Highlights 2018: Hepatologie

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

Highlights 2018: Hepatologie

ARTICLE IN PRESS

Clinical Practice Guidelines

JOURNAL OF HEPATOLOGY

EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis☆

European Association for the Study of the Liver*

ARTICLE IN PRESS

Clinical Practice Guidelines

JOURNAL OF HEPATOLOGY

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018☆

European Association for the Study of the Liver*

ARTICLE IN PRESS

Clinical Practice Guidelines

JOURNAL OF HEPATOLOGY

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease☆

European Association for the Study of the Liver*

ARTICLE IN PRESS

Clinical Practice Guidelines

JOURNAL OF HEPATOLOGY

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma☆

European Association for the Study of the Liver*

ARTICLE IN PRESS

Clinical Practice Guidelines

JOURNAL OF HEPATOLOGY

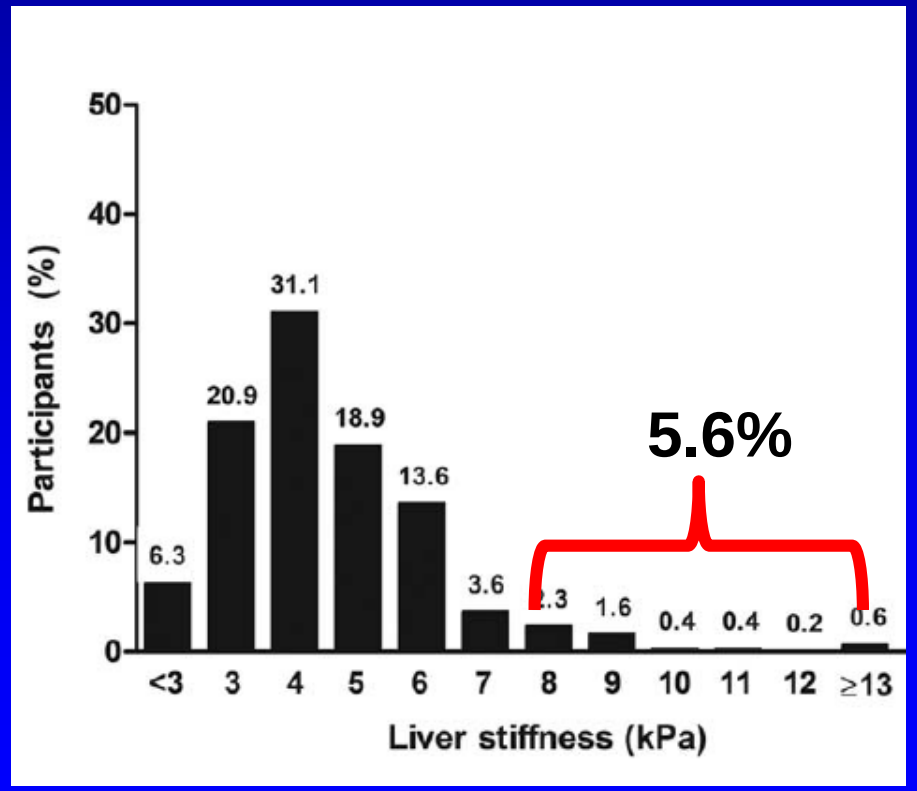
EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection☆

European Association for the Study of the Liver*

www.easl.eu

Transiente Elastographie und Screening

Rotterdam Study: Personen ≥ 45 Jahre; US und TE



Risikofaktoren:

- Alter
- ALT
- Milzgrösse
- HBs-Ag/HCV
- Steaose+DM
- Rauchen

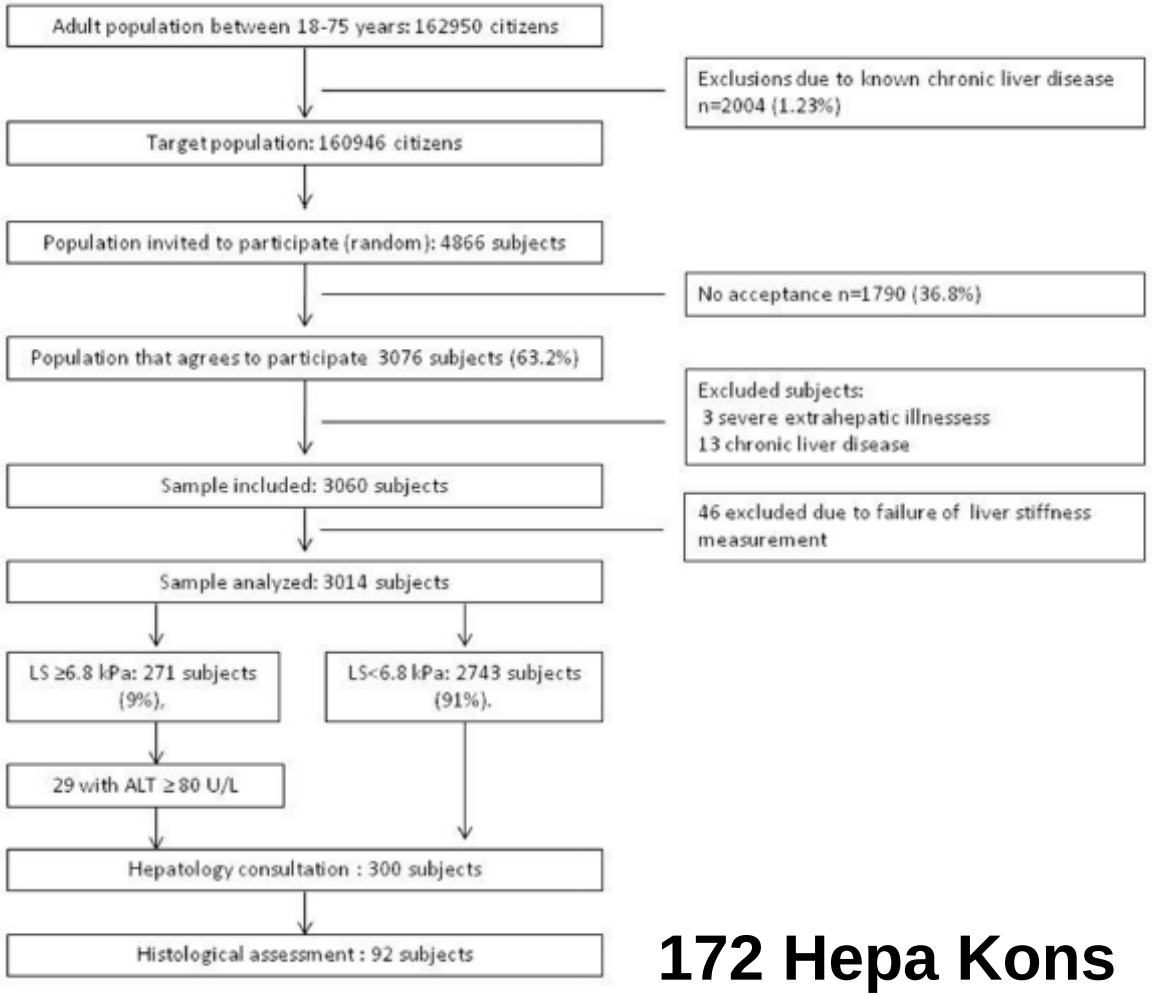
Koehler et al Hepatol 2016:63:138-147

Transiente Elastographie und Screening

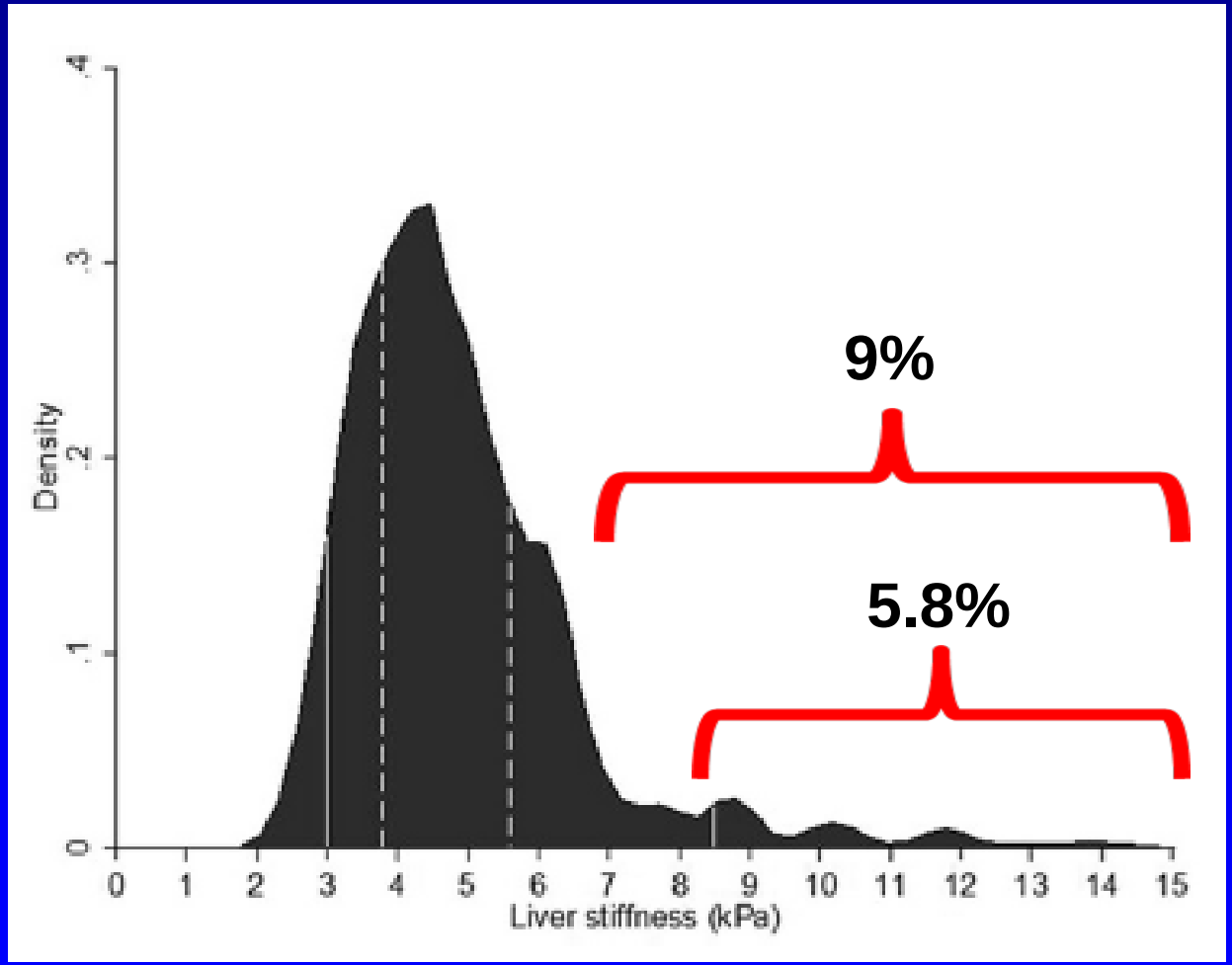
- Bevölkerungsbasierte Querschnittstudie 4/12-1/16
- 18-75 Jahre, keine Lebererkrankung, kein Malignom, keine relevante Herz-, Lungen- oder Nierenerkrankung
- Ausführliche Anamnese und Labor (HBV, HCV, Ferritin, HbA1c, Lipidstatus, Krea)
- Fibroscan ≥ 6.8kPa oder < 6.8 kPa + ALT > 2ULN → Hepa Kons und Leberbiopsie

Caballeria et al Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:1138-45

Transiente Elastographie und Screening



172 Hepa Kons

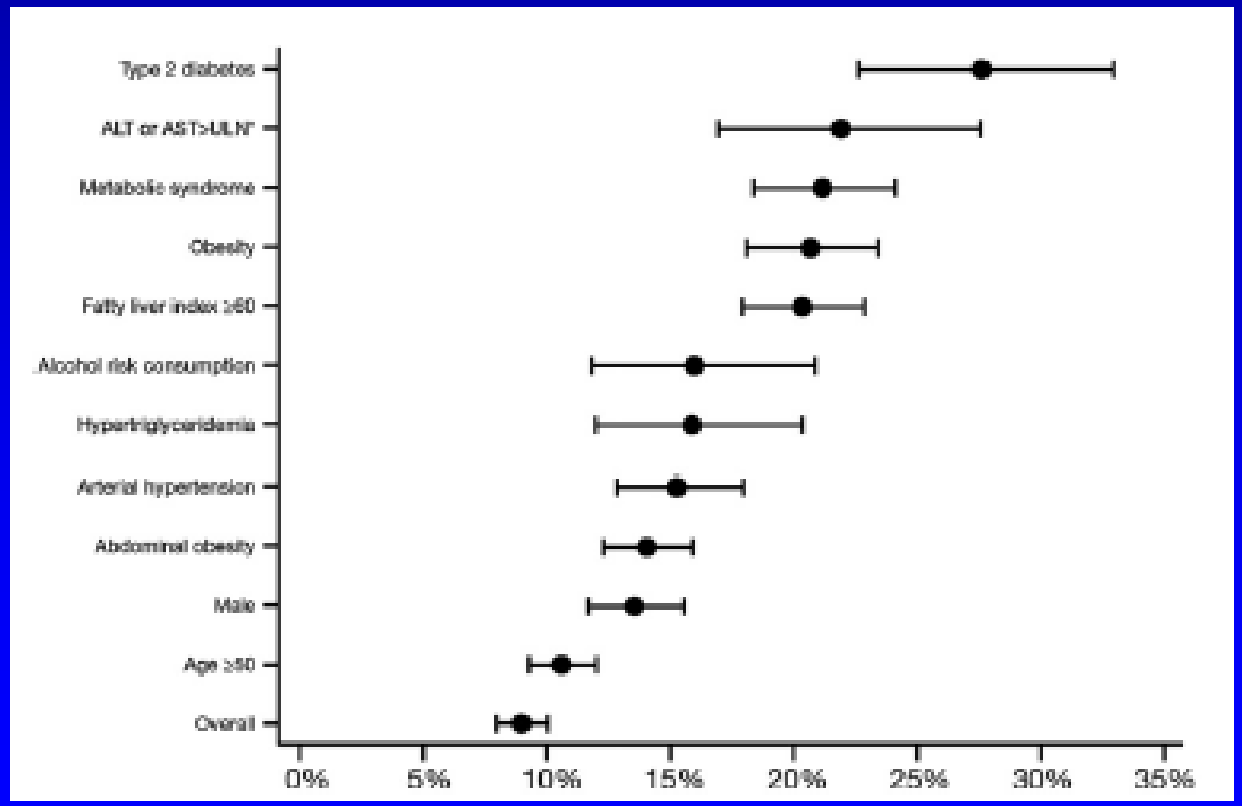


Caballeria et al Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:1138-45

Transiente Elastographie und Screening

Prävalenz und 95%CI:

Lebersteifigkeit ≥ 6.8kPa



Cut-off für sig. Leberfibrose (≥F2)

9.2 kPa

Sensitivität	**93%**
Spezifität	**78%**
Genauigkeit:	**83%**

Caballeria et al Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:1138-45

Fazit

- **Cenicriviroc** (CCR2/CCR5 Antagonist; Friedman et al. Hepatology 2018;67:1754-1767) **und Selonsertib** (ASK-1 inhibitorr ;Loomba et al. Hepatology 2018;67:549-559) **haben einen signifikaten Effeket auf die Leberfibrose (20-40%)**
- **Neben GLP-1 Agonisten haben auch SGLT2 Inhibitoren einen positiven Effekt auf Lebersteatose (CT) und Körpergewicht**
- **Ca. 6% der Bevölkerung haben einen Fibroscanwert ≥ 8kPa; deutlich häufiger bei Pat. mit DM, Metabolischen Syndrom, erhöhten Leberwerte**
- **Nicht invasive Fibrosescores sind prädiktiv für Gesamtmortalität und leberspezifische Mortalität** (Unalp-Arida et al, Hepatology 2017; 66:84-95)

