

Akutní alkoholová hepatitida

Markéta Štajnerová¹, Stanislav Ševela¹, Karolína Hronová², Marek Šatný¹

¹IV. Interní klinika a 1. LF UK a VFN, Praha

²Klinická farmakologie a farmacie 1. LF UK a VFN, Praha

Akutní alkoholová hepatitida je život ohrožující stav s nepříznivou prognózou charakterizovaný ikterem a deteriorací jaterních funkcí za podmínky prokázaného abúzu alkoholu. Před zahájením terapie je nutné vyloučit spolupodíl jiné etiologie a zhodnotit závažnost stavu dle některého ze skórovacích systémů. Zatím jedinou specifickou terapií je systémová kortikoterapie, která se podává pouze pacientům s těžkou formou akutní hepatitidy. Podpůrnou léčbu by pak měli obdržet všichni pacienti bez výjimky. V rámci studií byla zkoumána další léčiva a postupy, z nichž některé se zdají být slibné.

Klíčová slova: alkoholová hepatitida, acute-on-chronic liver failure, kortikoterapie, nutriční podpora, transplantace jater, výměnná plazmaferéza.

Acute alcoholis hepatitis

Acute alcoholic hepatitis is a life-threatening condition with an unfavorable prognosis, characterized by jaundice and acute deterioration of liver function in the context of proven alcohol abuse. Prior to initiating therapy, it is essential to exclude other potential etiologies and assess disease severity using validated scoring systems. To date, systemic corticosteroid therapy remains the only specific treatment recommended for severe hepatitis. Supportive care is indispensable and should be provided to all patients. Numerous other pharmacological agents and interventions are under investigation, some of which show promising potential.

Key words: alcoholic hepatitis, acute-on-chronic liver failure, corticotherapy, nutritional support, liver transplantation, plasma exchange.

Úvod

Alkoholová (nebo také alkoholická) hepatitida (dále jen AH) představuje závažnou formu poškození jater patřící do skupiny tzv. alcohol-related liver disease (ALD) a je spojena s vysokou krátkodobou mortalitou. Alkoholové poškození jater zahrnuje široké spektrum stavů od steatózy a steatohepatitidy po alkoholickou cirhózu a akutní dekompenzaci chronického selhání jater (acute-on-chronic liver failure – ACLF).

Rozvoj AH závisí na vícero faktorech, jakými jsou množství, frekvence a doba konzumace alkoholu, pohlaví, genetická predispozice a přítomnost metabolických rizikových faktorů, zejména obezity nebo diabetu. Ženy jsou náchylnější k rychlejší progresi alkoholového poškození jater, přičemž při stejném množství konzumovaného alkoholu mají vyšší riziko vzniku cirhózy než muži. Přidružené faktory, jako kouření a stravovací návyky, rovněž ovlivňují závažnost onemocnění.

AH je charakterizována rychlým vznikem ikteru a zánětlivou reakcí v játrech. Na rozdíl od jiných forem ALD nemusí být lineárním pokračováním předchozích stadií, může tedy u pacienta vzniknout náhle bez varovných příznaků. Diagnóza AH je diagnózou per exclusionem a je založena na klinických kritériích, zejména anamnéze recentního nadužívání alkoholu, laboratorních ukazatelích jaterního poškození a vyloučení jiných příčin akutní hepatitidy.

Ikterus vzniká i v odstupu několika dnů či týdnů po posledním požití alkoholu, mohou být přítomny další známky jaterní dekompenzace, kterými jsou ascites, encefalopatie, krvácivé projevy v důsledku koagulopatie a trombocytopenie, či krvácení do gastrointestinálního traktu z jícnových varixů nebo portální gastropatie v případech již přítomné cirhózy s portální hypertenzí. Dále jsou přítomny nespecifické příznaky v podobě únavy, hmotnostního úbytku a subfebrilií.

Pro přehlednost lze rozdělit AH na akutní formu při primomanifestaci hepatálního poškození, chronickou alkoholovou hepatitidu a acute-on-chronic hepatitidu nasedající na již známé jaterní poškození ve stadiu fibrózy či cirhózy. Incidence AH není přesně známá, dle retrospektivní dánské studie analyzující diagnostické kódování činila v roce 2008 46 případů AH/1 milion u mužů a 34/1 milion u žen (1). Z dostupných dat lze celosvětově usuzovat na stoupající trend, např. ve Finsku se za 11 let (2001–2012) incidence AH u žen zdvojnásobila (2), pozvolný nárůst byl zaznamenán i v USA (2009–2015) (3).

