

# Alkoholisk hepatitis: diagnostik og behandling

## Forfattere og korrespondance

Henning Grønbæk (tovholder), Anette Dam Fialla, Jesper Bach Hansen, Peter Bjerring, Peter Jepsen, Thomas Damgaard Sandahl, Henriette Ytting, Luise Aamann.

Korrespondance: Henning Grønbæk, professor, overlæge, Ph.D., Lever-, Mave- & Tarmsygdomme, Aarhus Universitetshospital, Palle Juul-Jensens Boulevard 99, 8200 Aarhus. E-mail: [henngroe@rm.dk](mailto:henngroe@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
Endelig guideline (anden udgave)	04.09.2021
Guideline skal revideres senest:	01.09 2025
Guideline revideret:	xx.xx xxxx

## Afgrænsning af emne

Alkoholisk hepatitis (AH) er karakteriseret ved inflammation i leveren udløst af et stort alkoholindtag. 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 og for evaluering af behandlingsrespons. Vi redegør for den evidensbaserede behandling med fokus primært på prednisolon og ernæringsterapi. Andre behandlinger bliver kort omtalt (N-Acetylcystien, Granulocyt Stimulerende faktor, pentoxifyllin) samt levererstatning og levertransplantation.

## Quick-guide

### Diagnostiske kriterier

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

- Obligatoriske kriterier
  - Stor indtagelse af alkohol.
  - Hurtigt (over uger) udviklet ikterus (bilirubin > 50 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 svært nedsat leverfunktion anbefales konference 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 patognomoniske 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  $\geq 9$  angiver patienter med alvorlig prognose og behandlingsindikation, MELD  $\geq 21$  samme.
- Lille-score  $\geq 0.45$  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.

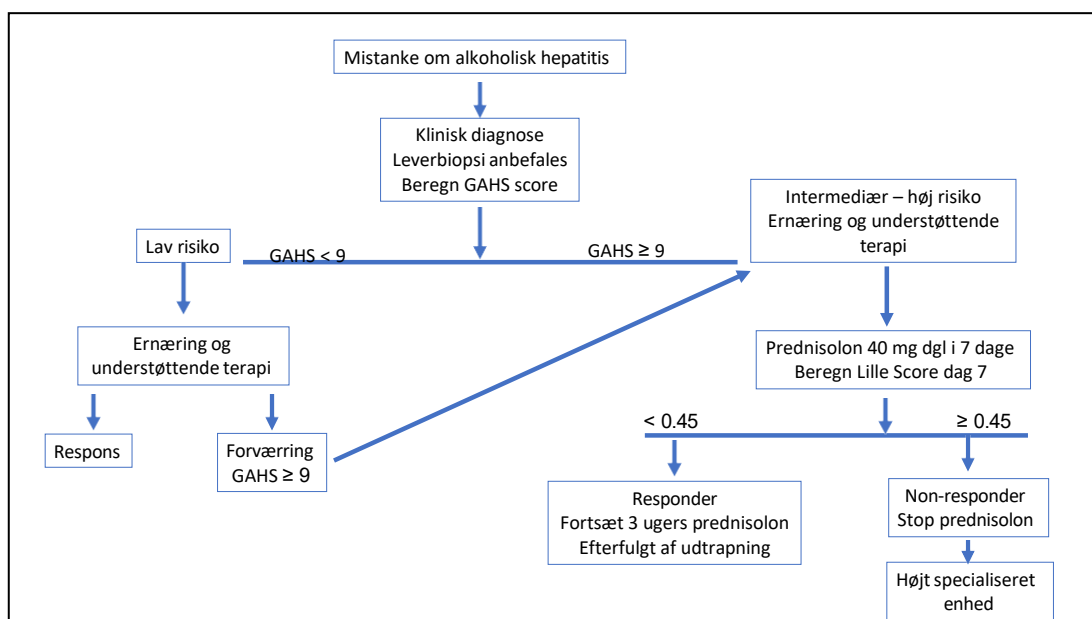
## Farmakologisk behandling af alkoholisk hepatitis

- Førstevalgsbehandling er prednisolon 40 mg dagligt i 7 dage
- Hvis patienten har Lille-score  $< 0.45$  på dag 7 er patienten responder, og der fortsættes med yderligere 3 ugers prednisolon behandling og herefter hurtig udtrapping
- Hvis patienten har Lille-score  $\geq 0.45$  på dag 7, er patienten non-responder og prednisolon seponeres
- 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 hepatorenalt syndrom

## Ernæringsterapi af alkoholisk hepatitis

- Alkoholabstinens
- Alle AH-patienter ernæringsscreenes og hyperalimenteres med daglig energiindtagelse på 35-40 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. Tiamin, B-combin og multivitamin 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 i 1999–2008 var 46/1.000.000 per år for danske mænd og 34/1.000.000 per år for danske kvinder. Incidensen var stigende, især blandt kvinder (1). På baggrund af disse 10–15 år gamle tal forventes ca. 200-250 førstegangstilfælde årligt i Danmark, og incidensen topper blandt 50-55-årige.

