Highlights 2016: Hepatologie

- (nicht)-alkohol. Lebererkrankungen
- Ultraschall und Fibroscan
- virale Hepatitiden
- autoimmune Lebererkrankungen
- Lebertumoren
- Zirrhose & portale Hypertonie
- Lebertransplantation
- hereditäre Lebererkrankungen
- Varia

NAFLD: Globale Epidemiologie

Hintergrund:

- **NAFLD ist ein Teil des metabolischen Syndroms**
- **Leberverfettung ≥ 5% ohne andere Ursache**

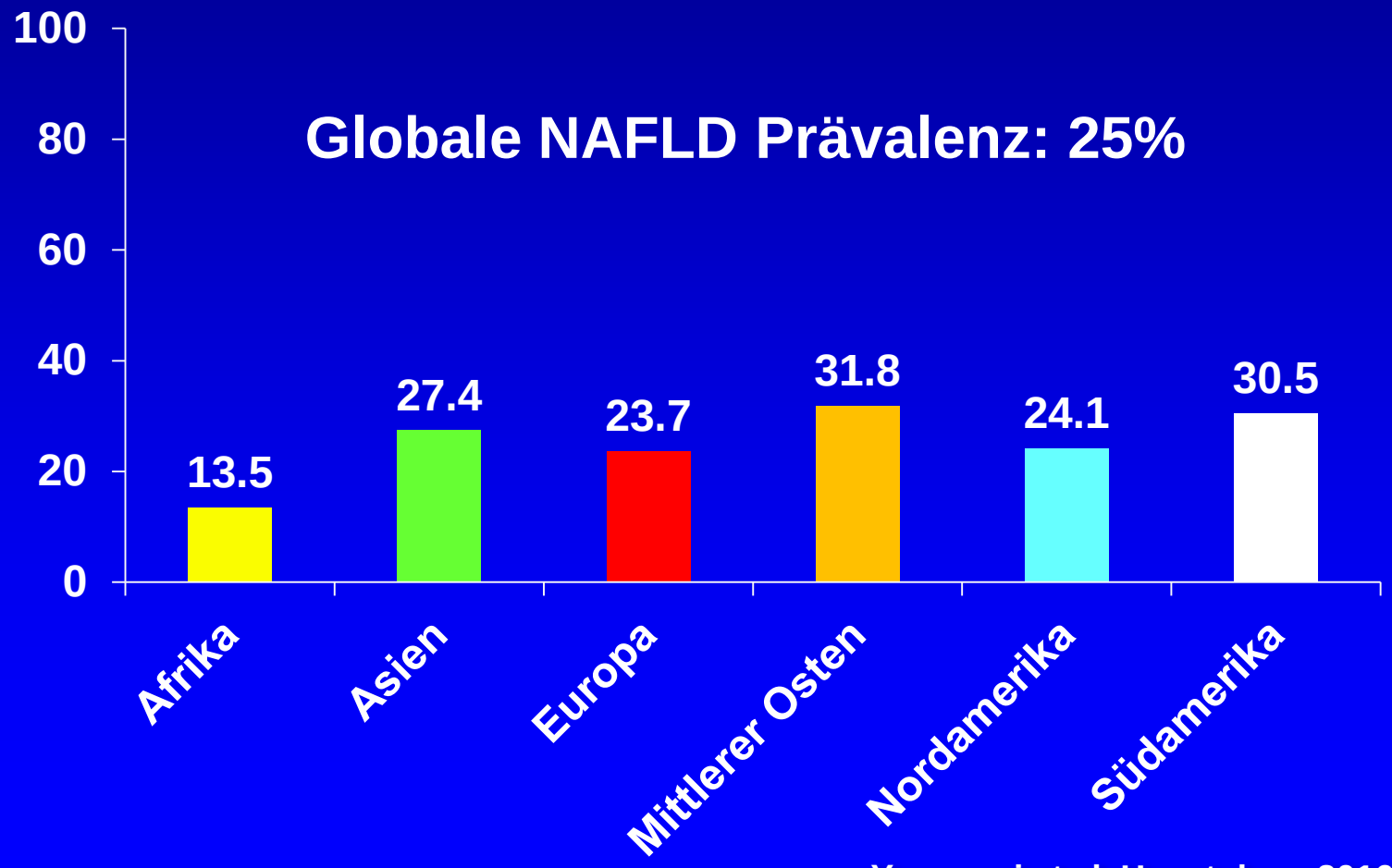
Ziel/Methode:

- **Meta-Analyse**
- **Globale Prävalenz, Inzidenz und Progression der NAFLD aus 22 Ländern (8.5 Mio Pat., 728 Studien)**

Younossi et al Hepatology 2016;64:73-84

NAFLD: Globale Epidemiologie

Resultate:



Younossi et al Hepatology 2016;64:73-84

NAFLD: Globale Epidemiologie

	NAFLD	NASH
Gesamtmortalität/1000 PJ	15	26
Leberspezifische Mortalität/1000 PJ	0.8	12
Jährliche HCC Inzidenz/1000PJ	0.4	5.3
Fibroseprogression %		40.1

PJ: Personenjahre

Younossi et al Hepatology 2016;64:73-84

EASL CPG

Clinical Practice Guidelines

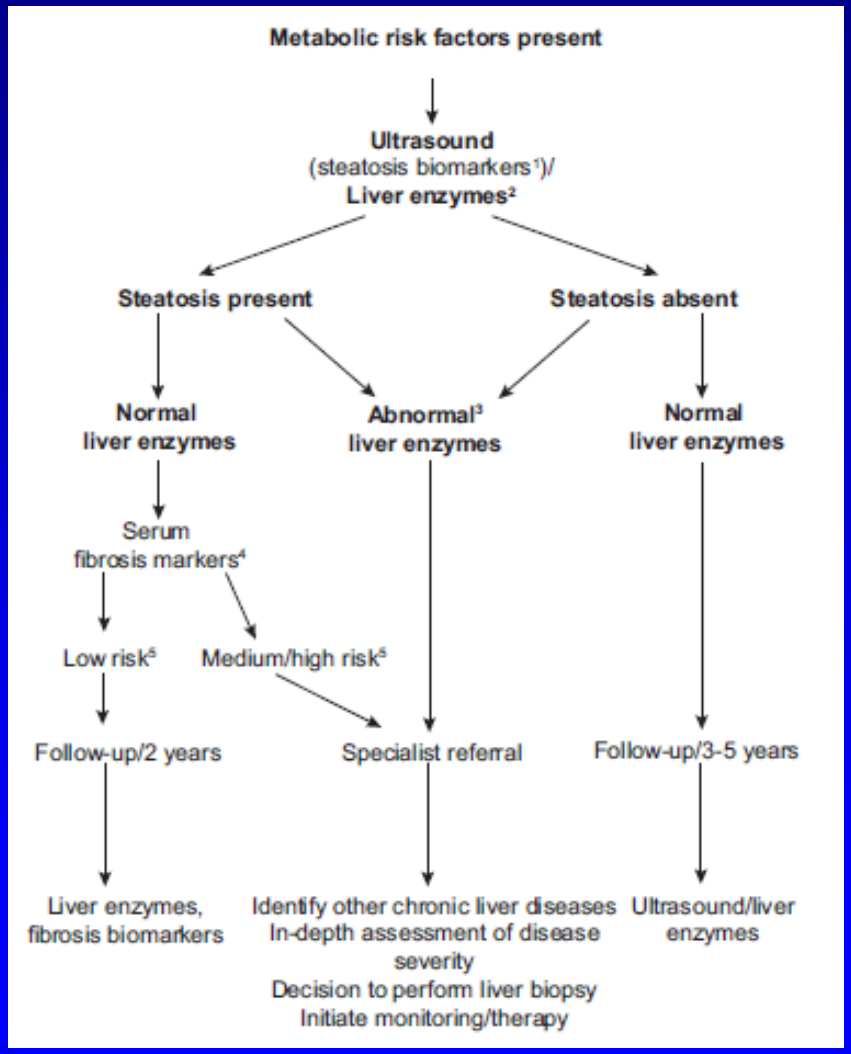
JOURNAL OF HEPATOLOGY

EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease☆

European Association for the Study of the Liver (EASL)*, European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO)

EASL CPG J Hepatol 2016; 64:1388-1402

EASL CPG



[1] Steatosis biomarkers:

Fatty Liver Index, SteatoTest, NAFLD Fat score (see Tables).

[2] Liver tests:

ALTAST, cGT.

[3] Any increase in ALT, AST or cGT.

[4] Serum fibrosis markers:

NAFLD Fibrosis Score, FIB-4, Commercial tests (FibroTest, FibroMeter, ELF).

[5] Risk:

Low: no/mild fibrosis;
Medium/high risk: significant fibrosis or cirrhosis (see Tables).

EASL CPG J Hepatol 2016; 64:1388-1402

FAZIT: (N)AFLD

- Globales Gesundheitsproblem.
- Klinische und ökonomische Belastung von NAFLD wird weiter ansteigen.
- NAFLD/NASH ist unterdiagnostiziert.
- Guidelines
- Zahl der Medikamente in klinischer Evaluation stark zunehmend

Fibroscan und Zirrhose Baveno VI

Transiente Elastographie und kompensierte Leberzirrhose (compensated advanced liver disease: CALD)

- **TE-Wert $<$ 10 kPa (nüchtern; 2 unterschiedliche Tage)**
  - **Ausschluss einer Leberzirrhose**
- **TE-Wert $>$ 15kPa (nüchtern; 2 unterschiedliche Tage)**
  - **Nachweis einer Leberzirrhose**

De Franchis et al J Hepatol 2015;63:743-52

Fibroscan und Zirrhose Baveno VI

TE-Wert < 20kPa und Tc >150’000: sehr niedriges Risiko für therapiebedürftige Varizen, brauchen keine Gastro.

- **TE und Tc jährlich**
- **Endoskopie bei Anstieg TE oder Abfall Tc**

Klinisch signifikante portale Hypertonie (CSPH)

- **HVPG ≥ 10mmHg**
- **TE-Wert ≥ 20-25kPa erlaubt bei virusassoziierter Zirrhose die Diagnose einer CSPH**

De Franchis et al J Hepatol 2015;63:743-52

Transiente Elastographie und Screening

Hintergrund:

- **Wenig bekannt über Prävalenz und Risikofaktoren für Leberfibrose in der Allgemeinbevölkerung.**

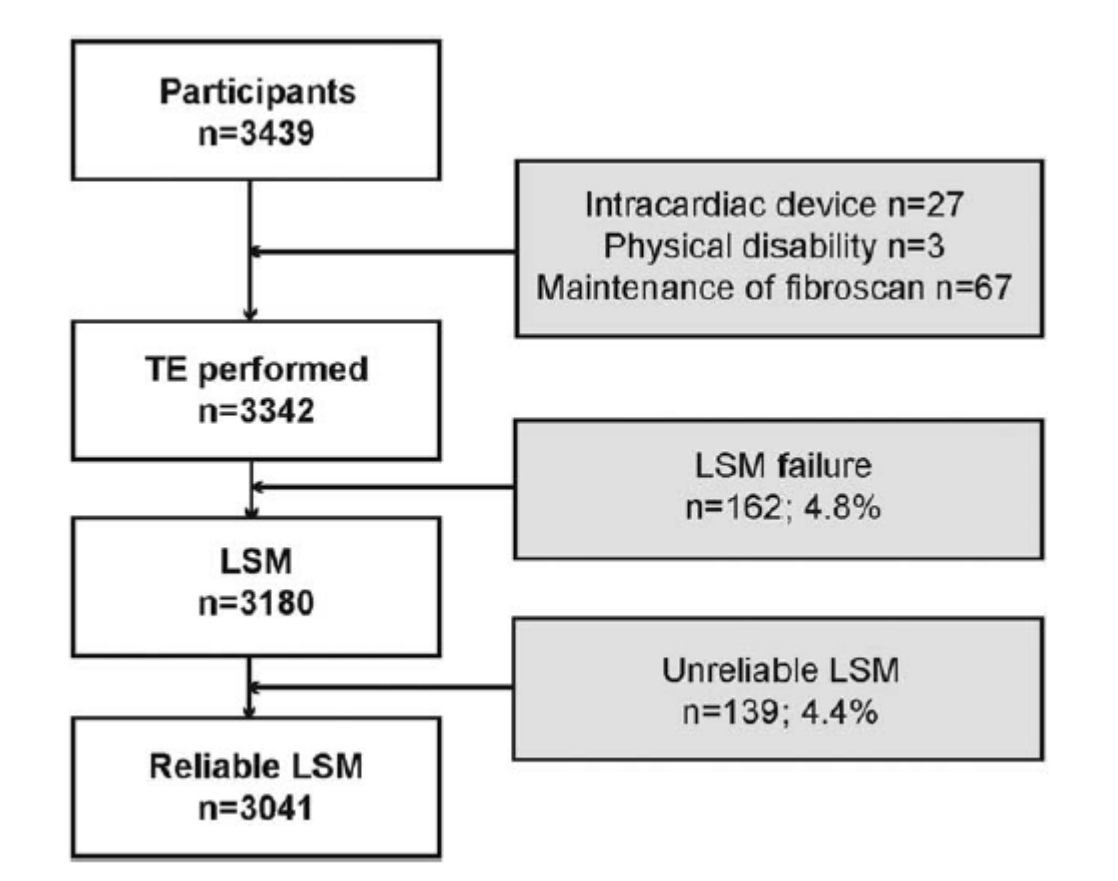
Ziel:

- **Häufigkeit einer relevanten Leberfibrose (TE ≥ 8kPa), gemessen mittels transienter Elastographie in der Allgemeinbevölkerung ≥ 45 Jahre.**

Koehler et al Hepatol 2016:63:138-147

Transiente Elastographie und Screening

Rotterdam Study: Personen ≥ 45 Jahre; US und TE



Koehler et al Hepatol 2016:63:138-147

Transiente Elastographie und Screening

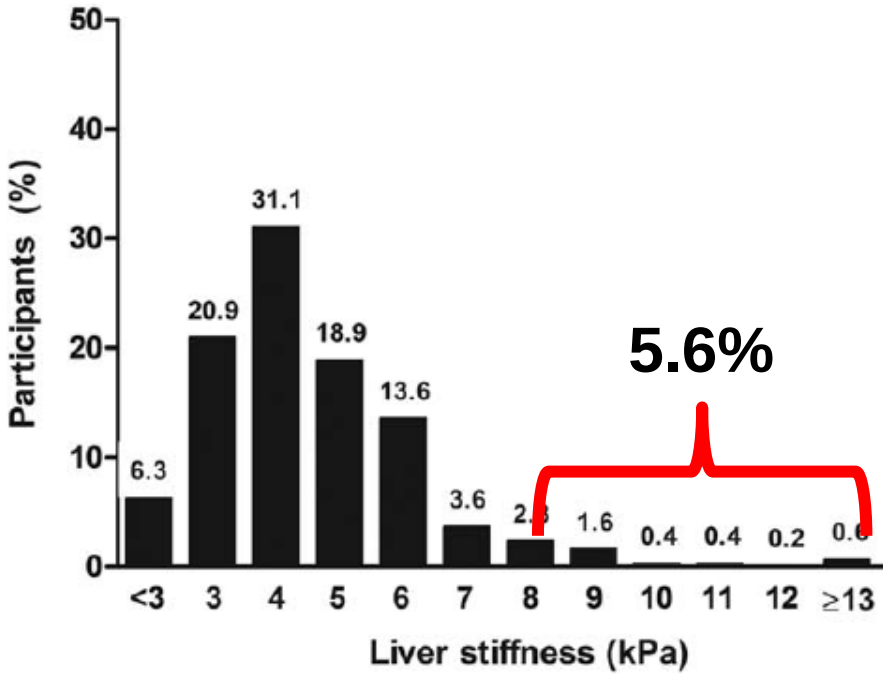


Table 3. Factors Associated With LSM ≥8.0 kPa (n = 169) in Logistic Multivariable Regression Analysis

Variable	OR (95% CI)	*P* Value
Age for no DM, no steatosis, per 10 years	2.40 (1.72-3.36)	<0.001
Sex, male	1.35 (0.91-2.02)	0.14
Spleen size, cm	1.23 (1.09-1.40)	0.001
ALT, per 10 U/L	1.24 (1.12-1.38)	<0.001
BMI, kg/m^2	1.00 (0.95-1.06)	0.97
Alcohol consumption, drinks/week	1.00 (0.98-1.03)	0.76
Current or former smoking	1.77 (1.16-2.70)	0.008
HBsAg or anti-HCV positive	5.38 (1.60-18.0)	0.006
Interaction		
For age 66.0 years*		
No DM, no steatosis	1 (ref)	ref
Steatosis, no DM	1.99 (1.28-3.10)	0.002
DM, no steatosis	3.22 (1.39-7.42)	0.006
DM and steatosis	5.20 (3.01-8.98)	<0.001

Koehler et al Hepatol 2016:63:138-147

Fazit: Ultraschall und Fibroscan

- 5.6% der Bevölkerung über 45 Jahre haben eine relevante Leberfibrose.
- DM und Steatose 17% Risiko für relevante Leberfibrose
- US und TE bei Patienten mit Diabetes ????
- TE <10kPa= keine Zirrhose, TE >15kPa Zirrhose
- TE Werte zwischen 15-20kPa und Tc >150’000 brauchen keine Gastro zum Varizenscreening