Patofyziologie vzniku AH

K poškození jater dochází jak přímo působením alkoholu a jeho metabolitů, tak nepřímo prostřednictvím působení na střevní mikrobiom a permeabilitu trávicího traktu (4).

Přímé působení alkoholu spočívá v indukci apoptózy a nekrózy hepatocytu, což vede k uvolnění DAMPs molekul (damage associated molecular patterns). Tyto molekuly pak aktivují imunitní buňky, zejména Kupfferovy buňky, jež následně produkují prozánětlivé cytokiny, jako je tumor nekrotizující faktor alfa (TNF- α) a interleukin-1 β (IL-1 β) a řadu dalších, které rekrutují další zánětlivé buňky do jaterního parenchymu. Imunitní odpověď je dále posílena aktivací neutrofilů, jejichž počet v játrech při alkoholové hepatitidě výrazně narůstá. Tyto buňky uvolňují reaktivní formy kyslíku (ROS), posilují oxidační stres a zvyšují poškození hepatocytů (5).

Nadměrný přísun alkoholu dále narušuje střevní bariéru, což umožňuje translokaci mikrobiálních produktů, jako je lipopolysacharid (LPS), do portálního oběhu. Tak dochází k další stimulaci Kupfferových buněk a zesílení zánětu. Jsou rovněž popsány rozsáhlé změny mikrobioty, kterým je přisuzován podíl na zánětlivém působení (6). Kromě střevní dysbiózy ovlivňuje zánětlivé procesy i tuková tkáň, která uvolňuje volné mastné kyseliny a adipokiny. Tyto mechanismy přispívají k vytvoření začarovaného kruhu s progresivní zánětlivou odpovědí a poškozením jaterních buněk (5).

Diagnostika

Při diagnostice se opíráme o kombinaci anamnézy, fyzikálních nálezů a výsledků paraklinických vyšetření. Anamnesticky je nutné pátrat po abúzu alkoholu, jeho (alespoň přibližné) kvantifikaci a době trvání. Množství alkoholu nutné k vyvolání AH není přesně známo, dle různých literárních zdrojů se rozhraní pohybuje od 60 g pro muže a 40 g pro ženy denně alespoň po dobu 6 měsíců.

Klinické příznaky AH zahrnují rychlý nástup ikteru, tlakovou bolest v pravém hypochondriu s hepatomegalií, celkovou slabost a mnohdy také zvýšenou teplotu. Někdy také může být přítomen ascites či encefalopatie.

Biochemickým vyšetřením nacházíme více či méně rozvinutou minerálovou dysbalanci, a to zejména hyponatremii, dále hyperbilirubinemii, hypoalbuminemii. Je přítomna koagulopatie, která se odráží zejména v hodnotě INR, v krevním obraze pak trombocytopenie, častá je leukocytóza a makrocytóza, či přímo makrocytární anémie. Z jaterních testů je typická zejména elevace GGT, dále zvýšení transamináz přibližně do 10násobku normy, kdy typický je poměr AST/ALT nad 1,5–2 (DeRitisův poměr) (7).

Pacienti s hepatální lézí by měli co nejdříve absolvovat ultrazvukové vyšetření břicha se zaměřením na játra. Dle nálezu lze posoudit přítomnost cirhózy či portální hypertenze (splenomegalie, rekanalizace umbilikální žíly). Při zjištění ascitu by měla být provedena alespoň diagnostická punkce s odesláním vzorků na stanovení biochemie, KO s diferenciálním rozpočtem, cytologie a kultivace materiálu.

V případě diagnostické nejistoty či k vyloučení spolupodílu jiné etiologie lze provést jaterní biopsii, a to klasicky perkutánním, či transjugulárním přístupem při větším riziku krvácení. Jiná příčina stavu může být přítomna až u 20 % případů (8). Biopsie také přesněji odliší případy akutní hepatitidy od hepatitidy nasedající na dosud nezjištěnou jaterní cirhózu při diagnostických rozpácích.

Rovněž je jaterní biopsii vhodné provést v případech nejasností, jako je anamnesticky nízký příjem alkoholu, atypické laboratorní testy, přítomnost protilátek ANA či SMA či suspekce na ischemickou či polékovou etiologii poškození (7).

