

Alcoholische hepatitis

Praktische handleiding anno 2019



Dr. Jef Verbeek

Maastricht UMC

20 juni 2019

Disclosures

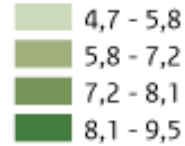
- Advisory board: Eisai Inc.

Overmatige drinkers per GGD-regio

Overmatige drinkers 2016 >14 glazen/week (vrouwen) of >21 glazen/week (mannen)

Per GGD-regio, volwassenen van 19 jaar en ouder

Percentage



Nederland: 8.7 L alcohol per inwoner/jaar



België: 12.6 L alcohol per inwoner/jaar



Leerdoelen Alcoholische hepatitis

- Hoe diagnosticeer ik een ernstige alcoholische hepatitis (AH)?
- Hoe behandel ik een ernstige alcoholische hepatitis?

Jongeman K.A., 30! Jaar

- VG: depressie, alcoholmisbruik
- Perifeer ziekenhuis: opname met agressie, verwardheid

Overname Maastricht UMC:

- Fors gestoorde levertesten
- Encefalopathie
- Hematemesis
- Geïntubeerd

Welk lab past bij ernstige AH?

PATIËNT A

INR 1.73

Totaal bilirubine 121 umol/L

GGT 948 U/L

AST 205 U/L

ALT 100 U/L

PATIËNT B

INR 1.73

Totaal bilirubine 150 umol/L

GGT 948 U/L

AST 1000 U/L

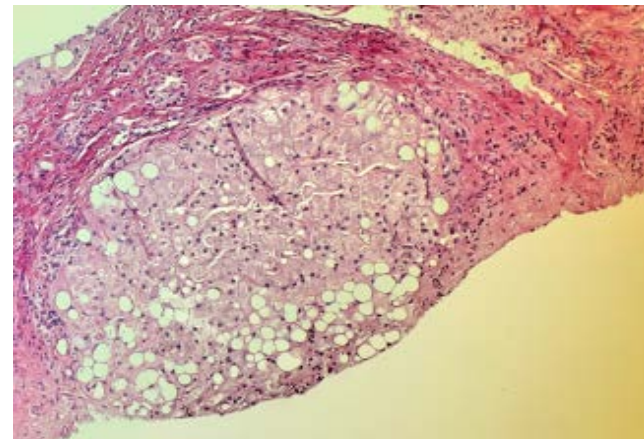
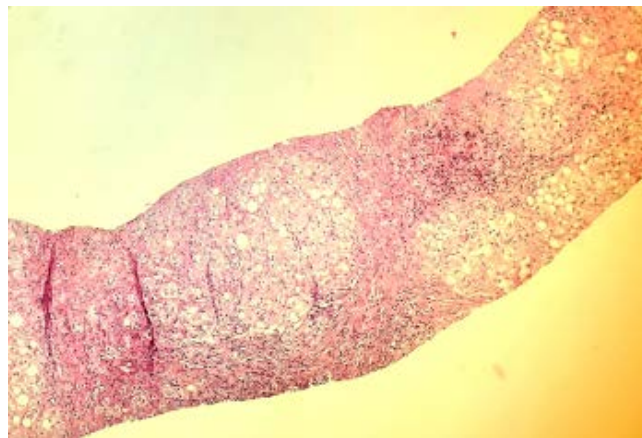
ALT 400 U/L

AST/ALT ratio groter dan 1.5-2.0

ECHTER AST zelden boven 500 en ALT zelden boven 300 U/L

Exclusie-criterium trials alcoholische hepatitis¹

Wie van jullie doet leverbiopt bij verdenking AH?



- Vaak transjugulair zeker bij ascites, lage trombocyten, verlengde INR
- Diagnose:
 - steatose, hepatocyt ballooning en lobulaire inflammatie m.n. neutrofielen, cholestase
 - 10-20%: geen bevestiging klinische verdenking AH en/of co-bestaande leverziekte!
- Stadiëring en Prognose
- Cave logistiek
- CPG EASL: tenminste bij diagnostische onzekerheid

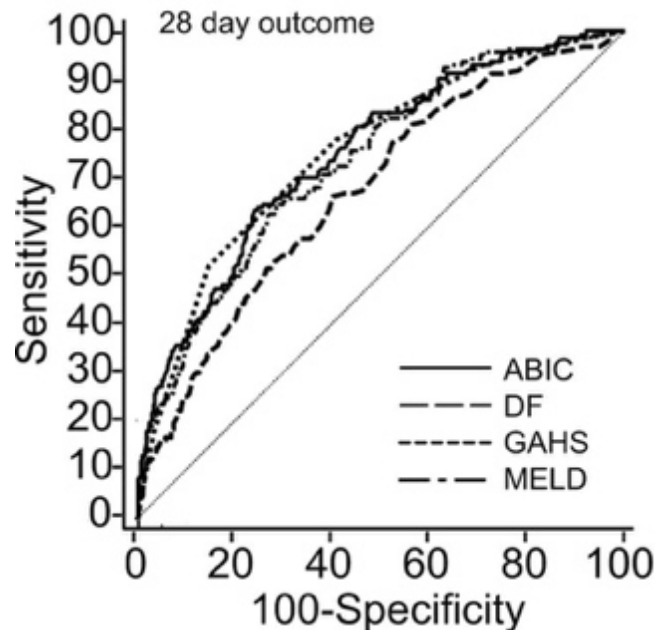
Definitie ernstige AH

- Recent optreden icterus bij actief alcoholgebruik
- Mogelijke symptomen: koorts, malaise, malnutritie, gewichtsverlies
- Trombopenie, neutrofilie, laag albumine
- Acuut proces bij chronische alcohol-gerelateerde leverziekte: verreweg meeste patiënten met ernstige AH hebben cirrose!
- Bepalen ernst bepaalt behandeling:
 - Milde AH: abstinentie
 - Matige AH: abstinentie
 - Ernstige AH: abstinentie + **voeding + gerichte (medicamenteuze) behandeling AH**

