

Alkoholisk hepatitis: diagnostik og behandling

Forfattere og korrespondance

Henning Grøn­bæk (tovholder), Erik Christensen, Anette Dam Fialla, Jesper Bach Hansen , Peter Jepsen, Jens Kondrup, Aleksander Krag, Peter Ott, Thomas Damgaard Sandahl, Hendrik Vilstrup, Henriette Ytting

Korrespondance:: Henning Grøn­bæk, forsknings­over­læge, Ph.D., Medicinsk Afdeling V, Aarhus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C. E-mail: henngrøe@rm.dk

Status

Første udkast:	01.06 2012
Diskuteret på Hindsgavl:	08.09 2012
Korrigeret udkast:	22.05 2013
Endelig guideline (første udgave)	30.05.2013
Guideline skal revideres senest:	04.09.2019
Guideline revideret:	04.09.2015

Afgrænsning af emne

Alkoholisk hepatitis (AH) er karakteriseret ved inflammation i leveren udløst af et stort alkohol indtag. Sygdommen er forbundet med øget morbiditet og høj mortalitet, hvorfor det er vigtigt at have kendskab til korrekt diagnostik og behandling. I denne guideline angiver vi de diagnostiske kriterier for AH og anvendelsen af prognostiske scores for at udskille særlige risikogrupper, hvor specifik intervention er specielt begrundet. Vi redegør for den evidensbaserede behandling med fokus på prednisolon, pentoxifyllin, N-acetylcystein (NAC) samt ernæringsterapi. Andre behandlinger bliver kort omtalt (levererstatning og levertransplantation).

Quick-guide

Diagnostiske kriterier

Diagnosen AH stilles ud fra en samlet vurdering af anamnestiske, kliniske, biokemiske, billedmæssige samt histopatologiske karakteristika.

- Obligatoriske kriterier
 - Stor indtagelse af alkohol.
 - Hurtigt (over uger) udviklet ikterus (bilirubin > 80 µmol/liter).
 - Fravær af differentialdiagnoser til forklaring af ikterus specielt galdevejsobstruktion/infektion.
- Støttende kriterier
 - Nedsatte eksterne koagulationsfaktorer.
 - Neutrocytose og nedsat nyrefunktion ses ofte og kan bidrage til diagnosen.
 - Leverbiopsi anbefales generelt men særligt i tvivlstilfælde. Ved nedsat koagulationsevne konfereres med specialafdeling m.h.p. transjugulær leverbiopsi.
 - De histologiske kriterier for AH omfatter "ballooning" af leverceller, pericellulær fibrose primært lokaliseret omkring centralvenerne, men ved septal fibrose, brofibrose og cirrose ses forandringerne langs bindevævsstrøgene. Der ses ofte makrovesikulær steatose, Mallorylegemer og fokale nekroser med lymfocyt infiltration og neutrofil granulocytinfiltration. Ingen af fundene er patognomiske for AH.

Kliniske og prognostiske scores

- Det anbefales at anvende Glasgow Alcoholic Hepatitis Score (GAHS) og Model for Endstage Liver Disease (MELD) score. MELD score kan også anvendes ved cirrose.
- GAHS ≥ 9 angiver patienter med alvorlig prognose og behandlingsindikation, MELD>21 samme.
- Lille-score ≥ 0.45 kan anvendes til at vurdere, om prednisolonbehandling kan seponeres efter 1 uges behandling. (<http://www.lillemodel.com/score.asp>)
- Patienter med svær alkoholisk hepatitis og dårlig prognose konfereres med højt specialiseret enhed, samme gælder for non-responders til standard behandling.

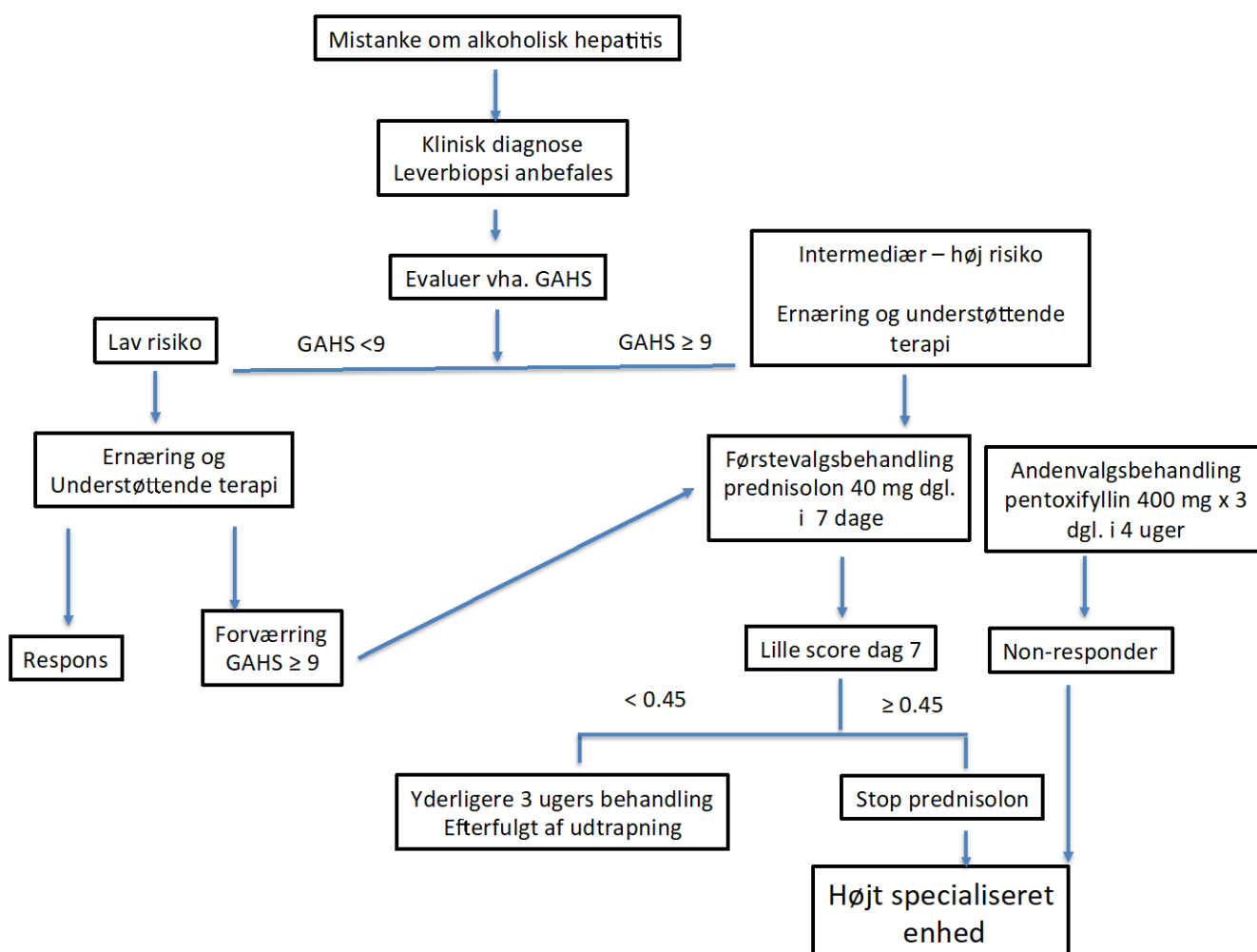
Farmakologisk behandling af alkoholisk hepatitis

- Førstevalgsbehandling er prednisolon 40 mg dagligt i 7 dage.
- Hvis patienten har Lille-score < 0.45 på dag 7 er patienten responder og fortsættes med yderligere 3 ugers prednisolon behandling og herefter hurtig udtrapning.
- Hvis patienten har Lille-score ≥ 0.45 på dag 7 er patienten non-responder og prednisolon seponeres.
- Andenvalgsbehandling er Pentoxifyllin 400 mg x 3 dgl i 4 uger.
- På grund af den høje mortalitet og den uklare evidens for valg af behandling, bør patienter mistænkt for svær alkoholisk hepatitis og med dårlig prognose konfereres med højtspecialiseret afdeling. Dette med henblik på vurdering i forhold til eksperimentel behandling og inklusion i kliniske studier, hvilket særligt gælder hos patienter, der ikke responderer på standardbehandling og/eller udvikler svært hepatorenalt syndrom.

