

Anti-Tumor Necrosis Factor-alpha nella terapia dell'epatite alcolica acuta: descrizione di un caso clinico

Anti-Tumor Necrosis Factor-alpha in therapy of severe alcoholic hepatitis: a case report

M. Romano¹, A. Fierro², R. Moscatelli¹, F. D'Amore² *

¹ UOS Epatologia, Ospedale "Sandro Pertini", Roma

² UOC Medicina Interna, Ospedale "Sandro Pertini", Roma

KEY WORDS

Severe alcoholic hepatitis
Tumor necrosis factor-alpha
Anti-tumor necrosis factor-alpha
Infliximab
Steroid therapy
Maddrey's score

Summary **AIM OF THE STUDY** The aim of this study is to evaluate the tolerance and effects of a single dose of infliximab combined with steroid therapy. **PATIENTS AND METHODS** A 44-years old man patient with chronic alcohol abuse, obesity, dyslipidemia and diabetes with AH (Maddrey's score 32) received an association of prednisolone (80 mg/day ev) and infliximab (5 mg/kg once). **RESULTS** At 2 weeks bilirubin decreased from 18.1 mg/dL to 6 mg/dL. At 4 weeks AST decreased from 1042 U/L to 154 U/L, ALT from 1112 U/L to 151 U/L, Maddrey's score decreased to 17.4. Infliximab was well tolerated, but after 5 weeks the patient suffered an adverse event characterized by fever, panniculitis, septicaemia of *Staphylococcus aureus* treated with specific therapy. At 60 days the patient was asymptomatic and the liver function tests were normal (Maddrey's score 10). At 6 months of follow-up: Maddrey's score 6. **CONCLUSIONS** In AH, infliximab was well tolerated and associated with significant improvement in LFTs and Maddrey's score, but these promising results should encourage large trials assessing better the strategy of therapy and criteria for enrolment of the patients.

Introduzione

L'epatite alcolica (*Alcoholic Hepatitis*, AH) acuta è una malattia epatica severa che può insorgere in pazienti con o senza cirrosi, in associazione a un persistente *intake* alcolico. La prognosi è di solito infausta, con una mortalità del 50-75%, ed è dovuta al deterioramento della funzionalità epatica e alla possibile insorgenza di sindrome epatorenale e di sepsi.

Da un punto di vista istologico il quadro dell'AH acuta è caratterizzato da una steatoepatite con infiltrato infiammatorio di polimorfonucleati in zona perivenulare, necrosi, presenza di corpi di Mallory, fibrosi perisinusoidale e settale.

La patogenesi di tale severa steatoepatite è tuttora non completamente chiarita, ma recenti evidenze indicano il ruolo chiave di alcune citochine proinfiammatorie, in primo luogo il *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α) [1,2] che si ritrova a livelli costantemente elevati nel plasma dei

soggetti affetti da AH [3,4] unitamente ad altre citochine TNF- α -induttrici [5].

L'ingestione cronica di alcol provoca una riduzione della motilità intestinale e un'alterazione della barriera mucosa. Questi fattori comportano una colonizzazione batterica del piccolo intestino con conseguente traslocazione delle endotossine. L'aumento dell'endotossinemia nel flusso portale induce un incremento della produzione, da parte delle cellule di Kupffer e dei monociti circolanti, di citochine infiammatorie quali il TNF- α .

Il TNF- α è appunto una citochina proinfiammatoria e alti livelli di tale sostanza sono stati ritrovati nelle epatiti alcoliche. Per questo motivo il TNF- α è considerato responsabile di alcuni aspetti clinici (quali l'anoressia e la febbre), istologici (quali la presenza dei corpi di Mallory, l'aumento dell'apoptosi epatocitaria e della fibrosi) ed emodinamici (quali l'aumento delle resistenze intraepatiche e dell'afflusso splancnico, l'aumento della permeabilità vasale e la vasodilatazione mediata dall'ossido nitrico) dell'epatite acuta [6-8].

In modelli sperimentali si è osservato come la produzione di TNF- α da parte delle cellule infiammatorie in risposta allo stress ossidativo indotto dall'alcol e all'endotossi-

* Corrispondenza:

Mario Romano, UOS Epatologia, Ospedale "Sandro Pertini", via Monti Tiburtini 385, 00157 Roma, e-mail: mario.romano@aslromab.it marioromano_006@fastwebnet.it

nemia giochi un ruolo determinante e pilota nella genesi dell'AH. Nel danno alcol-mediato vi sono infatti una produzione di fattori chemiotattici per i leucociti e una sovraespressione di molecole di adesione cellulare di tipo I che facilitano l'invasione del lobulo epatico e il decremento del flusso biliare, tutti eventi legati proprio all'azione del TNF- α . Inoltre il TNF- α è in grado di attivare le cellule di Kupfer, che mutano nel fenotipo dei fibroblasti proliferando e aumentando la produzione di matrice extracellulare, con conseguente incremento delle resistenze intraepatiche e della pressione portale [9].

Attualmente la terapia con corticosteroidi è il trattamento di elezione nei casi severi di AH, anche se la sua reale efficacia è tuttora in discussione [10-14].

