

Journal für  
**Gastroenterologische und  
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Aktuelle Therapieansätze bei der  
alkoholischen Lebererkrankung**

Renner F

*Journal für Gastroenterologische  
und Hepatologische Erkrankungen*

2006; 4 (3), 18-22

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

# Aktuelle Therapieansätze bei der alkoholischen Lebererkrankung

F. Renner

Alkohol ist einer der wichtigsten Auslöser oder aggravierenden Faktoren für chronische und akute Lebererkrankungen. Pathophysiologisch sind neben nutritiven Defiziten vor allem eine direkte Alkoholtoxizität mit vermehrter Bildung freier Radikale, konsekutiver Störungen des Intermediärstoffwechsels und schließlich eine inadäquate Zytokinaktivierung von Bedeutung. Dementsprechend sind Abstinenz, Ausgleich kalorischer Defizite, sowie bei der schweren Alkoholhepatitis die Gabe von Steroiden und der Einsatz von Pentoxifyllin zur Vermeidung des hepatorenenalen Syndroms von gesicherter therapeutischer Effizienz. Die Lebertransplantation hat sich insbesondere in Kombination mit Abstinenz als effizienteste Therapie der alkoholischen Leberzirrhose erwiesen. Leberschutzpräparate und gezielte Nahrungsmittelergänzungen sind von nicht gesichertem Nutzen, über Tumornekrosefaktor-(TNF-) alpha Antikörper und Insulinsensitizer liegen erste Ergebnisse vor.

Alcohol is a major causative and/or propagating factor in acute and chronic liver diseases. Nutritional deficits, direct and indirect toxicity of alcohol and its degradation products and finally inappropriate cytokine activation are the most important pathophysiological mechanisms. Therefore alcohol abstinence, compensation of nutritional deficits and modulation of inadequate immune activation by steroids in acute alcoholic liver disease are of proven therapeutic efficacy. Liver transplantation in combination with abstinence is the most effective therapy of end stage alcoholic liver disease. Hepatoprotective agents and specific nutritional supplementation are of unproven value, blockage of Tumor-necrosis-factor alpha is under debate in acute alcoholic hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 5 (3): 18–22.

Die alkoholische Lebererkrankung stellt nach wie vor in der westlichen Welt und auch in Österreich die wahrscheinlich häufigste hepatologische Krankheitsentität dar. Alkohol ist in Österreich das am weitesten verbreitete Suchtgift. Etwa 10% der Österreicher erkranken lebenslang an Alkoholismus, der zu einer Reduktion der Lebenserwartung von 10 bis 30 Jahren führt. 40% der österreichischen Erwachsenenbevölkerung trinken gesundheitsgefährdende Mengen Alkohol (> 20 g/Tag). Die Zirrhosemortalität beträgt in Österreich konstant etwa 1800 Todesfälle jährlich. Bei etwa 20.000 Spitalsentlassungen wird eine alkoholische Lebererkrankung als Haupt- oder Nebendiagnose angeführt [1]. Eine hohe Dunkelziffer wird angenommen. Eine scharfe ätiologische Trennung etwa zwischen alkoholischer Hepatitis einerseits und nichtalkoholischer Hepatitis bei Adipositas oder chronischer HCV-Infektion mit Alkoholkonsum ist oft nicht möglich. Es mehren sich aber die Hinweise, daß gerade der Alkoholkonsum die treibende Noxe in Richtung Zirrhose bei jeder Hepatopathie darstellt [2, 3].

Weltweit ist der Alkoholismus ein massives Problem. Zu besonderer Sorge gibt derzeit das stark ansteigende Suchttrinken in der 3. Welt Anlaß, da gerade hier auch andere permissive Faktoren für das Auftreten einer alkoholischen Leberzirrhose, wie z. B. Malnutrition, HCV/HBV-Infektionen und Exposition gegenüber Aflatoxinen sehr häufig sind. Global gesehen sind alkoholassoziierte Erkrankungen etwa um 1/3 häufiger als nikotinassoziierte Erkrankungen. Die Kosten für Alkoholkrankheiten betragen in Amerika etwa dzt. 26 Milliarden Dollar, die Kosten für die HCV-Infektion dagegen nur einen Bruchteil [4]. Im scharfen Gegensatz dazu finden sich in den letzten 15 Jahren nicht einmal halb so viele Arbeiten über die Therapie der alkoholischen Lebererkrankungen im Vergleich zur Hepatitis C-Virusinfektion.