Highlights 2015: Hepatologie

- (nicht)-alkohol. Lebererkrankungen
- Ultraschall und Fibroscan
- virale Hepatitiden
- autoimmune Lebererkrankungen
- Lebertumoren
- Zirrhose & portale Hypertonie
- Lebertransplantation
- hereditäre Lebererkrankungen
- Varia

Hepatitis B und Schwangerschaft

Hintergrund:

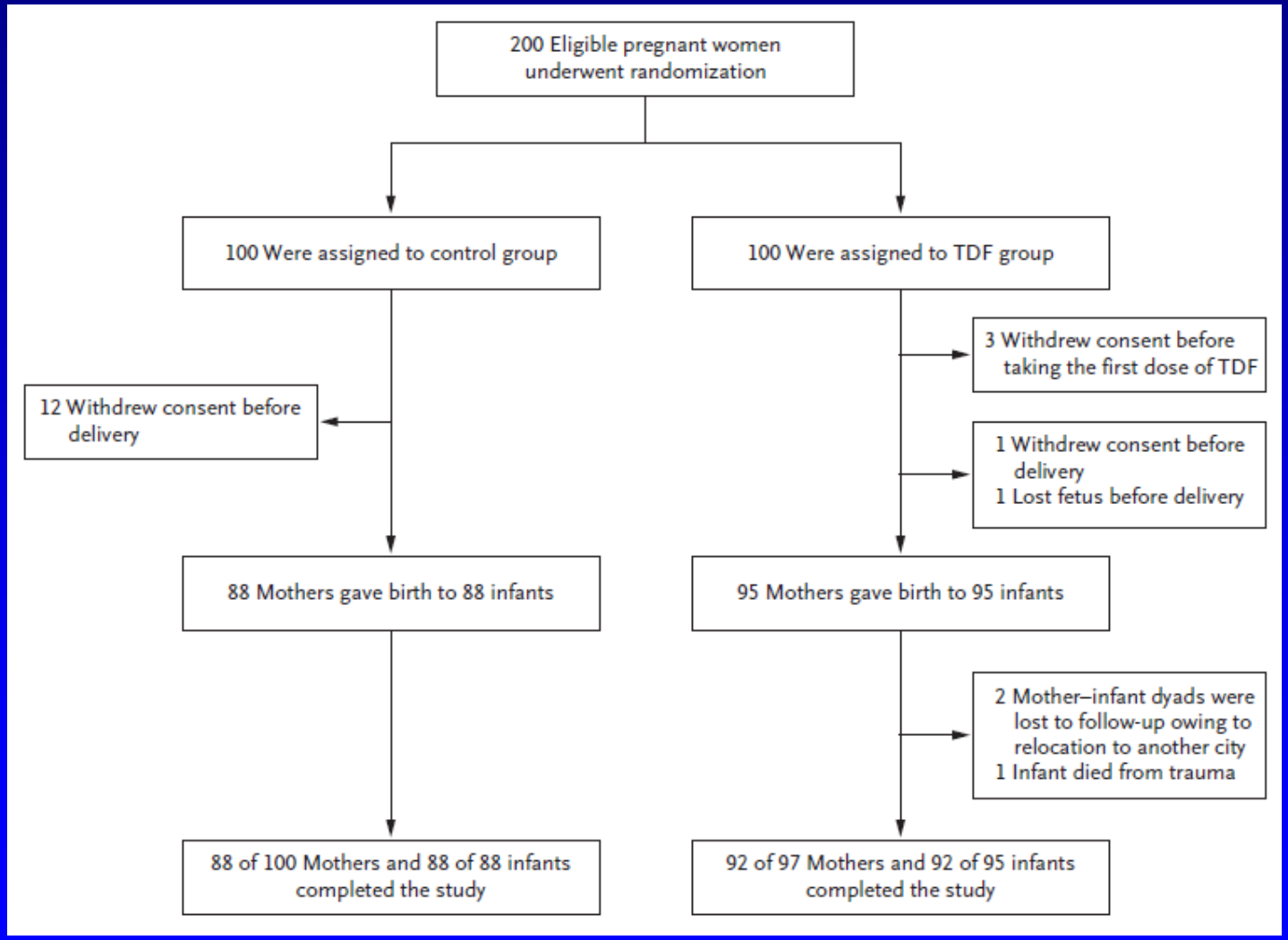
- **Risiko für HBV Infektion trotz aktiver und passiver Impfung, falls HBV DNS > 200'000IU/ml**
- **Eine antivirale Therape der Mutter reduziert das Uebertragungsrisiko**

Ziel/Methode:

- **RCT bei Müttern mit einer HBV DNS > 200'000IU/ml**
- **Plc oder Tenofovir von Woche 30-32 bis 4 Wochen nach Geburt**
- **Alle Kinder erhielten aktive und passive Impfung**

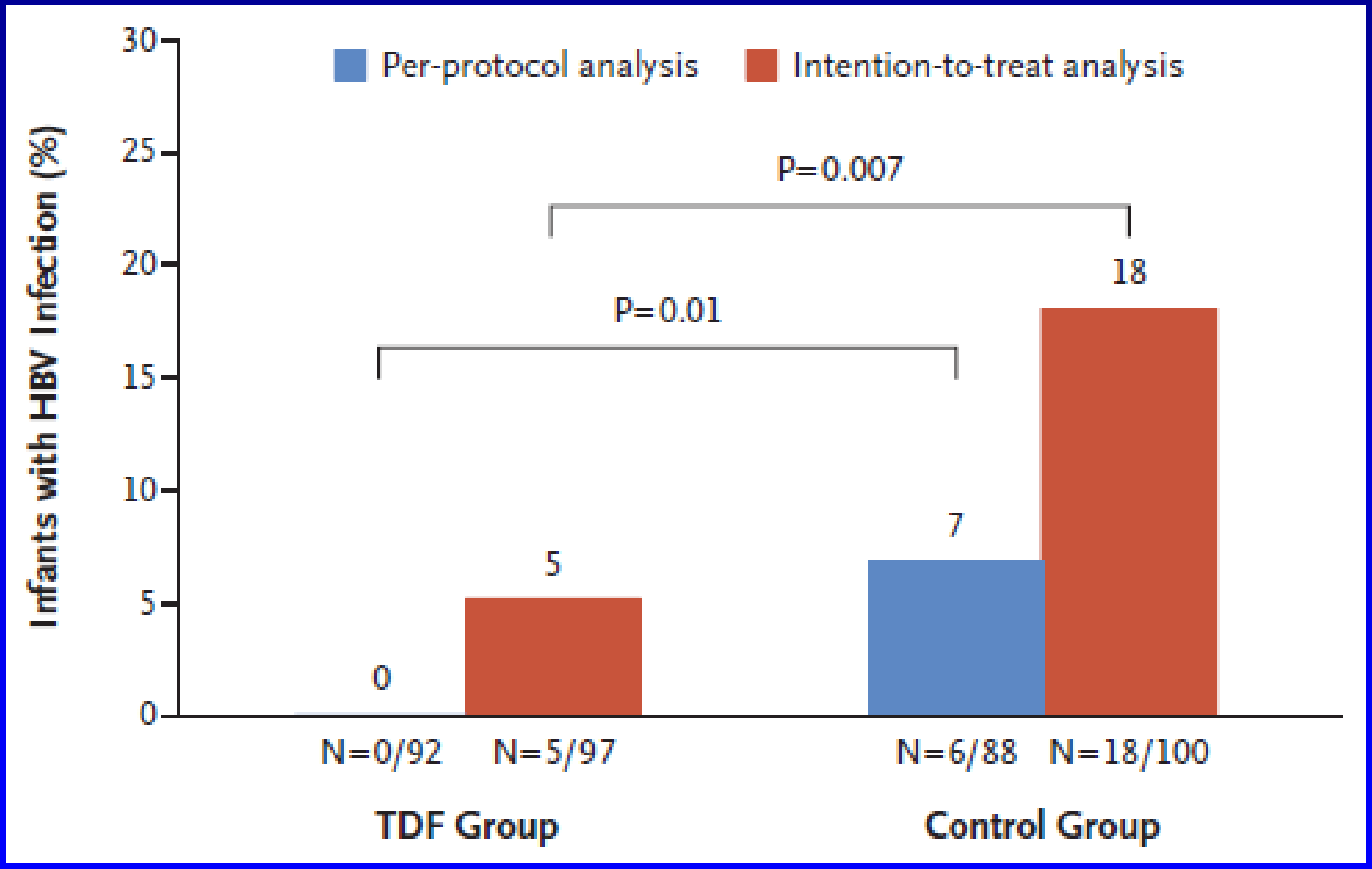
Pan et al N Engl J Med 2016;374:2324-34

Hepatitis B und Schwangerschaft



Pan et al N Engl J Med 2016;374:2324-34

Hepatitis B und Schwangerschaft



Pan et al N Engl J Med 2016;374:2324-34

Fazit Hepatitis B

- Absetzen einer NUC Therapie Papatheodoridis et al Hepatol 2016:63:1481-92
  - Beendigung der NUC Therapie bei einem Teil der Patienten möglich
  - Keine Empfehlung für die Routine
  - Bisher wenige prospektive Studien
  - Ausschluss fortgeschrittene Fibrose zwingend
- Antivirale Therapie im dritten Semester reduziert HBV Transmissionsrisiko
- Cut-off: HBV-DNS 200’000 IU/ml

Hepatitis C

ARTICLE IN PRESS

Guidelines

EASL | JOURNAL OF HEPATOLOGY

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016☆

European Association for the Study of the Liver*

Hepatitis C

Combination regimen	Genotype 1	Genotype 2	Genotype 3	Genotype 4	Genotypes 5 and 6
Sofosbuvir + ribavirin	No	Suboptimal	Suboptimal	No	No
Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin	Yes	No	No	Yes	Yes
Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin	Yes	No	No	No	No
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± ribavirin	No	No	No	Yes	No
Grazoprevir/elbasvir ± ribavirin	Yes	No	No	Yes	No
Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirin	Suboptimal	No	No	Yes	No

Viruseradiaktion nach kurativer HCC Behandlung

Hintergrund:

- **SVR nach PEG-INF und RBV ist mit einem reduzierten HCC Risiko assoziiert.**
- **HCC Rezidiv nach kurativer Behandlung hoch.**
- **Positiver Effekt der HCV Viruseradikation mit PEG-INF+RBV nach kurativer HCC Behandlung umstritten.**
- **Einfluss der HCV Eradikation mit DAA auf HCC Rezidivrisiko nach kurativer HCC Therapie nicht untersucht.**

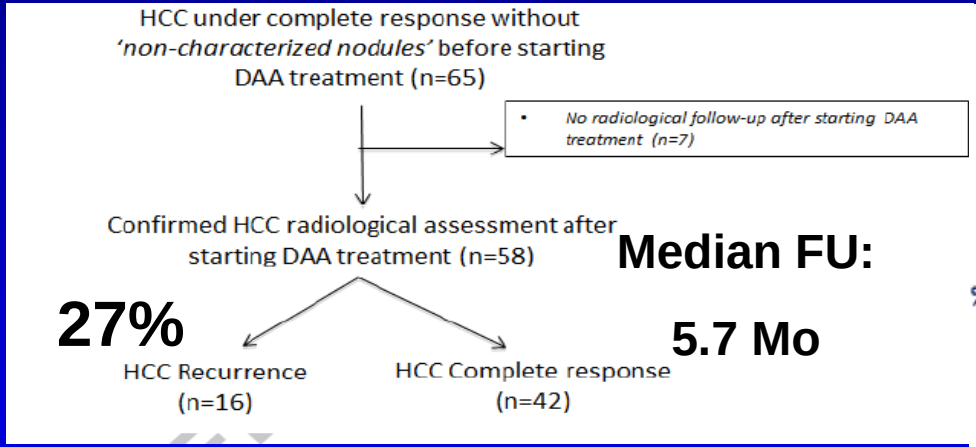
Viruseradiaktion nach kurativer HCC Behandlung

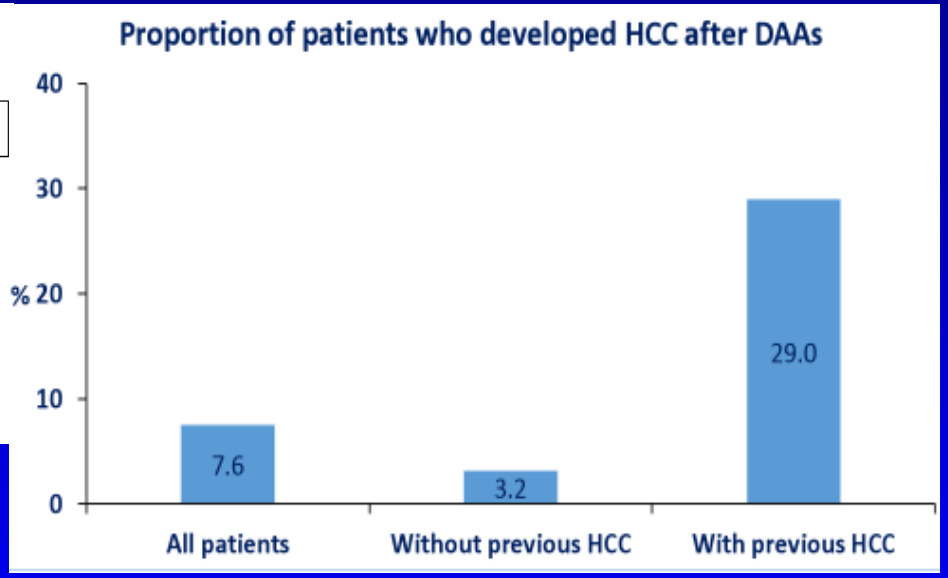
Ziel/Methode:

- **HCC Rezidivrisiko nach kurativer Behandlung eines HCC und DAA Therapie**

Buonfiglioli et al J Hepatol 2016;64:S215
Reig et al J Hepatol 2016;64: epub
ANRS collaborative study J Hepatol 2016;64: epub

Viruseradiaktion nach kurativer HCC Behandlung





Recurrence risk after RFA

- **2.5 % @ 4 months**
- **28 % @ 12 months**

Recurrence after resection

- **High risk: 13.5%**
- **Low risk: 4%**

Reig et al J Hepatol 2016;64: epub

Buonfiglioli et al J Hepatol 2016;64:epub

Viruseradiaktion nach kurativer HCC Behandlung

HCC Risiko

Kohorte	DAA treatment	No antiviral treatment
Hepather n=267 pts with treated HCC	0.73/100 pm	0.66/100 pm
CirVir n=79 pts with treated HCC	1.11/100 pm	1.73/100 pm

pm: person-months

ANRS collaborative study J Hepatol 2016;64: epub

Fazit Hepatitis C

Elbasvir und Zepatier ± Ribavirin

- **neue Therapieoption für Genotyp 1 und 4 Patienten**

Sofosbuvir und Velpatasvir ± Ribavirin

- **Erste pangenotypische Therapie**

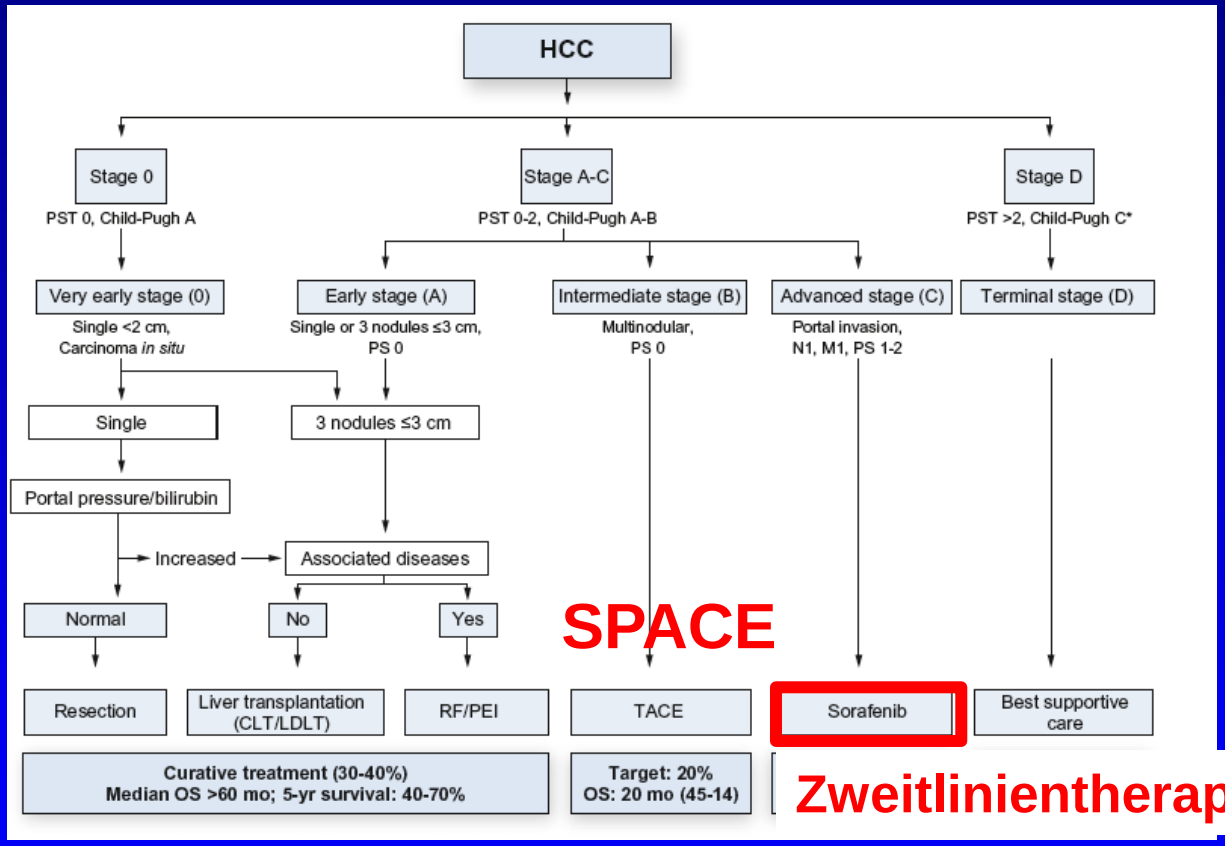
Einfluss der HCV Viruseradikation mit DAA auf HCC Rezidivrate nach kurativer Behandlung unklar.

