

Journal für  
**Gastroenterologische und  
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Alkoholische Hepatopathie**

Millonig G

*Journal für Gastroenterologische  
und Hepatologische Erkrankungen*

2011; 9 (4), 23-28

Österreichische Gesellschaft  
für Gastroenterologie und  
Hepatology

[www.oeggh.at](http://www.oeggh.at)



**ÖGGH**

Österreichische Gesellschaft  
für Chirurgische Onkologie

[www.aco-asso.at](http://www.aco-asso.at)

**acoasso**

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie  
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/  
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase  
and Scopus

[www.kup.at/gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)

Member of the 

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# Alkoholische Hepatopathie

G. Millonig

**Kurzfassung:** Die alkoholische Hepatopathie umfasst ein breites Spektrum an Leberschäden und reicht von der reversiblen alkoholinduzierten Fettleber bis zur Leberzirrhose. Die akuteste Form der alkoholischen Leberschädigung ist die alkoholische Hepatitis, die häufig als entzündliche Veränderung auf einer bereits bestehenden Leberfibrose aufflackert. Schwere Formen der alkoholischen Hepatitis sind mit einer schlechten Prognose verbunden, die 1-Monats-Mortalitätsrate liegt bei 30–50 %. Neben absoluter Alkoholkarenz empfehlen die Therapierichtlinien, den Schweregrad der Hepatitis mit rechnerischen Prognosescores zu bestimmen, ernährungstherapeutische Maßnahmen zu ergreifen (hochkalorische Ernährung mit einem hohen Anteil an Protein), und bei Patienten mit errechnetem Hochrisikoprofil mit einer Steroidtherapie zu beginnen. Alternativ dazu (bei Kontraindikationen oder hepatorenalem Syndrom) ist Pentoxifyllin eine weitere Therapieoption. Sieben Tage nach Beginn der Steroidtherapie sollte das Therapieansprechen evaluiert und bei fehlender Besserung abgebrochen werden, um schwerwiegende

Nebenwirkungen zu mindern. Trotz Studien zur Therapie der alkoholischen Hepatitis seit über 40 Jahren sind die therapeutischen Möglichkeiten bescheiden und zu Beginn vielversprechende Studien ohne Effekt geblieben. Ein besseres pathophysiologisches Verständnis wäre daher dringend vonnöten, damit neue Therapieansätze identifiziert werden können.

**Schlüsselwörter:** Alkohol, Steatohepatitis, Steroide, Pentoxifyllin, Prognosescores

**Abstract: Alcoholic Liver Disease.** Alcoholic liver disease encompasses a wide variety of different patterns of liver damage. Most patients develop a fatty liver, however, only some of them proceed to steatohepatitis and liver cirrhosis. The most dangerous form is severe acute alcoholic hepatitis, where the patient develops massive intrahepatic inflammation mostly on top of a preexisting liver fibrosis. This acute-on-chronic liver damage results in a very poor prognosis and

causes 30-day mortality rates between 30 and 50 %. Therapeutic guidelines recommend immediate alcohol withdrawal, establishment of disease severity by specific prognostic scores and start with nutritional therapy (high-calory intake rich in protein). If the prognostic score indicates poor prognosis, steroid therapy is recommended. In patients where steroids are contraindicated or in those with a hepatorenal syndrome pentoxifyllin can be considered as an alternative. In case of steroids, the therapeutic response should be reevaluated on day 7 since a continued therapy beyond day 7 is not beneficial in non-responders but increases the risk of severe side effects (infections). Despite > 40 years of research, therapeutic approaches in severe alcoholic hepatitis are still limited. All studies with other drugs than steroids and pentoxifyllin failed and we urgently need more specific therapeutic targets as well as new and promising drugs. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2011; 9 (4): 23–8.**

