

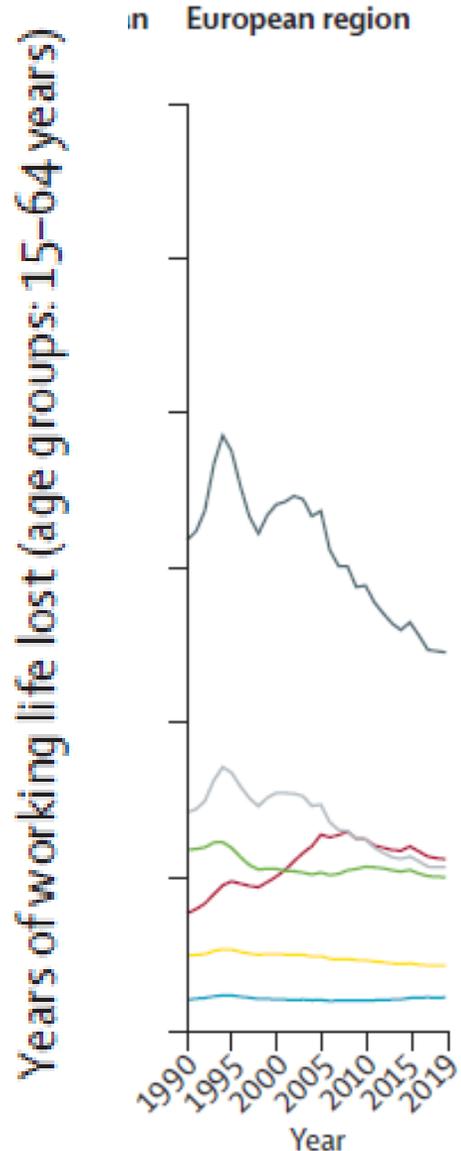
Highlights 2022: Hepatologie

- **(nicht)-alkohol. Lebererkrankungen**
- **Ultraschall und nicht invasive Fibrosediagnostik**
- virale Hepatitiden
- autoimmune Lebererkrankungen
- Lebertumoren
- Zirrhose & portale Hypertonie
- Lebertransplantation
- hereditäre Lebererkrankungen
- SARS CoV-2 und COVID-19
- Varia

The EASL–*Lancet* Liver Commission: protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality



Burden of liver disease in Europe



Europe 2019

- 287000 (3%) Todesfälle
- Davon 63500 durch HCC

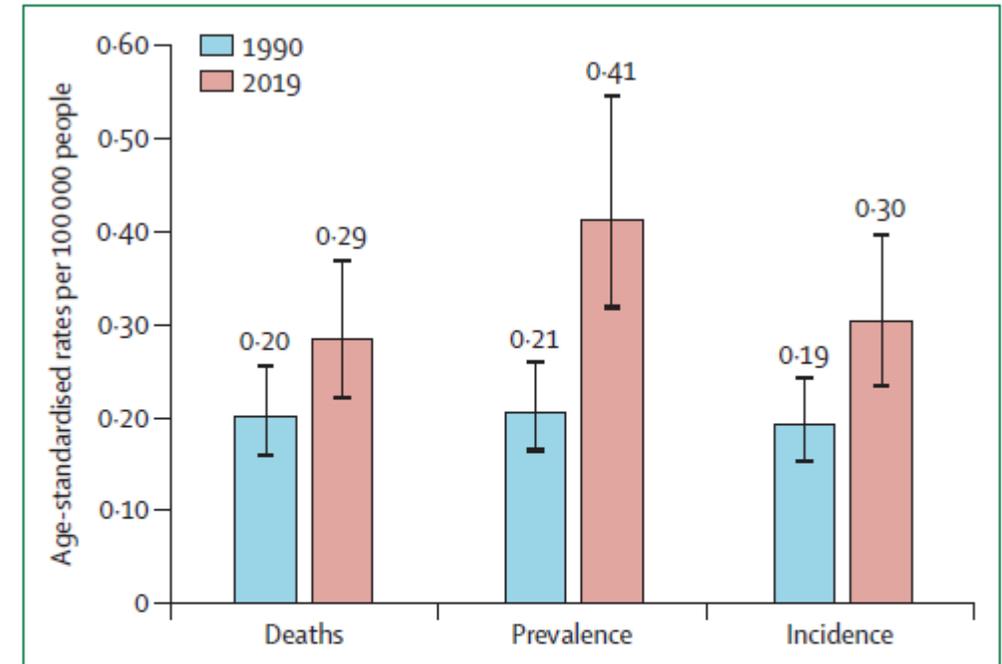


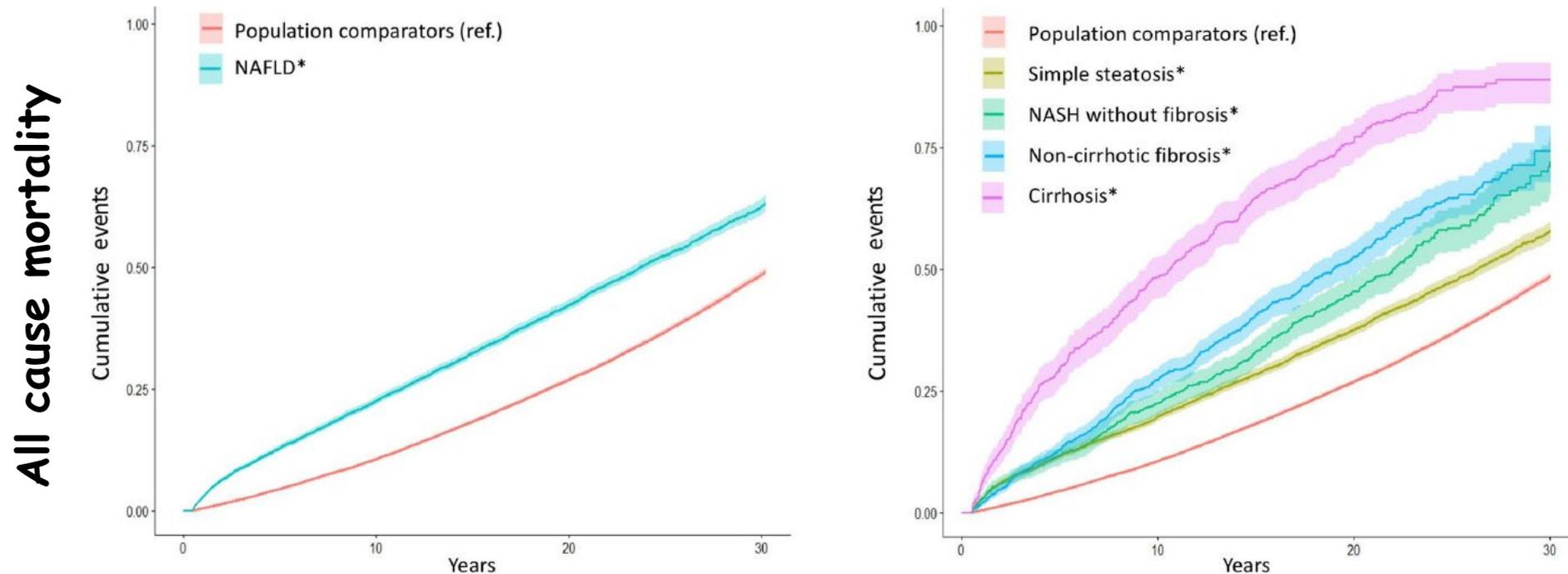
Figure 6: Epidemiology of primary liver cancer due to NASH in the WHO European region, 1990 vs 2019

Estimates are retrieved from Global Burden of Disease 2019, and are expressed as age-standardised rates per 100 000 people (appendix p 13). NASH=non-alcohol steatohepatitis.

NAFLD

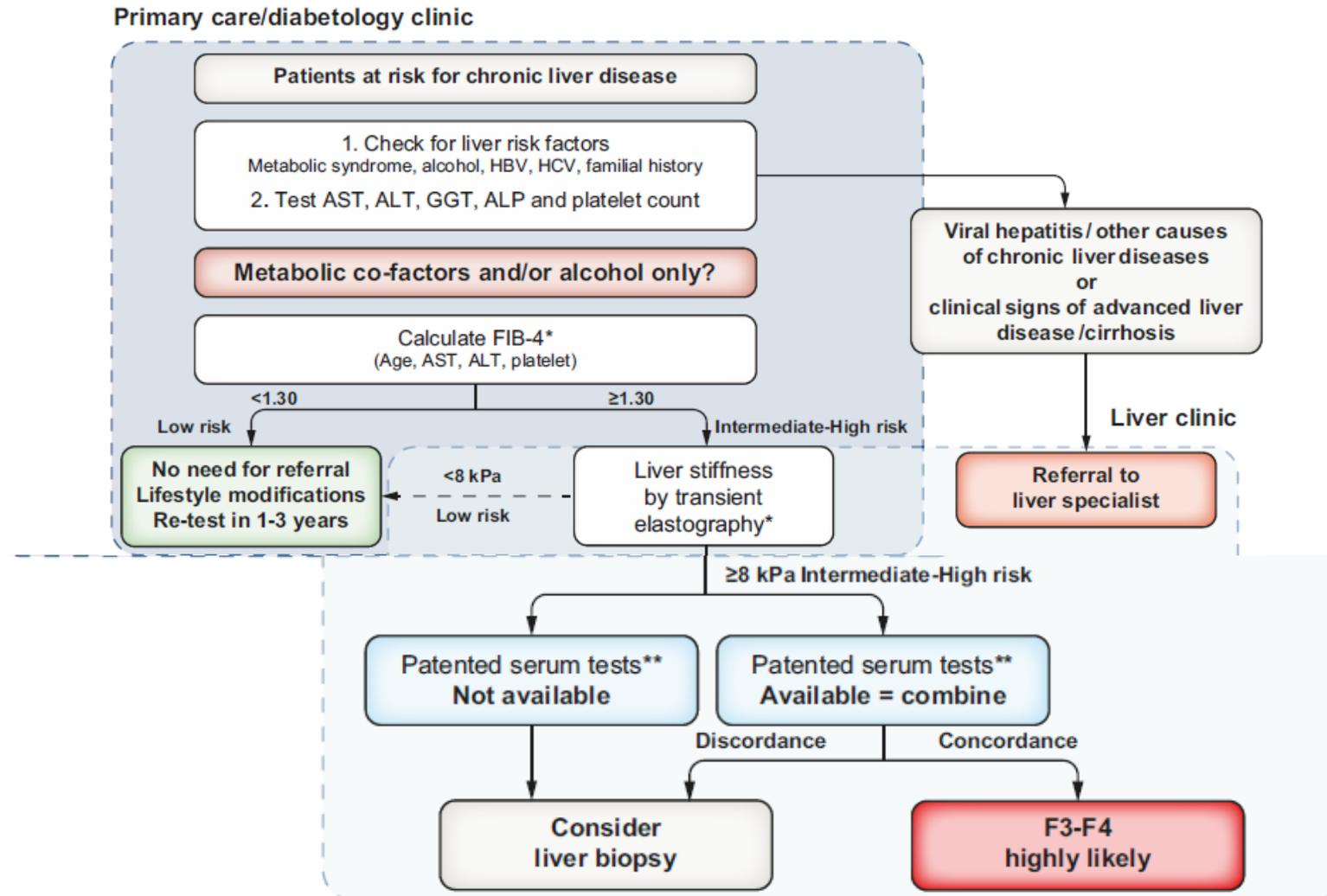
Langzeitverlauf nationale Daten

Alle Leberbiopsien aus Schweden (1966-2017) mit NAFLD: n=10.568;
gematchte Kontrollen (Alter, Geschlecht, Jahr, n=49.925)



- Auch die „einfache“ Fettleber ist mit erhöhter Sterblichkeit assoziiert!
- Risikoanstieg mit Schweregrad (NAFL 1,71, NASH 2,14, Fibrose 2,44, Zirrhose 3,79)

Algorithmen in internationalen Leitlinien: Klinik → FIB-4 → Elastographie



Simple Fibrosis Score

NAFLD
Fibrosis Score:

Parameter	Our Patient
Age, yrs	
AST	
ALT	
Platelet count, cells x 10 ⁹	
BMI	
Albumin, g/L	
Impaired fasting glucose/diabetes?	

