

Pathogenese und Management der alkoholischen Lebererkrankung

Teil 2: Diagnostik und Behandlung

Pathogénèse et traitement de l'hépatopathie alcoolique

2^e partie: Diagnostique et traitement

Carl M. Oneta

Quintessenz

- Die Diagnose einer alkoholischen Lebererkrankung (ALE) wird meist mittels der Anamnese, der Klinik und typischen Laborbefunden gestellt. Die sog. CAGE-Fragen stellen ein wichtiges diagnostisches Instrument dar, um einem vermehrten Äthylkonsum auf die Spur zu kommen.
- Bei Unklarheiten sollte eine Leberbiopsie durchgeführt werden. Auch ein Verdacht auf eine alkoholische Hepatitis sollte mittels Leberbiopsie bewiesen werden. Nicht zuletzt ist nach einer Koexistenz anderer Lebererkrankungen zu fahnden.
- Bei der Behandlung der alkoholischen Lebererkrankung stehen die Abstinenz und die Therapie der Alkoholkrankheit ganz im Vordergrund.
- Die schwere, fortgeschrittene alkoholische Lebererkrankung verlangt in erster Linie eine intensive Korrektur der Malnutrition. Die medikamentöse Therapie der alkoholischen Hepatitis ist kontrovers und nur von geringem Nutzen. Unter bestimmten Bedingungen können aktuell nur gerade Glukokortikoide empfohlen werden. Ultima ratio ist die Lebertransplantation, die in der Regel eine vorgängige, mindestens 6 Monate dauernde Abstinenzperiode verlangt.

Quintessence

- *Le diagnostic d'hépatopathie alcoolique (HPA) se pose la plupart du temps par l'anamnèse, la clinique et les résultats de laboratoire typiques. Les questions CAGE sont un instrument diagnostique important pour être mis sur la piste d'une consommation excessive d'alcool.*
- *S'il y a des doutes, il faut demander une biopsie hépatique. Même s'il s'agit d'une suspicion d'hépatite alcoolique, il faut la confirmer par biopsie hépatique. Il faut surtout se méfier de la coexistence d'autres hépatopathies.*
- *Dans le traitement de l'hépatopathie alcoolique, l'abstinence et le traitement de l'alcoolisme sont au tout premier plan.*
- *L'hépatopathie alcoolique grave et à un stade avancé impose en premier lieu une correction intensive de la malnutrition. Le traitement médicamenteux de l'hépatite alcoolique est controversé et son bénéfice est très limité. Dans certaines conditions, seuls les glucocorticoïdes peuvent actuellement être recommandés. Le dernier recours est la transplantation hépatique, qui exige généralement une période d'abstinence de 6 mois au moins.*



CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 151 oder im Internet unter www.smf-cme.ch

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 152 ou sur internet sous www.smf-cme.ch

Diagnostik

Anamnese, klinischer Befund und laborchemische Untersuchungen stellen den Grundpfeiler der Diagnostik dar, wobei hiermit allerdings nur etwa 70% der Alkoholiker erfasst werden. So kann die Diagnose einer alkoholischen Lebererkrankung (ALE) meist bereits aufgrund der Anamnese und des klinischen Erscheinungsbildes gestellt werden. Bei der Anamnese in Hinblick auf einen Äthylabusus sind die sog. CAGE-Fragen (Abb. 1 ) sehr nützlich, weil bei Bejahung von zwei oder mehr Fragen eine Sensitivität von 60 bis 95% und eine Spezifität von 40 bis 95% besteht [1]. Sie sollten häufiger angewendet werden.

CAGE-Test

1. **C**ut down: Haben Sie schon (erfolglos) versucht, Ihren Alkoholkonsum zu reduzieren?
2. **A**nnoyed by criticism: Ärgern Sie sich über kritische Bemerkungen Ihrer Umgebung wegen Ihres Alkoholkonsums?
3. **G**uilt feelings: Haben Sie Schuldgefühle wegen Ihres Trinkens?
4. **E**ye opener: Brauchen Sie morgens Alkohol, um erst richtig leistungsfähig zu werden?

Abbildung 1.

CAGE-Fragen zur Diagnostik der Alkoholkrankheit [32].