Ernæringsterapi af alkoholisk hepatitis

- Alkoholabstinens.
- Alle AH patienter ernæringsscreenes og hyperalimenteres med daglig energiindtagelse på 35-49 Kcal/kg kropsvægt og en proteinindtagelse på 1.2-1.5 g/kg kropsvægt.
- Hvis patienten ikke opnår 75% af disse mål efter 2 døgn anlægges ernæringssonde.
- Hvis patienten ikke når 75% af ernæringsmålet med sondeernæring efter 2 døgn påbegyndes parenteral ernæring.
- Patienterne screenes for mangel på vitaminer og mineraler. B-vitaminer gives til alle ved indlæggelse.

Figur 1: Algoritme for behandling af alkoholisk hepatitis



Indledning

Alkoholforbruget i Danmark er højt og alkoholrelaterede sygdomme medfører betydelig morbiditet og mortalitet. Incidensen af AH er 46/1.000.000 per år for danske mænd mod 34/1.000.000 per år for danske kvinder, og den har været stigende det seneste årti, især blandt kvinder (1). På den baggrund kan man forvente ca. 200-250 førstegangstilfælde årligt i Danmark og incidensen toppe blandt 50-55-årige. Disse tal stammer fra Landspatientregisteret fra 2008 og er baseret på udskrivningsdiagnoser; de diagnostiske kriterier er næppe standardiserede, men tallene er landsdækkende.

Alkoholisk leversygdom omfatter alkoholisk steatose med eller uden varierende grader af inflammation og fibrose og ses hos næsten alle med alkoholforbrug >60 g/dag, og man finder cirrose hos 15-20% af disse (2). Akut AH er en selvstændig sygdomsenhed præget af florid inflammation i leveren og omfatter et spektrum fra en let til en akut livstruende tilstand. Prognosen for svær AH er alvorlig med op til 40% 6-måneders mortalitet, primært pga. leversvigt, svære infektioner, komplikationer til portal hypertension med variceblødning samt udvikling af nyrepåvirkning i form af hepatorenalt syndrom.

Ved AH findes karakteristiske kliniske, laboriemæssige og histomorfologiske forandringer. En stor alkoholindtagelse er en forudsætning for at stille diagnosen. Der er ofte et langvarigt kronisk alkohol overforbrug, men sygdommen kan også opstå hos patienter med et kortvarigt meget stort forbrug. Knap halvdelen af tilfældene har cirrose ved sygdomsdebut.

Patogenesen for AH er ikke afklaret. I hepatocytterne omdannes alkohol til acetaldehyd og herunder dannes reaktive oxygenforbindelser. Acetaldehyd påvirker tillige protein og DNA i hepatocytterne og medfører glutation depletering, lipid peroxidering og mitochondrie skade, der alle kan inducere inflammation (3). Alkohol fremmer translokation af endotoksiner fra tarmen og i leveren aktiverer disse Kuppfer celler, der giver anledning til frigørelse af en række proinflammatoriske cytokiner heriblandt tumor necrosis factor alfa (TNF- α) (4, 5). TNF- α inducerer mange af de abnormiteter, man ser ved AH (6). Ved AH er der fundet høje niveauer af TNF- α , og de korrelerer med sygdomsaktivitet og mortalitet (7-9). Særlige variationer af TNF- α genet synes at være genetisk prædisponerende for AH (10).

Definitioner

Alkoholisk hepatitis er inflammation i leveren opstået efter stor indtagelse af alkohol. Svær AH er defineret ud fra kliniske prognostiske scores udviklet til patienter med AH, og man anvender oftest Glasgow Alcoholic Hepatitis Score (GAHS) (11), samt Model for Endstage Liver Disease (MELD) score, der er udviklet til cirrosepatienter (12). Maddrey's Discriminant Function score (Maddrey score) (13) er den score, der oftest er anvendt i tidligere kliniske studier, men betragtes i dag som obsolet, da den er laboratorieafhængig. Scoringsystemerne bruges til at vejlede mht. prognose samt til at stille indikationen for påbegyndelse og seponering af behandling. Svær AH defineres ved GAHS ≥ 9 . Der er ikke udviklet en grænse for MELD score mht. grad af AH, men oftest anvendes MELD score ≥ 21 som grænse for svær AH (14). Beregning af scores er angivet i appendix, Tabel 1 og 2.

Evidensniveau for kliniske rekommandationer

Evidensbaserede anbefalinger	Evidensniveau
Diagnostiske kriterier for alkoholisk hepatitis	
Diagnosen stilles ud fra en samlet anamnestisk, klinisk, biokemisk og billeddiagnostisk vurdering	2b
Leverbiopsi anbefales generelt men særligt i tvivlstilfælde	2b
Patienter med svær alkoholisk hepatitis og dårlig prognose konfereres med højt specialiseret enhed, samme gælder for non-responders til standard behandling	5
Anvendelse af kliniske scores ved alkoholisk hepatitis:	
Det anbefales at anvende Glasgow Alcoholic Hepatitis Score (GAHS ≥ 9), fordi den er velkendt og nem at beregne bedside, og MELD score (≥ 21), som kan anvendes hos cirrosepatienter. GAHS ≥ 9 og MELD score ≥ 21 angiver svær AH	2a

Lille-score ≥ 0.45 (http://www.lillemodel.com/score.asp) efter en uges prednisolon behandling kan anvendes til at vurdere om patienten er non-responder og prednisolon behandling seponeres	2b
Farmakologisk behandling af alkoholisk hepatitis	
Førstevalgsbehandling er prednisolon 40 dagligt i 4 uger, hvis patienten er responder og Lille-score <0.45 efter 7 dages behandling.	1a
Prednisolon behandling kan seponeres hvis Lille-score ≥ 0.45 (non-responder) efter 1 uges behandling	2b
Andenvalgsbehandling er pentoxifyllin 400 mg x 3 dgl. i 4 uger	1a
Patienter der ikke responderer på standard behandling bør konfereres med og visiteres til højt specialiseret enhed mhp. eksperimentel behandling	5
Ernæringsterapi ved alkoholisk hepatitis	
Alkohol abstinens er hovedbehandlingen af alkoholisk hepatitis	2b
Måltret ernæringsterapi baseret på ernæringsscreening er en integreret del af behandlingen.	1b
Et dagligt energiindtag på 35-49 Kcal/kg kropsvægt og et proteinindtag på 1.2-1.5 g/kg kropsvægt anbefales.	2b
Patienter som oralt og enteralt ikke er tilstrækkeligt ernæret (dækker 75% af deres daglige behov) skal have parenteral ernæring.	2b
Patienterne bør screenes for mangel på vitaminer og mineraler. B-vitaminer bør gives til alle ved indlæggelse.	3b

Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning afsluttet dato: 26-10-2011 med supplerende søgning april 2012

Søgeord (MESH):

"Alcoholic hepatitis" and "corticosteroid" and "therapy"

"Alcoholic hepatitis" and "prednisolone" and "therapy"

"Alcoholic hepatitis" and "pentoxifyllin" and "therapy"

"Alcoholic hepatitis" and "nutrition" or "diet" and "therapy"

Emneopdelt gennemgang :

Problemstilling 1

Hvordan stilles diagnosen alkoholisk hepatitis?

Der foreligger ingen generelt accepteret definition af AH og der er ikke udarbejdet endegyldige diagnostiske kriterier. Diagnosen AH stilles ud fra en samlet vurdering af anamnestiske, kliniske, biokemiske samt billedmæssige og histopatologiske karakteristika.

Der forudsættes en bekræftet relevant stor indtagelse af alkohol (som regel mindst 10 genstande dagligt) op til kort inden indlæggelsen, og der må højst være 4 uger fra alkohol ophør til sygdomsdebut. Patienterne er ofte ophørt med eller har reduceret deres alkohol indtag væsentligt 1-2 uger op til indlæggelsen pga. dårlig almentilstand i forbindelse med sygdomsudviklingen (2). Klinisk er patienterne ved indlæggelsen typisk præget af ikterus (100%), øm hepatomegali (71-81%), anoreksi (27-77%), kvalme og opkastning (34-55%), mavesmerter (27-46%) og vægttab (29-43%) og oftest fremtræder patienterne malnutrierede. En del patienter har feber (15). Nogle patienter præsenterer sig med komplikationer i form af hepatisk encephalopati (18-23%) eller transfusionskrævende gastrointestinal blødning 23% (2, 16).