**Key words:** alcohol, steatohepatitis, steroids, pentoxifyllin, prognostic scores

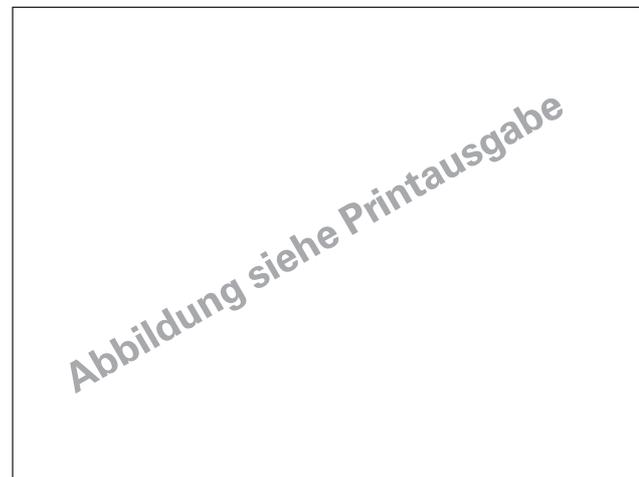
## ■ Einleitung

„Alkoholische Hepatopathie“ ist ein Sammelbegriff für verschiedene Formen der alkoholischen Leberschädigung. Während es bei schwerem regelmäßigem Alkoholkonsum > 80 g/Tag bei 90–100 % der Betroffenen zu einer Steatosis kommt [1], entwickeln nur 10–35 % davon eine Steatohepatitis [2–4], letztendlich gehen 8–20 % in eine alkoholische Leberzirrhose über [5] (Abb. 1). Rechnet man mit einer geschätzten Alkoholikerate von 5 % in Österreich, so kommt man auf doch beeindruckende Gesamtzahlen von 340.000 Alkoholikern, 34.000–119.000 Patienten mit Steatohepatitis und 27.000–68.000 Patienten, die mit einer alkoholischen Leberzirrhose enden.

Obwohl der Auslöser der alkoholischen Lebererkrankung eine chemisch einfache Monosubstanz –  $C_2H_5OH$  – ist, ist die Pathophysiologie der Leberschädigung komplex (empfohlene Reviews hierzu: [7, 8]). Es kommt zur Enzyminduktion (z. B. Cytochrom P450 2E1) und sekundär zu einer Kettenreaktion von veränderten metabolischen Prozessen, die letztlich im Zusammenspiel mit bisher nicht ganz geklärten endogenen (genetischen) und exogenen Faktoren (z. B. Ernährung, gleichzeitige HCV-Infektion) im ungünstigen Falle zu einer inflamma-

torischen Reaktion, der Steatohepatitis, und zu einer Fibrosebildung führen. Der Wechsel von der reinen Fettleber zur Steatohepatitis ist der wesentliche Schritt bezüglich der langfristigen Prognose der Leberschädigung, da ab diesem Moment sogar bei Abstinenz im Gegensatz zur reinen Fettleber nicht mehr von einer kompletten Reversibilität der Leberschädigung ausgegangen werden kann.

Die einzige spezifische Therapie für alle Stadien der alkoholischen Lebererkrankung ist die Abstinenz, ein weiterer Konsum von Alkohol bei einer bereits bestehenden Steatohepatitis oder Leberzirrhose verschlechtert die Prognose dramatisch. Bekanntlich ist die Alkoholkarenz jedoch ein schwieriges therapeutisches Unterfangen. Während der rein körperliche Ent-



**Abbildung 1:** Verlauf der alkoholischen Lebererkrankung. Erstellt nach Daten aus [6].

Eingelangt am 6. Dezember 2010; angenommen nach Revision am 10. März 2011; Pre-Publishing Online am 20. Oktober 2011

Aus dem Alkoholforschungszentrum der Universität Heidelberg und der Medizinischen Klinik, Krankenhaus Salem, Heidelberg, Deutschland

**Korrespondenzadresse:** PD Dr. med. Gunda Millonig, Alkoholforschungszentrum der Universität Heidelberg, D-69120 Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 365/107; E-Mail: gunda.millonig@uni-heidelberg.de

zug mithilfe von z. B. Benzodiazepinen oder Chlormethiazol meist gut behandelt werden kann, ist vor allem der Erhalt der Abstinenz das Problem, denn mit den derzeitigen Therapie-strategien ist nur ein geringer Prozentsatz der Patienten nach der Therapie langfristig „trocken“. Je nach Studie variieren die Zahlen zwischen 5 % und 60 % Erfolgsrate nach Therapie, wobei eine schwedische Studie mit dem längsten mittleren Beobachtungszeitraum von 20 Jahren eine Abstinenzrate von 20 % ergab [9], was vielleicht eine realistische Zahl sein könnte.

