

Alkoholos májbetegség – 2023

Pár Alajos dr.^{1, 2} ■ Pár Gabriella dr.¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,

II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum, Pécs

*Az Orvosi Hetilap alapítója, Markusovszky Lajos halálának 130. évében
a Szerkesztőség felkérésére készített tanulmány.*

Az alkoholos májbetegség a májkárosodás spektrumát jelenti a steatostól a steatohepatitisen és fibrosison át a cirrhosisig és a hepatocellularis carcinomáig. Progressziója függ az alkoholfogyasztás és a májbetegség súlyosságától, valamint kockázati tényezőktől, mint genetikai hajlam, női fogékonyság, dohányzás, elhízás, vírusinfekció. Alkoholos májbeteg esetén valójában két kórképet kell diagnosztizálni és kezelni: egyrészt az ártalmas alkoholfogyasztást (alkoholhasználati zavart), másrészt magát a májbetegséget, és mindebben elsőrendű fontosságú az absztinencia elérése és fenntartása. Mindkét kórállapotra vonatkozóan ismertek biomarkerek, nem invazív diagnosztikus tesztek. Az absztinencia elérésében farmakológiai és pszichológiai intervenciók alkalmazhatók, míg a májbetegség terápiájában a fő célpontok a gyulladás és az oxidatív stressz csökkentése, a sejtkárosodás és a fibrosis gátlása, a regeneráció támogatása és a máj–bél-tengely működésének helyreállítása. Az alkoholos hepatitisben és cirrhosisban szenvedő betegek kezelése gyakran igényli az intenzív pszichológiai-addiktológiai támogatást, amely a legjobban a „multidiszciplináris integrált ellátási modellben” valósulhat meg. A belgyógyászati (kortikoszteroid-) kezelésre nem reagáló súlyos alkoholos hepatitises betegek számára – gondos szelekciót követően – a „korai májtranszplantáció” jelenthet megoldást. Orv Hetil. 2023; 164(47): 1846–1864.

Kulcsszavak: alkoholhasználati zavar, alkoholos májbetegség, alkoholos hepatitis, biomarkerek, terápia

Alcoholic liver disease – 2023

Alcoholic liver disease represents a spectrum of liver injuries from fatty liver, steatohepatitis, fibrosis and cirrhosis to hepatocellular carcinoma. Progression of the disease depends on the amount of alcohol consumption and risk factors or comorbidities, *e.g.*, genetic predisposition, female susceptibility, diet, smoking, obesity, viral infection. Patients with alcoholic liver disease have two pathologies to be diagnosed and treated: the liver disease *per se*, and the harmful, excessive alcohol consumption (alcohol use disorder) or even dependence. The early diagnosis is important for both conditions and for achieving abstinence. For the diagnosis, there are several biomarkers and non-invasive tests, including psychological tools. To maintain abstinence, pharmacological and non pharmacological interventions can be applied. Concerning the liver disease, the main aims of treatment are to decrease inflammation and oxidative stress, to inhibit cell injury and fibrosis, to modulate liver–gut axis and to support regeneration. Management of patients with alcoholic hepatitis and cirrhosis often needs a psychological support, delivered by a multidisciplinary integrated care model, a close cooperation between addiction experts and hepatologists. Patients with severe alcoholic hepatitis not responding to medical (corticosteroid) therapy should be carefully selected and considered for early liver transplantation.

Keywords: alcohol use disorder, alcoholic liver disease, alcoholic hepatitis, biomarkers, therapy

Pár A, Pár G. [Alcoholic liver disease – 2023]. Orv Hetil. 2023; 164(47): 1846–1864.

(Beérkezett: 2023. augusztus 24.; elfogadva: 2023. szeptember 22.)

Rövidítések

5A = (ask, advise, assist, assess, arrange) kérdezni, tanácsot adni, segíteni, értékelni, intézkedni; AASLD = (American Association for the Study of Liver Diseases) Amerikai Májkuta-

tási Társaság; ABIC = (age, bilirubin, international normalized ratio, creatinine) életkor, bilirubin, nemzetközi normalizált ráta, kreatinin; ACE = (angiotensin-converting enzyme) angiotenzinkonvertáló enzim; ADH = alkohol-dehidrogenáz;

ALDH = aldehyd-dehidrogenáz; APRI = (aspartate aminotransferase to platelet ratio index) aszpartát-aminotranszferáz/thrombocyta hányadosindex; ATP = (adenosine triphosphate) adenosin-trifoszfát; AUDIT = (Alcohol Use Disorder Identification Test) alkoholhasználati zavart azonosító teszt; BMI = (body mass index) testtömegindex; cACLD = (compensated advanced chronic liver disease) kompenzált előrehaladott krónikus májbetegség; CAP = (controlled attenuation parameter) kontrollált ultrahangelnyelési mutató; CCR = CC-típusú kemokinreceptor; CD = (cluster of differentiation) differenciálódási klaszter; CDC = (Centers of Disease Control and Prevention) Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ (USA); CSPH = (clinically significant portal hypertension) klinikailag jelentős portális hipertensio; CYP450 = citokróm P450 enzim; DAMP = (damage-associated molecular pattern) károsodással társult molekuláris mintázat; DNS = dezoxiribonukleinsav; DSM = (Diagnostic and statistical manual of mental disorders) Mentális betegségek diagnosztikai és statisztikai kézikönyve; ELF = (enhanced liver fibrosis) fokozott májfibrosis; FAF2 = (Fas-associated factor family member 2) Fas-társult faktorcsalád 2. tagja; FIB4 = (fibrosis index based on 4 factors) 4 tényezőn alapuló fibrosisindex (életkor, thrombocyta, GOT, GPT); FXR = farnezoid X-receptor; GABA = (gamma amino butyric acid) gamma-aminovajsav; G-CSF = (granulocyte colony-stimulating factor) granulocytakolónia-stimuláló faktor; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; GOT = glutaminsav-oxálcetsav-transzamináz; GPT = glutaminsav-piroszölősav-transzamináz; GWAS = (genom-wide association studies) teljesgenom-társulási vizsgálatok; HBV = hepatitis B-vírus; HCC = hepatocellularis carcinoma; HCV = hepatitis C-vírus; HEV = hepatitis E-vírus; HIV = humán immundeficiencia-vírus; HMGB1 = (high mobility group box 1) nagy mobilitású csoport box-1; HNRNPUL1 = (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U-like protein 1) heterogén nukleáris ribonukleoprotein U-szerű-1; HR = (hazard ratio) veszélyhányados; HSD17B13 = 17βhidroxiszteroid-dehidrogenáz-B13; Ig = immunoglobulin; IL = interleukin; LSM = (liver stiffness measurement) májtömöttségmérés; MARC1 = (mitochondrial amidoxime-reducing component 1) mitokondriális amidoximredukáló komponens-1; MBOAT7 = (membrane-bound O-acyltransferase domain-containing 7) membránkötött O-aciltranszferáz domént tartalmazó fehérje-7; MCV = (mean cell volume) vörösvértest-térfogat; MELD = (Model for End-Stage Liver disease) a végstádiumú májbetegség modellje; MRE = MRI-n alapuló elasztográfia; MRI = (magnetic resonance imaging) mágneses rezonanciás képalkotás; NAFLD = (non-alcoholic fatty liver disease) nem alkoholos zsírmájbetegség; NASH = (non-alcoholic steatohepatitis) nem alkoholos steatohepatitis; NE = nemzetközi egység; OR = (odds ratio) esélyhányados; PAMP = (pathogen-associated molecular pattern) patogénnel társult molekuláris mintázat; PDFF = (proton density fat fraction) protondenzitás-zsírfrakció; PNPLA3 = (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3) patatinszerű foszfolipáz domént tartalmazó protein-3; PPAR = peroxiszómaproliferátor-aktivált receptor; rDNS = riboszomális DNS; RNS = ribonukleinsav; RR = relatív rizikó; SIRS = (systemic inflammatory response syndrome) szisztémás gyulladásos válasz szindróma; SNP = (single-nucleotide polymorphism) egy nukleotidot érintő polimorfizmus; SOD = szuperoxid-dizmutáz; STOPAH = (Steroids or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis) szteroidok vagy pentoxifillin alkoholos hepatitisben; TIMP1 = (tissue inhibitor of metalloproteinase 1) a mátrix-metalloproteináz szö-

veti inhibitor-1; TLR = (toll-like receptor) toll-szerű receptor; TM6SF2 = (transmembrane 6 superfamily member 2) a transzmembrán-6 szuperfamilia 2. tagja; TNF = tumor nekrozis-faktor; VLDL = (very-low-density lipoprotein) nagyon kis sűrűségű lipoprotein

Napjainkban az alkohol átvette a tuberkulózis „nagy imitátora” szerepét: több mint 200 betegség vagy sérüléssel járó állapot okozója lehet, hatása neuropszichiátriai, cardiovascularis, daganatos, metabolikus és gastrointestinális betegségek képében jelentkezhet, beleértve az akut és krónikus májbetegségeket [1, 2].

A világon a 15 év feletti populáció 43%-a, mintegy 2,4 milliárd egyén fogyaszt alkoholt. Az *alkoholizmus* helyett a nemzetközi irodalomban többnyire az *alkoholhasználati zavar* (alcohol use disorder) elnevezés szerepel, az ebben szenvedők számát a népesség 5,1%-ára, legalább 283 millióra becsülik. Az *alkoholos májbetegségek* a becslések szerint mintegy 100 millió egyént érintenek, köztük 26 millióra tehető az alkoholos cirrhotikus betegek száma [2, 3]. Globálisan alkoholfogyasztás miatt évente 3,3 millió ember hal meg, alkoholos cirrhotisban és hepatocellularis carcinomában (HCC) félmillió egyén. A májeredetű halálozás 50%-áért az alkohol felelős [3, 4].

„Nagyivásnak” (heavy drinking) tekintik nők esetén tartósan napi több mint 3 ital, férfiak esetén napi több mint 4 ital fogyasztását, míg „rohamivás” (binge drinking) alatt 2 órán belül nők esetén 4, illetve férfiak esetén 5 ital elfogyasztását értik [1–3]. Európában 1 ital 10 g, az Egyesült Államokban 14 g alkoholnak felel meg [5, 6]. Az Amerikai Májkutató Társaság (AASLD) irányelve szerint nők számára napi 1, férfiak számára napi 2 ital fogyasztása megengedhető [5], bár az irodalomban szerepel olyan adat is, miszerint a nem ártalmas alkoholdózis *nők és férfiak esetén is a napi 1 ital* [7].

Az *alkoholhasználati zavar* ernyőterminus: magában foglalja mind a „nagyivást”, mind a „rohamivást”, valamint a várandós nők és az Egyesült Államokban a 21 év alattiak bármilyen mennyiségű alkoholfogyasztását [6, 8]. Ilyen esetben az egyén nem képes korlátozni alkoholfogyasztását, sőt a tolerancia kifejlődése miatt egyre több italt kíván, és állandó az alkohol iránti sóvárgása (craving). Az alkoholhasználati zavar a Mentális betegségek diagnosztikai és statisztikai kézikönyve 5. kiadásának (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5. ed. [DSM-5]) 11 pontja alapján diagnosztizálható, és súlyossága is jellemezhető [9].

Az 1. táblázat az alkoholhasználati zavar DSM-5 szerinti kritériumait mutatja [9].

Az *alkoholhasználati zavar* és az *alkoholos májbetegség* szoros kapcsolata nyilvánvaló. A túlzott alkoholfogyasztás dóziszfüggő toxicitással az esetek 90%-ában steatosist, 35%-ában steatohepatitist, fibrosist okoz, amely 10–20%-ban cirrhotishoz, 2–3%-ban HCC-hez vezet. Ugyanakkor, tartós absztinenciára a zsírmáj és a steatohepatitis

1. táblázat | Az alkoholhasználati zavar DSM-5 szerinti kritériumrendszere [9]

1. Az elmúlt évben előfordult, hogy többet vagy hosszabb időn át fogyasztott alkoholt, mint korábban?
2. Több mint egyszer próbált leszokni az ivásról, de nem sikerült?
3. Sok időt töltött alkoholfogyasztással?
4. Annyira kívánta az alkoholt, hogy másra nem is tudott gondolni?
5. Érezte úgy, hogy az alkoholfogyasztás miatt elhanyagolta a családját, munkáját?
6. Annak ellenére folytatta az ivást, hogy az problémát okozott családi életében?
7. Feladott fontos aktivitásokat az alkohol miatt?
8. Alkoholfogyasztás alatt vagy azt követően több mint egyszer balesetveszélyes helyzetbe került, például úszás, gépjárművezetés, munkagépkézelés kapcsán?
9. Folytatta az ivást annak ellenére, hogy emiatt szorongást érzett?
10. Sokkal többet kezdett inni, mint korábban, azért, hogy ugyanazt a hatást érezze, vagy a szokásos adag kevésbé volt hatásos?
11. Előfordult, hogy ha az alkohol hatása elmúlt, megvonási tünetek jelentkeztek, például remegés, nyugtalanság, szapora szívverés, veritékezés?

Értékelés:

Legalább két kritérium megléte alkoholhasználati zavarra utal.

Az alkoholhasználati zavar súlyossága enyhe fokú 2–3, mérsékelt 4–5 és súlyos 6 vagy több kritérium esetén.

DSM-5 = Mentális betegségek diagnosztikai és statisztikai kézikönyve, 5. kiadás

remissziója következhet be, sőt a korai cirrhosis progressziója is lassulhat, míg a továbbívásra a dekompenzáció és a májelégtelenség a végkifejlet [5, 6].

Korábbi közleményünkben [10] részletesen tárgyaltuk az alkoholos májbetegségeket, majd a genetikai-epigenetikai vonatkozásokról és az absztinenciáról írtunk [11]; az utóbbival *Hagymási* közleménye is részletesen foglalkozott [12]. Jelen munkánk az alkoholhasználati zavar diagnosztikájáról és terápiájáról, továbbá az alkoholos májbetegség patogeneziséről és klinikumáról ad áttekintést, különös tekintettel a potenciális új kezelésmódokra és a multidiszciplináris integrált ellátásra, valamint az érvényes nemzetközi ajánlásokra.

Az alkoholos májbetegségben szenvedő egyén általában egyidejűleg két kórkép miatt szorul ellátásra: *egyrészt az alkoholhasználati zavar, másrészt a májkárosodás* miatt. A következőkben ennek megfelelően tárgyaljuk a két problémakört.

Az alkoholhasználati zavar diagnosztikája

A túlzott alkoholfogyasztás *korai* felismerése alapvető fontosságú, még a kialakult májbetegséget, illetve az alkohol okozta egyéb súlyos következményeket megelő-

zően [13, 14]. E téren kulcsszerepe van a gondos *kórelőzmény*-felvételnek, beleértve a családtagoktól felvett heteroanamnézist is. A diagnózist nehezíti, hogy az alkohol okozta ártalmak sokáig tünetmentesek lehetnek, másrészt a beteg – a stigmatizációtól való félelem miatt – tagadhatja a panaszokat.