Die wichtigsten Ziele der Therapie der alkoholischen Lebererkrankung sind es, zunächst den Übergang einer vollreversiblen alkoholischen Fettleber in eine Leberzirrhose bzw. Fettleberhepatitis zu verhindern, und falls eine Fett-

leberhepatitis aufgetreten ist, deren Fortschreiten in eine Leberzirrhose bzw. deren potentiell letalen Ausgang zu verhindern (Abb. 1).

## Pathophysiologie der alkoholischen Leberschädigung

Die heutigen Therapiekonzepte begründen sich auf pathophysiologische Erkenntnisse zur Wirkung des Alkohols auf die Leber und sollen daher kurz gestreift werden. Der zugeführte Ethanolalkohol bewirkt *per se*, aber vor allem sein Abbauprodukt Acetaldehyd, zunächst eine massive Verschiebung der Redoxvorgänge in der Leberzelle bzw. in den Zellorganellen hin in Richtung oxidativer Streß, Bildung freier Radikale und Begünstigung der Lipidperoxidation. Dies führt direkt oder über eine zytokinmedierte Aktivierung von Entzündungszellen schließlich zu Nekroinflammation, Apoptose und in weiterer Folge zur Leberfibrose und -zirrhose.

Ein weiterer wahrscheinlich ebenso bedeutsamer Mechanismus ist die durch eine Erhöhung der Darmpermeabilität

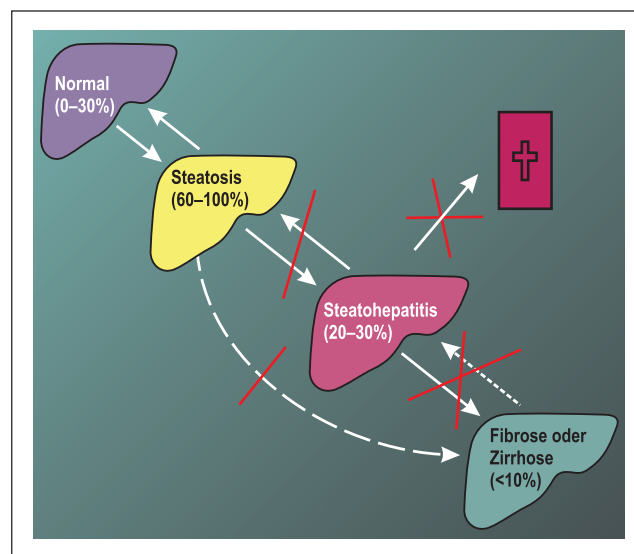


Abbildung 1: Stadien der alkoholischen Lebererkrankung bei unselektierten schweren Alkoholikern, Verlauf und Therapieziele (mod. nach [44])

Aus der Internen Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Schwestern, Ried im Innkreis

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Friedrich Renner, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Ried, Schloßberg 1, A-4910 Ried i. L., E-mail: friedrich.renner@bhs.at

bedingte systemische Endotoxineinschwemmung und dadurch bedingte Zytokinaktivierung. Weiters bewirkt Acetaldehyd einerseits durch seine unmittelbar toxische Wirkung, andererseits durch die Bildung von immunogenen Eiweißsubstanzen Alterationen im Intermediärstoffwechsel, die über eine Zytokinaktivierung in Richtung Nekroinflammation und Apoptose drängen [5–8].

## Therapie der alkoholischen Lebererkrankungen

Es ergeben sich daraus die wichtigsten therapeutischen Ansätze: die Vermeidung des auslösenden Agens, also die Abstinenz; diätbasierte Therapieansätze zur Vermeidung von Kalorien- und Substratdefiziten; die Unterdrückung von immunologischen Reaktionen durch den Einsatz von Steroiden bzw. die Unterdrückung der Aktivierung der Zytokinkaskade, etwa durch Neutralisierung von TNF-alpha bzw. Unterdrückung von dessen Synthese durch Pentoxifyllin und schließlich die nach wie vor experimentellen Ansätze, etwa den oxidativen Streß zu minimieren, durch die Gabe von Antioxidantien bzw. die Apoptose durch Antiapoptika hintanzuhalten.

Trotz dieser steten Expansion unseres Verständnisses über die Schädigungsmechanismen des Ethanylalkohols ist die Erweiterung des therapeutischen Armamentariums eher bescheiden. Waren schon vor 30 Jahren Abstinenz, Bettruhe und Kalorienzufuhr die wichtigsten therapeutischen Maßnahmen, die auch heute noch ihre Berechtigung haben, so konnte bei einer Reihe anderer, zunächst vielversprechender Substanzen wie etwa Propylthiouracil, Insulin, Glukagon, Anabolika, D-Penicillinamin, Colchicin, Hepatoprotektiva etc., kein dauerhafter bzw. reproduzierbarer Benefit gezeigt werden. Die Lebertransplantation konnte sich hingegen als wichtigster, therapeutischer Fortschritt voll etablieren. Kortikosteroide und andere, gezieltere Formen der Immunsuppression bzw. Modulation haben in den letzten Jahren in kontrollierten Studien teils gesicherte Ergebnisse, teils interessante neue Denkanstöße gebracht.