### ■ Prognose der alkoholischen Hepatopathie

Die Prognose der alkoholischen Hepatopathie ist ausgezeichnet, solange es sich um eine Fettleber handelt. Hier ist die Schädigung nach Beendigung des Alkoholkonsums nach 4–6 Wochen vollständig reversibel [5]. Im Allgemeinen suchen jedoch Patienten den Arzt wegen der alkoholischen Leberschädigung erst auf, wenn es zu Komplikationen gekommen ist. Der klinische Zustand und die Art der Komplikationen zu diesem Zeitpunkt sind für die Prognose ausschlaggebend, je nach Studie wird eine 5-Jahres-Mortalität von 50–85 % angegeben. Folgende Faktoren sind mit einer schlechten Prognose assoziiert:

1. Fortgesetzter Alkoholkonsum
2. Histopathologische Veränderungen, wie gemischt mikrovesikulär-makrovesikuläre Steatose, Steatohepatitis (insbesondere Infiltration mit neutrophilen Granulozyten) oder Steatohepatitis mit bereits etablierter Leberzirrhose
3. Laborveränderungen, wobei hier insbesondere einem Abfall der Lebersynthese mit Anstieg von Bilirubin und Abfall der Prothrombinzeit eine besondere Rolle zukommt. Neben den Lebersyntheseparametern ist auch eine Leukozytose ein *signum mali ominis*, insbesondere, wenn diese auch nach dem Alkoholentzug bestehen bleibt.

Das schwerwiegendste Krankheitsbild des Spektrums der alkoholischen Lebererkrankungen ist die schwere alkoholische Hepatitis, bei der eine akut entzündliche Aktivität meist auf dem Boden einer vorbestehenden Fibrose eine akute hepatische Dekompensation verursacht. Nachdem die Therapie dieses Krankheitsbildes die größte Herausforderung für den Hepatologen ist, soll der Rest dieses Artikels der alkoholischen Hepatitis gewidmet werden.

### ■ Klinisches Erscheinungsbild

Klinisch präsentiert sich der Patient mit schwerer alkoholischer Hepatitis häufig mit Ikterus, Bauchschmerzen im rechten obe-

ren Quadranten, Anorexie und erhöhter Temperatur. Aszites und Enzephalopathie weisen auf eine zugrunde liegende fortgeschrittene Leberfibrose hin [10]. Die Prognose von Patienten mit schwerer alkoholischer Hepatitis ist schlecht, Ikterus, Aszites und Enzephalopathie sind Indikatoren für eine geringe Restleberfunktion. Anhand von rechnerischen Modellen wurde versucht, die Prognose zu präzisieren, vor allem in Hinblick auf die Entscheidung, welche Patienten von einer Therapie (in erster Linie mit Steroiden) profitieren könnten.

### ■ Prognoseindizes (Abb. 2)

Nach Maddrey [11] kann die Berechnung des so genannten „Diskriminationsfaktors“ (DF) die Prognose abschätzen:  $DF = (4,6 \times [\text{Prothrombinzeit} - \text{Kontrollprothrombinzeit}]) + \text{Serumbilirubin}$ . Wird ein  $DF > 32$  berechnet, so ist die Prognose als schlecht einzustufen (mit einer 1-Monats-Mortalität von 35 % ohne und 45 % mit gleichzeitig vorhandener hepatischer Enzephalopathie).

Neben dem Diskriminationsfaktor nach Maddrey kann auch noch der „Model for End-Stage Liver Disease“- (MELD-) Score zur Prognoseabschätzung für die alkoholische Hepatitis verwendet werden, welcher ursprünglich für TIPS-Patienten [12] entwickelt worden war. Hierbei werden Bilirubin, Kreatinin und INR-Werte nach einem statistisch basierten Algorithmus miteinander verrechnet. Ein MELD-Score von 11 weist eine Sensitivität von 86 % und eine Spezifität von 81 % in der Vorhersage der 30-Tages-Todesrate der alkoholischen Hepatitis auf [12, 13].

Ein weiterer Score für die Prognoseabschätzung der alkoholischen Hepatitis ist der „Glasgow Alcoholic Hepatitis Score“ (GAHS) [14]. Dieser bezieht in seine Berechnungen Alter des Patienten, Bilirubin, Prothrombinzeit und Leukozytenzahl ein. Die einzige vergleichende Studie zeigte allerdings eine höhere Sensitivität von Maddreys Diskriminationsfaktor und dem MELD-Score verglichen mit dem GAH-Score [15].

Als letztes rechnerisches Modell soll das Lille-Modell (<http://www.lillemodel.com>) vorgestellt werden, welches 7 Tage nach Beginn einer Steroidtherapie bei alkoholischer Hepatitis zur Anwendung kommt, um den Behandlungserfolg abzuschätzen. In diesem Modell werden Alter, Nierenfunktion, Albumin, Prothrombinzeit, Bilirubin und die Veränderung des Bilirubinwerts zwischen Tag 1 und Tag 7 zusammengefasst. Ein signifikanter Abfall von Bilirubin am Tag 7 ist mit einem deutlich besseren Überleben assoziiert (83 % Überlebensrate vs. 23 % bei fehlendem Bilirubinabfall) [16, 17].