Highlights 2018: Hepatologie

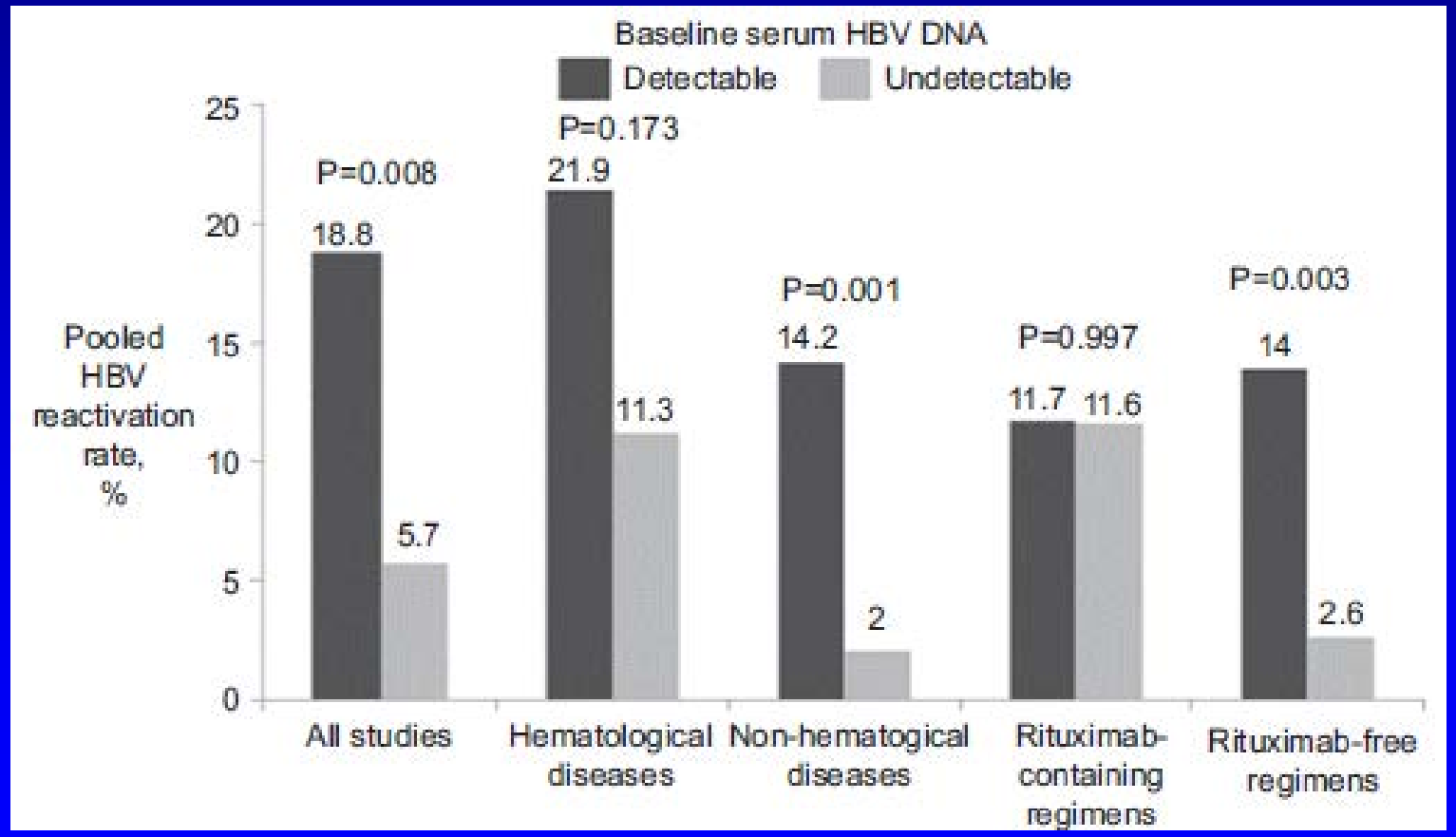
- (nicht)-alkohol. Lebererkrankungen
- Ultraschall und Fibroscan
- virale Hepatitiden
- autoimmune Lebererkrankungen
- Lebertumoren
- Zirrhose & portale Hypertonie
- Lebertransplantation
- hereditäre Lebererkrankungen
- Varia

Systematische Review: HBV Reaktivierung HBsAg neg, anti-HBc pos

55 Studien, 3640 HBsAg-negative, anti-HBc pos Pat.

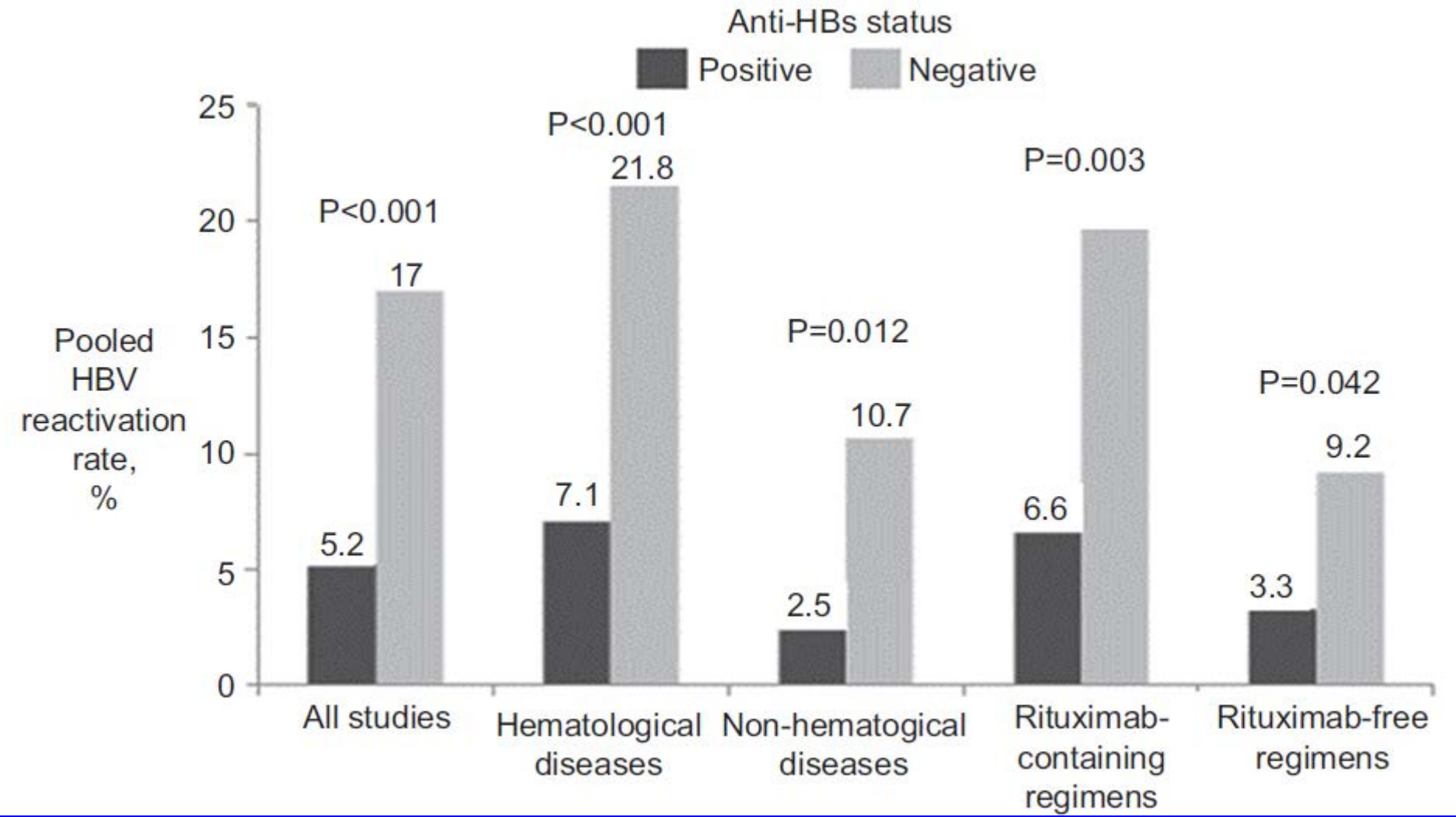
Reaktivierung

- **HBsAg Positivität und/oder**
- **HBV-DNA Anstieg**



Cholongitas et al Ann Gastroenterol 2018;31:480-490

Systematische Review: HBV Reaktivierung HBsAg neg, anti-HBc pos



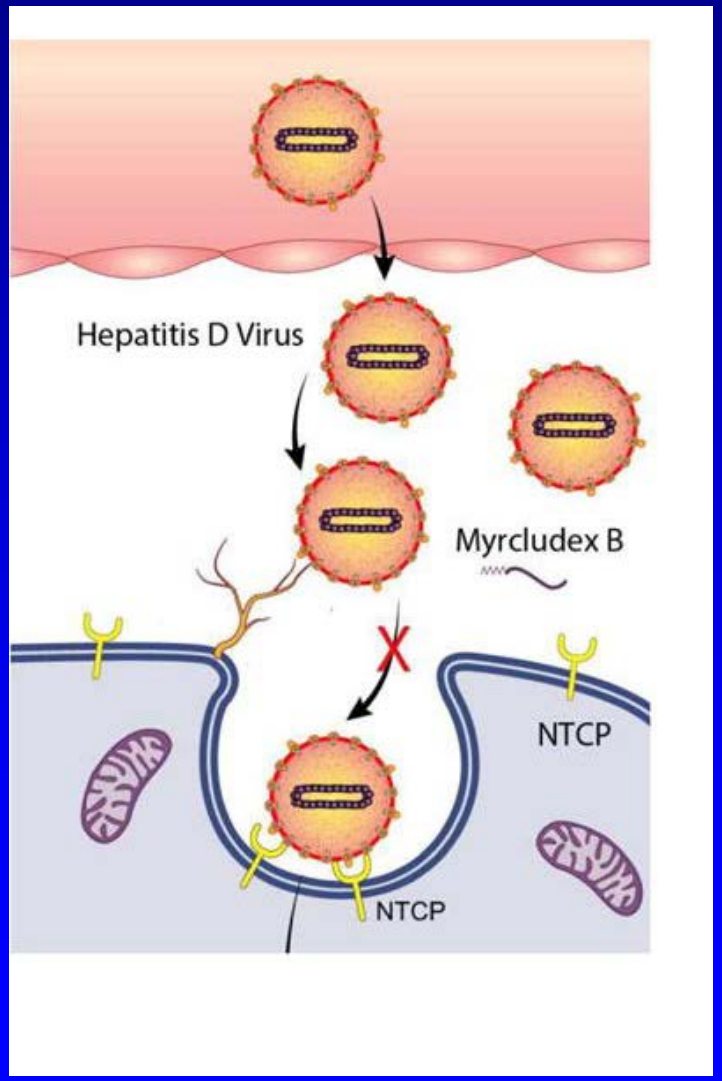
Cholongitas et al Ann Gastroenterol 2018;31:480-490

Systematische Review: HBV Reaktivierung HBsAg neg, anti-HBc pos

- **Anti-HBV Prophylaxe:**
  - HBsAg neg, anti-HBc pos Pat. mit haematologischen Erkrankungen und/oder Rituximab Behandlung, unabhängig von HBV-DNS und anti-HBs
  - HBsAg neg, anti-HBc pos, HBV-DNS pos. Pat. mit nicht haematologischen Erkrankung und Therapie ohne Rituximab
- **Keine anti-HBV Prophylaxe:**
  - HBsAg neg, anti-HBc pos, HBV-DNS neg. Pat. mit nicht haematologischen Erkrankung und Therapie ohne Rituximab

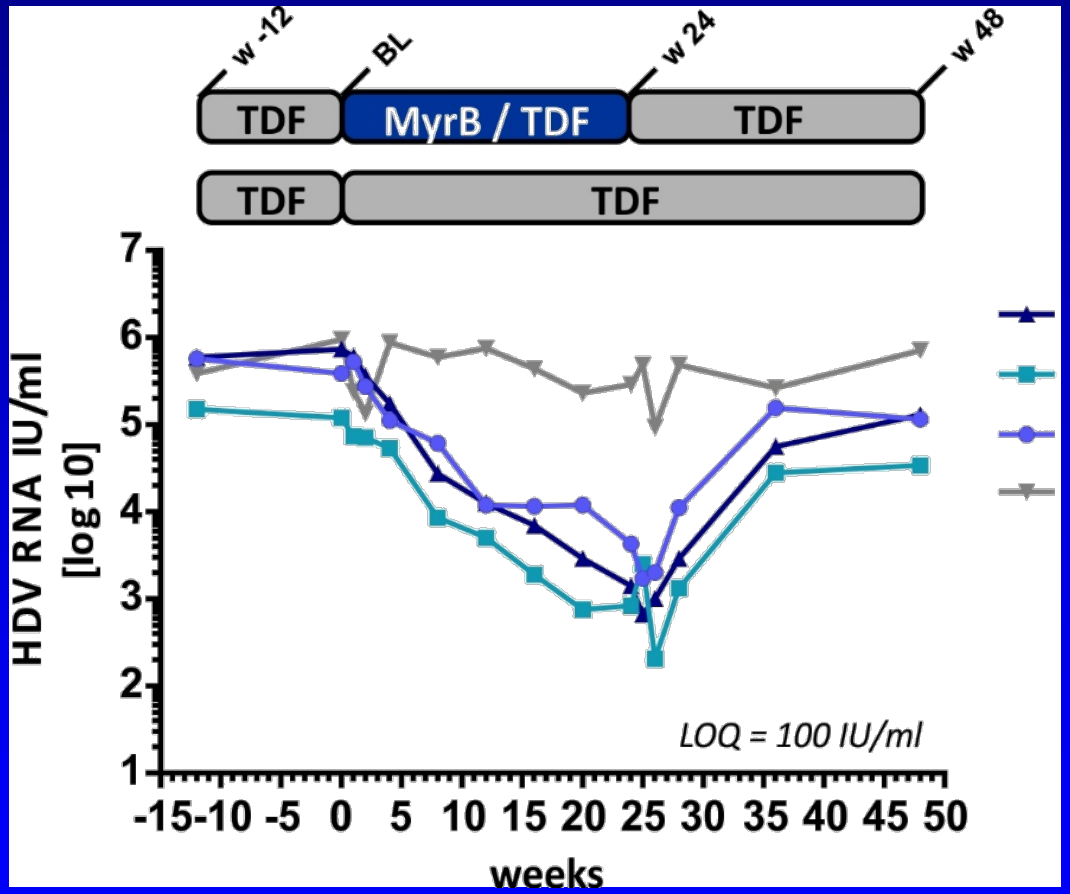
Cholongitas et al Ann Gastroenterol 2018;31:480-490

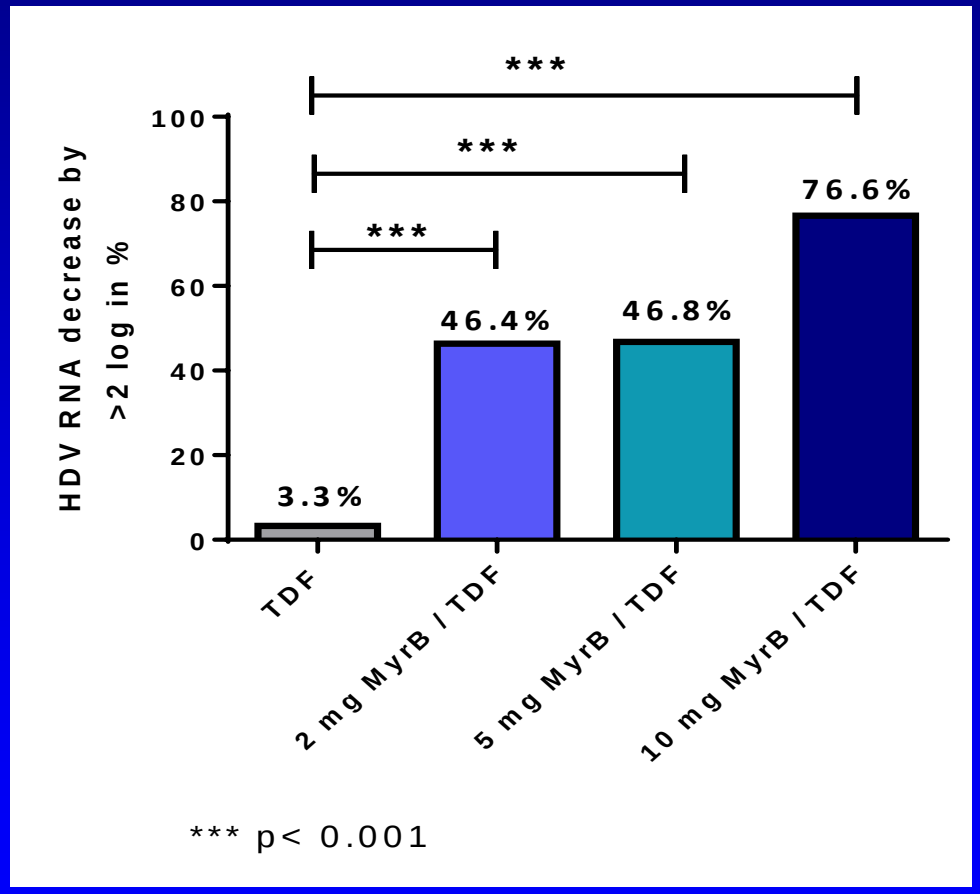
Myrcludex B zur Therapie der Hepatitis B/D



