

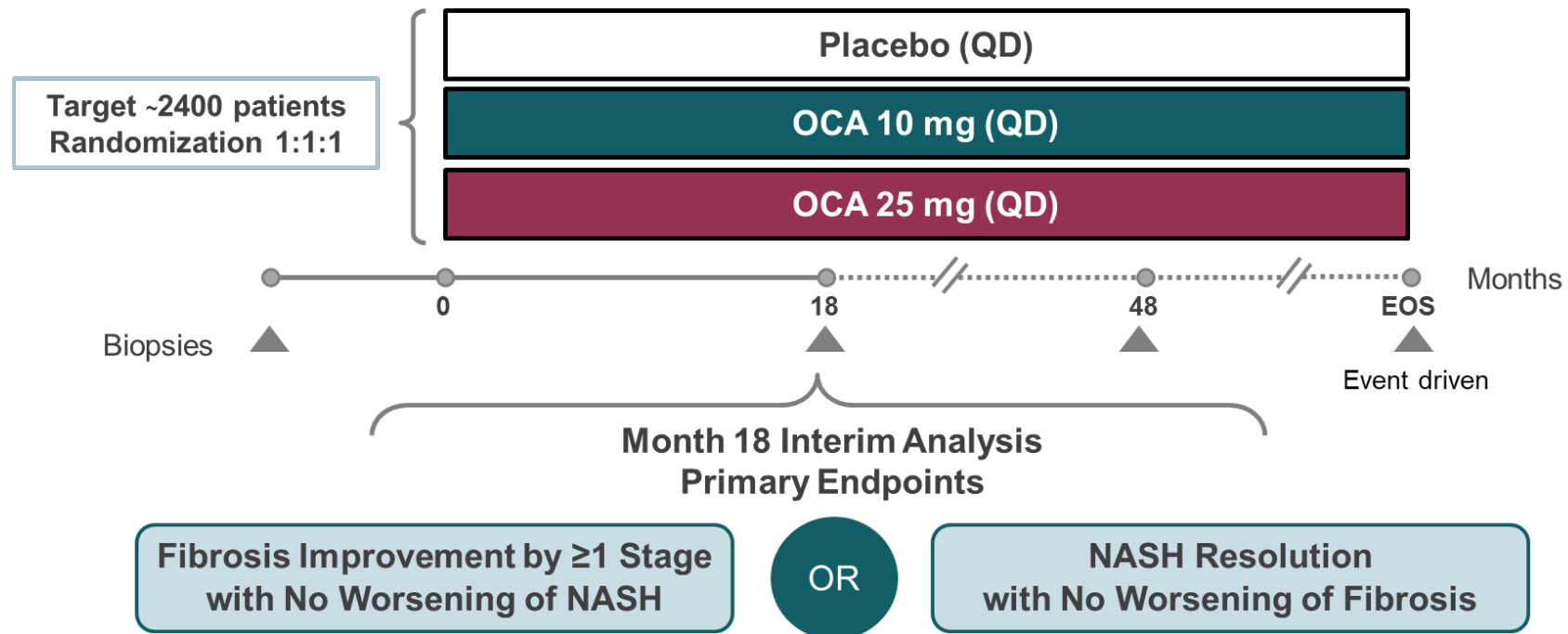
Highlights 2019: Hepatologie

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

Obeticholsäure (OCA) bei NASH:

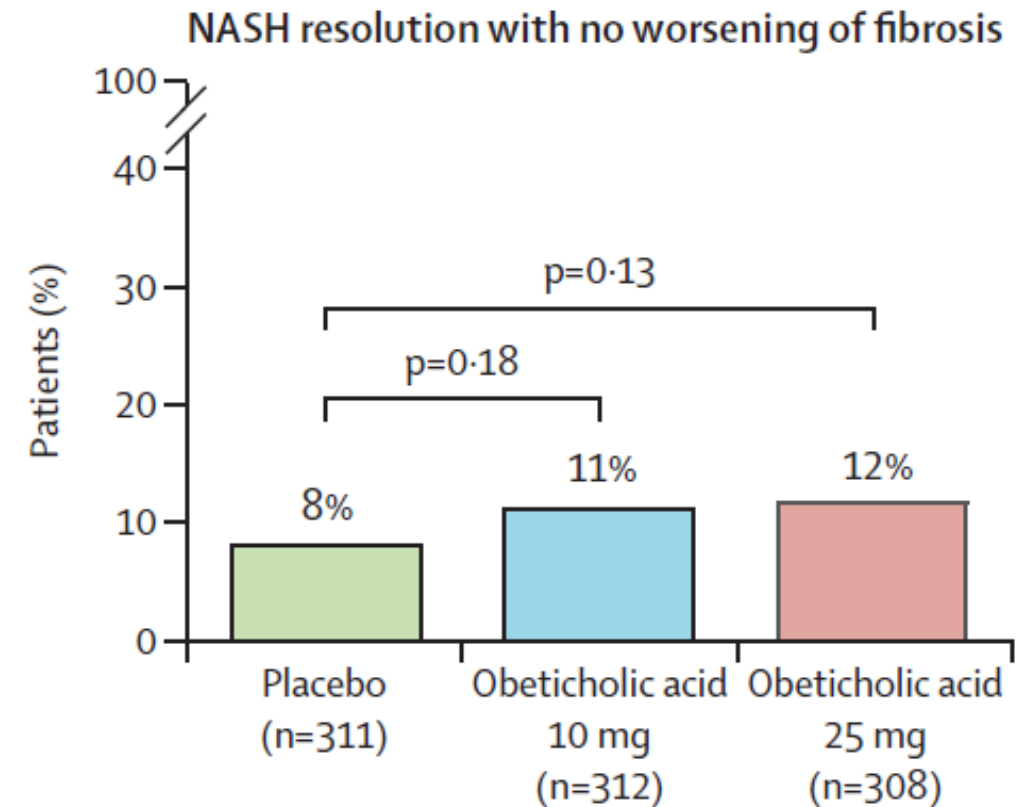
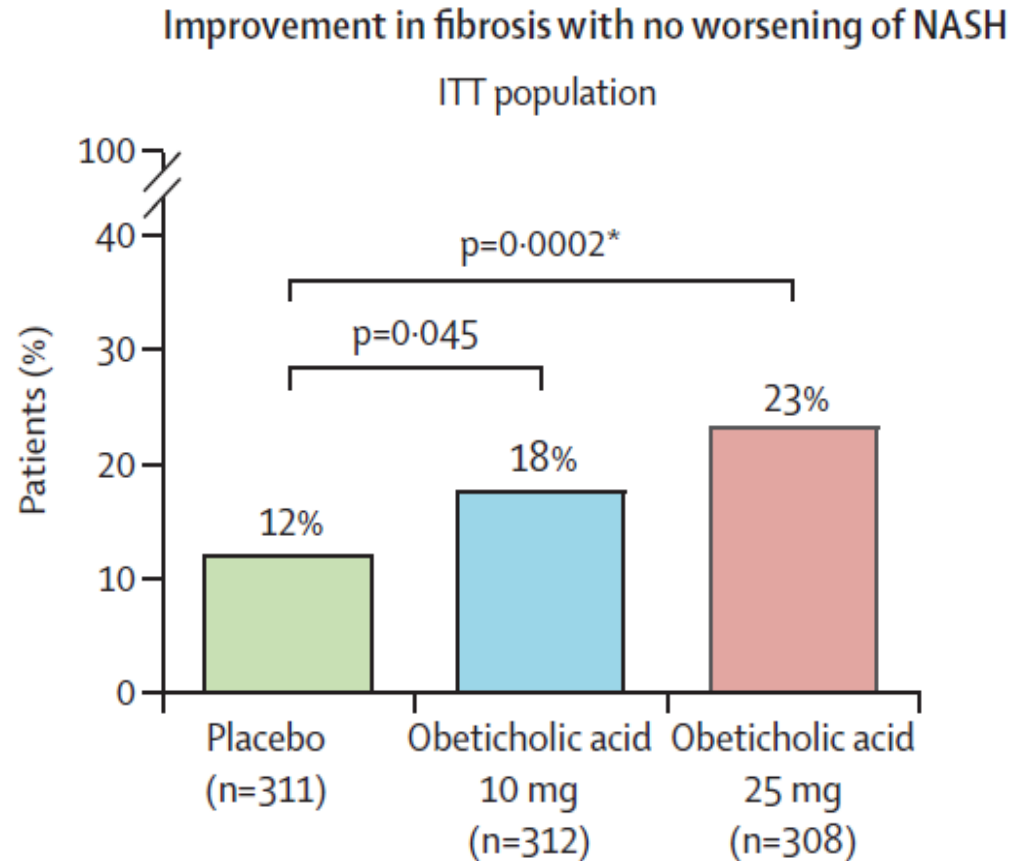
- Obeticholsäure zugelassen als Zweitlinientherapie bei PBC
- Positiver Effekt in Phase 2 Studie bei NASH Patienten (Flint Trial)

Obeticholsäure (OCA) bei NASH: Interimanalyse der REGENERATE-Studie



Study success was defined as achievement of one of these two primary endpoints

Obeticholsäure (OCA) bei NASH: Interimanalyse der REGENERATE-Studie



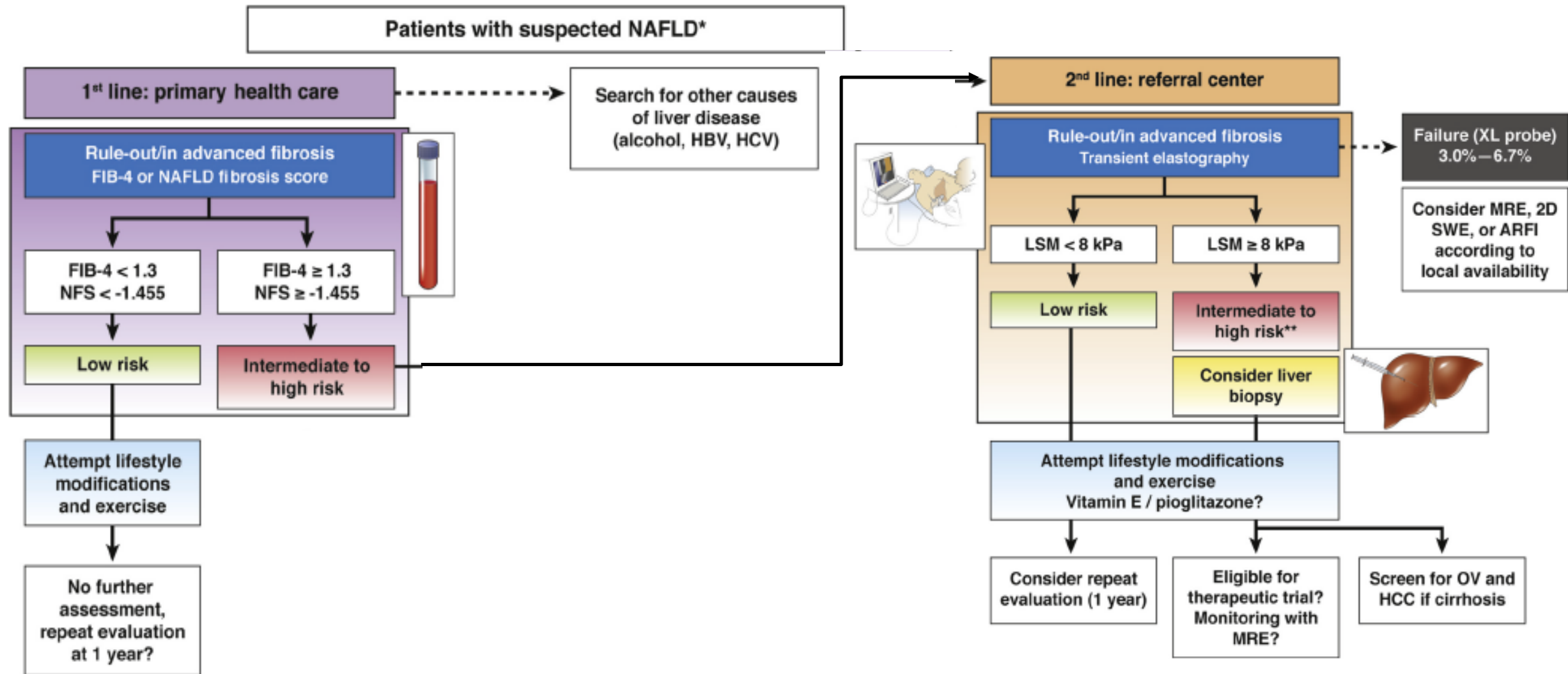
Obeticholsäure (OCA) bei NASH: Interimanalyse der REGENERATE-Studie

- AEs waren meist mild bis moderat
- "Harte" Endpunkte (Progression zu Zirrhose, Transplantation und Überleben) der Studie bleiben abzuwarten