Un recente trial randomizzato ha posto a confronto la terapia steroidea e la terapia con antiossidanti ad alte dosi, dimostrando che la prima è più efficace della terapia con cocktail di antiossidanti [15,16].

Rongey e Kaplowitz hanno confermato in un recente editoriale che a tutt'oggi la terapia di elezione dell'AH acuta è la steroidea; non vi sono conferme sull'utilità di colchicina, pentossifillina e antiossidanti [17].

L'infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico che, somministrato per via endovenosa, ha un'elevata affinità per il TNF- α e ne neutralizza gli effetti. I risultati benefici sono dimostrati, nell'uomo, nelle malattie TNF- α -medie quali per esempio l'artrite reumatoide e il morbo di Crohn [18,19], ma l'infusione endovenosa di tali anticorpi è gravata da reazioni avverse (6-25%) anche severe, quali per esempio gravi infezioni a volte mortali [20].

Nei modelli animali di AH gli anticorpi anti-TNF- α sono risultati in grado di attenuare il quadro infiammatorio e la necrosi epatica.

Sono stati condotti alcuni trial clinici in cui pazienti con AH acuta hanno ricevuto una terapia combinata con steroidi e infliximab, ma a tutt'oggi il suo utilizzo è ancora controverso [21-25].

Caso clinico

Paziente maschio di 44 anni, obeso, forte consumatore di alcolici (> 100 g/die, prevalentemente superalcolici) si presenta al Pronto Soccorso per una sintomatologia caratterizzata da ittero, dolori addominali, nausea e vomito.

Gli esami bioumorali eseguiti d'urgenza evidenziarono iperbilirubinemia diretta (12,3 totale; 11,1 diretta), ipertransaminasemia (AST \times 4,7 volte i valori normali; ALT \times 3,1) con incremento degli indici di colestasi (γ -GT \times 13; ALP \times 1,2) e leucocitosi neutrofila (9.000 circa) (Tab. 1).

Un'ecografia addominale mostrò un'epatomegalia steatocica, con presenza di lesione occupante spazio ipoecogena al livello del terzo segmento in assenza di dilatazione delle vie biliari. Il paziente fu pertanto ricoverato nel reparto di Chirurgia Oncologica, ove fu sottoposto a TAC e RMN addominali che evidenziarono un'angiomatosi epatica diffusa e confermarono l'assenza di dilatazione delle vie biliari.

Tali dati, associati alla negatività dei marker virologici e di autoimmunità, orientarono la diagnosi di AH acuta, per cui in sesta giornata di degenza il paziente fu trasferito nel reparto di Medicina Interna.

Al momento del ricovero in Medicina Interna il paziente presentava un ulteriore incremento degli indici di colestasi (bilirubina totale 22,0 mg/dL; diretta 20,5 mg/dL; γ -GT \times 47 volte i valori normali; fosfatasi alcalina \times 1,8) e di citolisi (AST \times 6,2; ALT \times 5,6) e un deterioramento dei *Liver Function Tests* (LFT) (albuminemia < 3 g/dL; INR > 1), portando lo score di Maddrey a 32 (Tab. 1, Figg. 1-4).

Fu intrapresa una terapia con acetilcisteina ad alte dosi e steroidi al dosaggio di 80 mg/die, per via venosa.

Dopo un'iniziale risposta favorevole (riduzione dello score di Maddrey a 22,7 alla decima giornata di ricovero, quarto giorno di terapia) (Fig. 4) si manifestava in diciottesima giornata una ripresa di malattia caratterizzata da *flare* citolitico (AST \times 22,6; ALT \times 19,8) e colestatico (bilirubina totale 18,1 mg/dL; bilirubina diretta 16,2 mg/dL; γ -GT \times 62; fosfatasi alcalina \times 2,8) (Tab. 1, Figg. 1-3) con uno score di Maddrey pari a 26,6 (Fig. 4).

Si decise pertanto, pur mantenendo la terapia steroidea già in atto e sospendendo l'antiossidante, di ricorrere alla terapia con un anti-TNF- α (infliximab), che fu somministrato in ventesima giornata in un'unica soluzione infusiva, al dosaggio di 5 mg/kg.

Metodologia

- Farmaco testato: infliximab 5 mg/kg in un'unica somministrazione iv.
- Valutazione dello stato di malattia e dei risultati: Maddrey Discriminant Function score [17,26].

Risultati

A 6 giorni dall'infusione di infliximab (ventiseiesima giornata) si verificò una significativa riduzione degli indici di citolisi, dei livelli di bilirubina (Tab. 1, Figg. 1 e 2) e dello score di Maddrey (Fig. 4).

Durante la terapia non furono registrati effetti collaterali importanti né variazioni significative dei parametri vitali.

Alla quarantesima giornata il paziente fu dimesso in discrete condizioni con terapia domiciliare a base di steroidi al dosaggio di 20 mg/die.