Rogomolov et al. J Hepatol 2018;65:490-498

Myrcludex B zur Therapie der Hepatitis B/D



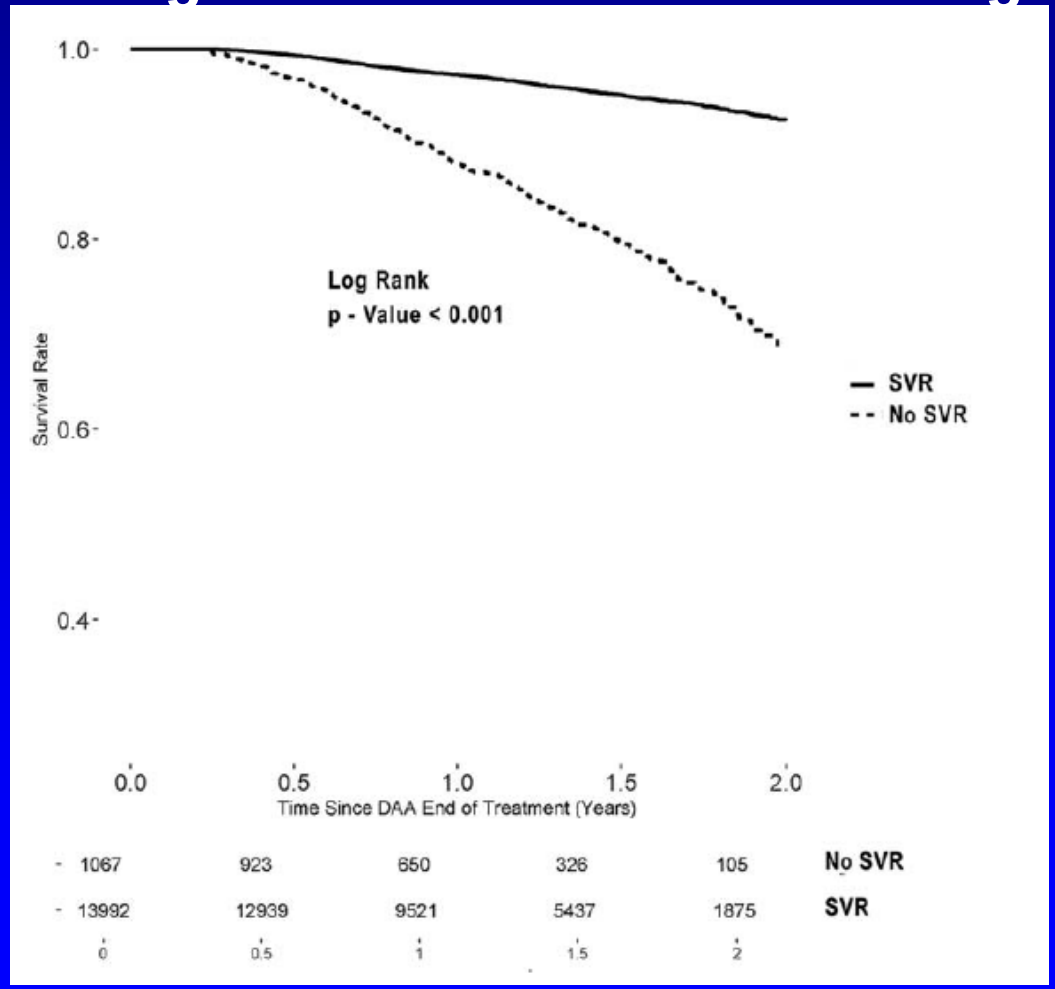


Primary endpoint: 2 log HDV RNA decline or undetectable at week 24

Wedemeyer et al. J Hepatol 2018 (EASL)

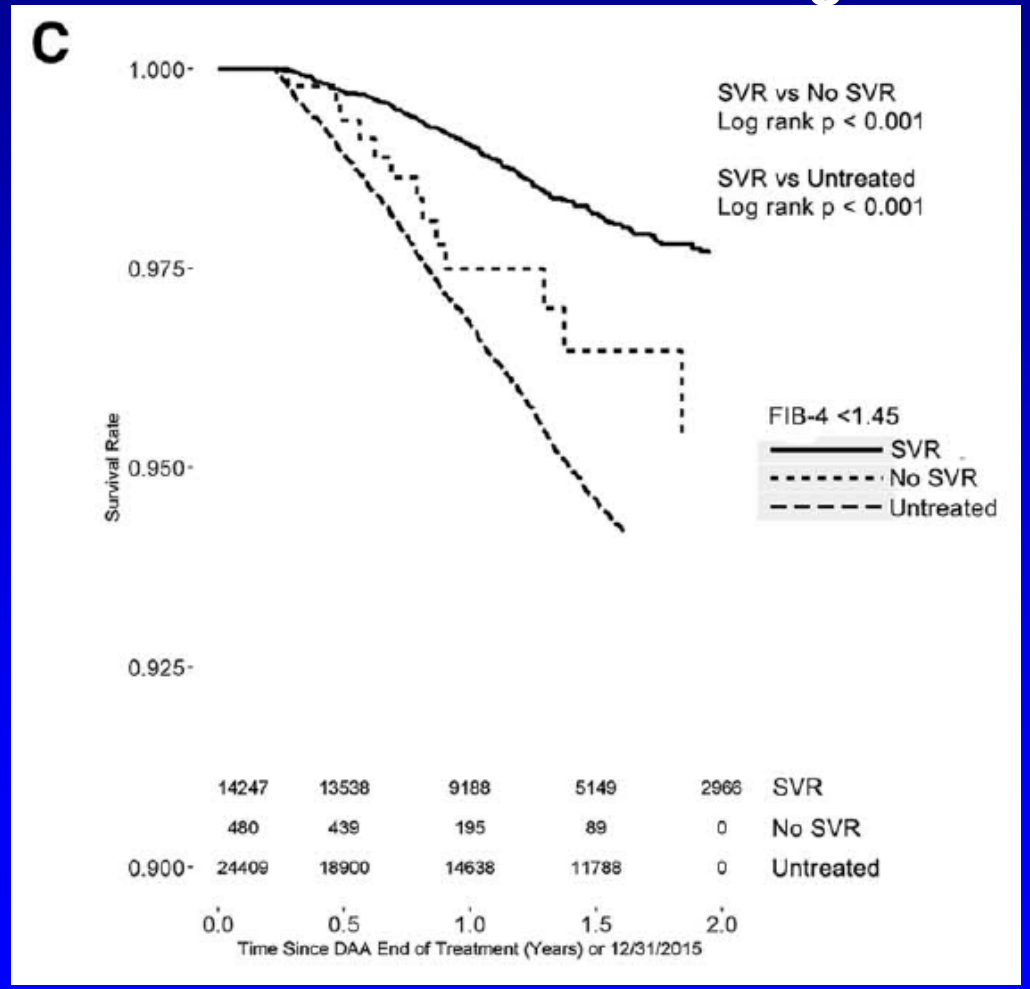
HCV Therapie
Effekt auf Überleben

Fortgeschrittene Leberkrankung



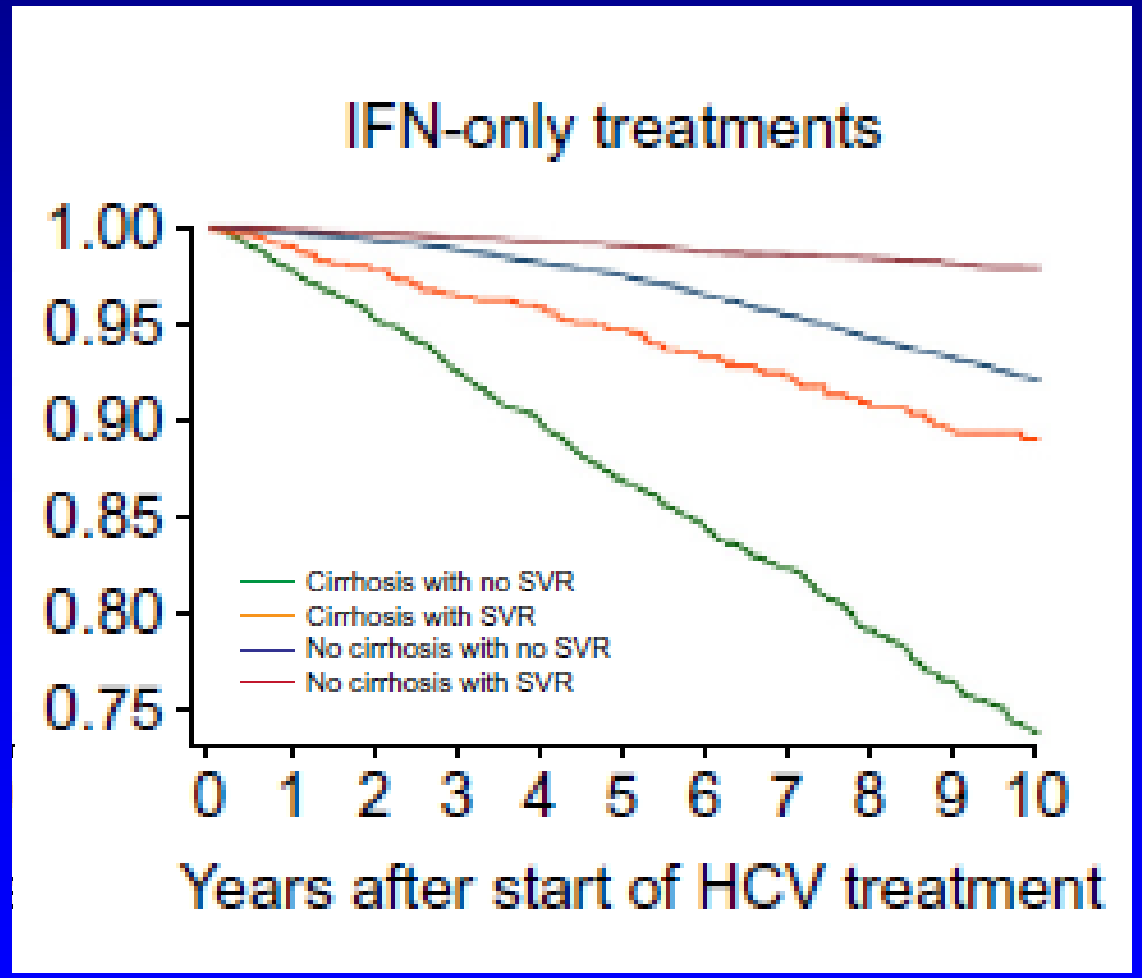
Backus et al Hepatology 2017 epub

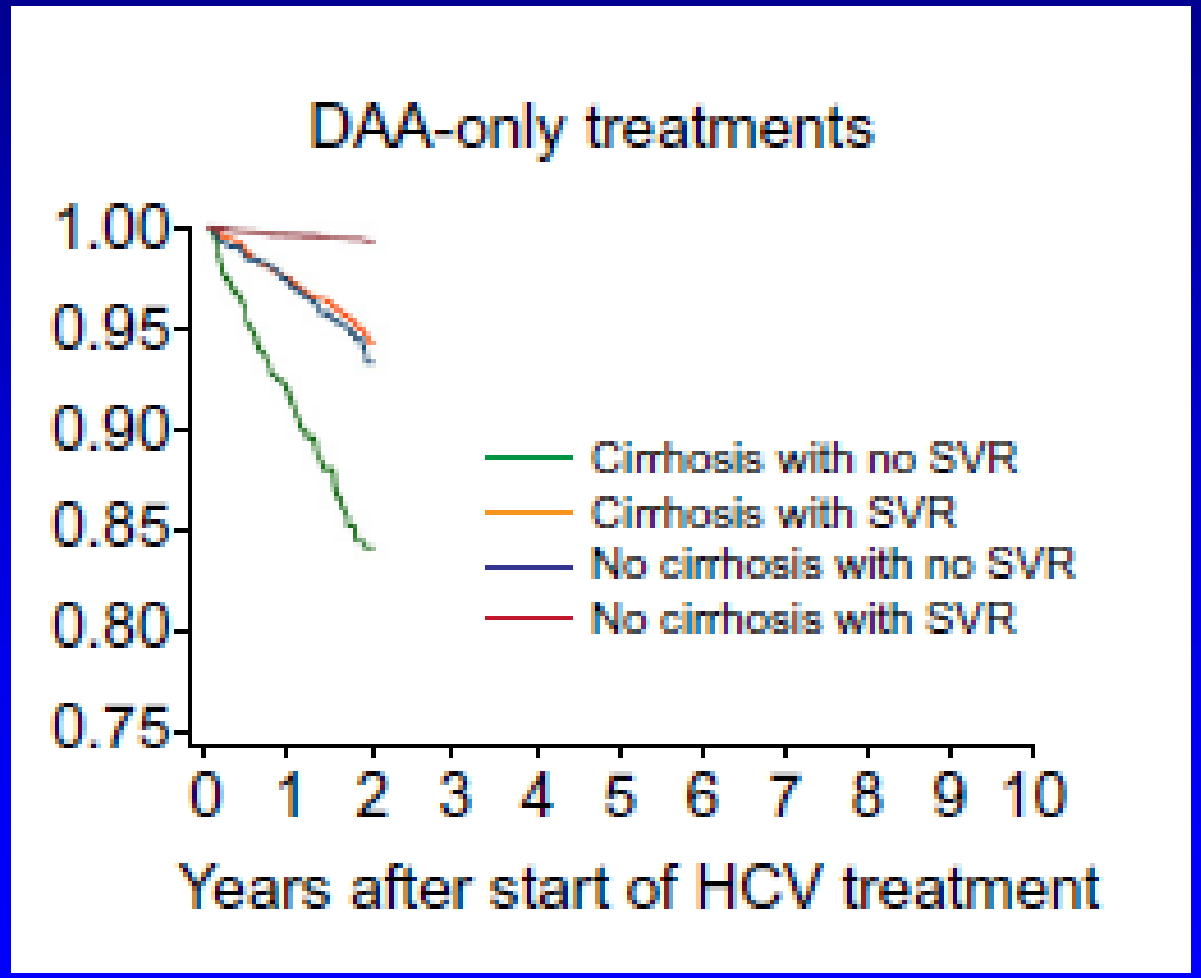
Milde Leberkrankung



Backus et al Hepatology 2018 epub

HCV Therapie
Effekt auf HCC





Ioannou et al Hepatology 2018;68:25-32

Fazit

- HBV Reaktivierung HBsAg neg, anti-HBc pos: Grundkrankheit, Rituximab, DNA Positivität
- Myrcludex-B: Hoffnung für Hepatitis D: Konditionelle Zulassung in EU 2019
- Hepatitis C: Klare Therapievereinfachung
- SVR verbessert Mortalität auch bei Patienten mit einer wenig fortgeschrittenen Fibrose und senkt HCC-Rate
- Sinkende HAV Seroprävelenz = erhöhtes HAV Infektionsrisiko
  (Carrillo-Santisteve et al., Lancet Infect Dis. 2017; 17:306-319)

Highlights 2017: Hepatologie

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

Morbus Wilson und Schwangerschaft

- 282 Schwangerschaften bei 136 Wilson-Patientinnen
- 54 % Lebermanifestation, 32 % neurologische Symptome, 9 % gemischt, 5 % asymptomatisch

Pfeiffenberger et al. Hepatology 2018;67:1261-9

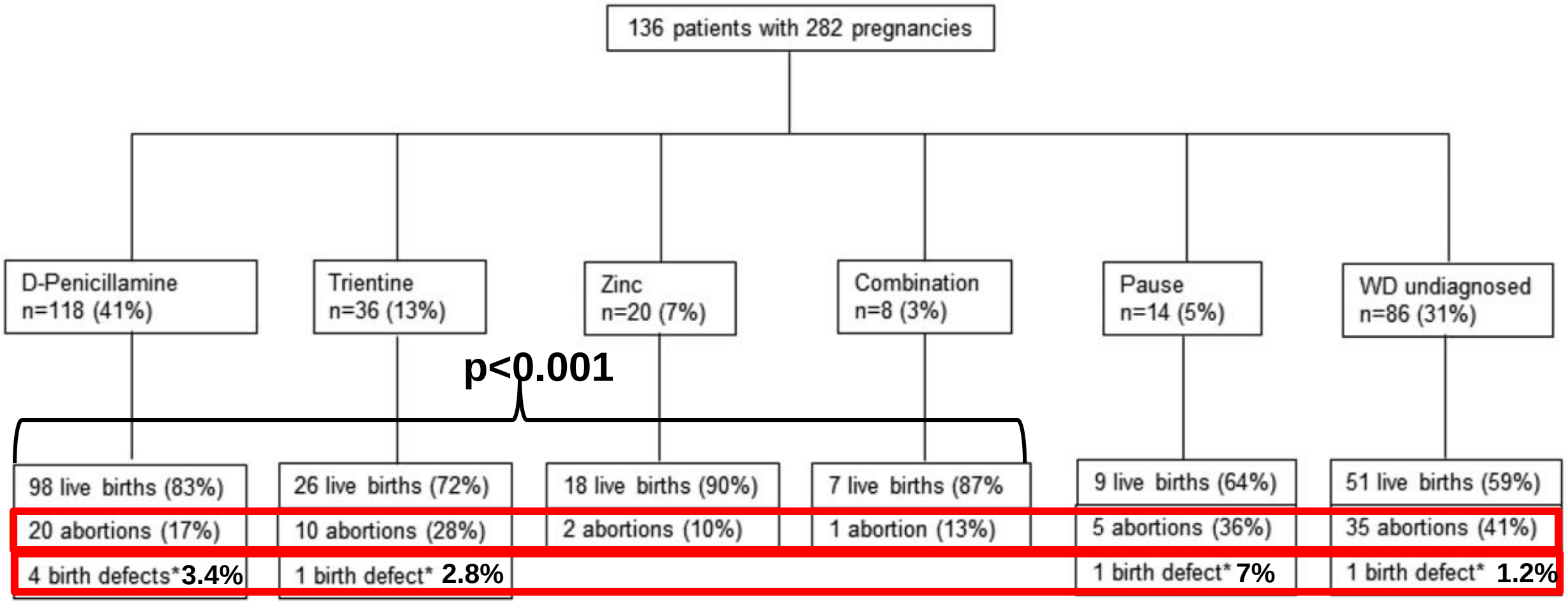
Morbus Wilson und Schwangerschaft

Initial Manifestation	Patients	Pregnancies	Live Births	Abortion Rate
Asymptomatic	22	38	31 (82%)	7 (18%)
Hepatic	64	113	90 (80%)	23 (20%)
Hepatic and neurological symptoms	10	29	23 (79%)	6 (21%)
Neurological symptoms	34	77	46 (60%)	31 (40%)
LC at diagnosis*	38	80	59 (74%)	21 (26%)
PH at conception†	15	34	24 (71%)	10 (29%)

Spontane Abortrate: 10-20%

Pfeiffenberger et al. Hepatology 2018;67:1261-9

Morbus Wilson und Schwangerschaft



Pfeiffenberger et al. Hepatology 2018;67:1261-9

Morbus Wilson und Schwangerschaft

- Schwangerschaften bei Morbus-Wilson-Patientinnen unter Chelat-Therapie sind sicher
- Fehlbildungsraten sind trotz des teratogenen Potenzials der Chelatoren niedrig
- Die medikamentöse Therapie des Morbus Wilson darf im Falle einer Schwangerschaft nicht unterbrochen werden!

