

# +++ MEDIZIN-TELEGRAMM +++

## Hepatische Enzephalopathie früh behandeln

### L-Ornithin-L-Aspartat reduziert erhöhte Ammoniakwerte und die Mortalität

1. Dezember 2022 – Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine folgenschwere Komplikation chronischer Lebererkrankungen. Doch sie ist therapierbar und sollte deshalb so früh wie möglich diagnostiziert werden. Ein entscheidender Baustein der medikamentösen Therapie ist L-Ornithin-L-Aspartat (LOLA; Hepa-Merz®), das pathologisch erhöhte Ammoniakspiegel per dualem Wirkprinzip effektiv reduziert. In klinischen Studien konnte die signifikante Wirksamkeit von LOLA sowohl in der Akutbehandlung als auch in der Rezidivprophylaxe der HE nachgewiesen werden. Eine aktuelle placebokontrollierte Studie, präsentiert im Rahmen eines Symposiums der Merz Therapeutics GmbH auf dem diesjährigen Kongress für Viszeralmedizin (DGVS) in Hamburg, zeigte zudem auch eine signifikante Senkung der Mortalität. LOLA ist für die Behandlung der akuten und latenten HE zugelassen und erstattungsfähig.

Lebererkrankungen werden in ihrer Tragweite häufig unterschätzt. Allein die Leberzirrhose hat einen erheblichen Einfluss auf die Mortalitätsrate in Deutschland. Tritt sie als Komorbidität auf, etwa gemeinsam mit einer Atemwegserkrankung, kann sie die Mortalität sogar verdoppeln<sup>1</sup>. Zwischen 2005 und 2018 war die Zahl der Leberzirrhose-assoziierten Krankenhausaufnahmen stetig gestiegen. Insgesamt wurden 250 Millionen Hospitalisierungen wegen einer Leberzirrhose verzeichnet, erläuterte Professor Dr. Jonel Trebicka, Universitätsklinikum Münster. Alkohol nimmt auf der Liste der Ursachen noch den Spitzenplatz ein, während die Hepatitis C als Risikofaktor zunehmend seltener wird. Zunehmende Risikofaktoren für eine Leberzirrhose sind dagegen die NAFLD (nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen).

#### Minimale HE nicht übersehen

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine vielfach schwer verlaufende Komplikation der dekompensierten Leberzirrhose. Zur Einteilung der Schweregrade werden die West-Haven-Kriterien herangezogen, die die Bewusstseinslage sowie neuropsychiatrische, neurologische und motorische Symptome berücksichtigen. Dabei sollte sie möglichst frühzeitig erkannt werden, um früh intervenieren zu können. Eine diagnostische Herausforderung ist die minimale HE, die klinisch relevant, aber unauffällig ist, jedoch durch pathologische psychometrische Tests erkannt werden kann. „Dazu gehören der Zahlenverbindungstest und der Liniennachfahrttest“, erläuterte PD Dr. Anton Gillissen, Herz-Jesu Krankenhaus, Münster. Alternativ und ebenfalls einfach durchzuführen ist der „animal naming test“: Der Patient muss in einer Minute möglichst viele Tiernamen nennen. Mehr als 20 richtige Nennungen, weisen auf einen Normalbefund hin, weniger als zehn Tier-Nennungen weisen auf pathologische Auffälligkeiten hin. Gillissen wies darauf hin, dass bei Leberfibrose und Leberzirrhose früh an eine hepatische Enzephalopathie gedacht werden sollte, um die zur Verfügung stehenden Therapiestrategien frühestmöglich einsetzen zu können.

Denn: die HE ist eine behandelbare Komplikation der Lebererkrankung.

#### Therapie der HE: duales Wirkprinzip nutzen

Empfohlen wird bei HE eine medikamentöse Therapie, begleitet von einer Ernährungstherapie. Erreicht werden sollte dabei eine Energiezufuhr von täglich 30-35 kcal pro kgKG und eine tägliche Eiweißzufuhr von 1,2 bis 1,5 g/kgKG. Die früher empfohlene Proteinrestriktion soll wegen des erhöhten Sarkopenierisikos nicht mehr durchgeführt werden. Die medikamentöse Therapie stützt sich im Wesentlichen auf drei Wirkstoffe: Lactulose, Rifaximin und L-Ornithin-L-Aspartat (LOLA). Die Besonderheit von LOLA: Es senkt als einzige Substanz den pathologisch erhöhten Blutammoniakspiegel signifikant über ein duales Wirkprinzip der Ammoniakentgiftung: Zum einen aktiviert es den Harnstoffzyklus durch Bereitstellung der Substrate Ornithin und Aspartat. Zum anderen fördert es die Glutaminbildung und stimuliert die Entgiftung von Ammoniak über die Glutaminsynthese in Leber, Hirn und Muskulatur.