Az alkoholhasználati zavar irányában végzett vizsgálat kiindulópontjának javasolt kérdés: „Az utolsó évben hányszor fogyasztott egy nap (nő) 4 vagy (férfi) 5 italt?” [15]. Ha ez legalább egyszer előfordult, az *Alcohol Use Disorder Identification Test* (AUDIT) elvégzése indokolt. Ez utóbbi az Egészségügyi Világszervezet „arany standard” kérdőíve, és 10 kérdésből áll: az 1–3. az alkoholfogyasztásra, a 4–6. az alkoholfüggőségre, a 7–10. az alkohollal kapcsolatos egyéb problémákra vonatkozik [16] (2. táblázat).

Fontos szempont tisztázni a *pszichiátriai komorbiditások* (szorongás, depresszió, egyéb drogfüggőség) jelenlétét is. Ezek gyakran társulnak alkoholhasználati zavarral, és befolyásolhatják az absztinenciát, kiküszöbölésük viszont segítheti annak tartós fenntartását, javítva a hosszú távú prognózist. A dohányzás is növelheti az alkoholhasználati zavar súlyosságát [10, 11].

Az alkoholhasználati zavar diagnózisának megerősítésében fontos szerepet játszanak az *alkoholfogyasztás biomarkerei*, ezek indirekt és direkt mutatók.

Az *indirekt* mutatók közül a szérumb-GGT és a GOT/GPT hányados (>1,5) a májbetegséget (is) jelzi. A macrocytosis (MCV>100 fl), valamint a szénhidrát-deficiens transzferrinszint csökkenése is az alkoholhatásra utal, ez utóbbi értéke 2 héten át napi 50 g alkohol fogyasztása után csökken, absztinenciára 2–3 hét alatt normalizálódik. A szénhidrát-deficiens transzferrin + GGT együttes emelkedése 80–90%-os specificitással jelzi az *alkoholos etiológiát* [5, 6].

A *direkt markerek* az alkohol metabolizmusa kapcsán keletkező metabolitok, mint a vérben, vizeletben és a hajban kimutatható etil-glükuronid és etil-szulfát, valamint a foszfátidil-etanol. Ezek segítséget jelentenek nemcsak az alkoholhasználati zavar diagnózisának megállapításában, hanem a kezelés hatásának követésében is. Az *etil-glükuronid* vizeletből és hajszálból történő kimutatása értékes a gyakorlat számára: a vizeletben az alkoholfogyasztást követően 3–4 napig (80 óráig), hajszálban egy hónapig detektálható. Az *etil-szulfát és a foszfátidil-etanol* hasonlóan jó alkoholmarker, több hétre visszamenőleg jelezhetik az abúzust. Az *alkohol* a vérben, illetve a kilégzett levegőben 4–12 órás „ablakperiódusban” mutatható ki [5, 6].

Az említett próbák az alkoholhasználati zavar diagnosztikáján kívül a *májtranszplantációval* kapcsolatos absztinenciamonitorozásban is szerepet kapnak. Alkalmazásukat mindig a beteggel történt előzetes megbeszélés, informált beleegyezés alapján javasolják [5]. Az *alkoholos hepatitis* biomarkereit külön tárgyaljuk (lásd később).

2. táblázat | AUDIT-10 (Alcohol Use Disorders Identification Test) kérdőív [16]

0 pont	1 pont	2 pont	3 pont	4 pont
Milyen gyakran fogyaszt alkoholos italt?				
Soha	Havonta	Havonta 2–4-szer	Hetente 2–3-szor	Hetente 4 v. többször
Hány alkoholos italt fogyaszt egy nap?				
1–2	3–4	5–6	7–9	10 vagy több
Milyen gyakran fogyaszt egy alkalommal 6 vagy több alkoholos italt?				
Soha	Kevesebb mint havonta	Havonta	Hetente	Naponta vagy csaknem naponta
Az elmúlt évben milyen gyakran fordult elő, hogy nem tudta abbahagyni az ivást, ha elkezdte?				
Soha	Kevesebb mint havonta	Havonta	Hetente	Naponta vagy csaknem naponta
Az elmúlt évben milyen gyakran fordult elő, hogy ivás miatt nem tudta elvégezni a szokásos feladatát?				
Soha	Kevesebb mint havonta	Havonta	Hetente	Naponta vagy csaknem naponta
Az elmúlt évben milyen gyakran fordult elő, hogy reggel az első dolga az alkoholvás legyen?				
Soha	Kevesebb mint havonta	Havonta	Hetente	Naponta vagy csaknem naponta
Az elmúlt évben milyen gyakran fordult elő, hogy ivás után bűntudatot érzett?				
Soha	Kevesebb mint havonta	Havonta	Hetente	Naponta vagy csaknem naponta
Az elmúlt évben milyen gyakran fordult elő, hogy nem emlékezett az előző éjszakára az ivás miatt?				
Soha	Kevesebb mint havonta	Havonta	Hetente	Naponta vagy csaknem naponta
Szenvedett-e sérülést ön vagy más az ön alkoholfogyasztása miatt?				
Nem	Igen, de nem az elmúlt évben		Igen, az elmúlt évben	
Aggódott-e valaki a környezetében (rokon, barát vagy orvos) az alkoholfogyasztása miatt, vagy tanácsolták-e a leszokást?				
Nem	Igen, de nem az elmúlt évben		Igen, az elmúlt évben	

Értékelés:

1–7 pont az alkoholhasználati zavar kis kockázatát jelzi, 8–14 pont veszélyes *vagy ártalmas ivásra* utal, 15–20 vagy több pont esetén nagy az *alkoholfüggőség* valószínűsége (mérsékelt-súlyos alkoholhasználati zavar.)

Alkoholhasználati zavar irányában történő *populációszűrést* javasolnak az alapellátásban, a sürgősségi osztályokon, a gasztroenterológiai-hepatológiai szakrendeléseken jelentkezők esetén, illetve a várandósok gondozásakor [5]. *Mohos és mtsai* hazai családorvosok életmódjának vizsgálata során az alkoholfogyasztást illetően az orvosok között kedvezőtlenebb adatokat regisztráltak, mint az általános népességben [17].

Az alkoholhasználati zavar kezelése

Az alkoholos májbetegség hosszú távú prognózisa a tartós *absztinencia* függvénye, ez aláhúzza az alkoholhasználati zavar kezelésének elsődlegességét. Erre a pszichológiai és a farmakoterápiás eljárások kombinálása a legmegfelelőbb [5, 13, 14, 18].

Pszichológiai módszerek

Az *absztinencia fenntartásában, a relapsus megelőzésében a rövid motivációs interjú és a kognitív magatartás-terápia* hasznát számos vizsgálat igazolta, de fontos az *önkéntes* (Anonim Alkoholisták) *csoportterápia* és a család-

támogatás is. Súlyos esetben az *intézeti rehabilitáció* jön szóba [5, 14].

A pszichológiai intervenciók típusai:

1) *Rövid interjú*: 5–10 perces beszélgetés, célja meg erősíteni a beteg motivációját az absztinenciára vagy az alkoholfogyasztás csökkentésére.

2) *Motivációt növelő terápia*: rövid egyéni ülések, tanácsadás (counseling) az ambivalencia leküzdésére, az alkoholfogyasztás káros hatásainak megismertetésével.

3) *Kognitív magatartás (viselkedés)-terápia*: heti egyszeri pszichoterápiás ülések, célja támogatni a hatékony stratégia kialakítását a sóvárgás leküzdésére.

4) *Kölcsönös segítő csoport* (Anonim Alkoholisták): az egyik legelfogadottabb módszer az alkoholproblémák kezelésére, személyre szabott, motiváló támogatást jelenthet [14].

Mindenesetre tudatosítani kell a betegben az alkohol okozta károsodás kockázatát. Az ún. *rövid intervenció 5A-modellje* szerinti teendők: *ask*: kérdezni a használatról; *advise*: tanácsolni a leszokást; *assist*: segíteni; *assess*: értékelni a hozzáállást; *arrange*: intézkedni és folyamatosan követni a kórlefolyást [19].

Az alkoholhasználati zavar farmakoterápiája

A *diszulfirám* (ALDH-inhibitor) alkoholfogyasztás esetén magas vér-acetaldehidszintet, kellemetlen panaszokat okoz, ami mintegy „véd” az ismételt abúzustól. Az acetaldehid hepatotoxikus, ezért cirrhosisban ellenjavallt, ahogy az opiátantagonista *naltrexon* is, bár az utóbbi enyhe májlaesio esetén adható [14]. Az *akamprozát* (a glutamátrendszer modulátora, N-metil-D-aszparát-receptor-antagonista) alkalmazható cirrhosisban is. A *nalfemen* (opioid modulátor) a „rohamivászat” (binge drinking) mérséklésére, *nem súlyos* májbetegségben „off-label” (indikáción túl) rendelhető, akárcsak a glutamátantagonista, antikonvulzív hatású *topimarát*, amely szintén redukálja a „nagyivást”. A *gabapentin* is része lehet az alkoholhasználati zavar farmakoterápiájának. A gamma-aminovajsav (GABA)-receptor-agonista *baklofén* hatásos a relapsus prevenciójára [5, 6, 14].

Az alkoholmegvonásos szindróma kezelése

A tünetegyüttes általában az utolsó ital fogyasztást követő 6–24 órán belül lép fel, nagyívó alkoholdependensekben tachycardia, hypertonia, tremor, delírium, hyperreflexia, fejfájás, nausea, hányás, kóma, szívmegeállás képében. A terápia arany standardját a *benzodiazepinek* (diazepám, klordiazepoxid, lorazepám) jelentik, ám adásuk a hozzászokás kockázata miatt 10–14 napnál tovább nem javasolt. A *klometiazol* (a CYP450 2E1 inhibitora) az európai és a hazai gyakorlatban is ismert. Az alkoholmegvonásos szindróma kezelésére a *baklofén* is ajánlott [5, 6, 10, 11, 14, 18, 20].

Stratégiák az alkoholfogyasztás társadalmi szintű csökkentésére

Ezeknek az intervencióknak a célja olyan szociális és fizikai környezetet teremteni, amely mérsékli a népesség alkoholfogyasztását, ezáltal csökkenti az alkohol okozta ártalmakat és az alkoholeredetű mortalitást. Idetartozik az alkoholos italok adójának emelése, a minimális ár meghatározása, az alkoholárúsító helyszínek sűrűségének és nyitvatartási idejének szabályozása, az illegális szeszfőzdék és árusítóhelyek felszámolása, a korhatár alattiak kiszolgálásának ellenőrzése, az ittas vezetéssel kapcsolatos zéró tolerancia és a fiatalokat célzó reklámok tilalma [21–24].

Az *alkoholos italok adója* nem új keletű: a sörfőzdeket már Kleopátra idején adóztatták, ez bevételt jelentett a Róma elleni háborúhoz, míg Angliában 1751-ben a gin adója váltott ki ellenállást [21]. Az egyesült államokbeli Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ (CDC) adata szerint az alkoholos italok adójának 10%-os emelését az alkoholfogyasztás 7%-os csökkenése kísérte [23]. A *minimális ár* emelése főként az alacsony jövedelmű populációt érinti, de ez itt jelentős alkoholfogyasztás-csökkenést is eredményezhet. A brit columbiai modell-

ben a minimális ár 10%-os emelése egy éven belül a cirrhosis okozta halálozás 32%-os csökkenéséhez vezetett [21]. A leghatásosabb stratégiának az adó, a minimális ár szabályozása és a reklámtilalom kombinációja tekinthető [5, 24].

Fontos lenne az *alapellátásban vagy hepatológiai szakrendelésen megjelenők* – és a *várandósok* – szűrése kapcsán felismert, alkoholhasználati zavarban szenvedő betegek számára rövid intervenciós interjú felajánlása, súlyos esetekben pedig segítségnyújtás pszichológus-addiktológus eléréséhez [5, 21–24].

Az alkoholos májbetegség patofiziológiája

Az alkohol májra gyakorolt toxikus hatása komplex és multifaktoriális [10, 11, 13, 14, 18, 25]. Az etanolból a gastrointestinalis traktusból való felszívódását követően a májban az alkohol-dehidrogenáz (ADH) és az aldehid-dehidrogenáz (ALDH) oxidatív metabolizmusa révén acetaldehid, végül acetát képződik. Mivel 40–60 g alkohol fogyasztását követően az ADH és ALD enzimek kapacitása telítődik, aktiválódik az alternatív út, a mikroszomális CYP450 EI rendszer, ami az *acetaldehid* mellett nagy mennyiségű *reaktívoxigén-gyök* képződéséhez is vezet. Az alkoholoxidáció harmadik vonala a peroxisomális *kataláz*, amely a hidrogén-peroxid (H₂O₂) képződését katalizálja.

Az alkohol és metabolitjai által indukált oxidatív stressz következtében a membránok lipidperoxidációja, az intracellularis antioxidáns kapacitás csökkenése, a mitokondriumok energiavesztése, a zsírsavak β -oxidációjának károsodása, a keringő szabad zsírsavak szintjének növekedése észlelhető, a zsírszövetben inzulinrezisztencia alakul ki, a hepatocytákban trigliceridek felhalmozódása következik be, *steatosis* keletkezik. Aktiválódnak az apoptózisutak. Az alkohol befolyásolja a farnezoid X-receptor (FXR) és a peroxiszómapiroliferátor-aktivált receptorok (PPAR) funkcióját is, valamint a vasforgalomban downregulálja a hepcidinexpressziót, növeli a vasraktárakat, ami tovább fokozza az oxidatív stresszt és a *metabolikus* zavart [25].

A *károsodott májsejtekből* felszabaduló molekulák (damage-associated molecular pattern, DAMP) (ATP, high mobility group box 1 – HMGB1, húgysav) a Kupfer-sejtek TLR4-receptorain keresztül aktiválják az inflammaszómát, és *gyulladásos* kaszkádot indítanak el. A *kemokinek hatására* keringő és csontvelői eredetű monocyták, makrofágok, neutrophil sejtek vándorolnak a májba, aktiválódnak, és a proinflammatorikus citokinek (tumornekrózis-faktor [TNF], interleukin-1 [IL1], IL6, IL17) révén hepatitist okoznak. Újabban alkoholos hepatitisben is előtérbe került az *extracellularis vesiculumok* szerepe, amelyek a sérült hepatocytákból felszabadulva aktiválják a makrofágokat, és fokozzák a gyulladásos citokinek képződését, ugyanakkor interakciót létesítenek az endothel- és a hepaticus stellatumsejtek, valamint a lymphocyták között. Prognosztikai jelentőségükre utalt,

hogy magas vérszintjük alkoholos hepatitisben rossz kiemenettel járt, másrészt ha májspecifikusak, diagnosztikus markerként is szolgálhatnak [25].

