

Rifaximin a hepaticus encephalopathia kezelésében

Multicentrikus tanulmány

Szalay Ferenc, Telegdy László, Szeli Dóra, Csák Tímea, Folhoffer Anikó, Horváth Andrea, Abonyi Margit, Szabó Olga, Rédei Csaba, Nemesánszky Elemér

BEVEZETÉS – A hepaticus encephalopathia a máj elégtelen működéséhez vagy a portalis keringés zavarához társuló, pszichés, neurológiai és neuromuscularis zavarokkal járó tünetegyüttes. A rifaximin nem felszívódó, széles spektrumú antibiotikum, az irodalom szerint alkalmas a hepaticus encephalopathia tüneteinek kezelésére. A rifaximin hatékonyságát és biztonságosságát vizsgáltuk I., II. és III. fokú hepaticus encephalopathiában szenvedő magyarországi cirrhotikus betegek körében.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK – A vizsgálatba 49 (25 férfi/24 nő), I., II. és III. stádiumú hepaticus encephalopathiás beteget vontunk be. A betegek naponta 1200 mg rifaximint kaptak három részletben, tableta (200 mg) formájában, hét napon keresztül. Az encephalopathia súlyosságát a hepaticus encephalopathia indexszel (HEi) jellemeztük: ez öt paraméter – elmeállapot, flapping tremor, vérammónia-szint, számösszekötési próba, kritikus fényfelvillanási frekvencia (CFF) – alapján számított érték. A kezelés előtti és utáni hepaticus encephalopathia indexet hasonlítottuk össze.

EREDMÉNYEK – A vizsgálatot 46 beteg esetében fejeztük be. Két esetben májkóma okozta exitus, egy esetben gastrointestinalis vérzés miatt kellett a kezelést abbahagyni. A plazmaammónia-szint a kezelés előtti $103,7 \pm 46,4 \mu\text{mol/l}$ -ről $67,7 \pm 32,3 \mu\text{mol/l}$ -re csökkent ($p=0,007$). A hepaticus encephalopathia index 39 (85%) betegnél javult, négy (9%) betegnél romlott, háromnál (6%) nem változott. A kezelés során a Child B és a Child C stádiumban lévő betegek indexértéke egyaránt javult ($p<0,001$). Egy beteg hányingerről, kettő beteg pedig hasmenésről számolt be, de egyik esemény sem indokolta a kezelés felfüggesztését. Klinikailag jelentős mellékhatást nem észleltünk.

KÖVETKEZTETÉS – A rifaximin hatékony és biztonságosan alkalmazható gyógyszer a hepaticus encephalopathia kezelésére májcirrhotikus betegeknek.

hepaticus encephalopathia, májcirrhosis, antibiotikum, ammónia, hepaticus encephalopathia index

RIFAXIMIN IN THE TREATMENT OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY – A MULTICENTRIC STUDY

INTRODUCTION – Hepatic encephalopathy is a well-known neuropsychiatric syndrome occurring in patients with either acute or chronic liver diseases. Rifaximin, a non-absorbable antibiotic is accepted for the treatment of hepatic encephalopathy. Our aim was to investigate the efficacy and the safety of rifaximin in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy in Hungary.

PATIENTS AND METHODS – 49 patients (25 male and 24 female) with hepatic encephalopathy stage I, II. and III. were involved into the study. Patients were treated with rifaximin for seven days. The daily dose was $3 \times 400 \text{ mg}$ in tablets. The severity of hepatic encephalopathy was characterised by hepatic encephalopathy index (HEi) calculated as a score of five parameters; mental state, asterixis, ammonia level, number connection test and critical flicker frequency. Pretreatment and posttreatment HEi were compared.

RESULTS – The study was completed in 46 patients. The treatment was suspended in 2 patients who died in liver failure and in one because of oesophageal variceal bleeding. The plasma ammonia level decreased from $103.7 \pm 46.4 \mu\text{mol/L}$ to $67.7 \pm 32.3 \mu\text{mol/L}$ ($p=0,007$) during the treatment. The hepatic encephalopathy index improved in 39 (85%) patients, worsened in 4 (9%) and no change was observed in 3 cases (6%). Improvement was observed in patients both with Child B and Child C stages. Loose stool in two patients and nausea in one patient were the only registered side effects. No severe adverse event related to the study medication was observed.

