

# Highlights 2017: Hepatologie

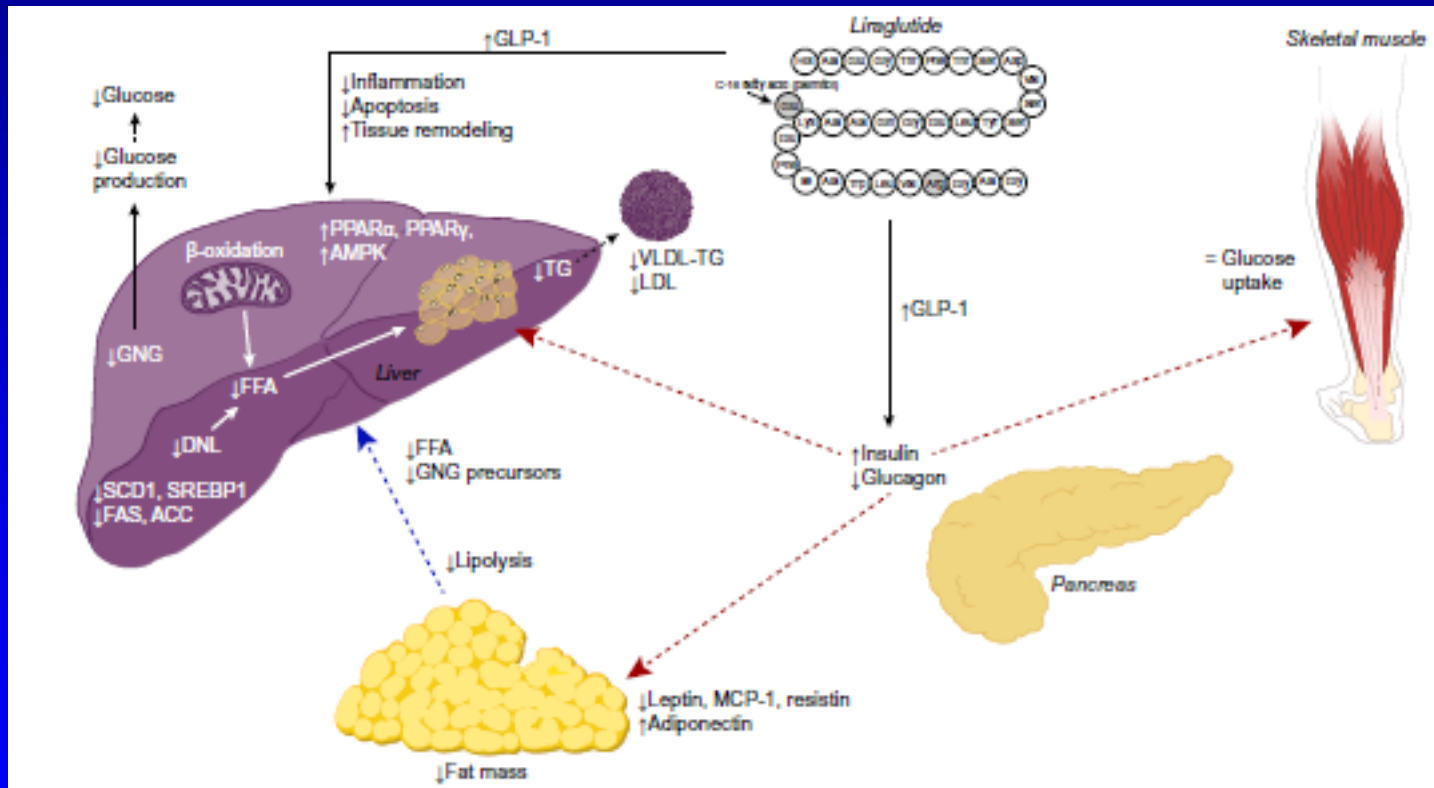
- ◆ **(nicht)-alkohol. Lebererkrankungen**
- ◆ **Ultraschall und Fibroscan**
- ◆ virale Hepatitiden
- ◆ autoimmune Lebererkrankungen
- ◆ Lebertumoren
- ◆ Zirrhose & portale Hypertonie
- ◆ Lebertransplantation
- ◆ hereditäre Lebererkrankungen
- ◆ Varia

# EASL CPG - Behandlung

- Structured programmes aimed at lifestyle changes towards healthy diet and habitual physical activity are advisable in NAFLD (C2)
- Patients without NASH or fibrosis should only receive counselling for healthy diet and physical activity and no pharmacotherapy for their liver condition (B2)
- In overweight/obese NAFLD, a 7–10% weight loss is the target of most lifestyle interventions, and results in improvement of liver enzymes and histology (B1)
- Dietary recommendations should consider energy restriction and exclusion of NAFLD-promoting components (processed food, and food and beverages high in added fructose. The macronutrient composition should be adjusted according to the Mediterranean diet (B1)
- Both aerobic exercise and resistance training effectively reduce liver fat. The choice of training should be tailored based on patients' preferences to be maintained in the long-term (B2)

- Pharmacotherapy should be reserved for patients with NASH, particularly for those with significant fibrosis (stage F2 and higher). Patients with less severe disease, but at high risk of disease progression (i.e. with diabetes, MetS, persistently increased ALT, high necroinflammation) could also be candidates to prevent disease progression (B1)
- While no firm recommendations can be made, pioglitazone (most efficacy data, but off-label outside T2DM) or vitamin E (better safety and tolerability in the short-term) or their combination could be used for NASH (B2)
- The optimal duration of therapy is unknown; in patients with increased ALT at baseline, treatment should be stopped if there is no reduction in aminotransferases after 6 months of therapy; in patients with normal ALT at baseline, no recommendations can be made (C2)
- Statins may be confidently used to reduce LDL-cholesterol and prevent cardiovascular risk, with no benefits or harm on liver disease. Similarly *n*-3 polyunsaturated fatty acids reduce both plasma and liver lipids, but there are no data to support their use specifically for NASH (B1)