Pokud při klinickém vyšetření nacházíme známky jaterní cirhózy – pavoučkové névy, Dupytrenova kontraktura, palmární erytém, sarkopenie, rozšířená žilní kresba břicha či vzácněji již rozvinutý obraz caput medusae, ascites, petechie, splenomegalie a hmatná nerovná játra s následným sonografickým potvrzením cirhotické přestavby, jedná se o AH nasedající na již přítomnou cirhózu, tedy acute-on-chronic jaterní selhání. V případě proklamace abstinence je tedy vhodné potvrdit pacientovo tvrzení stanovením ethylglukoronidu v moči (EGU) či karbohydrát-deficientního transferinu v séru (CDT). Při prokázaném pokračujícím abúzu při pacientově znalosti přítomné cirhózy je pak na místě diskuze, jak invazivně postupovat v případě selhávání základních životních funkcí.

Tíže jaterního poškození

Pro stratifikaci pacientů s různou prognózou a tíží onemocnění jsou k dispozici četná skórování. Lze užít Maddrey diskriminant zavedený v r. 1978, či modifikovaný Maddrey diskriminant uvedený do praxe o 10 let později, MELD score (model for end-stage liver disease), GASH (Glasgow alcoholic hepatitis score), ABIC skóre a Child-Pugh score (9). Nověji jsou pak vyvíjeny modely založené na umělé inteligenci, nicméně své místo a validitu si ještě budou muset najít. Všechna tato skórování mají přibližně stejnou schopnost predikce krátkodobého přežití (10).

V ČR je ponejvíce užíváno MELD skóre k určení tíže AH a Child-Pugh skóre užívané k určení stupně jaterní cirhózy (11). Jako pomocný nástroj k rozhodování o zahájení podávání kortikoidů se dlouhodobě používá Maddrey skóre, ke zhodnocení odpovědi na léčbu pak Lille skóre (12). Podle recentní studie je hodnocení MELD doporučováno coby přesnější stran predikce mortality, s hodnotou nad 20 značící těžkou formu AH (9).

Terapie

Základní podmínkou úspěšné terapie AH je absolutní abstinence alkoholu. Všichni pacienti by rovněž měli obdržet všeobecnou podpůrnou léčbu zahrnující nutriční podporu, terapii abstinenčního syndromu, péči o adekvátní hydrataci, korekci minerálové dysbalance a hypovitaminózy a případné řešení infekcí či komplikací cirhózy jako takové.

Všeobecná podpůrná terapie

Hydratace

Při přijetí do nemocnice není dehydratace výjimkou, zejména při doprovodné horní či dolní dyspepsii a sníženém perorálním příjmu. Je třeba zajistit dostatečnou hydrataci a zároveň se vyvarovat přetížení tekutinami. Objem podaných tekutin však musí být pečlivě monitorován a titrován, hyperhydratace zhoršuje již přítomný ascites a může vést k prohloubení hyponatremie.

Terapie abstinenčního syndromu

Pacienti přijímaní pro AH do nemocničního zařízení jsou více či méně závislí na alkoholu. Syndrom z vysazení nastává za 1–4 dny od počátku abstinence pod různými klinickými obrazy od stavů neklidu či úzkosti, tachykardie, hypertenze až po plně rozvinuté delirium tremens s epiparoxysmy typu grand-mal. Pacientům podáváme benzodiazepiny preferenčně diazepam intravenózně v dávkách dle klinické odpovědi, případně můžeme do kombinace přidat dexmedetomidin, eventuálně při těžkém neklidu a agresivitě bolusově podávat propofol. Je spíše pravidlem nutnost přechodného fyzického omezení pacienta. Terapie těžkého abstinenčního syndromu musí probíhat na JIP za kontinuální monitorace stavu (13).