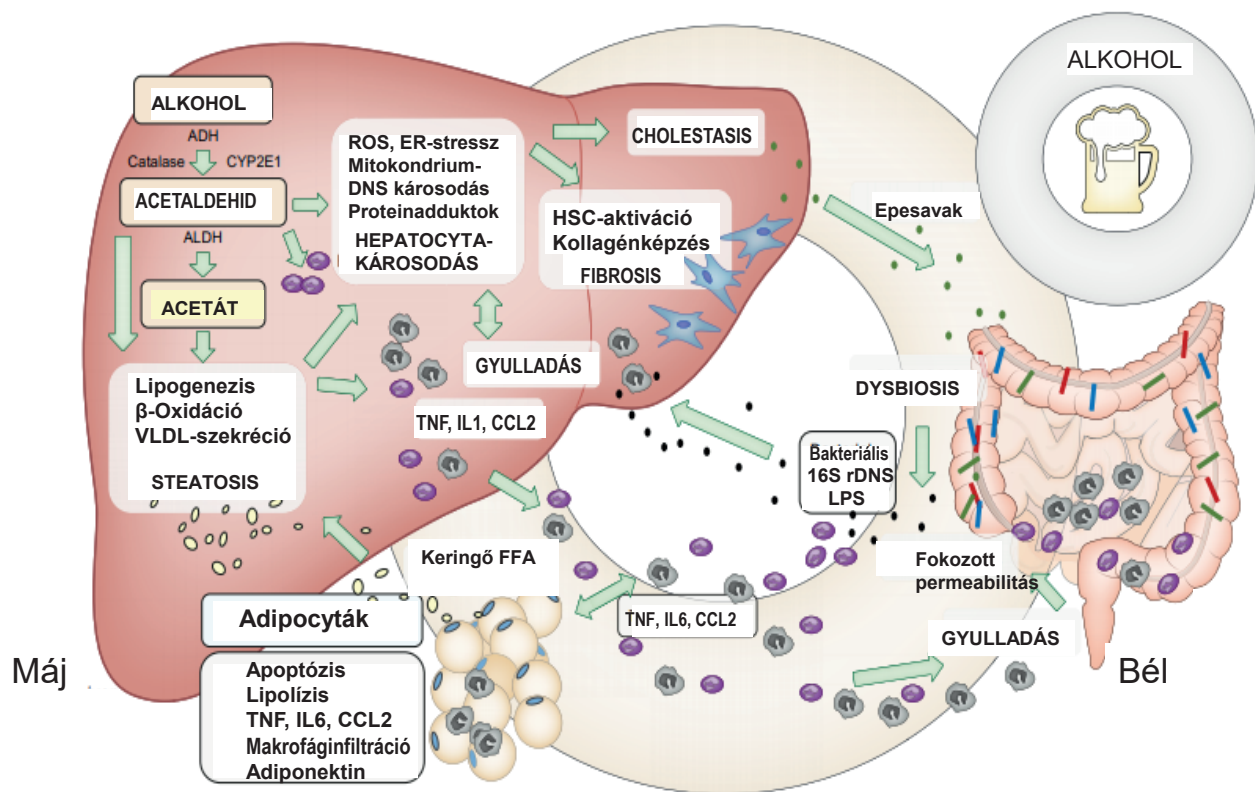
Az alkohol által kiváltott gyulladásban a sérült májsejtekből származó *neoantigének* által kiváltott adaptív (autoagresszív) immunválasznak is szerepe van. Különösen súlyos alkoholos hepatitisben és cirrhotikus betegekben jellemző a *szisztémás gyulladásos válasz szindróma* (SIRS) kialakulása [18, 25].

Az alkoholos hepatitis patogenenezisében a *máj-bél-tengely* is kulcsfontosságú [13, 14, 18, 25]. Az alkohol a béltraktusba jutva károsítja az epithelialis barriert: a „tight junction” struktúrák sérülését, a bélfal-permeabilitás fokozódását okozza. Ez az intestinális mikrobáknak a transzlokációjához vezet, a portarendszeren át endotoxinok, lipopoliszaccharidok és más, ún. patogénnel társult molekulák (pathogen-associated molecular pattern – PAMP) nagy mennyiségben a májba jutnak. Ezek a 'toll-like' receptorok (TLR) aktivációja révén fokozzák a már említett kemokinek és citokinek felszabadulását és a gyulladást. Megváltozik a bélflóra összetétele, *dysbiosis* alakul ki: csökken a rövid láncú zsírsavakat képző *Lachnospiraceae* és *Ruminococaceae*, és megnő a *Streptococcus*,

a *Bifidobacterium*, az *Enterococcus*, a *Fusobacterium* és a *Veillonella* túlsúlya [18, 25].

Csak újabban tisztázódott, hogy a *fungális mikrobiom* (!) is megváltozik alkohol hatására, például *Candida*-túlsúlyt igazoltak alkoholhasználati zavarban szenvedő betegen hepatitis nélkül is. Alkoholos hepatitisben magas titerben mutattak ki anti-*Saccharomyces cerevisiae*-antitesteket, lehetségesnek tartva az összefüggést a *mikrobiom* és a betegség súlyossága között. Ugyanakkor, az intestinális *viromban* is észleltek változásokat: míg a baktériumok esetén csökkent a diverzitás, a vírusok diverzitása megnövekedett. Alkoholos májbetegségben *Escherichia*, *Enterobacteriaceae* és *Enterococcus* fajok, valamint a *Parvoviridae* és *Herpesviridae* emlősvírusok dominanciáját is leírták [18].

A krónikus májsejtkárosodás és az endotoxinaemia kapcsán kialakuló *tartós antigénstimuláció* modulálja az interferon (IFN)-jelátvitelt, ami IL10-túlsúlyhoz és mind a természetes (innate), mind a szerzett (adaptív) immunválasz downregulációjához vezet. Csökken a monocyták, neutrophilek fagocitálóképessége, ugyanakkor effektor-T-sejt-diszfunkció is kialakul. Ily módon súlyos alkoholos májbetegségben, főleg cirrhotisban, a *fokozott*



1. ábra

Az alkoholos májbetegség patogenézise: a különböző stádiumok (steatosis, hepatitis, fibrosis) kialakulásában szerepet játszó tényezők. Az alkohol oxidatív anyagcseréje során képződő toxikus metabolitok a hepatocytákban károsítják a mitokondriumokat, a DNS-t és a proteineket, érintik a lipogenezist, és steatosist, apoptózist, proinflammatorikus citokinek felszabadulását, valamint cholestasist okoznak. A béltraktusra kifejtett hatás a bél-permeabilitás megnövekedéséhez, endotoxinaemiához, a gyulladás fokozódásához vezet. Mindez hepaticus csillagsejt-aktivációt és fibrosist okoz

ADH = alkohol-dehidrogenáz; ALDH = aldehyd-dehidrogenáz; CCL = kemokinligand; DNS = dezoxiribonukleinsav; ER = endoplasmás reticulum; FFA = szabad zsírsav; HSC = hepatic stellatumsejt; IL = interleukin; LPS = lipopoliszaccharid; rDNS = riboszomális DNS; ROS = reaktívoxigén-gyök; TNF = tumor nekrosis-faktor; VLDL = nagyon kis sűrűségű lipoprotein

gyulladásos válasz mellett az infekcióval szemben elégtelen védelem jellemző [18, 21, 26].

A sinusoidokban a gyulladásos sejtek aktiválják a hepaticus csillagsejteket és myofibroblastokat: a kollagén, a proteoglikánok és a glükózaminok felhalmozódása, fibrosis keletkezik, amely végül cirrhosisba progrediálhat. A cirrhosis a necroinflammatio által indukált fokozott fibrogenézis és csökkent fibrolízis következménye a májszerkezet disztorziójával, a parenchyma progresszív funkciókárosodásával. A szöveti inhibitorok miatt az extracelluláris mátrixot degradáló enzimek (mátrix-metalloproteinázok) downregulációja is jelentős.

Az alkoholos májbetegség patogenezisét és a sejtek közötti interakciókat az 1. és 2. ábra szemlélteti [18].

Az alkoholos májbetegség kockázati tényezői

Az a tény, hogy az ártalmas alkoholfogyasztás csak az esetek 35%-ában vezet alkoholos hepatitishez és 10–20%-ban cirrhosishoz, jelzi, hogy a kedvezőtlen kimene-

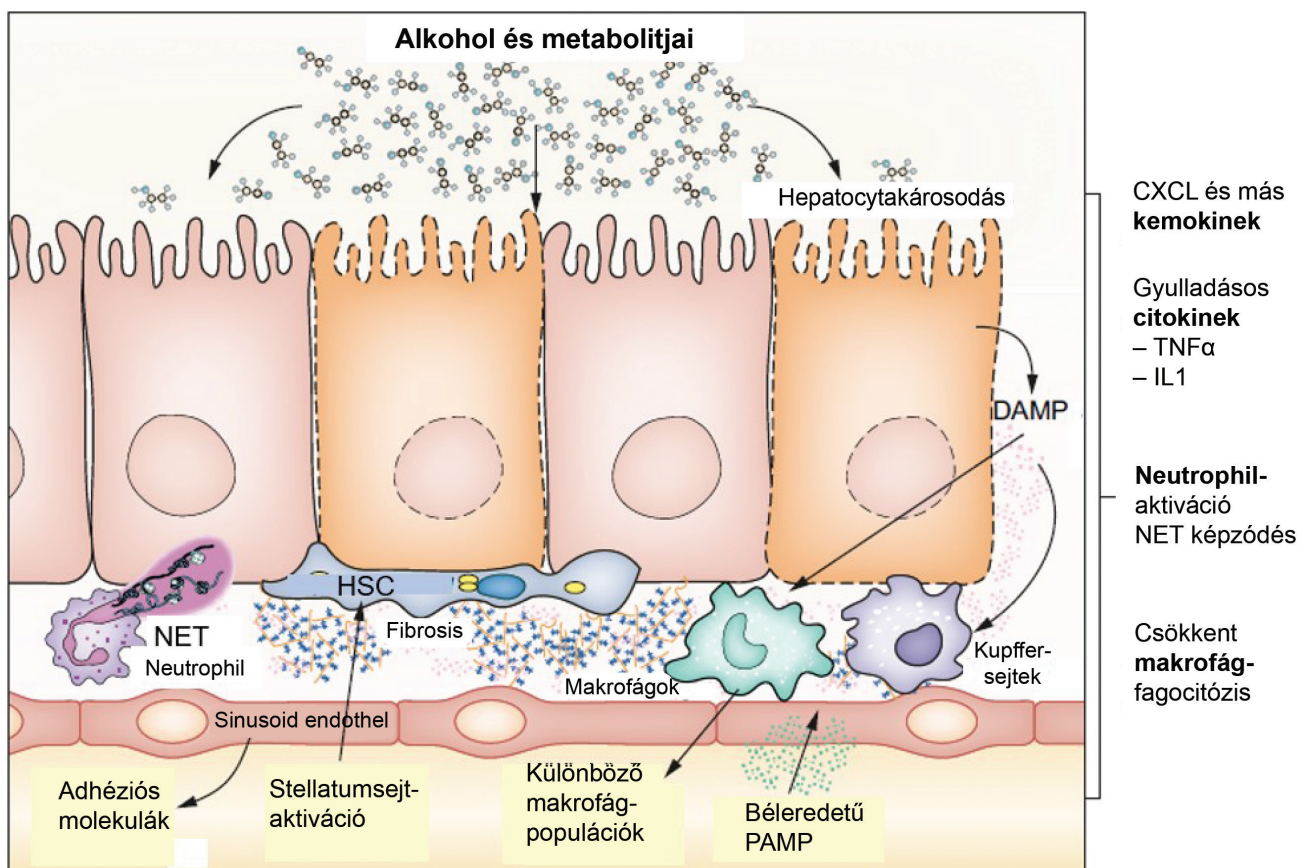
telben az alkoholon kívül az együtt előforduló kockázati tényezőknek is meghatározó szerepük van. Ezek genetikai, hormonális és környezeti faktorok.

Genetikai tényezők

Alkoholos májbetegségben az örökletes hatások szerepére utaltak a korai ikervizsgálatok, amelyekben alkoholos cirrhosisos férfi ikerpárok esetén a cirrhosis konkordanciája 3-szoros volt a monoizigótákban a kétpetűjű ikrekhez képest [27].

A neurotranszmisszióban jelentős GABA-receptort és az alkoholt metabolizáló enzimeket (ADH, ALDH) kódoló gének egyes variánsai az alkoholizmusra való fogékonyságot determinálják, a gyulladásos mediátorokat, az oxidatív stresszt szabályozó és a lipidanyagcserében szerepet játszó gének polimorfizmusai az alkoholos májkárosodás súlyosságát határozzák meg [11, 18, 28, 29].

A teljesgenom-társulási vizsgálatok (genom-wide association studies – GWAS) az utolsó évtizedben három olyan enzim egy nukleotidot érintő polimorfizmusát (SNP)



2. ábra

A sejtek közötti interakciók alkoholos hepatitisben [18]. Az alkohol és metabolitjai által sérült hepatocytákból származó, károsodással társult molekulák (DAMP) citokinek és kemokinek felszabadulását váltják ki, ezek a neutrophil leukocytáknak és monocytáknak a csontvelőből a májba vándorlását okozzák. A további citokinek képzés fokozásában a bélflórából származó patogénekkel társult molekulák (PAMP) is részt vesznek. A májban a neutrophil leukocyták és a makrofágok elvesztik fagocitálóképességüket, míg a HSC-k aktiválása fibrosishoz vezet

CXCL = CXC-típusú kemokinligand; DAMP = károsodással társult molekuláris mintázat; HSC = hepaticus stellatumsejt; IL = interleukin; NET = neutrophil extracellularis csapda; PAMP = patogénnel társult molekuláris mintázat; TNF = tumornekrózis-faktor

igazolták, amelyek közvetlen kapcsolatban vannak az alkoholos májkárosodással.

- A *patatin-like phospholipase domain-containing protein 3* (PNPLA3-) gén rs738409 C>G variánsa a trigliceridek csökkent hidrolízisével, a lipoproteinek májból történő csökkent szekréciójával és a májban retinol-retenciával jár. Megnö a nem alkoholos steatohepatitisre (NASH) és az alkoholos hepatitisre való fogékonyság, amit fokozott steatosis és gyors fibrosisprogresszió kísér. A PNPLA3-gén rs738409:G homozigóta fokozott halálozással társul alkoholos májkárosodásban, a G-allélt hordozó alkoholistákban megnő a cirrhosis és a HCC kockázata [11, 18, 28, 29].
- A *transzmembrane 6 superfamily member 2* (TM6SF2-) gén a *very-low-density lipoprotein* (VLDL) transzportját szabályozza. Ennek az E167K (rs58542926)-variánsa esetén károsodik a májból a VLDL-szekréció, ami alacsony VLDL-szinthez és fokozott steatosishoz vezet NASH-ben és alkoholos hepatitisben is, de védő hatású a *cardiovascularis betegséggel* szemben [11, 18, 28, 29].
- A *membrane-bound O-acyltransferase domain-containing 7* (MBOAT7-) gén rs641738-variánsa esetén csökkent a lizofoszfatidil-inozitol-aciltraszferáz-aktivitás, ami növeli az arachidonsav elérhetőségét és a prosztaglandinképzést, gyulladást, fokozott IL6-, IL1 β - és TNF α -szintet okoz, és steatohepatitisre hajlamosít [11, 18, 28, 29].
- A *17 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz-B13* (HSD17B13-) gén lipidcseppekkel társult retinol-dehidrogenáz aktivitású enzimet kódol. A gén két „loss of function” (funkcióvesztéses) variánsa (rs72613567 T:A és az rs6834319) csökkent funkciójú enzimprotein-képződéssel jár, és védő hatású az alkoholos hepatitiszrel szemben [11, 18, 29].

