



# Αλκοολική Νόσος του Ήπατος



# ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

- Αλκοόλη  
Αγχολυτικό  
Κοινωνικό «ελιξήριο»
- Μικρό ποσοστό των χρηστών αναπτύσσουν εξάρτηση
- Κλινικώς σημαντική νόσος του ήπατος  
20-40% των εξαρτημένων χρηστών  
Αρκετοί μη εξαρτημένοι χρήστες

# ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

- Η κατανάλωση αλκοόλης αυξήθηκε από 5,3 το 1961 σε 10,2 το 1980, ενώ μειώθηκε σε 8-9 τη 10ετία 2000-2009 (lit καθαρής αλκοόλης /άτομο /έτος)
- Έχει αλλάξει επίσης το είδος του ποτού που καταναλώνεται
- Μειώθηκε η κατανάλωση κρασιού και αυξήθηκε της μπύρας

## Βάση δεδομένων Health for All του ΠΟΥ 2003

### Μέση κατά κεφαλή κατανάλωση καθαρής αλκοόλης (άνω των 15 ετών)

Ελλάδα: 8,99 λίτρα

Μέσος όρος στην Ευρωπαϊκή Ένωση: 11,3 λίτρα

#### Χώρες με υψηλότερη κατανάλωση:

Λουξεμβούργο: 18 λίτρα

Ιρλανδία: 13,5 λίτρα

Γερμανία: 12,7 λίτρα

Αυστρία: 12,6 λίτρα

#### Χώρες με χαμηλότερη κατανάλωση:

Πορτογαλία: 11,1 λίτρα

Ιταλία: 10,4 λίτρα

Φινλανδία: 9,3 λίτρα

Σουηδία: 6,9 λίτρα

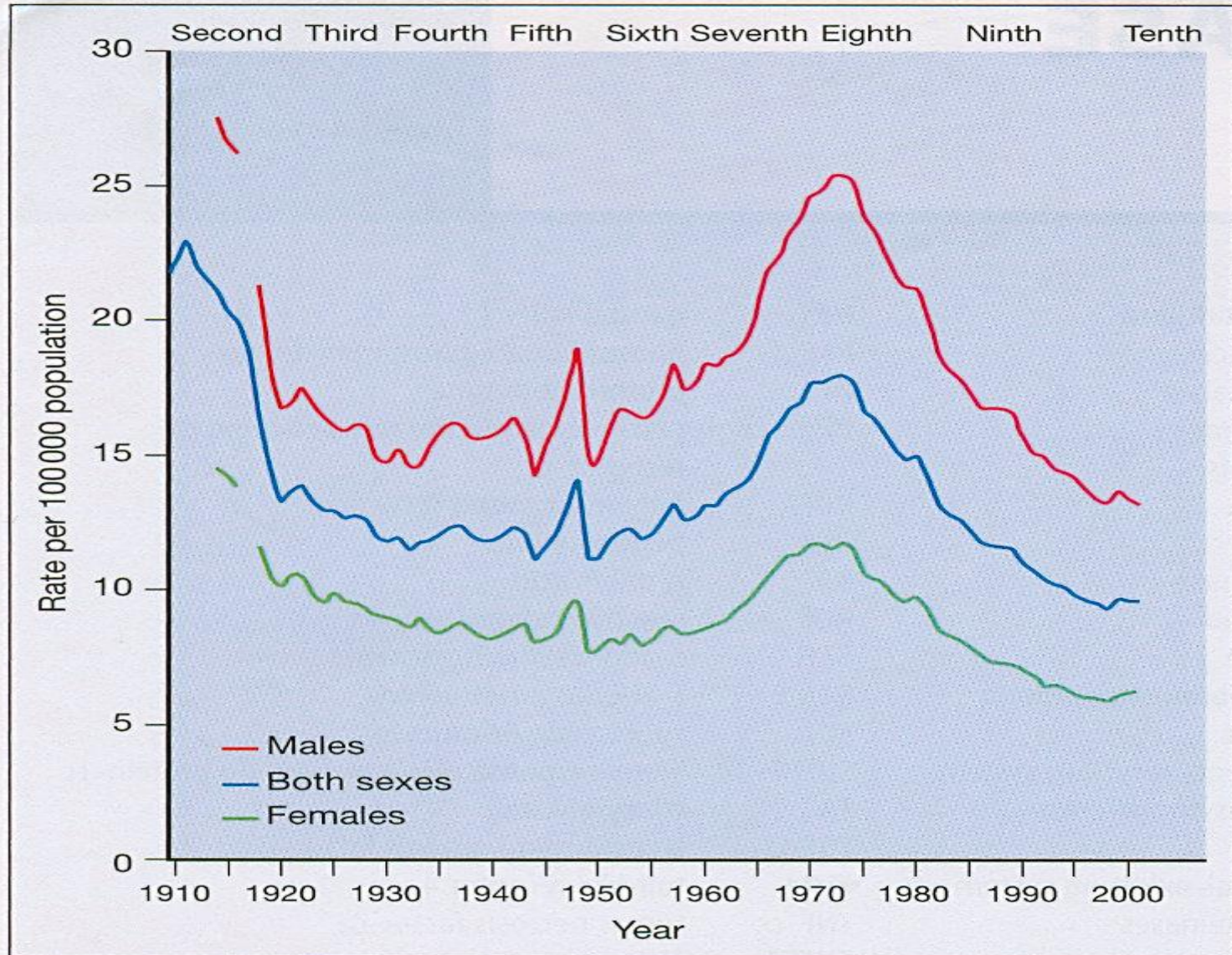
Νορβηγία: 6 λίτρα

# ***ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ***



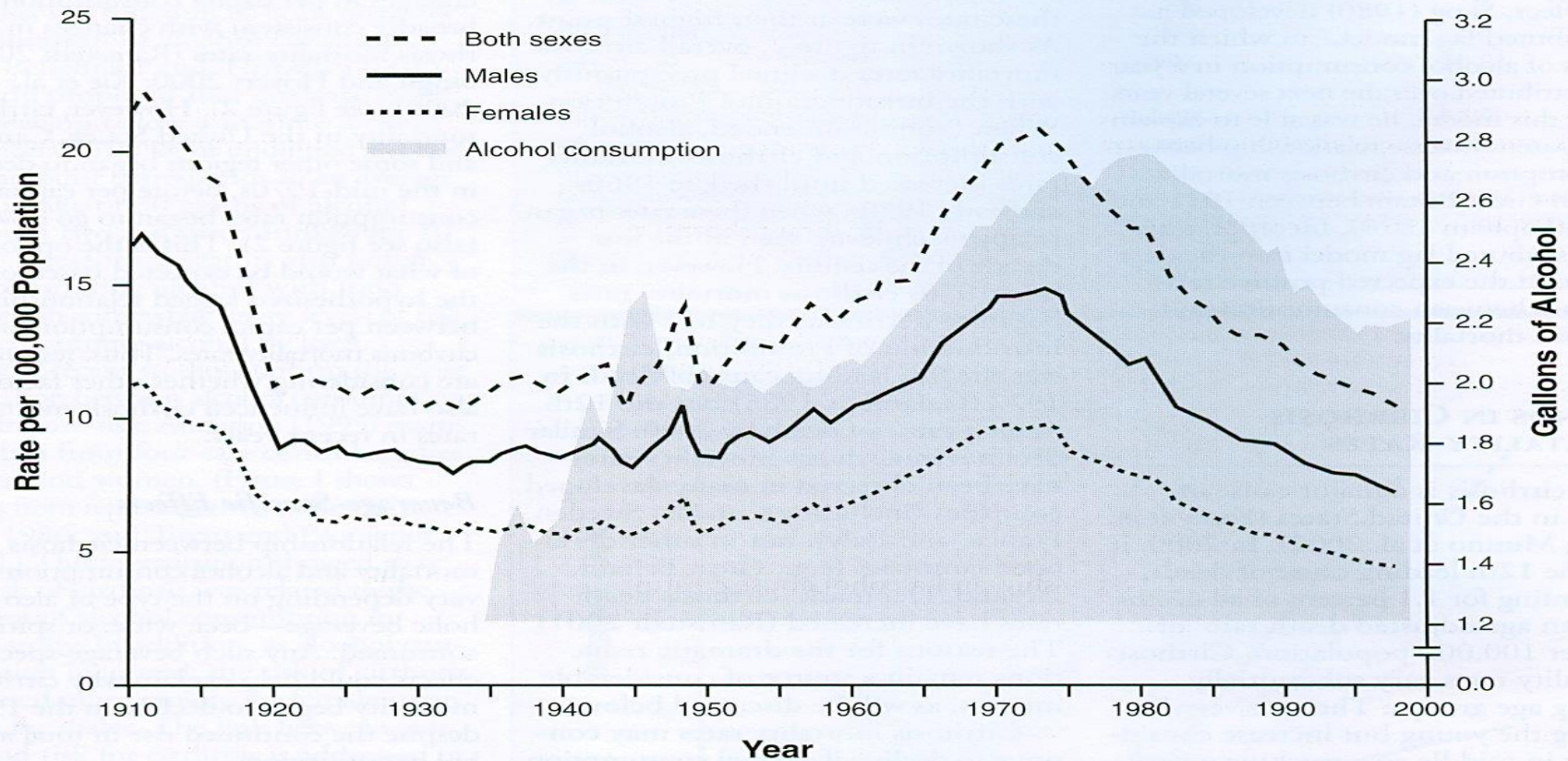
- Η συχνότερη αιτία κίρρωσεως στον Δυτικό κόσμο
- Κίρρωση
  - 12η αιτία θανάτου (ΗΠΑ, 2001)  
(44% αλκοολικής αιτιολογίας)
  - 4η αιτία θανάτου στις ηλικίες 25-64 (ΗΠΑ)

# ΚΙΡΡΩΣΗ ΩΣ ΑΙΤΙΑ ΘΑΝΑΤΟΥ (ΗΠΑ)





# ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΑΠΌ ΚΙΡΡΩΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΛΚΟΟΛΗΣ (ΗΠΑ)



**Figure 2** Age-adjusted death rates of liver cirrhosis by gender, 1910–1932 in death registration States, and 1933–1997 in entire United States. U.S. cirrhosis mortality rates were high at the beginning of the 20th century, declined precipitously with the introduction of Prohibition, and increased again when Prohibition ended. Mortality rates continued to increase until the early to mid-1970s, when these rates began to approach the levels seen in the first decade of the century. In the mid-1970s cirrhosis mortality rates began to decline again, as they had with the introduction of Prohibition, and they have continued to decline.  
INSET (shaded area): Per capita alcohol consumption for the years 1935 to 1999, illustrating the link between alcohol consumption and cirrhosis mortality.

# ΚΑΤΑΧΡΗΣΗ ΑΛΚΟΟΛΗΣ

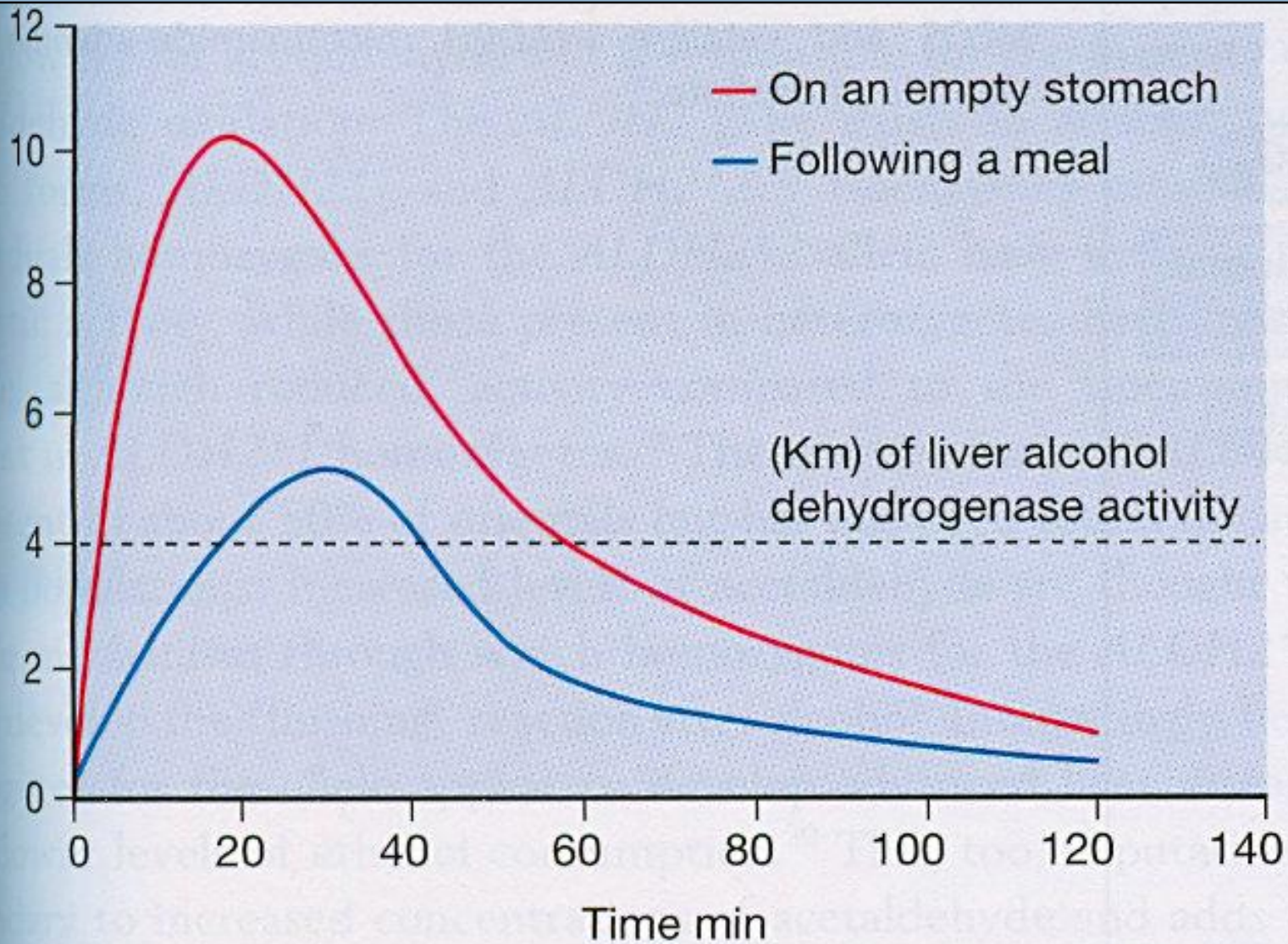
- Αυξάνει επίσης τη θνητότητα από καρδιαγγειακά αίτια
- Άλλα προβλήματα:
  - ατυχήματα
  - εγκληματικότητα
  - αντικοινωνική συμπεριφορά
  - απώλεια εργασίας
  - διάρρηξη οικογενειακών σχέσεων



**1 μονάδα αλκοόλης = 10\* g ή 12,5 ml**  
**\*(8 g UK, 14 g USA)**

- 284 ml μπύρα
- 114 ml κρασί
- 24 ml ουίσκι κλπ

# ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΙΣ ΑΛΚΟΟΛΗΣ ΣΤΟ ΑΙΜΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΛΗΨΗ 1 ΜΟΝΑΔΑΣ (10 g)



# ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΤΗΣ ΑΛΚΟΟΛΗΣ

- Αμφίβολη η σημασία της ADH του γαστρ. βλεννογόνου (ίσως μόνο σε άνδρες <40 ετών)
- Απορρόφηση 50-80% στο 12δάκτυλο και το άνω τμήμα της νήστιδας
- Προφανής η σημασία της επιταχύνσεως ή καθυστερήσεως της γαστρικής κενώσεως
- Απορρόφηση
  - Ελάττωση με τα γεύματα
  - Αύξηση από ποτά με υψηλή συγκέντρωση (απορρόφηση με απλή διάχυση)

# ***ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΑΛΚΟΟΛΗΣ***



- Οξειδωτικός μεταβολισμός αλκοόλης >90% (κυρίως στο ήπαρ)
- Πολύ χαμηλή απέκκριση με την αναπνοή (1-5%) και τα ούρα (<1%)

# ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ: ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΣΕ ΧΡΟΝΙΟΥΣ ΧΡΗΣΤΕΣ

- Κίρρωση

- 20% με  $>200$  g/ημέρα X 13 χρόνια
- 50% με  $>200$  g/ημέρα X 20 χρόνια

*(Lelbach WK, 1975)*

- 10% με 60 g/ημέρα *(Bellentani S, 1997)*



# ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ: ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

- Δόση
- Διάρκεια χρήσεως
- Φύλο και φυλή (γηγενείς Κ. Αμερικής)
- Γονιδιακό υπόστρωμα
- Είδος αλκοολούχου ποτού (υψηλότερος κίνδυνος σε *μη πότες* κρασιού) (*Becker U, the Copenhagen Group, 2002*)
- Διατροφή, παχυσαρκία, υπεργλυκαιμία

# **ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ: ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

- “Binge Drinking”
  - 5 ή περισσότερα «ποτά» (άνδρες) σε ~2 ώρες
  - 4 ή περισσότερα «ποτά» (γυναίκες) σε ~2 ώρες
- Συχνότερο σε άτομα 18-25 ετών

Αιτία αυξημένης Θνητότητας σε ηλικίες 10-24 ετών

# ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ: ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

- Άμεση επίδραση της αλκοόλης: στεάτωση, οξειδωτικό stress
- Κυτταροκίνες (αποτέλεσμα δράσεως εντεροτοξίνης που από τον εντερικό αυλό μεταφέρεται προς την πυλαία φλέβα)
- Ανοσολογικοί μηχανισμοί έναντι αντιγόνων που παράγονται από τους δύο προηγούμενους μηχανισμούς

# ***ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΑΣΜΑ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ***

- Στεάτωση
- Αλκοολική ηπατίτιδα
- Κίρρωση

# ***ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ***

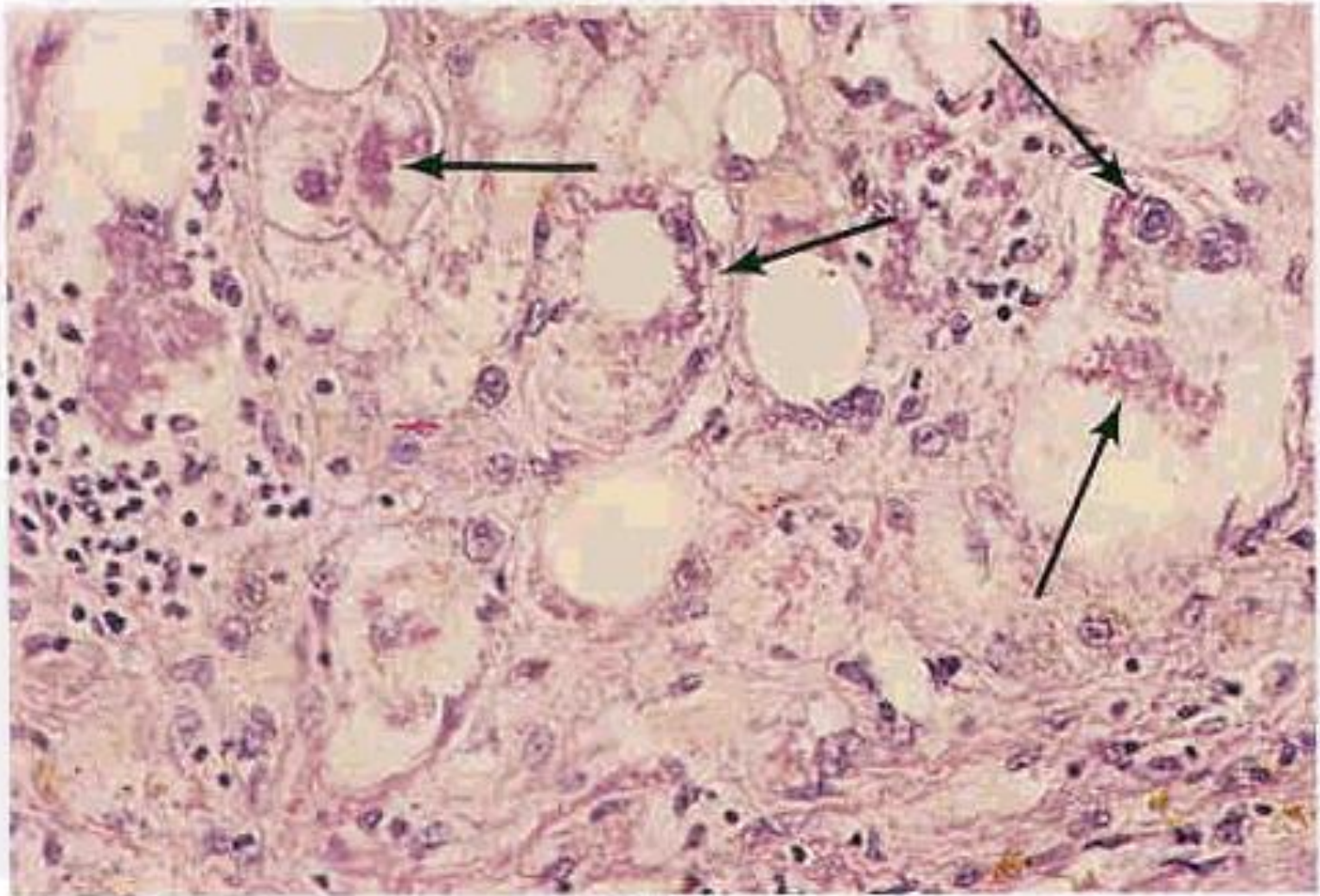




# ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

- Κλινικά σημεία οξείας φλεγμονής
  - λευκοκυττάρωση
  - πυρετός
  - ηπατική ευαισθησία
- Ιστοπαθολογικά ευρήματα
  - στεάτωση
  - σωμάτια "Mallory"
  - φλεγμονώδης διήθηση (κυρίως PMNs)

# *AAH: ALCOHOLIC HYALINE*



# ***ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ: ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ***

- Ίκτερος
- Ασκίτης
- Συχνά νεφρική δυσλειτουργία
- Ηπατικό φύσημα (50%)

# ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΣΤΕΑΤΟΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

$$DF = 4.6 \times [PT_{\text{sec}} - \text{controls}] + \text{bilirubin}_{\text{mg/dL}}.$$

**Maddrey score**

TABLE 1. The Glasgow Alcoholic Hepatitis Score

	Score Given		
	1	2	3
Age	< 50	≥ 50	
WCC ( $10^9/L$ )	< 15	≥ 15	
Urea (mmol/L)	< 5	≥ 5	
Prothrombin time ratio	< 1.5	1.5-2.0	> 2
Bilirubin ( $\mu\text{mol/L}$ )	< 125	125-250	> 250

WCC indicates white cell count.

**Glasgow alcoholic hepatitis score**

$$DF = 3.8 \log_e \text{bilirubin}_{\text{mg/dL}} + 11.2 \log_e \text{INR} \\ + 9.6 \log_e \text{creatinine}_{\text{mg/dL}}.$$

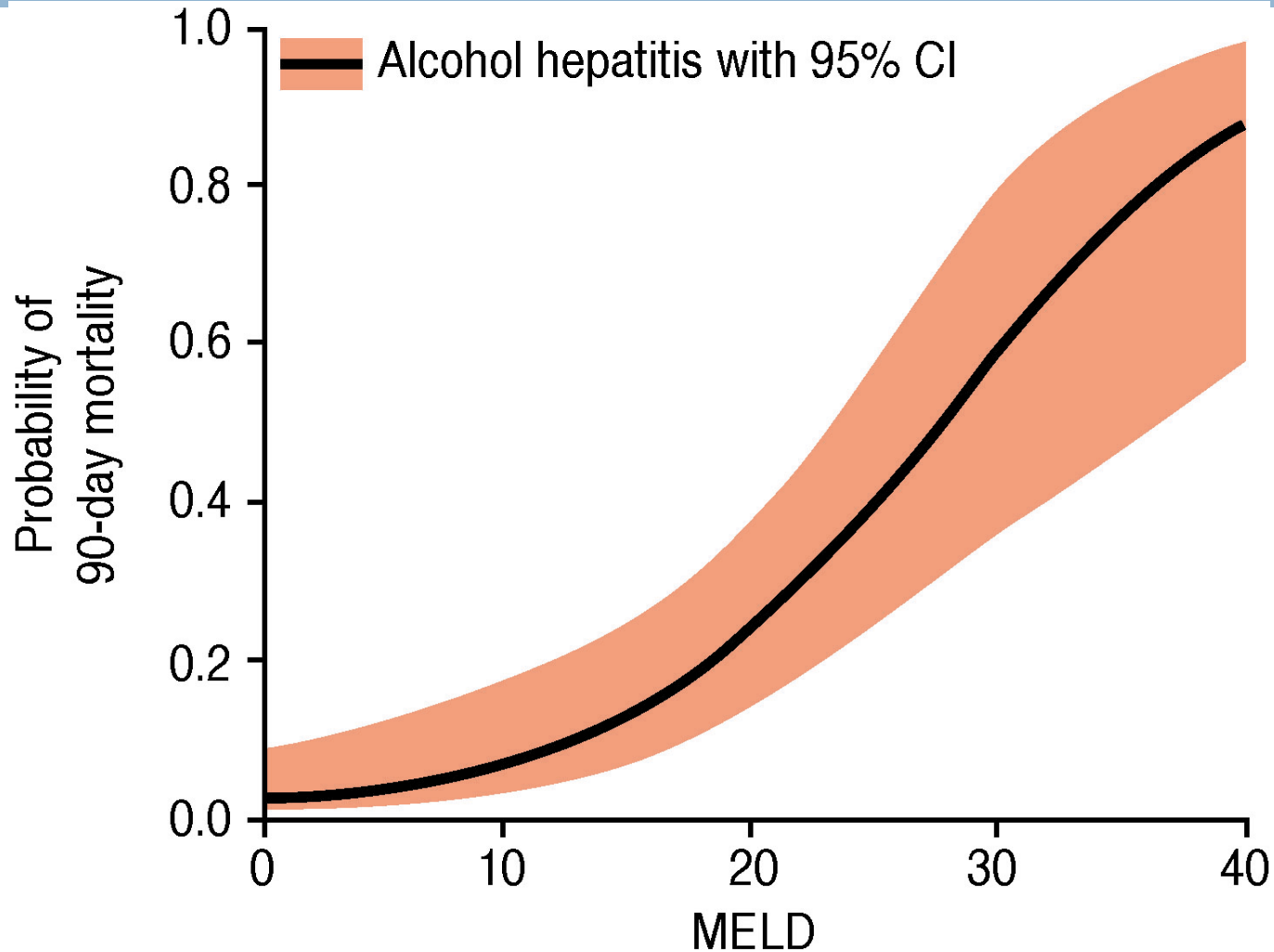
**MELD score**

# ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΣΤΗΝ **ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΣΤΕΑΤΟΗΠΑΤΙΤΙΔΑ**

	<b>Score</b>	<b>Επιβίωση 28 ημερών</b>
<b>Maddrey score</b>	<b>&lt; 32</b>	<b>93%</b>
	<b>&gt;32</b>	<b>68%</b>
<b>Glasgow alcoholic hepatitis score (GAHS)</b>	<b>&lt;9</b>	<b>87%</b>
	<b>&gt;9</b>	<b>46%</b>
<b>Model for end stage liver disease (MELD) score</b>	<b>&lt;11</b>	<b>96%</b>
	<b>&gt;11</b>	<b>45%</b>



# ***MORTALITY OF AAH: PROGNOSTIC ROLE OF MELD (Dunn et al, 2005)***



# ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΑΑΗ: ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

	<u>Θνητότητα</u>
<b>Ηπατική εγκεφαλοπάθεια</b>	<b>60%</b>
<b>Κρεατινίνη &gt; 1.5 mg/dL</b>	<b>50%</b>
<b>Χολερυθρίνη &gt; 15 mg/dL</b>	<b>29%</b>

---

*Akriviadis EA, Gastroenterology 1990; 811-8*

# **ΘΞΕΙΑ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ: ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΣΚΕΛΟΥΣ PLACEBO ΣΤΙΣ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ**

<b>Συγγραφέας</b>	<b>DF</b>	<b>Θνητότητα 1 μήνα</b>	<b>Θνητότητα 1 έτους</b>
<b>CARITHERS RL, 1989</b>	<b>47</b>	<b>35%</b>	
<b>AKRIVIADIS EA, 1990</b>	<b>All patients</b>	<b>17%</b>	
<b>RAMOND M J, 1992</b>	<b>&gt; 32</b>	<b>38%</b>	
<b>MATHURIN P, 1996</b>	<b>41</b>		<b>59%</b>
<b>AKRIVIADIS EA, 2000</b>	<b>45</b>	<b>46%</b>	

# ***ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ: ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ***

- Οξεία παγκρεατίτιδα
- Οξεία χολοκυστίτιδα, χολαγγειίτιδα
- Ηπατικό νεόπλασμα

# **ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ: ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

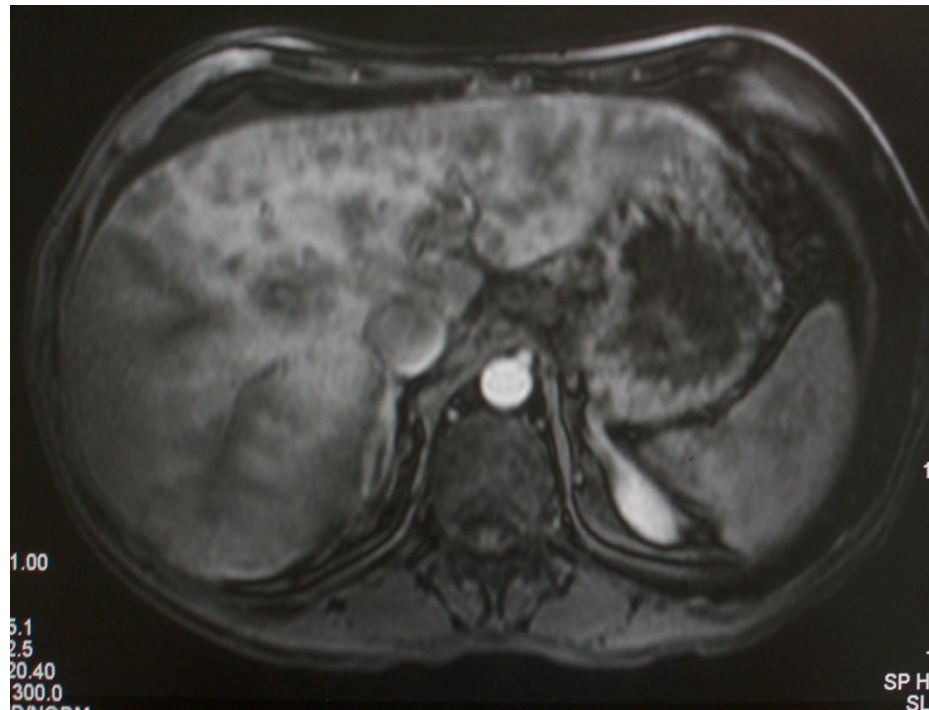
Άνδρας 32 ετών,  
βαρύς πότης,  
χολερυθρίνη 18,  
CT πιθανό ΗCC