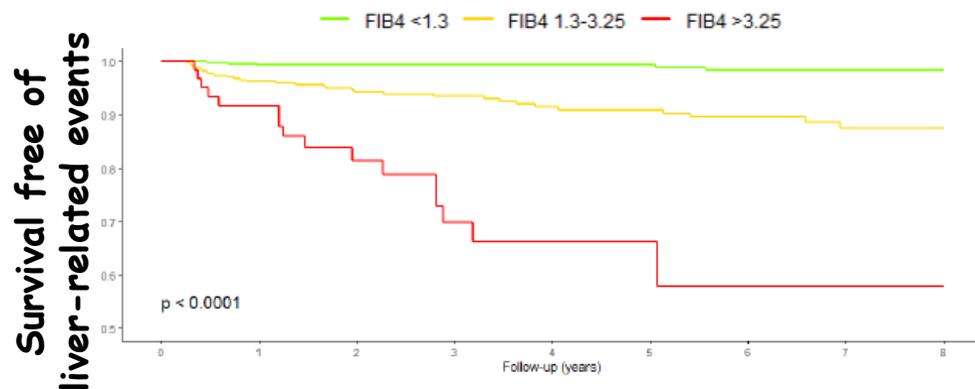
FIB-4 score:

NAFLD Cutoff Value ^[1]	Stage	FIB-4 Cutoff Value ^[2]	Stage
< -1.455	F0-F2	< 1.3	F0-F2
-1.455 to 0.676	Indeterminate	1.3 to 3.25	Indeterminate
> 0.676	F3-F4	> 3.25	F3-F4

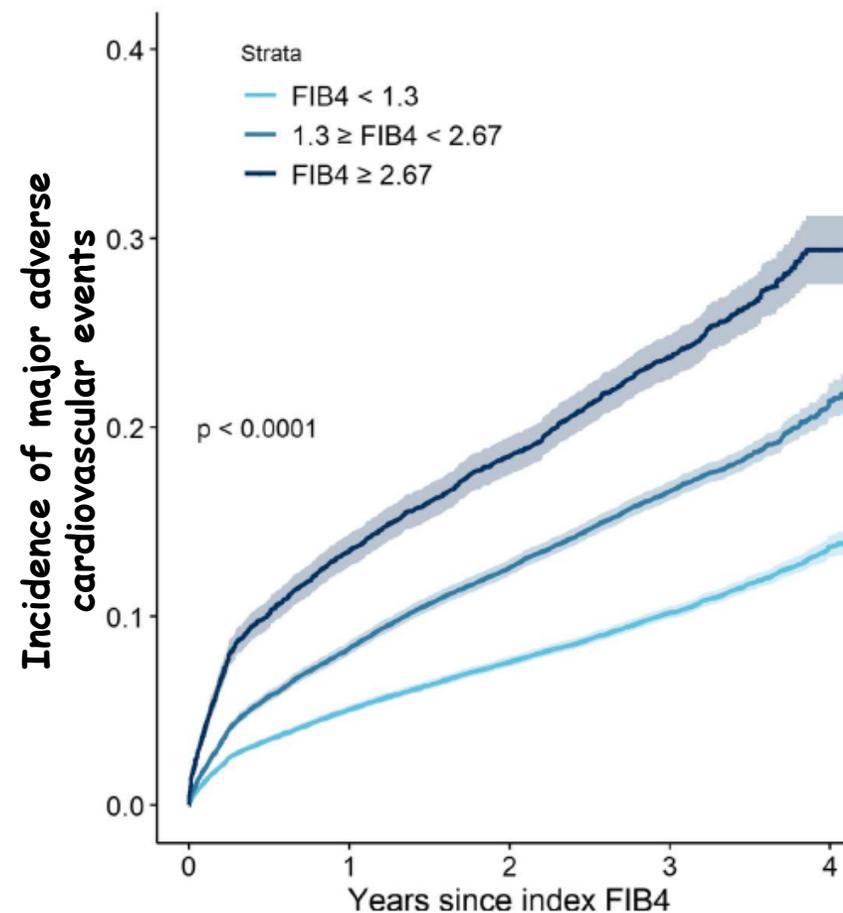
1. Angulo et al. Hepatology. 2007;45:846-854
2. Sterling et al. Hepatology 2006;43:1317-1325

Vorhersagekraft von FIB-4 für die Risikoeinschätzung bei NAFLD

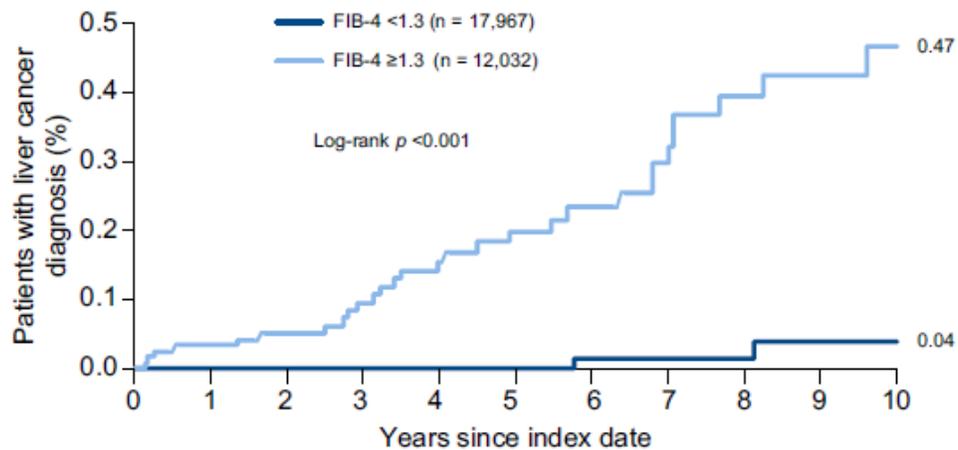
Leber-assoziierte Komplikationen



Kardiovaskuläre Ereignisse



Leberkarzinome (deutsche Praxisdaten)