Der er forhøjet bilirubin, der er relateret til sværhedsgraden af sygdommen (grænse $>80 \mu\text{mol/liter}$). S-aminotransferaser er typisk kun let forhøjet ($< 300 \text{ IU/L}$) og ofte med højere ASAT end ALAT værdier (ratio >2), basisk fosfatase er oftest let/moderat forhøjet og der er oftest lavt S-albumin (56-90%). Ofte findes leukocytose i form af neutrocytose. Trombocytopeni kan skyldes portal hypertension og hypersplenisme eller alkohols toksiske effekt på knoglemarven. Nedsat nyrefunktion ses ofte i de sværeste tilfælde (hepatorenalt syndrom). Typisk finder man også lave vitaminniveauer (B-, C-, D, og E-vitamin), samt lavt zink og magnesium. Det forudsættes, at andre årsager til ikterus er udelukket. Det bemærkes, at det kliniske billede, trods de lidet

detaljerede diagnostiske kriterier, tillader en høj diagnostisk sikkerhed. Således viste et nyligt review af 39 randomiserede AH behandlingsstudier (publiceret som abstract), at man ved en grænse for bilirubin > 80 µmol/l opnår en korrekt klinisk diagnose hos 96% af patienterne (17).

Billeddiagnostisk findes næsten altid tegn til fedtlever og hos en stor del af patienterne også tegn på cirrose. Det forudsættes, at der ikke er tegn på intra- eller ekstrahepatisk galdestase.

Histologiske kriterier for AH omfatter hydrope leverceller ("ballooning") omgivet af pericellulær fibrose, og hvor den lobulære arkitektur er bevaret, ses forandringerne primært lokaliseret omkring centralvenerne, men ved septal fibrose, brofibrose og cirrose ses forandringerne langs bindevævsstrøgene. De hydrope leverceller indeholder ofte Mallory-legemer (Mallory-Denk bodies). I de afficerede områder vil der ofte ses fokale lytiske nekroser og infiltration med lymfocytter. Sjældnere, men meget distinkt, ses neutrofil granulocytinfiltration omkring de hydrope leverceller. Der vil ofte være makrovesikulær steatose, men det er ikke noget krav til diagnosen. (18-20). Ingen af fundene er patognomiske for AH.

Der er kun overensstemmelse mellem den kliniske og den morfologiske diagnose af AH i 50-80% af tilfældene (21, 22). De histopatologiske fund er hverken sensitive eller specifikke.

Leverbiopsi bør foretages primært hos patienter, hvor man ønsker at udelukke andre årsager til leversygdom eller for at bekræfte tilstedeværelsen af AH. Det er usikkert om leverbiopsien i sig selv har selvstændig klinisk betydning (19), men studier tyder på en prognostisk betydning af tilstedeværelse af intrahepatisk kolestase (23, 24).

Man skal derfor overveje om den risiko, der kan være ved at foretage leverbiopsi, opvejes af den betydning en histopatologisk diagnose vil have for AH patientens prognose. Hvis man ønsker at foretage leverbiopsi kan dette foretages perkutant, men hvis der er nedsat koagulationsevne og risiko for blødning tages relevante forholdsregler eller biopsien kan sikres ved transjugulær adgang. Dette følger internationale retningslinjer (2).

Kliniske rekommandationer 1

- Diagnosen AH stilles ud fra en samlet vurdering af anamnestiske, kliniske samt biokemiske, billedmæssige og histopatologiske karakteristika (Evidens 2a).
- De mest anerkendte obligatoriske diagnostiske kriterier for AH er (Evidens 2a):
 - en stor indtagelse af alkohol.
 - hurtigt udviklet ikterus (bilirubin > 80 µmol/liter).
 - fravær af andre årsager til ikterus specielt galdevejsobstruktion/infektion.
 - påvirkede koagulationsfaktorer, leukocytose (neutrocytose) og nedsat nyrefunktion er af betydning for sværhedsgraden af AH.
 - leverbiopsi anbefales, særligt i tvivlstilfælde, og foretages under vanlige retningslinjer ved påvirkede koagulationsfaktorer og øget blødningsrisiko, og kan evt. foretages transjugulært (Evidens 2b).
 - Histologiske kriterier for AH omfatter hydrope leverceller ("ballooning") omgivet af pericellulær fibrose, men ved septal fibrose, brofibrose og cirrose ses forandringerne langs bindevævsstrøgene. Der ses ofte Mallorylegemer og fokale lytiske nekroser med infiltration med lymfocytter. Sjældnere ses neutrofil granulocytinfiltration. Der vil ofte være makrovesikulær steatose, men det er ikke noget krav til diagnosen. Ingen af fundene er patognomiske for AH.

Problemstilling 2

Hvilke prognostiske scores for sværhedsgrad af alkoholisk hepatitis kan anbefales?

Alkoholisk hepatitis er en farlig sygdom med en total 28-dages-dødelighed på ca. 15% i Danmark og andre lande (1, 11, 25, 26). Mortaliteten efter 28 dage i 5 randomiserede studier var hos placebo-behandlede patienter med svær AH 34% (27). Imidlertid er gruppen af patienter med AH særdeles heterogen, og den enkelte patients risiko for at dø kan estimeres med flere forskellige scoresystemer. Blandt disse er Maddrey score (13), GAHS (11), Lille Model (28) og ABIC Score (26) udviklet specifikt til AH, mens MELD er udviklet til cirrosepatienter (12) (Tabel 1).

Scoringssystemer har to forskellige evner: Evnen til at give patienten en pålidelig prognose (kalibrering), og evnen til at inddele patienter i grupper med forskellig prognose (diskrimination). Et nyligt studie har vist, at man kan opnå en mere pålidelig prognose ved at kombinere MELD- og Lille-scoringssystemerne end ved at kombinere andre scoresystemer (29), men scoringssystemernes væsentligste kliniske funktion er at kunne støtte behandlingsstrategien ved at inddele patienterne iht. prognose. Der er to beslutningstidspunkter:

1. På diagnosetidspunktet skal patienterne inddeles i svær AH og mild AH.
2. Efter 7 dages prednisolon-behandling skal patienterne inddeles i respons eller ikke-respons på prednisolon-behandling.

Mht. inddeling i svær hhv. mild AH er de forskellige scoringssystemer stort set ligeværdige – formentlig fordi de i vid udstrækning baseres på de samme variable (Tabel 2) (14). Da Maddrey score er afhængig af særlige koagulationsanalyser, anses den dog for obsolet i Danmark, og GAHS anbefales som primær score.

Traditionelt defineres "svær AH" således som en GAHS ≥ 9 (tidligere Maddrey score ≥ 32). Det lettest anvendelige alternativ er MELD-scoren (MELD score ≥ 21 definerer svær AH).

Mht. effekt af prednisolon-behandling er det kun Lille Model score, der er udviklet til dette specifikke formål, og den anbefales til at støtte beslutningen om at seponere eller fortsætte prednisolon-behandling (Lille Model score ≥ 0.45 definerer utilstrækkeligt respons) (28). Det skal understreges, at der ikke foreligger randomiserede studier, hvor effekten af behandling dikteres af scoringsystemer er sammenlignet indbyrdes eller med behandling dikteret af klinikken. Scoresystemer er altså beslutningsstøtte.

Kliniske rekommandationer 2

- Det anbefales at anvende GAHS, fordi den er velindarbejdet og nem at beregne. GAHS ≥ 9 definerer svær AH. MELD score (≥ 21) kan anvendes hos cirrosepatienter (Evidens 2a).
- Lille-score ≥ 0.45 definerer utilstrækkeligt respons på 7 dages prednisolon-behandling (Evidens 2b).

Problemstilling 3

Hvilken farmakologisk behandling bør man anvende ved svær alkoholisk hepatitis?

En række forskellige stoffer har været forsøgt ved svær AH men kun prednisolon og pentoxifyllin indgår i de publicerede guidelines fra de internationale videnskabelige selskaber, EASL og AASLD (2, 30). Den videnskabelige evidens for disse rekommandationer beskrives kort efterfulgt af gennemgang af STOPAH studiet hvor >1100 AH patienter er randomiseret til at undersøge effekten af prednisolon, pentoxifyllin, pentoxifyllin + prednisolon eller placebo (31). Endvidere gennemgås en netværksmetaanalyse, der omhandler farmakologisk behandling med prednisolon, pentoxifyllin og N-acetylcystein (NAC) (32). De nye studier, meta-analyser, netværksmetaanalyser samt de tidligere studier danner baggrunden for den nye anbefaling vedr. behandling af AH.