- **Engmaschige Ueberwachung nötig.**

Highlights 2015: Hepatologie

- (nicht)-alkohol. Lebererkrankungen
- Ultraschall und Fibroscan
- virale Hepatitiden
- **autoimmune Lebererkrankungen**
- **Lebertumoren**
- **Zirrhose & portale Hypertonie**
- **Lebertransplantation**
- Hereditäre Lebererkrankungen
- Varia

Systemtherapie bei HCC



STORM

SPACE

Zweitlinientherapie

EASL CPG J Hepatol 2012;908-43

Storm: Bruix et al Lancet Oncol 2015:16:1344-54

SPACE Lencioni et al J Hepatol 2016;64:1090-98

Bruix et al 18th World Congress on Gastrointestinal Cancer

Simastatin bei portaler Hypertonie

Hintergrund:

- **β-Blocker und EVL Standard zur Verhinderung einer Varizenrezidivblutung.**
- **Simastatin reduziert der Pfortaderdruck und Leberfibrose**

Abraldes et al Gastroenterol 2016;150:1160-70

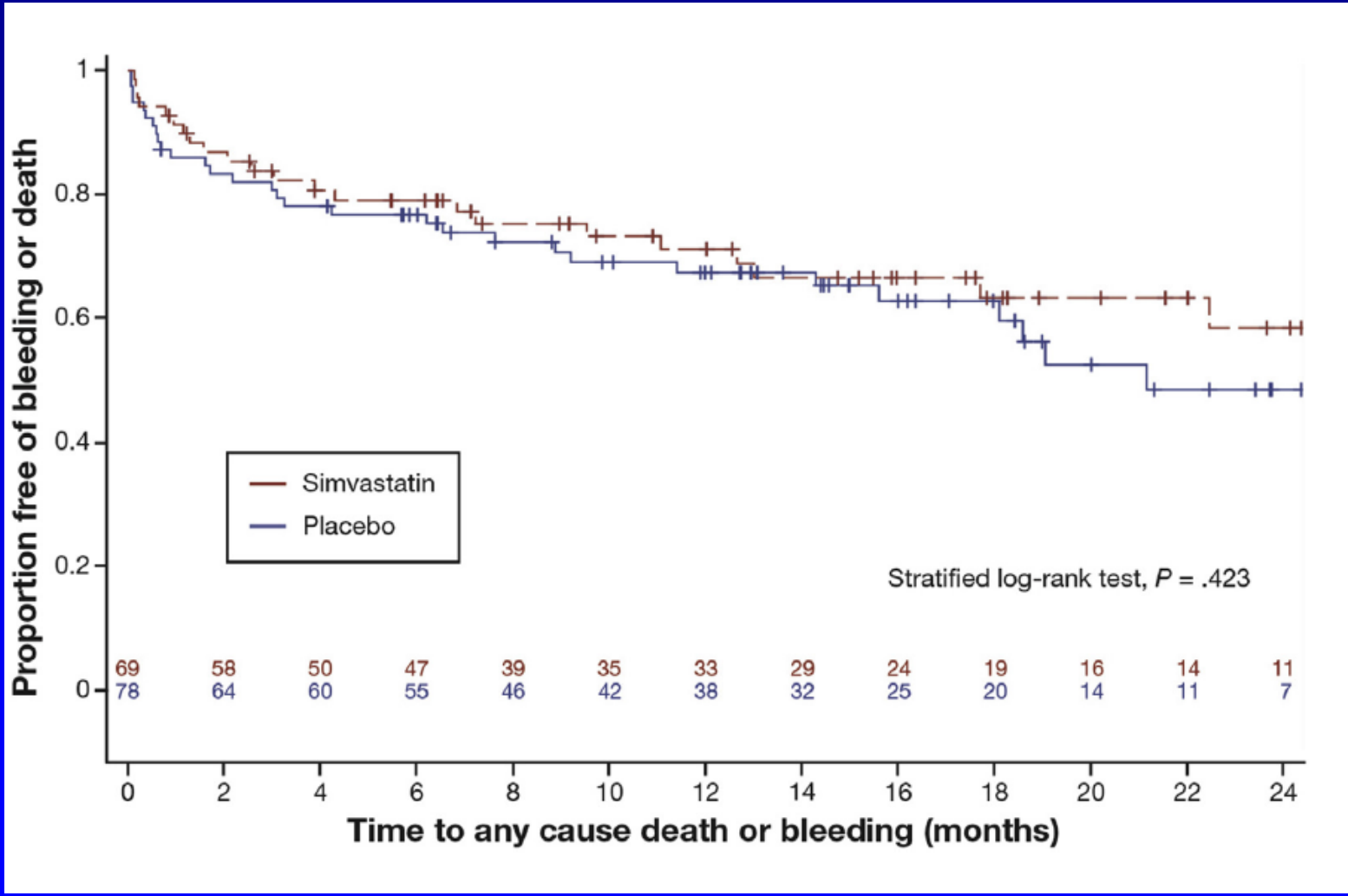
Simastatin bei portaler Hypertonie

Ziel/Methode:

- **Verringert Simvastatin die Rezidivblutungsrate**
- **Doppelblind RCT mit 158 Patienten**
- **Randomisierung 10 Tage nach Blutung: Simvastatin 20mg für 15d, nachher 40mg vs. Plc**
- **Primärer Endpunkt: Rezidivblutung od. Tod**
- **Sekundärer Endpunkt: Tod**
  Rezidivblutung

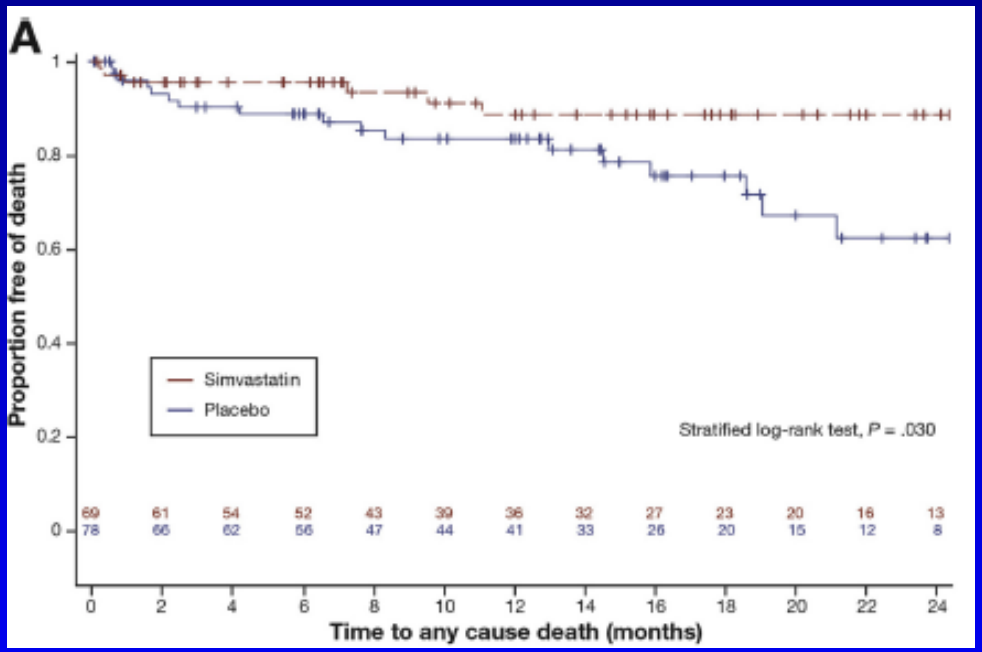
Abraldes et al Gastroenterol 2016;150:1160-70

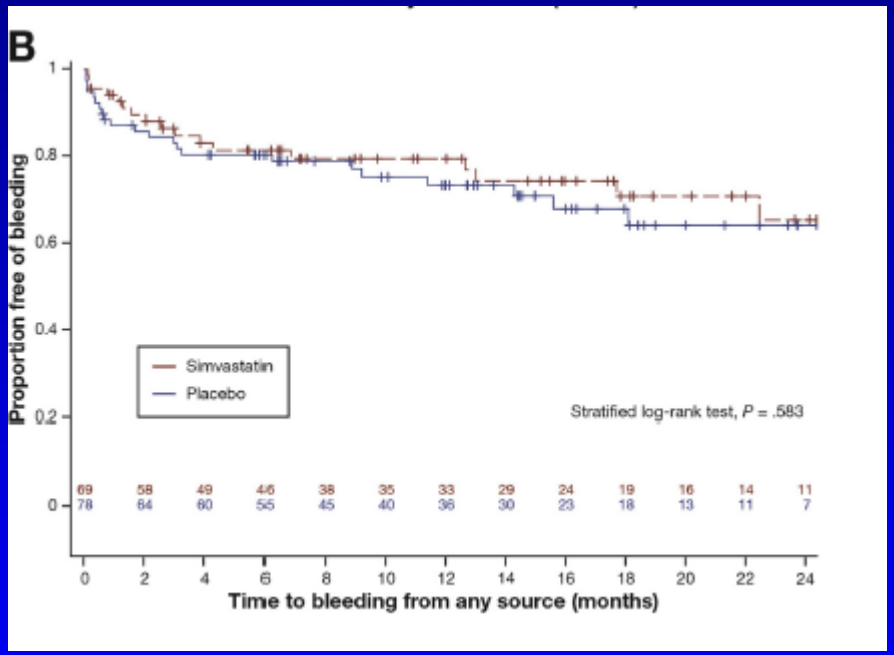
Simastatin bei portaler Hypertonie



Abraldes et al Gastroenterol 2016;150:1160-70

Simastatin bei portaler Hypertonie

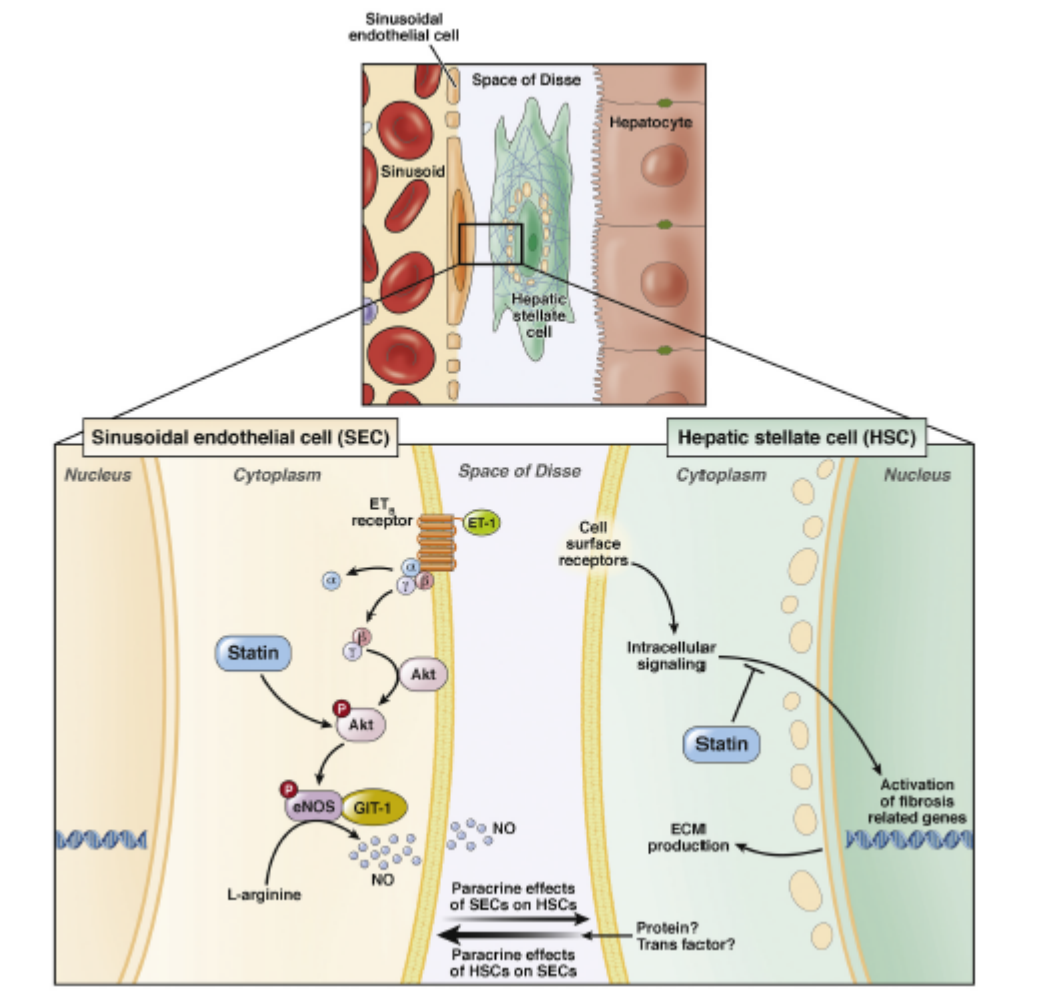




2/69 Rhabdomyolyse

Abraldes et al Gastroenterol 2016;150:1160-70

Simastatin bei portaler Hypertonie



Rockey et al Gastroenterol 2016;150:1077-1080

FAZIT PBC

- Barcelona-Kriterien(@1yr):
  - Abnahme AP um >40% ab Baseline oder Normalisierung
- Paris-Kriterien(@1yr):
  - I AP < 3 x ULN und AST <2 x ULN und normales Bilirubin
  - II AP und AST ≤ 1.5 x ULN und normales Bilirubin
- Rotterdam-Kriterien(@1yr):
  - normales Bili und Albumin, wenn einer oder beide Parameter vor Therapie pathologisch waren
- Toronto-Kriterien(@2yrs):
  - AP < 1.76xULN (AP < 200 IU/l)

- **Globe Score (www.globalpbc.com)**
  Lammers et al Gastroenterol 2015;149:1804-12

- **UK PBC Risk Score (www.uk-pbc.com)**
  Carbone et al Hepatology 2016;63:930-950

- **Urso Versager: Indikation für Obeticholsäure**

FAZIT HCC

- Sorafenib führt im adjuvanten Setting nicht zur einer Verbesserung des rezidifreien Ueberlebens, respektive des Gesamtüberlebens
- Möglicher Grund: Kurze Behandlungsdauer mit Sorafenib (12.5 Monate vs. Geplante 4 Jahe)
- Space Trial: Kein Benefit TACE + Sorafenib
- Regorafenib: Wirksam in der Zweitlinientherapie

FAZIT portale Hypertonie

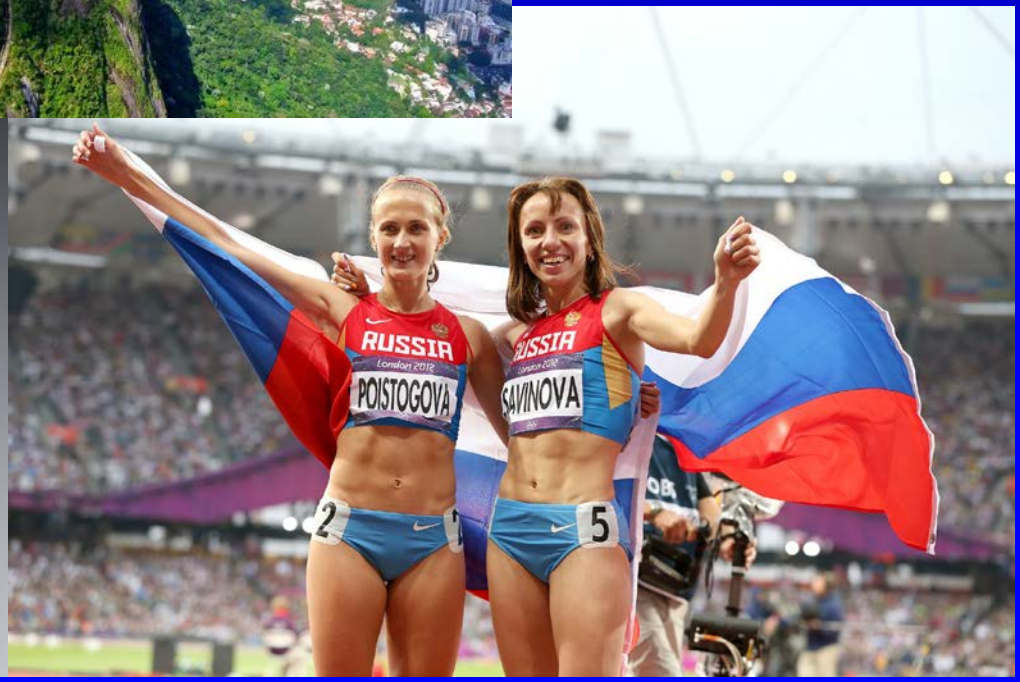
Statine und Leber

- **Reduzieren die Mortalität nach Varizenblutung**
- **Kohortenstudien**
  - **Reduzieren Progression zur Zirrhose (44%) und HCC Entwicklung (49%)** Simon et al Hepatology 2016;64:47-57
  - **Reduzieren Dekompensation und Tod (40%)** Mohanty et al Gastroenterol 2016;150:430-40
- **Zu früh für routinemässigen Einsatz**
- **Grosszügige Indikation bei kardiovaskulären Risikofaktoren**

