

L-Ornithin-L-Aspartat auch in Kombination überlegen wirksam

Eine aktuelle, in Hepatology publizierte, randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie zeigt erstmalig die Wirkung einer kombinierten Gabe von L-Ornithin-L-Aspartat i.v. (LOLA, Hepa-Merz®) mit Lactulose und Rifaximin bei Patienten mit Leberzirrhose und hepatische Enzephalopathie (HE) Grad III–IV [1].

Die HE zählt zu den häufigsten und schwerwiegenden Komplikationen der Leberzirrhose. Durch die eingeschränkte Elimination des neurotoxischen Ammoniaks (NH₃) mit Auftreten einer Hyperammonämie kommt es schließlich zur Ausbildung einer HE und den damit einhergehenden neurologischen Symptomen, die von subklinischen Erscheinungen (minimale HE) bis zum hepatischen Koma (Grad IV nach West Haven) reichen. Die Therapie konzentriert sich neben der Identifikation und Beseitigung von auslösenden Faktoren auf eine Reduktion der Ammoniakbelastung zur Verbesserung der HE-Symptomatik. Dabei werden zwei therapeutische Ansätze verfolgt: Lactulose oder schwer resorbierbare Antibiotika (z. B. Rifaximin) verringern die enterale Resorption von Ammoniak. L-Ornithin-L-Aspartat hingegen aktiviert die systemische Entgiftung von Ammoniak in der Leber durch Stimulation der Harnstoff- und Glutaminsynthese [2] und senkt somit über diesen dualen Wirkansatz signifikant den Blutammoniakspiegel [3]. Die Wirksamkeit von LOLA ist umfassend für die orale (Granulat) und parenterale Gabe (Infusionslösungskonzentrat) sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombination mit Lactulose belegt [3,4].

Erste Studie zu kombinierter Gabe von LOLA i.v. mit Lactulose und Rifaximin

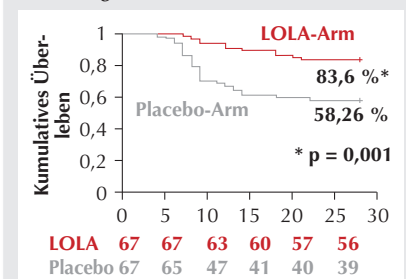
In einer aktuellen Studie wurde nun erstmalig die Wirkung einer kombinierten Gabe von LOLA i.v. mit Lactulose und Rifaximin untersucht [1]. In diese randomisierte placebokontrollierte Doppelblind-Studie wurden 140 Patienten (18–70 Jahre) mit Leberzirrhose und akuter HE (Grad III–IV) eingeschlossen. Die Patienten der Kombinationsgruppe (n = 70) erhielten über 5 Tage LOLA i.v.

(6×5 g/d), Lactulose und Rifaximin, die Patienten der Kontrollgruppe (n = 70) die Vergleichstherapie (Lactulose und Rifaximin) plus Placebo. Im Ergebnis führte die Kombination mit LOLA i.v. zu signifikanten Verbesserungen des klinischen Bildes: 92,5 % aller Patienten in der Verumgruppe (vs. 66 % der Kontrollgruppe) zeigten nach 5 Tagen entweder eine Verbesserung der HE um mindestens zwei Schweregrade oder ein vollständiges Abklingen. [1]. Neben einer Verbesserung der Symptomatik konnte durch die LOLA-Infusionen auch die Mortalität signifikant gesenkt werden: In der Verumgruppe starben innerhalb der 28-tägigen Nachbeobachtung signifikant weniger Patienten (16,4 % vs. 41,8 %; p = 0,001) und die mittlere Überlebensrate war höher als in der Vergleichsgruppe (p = 0,001). Darüber hinaus wurden auch positive Effekte auf labormedizinische Parameter beobachtet: LOLA senkte nicht nur die Blutammoniakspiegel signifikant (Tag 5: 47,57 ± 8,68 vs. 62,73 ± 14,90 µmol/L, p < 0,001), sondern auch Entzündungsmarker wie Interleukin-6 und Tumor-Nekrose-Faktor-α (p < 0,05) [1].