#### LOLA senkt Gesamtmortalität

Wie wirksam LOLA bei Patienten mit HE ist, zeigt eine aktuell in „Hepatology“ publizierte Studie<sup>2</sup>. In der prospektiven, doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie zur Akutbehandlung einer overtren HE bei zirrhotischen Patienten wurden 140 Patienten in den LOLA-Arm oder in den Placebo-Arm randomisiert. Patienten und Patientinnen erhielten Lactulose und Rifaximin, kombiniert mit entweder LOLA 30g/d i.v. innerhalb von 24 Stunden über fünf Tage oder Placebo. Die Patienten und Patientinnen

profitierten in hohem Maße von der Therapie mit LOLA. Bei einem signifikant höheren Anteil von Patienten kam es zu einer Auflösung der HE (n= 53 vs.35% p<0,001).

Zudem wurden signifikant höhere Raten der Verbesserung des HE-Grades mit LOLA erreicht (92,5% vs. 66%, p<0,001). Nach 28 Tagen Follow-up starben 11/67 (16,4%) Patienten im LOLA-Arm im Vergleich zu 28/67 (41,8%) Patienten im Placebo-Arm (p=0,001). „Die Kombination mit LOLA führte zu signifikant höheren Überlebensraten mit einem kumulativen Überleben von 83,6% gegenüber 58,2%“, erläuterte Gillissen. Der detaillierte Blick auf die Ergebnisse lässt folgendes Fazit zu: Die Kombination aus LOLA, Lactulose und Rifaximin führte bei zirrhotischen Patienten mit akuter HE Grad III-IV im Vergleich zu Placebo mit Lactulose und Rifaximin zu:

- signifikante Verbesserung des HE Schweregrades (92,5% vs. 66%)
- signifikant höheren Raten der Genesung der HE (79,1% vs. 52,2%)
- signifikant geringerer 28-Tage Mortalität (16,4% vs. 41,8%)
- signifikant effektiverer Reduktion des Ammoniakspiegels
- signifikant reduzierten Interleukin-6 und TNF- $\alpha$ - Spiegeln

(Abb. 1 “Veränderung des HE-Grades“)

(Abb. 2 „Kumulatives Überleben“)

### Auch in der Sekundärprophylaxe effektiv wirksam

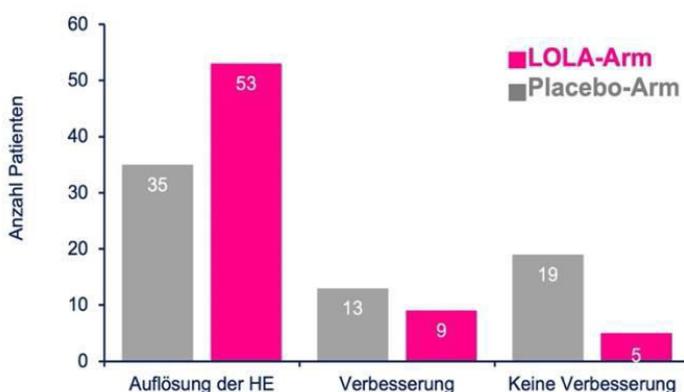
LOLA überzeugt auch in der Sekundärprophylaxe, wie eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie mit 150 Patienten mit Leberzirrhose zeigen konnte<sup>3</sup>. Die Patienten erhielten für sechs Monate entweder LOLA p.o. 6 g 3x täglich oder Placebo 3x täglich. Primärer Endpunkt war das erneute Auftreten einer HE. Unter LOLA p.o. 6g 3x d über sechs Monate konnte das Risiko eines HE-Rezidivs im Vergleich zu Placebo signifikant um 57% reduziert werden<sup>2</sup>.

(Abb. 3 „Signifikant geringeres Auftreten einer HE unter LOLA“)

### NASH: Ammoniak als Therapieansatz?

LOLA ist nicht nur wirksam in der Sekundärprävention und Therapie der hepatischen Enzephalopathie<sup>4</sup>. Es gibt vielmehr konkrete Hinweise, dass LOLA auch die Progression von NAFLD (non alcoholic fatty liver disease) und NASH (non alcoholic steatohepatitis) durch die Aktivierung der Ammoniakentgiftung günstig beeinflussen kann. Denn eine Hyperammonämie fördert die Progression der Leberfibrose und gilt deshalb als potenzielles Target in der Prävention und Therapie der NASH<sup>5</sup>. In klinischen Untersuchungen konnte LOLA neben den Triglyzeriden zudem die Leberenzyme verbessern<sup>6</sup>.