Highlights 2015: Hepatologie

- (nicht)-alkohol. Lebererkrankungen
- Ultraschall und Fibroscan
- virale Hepatitiden
- autoimmune Lebererkrankungen
- Lebertumoren
- Zirrhose & portale Hypertonie
- Lebertransplantation
- **Hereditäre Lebererkrankungen**
- **Varia**

Hämochromatose



Hämochromatose

Hintergrund:

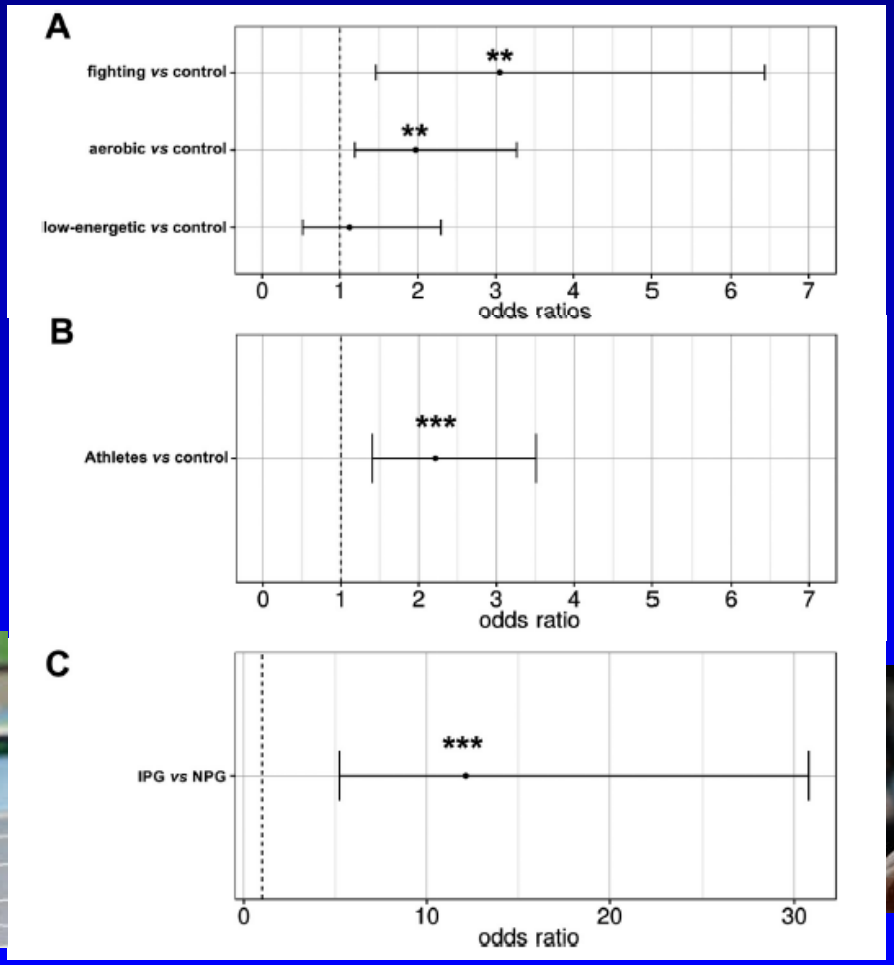
- **Sport induziert Hepcidin und reduziert Eisenaufnahme**
- **HFE Mutation Vorteil für Ausdauersportler**

Ziel/Methode:

- **Prävalenz von HFE Mutationen bei Leistungs-sportlern (n=170)**
- **Ausdauersport, Kraftsport und Petanque**
- **Kontrollgruppe von Transfusionszentren**

Hermine et al Biochimie 2015;119:1-5

Hämochromatose



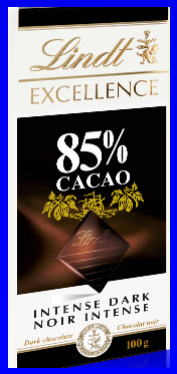
Hermine et al Biochimie 2015;119:1-5

Nicht alkoholische Fettleber

Hintergrund:

- **Oxidativer Stress ein Faktor der die Progression von der Fettleber zur NASH begünstigt.**
- **Vitamin E hat einen positiven Effekt auf NASH**

Ziel/Methode:

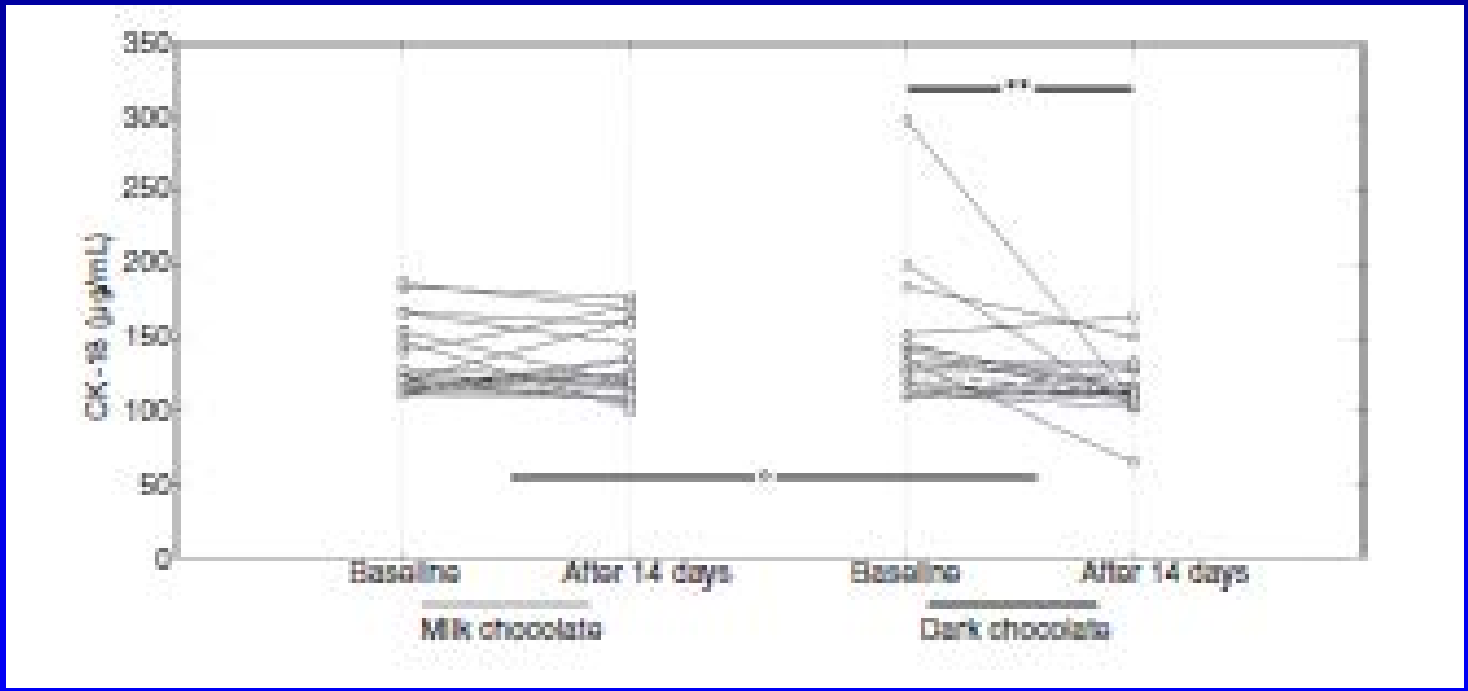
- **Crossover Studie bei 19 NASH Patienten**
- **40g/d** 

vs

für 2 Wochen

Loffredo et al Aliment Pharmacol Ther 2016;44:279-286

Nicht alkoholische Fettleber



Loffredo et al Aliment Pharmacol Ther 2016;44:279-286

Your liver diet

Darmkrebs
Primärprävention

Blick.ch

Hoch die Tassen!
Darum tut Kaffee gut

Koffein wirkt gegen Krebs und bewahrt die Leber vor Alkoholschäden.

1. Kaffee schützt vor Darmkrebs
Vier Tassen Kaffee pro Tag schützen vor Darmkrebs, besagt eine Studie des Dana-Farber-Krebsinstituts in Boston (USA) mit 1000 Patienten. Auch nach der Therapie tut Kaffee gut: Das Risiko, dass der Krebs zurückkommt, **sinkt für Kaffeetrinker um 42 Prozent, die Sterblichkeit um 33 Prozent.**

5 Fakten über Kaffee

2. Koffein bekämpft gefährliche Entzündungen
Koffein regt die Nerven, das Herz-Kreislauf-System und die Muskulatur an. Die Ärzte vermuten, dass es dem Körper hilft, den Insulinstress besser zu regulieren. **Das könnte bestimmte Entzündungen im Körper reduzieren,** die als Ursache für Krebs und andere Erkrankungen wie Diabetes gelten.

3. Kaffee bewirkt Leberschäden durch zu viel Alkohol vor
Auch alkoholbedingten Erkrankungen der Leber kann Kaffee mildern, ergab eine Untersuchung der französischen Universität Tarapeer mit 18 820 Teilnehmern. Vier Tassen pro Tag senken vor allem bei Männern die Konzentration eines schädlichen Enzyms in der Leber.

4. Rauchen macht Wirkung zunichte
Langzeitstudien haben gezeigt, dass Kaffeetrinken das Risiko verschiedener Leiden wie Herzinfarkt oder Lungenerkrankungen auch langfristig senkt. Viele Kaffeetrinker sind jedoch ebenfalls Raucher. Die Zigaretten heben die positive Wirkung des Kaffees wieder auf.

5. Körper warnt rechtzeitig vor einer Überdosis
Auf Kaffee verzichten sollten Schwangere, denn das Koffein wirkt wachstumshemmend auf den Embryo. Eine Überdosis Koffein zeigt sich durch Kopfschmerzen, Herzrasen, allgemeine Nervosität oder Krämpfe. Tödlich wirken aber erst 100 Tassen Kaffee hintereinander. Attila Albert

1. Kaffee schützt vor Darmkrebs
Vier Tassen Kaffee pro Tag schützen vor Darmkrebs, besagt eine Studie des Dana-Farber-Krebsinstituts in Boston (USA) mit 1000 Patienten. Auch nach der Therapie tut Kaffee gut: Das Risiko, dass der Krebs zurückkommt, **sinkt für Kaffeetrinker um 42 Prozent, die Sterblichkeit um 33 Prozent.**

Highlights 15: Hepatologie

- ✓ (nicht)-alkohol. Lebererkrankungen
- ✓ virale Hepatitiden
- ✓ autoimmune Lebererkrankungen
- ✓ hereditäre Lebererkrankungen
- ✓ Lebertumoren
- ✓ Zirrhose & portale Hypertonie
- ✓ Lebertransplantation
- ✓ Varia

Adipositas: Globale Epidemiologie

Hintergrund:

- **Uebergewicht ist mit einem erhöhtem Gesundheitsrisiko assoziiert**

Ziel/Methode:

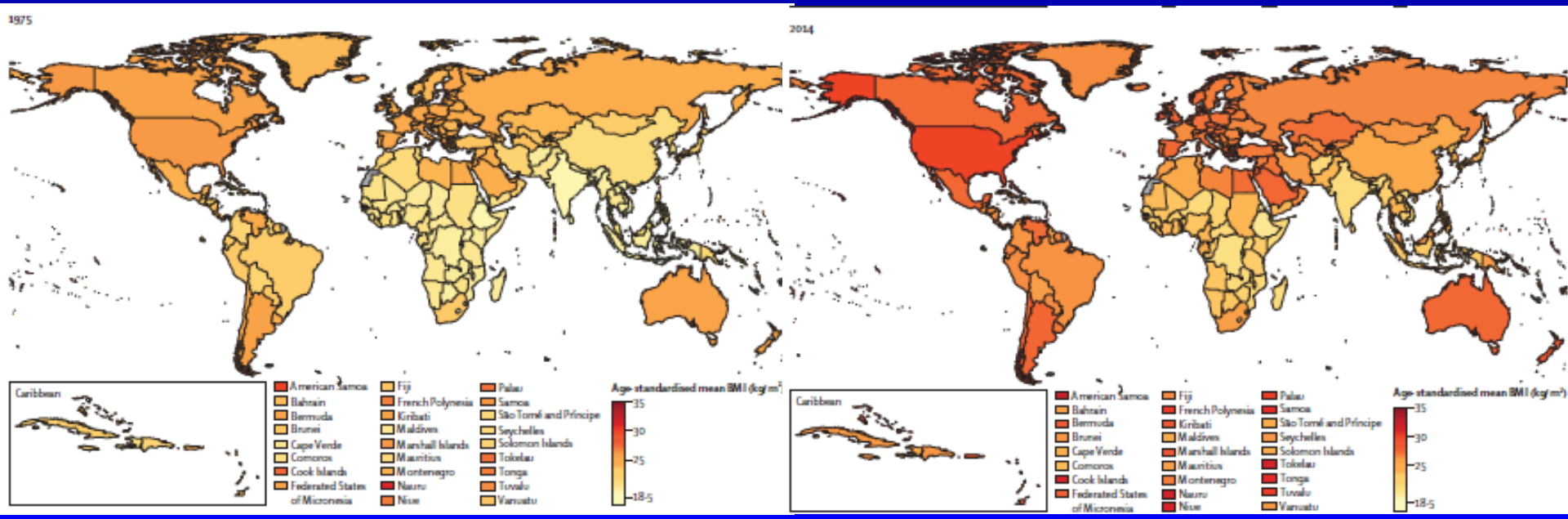
- **Weltweiter Trend des mittleren BMI zw. 1975-2014**
- **1698 Bevölkerungsbasierte Studien mit 19.2 Millionen Teilnehmern**

NCD Risk Facotr Collarboration Lancet 2016;387:1377-1396

Adipositas: Globale Epidemiologie

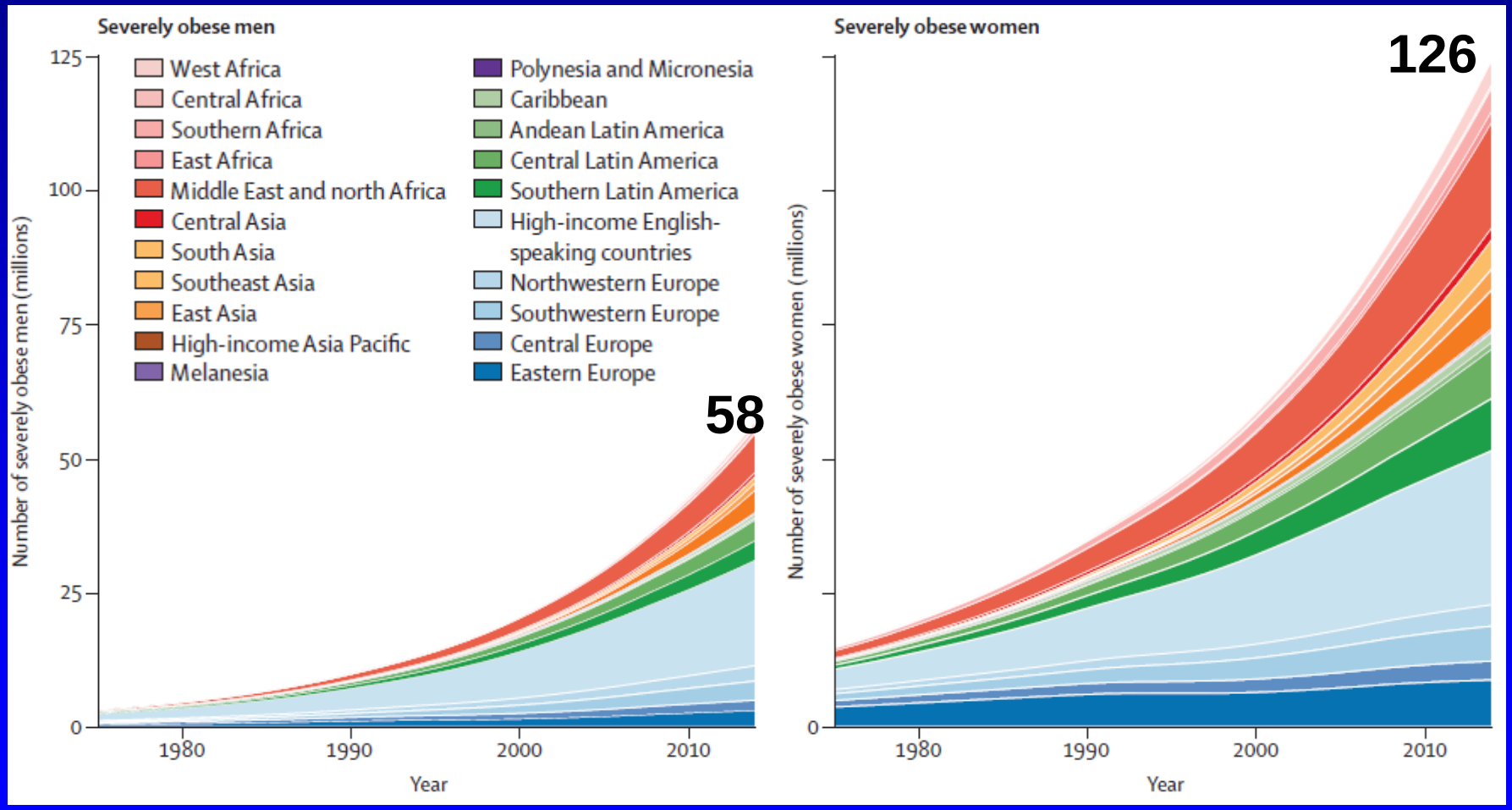
Resultate (Männer):