Von grossem Wert kann auch die Fremdanamnese sein. Hilfreich ist in manchen Fällen die Bestimmung des CDT («carbohydrate-deficient transferrin»), welches insbesondere bei jüngeren Männern recht spezifisch ist [2]. Die Interpretation des CDT-Wertes sollte aber mit Vorsicht erfolgen, da es bei Vorhandensein anderer Lebererkrankungen (primär biliäre Zirrhose, chronische Hepatitis B und C, hepatozelluläres Karzinom), bei Einnahme oraler Verhütungsmittel, während der Schwangerschaft, bei Eisenmangel und anderen Situationen zu falsch positiven oder falsch negativen Werten kommen kann. Ein normaler CDT-Wert spricht in der Regel aber gegen eine äthylische Hepatopathie, weshalb dieser bei der Abgrenzung zur nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung von Nutzen sein kann [3]. Im weiteren ist das CDT sehr hilfreich bei der Kontrolle der Abstinenz bereits bekannter Alkoholkranker [4].

Von grossem diagnostischem Wert ist der Verlauf der Leberparameter nach Abstinenz. So kann bei einem kooperativen Patienten der Alkoholkonsum erst einmal für ein bis drei Monate sistiert werden, um dann anhand einer erneuten Leberwertkontrolle zu evaluieren, ob diese Abstinenz zu deren Reduktion oder gar Normalisierung geführt hat. Die γ -GT als sensibelster Laborparameter ist meist leicht bis stark erhöht. Ein

GOT/GPT-Quotient >2 gilt nahezu als diagnostisch für alkoholbedingte Lebererkrankungen. In ca. 50% der Fälle mit alkoholischer Hepatitis findet sich eine leichte bis mässiggradige Cholestase mit Erhöhung der AP. Eine ausgeprägt cholestatisch verlaufende ALE kann eine Gallenwegsobstruktion vortäuschen. Sie hat eine deutlich schlechtere Prognose [5]. Die Höhe des Bilirubins korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung, genauso wie gewisse Leberfunktionsparameter wie Albumin und Prothrombinzeit (Quick). Typisch ist auch eine Erhöhung der IgA-Konzentration sowie als Ausdruck einer Zirrhose eine deutliche Erhöhung der β - und γ -Globuline. Das Blutbild zeigt meist eine Makrozytose. Bei ausgeprägterem und länger anhaltendem Alkoholkonsum kommt es nicht selten zur Entwicklung einer makrozytären, hyperchromen Anämie sowie zur Thrombozytopenie, wobei diese Blutbildveränderungen einerseits durch direkte toxische Effekte zustande kommen, aber auch Ausdruck einer fortgeschrittenen Hepatopathie sein können, z.B. im Rahmen eines Hypersplenismus bei Leberzirrhose mit portaler Hypertension. Bei alkoholischer Hepatitis ist eine Leukozytose mit Linksverschiebung möglich, aber nicht zwingend.

Aktuell werden diverse Fibrosemarker im Serum untersucht, wovon Kollagen-VI, Kollagen-XIV und Hyaluronsäure recht gut mit der Schwere der Erkrankung zu korrelieren scheinen [6, 7]. Wegen mangelnder Sensitivität vermögen diese Parameter allerdings die Biopsie noch nicht zu ersetzen.

Klinisch ist die alkoholische Fettleber meist asymptomatisch, kann sich aber bei schwerer Ausprägung besonders durch die Hepatomegalie bemerkbar machen. In einzelnen Fällen können bereits hier Manifestationen der dekompensierten portalen Hypertonie auftreten. Bei der alkoholischen Hepatitis reichen die Symptome von anikterischer Hepatomegalie bis hin zu schwerem Ikterus mit Nausea, Erbrechen, Bauchschmerzen und hepatischer Enzephalopathie. Nicht selten tritt auch Fieber auf, das bei Ausschluss eines Infektes wahrscheinlich Folge einer Endotoxinämie intestinaler Herkunft ist. Fast alle dieser Patienten weisen eine leichte, bis 30% eine schwere Malnutrition auf. Je nachdem liegen Zeichen der dekompensierten Leberzirrhose vor. Über die Hälfte der Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose ist diesbezüglich asymptomatisch.

Bei Unklarheiten sollte eine Leberbiopsie durchgeführt werden. Sinnvolle Richtlinien sind vom American College of Gastroenterology publiziert worden [8]. Die Indikation zur Leberbiopsie bei Verdacht auf ALE ist eine Ermessenssache und dient vor allem dazu, bei differentialdiagnostischen Problemen weiterzuhelfen, aber auch den Schweregrad und die Prognose der Erkrankung abschätzen zu können. Histologische Hinweise

Abkürzungen:

AA = Azetaldehyd;
 ALE = alkoholische Lebererkrankung;
 CYP2E1 = Zytochrom P4502E1;
 FFS = freie Fettsäuren;
 HSC = Lebersternzellen (hepatic stellate cells); KC = Kupferzellen; LEC = Leberendothelzellen; MEOS = mikrosomales äthanoloxidierendes System;
 PPAR- α = peroxisome proliferator-activated receptor- α ;
 TG = Triglyceride; VLDL = very-low density lipoprotein.

für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, bei anhaltendem Alkoholkonsum eine Leberzirrhose zu entwickeln, stellen – wie schon erwähnt – auf der einen Seite eine ausgeprägte Leberzellverfettung [9] und auf der anderen eine perivenuläre Fibrose (sog. Maschendrahtfibrose, Abb. 2 [6]) dar [10]. Nicht selten kommen bei entsprechenden Leberbiopsien relevante andere Befunde zum Vorschein [11]. Tabelle 1 [6] fasst die klinischen Situationen zusammen, bei denen aus hepatologischer Sicht eine Leberbiopsie indiziert ist.