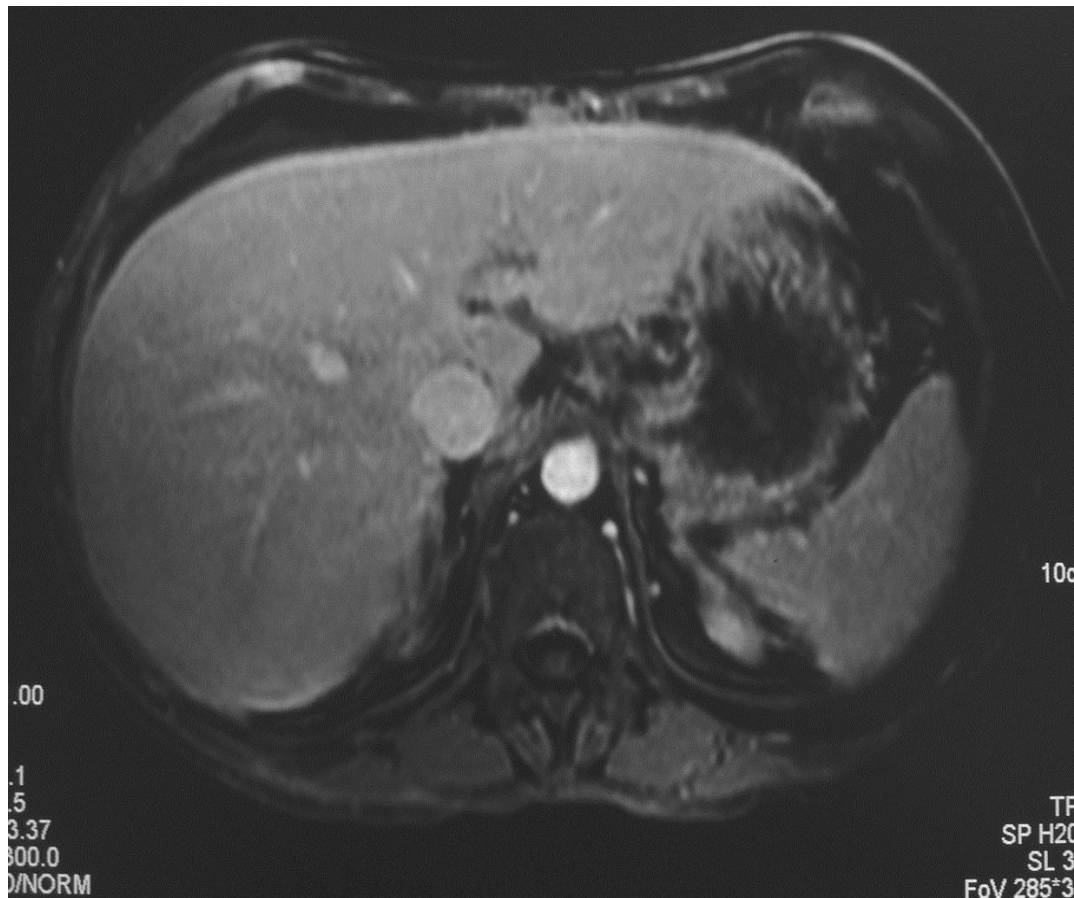
# ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ: ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

6 εβδ αργότερα,  
Χολερυθρίνη 3,  
MRI αρτηριακή  
φάση,



# ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ: ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

6 εβδ αργότερα  
Χολερυθρίνη 3,  
MRI φλεβική  
φάση



# ***ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ***



# ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ ΣΤΑ 5 ΕΤΗ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΑΛΚΟΟΛΗΣ

- Ασθενείς με καλώς αντιρροπούμενη κίρρωση έχουν 90% 5ετή επιβίωση αν διακόψουν την αλκοόλη  
(*Galambos et al. 1972*)
- Αν τη συνεχίσουν, η επιβίωση μειώνεται στο 70%  
(*Morgan et al. 1994*)
- Η συνεχιζόμενη χρήση αλκοόλης αποτελεί τον ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα επιβιώσεως (ανεξάρτητοι παράγοντες επίσης το κάπνισμα, η ηλικία και η αλβουμίνη) (*Masson S, 2013*)

# ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ ΣΤΑ 5 ΕΤΗ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΑΛΚΟΟΛΗΣ

- Μετά τη ρήξη της αντιρρόπησης
  - η 5ετής επιβίωση υπολογίζεται στο 60% αν διακόψουν την αλκοόλη
  - αν συνεχίσουν, η επιβίωση μειώνεται στο 30%

# ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΜΗ ΑΝΤΙΠΡΟΠΟΥΜΕΝΗ ΚΙΡΡΩΣΗ

- Η μακροχρόνια χορήγηση ριφαξιμίνης βελτίωσε την πρόγνωση
  - μείωση του κινδύνου κίρσορραγίας, ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας και ηπατονεφρικού συνδρόμου
  - βελτίωση της επιβίωσης



***ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑ:  
ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΣΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΚΑΙ  
ΕΞΩΗΠΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ***



Wernike-Korsakoff syndrome  
Cerebellar disease  
Brain stem disease  
Cerebral atrophy

Parotid enlargement

Oropharyngeal tumours

Arrhythmias, hypertension  
cardiomyopathy,  
ischemic heart disease

Gastritis

Acute/chronic pancreatitis

Malabsorption

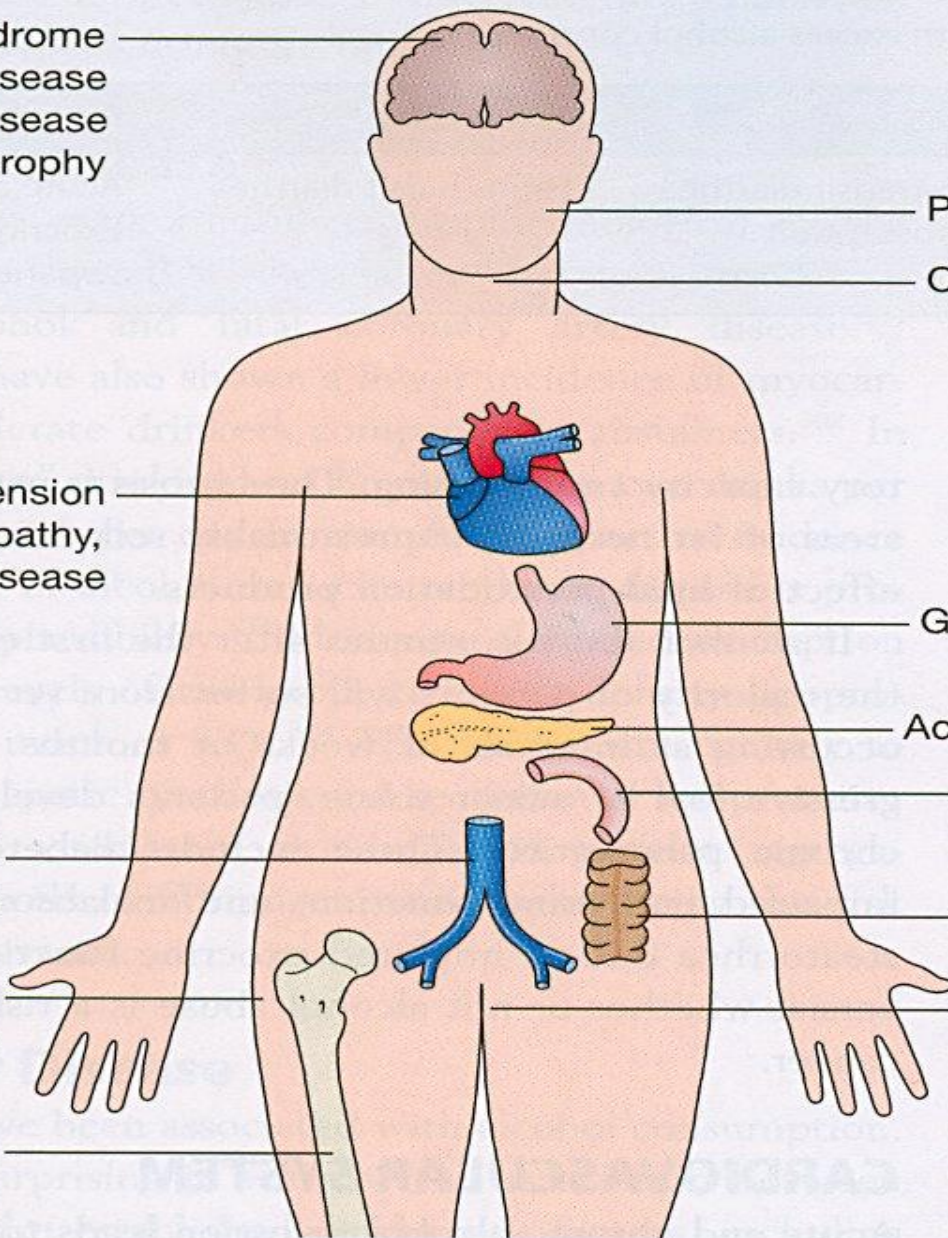
Hematological  
complications

Diarrhoea

Peripheral neuropathy  
myopathy

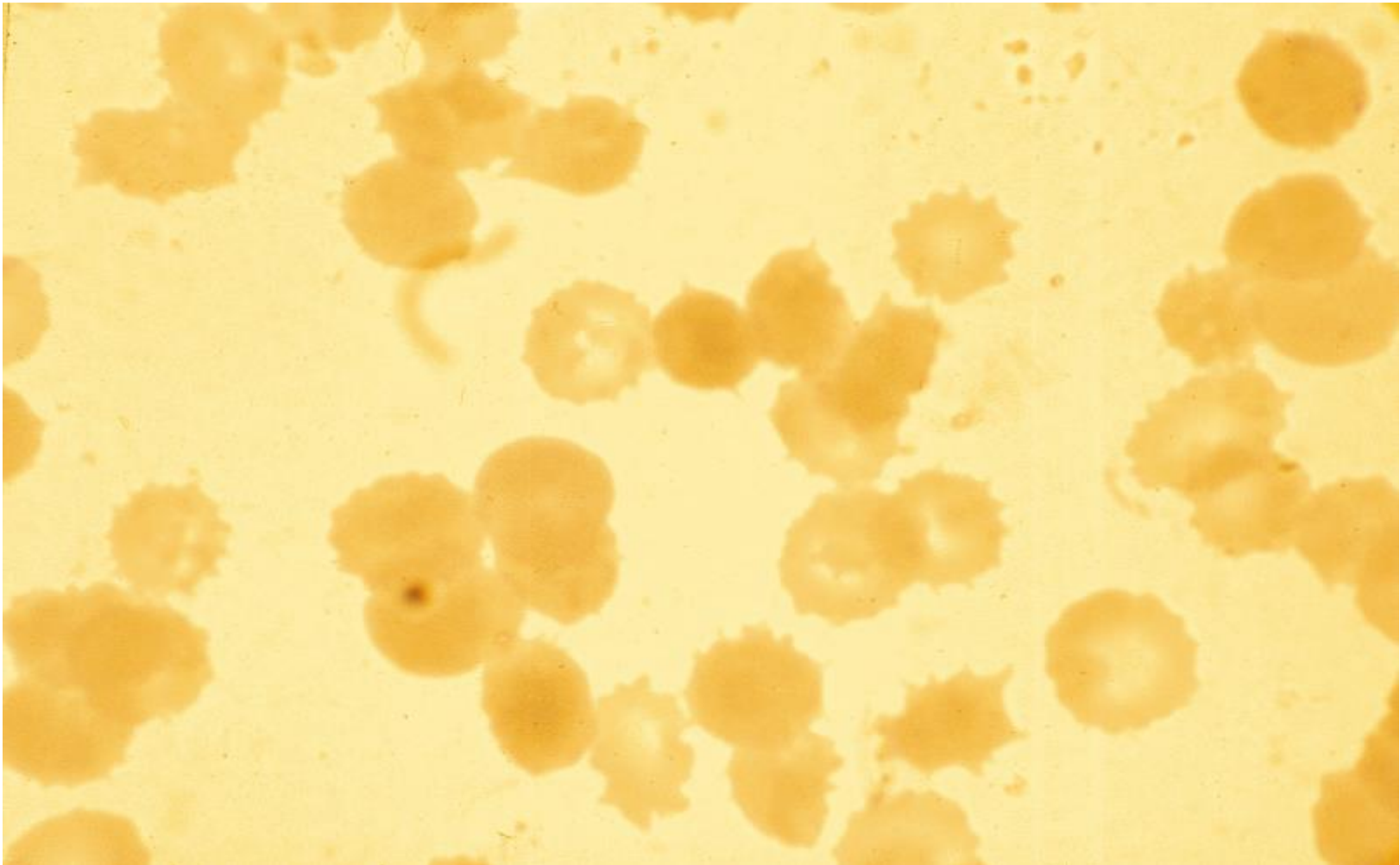
Sexual dysfunction  
reduced fertility

Osteoporosis





# ***ΑΚΑΝΘΟΚΥΤΤΑΡΑ ΣΕ ΚΙΡΡΩΣΗ (Διαταραχές Λιπιδίων κυτταρικών μεμβρανών)***



# ***ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑ: ΘΕΡΑΠΕΙΑ***



- Αποχή
- Εξωηπατικές εκδηλώσεις
- Επιπλοκές της κίρρωσεως
- Θεραπεία αλκοολικής ηπατίτιδας
- Μεταμόσχευση ήπατος

# ***ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑ: ΑΠΟΧΗ***

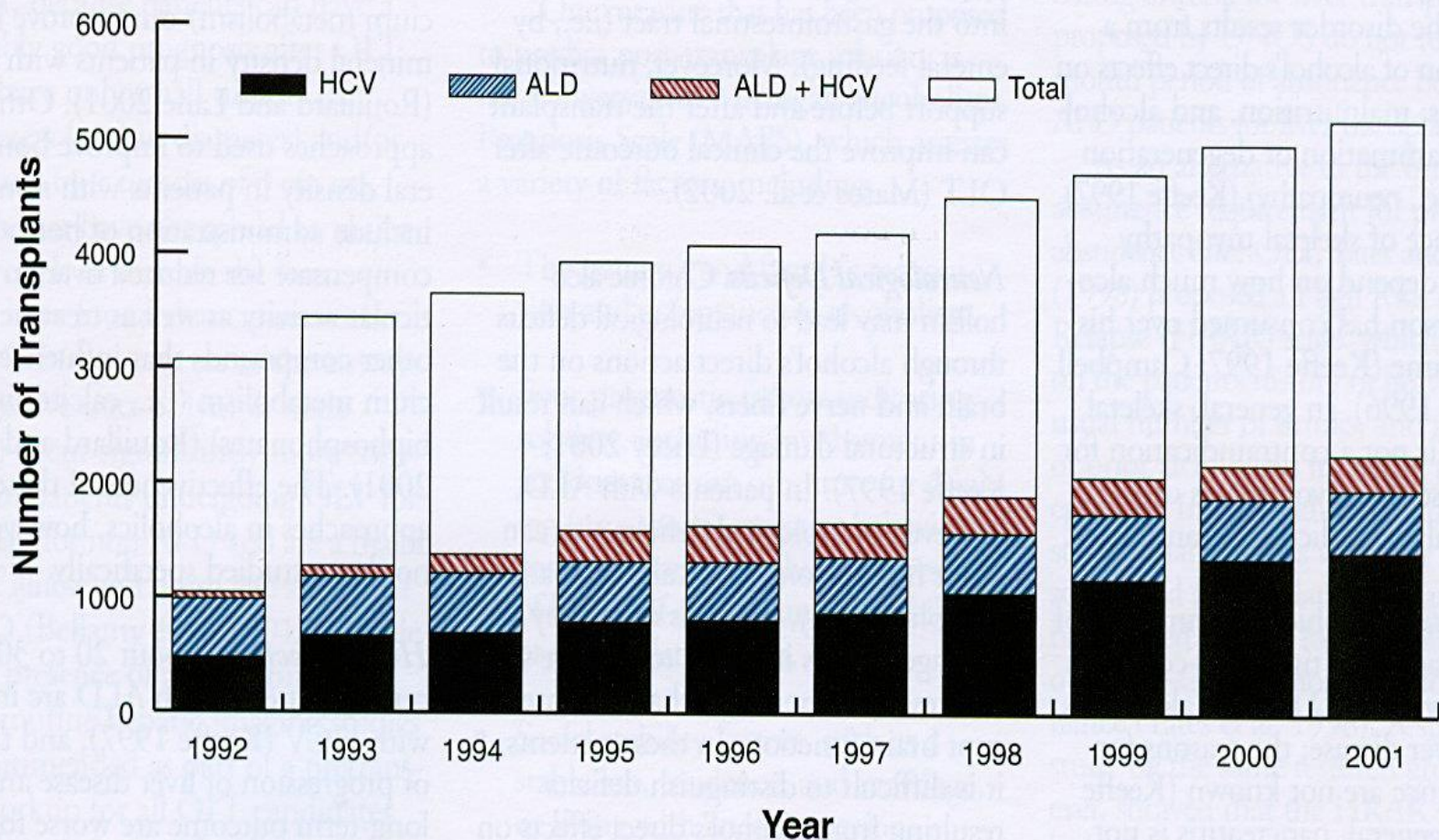
---

- Naltrexone
- Acamprosate
- Baclofen

# ***ΟΞΕΙΑ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ: ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ***