1975 **2014**



NCD Risk Facotr Collarboration Lancet 2016;387:1377-1396

Adipositas: Globale Epidemiologie



NCD Risk Facotr Collarboration Lancet 2016;387:1377-1396

NASH: Neue Medikamente

Medikament	Wirkung	Phase
Obeticholsäure	FXR Agonist	III
Elafibranor	Dualer PPAR-alpha/delta Agonist	II
Emricasan	Caspase-Protease Inhibitor	II
Cenicriviroc	Dualer CCR2/CCR5-Antagonist	II
Simtuzumab	LOXL2 Antikörper	II
Liraglutid	GLP1 Rezeptoragonist	II

adapatiert nach F. Lammert Hepato-Update 2016

Beendigung einer NUC Langzeittherapie

Hintergrund:

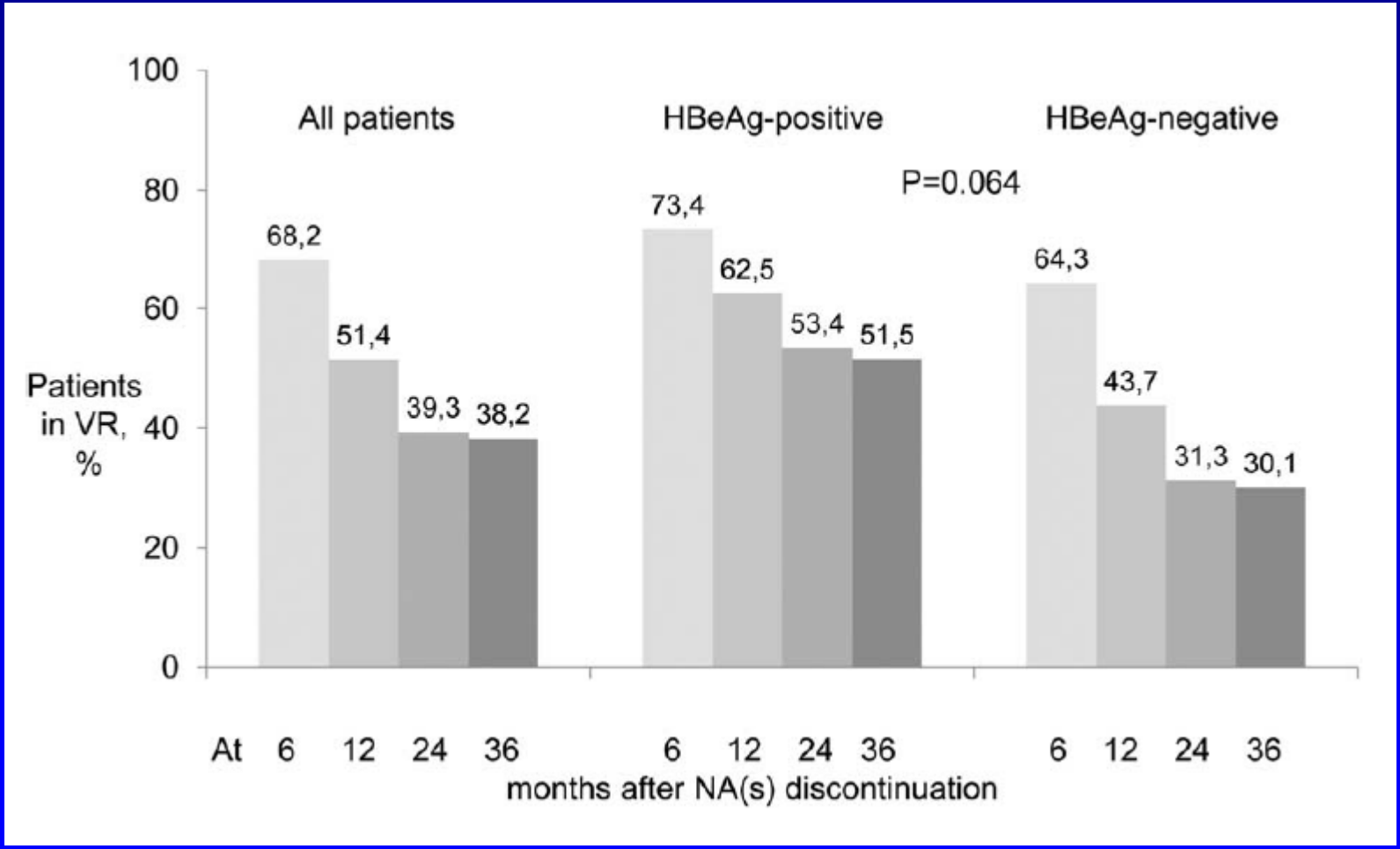
- **Sicheres Absetzen einer NUC Behandlung ist kontrovers**

Ziel:

- **Systematische Literaturreview (25 Studien, 1716 Pat.)**
- **Identifikation von prädiktiven Faktoren für virologische Remission**

Papatheodoridis et al Hepatol 2016:63:1481-92

Beendigung einer NUC Langzeittherapie

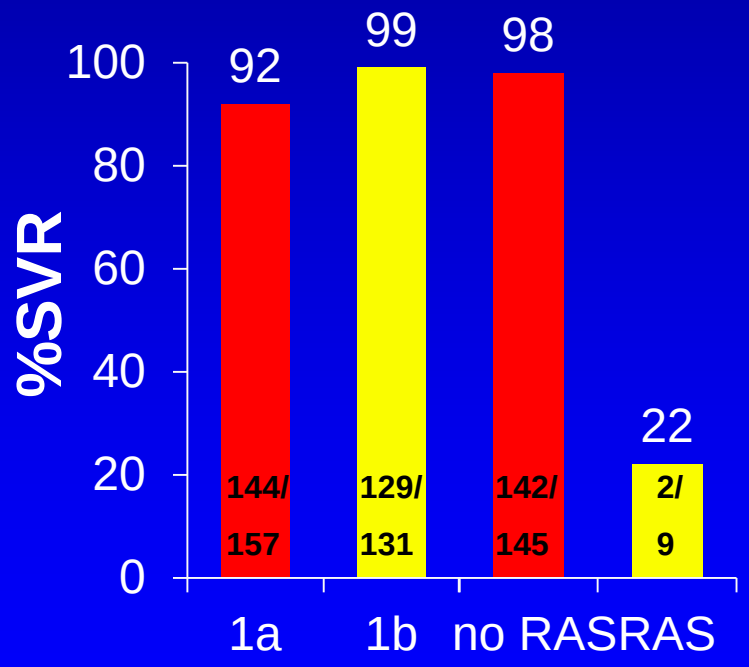


Papatheodoridis et al Hepatol 2016:63:1481-92

Grazoprevir + Elbasvir ± Ribavirin

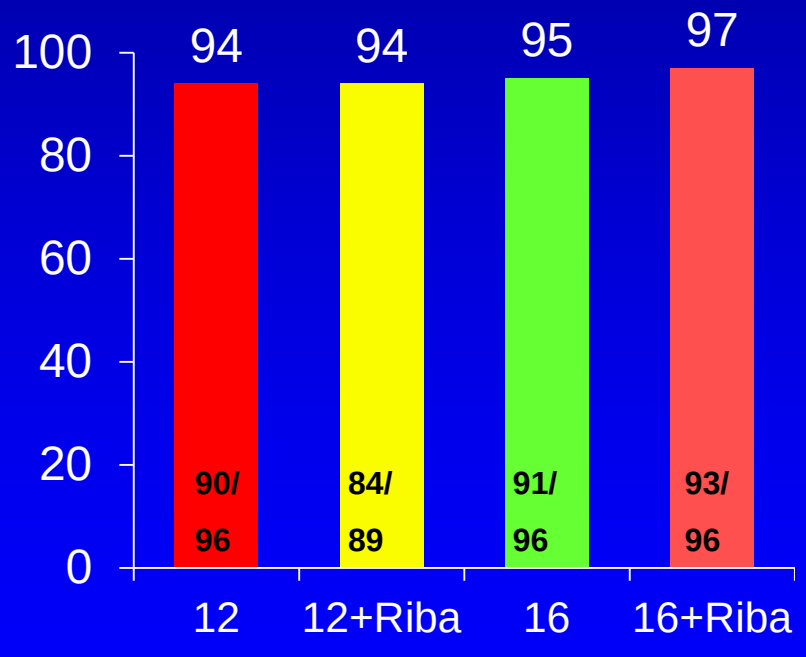
Therapienaiv; GT1,4,6; 12wks,

Kein Riba; 22% Zirrhose



TE; GT1,4,6; 12-16 wks,

± Riba; 35% Zirrhose



Zeuzem et al Ann Intern Med 2015;163:1-13

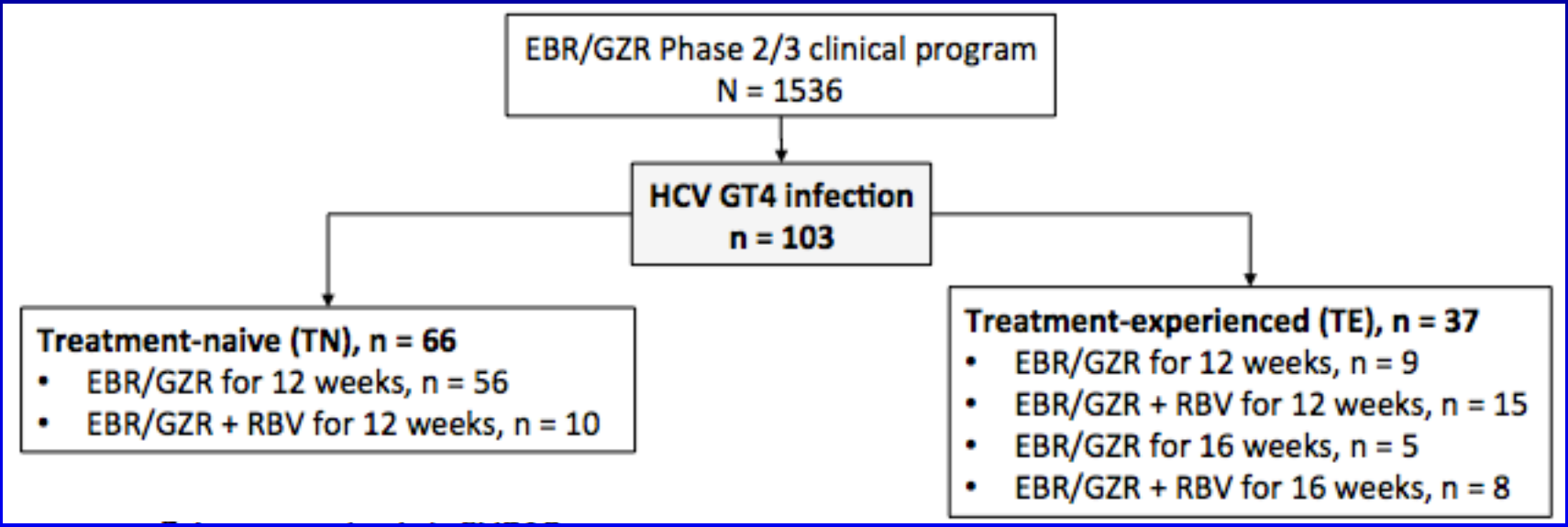
Kwo et al J Hepatol 2015;62:S674-5

Grazoprevir + Elbasvir ± Ribavirin

NS5A Polymorphism	ZEPATIER 12 Weeks (pooled data)		ZEPATIER + RBV 16 Weeks (C-EDGE TE)	
	SVR12 with Polymorphism % (n/N)	SVR12 without Polymorphism % (n/N)	SVR12 with Polymorphism % (n/N)	SVR12 without Polymorphism % (n/N)
M28*, Q30*, L31* or Y93*	70% (39/56)	98% (441/450)	100% (6/6)	100% (49/49)

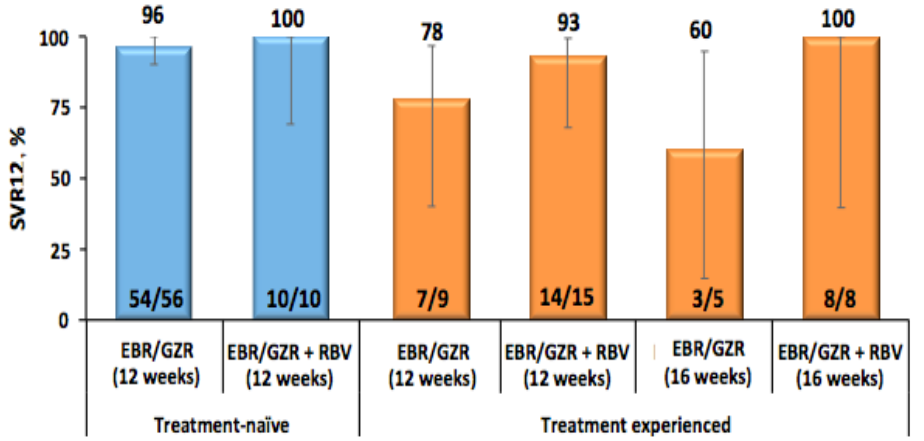
FDA summary review

Grazoprevir + Elbasvir ± Ribavirin GT4

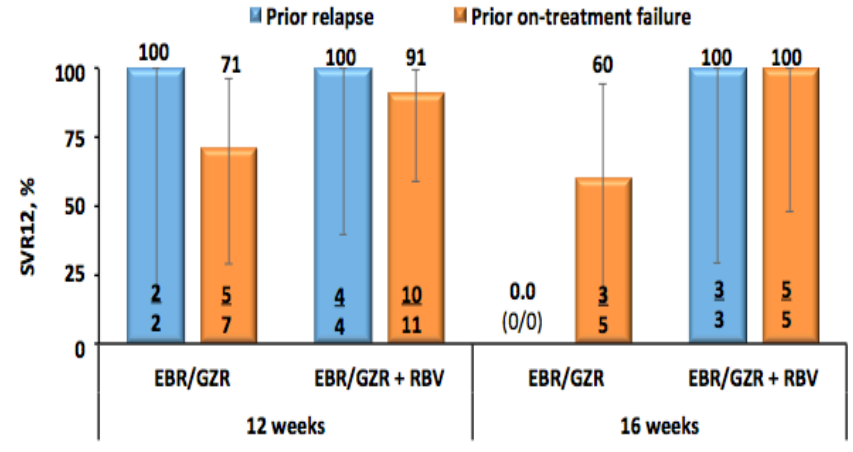


Asselah et all Hepatology 2015; 62:340A

Grazoprevir + Elbasvir ± Ribavirin GT4



Relapse	1	0	1	1	0	0
On-treatment failure	0	0	0	0	2	0
Discon. due to AE	0	0	1	0	0	0
Lost to follow-up	1	0	0	0	0	0



apse	0	1	0	1	—	0	0	0
treatment failure	0	0	0	0	—	2	0	0
con. due to AE	0	1	0	0		0	0	0
t to follow-up	0	0	0	0	—	0	0	0