Boursier et al. J Hepatol 2022;76:1013-1020 (Abb. oben links);
Loosen et al. J Hepatol 2022 Jan;76:247-248 (Abb. unten links);
Vieira Barbosa et al. Am J Gastroenterol 2022;117:453-461 (Abb. rechts))

Duale Inkretin-Agonisten GLP-1- und GIP-Agonisten

Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonism

Central Nervous System

- ↑ Satiety
- ↓ Food Intake
- ↑ Nausea
- ↓ Body Weight

Pancreas

- ↑ Insulin
- ↓ Glucagon

Stomach

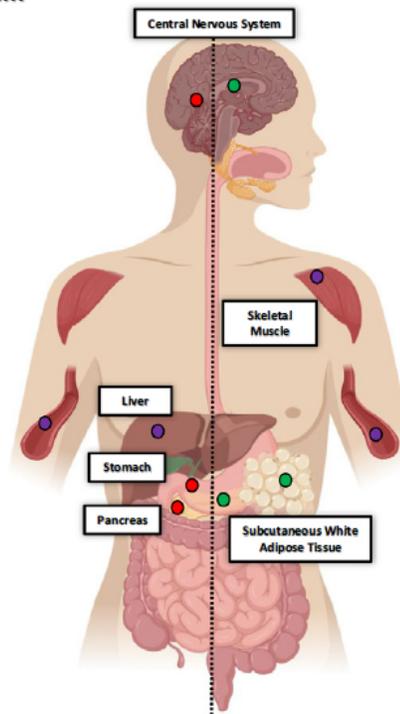
- ↓ Gastric Emptying

Systemic

- ↓ Hyperglycemia

Liver

- ↑ Insulin Sensitivity
- ↓ Hepatic Glucose Production
- ↓ Ectopic Lipid Accumulation



GLP-1: Glucagon like Peptide

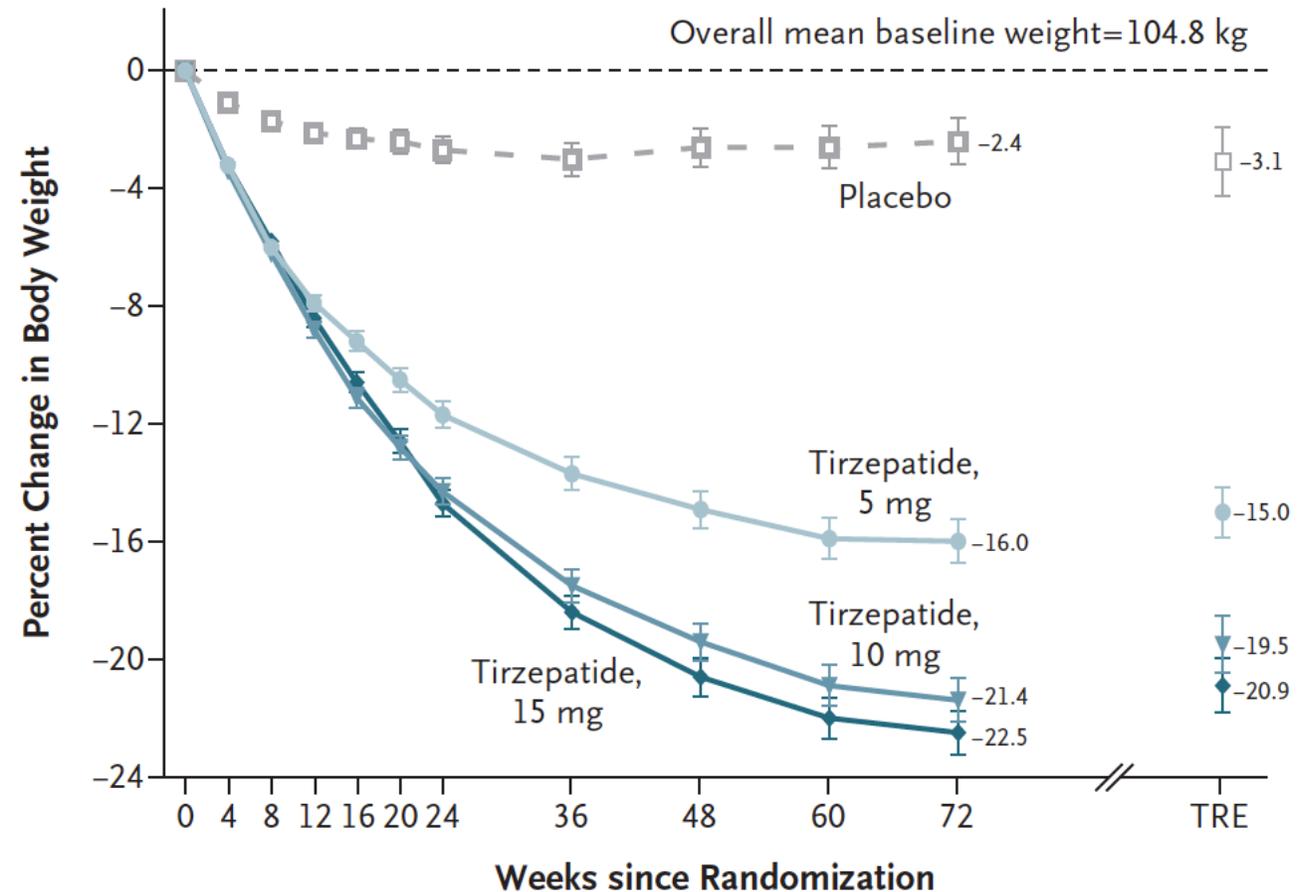
GIP: Glucose dependent insulinotropic polypeptide

Samms et al, Trends in Endocrinology & Metabolism 2020;31:410-421)