Prognostische scores

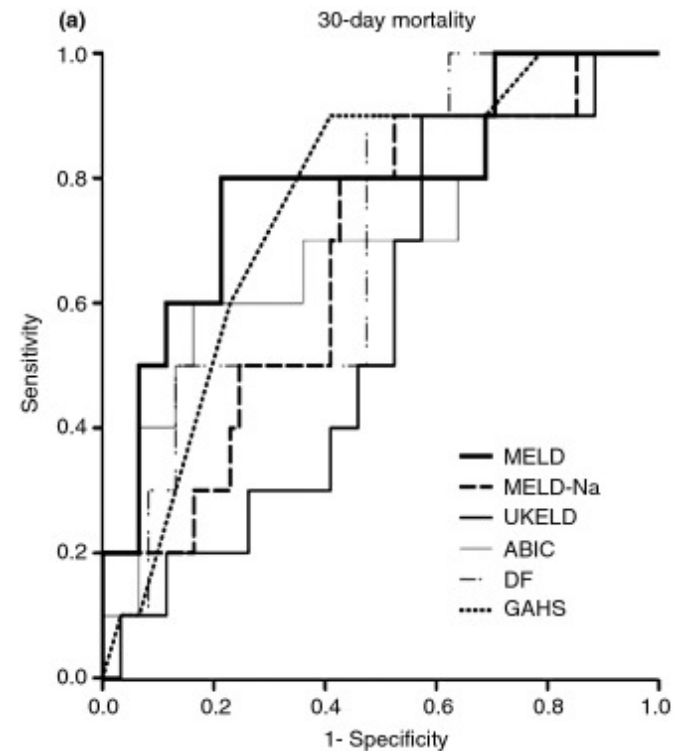
Scores	Parameters	Cut-off	Prognose
Maddrey	Protrombinetijd, bilirubine	≥ 32	
Lille model	Leeftijd, albumine (d0), bilirubine dag 0 en 7, creatinine, protrombinetijd	>0.45 (non-response)	70% mortaliteit op 6 maanden
ABIC	Leeftijd, bilirubine, creatinine, INR	≥ 6.71	17.8% mortaliteit op d28 ¹
Glasgow Alcoholic Hepatitis Score (GAHS)	Leeftijd, leucocyten, ureum, INR, bilirubine	≥ 9	25.1% mortaliteit op d28 ¹
Model end-stage liver disease (MELD)	INR, creatinine	≥ 25	25.5% mortaliteit op d28 ¹
Alcoholic hepatitis histologic score (AHHS) ²	Fibrose, neutrofielen, bilirubinostase, megamitochondria	6-9 (ernstig)	51% mortaliteit op d90

Prognostische scores



MELD, ABIC, GAHS superior to Maddrey in patients STOPAH trial¹

Forrest et al, J Hepatol, 2018



No difference between scores in 71 biopsy proven AH pts

Papastergiou,..., Burroughs, Aliment Pharmacol Ther, 2014

Behandeling ernstige AH

Prednisolon

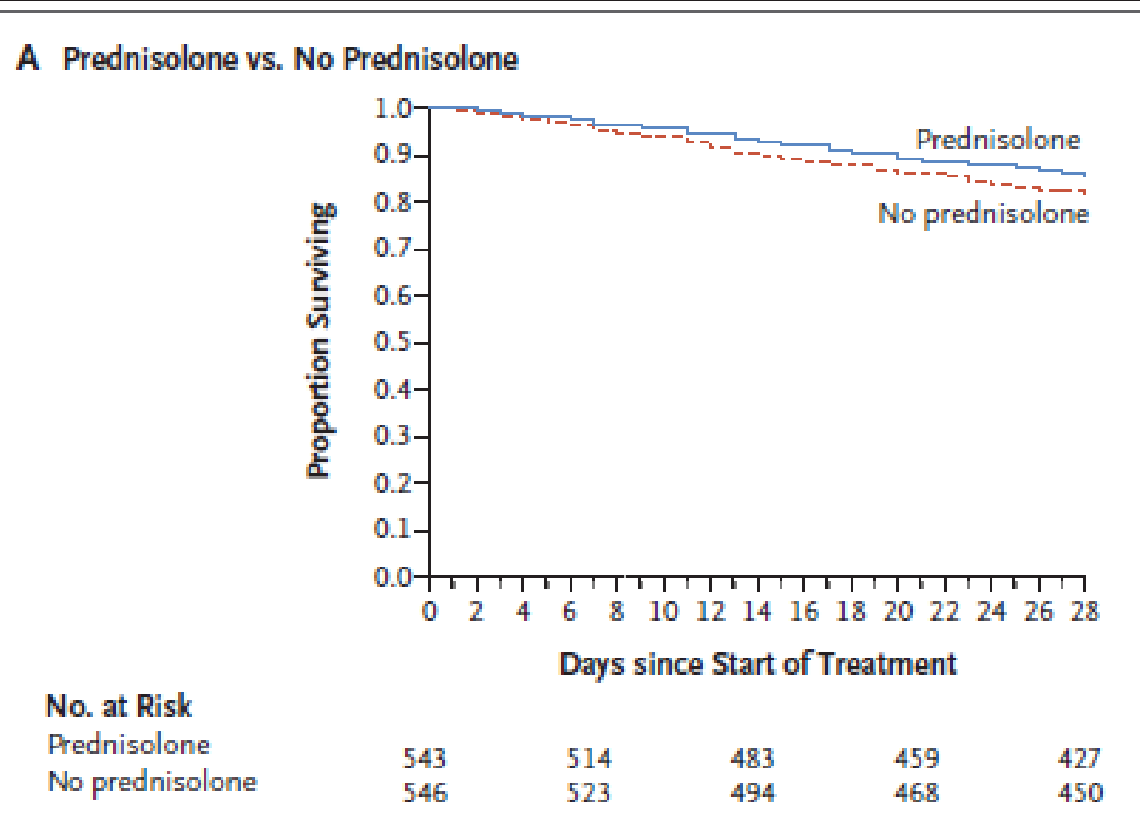
Stopah Trial: Prednisolone 40 mg/d
or Pentoxifylline for Alcoholic
Hepatitis

Mortaliteit op 28 dagen:
17% (45/269 pts) plac-placebo groep
14% (38/266 patients) prednisolone-
placebo groep

Ook op 90 dagen en 1 jaar geen
verschillen overleving

Ernstige infecties in 13% prednisongroep
vs.
7% non-prednisongroep (P = 0.002)

Infectiescreening voor start Prednisolon!
30% AH ptn infectie bij presentatie¹



Overige medicamenteuze opties?