LOLA in der Sekundärprophylaxe der HE

Nach erfolgreicher stationärer Behandlung mit LOLA i.v. über 5 Tage steht LOLA Granulat für die Sekundärprophylaxe zur Verfügung. Denn das Wiederauftreten einer HE ist mit einer schlechten Prognose verbunden und sollte vermieden werden. Für die Weiterbehandlung nach einer HE-Episode liegen Daten aus einer doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Studie vor [5], die den Einsatz der oralen LOLA-Darreichungsform als Granulat für Patienten mit Leberzirrhose nach Entlassung aus der Klinik unterstützen. Unter LOLA-Gabe p. o. in der Dosierung 3×6 g/d konnte das Risiko des erneuten Auftretens einer HE im Vergleich zu Placebo nach sechs Monaten signifikant um 57 % versus der Placebogruppe gesenkt werden. Zudem verbesserte sich die krankheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels Sickness Impact Profile (SIP-Score) gegenüber Placebo signifikant [5].

Abbildung 1



Mortalität und Gesamtüberleben.

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.

Mod. nach Jain A et al: Hepatology 2021; 00:1–10. <https://doi.org/10.1002/hep.32255>

Fazit

Als Leber-spezifischer Therapieansatz ist L-Ornithin-L-Aspartat (Hepa-Merz®) das einzige zugelassene HE-Medikament, welches den neurotoxischen Ammoniak über die duale Wirkweise in der Leber entgiftet. In der jüngsten Studie führte die Therapie mit LOLA i.v. zu einer Verbesserung des HE-Schweregrades, einer Senkung des NH₃-Spiegels und der Entzündungsmarker IL-6 und TFN-α sowie zur Reduktion der Mortalität [1]. Die LOLA-Therapie in der Behandlung der HE als Monotherapie und in Kombination ist signifikant wirksam und bietet Betroffenen die Chance auf ein besseres Überleben mit mehr Lebensqualität [1–5].

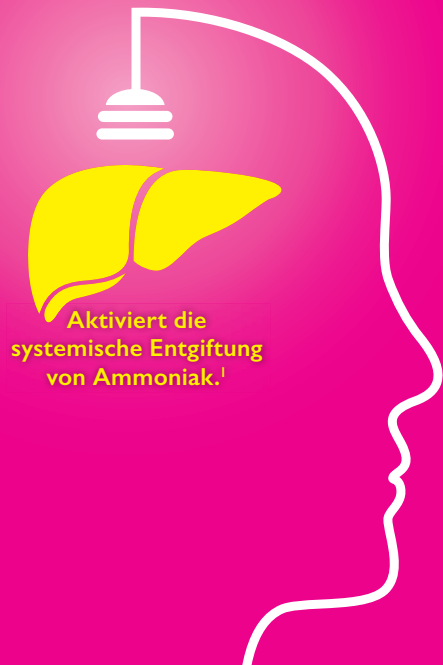
Literatur

1. Jain A, et al: Hepatology 2021; doi: 10.1002/hep.32255.
2. Kircheis G, et al: Hepatology 1997;25:1351–1360.
3. Butterworth RF, McPhail MJW Drugs: 2019;79(Suppl 1): 31–37
4. Sidhu S, et al: Hepatology 2018;67(2):700–710.
5. Varakanahalli S, et al: Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018 Aug;30(8):951–958.

Nach Informationen der Firma Merz Therapeutics GmbH.

Hepatische Enzephalopathie

HELLE KÖPFE NEHMEN HEPA-MERZ®



Aktiviert die
systemische Entgiftung
von Ammoniak.¹

Rechtzeitig therapieren für Langzeiteffekte

- ✓ Nachgewiesene Wirksamkeit auch in der Sekundärprophylaxe^{2,3}
- ✓ Bewährt in der oralen Dosierung 3 x 6 g/d^{2,3}
- ✓ Erstattungsfähig⁴

¹ L-Ornithin-L-Aspartat fördert die Entgiftung von Ammoniak durch Stimulation der gestörten Harnstoff- und Glutaminsynthese. Siehe: Kircheis G et al. Hepatology 1997;25:13-1360. ² Varakanahalli S et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018;30:951-8. ³ Butterworth RF u. McPhail MJW, Drugs 2019; 79(Suppl 1):S31-7. ⁴ Arzneimittel-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses, Abschnitt F, Anlage I, Stand: 15. April 2021.