AH 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 akut nyrepåvirkning (acute kidney injury, AKI) og hepatorenalt syndrom (AKI-HRS) (2).

Ved AH findes karakteristiske kliniske, laboratoriemæssige og histomorfologiske forandringer. Stor alkoholindtagelse er en forudsætning for at stille diagnosen. Der er ofte et langvarigt kronisk alkoholoverforbrug, men sygdommen kan også opstå hos patienter med et kortvarigt, meget stort forbrug. Knap halvdelen af patienter har også cirrose.

Patogenesen for AH er ikke afklaret, men inflammation i leveren er central. Alkohol skader hepatocytterne via metaboliten acetaldehyd og reaktive oxygenforbindelser. Den påførte skade medfører glutation depletering, lipid peroxidering og mitochondrie skade, der alle kan inducere inflammation (3). Herudover øger alkohol translokation af mikrobielle komponenter fra tarmen, hvilket bidrager til inflammation i leveren med Kuppfercelleaktivering og influks af neutrofile granulocytter (4, 5).

## 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) (6), samt Model for End-stage Liver Disease (MELD) score, der er udviklet til cirrosepatienter (7).
- Scoringssystemer bruges til at vejlede mht. prognose samt til at stille indikationen for påbegyndelse og seponering af behandling. Svær AH defineres ved GAHS  $\geq 9$ . Der er ikke udviklet en grænse for MELD score mht. grad af AH, men oftest anvendes MELD score  $\geq 21$  som grænse for svær AH (8). Beregning af scores er angivet i appendix, Tabel 1 og 2.

## Evidensniveau for kliniske rekommandationer

Evidensbaserede anbefalinger	Evidensniveau
<b>Diagnostiske kriterier for alkoholisk hepatitis</b>	
Diagnosen stilles ud fra en samlet anamnestic, 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
<b>Anvendelse af kliniske scores ved alkoholisk hepatitis:</b>	
Det anbefales at anvende Glasgow Alcoholic Hepatitis Score (GAHS $\geq 9$ ), fordi den er velkendt og nem at beregne, og MELD score ( $\geq 21$ ), som kan anvendes hos cirrosepatienter. GAHS $\geq 9$ og MELD score $\geq 21$ angiver svær AH	2a
Beregning af Lille-score ( <a href="http://www.lillemodel.com/score.asp">http://www.lillemodel.com/score.asp</a> ) efter en uges prednisolon behandling anvendes til at vurdere, om patienten er non-responder (score $\geq 0.45$ ), hvorefter prednisolon behandling seponeres	2b
<b>Farmakologisk behandling af alkoholisk hepatitis</b>	
Førstevalgsbehandling er prednisolon 40 mg dagligt i 4 uger, hvis patienten er responder og Lille-score $< 0.45$ efter 7 dages behandling.	1a
Patienter der ikke responderer på standard behandling bør konfereres med og visiteres til højt specialiseret enhed mhp. eksperimentel behandling	5

<b>Ernæringsterapi ved alkoholisk hepatitis</b>	
Alkohol abstinens er hovedbehandlingen af alkoholisk hepatitis	2b
Målrettet ernæringsterapi baseret på ernæringscreening er en integreret del af behandlingen.	1b
Et dagligt energiindtag på 35-40 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. Tiamin, B-combin og multivitamin bør gives til alle ved indlæggelse.	3b

## Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning afsluttet dato: 01-09-2021

Søgeord (MESH):

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

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

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

"Alcoholic hepatitis" and "N-acetylcystein" and "therapy"

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

## Emneopdelt gennemgang :

### Problemstilling 1

#### Hvordan stilles diagnosen alkoholisk hepatitis?

AH er en klinisk diagnose, der stilles ud fra en samlet vurdering af anamnese, klinik og biokemi, ofte suppleret med billeddiagnostik og leverbiopsi. Derudover skal andre årsager til ikterus udelukkes.