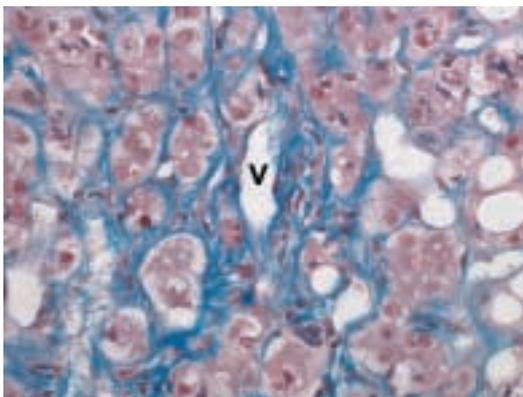


Abbildung 2.
Perivenuläre Fibrose oder sog. Maschendrahtfibrose (CAB-Färbung). V = Zentralvene, die von einem feinen Fibrosegeflecht (blau) umgeben wird.

Tabelle 1. Klinische Situationen, bei denen im Zusammenhang mit einer alkoholischen Hepatopathie eine Leberbiopsie indiziert ist.

Koexistenz von alkoholischer Lebererkrankung resp. regelmässigem Alkoholkonsum (>30 g/Tag) und anderer Hepatopathie wie z.B. chronischer Hepatitis C.

Vermutung einer cholestatischen, alkoholischen Hepatopathie nach Ausschluss von gestauten Gallenwegen.

Persistenz abnormaler Leberwerte nach 2 bis 3 Monaten Abstinenz und fehlendem laborchemischem Nachweis anderer bekannter Ursachen.

Verdacht auf schwere alkoholische Hepatitis mit der Absicht einer medikamentösen Therapie.

Der histologische Befund der Alkoholhepatopathie ist typisch, aber nicht pathognomonisch. Bei der Fettleber finden sich zytoplasmatische Fettvakuolen, die initial bevorzugt zentrolobulär nachweisbar sind. Manchmal lassen sich bei ausgeprägter Fettleber Lipogranulome feststellen, die als Folge einer Ruptur von mit Fett überladenen Hepatozyten entstanden sind. Die alkoholische Hepatitis (Abb. 3 [6]) ist durch eine Degeneration der Hepatozyten mit Bildung von Nekrosen charakterisiert, begleitet von einer entzündlichen Infiltration mit neutrophilen, polymorphkernigen Leukozyten. Intrazellulär können in 95% der Fälle Mallory-Bodies (Abb. 4 [6]) nachgewiesen werden, die allerdings weder obligatorisch noch pathognomonisch sind. Daneben finden sich in unterschiedlichem Ausmass

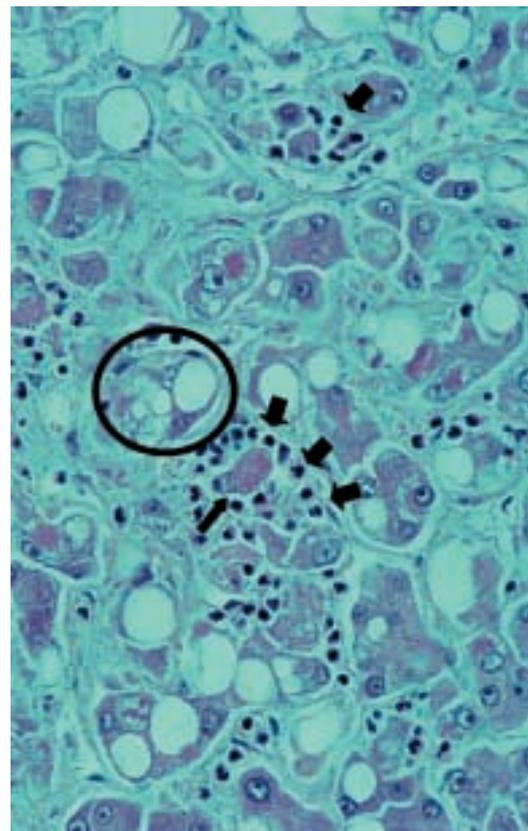


Abbildung 3.
Histologisches Bild einer alkoholischen Hepatitis (HE-Färbung). Die dicken Pfeile zeigen das entzündliche Infiltrat mit vor allem polymorphkernigen Leukozyten, der dünne Pfeil markiert eine apoptotische Zelle (Nekrose). Im weiteren sieht man sehr schön die makro- und mikrovesikuläre Verfettung der Hepatozyten (z.B. innerhalb des eingezeichneten Kreises).