Nutriční podpora

Většina pacientů s AH trpí malnutricí a tíže malnutrice koreluje s pokročilostí jaterního postižení. Těžký stupeň malnutrice je asociován se špatnou prognózou, pacienti s nízkým příjmem energie pod 20 (pod 20 kcal/kg/den) mají signifikantně vyšší 6měsíční mortalitu. Doporučený příjem dle Evropské společnosti pro výživu ESPEN je 35–45 kcal/kg energie a 1,2–1,5 g/kg proteinů (14). V praxi je však těžké těchto cílů jednoduše dosáhnout. Základem je kuchyňská dieta, je však třeba se vyvarovat neopodstatněné indikace příliší restriktivních „šetřících diet“, které přispívají ke zhoršování malnutrice a mnohdy jsou pacienti hůře akceptovány. Pacientům s těžkou AH a nutností intermitentního lačnění na více než 12 hodin (včetně nočního lačnění) je doporučeno podávání i. v. glukózy v množství 2–3 g/kg/den. (14). Pokud není možné dosáhnout nutričních cílů dietou, což je zejména u pacientů s těžší AH obvyklé, měly by být použity orální nutriční doplňky („sipping“). Při nedostatečném perorálním příjmu, či v případech poruchy vědomí a nemožnosti bezpečného polykání, se jako další nejvhodnější cesta jeví zavedení nazojejunální sondy a podávání enterální výživy postpyloricky, tj. kontinuálně. Největší překážkou tohoto přístupu je horší tolerance sondy, podle vlastní zkušenosti si nejméně polovina všech pacientů sondu předčasně extrahuje, ať již náhodně, či záměrně. Nazojejunální sondu nejčastěji zavádíme naslepo metodou postupného zasouvání, skioskopicky či endoskopicky. Výživu zpočátku pouštíme pumpou nízkou rychlostí 20–30 ml/h a při dobré toleranci zvyšujeme denně o 10–20 ml/h do dosažení požadované denní dávky.

Při nemožnosti enterálního příjmu přistupujeme k parenterální výživě jako k poslední možnosti, neboť tato je spojena s vyšším rizikem hyperhydratace a iontové dysbalance. Na druhou stranu neváháme

s jejím časným zahájením při přítomnosti závažné malnutrice či intolerance enterální výživy.

Nutriční podpora je esenciální složkou péče o pacienty s akutní alkoholovou hepatitidou. Monitoraci příjmu energie a bílkovin lze doporučit u každého pacienta přijímaného do nemocnice pro AH a při zjištění nedostatečného příjmu zahajujeme nutriční podporu neprodleně.

Mimo celkového energetického a proteinového příjmu je rovněž zapotřebí myslet i na možnou depleci vitaminů. Pacienti s dlouhodobým abúzem alkoholu mají častou hypovitaminózu zejména skupiny B, folátu, vitamínu D a K. Deficience vitamínu K je asociována s poruchou koagulace při poruše tvorby K-dependentních faktorů (II, IV, IX, X), a tím prodloužením INR, nicméně podávání vitamínu K často nemusí vést k výraznějšímu zlepšení, neboť koagulopatie je odrazem stupně jaterního selhávání a poruchy proteosyntézy jako takové. Pro odlišení je pak možné stanovit např. hladiny faktoru V, neboť jeho produkce není závislá na vitamínu K (15).

Je vhodné při přijetí stanovit dostupnými laboratorními metodami hladinu vitaminů (nejčastěji vitamin B₁₂, folát a vitamin D). Pacientům se známým abúzem alkoholu podáváme vitamin B₁ ve zvýšené dávce jako prevenci Wernickeovy encefalopatie. Jde o neuropsychiatrický syndrom způsobený deficitem thiaminu manifestující se triádou ataxie, oftalmoplegie a hypoaktivního deliria, z nichž nemusí být všechny stejnou měrou vyjádřeny. Stanovení vitamínu B₁ je v klinické praxi omezeně dostupné, stupeň deplece tedy je možné jen odhadnout a stejně tak i jeho potřebu

Tab. 1. Přehled skórovacích systémů (podle (9, 11, 12))