Negative Phase 3 Studien

- Selonsertib, once daily, oral inhibitor of apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) negative in NASH F3 (stellar 3) and F4 patients (stellar 4)
- Emricasan, an orally active pan-caspase inhibitor negative in NASH patients with cirrhosis and portal hypertension

NAFLD: Nicht-invasiver Work-up



Alkoholische Hepatitis

- Alkoholische Hepatitis
 - Hohe Mortalität
 - Prednison einzig etablierte Therapie, für Non-Responder ev. Lebertransplantation
- Alkohol bewirkt:
 - bakteriellen Ueberwucherung von Dünn- und Dickdarm^{1,2}
 - Aenderungen in der Zusammensetzung des Mikrobioms ²
- Intestinal Dysbiose ist assoziiert mit Zirrhose³
- 'Cirrhosis dysbiosis ratio' (Imbalance of specific bacterial families) ist mit Zirrhoseprogression assoziiert⁴
- Säuresuppression führt zu einer intestinalen Ueberwuchuerung von Enterococcus und begünstig Progression der alk. Leberkrankheit (Mäuse)⁵

1. Bode et al. Hepatogastroenterology 1984;31:30-4.

2. Yan et al Hepatology 2011;53:96-105

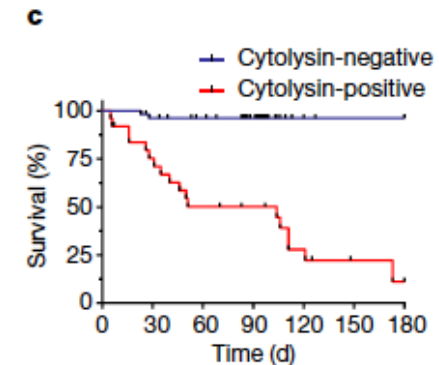
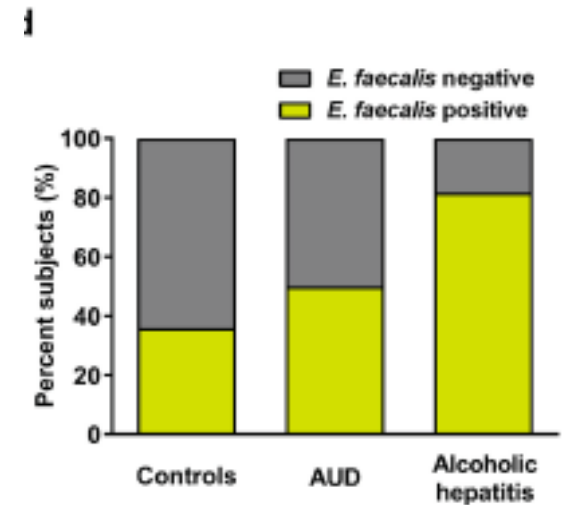
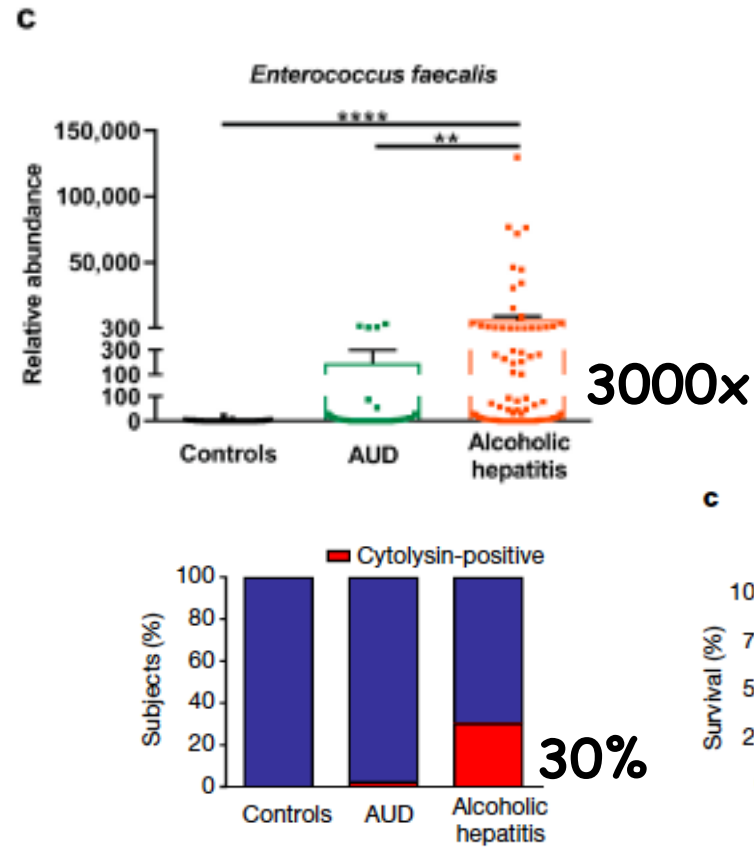
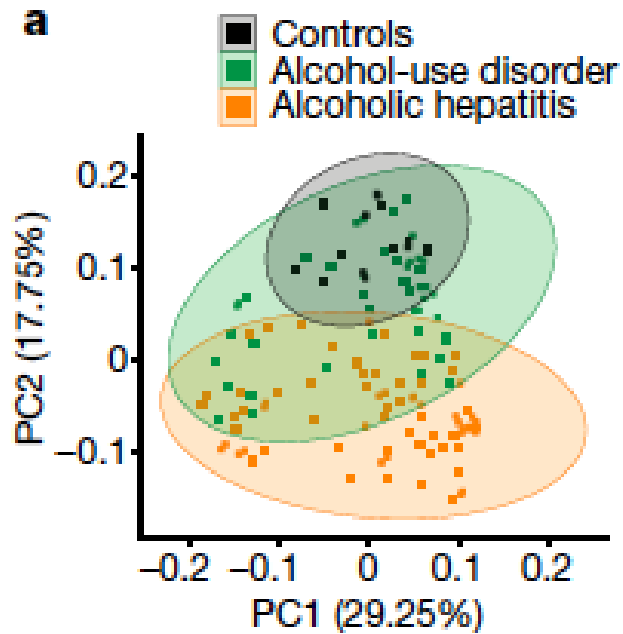
3. Qin et al Nature 2014;513:59-64

4. Bajaj et al. J Hepatol 2014;60:940-7

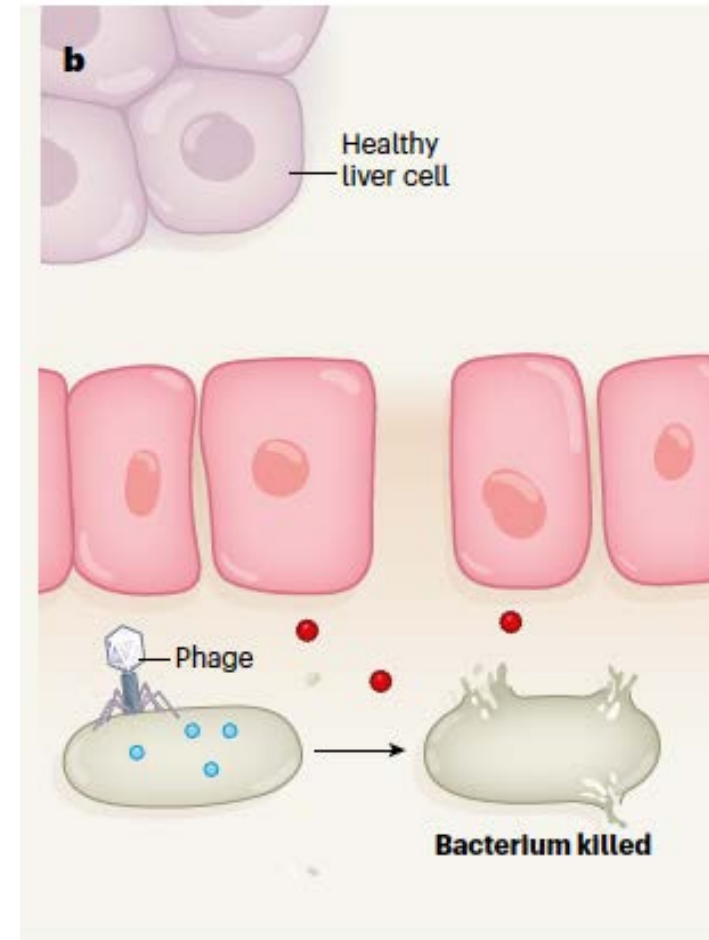
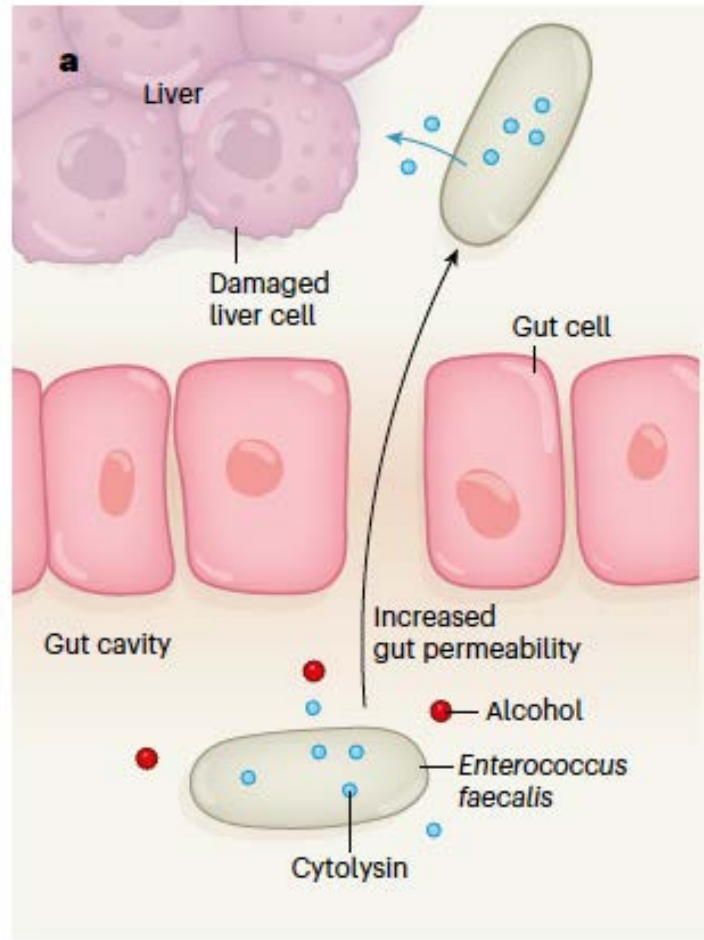
5. Llorente et al Nature Comm 2017;8:837

Alkoholische Hepatitis

- Identifikation von Bakterien und entsprechende bakteriellen Faktoren, die relevant sind für die Entwicklung der alkoholischen Hepatitis.