A fent említetteken kívül még számos génpolimorfizmus hajlamosító szerepét is felvetették alkoholos májbetegségben, például a *szuperoxid SOD2* A12V rs4880, a *TNF* (G238) rs361525, a *heterogén nukleáris ribonukleoprotein U-szerű-1* (HNRNPUL1) rs150523, a *mitokondriális amidoximredukáló komponens-1* (MARCI) rs2642438 és a *Fas-társult faktorcsalád 2. tagja* (FAF2) rs374702773 génvariánsok esetén [18, 28, 29].

A család- és ikertanulmányok alapján az alkohol okozta betegségek 50%-ban örökletesek, a GWAS szerint poligénes, komplex kórképeknek tekinthetők [28, 29].

Környezeti tényezők

- Az alkohol toxicitása dóziszfüggő: több éven át nőkben több mint napi 20 g, férfiakban több mint napi 30 g alkoholfogyasztás esetén már számolni lehet májkárosodással [5, 6, 25]. A nem alkoholos zsírmájbetegség (NAFLD) definíciójában is ez az alkoholmennyiség szerepel mint a diagnózist kizáró tényező [30]. Az ivásminták szerepét vitatják, ma úgy tartják, hogy a mindennapi alkoholfogyasztás jár súlyosabb követke-

ményekkel, mások ezt a „rohamivásra” tartják jellemzőnek [5, 25].

- Nőkben 3-szor nagyobb az alkoholtoxicitás kockázata, mint férfiakban. A női nem fokozott érzékenysége hormonális (ösztrogén-) hatással, fokozott bélpermeabilitással és gyulladással, az alkoholmetabolizáló enzimek eltérő expressziójával (csökkent ALDH-aktivitással), valamint a nagyobb testzsírtömeg és kisebb víztér miatti nagyobb szöveti alkoholkoncentrációval kapcsolatos [11, 18]. Nőkben napi 1 ital is növeli a májkárosodás és az emlőrák(!) kockázatát, 5 ital férfiakban 4-szeres, nőkben 12-szeres cirrhosisrizikót jelent [31]. Az alkoholfogyasztás 260-szorosan növeli a májeredetű, 3,2-szeresen a cardiovascularis és 5,1-szeresen a daganatmortalitás kockázatát [4]. A már említettek szerint a napi 20–30 g alkohol fogyasztása megengedhető, de cirrhosis, várandósság és komorbiditások (vírushepatitis, HIV, NAFLD, obesitas, metabolikus szindróma, diabetes, haemochromatosis) esetén abszolút alkoholtilalom szükséges [5].
- A nagyívokban gyakran előforduló *protein-kalória malnutritio* és *sarcopenia*, valamint a *vitaminhiány* is fontos tényezői a májkárosodás kimenetelének. A 21,5 kcal/kg alatti napi kalóriabevitel többszörösre növeli az 1 és 6 hónapos mortalitást alkoholos cirrhosisban [5, 6].
- Az *obesitással* járó lipotoxicitás szinergista az alkohol károsító hatásával. Az oxidatív stressz, a gyulladás és az immundiszfunkció következtében az elhízott nagyívokban 2-szeres a cirrhosisincidencia, és kontrollálatlan *diabetes* és *NAFLD* esetén is hasonló fokú kockázatnövekedéssel lehet számolni [5, 6, 24].
- A *vírushepatitis* (HBV, HCV) gyorsítja a progressziót alkoholos májbetegségben, napi 50 g alkoholfogyasztás HCV-fertőzésben súlyosbítja a fibrosist. Alkoholistákban lényegesen gyakrabban észlelték a HCV-infekció előfordulását, másrészt HCV-betegek 61%-ában fordult elő túlzott alkoholfogyasztás [32].
- *Dohányzás*: napi egy doboz cigaretta 3-szorosára növeli a HCC- és a tüdőrák-incidenciát alkoholistákban a nem dohányzókhöz képest [33], míg napi 4 csésze kávé 38%-kal csökkenti a cirrhosiskockázatot [34].

Epidemiológia

Az alkohol okozta morbiditás és mortalitás jelentős földrajzi változatosságot mutat, a háttérben a környezeti és a genetikai tényezők szerepével, de szoros összefüggés van az egy főre jutó alkoholfogyasztás és a cirrhosis okozta halálozás között is. A világon a 15 év feletti populációban 2022-ben 5,9 liter, Európában 9,8 liter volt az egy főre jutó alkoholfogyasztás. Európában a népesség 15%-a (58 millió egyén) fogyaszt napi 20–40 g-nál több alkoholt [6]. Bár az alkoholfogyasztás nagyobb arányú a gazdag országokban, a mortalitás mégis nagyobb a szegény régiókban [35].

Az alkoholos májbetegség diagnosztikája

Az alkoholos májkárosodás gyanúja a klinikai tünetek vagy a laboratóriumi leletek alapján vetődhet fel. Az *anamnézis* lényeges az alkoholfogyasztás körülményeinek, az ital típusának, mennyiségének és az ivási szokásoknak a tisztázásához és a gyakran együtt előforduló pszichoszomatikus betegségeknek (szorongás, depresszió) vagy más addikcióknak a felderítéséhez. Nem lehet eléggé hangsúlyozni, hogy milyen fontos a *betegség korai, tünetmentes stádiumban való felismerése*.

Gyanút keltő a *több éven át napi 30–40 g feletti alkoholfogyasztás mellett észlelt májlaesio*, de első tünet lehet az alkohol okozta *extrahepaticus manifestáció* is, például polyneuropathia, cardiomyopathia. Az ártalmas alkoholfogyasztás korai jele a kétoldali parotisduzzanat és a malnutritio is, de erre utalhat, ha a májbetegségnek egyéb oka nem igazolható, és ha a tünetek javulnak alkoholmegvonásra.

Az alkoholos májbetegség olyan betegségspektrum, amely a steatosistól az alkoholos hepatitisen, fibrosison és cirrhosison át a HCC-ig terjed. Súlyos alkoholos hepatitis a kórfolyamat bármelyik stádiumában előfordulhat [5, 6, 14, 31].

A 3. ábra az alkoholos májbetegség fázisait és a progresszió kockázati tényezőit foglalja össze [14, 31].

Alkoholos steatosis

A zsírmáj az alkoholos májkárosodás leggyakoribb manifestációja. Nagyivókban két hét alatt kifejlődhet, de absztinenciára reverzibilis. A beteg sokszor tünet- és panaszmentes, hepatomegalia, enyhe GOT, GPT, jelentősebb GGT-emelkedés észlelhető. Továbbivókban és főleg *kevert (macro- és microvesicularis) steatosis* esetén megnő az alkoholos hepatitisbe és cirrhosisba való prog-

resszió kockázata. 15 év alatt az alkoholos steatosisos betegek 10%-ának lesz cirrhosisa [5].

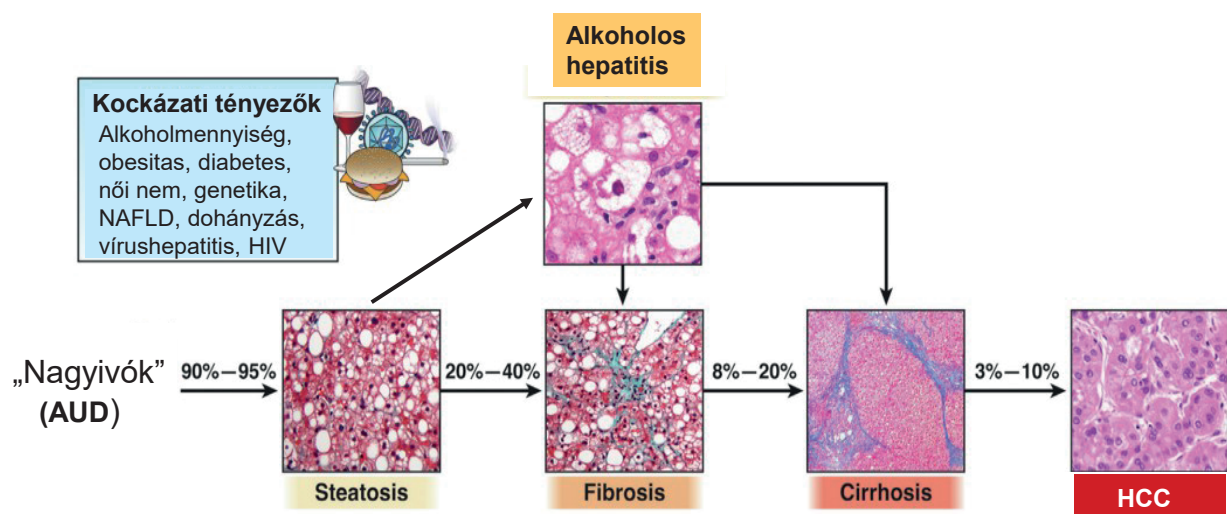
Steatosis esetén (ha az elzsírosodás >20–30%) a *hasi ultrahangvizsgálat* hiperreflektív, nagyobb májat mutat. A *transziens elasztográfiához* kapcsolt ultrahangnyelési mutató technikája (*controlled attenuation parameter – CAP*) a steatosis kvantitatív vizsgálatára alkalmas. A *protondenzitás-zsírfrakció MRI-n alapuló vizsgálata (MRI-PDFF)* adja a legpontosabb információt a máj zsírtartalmáról, ezt jelenleg döntően még csak a klinikai kutatásban alkalmazzák [36, 37].

A mérsékelt GOT- és a jelentősebb GGT-emelkedés mellett az alkoholtotoxicitás, a B₁₂-vitamin- és a folsavhiány jele a *macrocytosis* (>100 fl MCV). A bilirubin- és a protrombinérték általában normális. Szövettanilag macrovesicularis steatosis jellemző, biopszia nem szükséges a steatosis diagnózisához [5].

Alkoholos hepatitis

Az alkoholos hepatitis klinikai diagnózis: a legtöbbször *nagyivókban*, több mint 6 hónapon át tartó – nők >3 ital/nap (~40 g), férfiak >4 ital/nap (~60 g) – alkoholfogyasztás alatt akutan fellépő májgyulladás. Jellemzi a 8 hétnél nem régebben fennálló sárgaság és kevesebb mint 60 nap absztinencia az icterus jelentkezését megelőzően. A szérumbilirubin >3 mg% (>50 mmol/l), a GOT >50 <400 NE/l, a GOT/GPT hányados >1,5. Típusos tünet a tachycardia, az anorexia, a fogyás, de a betegek 20%-a tünetmentes is lehet [5, 6].

A *súlyos alkoholos hepatitis* életveszélyes állapot, icterusszal, lázzal, gyors progresszióval. Ascitesszel, hepatitis encephalopathiával, szisztémás gyulladásos válasszal, hepatorenalis szindrómával járhat, és májelégtelenség lehet a végkifejlet. Rövid távú (28 napos) mortalitása ma



3. ábra

Az alkoholos májbetegség lefolyása és a progresszió kockázati tényezői [14, 31]. Alkoholos hepatitis a betegség bármelyik stádiumában felléphet. Számos faktor és komorbiditás növeli a progresszió kockázatát

AUD = alkoholhasználati zavar; HCC = hepatocellularis carcinoma; HIV = humán immundeficiencia-vírus; NAFLD = nem alkoholos zsírmájbetegség

20%, korábban elérte a 25–50%-ot, a 90 napos halálozás 30% [18].

A súlyos esetek 20–25%-ában már előrehaladott *fibrosis* áll fenn, és hasonló gyakorisággal lehet jelen *fertőzés* (urininfekció, pneumonia, spontán bakteriális peritonitis) is. A betegek 50 év körüliek. Neutrophil leukocytosis (akár leukaemoid reakció) észlelhető, az INR >1,5, a MELD >32. Az emelkedett szérumkreatinin romló vese-funkcióra, akut vesekárosodásra, hepatorenalis szindrómára utalhat [5, 6].

A *májbiopszia* bizonytalan diagnózis, komorbiditás gyanúja esetén vagy súlyos alkoholos hepatitisben a kortikoszteroid-terápia indikálásához szükséges. Alacsony protrombinérték és thrombocytaszám esetén *transjugularis májbiopszia* végezhető.

Az *alkoholos steatohepatitis hisztológiai diagnózis*: macrovesicularis steatosis, polimorf magvú leukocytás infiltráció, cholestasis, ballonképződés, satellitosis (nekrotizált hepatocyták körül neutrophil leukocyták), Mallory-testek (alkoholos hialin), megamitokondriumok és pericellularis, perivenularis, portalis fibrosis észlelhető.

A 3. táblázat az alkoholos hepatitis súlyosságát és várható kimentelét jelző formulákat foglalja össze. Ezek az életkor, a vérkép, a máj- és vese-funkciós próbák, az albu-

3. táblázat | A súlyosságot és a prognózt jelző formulák alkoholos hepatitisben [6]

– <i>Maddrey Diszkriminációs Funkció</i> (mDF): (Súlyos AH≥32) (protrombin és szérumbilirubin alapján) 28 napos túlélés: ha mDF<32: 90%, ha ≥32: 35% AH-ban a rövid távú prognózt jelzi mDF≥32 esetén kortikoszteroid-kezelés indikált	
– <i>Model for End-Stage Liver Disease</i> (MELD) score (Súlyos AH>20) (életkor, szérumkreatinin, -bilirubin, INR, nátrium alapján) MELD>18 esetén a májtranszplantáció megfontolandó AH-ban a hosszú távú túlélésre ad támpontot	
– <i>Glasgow Alcoholos Hepatitis Score</i> (GAHS) (Súlyos AH>9) (életkor, leukocytaszám, CN, bilirubin, protrombin alapján) GAHS>9 esetén a 84 napos túlélés: 38%	
– <i>ABIC-score</i> : életkor, bilirubin, INR és kreatinin alapján (Súlyos AH >6,9) A 90 napos túlélést prognosztizálja	
– <i>Lille-modell</i> : 7 napos kortikoszteroid-kezelésre a szérumbilirubin-válasz alapján (0,0–1,0) (életkor, albumin, kreatinin, INR, bilirubin alapján és a 7. nap) Lille-score <0,45 = szteroidra reagáló, >0,45 = szteroidra nem reagáló AH	

SIRS (szisztémás gyulladásos válasz szindróma) jelenléte = rossz prognózis AH-ben

hőmérséklet: >38 °C vagy <36 °C, pulzus: >90/min, légzésszám: >20 vagy PCO₂: <32 Hgmm, leukocytaszám: >12 000 G/l vagy <4000 G/l

(Alkoholos hepatitisben 4 kritériumból ≥2 jelenléte esetén: 90 napos mortalitás 36%, SIRS nélkül: 14,9%)

AH = alkoholos hepatitis; INR = nemzetközi normalizált ráta; PCO₂ = szén-dioxid parciális nyomása

min- és protrombinértékek alapján számított indexek. A *súlyos alkoholos hepatitis kritériuma* (és egyben a kortikoszteroid-kezelés indikációja): ≥32 Maddrey Diszkriminációs Funkció, >20 MELD-score, >9 Glasgow-score és >8 ABIC-score. A *Lille-score* a betegség kortikoszteroid-kezelése során kap jelentőséget (lásd később) [5, 6].