GASH – Glasgow alcoholic hepatitis score ■ výpočet outcome v příštích 28 dnech dle výsledků z 1. dne a v příštích 84 dnech dle výsledků z 6.–9. dne od přijetí ■ rozptyl 5–12bb na základě hodnot bilirubinu, urey, protrombinového času, počtu leukocytů a věku ■ dle některých studií přesnější než MD
MELD/MELD-Na model for end-stage liver disease ■ stratifikace tříměsíčního přežití u pacientů s jaterním selháním na základě laboratorních vyšetření ■ rozptyl 6–40bb na základě hodnot kreatininu, INR, bilirubinu a potřeby dialýzy, zahrnutím Na výpočet lépe reflektuje závažnost stavu ■ hodnoty nad 20bb zařazují pacienty do skupiny těžké hepatitidy – pravděpodobnost úmrtí 20 % ■ hodnoty 11–20bb – středně těžká AH, pod 11 bb lehká AH ■ původně bylo vyvinuto v roce 2001 na Mayo klinice k odhadu přežití pacientů podstupujících zavedení transjugulárního portosystémového shuntu (TIPS)
ABIC score ■ akronym age, bilirubin, INR, creatinine ■ rozděluje pacienty podle rizika úmrtí v následujících 90 dnech do skupin s nízkým, středním a vysokým rizikem
Maddrey diskriminant (MD), modifikovaný Maddrey diskriminant (mMD) ■ užitečný pro krátkodobou, méně vhodný pro dlouhodobější prognózu ■ hodnota nad 32 = 30denní mortalita dosahuje až 50 % – předpokládaný benefit z podávání glukokortikoidů ■ vychází z hodnot protrombinového času a bilirubinu
Child-Pugh score ■ stanovení podle hodnot bilirubin, albumin, INR, přítomnost ascitu a encefalopatie ■ hodnotí tíži chronického postižení
Lille score ■ stanoví odpověď pacientů na kortikoterapii ■ hodnotí věk, albumin, kreatinin, PT, vstupní hodnotu bilirubinu a jeho změnu 7. den terapie

suplementace. U pacientů s lehký až středně těžkou formou AH schopných perorálního příjmu podáváme thiamin v tabletách. U pacientů s těžkou formou AH s enterální či parenterální výživou podáváme thiamin intravenózně (standardně 200–400 mg i. v. rozdělené ve 2 dávkách). U pacientů manifestujících se při přijetí některým ze symptomů Wernickeovy encefalopatie podáváme i. v. thiamin v režimu léčby, tzn. 500 mg 3× denně, neboť poločas thiaminu je krátký (16). Pokud do tří dnů nedojde ke zlepšení symptomů, dávku snižujeme na zvyklou, pokud ke zlepšení dochází, pokračujeme dávkou 250 mg denně i. v. Thiamin zásadně podáváme před anebo alespoň zároveň s glukózou, neboť podávání samotné glukózy může zhoršit projevy encefalopatie.

Deficitu minerálů je velmi častým nálezem, mineralogram včetně magnezia a fosforu tedy monitorujeme zpočátku denně, a to zejména při zahájené nutriční podpoře k časnému podchycení refeeding syndromu.

Specifická terapie

Jedinou doporučenou terapií je kortikoterapie, a to pouze u pacientů s těžkou formou AH.

Kortikoterapie

Podávání glukokortikoidů je indikováno u pacientů s těžkou AH, tzn. těch, u kterých je výpočet Maddrey discriminant function (DF) roven či přesahuje 32 bodů, nebo MELD skóre nad 20 bodů (9). Lékem první volby je prednisolon v dávce 40 mg denně, při jeho nedostupnosti podáváme prednison, u kterého je však nutná konverze na aktivní formu v játrech. Ta může být ovlivněna probíhající hepatitidou. V případě nemožnosti perorálního podávání podáváme 32 mg methylprednisolonu intravenózně. Zahájení podávání odkládáme při aktivní nezálečené infekci a probíhající infekční hepatitidě (17) a rovněž při aktivním krvácení do GIT.

Po 7 dnech je potřeba zhodnotit efekt léčby výpočtem Lille skóre, kdy při hodnotě větší než 0,45 hodnotíme pacienta jako „non-respondera“ ke kortikoidní terapii a léčbu ukončujeme. V opačném případě pak pokračujeme v podávání kortikoidů v celkové době 28 dní. Přes veškerá rizika a výhrady ke kortikoterapii tato léčba zůstává jediným specifickým postupem v aktuálních doporučeních, vycházející především z metaanalýz studií (18).

Pacienti s lehkou či středně těžkou formou AH z podávání kortikoidů neprofitují, potenciální benefit z jejich podávání nepřeváží rizika (17).

Experimentální terapie

V rámci experimentální terapie bylo a je zkoumáno vícero léčiv a postupů, ať už jde o dlouhodobě známé léky, či moderní biologická léčiva a instrumentální metody.

N-acetylcystein

N-acetylcystein (NAC) byl v několika studiích zkoumán s předpokladem zvyšování hladiny glutathionu v hepatocytech a redukce oxidačního stresu. Podáván byl v různých dávkách, většinou 150–300 mg/kg denně, ale také v dávkovacím režimu jako při otravě paracetamolem. Někdy však byl i součástí „antioxidačních směsí“ zahrnujících mimo něj

také multivitaminy, methionin, selen či allopurinol. Benefit jeho podávání ve směru nižší časně mortality (28 dní) a incidence hepatorenálního syndromu byl ukázán pouze v kombinaci s kortikosteroidy (19, 20).