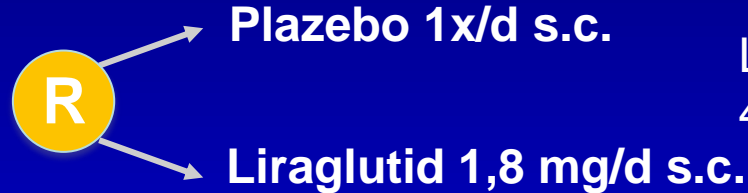
# GLP-1 Agonist bei NASH



- Senkung des Blutzucker
- Gewichtsreduktion
- FFS $\downarrow$   $\rightarrow$  TG $\downarrow$
- Entzündung, Apoptose $\downarrow$

# GLP-1 Agonist bei NASH

**N=52 NASH mit Fibrose**  
 mittleres Alter 51 Jahre,  
 60% Männer, 33% Typ 2-Diabetes,  
 52% Fibrose-Stadium F3/F4



Leberbiopsie nach  
 48 Wochen (N=45)

	Liraglutid (N=23)	Placebo (N=22)	P-Wert
ALT	-27 U/l	-10 U/l	0,13
Keine NASH	9 (39%)	2 (9%)	0,019
Zunahme der Fibrose	2 (9%)	8 (36%)	0,04
Körpergewicht	-5,3 kg	-0,6 kg	0,001
BMI	-1,8 kg/m <sup>2</sup>	-0,3 kg/m <sup>2</sup>	0,003
Nüchtern-Glukose	-1,0 mmol	-0,7 mmol	0,005
HbA1c	-0,5%	-0,03%,	0,07

Nebenwirkungen moderat (2 × abgesetzt), Blutdruck und Lipide idem

Armstrong et al. Lancet 2016;387:679-690

# Fazit

- GLP1-Rezeptoragonisten und Pioglitazon sind wirksame Therapieoptionen bei Diabetes + NASH (mit fortgeschrittener Fibrose)
- Vitamin E ist bei nicht-diabetischen Patienten mit histologisch gesicherter NASH zu erwägen
- Patienten mit NASH sollten in Phase II / III-Studien in Leberzentren eingeschlossen werden (u.a. Obeticholsäure, Cenicriviroc, Emircasan)
- Einfache nicht invasive Fibrosetests nicht optimal, aber gut zum Ausschluss einer relevanten Fibrose (NFS, Fib4)

# Highlights 2017: Hepatologie

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

# Hepatitis B: Neue EASL Guidelines

## Terminologie:

**Immuntolerant → HBeAg+ Infektion**

**Inaktiver Träger → HBeAg- Infektion**

	HBeAg positive		HBeAg negative	
	Chronic infection	Chronic hepatitis	Chronic infection	Chronic hepatitis
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	>10 <sup>7</sup> IU/ml	10 <sup>4</sup> -10 <sup>7</sup> IU/ml	<2,000 IU/ml <sup>°°</sup>	>2,000 IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis

# Hepatitis B: Neue EASL Guidelines

Patienten mit:

- HBeAg pos or neg CHB:
  - HBV-DNA > 2'000 IU/ml
  - ALT > ULN und/oder
  - Mässige Entzündung oder Fibrose **sollten** behandelt werden.
- Komp. or Dekomp. Zirrhose mit nachweisbarer HBV-DNA unabhängig von der ALT **müssen** behandelt werden
- HBV-DNA > 20'000 IU/ml und ALT > 2xULN **sollte** eine Behandlung gestartet werden
- HBeAg positiven chronischen HBV **Infektion können** behandelt werden, falls > 30 Jahre
- Einer HBeAg pos oder neg CHB **Infektion** und einer positiven Familienanamnese für ein HCC oder HBV Zirrhose oder mit extrahepatischen Manifestationen **können** behandelt werden.



# HBV Reaktivierung nach HCV DAA Therapie

## Hintergrund

- FDA Drug Safety Communication: FDA warns about the **risk of hepatitis B reactivating** in some patients treated with direct-acting antivirals for hepatitis C [10-04-2016]
- Health care professionals **should screen all patients** for evidence of current or prior HBV infection before starting treatment with DAAs, and **monitor patients using blood tests for HBV flare-ups or reactivation during treatment and post-treatment follow-up**. It is currently unknown why the reactivation occurs.
- **24** cases of HBV reactivation reported to FDA between 2013-2016. **2 died, one required a liver transplant.**

# HBV Reaktivierung nach HCV DAA Therapie

- Patients commencing DAA-based treatment for hepatitis C should be tested for **HBs antigen, anti-HBc antibodies and anti-HBs antibodies**.
- If **HBs antigen** is present or if **HBV DNA** is detectable in HBs antigen-negative, anti-HBc antibody-positive patients (“occult” hepatitis B), **concurrent HBV nucleoside/nucleotide analogue therapy** is indicated.
- Assiduous **monitoring of serum aminotransferase levels** is indicated in anti-HBs and anti-HBc antibody-positive patients.