- **N-acetylcysteïne (NAC):** antioxidant:
 - geen verbetering overleving vs. standaard therapie
Moreno C et al, J Hepatol 2010
Stewart S et al., J Hepatol 2007
 - NAC + prednison vs. prednison: verbetering mortaliteit, vermindering infectie en hepatorenaal syndroom
Nguyen-Khac et al, N Engl J Med, 2011 → verder onderzoek
- **Pentoxifylline:** fosfodiesteraseremmer: remt productie anti-TNFa:
Samengevat: Onvoldoende evidence
Thursz et al., N Engl J Med, 2015
- **Anti-TNFa:** infliximab en etanercept: hogere mortaliteit en ernstige infectie!
Naveau et al, Hepatology, 2004
Boetticher et al, Gastroenterology, 2008

Jongeman K, 30! Jaar

Prednisolon niet gestart wegens:

- recidiverende massale bloeding met hypovolemische shock vanuit distale slokdarm d.d. laceratie d.d. varix
- Respiratoir falen op basis van ventilator-associated bilaterale pneumonie
- Nierfalen

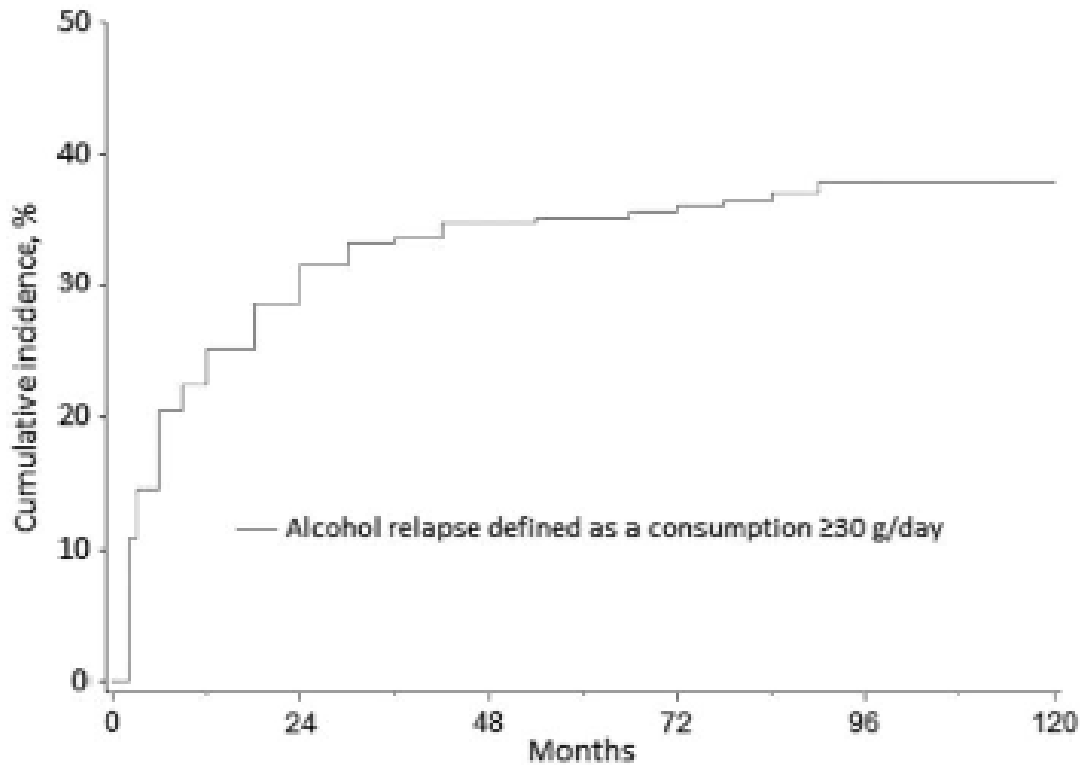


Abstinentie: De hoeksteen

- Belangrijkste prognostische factor voor lange termijn outcome (vanaf 6 maanden na AH) i.t.t. tot mate van leverdysfunctie op korte termijn (binnen 6 maanden)¹
- Psychiatrische behandeling alcohol use disorder (misbruik + afhankelijkheid)
- Medicamenteuze aanpak ter bekomen abstinentie (disulfiram, acamprosaat, baclofen): cave hepatotoxiciteit en/of onvoldoende getest met patiënten met gevorderd leverlijden

Abstinentie

Relapse na ernstige AH



Onafhankelijke voorspellers relapse:

- Jongere leeftijd
- Alleenwonend

FIG. 1. Cumulative incidence rates of first alcohol relapse in patients with severe AH treated by corticosteroids. On backward

Alcoholonttrekking

- Vaak binnen 6-72h na laatste consumptie
- Hypertensie, tachycardie, tremor, hyperreflexie, agitatie, angst, hoofdpijn, misselijkheid en braken
- Ernstbepaling-behandeling: Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol (CIWA-Ar)
- Symptoom-based eerder dan fixed dose: kortere behandelduur en lagere totale dosis
- Voorkeur kort en midlang-werkende benzodiazepines (lorazepam): veiliger bij ouderen en ptn met leverdysfunctie
- Niet langer dan 10-14 dagen gezien risico op afhankelijkheid

Voeding

- Malnutritie bij elke patiënt met ernstige AH en gepaard met slechte prognose
- ESPEN guideline:
35-40 kcal/kg LG en eiwitname 1,2-1,5g/kg LG bij ptn met AH
- Echter vaak moeilijk, enterale voeding?
- 14d enterale voeding + 28 dgn steroiden vs steroiden: geen verschil mortaliteit¹
- Cave bij 50% ptn sneuvelt tube¹
- Vitamine B1 suppletie preventie Wernicke

Levertransplantatie?!

Wie zou levertransplantatie voor de 30-jarige patiënt uit onze casus overwegen?