Hepa-Merz® Granulat 3000, Hepa-Merz® Granulat 6000, Hepa-Merz® Infusionslösungs-Konzentrat. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 1 Beutel mit 5 g (10 g) Granulat enth. 3,0 g (6,0 g) Ornithinaspartat; 1 Ampulle mit 10 ml enth. 5,0 g Ornithinaspartat. **Sonstige Bestandteile:** Hepa-Merz® Granulat 3000 / Hepa-Merz® Granulat 6000: Citronensäure, Saccharin-Natrium, Natriumcyclamat, Povidon 25, Fructose, Aromastoffe, Gelborange S (E 110) Hinweis f. Diabetiker: Ein Beutel Hepa-Merz® Granulat 3000/6000 enth. 1,13 g Fructose (entspr. ca. 0,11 Broteinheiten (BE)) / 2,26 g Fructose (entspr. ca. 0,22 Broteinheiten (BE)). **Hepa-Merz® Infusionslösungs-Konzentrat:** Wasser f. Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Latente und manifeste hepatische Enzephalopathie. **Gegenanzeigen:** Hepa-Merz® Granulat 3000 / Hepa-Merz® Granulat 6000 / Hepa-Merz® Infusionslösungs-Konzentrat: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ornithinaspartat, oder einen der sonstigen Bestandteile. Absolut: Niereninsuffizienz. Als Richtwert kann ein Serumkreatininwert über 3 mg / 100 ml gelten. Relativ: Es liegen keine klinischen Daten zur Einnahme/Anwendung bei Kindern und in der Schwangerschaft vor. Ornithinaspartat wurde nur unzureichend in tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität untersucht. Die Anwendung dieser Arzneimittel in der Schwangerschaft sollte daher vermieden werden. Wird dennoch eine Behandlung für notwendig erachtet, sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Es ist nicht bekannt, ob Ornithinaspartat in die Muttermilch übergeht. Eine Anwendung dieser Arzneimittel sollte daher in der Stillzeit vermieden werden. **Nebenwirkungen:** Hepa-Merz® Granulat 3000, Hepa-Merz® Granulat 6000: Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$): Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen, Flatulenz, Diarrhoe. Sehr selten ($< 1/10.000$): Gliederschmerzen. Diese Nebenwirkungen sind jedoch im Allgemeinen vorübergehend und erfordern kein Absetzen des Arzneimittels. Gelborange S (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen. **Hepa-Merz® Infusionslösungs-Konzentrat:** Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$): Übelkeit. Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$): Erbrechen. Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion. Die gastrointestinalen Symptome sind im Allgemeinen vorübergehend und erfordern kein Absetzen des Arzneimittels, sondern verschwinden bei Dosisreduktion bzw. Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit wieder. **Warnhinweise:** Hepa-Merz® Granulat 3000 / Hepa-Merz® Granulat 6000: Diese Arzneimittel enth. Fructose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten diese Arzneimittel nicht einnehmen. **Sonstige Hinweise:** Hepa-Merz® Granulat 3000 / Hepa-Merz® Granulat 6000, Hepa-Merz® Infusionslösungs-Konzentrat: Bedingt durch die Erkrankung können auch unter der Therapie mit diesen Arzneimitteln die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. **Hepa-Merz® Infusionslösungs-Konzentrat zusätzlich:** Hepa-Merz® Infusionslösungs-Konzentrat ist mit den üblichen Infusionsgrundlagen mischbar. Bislang sind keine Auffälligkeiten bei der Mischbarkeit aufgetreten. Dennoch sollte das Mischen mit der Infusionsgrundlage erst unmittelbar vor der Anwendung erfolgen. Bei hohen Dosen soll der Harnstoffspiegel im Serum und Urin kontrolliert werden. Bei erheblich eingeschränkter Leberfunktion muss zur Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen die Infusionsgeschwindigkeit individuell angepasst werden. Hepa-Merz® Infusionslösungs-Konzentrat darf nicht intraarteriell verabreicht werden. Stand Februar 2015. Zulassungsinhaber: Merz Pharmaceuticals GmbH, 60048 Frankfurt. Merz Therapeutics GmbH, Eckenheimer Landstr. 100, 60318 Frankfurt.

Hepa-Merz®
L-Ornithin-L-Aspartat