Det er en forudsætning, at patienten har indtaget en stor mængde alkohol forud for udvikling af symptomer - som regel mindst 5 genstande dagligt i mindst 6 måneder. Patienterne er ofte ophørt med, eller har reduceret deres alkoholindtag væsentligt 1-2 uger før indlæggelsen. Diagnostisk må højst være gået 8 uger fra alkoholophør til sygdomsdebut (9-11).

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 væggtab (29-43%) og oftest fremtræder patienterne malnutrierede. En del patienter har feber (12). Nogle patienter præsenterer sig med komplikationer i form af hepatisk encephalopati (18-23%) eller transfusionskrævende gastrointestinal blødning 23% (9, 10).

Der er forhøjet bilirubin ( $> 50 \mu\text{mol/liter}$ ), der relaterer til sværhedsgraden af sygdommen. S-aminotransferaser er typisk kun let forhøjet ( $< 300 \text{ IU/L}$ ) eller normale, og ofte med højere ASAT end ALAT-værdier (ratio  $> 1,5$ ). Basisk fosfatase er hyppigst let/moderat forhøjet, og ofte findes leukocytose i form af neutrocytose. Ved svære tilfælde ses oftest lavt S-albumin (56-90%), påvirket INR og trombocytopeni. Trombocytopeni kan skyldes portal hypertension og hypersplenisme eller alkohols toksiske effekt på knoglemarven. Nedsat nyrefunktion (acute kidney injury, AKI) ses ofte i de sværeste tilfælde med udvikling af hepatorenalt syndrom (AKI-HRS). 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  $> 80 \mu\text{mol/l}$  opnår en korrekt klinisk diagnose hos 96% af patienterne (13).

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 hydropiske 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 hydropiske leverceller indeholder ofte Mallory-legemer. 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. (14-16). 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 (17, 18). De histopatologiske fund er hverken sensitive eller specifikke.

Transjugulær leverbiopsi bør foretages hos patienter, hvor man ønsker at udelukke andre årsager til leversygdom og ved tvivl om diagnosen. Det er usikkert om leverbiopsien i sig selv har selvstændig klinisk betydning (15), men studier tyder på en prognostisk betydning af tilstedeværelse af intrahepatisk kolestase (19, 20) og desuden er det vist, at hos 10-20% af de patienter, som klinisk er vurderet at have alkoholisk hepatitis ikke har histopatologiske AH forandringer (21).

Transjugulær leverbiopsi foretrækkes frem for perkutan leverbiopsi hos patienter med svært nedsat leverfunktion, da risikoen for komplikationer til biopsien er mindre. Adgang til transjugulær leverbiopsi kan være en begrænsning for brug af biopsi, og overflytning til en afdeling, hvor dette tilbydes, kan overvejes ved svære tilfælde. Man må overveje om risikoen ved at foretage leverbiopsi, opvejes af den betydning en histopatologisk diagnose vil have for AH-patientens prognose (10, 11).

## Kliniske rekommandationer 1

- Diagnosen AH stilles ud fra en samlet vurdering af anamnese, klinik og biokemi, ofte suppleret med billeddiagnostik og leverbiopsi (Evidens 2a).
- De mest anerkendte obligatoriske diagnostiske kriterier for AH er (Evidens 2a):
  - et betydeligt alkoholoverforbrug, ofte minimum 4 genstande (kvinder) hhv. 5 genstande (mænd) dagligt.
  - hurtigt udviklet ikterus (bilirubin > 50 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 bør foretages transjugulært hos patienter med svært nedsat leverfunktion, da risikoen for komplikationer til biopsien er mindre (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 patognomoniske 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, 6, 22, 23). Mortaliteten efter 28 dage i 5 randomiserede studier var hos placebo-behandlede patienter med svær AH 34% (24). 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 (25), GAHS (6), Lille Model (26) og ABIC Score (23) udviklet specifikt til AH, mens MELD er udviklet til cirrosepatienter (7) (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 (27), 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) (8, 28-30). GAHS

anbefales som primær score, og traditionelt defineres "svær AH" således som en GAHS  $\geq 9$  (tidligere Maddrey score  $\geq 32$ ). Det lettest anvendelige alternativ er MELD-scoren (MELD score  $\geq 21$  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  $\geq 0.45$  definerer utilstrækkeligt respons) (26). Det skal understreges, at der ikke foreligger randomiserede studier, hvor effekten af behandling dikteret 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  $\geq 9$  definerer svær AH. MELD score ( $\geq 21$ ) kan anvendes hos cirrosepatienter (Evidens 2a).
- Lille-score  $\geq 0.45$  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 præparater har været forsøgt ved svær AH, men kun prednisolon indgår aktuelt i publicerede guidelines fra de internationale videnskabelige selskaber, EASL og AASLD (10, 11)