CONCLUSIONS – Rifaximin is an effective and safe medicine for the treatment of hepatic encephalopathy.

hepatic encephalopathy, liver cirrhosis, antibiotic, ammonia, hepatic encephalopathy index

dr. Szalay Ferenc (levelező szerző/correspondent), dr. Csák Tímea, dr. Folhoffer Anikó, dr. Horváth Andrea, dr. Abonyi Margit: Semmelweis Egyetem, I. Számú Belgyógyászati Klinika, Budapest/Semmelweis University, Faculty of Medicine, 1st Department of Internal Medicine, H-1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/A. E-mail: szalay@bel1.sote.hu

dr. Telegdy László, dr. Szabó Olga: Szent László Kórház, Budapest/Saint Laszlo Hospital, Budapest
dr. Szeli Dóra, dr. Rédei Csaba, dr. Nemesánszky Elemér: Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest/Polyclinic of the Hospitaller Brothers of St. John of God, Budapest

Érkezett: 2004. március 10. Elfogadva: 2004. április 27.

A hepaticus encephalopathia (HE) akut vagy krónikus májbetegségekben előforduló neuropszichiátriai szindróma; zavartsággal, személyiségváltozásokkal, az intellektuális kapacitás csökkenésével, magas ammóniaszinttel, megváltozott neuromuscularis aktivitással és elektroencefalográfiai eltérésekkel jár (1). A magas ammóniaszint fontos szerepet játszik a hepaticus encephalopathia kialakulásában (2, 3). Mivel az ammónia főként a belekben lévő aerob és anaerob baktériumok hatására képződik a nitrogéntartalmú bomlástermékekből (4), a terápia egyik eszköze a bélflóra megváltoztatása nem felszívódó diszacharidokkal (laktulóz, laktitol) vagy antibiotikummal. A neomycint oto- és nephrotoxicus mellékhatása miatt már nem alkalmazzák. A hepaticus encephalopathia kezelésében új lehetőséget nyitott a ma már hazánkban is hozzáférhető rifaximin-terápia.

A rifaximin a bélből fel nem szívódó rifamycin-származék; mind in vivo, mind in vitro hatékonynak bizonyult az aerob, anaerob, a Gram-pozitív és a Gram-negatív baktériumok ellen (5–7). A bakteriális RNS gátlásával fejt ki hatását, irreverzibilisen kötődik a DNS-dependens RNS-polimerázhoz (8). A többi rifamycinszármazékkal összehasonlítva, a rifaximin gyakorlatilag nem szívódik fel a bélből, ezért ott magas koncentrációban és a székletben aktív formában, magas koncentrációban (8000 µg/g) van jelen (9). A felszívódás még tíznapos adagolás után is jelentéktelen, a gyógyszer a tápcsatornában marad, a terápia abbahagyását követően a széklettel 5–6 napon belül kiürül. A vizelettel és az epével minimális mértékben választódik ki. A gyulladásszerű bélbetegségekben előforduló hámsérülés sem fokozza a rifaximin abszorpcióját (10).

Számos nemzetközi tanulmányban bizonyították a rifaximin hatékonyságát hepaticus encephalopathiában (11–18). Célunk a rifaximin hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata volt májcirrhosisos társuló hepaticus encephalopathiában, magyarországi betegek körében.

Betegek és módszerek

2003. szeptember és 2004. január között 49 (25 férfi/24 nő, átlagéletkor: 51,5 év, 24–74 év) májcirrhosisban szenvedő, I., II. és III. fokú hepaticus encephalopathiában szenvedő beteget vontunk be a vizsgálatba. A betegek a Semmelweis Egyetem I. Számú Belgyógyászati Klinikájára, a Szent László Kórházba és a Budai Irgalmasrendi Kórház belgyógyászati-gasztroenterológiai osztályára kerültek felvételre, és a vizsgálat idején folyamatosan az intézményben feküdtek. A Child–Pugh-féle osztályozás szerint 16 beteget a B, 33 beteget a C stádiumba soroltunk. A cirrhosis etiológiája 34 betegnél az alkohol, négy főnél hepatitis C-fertőzés, négy személynél hepatitis B-infekció, kettnél autoimmun hepatitis, háromnál cryptogen és egy-egy esetben szekunder bilieris cirrhosis és Budd–Chiari-szindróma volt.