- Καταστολή ηπατικής φλεγμονής (κορτικοστεροειδή)
- Παράγοντες με δράση έναντι των κυτταροκινών (πεντοξιφυλλίνη)
- Αντιοξειδωτικοί παράγοντες
- Υποστήριξη (ενίσχυση) διατροφής
- Αντιμετώπιση οξείας ηπατικής ανεπάρκειας

# ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΗΠΑΤΟΣ ΓΙΑ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ ΚΑΙ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C (ΗΠΑ)

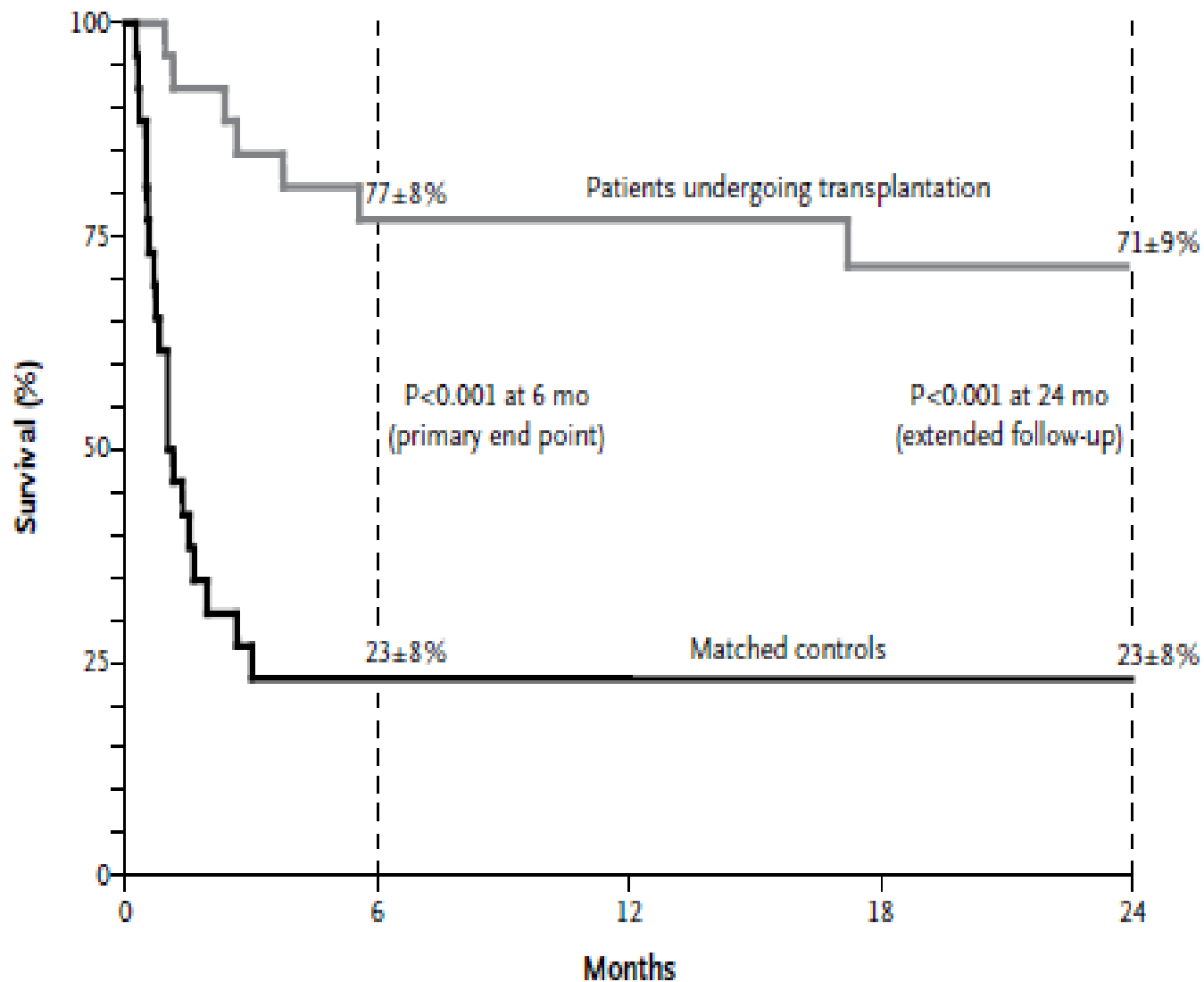


Liver transplantation for alcoholic liver disease (ALD) and hepatitis C (HCV), 1992–2001.

ORIGINAL ARTICLE

## Early Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis

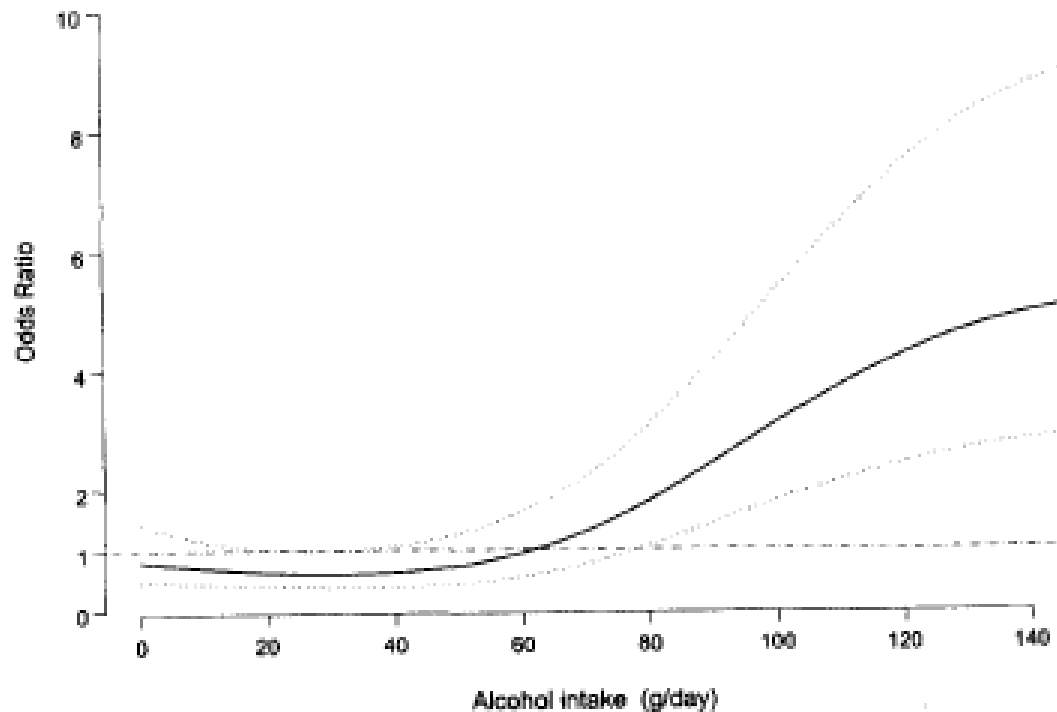
Philippe Mathurin, M.D., Ph.D., Christophe Moreno, M.D., Ph.D.,  
Didier Samuel, M.D., Ph.D., Jérôme Dumortier, M.D., Ph.D., Julia Salleron, M.S.,  
François Durand, M.D., Ph.D., Hélène Castel, M.D., Alain Duhamel, M.D., Ph.D.,  
Georges-Philippe Pageaux, M.D., Ph.D., Vincent Leroy, M.D., Ph.D.,  
Sébastien 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.



**No. at Risk**

Patients undergoing transplantation	26	20	15	14	13
Matched controls	26	6	6	5	4

# ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΗΚΚ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΑΛΚΟΟΛΗΣ



*Donato et al 2002. Am J Epidemiol 2002*



# ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΗΚΚ ΣΕ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

- Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ αυξάνεται ανάλογα με την ποσότητα αλκοόλης που καταναλώνεται
- Όταν η κίρρωση απουσιάζει, η επίπτωση ΗΚΚ σε αλκοολική νόσο είναι <1%
- Αντίθετα σε κίρρωτικούς ασθενείς, η επίπτωση εκτιμάται σε 1-4%
- Σε ασθενείς με κίρρωση, ακόμα και όταν σταματήσουν να πίνουν ο κίνδυνος είναι μεγάλος για τουλάχιστον 10 έτη μετά τη διακοπή

*De Bac et al. Hepatology 1994, Donato et al 2002. Am J Epidemiol 2002, Llovet JM et al. Lancet 2003*

# Ερωτήσεις



# Ερώτηση 1

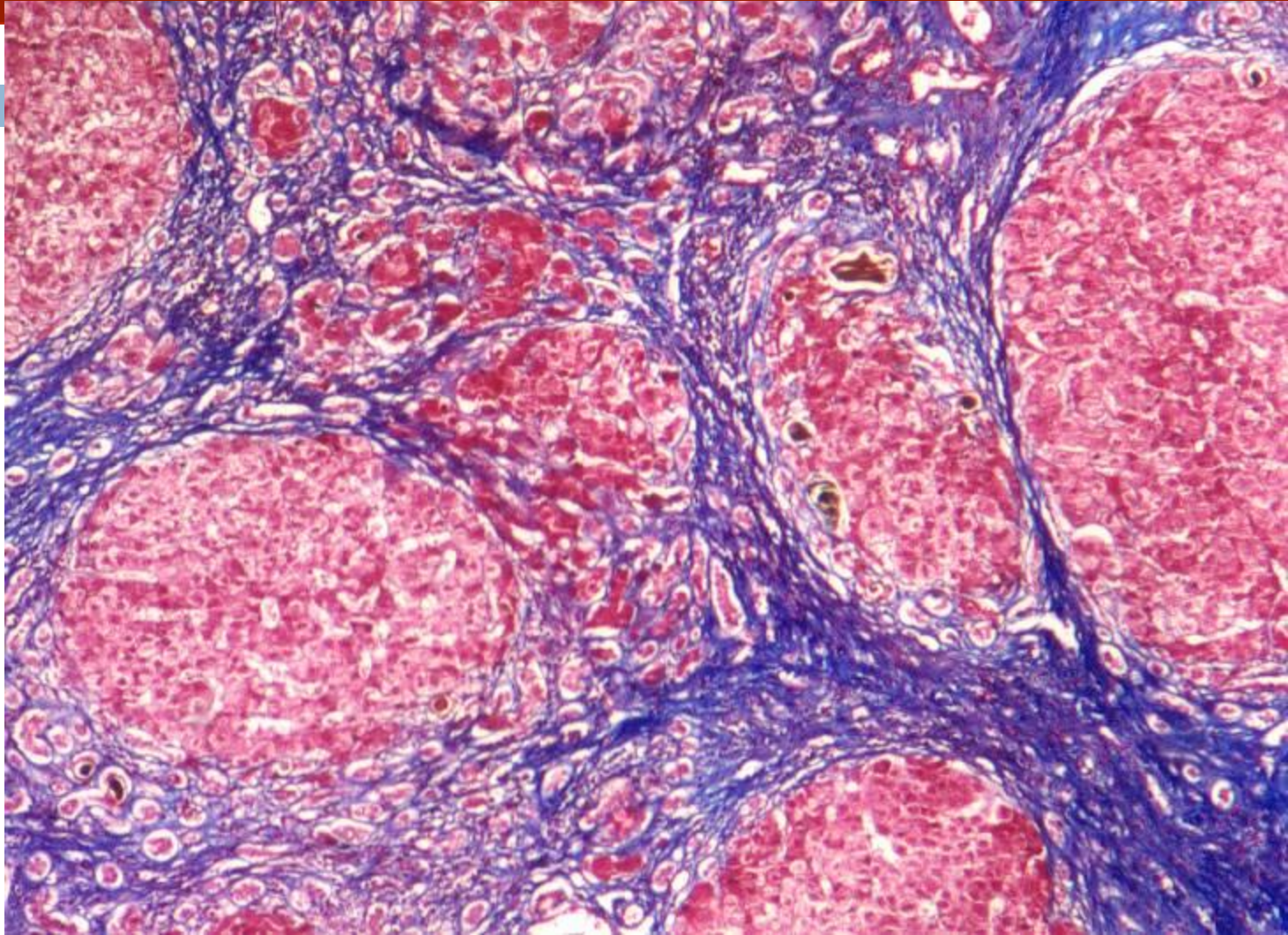
## □ Η αλκοολική ηπατίτιδα

- A. Είναι δυνατό να συνυπάρχει με κίρρωση
- B. Το ήπαρ είναι διογκωμένο αλλά ανώδυνο
- Γ. Σπάνια συνοδεύεται από νεφρική δυσλειτουργία
- Δ. Έχει καλύτερη πρόγνωση σε άτομα ηλικίας < 30 ετών

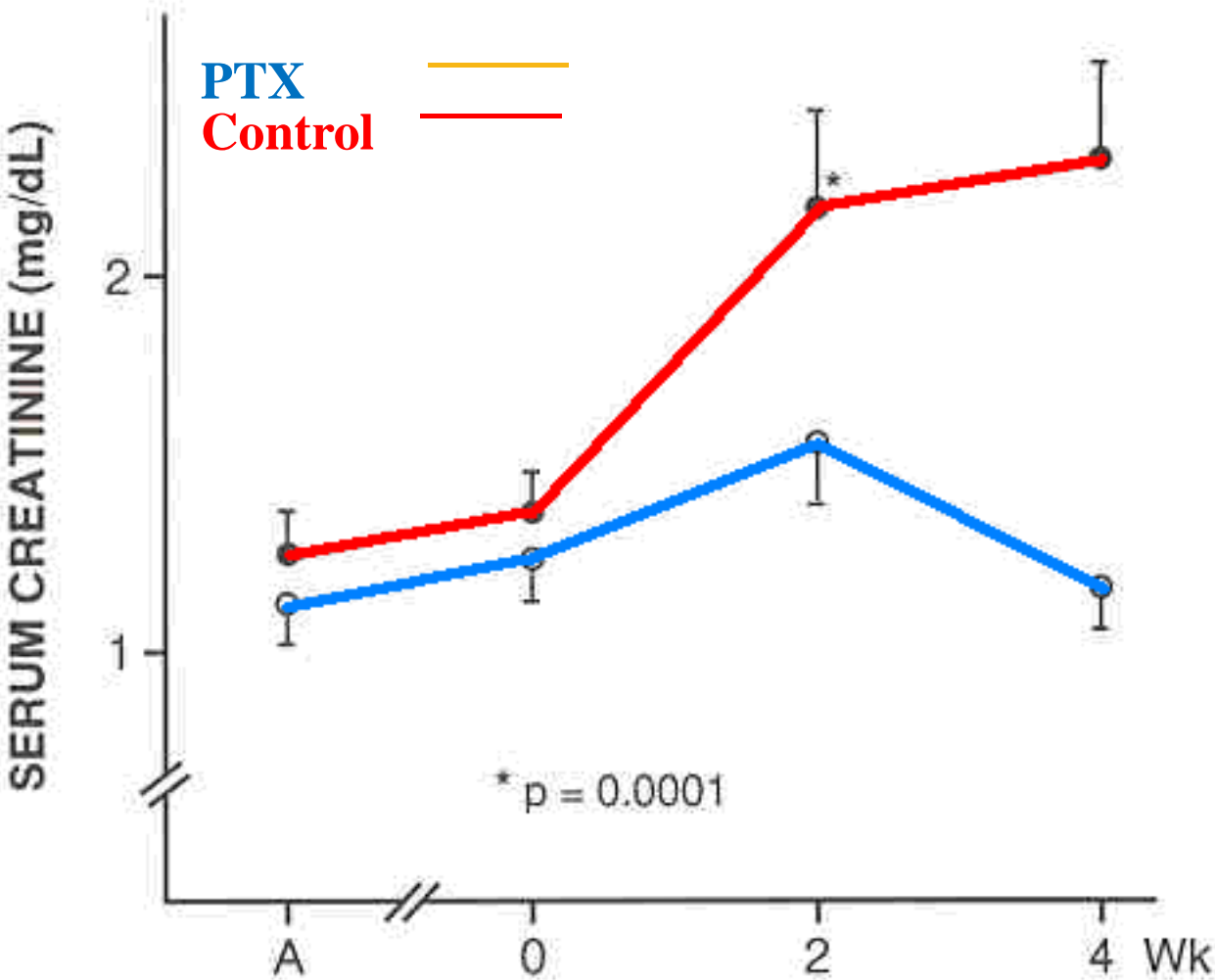
# ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΑΣΜΑ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ



# ***ΑΑΗ: ΜΙΚΡΟΟΖΩΔΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗ***



# Course of Serum Creatinine



# Ερώτηση 2

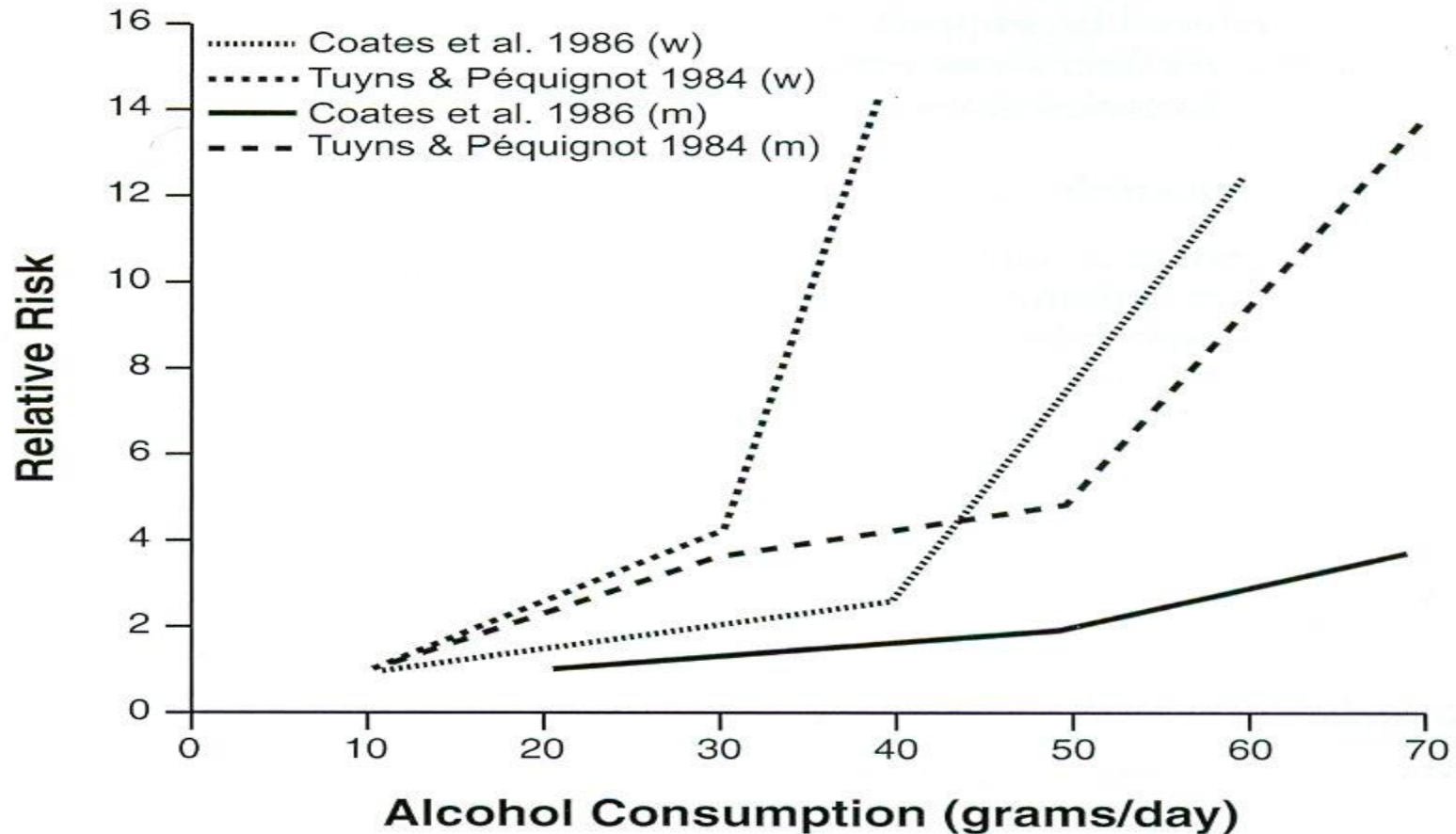
- Παράγοντες κινδύνου για αλκοολική ηπατοπάθεια
  - A. Το ανδρικό φύλο
  - B. Σημαντικό το οικογενειακό ιστορικό
  - Γ. Η παχυσαρκία δεν αποτελεί σημαντικό παράγοντα
  - Δ. Η καθημερινή λήψη αλκοόλης ακόμη και αν είναι  $< 30$  g ημερησίως

# ***ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΗΣ ΑΛΚΟΟΛΗΣ***

- Υψηλότερα επίπεδα αλκοόλης αίματος
  - παχύσαρκοι
  - γυναίκες



# ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΛΚΟΟΛΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΙΡΡΩΣΕΩΣ



**Figure 1** Alcohol consumption and incidence of cirrhosis of the liver in men (m) and women (w). Studies have shown a close relationship between alcohol consumption and cirrhosis risk.

NOTE: Data truncated at 70 g/day.

# Ερώτηση 3

□ Επιλέξτε την ορθή απάντηση

- A. Η αλκοόλη απορροφάται κατεξοχήν από τον γαστρικό βλεννογόνο
- B. Η αλκοόλη απεκκρίνεται κυρίως με την αναπνοή
- Γ. Αλκοολική ηπατοπάθεια εκδηλώνεται ακόμη και σε μη εξαρτημένους ασθενείς
- Δ. Σε αλκοολικούς ασθενείς με ικτερική συνδρομή και προβλήματα διαφορικής διαγνώσεως είναι συχνά χρήσιμη η διενέργεια διασφαγιτιδικής βιοψίας ηπατος

# ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΤΗΣ ΑΛΚΟΟΛΗΣ

- Αμφίβολη η σημασία της ADH του γαστρ. βλεννογόνου (ίσως μόνο σε άνδρες <40 ετών)
- Απορρόφηση 50-80% στο 12δάκτυλο και το άνω τμήμα της νήστιδας
- Προφανής η σημασία της επιταχύνσεως ή καθυστέρησεως της γαστρικής κενώσεως
- Απορρόφηση
  - Ελάττωση με τα γεύματα
  - Αύξηση από ποτά με υψηλή συγκέντρωση (απορρόφηση με απλή διάχυση)

# ***ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΑΛΚΟΟΛΗΣ***



- Οξειδωτικός μεταβολισμός αλκοόλης >90% (κυρίως στο ήπαρ)
- Πολύ χαμηλή απέκκριση με την αναπνοή (1-5%) και τα ούρα (<1%)

# ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

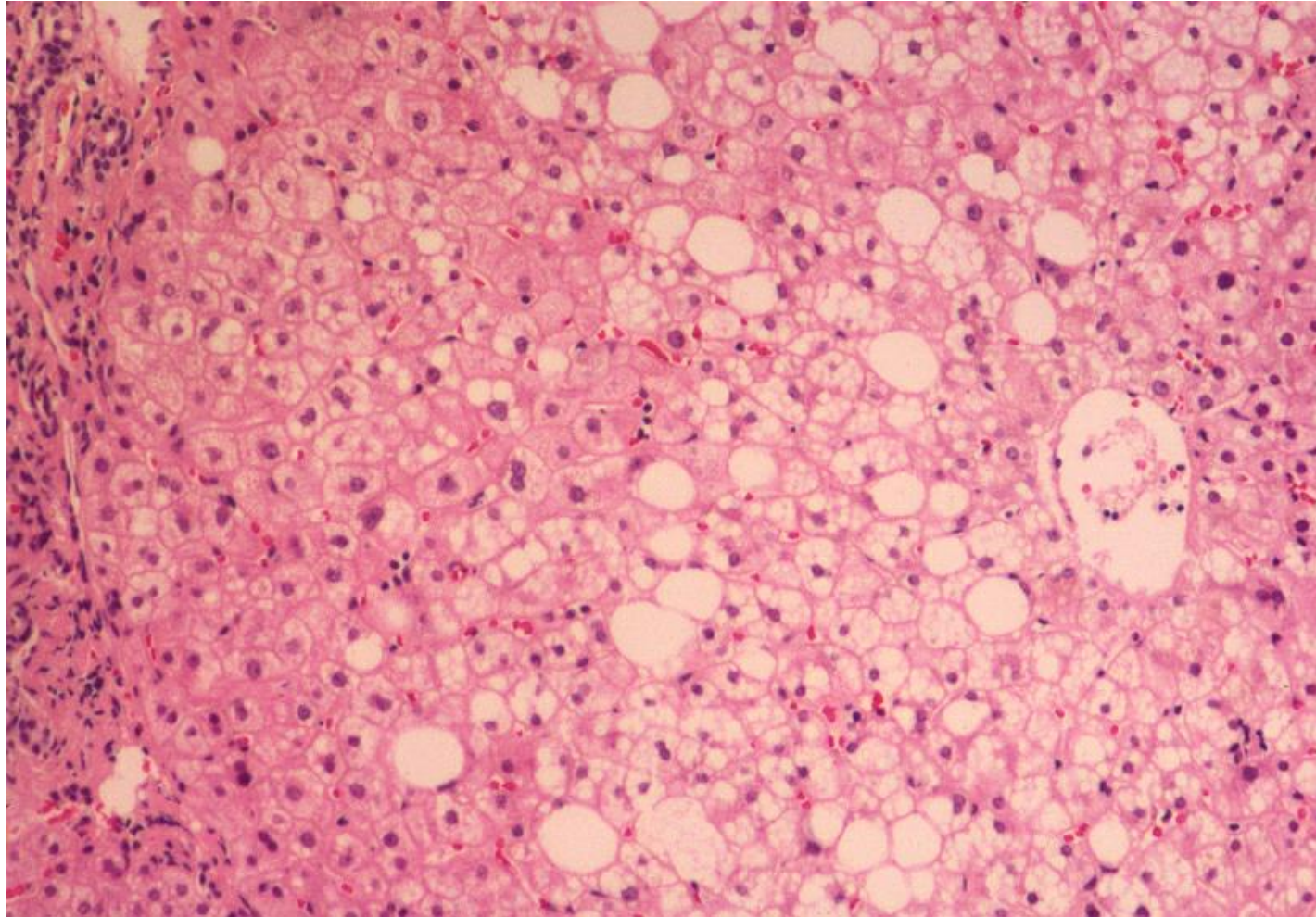
- Αλκοόλη  
Αγχολυτικό  
Κοινωνικό «ελιξήριο»
- Μικρό ποσοστό των χρηστών αναπτύσσουν εξάρτηση
- Κλινικώς σημαντική νόσος του ήπατος  
20-40% των εξαρτημένων χρηστών  
Αρκετοί μη εξαρτημένοι χρήστες

# ***ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ: ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ***

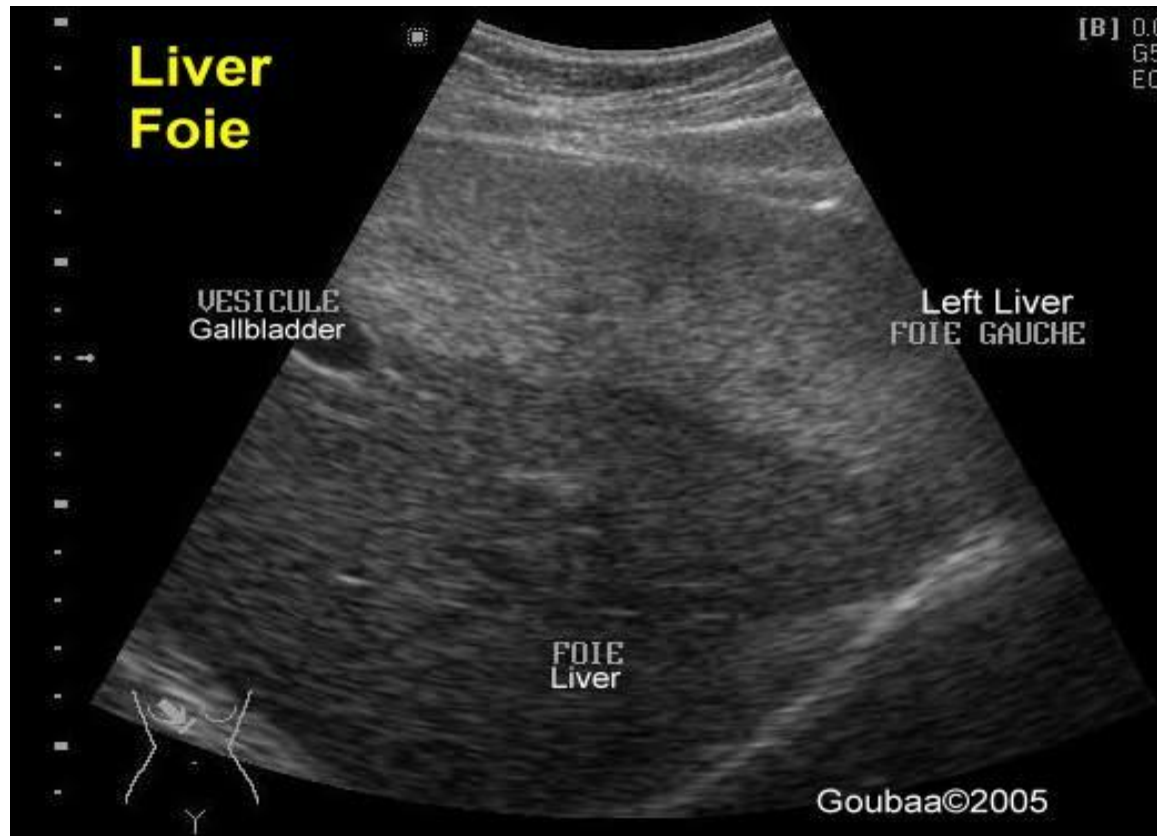
- Οξεία παγκρεατίτιδα
- Οξεία χολοκυστίτιδα, χολαγγειίτιδα
- Ηπατικό νεόπλασμα