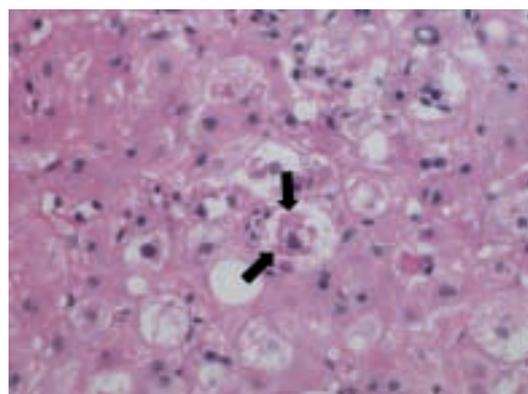


Abbildung 4.
Mit Pfeilen markierte, um einen Hepatozytenzellkern angeordnete, sog. Mallory-Bodies (HE-Färbung).

eine Leberzellverfettung, eine Infiltration mit mononukleären Zellen, evtl. eine Cholestase, Hämosiderose, Vergrösserung und Proliferation von Kupffer-Zellen sowie eine Fibrose resp. Zirrhose. Letztere kann histologisch auch ohne Zeichen der Hepatitis vorkommen. Nicht selten ist die Diagnose einer ALE schwierig, wenn der Patient vehement einen vermehr-

ten und regelmässigen Alkoholkonsum verneint, die Histologie aber typisch ist. Hier muss differentialdiagnostisch in erster Linie an die nicht-alkoholische Steatohepatitis gedacht und nach Manifestationen des metabolischen Syndroms gesucht werden [3]. Auch medikamentöse Hepatopathien können sich ähnlich präsentieren.

Schliesslich muss bei jeder ALE, auch bei gesicherter Diagnose, nach der Koexistenz einer zweiten Lebererkrankung gefahndet werden, weil diese zu einer Potenzierung des Leberschadens führen kann. Deshalb ist die Bestimmung zumindest des Ferritins sowie der Transferrinsättigung, der Hepatitisserologie, des α_1 -Antitrypsins und schliesslich der Autoantikörper unbedingt anzuraten.

Behandlung

Aufgrund der im Teil 1 dieser Arbeit (siehe Swiss Medical Forum Heft 5) besprochenen pathogenetischen Mechanismen sind verschiedene therapeutische Modalitäten entwickelt worden, wobei bis heute nur die Alkoholabstinenz von eindeutigem Erfolg gekrönt ist. Nur sie führt zu einer Verlängerung der Überlebensrate. Deshalb ist bei Vorliegen einer Alkoholabhängigkeit deren interdisziplinäre Behandlung von zentraler Bedeutung. Bei schweren Alkoholikern sollte allerdings auch die Malnutrition prioritär behandelt werden. Die medikamentöse Behandlung der schweren alkoholischen Hepatitis ist weiterhin kontrovers und unbefriedigend. Ultima ratio bei dekompensierter Leberzirrhose stellt die Lebertransplantation dar.

Behandlung des Alkoholproblems

Die Behandlung des Alkoholproblems stellt die Basis für eine effektive Therapie der alkoholtoxischen Lebererkrankung dar. Die Priorität ihrer Behandlung hängt vom Schweregrad der bereits bestehenden alkoholischen Organschäden ab. Bei Risiko- und Problemtrinkern, die noch keine Alkoholabhängigkeit aufweisen, kann versucht werden, die Alkoholkonsumation über einen Appell ans Gewissen durch Darlegung der bereits vorliegenden Alkoholschäden zu reduzieren. Es muss immer nach psychogenen Ursachen für die vermehrte Alkoholkonsumation gesucht werden, weil solche häufig sind. Die Behandlung der Alkoholabhängigkeit ist bedeutend schwieriger und benötigt einen interdisziplinären Ansatz. Sie sollte, wenn immer möglich, eine absolute Alkoholabstinenz anstreben. Wenn dieses Ziel nicht erreichbar ist, sollte auf eine Reduktion des Alkoholkonsums, eine Verbesserung des psychischen und physischen (insbesondere regelmässige und korrekte Ernährung) Wohlbefindens und auf eine soziale Integration hingearbeitet werden [11]. Komponenten dieser

interdisziplinären Behandlung sind die Therapie des Alkoholentzugssyndroms, wobei hier Benzodiazepine die Medikamente der Wahl darstellen [12], eine Inanspruchnahme von Selbsthilfegruppen (z.B. Anonyme Alkoholiker), eine ambulante oder stationäre psychiatrische Betreuung, wobei schwere psychische Störungen wie Depression, Angstsyndrom, Schizophrenie ausgeschlossen oder behandelt werden müssen [13], und die medikamentöse Rezidivprophylaxe (z.B. mit Acamprosat oder Disulfiram).