A un mese dalla dimissione il paziente, rimasto in completa astinenza alcolica, fu ricoverato nuovamente in reparto per una sintomatologia caratterizzata da febbre, edema, calore e dolore del gluteo e dell'arto inferiore sinistro con cute sovrastante arrossata come da panniculite suppurativa. Gli esami di laboratorio mostrarono una spiccata leucocitosi neutrofila (conta leucocitaria $16,48 \times 10^3$ con 84% di neutrofili), ipersedimetria (100) con emocoltura positiva per *Staphylococcus aureus*. Una RMN ecografica dimostrò, in corrispondenza del gluteo e a livello del quadricipite femorale, la presenza di ampie aree ipoecogene e iperintense nel contesto del grande e piccolo gluteo, riferibili a ema-

Tabella 1 Cronologia degli esami bioumorali

Valori normali	< 46	< 56	< 78	< 126						> 4.600	
Tempo	Data	AST	ALT	γ -GT	Fosfatasi alcalina	Bilirubina totale	Bilirubina diretta	INR	Proteine totali	Albumina	Colinesterasi
(giorni)		(U/L)	(U/L)	(U/L)	(U/L)	(mg/dL)	(mg/dL)		(g/dL)	(%)	(U/L)
0	26/06/04					12,3	11,1	1,20			
2	28/06/04										
6	02/07/04	219,0	179,0			22,0	20,5	1,19	6,8		3.561
7	03/07/04										
10	06/07/04			1.012,0	154,0	16,4	14,2	1,12		56	3.630
14	10/07/04	287,0	319,0	3.664,0		13,1					
16	12/07/04	463,0	542,0	4.332,0	230,0	13,7	11,5	1,16	6,6		3.822
17	13/07/04	659,0	728,0			16,2	14,0				
18	14/07/04	1.042,0	1.112,0			18,1	16,2				
21	17/07/04	489,0	919,0	4.870,0	379,0	12,5	11,0				
26	22/07/04	302,0	784,0	5.760,0	354,0	9,2					
27	23/07/04	261,0	777,0	5.853,0	331,0	8,8	7,3	1,20			
30	26/07/04	224,0	705,0	5.800,0	340,0	9,0	7,3				
33	29/07/04	262,0	659,0	6.267,0	29,0	9,0	7,4				
37	02/08/04	187,0	486,0		395,0	7,2					
39	04/08/04			5.195,0		6,0	2,0				
52	17/08/04	154,0	151,0	5.649,0	553,0	10,2	9,0				
58	23/08/04	209,0	208,0		614,0	8,8	7,4				
70	04/09/04	132,0	152,0			13,5	12,4	1,15	6,6		1.812
72	06/09/04	74,0	92,0	1.758,0	565,0	15,5	14,5	1,13	5,8	38	
75	09/09/04					11,3	10,6				
79	13/09/04					4,3	3,6				
83	17/09/04	35,0	66,0		739,0	3,0	2,1	1,14			1.967
87	21/09/04	35,0	55,0	1.356,0	679,0	3,2	2,1	0,97		42	
122	26/10/04	181,0	171,0	5.034,0	687,0	3,4	2,3	1,00	7,5	50	
236	17/02/05	20,0	19,0	269,0							
283	05/04/05	20,0	20,0	276,0	81,0	1,0	0,0	1,10	8,1	58	6.313

tomi intramuscolari che il paziente ricollegava a un trauma da caduta accidentale riportato nel corso del primo ricovero in coincidenza con l'infusione di infliximab, del quale non aveva fatto menzione poiché non aveva riscontrato conseguenze immediate apprezzabili, a parte una lesione escoriata alla coscia e una modesta dolorabilità transitoria.

In coincidenza con lo stato settico si assisteva a un nuovo incremento della bilirubina totale (fino a 15,5 mg/dL, con 14,5 mg/dL di bilirubina diretta), degli altri indici di colestasi (γ -GT \times 22,5; fosfatasi alcalina \times 4,5) e della citolisi (AST \times 2,8; ALT \times 2,7) in associazione a un decremento dei LFT (proteine totali 6,6 g/dL; albuminemia 2,2 g/dL; INR 1,15; colinesterasi 1.812 U/L) (**Tab. 1**). Fu instaurata una terapia antibiotica mirata (amoxicillina-acido clavulanico) con rapida risoluzione della patologia e, in particolare, con normalizzazione degli indici di citolisi e di protidosintesi e netta riduzione della bilirubinemia (3 mg/dL).

A un follow-up di 6 mesi il paziente si presentava in buone condizioni cliniche e senza alcuna alterazione biochimica; lo score di Maddrey era pari a 6,3 (**Tab. 1, Fig. 4**).

Discussione

In letteratura sono documentati alcuni trial clinici in cui pazienti con AH acuta, nella maggior parte dei casi insorta su una steatoepatite alcolica (ASH) già evoluta in cirrosi, hanno ricevuto una terapia combinata con steroidi e infliximab; il dosaggio utilizzato nella maggior parte di essi era pari a 5 mg/kg in un'unica somministrazione [21,22].