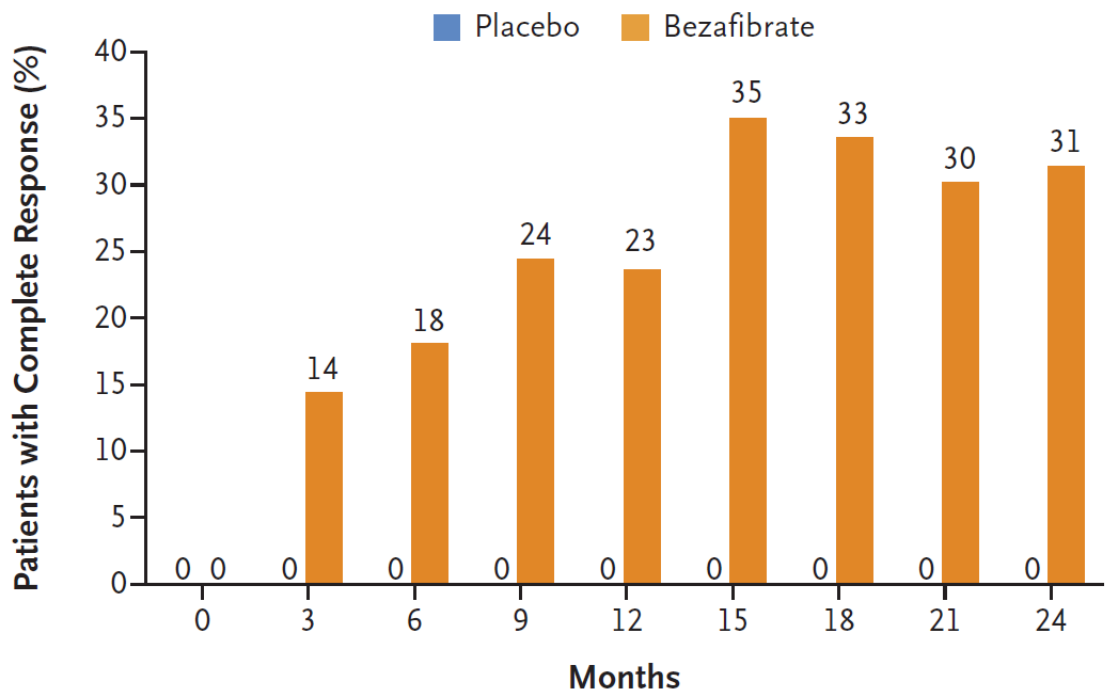
Pfeiffenberger et al. Hepatology 2018;67:1261-9

Zweitlinientherapie für PBC

- PBC Pat. mit unvollständigem Ansprechen auf URSO haben eine schlechte Prognose (AP > 1.5xULN oder Bili erhöht nach mind. 6 Monate Behandlung mit URSO)
- Randomisierte doppelblinde Plazebo-kontrollierte Studie mit Bezafibrate (400mg) versus Plazebo.
- Primärer Endpunkt: Komplettes biochemisches Ansprechen (normale Leberwerte und Leberfunktion) nach 24 Monaten.

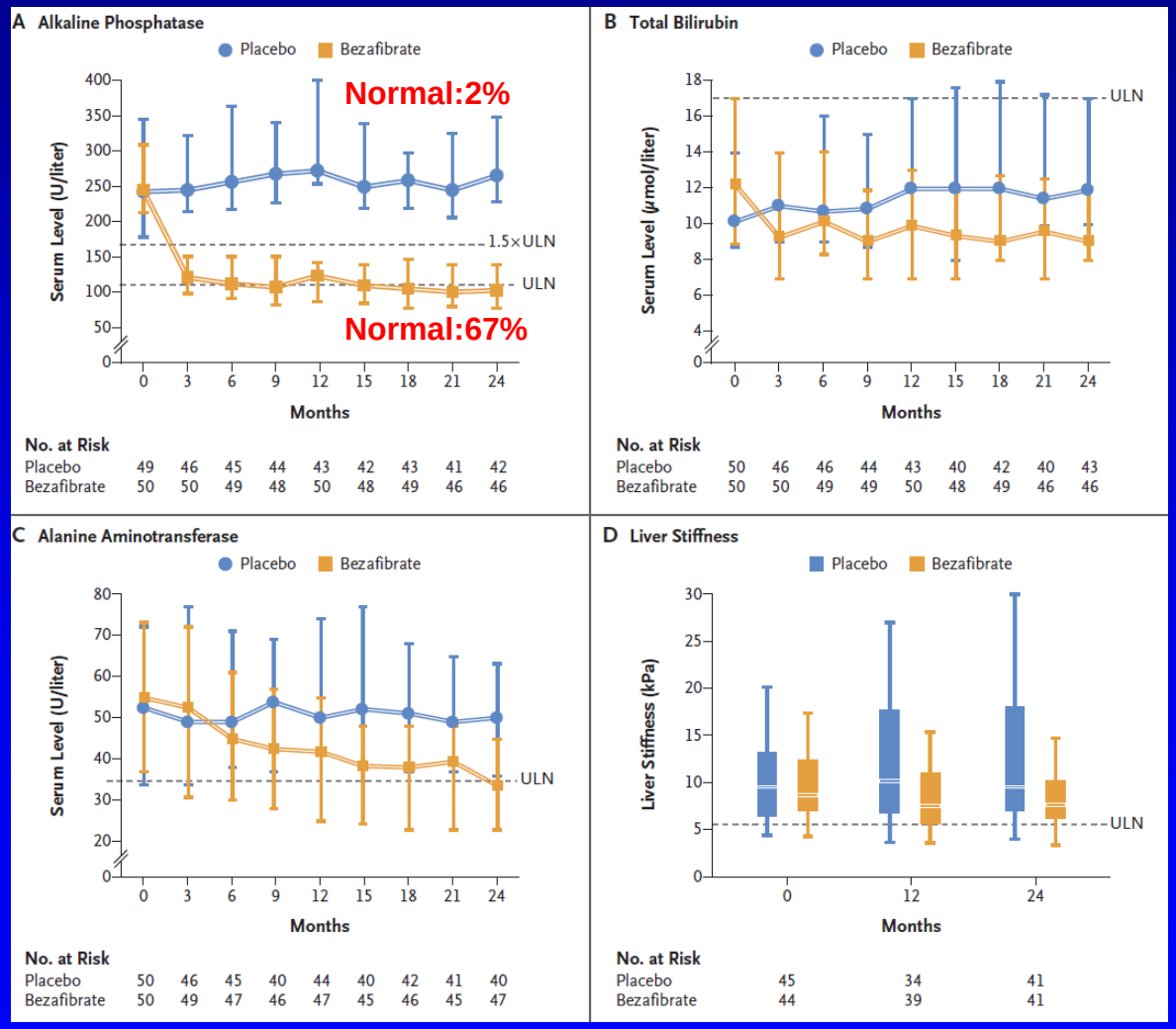
Corpechot et al. N Eng J Med 2018;378:2171-2181

Zweitlinientherapie für PBC



No. at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Placebo	46	41	41	39	41	36	36	36	39
Bezafibrate	47	49	45	41	47	43	45	40	45



Corpechot et al. N Eng J Med 2018;378:2171-2181

2. Linientherapien bei AIH: Bei AZA Unverträglichkeit – Unwirksamkeit?

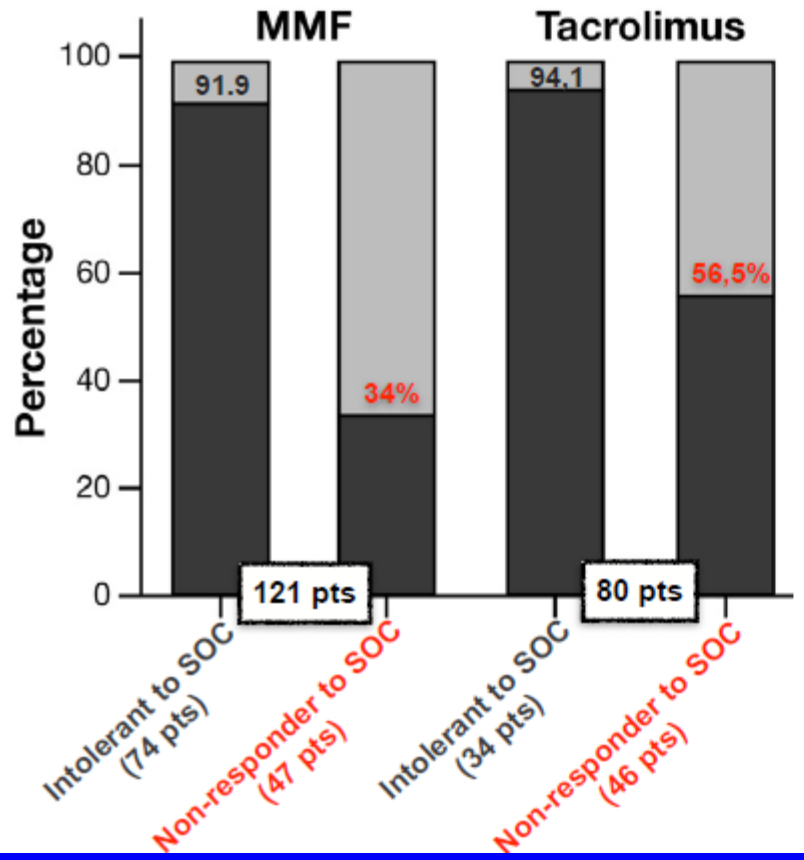
Medikament	Dosis	Nebenwirkungen
Cyclosporin A	3-5 mg/kg/KGW	Hypertonie, Niereninsuff.
Tacrolimus	3-5 mg bid	Hypertonie, Niereninsuff. , DM, PNP
MMF	750-1000 mg bid	Diarrhoe, Bauchschmerzen, Leukopenie, **Teratogenität**
Anti-TNF AK (Infliximab)	5 mg/kg/KGW alle 2-8 Wochen	Infektionen, AK-mediierte Hepatitis
Anti-CD20 AK (Rituximab)	2x1000 mg Tag 1 und Tag 15	Reaktivierung von Infektionen

Wirksamkeit und Sicherheit von MMF und Tacrolimus als 2.Linientherapie bei AIH

- Retrospektive Analyse 201 PatientInnen aus 19 Zentren mit Zweitlinientherapie
- 121 MMF, 80 Tac, im Mittel 62 Monate
- Endpunkt: Normalisierung der Transaminsen und der IgG innerhalb von 6 Monaten nach Therapiestart

Efe et al.: Clin Gastro Hepatol 2017:15(12)1950-1956e1

Wirksamkeit und Sicherheit von MMF und Tacrolimus als 2.Linientherapie bei AIH



Lack of response

Complete response

MMF and Tacrolimus obtained a similar response in AIH intolerant to standard-of-care (SOC) [91.9% vs 94.1%]

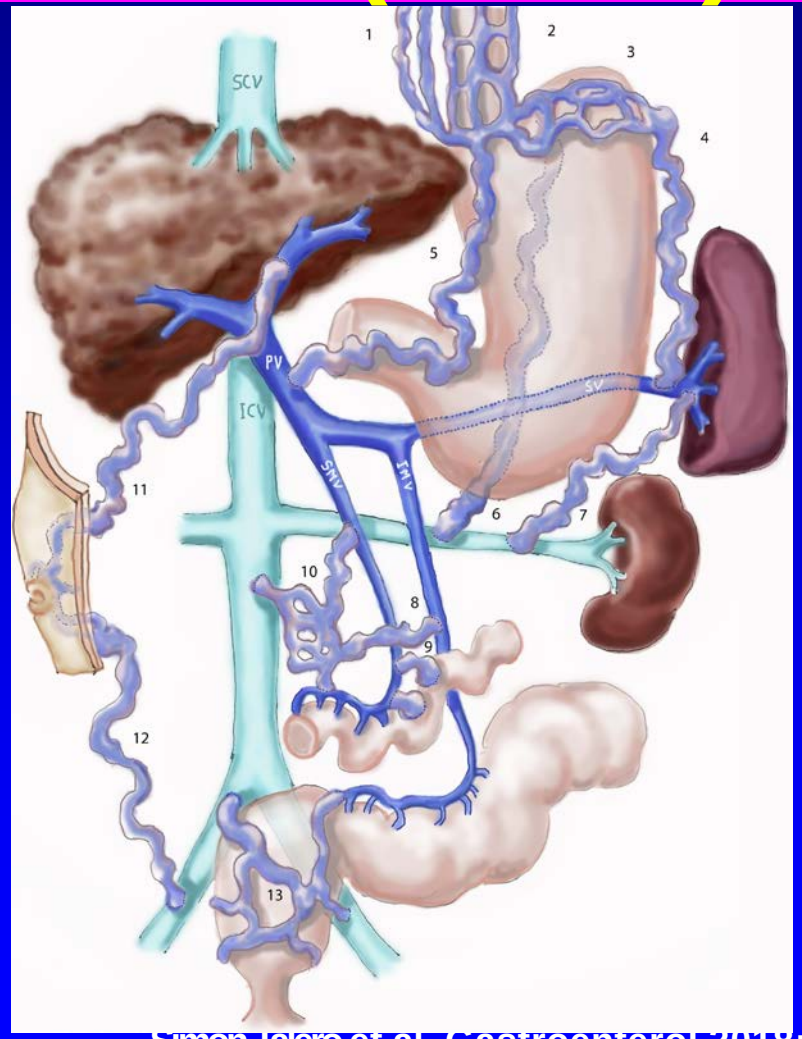
Tacrolimus induced a significantly higher response rate in AIH non-responder to SOC (56.5% vs 34%, p 0.029)

CAVE: retrospektive Analyse

Efe et al.: Clin Gastro Hepatol 2017:15(12)1950-1956e1

Leberzirrhose und spontane porto-systemische Shunts (SPSS)

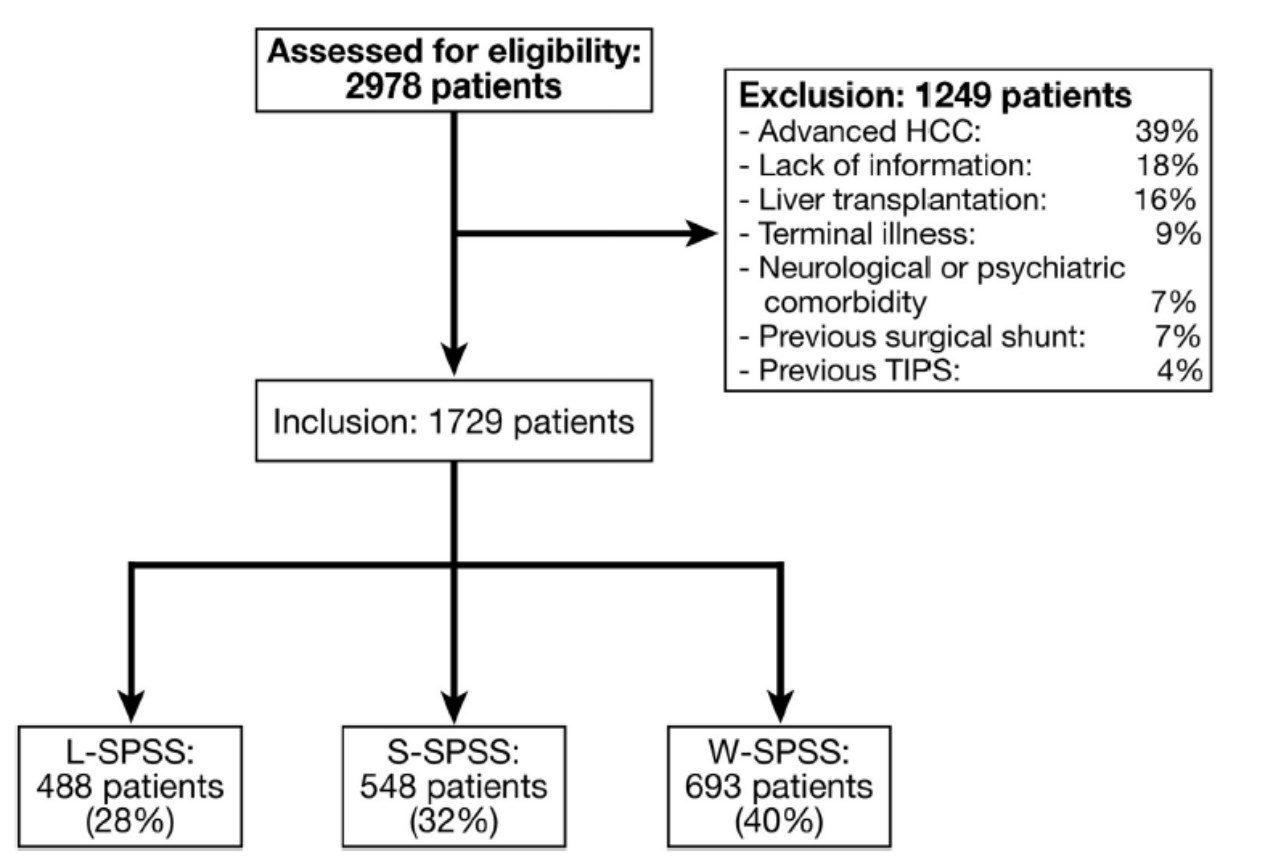
- SPSS sind assoziiert mit einer spontanen oder chronischen HE
- Prevalenz ist nicht bekannt
- Retrospektive Studie in 1729 Pat.
  - Nur eine Bildgebung evaluiert (CT oder MRI)