A CHILD–POUGH-FÉLE BESOROLÁS			
Paraméter	Pontszám		
	1	2	3
Ascites	nincs	enyhe	közepes-súlyos
Encephalopathia	nincs	enyhe-közepes	közepes-súlyos
Szérumbilirubin-szint (mg/dl)	<2,0	2–3	>3,0
Szérumalbumin-szint (g/dl)	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Protrombinidő (a megnyúlás ideje másodpercben)	1–3	4–6	>6,0
Teljes pontszám:	Child–Pugh-féle osztály:		
5–6	A		
7–9	B		
10–15	C		

A hepaticus encephalopathia diagnózisát és stádiumait a klinikai tünetek, a pszichometriai vizsgálatok és a kritikus fényfelvillanási frekvencia (CFF) eredményei alapján mondtuk ki, súlyosságának értékelésére a Conn által leírt hepaticus encephalopathia indexet (HE-index) alkalmaztuk (19).

A vizsgálatot a regionális etikai bizottság engedélyével végeztük, a betegek vagy hozzátartozóik a megfelelő tájékoztatás után beleegyező nyilatkozatot írtak alá.

Kizárási kritériumként a következők szerepeltek: 24 órával korábban fennálló gastrointestinalis vérzés, akut májelégtelenség, egyéb központi idegrendszeri betegség, terhesség, szoptatás, a rifamycin antibiotikummal szembeni érzékenység, a vizsgálatot megelőző hét napon – illetve a vizsgálat – folyamán más antibiotikummal végzett kezelés, egyéb, a hepaticus encephalopathia kezelésében alkalmazott gyógyszerek szedése a vizsgálatot megelőző hét napon belül, illetve a vizsgálat folyamán; encephalopathogenicus gyógyszerekkel folytatott kezelés, a kooperáció hiánya.

A betegek felvételük után részletes fizikális, neurológiai, pszichometriai vizsgálatokon estek át. A hepaticus encephalopathia index számolásához vizsgáltuk az elmeállapotot, a kritikus fényfelvillanási frekvenciát szemészeti vizsgálatokkal, a számösszekötési próbát (az 1–25-ig történő összekötés idejét, a hibapontokkal korrigálva), az asterixist (flapping tremort, 0–4. fokozat) és a vérammóniaszintet. A kritikus fényfelvillanási frekvencia a nemzetközi irodalomban elfogadott módon azt a frekvenciát jelenti, amelynél a beteg a 60 Hz-ről fokozatosan csökkenő fényfelvillanásokat már nem folyamatos pontként, hanem különálló felvillanásként észleli (20) (1. táblázat).

A betegek hét napig 3×400 mg rifaximint kaptak tableta formájában.