# HBV Reaktivierung nach durchgemachter Hepatitis B

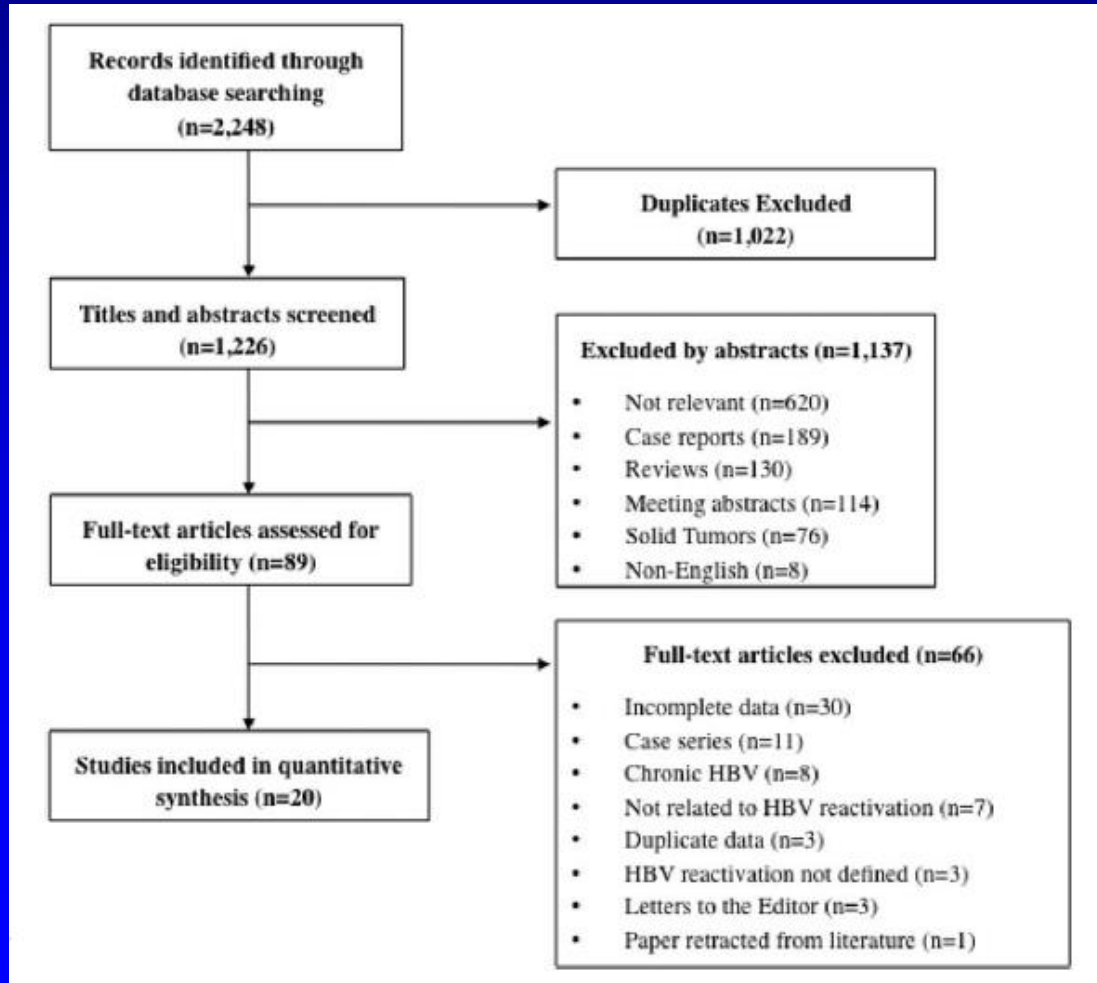
## Hintergrund:

- Bei Pat. mit durchgemachter Hepatitis B Infektion, welche wegen einer haematologischen Erkrankung behandelt werden, kann es zu einer HBV Reaktivierung kommen.
- Unklar, ob das Reaktivierungsrisiko unterschiedlich ist für Pat. mit anti-HBc alleine verglichen mit anti-HBc und anti-HBs

## Methode und Ziel:

- Meta-Analyse
- Reduzieren HBs-Ak das Reaktivierungsrisiko

# HBV Reaktivierung nach durchgemachter Hepatitis B



Group	Reactivation Risk, % (95% CI)		
	All Patients With Resolved HBV	Anti-HBs-Negative	Anti-HBs-Positive
Overall	7.2 (5.0-10)	14 (9.4-19)	5.0 (3.0-7.0)
Rituximab chemotherapy	10 (5.8-16)	24 (14-34)	5.6 (2.4-8.9)
Nonrituximab chemotherapy	4.0 (2.2-6.3)	4.6 (1.4-7.8)	2.9 (1.3-4.5)
Lymphoma patients	8.0 (4.0-11)	19 (12-27)	4.8 (2.4-7.9)

# Fazit Hepatitis B

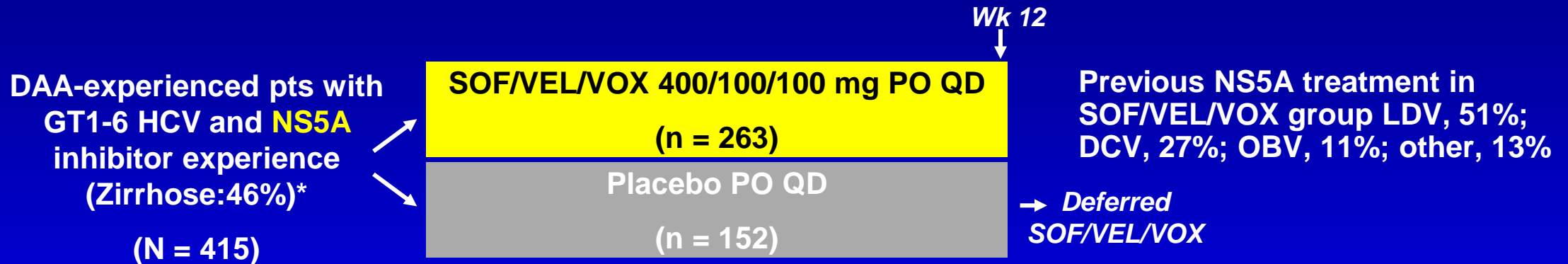
- **Neue Einteilung der chronische Hepatitis B**
  - **Chronische HBV Infektion vs. chronische Hepatitis B**
- **HBV Screening vor jeder Hepatitis C Therapie**
  - **Prophylaktische Therapie vs. Ueberwachung**
- **Cave Zustand nach Hepatitis B Infektion und Rituximab**
  - **HBV Screening von jeder immunmodulatorischen Therapie (Biologicals, Chemotherapie, Immunsuppression)**