Simon-Talero et al. Gastroenterol 2018;154:1694-1705

Guillaume et al. Gastroenterol 2018:154:1569-76

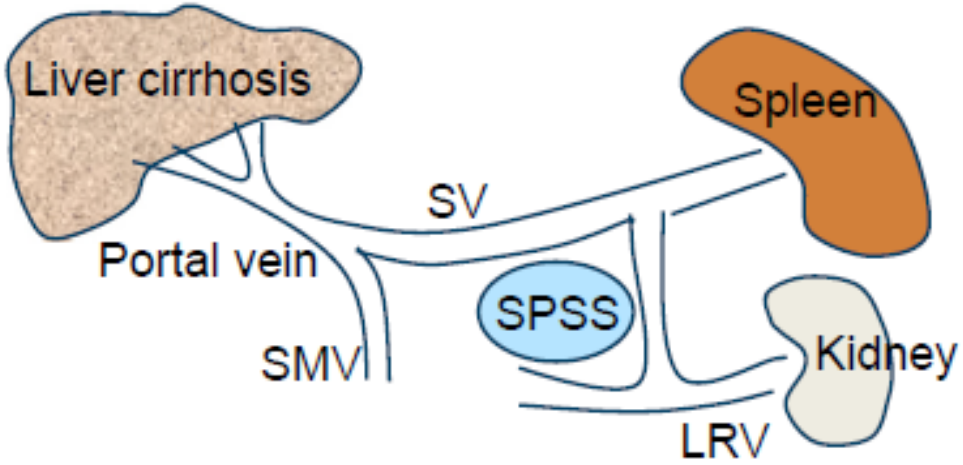
Leberzirrhose und spontane porto-systemische Shunts (SPSS)

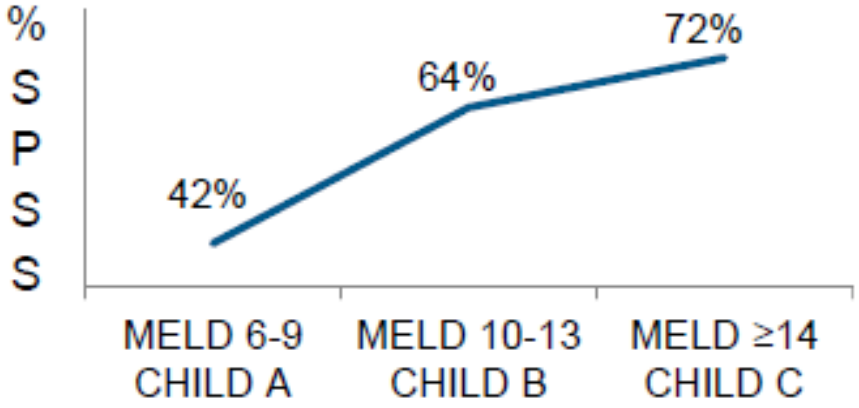


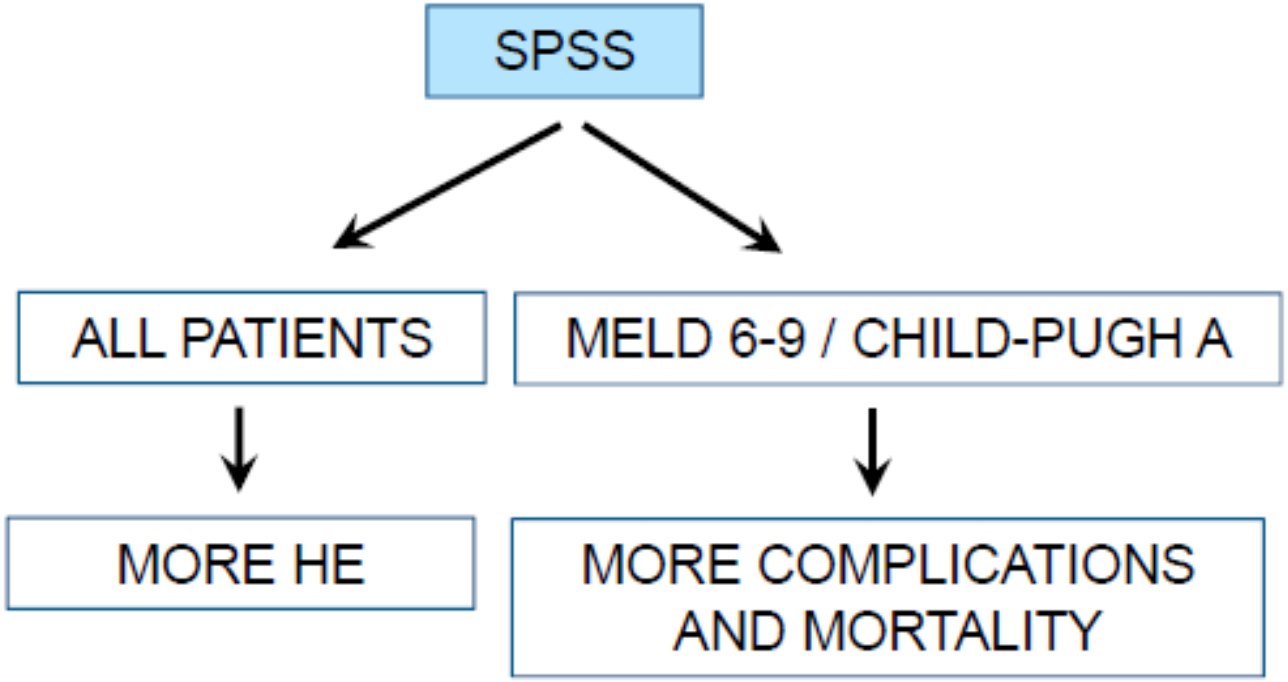
≥8mm <8mm

Simon-Talero et al. Gastroenterol 2018;154:1694-1705

Leberzirrhose und spontane porto-systemische Shunts (SPSS)







Simon-Talero et al. Gastroenterol 2018;154:1694-1705

Fazit

- Morbus Wilson: Fehlbildungsraten auch unter Therapie tief.
- Bis-Cholin-Tetrathiomolybdat (TTM) mögliche zukünftige Therapieoption (Weiss et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:869-876)
- AIH: Aza Intoleranz: MMF=TAC, Aza Unwirksamkeit: TAC>MMF
- PBC: Benzafibrat gut verträgliche Zweitlinientherapie
- PSC: Prognostisch gut: Frau, jung, tiefe AP, PSC-AIH, small duct
- Spontane portosystemische Shunts: Mehr beachten
- Positive HCC Studie: Sorafenib=Lenvantinib (non-inferiority; Kudo M et al., Lancet 2018; 391:1163-1173
- Negative HCC Studien: SIRT=Sorafenib – Mikrowelle=RFA (superiorty, Vilgrain et al., Lancet Oncol 2017; 18:1624-1636, Violi et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018;3:317-25)

Highlights 18: Hepatologie

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

Highlights 2018: Hepatologie

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

NASH: Neue Medikamente in Phase 3

Medikament	Angriffspunkt
Obeticholsäure	FXR-Agonist
FGF19	FGFR4
Elafibranor	Dualer PPAR-α/δ-Agonist
Cenicriviroc	Dualer CCR2/CCR5-Antagonist
Selonsertib	ASK1-Inhibitor

Diehl et al N Engl J Med 2017;377:2063-72

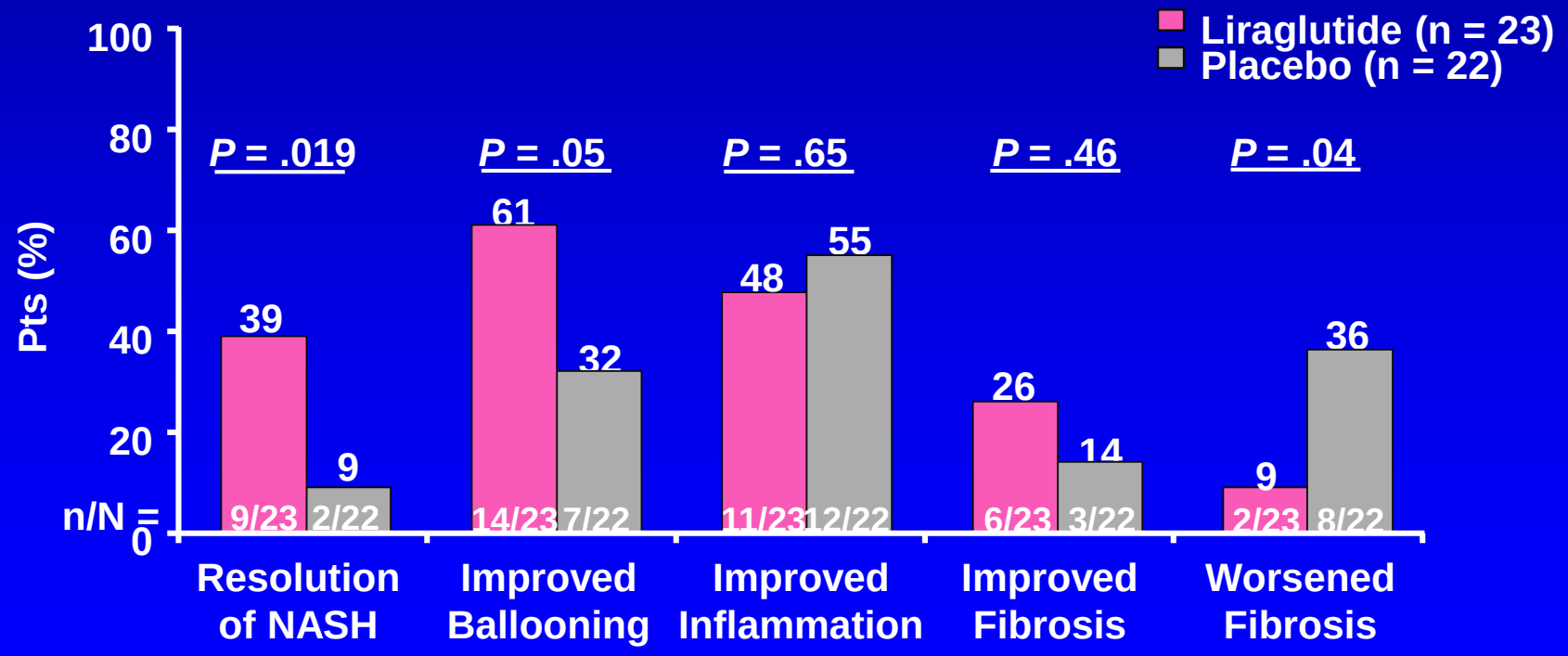
GLP-1 Agonist bei NASH

N=52 NASH mit Fibrose
mittleres Alter 51 Jahre,
60% Männer, 33% Typ 2-Diabetes,

52% Fibrose-Stadium F3/F4

R → **Plazebo 1x/d s.c.**
R → **Liraglutid 1,8 mg/d s.c.**

Leberbiopsie nach
48 Wochen (N=45)

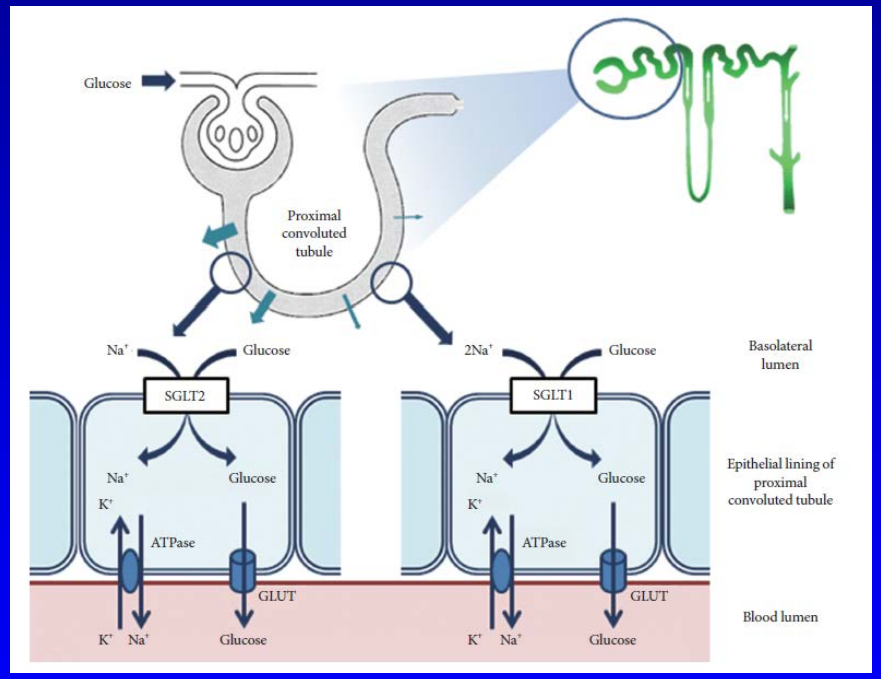


Nebenwirkungen moderat (2 × abgesetzt), Blutdruck und Lipide idem

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

Effekte von SGLT2-Inhibitoren auf NAFL

- SGLT2-Inhibitoren wie Ipragliflozin reduzieren die Rückresorption von Glukose in der Niere



- Ipragliflozin (50 mg/d; 32 Pat.) vs. Pioglitazon (10-30 mg/d;34 Pat.) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für 6 Mo.

Ito et al. Diabetes Care 2017;40:1364-72

Effekte von SGLT2-Inhibitoren auf NAFL

AST

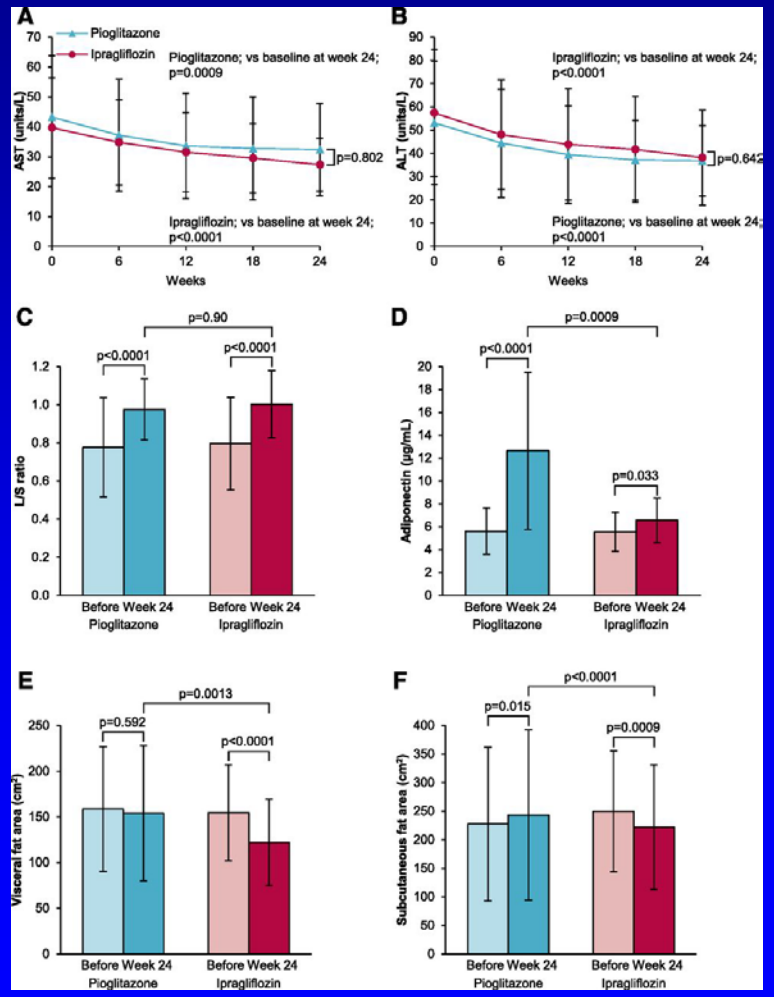
ALT

Leber/Milz-Ratio

Adiponectin

Viszerales Fett

Subkutanes Fett



Ito et al. Diabetes Care 2017;40:1364-72

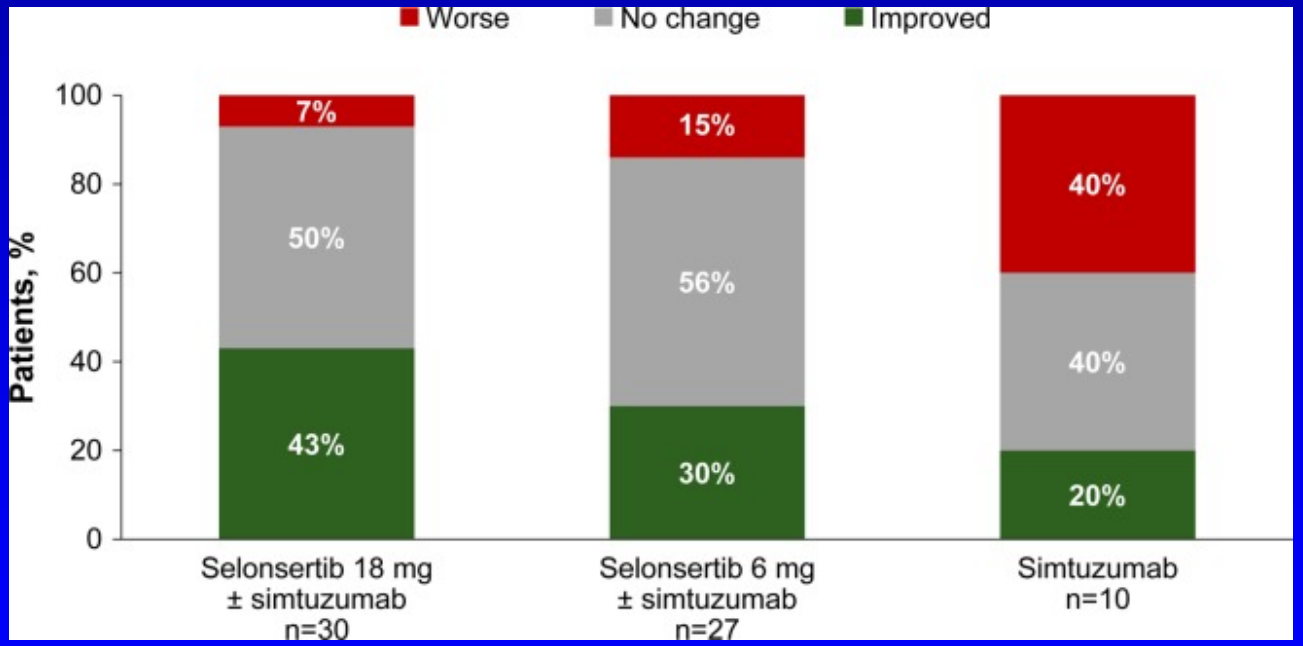
Effekte von SGLT2-Inhibitoren auf NAFL

- Ipragliflozin senkte das Körpergewicht um 2,3 kg (Pioglitazon +0,9 kg), zudem stärkere Reduktion des viszeralen und des subkutanen Fetts
- SGLT2-Inhibitoren verbessern Insulinresistenz und NAFLD