Alkoholos hepatitisben a túlélés prognosztizálható az *Alkoholos Hepatitis Hisztológiai Score* alapján is (4. táblázat): 0–3 pont esetén 3%, 4–5 pont esetén 19% és 6–9 pont esetén 50% a 90 napon belüli mortalitás kockázata [38].

4. táblázat | Alkoholos Hepatitis Hisztológiai Score (AHHS) [38]

Pont	Kategóriák
Fibrosistádium:	
– Nincs vagy portalis fibrosis	0 Enyhe: 0–3 pont
– Kiterjedt fibrosis	+3 Mérsékelt: 4–5 pont
	Súlyos: 6–9 pont
Bilirubinostasis	
– Nincs	0
– Csak hepatocellularis	0
– Canalicularis vagy ductularis	+1
– Canalicularis vagy ductularis plusz hepatocellularis	+2
Polimorf magvú infiltráció	
– Enyhe fokú	+2
– Súlyos	0
Megamitokondriumok	
– Nincsenek	+2
– Észlelhetők	0
Súlyossági kategóriák	
Enyhe:	0–3 pont
Mérsékelt:	4–5 pont
Súlyos:	6–9 pont

A 90 napos mortalitás prediktorai:

- fibrosis: a kedvezőtlen prognózis, a progresszió prediktora;
- bilirubinostasis: kedvezőtlen prognózis (súlyos májkárosodást jelez);
- neutrophilinfiltáció: kedvező (a regenerációval kapcsolatos citokinek forrását jelenti);
- megamitokondriumok jelenléte: kedvező (koraibb betegségstádiumra utal)

Biomarkerek az alkoholos hepatitis diagnosztikájában

Molekuláris biomarkerek

- *Baktérium 16S riboszomális DNS (16S rDNS)*: mennyiségi valós idejű polimeráz-láncreakcióval mutatható ki, előre jelezheti a 7 napon belüli infekciót. Helyszíni (point-of-care) vizsgálatra alkalmas eszköz kifejlesztése folyamatban van [18].

- *Citokeratin-18*: strukturális citoplazma-protein, az apoptotikus sejtből szabadul fel és kerül a véráramba, magas szérumszintje megerősítheti az alkoholos hepatitisz diagnózisát [29].
- *Neutrophil-lymphocytá arány*: 5–8 közötti érték kedvező 90 napos túlélést jelezhet [18, 25].
- *A makrofágaktiváció markerei*: a szolúbilis CD163 és CD206, a HMGB1 és az oszteopontin szintje alkoholos hepatitisben korrelál a magas MELD-értékkel. A szolúbilis CD14 magas szintje a 90 napos mortalitás prediktora, az oszteopontin a szervi elégtelenség kifejlődését jelezheti [18].
- *A keringő mikro-RNS-ek és szfingolipid-tartalmú extracelluláris vesikulumok*, valamint az alkoholos hepatitisre specifikus mikro-RNS-szignatúra prediktív szerepét jelenleg vizsgálják [18].

Proteomikai biomarkerek tömegspektrográfia-alapú gépi tanulási modellben

Niu és mtsai szövettanilag igazolt alkoholos májbetegség és kontrollegyenek májbiopsziás mintáinak és vérplazmájának párhuzamos vizsgálatával (mintegy 5515 protein meghatározásával) olyan proteomikai biomarkerpaneleket alkottak meg, amelyek az ismert klinikai próbákkal összehangban érzékeny diagnosztikus és prognosztikus mutatóknak bizonyultak, és alkalmasak voltak a májbetegség kizárására [39]. Ezek a panelek a májban és a vérben a metabolikus funkciók alulszabályozását („downregulációját”), a fibrosissal társult jelátviteli utak és az immunválasz fokozódását is igazolták. Az eredmények megalapozhatják a jövőben a tömegspektrográfia-alapú proteomikai biomarkerek alapuló diagnosztikát.

Digitális markerek és távmonitorozás

A mesterséges intelligencia és a gépi tanulás révén az elektronikus egészségügyi adatbázisokból nyert, rendkívül nagy mennyiségű adat feldolgozása, valamint a beteg távoli monitorozása a jövőben az eddigieknél hatékonyabb, érzékenyebb diagnosztikai algoritmusok kifejlesztését teszi lehetővé. A klinikai döntés azonban továbbra is az orvos kezében marad. A telemonitoring által a biológiai adatok és a magatartásra vonatkozó információk valós időben történő megismerése segítheti például a dekompenzáció korai diagnózisát, tükrözheti a kezelésre bekövetkező javulást. A digitális technológiával folytatott magatartás-monitorozás jelezheti az alkoholbeteg „sóvárgását” vagy a relapsust [18].

Fibrosisdiagnosztika alkoholos hepatitisben

A betegség prognózisát a kórfolyamat során kialakuló fibrosis determinálja, ennek követésére a májbiopszia

mellett a nem invazív fibrosisdiagnosztika nyújt lehetőséget. Mindezt részletesen tárgyalta az Európai Májkutató Társaság (EASL) irányelve [36] és korábbi közleményünk is [37].

Biológiai fibrosismarkerek

- *Indirekt markerek*: GOT/GPT hányados, GOT/thrombocytá hányados (APRI-score).
A fibrosis-4 (FIB4)-score életkor, GOT, GPT és thrombocytá alapján, online kalkulátorral számítható, értékelése: az <1,3 kizárja, a >2,67 érték megerősíti az előrehaladott F3/F4 fibrosist. Egyszerűsége miatt első vonalbeli szűrővizsgálatra az alapellátásban is jól használható.
- *Direkt mutatók*: a fibrogenézisben, illetve fibrolízisben szereplő egyes komponensek kimutatásán alapulnak. Közöttük a legismertebb az ELF- (enhanced liver fibrosis, fokozott májfibrosis) teszt, amely a szérum-hialuronsav, a prokollagén-3 és a mátrix-metalloproteináz szöveti inhibitor-1 (TIMP1) alapján számított mutató, értékelése: <7,7 ELF kizárja, >9,8 megerősíti az F3/F4 stádiumú fibrosist [36, 37].

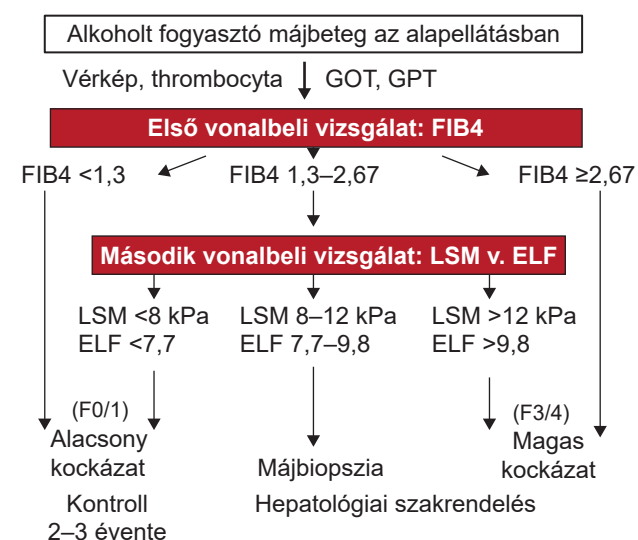
Fizikai eljárások

A májtömöttség mérésén (liver stiffness measurement – LSM) alapuló eljárások közül a vibrációkontrollált transziens elasztográfiát (FibroScan) és a vágóhullámú (shear wave) elasztográfiát egyre gyakrabban használják a klinikai gyakorlatban. A transziens elasztográfia értékelése: a <8 kPa LSM kizárja, a >12 kPa támogatja az F3/F4 fibrosist (lásd még az Alkoholos cirrhosis című fejezetben is).

Az LSM-érték alkoholos hepatitisben általában magasabb, mint vírushepatitisben, az eredményt az aktuális alkoholfogyasztás, az étkezés, a gyulladás (GOT >100 NE), a cholestasis és a májpangás is emeli. Alkoholos májbetegségben, ha a GOT-érték a normálisnak több mint 2-szerese, az elasztográfiás vizsgálat 1 hét absztinencia után megismétlendő. A fibrosisprogresszió vagy -regresszió megítélésére alkoholos hepatitisben a kontrollelasztográfia csak 6 hónap absztinenciát követően javasolt [5, 36, 37].

A 4. ábra az alkoholos májbeteg fibrosis irányában történő vizsgálati algoritmusát mutatja a FIB4, a transziens elasztográfia (FibroScan) és az ELF-teszt alapján.

Az MRI-n alapuló elasztográfia (MRE) érzékenyebb, pontosabb az F2-es fibrosisstádium megállapítására, mint a FibroScan, de F3/F4 esetén már nincs meg ez az előny. Az MRE az egész májtömeget vizsgálja. Korlátozott a hozzáférhetősége, még leginkább kutatási célokra használják [36, 37].



4. ábra A nem invazív fibrosisdiagnosztika alkoholos májbetegségben FIB4, TE (FibroScan) és ELF-teszt alapján

FIB4 = 4 tényezőn alapuló fibrosisindex (életkor, thrombocyta, GOT, GPT); ELF = fokozott májfibrosis; LSM = májtömögtésmérés; TE = tranziens elasztográfia

Az alkoholos hepatitis differenciáldiagnosztikája

Az elkülönítő kórimzésben a *szeepszis, az epeúti obstrukció, a cholangitis és a spontán bakteriális peritonitis* mellett a NASH jön szóba. A NASH hasonló klinikai képpel járhat, de kevésbé súlyos, mint az alkoholos hepatitis. A NASH-val szemben *alkoholra* utalhat a magas (>100 fl) MCV-érték, az >1,5 GOT/GPT arány, az alacsonyabb testtömegindex (BMI), a szövettanban a kifejezettebb fibrosis és a cholestasis, a hialinnekrózis és a portális gyulladás. Gondolni kell még *hepatitisvírusok* (HEV!) és *gyógyszerek* (paracetamol!) okozta májbetegségekre, *autoimmun hepatitisre* és *Wilson-kórra* is [5, 6].

Alkoholos cirrhosis

Az alkoholos cirrhotikus betegek 70%-át dekompenzált állapotban diagnosztizálják [14]. A kompenzált cirrhosis évekig tünetmentes maradhat, egyetlen panasz lehet a fáradtság, gyengeség. A progresszió során malnutritio, izomtömegvesztés (musculus temporalis atrophia!), sarcopenia (!) [40], parotismegnagyobbodás, gynaecomastia, csillagnavusok, tágult hasfali vénák, a bőrön suffusiók, perifériás neuropathia és fogyás jelentkezhet.

A cirrhosisdekompenzáció első jele rendszerint az ascites vagy a varixvérzés, ritkábban az icterus. Az előrehaladott kórfolyamatot *hepaticus encephalopathia*, *cardiomyopathia*, szisztémás hypotensio, tachycardia, *akut vesekárosodás, hepatorenalis szindróma*, pancreatitis, IgA-nephropathia, a kognitív funkciók zavara és végül demencia kísérheti.

Alkoholos cirrhosisban a thrombocytopenia (<100 000 G/l), az alacsony (<35 g/l) albumin- és protrombinérték (<30%) (INR>1,5) és a magas bilirubinszint a parenchymás dekompenzációt, illetve a portális hypertensiót jelzi.

Asciteses betegben súlyos szövődmény a *spontán bakteriális peritonitis* (az ascitesben >250 neutrophil granulocyt/mm³). *Biopszia* nem szükséges a cirrhosis diagnózisának felállításához, csak ha komorbiditás (például társuló vírushepatitis) gyanúja vetődik fel.

A *Child–Pugh*-cirrhosisstádium meghatározásához a bilirubin, az albumin, a protrombin, az ascites és a hepaticus encephalopathia jelenléte ad támpontot [5, 6].

Újabban a *kompenzált előrehaladott krónikus májbetegség* (*compensated advanced chronic liver disease, cACLD*) terminus a „korai cirrhosis” szinonimájaként használható, és ezt a Baveno VI. konszenzus *a klinikailag jelentős portális hypertensio* (>10 Hgmm) *kockázatának* kitett betegek számára javasolta [41]. Ez az elnevezés az előrehaladott *F≥3/4 fibrosis és a cirrhosis* spektrumát foglalja össze *tünetmentes betegekben*, és azt tükrözi, hogy a súlyos fibrosis és a cirrhosis egy folyamat, amelyben klinikailag nehéz az F3- és az F4-stádium elkülönítése.

A *cACLD* diagnosztikájában a tranziens elasztográfia kulcsszerepet kap: ha az LSM <10 kPa, a *cACLD kizárható*, a 10–15 kPa LSM-érték *gyanús cACLD-re*, míg a ≥15 kPa egyértelműen jelzi a diagnózist. Az elasztográfia fontos kiegészítő vizsgálat a dekompenzáció és a mortalitás kockázatának megítéléséhez a „korai cirrhotikus” betegekben [41].

Cirrhosisban a *nyelőcsővarix endoszkópos vizsgálata* a diagnózis idején a rutinyakorlat része. Tekintve, hogy a 150 000 G/l feletti thrombocytaszám és a tranziens elasztográfiával kimutatott <20 kPa LSM mellett *nem valószínű* (<5%) a varixvérzés kockázatával járó, *klinikailag jelentős portális hypertensio* (CSPH), ilyen esetekben a Baveno VI. szabály értelmében az endoszkópiától el lehet tekinteni [41, 42].

Az alkoholos májbetegség terápiája

A multidiszciplináris integrált ellátás modellje

Az alkoholos májbetegség gyógyításának *alapfeltétele az absztinencia*. Ugyanakkor az ilyen betegek többsége alkoholhasználati zavarban szenved: nem képes korlátozni az alkoholfogyasztást, sőt a tolerancia kifejlődése miatt egyre több italt kíván. Az alkoholos májbeteg esetén így – a már említettek szerint – *két kórkép* igényel terápiát: egyrészt az alkoholhasználati zavart, illetve az *alkoholfüggőséget*, másrészt a *májkárosodást* kell kezelni. Ezt szolgálná a *multidiszciplináris integrált ellátás modellje*, amelyben pszichológusok, addiktológusok és hepatológusok szoros kooperációja valósul meg. Ennek keretében az addikciós intervencióra (is) szoruló májbetegnek pszichológiai támogatásban is részesülhetnek a hepato-

lógiai ellátással együtt, lehetőleg annak helyszínén, egyidejűleg [5, 14, 19, 24–26]. Ezt a betegek is jobban elfogadják, mint felkeresni még egy külső konziliáriust. A pszichológus a májambulanciával együttműködve tanácsot kaphat a megfelelő farmakoterápia tervezéséhez, ő viszont támogatást tud nyújtani az alkoholhasználati zavarban szenvedő betegek alkoholológiai monitorozásához, segítve az absztinencia elérését. Ez az integrált ellátás hatékonynak bizonyult a gyakorlatban: ahol az addiktológusteam a transzplantációs csapat része volt, a műtétet követően nőtt az absztinencia időtartama, csökkent a relapsuskockázat és a mortalitás. Nagy előrelépést jelentene az alkoholos betegek ellátásában, ha a modellt sokkal szélesebb körben alkalmaznák a világon [5, 19, 24].