Dualer Inkretin-Agonist Tirzepatid zur Behandlung von Diabetes/Adipositas

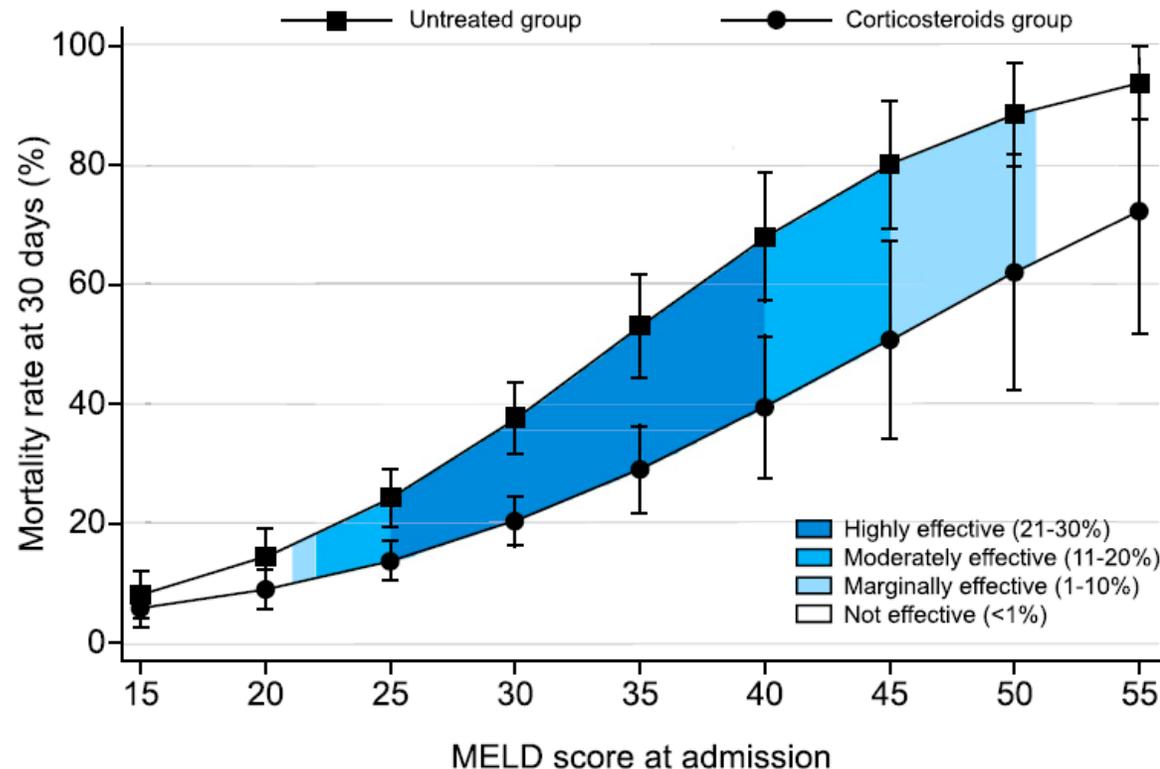
- 2538 Patient*innen mit BMI ≥ 30 oder ≥ 27 und eine Komplikation (Hypertonie, Dyslipidemie, OSAS kardiovaskuläre Erkrankung, kein Diabetes)
- Randomisierung 1:1:1:1 Tirzepatid (5 mg, 10 mg, or 15 mg) oder Placebo für 72 Wochen, einschleichenden Dosierung (1x pro Woche) Start mit 2.5mg, Erhöhung um 2.5mg alle 4 Wochen.
- Gastrointestinale Nebenwirkungen ähnlich wie Semaglutid, Hypoglykämien öfter (0,2-1,7 vs. 0,4%)

B Percent Change in Body Weight by Week (efficacy estimand)



Therapie alkoholische Hepatitis: „Fenster“ für erfolgreiche Steroidgabe?

retrospektiv, multizentrisch: 3.380 Patient*innen (medianes Alter 49 Jahre, 76,5% Männer, medianer MELD 24, 79% Zirrhose) → n=1.225 Steroidtherapie



- **Unmittelbarer positiver Effekt auf 30d-Überleben bei Steroidgabe zwischen MELD 25-39**
- **Maximale Reduktion der 30d-Mortalität: -40%**
- **„Nutzlos“ bei MELD >51**
- **Keine positiven Langzeiteffekte (90d, 180d)**
- **Keine erhöhte Sterberate wg. Infektionen (~19%)**