Prednisolon ved svær AH

Man har i behandlingen af AH forsøgt at mindske eller revertere den inflammatoriske proces med prednisolon, som har anti-inflammatorisk og anti-fibrotisk effekt. Der er gennemført en række randomiserede studier, hvor patienter er inkluderet med svær AH og uden tegn til hepatorenalt syndrom, ukontrolleret infektion og nylig GI-blødning (indenfor få dage) ved inklusion (13, 33-46). Kun tre af studierne er af høj kvalitet (36, 45, 46) mens andre er vurderet til at være lav-kvalitets studier (13, 35, 37-44). De fleste studier anvender doser sv.t. 40 mg prednisolon x 1 dagligt i 4 uger.

Prednisolon meta-analyser ved svær AH

De ovenfor beskrevne studier indgår i en meta-analyse og et Cochrane review (33, 34). To meta-analyser inddrager henholdsvis tre og fem randomiserede studier af prednisolon behandling af svær AH. I den første af disse (47) konkluderes, at prednisolon reducerer 28-dages mortaliteten ved svær AH. I den seneste meta-analyse (27) indgår analyse af 221 steroidbehandlede og 197 ikke-steroidbehandlede patienter (nogle af disse er behandlet med enteral ernæring eller antioxidanter). I analysen appliceres Lille-score til vurdering af behandlingsrespons (28) og det konkluderes, at prednisolon behandling øger 28-dags overlevelsen hos patienter med partielt og komplet respons på behandlingen.

Seponering af prednisolon behandling

Der foreligger to ikke-randomiseret kohorte studie, hvor man har undersøgt prediktorer for behandlingseffekt efter 7 dages prednisolon behandling. Ved at kombinere seks variable (alder, nyrefunktion, albumin, koagulationsfaktorer, bilirubin, og ændring i bilirubin på dag 7) beregnes Lille score, der prædikerer 6 måneders mortalitet. Patienter, der ikke responderer på dag 7, bør derfor overvejes til anden behandling (28, 29). Dette er yderligere dokumenteret i STOPAH studiet (31).

Pentoxifyllin ved svær AH

Pentoxifyllin er en non-selektiv fosfodiesterasehæmmer, der har anti-inflammatoriske egenskaber gennem hæmning af TNF gen-transskriptionen (48) samt antifibrogenetisk virkning (49, 50). Pentoxifyllin øger desuden erythrocytternes deformabilitet og nedsætter blodets viskositet og bedrer dermed mikrocirkulationen (51). Der er publiceret én større dobbelt-blindet, randomiseret, placebo-kontrolleret undersøgelse af den kliniske effekt af pentoxifyllin ved svær AH (Maddrey score ≥ 32) (52). Tre andre placebo-kontrollerede studier af effekten af pentoxifyllin ved AH understøtter værdien af pentoxifyllin ved AH, men er kun publicerede som abstract (53-56). Standard dosering af pentoxifyllin er 400 mg x 3 dagligt i 4 uger.

Pentoxifyllin metaanalyse ved svær AH

En Cochrane analyse fra 2009 konkluderede ved metaanalyse af de 5 foreliggende studier at pentoxifyllin reducerede mortalitet ved AH (57). Ved en supplerende *Trial Sequential Analysis* (TSA) fandtes imidlertid ingen sikker effekt på mortalitet eller HRS. I en nylig metaanalyse med 10 studier finder man ved pentoxifyllin sammenlignet med placebo en reduktion i fatal HRS og en tendens til effekt for mortalitet efter 1 måned (RR: 0.58, 0.31–1.07, $P = 0.06$) (58). I den seneste netværksmetaanalyse finder man effekt af pentoxifyllin sammenlignet med placebo (RR: 0.70 95% credible interval [CrI], 0.50-0.97) (32).

Pentoxifyllin sammenlignet med Prednisolon ved alkoholisk hepatitis

I et studie fra 2009 blev effekten af fire ugers behandling med standard doser pentoxifyllin sammenlignet med prednisolon ved svær AH (Maddrey score ≥ 32) (59). Efter 3 måneder var der en signifikant højere dødelighed i prednisolongruppen (35%) sammenlignet med pentoxifyllingruppen (15%). I netværksmetaanalysen var der ikke forskel ved sammenligning mellem pentoxifyllin og prednisolon (RR 0,77; 95%CrI, 0.55-1.07) (32).

Kombinationsbehandling af pentoxifyllin og prednisolon sammenlignet med prednisolon

Forud for STOPAH studiet har man i tre studier undersøgt kombinationsbehandling med pentoxifyllin og prednisolon i forhold til monoterapi med prednisolon (56, 60, 61).

I en meta-analyse udarbejdet af medlemmer fra guideline gruppen vedr. kombination af pentoxifyllin og steroid publiceret som abstract (62) finder man ingen ekstra effekt af at kombinere disse to behandlinger. Dette er også konklusionen fra en nyligt publiceret metaanalyse (58). Der er således ikke evidens for at anvende kombinationsbehandling af prednisolon og pentoxifyllin, hvilket understøttes af fundet i det hidtil største studie, STOPAH studiet, beskrevet ovenfor (31).

I den seneste netværksmetaanalyse (32) finder man dog, at pentoxifyllin kombineret med prednisolon bedrer 28-dages mortaliteten (RR, 0.53; 95%CrI, 0.36-0.78) sammenlignet med placebo. Men sammenlignet med monoterapi med pentoxifyllin eller prednisolon er der ingen ekstra effekt.

N-acetylcystein ved alkoholisk hepatitis

Oxidativt stress menes at være medvirkende i patogenesen ved AH, hvorfor NAC er undersøgt som mulig behandling af AH. Der foreligger 4 studier, hvor 2 sammenligner NAC med placebo (63, 64), en NAC vs. Prednisolon (65) og et studie kombineret NAC + prednisolon vs. Prednisolon alene (66). Generelt er der ikke effekt af NAC i forhold til placebo, men kombinationen af NAC og prednisolon er bedre end prednisolon alene. Det skal nævnes, at studierne generelt er af lav kvalitet. Disse studier indgår i en netværks metaanalyse (32), se nedenfor.

STOPAH – studiet: Prednisolon, pentoxifyllin, prednisolon + pentoxifyllin eller placebo ved AH

Med baggrund i den manglende sikre evidens for effekt af prednisolon og pentoxifyllin er der gennemført et nyligt engelsk studie og det hidtil største AH studie (STOPAH), hvor man inkluderede >1100 patienter og randomiserede dem i et 2x2 faktorielt design. Herved opnåedes 4 grupper – 276 fik placebo-placebo, 277 prednisolon-placebo (40 mg/dag i 4 uger), 276 pentoxifyllin-placebo (400mgx 3 dgl. I 4 uger), 274 prednisolon+pentoxifyllin for analyse.

Mortaliteten efter 28 dage var 17% (45/269 patienter) i placebo–placebo gruppen, 14% (38/266 patienter) i prednisolon–placebo gruppen, 19% (50/258 patienter) i pentoxifyllin–placebo gruppen, og 13% (35/260 patienter) i prednisolon+pentoxifyllin gruppen (NS). Odds ratio for 28-dages mortalitet ved prednisolon var 0.72 (95%CI: 0.52-1.01; P = 0.06) og for pentoxifyllin var den 1.07 (95%CI: 0.77-1.49; P = 0.69). Der var ingen forskel på 90 dage eller 12 mdrs. overlevelsen. Der var signifikant flere alvorlige infektioner hos prednisolon behandlede patienter (13%) sammenlignet med patienter, der ikke fik prednisolon (7%) (P = 0.002). Ud fra studiet skal man således behandle 33 patienter med prednisolon for at 1 ekstra måske overlever, til gengæld opstår der med sikkerhed en ekstra svær infektion hver gang man har behandlet 11 patienter med prednisolon. Infektionsrisikoen under prednisolon behandling stiger med sværhedsgraden af AH til 23% ved svær AH ("number needed to harm", NNH=6) med en korrigeret baggrunds risiko for svære infektioner på 6%. Vedr. inkluderede patienter havde alle Maddreys DF >32 , men middel GAHS score i de 4 grupper var omkring 8,3-8.4 med spredning på 1,2-1,4, og leverbiopsi var ikke et krav for endelig diagnose. Man fandt en lavere mortalitet end i tidligere studier, lige som der var færre patienter med nyresvigt.