I risultati sono stati valutati sulla base dello score di Maddrey, metodologia a cui ci siamo attenuti anche noi per esigenze di omogeneità e confrontabilità con i lavori citati; i più recenti *Glasgow Alcoholic Hepatitis Score* (GAHS) e

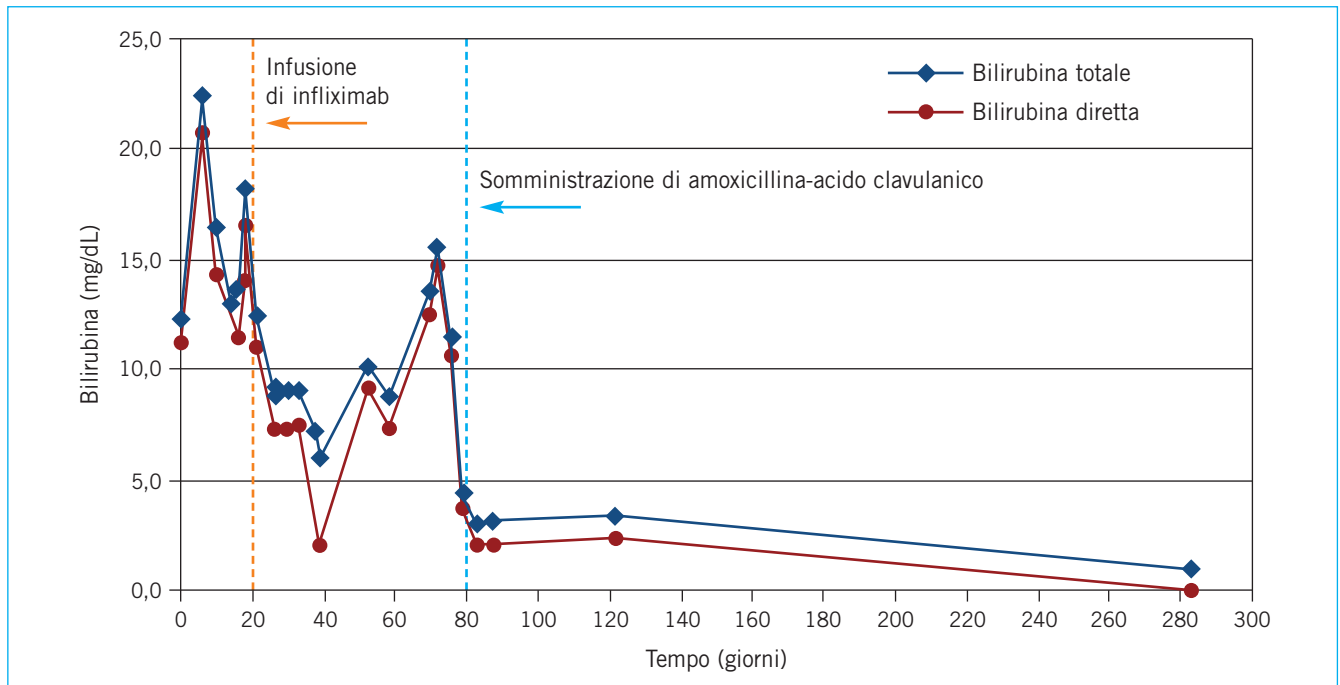


Figura 1 Andamento dei valori della bilirubina totale e diretta

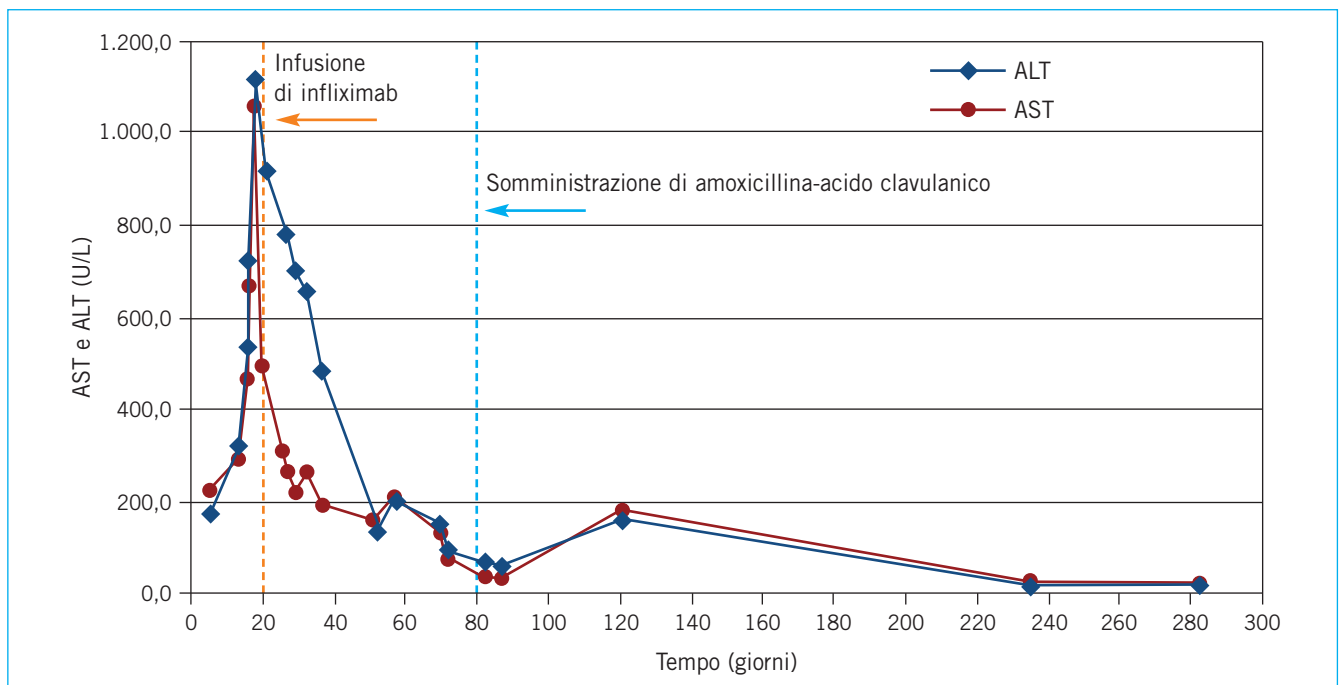


Figura 2 Andamento dei valori di AST e ALT

ASH test, non ancora sistematizzati all'epoca cui si riferisce il lavoro e ancora oggi in fase di validazione, non lo avrebbero consentito [17,27-29].

Non sono state dimostrate differenze significative nei quadri istopatologici pre e post-trattamento, altro motivo per cui abbiamo soprasseduto all'esecuzione di una biopsia epatica anche per via transgiugulare.

Sono stati esclusi dal trattamento pazienti con score di Maddrey > 55, con concomitanti infezioni da virus dell'e-

patite B e C, con epatocarcinoma, con anamnesi di sanguinamenti del tratto digerente, con sindromi da deficit immunitario o affetti da infezioni batteriche.

Nello studio pilota di Spahr *et al.* [21] e nel gruppo trattato con infliximab e steroidi si è osservato un netto miglioramento dello score di Maddrey. Da un punto di vista istologico, biopsie epatiche eseguite a 10 giorni dall'infusione non hanno evidenziato variazioni del danno epatocellulare, né dell'indice di apoptosi né dell'infiltrato infiammatorio,