### 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 (25, 31-44). Kun tre af studierne er af høj kvalitet (34, 43, 44) mens andre er vurderet til at være lav-kvalitets studier (25, 33, 35-42). 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 (31, 32). Tre meta-analyser foretaget af den samme forskergruppe inddrager henholdsvis tre, fem og seks randomiserede studier af prednisolon behandling af svær AH. Alle tre konkluderer, at prednisolon reducerer 28-dages mortaliteten ved svær AH (24, 45, 46). I den seneste meta-analyse indgår analyse af 490 steroidbehandlede og 466 ikke-steroidbehandlede patienter (nogle af disse er behandlet med enteral ernæring eller antioxidanter). Analysen konkluderer, at prednisolon behandling reducerer dødeligheden efter 28 dage, men at der ikke længere er en signifikant forskel efter 6 måneders behandling (46).

### Seponering af prednisolon behandling

Der foreligger et ikke-randomiseret kohorte studie, hvor man har undersøgt prædiktorer for behandlingseffekten efter 7 dages prednisolon behandling (26). 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 (Lille-score  $\geq 0.45$ ), bør ophøre med prednisolonbehandlingen (26, 27). Dette er yderligere dokumenteret i STOPAH studiet (47).

### Pentoxifyllin ved svær AH

Den kliniske effekt af pentoxifyllin overfor placebo, prednisolon og i kombination med prednisolon har været undersøgt i flere randomiserede studier og metaanalyser (46, 48-59). Der er samlet set ikke evidens for en overlevelsesgevinst ved behandling med pentoxifyllin. Ligeledes er der ikke

fundet effekt af kombinationsbehandling med pentoxifyllin og prednisolon sammenlignet med prednisolon (53, 56, 58), dette er også analyseret i en metaanalyse (55). STOPAH studiet er også negativt i forhold til effekt af pentoxifyllin (47). Pentoxifyllin anbefales derfor ikke i hverken europæiske eller amerikanske guidelines (10, 11).

### **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 (60, 61), et studie NAC vs. Prednisolon (62) og et studie kombineret NAC + prednisolon vs. Prednisolon alene (63). 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 (48), 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 i England gennemført 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 henholdsvis 17% i placebo-placebo-gruppen, 14% i prednisolon-placebo-gruppen, 19% i pentoxifyllin-placebo-gruppen, og 13% 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 dages 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 de middel GAHS score i de 4 grupper omkring 8,3-8.4 (SD 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 prednisolon behandling medførte en tendens til reduktion i 28-dages mortalitet, men der var ingen effekt på 90 dages eller 12 mdrs. mortaliteten. Prednisolon behandling var forbundet med øget infektionsrisiko (47).

### **Netværksmetaanalyse af prednisolon, pentoxifyllin og NAC ved svær AH**

Der blev inkluderet i alt 22 randomiserede studier (25, 33, 39, 43, 44, 47, 49, 52, 53, 56-58, 60-67) 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) (48).

### **Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) ved svær alkoholisk hepatitis**

En mulig kommende behandling af svær AH er G-CSF hvor man i en nylig meta-analyse af 4 studier fandt at 90-dages overlevelsen var signifikant bedre i G-CSF-gruppen sammenlignet med standard-



of-care gruppen (80.0% (95% CI = 69.9-88.5) vs. 40.9% (95% CI = 29.8-52.6). Der var tillige signifikant større fald i MELD score ved G-CSF efter 28 dage (4.9 (95% CI= 4.1-5.6 vs. 4.0 (95% CI = 3.3-4.8) og samme fandtes for Child-Pugh score (2.3 (95% CI = 1.9-2.6) vs. 0.9 (95% CI = 0.6-1.2)) (68). Subgruppe analyse af AH patienter i et stort ACLF-studie kunne dog ikke dokumentere effekt af GCSF (69) . Der mangler yderligere studier for en endelig plads i behandlingen af AH og evt. behandling med G-CSF forbeholdes højt specialiserede enheder (70)

## 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. (48). Derfor må man gøre sig klart, at farmakologisk behandling ved alkoholisk hepatitis retter sig mod at forbedre 28 dages mortaliteten. Den samlede vurdering af farmakologisk behandling er anført i rekommendationer og quick guide og omfatter prednisolon med vurdering af behandlingseffekt dag 7 med Lille score.