Alkoholische Hepatitis



***Klebsiella pneumoniae* (KP) is as specific gut pathobiont in PSC**

Nakamoto et al Nature Microbiology 2019;4:492-503

Duan et al Nature 2019; epub
Clockie et al Nature 2019 epub

Fazit

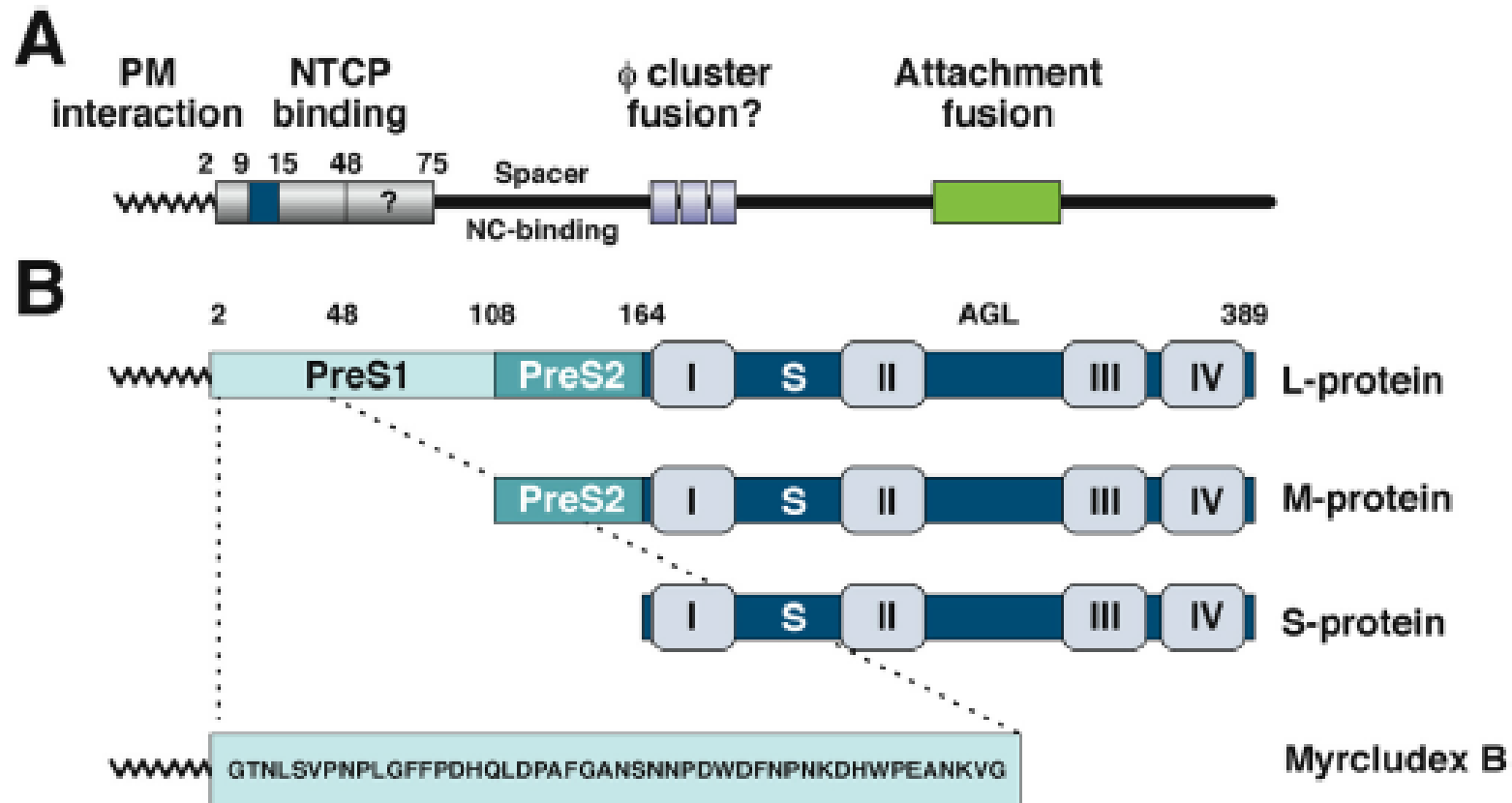
- Obeticholsäure reduziert Fibrose bei NASH Patienten.
Vielversprechend. Zulassung in den USA ev. 2020
- Einige NASH Medikamente scheitern in der Phase 3
- Alkoholische Hepatitis: eine bakterielle Erkrankung!?

Highlights 2019:

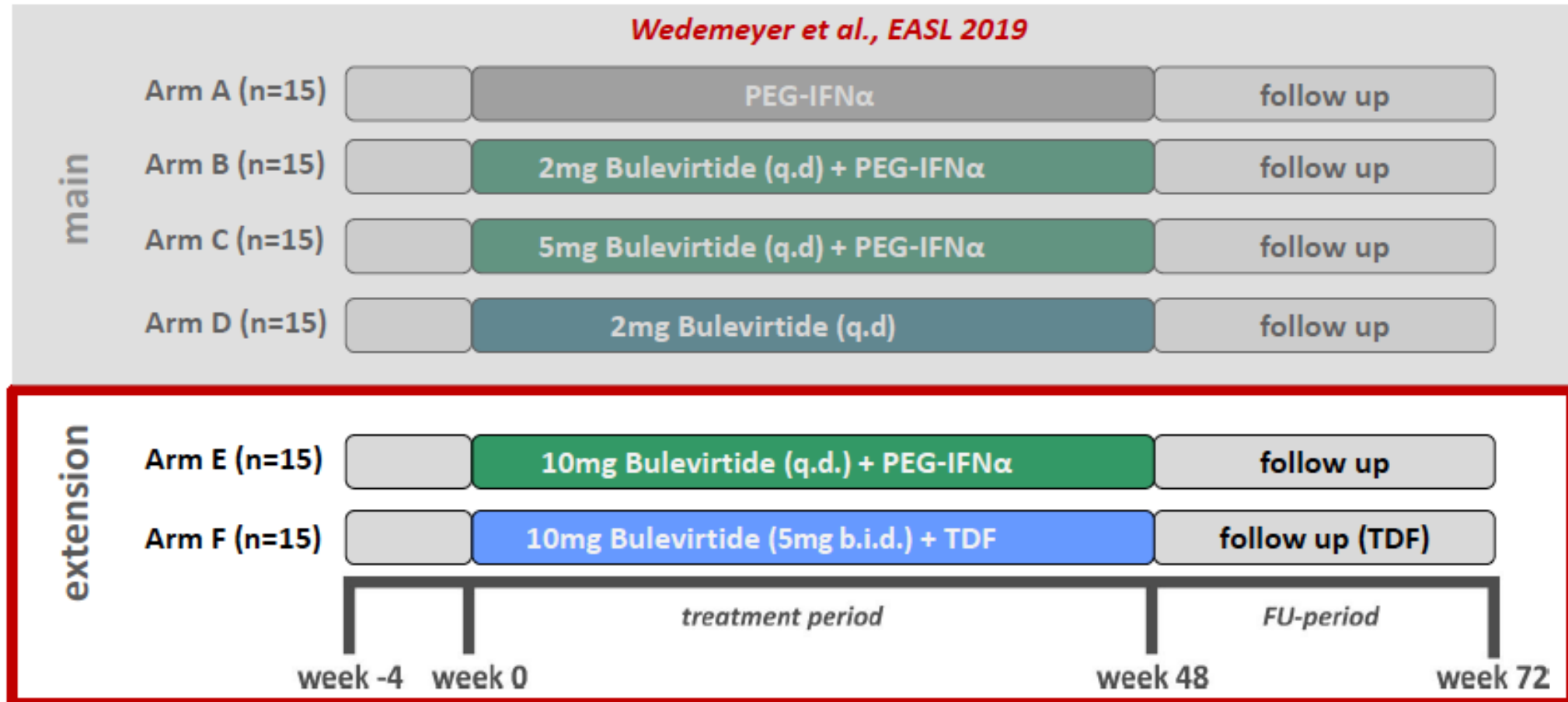
Hepatologie

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

Myrcludex B zur Therapie der Hepatitis B/D

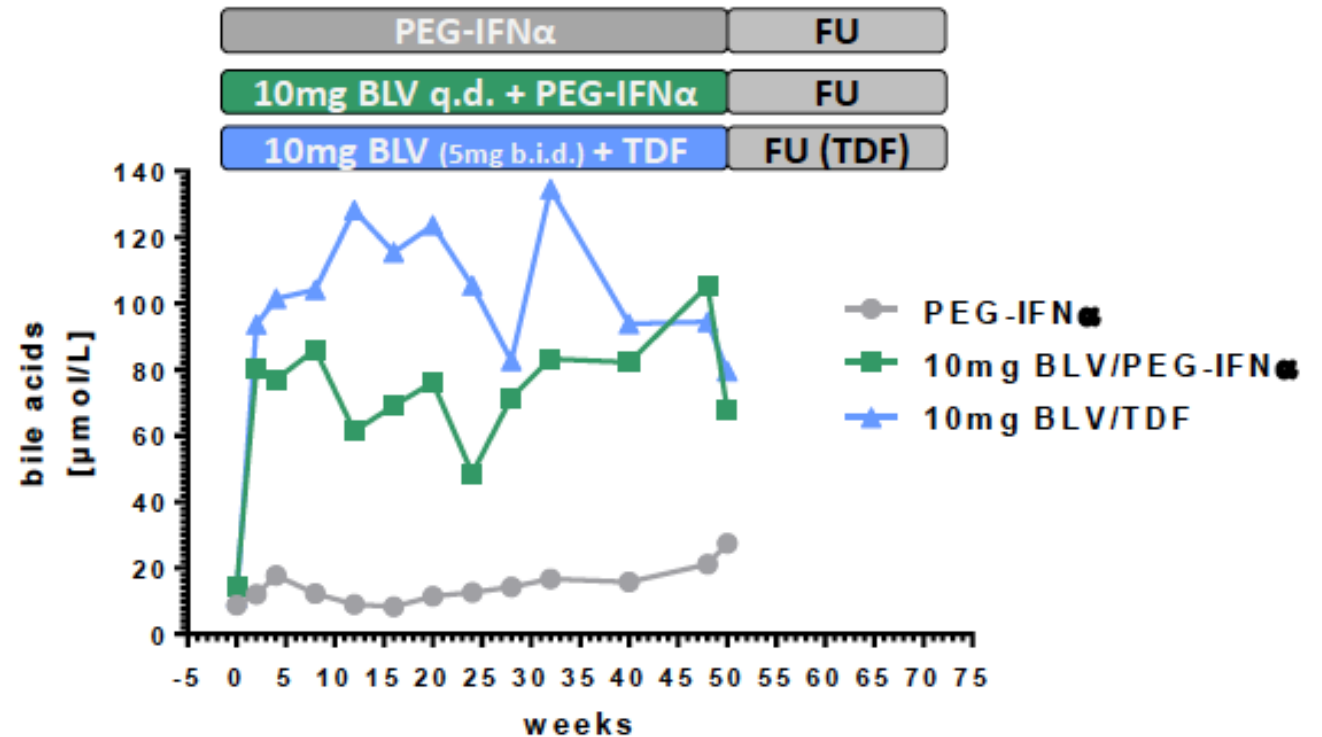


Myrcludex B zur Therapie der Hepatitis B/D

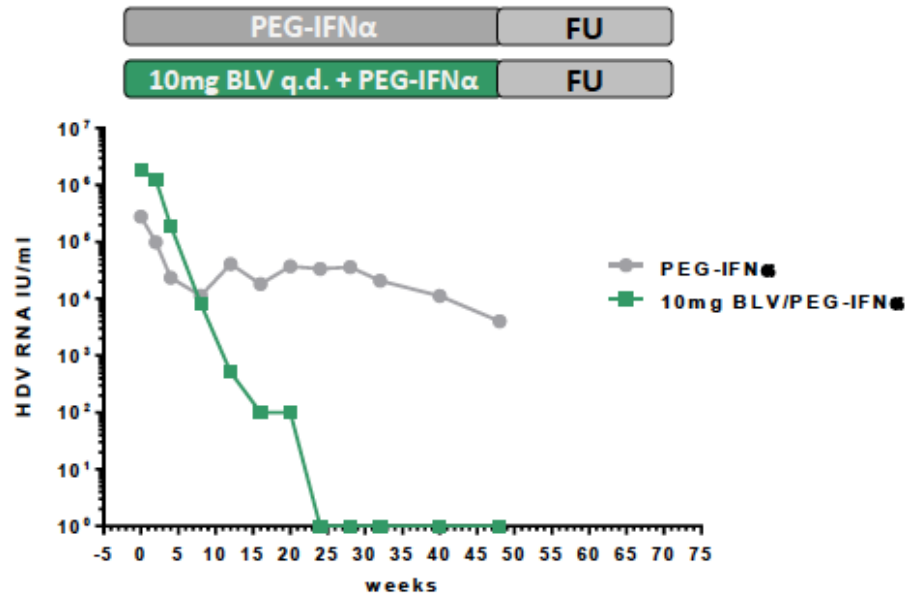


Myrcludex B zur Therapie der Hepatitis B/D

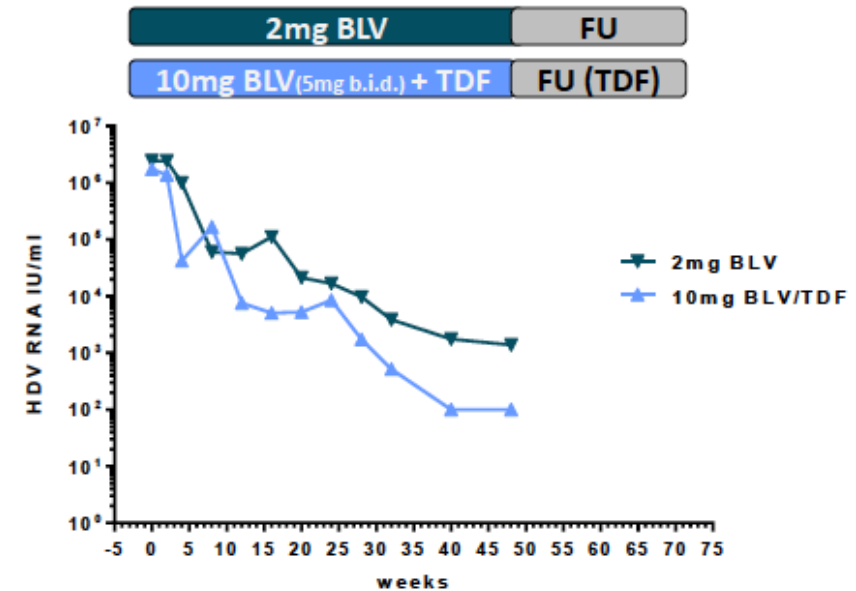
- Bulevirtide inhibits the bile salt transporter activity of NTCP
- 33.3% of patients had elevated bile salts already at baseline visit
- Asymptomatic **increase in bile salts** was observed at week 24 and week 48 in almost all patients