### Abstinenz

Die Abstinenztherapie ist wahrscheinlich die effektivste therapeutische Waffe, die gegen die alkoholische Lebererkrankung existiert, die aber auch von Lebererkrankungen behandelnden Ärzten am wenigsten ernst genommen wird [9]. Dabei ist die fortlaufende Alkoholexposition bzw. Abstinenz, wie schon lange aus klassischen Studien bekannt, der wichtigste diskriminierende Faktor für die Progression einer Steatohepatitis in eine Zirrhose [10]. Aber nicht nur die Persistenz bzw. Progression der histologischen Veränderungen kann durch die Alkoholabstinenz gestoppt werden, auch die 5-Jahres-Überlebensrate einer dekompensierten Zirrhose steigt bei Abstinenz immerhin von 31,1 auf 60,1% an [11]. Eine derartige Prognoseverbesserung ist sonst nur durch die Lebertransplantation zu erreichen. Einen neuen Ansatz stellt das Prinzip einer teilweisen Alkoholabstinenz dar, über deren günstigen Effekt auf den Verlauf einer chronischen Lebererkrankung vor kurzem berichtet wurde [12].

### Ernährung, diätetische Interventionen

Wie bereits erwähnt, sind diätetische Maßnahmen entweder im Sinne einer allgemeinen Erhöhung der Kalorienzufuhr bei den meist malnutrierten Alkoholikern oder in Form von gezielten diätetischen Interventionen seit langem bekannt, wenn auch nicht unumstritten. In einer Evaluierung

aus dem Jahr 1993 wurden 12 prospektive Studien bis etwa 1990 von Schenker et al. evaluiert [13]. Ihre Konklusion war ein eindeutig positiver Effekt auf den Ernährungszustand und die Leberfunktionsparameter, nicht aber auf die Frühmortalität der akuten Alkoholhepatitis. Später publizierte Studien wiesen hingegen eine Besserung des Serumalbumins und der Frühmortalität durch enterale Ernährung aus [14] bzw. in einer methodisch nicht unumstrittenen Studie einen mit Steroiden vergleichbaren Effekt bei schwerer alkoholischer Hepatitis [15]. Bei Patienten mit bereits etablierter Zirrhose führte eine Supplementierung mit verzweigt-kettigen Aminosäuren zu einem signifikant verbesserten klinischen Verlauf, verbesserten Leberfunktionsparametern und zu einer signifikanten Verbesserung des Child-Pugh-Scores. Die Limitierungen ergaben sich aber aus der meist vorhandenen Anorexie bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen bzw. aus der geringen Compliance bei den verwendeten Formulierungen mit hoher Drop out-Rate [16].

So vernünftig und erstrebenswert also eine ausgeglichene Kalorienzufuhr bzw. Ausgleich kalorischer Defizite bei schwerer alkoholischer Hepatitis auch sein mag, wird die tatsächliche Effektivität alleiniger Ernährungsinterventionen derzeit eher reserviert beurteilt [17–19].

Auf sehr gezielte ernährungstherapeutische Manipulationen wurden große Hoffnungen gesetzt, insbesondere in die Zufuhr von den als Antioxidantien geltenden Substanzen S-Adenosylmethionin und Phosphatidylcholin. Für erstere Substanz wurde neben vielversprechenden Daten bei experimentellen Arbeiten auch in einer italienischen Studie eine Senkung der 2-Jahres-Mortalität bzw. Transplantationsraten besonders bei Child A- und B-Zirrhosen von 30 auf 16% gezeigt [20]. In einer großen Metaanalyse unter Einfluß von 8 placebokontrollierten Studien mit 330 Patienten konnte dieser günstige Effekt von S-Adenosylmethionin allerdings nicht bestätigt werden [21]. Auch für Phosphatidylcholin liegen sehr überzeugende experimentelle Daten bei Schimpansen vor, was eine Verminderung der Kollagensynthese und Abbindung freier Radikale betrifft [22]. Eine große VA-Studie mit 800 Patienten, die vor kurzer Zeit publiziert wurde, konnte bei einer 2-jährigen Laufzeit allerdings keinen Vorteil gegenüber alleiniger Abstinenz hinsichtlich Histologie, Laborwerten oder klinischen Parametern, wie Enzephalopathie, Blutung oder Aszites, zeigen [12]. Es erstaunt daher nicht, daß sich diese beiden Substanzen bisher nicht als Therapie der alkoholischen Hepatopathie profiliert haben.