Pentoxifylin

Pentoxifylin je inhibitor fosfodiesterázy inhibující produkci TNF- α . Jeho podávání může mít efekt v podobě nižší incidence hepatorenálního syndromu, což ukázala prvotní randomizovaná studie srovnávající účinek pentoxifylinu vs. placebo, kdy pacienti ve skupině s pentoxifylinem měli v šestém měsíci sledování menší úmrtnost než ve skupině s placebem (21). Další studie však signifikantní snížení mortality u pacientů na této terapii nepotvrdily (18). Důkazy pro jeho užití jsou slabé a nejasné, jeho podávání tak nelze doporučit (20). Další studie, zkoumající efekt kombinace podávání pentoxifylinu s interleukinem-1 a zinkem konstatovala jejich srovnatelný účinek na přežívání jako kortikoterapie (22).

Granulocyty stimulující faktor (G-CSF)

G-CSF, filgrastim, event. v pegylované formě pegfilgrastim, se používá pro mobilizaci kostní dřeně. Výsledky experimentálních studií naznačují, že může rovněž iniciovat jaterní regeneraci. Jeho podávání u AH na celkové přežití hodnotilo mnoho převážně asijských a omezené množství evropských studií, z jejichž metaanalýzy vyplývá efekt G-CSF na snížení mortality o 32 % po třech měsících a snížení rizika sepse o 42 %. Tento efekt však ukázaly pouze asijské studie, ve kterých nebyly současně podávány kortikosteroidy (23). Jako pravděpodobnou příčinu snížení mortality pacientů s AH autoři uvádějí přímou spojitost se snížením rizika sepse.

Fekální transplantace (fecal microbiota transplantation – FMT)

Fekální transplantace mikrobioty (FMT) v malých monocentrických studiích zatím prokázala slibné výsledky při zlepšování míry přežití pacientů s těžkou AH ve srovnání s jinými léčebnými postupy, jako jsou kortikosteroidy a pentoxifylin (27). Jedna studie poukázala na kvalitativní trvalost změn mikrobioty až 1 rok po fekální transplantaci, s rozdílem ve složení mikrobiomu ve skupině pacientů po FMT oproti skupině, která podstoupila standardní terapii kortikosteroidy (24). Doposud provedený výzkum však naráží na mnohé limity (malý vzorek pacientů, jedno centrum, u některých retrospektivní design, specifická populace, místní zvyklosti). Pro definitivní průkaz účinnosti této formy terapie AH je třeba rozsáhlejších randomizovaných kontrolovaných studií provedených ve více centrech a na různých populacích (27).

Metadoxin

Tato antioxidační látka, jejíž užití je popisováno mj. v léčbě intoxikace etanolem, je nyní předmětem zkoumání. Známé výsledky monocentrické studie srovnávající účinky metadoxinu vůči kontrolní skupině, v obou byl prokázán efekt jak na krátkodobou a dlouhodobou mortalitu, tak na incidenci renálního selhání a progresi encefalopatie stejně jako na zlepšení funkce odrážející se ve výpočtech Lille score (25). V ČR však není tento lék dostupný.

Interleukin-22 (IL-22)

IL-22 má protizánětlivé účinky, podporuje regeneraci jater a indukuje expresi genů zodpovědných za antiapoptotické, antioxidantní pochody v jaterní buňce (26). Efekt na zlepšení jaterních funkcí vyjádřených MELD score a Lille score byl ukázán v recentní studii (27). Proliferační působení na buňku teoreticky může zvýšit pravděpodobnost rozvoje hepatocelulárního karcinomu, k prokázání bezpečného použití je zapotřebí další výzkum.

Naopak některé farmakologické přístupy, jako antioxidanty (vitamin E, silymarin) nebo ursodeoxycholová kyselina, se ukázaly jako neúčinné a neměly by být rutinně používány. Podobně byly neúspěšné i pokusy o využití anabolických steroidů, či TNF- α inhibitorů (např. infliximab) (28).