Mogelijke argumenten contra

- Zelfveroorzaakt
- Onnodige LTx voorkomen door spontaan herstel
- Minder bereidwilligheid voor leverdonatie
- Ten koste van andere ptn op de wachtlijst
- Relapse na LTx met graftdysfunctie

Mogelijke argumenten pro

- 70% mortaliteit prednisolon non-responders
- 6-m regel geen onafhankelijke voorspeller
- Public surveys tonen neutrale mening aan
- Alcoholisme is ook een ziekte
- Quid paracetamol, virale hepatitis door IV drugs, NAFLD

ORIGINAL ARTICLE

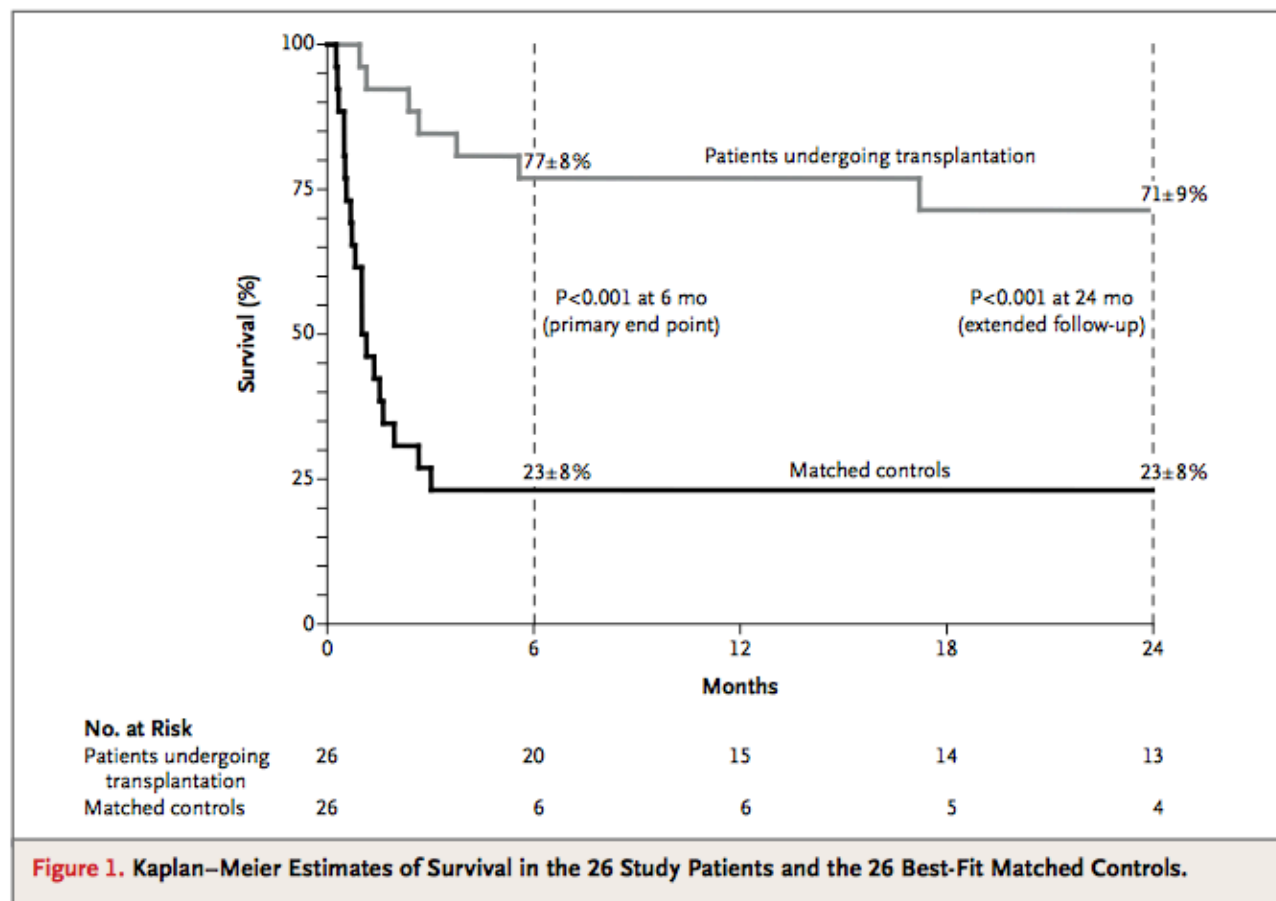
Early Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis

Philippe Mathurin, M.D., Ph.D., Christophe Moreno, M.D., Ph.D.,
Didier Samuel, M.D., Ph.D., Jérôme Dumortier, M.D., Ph.D., Julia Salleron, M.S.,
François Durand, M.D., Ph.D., Hélène Castel, M.D., Alain Duhamel, M.D., Ph.D.,
Georges-Philippe Pageaux, M.D., Ph.D., Vincent Leroy, M.D., Ph.D.,
Sébastien Dharancy, M.D., Ph.D., Alexandre Louvet, M.D., Ph.D.,
Emmanuel Boleslawski, M.D., Ph.D., Valerio Lucidi, M.D., Thierry Gustot, M.D., Ph.D.,
Claire Francoz, M.D., Christian Letoublon, M.D., Denis Castaing, M.D.,
Jacques Belghiti, M.D., Vincent Donckier, M.D., Ph.D.,
François-René Pruvot, M.D., and Jean-Charles Duclos-Vallée, M.D., Ph.D.

Zeer strikt geselecteerde populatie (<2% alle ptn met AH)

- Non-responders op corticoïden volgens Lille score
- Ernstige AH eerste uiting/waarschuwing
- Zeer supportieve familie/sociaal netwerk
- Geen overige psychiatrische aandoeningen
- Ptn verklaren comittment voor levenslange abstinentie
- Akkoord van verschillende zorgteams rondom patiënt

Vroege LTx bij ernstige ASH



3/26 ptn dronk opnieuw na LTx (na 720d, 740d en 1140d na LTx); 10g/d, 30g/d, >50g/d
 4 vd 6 overledenen na LTx: door invasieve aspergillose
 Lange termijn uitkomsten? Reproduceerbaarheid selectieproces?