### Tabel fra (48)

**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
<b>Compared with Placebo/No intervention</b>						
N-acetylcysteine (NAC)	1.13 (0.71-1.81)	Low <sup>a,c</sup>	1.06 (0.07-4.30)	Very Low <sup>d</sup>	1.20 (0.68-2.15)	Low
Pentoxifylline (PTX)	0.74 (0.46-1.18)	Low <sup>b,c</sup>	0.29 (0.07-0.77)	Low	<b>0.70 (0.50-0.97)</b>	Low
Corticosteroids (CS)	<b>0.53 (0.33-0.84)</b>	Moderate <sup>b</sup>	0.77 (0.30-1.56)	Very Low <sup>c</sup>	<b>0.54 (0.39-0.73)</b>	Moderate
CS + NAC	-	-	<b>0.15 (0.05-0.39)</b>	Moderate	<b>0.15 (0.05-0.39)</b>	Moderate
CS + PTX	0.80 (0.53-1.20)	Moderate <sup>c</sup>	0.37 (0.10-0.94)	Moderate	<b>0.53 (0.36-0.78)</b>	Moderate
<b>Compared with NAC</b>						
Pentoxifylline (PTX)	-	-	0.58 (0.31-1.09)	Very Low <sup>c</sup>	0.58 (0.31-1.09)	Very Low
Corticosteroids (CS)	0.66 (0.39-1.10)	Moderate <sup>c</sup>	0.23 (0.04-0.91)	Low	<b>0.44 (0.25-0.80)</b>	Moderate
CS + NAC	-	-	<b>0.12 (0.04-0.36)</b>	Moderate	<b>0.12 (0.04-0.36)</b>	Moderate
CS + PTX	-	-	<b>0.44 (0.23-0.85)</b>	Low <sup>c</sup>	<b>0.44 (0.23-0.85)</b>	Moderate
<b>Compared with PTX</b>						
Corticosteroids (CS)	0.95 (0.55-1.64)	Low <sup>b,c</sup>	0.79 (0.20-2.18)	Very Low <sup>c</sup>	0.77 (0.55-1.07)	Low
CS + NAC	-	-	<b>0.21 (0.07-0.56)</b>	Very Low <sup>c</sup>	<b>0.21 (0.07-0.56)</b>	Low
CS + PTX	0.68 (0.46-1.00)	Moderate <sup>c</sup>	0.80 (0.20-3.14)	Very Low <sup>c</sup>	0.76 (0.51-1.13)	Moderate
<b>Compared with CS</b>						
CS + NAC	<b>0.35 (0.16-0.78)</b>	Moderate <sup>c</sup>	Non-estimable	-	<b>0.28 (0.10-0.69)</b>	Moderate
CS + PTX	0.94 (0.69-1.30)	Moderate <sup>c</sup>	0.20 (0.05-1.15)	Very Low <sup>c</sup>	0.99 (0.70-1.41)	Moderate
<b>Compared with CS + NAC</b>						
CS + PTX	-	-	3.51 (1.34-10.21)	Low <sup>d</sup>	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 (47), metaanalyser (24, 45, 46) samt seneste netværks metaanalyse (48) 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) under forudsætning af infektionskontrol. Profylaktisk antibiotika kan overvejes.
- 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 udtræning. Ved Lille-score  $\geq 0.45$  (non-responder) kan prednisolonbehandling seponeres (Evidens 2b).

### **Problemstilling 4**

#### **Kan ernæringsterapi anbefales ved alkoholisk hepatitis?**

Blandt patienter indlagt med AH er der en høj prævalens af malnutrition (71, 72). Manglende fokus på ernæringsterapi, hvor patienterne udelukkende tilbydes standard sygehuskost, vil medføre et hypokalorisk kostindtag (73). Der er en hyppigere forekomst af infektioner, encephalopati, ascites og øget mortalitet hos patienter med malnutrition (73-76). Måltrettet ernæringsterapi er nødvendig.