# Neue Therapien

Protease Inhibitor .....previrs	NS5A Inhibitor .....asvirs	Nuc Polymperase Inhibitor .....buvirs
<b>Voxilaprevir</b>	Velpatasvir	Sofosbuvir
<b>Pibrentasvir</b>	<b>Glecaprevir</b>	

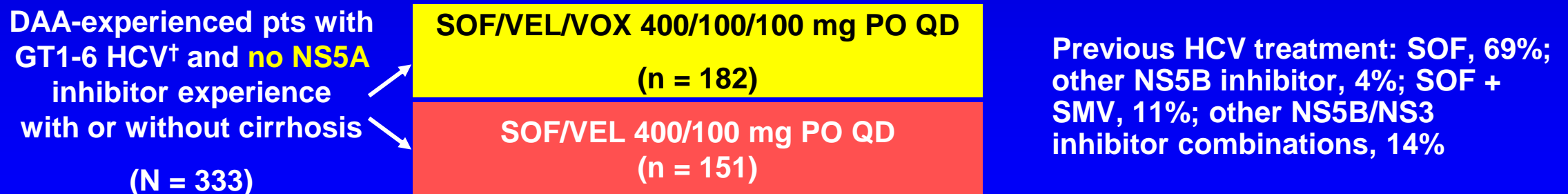
# POLARIS-1 und 4: SOF/VEL/VOX für DAA Versager

POLARIS-1: randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial<sup>1</sup>



\*Pts with GT1 HCV at screening equally randomized between arms; pts with GT2-6 HCV assigned to active treatment arm.

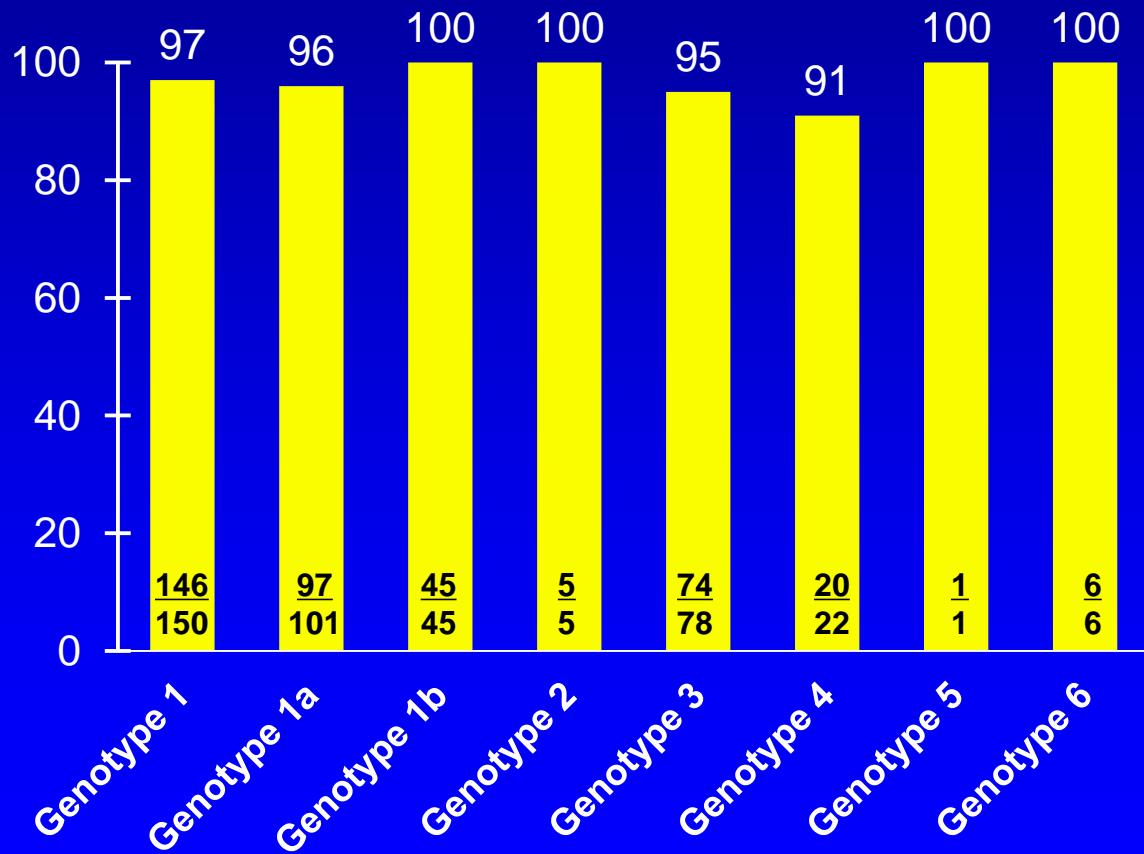
POLARIS-4: randomized, open-label, active-controlled phase III trial



<sup>†</sup>Pts with GT1-3 HCV randomized 1:1 between arms. Pts with GT4-6 HCV assigned to SOF/VEL/VOX.