Den overordnede konklusion på studiet er at pentoxifyllin behandling ikke bedrer overlevelsen hos patienter med AH. Prednisolon behandling medførte en tendens til reduktion i 28-dages mortalitet, men der var ingen effekt på 90 dage eller 12 mdrs. mortaliteten. Prednisolon behandling var forbundet med øget infektionsrisiko.

Netværksmetaanalyse af prednisolon, pentoxifyllin og NAC ved svær AH

Der blev inkluderet i alt 22 randomiserede studier (13, 31, 35, 41, 45, 46, 52, 55, 56, 59-61, 63-70) med i alt 2621 patienter med sammenligning af 5 forskellige interventioner (prednisolon, pentoxifyllin, NAC, placebo og kombinationer heraf). I den direkte meta-analyse var det kun prednisolon der medførte en reduceret 28-dages mortalitet. I netværks metaanalysen, der var af moderat kvalitet, fandt man yderligere støtte for effekten af prednisolon som monoterapi (RR: 0.54; 95%CrI, 0.39-0.73) eller i kombination med pentoxifyllin (RR, 0.53; 95%CrI, 0.36-0.78) eller NAC (RR, 0.15; 95%CrI, 0.05-0.39) for reduktion af 28-dages mortaliteten. Studier af lav kvalitet viste, at pentoxifyllin også reducerede 28-dages mortaliteten (RR, 0.70; 95% CrI, 0.50-0.97). Endelig viser netværksmetaanalysen at prednisolon og NAC i kombination muligvis er bedre en NAC alene (RR, 0.12; 95%CrI, 0.04-0.36), i modsætning til kombinationen af pentoxifyllin og steroid i forhold til prednisolon alene (RR, 0.99; 95%CrI, 0.70-1.41).

Guidelineudvalgets samlede vurdering af de publicerede studier og metaanalyser

Det samlede billede af disse kliniske studier er langt fra entydigt og meta-analyserne svækkes af, at der er betydelig mere heterogenitet mellem studierne, end man sædvanligvis ser. I studierne kan der være uklarhed om diagnosen, da biopsi ikke har været et krav for inklusion, samt forskellige holdninger til ernæringsterapi,

hvilket kan have stor betydning. I den seneste netværksmetaanalyse som inkluderer alle kendte randomiserede studier af farmakologisk intervention er det samlede resultat fortsat præget eller svækket af studiernes heterogenitet, men resultaterne er pragmatisk set det bedste grundlag, når der i dag skal træffes behandlingsbeslutninger. Singh et al. konkluderer i overensstemmelse med tidligere vurderinger, at ingen undersøgte behandlinger har dokumenteret effekt på "Medium term mortality", 3-12 mdr. (32). Derfor må man gøre sig klart, at farmakologisk behandling ved alkoholisk hepatitis retter sig mod at forbedre 28 dages mortaliteten.

Tabel fra (32)

Table 2. Pooled summary estimates and quality of evidence derived from direct and indirect estimates and network meta-analysis informing on comparative efficacy of pharmacological strategies for reducing **short-term mortality** in patients with severe alcoholic hepatitis. Numbers in bold are statistically significant differences. Quality of the evidence was rated based on GRADE methodology. RCTs of direct comparison were rated down for presence of any of the following factors – risk of bias in literature, inconsistency, indirectness, imprecision and publication bias. Quality of indirect estimates was initially derived from the lowest quality of first-order loops for direct estimates contributing to the indirect estimates. Quality of the network meta-analysis was derived from quality of combination of direct and indirect estimates and transitivity of trials.

Pharmacological Intervention	Direct estimate		Indirect estimate		Network meta-analysis	
	RR (95% CI)	Quality of evidence	RR (95% CI)	Quality of evidence	RR (95% CrI)	Quality of evidence
Compared with Placebo/No intervention						
N-acetylcysteine (NAC)	1.13 (0.71-1.81)	Low ^{a,c}	1.06 (0.07-4.30)	Very Low ^d	1.20 (0.68-2.15)	Low
Pentoxifylline (PTX)	0.74 (0.46-1.18)	Low ^{b,c}	0.29 (0.07-0.77)	Low	0.70 (0.50-0.97)	Low
Corticosteroids (CS)	0.53 (0.33-0.84)	Moderate ^b	0.77 (0.30-1.56)	Very Low ^c	0.54 (0.39-0.73)	Moderate
CS + NAC	-	-	0.15 (0.05-0.39)	Moderate	0.15 (0.05-0.39)	Moderate
CS + PTX	0.80 (0.53-1.20)	Moderate ^c	0.37 (0.10-0.94)	Moderate	0.53 (0.36-0.78)	Moderate
Compared with NAC						
Pentoxifylline (PTX)	-	-	0.58 (0.31-1.09)	Very Low ^c	0.58 (0.31-1.09)	Very Low
Corticosteroids (CS)	0.66 (0.39-1.10)	Moderate ^c	0.23 (0.04-0.91)	Low	0.44 (0.25-0.80)	Moderate
CS + NAC	-	-	0.12 (0.04-0.36)	Moderate	0.12 (0.04-0.36)	Moderate
CS + PTX	-	-	0.44 (0.23-0.85)	Low ^c	0.44 (0.23-0.85)	Moderate
Compared with PTX						
Corticosteroids (CS)	0.95 (0.55-1.64)	Low ^{b,c}	0.79 (0.20-2.18)	Very Low ^c	0.77 (0.55-1.07)	Low
CS + NAC	-	-	0.21 (0.07-0.56)	Very Low ^c	0.21 (0.07-0.56)	Low
CS + PTX	0.68 (0.46-1.00)	Moderate ^c	0.80 (0.20-3.14)	Very Low ^c	0.76 (0.51-1.13)	Moderate
Compared with CS						
CS + NAC	0.35 (0.16-0.78)	Moderate ^c	Non-estimable	-	0.28 (0.10-0.69)	Moderate
CS + PTX	0.94 (0.69-1.30)	Moderate ^c	0.20 (0.05-1.15)	Very Low ^c	0.99 (0.70-1.41)	Moderate
Compared with CS + NAC						
CS + PTX	-	-	3.51 (1.34-10.21)	Low ^d	3.51 (1.34-10.21)	Low

Arbejdsgruppen har ikke ment at kunne anbefale Prednisolon + NAC, fordi effekten af NAC er svær at forstå, og NAC monoterapi ser ud til at virke dårligere end placebo.

Hvad angår forebyggelse af hepatorenalt syndrom viste netværksmetaanalysen ikke klar forskel på behandlingsregimerne, men infektioner var også i denne analyse hyppigere ved prednisolon behandling.

Baseret på effekten på 28 dags mortaliteten anbefaler guideline udvalget således følgende:

Kliniske rekommandationer 3

- Sammenfattende vedr. behandling med prednisolon og med baggrund i seneste STOPAH studie (31), metaanalyser (27, 47) samt seneste netværks metaanalyse (32) finder man bedre korttidsoverlevelse (28-dages mortalitet) hos patienter med svær AH men uden effekt på lang-tidsoverlevelsen (Evidens 1a).
- Førstevalgsbehandling er prednisolon 40 mg dgl i 4 uger (Evidens 1a).
- Effekt af prednisolon behandling bedømmes efter 7 dages behandling ved Lille-score < 45 (responder), hvor patienten fortsætter yderligere 3 ugers prednisolon behandling efterfulgt af hurtig udtrækning. Ved Lille-score ≥ 0.45 (non-responder) kan prednisolonbehandling seponeres (Evidens 2b).
- Andenvalgs behandling er Pentoxifyllin 400 mg x 3 dgl. i 4 uger, men evidensen for klinisk effekt er sparsom, men lader især til forhindre udvikling af HRS (Evidens 1a).

Problemstilling 4

Kan ernæringsterapi anbefales ved alkoholisk hepatitis?

Patienter med kronisk leversygdom er ofte underernærede (71, 72) og hos patienter indlagt med AH er der en høj prævalens af malnutrition (72, 73). Tilbydes patienterne udelukkende standard diæt under indlæggelse vil det medføre en hypokalorisk indtagelse (74). Der er flere komplikationer (infektioner, encephalopati og ascites) og øget mortalitet hos patienter med malnutrition (74-77). I den generelle sygehus population er en målrettet ernæringsterapi forbundet med færre komplikationer, kortere indlæggelse og bedre overlevelse.