### Kortikosteroide

Im Gegensatz zu den vorigen Substanzen hat der Einsatz von Kortison einen deutlich positiven Effekt auf das Überleben v.a. von schwerer Alkoholhepatitis gezeigt (Abb. 2). Die Rationale für den Einsatz dieser Substanzen liegt in der Verminderung charakteristischer inflammatorischer Reaktionen bei dieser Erkrankung. Der immunsuppressive Effekt von Kortison führt einerseits zu einer Dämpfung überschießender Zytokinaktivierung, einer Verminderung der Acetaldehydadduktbildung und einer Verminderung der Kollagen-Synthese. Die vorliegenden Studien wurden oft sehr widersprüchlich interpretiert [23–25]. In einer rezenten Metaanalyse, bei der nur schwerkranke Patienten eingeschlossen wurden – es waren dies immerhin 215 Patienten –, konnte aber ein eindeutiger Kurzzeitüberlebensvorteil in der mit Kortison behandelten Gruppe gezeigt werden. In einer Multivariaten-Analyse waren das Alter, das Serumkreatinin bei Einfluß in die Studie und die Kortikosteroidbehandlung bei unabhängige prognostische Faktoren [26].



Trotz dieser eindeutigen Metaanalyse und auch der schon 1998 publizierten Empfehlung der AGA hat sich die Kortison-Therapie bei der Alkoholhepatitis nicht so durchgesetzt, wie es an und für sich für diese kostengünstige und auch evidenzbasierte Therapie wünschenswert wäre. Als wesentliche Hürden für den Einsatz der Kortison-Therapie wird nach einer rezenten irischen Untersuchung von den behandelnden Ärzten v. a. koinzidente bakterielle Infektionen, gastrointestinale Blutungen oder Nierenversagen angegeben [27]. Interessanterweise zeigt sich aber in der zitierten Metaanalyse, daß es gerade diese Faktoren sind, die durch Kortison günstig beeinflußt werden [26].

Wahrscheinlich sollten die Bedenken gegen den Einsatz von Kortison gerade bei den schwer verlaufenden Alkoholhepatitiden öfter überwunden werden, besonders wenn man bedenkt, daß es nur etwa 5 mit Kortison behandelte Patienten mit schwerer Alkoholhepatitis bedarf, um 1 Menschenleben zu retten.

### TNF-alpha-Blockade

Ein neuer Therapieansatz, der sich aus der zentralen pathophysiologischen Bedeutung einer Aktivierung von Alpha und dessen Down-stream-Zytokinen ergibt, war der Einsatz von TNF-alpha-Antikörper bzw. Pentoxifyllin. Es wurden in den letzten Jahren zunächst 3 vielversprechende kleinere Studien zu diesem Thema veröffentlicht. In einer unkontrollierten offenen Studie bei 12 Patienten wurde Infliximab in einer Dosis von 5 mg/kg in Form einer einzigen Infusion verwendet. Kortison wurde nicht erwähnt, Ausschlusskriterien waren Infektionen, Blutungen und schwere Anämie sowie Nierenversagen. Es zeigt sich in dieser Machbarkeitsstudie ein Absinken des Maddrey-Scores, das Überleben betrug 83 %, und 2 dieser 12 Patienten verstarben an schweren Infektionen [28]. In einer weiteren Studie wurde Infliximab mit Placebo bei gleichzeitiger Gabe von Steroiden verglichen. Auch hier verbesserte sich der Maddrey-Score signifikant. Ein erhöhtes Infektionsrisiko wurde nicht beobachtet [29]. Und schließlich wurde in einer im vorigen Jahr publizierten Pilotstudie mit Etanercept, einem löslichen TNF-Rezeptorantagonisten, eine Pilotstudie mit durchaus positiven Ergebnissen publiziert [30]. Leider hat das Prinzip der TNF-Blockade durch eine französische Studie, bei der neben Kortison placebokontrolliert Infliximab in einer deutlich höheren Dosierung, nämlich 10 mg/kg zu Woche 0, 2 und 4 gegeben wurde, einen deutlichen Rückschlag erfahren. Es kam bei den Infliximab-Patienten zu einer signifikanten Häufung von septischen und infektiösen Komplikationen, die sich auch in einer