Myrcludex B zur Therapie der Hepatitis B/D



Virological respons: week 48	Median HDV RNA reduction [log]	undetectable HDV RNA
PEG-IFNα	-1.29	13.3%
2mg BLV + PEG-IFNα	-5.21	80.0%
5mg BLV + PEG-IFNα	-6.13	86.7%
10mg BLV + PEG-IFNα	-6.09	86.7%

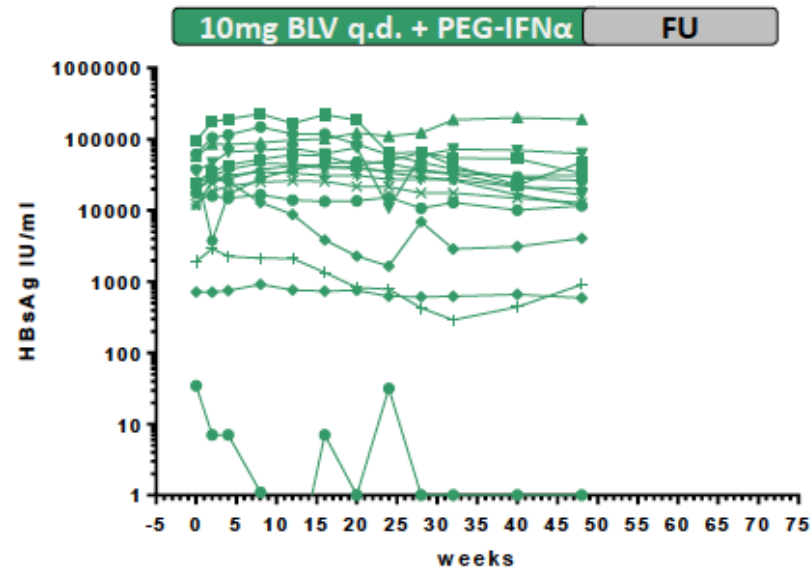


Virological response: week 48	Median HDV RNA reduction [log]	undetectable HDV RNA
2mg BLV	-2.84	13.3%
10mg BLV + TDF	-4.58	40.0%

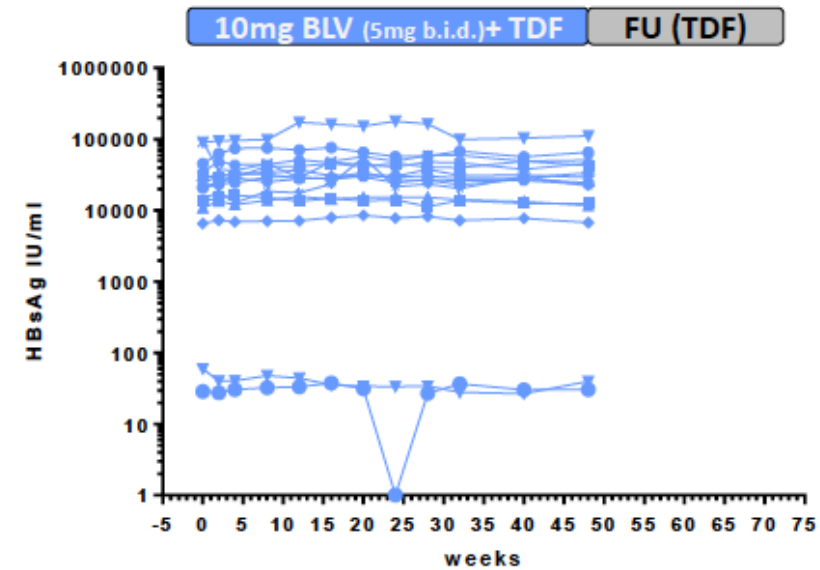
BLV = bulevirtide

Wedemeyer et al. Hepatology 2019 (AASLD Oral presentation)

Myrcludex B zur Therapie der Hepatitis B/D



HBsAg response at week 48	>1log ₁₀ HBsAg decline [%]	undetectable HBsAg [%]
PEG-IFN α	0.0%	0.0%
2mg BLV + PEG-IFN α	46.7%	20.0%
5mg BLV + PEG-IFN α	20.0%	0.0%
10mg BLV + PEG-IFN α	6.7%	6.7%



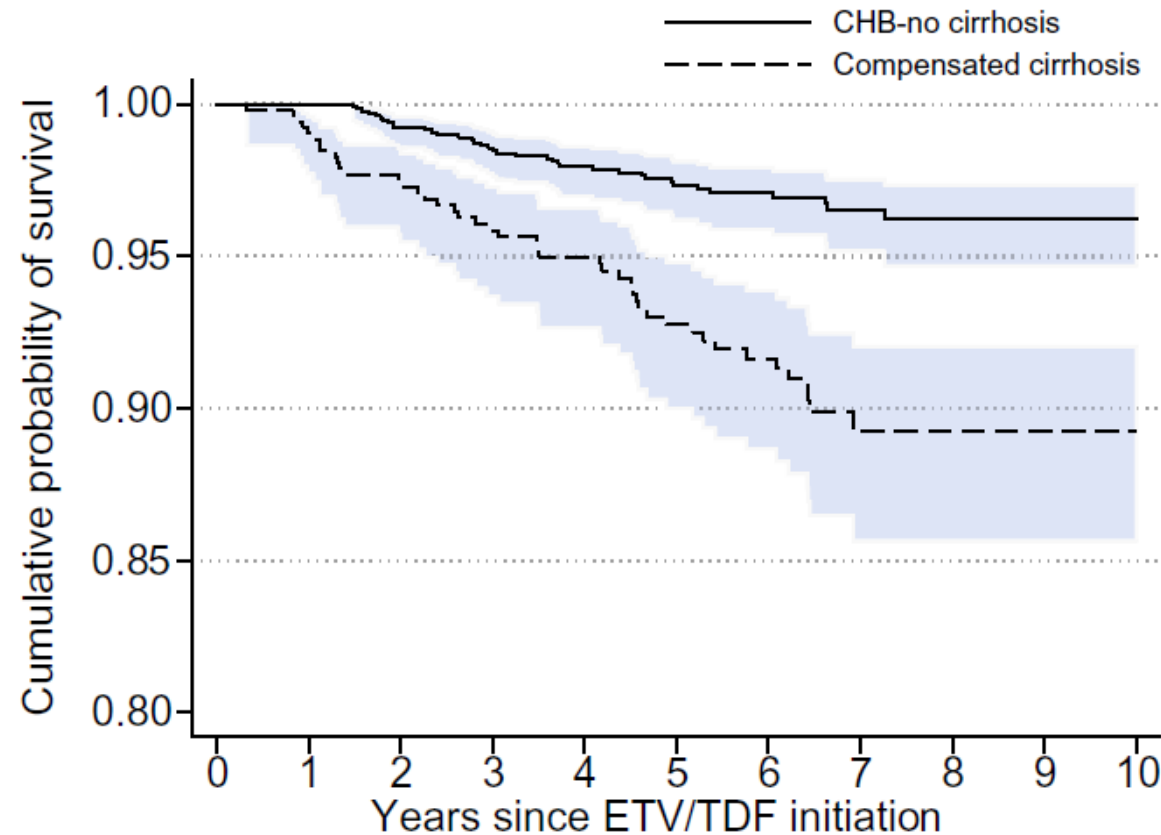
HBsAg response at week 48	>1log ₁₀ HBsAg decline [%]	undetectable HBsAg [%]
2mg BLV	0.0%	0.0%
10mg BLV + TDF	0.0%	0.0%

Langzeit-Outcome nach Nukleos(t)idanaloga-Therapie

- Die meisten Studien zu klinischen Endpunkten einer Therapie mit Nukleos(t)idanaloga stammten aus Asien
- Europäische Langzeitstudien z.T. basiert auf Lamivudine

- 1951 Patienten, die mit Entecavir oder Tenofovir behandelt wurden
- 10 Zentren (Europa und Kanada)
- Überleben: 1 Jahr 99,7%
5 Jahre 95,9%
8 Jahre 94,1%

Langzeit-Outcome nach Nukleos(t)idanaloga-Therapie

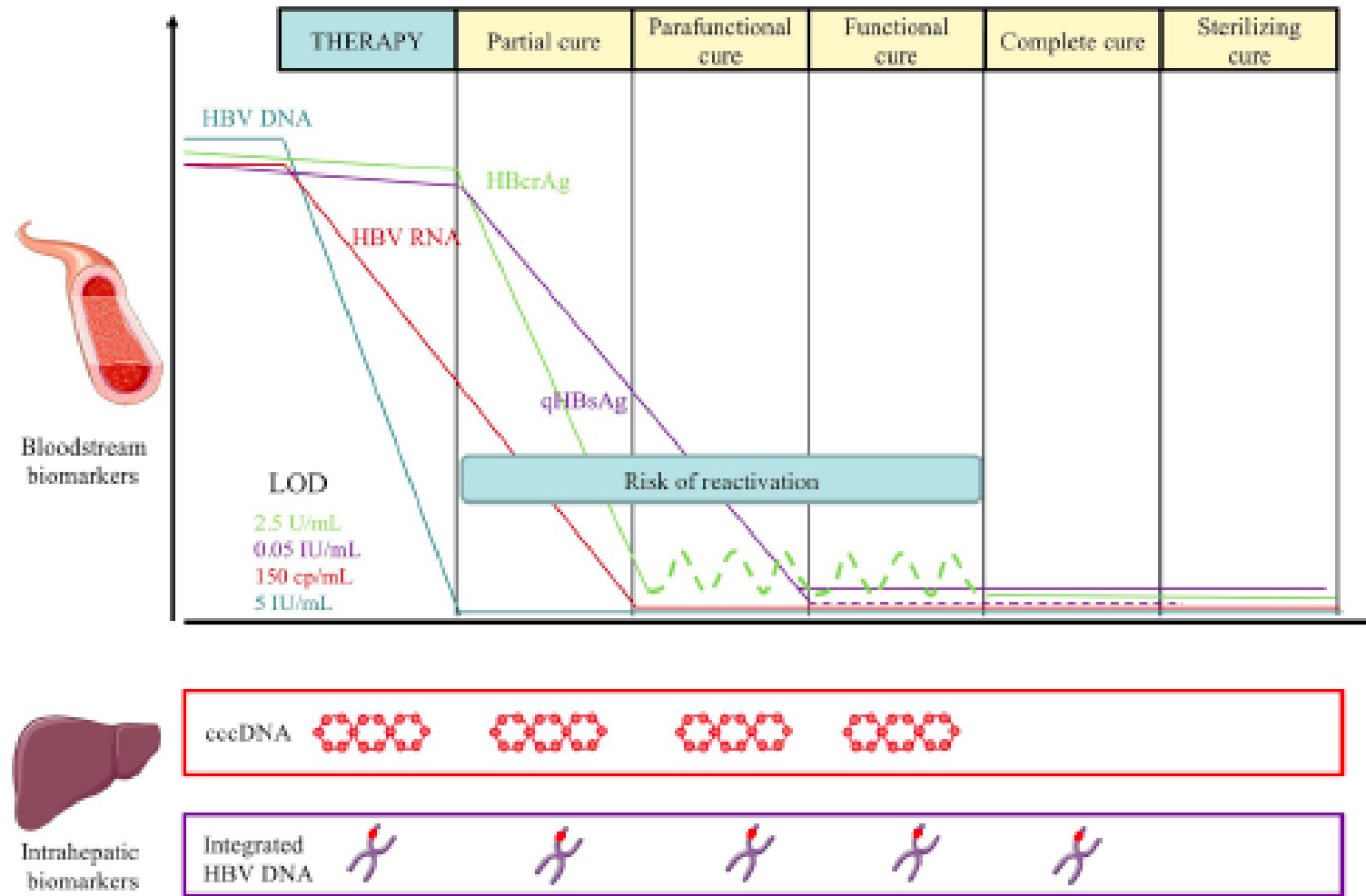


Langzeit-Outcome nach Nukleos(t)idanaloga-Therapie

	SMR (95% CI)
All patients (N = 1,951)	0.82 (0.66–1.03)
Males (n = 1,379)	0.78 (0.62–1.01)
Females (n = 572)	1.00 (0.63–1.59)
CHB without cirrhosis (n = 1,379)	0.58 (0.41–0.82)
CHB with cirrhosis (n = 526)	1.22 (0.90–1.66)
Patients without HCC (n = 1,833)	0.58 (0.44–0.77)
Patients with HCC (n = 118)	3.09 (2.13–4.48)