Alkohol abstinens og alkoholisk hepatitis

Den vigtigste behandling af alkoholisk hepatitis er alkoholabstinens, da man herved bryder den bagved liggende mekanisme for udvikling af AH (16). Der er fortsat en øget risiko for udvikling af cirrose, men cirrose udvikling ses oftere ved fortsat alkohol indtag (78) og specielt blandt kvinder (79, 80). Der er derudover en øget risiko for recidiv af AH på et senere tidspunkt ved fortsat alkohol indtag (81).

Ernæringsterapi ved alkoholisk hepatitis

Total enteral ernæring af patienter med AH tåles generelt godt (82), der er dog øget risiko for udvikling af insulinkrævende hyperglykæmi. I ukontrollerede studier er det vist, at ernæringstilstanden bedres ved ernæringsterapi (75, 76) og risikoen for død under behandling med et steroid falder i takt med bedring af ernæringstilstanden (77). Der findes 7 randomiserede studier ved AH (83-88) og 9 med alkoholisk cirrose (74, 89-97) som undersøger effekten af forskellige administrationsformer, energi- og proteinindhold. Der er mellem 16 og 90 patienter i studierne, og den statistiske styrke til at detektere en forskel i kliniske endepunkter som morbiditet og mortalitet er derfor lav. Der er aldrig lavet meta-analyser på materialet.

I to randomiserede studier fandt man ikke bedring i overlevelsen (67, 74), og i et andet bedres leverfunktionen målt på paraklinikken samt leverfunktionsmålinger (86). I modsætning til dette så man i et lidt større randomiseret studie ingen effekt af enteral ernæringsterapi på mortalitet, ernæringsstatus eller leverfunktion (88). Et studie med 71 patienter randomiseret til enten steroid 40 mg dagligt eller enteral ernæring finder bedre langtidsoverlevelse og færre infektioner med ernæringsterapi (67). Evidensen for, at der er en effekt af ernæringsterapi ved AH bedømt på kliniske endepunkter, er derfor usikker. Evidensen for at supplement eller erstatning af vitaminer og mineraler reducerer mortaliteten forekommer ikke.

På basis af den sparsomme litteratur anbefales nedenstående som i vidt omfang er i overensstemmelse med European Society for Clinical Nutrition (ESPEN) (98, 99) samt den amerikanske American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) kliniske guidelines for ernæring af patienter med AH (2).

Alle patienter med AH bør ernæringsscreenes ved indlæggelse. Det bedst validerede screeningsredskab er Nutrition Risk Screening (NRS) 2002 (100).

Energibehovet afdækkes bedst ved indirekte kalorimetri, men denne modalitet er ikke tilgængelig i den daglige klinik og energibehovet kan derfor fastsættes ud fra tabeller baseret på Harris-Benedict formlen. Op til en tredjedel af patienter med cirrose er hypermetabole og ved samtidig AH er der samtidig en svær stress metabolisme. Det anbefales derfor at give en energi tilførsel på 1,3 gange den beregnede basale metaboliske rate. Et dagligt energiindtag på 35-49 Kcal/kg kropsvægt og et proteinindtag på 1.2-1.5 g/kg kropsvægt anbefales.

Mangel på vitaminer og mineraler er ofte tilstede hos patienter med alkohol overforbrug og alkoholisk leversygdom. Årsagen til dette skal formentlig findes i flere forskellige mekanismer, heriblandt reduceret indtag, malabsorption, reduceret depotstørrelse og øget udskillelse/forbrug. Patienterne bør derfor screenes for mangel på vitaminer og mineraler i form af vitamin A, vitamin D, tiamin (vitamin B1), folat, pyridoxin (Vitamin B6), zink, magnesium, og fosfat. B-vitaminer bør gives til alle. Ved tegn til mangel på øvrige vitaminer og mineraler bør man supplere diæten med disse (101-103).

Ernæring per os bør som udgangspunkt forsøges. Man bør tilstræbe hyppige måltider inklusiv et sent aften/nat måltid og et tidligt morgen måltid, da det forbedrer nitrogen balancen og forebygger udviklingen af hypoglykæmi (104). I de tilfælde hvor det daglige rekommanderede kalorieindtag ikke kan opnås efter 2 døgn observation anbefales det at supplere med enteral ernæring. Indtaget kan opnås enten ved at supplere med kalorie og proteinrige ernæringsprodukter peroralt eller enteralt via en nasogastrisk sonde (også ved tilstedeværelse af varicer). Der er ikke fundet en øget risiko for udvikling eller forværring af hepatisk encephalopati ved denne ernæringsterapi. Hvis det daglige ernæringsbehov ikke kan opnås efter 2 døgn ved et enteralt supplement, kan man ernære delvist eller fuldt med parenteral ernæring. Parenteral ernæring kan også være nødvendigt ved patienter som ikke kan beskytte deres luftveje, som ved hepatisk encephalopati grad III-IV. Blodsukker skal monitoreres for at detektere hypo-og/eller hyperglykæmi. Ved ernæring af malnutrierede skal fosfat, kalium og magnesium kontrolleres løbende og erstattes for at forebygge "refeeding" syndromet (105). Intravenøs glucose kan anvendes (2-3 g/kg/døgn) hvis det forventes, at patienten i mere end 12 timer ikke kan indtage føde eller har hypoglykæmi og ikke behandles med parenteral ernæring. Blodsukkeret skal monitoreres og ved hyperglykæmi iværksættes behandling med insulin.

Kliniske rekommandationer 5

- Alkohol abstinens er den vigtigste behandling af alkoholisk hepatitis (Evidens 2b)
- Måltidet ernæringsterapi baseret på ernæringsscreening er en integreret del af behandlingen af alle tilfælde af AH (1b).
- En daglig energiindtagelse på 35-49 Kcal/kg kropsvægt og en proteinindtagelse på 1.2-1.5 g/kg kropsvægt anbefales (2b).
- Patienter som oralt og enteralt ikke er tilstrækkeligt ernæret (dækker 75% af deres daglige behov) skal have parenteral ernæring (2b).
- Patienterne bør screenes for mangel på vitaminer og mineraler. B-vitaminer bør gives til alle ved indlæggelse (IIIb).

Kan andre behandlinger i form af lever dialyse og lever transplantation anbefales ved alkoholisk hepatitis?

Gennem de seneste år har der været forhåbning om at albumin-dialyse med MARS eller Prometheus teknik kan være en behandling af patienter med AH. De første studier viste gunstige effekter (106) men efterfølgende studier har ikke kunnet dokumentere effekten (107) og behandlingen må i dag betragtes som eksperimentel (2).

Levertransplantation har ikke været en mulighed hos patienter med alkoholisk hepatitis, da der generelt er krav om seks måneders alkohol abstinens forud for levertransplantation. Dette er med baggrund i risiko for fortsat/genoptaget alkohol misbrug og manglende compliance hos denne patient gruppe (108). En gruppe af AH patienter har så svært nedsat leverfunktion, at de ikke kan overleve seks måneder og derfor vil dø inden transplantation er mulig. I et nyligt fransk studie, med en gruppe af højt selekterede AH patienter med god social støtte, ingen tidligere AH episoder eller tegn til psykisk sygdom samt en underskrevet kontrakt om alkohol abstinens efter levertransplantation, fandt man god overlevelse sammenlignet med ikke-transplanterede patienter (109). I Danmark findes levertransplantation ikke for nuværende indiceret ved alkoholisk hepatitis.

Referencer

1. Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, et al. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999-2008: a nationwide population based cohort study. J Hepatol 2011;54:760-4.
2. O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. Am J Gastroenterol 2010;105:14-32; quiz 33.
3. Gao B, Bataller R. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and New Therapeutic Targets. Gastroenterology 2011.
4. Naveau S. [Mechanisms of the inflammatory reaction implicated in acute experimental alcoholic hepatitis]. Gastroenterol Clin Biol 2001;25:137-43.
5. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. N.Engl.J.Med. 2000;343:1467-1476.
6. McClain CJ, Cohen DA. Increased tumor necrosis factor production by monocytes in alcoholic hepatitis. Hepatology 1989;9:349-51.
7. Khoruts A, Stahnke L, McClain CJ, et al. Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients. Hepatology 1991;13:267-76.
8. Felver ME, Mezey E, McGuire M, et al. Plasma tumor necrosis factor alpha predicts decreased long-term survival in severe alcoholic hepatitis. Alcohol Clin Exp Res 1990;14:255-9.