$$\text{Diskriminierungsfunktion (DF)} = 4,6 \times (\text{PT}_{\text{Patient}} [\text{in sek}] \text{ minus } \text{PT}_{\text{Kontrolle}} [\text{in sek}]) + \text{Bilirubin (mg/dl)}$$

#### „Model for End-Stage Liver Disease“ (MELD):

$$\text{MELD} = 9,57 \times \log_e (\text{Krea mg\%}) + 3,78 \times \log_e (\text{Bili mg\%}) + 11,2 \times \log_e (\text{INR}) + 6,43$$

#### Lille-Modell:

$$\text{Lille} = 3,19 - 0,101 \times (\text{Alter [Jahre]}) + 0,147 \times (\text{Albumin Tag 0 [g/l]}) + 0,0165 \times (\text{Bili Tag 1 } [\mu\text{mol/l}] - \text{Bili Tag 7 } [\mu\text{mol/l}]) - (0,206 \times \text{Nierensuffizienz j/n}) - 0,0065 \times (\text{Bili Tag 0 } [\mu\text{mol/l}]) - 0,0096 \times \text{INR}$$

Abbildung 2: Prognoseabschätzung.

**Tabelle 1:** Studien zur Steroidtherapie.

Autor, Jahr [Referenz]	n	Steroiddosis	Dauer (d)	Tot Placebo	Tot Steroid
Porter, 1971 [22]	20	Prednisolon 40 mg i.v. + Tapering	43	7/9	6/11
Helman, 1971 [30]	37	Prednisolon 40 mg p.o. + Tapering	42	6/17	1/20
Campra, 1973 [28]	54	Prednisolon 0,5 mg/kg p.o. + Tapering	42	9/25	7/29
Blitzer, 1977 [31]	28	Prednisolon 40 mg p.o. + Tapering	26	5/16	6/12
Lesesne, 1978 [21]	14	Prednisolon 40 mg p.o. + Tapering	44	7/7	2/7
Shumaker, 1978 [27]	27	Prednisolon 80 mg p.o. + Tapering	47	7/15	6/12
Maddrey, 1978 [11, 26]	55	Prednisolon 40 mg p.o.	30	6/31	1/24
Depew, 1980 [26]	28	Prednisolon 40 mg p.o. + Tapering	42	7/13	8/15
Theodossi, 1982 [24]	55	Prednisolon 1 g	3	16/28	17/27
Mendenhall, 1984 [25]	178	Prednisolon 60 mg p.o. + Tapering	30	50/88	55/90
Bories, 1987 [32]	45	Prednisolon 40 mg p.o.	30	2/21	1/24
Carithers, 1989 [29]	66	Prednisolon 32 mg p.o. + Tapering	42	11/31	2/35
Ramond, 1992 [23]	61	Prednisolon 40 mg p.o.	28	16/29	4/32

In den unterlegten Studien fanden sich signifikante Unterschiede zugunsten einer Steroidtherapie.

## ■ Therapie der schweren alkoholischen Hepatitis

Die derzeit aktuellsten Therapieempfehlungen finden sich von der „American Association of the Study of the Liver“ (AASLD), welche im Jahr 2010 unter der Leitung von O’Shea überarbeitet herausgegeben wurden [18]. Gleich vorweg muss gesagt werden, dass die Therapie der alkoholischen Hepatitis ein trauriges Kapitel ist: Die meisten randomisiert-kontrollierten Interventionsstudien verliefen ohne Erfolg. Dies gilt für alle Therapieversuche mit Antioxidantien, für ernährungstherapeutische Ansätze, wie die totale parenterale Ernährung, Vitaminsupplementation, die Gabe von verzweigtkettigen Aminosäuren oder anabole Steroide (empfehlenswertes Review: [19]). Im Folgenden werden daher nur diejenigen weiterführenden Therapieoptionen besprochen, die auf randomisiert-kontrollierten Daten basieren.

### Basismaßnahmen

Basis jeglicher Therapie muss natürlich immer die absolute Alkoholkarenz sein. Entzugserscheinungen sind daher entsprechend zu behandeln. Da Patienten mit schwerer alkoholischer Hepatitis fast stets unter- oder mangelernährt sind und insbesondere der Thiamin- (Vitamin-B<sub>1</sub>-) Mangel mit den Folgen einer Wernicke-Enzephalopathie droht, sollte auf jeden Fall sofort Thiamin substituiert werden (100 mg i. v. für einige Tage, gefolgt von 50–100 mg oral). Da Patienten mit alkoholischer Hepatitis immunkompromittiert sind, sind eine sorgfältige Fokussuche durchzuführen und eventuelle Infektionen antibiotisch zu behandeln.