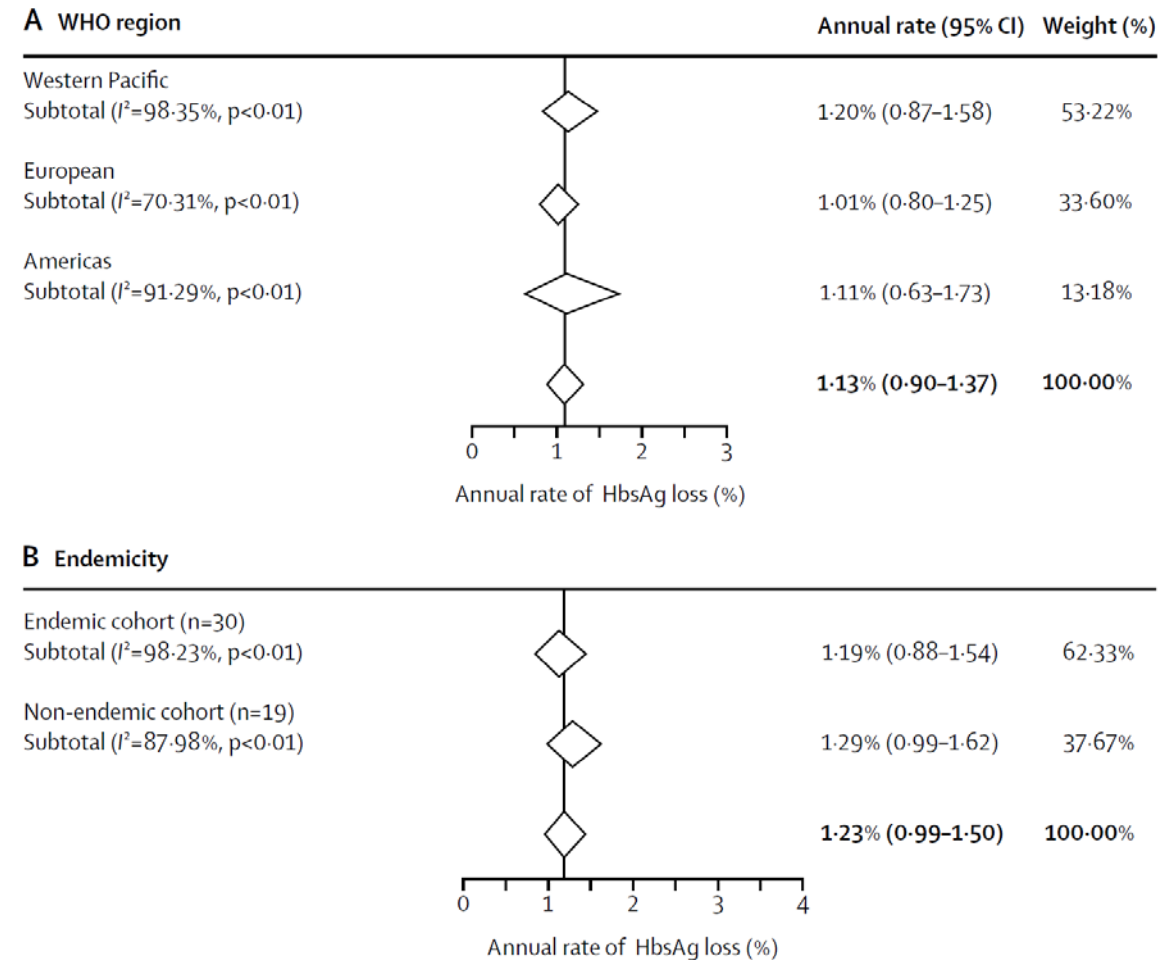
CHB, chronic hepatitis B; HCC, hepatocellular carcinoma; SMR, standardized mortality ratio; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

HBV Cure



Spontaner HBsAg Verlust

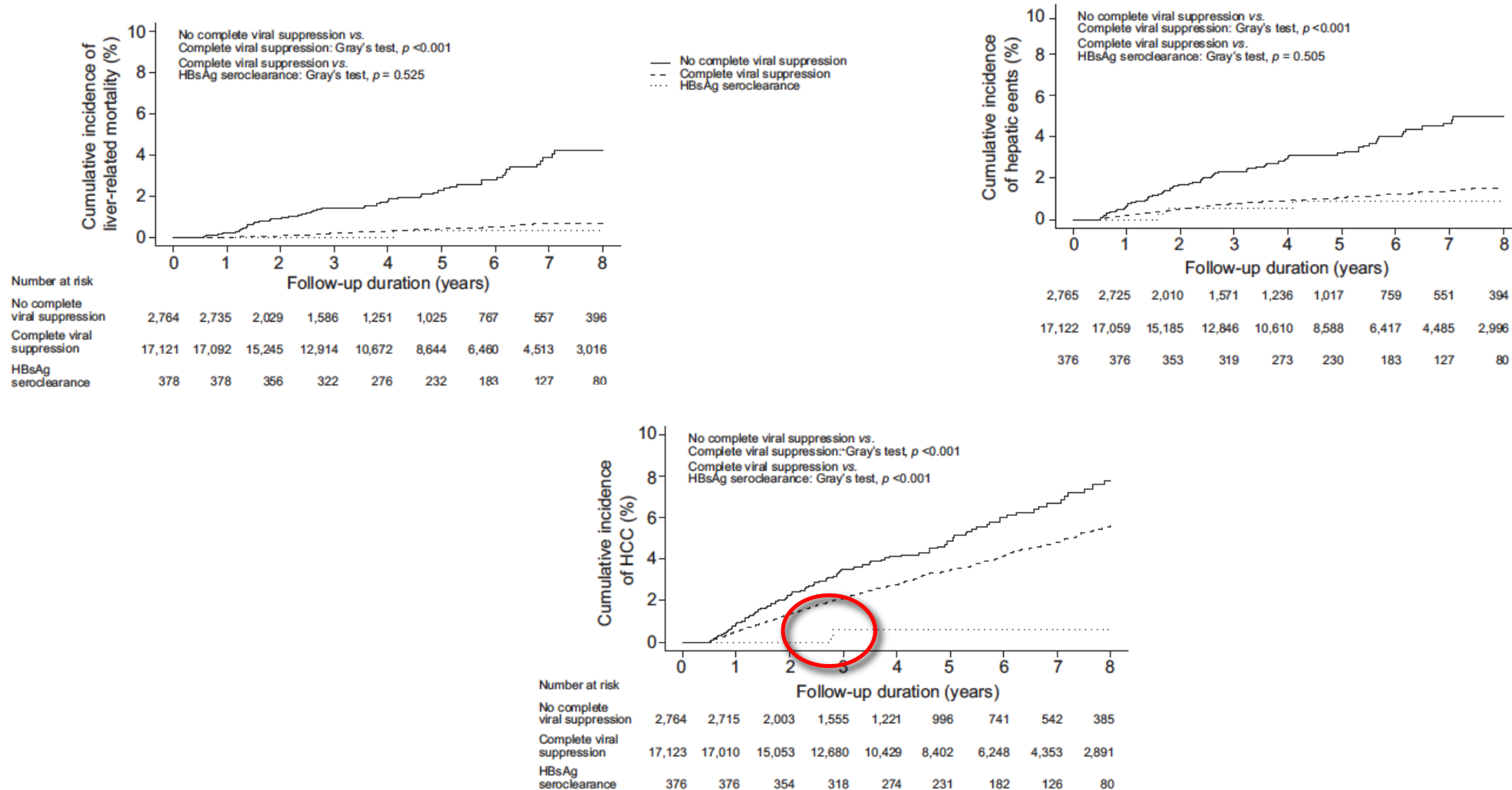
- Meta-Analyse von 56 Studien
- Spontaner HBsAg Verlust:
 - 3837 (7,8%) of 48 972 patients
 - HBsAg Verlust korreliert mit Alter und HBeAg Status



Wie gut ist eine spontaner HBsAg Verlust?

- 20,263 Entecavir/TDF behandelte CHB Patienten wurden indentifiziert
- 17,499 (86.4%) patients hatten komplette virale Suppression
- 376 (2.1%) erreichten eine HBsAg Seroclearance
 - Leberzirrhose: 2,222 (11.0%);
 - Kompensierte Zirrhose: 2,017 (90.8%)
 - Dekompensierte Zirrhose: 205 (9.2%)
- Analyse von HCC und Leberdekompensation

Wie gut ist eine spontaner HBsAg Verlust?



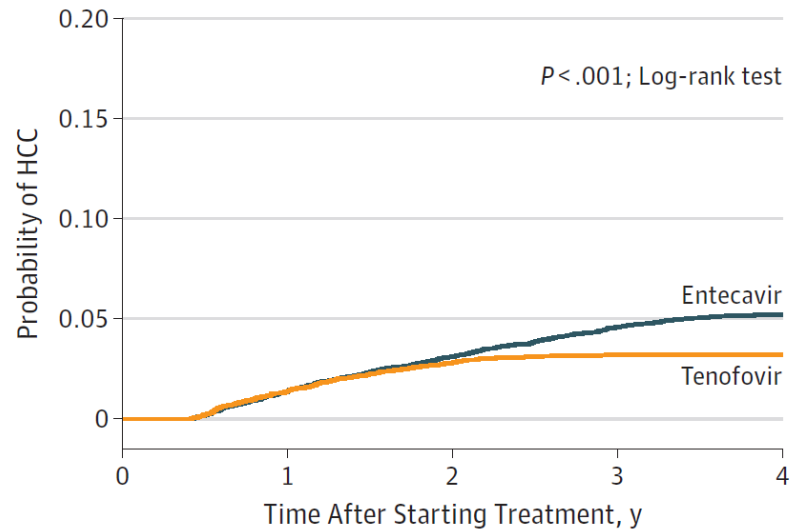
Sind Entecavir und Tenofovir gleich?

- ETV und TDF sind seit Jahren zur Therapie der Hepatitis B zugelassen
- Ähnliche Potenz in der Unterdrückung der HBV-DNA

Klinische Unterschiede im Langzeitverlauf?

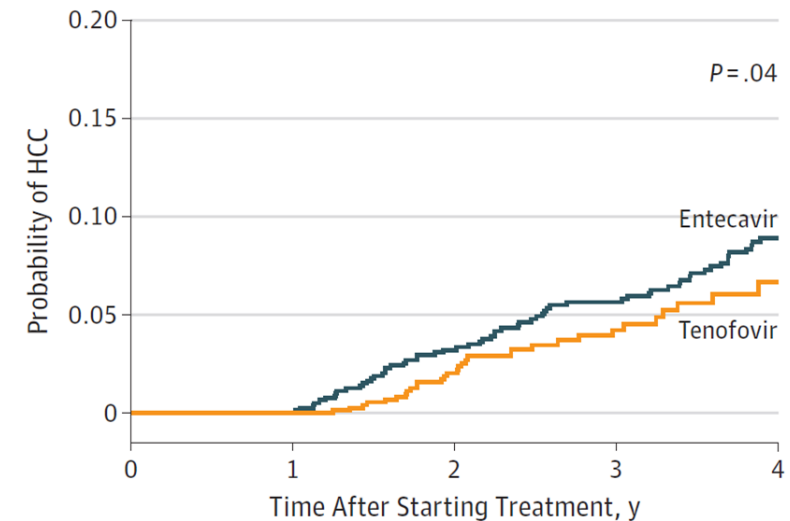
Sind Entecavir und Tenofovir gleich?