Pre-LTx evaluatie

- 6 maanden alcohol abstinentie vereist in meeste centra
 - Vermijden van onnodige LTx bij ptn die herstellen door abstinentie
 - Psychosociale evaluatie/omkadering vooraf aan LTx
- Consensus transplantatie zorgteam
- Zelf-rapportering alcoholgebruik, *conflict of interest* voor patient
- Nood aan objectieve parameters voor de detectie van (hevig) alcoholgebruik

MLDS Subsidie Slimme en Snelle Diagnostiek:

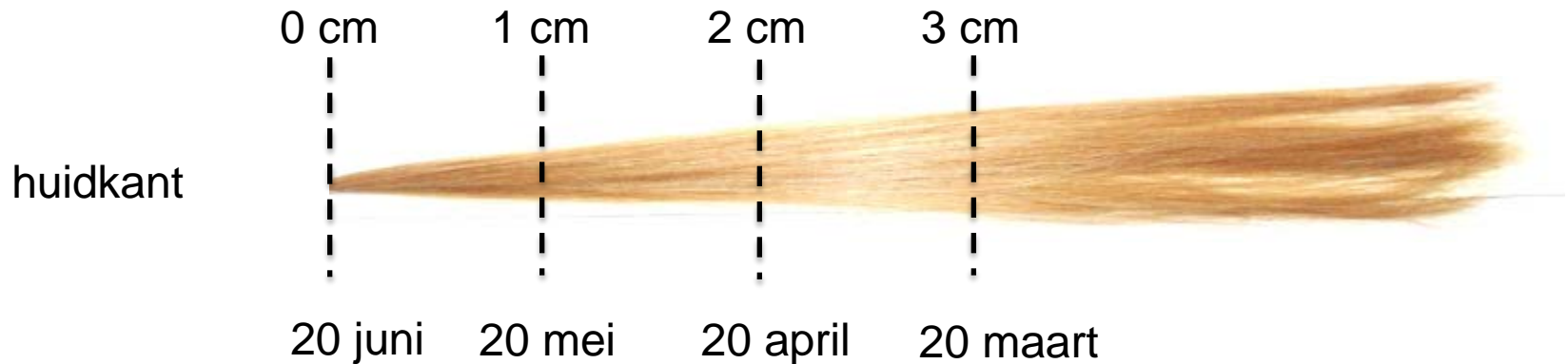
The role of multimodal ethyl glucuronide analysis for the detection of alcohol use in patients with alcoholic cirrhosis

Combinatie van:

- Hoofdhaar EtG (long-term)
- Vingernagel EtG (long-term)
- Urine EtG (short-term)



EtG in hoofdhaar



3 cm proximale hoofdhaar

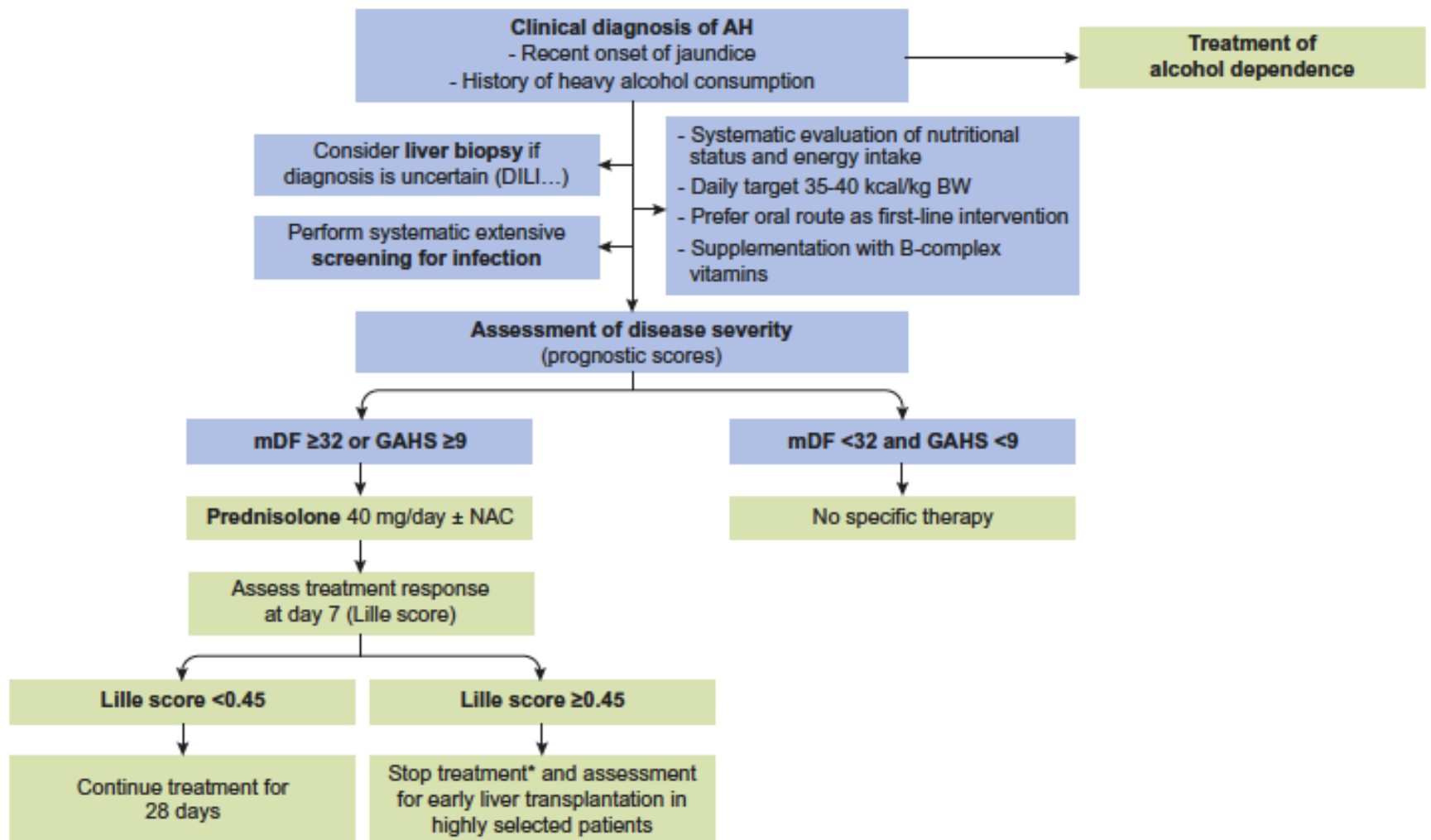
≈

alcoholgebruik in laatste 3 maanden

Jongeman K, 30! Jaar

- In stabiele toestand terug naar IC in perifeer centrum
- Doch aldaar uiteindelijk overleden tijdens zelfde opname

Samenvatting aanpak ernstige AH



Nood aan wetenschappelijk onderzoek naar alcohol-gerelateerd leverlijden!