#### **Alkohol abstinens og alkoholisk hepatitis**

Den vigtigste behandling af AH er alkoholabstinens, da man herved bryder den bagved liggende mekanisme for udvikling af AH (9) og forbedrer overlevelse (77). 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), men der er en øget risiko for udvikling af insulinkrævende hyperglykæmi. I ukontrollerede studier er det vist, at ernæringstilstanden bedres ved ernæringsterapi (74, 75) og risikoen for død under behandling med et steroid falder i takt med bedring af ernæringstilstanden (76). To metaanalyser har undersøgt effekten af ernæringsterapi blandt patienter med alkoholassocieret leversygdom (AH såvel som cirrose), og konkluderede, at ernæringsterapi mindsker risikoen for infektioner og reducerer graden af HE. Den ene metaanalyse fandt at ernæringsterapi mindsker mortaliteten, men efterlyser studier af højere kvalitet for at bekræfte fundet (83, 84).

I et multicenter studie med 136 AH-patienter randomiseret til metylprednisolon 32 mg dagligt i 28 dage plus/minus enteral ernæringsterapi i 14 dage fandt man ingen effekt på mortaliteten. Dog gennemførte kun knap halvdelen 14 dages sondeanlæggelse, og posthoc-analyse viste, at der uafhængigt af randomisering var en øget dødelighed og risiko for infektioner blandt patienter med et dagligt energiindtag under 21 kcal/kg (85).

Evidensen for, at der er en effekt af ernæringsterapi ved AH bedømt på kliniske endepunkter som infektion og hepatisk encephalopati er til stede, omend graden af evidens ikke er stærk. Evidensen for, at ernæringsterapi i den akutte fase reducerer dødeligheden er usikker.

På basis af den sparsomme litteratur anbefales nedenstående, som i vidt omfang er i overensstemmelse med European Society for Clinical Nutrition (ESPEN) samt den amerikanske American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) kliniske guidelines for ernæring af patienter med AH og EASL kliniske guidelines (10, 11, 86, 87).

Alle patienter med AH bør ernæringsscreenes ved indlæggelse. Det bedst validerede screeningsredskab er Nutrition Risk Screening (NRS) 2002 (88). Energibehovet afdækkes bedst ved indirekte kalorimetri, men i daglig klinik kan energibehovet fastsættes ud fra tabeller baseret på

Harris-Benedict formlen. Op til en tredjedel af patienter med cirrose har hypermetabolisme og ved samtidig AH er der en svær stressmetabolisme. Det anbefales derfor at give en energitilførsel på 1,3 gange den beregnede basale metaboliske rate, sv.t. et dagligt energiindtag på 35-40 kcal/kg kropsvægt og et proteinindtag på 1.2-1.5 g/kg kropsvægt anbefales.

Da en historik med alkoholoverforbrug regnes for en risikofaktor for mangel på vitaminer, mineraler og sporstoffer, bør alle patienter med AH betragtes i risiko for udvikling af refeeding syndrom når ernæringsterapi påbegyndes (89). Patienterne bør som et minimum screenes og korrigeres for forstyrrelser i magnesium, fosfat og elektrolytbalancen. Tiamin, B-combin bør gives intravenøst til alle AH patienter før start af ernæringsterapi/i.v. glukose for at forebygge refeeding og Wernicke's encefalopati.

Patienterne bør i øvrigt screenes for mangel på vitamin D, folat og zink. Ved tegn til mangel bør man supplere diæten med disse. (90-92). Patienterne bør som standard tilbydes en multivitamintablet.

Ved bevaret hoste- og synkereflexer bør ernæringen gives per os. Proteindrikke kan med fordel tilbydes tidligt i forløbet, Man bør tilstræbe hyppige måltider inklusiv et sent aften/nat-måltid og et tidligt morgenmåltid for at mindske fastetiden, forbedre nitrogenbalancen og forebygge hypoglykæmi (93). I de tilfælde, hvor der ikke opnås et sufficient peroralt kalorieindtag efter 2 døgn observation, anbefales det at supplere med enteral ernæring via en nasogastrisk sonde (94). Esophagus varicer er ikke en kontraindikation herfor. Hvis det daglige ernæringsbehov efter 2 døgn sondeernæring ikke er sufficient, kan man ernære delvist eller fuldt med parenteral ernæring (TPN). TPN anbefales ved HE grad III-IV, hvor patienterne ikke kan beskytte deres luftveje.