Asselah et al Hepatology 2015; 62:340A

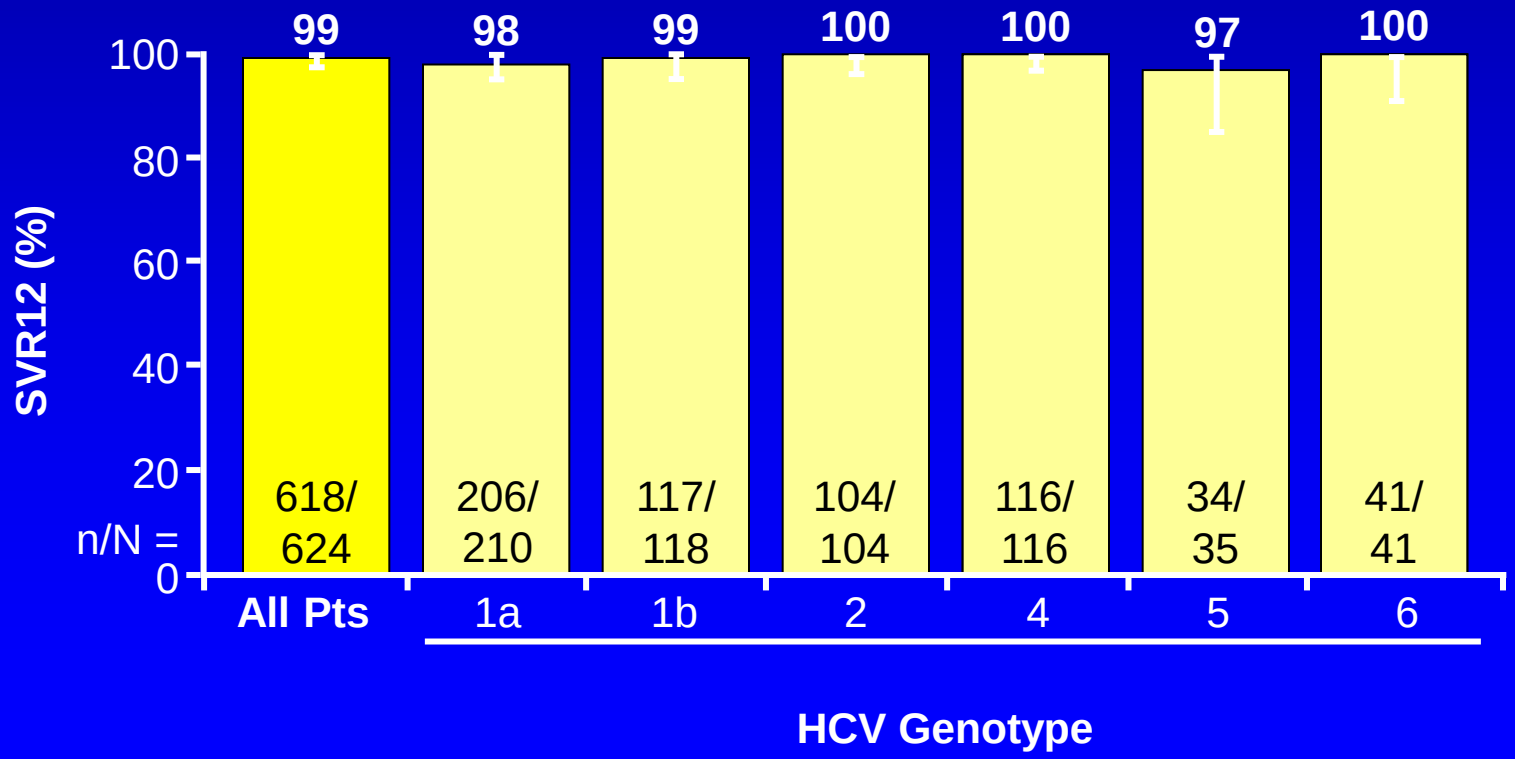
Sofosbuvir + Velpatasvir ± Ribavirin GT1-6

- **Multizentrische, randomisierte phase III Studie bei Tx-naiven and Tx-erfahrenen Pat.**

1. Feld et al N Engl J Med 2015; 373:2599-2607
2. Foster et al N Engl J Med 2015;373:2608-17
3. Curry et al N Engl J Med 2015;373:2618-28

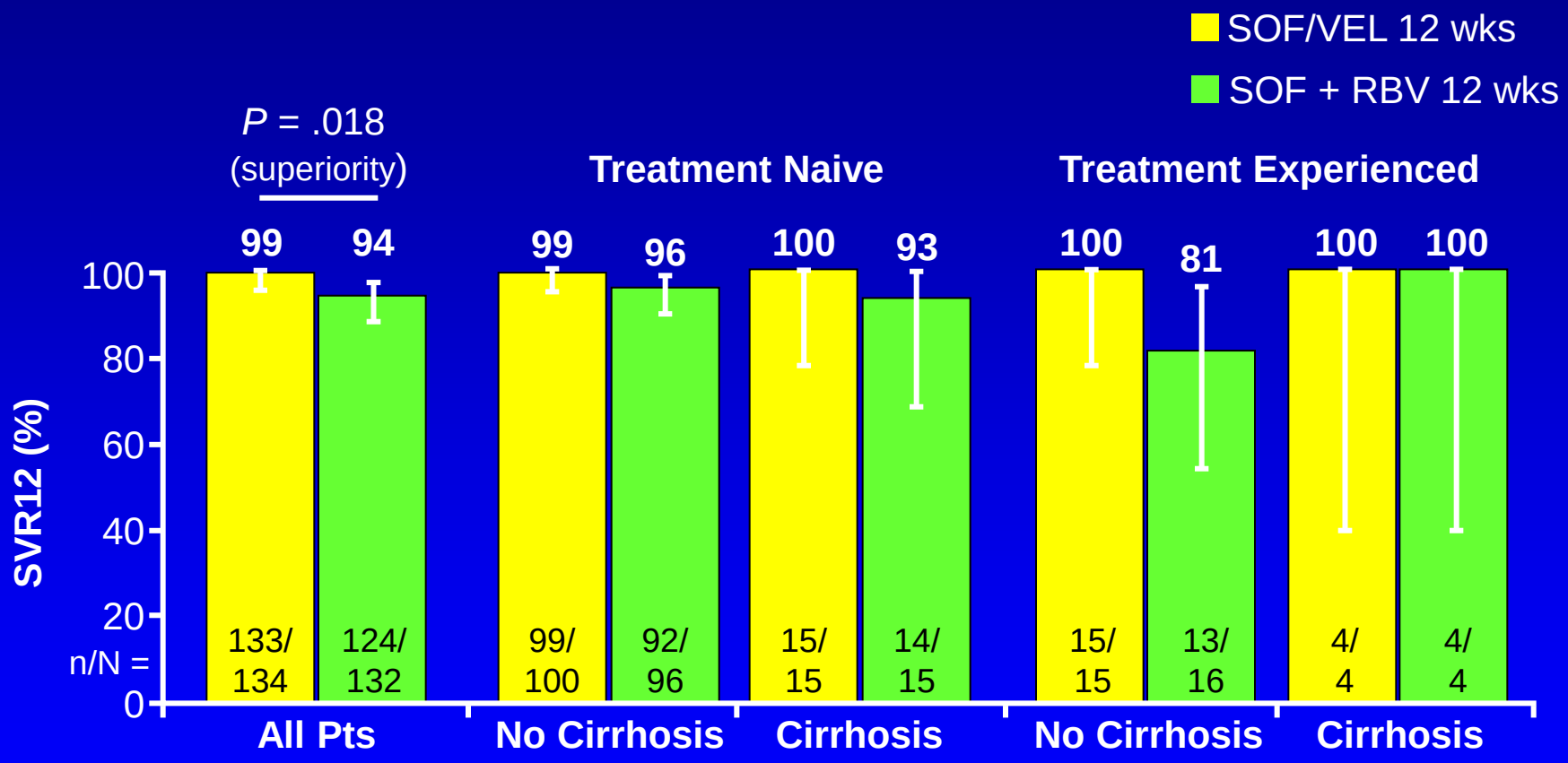
Sofosbuvir + Velpatasvir
Astral 1

- Doppel-blind, placebo-kontrolliert
  - All pts with GT5 HCV allocated to active Tx because few pts in this group (n = 35)
  - Key baseline characteristics: cirrhosis 19%; Tx exp'd 32%; BL NS5A RAVs 42%
- No impact of cirrhosis, Tx experience, BL NS5A RAVs on SVR rates



Feld et al N Engl J Med 2015; 373:2599-2607

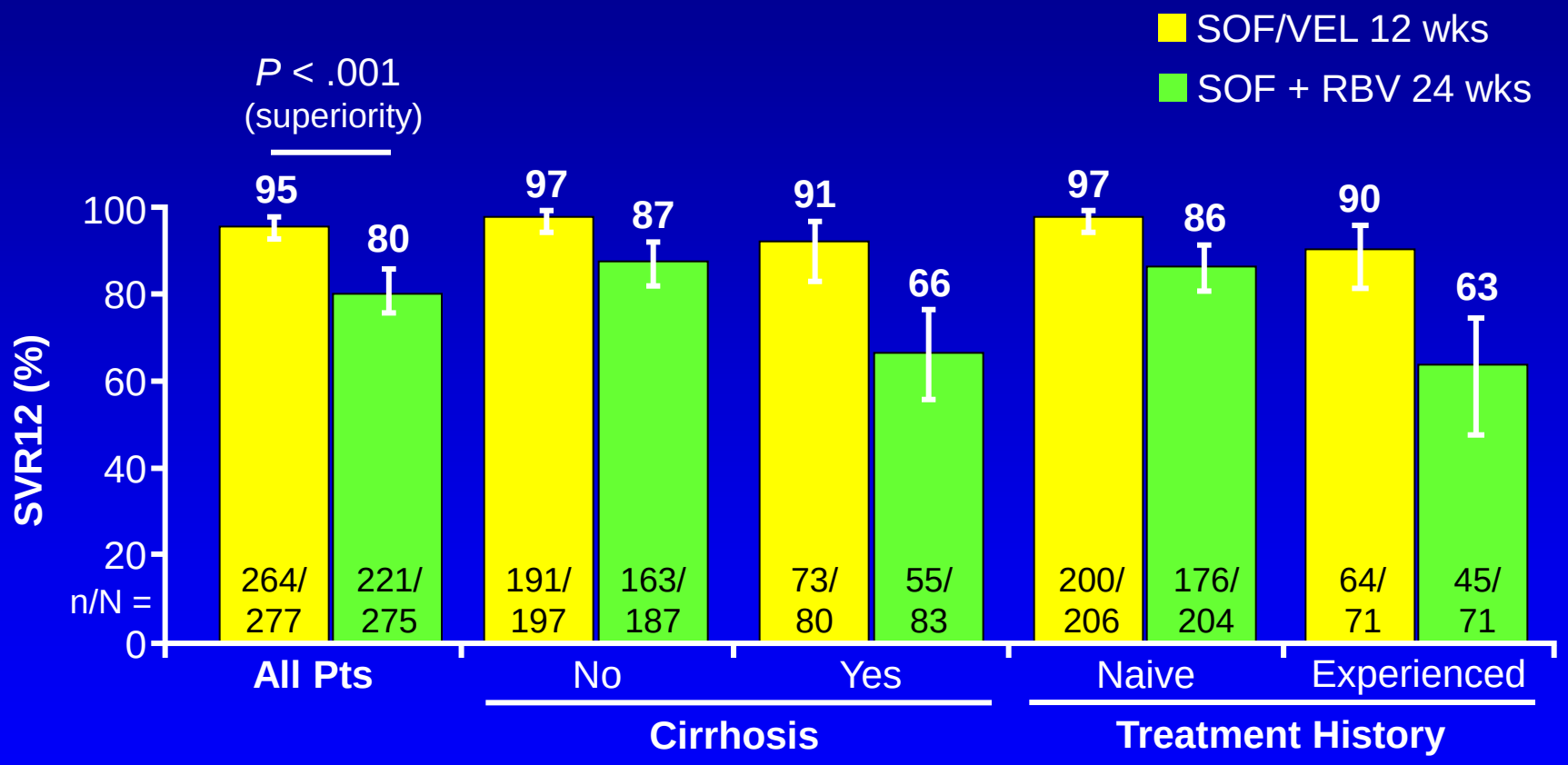
Sofosbuvir + Velpatasvir
Astral 2 Genotyp 2



- No impact of BL NS5A RAVs on SVR rates
- Safety profile similar to ASTRAL-1

Foster et al N Engl J Med 2015;373:2608-17

Sofosbuvir + Velpatasvir
Astral 3 Genotyp 3

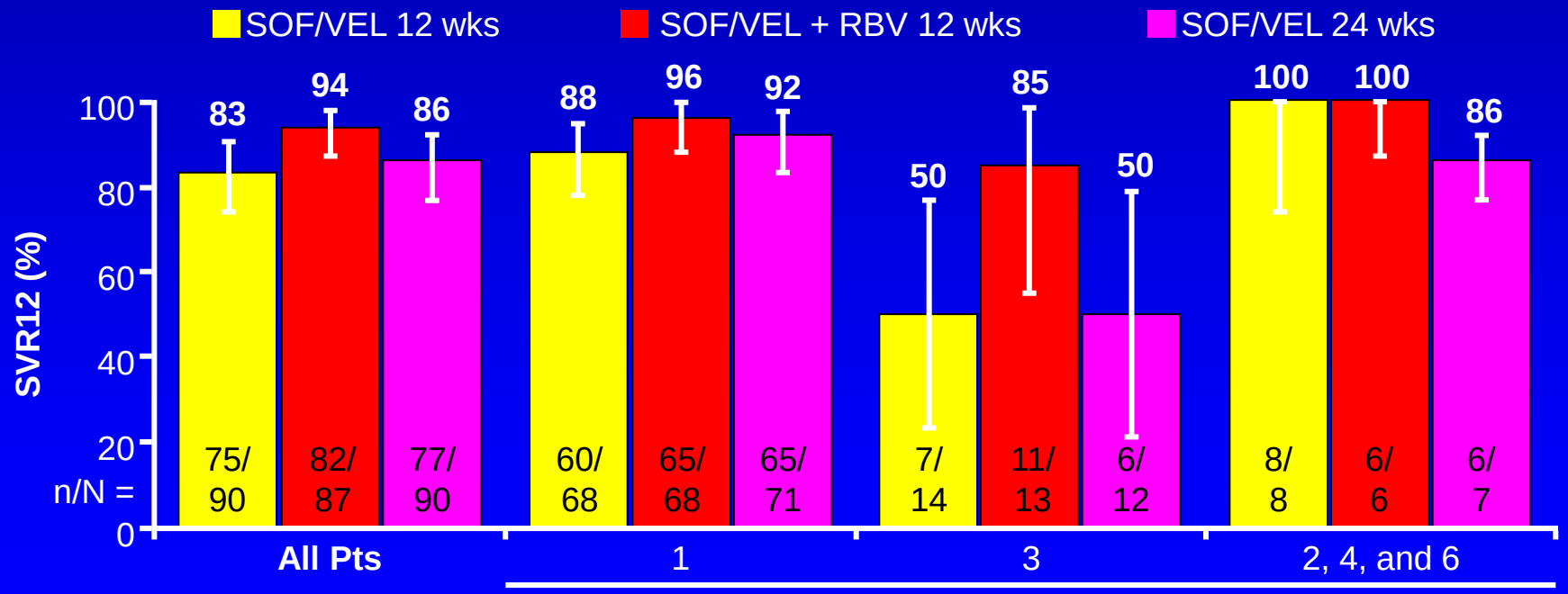


- **SVR12 rate numerically lower with vs without BL NS5A RAVs (88% vs 97%)**
- **Safety profile similar to ASTRAL-1**

2. Foster et al N Engl J Med 2015;373:2608-17

Sofosbuvir + Velpatasvir ± Ribavirin GT1-6: Astral 4

- Open-label trial; HCC and liver transplantation excluded
- In pts with BL MELD > 15, SVR12, score improved in 84%, worsened in 8%; in pts with BL MELD < 15, SVR12, score improved in 52%, worsened in 27%
- AEs consistent with advanced liver disease and RBV toxicity



Curry et al N Engl J Med 2015;373:2618-28

Obeticholsäure bei PBC (phase III)

Hintergrund:

- **AP und Bilirubin Werte korrelieren mit Krankheitsprogression und dem Risiko einer Lebertransplantation**
- **URSO bisher einzige zugelassene Therapie**
- **Keine etablierte Therapie für URSO-Nonresponder**

Nevens et al N Engl J Med 2016;epub

Obeticholsäure bei PBC (phase III)

Ziel/Methode:

- **Randomisiert, doppelverblindet, Plc-kontr. Phase 3 Studie**
  - **12 Monate doppelblind; 12 Monate open-label**

Nevens et al N Engl J Med 2016;epub

Obeticholsäure bei PBC (phase III)