Ondanks meest voorkomende leverziekte, relatief weinig onderzoek



jef.verbeek@mumc.nl

Alcoholgebruik Nederland

Figuur 11.2b Zware drinkers en overmatige drinkers van alcohol naar geslacht en leeftijd onder mensen van 18 jaar en ouder. Peiljaar 2016



Percentages zware drinkers en overmatige drinkers in de bevolking van 18 jaar of ouder. Zware drinkers: mannen die minstens één keer per week 6 of meer glazen alcohol op één dag drinken, of vrouwen die minimaal één keer per week 4 glazen op een dag drinken. Overmatige drinkers: meer dan 21 glazen per week (mannen) of meer dan 14 glazen per week (vrouwen). Bron: Gezondheidsenquête/Leefstijlmonitor CBS i.s.m. RIVM en Trimbos-Instituut, 2016.

Alcoholmisbruik en –afhankelijkheid in NL

Alcohol use disorder (AUD)

Tabel 9.5 Jaarprevalentie en aantallen mensen met een alcoholstoornis, naar geslacht. Tussen haakjes: 95% betrouwbaarheidsintervallen. Peiljaar 2007-2009

Stoornis	Mannen (%)	Vrouwen (%)	Totaal (%)	Totaal aantal
Alcoholmisbruik	5,6 (4,2 – 6,9)	1,8 (1,1 – 2,6)	3,7 (2,9 – 4,5)	395 600
Alcoholafhankelijkheid	1,0 (0,3 – 1,7)	0,5 (0,0 – 0,9)	0,7 (0,3 – 1,2)	82 400

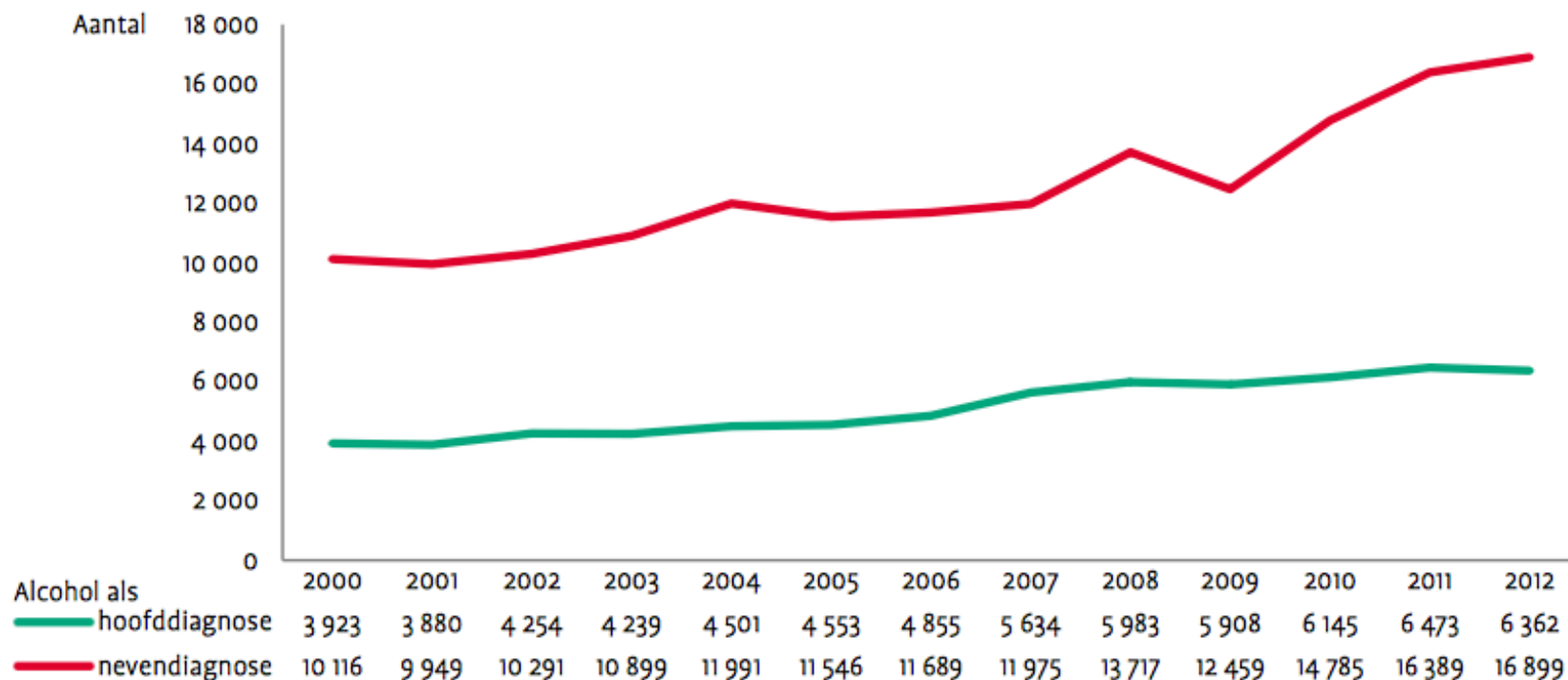
Bron: Nemesis-2 2007-2009 (De Graaf et al., 2010).