1. TÁBLÁZAT

A hepaticus encephalopathia index számolása

1. Az <i>elmeállapot</i> eredménye (0-tól 4-ig osztályozva), háromszor súlyozva	
0. fokozat	nincsen eltérés
1. fokozat	pillanatnyi tudatkihagyás, eufória, nyugtalanság
2. fokozat	letargia és időszakos dezorientáció, egyértelmű személyiségváltozás, nem megfelelő viselkedés
3. fokozat	álmosságtól a félkábult tudatállapotig; az ingerekre válaszol, zavarodottság, dezorientáció, bizarr viselkedés
4. fokozat	kóma vagy az elmeállapot vizsgálatának ellehetetlenülése
2. A <i>fényfelvillanási frekvencia teszt</i> eredménye (0-tól 4-ig osztályozva), egyszer súlyozva	
0. fokozat	44–39 Hz
1. fokozat	38–37 Hz
2. fokozat	36–34 Hz
3. fokozat	35–33 Hz
4. fokozat	<33 Hz
3. A <i>számösszekötési próba</i> eredménye (0-tól 4-ig osztályozva), egyszer súlyozva	
0. fokozat	<30 s
1. fokozat	31–50 s
2. fokozat	51–80 s
3. fokozat	81–120 s
4. fokozat	>120 s
4. <i>Asterixis</i> (0-tól 4-ig osztályozva), egyszer súlyozva	
0. fokozat	hiányzik
1. fokozat	ritka
2. fokozat	esetenként észlelhető
3. fokozat	gyakori
4. fokozat	szinte folyamatos
5. <i>Vérammóniaszint</i> (az eredmény 0-tól 4-ig osztályozva), egyszer súlyozva	
0. fokozat	<55 $\mu\text{mol/l}$
1. fokozat	56–90 $\mu\text{mol/l}$
2. fokozat	91–120 $\mu\text{mol/l}$
3. fokozat	121–250 $\mu\text{mol/l}$
4. fokozat	>151 $\mu\text{mol/l}$
HE-index = $\frac{\text{összesített pontszám} \times 100}{28}$	

Az 1., 5. és 7. napon történt vérvétel. A plazma ammóniaszintje mellett vizsgáltuk a teljes vérképet, a máj- és a vesefunkcióra utaló paramétereket (szérumbilirubin-szint, ALP, GOT, GPT, GGT, kreatininszint, karbamid). Ismételt elvégeztük a számösszekötési próbát, ellenőriztük az asterixis változását és a CFF-et. Rendszeresen ellenőriztük az esetleges mellékhatásokat, ezeket külön adatlapon rögzítettük. A kezelés előtti és utáni értékek statisztikai összehasonlítását Student-féle egymintás, párosított t-próbával végeztük.

Eredmények

A vizsgálatot 46 beteg fejezte be. A hepaticus encephalopathia index 39 beteg esetében javult (85%) [24 főnél 20%-kal vagy nagyobb mértékben javult (52%)], négy betegnél romlott (9%) és három beteg esetében (6%) változatlan maradt (1. ábra). A vér ammóniaszintje az első napon $103,7 \pm 46,4 \mu\text{mol/l}$ volt, ez a hetedik napra $67,7 \pm 32,4 \mu\text{mol/l}$ -re csökkent ($p=0,007$). Két beteg a vizsgálat közben fokozatosan mélyülő májkóma következtében meghalt; egy beteg esetében gastrointestinalis vérzés miatt kellett abbahagyni a vizsgálatot. A kezelés első napján a Child–Pugh szerinti C stádiumú betegek HE-indexe $52,5 \pm 19,7\%$ volt, ez a hetedik napra $34,9 \pm 22,4\%$ -ra csökkent ($p<0,001$). Hasonló javulást tapasztaltunk a Child–Pugh szerinti B stádiumú betegek esetében: a HE-index az első napon $45,9 \pm 19,8\%$, a hetedik napon $24,9 \pm 18\%$ volt ($p<0,001$). A Child–Pugh szerinti C és B stádiumú betegeknél nem mutatkozott különbség a HE-index javulásának mértékében (2. ábra). Egy beteg a szembetegsége miatt nem tudta végrehajtani a vizuális teszteket, ezért az ő esetében módosított HE-indexet számoltunk. Egy beteg tapasztalt hányingert, két beteg pedig hasmenésről számolt be; egyik esemény sem indokolta a kezelés felfüggesztését. Klinikailag számottevő mellékhatást egy esetben sem észleltünk.

A hepaticus encephalopathia kezelésében mindinkább bizonyított a nem felszívódó antibiotikumok hatékonysága.