Behandlung der alkoholischen Lebererkrankung

Je früher die Diagnose der ALE gestellt und behandelt wird, desto besser ist die Prognose. Nach pathogenetischen Gesichtspunkten sind folgende Therapieansätze sinnvoll: Prävention und Behandlung der alkoholischen Fettleber, Behandlung der Entzündungsreaktion bei der alkoholischen Hepatitis sowie Prävention und Therapie der Fibrose. Insbesondere die Behandlung der Fibrose ist noch weitgehend experimentell. Vier verschiedene Therapiemodalitäten können unterschieden werden [14]:

- Alkoholabstinenz,
- Ernährungstherapie,
- medikamentöse Therapie,
- Lebertransplantation.

Alkoholabstinenz

Die Alkoholabstinenz ist die Therapie der Wahl bei jedem Schweregrad der ALE. Abstinenz führt in allen Fällen zu einer signifikanten Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate [15].

Ernährungstherapie

Als therapeutische Massnahme ausserhalb klinischer Studien kann aktuell nur gerade die Hyperalimentation sowie die Verabreichung von Vitaminen und Spurenelementen empfohlen werden.

Therapie mittels kalorien- und proteinreicher Nahrung

Aus gut 20 Studien ist bekannt, dass die enterale oder parenterale Hyperalimentation sowohl die Leberfunktion als auch die Immunabwehr von Patienten mit schwerer ALE verbessert, ohne dass dabei schwerwiegende Nebenwirkungen wie Exazerbation einer Enzephalopathie, Azotämie oder Entwicklung einer Flüssigkeitsüberladung auftraten [16]. Auch wenn eine solche Nahrungssupplementation zu einer Verbesserung der Leberfunktion führt, so vermag sie dennoch bei Patienten mit schwerer alkoholischer Hepatitis und schwerer Malnutrition die Überlebenszeit nicht zu verlängern [17]. Etwas ermutigender sind hier die Resultate bei Patienten mit nur mässiger Malnutrition. Als Therapieempfehlung zur Verhinderung eines weiteren

Katabolismus – und dies ist derzeit wahrscheinlich die effektivste therapeutische Massnahme bei schwerer ALE – soll möglichst früh nach Spitalertritt, wenn immer möglich, eine enterale Hyperalimentation eingeleitet werden. Es sollen Kalorien in der Menge von ca. 30 bis 40 kcal/kg KG (ca. 120% des Ruheenergieverbrauchs) verabreicht werden, wovon 1,0 bis 1,5 g/kg Körpergewicht als Eiweiss. Die Verabreichung sog. kurzkettiger Aminosäuren beschränkt sich auf Patienten mit schwerer hepatischer Enzephalopathie.

Gabe von Vitaminen und Spurenelementen

Folgende Vitamine und Spurenelemente sollten jeweils supplementiert werden: Folsäure, Thiamin, Pyridoxin, Riboflavin, Nikotinsäure, Vitamin E und – bei schwerem Alkoholkonsum – auch Selen und Zink. Die Folgen eines Mangels an diesen Nährstoffen betreffen nicht nur die Leber, sondern auch andere Organsysteme. Die Supplementierung von Zink kann die Hyperammonämie und die Enzephalopathie verringern [18]. Nebenwirkungen von seiten dieser Vitamine und Spurenelemente sind keine zu erwarten. Im Gegensatz dazu ist Vorsicht mit der Supplementierung von Vitamin A (α -Tocopherol) und β -Caroten geboten, da beide Vitamine in höheren Dosen im Zusammenhang mit Alkohol hepatotoxisch wirken [19].

Supplementierung mittels

S-Adenosyl-Methionin (SAM)

Die Gabe von SAM beim Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose hat in einer kürzlich publizierten, randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie einen senkenden Effekt sowohl auf die Mortalität als auch auf die Notwendigkeit einer Lebertransplantation gezeigt [20]. Nebenwirkungen traten keine auf. Diese Resultate müssen zuerst bei grösseren Patientenkollektiven bestätigt werden, bevor SAM allgemein bei der schweren Alkoholhepatopathie empfohlen werden kann.

Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie beschränkt sich auf die schwere alkoholische Hepatitis. Die Resultate von verschiedenen Therapiestudien sind aber leider enttäuschend. Kein Medikament hat bisher eine klar lebensverlängernde Wirkung gezeigt. Vor Einsatz einer medikamentösen Therapie muss die Diagnose der alkoholischen Hepatitis bioptisch gesichert werden. Die Erhebung spezifischer klinischer Scores, Orrego-Index (Tab. 2) oder Maddrey-Score (Tab. 3) kann im klinischen Alltag zur Erfassung des Schweregrades der alkoholischen Hepatitis und Abschätzung der Prognose zwar sehr hilfreich sein, ersetzt die Leberbiopsie zur Diagnose der alkoholischen Hepatitis aber nicht. In bis zu 30% der Fälle fehlen die typischen histologischen

Tabelle 2. Orrego-Index (auch CCLI = «Combined Clinical and Laboratory Index» genannt) zur Abschätzung der 1-Jahres-Mortalität bei alkoholischer Hepatitis [5].

Parameter	Schweregrad	Score
Enzephalopathie	1–3	2
Kollateralzirkulation	1–2	1
	3	3
Ödeme	1	1
	2–3	2
Aszites	1–3	2
Spider-Naevi	>10	1
Allgemeine Schwäche	vorhanden	1
Anorexie	vorhanden	1
Prothrombinzeit (Quick) ¹	4–5 ²	1
	>5 ³	2
Hämatokrit (% der Norm)	75–89,9	1
	<75	3
Albumin (g/l)	25–29	2
	<25	3
Bilirubin (μ mol/l)	35–135	2
	>135	3
Alkalische Phosphatase (U/l)	>330	2
Index		

¹ In Sekunden (s) oberhalb der Norm (Norm ca. 11,8 s bei einem Quick von ca. 75%), die Quickwerte in Sekunden können im entsprechenden Labor erbeten werden (siehe auch Anmerkung 2 zu Tabelle 5).

² Entspricht einem Quick zwischen ca. 43 und 49%.

³ Entspricht einem Quick unter ca. 43%.

Ein Index von	entspricht einer 1-Jahres-Mortalität von
0–5	<5%
6–10	22%
11–15	58%
16–20	90%
21–25	99%

Veränderungen trotz «eindeutiger» klinischer Daten für eine schwere alkoholische Hepatitis. Im Gegensatz zum Maddrey-Score, der die 30-Tage-Mortalität voraussagt (35% bei Score >32), korreliert der Orrego-Index mit der Mortalität nach 1 Jahr. Zudem berücksichtigt er die alkalische Phosphatase und trägt damit der Tatsache Rechnung, dass die cholestatische Form der alkoholischen Hepatitis mit einer schlechteren Prognose behaftet ist.

Im Zentrum der Diskussion stehen die Glukokortikoide. Die Aussagen verschiedener Studien und Metaanalysen sind kontrovers [21, 22]. Die kürzlich publizierte Metaanalyse von Mathurin, et al. [22], zeigt – basierend allerdings auf nur 200 Patienten – einen günstigen Effekt auf die 30-Tage-Mortalität. Später im Verlauf auftretende Infektnebenwirkungen wie in der Studie von Cabré et al. [23], die eine hochkalorische Sondenernährung mit einer Steroidtherapie

Tabelle 3. Maddrey-Score (auch Diskriminationsfaktor [DF] genannt) zur Abschätzung der 30-Tage-Mortalität bei alkoholischer Hepatitis [31].

$$DF = 4,6 \times [PT (s) - 11,8 s] + \text{Bilirubin } (\mu\text{mol/l}) / 17$$

Anmerkung 1. PT = Quick; s = Sekunden; 11,8 s = Kontroll-PT (entspricht ca. einem Quick von 75%).

Anmerkung 2. Quickwerte in Sekunden (ungefähre, für den klinischen Alltag durchaus genügend genaue Werte; Werte hängen vom jeweils verwendeten Batch ab und können deshalb leicht schwanken).

Anmerkung 3. Ein DF >32 geht mit einer 30-Tage-Mortalität von ~35% einher.