Alcoholgebruik

- Verantwoordelijk voor 5.9% van alle sterfte in Europa (11% mannen, 1.8% vrouwen)¹
- Kost aan Nederlandse samenleving: 2.3 tot 2.9 miljard euro per jaar in 2013 (kosten + baten)²
 - productiviteitsverlies door werkverzuim, ziekte, slechtere prestaties
 - misdrijven en overtredingen (vernielingen, verkeersongevallen en justitiële kosten van politie, rechtspraak)
 - verslavingszorg en gezondheidszorg

Alcoholgerelateerde ziekenhuisopnames

Figuur 9.6 Klinische opnames in algemene ziekenhuizen met een aan alcohol gerelateerde problematiek, vanaf 2000

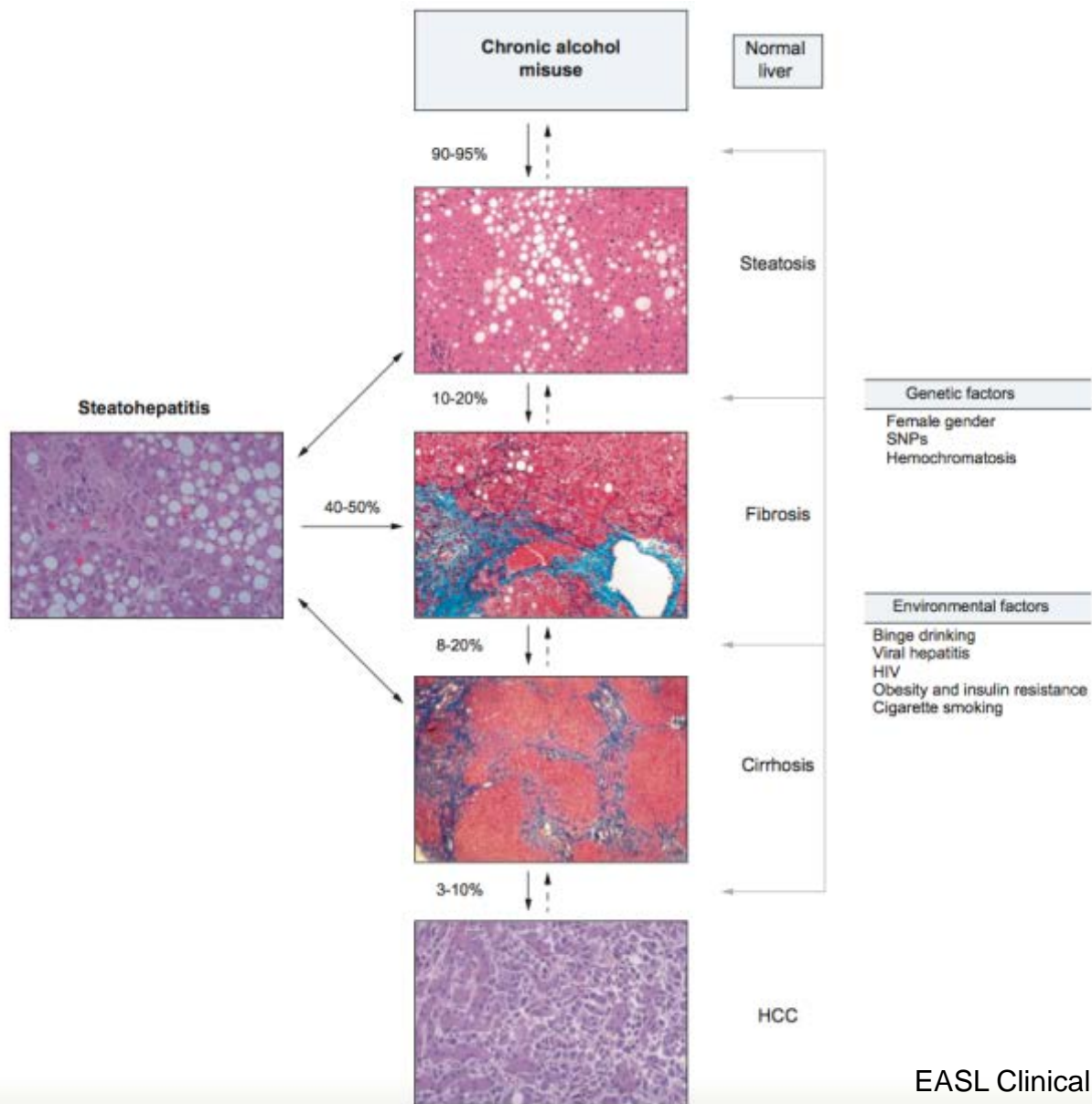


Alcohol-related liver disease (ALD)

Definitie

- Overmatig alcoholgebruik in combinatie met klinische tekenen leverlijden (bloedwaarden, beeldvorming, fibroscan, histologie)
- Treshhold voor ontwikkeling van leverziekte? Gebruik van meer dan 25-30 gram alcohol/dag (twee tot drie glazen/dag) gepaard met verhoogd risico levercirrose
- Binge drinking
 - Toenemend fenomeen
 - ≥ 5 eenheden alcohol (man) of ≥ 4 eenheden alcohol (vrouw) binnen 2h
 - Echter impact op lever onduidelijk

Natural History



Alcoholische levercirrose

- Belangrijkste oorzaak cirrose in Europa^{1,2}
- In Nederland bij 40% (vrouwen) en tot 60% (mannen) van de ziekenhuisopnames voor levercirrose sprake van alcoholische levercirrose³