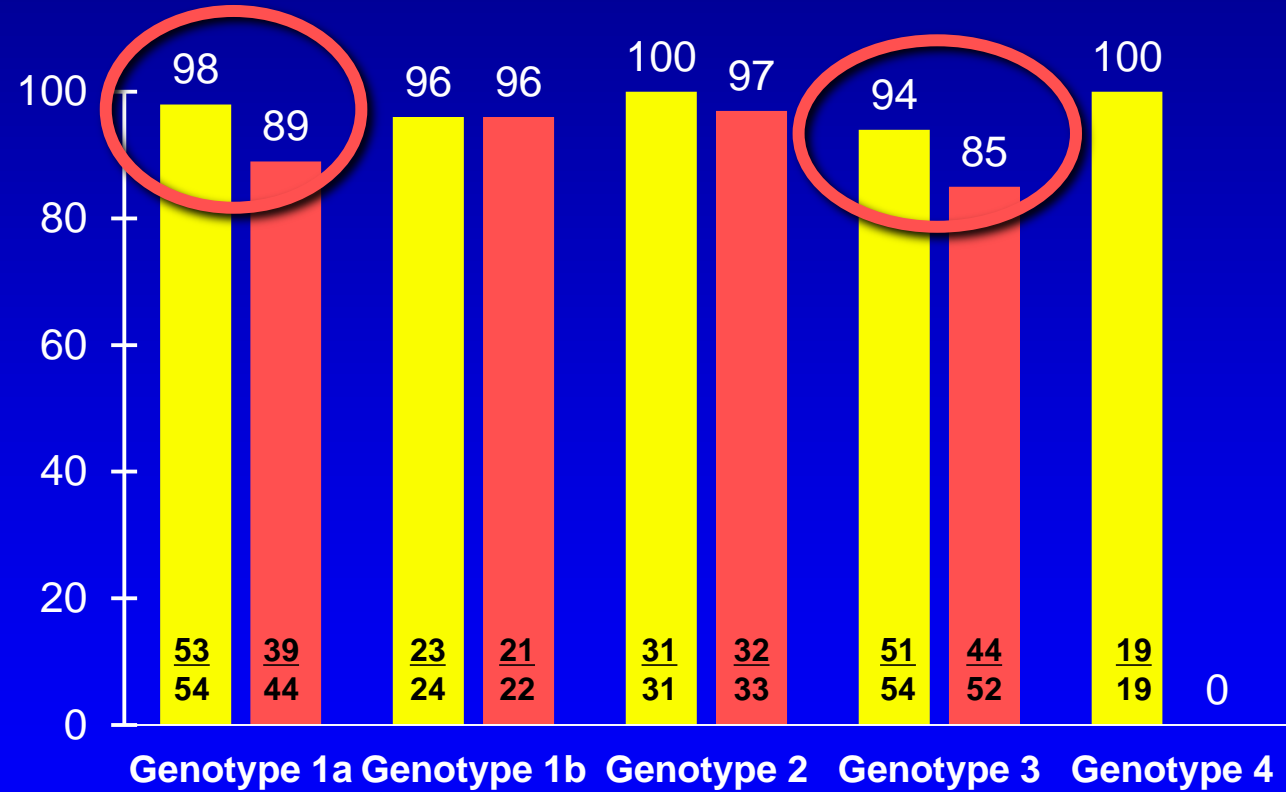
# POLARIS-1 und 4: SOF/VEL/VOX für DAA Versager

## NS5A Failure



7 virologic failures, 2 lost to follow-up

## Non-NS5A Failure



Genotype 1a Genotype 1b Genotype 2 Genotype 3 Genotype 4

SOF/VEL/VOX: 1 virological, 4 non-virological failure

SOF/VEL: 15 virological failure



# Fazit SOF/VEL/VOX

- SOF/VEL/VOX für 12 Wochen exzellente Option für DAA Versager, v.a. NS5a Versager (POLARIS 1 und 4)
- SOF/VEL/VOX für 8 Wochen = SOF/VEL für 12 Wochen für zirrhotische Patienten mit Genotyp 3 (POLARIS 3)
- SOF/VEL/VOX für 8 Wochen ≠ SOF/VEL für 12 Wochen für DAA naive Patienten mit oder ohne Zirrhose (GT1-6) (POLARIS 2)