Quick (%)	s (Sekunden)
100	~10,1
90	~10,7
80	~11,3
70	~12,3
60	~13,5
55	~14,2
50	~15,2
45	~16,4
40	~17,6
35	~19,6
30	~21,8
25	~25,4

verglichen und dabei in der Prednisolongruppe häufiger letale Infekte (9 versus 2 Todesfälle) während einer Beobachtungszeit bis zu einem Jahr festgestellt haben, wurden allerdings nicht berücksichtigt. Weitere Therapieansätze, die die Inhibition des TNF- α betreffen, sind zumindest teilweise recht vielversprechend, können aber aufgrund der aktuellen, geringen Datenlage noch nicht für den klinischen Alltag empfohlen werden. Hierbei handelt es sich in erster Linie um das Pentoxiphyllin [24] sowie den monoklonalen TNF- α -Antikörper Infliximab [25]. Die Resultate der Pentoxiphyllin-Studie sind recht vielversprechend bezüglich der Senkung der Kurzzeitmortalität und des Risikos, ein hepatorenales Syndrom zu entwickeln. Der Einsatz von Infliximab wird wegen des Auftretens gehäufte, teils letal verlaufender Infekt komplikationen angezweifelt [26]. Therapien mit weiteren Substanzen wie Oxandrolon, Silymarin, Vitamin E, Selen, Colchizin und Propylthiourazil haben bisher ebenfalls keine durchschlagenden Effekte auf die Mortalität der alkoholischen Hepatitis erbracht, so dass sie ebenfalls nicht empfohlen werden können [14, 27, 28]. Theoretisch wäre auch ein therapeutischer Versuch mit Chlormethiazol, das zu einer vollständigen Inhibition des CYP2E1 führt [29], möglich. Seine ihm eigene suchterzeugende Wirkung schliesst allerdings einen länger dauernden Einsatz aus. Trotz der noch unklaren Datenlage ist die Therapie einer bioptisch gesicherten, schweren alkoholischen Hepatitis (histologisch mit ausgeprägter Leukozyteninfiltration) mit einem

Maddrey-Score von >32 oder einem Orrego-Index von >10 mit oder ohne hepatische Enzephalopathie vertretbar. Empfehlenswert ist eine Behandlung mit Prednisolon 40 mg/Tag p.o. oder i.v. über vier Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Ausschleichphase. Diese Therapie ist wegen fehlendem Effekt auf die Mortalität bei Vorhandensein einer Ösophagusvarizenblutung oder eines Nierenversagens nicht indiziert, respektive sollte sie bei Auftreten dieser Komplikationen im Verlauf abgebrochen werden. Die Steroidgabe sollte immer mit einer entsprechenden Ernährungstherapie (siehe oben) gekoppelt sein. Auf Infekt komplikationen ist speziell zu achten.

Lebertransplantation

Die orthotope Lebertransplantation ist ein gutes und mittlerweile akzeptiertes Verfahren bei der terminalen, äthylisch bedingten Leberzirrhose. Die 5-Jahres- und 10-Jahres-Überlebensraten betragen ca. 70% und 60%. In der Regel wird allerdings eine Abstinenzperiode von mindestens sechs Monaten gefordert, nach der sich oftmals die Leberfunktion derart verbessert, dass eine Transplantation nochmals hinausgeschoben werden kann. Die Patienten sollten aber bereits rechtzeitig zur Evaluation einem entsprechenden Lebertransplantationszentrum zugewiesen werden, da sie ein multidisziplinäres Assessment benötigen. Die Rückfallrate nach Lebertransplantation beträgt zwischen 11 und 22%, ist aber bei Nicht-Einhalten der Abstinenzfrist deutlich höher und kann bis zu >90% betragen. Die regelmässige Bestimmung der CDT-Serumkonzentration ist ein guter Überwachungsparameter [30].

Danksagung

Mein Dank gilt ganz besonders Herrn Prof. B. Lauterburg, Institut für Klinische Pharmakologie der Universität Bern, für die kritische Durchsicht des Manuskripts und die wertvollen Kommentare. Die histologischen Abbildungen sind mir freundlicherweise von Frau Dr. R. Weimann sowie Herrn Prof. A. Zimmermann, Institut für Pathologie der Universität Bern, zur Verfügung gestellt worden.