Az 5. ábra az alkoholos májbetegség multidiszciplináris integrált ellátásának összetevőit mutatja [24].

Az alkoholos steatosis kezelése

Az absztinencia mellett, ha szükséges, a táplálkozási és vitamindeficit (protein-kalória, B- és D-vitamin-hiány) rendezése elegendő lehet a néhány héten belüli teljes restitúcióhoz. Obesitasban testsúlycsökkentés (kalóriamegszorítás, több fizikai aktivitás) javasolt, illetve a diabetes kontrollja is figyelmet igényel. Egyéb farmakoterá-

pia nem szükséges. Hazánkban steatosisban kiterjedten használt a hepatoprotektív flavonoid *szilimarin*, a máriatövis (*Silybum marianum*) extraktuma [43].

Az alkoholos hepatitisz terápiaja

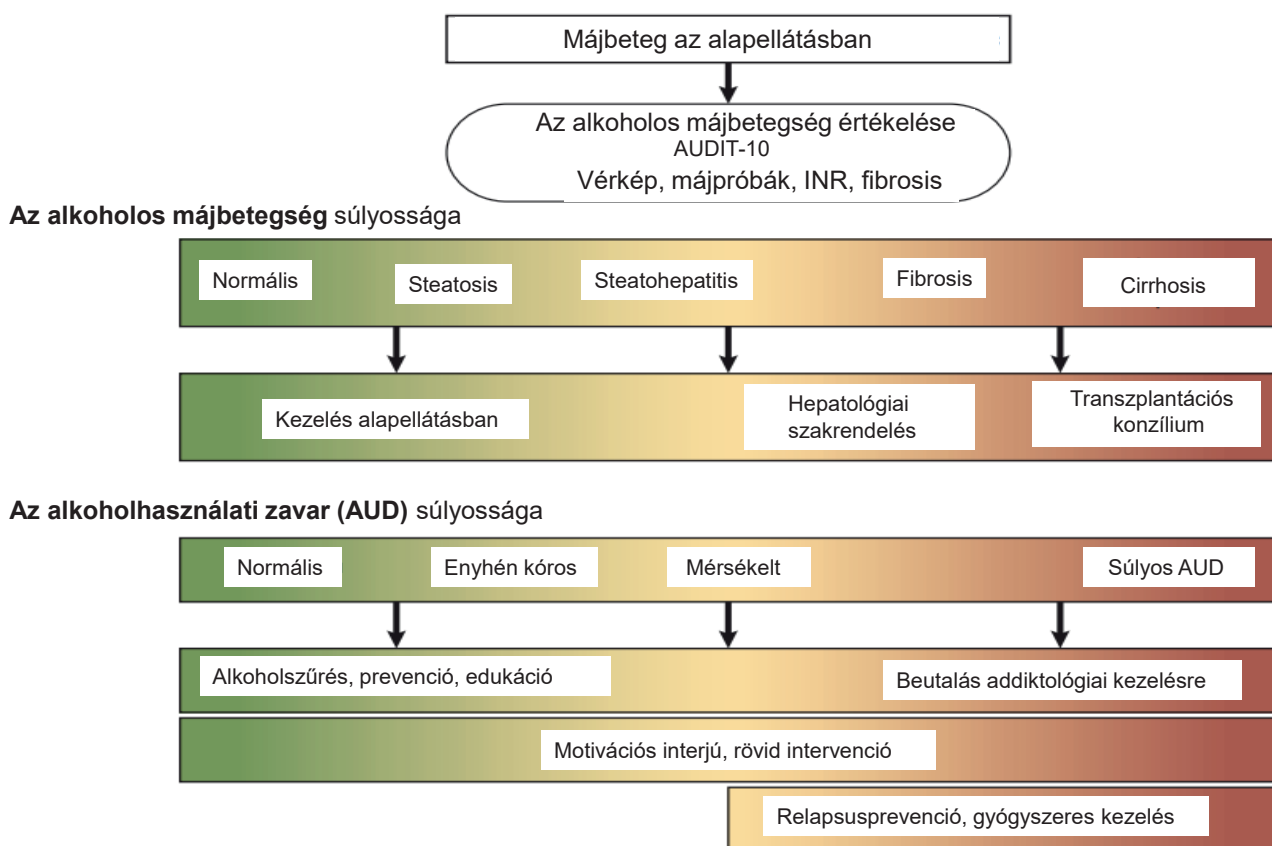
A betegségben gyakori és súlyos protein-kalória malnutritio miatt alapvető a „hiperalimentáció”: 1,2–1,5 g/kg/nap *protein* (~100 g/nap) és 35–40 kcal/kg (~3000 kcal/nap) kalória bevitele javasolt, enteralis táplálás formájában. A *parenteralis táplálás kerülendő a szepszisveszély miatt* [5, 6].

Nagy dózisban *B-vitaminok* (tiamin, B₆, B₁₂), *folsav*, *D-vitamin*- és *cinkpótlás*, valamint magnézium adása, illetve az alkoholos hepatitiszt kísérő hepatorenalis szindrómában volumenkorrekció és iv. *albumin* is szükséges, *súlyos esetekben intenzív terápiás osztályos kezelés indokolt* [5, 6].

1. Farmakoterápia

Cél a gyulladás és az oxidatív stressz csökkentése, az apoptózis és a fibrogenézis gátlása, a regeneráció javítása, a bél-máj-tengely normalizálása [18, 25, 44–46].

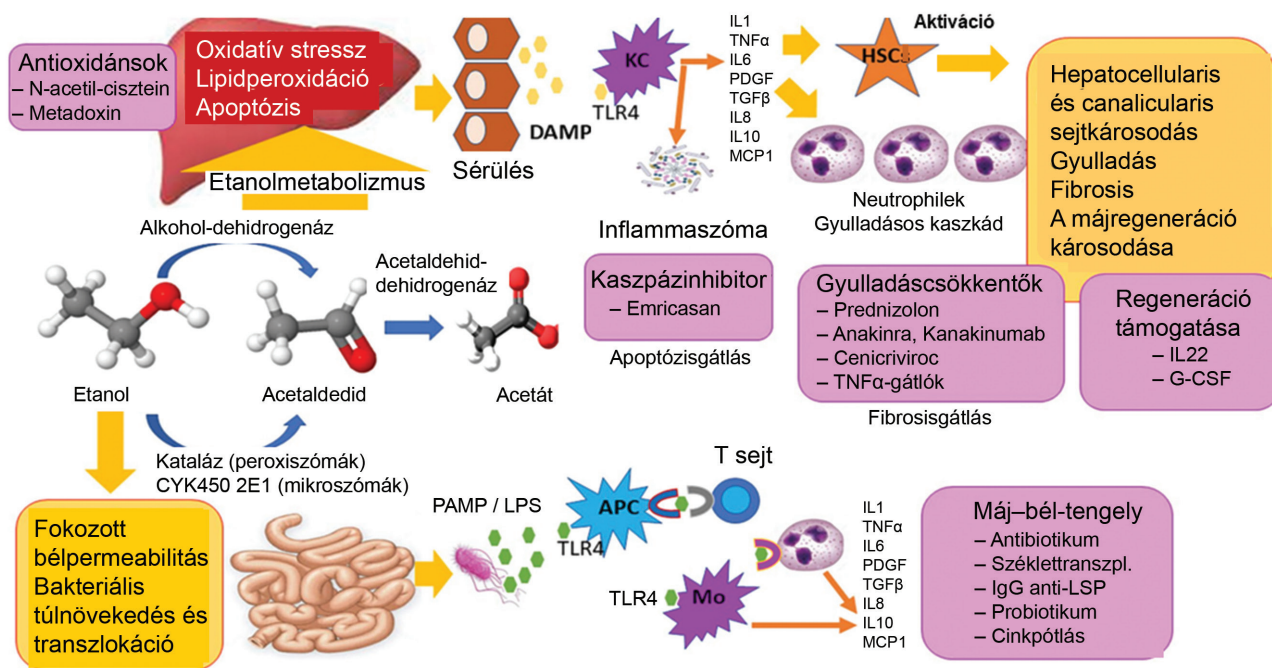
A 6. ábra a terápiás célpontokat és a potenciális kezelésmódokat foglalja össze alkoholos hepatitiszben [44].



5. ábra

Az alkoholhasználati zavarban és az alkoholos májbetegségben szenvedők multidiszciplináris integrált ellátásának modellje [24]

AUDIT = alkoholhasználati zavart azonosító teszt; INR = nemzetközi normalizált ráta



6. ábra Terápiás célpontok és potenciális farmakonok alkoholos hepatitisben [44]

APC = antigénprezentáló sejt; DAMP = károsodással társult molekuláris mintázat; FGF = fibroblast-növekedési faktor; G-CSF = granulocytakolónia-stimuláló faktor; HSC = hepatic stellatumsejt; IL = interleukin; KC = Kupffer-sejt; LPS = lipopoliszacharid; MCP1 = monocyta kemoattraktáns protein-1; Mo = monocyta; PAMP = patogénnel társult molekuláris mintázat; PDGF = trombocytaderetű növekedési faktor; TGF = transzformáló növekedési faktor; TLR = toll-szerű receptor; TNF = tumornekrózis-faktor

Gyulladásáskontroll

Kortikoszteroidok

A prednizolon alkalmazása a súlyos alkoholos hepatitis kezelésére 45 év óta ismert [46]. Ezen a téren több mint 20 klinikai vizsgálatról számoltak be, köztük placebo-kontrollos tanulmányokról is, általában ellentmondásos eredményekkel. Értékelésük azért nehéz, mert a korábbi klinikai vizsgálatok idején a súlyos alkoholos hepatitis korai mortalitása elérte az 50%-ot, ez mára 20%-ra csökkent [18]. A legnagyobb multicentrikus, kettős vak-, randomizált vizsgálat, a 'szteroidok vagy pentoxifillin alkoholos hepatitisben' (STOPAH-) tanulmány *post hoc* elemzése 1103 beteg adata alapján megerősítette, hogy a kortikoszteroid a betegségben javította a 28 napos túlélést (OR: 0,609) [47]. Mathurin és mtsai metaanalízise szerint 11 vizsgálatban 2111 súlyos alkoholos hepatitisben szenvedő betegben a szteroidkezelés a placebóval szemben 36%-kal csökkentette a 28 napos mortalitást (HR: 0,64) [48].

Súlyos alkoholos hepatitisben napi 40 mg prednizolon (vagy 32 mg metilprednizolon) 28 napig ajánlott, esetleg 5 napig 250 mg/kg/nap iv. N-acetil-ciszteinnel kombinálva [5, 6]. A szteroid csökkenti a proinflammatorikus citokinek termelését és a gyulladást, gátolja a fibrogenezist, stimulálja az albuminszintézist.

Ha 7 nap után nem csökken a bilirubinszint, a beteg szteroidra nem reagálónak tekintendő, és a kezelés abbahagyandó. A Lille-modell (életkor, protrombin, kreatinin és

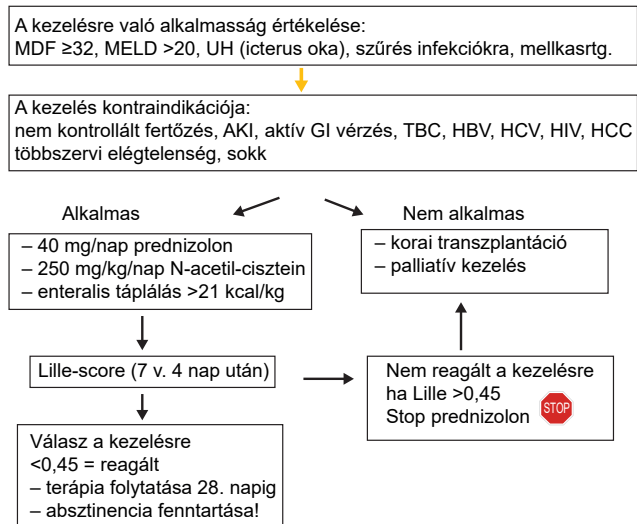
bilirubin) alapján 7 nap után >0,45 érték esetén a szteroid adását le kell állítani, erre az esetek 50%-ában lehet számítani. Újabban a szteroidra kapott választ már 4 nap után is értékelhetőnek tartják [13]. Louvet és mtsai szerint a MELD- és a Lille-modell kombinációja különösen hasznos prediktora a rövid távú prognózisnak [49].

A 7. ábra a súlyos alkoholos hepatitis kezelésének az AASLD szerinti algoritmusát mutatja [5].

Súlyos alkoholos hepatitisben 50–60%-ában a kortikoszteroid javíthatja a rövid távú túlélést. A korai mortalitás a hepatitis súlyosságától, míg a hosszú távú prognózis az absztinenciától függ.

A prednizolonkezelés megnöveli a *szeepszis* és különösen a *gombafertőzés* kockázatát, ez súlyos alkoholos hepatitisben 28 napon belül 20%-os incidenciával fordul elő. A már említettek szerint súlyos alkoholos májbetegségben jelentős fokú az adaptív immunhiány, fontos ezért a folyamatos *monitorozás fertőzés* irányában a szteroidadás előtt, alatta és azt követően egyaránt. A *C-reaktív protein* és a *prokalitonin* szérumszintje mellett a *keringő bakteriális 16S rDNS* előre jelezheti az infekciót, és preventív antibiotikus kezelést indikálhat. Súlyos esetekben előfordulhat *aspergillosis* és *Pneumocystis okozta pneumonia* is [10, 18].

Ellenjavallt a szteroidkezelés aktív HBV-infekció, tuberkulózis, szeepszis, gastrointestinalis vérzés, uroinfekció, nem kontrollált diabetes és súlyos akut vesekárosodás esetén. Antibiotikummal (például vankomicin + meropenem vagy piperacillin + tazobaktám) jól kontrollált fertőzés esetén a szteroid adható, akárcsak a gastrointestinalis vérzés sikeres ellátása után [5, 6].



7. ábra

A súlyos alkoholos hepatitis kortikoszteroid-terápiájának algoritmus [5]

AH = alkoholos hepatitis; AKI = akut vesekárosodás; APC = antigénprezentáló sejt; GI = gastrointestinalis; HBV = hepatitis B-vírus; HCC = hepatocellularis carcinom; HCV = hepatitis C-vírus; HIV = humán immundeficiencia-vírus; KC = Kupffer-sejt; MDF = Maddrey Diszkriminációs Funkció; MELD = a végstádiumú májbetegség modellje; Mo = monocyt; TBC = tuberkulózis; UH = ultrahang

A kortikoszteroidra nem válaszoló betegekben megfontolandó a *korai májtranszplantáció* indikálása [5, 6, 14, 24].