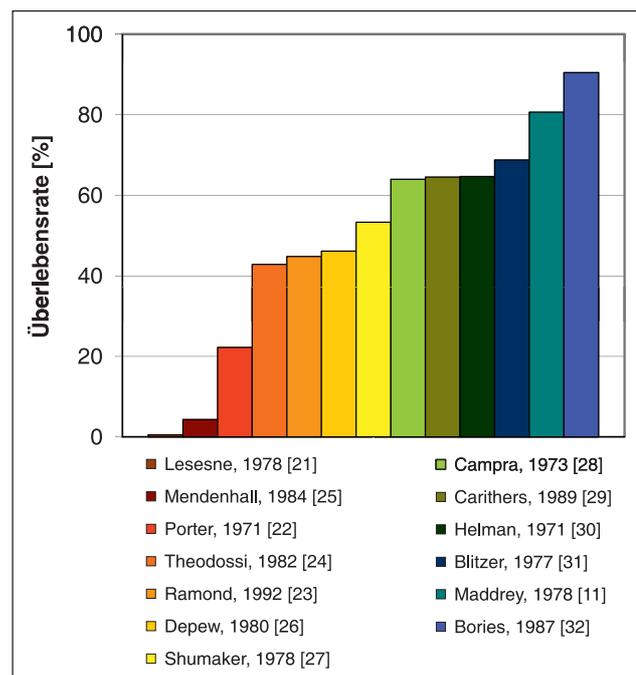
### Ernährungstherapie

In einer Studie an 363 Patienten mit alkoholischer Hepatitis wurde 1985 von Mendenhall gezeigt, dass 100 % der Patienten zumindest eine Proteinmangelernährung zeigen, teilweise auch kombiniert mit Kalorienmangel, und dass die Mangelernährung mit der Prognose hochsignifikant korrelierte [10]. Diese Daten gaben zu verschiedenen ernährungstherapeutischen Studien Anlass, von denen jedoch keine eine verbesserte Überlebensrate bei akuter alkoholischer Hepatitis erbrachte. Da allerdings in einer Studie eine Subgruppenanalyse ergab, dass jene Patienten einen Überlebensvorteil hatten, die unter enteraler

Ernährung auf eine positive Stickstoffbilanz kamen [20], wurde die enterale hochkalorische und proteinreiche Ernährung in die Therapieempfehlungen aufgenommen. Die AASLD empfiehlt in den Therapierichtlinien 2010 eine Energiezufuhr von 35–40 kcal/kg Körpergewicht (KG) und eine Proteinzufuhr von 1,2–1,5 g/kg KG, die optimalerweise auf mehrere kleine Mahlzeiten pro Tag aufgeteilt werden sollten. Empfohlen wird auch eine Spätmahlzeit, um die Nüchternphasen mit anabolem Stoffwechsel kurz zu halten.

### Steroide

Steroide wurde in insgesamt 13 randomisiert-kontrollierten Studien verwendet (Tab. 1, Studien mit positivem Effekt von Steroiden sind unterlegt). Hierbei zeigte ziemlich genau die Hälfte der Studien einen positiven Effekt auf das Überleben der Patienten mit alkoholischer Hepatitis, während die andere Hälfte – und darunter diejenigen Studien mit den größten Pati-