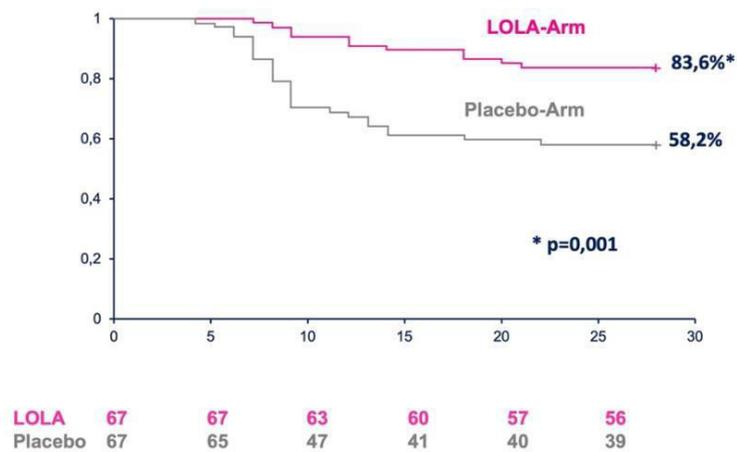
### Veränderung des HE-Grades



- ❖ Signifikant höherer Anteil von Patienten mit Auflösung der HE unter LOLA (n= 53 vs.35 p<0,001).
- ❖ Signifikant höhere Raten der Verbesserung des HE-Grades mit LOLA (92,5% vs. 66%, p<0,001)

Abb. 1 “Veränderung des HE-Grades”, modif. nach Jain A et al. Hepatology. 2022 May; 75(5):1194-1203

## Kumulatives Überleben

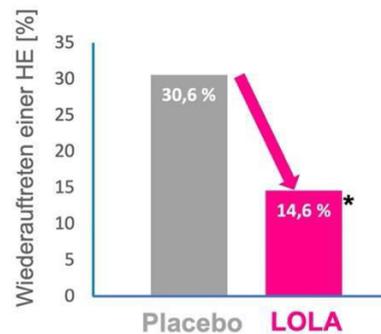
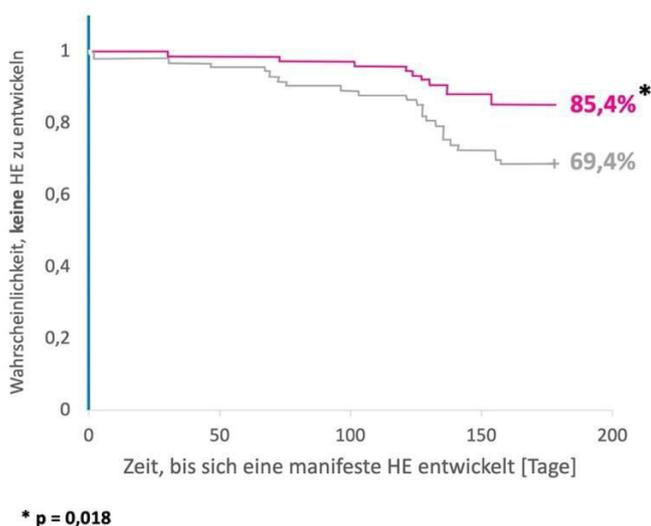


- ❖ Nach 28 Tagen Follow-up starben 11/67 (16,4%) Patienten im LOLA-Arm im Vergleich zu 28/67 (41,8%) Patienten im Placebo-Arm ( $p=0,001$ ).
- ❖ Die zusätzliche Gabe von LOLA führte zu signifikant höheren Überlebensraten.

Alle Patienten erhielten Lactulose und Rifaximin

Abb. 2 "Kumulatives Überleben", modif. nach Jain A et al. *Hepatology*. 2022 May; 75(5):1194-1203

## Kaplan-Meier-Analyse:



- ❖ Unter LOLA p.o. 6g 3x d über 6 Monate konnte das Risiko des Wiederauftretens einer HE im Vergleich zu Placebo signifikant um 57% reduziert werden.

Abb. 3 "Signifikant geringeres Auftreten einer HE unter LOLA", modif. nach Varakanahalli et al., *Eur J Gastro Hepatol* 2018; 30(8):951-958

## Literatur

1. Gu W. et al. Trends and the course of liver cirrhosis and its complication in Germany: Nationwide population-based study (2005 to 2018). *The Lancet* 2022; <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100240>.
2. Jain A. et al. L-ornithine L-aspartate in acute treatment of severe hepatic encephalopathy : A double-blind randomized controlled trial. *Hepatology*. 2022 May; 75(5):1194-1203. <https://doi.org/10.1002/hep.32255>.
3. Varakanahalli S. et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis of liver: a double-blind randomized controlled trial of L-ornithine L-aspartate versus placebo. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30 (8): 951–958.
4. Butterworth RF, McPhail M. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) for Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Results of Randomized Controlled Trials and Meta-Analyses. *Drugs* 2019; 79 (Suppl 1): S31–S37.
5. Thomsen K.L. Ammonia: A novel target for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Medical Hypotheses* 2018; <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.02.010>.
6. Butterworth R.F. & Canbay A. Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis* 2018; <https://doi.org/10.1159/000491429>.

## Quelle:

Merz Therapeutics GmbH - Frankfurt am Main, Oktober 2022.

**+++ MEDIZIN-TELEGRAMM +++**