Blodsukkeret skal løbende monitoreres for at detektere hypo-og/eller hyperglykæmi og ved hyperglykæmi skal der iværksættes behandling med insulin. Der er ikke fundet en øget risiko for udvikling eller forværring af hepatisk encephalopati (HE) ved hyperalimentation.

## Kliniske rekommandationer 5

- Alkoholabstinens 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 35-40 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? (PB, HY)

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 (95) men efterfølgende studier har ikke kunnet dokumentere effekten (96) og behandlingen må i dag betragtes som eksperimentel (97).

Levertransplantation har ikke været en mulighed hos patienter med alkoholisk hepatitis i Danmark, da der generelt er krav om seks måneders alkohol abstinens forud for levertransplantation. Dette er med baggrund i risiko for fortsat/genoptaget alkohol overforbrug og manglende compliance hos denne patient gruppe (98). 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 (99). En nylig meta-analyse af 11 studier viser næsten sammenlignelige 6-måneders overlevelse hos patienter med alkoholisk cirrose (0.85 (95% CI = 0.77 ± 0.91) og alkoholisk hepatitis (0.80 (95% CI = 0.69±0.88) med samme odds ratio for 6-måneders overlevelse (OR = 2.00, 95% CI = 0.95±4.23, p = 0.07) (100). I Danmark findes levertransplantation ikke for nuværende indiceret ved AH.

## 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. Wong F, Angeli P. New diagnostic criteria and management of acute kidney injury. *J Hepatol* 2017;66:860-861.
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. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009;360:2758-69.
10. Crabb DW, Im GY, Szabo G, et al. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2020;71:306-333.
11. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018;69:154-181.
12. Amini M, Runyon BA. Alcoholic hepatitis 2010: a clinician's guide to diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol* 2010;16:4905-12.
13. 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.
14. Alcoholic liver disease: morphological manifestations. Review by an international group. *Lancet* 1981;1:707-11.
15. 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.
16. 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.
17. Mathurin P, Poynard T, Ramond MJ. Interet de la biopsie hepatiche pour la selection des sujets suspects d' hepatitealcoolique aigue. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:A231.
18. Forrest EH, Gleeson D. Is a Liver Biopsy Necessary in Alcoholic Hepatitis? *J Hepatol* 2012.
19. 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.
20. 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.
21. Kryger P, Schlichting P, Dietrichson O, et al. The accuracy of the clinical diagnosis in acute hepatitis and alcoholic liver disease. Clinical versus morphological diagnosis. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:691-6.
22. 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.
23. Dominguez M, Rincon D, Abraldes JG, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2747-56.
24. 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.
25. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75:193-9.
26. 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.
27. 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.
28. Kadian M, Kakkar R, Dhar M, et al. Model for end-stage liver disease score versus Maddrey discriminant function score in assessing short-term outcome in alcoholic hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:581-8.
29. Papastergiou V, Tsochatzis EA, Pieri G, et al. Nine scoring models for short-term mortality in alcoholic hepatitis: cross-validation in a biopsy-proven cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:721-32.
30. Pang JX, Ross E, Borman MA, et al. Risk factors for mortality in patients with alcoholic hepatitis and assessment of prognostic models: A population-based study. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29:131-8.
31. Christensen E, Gluud C. Glucocorticoids are ineffective in alcoholic hepatitis: a meta-analysis adjusting for confounding variables. *Gut* 1995;37:113-8.
32. 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.

33. Helman RA, Temko MH, Nye SW, et al. Alcoholic hepatitis. Natural history and evaluation of prednisolone therapy. *Ann Intern Med* 1971;74:311-21.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Lesesne HR, Bozyski EM, Fallon HJ. Treatment of alcoholic hepatitis with encephalopathy. Comparison of prednisolone with caloric supplements. *Gastroenterology* 1978;74:169-73.
38. 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.
39. 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.
40. Theodossi A, Eddleston AL, Williams R. Controlled trial of methylprednisolone therapy in severe acute alcoholic hepatitis. *Gut* 1982;23:75-9.
41. 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.
42. Bories P, Guedj JY, Mirouze D, et al. [Treatment of acute alcoholic hepatitis with prednisolone. 45 patients]. *Presse Med* 1987;16:769-72.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Louvet A, Thursz MR, Kim DJ, et al. Corticosteroids Reduce Risk of Death Within 28 Days for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis, Compared With Pentoxifylline or Placebo—a Meta-analysis of Individual Data From Controlled Trials. *Gastroenterology* 2018;155:458-468.e8.
47. Thursz MR, Richardson P, Allison M, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2015;372:1619-28.
48. 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.
49. 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.
50. McHutchison JG, Runyon BA, Draguescu JO, et al. Pentoxifylline may prevent renal impairment (hepatorenal syndrome) in severe acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1991;14:96A.
51. 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.
52. 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.
53. Lebec 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.
54. Whitfield K, Rambaldi A, Wetterslev J, et al. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD007339.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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).
60. Moreno C, Langlet P, Hittelet 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.