Literatur

- 1 Nissenbaum M, Chedid A, Mendenhall C, Gartside P. Prognostic significance of cholestatic alcoholic hepatitis. VA Cooperative Study Group 119. *Dig Dis Sci* 1990;35:891-6.
- 2 Yersin B, Nicolet JF, Dercrey H, Burnier M, van Melle G, Pecoud A. Screening for excessive alcohol drinking. Comparative value of carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase, and mean corpuscular volume. *Arch Intern Med* 1995;155:1907-11.
- 3 Oneta CM, Dufour JF. Non-alcoholic fatty liver disease: treatment options based on pathogenic considerations. *Swiss Med Wkly* 2003;132:493-505.
- 4 Salaspuro M. Marker für Alkoholismus und alkoholassozierte Organschäden. In: Seitz HK, Lieber CS, Simanowski UA: *Handbuch Alkohol, Alkoholismus, alkoholbedingte Organschäden*. Johann Ambrosius Barth Heidelberg 2000, pp. 96-124.
- 5 Orrego J, Isreal Y, Blake YE et al. Assessment of prognostic factors in alcoholic liver disease: toward a global quantitative expression of severity. *Hepatology* 1983;3:896-905.
- 6 Stickel F, Urbaschek R, Schuppan D, et al. Serum collagen type VI and XIV and hyaluronic acid as early indicators for altered connective tissue turnover in alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 2001;44:2025-32.
- 7 Pares A, Deulofeu R, Gimenez A, Caballeria L, Bruguera M, Caballeria J, Ballesta AM, Rodes J. Serum hyaluronate reflects hepatic fibrogenesis in alcoholic liver disease and is useful as a marker of fibrosis. *Hepatology* 1996;24:1399-403.
- 8 McCullough AJ, O'Connor JFB. Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. Practice guidelines. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2022-36.
- 9 Van Waes L, Lieber CS. Early perivenular sclerosis in alcoholic fatty liver: an index of progressive liver injury. *Gastroenterology* 1977;73:646-50.
- 10 Raynard B, Balian A, Fallik D, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology* 2002;35:635-8.
- 11 Spycher C, Zimmermann A, Reichen J. The diagnostic value of liver biopsy. *BMC Gastroenterol* 2001;1:12.
- 12 Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A metaanalysis and evidence-based practice guideline. *JAMA* 1997;278:144-51.
- 13 Swift RM. Drug therapy for alcohol dependence. *N Engl J Med* 1999;340:1482-90.
- 14 Oneta CM, Pöschl G, Seitz HK. Therapy of Alcoholic Liver Disease. In: *Falk Symposium Nr. 87: Acute and chronic liver diseases: Molecular biology and clinics*. Ed. By Schmid R, Bianchi L, Blum HE, Gerok W, Maier KP, Stalder GA. Kluwer Academic Publishers, Lancaster, England 1996:p.126-36.
- 15 Schenker S. Alcoholic liver disease: evaluation of natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1984;4:36-43S.
- 16 Schenker S, Halff GA. Nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Sem Liver Dis* 1993;13:196-209.
- 17 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.
- 18 Marchesini G, Fabbri A, Bianchi G, Brizi M, Zoli M. Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:1084-92.
- 19 Leo MA, Lieber CS. Alcohol, vitamin A, and beta-carotene: adverse interactions, including hepatotoxicity and carcinogenicity. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1071-85.
- 20 Mato JM, Caballeria J, Camara J et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double blind multicenter clinical trial. *J Hepatol* 1999;30:1081-9.
- 21 Christensen E, Gluud C. Glucocorticoids are ineffective in alcoholic hepatitis: a meta-analysis adjusting for confounding variables. *Gut* 1995;37:113-8.
- 22 Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL Jr, Ramond MJ, Maddrey WC, 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.
- 23 Cabré E, Rodríguez-Iglesias P, Caballeria P, 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.
- 24 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.
- 25 Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study. *J Hepatol* 2002;37:448-55.
- 26 Poynard T, Thabut D, Chrysostalis A, Taieb J, Ratziu V. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in severe alcoholic hepatitis: are large randomized trials still possible? *J Hepatol* 2003;38:518-20.
- 27 Pares A, Planas R, Torres M, Caballeria J, Viver JM, et al. 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.
- 28 Rambaldi A, Gluud C. Meta-analysis of propylthiouracil for alcoholic liver disease - a Cochrane hepato-biliary group review. *Liver* 2001;21:398-404.
- 29 Gebhardt AC, Lucas D, Menez JF, Seitz HK. Chlormethiazole inhibition of cytochrome P450 2E1 as assessed by chlorzoxazone hydroxylation in humans. *Hepatology* 1997;26:957-61.
- 30 Neuberger J, Schulz KH, Day C, et al. Transplantation for alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2002;36:130-7.
- 31 Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75:193-9.
- 32 Mayfield D, McLeod G, Hall P. The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism instrument. *Am J Psychiatry* 1974;131:1121-1123.

Korrespondenz:

Dr. med. Carl M. Oneta
 Departement für Magen-,
 Darm-, Leber- und
 Lungenkrankheiten (DMLL)
 Gastroenterologische Abteilung
 Universitätsspital
 (Inselspital)
 CH-3010 Bern
 seit 1.1.2004:
 Medizinische Klinik
 Spital Zimmerberg
 CH-8820 Wädenswil
c.oneta@spital-zimmerberg.ch