9. Bird GL, Sheron N, Goka AK, et al. Increased plasma tumor necrosis factor in severe alcoholic hepatitis. *Ann Intern Med* 1990;112:917-20.
10. Grove J, Daly AK, Bassendine MF, et al. Association of a tumor necrosis factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1997;26:143-6.
11. 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.
12. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;Apr.;31(4):864-71.;31:864-871.
13. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75:193-9.
14. Sandahl TD, Jepsen P, Ott P, et al. Validation of prognostic scores for clinical use in patients with alcoholic hepatitis. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:1127-32.
15. Amini M, Runyon BA. Alcoholic hepatitis 2010: a clinician's guide to diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol* 2010;16:4905-12.
16. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009;360:2758-69.
17. Hamid R, Forrest EH. Is histology required for the diagnosis of alcoholic hepatitis: a review of published randomized controlled trials. *Gut* 2011;60 (suppl):A233.
18. Alcoholic liver disease: morphological manifestations. Review by an international group. *Lancet* 1981;1:707-11.
19. Elphick DA, Dube AK, McFarlane E, et al. Spectrum of liver histology in presumed decompensated alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:780-8.
20. Eng SC, Taylor SL, Reyes V, et al. Hepatic iron overload in alcoholic end-stage liver disease is associated with iron deposition in other organs in the absence of HFE-1 hemochromatosis. *Liver Int* 2005;25:513-7.
21. Mathurin P, Poynard T, Ramond MJ. Interet de la biopsie hepatiche pour la selection des sujets suspects d ' hepatite alcoolique aigue. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:A231.
22. Forrest EH, Gleeson D. Is a Liver Biopsy Necessary in Alcoholic Hepatitis? *J Hepatol* 2012.
23. Nissenbaum M, Chedid A, Mendenhall C, et al. Prognostic significance of cholestatic alcoholic hepatitis. VA Cooperative Study Group #119. *Dig Dis Sci* 1990;35:891-6.
24. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Genevay M, et al. Early liver biopsy, intraparenchymal cholestasis, and prognosis in patients with alcoholic steatohepatitis. *BMC Gastroenterol* 2011;11:115.
25. 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.
26. Dominguez M, Rincon D, Abrales JG, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2747-56.
27. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011;60:255-60.
28. 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.
29. Louvet A, Labreuche J, Artru F, et al. Combining Data from Liver Disease Scoring Systems Better Predicts Outcomes of Patients with Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology* 2015.
30. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012;57:399-420.
31. Thursz MR, Richardson P, Allison M, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2015;372:1619-28.
32. Singh S, Murad MH, Chandar AK, et al. Comparative Effectiveness of Pharmacological Interventions for Severe Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Gastroenterology* 2015.
33. Christensen E, Gluud C. Glucocorticoids are ineffective in alcoholic hepatitis: a meta-analysis adjusting for confounding variables. *Gut* 1995;37:113-8.
34. 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.
35. Helman RA, Temko MH, Nye SW, et al. Alcoholic hepatitis. Natural history and evaluation of prednisolone therapy. *Ann Intern Med* 1971;74:311-21.

36. Porter HP, Simon FR, Pope CE, 2nd, et al. Corticosteroid therapy in severe alcoholic hepatitis. A double-blind drug trial. *N Engl J Med* 1971;284:1350-5.
37. 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.
38. 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.
39. Lesesne HR, Bozyski EM, Fallon HJ. Treatment of alcoholic hepatitis with encephalopathy. Comparison of prednisolone with caloric supplements. *Gastroenterology* 1978;74:169-73.
40. 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.
41. 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.
42. Theodossi A, Eddleston AL, Williams R. Controlled trial of methylprednisolone therapy in severe acute alcoholic hepatitis. *Gut* 1982;23:75-9.
43. 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.
44. Bories P, Guedj JY, Mirouze D, et al. [Treatment of acute alcoholic hepatitis with prednisolone. 45 patients]. *Presse Med* 1987;16:769-72.
45. 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.
46. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992;326:507-12.
47. 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.
48. Strieter RM, Remick DG, Ward PA, et al. Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factor- α production by pentoxifylline. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;155:1230-6.
49. Peterson TC, Isbrucker RA, Hooper ML. In vitro effect of platelet-derived growth factor on fibroproliferation and effect of cytokine antagonists. *Immunopharmacology* 1994;28:259-70.
50. Krakauer T. Pentoxifylline inhibits ICAM-1 expression and chemokine production induced by proinflammatory cytokines in human pulmonary epithelial cells. *Immunopharmacology* 2000;46:253-61.
51. Ernst E. Pentoxifylline for intermittent claudication. A critical review. *Angiology* 1994;45:339-45.
52. 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.
53. McHutchison JG, Runyon BA, Draguescu JO, et al. Pentoxifylline may prevent renal impairment (hepatorenal syndrome) in severe acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1991;14:96A.
54. Sidhu S, Singla M, Bhatia KL. Pentoxifylline reduces disease severity and prevents renal impairment in severe acute alcoholic hepatitis: a double blind, placebo controlled trial. *Hepatology* 2006;44:373A-374A.
55. Paladugu H, Sawant P, Dalvi L, et al. Role of pentoxifylline in treatment of severe acute alcoholic hepatitis - a randomized controlled trial. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006;21:A459.
56. Lebrech D, Thabut D, Oberti F, et al. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2010;138:1755-62.
57. Whitfield K, Rambaldi A, Wetterslev J, et al. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD007339.
58. Parker R, Armstrong MJ, Corbett C, et al. Systematic review: pentoxifylline for the treatment of severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:845-54.
59. De BK, Gangopadhyay S, Dutta D, et al. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2009;15:1613-9.
60. Sidhu SS, Goyal O, Singla P, et al. Corticosteroid plus pentoxifylline is not better than corticosteroid alone for improving survival in severe alcoholic hepatitis (COPE trial). *Dig Dis Sci* 2012;57:1664-71.
61. Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1033-41.

62. Thiele M, Askgaard G, Krag A, et al. No additional effect of adding pentoxifyllin to corticosteroids in severe alcoholic hepatitis: Meta-analysis of randomised trials. *Hepatology* 2012;56 (supl).
63. Moreno C, Langlet P, Hittlet A, et al. Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: a randomized multicenter controlled trial. *J Hepatol* 2010;53:1117-22.
64. Stewart S, Prince M, Bassendine M, et al. A randomized trial of antioxidant therapy alone or with corticosteroids in acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2007;47:277-83.
65. Phillips M, Curtis H, Portmann B, et al. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis--a randomised clinical trial. *J Hepatol* 2006;44:784-90.
66. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1781-9.
67. Cabre E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J, et al. 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.
68. Park SH, Kim DJ, Kim YS, et al. Pentoxifylline vs. corticosteroid to treat severe alcoholic hepatitis: a randomised, non-inferiority, open trial. *J Hepatol* 2014;61:792-8.
69. Sidhu SS, Goyal O, Singla M, et al. Pentoxifylline in severe alcoholic hepatitis: a prospective, randomised trial. *J Assoc Physicians India* 2012;60:20-2.
70. De B, Mandal S, Sau D, et al. Pentoxifylline Plus Prednisolone versus Pentoxifylline Only for Severe Alcoholic Hepatitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Ann Med Health Sci Res* 2014;4:810-6.
71. Bunout D, Gattas V, Iturriaga H, et al. Nutritional status of alcoholic patients: it's possible relationship to alcoholic liver damage. *Am J Clin Nutr* 1983;38:469-73.
72. Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, et al. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. Veterans Administration Cooperative Study Group on Alcoholic Hepatitis. *Am J Med* 1984;76:211-22.
73. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, et al. A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Hepatology* 1993;17:564-76.
74. Kearns PJ, Young H, Garcia G, et al. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology* 1992;102:200-5.
75. 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.
76. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, et al. Protein energy malnutrition in severe alcoholic hepatitis: diagnosis and response to treatment. The VA Cooperative Study Group #275. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995;19:258-65.
77. Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P, et al. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:635-41.
78. Chedid A, Mendenhall CL, Gartside P, et al. Prognostic factors in alcoholic liver disease. VA Cooperative Study Group. *Am J Gastroenterol* 1991;86:210-6.
79. Pares A, Caballeria J, Bruguera M, et al. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol* 1986;2:33-42.
80. Saunders JB, Davis M, Williams R. Do women develop alcoholic liver disease more readily than men? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282:1140-3.
81. Pendery ML, Maltzman IM, West LJ. Controlled drinking by alcoholics? New findings and a reevaluation of a major affirmative study. *Science* 1982;217:169-75.
82. Alvarez MA, Cabre E, Lorenzo-Zuniga V, et al. Combining steroids with enteral nutrition: a better therapeutic strategy for severe alcoholic hepatitis? Results of a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1375-80.
83. Nasrallah SM, Galambos JT. Aminoacid therapy of alcoholic hepatitis. *Lancet* 1980;2:1276-7.
84. Achord JL. A prospective randomized clinical trial of peripheral amino acid-glucose supplementation in acute alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1987;82:871-5.
85. Diehl AM, Boitnott JK, Herlong HF, et al. Effect of parenteral amino acid supplementation in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1985;5:57-63.