**Abbildung 3:** Überleben in der Placebo-Kontrollgruppe.

entenzahlen – keinen Vorteil einer Steroidgabe nachwies. Sieht man sich die Studien etwas näher an, so zeigt sich allerdings eine große Heterogenität der eingeschlossenen Patienten, die insbesondere in der Überlebensrate der unbehandelten Kontrollgruppen zum Ausdruck kommt (Abb. 3): Da die Überlebensrate der unbehandelten Patienten je nach Studie zwischen 0 % und 90 % liegt, ist es schwierig, den Therapieerfolg der Steroide zu vergleichen. Diese Heterogenität verhinderte auch in Metaanalysen eine überzeugende Auswertung: Von 5 Metaanalysen fielen 3 zugunsten eines positiven Steroideffekts [33–35] aus, während 2 andere diesen nicht nachvollziehen konnten [36, 37]. In der Studie von Rambaldi et al. konnte allerdings herausgearbeitet werden, dass eine Subgruppe von Patienten, nämlich jene mit hepatischer Enzephalopathie und/oder DF  $\geq 32$ , von Steroiden profitierte [37]. Die Hauptkomplikationen unter Steroidtherapie waren Infekte, die für die ohnehin immunkompromittierten Patienten letal endeten. Die nach 13 Studien bestehende Pattsituation zwischen Steroidgegnern und -befürwortern erhielt neuen Schwung mit einer Re-Analyse der Originaldaten der 3 größten Steroidstudien mit Patienten von vergleichbarem Schweregrad der Hepatitis (DF  $\geq 32$ ), die von Mathurin 2002 veröffentlicht wurde [38]. Hier zeigte sich, dass die Patienten, die mit Steroiden behandelt wurden, ein signifikant besseres 1-Monats-Überleben hatten (84,6 % vs. 65 %) [38]. In 2 Folgearbeiten kristallisierten die Autoren auch heraus, welche Patienten von einer Steroidtherapie profitierten: Es waren jene, die innerhalb der ersten 7 Tage einen Bilirubinabfall aufwiesen [16]. Aus dieser Erkenntnis wurde das „Lille-Modell“ entwickelt, welches erlaubt, Steroid-Non-Responder nach 7 Tagen Kortisontherapie anhand von fehlendem Bilirubinabfall zu identifizieren und die Therapie einzustellen, um zumindest die Nebenwirkungsrate so niedrig wie möglich zu halten [17]. Aus diesen Daten heraus lautet die derzeitige Empfehlung der AASLD: Bei schwerer alkoholischer Hepatitis (DF  $\geq 32$ ) und fehlenden Kontraindikationen (unbehandelte, schwere systemische Infektionen) sollten 40 mg Prednisolon oral über 4 Wochen, gefolgt von einer Ausschleichperiode von 2–4 Wochen verabreicht werden. Am Tag 7 nach Therapiebeginn sollte anhand des Lille-Modells (<http://www.lillemodel.com>) der Therapieerfolg reevaluiert und bei Therapieversagen die Steroidtherapie beendet werden. Ein bisher ungelöstes Problem ist die Tatsache, dass sich diese Empfehlungen nur auf Patienten ohne Infektionen oder gastrointestinale Blutung beziehen, sodass es im Ermessen des behandelnden Arztes liegt, wie er Patienten mit diesen Komplikationen behandelt.

### Antizytokintherapie

#### Pentoxifyllin

Pentoxifyllin ist ein nicht-selektiver Phosphodiesterasehemmer, der zusätzlich die Synthese und Freisetzung von TNF- $\alpha$  blockiert. Im Tierversuch wurden außerdem antifibrotische Eigenschaften nachgewiesen. Für Pentoxifyllin existiert nur eine einzige publizierte, randomisiert-kontrollierte Studie, in die 101 Patienten mit schwerer alkoholischer Hepatitis eingeschlossen worden waren [39]. Diese zeigt einen deutlichen Überlebensvorteil von Pentoxifyllin mit einer Mortalitätsreduktion von 40 %. Insbesondere Patienten mit hepatorenalem Syndrom profitierten von dieser Therapie. Ein Cochrane-Review stellte hingegen fest, dass 4 weitere Studien wohl in Abstractform publiziert wurden, aber nie in vollständiger Manu-

skriptform, und geht damit von einem hohen „publication bias“ aus [40]. Die Empfehlungen der AASLD lauten derzeit: Bei Kontraindikationen gegen Steroide oder bei hepatorenalem Syndrom im Rahmen der alkoholischen Hepatitis kann Pentoxifyllin in der Dosierung 3  $\times$  400 mg oral für 4 Wochen verabreicht werden.

#### Infliximab

Nach 2 vielversprechenden Pilotstudien [41, 42] wurden in einer größer angelegten Studie Steroide in Kombination mit Infliximab gegen Steroide plus Placebo getestet [43]. Diese Studie wurde wegen schwerer Nebenwirkungen vorzeitig abgebrochen und bedeutete vorerst das Ende des Einsatzes von Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern.

### Kombinationstherapie bzw. sequenzielle Therapie

Eine Studie, in der Steroid-Non-Responder frühzeitig auf Pentoxifyllin umgestellt wurden, zeigte keinen Überlebensvorteil gegenüber der ebenfalls wirkungslosen Weiterbehandlung mit Steroiden [44].