Fazit für Klinik und Praxis

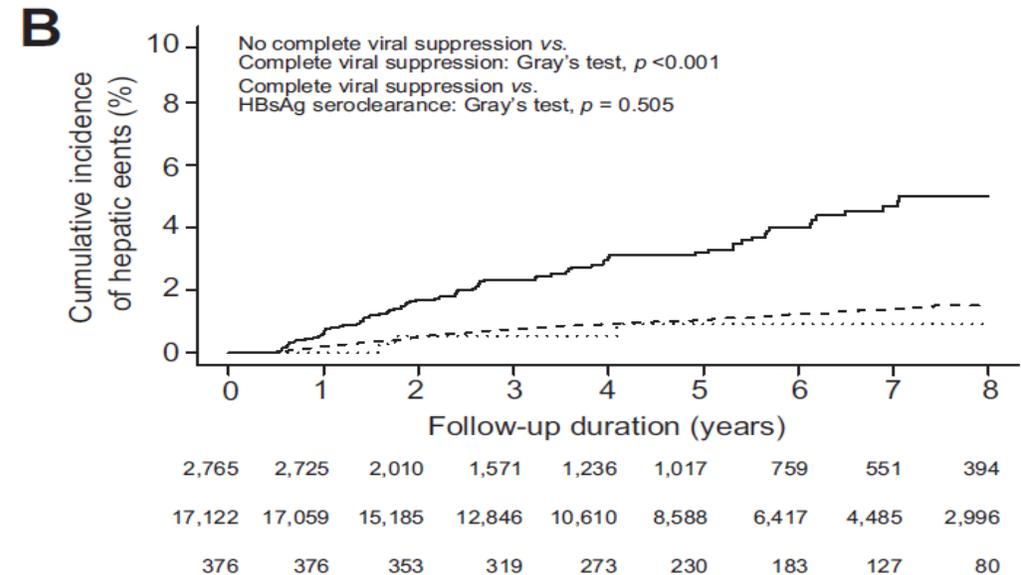
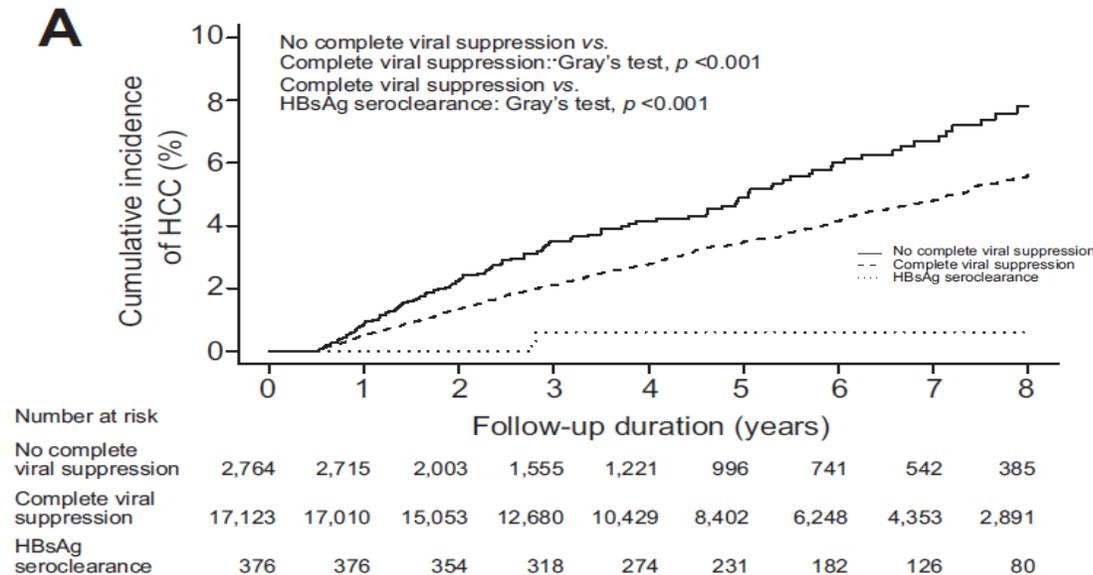
- Bedeutung von Lebererkrankungen, insbesondere NASH, ist in Europa ansteigend.
- Auch die „einfache“ Fettleber ist mit erhöhter Sterblichkeit assoziiert!
- Fib-4 Wert gute Voraussagekraft für Leber-assoziierte Komplikationen, Leberkrebs und kardiovaskuläre Ereignisse.
- Gewichtsverlust mit dualem Inkretin-Agonisten Tirzepatid 22% nach 72 Wochen, Phase 2 Studie bei Patienten mit NASH am rekrutieren.
- Steroide bei alkoholischer Steatohepatitis am wirksamsten für Patienten mit MELD 25-39 Punkten.

Highlights 2022: Hepatologie

- (nicht)-alkohol. Lebererkrankungen
- Ultraschall und nicht invasive Fibrosediagnostik
- **virale Hepatitiden**
- autoimmune Lebererkrankungen
- Lebertumoren
- Zirrhose & portale Hypertonie
- Lebertransplantation
- hereditäre Lebererkrankungen
- SARS CoV-2 und COVID-19
- Varia

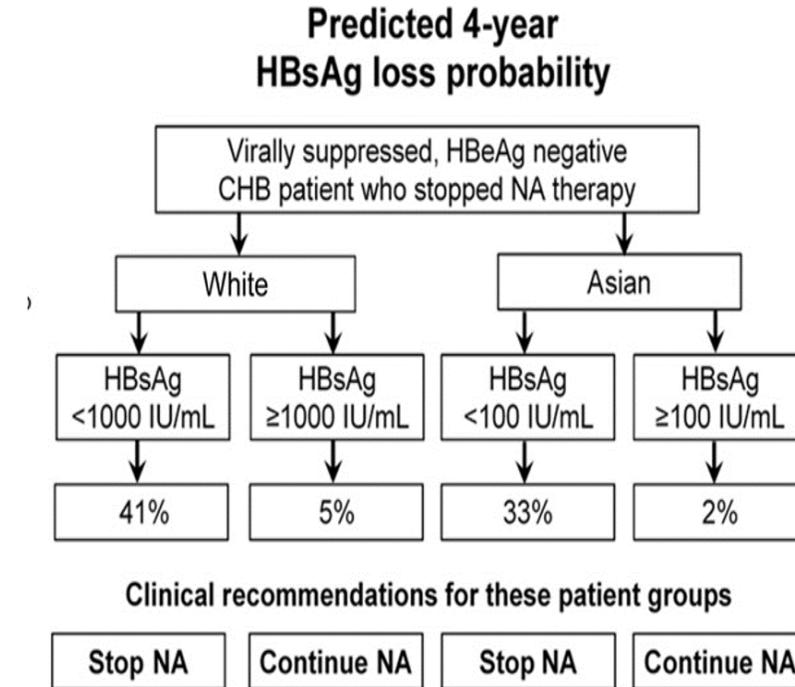
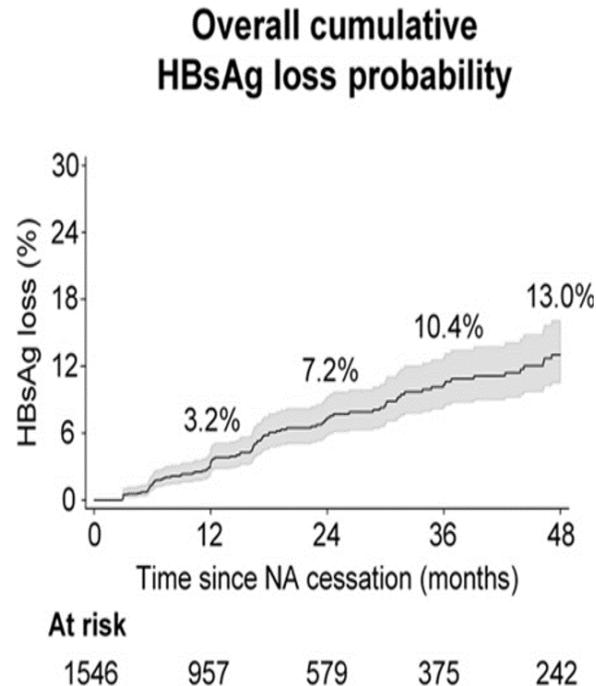
HBsAg-Verlust