66. 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.
67. 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.
68. Baig M, Walayat S, Dhillon S, et al. Efficacy of Granulocyte Colony Stimulating Factor in Severe Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* 2020;12:e10474.
69. Engelmann C, Herber A, Franke A, et al. Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) to treat acute-on-chronic liver failure, a multicenter randomized trial (GRAFT study). *J Hepatol* 2021.
70. Kedarisetty CK, Kumar A, Sarin SK. Insights into the Role of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Severe Alcoholic Hepatitis. *Semin Liver Dis* 2021;41:67-78.
71. 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.
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. Kearns PJ, Young H, Garcia G, et al. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology* 1992;102:200-5.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. Louvet A, Labreuche J, Artru F, et al. Main drivers of outcome differ between short term and long term in severe alcoholic hepatitis: A prospective study. *Hepatology* 2017;66:1464-1473.
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. Antar R, Wong P, Ghali P. A meta-analysis of nutritional supplementation for management of hospitalized alcoholic hepatitis. *Can J Gastroenterol* 2012;26:463-7.
84. Fialla AD, Israelsen M, Hamberg O, et al. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2015;35:2072-8.
85. Moreno C, Deltenre P, Senterre C, et al. Intensive Enteral Nutrition Is Ineffective for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis Treated With Corticosteroids. *Gastroenterology* 2016;150:903-10.e8.
86. Bischoff SC, Bernal W, Dasarthy S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2020;39:3533-3562.
87. Singal AK, Bataller R, Ahn J, et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2018;113:175-194.
88. 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.
89. Friedli N, Stanga Z, Culkin A, et al. Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: An evidence-based and consensus-supported algorithm. *Nutrition* 2018;47:13-20.
90. Kondrup J. Nutrition in end stage liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:547-60.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med* 2017;43:380-398.
95. 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.
96. 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.

97. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. Am J Gastroenterol 2010;105:14-32; quiz 33.
98. Brown RS, Jr. Transplantation for alcoholic hepatitis--time to rethink the 6-month "rule". N Engl J Med 2011;365:1836-8.
99. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med 2011;365:1790-800.
100. Marot A, Dubois M, Trépo E, et al. Liver transplantation for alcoholic hepatitis: A systematic review with meta-analysis. PLoS One 2018;13:e0190823.

## Appendiks

### Interessekonflikter:

Henning Grønæk (tovholder): Ingen interessekonflikter i forhold til alkoholisk hepatitis eller præparater og ernæringsprodukter nævnt i aktuelle guideline. Har modtaget forskningsstøtte fra Arla, ADS AIPHIA Development Services AG. Novartis, Ipsen, Abbvie og NOVO Nordisk Fonden. Advisory board for Ipsen. Speaker Norgine, Astra Zeneca. Kongresrejser Ipsen, Novartis, Abbvie.

Anette Dam Fialla: Ingen.

Jesper Bach Hansen: Pfizer, Merck, Abbvie.

Peter Jepsen: Novo Nordisk Fonden – økonomisk støtte til epidemiologisk forskning i alkoholrelateret leversygdom.

Thomas Damgaard Sandahl: Ingen interessekonflikter i forhold til alkoholisk hepatitis. Har modtaget forskningsstøtte fra Alexion pharmaceuticals og NOVO Nordisk Fonden. Advisory board for Alexion pharmaceuticals. Speaker Norgine, Orphalan. Alexion pharmaceuticals

Henriette Ytting: Investigator in trial with support (provision of study drug/placebo) from Norgine. National investigator clinical trial Gilead.

Peter Bjerring: Ingen

Luise Aamann: Ingen interessekonflikter i forhold til alkoholisk hepatitis eller præparater og ernæringsprodukter nævnt i aktuelle guideline. Speaker Norgine.



Tabel 1. Scoresystemer til alkoholisk hepatitis (fra ref. (8)).

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. (8)).

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 <sup>9</sup> /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.