# ***AAH: STEATOSIS, MODERATE MIXED MICRO AND MACROVESICULAR***

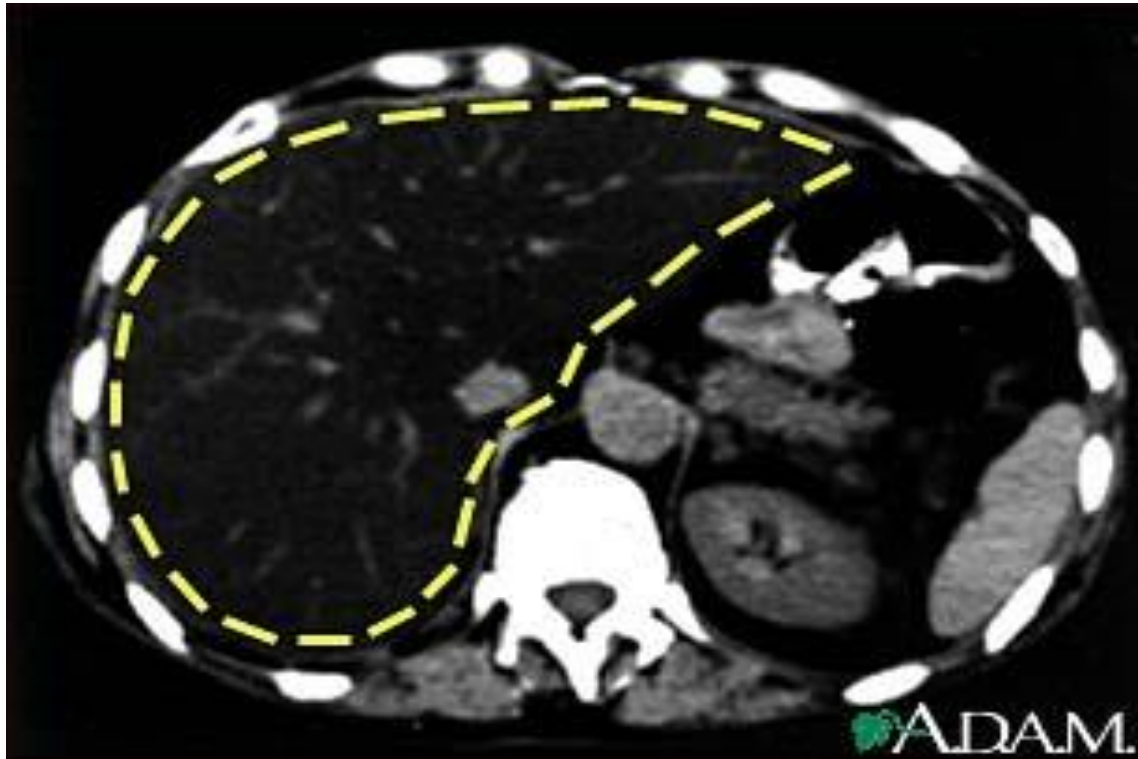


# Υπερηχογράφημα

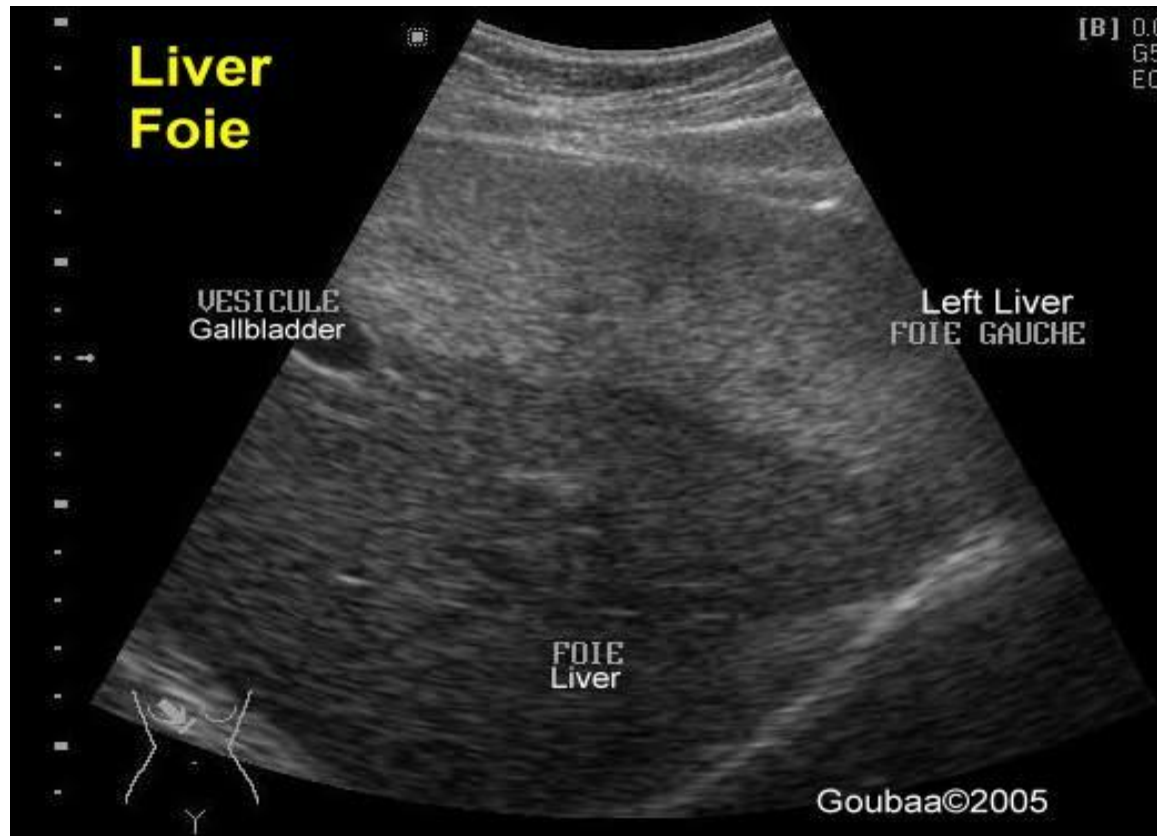




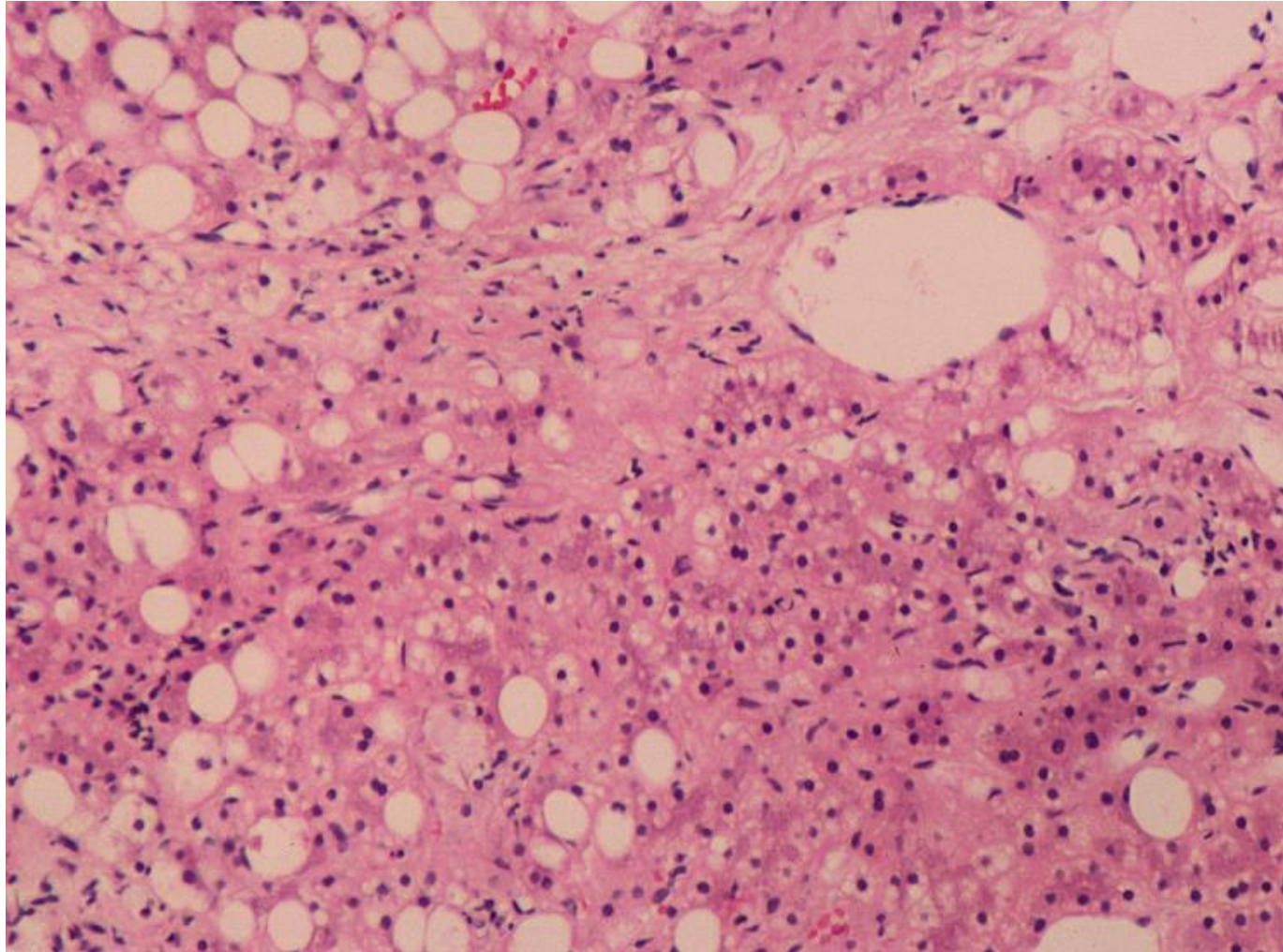
# Υπολογιστική τομογραφία



# Υπερηχογράφημα

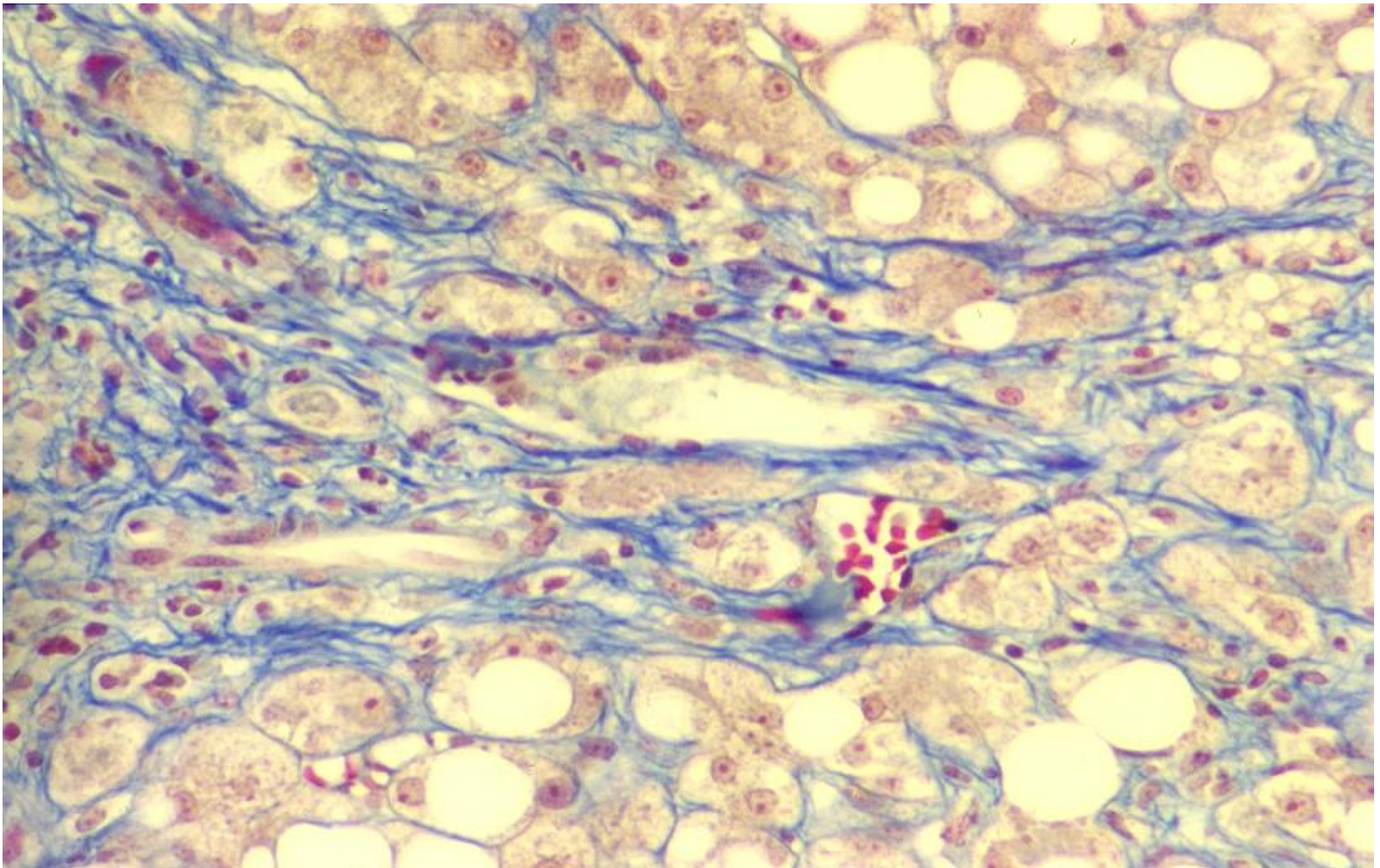


# ***AAH: CENTRAL HYALINE SCLEROSIS***





# ***AAH: CENTRAL HYALINE SCLEROSIS (Masson's stain)***



# ***ΟΞΕΙΑ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ: ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ***

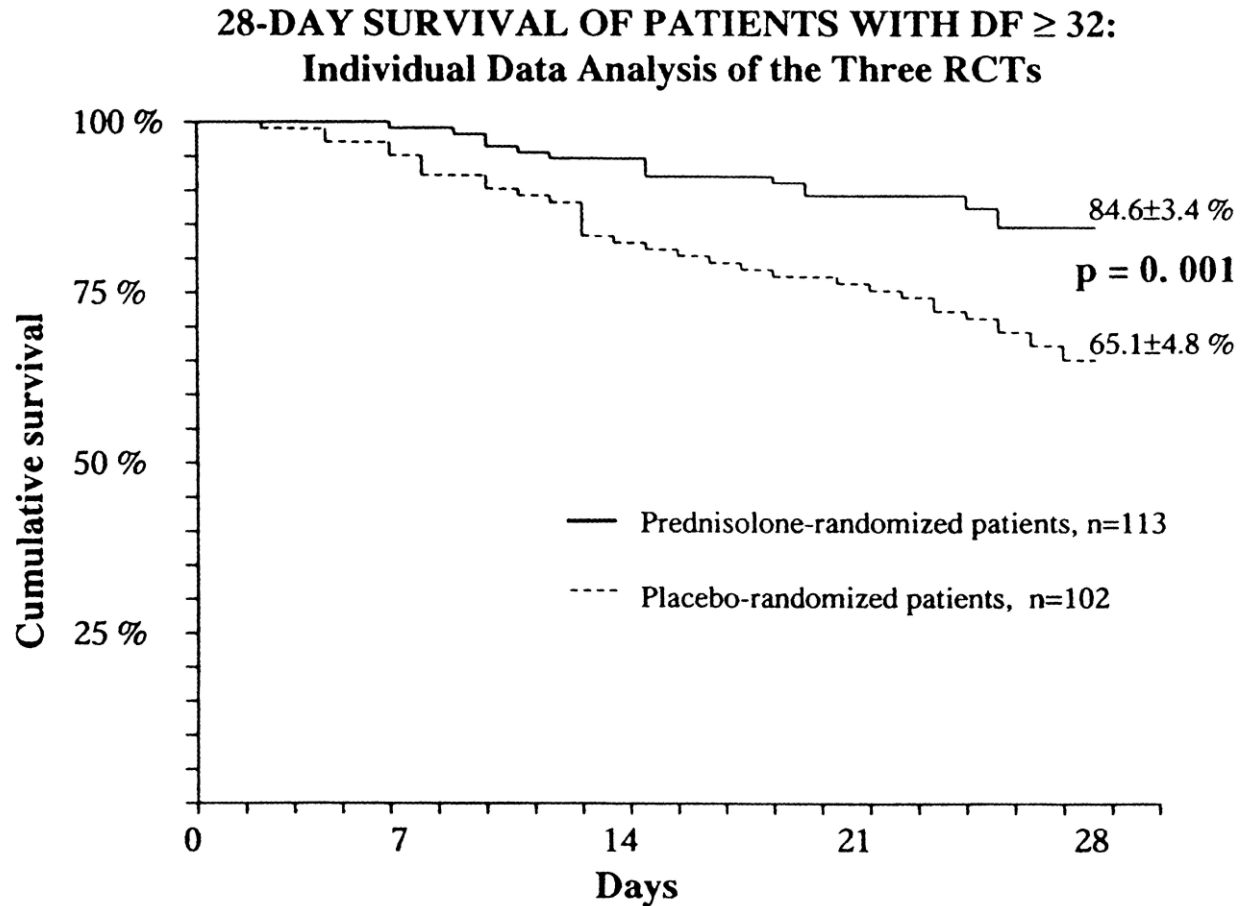
- Καταστολή ηπατικής φλεγμονής
- Παράγοντες με δράση έναντι των κυτταροκινών
- Αντιοξειδωτικοί παράγοντες
- Υποστήριξη (ενίσχυση) διατροφής
- Αντιμετώπιση οξείας ηπατικής ανεπάρκειας