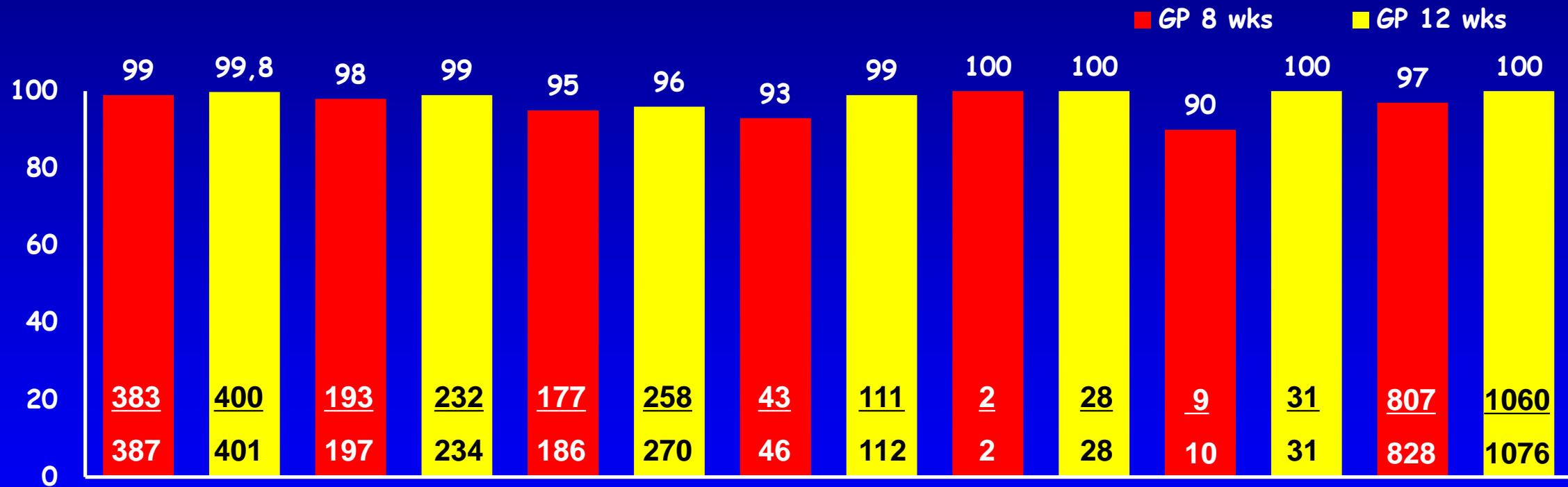
Bourlière et al. NEJM 2017;376:2134-46

Sarrazin et al. J Hepatol.2017;66:S299

Jacobson IM, et al. Gastroenterology. 2017;153:113-122

# G/P: Genotype 1–6 Patients ohne Zirrhose: 8 vs 12 wks

Analysis of 7 phase 2/3 trials: 1904 DAA naïve patients



	Genotype 1		Genotype 2		Genotype 3*		Genotype 4		Genotype 5		Genotype 6		Genotype 1-6	
Virological Failure	1	0	2	0	6	4	0	0	0	0	0	0	9	4
Non-Virological	3	1	2	2	3	8	3	1	0	0	1	0	12	12

\* TN only

# Fazit G/P

- **G/P für 8 Wochen pangenotypische Behandlungsoption für DAA naive, non-cirrhotic Patienten (Genotyp 3: nur TN)**
- **GP für 12 Wochen Behandlungsoption für DAA naive zirrhotische Patienten (Genotyp 3: nur TN)** (Forns et al. Lancet Infect Dis. 2017 Aug 14.epub)
- **Genotyp 3: TE und TE Zirrhose: 16 Wochen** (Wyles et al. Hepatology 2016; 64 Suppl 1:62A-63A)
- **Keine optimale Option für DAA Versager** (Poordad et al. J Hep 2017;66:S83-84)

# Highlights 2017: Hepatologie

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

# TIPS bei therapierefraktärem Aszites

## Hintergrund:

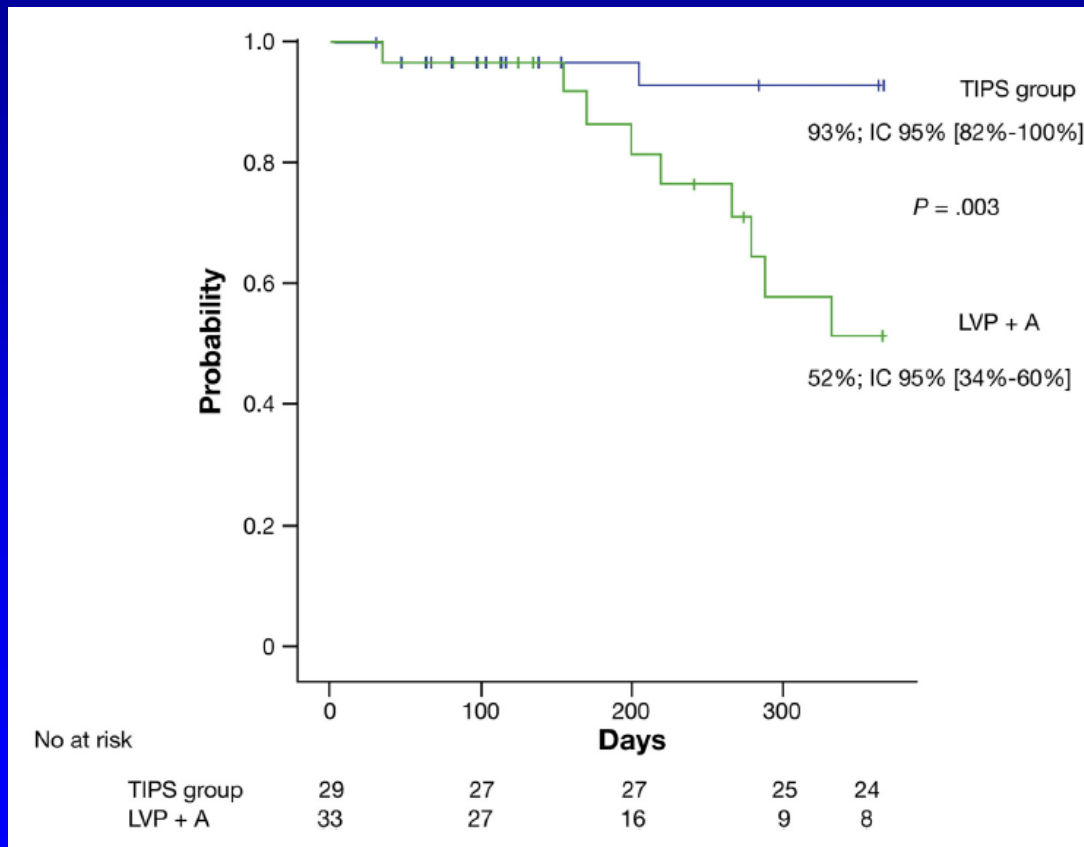
- Unklar, ob TIPS bei Patienten mit Leberzirrhose und therapierefraktärem Aszites das Überleben verbessert
- Unbeschichteter TIPS hat hohe TIPS Dysfunktionsrate

## Methode und Ziel:

- RCT TIPS (n=29) vs therapeutische Parazentese plus Albumin (P (n=33) bei Pat mit therapierefraktärem Aszites (mind. 2 therapeutische Parazentesen in drei Wochen)
- Endpunkt: Transplantatfreies Überleben nach 12 Monaten