Ito et al. Diabetes Care 2017;40:1364-72

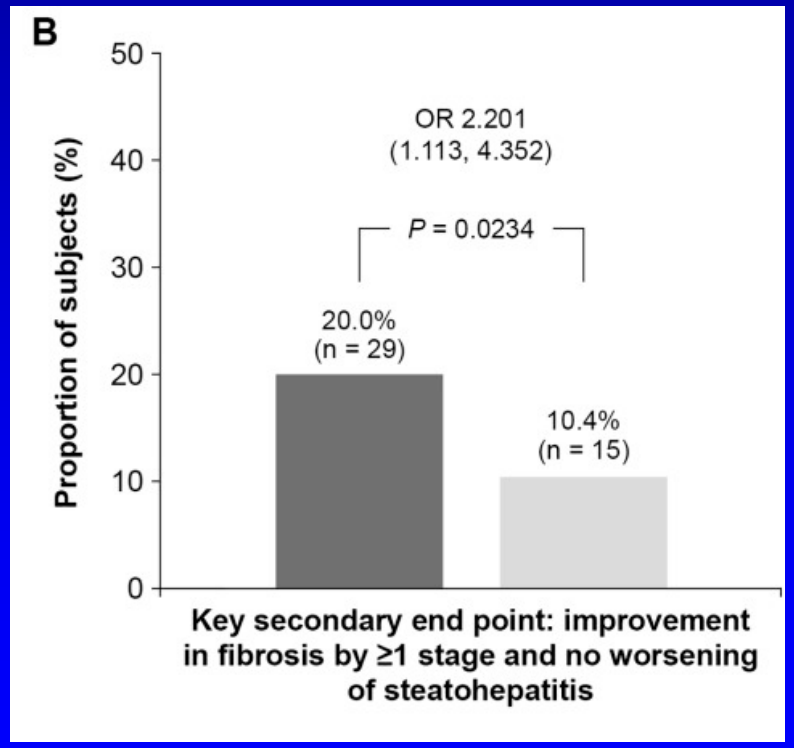
Effekte auf Leberfibrose

Selonsertib



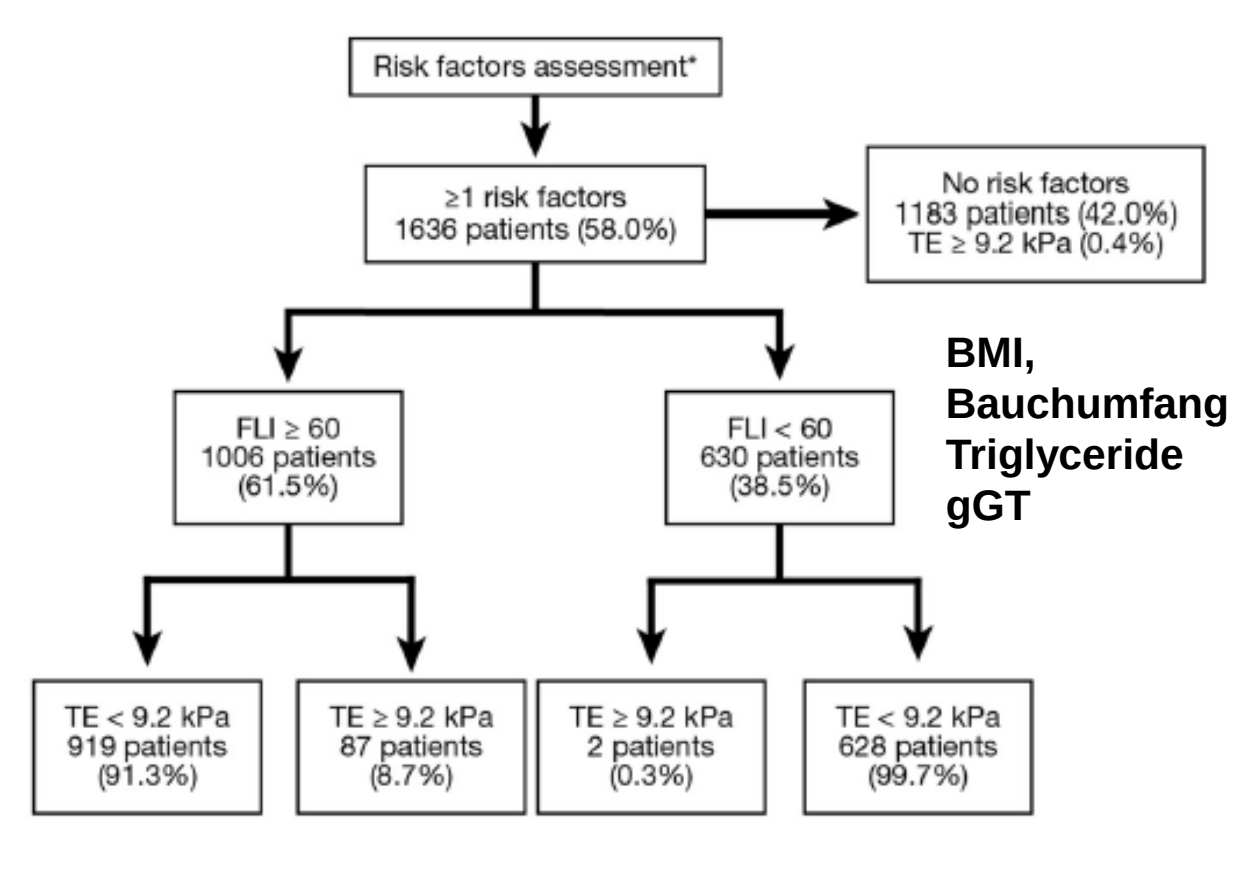
Loomba et al. Hepatology 2018;67:549-559

Cenicriviroc

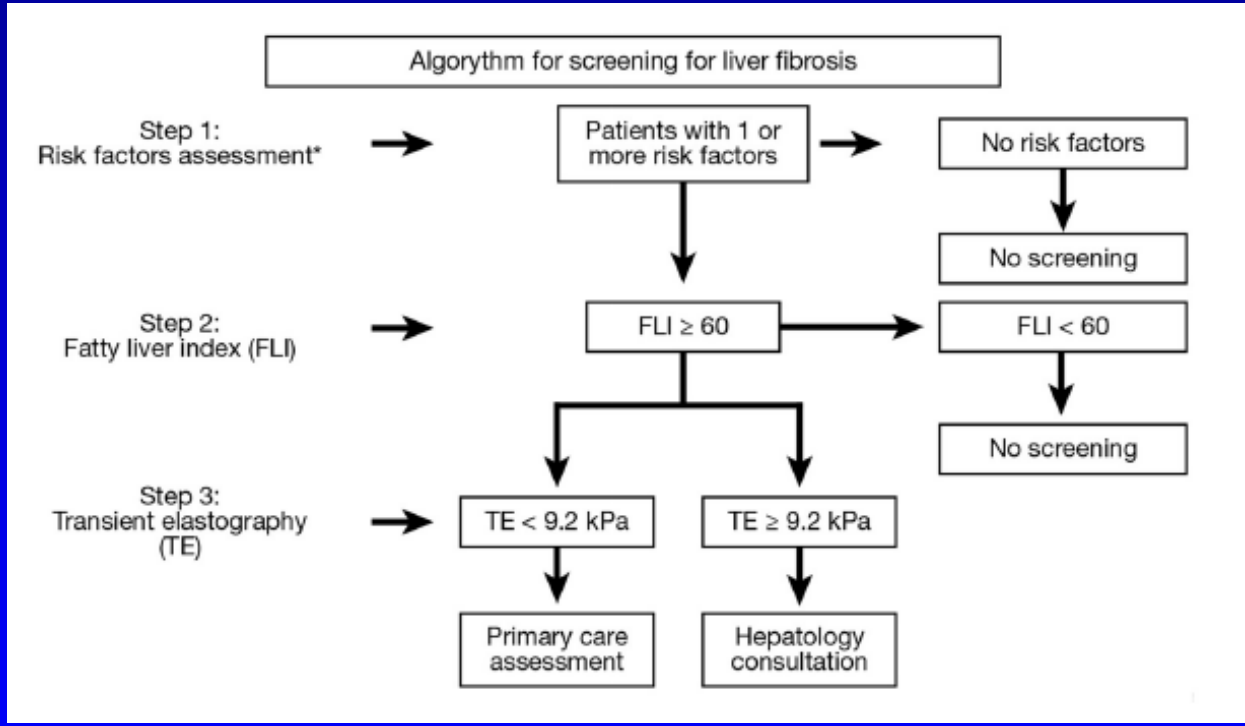


Friedman et al. Hepatology 2018;67:1754-1767

Transiente Elastographie und Screening



BMI,
Bauchumfang
Triglyceride
gGT



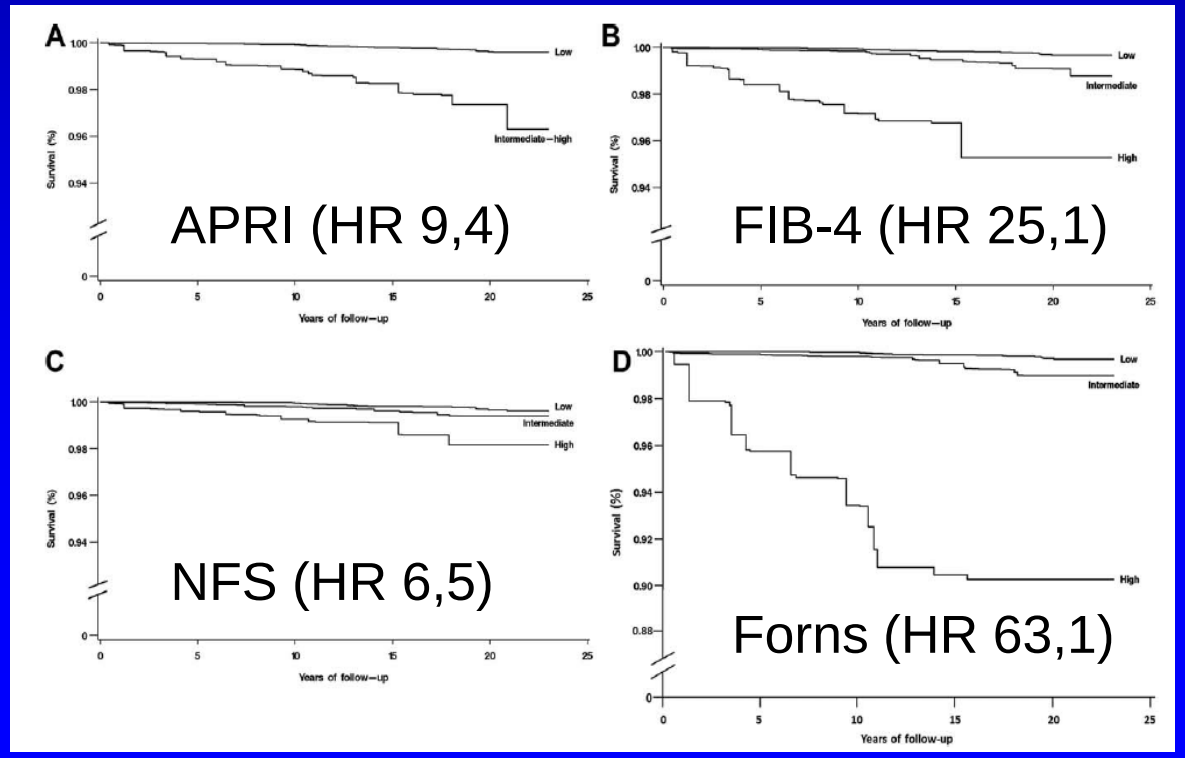
Risikofaktoren: Adipositas, DMII, Hyperlipidämie,

Hypertonie, Met. Syndrom, Alkoholüberkonsum

Caballeria et al Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:1138-45

Prognostische Wertigkeit von Fibrosescores

- NHANES, n=18.841; APRI, FIB-4, NFS *post hoc* untersucht
- Hazard Ratios für Mortalität mittels Cox proportional hazards Regression für Riskofaktoren adjustiert



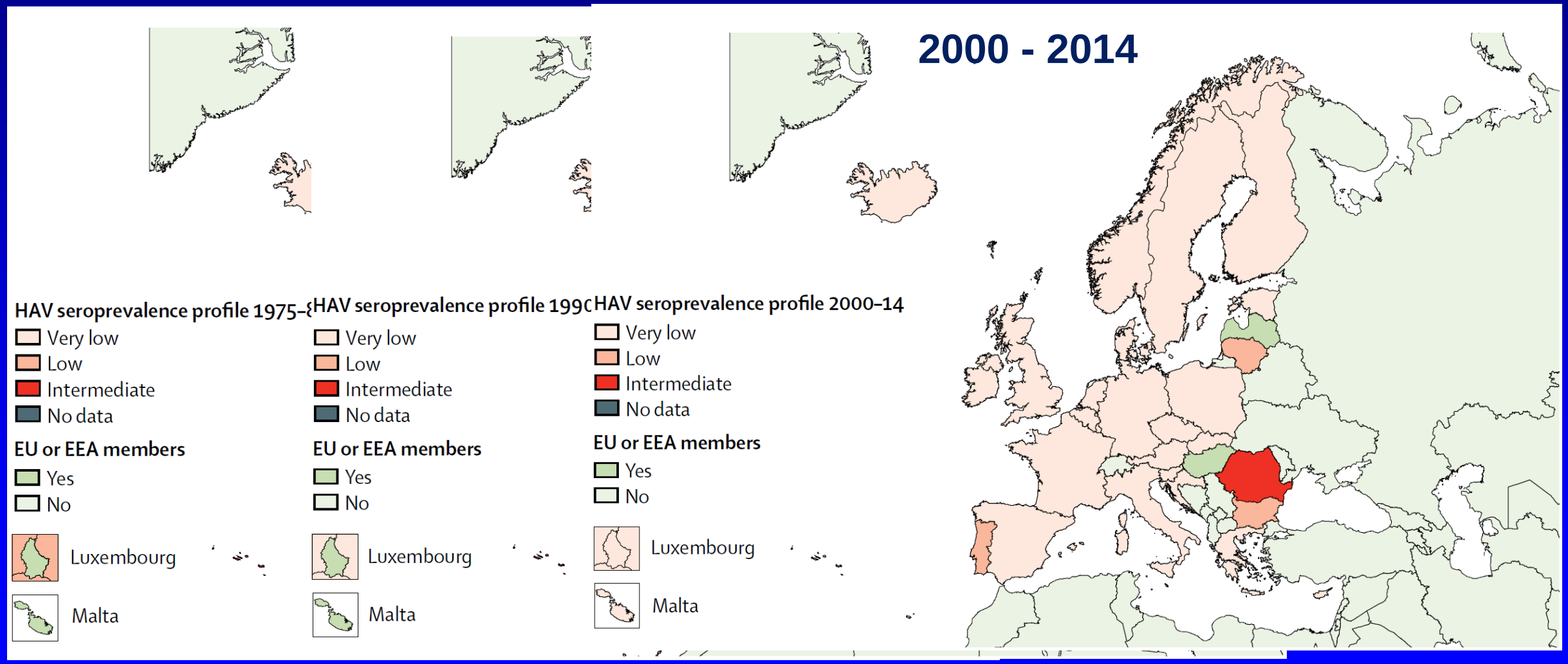
- Wert dieserTests liegt im hohen NPV (<1% Leber-bedingte Mortalität bei Niedrig-Risiko)