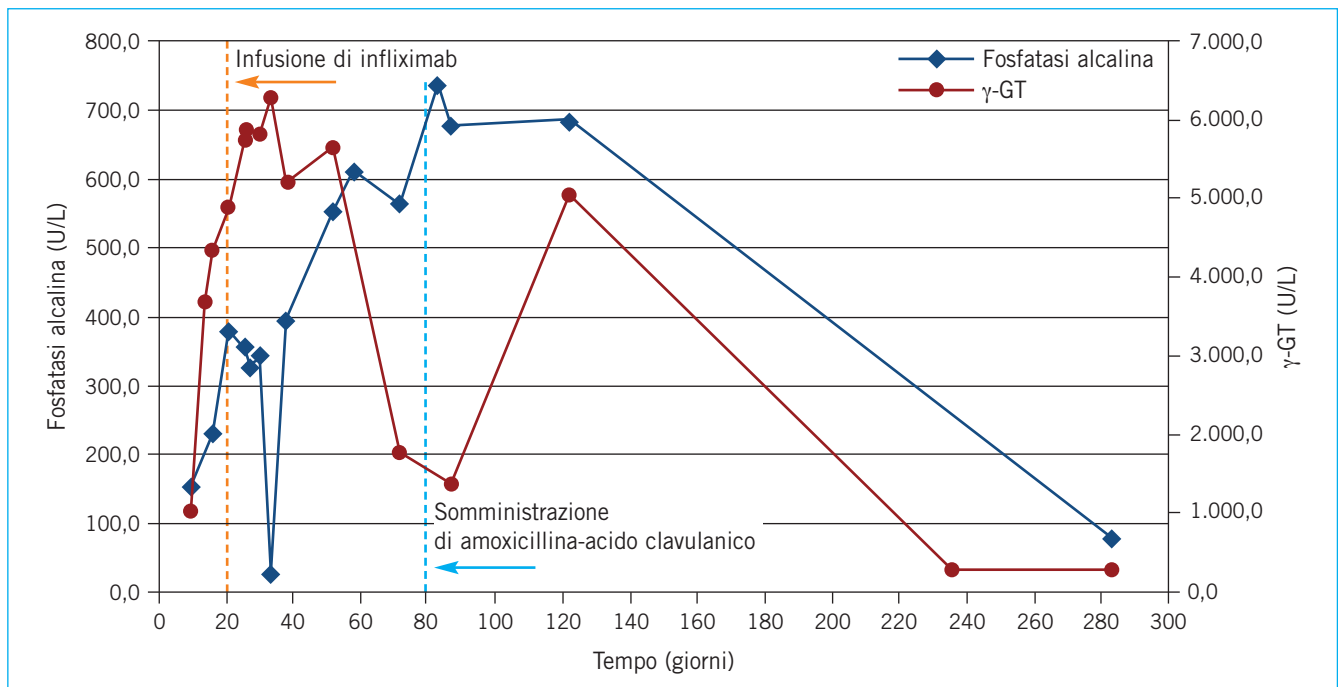


Figura 3 Andamento dei valori di fosfatasi alcalina e γ -GT

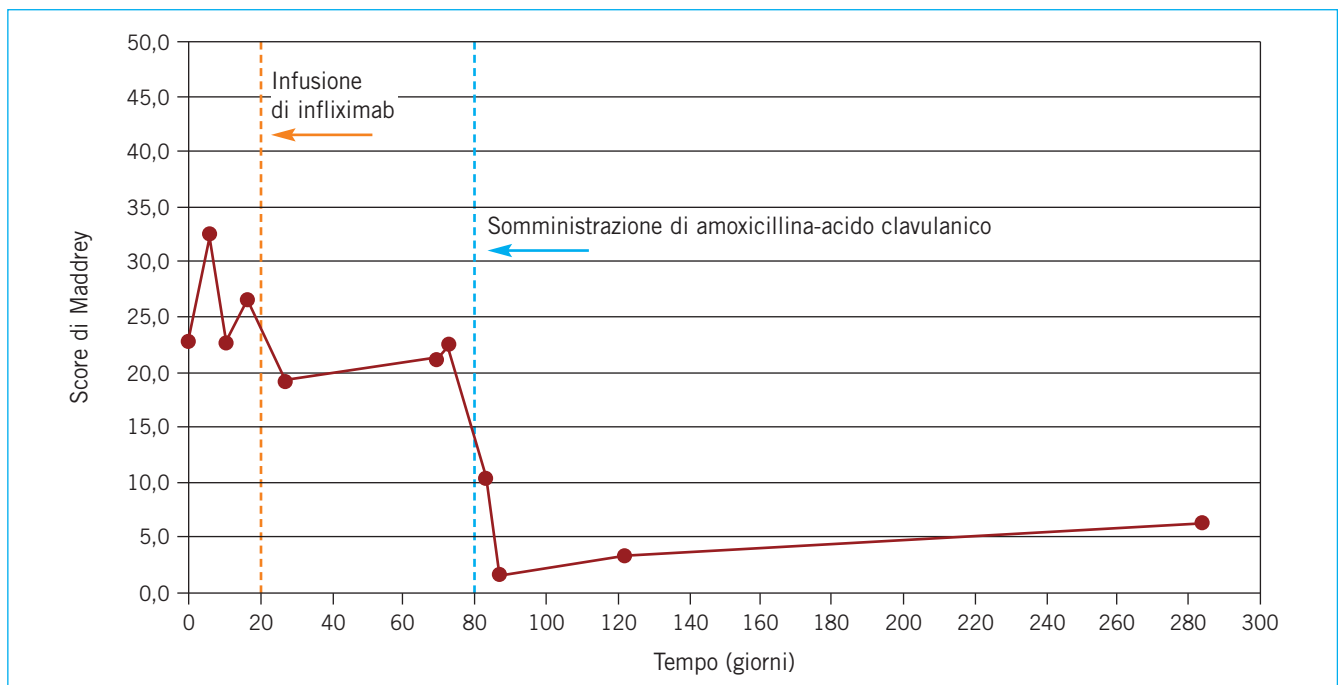


Figura 4 Andamento dei valori dello score di Maddrey

mentre in pazienti con morbo di Crohn una singola infusione di infliximab è stata in grado di produrre una riduzione istologica dell'infiammazione, anche se i dati riportati in letteratura si riferiscono a 4 settimane dalla terapia.

Risultati incoraggianti sono stati ottenuti da un gruppo londinese [22] che con la stessa schedula di trattamento ha constatato un significativo miglioramento dello score di Maddrey e una buona tollerabilità. Significativo il fatto che questo studio abbia dimostrato, *in vivo*, come la sommini-

strazione di anti-TNF- α sia stata in grado di ridurre precocemente il gradiente epatico di pressione venosa (*Hepatic Vein Pressure Gradient*, HVPG), a conferma del ruolo determinante del TNF- α nella genesi dell'ipertensione portale nelle epatiti alcoliche [8,22].

Uno studio policentrico anglo-austro-tedesco ha arruolato 12 pazienti con AH (score di Maddrey > 32) a una monoterapia con infliximab 5 mg/kg in unica somministrazione, con risultati soddisfacenti: 10 pazienti erano ancora vi-

vi a 12-20 mesi dal trattamento; 2 pazienti erano deceduti nelle prime 4 settimane dal trattamento per complicanze settiche (uno per sepsi stafilococcica, l'altro per candidosi sistemica). Nelle prime 4 settimane si è realizzato un netto miglioramento dei LFT e dello score di Maddrey; in 3 dei 4 pazienti che erano stati sottoposti a biopsia pre e post-trattamento si è notata una riduzione della steatosi e dell'infiltrato infiammatorio [23]. Gli autori concludono auspicando la realizzazione di trial randomizzati controllati.

Un trial controllato è stato effettuato da un'équipe francese [25]. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi di trattamento:

- prednisolone 40 mg/die per 28 giorni e infliximab (10 mg/kg in 3 somministrazioni endovenose consecutive alle settimane 0, 2 e 4);
- prednisolone 40 mg/die e placebo.

I risultati ottenuti non hanno dimostrato differenze significative tra i due gruppi nella risposta in termini di riduzione della bilirubinemia e miglioramento dei LFT, né in termini di *survival rate*, anzi l'incidenza particolarmente elevata di infezioni severe anche mortali nel gruppo trattato con infliximab ha comportato la sospensione dello studio.