ALD belangrijkste indicatie LTx

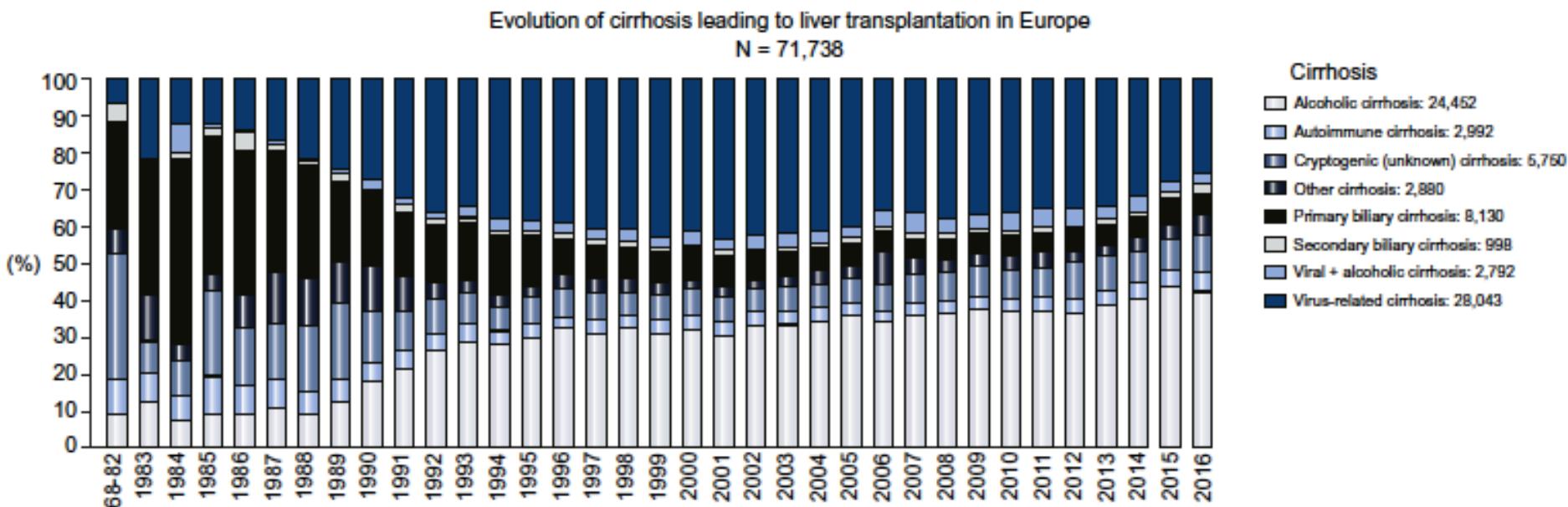
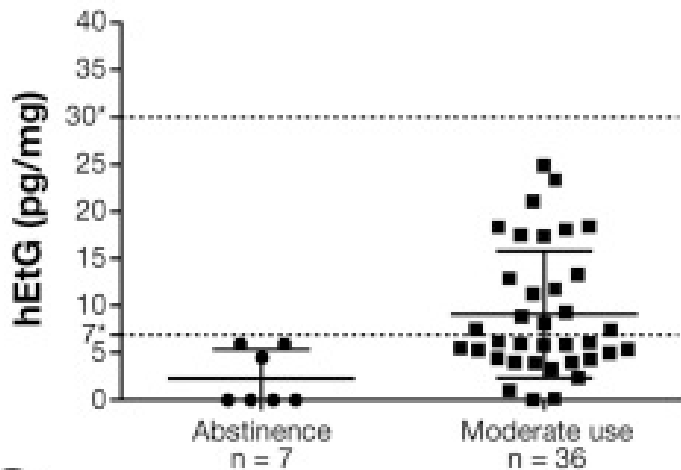


Fig. 2. The trend in aetiologies of cirrhosis leading to liver transplantation in Europe.

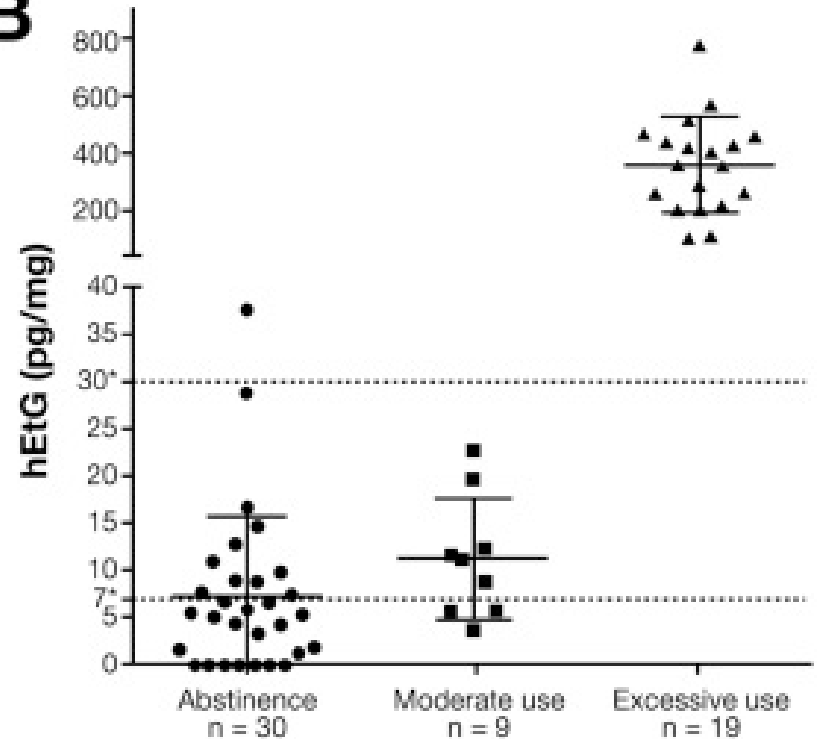
EtG hoofdhaar

A



Healthy volunteers

B



Alcohol-related cirrhosis

EtG hoofdhaar

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
hEtG in healthy volunteers				
Moderate use (hEtG \geq 7 and < 30 pg/mg)*	47	100	100	19
hEtG in patients with alcoholic cirrhosis				
Moderate use (hEtG \geq 7 and < 30 pg/mg)*	67	66	38	86
Excessive use (hEtG \geq 30 pg/mg)*	100	97	95	100
Excessive use (hEtG \geq 50 pg/mg)	100	100	100	100

ALCOHOL RELAPSE AND SMOKING

Pts transplanted for ALD in Leuven (n = 193)

Relapse ANY alcohol use	53/193 (27,5%)
Recurrence of histologically proven alcoholic cirrhosis	4/53 (7,5%)
Smoking after LTx	44/193 (23%)



DETERMINANTS OF MORTALITY

Pts transplanted for ALD in Leuven (n = 193)

Cause of death (n=43/193)	
1. Malignancy	25/43 (58%)
Recurrence HCC	8/25 (32%)
Oropharyngeal carcinoma	4/25 (16%)
Lung carcinoma	4/25 (16%)
Oesophageal carcinoma	3/25 (12%)
Other malignancies	6/25 (24%)
2. Decompensation of recurrent alcoholic end-stage liver disease	5/43 (12%)
3. Other causes	6/43 (13%)
<i>In 7/43 (16%) pts cause of death was unknown</i>	