Unalp-Arida et al, Hepatology 2017; 66:84-95

Highlights 2018: Hepatologie

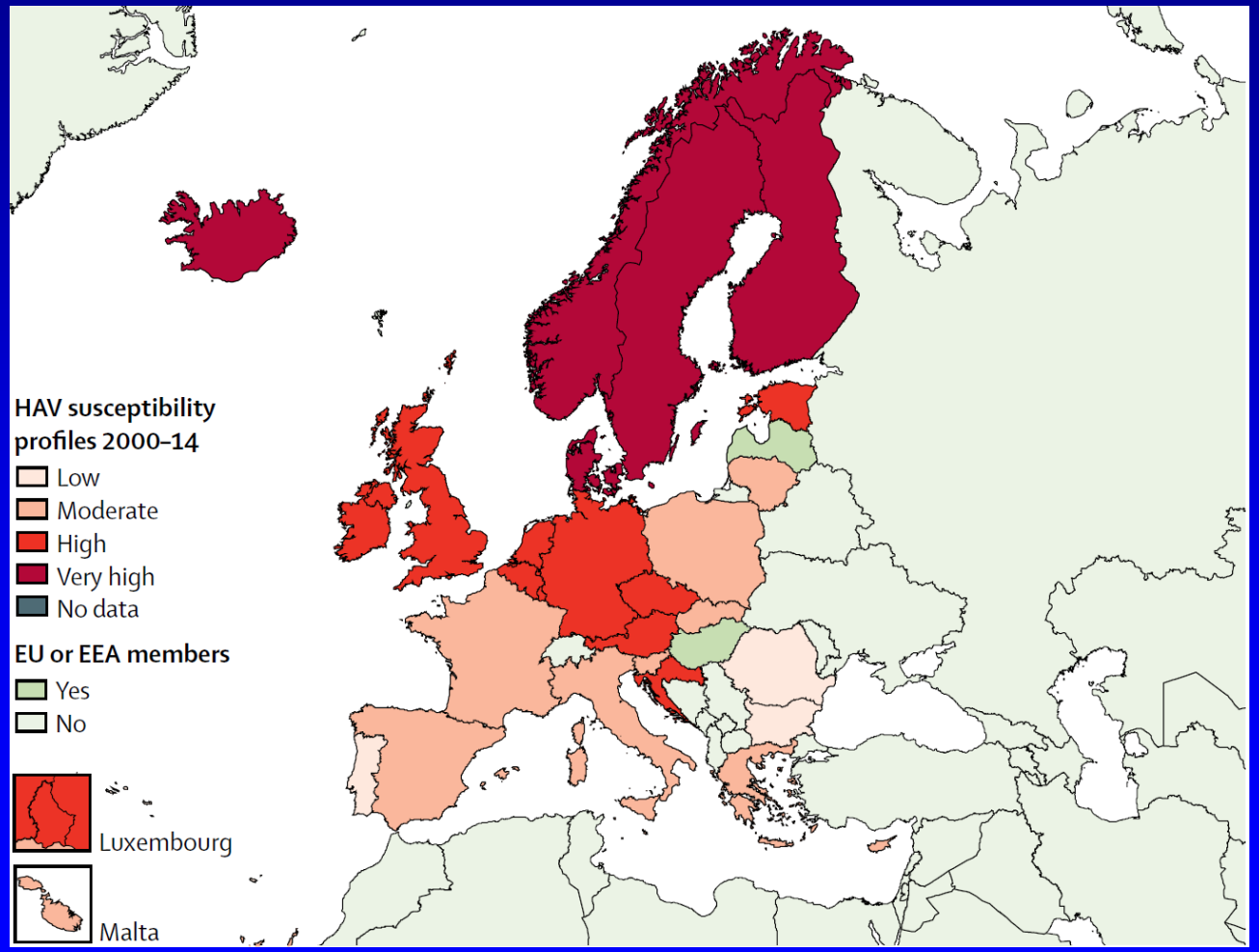
- (nicht)-alkohol. Lebererkrankungen
- Ultraschall und Fibroscan
- virale Hepatitiden
- autoimmune Lebererkrankungen
- Lebertumoren
- Zirrhose & portale Hypertonie
- Lebertransplantation
- hereditäre Lebererkrankungen
- Varia

Hepatitis A: Seroprävalenz und Suszeptibilität in der EU und im EWR



Carrillo-Santisteve et al., Lancet Infect Dis. 2017; 17:306-319

Hepatitis A: Seroprävalenz und Suszeptibilität in der EU und im EWR



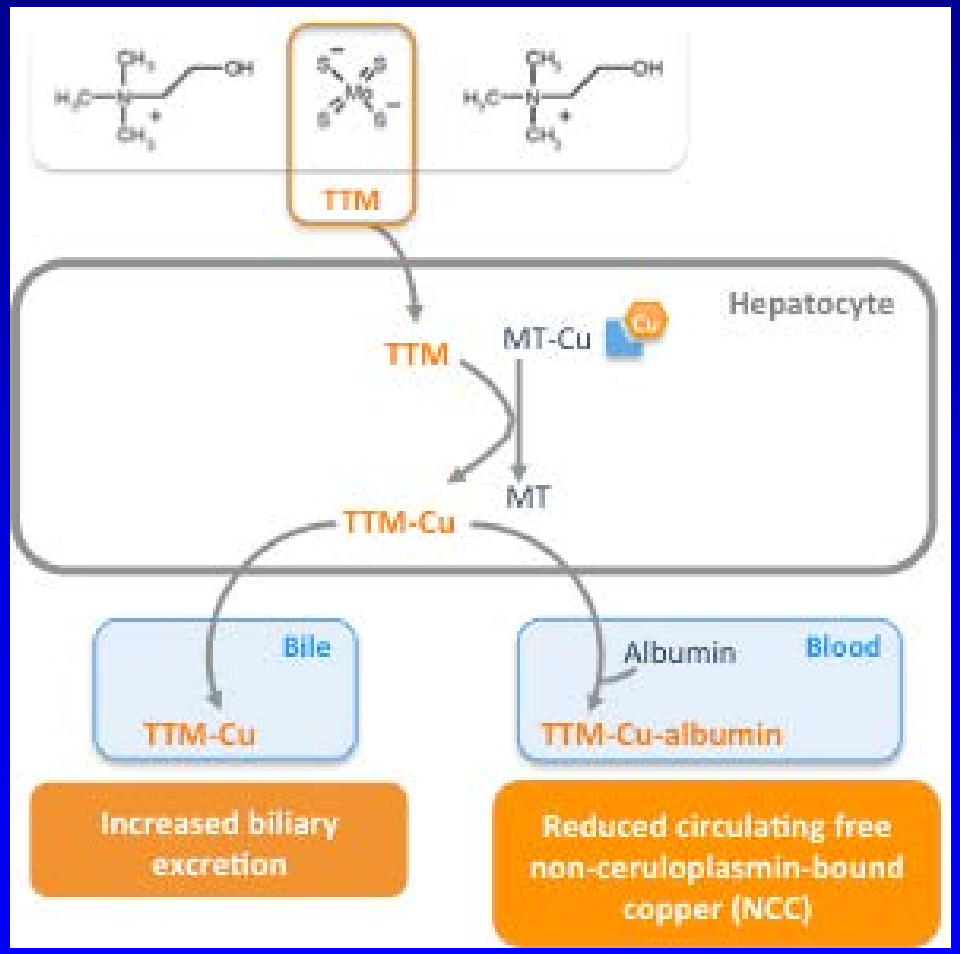
Carrillo-Santisteve et al., Lancet Infect Dis. 2017; 17:306-319

Highlights 2018: Hepatologie

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

Bis-Cholin-Tetrathiomolybdat (TTM) als zukünftige Therapieoption

- Hochspezifische Bindung von Kupfer
- TTM entspeichert Metallothionein-gebundenes Kupfer und steigert die biliäre Sekretion
- Bildung stabiler TTM-Cu-Albumin-Komplexe im Blut



Weiss et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:869-876

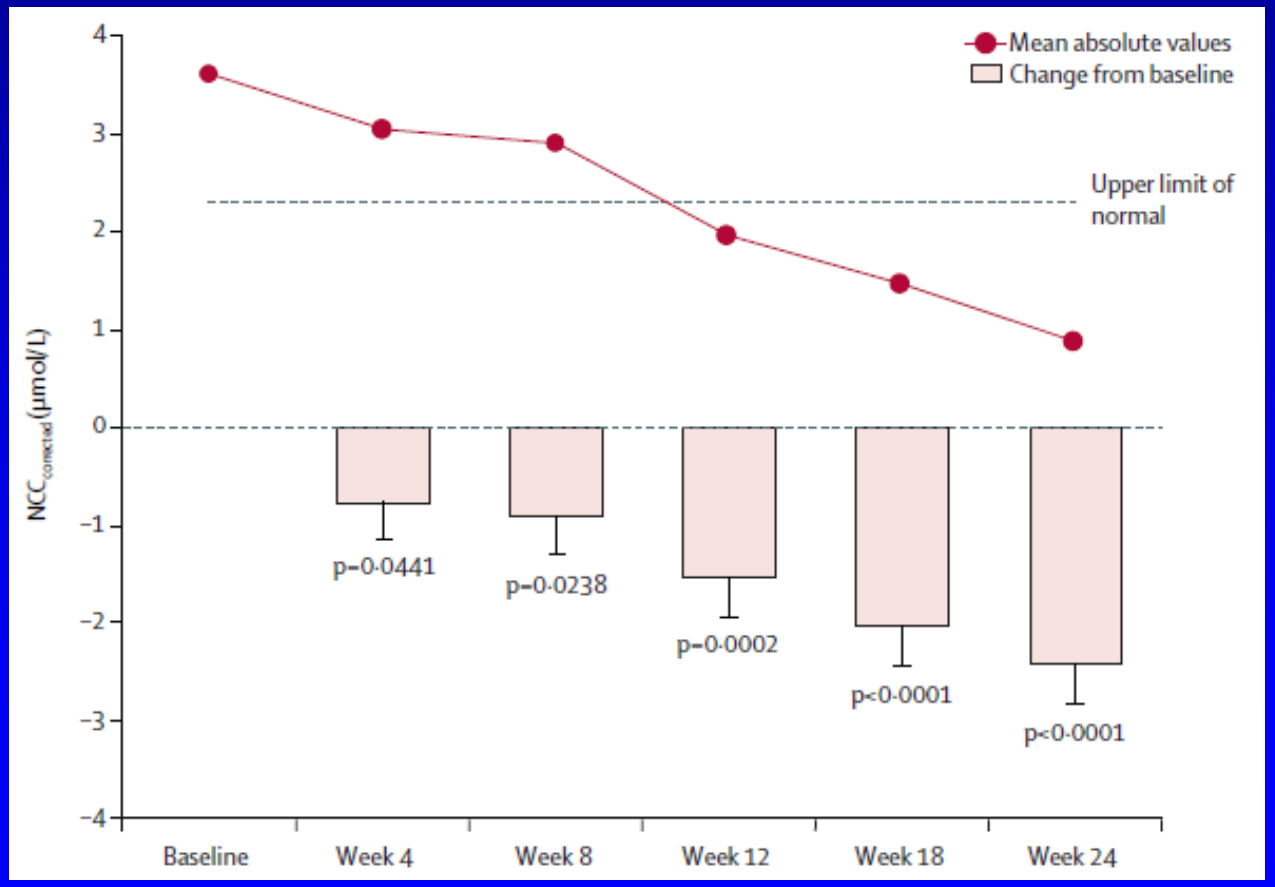
Bis-Cholin-Tetrathiomolybdat (TTM) als zukünftige Therapieoption

- Offene einarmige Phase 2-Studie
- 22/28 Patienten ohne Vortherapie (18 - 64 Jahre, 90% neurologische Symptome, 50% Zirrhose)
- Nicht-Coeruloplasmin gebundenes Kupfer ≥ 0,8 µM
- TTM für 24 Wochen dosisangepasst 15 - 60 mg/d
- Primärer Endpunkt: Abnahme des freien Kupfers, gemessen als NCC (korrigiert für TTM-Cu-Albumin-gebundenes Kupfer) < 2,3 µM oder D ≤ 25%.
- von 71% der Patienten erreicht

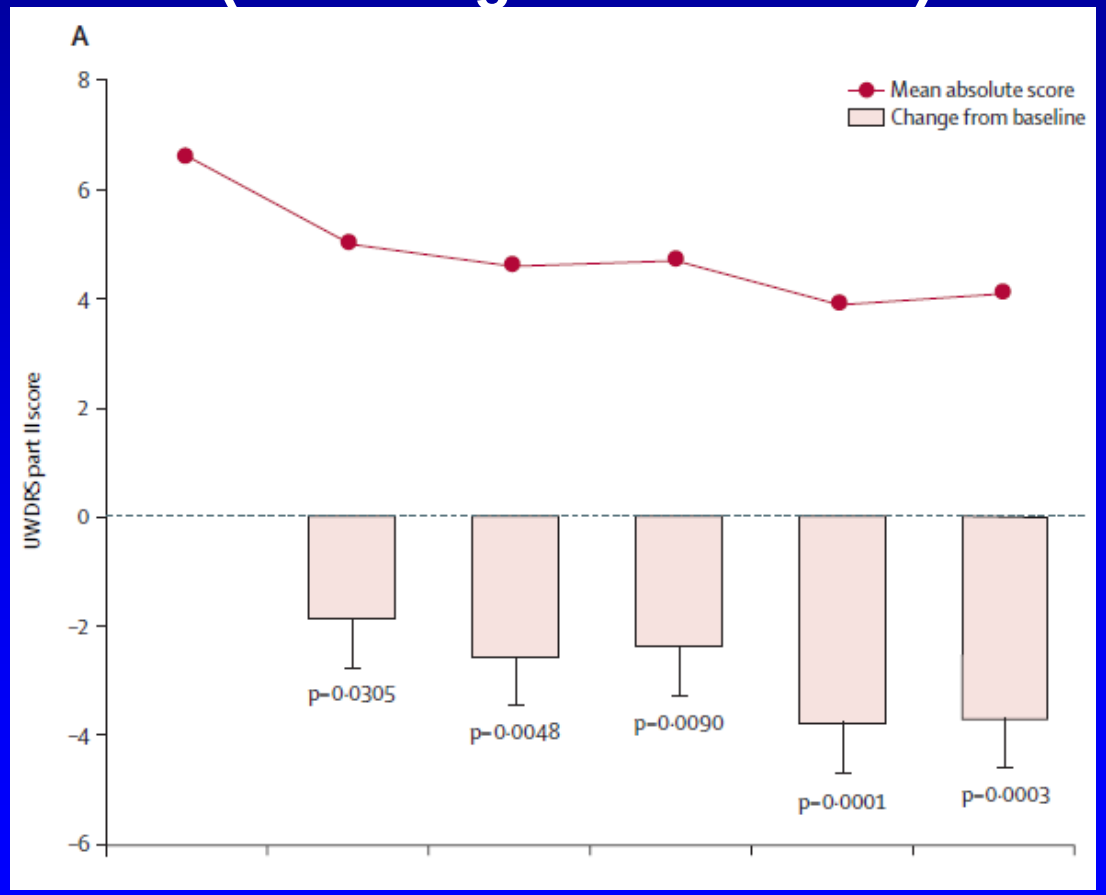
Weiss et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:869-876