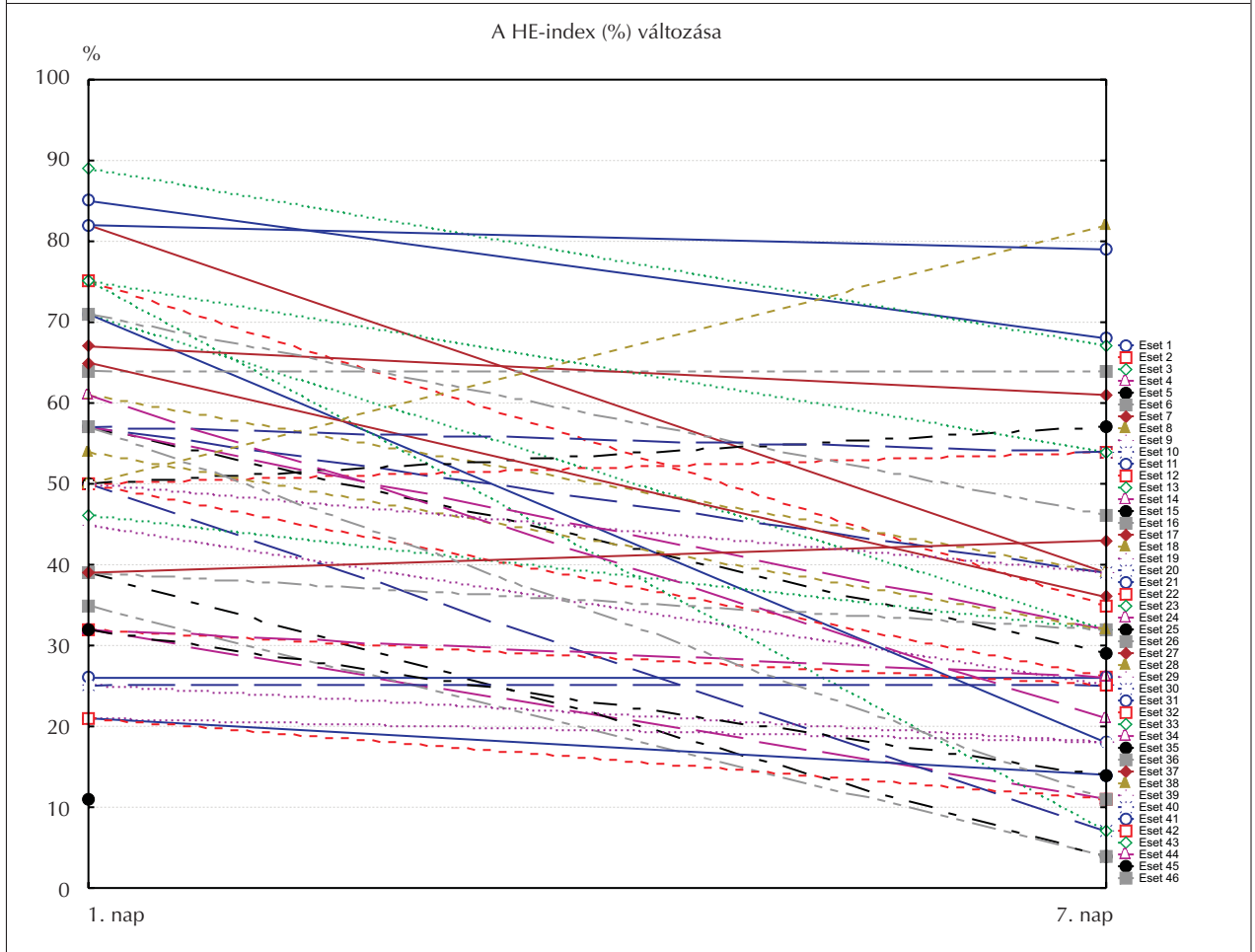
Megbeszélés

A portosystemás encephalopathia (PSE) megelőzésére és kezelésére használt neomycint mint nem felszívódó antibiotikumot ototoxikus és nephrotoxicus mellékhatás miatt kivonták a forgalomból. Új gyógyszerként – a nemzetközi tanulmányok szerint a PSE kezelésére eredményesen alkalmazható – rifaximin került forgalomba. A mi vizsgálataink eredménye összhangban áll a nemzetközi tapasztalatokkal, bár a vizsgálat nyílt, ön-kontrollos jellege a következtetések értékelésében bizonyos korlátot jelentett.