- HBsAg Verlust in der Regel mit negativer HBV-DNS assoziiert
- Bestätigter HBsAg Verlust (2 neg Resultate innerhalb 24-48 Wochen) persistiert nach Stop der antiviralen Therapie
- HBsAg Verlust reduziert das HCC Risiko zusätzlich



- NAs **should** be discontinued after confirmed HBsAg loss, with or without anti-HBs seroconversion.

Wie häufig ist ein HBsAg-Verlust nach Therapiestop (HBeAg neg CHB DNS supprimiert)



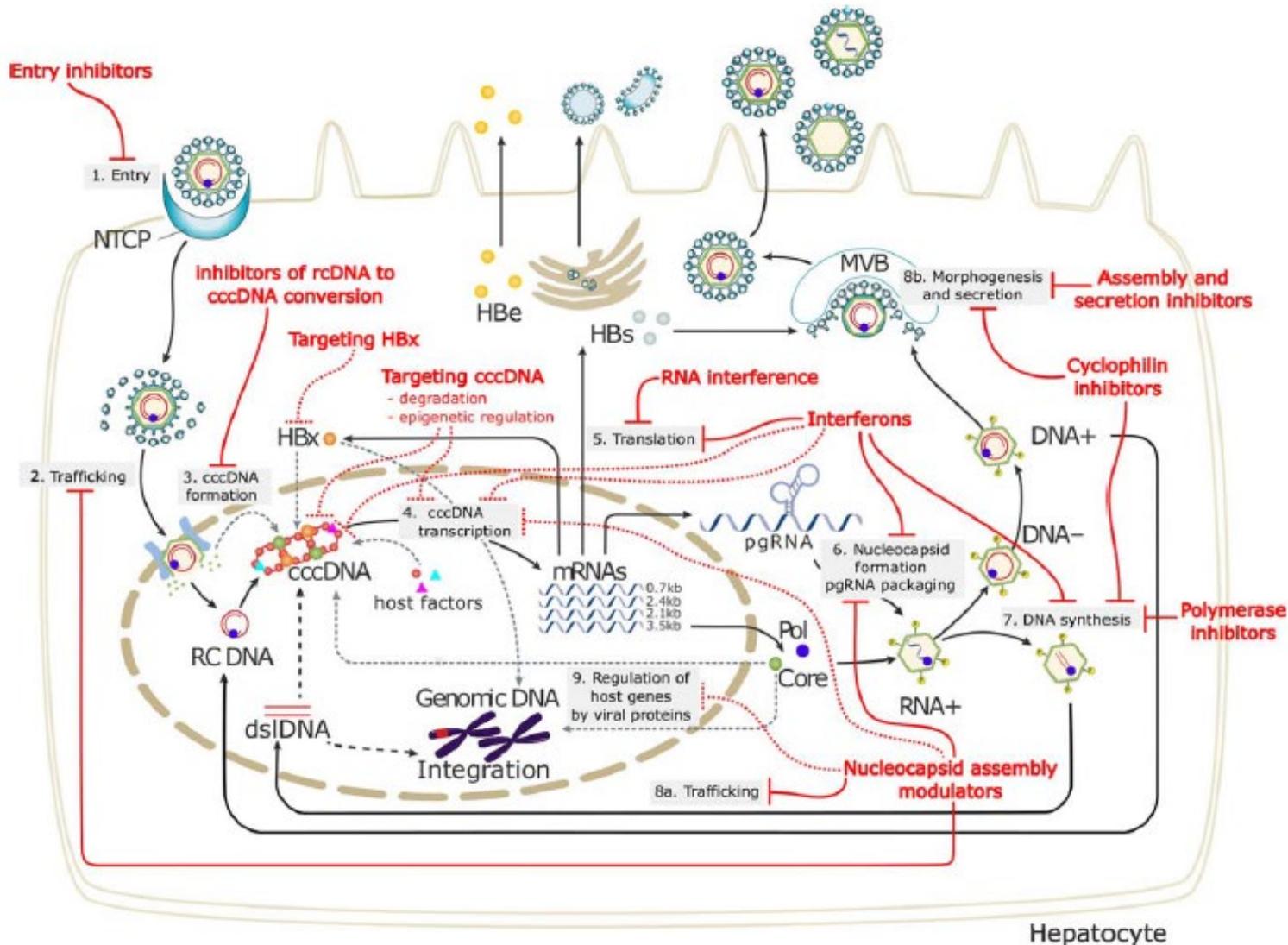
Hepatische Dekompensation:

- Patienten mit Zirrhose 8/184 (4.3%)
- Patienten ohne Zirrhose 11/1368 (0.8%)

Mortalität:

- 7/19 Patienten (36.8%) 6 nach Wiederbeginn Tx
- 4/7 Hepatitis Flare

Hepatitis B - Neue Therapieansätze



Entry Inhibitors:

HBs Antibodies

Irreversible NTCP inhibitors (Myrcludex B)

Targeting cccDNA and HBx

Damage and Destruction

Functional Silencing

RNA interference

Nucleocapsid Assembly modulators

Prematurely initiating capsid assembly

Virion production

Targeting HBsAg

Nucleic acid polymers (NAP)