Citokinek, kemokinek elleni antitestek és a pentoxifillin

Alkoholos hepatitisben az inflammaszóma aktivációja fokozott IL1 β -képződéshez vezet, az ilyen betegek szérumban magas IL1 β -szintet igazoltak. A magas IL1 β -szint egérmodellben csökkenthető volt a kaszpázgén gátlásával, ami védett a steatosis, a gyulladás és a fibrosis ellen is [18]. Mindezek alapján vetődött fel a betegségben az anti-IL1-terápia célszerűsége.

- *Anakinra*: IL1R elleni monoklonális antitest, blokkolja az IL1-receptort, ezáltal gátolja az IL1 biológiai aktivitását. Alkoholos hepatitisben *anakinra* + *cink* + *pentoxifillin* kombinációban (vs. prednizolon) csökkent a 180 napos mortalitás [50].
- *Kanakinumab*: IL1 β elleni monoklonális antitest, közvetlenül célozza meg az IL1 β -molekulát, gátolja a gyulladást az IL6-jelátvitel útján. Elfogadott terápia autoinflammációs szindrómában, familiáris mediterrán lázban és Still-betegségben [18]. Biopsziával igazolt alkoholos hepatitisben a placeboval szemben javult a hisztológiai kép (58,3% vs. 41,71%) [51].
- *Cenicriviroc*: CCR2/5 kettős kemokinreceptor elleni monoklonális antitest. Alkoholos hepatitisben a citokinaktiváció kemokinek felszabadulásával is jár, ezek a neutrophilek májba történő vándorlását és hepaticus csillagsejtek aktivációját okozzák, ami fibrosishoz ve-

zet. Az CCR2/5 elleni antitest ezt a folyamatot gátolja. A *cenicriviroc* hatását NASH-ben több éve vizsgálják [52], jelenleg az alkoholos hepatitis preklinikai modelljében is tanulmányozzák [18].

- *Pentoxifillin*: nemszelektív foszfodiészteráz-gátló, a TNF α -képzést csökkenti. Alkoholos hepatitisben a leírt kedvező hatást a hepatorenalis szindróma kivédésével hozták kapcsolatba [18]. Az újabb vizsgálatok és metaanalízisek a pentoxifillin túlélést befolyásoló hatását nem igazolták, ezért a terápiás irányelvek alkalmazását már nem javasolják [5, 6].

Antioxidáns-terápia

- *N-acetil-cisztein*: súlyos alkoholos hepatitisben randomizált vizsgálatban 174 betegben prednizonnal együtt adva csökkentette az infekció előfordulását a szteroid + placebo kombinációhoz képest, és csökkent a 28 napos mortalitás (8% vs. 24%, $p = 0,06$) [53]. *Singh és mtsai* szerint 22 randomizált vizsgálat (2621 beteg) metaanalízise megerősítette az említett kombináció túlélésre kifejtett kedvező hatását az egyedül adott szteroiddal szemben (RR: 0,28) [54].
- *Metadoxin*: a piridoxin (B₆-vitamin) és az 5-pirrolidon karboxiláttal képzett sója. Fokozza az alkohol metabolizmusát, növeli a ALDH aktivitását, kivédi a GABA degradációját, csökkenti az acetaldehid okozta ATP-inaktiválást és glutationdepleciót, gátolja a lipidperoxidációt. *Higuera-de la Tijera és mtsai* 135 súlyos alkoholos hepatitisben beteg esetén (metadoxin + prednizolon vs. prednizolon vizsgálatban) a metadoxint tartalmazó kombinációra a 3 és a 6 hónapos túlélés javulását észlelték [55].

A regeneráció stimulálása

Súlyos alkoholos hepatitisben a progenitorsejtek expanszióját tükröző ductularis proliferáció mint *regeneratív válasz elégtelen* a funkcionáló májtömeg helyreállítására. A hepatocyták nagy része a senescentia markereit mutatja, ezek a sejtek képtelenek proliferálni [18].

- *Interleukin-22 (IL22)*: az IL10-család tagja, antioxidáns, antimikrobiális, pleiotrop hatású citokin; fokozni képes a bélben és a májban az epithelsejtek regenerációját, gátolja az apoptózist és a gyulladást. Az *F652* az IL22 és az IgG2 fragment rekombináns fúziós proteinje, adására alkoholos hepatitisben javult a MELD és a 28, illetve 42 napos mortalitás. A kezelés biztonságosnak és hatásosnak bizonyult, ami megalapozta 3-as fázisvizsgálatok kezdését [56].
- *Granulocytakolonizáló faktor (G-CSF)*: mobilizálja a CD34⁺ haemopoieticus őssejteket, amelyek a májba vándorolnak, és proliferációra stimulálják a hepaticus progenitorsejteket. Májsérülés után a G-CSF gyorsította a regenerációt. Súlyos alkoholos hepatitisben a G-CSF + standard kezelés (vs. standard kezelés) kapcsán javult a 3 hónapos túlélés. A G-CSF napi 2 ×

5 µg/kg dózisban 5 napig + *pentoxifillin* együtt hatásosabb volt, mint az egyedüli *pentoxifillin*: a 90 napos túlélés 78,3%-ra nőtt (vs. 30,4%) [57]. Bár akut májelégtelenségben nem volt következetes a hatás a túlélésre, 7 randomizált tanulmány metaanalízisében (336 beteg) 5 vizsgálat a fertőzéskockázat csökkenését igazolta ázsiai betegekben, amit azonban két európai tanulmány nem támogatott [58].

- *Larsukoszterol* (DUR-928), *szulfatált oxiszterol* (25-hidroxi-koleszterin-3-szulfát): endogén molekula, a lipidmetabolizmus epigenetikus modulátora, stabilizálja a mitokondriumot, csökkenti a gyulladást. Adására alkoholos hepatitisben a betegek 89%-a reagált a Lille-score szerint [59].

2. A mikrobiom és a bélepitheel-integritás módosítása

Probiotikumok

Különböző probiotikumkombinációk, például *Bacillus subtilis* és *Enterococcus faecalis* vagy *Lactobacillus* és *Bifidobacterium* kedvező hatását észlelték az endotoxaemiára, javult a neutrophilek fagocitafunkciója, csökkent a TLR-expresszió [25].

Széklelettranszplantáció

Az eljárást eredetileg *Clostridium difficile* fertőzésben alkalmazták sikerrel, majd hatását más gastrointestinalis kórképekben is vizsgálták: potenciálisan lecseréli az egész bélflórát a vékony- és vastagbélben. A beavatkozás által eltávolítható az epithelkárosodást okozó mikrobiom, és növelhető a rövid láncú zsírsavakat képző kolóniák száma, ami elősegíti az epithelsejtek regenerációját. Alkoholos hepatitisben nyílt vizsgálatban (szteroid, *pentoxifillin*, táplálásterápia vs. széklelettranszplantáció) egyedül a transzplantációs csoportban javult az 1 és 3 hónapos mortalitás, valamint a fertőzések előfordulása. Retrospektív tanulmányban (széklelettranszplantáció vs. standard ellátás) csökkent az ascites, a hepaticus encephalopathia és az infekciók incidenciája, és javult a 3 éves halálozás [60]. Egy előzetes vizsgálatban 20 alkoholos cirrhotikus betegben a placebóval szemben a széklelettranszplantációra mérséklődött az alkohol iránti „sóvárgás” (craving) (90% vs. 30%), csökkent a vizelet etil-glükuronid-szintje, és javult a betegek kognitív funkciója [61].

Nagy immunoglobulin-tartalmú bovincolostrum

A lipopoliszachariddal immunizált tehének colostruma nagy mennyiségben tartalmaz IgG-t és laktoferrint, amely neutralizálni képes az endotoxaemiát a béllyumenben és a portarendszerben. Az IgG kötődik a bél lymphoid szövethöz, és csökkenti a kóros permeabilitást. Ilyen irányú vizsgálatok alkoholos hepatitisben folyamatban vannak [25].

Fágyterápia

Alkoholos hepatitisben a betegek 30–40%-ában a túlsúlyban lévő *E. faecalis citolizint* termel, ami magas mortalitással jár. Alkoholos hepatitis egérmódeljében citolizin-pozitív *E. faecalis*-t célzó specifikus fággal a baktérium eliminálható volt a bélflórából, javultak a biokémiai leletek, a hisztológia és a túlélés. Ilyen irányú klinikai vizsgálatokat terveznek [14, 18, 25].

3. Korai májtranszplantáció súlyos alkoholos hepatitisben

A gyógyszeres kezelésre nem reagáló, súlyos alkoholos hepatitis esetén végzett korai májtranszplantációról szóló fejtegetet lásd később.

Az alkoholos cirrhosis terápiaja

Cirrrosisban az ascites megjelenése után 5 évvel az *absztinensek* 60%-a, a továbbivók 30%-a él, ami hangsúlyozza az *absztinencia elérésére való törekvés elsőrendű fontosságát* [13, 14].

Az *etiológiai faktor kiiktatása* bármilyen eredetű cirrhosisban a betegség progressziójának gátlását, sőt a dekompenzáció megszüntetését is jelentheti. Ezt újabban *rekompensációnak* nevezik [62], és azon alapul, hogy a kórok eltávolítására a cirrhosis strukturális és funkcionális eltéréseinek legalább részleges regressziója következhet be, megszűnik az ascites, az encephalopathia, 12 hónapon belül nem jelentkezik rekuráló varixvérzés, és stabilan javulnak a májfunkciót jelző mutatók (albumin, protrombin, bilirubin). Mindez *absztinencia* esetén alkoholos cirrhosisban is bekövetkezhet.

A súlyos alkoholos hepatitishez hasonlóan cirrhosisban is alapvető fontosságú az *alkoholtilalom* mellett az erélyes *enterális protein-kalória hiperalimentáció* (1,5 g/kg protein, 35–40 kcal/kg), valamint a B- és D-vitamin, a cink és egyéb mikrotápanyagok pótlása. Főleg *sarcopeniás* betegekben a rendszeres *fizikai aktivitás* mellett ajánlott a 3–4 óránkénti étkezés (késő este 50 g szénhidrát + 20 g fehérje), az *elágazó láncú aminosavak* (leucin, izoleucin, valin) és az *omega-3* zsírsavak adása [5, 6, 45].

A steatosishoz említett hepatoprotektív flavonoid, a *silibinin* (napi 420 mg dózisban) *Ferenci és mtsai* placebo-kontrollos vizsgálatában 87, (különböző etiológiájú, köztük alkoholos) cirrhosisban szenvedő betegben javította a 4 éves túlélést ($58 \pm 9\%$ vs. $39 \pm 9\%$, $p < 0,012$) [43]. Ezt később mások nem tudták megerősíteni. (Az *iv. szilibinin* azonban *gyilkosgalóca-mérgezésben* elfogadott antidotum.)

A *hyperammoniaemia* megszüntetésére *rifaximin* javasolt, a *fibrogenézis gátlására* felvetődött az angiotenzinreceptor-antagonisták vagy az ACE-inhibitorok kedvező hatása. A beteg *euthyreoid és euglykaemiás* állapotának folyamatos ellenőrzése is ajánlott [5, 6].

Caraceni és mtsai cirrhosisban mint fontos *betegségmoduláló terápiát* említik a pleiotrop (lipidcsökkentő, antitumoros és fibrogenezist gátló) hatású *statint*, a tartós *albumin*adást (például 3 hónapon át heti 40 g albumin iv.), valamint a *norfloxacin*t és a *rifaximin*t [63].

Alkoholos cirrhosisban megnő a HCC, a pancreas-, gyomor-, vese- és garatrák kockázata. (Évente 1–2% a HCC-incidencia.) Az absztinencia mellett fontos a *dohányzástiltalom* is.

HCC irányában – mint minden más cirrhosisban – *6 havonta a máj ultrahangvizsgálata* kötelező [5, 6].

Májtranszplantáció alkoholos májbetegségben

A végstádiumú májcirrhosis egyetlen hatékony terápiája a májtranszplantáció. Cirrhosisban – etiológiától függetlenül – a transzplantáció után az 1 éves túlélés 80–85% [5, 6]. Az alkoholos májbetegségeket illetően sokáig elutasító volt a hozzáállás a szakma és a társadalom részéről az „önmaga tehet róla” felfogás és a stigmatizáció miatt, ebből kifolyólag nem volt ritka a *negatív prioritizáció* sem. Az utóbbi években e téren kedvező változás tapasztalható, csökkent ez a hátrányos megkülönböztetés. Az alkoholos cirrhosisos beteg transzplantáció utáni mortalitása nem különbözik lényegesen más eredetű cirrhosisokétól, de eltérő abban, hogy magasabb a cardiovascularis halálozás és a tüdőrák előfordulása. Az alkoholisták gyakran nagy dohányosok is.

Alkoholos cirrhosisban a transzplantáció utáni 1 éves túlélés: 84–89%, az 5 éves: 73–79%, a 10 éves: 58–73%. A 10 éves túlélés újraívókban: 45,71%, absztinensekben 75–93% [5, 6].

Alkoholos cirrhosisban 1997-től a legtöbb transzplantációs központ *6 hónap absztinenciát* kíván meg a várólistára vételt megelőzően. Az indok: a májfunkció ez idő alatt annyira javulhat, hogy nem lesz szükség műtetre, és feltételezik, hogy ezáltal az absztinencia betartása is kontrollálható. Ma a „6 hónapos szabályt” egyre inkább *ellentmondásosnak* tartják [5, 6]. Az újraívás előrelépésében ugyanis a 6 hónap absztinencia önmagában nem biztosíték a visszaesés-kockázat megítéléséhez. A relapsus számos egyéb tényezőtől függ, így a szociális helyzet-től, a korábbi ivás időtartamától, a komorbiditásoktól, a családi háttértől. Ezért legalább ilyen fontos a beteg *pszichoszociális státusának* ismerete multidiszciplináris megközelítéssel, pszichológus-addiktológus és transzplantációs szakemberek bevonásával [5, 6]. Az *integrált ellátási modellnek* különös jelentősége van májtranszplantáció esetén: nagy előnyt jelent, ha egy helyben elérhető az addiktológiai-pszichoterápiás és a hepatológiai-transzplantációs team [14, 23, 24].

Child C-stádiumú alkoholos cirrhosisban, ha 3 hónap absztinencia után nem észlelhető javulás, és a MELD tartósan >17, a transzplantáció megfontolandó [5, 6].

A várólistára vétel előtt a beteget részletesen meg kell vizsgálni a táplálkozási állapot, infekció, pancreas- és

vesefunkció, neuropathia, myopathia, dementia, cardiovascularis betegség és preneoplasztikus állapot irányában is. A várólistán lévők folyamatos ellenőrzése az infekció, az absztinencia és az újraívás monitorozása szempontjából lényeges.