L'insuccesso dello studio francese potrebbe essere, almeno in parte, ascritto al sovradosaggio di infliximab: la schedula di trattamento utilizzata, sovrapponibile a quella che si applica nei casi di artrite reumatoide (*Inflammatory Bowel Disease*, IBD), non è trasferibile al paziente cirrotico, altamente suscettibile di gravi effetti avversi di ordine infettivo in quanto già di per sé immunodepresso e con ridotta capacità di contrastare l'endotossinemia. Sono pertanto necessari ulteriori studi atti a validare la schedula di trattamento più adeguata [24,26].

Risultati analoghi a quelli degli studi citati [21-23] sono stati riscontrati anche nel caso di AH acuta da noi riportato: già a 6 giorni dall'infusione si è osservato un netto decremento dei valori della bilirubina; il calo delle transaminasi è stato più lento e graduale, con una riduzione dell'80% alla quarta settimana. La persistenza di livelli elevati di γ -GT per un periodo assai più lungo è evidentemente imputabile a una preesistente *Non Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) da sindrome metabolica.

L'infliximab è stato ben tollerato. Durante il periodo di osservazione la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca e la temperatura corporea non hanno subito variazioni significative.

Anche nel nostro caso l'effetto avverso più significativo è stato la sepsi da *Staphylococcus aureus*, come già ampiamente dimostrato [30-33].

Per quanto riguarda eventuali trattamenti con antiossidanti, antifibrogenetici o anche con la pentossifillina, che esercita un'attività inibitoria nei confronti del TNF- α , a tutt'oggi non vi sono dati che ne provino la reale efficacia.

Il nostro paziente è stato inizialmente trattato con acetilcisteina associata a steroidi, ma non abbiamo riscontrato risultati apprezzabili, anzi dopo un'apparente risposta terapeutica ha presentato il *flare* che ha determinato la decisione di intraprendere la terapia con infliximab.

A conferma della validità di un approccio terapeutico basato sull'inibizione del TNF- α va citato uno studio pilota americano [34] che ha utilizzato l'etanercept, un inibitore recettoriale del TNF- α , in 13 pazienti con AH moderata o severa ottenendo una sopravvivenza a 30 giorni del 92%, con un 23% di effetti indesiderati che includevano infezioni, sindrome epato-renale, sanguinamento gastrointestinale. La differenza rispetto a tutti gli altri studi consiste nell'aver arruolato pazienti con score di Maddrey > 15 anziché > 32, per cui il farmaco non sembrerebbe presentare vantaggi in termini di *drugs adverse effects* nei confronti dell'infliximab.

L'opzione del trapianto non è stata presa in considerazione, stante le attuali linee guida per cui la maggior parte dei Centri Trapianti richiedono un'astinenza alcolica di almeno 6 mesi e un efficace supporto psicosociologico come requisito di base; un paziente con AH non è quindi candidato, in quanto la patologia presuppone un abuso etilico attuale, senza considerare che l'infiammazione cronica determinata da tale disordine aumenta le complicanze perioperatorie [35-39].

Conclusioni

La terapia dell'AH con infliximab si è rivelata efficace e abbastanza sicura; sono comunque auspicabili ulteriori studi controllati su larga scala onde individuare la schedula terapeutica più efficace ed esente da gravi *drugs adverse effects* e rigorosi criteri di selezione dei pazienti.

Il limite dello score di Maddrey < 55 sembra piuttosto generoso; permette infatti di includere pazienti con malattia scompensata (presenza di ascite, encefalopatia ecc.) a elevato rischio di complicanze anche fatali. A tal fine potrebbe rivelarsi utile l'utilizzo degli score proposti di recente (GAHS, ASH test) [17,27-29].

Attenendosi ai dati attualmente acquisiti, il limite di inclusione secondo lo score di Maddrey dovrebbe essere portato a non > 30-35.

Bibliografia

- [1] McClain CJ, Barve S, Deaciuc I, Kugelmas M, Hill D. Cytokines in alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1999;19(2):205-19.
- [2] Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000;343(20):1467-76.
- [3] Bird GL, Sheron N, Goka AK, Alexander GJ, Williams RS. Increased plasma tumor necrosis factor in severe alcoholic hepatitis. *Ann Intern Med* 1990;112(12):917-20.
- [4] Khoruts A, Stahnke L, McClain CJ, Logan G, Allen JI. Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients. *Hepatology* 1991;13(2):267-76.
- [5] Hill DB, Marsano LS, McClain CJ. Increased plasma interleukin-8 concentrations in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1993;18(3):576-80.