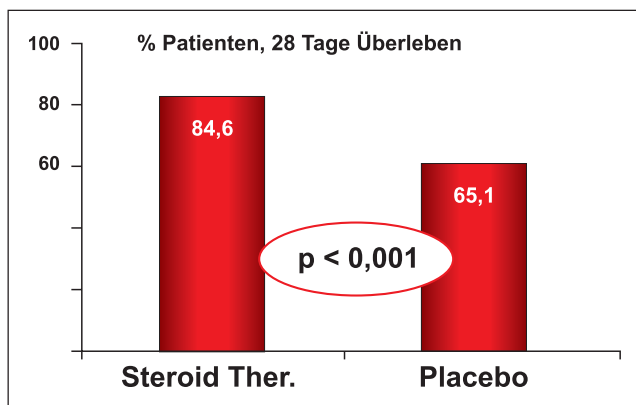


Abbildung 2: Kurzzeitmortalität mit (n = 113) und ohne (n = 102) Kortikosteroidgabe bei schwerer alkoholischer Fettleberhepatitis (kumulativ aus 3 kontrollierten Studien, nach [12, 22–24])

signifikant höheren Sterberate auswirkten, weshalb diese Studie gestoppt wurde [31]. Zahlreiche Erklärungen wurden für dieses schlechte Ergebnis angeführt, wobei v. a. doch die deutlich erhöhte Infliximab-Dosis diskutiert wurde [32].

Ein anderer bemerkenswerter Therapieansatz ist die TNF-alpha-Blockade durch Pentoxifyllin. In einer randomisierten, placebokontrollierten, prospektiven Studie an 101 Patienten wurde eine hochsignifikante Senkung der Mortalität bei der Anwendung von 3 x 400 mg Pentoxifyllin peroral gezeigt. Die genauere Analyse ergab überraschenderweise, daß die Senkung der allgemeinen Mortalität fast ausschließlich auf eine Senkung der Mortalität am hepatorenalen Syndrom zurückzuführen war (Abb. 3). Eine Häufung von Infekten in der Therapiegruppe war nicht festzustellen [33]. Dieser bemerkenswerte Therapieansatz ist durch eine gut dokumentierte Studie ausgewiesen und dazu höchst ökonomisch im Vergleich zu anderen TNF-alpha-Blockade-Therapieansätzen.

### Leberschutzpräparate, Silymarin

Aus der großen Gruppe der Leberschutzpräparate sei das bestens bekannte Silymarin erwähnt. Zwei klinische Studien mit ganz unterschiedlichen Ergebnissen liegen vor. Die Studie von Ferenci et al. zeigte bei Zirrhosen verschiedenster Ursache einen knapp signifikanten Benefit, bei Subgruppenanalyse bei alkoholischen Zirrhosen und bei Child A-Zirrhosen hingegen einen recht überzeugenden Vorteil [34]. In einer 10 Jahre später durchgeführten Studie konnte dieser Vorteil nicht bestätigt werden [35].

### Lebertransplantation

Eine erwiesenermaßen hochwirksame, wenn auch sehr aufwendige Therapie der alkoholischen Hepatopathie ist die Lebertransplantation, die 1988 erstmalig von Starzl bei diesem Kollektiv eingesetzt wurde. Seither ist es die zweithäufigste Indikation in den USA und in Europa geworden und etwa bis zu einem Viertel aller Transplantationen sind alkoholische Zirrhosen. Als Indikation für die Transplantation gelten die gleichen Kriterien wie für die nicht alkoholischen Lebererkrankungen, mit Ausnahme, daß die akute Form, also die akute fulminante Alkoholhepatitis, dzt. keine Indikation für eine Lebertransplantation darstellt. Die präoperative Selektion zeigt hingegen bei der alkoholischen