Bis-Cholin-Tetrathiomolybdat (TTM) als zukünftige Therapieoption

Korrigiertes NCC

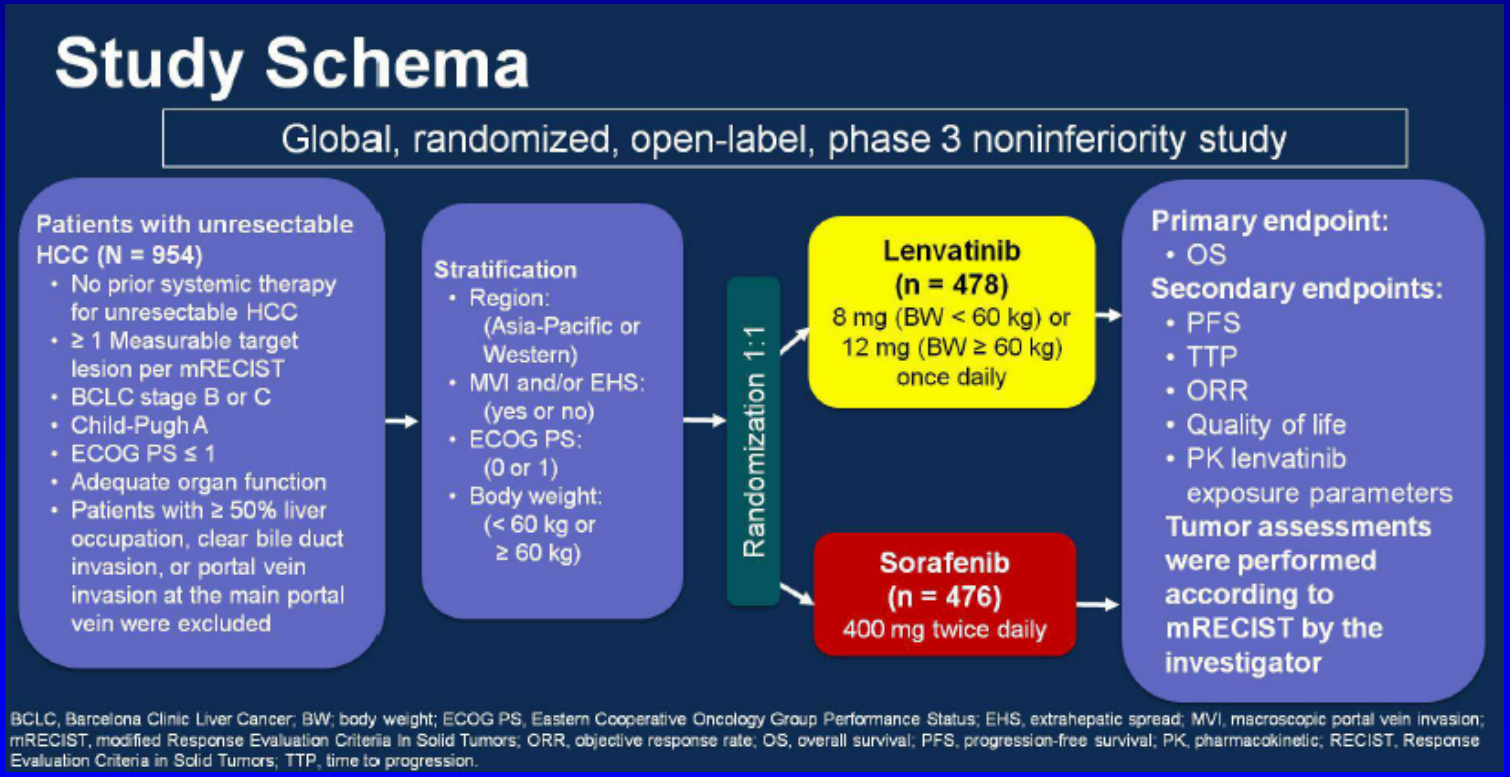


WD Rating Scale 3 (neurologischer Status)



Weiss et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:869-876

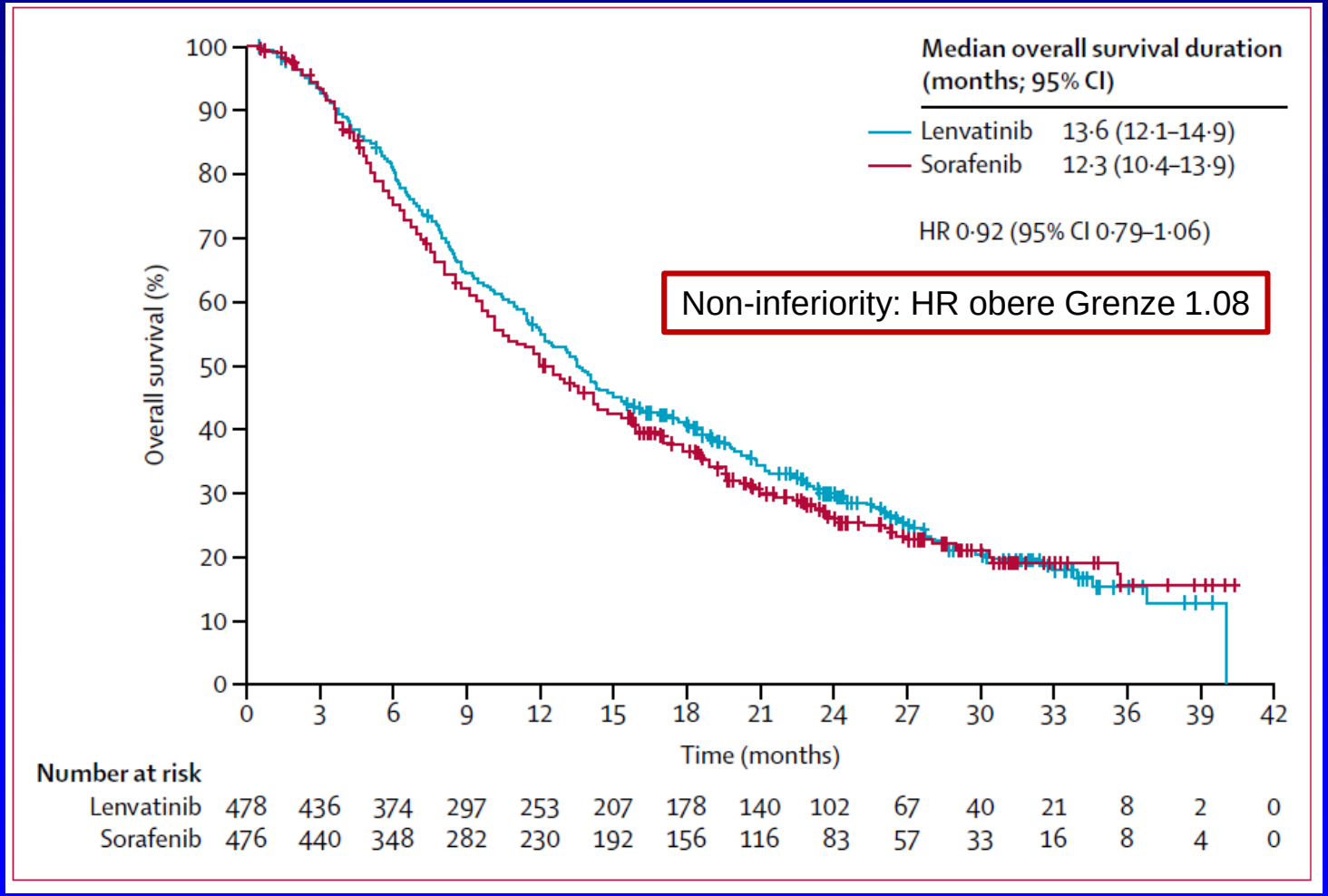
Lenvatinib - Phase III 1L - REFLECT



Lenvatinib: TKI gegen VEGFR 1-3, FGFR 1-4, PDGFR-alpha, RET und KIT

Kudo M et al., Lancet 2018; 391:1163-1173

Lenvatinib - Phase III 1L - REFLECT



Kudo M et al., Lancet 2018; 391:1163-1173

Lenvatinib - Phase III 1L - REFLECT

	TTP (Monate)	PFS (Monate)	ORR (%)	Behandlungs-dauer (Monate)	OS (Monate)
Lenvatinib	8.9	7.4	24.1	5.7	13.6
Sorafenib	3.7	3.7	9.2	3.7	12.3
HR	0.63	0.66	OR 3.13		0.92
p-Wert	<0.0001	<0.0001	<0.0001		

Investigator review according to mRECIST

Kudo M et al., Lancet 2018; 391:1163-1173

Lenvatinib - Phase III 1L - REFLECT

	Lenvatinib (n=476)	Sorafenib (n=475)
Total treatment-emergent adverse events	470 (99%)	472 (99%)
Total treatment-related treatment-emergent adverse events	447 (94%)	452 (95%)
Treatment-emergent adverse events of grade ≥3	357 (75%)	316 (67%)
Treatment-related treatment-emergent adverse events of grade ≥3	270 (57%)	231 (49%)
Serious treatment-emergent adverse events	205 (43%)	144 (30%)
Serious treatment-related treatment-emergent adverse events	84 (18%)	48 (10%)

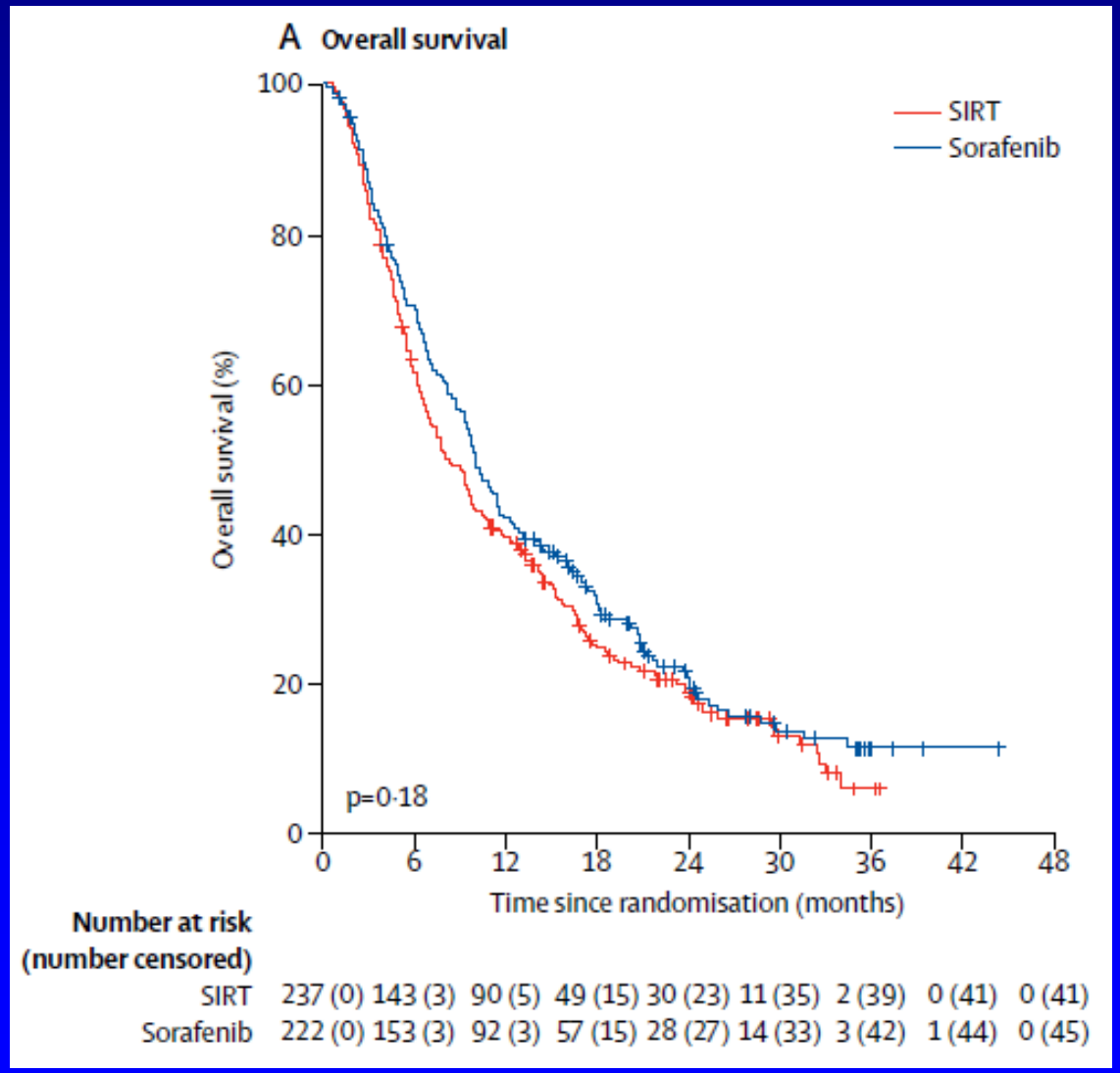
Kudo M et al., Lancet 2018; 391:1163-1173

Lenvatinib - Phase III 1L - REFLECT

- Lenvatinib hat Nicht-Unterlegenheit gegenüber Sorafenib in der 1L demonstriert.
- Signifikante Verbesserung von PFS, TTP und ORR; aber unzureichende Übertragung auf das Gesamtüberleben.
- Sicherheitsprofile entsprechen den bisher bekannten Daten beim HCC, nummerisch mehr TE-/TR Grad 3 AEs und SAE unter Lenvatinib.
- Lenvatinib ist perspektivisch eine mögliche Behandlungsoption beim fortgeschrittenen HCC in der 1L Therapie.
- Nicht-Unterlegenheitsdesign: Substanzen vorbehalten, die weniger toxisch sind, weniger kosten und leichter zu verabreichen sind…

Kudo M et al., Lancet 2018; 391:1163-1173

SIRT vs Sorafenib in BCLC B/C - SARAH



Medianes OS 8.0 Monate im SIRT-Arm und 9.9 Monate im Sorafenib-Arm (HR 1,15; p = 0,18)

Vilgrain et al., Lancet Oncol 2017; 18:1624-1636

HCC: Mikrowelle oder Radiofrequenz

- Radiofrequenzablation (RFA) (Elektrischer Strom) heutiger Therapiestandard zu lokalen Behandlung von HCC
- Mikrowellenalblation (elektromagnetische Energie). Weniger anfällig auf Cooling Effekt durch Blutgefässe
- Hypothesis: microwave is superior to RFA

Violi et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018;3:317-25

HCC: Mikrowelle oder Radiofrequenz

- Randomized controlled, single-blinded phase 2 trial at 4 centers in France and Switzerland patients with HCC, ≤ 3 lesions of ≤4 cm, not eligible for surgery
- Primary outcome: proportion of lesions with local tumour progression at 2 years follow-up

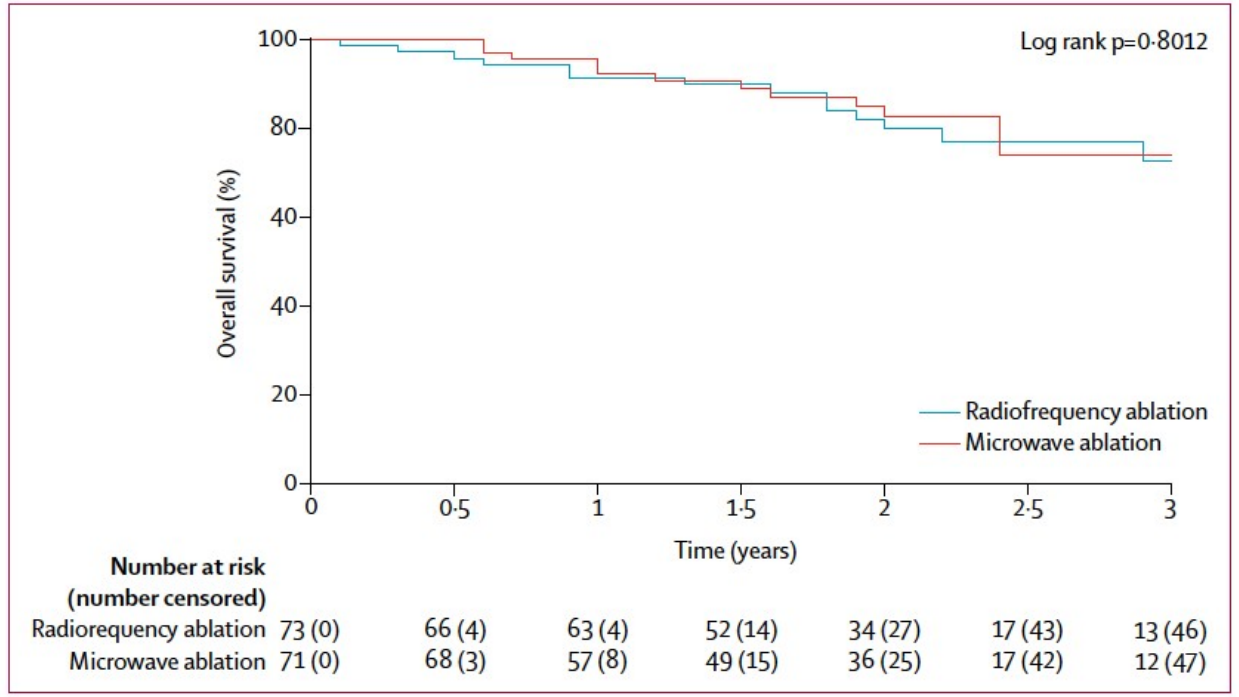


Figure 3: Kaplan-Meier curve of local tumour progression-free survival in each group

Treatment complications comparable

Violi et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018;3:317-25

Klinische Präsentation der PSC

- Retrospektive Outcome Analyse von 7121 PSC PatientInnen (3.6% SD-PSC), die zwischen 1980-2010 in insgesamt 37 Zentren weltweit beobachtet wurden
- Primäre Endpunkte waren LTX oder Tod, die sekundären Endpunkte hepatopankreatobiliäre Malignome

Weismüller et al.: Gastroenterology. 2017;152:1975-1984.e8.

Klinische Präsentation der PSC

- 2616 (von 7121) erreichten einen primären Endpunkt
- 721 hepatopankreatobiliäre Malignome (n=594 CCCs)
- 37.8% der CCC im 1a nach Diagnosestellung!!

Weismüller et al.: Gastroenterology. 2017;152:1975-1984.e8.

Klinische Präsentation der PSC

GUTE prognostische Faktoren	SCHLECHTE prognostische Faktoren
Junges Alter bei Diagnosestellung	Ausgeprägte Gallengangsstrikturen
Weibliches Geschlecht	Dominante Strikturen
Niedrige oder normale AP	Rekurrente Cholangitis
Small Duct PSC	Colitis ulcerosa (im GS zu MC)
PSC mit AIH Zeichen	Leberfunktionsstörung
	Zirrhose mit portalem Hypertonus

Weismüller et al.: Gastroenterology. 2017;152:1975-1984.e8

Dyson et al. Lancet 2018;391:2547-59

Highlights 18: Hepatologie

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