- [6] Hanck C, Rossol S, Bocker U, Tokus M, Singer MV. Presence of plasma endotoxin is correlated with tumour necrosis factor receptor levels and disease activity in alcoholic cirrhosis. *Alcohol Alcohol* 1998;33(6):606-8.
- [7] Felver ME, Mezey E, McGuire M, et al. Plasma tumor necrosis factor alpha predicts decreased long-term survival in severe alcoholic hepatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 1990;14(2):255-9.
- [8] Mookerjee RP, Sen S, Davies NA, Hodges SJ, Williams R, Jalan R. Tumour necrosis factor alpha is an important mediator of portal and systemic haemodynamic derangements in alcoholic hepatitis. *Gut* 2003;52(8):1182-7.
- [9] Yin M, Wheeler MD, Kono H, et al. Essential role of tumor necrosis factor alpha in alcohol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology* 1999;117(4):942-52.
- [10] Perrot S, Beaugrand M. [Treatment of alcoholic hepatitis. A review of randomized trials.] *Gastroenterol Clin Biol* 1988;12(6-7):521-31. French.
- [11] Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med* 1990;113(4):299-307.
- [12] Daures JP, Peray P, Bories P, et al. [Corticoid therapy in the treatment of acute alcoholic hepatitis. Results of a meta-analysis.] *Gastroenterol Clin Biol* 1991;15(3):223-8. French.
- [13] Christensen E. Alcoholic hepatitis – glucocorticosteroids or not? *J Hepatol* 2002;36(4):547-8.
- [14] Mathurin P. Corticosteroids for alcoholic hepatitis – what's next? *J Hepatol* 2005;43(3):526-33.
- [15] Phillips M, Curtis H, Portmann B, Donaldson N, Bomford A, O'Grady J. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis – a randomised clinical trial. *J Hepatol* 2006;44(4):784-90.
- [16] O'Shea R, McCullough AJ. Steroids or cocktails for alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2006;44(4):633-6.
- [17] Rongey C, Kaplowitz N. Current concepts and controversies in the treatment of alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12(43):6909-21.
- [18] Onrust SV, Lamb HM. Infliximab. A review of its use in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 1998;10(5):397-422.
- [19] Sandborn WJ, Hanauer SB. Antitumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease: a review of agents, pharmacology, clinical results, and safety. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5(2):119-33.
- [20] Lankarani KB. Mortality associated with infliximab. *J Clin Gastroenterol* 2001;33(3):255-6.
- [21] Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study. *J Hepatol* 2002;37(4):448-55.
- [22] Mookerjee RP, Tilg H, Williams R, Jalan R. Infliximab and alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004;40(2):499-500.
- [23] Tilg H, Jalan R, Kaser A, et al. Anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003;38(4):419-25.
- [24] Poynard T, Thabut D, Chrysostalis A, Taieb J, Ratziu V. Anti-tumor necrosis factor- α therapy in severe alcoholic hepatitis: are large randomized trials still possible? *J Hepatol* 2003;38(4):518-20.
- [25] Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, et al; Foie-Alcool group of the Association Française pour l'Étude du Foie. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004;39(5):1390-7.
- [26] Blendis L, Dotan I. Anti-TNF therapy for severe acute alcoholic hepatitis: what went wrong? *Gastroenterology* 2004;127(5):1637-9.
- [27] Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75(2):193-9.
- [28] Forrest EH, Evans CD, Stewart S, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005;54(8):1174-9.
- [29] Thabut D, Naveau S, Charlotte F, et al. The diagnostic value of biomarkers (AshTest) for the prediction of alcoholic steatohepatitis in patients with chronic alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2006;44(6):1175-85.
- [30] Nakada MT, Tam SH, Woulfe DS, Casper KA, Swerlick RA, Ghrayeb J. Neutralization of TNF by the antibody cA2 reveals differential regulation of adhesion molecule expression on TNF-activated endothelial cells. *Cell Adhes Commun* 1998;5(6):491-503.
- [31] Luger A, Schmidt M, Luger N, Pauels HG, Domschke W, Kucharzik T. Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology* 2001;121(5):1145-57.
- [32] Eissner G, Kirchner S, Lindner H, et al. Reverse signaling through transmembrane TNF confers resistance to lipopolysaccharide in human monocytes and macrophages. *J Immunol* 2000;164(12):6193-8.
- [33] Dewas C, Dang PM, Gougerot-Pocidal MA, El-Benna J. TNF- α induces phosphorylation of p47(phox) in human neutrophils: partial phosphorylation of p47phox is a common event of priming of human neutrophils by TNF- α and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Immunol* 2003;171(8):4392-8.
- [34] Menon KV, Stadheim L, Kamath PS, et al. A pilot study of the safety and tolerability of etanercept in patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99(2):255-60.
- [35] Webb K, Shepherd L, Day E, Masterton G, Neuberger J. Transplantation for alcoholic liver disease: report of a consensus meeting. *Liver Transpl* 2006;12(2):301-5.
- [36] Lucey MR, Brown KA, Everson GT, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl Surg* 1997;3(6):628-37.
- [37] Keeffe EB. Assessment of the alcoholic patient for liver transplantation: comorbidity, outcome, and recidivism. *Liver Transpl Surg* 1996;2(5 Suppl 1):12-20.
- [38] Vaillant GE. The natural history of alcoholism and its relationship to liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1997;3(3):304-10.
- [39] Hoofnagle JH, Kresina T, Fuller RK, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease: executive statement and recommendations. Summary of a National Institutes of Health workshop held December 6-7, 1996, Bethesda, Maryland. *Liver Transpl Surg* 1997;3(3):347-50.