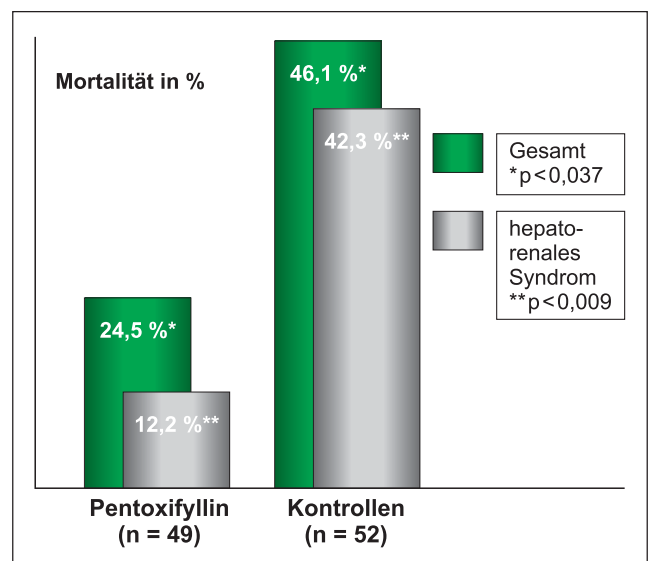


Abbildung 3: Effekt von Pentoxifyllin auf Gesamtmortalität und Entwicklung eines terminalen hepatorenalen Syndroms bei schwerer alkoholischer Fettleberhepatitis (mod. nach [31])

Lebererkrankung doch einige Besonderheiten, da alkoholische Zirrhosiker besonders häufig Mangelernährung, psychotische und neurologische Alterationen, Koinfektionen mit HCV und oft schwere Kardiomyopathien oder stumme koronare Herzkrankheiten aufweisen. Auch hinsichtlich eines präexistenten hepatozellulären Karzinoms ist eine besonders sorgfältige Abklärung präoperativ notwendig. Eine Prätransplantationsabstinenz von 6 Monaten wird allgemein gefordert, oft aber nicht eingehalten [36]. *Post transplantationem* wird über eine hohe Rate von oropharyngealen und gastrointestinalen Malignomen schon innerhalb der ersten Monate berichtet [37]. Die Ergebnisse der Behandlung der alkoholischen Leberzirrhose mit einer Transplantation sind deutlich besser als ohne Transplantation. Das Transplantatüberleben ist vergleichbar mit nichtalkoholischen Indikationen, schlechter aber bei bestehender HCV-Infektion und Alkoholrezidiv [38]. Das Alkoholrezidiv ist eines der wesentlichen Probleme bei dieser Patientengruppe, das in 22 bis 30% auftritt. Dem muß man aber entgegen halten, daß Alkoholrezidive bei Nichttransplantierten in 60 bis 80% auftreten und daher diese Rezidivzahlen doch etwas ihren Schrecken verlieren. Eine rezente Metaanalyse zeigt auch, daß, je strikter die Abstinenzfordernis vor der Transplantation eingehalten oder gefordert wurde, desto besser die Ergebnisse hinsichtlich des Alkoholrelaps nach der Transplantation waren [39].

Insgesamt ist aber die Transplantation bei der schweren alkoholischen Lebererkrankung neben der Abstinenz derzeit die effektivste Therapieform.

### Neue experimentelle Therapieansätze

Zum Abschluß sollen noch einige neue experimentelle Ansätze erwähnt werden, die in nächster Zeit vielleicht auch ihren klinischen Niederschlag finden werden. Hier sind Substanzen, die den Endpunkt der alkoholischen Leberschädigung, nämlich eine gesteigerte hepatozytäre Apoptose beeinflussen können, von Interesse. Hier spielt v. a. eine verminderte Inaktivierung von NF-Kappa-B eine entscheidende Rolle, wie dies in einer rezenten Studie an humanen Leberbiopsien von alkoholischen und nichtalkoholischen Steatohepatitiden mit deutlich vermehrter NF-Kappa-B-Expression gezeigt wurde [40]. Das eventuelle Potential sogenannter Apoptoseinhibitoren wie Ursodesoxycholsäure-Konjugate, Caspase-Inhibitoren und HIV-Protease-Inhibitoren wird vor diesem Hintergrund derzeit untersucht [41].

Weiters scheinen Glitazone nicht nur bei der nichtalkoholischen, sondern auch bei der alkoholischen Fettleberhepatitis therapeutisch interessant zu sein. In einem Rattenmodell bei Alkohol-induzierter Steatose konnte jüngst ein hochsignifikanter antisteatotischer Effekt von Pioglitazon gezeigt werden. Dieser Effekt beruht v. a. auf einer Verminderung der Lipidperoxidation und einer verminderten Triglyceridsynthese sowie einer vermehrten Apo-B-Synthese mit gesteigertem Export von triglyceridreichen VLDL [42]. An dieser Stelle muß aber an die fatalen Nebenwirkungen von Troglitazon, einem anderen Vertreter der sogenannten Insulinsensitizer, mit 94 Lebertodesfällen und der Rücknahme vom Markt erinnert werden [43].