### Lebertransplantation bei Patienten mit akuter alkoholischer Hepatitis

Während die derzeitige Transplantationsstrategie eine Mindestabstinenzphase von 6 Monaten für Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose vorsieht, laufen in Frankreich momentan Studien zur Frühtransplantation bei Patienten, die nach 7 Tagen keine Besserung auf Steroidtherapie aufweisen. Voraussetzung dafür ist die Einsicht der Patienten in die Alkoholproblematik, ein stabiles soziales Umfeld und eine gute Compliance. Im Mittel warten diese Patienten 23 Tage bis zur Listung und 35 Tage bis zur Transplantation. Der Überlebensvorteil der frühtransplantierten Patienten im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe, welche nur mit Steroiden behandelt wurde, war mit 75 % vs. 35 % eindeutig. Das Risiko eines Alkoholrezidivs nach Lebertransplantation war mit 5 % vergleichbar mit dem Rezidivrisiko von Patienten mit 6-monatiger Abstinenz vor Transplantation (persönliche Mitteilung J. C. Duclos-Vallee, 2010). Diese Studie beinhaltet natürlich große ethische Sprengkraft, da die Diskussion um Alkoholismus als Krankheit oder als selbstverursachte Schädigung entfacht wird. Wie auch immer die letztendliche Entscheidung ausgehen wird: Die Ergebnisse dieser Studie werden jedenfalls mit Spannung erwartet.

### ■ Zusammenfassung

Zusammenfassend bleiben weiterhin viele Fragen in der Therapie der schweren alkoholischen Hepatitis offen und ungeklärt. Der Bedarf an wirkungsvollen Therapien ist ungebrochen, allerdings ist möglicherweise vor dem Schritt zu neuen Therapeutika ein verbessertes Verständnis der molekularen Pathogenese notwendig, um neue Ansatzpunkte zu identifizieren. Sieht man sich die Therapieempfehlungen der AASLD 2010 an, so findet sich ein Algorithmus, der deutlich einfacher erscheint, als die Originaldaten suggerieren. In Ermangelung von Alternativen ist er aber wohl das Beste, woran wir uns derzeit in der Therapie der schweren alkoholischen Hepatitis halten können. Eine Verbesserung der therapeutischen Optionen wäre jedoch dringend nötig.

## ■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Eine schwere alkoholische Steatohepatitis hat eine schlechte Prognose und sollte stationär behandelt werden. Drei wesentliche Punkte sind hierbei relevant:

1. Eine aggressive Behandlung von möglichen Infekten, da Patienten mit alkoholischer Steatohepatitis als immunkompromittiert angesehen werden müssen.
2. Eine hochkalorische Ernährung mit ausreichend Protein, da Patienten mit schwerer alkoholischer Steatohepatitis immer eine Fehl-/Mangelernährung zeigen.
3. Der Entschluss zur Gabe von Steroiden, falls der Patient anhand der Risikoscores in das Hochrisikoprofil fällt.

### 1. Welches klinische Zeichen ist nicht typisch für die schwere alkoholische Hepatitis?

- a) Ikterus
- b) Anorexie
- c) Bauchschmerzen im rechten Oberbauch
- d) Caput medusae

### 2. Welche Vitaminsubstitution ist beim Alkoholiker besonders relevant?

- a) Vitamin K
- b) Vitamin A
- c) Vitamin B<sub>1</sub>
- d) Vitamin C

### 3. Welcher Laborwert spielt keine Rolle bei der Berechnung des Diskriminationsfaktors nach Maddrey?

- a) Albumin
- b) Prothrombinzeit
- c) Bilirubin

**Lösung**

## ■ Interessenkonflikt

Die Autorin verneint einen Interessenkonflikt.

### Literatur:

1. Crabb DW. Pathogenesis of alcoholic liver disease: newer mechanisms of injury. *Keio J Med* 1999; 48: 184–8.
2. Christoffersen P, Nielsen K. Histological changes in human liver biopsies from chronic alcoholics. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1972; 80: 557–65.
3. Mendenhall CL. Alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol* 1981; 10: 417–41.
4. Trabut JB, Plat A, Thepot V, et al. Influence of liver biopsy on abstinence in alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol* 2008; 43: 559–63.
5. Mendenhall CL. Anabolic steroid therapy as an adjunct to diet in alcoholic hepatic steatosis. *Am J Dig Dis* 1968; 13: 783–91.
6. Mueller S, Millonig G, Seitz HK. Alcoholic liver disease and hepatitis C: a frequently underestimated combination. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3462–71.
7. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1467–76.
8. Lieber CS. Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression

to inflammation and fibrosis. *Alcohol* 2004; 34: 9–19.