Több munkacsoport végzett összehasonlító vizsgálatokat, amelyben a rifaximin hatását hasonlították össze hepaticus encephalopathiás betegeknél a neomycinnel, a paromomycinnel (11) és a laktulózzal (14). Valamennyi tanulmány klinikai javulást és az ammóniaszint csökkenését igazolta. Williams és munkatársai szerint a rifaximin hatásos; bizonyították azt is, hogy a szer felszívódása igen csekély, a szájon át adott dózis maximum 0,32%-a választódik ki a vizelettel. Az általuk végzett tanulmány szerint a napi 1200 mg-os dózis a legoptimálisabb a hepaticus encephalopathia kezelésére (17). Mi is ezt a dózist alkalmaztuk. Buccì és munkatársai szerint a betegek jobban tolerálták a rifaximint, mint a laktulózt, és gyorsabbnak találták a hatás

1. ÁBRA

A hepaticus encephalopathia index (HEi, %) portosystemás encephalopathiás betegeknél (n=46), a rifaximinkezelés előtt és után



kifejlődését (14). Mas és munkatársai az EEG javulását is megfigyelték rifaximinkezelés során (18).

A hepaticus encephalopathia terápiájában a nem felszívódó diszacharidok mellett ma már a világon egyre elterjedtebbek a nem felszívódó antibiotikumok. Az első ilyen szer a neomycin volt, ezt oto- és nephrotoxicus mellékhatása miatt ma már nem alkalmazzák. A

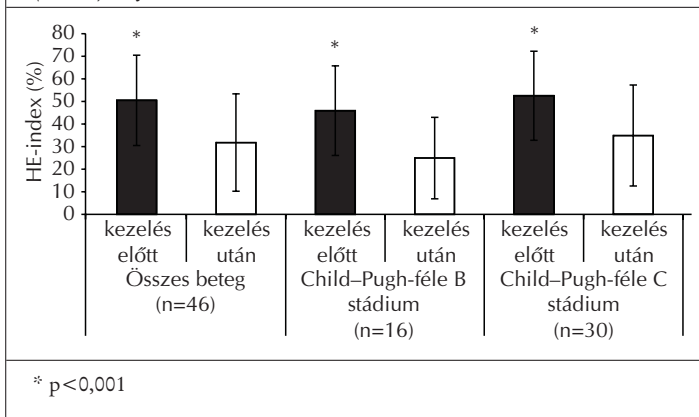
hepaticus encephalopathia kezelésében a fehérjebevitel megszorítása, a nem abszorbeálható diszacharidok, a tisztító beöntések, a nátrium-benzoát, az arginin- és ornitinkezelés (21) mellett mindinkább bizonyított a nem felszívódó antibiotikumok hatékonysága.

A rifaximin egy rifampicinszármazék; a korábban ismertetett kedvező farmakokinetikai tulajdonsága miatt külföldön már hosszú ideje szélesebb körben alkalmazzák nemcsak portális encephalopathiában, hanem egyéb kórképekben is, mint: gastroenteritis, diverticulitis, elektív colorectalis műtétek előkészítése, vékonybél bakteriális túlnövekedési szindróma és a fokozott bélgáztermeléssel járó szindrómák.

Az általunk végzett tanulmány megerősíti a nemzetközi eredményeket. Portosystemás encephalopathiában hét napon át napi 1200 mg dózisban adott rifaximinkezelés során a betegek 85%-ánál javult a HE-index. Az ammóniaszint a kezelés során a kiindulási értékhez képest jelentősen csökkent, a Child-Pugh szerinti B és C stádiumú betegeknél egyaránt. A betegek jól tolerálták a gyógyszert; klinikailag számottevő mellékhatást, a külföldi tapasztalatokkal egyezően, mi sem észleltünk. Tapasztalatunk szerint a rifaximin hatékony és biztonságosan használható antibiotikum a hepaticus encephalopathia kezelésében.