### Zusammenfassung

Insgesamt gelten nach wie vor Abstinenz, eine ausreichende Kalorienzufuhr und die Vermeidung von Infekten als die wichtigsten therapeutischen Prinzipien bei der schweren

alkoholischen Fettleberhepatitis. Der Einsatz von Steroiden oder Pentoxifyllin ist durch kontrollierte Studien belegt und sollte größere Verbreitung finden. Die Transplantation stellt auch für die alkoholische Zirrhose im Endstadium eine wichtige Therapieoption mit ausgezeichneten Langzeitergebnissen bei eingehaltener Abstinenz dar. Der Effekt verschiedener Leberschutzpräparate hält – vielleicht mit Ausnahme von Silymarin – einer kritischen Analyse kaum Stand. Der Einsatz von TNF-Antagonisten/Antikörpern, Antiapoptotika und Insulinsensitizern wird derzeit experimentell oder präklinisch untersucht.

### Literatur:

1. Handbuch Alkohol Österreich, 2. Auflage, Bundesministerium für soziale Sicherheit und Generationen, Wien, 2001.
2. Ruhl CE, Everhart JE. Joint effects of body weight and alcohol on elevated serum alanine aminotransferase in the United States population. *Clin Gastroent Hepatol* 2005; 3: 1260–8.
3. Said A, Williams J, Holden J, Remington P, Musat A, Lucey MR. The prevalence of alcohol-induced liver disease and hepatitis C and their interaction in a tertiary care setting. *Clin Gastroent Hepatol* 2004; 2: 928–34.
4. Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Sem Liver Dis* 2004; 24: 217–30.
5. Lieber CS. Biochemical factors in alcohol metabolism and alcoholism. *Sem Liver Dis* 1993; 13: 136–53.
6. Hoek JB, Pastorino JG. Cellular signalling mechanisms in alcohol-induced liver damage. *Sem Liver Dis* 2004; 24: 257–72.
7. Thiele GM, Freeman TL, Klassen LW. Immunologic mechanisms of alcoholic liver injury. *Sem Liver Dis* 2004; 24: 273–83.
8. Arteel GE. Oxidants and antioxidants in alcohol induced liver disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 778–90.
9. Treatment of addiction meets barriers in the doctor's office. *New York Times* 2003, 21 Dec.
10. Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1972; 63: 1026–35.
11. Powell WJ Jr, Klatskin G. Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal and possible effect of recent changes in general management of the disease. *Am J Med* 1968; 44: 406–20.
12. Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R, et al. Veterans Affairs Cooperative Study of phosphatidylcholine in alcoholic liver disease: effects of drinking behaviour by nurse/physician teams. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 1757–64.
13. Schenker S, Hallf G. Nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Sem Liver Dis* 1993; 13: 196–209.
14. Cabre E, Gonzalez-Huix F, Abad-Lacruz A, Esteve M, Acero D, Fernandez-Baneres F, Xiol X, Gassull MA. Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1990; 98: 715–20.
15. Cabre E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J, Quer JC, Sanchez-Lombrana JL, Pares A, Papp M, Planas R, Gassull MA. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000; 32: 36–42.
16. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C, Fanelli FR, Abbiati R. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1792–801.
17. Helsted CH. Nutrition and alcoholic liver disease. *Sem Liver Dis* 2004; 24: 289–304.
18. Stickel F, Hoehn B, Schuppan D, Seitz HK. Nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 3357–73.
19. Tome S, Lucey MR. Current management of alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 707–14.
20. Mato JM, Camara J, Fernandez de Paz J, Caballeria L, Coll S, Caballero A, Garcia-Buey L, Beltran J, Benita V, Caballeria J, Sola R, Moreno-Otero R, Barroo F, Martin-Duce A, Correa JA, Pares A, Barroo E, Garcia-Magaz I, Puerta JL, Moreno J, Boissard G, Ortiz P, Rodes J. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol* 1999; 30: 1081–9.
21. Rambaldi A, Gluud C. S-Adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD002235.
22. Lieber CS. S-Adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1183S–1187S.
23. Mendenhall CL, Anderson S, Garcia Pont P, Goldberg S, Kiernan T, Seef LB 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.