86. Bonkovsky HL, Singh RH, Jafri IH, et al. A randomized, controlled trial of treatment of alcoholic hepatitis with parenteral nutrition and oxandrolone. II. Short-term effects on nitrogen metabolism, metabolic balance, and nutrition. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1209-18.
87. Bunout D, Aicardi V, Hirsch S, et al. Nutritional support in hospitalized patients with alcoholic liver disease. *Eur J Clin Nutr* 1989;43:615-21.
88. 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.
89. Cabre E, Gonzalez-Huix F, Abad-Lacruz A, et al. Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1990;98:715-20.
90. Calvey H, Davis M, Williams R. Prospective study of nasogastric feeding via East Grinstead or Viomedex tubes compared with oral dietary supplementation in patients with cirrhosis. *Clin Nutr* 1984;3:63-6.
91. Hirsch S, Bunout D, de la Maza P, et al. Controlled trial on nutrition supplementation in outpatients with symptomatic alcoholic cirrhosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993;17:119-24.
92. Simon D, Galambos JT. A randomized controlled study of peripheral parenteral nutrition in moderate and severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 1988;7:200-7.
93. de Ledingham V, Beau P, Mannant PR, et al. Early feeding or enteral nutrition in patients with cirrhosis after bleeding from esophageal varices? A randomized controlled study. *Dig Dis Sci* 1997;42:536-41.
94. Ishikawa Y, Yoshida H, Mamada Y, et al. Prospective randomized controlled study of short-term perioperative oral nutrition with branched chain amino acids in patients undergoing liver surgery. *Hepatogastroenterology* 2010;57:583-90.
95. Nakaya Y, Okita K, Suzuki K, et al. BCAA-enriched snack improves nutritional state of cirrhosis. *Nutrition* 2007;23:113-20.
96. Naveau S, Pelletier G, Poynard T, et al. A randomized clinical trial of supplementary parenteral nutrition in jaundiced alcoholic cirrhotic patients. *Hepatology* 1986;6:270-4.
97. Norman K, Smoliner C, Stobacus N, et al. Early enteral nutrition improves functional parameters in liver cirrhosis (Abstract). *gastroenterology* 2008;134(suppl 1).
98. Plauth M, Cabre E, Campillo B, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clin Nutr* 2009;28:436-44.
99. Plauth M, Cabre E, Riggio O, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 2006;25:285-94.
100. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003;22:321-36.
101. Kondrup J. Nutrition in end stage liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:547-60.
102. Sarin SK, Dhingra N, Bansal A, et al. Dietary and nutritional abnormalities in alcoholic liver disease: a comparison with chronic alcoholics without liver disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:777-83.
103. Gloria L, Cravo M, Camilo ME, et al. Nutritional deficiencies in chronic alcoholics: relation to dietary intake and alcohol consumption. *Am J Gastroenterol* 1997;92:485-9.
104. Swart GR, Zillikens MC, van Vuure JK, et al. Effect of a late evening meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver. *BMJ* 1989;299:1202-3.
105. Boateng AA, Sriram K, Meguid MM, et al. Refeeding syndrome: treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. *Nutrition* 2010;26:156-67.
106. Jalan R, Sen S, Steiner C, et al. Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003;38:24-31.
107. Wolff B, Machill K, Schumacher D, et al. MARS dialysis in decompensated alcoholic liver disease: a single-center experience. *Liver Transpl* 2007;13:1189-92.
108. Brown RS, Jr. Transplantation for alcoholic hepatitis--time to rethink the 6-month "rule". *N Engl J Med* 2011;365:1836-8.
109. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1790-800.

Appendiks

Interessekonflikter:

Henning Grønbaek (tovholder): Ingen interessekonflikter i forhold til alkoholisk hepatitis eller præparater og ernæringsprodukter nævnt i aktuelle guideline. Har modtaget forskningsstøtte fra Novartis, Ipsen, Abbvie og NOVO Nordisk Fonden. Advisory board for NOVARTIS. Kongresrejser Ipsen, Novartis, Abbvie. Erik Christensen: Ingen. Anette Dam Fialla: Ingen. Foredrag for Norgine og MSD samt

udarbejdelse af en håndbog for Norgine. Har modtaget forskningsstøtte fra Lundbeck. Jesper Bach Hansen: Pfizer, Merck, Abbvie. Peter Jepsen: Ingen. Jens Kondrup: Ingen. Aleksander Krag: Intercept: advisory board, Norgine: Investigator, advisory board og foredrag, Bayer: kongres rejse, AbbVie og Novo Nordisk Fonden: støtte til forskning.. Peter Ott: Advisory board og foredrag for Norgine, investigator for Falk Foundation, Intercept. Thomas Damgaard Sandahl: Ingen. Hendrik Vilstrup: Ingen. Henriette Ytting: Investigator in trial with support (provision of study drug/placebo) from Norgine.

Tabel 1. Scoresystemer til alkoholisk hepatitis (fra ref. (14)).

Score	Bilirubin	INR/PT	Kreatinin	Alder	Albumin	Carbamid	Leukocytter	Natrium	Δ-Bilirubin
MELD score		✓	✓						
MELD+Na score	✓	✓	✓					✓	
GAHS score	✓	✓		✓		✓	✓		
Lille-model score	✓	✓	✓	✓	✓				✓
ABIC-score score	✓	✓	✓	✓					

MELD = model of end-stage liver disease; ABIC = alder, bilirubin, INR og creatinine;

GAHS = Glasgow alcoholic hepatitis score; GAHS er baseret på et score system og ikke en formel

Δ-Bilirubin= ændring bilirubin dag 0 til dag 7) INR = international normalized ratio; PT = protrombintid.

Tabel 2. Variable anvendt i de forskellige scores (fra ref. (14)).

Score	Formel			
MELD score	$MELD\ Score = (0.957 * \ln(\text{kreatinin (mg/dL)}) + 0.378 * \ln(\text{Bilirubin (mg/dL)}) + 1.120 * \ln(\text{INR} + 0.643)) * 10$			
	Hvis pt. er i hæmodialyse, sættes kreatinin til 4.0			
MELD-Na score	$MELD-Na = MELD + 1.59 * (135 - Na)$, med maksimum og minimum Na på henholdsvis 135 og 120 mmol/L			
GAHS# Score	Parameter	1	2	3
	Alder	<50	≥ 50	
	Leukocytter (10 ⁹ /l)	<15	≥ 15	
	Urea (mmol/l)	<5	≥ 5	
	PT ratio	<1.5	1.5–2.0	>2.0
	Bilirubin (μmol/l)	<125	125–250	>250
R-Lille model	$R = 3.19 - 0.101 * (\text{alder (år)}) + 0.147 * (\text{albumin (g/L)}) + 0.0165 * (\text{bilirubin dag 0} - \text{dag 7 (μmol/L)}) - 0.206 * (\text{nyresvigt\#}) - 0.0065 * (\text{bilirubin dag 0 (μmol/L)}) - 0.0096 * (\text{protrombintid (sekunder)})$			
	# Nyresvigt 0 eller 1 ved kreatinin henholdsvis under eller over 115 μmol/L			
Lille model	$Lille = \exp(R) / (1 + \exp(-R))$			
ABIC score	$ABIC = (\text{alder} * 0.1) + (\text{bilirubin (mg/dL)} * 0.08) + (\text{kreatinin (mg/dL)} * 0.3) + (\text{INR} * 0.8)$			

MELD = model of end-stage liver disease; ABIC = alder, bilirubin, INR og creatinine;

GAHS = Glasgow alcoholic hepatitis score; GAHS er baseret på et score system og ikke en formel

INR = international normalized ratio;; PT = protrombintid.