# TIPS bei therapierefraktärem Aszites

## Survival

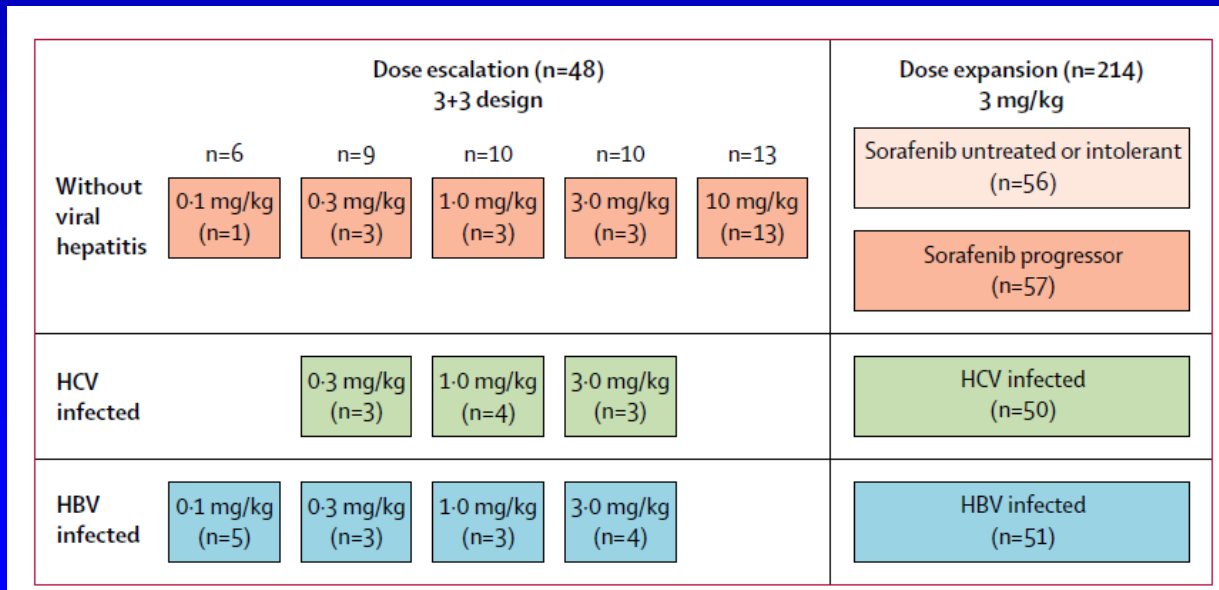


- Keine Unterschied in HE-Rate
- Weniger portal hypertensive Komplikationen
- Weniger Hospitalisationen
- TIPS Gruppe: 15 ohne Parazentesen  
Total 32/Jahr
- PA Gruppe: 0 ohne Parazentese  
Total 320/Jahr
- PA häufiger Therapieversagen

# Immuntherapie und HCC

## Nivolumab - CheckMate 040

Nivolumab:  
monoklonaler IgG4-Antikörper gegen PD-1, der die Interaktion zwischen PD-1 und seinem Liganden PD-L1/PD-L2 blockiert

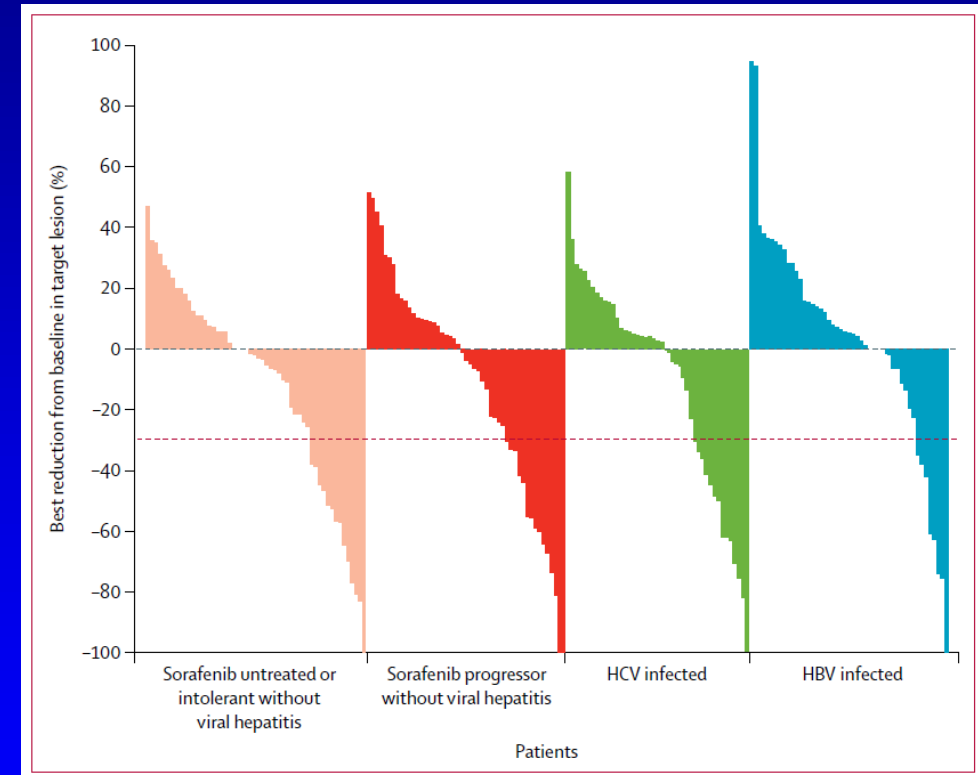


	All patients (n=214)
Median age (years)	64 (56-70)
≥65 years	100 (47%)
Sex	
Female	43 (20%)
Male	171 (80%)
Race	
White	105 (49%)
Asian	101 (47%)
Black	6 (3%)
Other	2 (1%)
ECOG performance status 1*	77 (36%)
Extrahepatic metastases	144 (67%)
Vascular invasion	63 (29%)
Child-Pugh score	
5	149 (70%)
6	61 (29%)
7-9	4 (2%)
α-fetoprotein ≥400 µg/L†	79 (37%)
Previous treatment	
Surgical resection	128 (60%)
Radiotherapy‡	41 (19%)
Local treatment for HCC§	117 (55%)
Systemic therapy	159 (74%)
Sorafenib¶	145 (68%)