A HCC in propensity score-matched nationwide cohort



No. at risk					
Entecavir	10923	10762	10542	8602	6383
Tenofovir	10923	10763	10574	5188	419

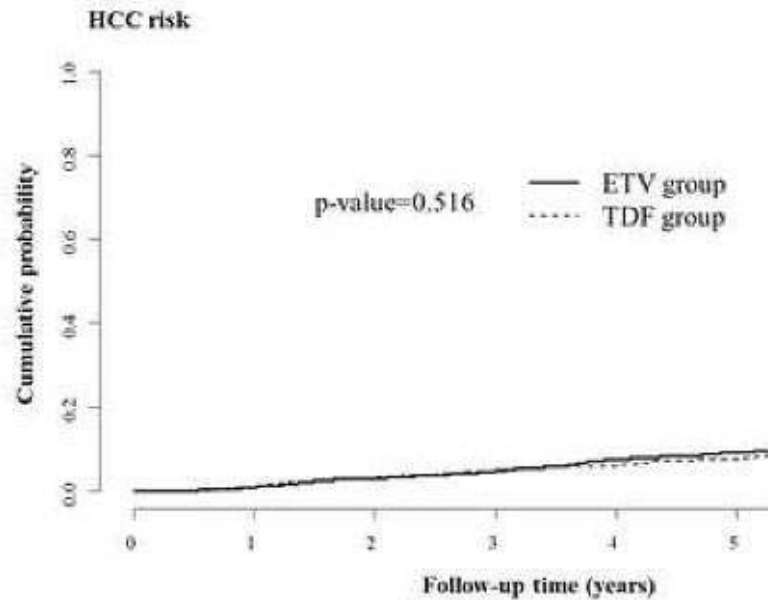
C HCC in propensity score-matched hospital validation cohort



No. at risk					
Entecavir	869	815	710	606	490
Tenofovir	869	821	596	336	124

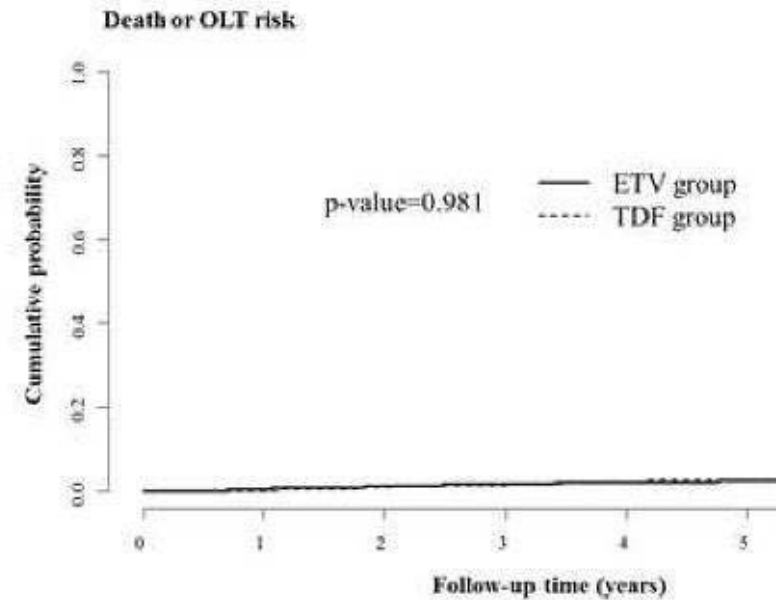
HCC-Wahrscheinlichkeit nach Behandlung mit Tenofovir bzw. Entecavir in der koreanischen Bevölkerungskohorte (A) bzw. in der Validierungskohorte (C)

Sind Entecavir und Tenofovir gleich?



No. at risk

ETV	1484	1424	1317	1227	1065	885
TDF	1413	1375	1278	1196	1020	593



No. at risk

ETV	1484	1445	1364	1284	1131	942
TDF	1413	1393	1319	1252	1095	852

HCC-Risiko sowie Todes- oder Lebertransplantations-Risiken sind zwischen ETV- bzw. TDF-behandelten therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis B nicht signifikant unterschiedlich.

Cochrane Review zur DAA-Therapie

Authors' conclusions

... Simeprevir may have beneficial effects on risk of serious adverse event. In all remaining analyses, we could neither confirm nor reject that DAAs had any clinical effects. DAAs seemed to reduce the risk of no sustained virological response. The clinical relevance of the effects of DAAs on no sustained virological response is questionable, as it is a non-validated surrogate outcome. All trials and outcome results were at high risk of bias, so our results presumably overestimate benefit and underestimate harm. The quality of the evidence was very low.

- DAAs scheinen das Risiko zu reduzieren keinen SVR zu erreichen !?
- Warnung DAAs könnten Patienten schaden
- Forderung nach Placebo-kontrollierten Langzeitstudien

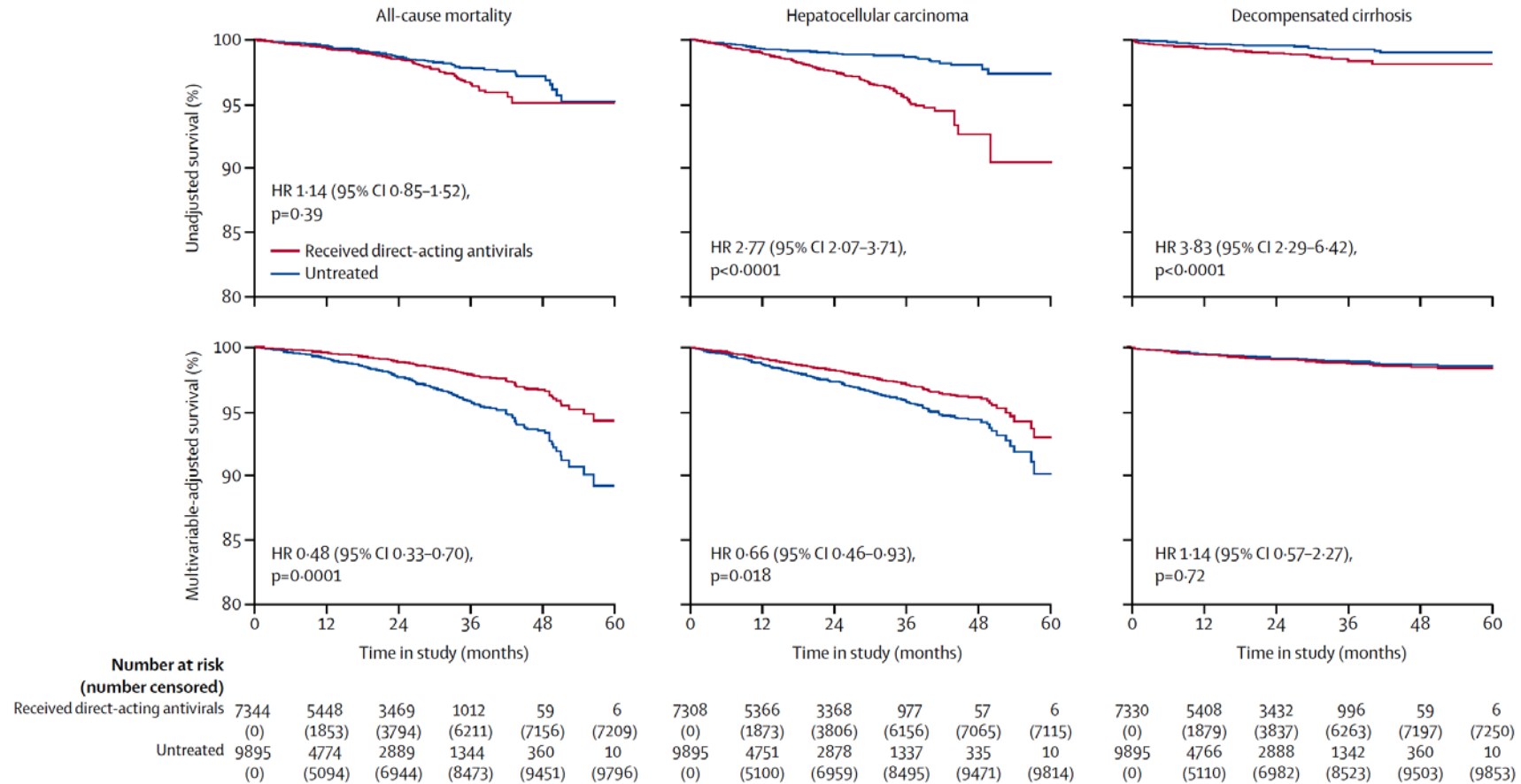
Prospektiver Verlauf nach HCV Therapie

Prospektiv 32 Zentren, Frankreich
n=7.344 mit DAA-Therapie, n=2.551 ohne Therapie; 8/2012-12/2015

	Received direct-acting antivirals (n=7344)	Did not receive direct-acting antivirals (n=2551)	p value
Age (years)	57.0 (51.0-65.0)	54.0 (47.0-62.0)	<0.0001
Sex	..	..	<0.0001
Male	4105/7344 (56%)	1174/2551 (46%)	..
Female	3239/7344 (44%)	1377/2551 (54%)	..
Body-mass index (kg/m ²)	..	..	<0.0001
<18.5	219/7239 (3%)	82/2457 (3%)	..
18.5 to <25.0	3592/7239 (50%)	1397/2457 (57%)	..
25.0 to <30.0	2434/7239 (34%)	683/2457 (28%)	..
≥30.0	994/7239 (14%)	295/2457 (12%)	..
Geographical origin	..	..	<0.0001
Asia	173/7224 (2%)	76/2491 (3%)	..
Eastern Europe	275/7224 (4%)	85/2491 (3%)	..
France	4555/7224 (63%)	1559/2491 (63%)	..
North Africa	788/7224 (11%)	245/2491 (10%)	..
Sub-Saharan Africa	479/7224 (7%)	258/2491 (10%)	..
Other	954/7224 (13%)	268/2491 (11%)	..
Infection route	..	..	0.056
Injecting drug use	1862/7232 (26%)	608/2434 (25%)	..
Transfusion	2254/7232 (31%)	711/2434 (29%)	..
Other or unknown	3116/7232 (43%)	1115/2434 (46%)	..
Excessive alcohol use at entry in the cohort*	..	..	0.41
No	7104/7344 (97%)	2459/2551 (96%)	..
Yes	240/7344 (3%)	92/2551 (4%)	..

Fibrosis scoring	..	..	<0.0001
F0, F1, or F2	2805/6800 (41%)	1865/2223 (84%)	..
F3	1172/6800 (17%)	136/2223 (6%)	..
F4 (cirrhosis)	2823/6800 (42%)	222/2223 (10%)	..
Anaemia‡	..	..	0.69
No	6303/6879 (92%)	2014/2191 (92%)	..
Yes	576/6879 (8%)	177/2191 (8%)	..
Albumin	..	..	0.042
≥30 g/L	6160/6239 (99%)	1751/1763 (99%)	..
<30 g/L	79/6239 (1%)	12/1763 (1%)	..
Prothrombin time	..	..	<0.0001
>70%	6041/6360 (95%)	1921/1972 (97%)	..
≤70%	319/6360 (5%)	51/1972 (3%)	..
Platelet count	..	..	<0.0001
≥10 ⁹ per µL	6232/6830 (91%)	2106/2156 (98%)	..
<10 ⁹ per µL	598/6830 (9%)	50/2156 (2%)	..
Alanine aminotransferase	..	..	<0.0001
≤5 ULN	6646/7050 (94%)	2247/2286 (98%)	..
>5 ULN	404/7050 (6%)	39/2286 (2%)	..
Aspartate aminotransferase	..	..	<0.0001
≤5 ULN	6701/7013 (96%)	2198/2256 (97%)	..
>5 ULN	312/7013 (4%)	58/2256 (3%)	..
α-fetoprotein	..	..	<0.0001
<5.5 ng/mL	2647/5072 (52%)	1051/1416 (74%)	..
≥5.5 ng/mL	2425/5072 (48%)	365/1416 (26%)	..

Prospektiver Verlauf nach HCV Therapie



Fazit: Virushepatitis

- Myrcludex mit PEG/INF bis 80% und mit TDF bis 40% HDV Suppression nach einem Jahr
- Zirrhotische und nicht zirrhotische HBV Patienten unter Therapie mit Nuc's haben eine ausgezeichnete Prognose
- HBsAg Verlust selten, weitere Riskoreduktion des HCC
- Im Langzeitverlauf geringere HCC-Inzidenz bei einer TDF Behandlung in einigen asiatischen Studien, nicht bestätigt in anderen asiatischen und europäischen Kohorten . ETV-Therapien weiterführen
- HCV Therapie reduziert HCC Risiko und Mortalität; aber nicht Dekompensation

Highlights 2019:

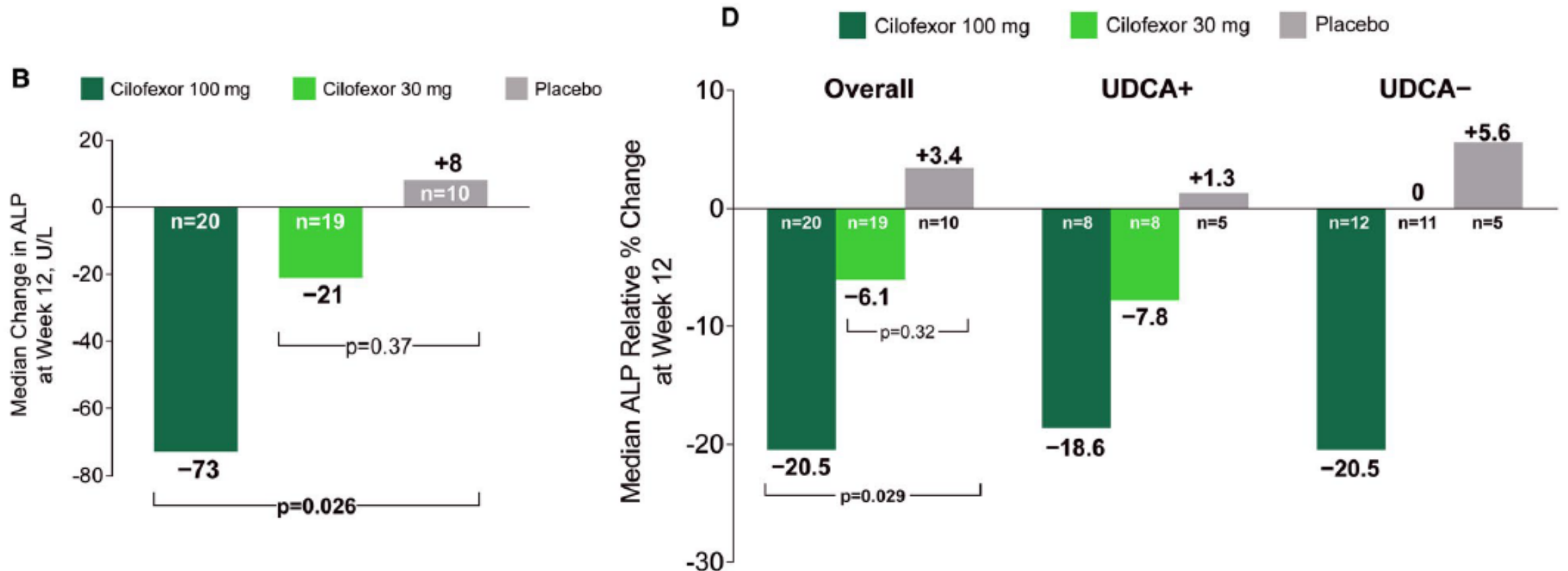
Hepatologie

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

Cilofexor bei PSC

- Nicht-steroidaler FXR Agonist; Phase 2a RCT
- 52 PSC Patienten randomisiert
- 100mg oder 30mg Cilofexor oder Plazebo (2:2:1)

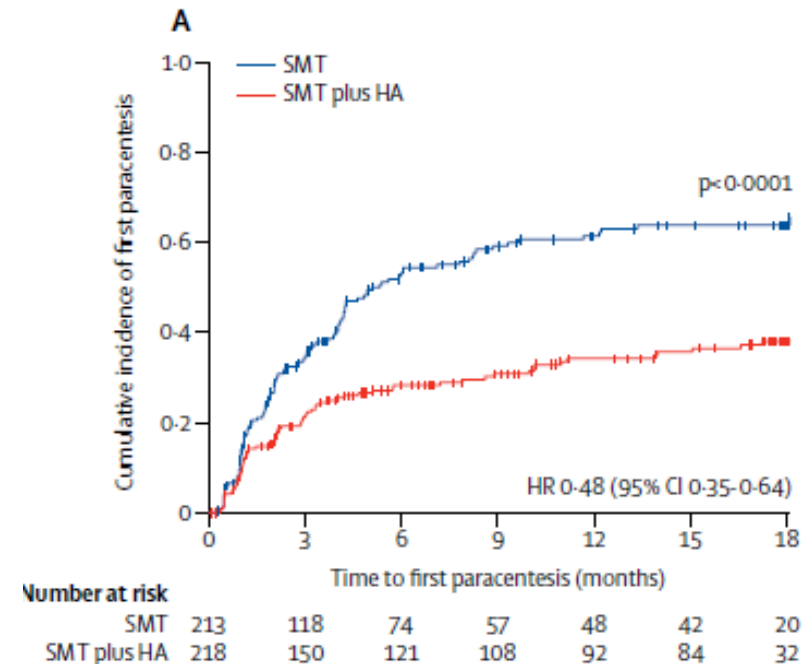
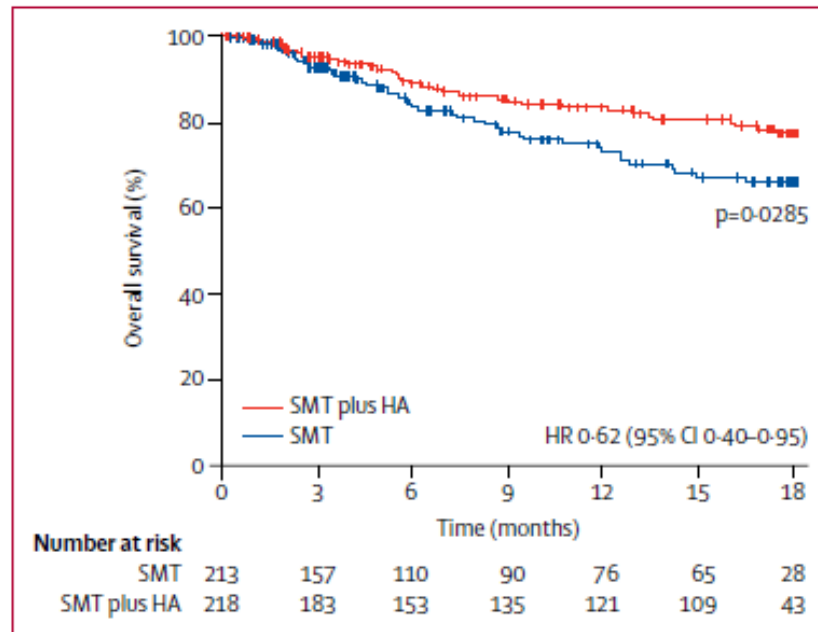
Cilofexor bei PSC



- ALT Reduktion von 49% in der 100mg Gruppe
- Pruritus scheint kein Problem zu sein

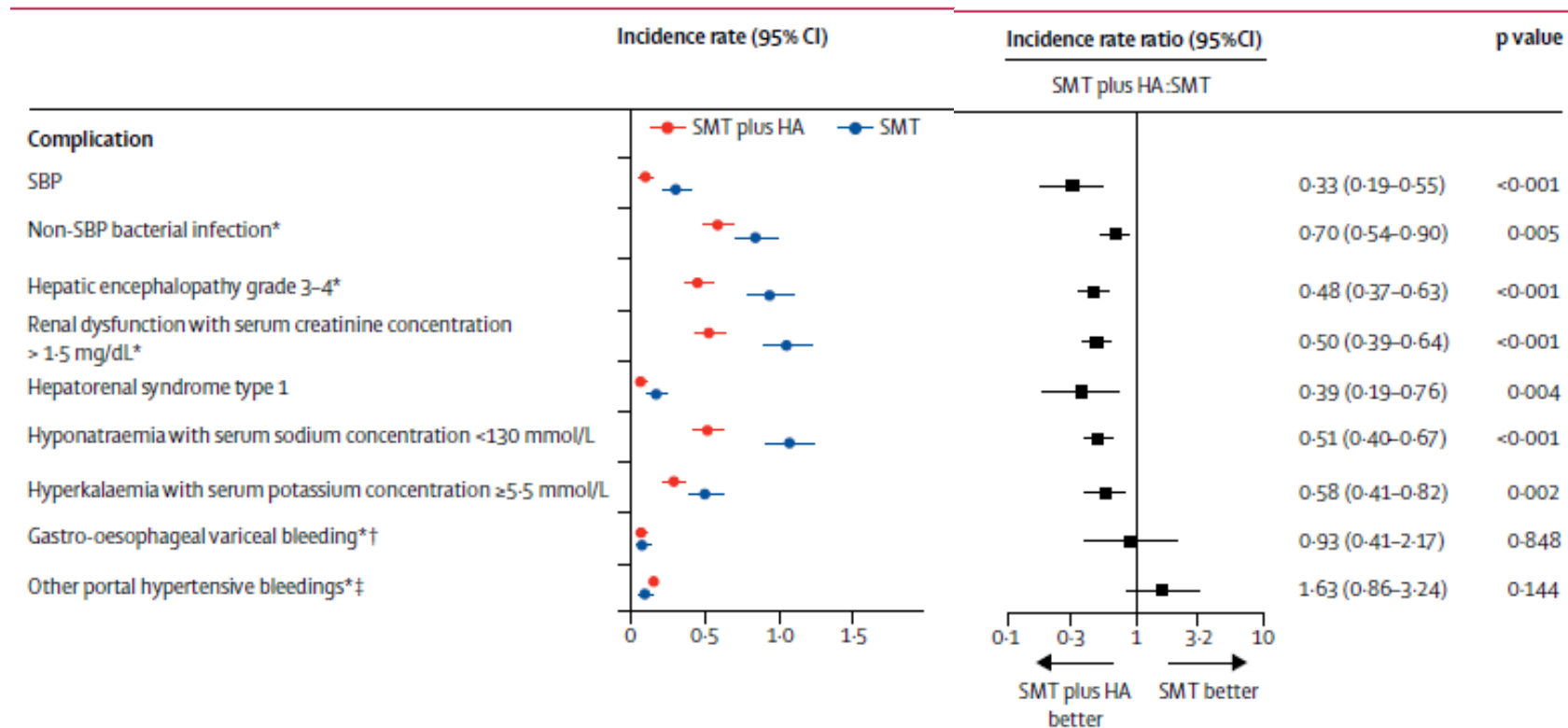
Dauerhafte Albuminsubstitution (Answer-Studie)

- 440 Patienten mit unkompiziertem Aszites + Aldosteron-Antagonisten (≥ 200 mg/d) + Furosemid (≥ 25 mg/d)
- Humanalbumin (2 x 40 g für 2 Wochen, dann 1 x 40 g / Woche) vs. SMT für 18 Monate behandelt (open label)



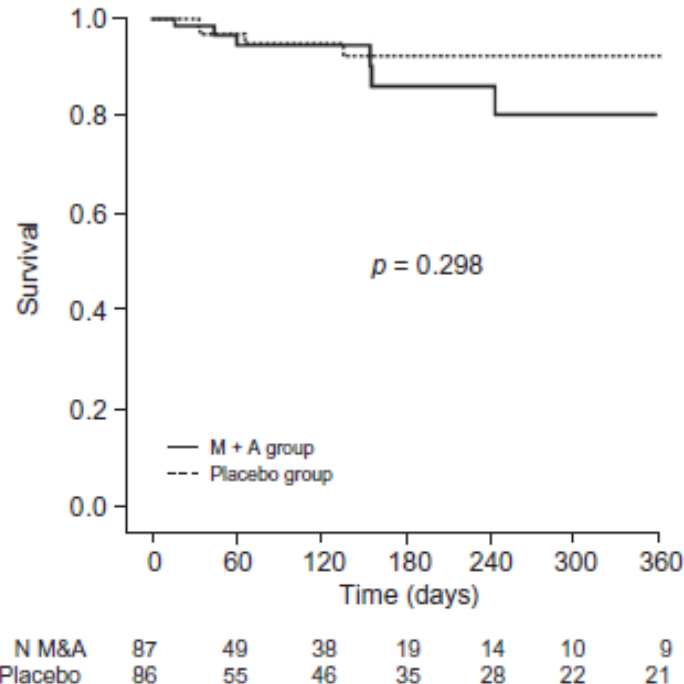
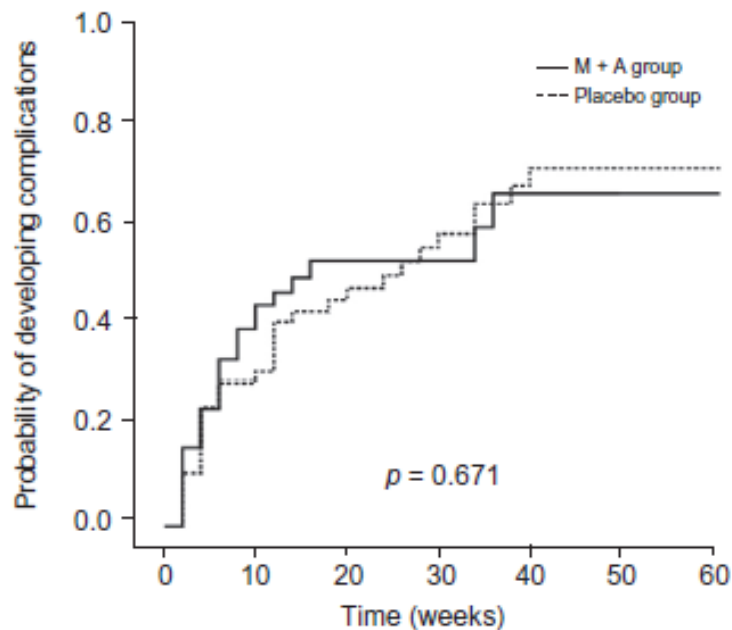
Dauerhafte Albuminsubstitution (Answer-Studie)

- Albuminkonzentrations-Anstieg von 3,1 g/dL auf 4 g/dL vs. 3,1 g/dL auf 3,2 g/dL ($P < 0.05$)



Dauerhafte Albuminsubstitution (Macht-Studie)