A transzplantáció *utáni problémák* között a legfontosabb az *újraívás*, ez évente 5,7%, 5 év alatt 10–50% (összességében 33–50%). A betegek 10%-a lesz nagyívó 1 évvel a transzplantációt követően. A cirrhosisrekurrezencia a halálozások 90%-ában újraívókban fordul elő [5, 6].

A *poszttranszplantációs morbiditást* tekintve az extrahepaticus szövődmények, a cardiovascularis és anyagcsere-betegségek (diabetes!), a vesebetegségek, a neuropszichiátriai és a *de novo* malignus kórképek jelentősek. Transzplantáció után gyakoribb a *tüdőrák és az emlőcarcinoma*, mint a nem alkoholos májtranszplantáltakban, ezért az ilyen irányú *monitorozás* is szükséges. A májtranszplantált betegek életminősége jobb lesz, mint a műtét előtt, sokan visszatérnek munkaképességükre, és szülhetnek is [5, 6].

Korai májtranszplantáció súlyos alkoholos hepatitisben

Mivel a *szteroidra nem reagáló, súlyos alkoholos hepatitis*es betegek 60–80%-a meghalhat a 6 hónap várakozási idő alatt, felvetődött a „korai” transzplantáció indokoltága. Elsőként *Mathurin és mtsai* 26 szigorúan válogatott, szteroidra nem javuló, súlyos alkoholos hepatitises beteg 6 hónapon belüli transzplantációja során 77%-os 6 hónapos túlélést értek el (a történelmi kontroll 23% volt) [64]. Később *Lee és mtsai* retrospektív tanulmányukban – 12 központ 147, korai transzplantáción átesett beteg esetén – 94%-os 1 éves és 84%-os 3 éves túlélést regisztráltak [65]. Ma már egyre több helyen transzplantálnak belgyógyászati kezelésre refrakter, súlyos alkoholos hepatitisben 6 hónap előtt, az USA-ban már a központok 50–85%-ában [14, 66].

Súlyos alkoholos hepatitisben a korai transzplantáció indikációját támogatja, ha a MELD >30, ugyanakkor ha első dekompenzációs eseményről van szó, nincsenek komorbiditások, illetve pszichoszociális problémák, és a megfelelő családi támogatás mellett jelentős a beteg elköteleződése az absztinenciára [5, 6, 66].

Germani és mtsai 2023-ban az alkoholos hepatitis esetén végzett korai májtranszplantáció egy évtizedét értékelve megállapították, hogy fontos életmentő beavatkozásról van szó. Ugyanakkor még szükség van a szigorú szelekciós kritériumok és a jól definiált protokollok egysegítésére, a stigmatizáltság leküzdésére, mellőzni kellene a pretranszplantációs absztinencia időtartamának túlhangsúlyozását, javítani a pszichológiai-addiktológiai ellátást, és kiküszöbölni a hozzáférésben meglévő egyenlőtlenségeket [66].

Következtetés

Az alkoholos májbetegség nagy közegészségügyi problémát jelent, ez a májeredetű halálozás 50%-áért felelős. Alkoholos májbetegségben szenvedő egyén esetén a korai diagnózisnak egyidejűleg két kórképet kell tisztázni: egyrészt az *alkoholhasználati zavart*, másrészt a *májkárosodást*. Az AUDIT-10 kérdőív, valamint a nem invazív alkohol- és fibrosistesztek fontos szerepet játszanak a kórismezésben, az absztinenciának és a máj állapotának a monitorozásában és a betegségkimenetel megítélésében.

Az alkoholos hepatitisz patofiziológiájának jobb megismerése számos új potenciális terápiás lehetőséget vetett fel, és előtérbe került a pszichológiai-addiktológiai kezelés eddiginél intenzívebb bevonása a hepatológiai gondozásba. A *multidiszciplináris, integrált ellátási modell* különösen hasznos lehet a májtranszplantációs gyakorlatban, a várólistára való szelekcióban, illetve a posztoperatív követésben, jól szolgálhatja az absztinencia fenntartását, a relapsuskockázat csökkenését, végeredményben pedig az életminőség javulását és a túlélést. Hangsúlyozni kell, hogy az alkoholos májbetegség megelőzhető!

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: P. A.: Az irodalom összeállítása, a kézirat első változatának megírása. P. G.: Irodalmi adatgyűjtés, a kézirat revíziója. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Megjegyzés

Kéziratunk elfogadását követően, az *Orvosi Hetilap* ez évi 38. számában jelent meg *Kádár és mtsai* e téren hiányt pótló, kitűnő összefoglaló közleménye, amely az utolsó két évtized tapasztalatai alapján korszerű, egységes diagnosztikus és terápiás sémát ajánl az alkoholmegvonásos szindróma ellátására [20].

Irodalom

- [1] Axley PD, Richardson CT, Singal AK. Epidemiology of alcohol consumption and societal burden of alcoholism and alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis.* 2019; 23: 39–50.
- [2] Rehm J, Gmel GE Sr, Gmel G, et al. The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease – an update. *Addiction* 2017; 112: 968–1001.
- [3] Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, et al. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019; 70: 151–171.
- [4] Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, et al. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol.* 2023; 79: 516–537.
- [5] 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.
- [6] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018; 69: 154–181.
- [7] Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018; 391: 1513–1523. Erratum: *Lancet* 2018; 391: 2212.
- [8] National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Alcohol facts and statistics. Available from: <https://www.niaaa.nih.gov/alcohols-effects-health/alcohol-topics/alcohol-facts-and-statistics> [accessed: December 19, 2021].
- [9] Grant BF, Goldstein RB, Saha TD, et al. Epidemiology of DSM-5 alcohol use disorder. Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 757–760.
- [10] Pár A, Pár G. Alcoholic liver disease – 2018: pathogenesis, diagnosis, treatment. [Alkoholos májbetegség – 2018: patogenezis, diagnózis, kezelés.] *Orvostovábbk Szle.* 2018; 25: 17–28. [Hungarian]
- [11] Pár A, Pár G. Alcoholic liver disease: the roles of genetic-epigenetic factors and the effect of abstinence. [Alkoholos májbetegség: a genetikai-epigenetikai tényezők szerepe és az absztinencia hatása.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 524–532. [Hungarian]
- [12] Hagymási K. Can improve the condition of patients with alcoholic liver disease after abstinence? [Javulhat-e az alkoholos májbeteg állapot az absztinenciát követően?] *Orvostovábbk Szle.* 2018; 25: 29–31. [Hungarian]
- [13] Patel PV, Flam SL. Screening, diagnosis and treatment of alcohol-related liver disease and alcohol-associated hepatitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2022; 18: 409–417.
- [14] Arab JP, Addolorato G, Mathurin P, et al. Alcohol-associated liver disease: integrated management with alcohol use disorder. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023; 21: 2124–2134.
- [15] Smith PC, Schmidt SM, Allensworth-Davies D, et al. Primary care validation of a single-question alcohol screening test. *J Gen Intern Med.* 2009; 24: 783–788. Erratum: *J Gen Intern Med.* 2010; 25: 375.
- [16] Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, et al. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption II. *Addiction* 1993; 88: 791–804.
- [17] Mohos A, Varga A, Hargittay Cs, et al. Examination of the health status and health behaviors of Hungarian family physicians. [Magyar családorvosok egészségi állapotának, életmódjának vizsgálata.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 449–457. [Hungarian]
- [18] Szabo Gy, Thursz M, Shah VH. Therapeutic advances in alcohol-associated hepatitis. *J Hepatol.* 2022; 76: 1279–1290.
- [19] Agency for Healthcare Research and Quality. Five major steps to intervention (the “5 A’s”). Available from: <https://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelinesrecommendations/tobacco/5steps.html> [accessed: November 7, 2018].
- [20] Kádár BK, Pribék IK, Gajdics J, et al. Assessment of alcohol withdrawal syndrome: new perspectives. [Az alkoholmegvonásos szindróma ellátása: új perspektívák.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 1487–1496. [Hungarian]
- [21] Sheron N. Alcohol and liver disease in Europe. Simple measures have the potential to prevent tens of thousands of premature deaths. *J Hepatol.* 2016; 64: 957–967.
- [22] Rehm J, Shield KD. Global burden of alcohol use disorders and alcohol liver disease. *Biomedicines* 2019; 7: 99.
- [23] Centers of Disease Control and Prevention. Fact sheet: Preventing Excessive Alcohol Use. Strategies to reduce excessive alcohol use. CDC, Atlanta, GA. 23. 06. 2023.
- [24] Ramkissoon R, Shah VH. Alcohol use disorder and alcohol-associated liver disease. *Alcohol Res.* 2022; 42: 13.
- [25] Adekunle AD, Adejumo A, Singal K. Therapeutic targets in alcohol-associated liver disease: progress and challenges. *Therap Adv Gastroenterol.* 2023; 16: 17562848231170946.
- [26] Hackstein CP, Spitzer J, Symeonidis K, et al. Interferon-induced IL-10 drives systemic T-cell dysfunction during chronic liver injury. *J Hepatol.* 2023; 79: 150–166.

- [27] Hrubec Z, Omenn GS. Evidence of genetic predisposition to alcoholic cirrhosis and psychosis: twin concordances for alcoholism and its biological end points by zygosity among male veterans. *Alcohol Clin Exp Res*. 1981; 5: 207–215.
- [28] Choudhary NS, Duseja A. Genetic and epigenetic disease modifiers: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and alcoholic liver disease (ALD). *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021; 6: 2.
- [29] Vishnubhotla R, Kulkarni AV, Sharma M, et al. An update on the genetics of alcoholic liver disease. *Front Gastroenterol*. 2022; 1: 1030399.
- [30] Pár A, Pár G. Advances in the pathogenesis of non alcoholic fatty liver disease. [Újabb adatok a nem alkoholos zsírmáj patogenezi-séhez.] *Orv Hetil*. 2017; 158: 882–894. [Hungarian]
- [31] Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, et al. Alcohol as risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev*. 2010; 29: 437–445.
- [32] Punzalan CS, Bukong TN, Szabo G. Alcoholic hepatitis and HCV interactions in the modulation of liver disease. *J Viral Hepat*. 2015; 22: 769–776.
- [33] Dam MK, Flensburg-Madsen T, Eliassen M, et al. Smoking and risk of liver cirrhosis: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2013; 48: 585–591.
- [34] Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, et al. Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43: 562–574.
- [35] World Health Organization. Global information system on alcohol and health. WHO, Geneva, 2018. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/global-information-system-on-alcohol-and-health> [accessed: 7 January, 2022].
- [36] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol*. 2022; 75: 659–689.
- [37] Pár G. Non-invasive tests for evaluation of the severity and prognosis of liver diseases. [A májbetegségek súlyosságának és prognózisának nem invazív vizsgálómódszerei.] *Orv Hetil*. 2023; 164: 847–858. [Hungarian]
- [38] Altamirano J, Miquel R, Katonizadeh A, et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 1231–1239.e1–e6.
- [39] Niu L, Thiele M, Geyer PE, et al. Noninvasive proteomic biomarkers for alcohol-related liver disease. *Nat Med*. 2022; 28: 1277–1287.
- [40] Pár A, Hegyi JP, Váncsa Sz, et al. Sarcopenia – 2021. Pathophysiology, diagnosis, therapy. [Sarcopenia – 2021. Patofiziológia, diagnózis, terápia.] *Orv Hetil*. 2021; 162: 3–12. [Hungarian]
- [41] De Franchis R, on behalf of the Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension. Report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015; 63: 743–752.
- [42] Szakács Z, Erőss B, Soós A, et al. Baveno criteria safely identify patients with compensated advanced chronic liver disease who can avoid variceal screening endoscopy. A diagnostic test accuracy meta-analysis. *Front Physiol*. 2019; 10: 1028.
- [43] Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H, et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol*. 1989; 9: 105–113.
- [44] Higuera-de-la-Tijera F, Lira-Vera JE, Morales-Gutiérrez O, et al. Alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis*. 2022; 19: 63–67.
- [45] Idalsoaga F, Ayares G, Díaz LA, et al. Current and emerging therapies for alcohol-associated hepatitis. *Liver Res*. 2023; 7: 35–46.
- [46] Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75: 193–199.
- [47] Thursz MR, Richardson P, Allison M, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1619–1628.
- [48] 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: 255–260.
- [49] 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; 149: 398–406.e8.
- [50] National Clinical Trials. Efficacy study of anakinra, pentoxifylline, and zinc compared to methyl-prednisolone in severe acute alcoholic hepatitis. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01809132> [accessed: 7 January, 2022].
- [51] Vergis N, Patel V, Bogdanowicz K, et al. IL-1beta signal inhibition in acute alcoholic hepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial of canakinumab therapy (ISAIAH). *J Hepatol*. 2022; 77: S34–S35.
- [52] Ratzliff V, Sanyal A, Harrison SA, et al. Cenicriviroc treatment for adults with non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. Final analysis of the phase 2b CENTAUR study. *Hepatology* 2020; 72: 892–905.
- [53] Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1781–1789.
- [54] 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: 958–970.e12.
- [55] 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: 4975–4985.
- [56] 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: 441–453.
- [57] Singh V, Sharma AK, Narasimhan RL, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe alcoholic hepatitis: a randomized pilot study. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109: 1417–1423.
- [58] Marot A, Singal AK, Moreno C, et al. Granulocyte colony-stimulating factor for alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *JHEP Rep*. 2020; 2: 100139.
- [59] Hassanein T, Stein LL, Flamm SL, et al. Safety and efficacy of DUR-928: a potential new therapy for acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2019; 70: 1483A–1484A.
- [60] Philips CA, Ahamed R, Rajesh S, et al. Long-term outcomes of stool transplant in alcohol-associated hepatitis – analysis of clinical outcomes, relapse, gut microbiota and comparisons with standard care. *J Clin Exp Hepatol*. 2022; 12: 1124–1132.
- [61] Bajaj JS, Gavis EA, Fagan A, et al. A randomized clinical trial of fecal microbiota transplant for alcohol use disorder. *Hepatology* 2021; 73: 1688–1700.
- [62] De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. BavenoVII. Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022; 76: 959–974. Erratum: *J Hepatol*. 2022. Apr. 14. PMID 35120736.
- [63] Caraceni P, Abalde JG, Ginès P, et al. The search for disease-modifying agents in decompensated cirrhosis: from drug repurposing to drug discovery. *J Hepatol*. 2021; 75(Suppl 1): S118–S134.
- [64] Mathurin P, Moreno C, Samuel D, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1790–1800.
- [65] Lee BP, Chen PH, Haugen C, et al. Three-year results of a pilot program in early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *Ann Surg*. 2017; 265: 20–29.
- [66] Germani G, Mathurin P, Lucey MR, et al. Early liver transplantation for severe acute alcohol-related hepatitis after more than a decade of experience. *J Hepatol*. 2023; 78: 1130–1136.

(Pár Alajos dr.,
Pécs, Pacsirta u. 1., 7624
e-mail: par.alajos@pte.hu)