2. ÁBRA

A hepaticus encephalopathia index (HEi, %) átlagértékei (±SD), rifaximinkezelés előtt és után



IRODALOM

1. Conn HO. The hepatic encephalopathies. In: Conn HO, Bircher J (eds). Hepatic encephalopathy: management with lactulose and related carbohydrates, East Lansing. MI: Medi-Ed Press, East Lansing 1988. p. 3-14.
2. Butterworth RE, Gigione JF, Michaud CD, Lavole J, Layrargues GP. Ammonia: key factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Neurochem Pathol* 1987;6:1-12.
3. Ferenci P, Csomós G. A hepatikus encephalopathia szindróma. *Orv Hetil* 1993;134:339-44.
4. Soeters PB, van Leuwen PAM, van Berlo CLH. Nitrogen metabolism in the gut. In: Conn HO, Bircher J (editors). Hepatic encephalopathy: management with lactulose and related carbohydrates. East Lansing. MI: Medi-Ed Press, East Lansing 1988. p. 31-9.
5. Venturini AP, Marchi E. In vitro and in vivo evaluation of L/105, a new topical intestinal rifamycin. *Chemoterapia* 1986;5:257-62.
6. Hoover WW, Gerlach EH, Hoban DJ, Eliopoulous GM, Pfaller MA, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of rifaximin, a new topical rifamycin derivate. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993;16:111-8.
7. Gillis JC, Brogden RN. Rifaximin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics, properties and therapeutic potential in conditions mediated by gastrointestinal bacteria. *Drugs* 1995;49:467-84.
8. Gillis JC, Brogden RN. Rifaximin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in conditions mediated by gastrointestinal bacteria. *Drugs* 1995;49:467-84.
9. Descombe JJ, Dubourg D, Picard M, Palzzinin E. Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res* 1994;14:51-6.
10. Gionchetti P, Rizello F, Venturi A, Ugolini F, Rossi M, Brigidi P, et al. Riview-antibiotic treatment in inflammatory bowel disease: rifaximin, a new approach. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1999;3:27-30.
11. Testa R, Eftimaidi C, Sukkar GS, De Leo C, Rovida S, Schito GC, et al. A non-absorbable rifamycin for the treatment of hepatic encephalopathy. *Drugs Exp Clin Res* 1985;11:387-92.
12. Di Piazza S, Gabriella Filipazzo M, Valenza LM, Morello S, Pastore L, Conti A, et al. Rifaximine versus neomycin in the treatment of portosystemic encephalopathy. *Ital J Gastroenterol* 1991;23:403-7.
13. Pedretti G, Calzetti C, Missale G, Fiaccadori F. Rifaximin versus neomycin on hyperammoniemia in chronic portal systemic encephalopathy of cirrhosis. A double-blind, randomised trial. *Ital J Gastroenterol* 1991;23:175-8.
14. Bucci L, Palmieri GC. Double-blind, double dummy comparison between treatment with rifaximin and lactulose in patients with medium to severe degree of hepatic encephalopathy. *Curr Med Res Opin* 1993;13:109-18.
15. Puxeddu A, Quartini M, Masimetti A, Ferrieri A. Rifaximin in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. *Curr Med Res Opin* 1995;13:278-81.
16. Miglio F, Valpiani D, Rossellini SR, Ferrieri A. Rifaximin, a non-absorbable rifamycin, for the treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind, randomised trial. *Curr Med Res Opin* 1997;13:593-601.
17. Williams R, James OFW, Warnes TW, Morgan MY. Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: a double-blind, randomised, dose finding multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:203-8.
18. Mas A, Rodes J, Sunyer L, Rodrigo L, Planas R, Vargas V, et al. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomised, double-blind, double dummy, controlled clinical trial. *J Hepatol* 2003;38:51-8.
19. Conn HO, Leevy CM, Vhlacevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WB, Seeff, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double-blind controlled trial. *Gastroenterol* 1977;72:573-83.
20. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Haussinger D. Critical flicker frequency of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2002;35:357-66.
21. Szalay L. A hepatikus encephalopathia kezelése. *Magyar Belorv Arch* 1996;49:345-8.