- Leberzirrhose und Aszites auf der Warteliste zur LTX
- Midodrin (15-30 mg/d) + HA (40 g **alle 14 Tage**, N=87) vs. Placebo behandelt (N=86)



- Keine Aenderung von Albumin
- Höher Meld Score
 - (17-17 vs 12-13)

Beta-Blocker verhindern Leberdekompensation

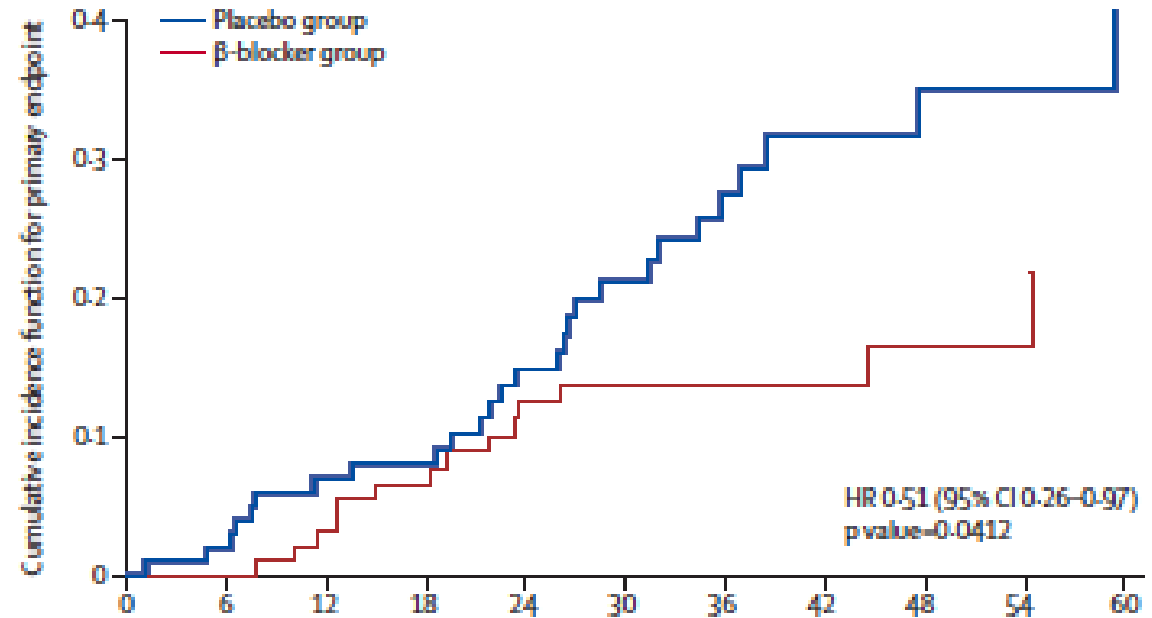
- Doppelblinde randomisierte Studie
- Patienten mit kompensierter Zirrhose und CSPH ohne hochrisiko Varizen.
- HVPg Messung mit akuter HVPg-Antwort auf intravenöse Gabe von Propranolol.
 - Responders (HVPg-decrease $\geq 10\%$): Propranolol (bis 160 mg twice a day) versus Plazebo
 - Non-responders: Carvedilol (≤ 25 mg/day) versus Plazebo.
 - 631 Patienten evaluiert, 201 randomisiert (101 Patienten Placebo and 100 aktive Behandlung (67 Propranolol and 33 Carvedilol).
- Primärer Endpunkt
 - Dekompensation (Aszites, Bleeding, oder overte HE) or Tod.
 - nicht-hepatischen Todesfälle als Competing event

Beta-Blocker verhindern Leberdekompensation

- V.a Hepatitis C Zirrhose
- Meld Score 6.8

- 50% Reduktion, v.a

Reduktion von Aszites



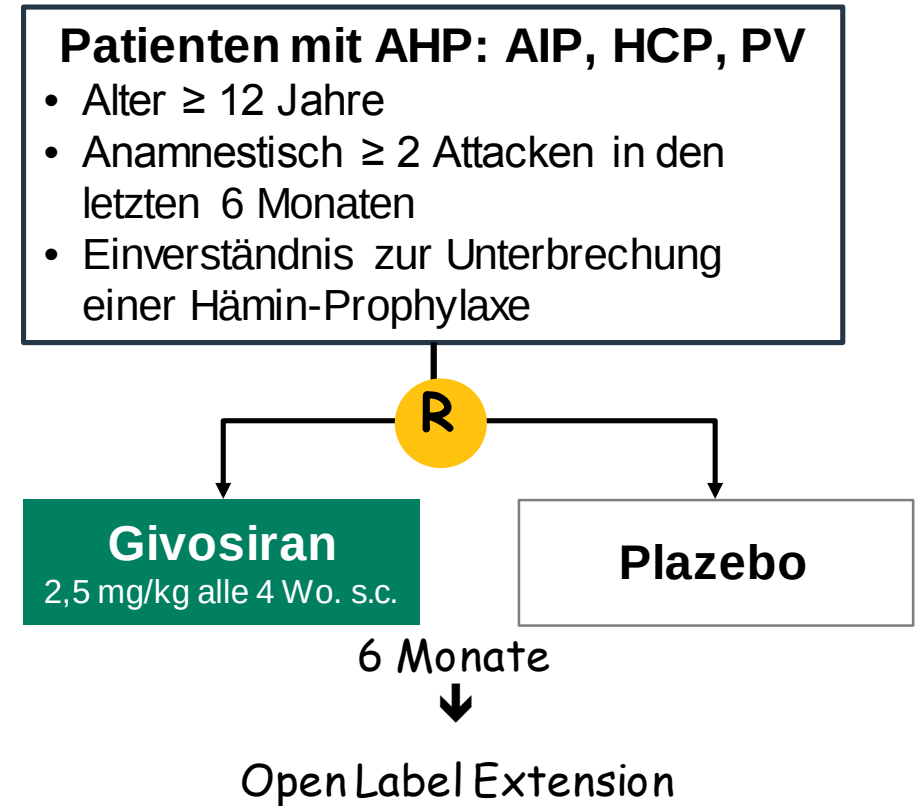
Patients at risk		Months									
		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
β blockers		100	96	87	80	69	60	48	31	20	15
Placebo		101	99	94	86	72	59	42	26	19	13
Primary outcome (deaths)											
β blockers			1 (1)	3 (1)	4 (2)	5 (2)	1 (1)	0	0	1 (1)	0
Placebo			2 (2)	5 (1)	1	6 (2)	5 (1)	4 (3)	2 (1)	1 (1)	0
Censoring events											
β blockers			3	6	3	6	8	12	17	10	5
Placebo			0	0	7	8	8	13	14	6	6

Beta-Blocker verhindern Leberdekompensation

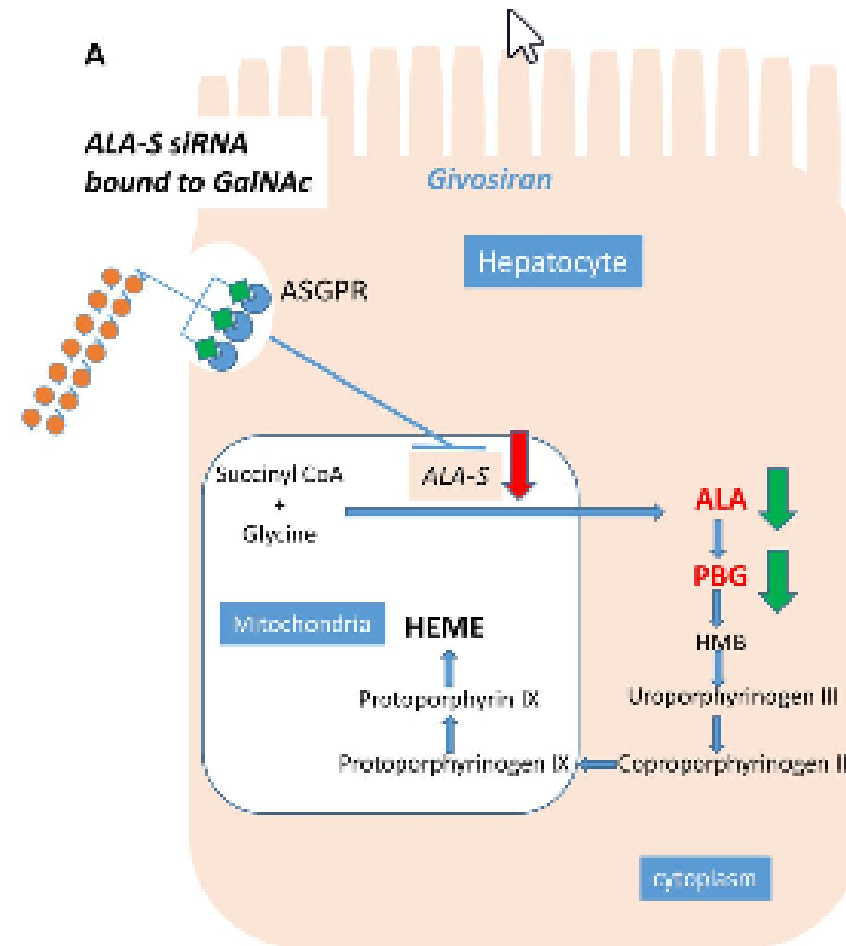
- Patienten mit kompensierter Zirrhose: Screening für CSPH
- Screening
 - Goldstandard: HVPG Messung $\geq 10\text{mmHg}$
 - Lebersteifigkeit mit TE > P20-25 kPa; 2 Messungen, nüchtern
- NSBB sollten bei Nachweis einer CSPH gestartet werden

Givosiran bei akuter intermittierender Porphyrie: Phase III-Studie ENVISION

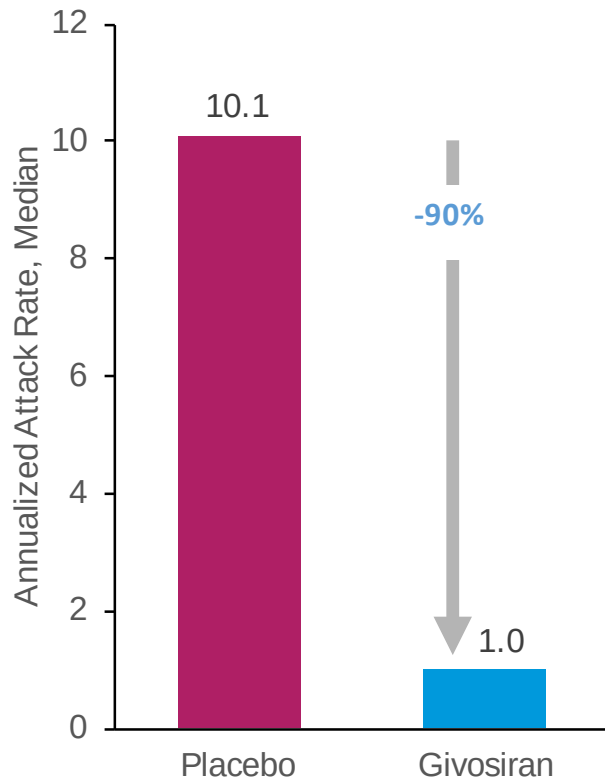
- 94 Patienten (Givosiran N=48, Plazebo N=46) aus 18 Ländern an 36 Standorten
- Multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Givosiran bei akuten hepatischen Porphyrien (AHP)
- Givosiran ist ein RNAi-Medikament, das die ALA-Synthase ausschaltet
- Primärer Endpunkt: jährliche Häufigkeit von Attacken, die stationäre Aufnahme, Notfallbehandlung oder Hämin-Therapie erfordern



Givosiran bei akuter intermittierender Porphyrie: Phase III-Studie ENVISION



Givosiran bei akuter intermittierender Porphyrie: Phase III-Studie ENVISION



- 50% der Patienten unter Givosiran waren frei von Attacken, verglichen mit 16% unter Placebo
- Givosiran reduzierte die ALA/PBG-Konzentrationen sowie die Zahl der Attacken und Hämin-Therapien
- Schwerwiegende Nebenwirkungen bei 21% der mit Givosiran behandelten und 9% der Placebo-Patienten
- 1 Abbruch der Therapie mit Givosiran wegen Transaminasenanstieg
- Keine Todesfälle
- 93/94 Patienten in der Open Label Extension-Phase

Sardh et al. N Engl J Med 2019;380:549-558
Balwani et al. J Hepatol 2019;70:GS-14 (ILC 2019)

Fazit:

- Neue potentielle Therapieoptionen für PSC Patienten, u.a. Cilofexor
- Albumin bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose?
- NSBB für alle Patienten mit CSPH?
- Givosiran führte in einer randomisierten kontrollierten Studie zu einer klinisch relevanten Verbesserung bei AHP-Patienten
- Givosiran ist effektiv und gut verträglich

Highlights 19: Hepatologie

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