Einschlusskriterien

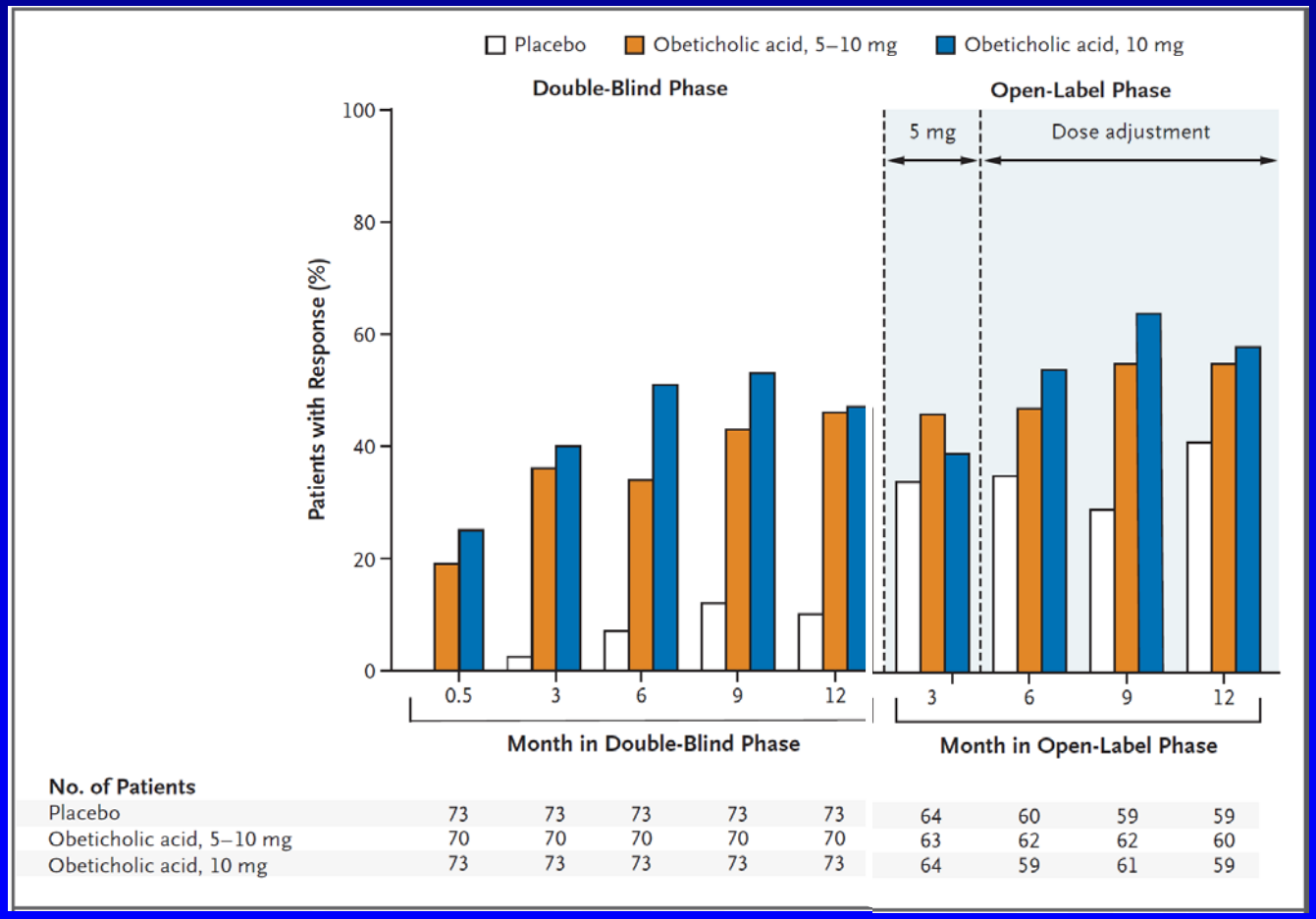
- **AP > 1.67 ULN; Bilirubin <2ULN**
- **Randomisierung:** **Placebo 1x täglich**

  Obeticholsäure 5-10mg
  Obeticholsäure 10mg
- **Endpunkt: AP < 1.67 ULN +AP-Reduktion >15% Bilirubin im Normbereich**

Nevens et al N Engl J Med 2016;epub

Obeticholsäure bei PBC (phase III)

Placebo Gruppe (10%), Obeticholsäure 5-10mg (46%), Obeticholsäure 10mg (47%)



No. of Patients									
Placebo	73	73	73	73	73	64	60	59	59
Obeticholic acid, 5–10 mg	70	70	70	70	70	63	62	62	60
Obeticholic acid, 10 mg	73	73	73	73	73	64	59	61	59

Nevens et al N Engl J Med 2016;epub

Obeticholsäure bei PBC (Phase III)

Resultate:

- **Pruritus häufigste Nebenwirkung**
  - **Placebo-Gruppe (38%), 5-10mg-Gruppe (56%), 10mg-Gruppe (68%)**
- **Abfall von HDL und Triglyceriden, Anstieg von LDL**
- **DEXA: T-Score Femur leicht vermindert**

Nevens et al NEJM 2016;epub

Primär biliäre Cholangitis

1. Barcelona-Kriterien(@1yr):
   Abnahme AP um >40% ab Baseline oder Normalisierung
2. Paris-Kriterien(@1yr):
   I AP < 3 x ULN und AST <2 x ULN und normales Bilirubin
   II AP und AST ≤ 1.5 x ULN und normales Bilirubin
3. Rotterdam-Kriterien(@1yr):
   normales Bili und Albumin, wenn einer oder beide Parameter vor Therapie pathologisch waren
4. Toronto-Kriterien(@2yrs):
   AP < 1.76xULN (AP < 200 IU/l)

5. Globe Score (www.globalpbc.com)
   Lammers et al Gastroenterol 2015;149:1804-12

6. UK PBC Risk Score (www.uk-pbc.com)
   Carbone et al Hepatology 2016;63:930-950

Primär biliäre Cholangitis

The GLOBE score for patients with primary biliary cirrhosis (PBC)

The GLOBE score is an internationally relevant and validated risk assessment tool, able to stratify PBC patients to high and low risk.

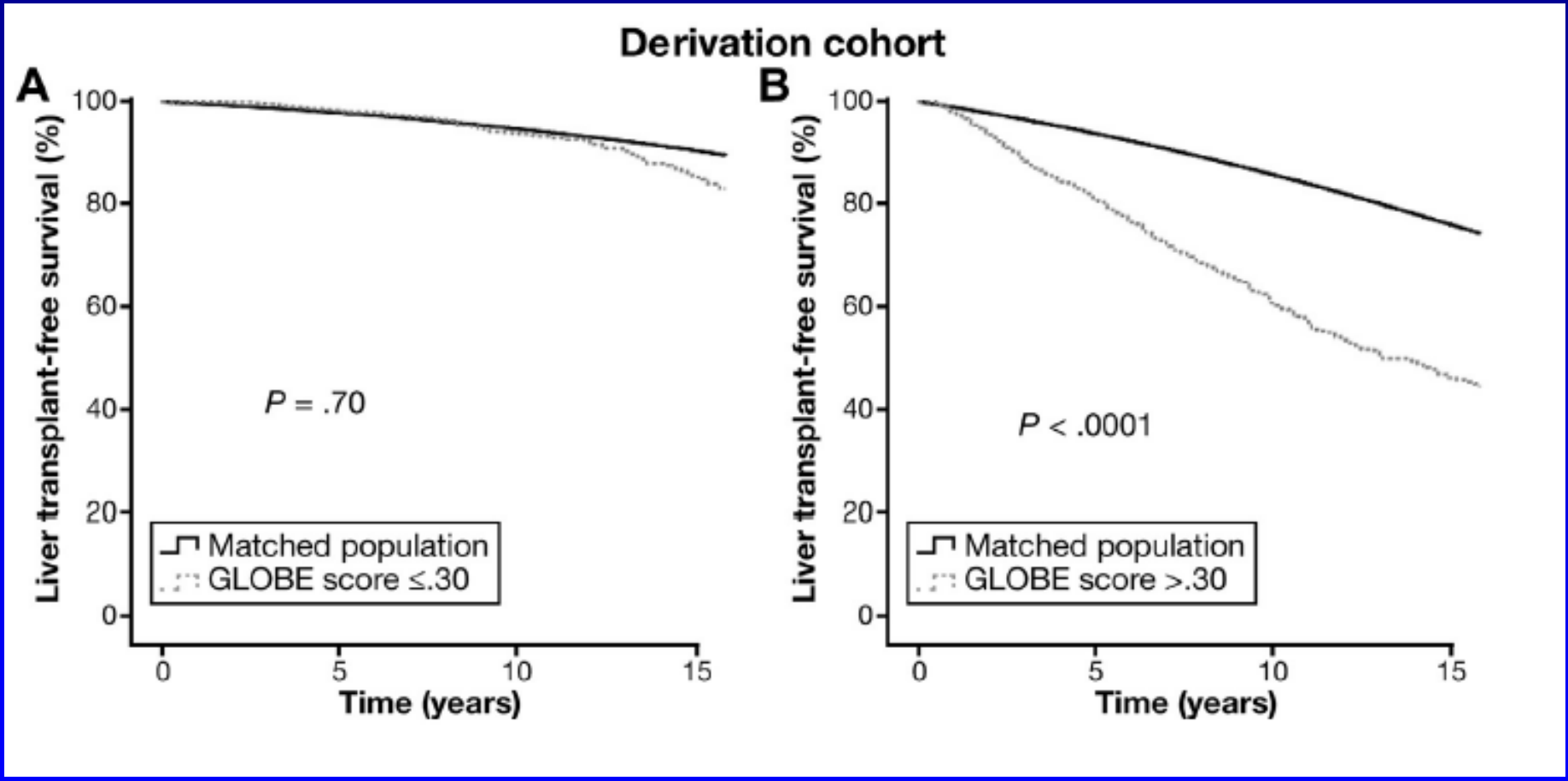
Age, years *at initiation of UDCA therapy*	54		
Total bilirubin level, µmol/L or mg/dl *after one year of UDCA therapy*	11	Upper limit of normal:	21
Alkaline phosphatase level, U/L *after one year of UDCA therapy*	105	Upper limit of normal:	104
Albumin, g/L *after one year of UDCA therapy*	44	Lower limit of normal:	40
Platelets, x 10^9/L *after one year of UDCA therapy*	233		

GLOBE score: -0.09

Liver transplant-free survival

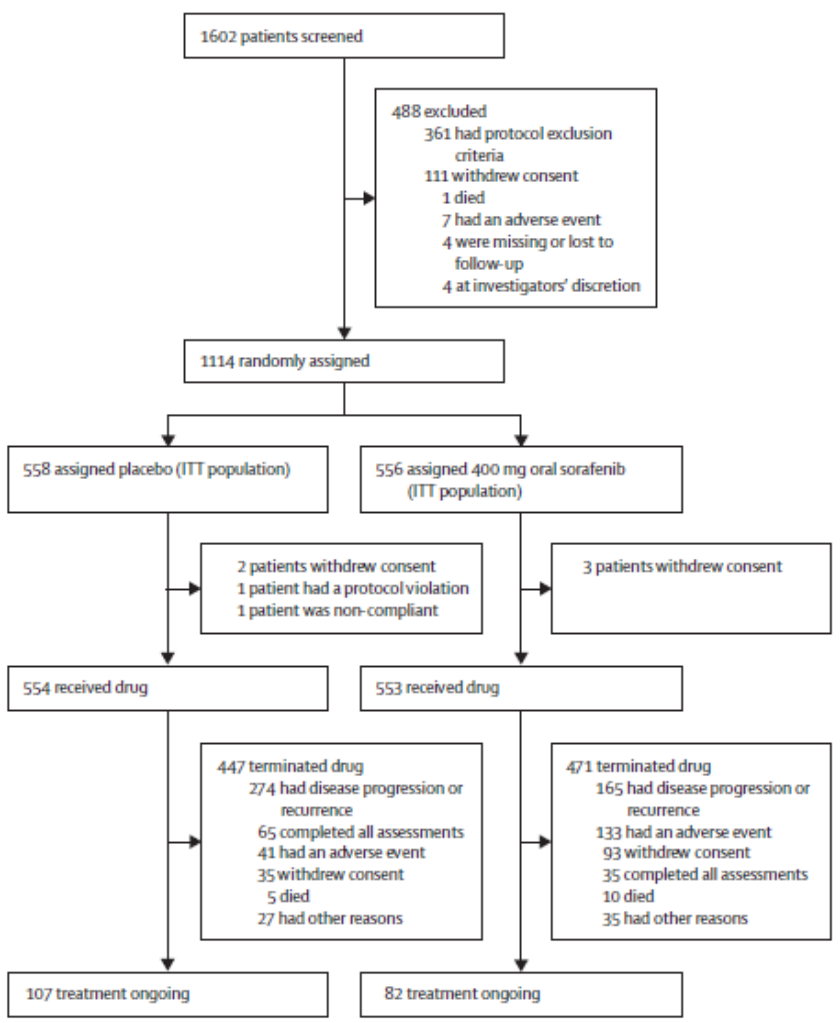
	GLOBE score	mean survival of patients in age group 52-58 years
3-year	**96.8%**	**98.0%**
5-year	**94.3%**	**96.6%**
10-year	**85.5%**	**92.1%**

Primär biliäre Cholangitis



Lammers et al Gastroenterol 2015;149:1804-12

Adjuvante Therapie bei HCC
STORM Trial



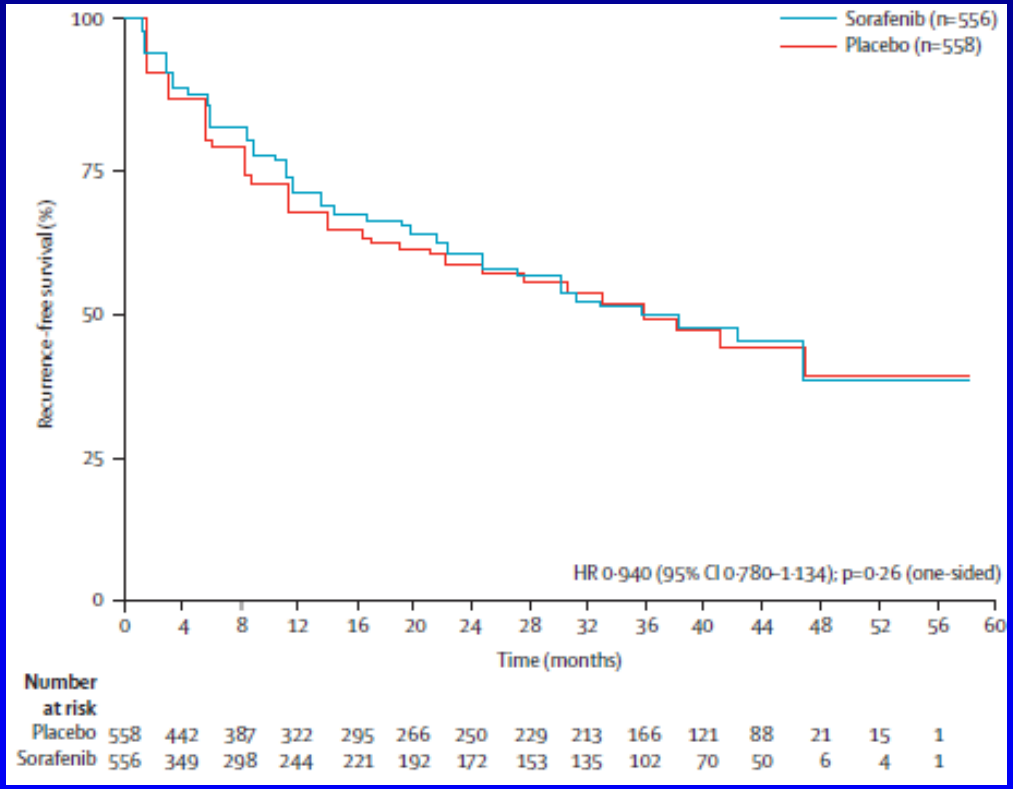
Bruix et al Lancet Oncol 2015:16:1344-54

Adjuvante Therapie bei HCC
STORM Trial

	Sorafenib group (n=556)	Placebo group (n=558)
(Continued from previous coloumn)		
Cause of underlying disease		
Alcohol use only	47 (9%)	45 (8%)
Hepatitis B only	282 (51%)	264 (47%)
Hepatitis C only	119 (21%)	151 (27%)
Unknown	67 (12%)	62 (11%)
Other	41 (7%)	36 (6%)
Alpha fetoprotein (ng/mL)‡	6·0 (1·1–348·4)	5·6 (1·0–532·8)
Bilirubin (mg/dL)‡	0·6 (0·2–2·0)	0·6 (0·2–2·6)
Albumin (g/dL)‡	3·9 (2·2–5·1)	4·0 (2·3–5·1)
Liver cirrhosis present	357 (64%)	344 (62%)
Number of lesions		
1	506 (91%)	521 (93%)
2	44 (8%)	33 (6%)
≥3	6 (1%)	4 (<1%)
Maximum tumour size (mm)	35 (10–200)	35 (10–190)
Tumour satellites§		
No	408 (91%)	411 (91%)
Yes	42 (9%)	39 (9%)
Microscopic vascular invasion§		
No	304 (68%)	303 (67%)
Yes	146 (32%)	147 (33%)