# ***TREATMENT OF AAH: SUPPRESSION OF HEPATIC INFLAMMATION***

## Corticosteroids

- 14 RCTs: Survival benefit in 4
- 6 meta-analyses: Survival benefit in 4
- Analysis of individual data on 298 patients enrolled in the last 3 RCTs: Survival benefit

# ***ANALYSIS OF INDIVIDUAL PATIENT DATA IN LAST 3 RCTs (Mathurin, Mendenhall, Carithers, 2002)***



# ***CORTICOSTEROIDS AS A TREATMENT MODALITY IN AAH***



- Included in Practice Guidelines of the ACG for patients with AAH and a DF>32
- Is it the standard of care?
- Efficacy limited in a selected group of pts (no GI bleed, no infection)



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

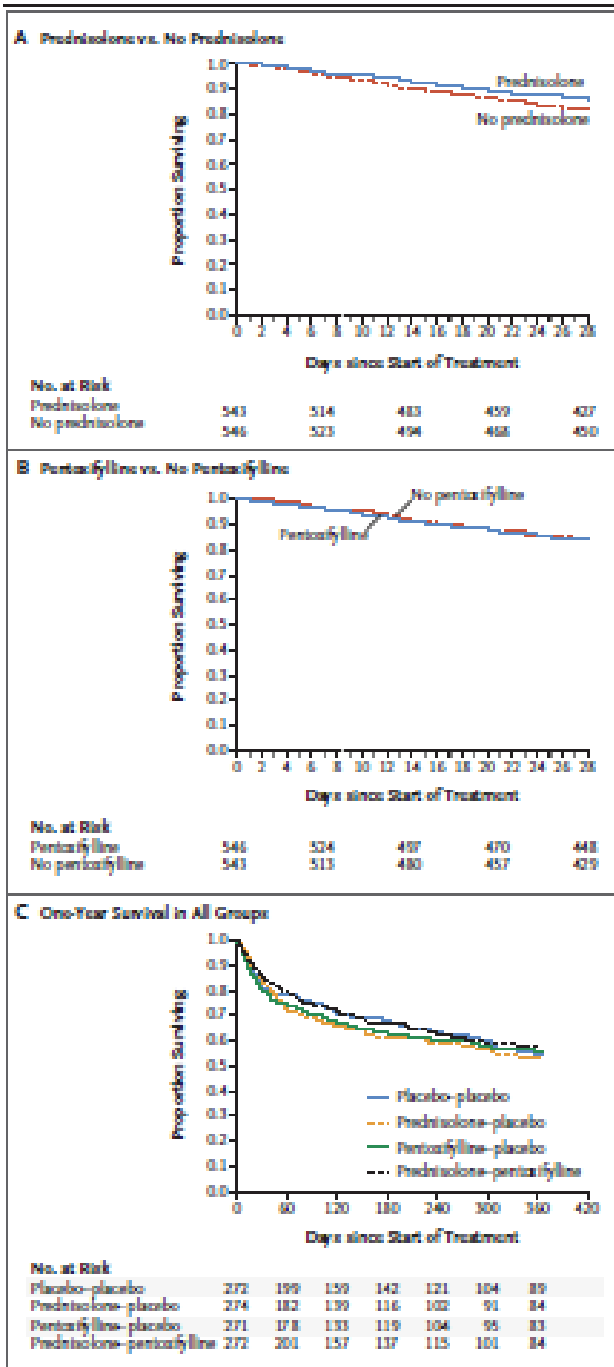
ORIGINAL ARTICLE

## Prednisolone or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis

Mark R. Thursz, M.D., Paul Richardson, M.D., Michael Allison, Ph.D.,  
Andrew Austin, M.D., Megan Bowers, M.Sc., Christopher P. Day, M.D., Ph.D.,  
Nichola Downs, P.G. Cert., Dermot Gleeson, M.D., Alastair MacGilchrist, M.D.,  
Allister Grant, Ph.D., Steven Hood, M.D., Steven Masson, M.A., Anne McCune, M.D.,  
Jane Mellor, M.Sc., John O'Grady, M.D., David Patch, M.D., Ian Ratcliffe, M.Sc.,  
Paul Roderick, Ph.D., Louise Stanton, M.Sc., Nikhil Vergis, M.B., B.S., Mark Wright, Ph.D.,  
Stephen Ryder, D.M., and Ewan H. Forrest, M.D., for the STOPAH Trial\*

N Engl J Med 2015;372:1619-28.

1103 ασθενείς



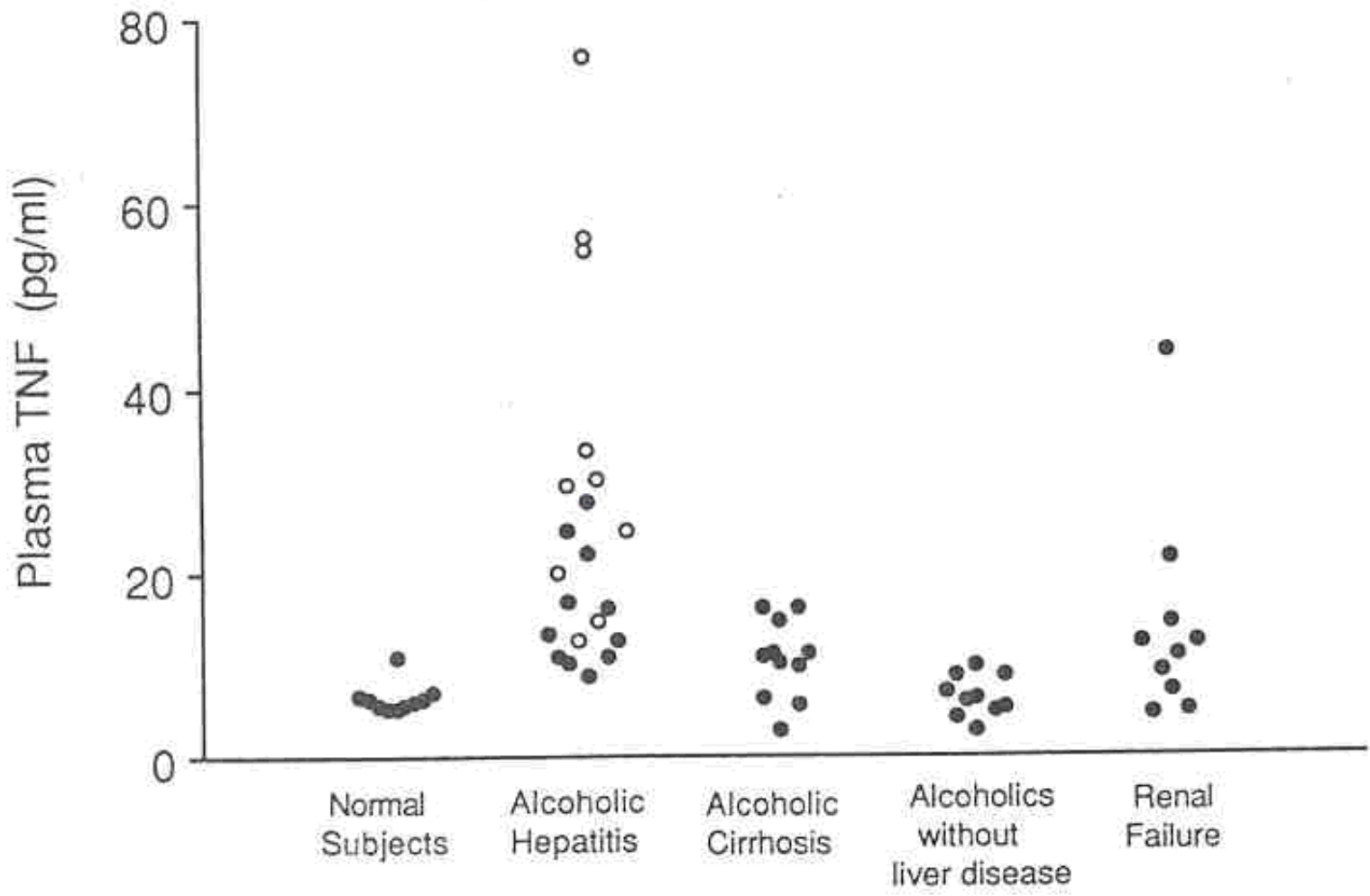
Pentoxifylline did not improve survival in patients with alcoholic hepatitis.

Prednisolone was associated with a reduction in 28-day mortality that did not reach significance and with no improvement in outcomes at 90 days or 1 year.

# ***ΟΞΕΙΑ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ: ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ***

- Καταστολή ηπατικής φλεγμονής
- Παράγοντες με δράση έναντι των κυτταροκινών
- Αντιοξειδωτικοί παράγοντες
- Υποστήριξη (ενίσχυση) διατροφής
- Αντιμετώπιση οξείας ηπατικής ανεπάρκειας

# TNF ΣΕ ΟΞΕΙΑ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ (Bird G, 1990, Ann Intern Med)



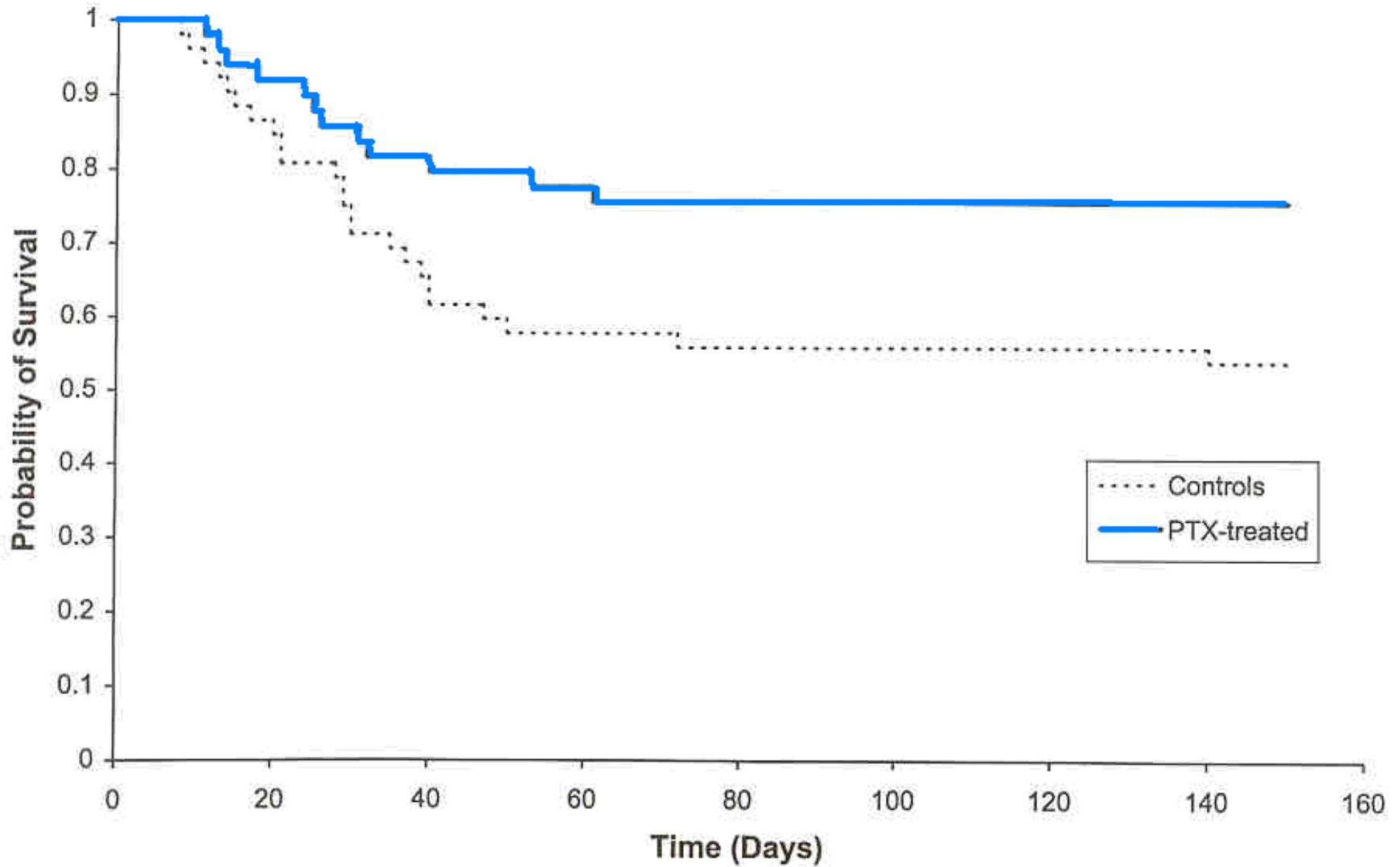
# ***ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΑΗ: ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕ ΔΡΑΣΗ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ TNF- $\alpha$***

Pentoxifylline

Infliximab

Etanercept

# *Survival in the two Treatment Groups*



# **ΘΞΕΙΑ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΠΕΝΤΟΞΙΦΥΛΛΙΝΗΣ**

- **Θεραπεία Συνδυασμού**

6-month survival was not different in the pentoxifylline-prednisolone and placebo-prednisolone groups (69.9% [95% CI, 62.1%-77.7%] vs 69.2% [95% CI; 61.4%-76.9%],  $P = .91$ ), corresponding to 40 vs 42 deaths, respectively.

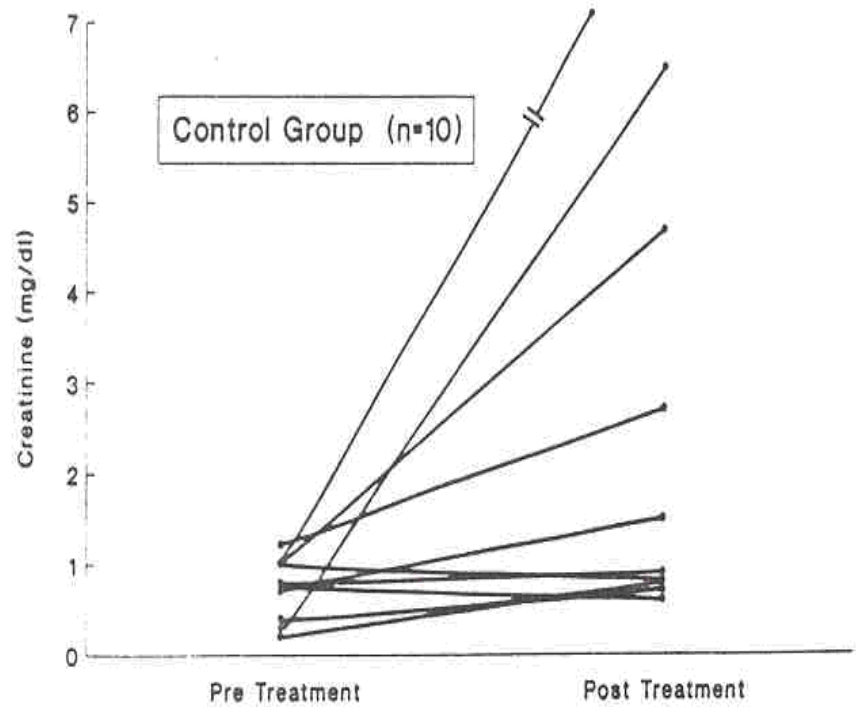
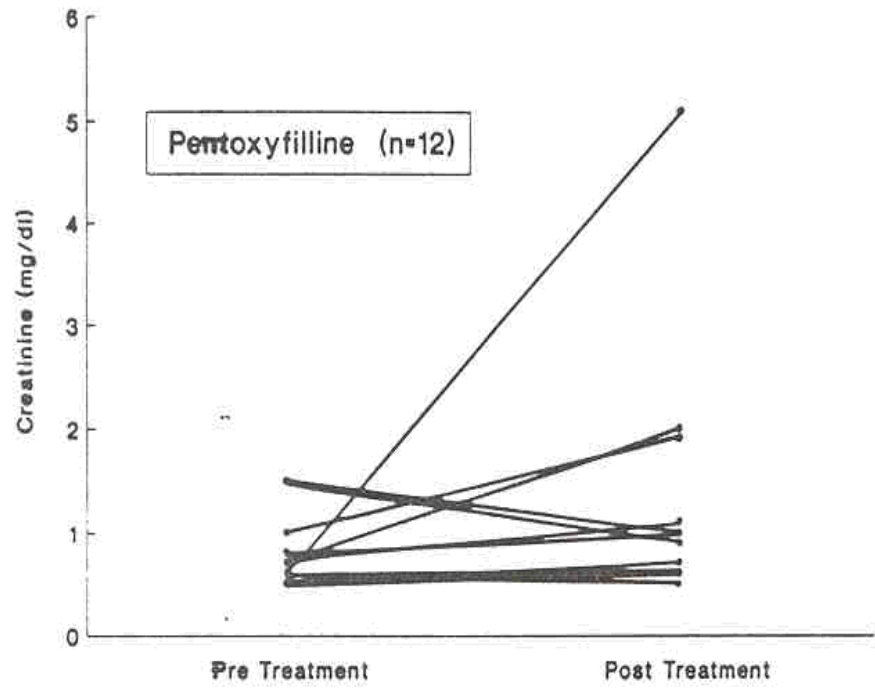
The cumulative incidence of hepatorenal syndrome at 6 months was not significantly different in the pentoxifylline-prednisolone and the placebo-prednisolone groups (8.4% [95% CI, 4.8%-14.8%] vs 15.3% [95% CI, 10.3%-22.7%],  $P = .07$ ).