24. Carithers jr RL, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, Maddrey WC. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989; 110: 685–90.
25. Ramond MJ, Poinard T, Rueff B, Mathurin P, Theodore C, Chaput JC, Benhamou JP. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 326: 507–12.
26. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers jr RL, Ramond MJ, Maddrey WC, Garstide P, Rueff B, Naveau S, Chaput JC, Poinard T. Corticosteroids improve short term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 2002; 36: 480–7.
27. O'Keefe C, McCornick PA. Severe acute alcoholic hepatitis: an audit of medical treatment. *Ir Med J* 2002; 95: 108–9.
28. Tilg H, Jalan R, Kaser A, Davis NA, Offner FA, Hodges SJ, Ludwiczek O, Shawcross D, Zoller H, Alisa A, Mookerjee RP, Graziadei, Datz C, Trauner M, Schuppan D, Obrist P, Vogel W, Williams R. Antitumor necrosis factor alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003; 38: 419–25.
29. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, Giostra E, Rougemont AL, Pugin J, Fischer M, Egger H, Hadengue A. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study. *J Hepatol* 2002; 37: 448–55.
30. Narayanan Menon KV, Stadheim L, Kamath PS, et al. A pilot study of the safety and tolerability of entanercept in patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroent* 2004; 99: 255–60.
31. Naveau S, Chollet-Matin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, Davion T, Oberti F, Broet P, Emilie D. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 1390–7.
32. Blendis L, Dotan I. Anti-TNF therapy for severe acute alcoholic hepatitis: what went wrong? *Gastroenterology* 2004; 127: 1637–9.
33. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 1637–48.
34. Ferenci P, Dragosic B, Dittrich H, Frank H, Benda L, Lochs H, et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol* 1989; 9: 105–13.
35. Pares A, Planas R, Torres M, Caballeria J, Viver JM, Acero D, Panes J, Rigau J, Santos J, Rodes J. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double blind, randomized and multicenter trial. *J Hepatol* 1998; 28: 615–21.
36. Watt KDS, McCashland TM. Transplantation in the alcoholic patient. *Sem Liver Dis* 2004; 24: 249–55.
37. Kennigott S, Gerbes AL, Schauer R, Bilzer M. Rapid development of esophageal squamous cell carcinoma after liver transplantation for alcohol-induced cirrhosis. *Transpl Int* 2003; 16: 639–41.
38. Poinard T, Naveau S, Doffoel M, Boudjema K, Vanllemmens C, Manton G, Messner M, LLaunois B, Samuel D, Cherqui D, Pageaux G, Bernard BH, Calmus Y, Zarski JP, Miguet JP, Chaput JC. Evaluation of efficiency of liver transplantation in alcoholic cirrhosis using matched and simulated controls: 5-year survival. *J Hepatol* 1999; 30: 1130–7.
39. Tome S, Lucey MR. Timing of liver transplantation in alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2003; 33: 302–7.
40. Ribeiro PS, Cortez-Pinto H, Sola S, Castro RE, Ramalho RM, Baptista A, Moura MC, Camilo ME, Rodrigues CMP. Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, and activation of NF-kappaB in the liver of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1708.
41. Feldstein A, Gores G J. Steatohepatitis and apoptosis: Therapeutic implications. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1718.
42. Tomita K, Azuma T, Kitamura N, Nishida J, Tamiya G, Oka A, Inokuchi S, Nishimura T, Suematsu M, Ishii H. Pioglitazone prevents alcohol-induced fatty liver in rats through up-regulation of c-Met. *Gastroenterology* 2004; 126: 873–85.
43. Graham DJ, Green L, Senior JR, Nourjah P. Troglitazone induced liver failure: a case study. *Am J Gastroenterol* 2003; 114: 299–306.
44. Stewart SF, Day CP. The management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2003; 38: S2–S13.



**Prim. Univ.-Prof. Dr. Friedrich Renner**

*Geboren in Tulln. Von 1969 bis 1975 Medizinstudium an der Universität Wien. 1975–1981 Facharztausbildung Innere Medizin an der II. Medizinischen, Kardiologischen und II. Gastroenterologischen Universitätsklinik, Universität Wien. 1982–1984 College of Physicians and Surgeons, Columbia University New York. 1984–1986 Oberarzt an der II. Universitätsklinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universität Wien. Seit 1986 Primararzt Interne Abteilung mit Internistischer Intensivmedizin, Dialyse und Hämatookologie, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Ried im Innkreis. 1987 Habilitation für das Fach Innere Medizin, 1994 Additivfach Gastroenterologie und Hepatologie, 1996 tit. ao. Univ.-Prof. der Universität Wien, 2002 Additivfach Hämatookologie.*

*1982, 1984 Kunerol Forschungsförderungspreis, 1985 Friedrich Wewalka-Preis der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie. Langjähriger Leiter der Arbeitsgruppe Qualitätssicherung der ÖGGH und Präsident der Landesgruppe Oberösterreich der Österr. Gesellschaft für Innere Medizin.*

*Über 100 Publikationen. Organisation nationaler und internationaler Kongresse.*

# 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](#)