Bruix et al Lancet Oncol 2015:16:1344-54

Adjuvante Therapie bei HCC
STORM Trial



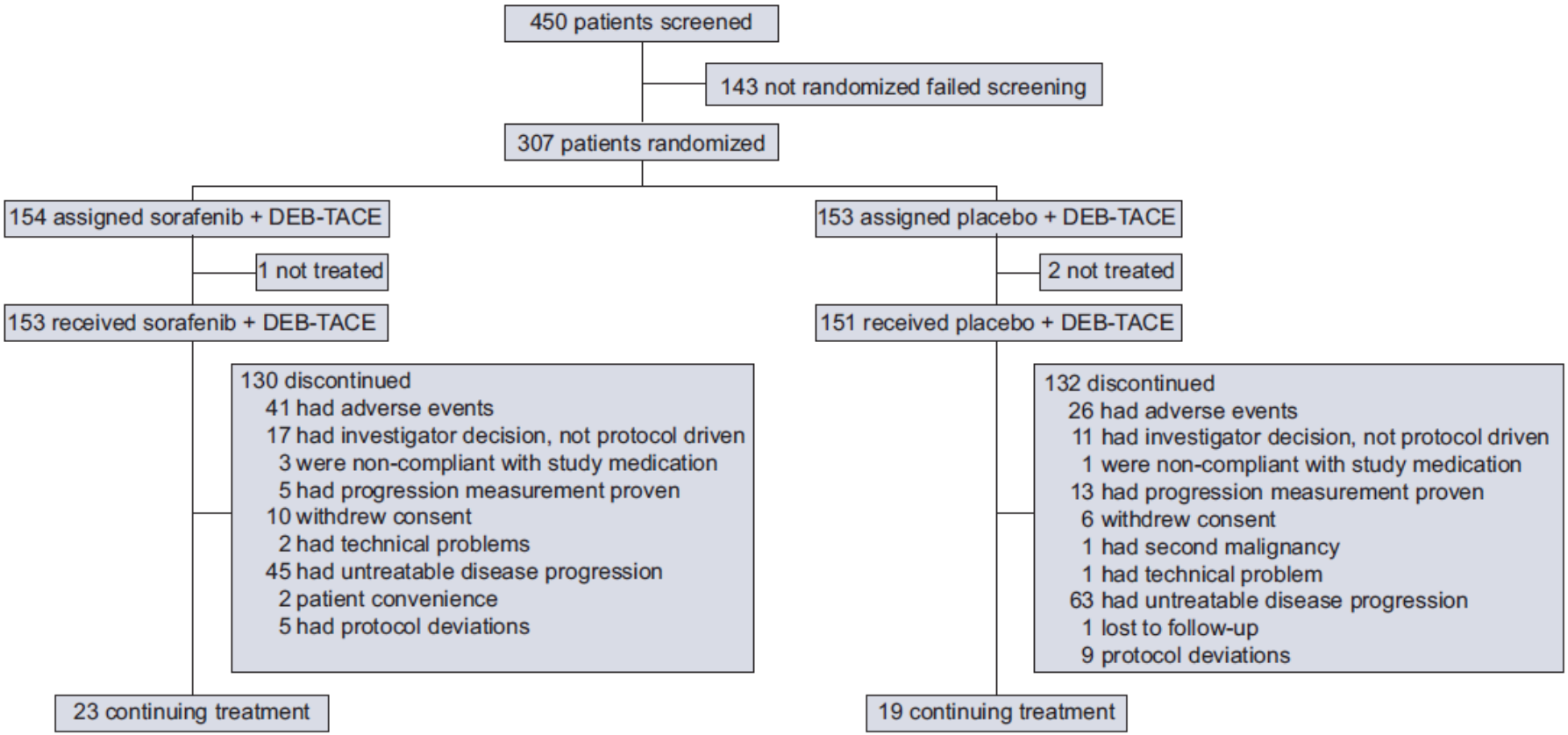
	Sorafenib	Plazebo
Med. RFS	33.4 mo	33.8 mo
Med. TTR	38.5 mo	35.8 mo

RFS: Recurrence free survival

TTR: Time to recurrence

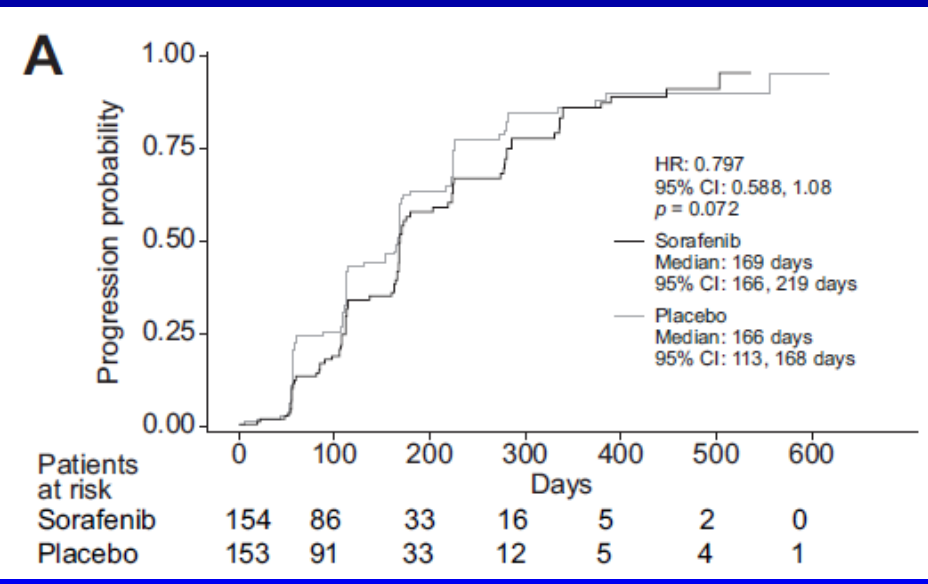
Bruix et al Lancet Oncol 2015:16:1344-54

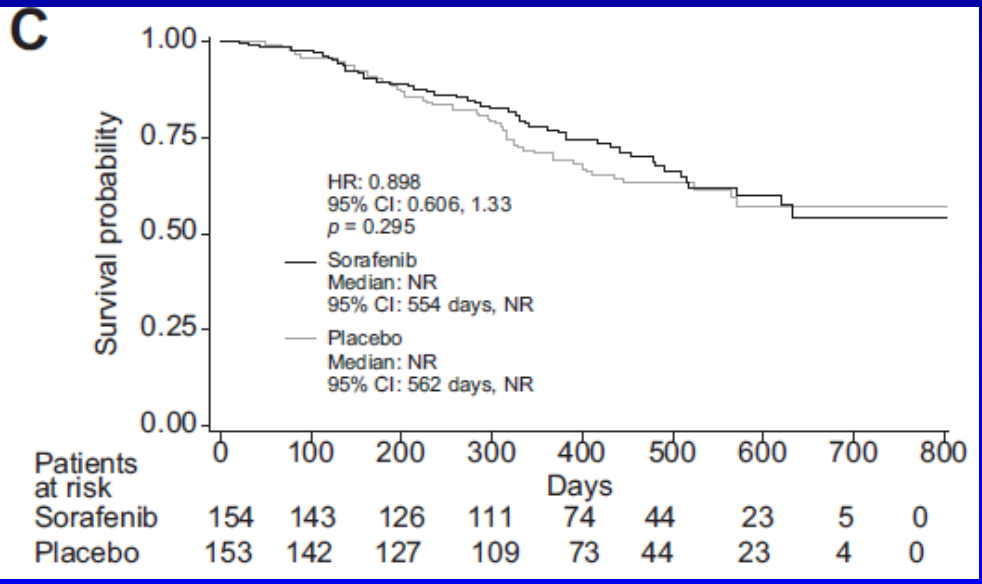
Sorafenib und TACE
SPACE Trial



Lencioni et al J Hepatol 2016;64:1090-98

Sorafenib und TACE
SPACE Trial





	Sorafenib	Plazebo
Med. TTP	169 d	166 d

Lencioni et al J Hepatol 2016;64:1090-98

Sorafenib und TACE
SPACE Trial

Konklusion:

- **Sorafenib in Kombination mit TACE ist möglich, mit akzeptablem Nebenwirkungsprofil**
- **Klinischer Nutzen konnte aber nicht gezeigt werden**

Lencioni et al J Hepatol 2016;64:1090-98

Statine und Zirrhose/HCC Risiko

Hintergrund:

- **Statine haben eine antiproliferative, anti-angiogenitsche, proapototische und immun-modulatorische Wirkungen**
- **Hemmen HCV Virusreplikation und verhindern Fibroseprogression bei HCV Patienten**
- **Senken den Pfortaderdruck**

Simon et al Hepatology 2016;64:47-57

Mohanty et al Gastroenterol 2016;150:430-40

Statine und Zirrhose/HCC Risiko

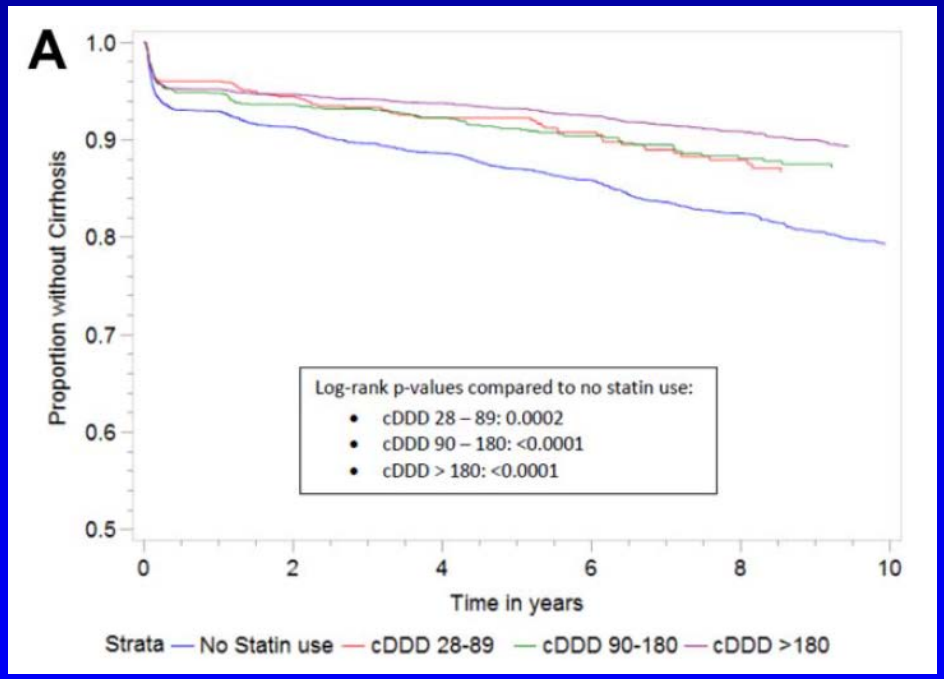
Ziel/Methode:

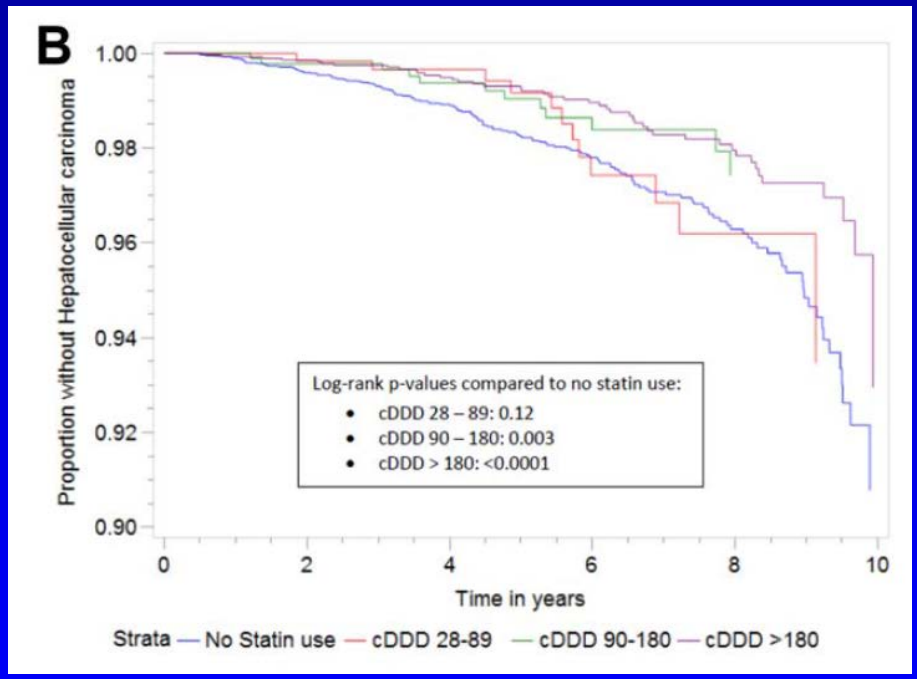
- **Effekt von Statinen auf Zirrhose- und HCC-Entwicklung, respektive Dekompensation/Tod**
- **Nationale Kohorte von US-Veteranen**

Simon et al Hepatology 2016;64:47-57

Mohanty et al Gastroenterol 2016;150:430-40

Statine und Zirrhose/HCC Risiko





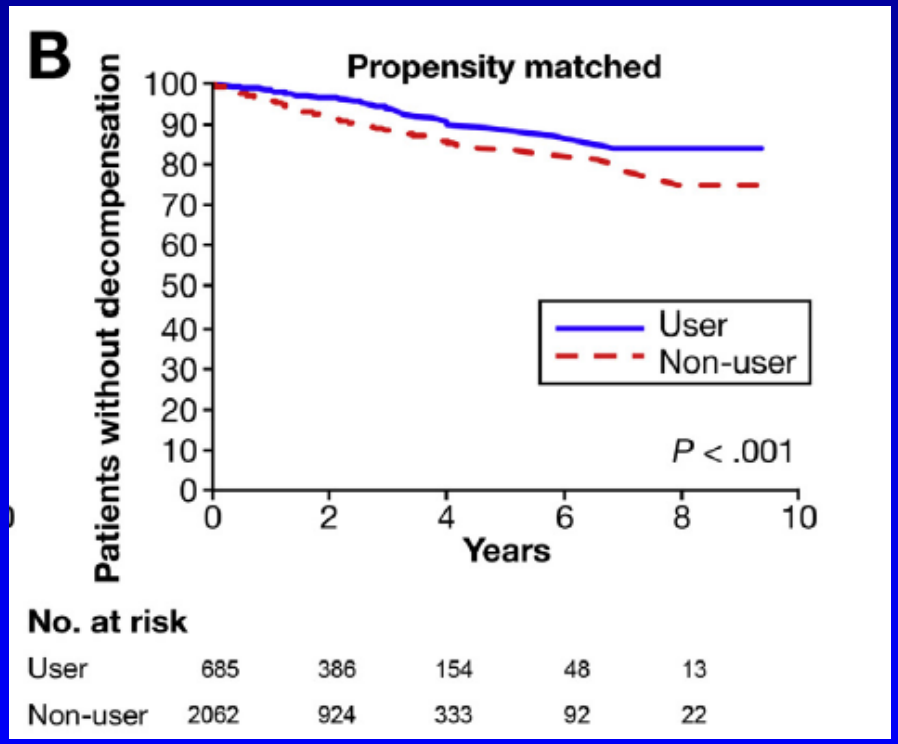
Zirrhosereduktion:44%

HCC-Reduktion:49%

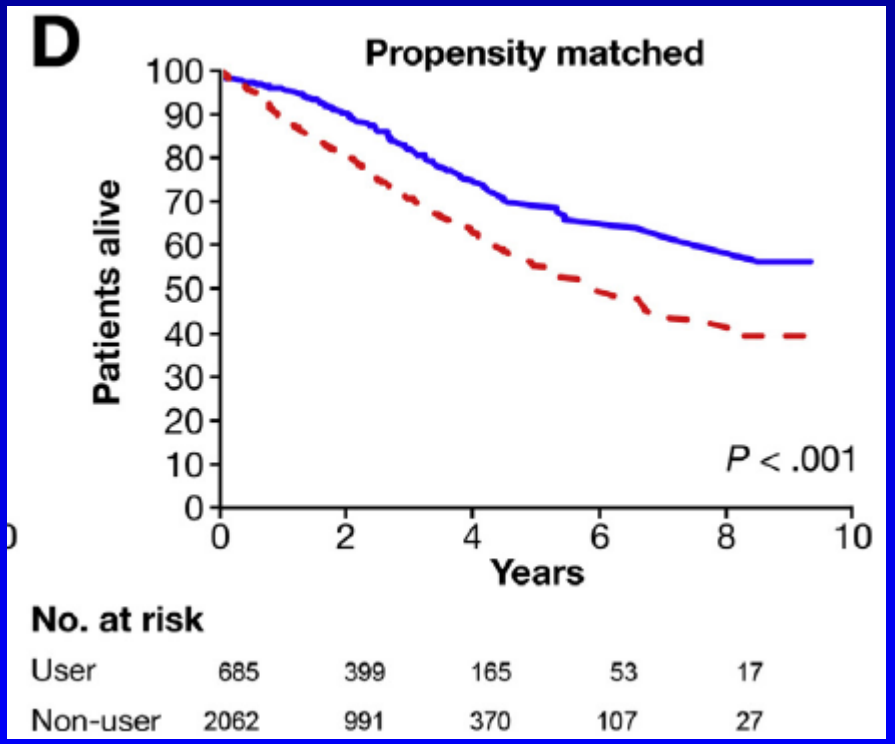
Simon et al Hepatology 2016;64:47-57

Statine und Dekompensation/Tod

Dekompensation



Tod



Mohanty et al Gastroenterol 2016;150:430-40