# **ΘΞΕΙΑ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΠΕΝΤΟΞΙΦΥΛΜΙΝΗΣ**

- **Συστηματική Ανασκόπηση**
- 10 μελέτες (vs placebo), 884 ασθενείς
- Μείωση του ΗΝΣ (RR: 0.47, 0.26-0.86,  $p=0.01$ )
- Οριακό αποτέλεσμα στην επιβίωση 28 ημερών (RR: 0.58, 0.31-1.07,  $p=0.06$ )



# PILOT AAH STUDY: PTX EFFECT ON SERUM CREATININE (McHutchison JG, AASLD 1991)

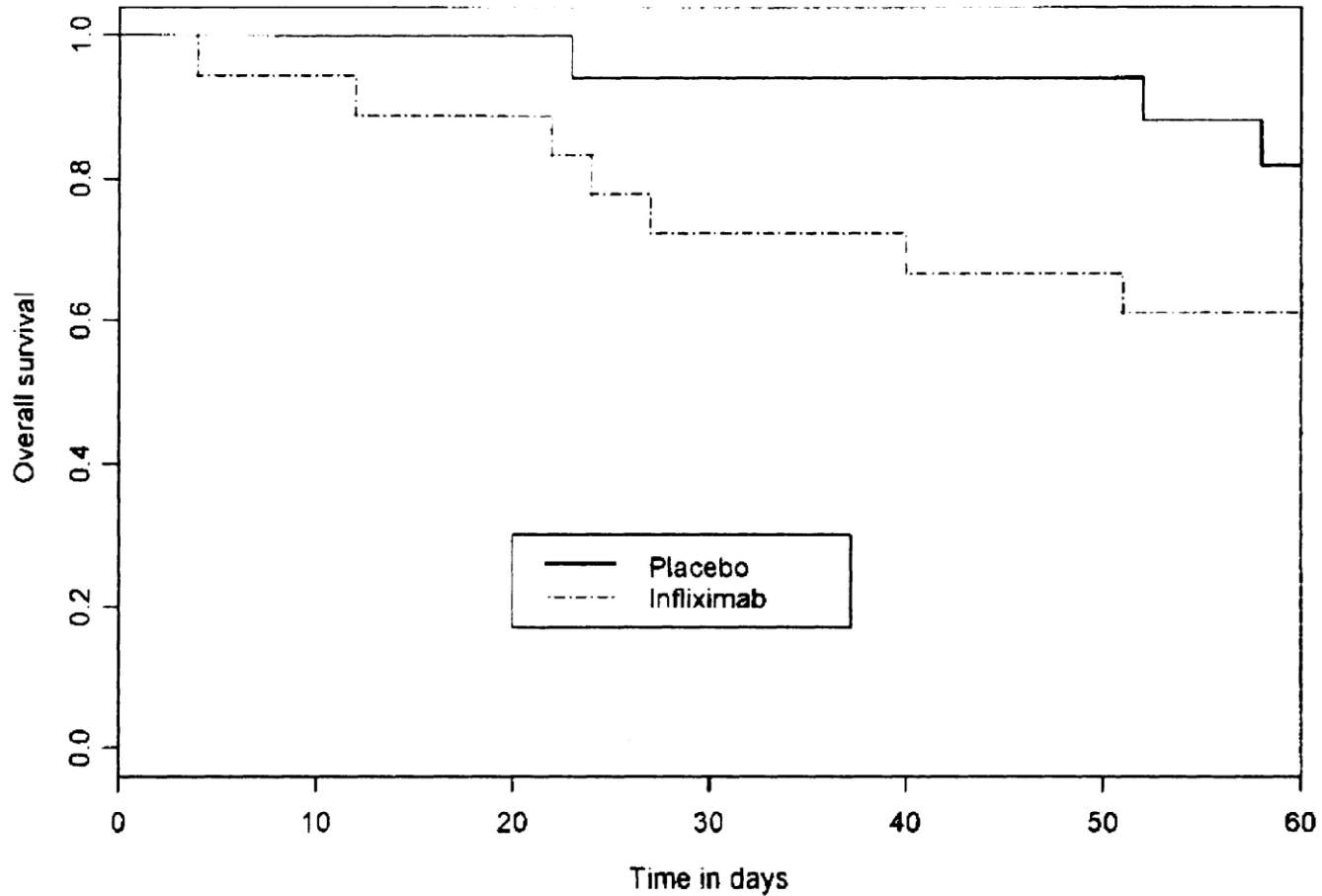


# ***TREATMENT OF AAH WITH INFLIXIMAB***

## Multicenter RCT from France

- 36 pts with severe AAH (mean DF=59), both groups received prednisone
- Infliximab 10 mg/Kg, wk 0,2,4
- Prematurely termination because of increased mortality in Infliximab group (27.8% vs 5.9% at month 1, 39% vs 18% at month 2)
- Severe infections (10 episodes in 8 pts in Infliximab group vs 1 episode in controls)

# ***INCREASED MORTALITY WITH INFLIXIMAB THERAPY (Naveau et al, 2004)***



# ***NUTRITIONAL THERAPY OF AAH***

- 13 therapeutic trials [7 IV, 5 EN (NGT or NDT), 1 both]
- Beneficial effect in only 2 trials (1 IV, 1 EN)
- Nutritional supplementation compared to corticosteroids in a study from Spain: 71 pts, 35 enteral nutrition, 36 steroids
  - Deaths in EN earlier (first wk) but no difference in 4 week mortality (31% for EN vs 25% for steroids)
  - EN decreased mortality at 12 months (mainly because of less infectious episodes)

Cabre E, et al, Hepatology 2000

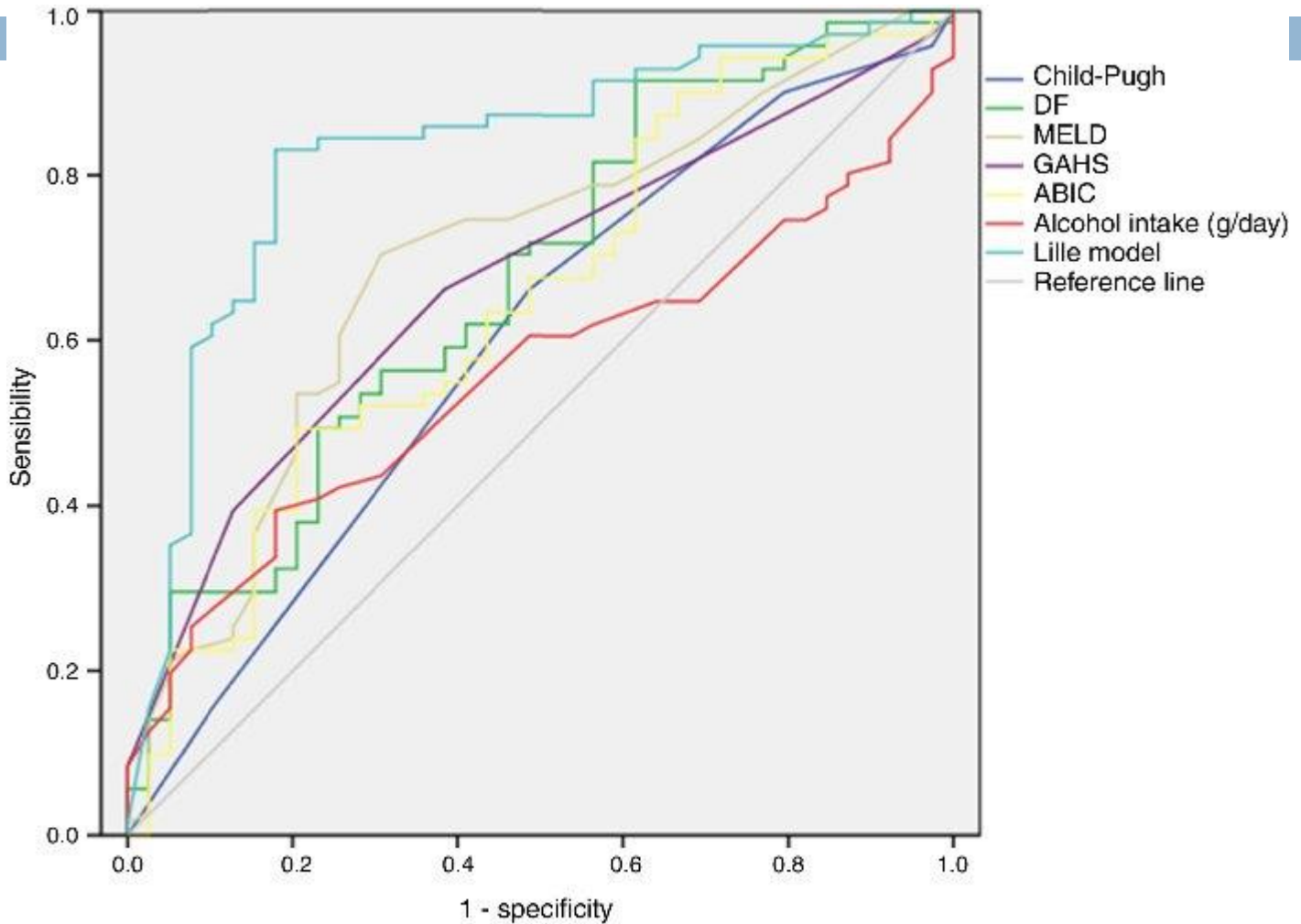
# ***NUTRITIONAL THERAPY OF AAH: INTERESTING NOVEL CONCEPT***

- Combine steroids (less early deaths) with EN (less late mortality)
- Start tapering steroids within 2 weeks to avoid infections

Alvarez MA, et al, Eur J Gastroenterol Hepatol, 2004

# Μοντέλο της Λίλλης

- Ηλικία, κρεατινίνη, λευκωματίνη, χρόνος προθρομβίνης, χολερυθρίνη ημέρα 0, χολερυθρίνη ημέρα 7)
- Σε αυτούς με Lille scores ( $<0.45$ ) η επιβίωση των 6 μηνών βελτιώθηκε με τα κορτικοειδή συγκριτικά με το placebo (63.9 έναντι 25.7%;  $p = 0.0003$ ).
- Αντίθετα αυτοί με Lille scores  $>0.45$  είχαν χαμηλή επιβίωση ανεξάρτητα της θεραπείας

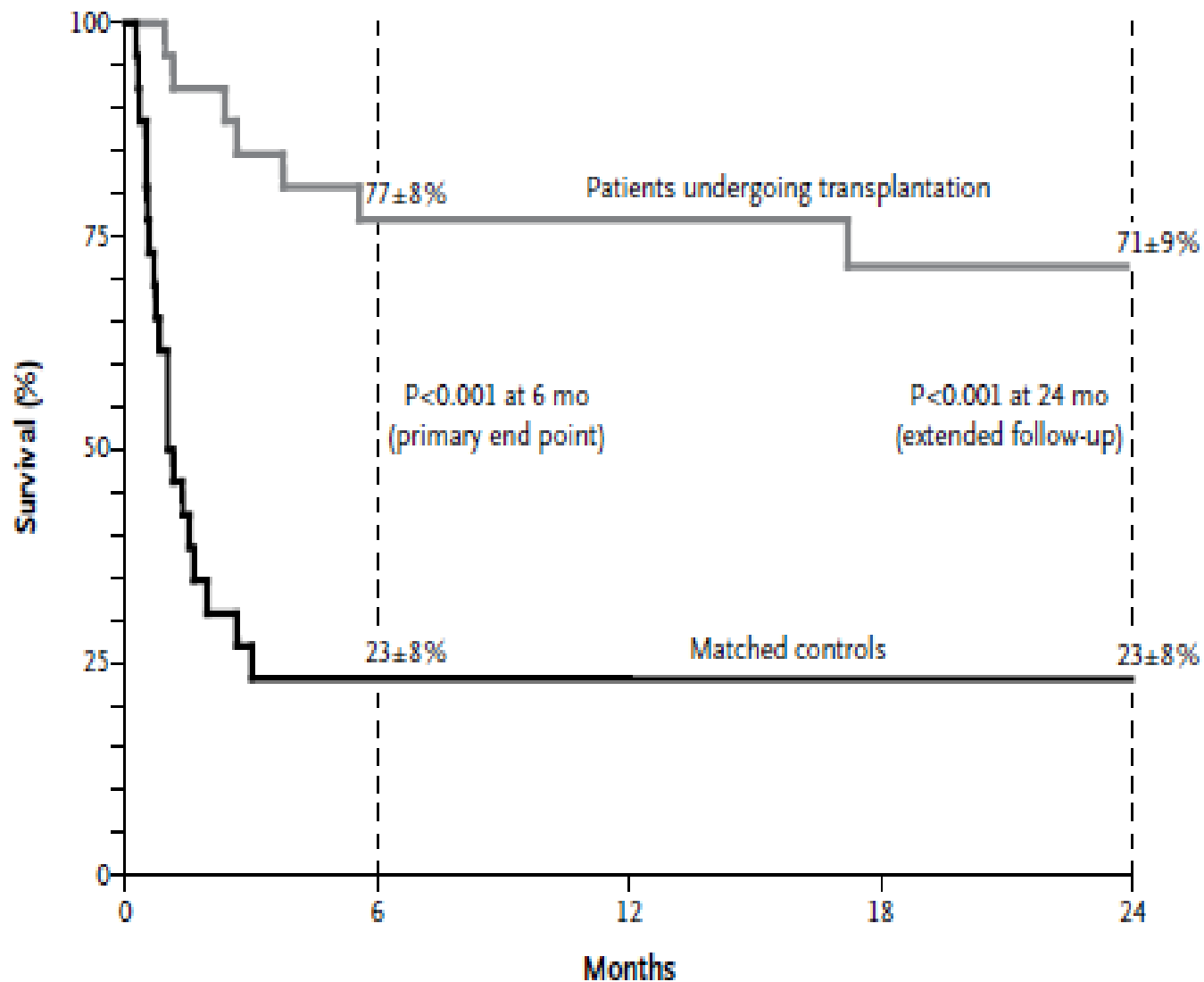


ABIC = Age-Bilirubin-INR-Creatinine score; DF = Maddrey's modified discriminant function; GAHS = Glasgow Alcoholic Hepatitis Score; MELD = Model for End-stage Liver Disease.

# ***ΟΞΕΙΑ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ: ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ***

- Καταστολή ηπατικής φλεγμονής
- Παράγοντες με δράση έναντι των κυτταροκινών
- Αντιοξειδωτικοί παράγοντες
- Υποστήριξη (ενίσχυση) διατροφής
- Αντιμετώπιση οξείας ηπατικής ανεπάρκειας





**No. at Risk**

Patients undergoing transplantation	26	20	15	14	13
Matched controls	26	6	6	5	4