9. Nordstrom G, Berglund M. A prospective study of successful long-term adjustment in alcohol dependence: social drinking versus abstinence. *J Stud Alcohol* 1987; 48: 95–103.
10. Mendenhall C, Bongiovanni G, Goldberg S, et al. VA Cooperative Study on Alcoholic Hepatitis. III: Changes in protein-calorie malnutrition associated with 30 days of hospitalization with and without enteral nutritional therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1985; 9: 590–6.
11. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75: 193–9.
12. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864–71.
13. Sheth M, Riggs M, Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol* 2002; 2: 2.
14. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005; 54: 1174–9.
15. Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut* 2007; 56: 1743–6.
16. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, et al. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology* 2003; 38: 1363–9.
17. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007; 45: 1348–54.
18. O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 307–28.
19. Stickel F, Hoehn B, Schuppan D, et al. Review article: Nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 357–73.
20. Calvey H, Davis M, Williams R. Controlled trial of nutritional supplementation, with and without branched chain amino acid enrichment, in treatment of acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 1985; 1: 141–51.
21. Lesesne HR, Bozymski EM, Fallon HJ. Treatment of alcoholic hepatitis with encephalopathy. Comparison of prednisolone with caloric supplements. *Gastroenterology* 1978; 74: 169–73.
22. Porter HP, Simon FR, Pope CE 2<sup>nd</sup>, et al. Corticosteroid therapy in severe alcoholic hepatitis. A double-blind drug trial. *N Engl J Med* 1971; 284: 1350–5.
23. Ramond MJ, Poinard T, Rueff B, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 326: 507–12.
24. Theodossi A, Eddleston AL, Williams R. Controlled trial of methylprednisolone therapy in severe acute alcoholic hepatitis. *Gut* 1982; 23: 75–9.
25. Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont P, et al. Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med* 1984; 311: 1464–70.
26. Depew W, Boyer T, Omata M, et al. Double-blind controlled trial of prednisolone therapy in patients with severe acute alcoholic hepatitis and spontaneous encephalopathy. *Gastroenterology* 1980; 78: 524–9.
27. Shumaker JB, Resnick RH, Galambos JT, et al. A controlled trial of 6-methylprednisolone in acute alcoholic hepatitis. With a note on published results in encephalopathic patients. *Am J Gastroenterol* 1978; 69: 443–9.
28. Campra JL, Hamlin EM Jr, Kirshbaum RJ, et al. Prednisone therapy of acute alcoholic hepatitis. Report of a controlled trial. *Ann Intern Med* 1973; 79: 625–31.
29. Carithers RL Jr, Herlong HF, Diehl AM, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989; 110: 685–90.
30. Helman RA, Temko MH, Nye SW, et al. Alcoholic hepatitis. Natural history and evaluation of prednisolone therapy. *Ann Intern Med* 1971; 74: 311–21.
31. Blitzer BL, Mutchnick MG, Joshi PH, et al. Adrenocorticosteroid therapy in alcoholic hepatitis. A prospective, double-blind randomized study. *Am J Dig Dis* 1977; 22: 477–84.
32. Bories P, Guedj JY, Mirouze D, et al. [Treatment of acute alcoholic hepatitis with prednisolone. 45 patients]. *Presse Med* 1987; 16: 769–72.
33. Daures JP, Peray P, Bories P, et al. [Corticoid therapy in the treatment of acute alcoholic hepatitis. Results of a meta-analysis]. *Gastroenterol Clin Biol* 1991; 15: 223–8.
34. Reynolds TB, Benhamou J, Blake J, et al. Treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterol Int* 1989; 2: 208–16.
35. Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med* 1990; 113: 299–307.
36. Christensen E, Gluud C. Glucocorticoids are ineffective in alcoholic hepatitis: a meta-analysis adjusting for confounding variables. *Gut* 1995; 37: 113–8.
37. Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, et al. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis – a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1167–78.
38. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL Jr, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 2002; 36: 480–7.
39. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 1637–48.
40. Whitfield K, Rambaldi A, Wetterslev J, et al. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD007339.
41. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study. *J Hepatol* 2002; 37: 448–55.

42. Tilg H, Jalan R, Kaser A, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003; 38: 419–25.

43. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with

prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 1390–7.

44. Louvet A, Diaz E, Dharancy S, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol* 2008; 48: 465–70.

### **PD Dr. med. Gunda Millonig**

*Geboren 1976. 1994–1999 Medizinstudium an der Universität Innsbruck. Fortsetzung der wissenschaftlichen Arbeit als Postdoc am Institut für Experimentelle Pathologie in Innsbruck, ab 2001 Beginn der Facharztausbildung an der Universitätsklinik für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Gastroenterologie/Hepatologie. 2005–2007 Forschungsaufenthalt am Beth Israel Deaconess Medical Center/Harvard Medical School in Boston. Seit 2007 an der Universität Heidelberg (Alkoholforschungszentrum und KH Salem) tätig, Habilitation für Innere Medizin 2011.*



---

**Lösung von S. 27: 1d; 2c; 3a**

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)