# Immuntherapie und HCC

## Nivolumab - CheckMate 040

All patients (n=214)	
Objective response*	42 (20%; 15 to 26)
Complete response	3 (1%)
Partial response	39 (18%)
Stable disease	96 (45%)
Progressive disease	68 (32%)
Not evaluable	8 (4%)
Duration of response*	
KM median	9.9 (8.3 to NE)
Ongoing, n/N (%)	28/42 (67%)
Disease control*	138 (64%; 58 to 71)
Disease control with stable disease for $\geq 6$ months	79 (37%; 30 to 44)
Overall survival	
6 months	83% (78 to 88)
9 months	74% (67 to 79)
KM median	NR
Progression-free survival*	
KM median	4.0 (2.9 to 5.4)

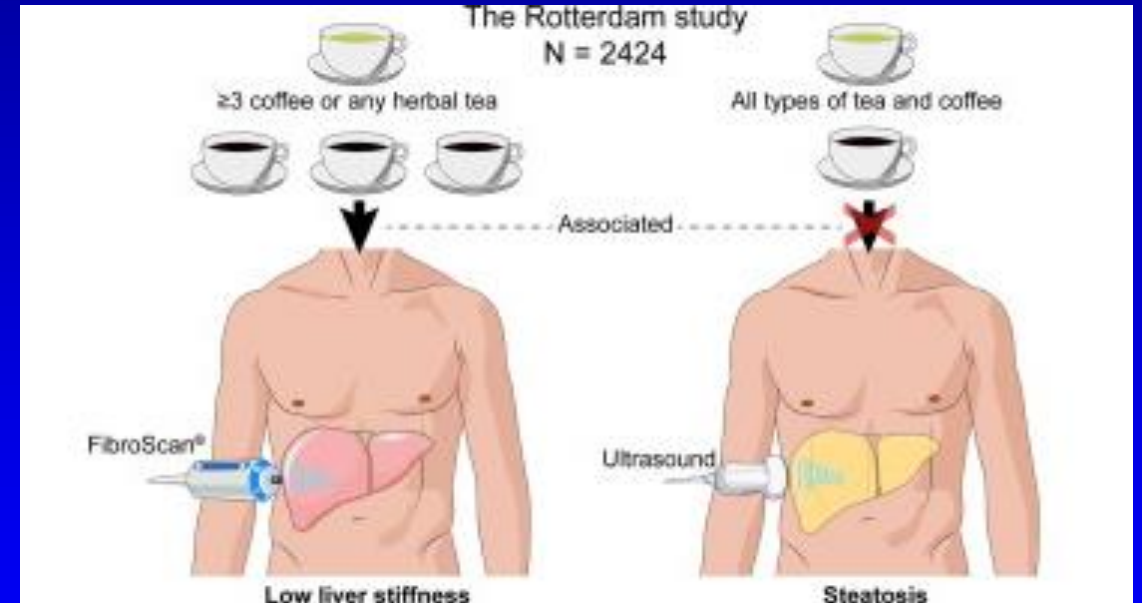
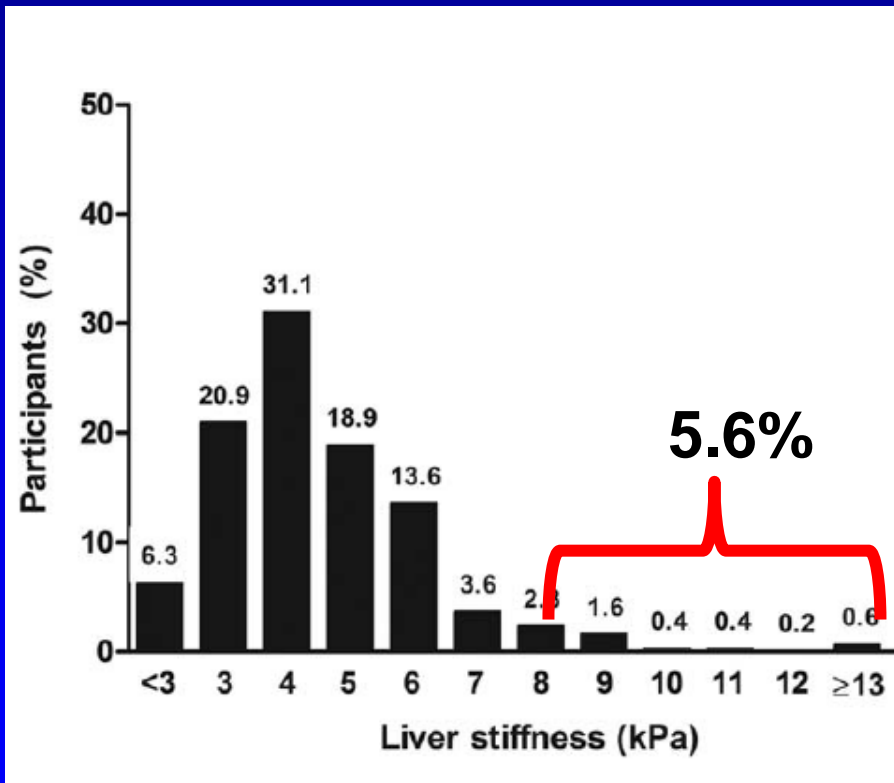




# Fazit

- **TIPS beste Option für Patienten mit therapierefraktärem Aszites**
- **HCC: Endlich positive Resultate**
  - **Regorafenib: Positive Studien zur Zweilinientherapie** (Bruix et al., Lancet 2017; 389:56-66)
  - **Immuntherapie: Vielversprechend**

# Einfluss von Kaffee und Tee auf die Lebersteifigkeit



# Highlights 17: Hepatologie

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