Výměnná plazmaferéza (Plasma Exchange – PLEX)

Princip této metody spočívá v odebrání pacientovy plazmy a jejím nahrazení čerstvě zmrazenou plazmou či jejími deriváty. Dochází tak k odstranění toxických metabolitů, mediátorů multiorgánového selhání a ke korekci koagulopatie (29).

Studie uveřejněná v r. 2021 zkoumala přežití 50 pacientů s těžkou AH, z nichž 21 bylo léčeno nízkobjemovou plazmaferézou v kombinaci s prednisolonom oproti 29 pacientům na standardní léčbě bez podání kortikoidů. Bylo dosaženo zlepšení jednoročního přežití u pacientů v PLEX skupině a rovněž u 60 % pacientů s renální dysfunkcí došlo k trvalé normalizaci renálních funkcí. PLEX metoda spočívala ve výměně 50 % cirkulujícího objemu plazmy v průměrně 3 sezeních následujících po sobě či obden, prednisolon byl podáván v dávce 20 mg po dobu 1 měsíce. Pacientům ve standardní skupině byl podáván albumin, pentoxifylin a terlipresin. Ve studii nebyly zaznamenány žádné komplikace PLEX metody (30).

Časná transplantace jater (LTx)

V některých zemích probíhají zejména v rámci studií časná Tx jater, kdy u non-respondérů ke standardní terapii je přistoupeno

k transplantaci i před dosažením prokázané 6měsíční abstinence. Kandidáty k tomuto postupu jsou pacienti s AH jako primomaniestací jaterního onemocnění s příznivým psychologickým a sociálním profilem. Provedení časná LTx je život zachraňující a jedinou kauzální terapií a je předmětem diskuzí, zda 6měsíční potvrzená abstinence je superiorní následné trvalé psychologické podpoře vybraným vhodným pacientům, kteří tohoto časového limitu zatím nedosáhli. Je známá USA studie zahrnující 147 pacientů, ve které relaps alkoholismu činil po 1 roce 10 %, po 3. roce od LTx 17 % (28). Obecně však z dostupných dat vyplývá vyšší incidence relapsu u pacientů, kteří 6měsíční abstinence nedosáhli (31). Časná LTx je kontroverzní postup potenciálně vhodný jen u minoritní skupiny pacientů, a další studie proto budou nezbytné.

Shrnutí

U pacientů s pracovní diagnózou AH je vždy potřeba pečlivě odebrat anamnézu a v případě pochybností zvážit provedení biopsie jater k časnému vyloučení jiné etiologie. Tíže AH by měla být zhodnocena podle dostupných skórovacích systémů a u všech pacientů s těžkou formou AH zváženo podávání kortikoidů. Kortikoterapie zůstává zatím jedinou oficiálně doporučenou terapií. Před zahájením kortikoterapie je nutné provést základní screening k vyloučení probíhající infekce.

U non-respondérů je pak ke zvážení užití některé z rescue experimentálních metod, jakými jsou podávání G-CSF, fekální transplantace či výměnná plazmaferéza.

Rovněž dle dostupných dat lze zvážit zařazení intravenózního podávání N-acetylcysteinu do protokolu podávání kortikoidů po dobu prvních 5 dnů. Všichni pacienti bez ohledu na tíži AH by měli obdržet podpůrnou terapii ve smyslu nutriční podpory, úpravy vnitřního prostředí, terapie abstinenčního syndromu a časná řešení komplikací. Pro dlouhodobou prognózu je stěžejní trvalá alkoholová abstinence.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zasílána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Práce byla podpořena MZ CR-DRO-VFN64165. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999-2008: a nationwide population based cohort study. *J Hepatol.* 2011;54(4):760-4.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018;69(1):154-81.
3. Mellinger JL, Shedden K, Winder GS, Tapper E, Adams M, Fontana RJ, et al. The high burden of alcoholic cirrhosis in privately insured persons in the United States. *Hepatology.* 2018;68(3):872-82.
4. Betrapally NS, Gillevet PM, Bajaj JS. Changes in the Intestinal Microbiome and Alcoholic and Nonalcoholic Liver Diseases: Causes or Effects? *Gastroenterology.* 2016;150(8):1745-55.e3.
5. Feng D, Hwang S, Guillot A, Wang Y, Guan Y, Chen C, et al. Inflammation in Alcohol-Associated Hepatitis: Pathogenesis and Therapeutic Targets. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2024;18(3):101352.
6. Yang AM, Inamine T, Hochrath K, et al. Intestinal fungi contribute to development of alcoholic liver disease. *J Clin Invest.* 2017;127(7):2829-41.
7. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, Kamath PS, Lucey M, Mathurin P, et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology.* 2016;150(4):785-90.
8. Jonas DE, Garbutt JC, Amick HR, et al. Behavioral counseling after screening for alcohol misuse in primary care: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2012;157(9):645-54.
9. Morales-Arráez D, Ventura-Cots M, Altamirano J, Aet al. The MELD Score Is Superior to the Maddrey Discriminant Function Score to Predict Short-Term Mortality in Alcohol-Associated Hepatitis: A Global Study. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(2):301-10.
10. Kalapala R, Rughwani H, Reddy DN. Artificial Intelligence in Hepatology- Ready for the Primetime. *J Clin Exp Hepatol.* 2023;13(1):149-61.
11. Sandahl TD, Jepsen P, Ott P, Vilstrup H. Validation of prognostic scores for clinical use in patients with alcoholic hepatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(9):1127-32.
12. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology.* 2007;45(6):1348-54.
13. Quelch D, Lingford-Hughes A, John B, et al. Promising strategies for the prevention of alcohol-related brain damage through optimised management of acute alcohol withdrawal: A focussed literature review. *J Psychopharmacol.* 2024;2698811241294005.
14. Bischoff SC, Bernal W, Dasarthy S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2020;39(12):3533-62.
15. Shah NL, Intagliata NM, Northup PG, Argo CK, Caldwell SH. Procoagulant therapeutics in liver disease: a critique and clinical rationale. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(11):675-82.
16. Donnino MW, Vega J, Miller J, Walsh M. Myths and misconceptions of Wernicke's encephalopathy: what every emergency physician should know. *Ann Emerg Med.* 2007;50(6):715-21.

17. Jophilin LL, Singal AK, Bataller R, et al. ACG Clinical Guideline: Alcohol-Associated Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(1):30-54.
18. Thursz MR, Richardson P, Allison M, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1619-28.
19. Van Melkebeke L, Korf H, Tsochatzis EA, et al. Treatment of severe alcoholic hepatitis: A systematic review. *Curr Opin Pharmacol*. 2021;60:91-101.
20. 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;149(4):958-70.e12.
21. 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(5):1755-62.
22. Szabo G, Mitchell M, McClain CJ, et al. IL-1 receptor antagonist plus pentoxifylline and zinc for severe alcohol-associated hepatitis. *Hepatology*. 2022;76(4):1058-68.
23. Di Martino V, Questiaux J, Lemagoarou T, et al. Granulocyte colony stimulating factor in decompensated cirrhosis, acute alcoholic hepatitis, and acute-on-chronic liver failure: A comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2023;47(9):102207.
24. Philips CA, Ahamed R, Rajesh S, et al. Clinical outcomes and gut microbiota analysis of severe alcohol-associated hepatitis patients undergoing healthy donor fecal transplant or pentoxifylline therapy: single-center experience from Kerala. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2022;10:goac074.
25. Higuera-de la Tijera F, Servín-Caamaño AI, Serralde-Zúñiga AE, et al. Metadoxine improves the three- and six-month survival rates in patients with severe alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(16):4975-85.
26. Xiang X, Hwang S, Feng D, Shah VH, Gao B. Interleukin-22 in alcoholic hepatitis and beyond. *Hepatol Int*. 2020;14(5):667-76.
27. Arab JP, Sehrawat TS, Simonetto DA, et al. An Open-Label, Dose-Escalation Study to Assess the Safety and Efficacy of IL-22 Agonist F-652 in Patients With Alcohol-associated Hepatitis. *Hepatology*. 2020;72(2):441-53.
28. Idalsoaga F, Ayares G, Díaz LA, et al. Current and emerging therapies for alcohol-associated hepatitis. *Liver Research*. 2023;7(1):35-46.
29. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol*. 2016;64(1):69-78.
30. Kumar SE, Goel A, Zachariah U, et al. Low Volume Plasma Exchange and Low Dose Steroid Improve Survival in Patients With Alcohol-Related Acute on Chronic Liver Failure and Severe Alcoholic Hepatitis – Preliminary Experience. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(2):372-8.
31. Lindenger C, Castedal M, Schult A, Åberg F. Long-term survival and predictors of relapse and survival after liver transplantation for alcoholic liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(12):1553-61.