Lok et al. Hepatology 2017;66:1296-1313

Hepatitis B - RNA Interferenz

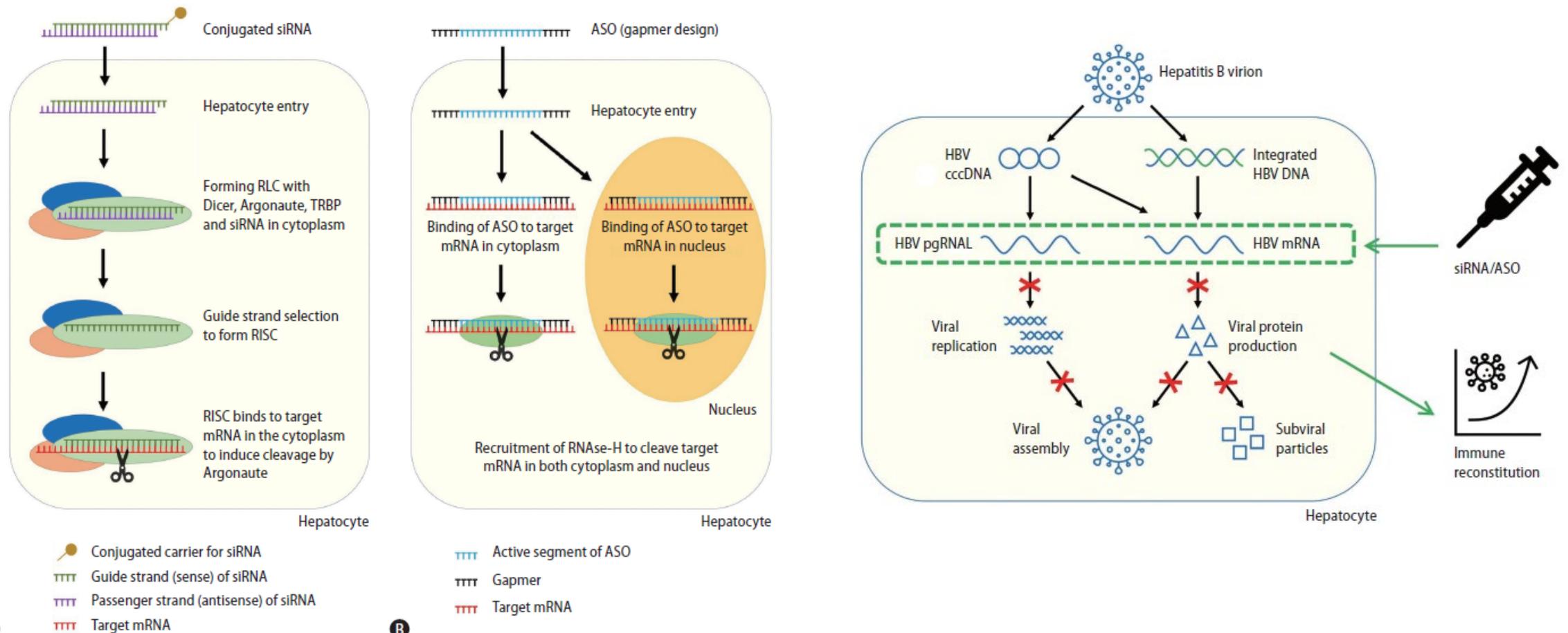
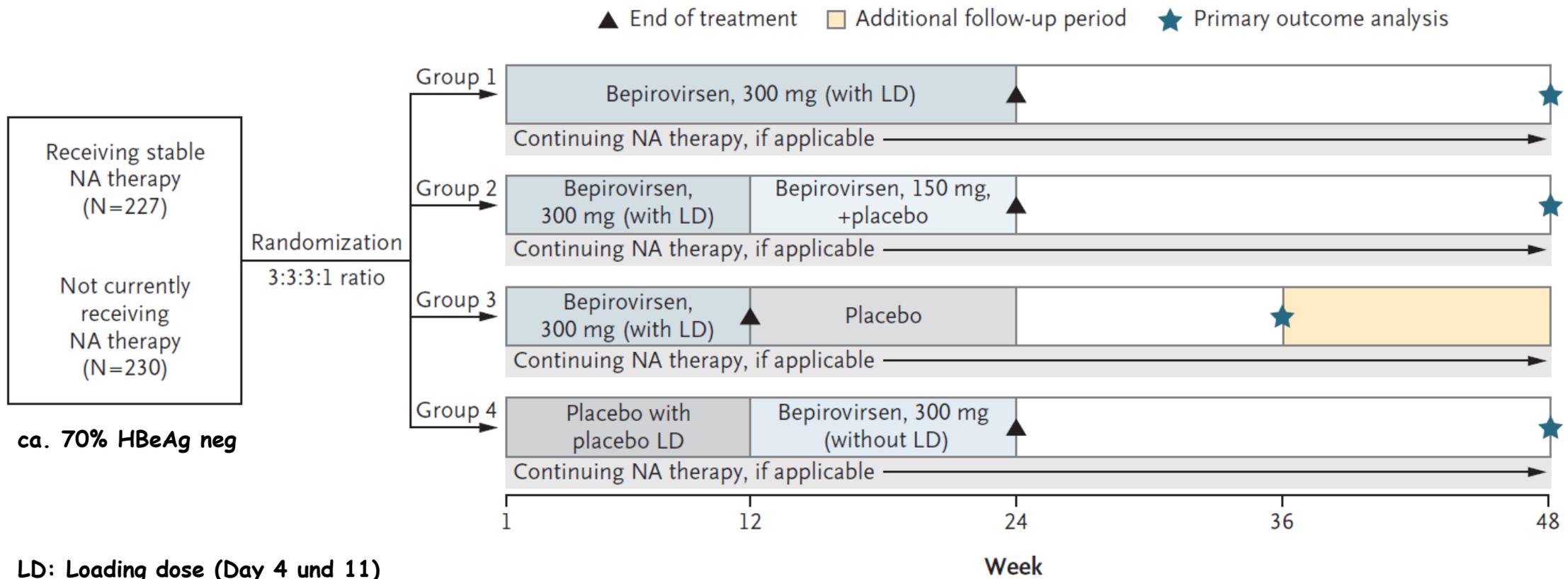


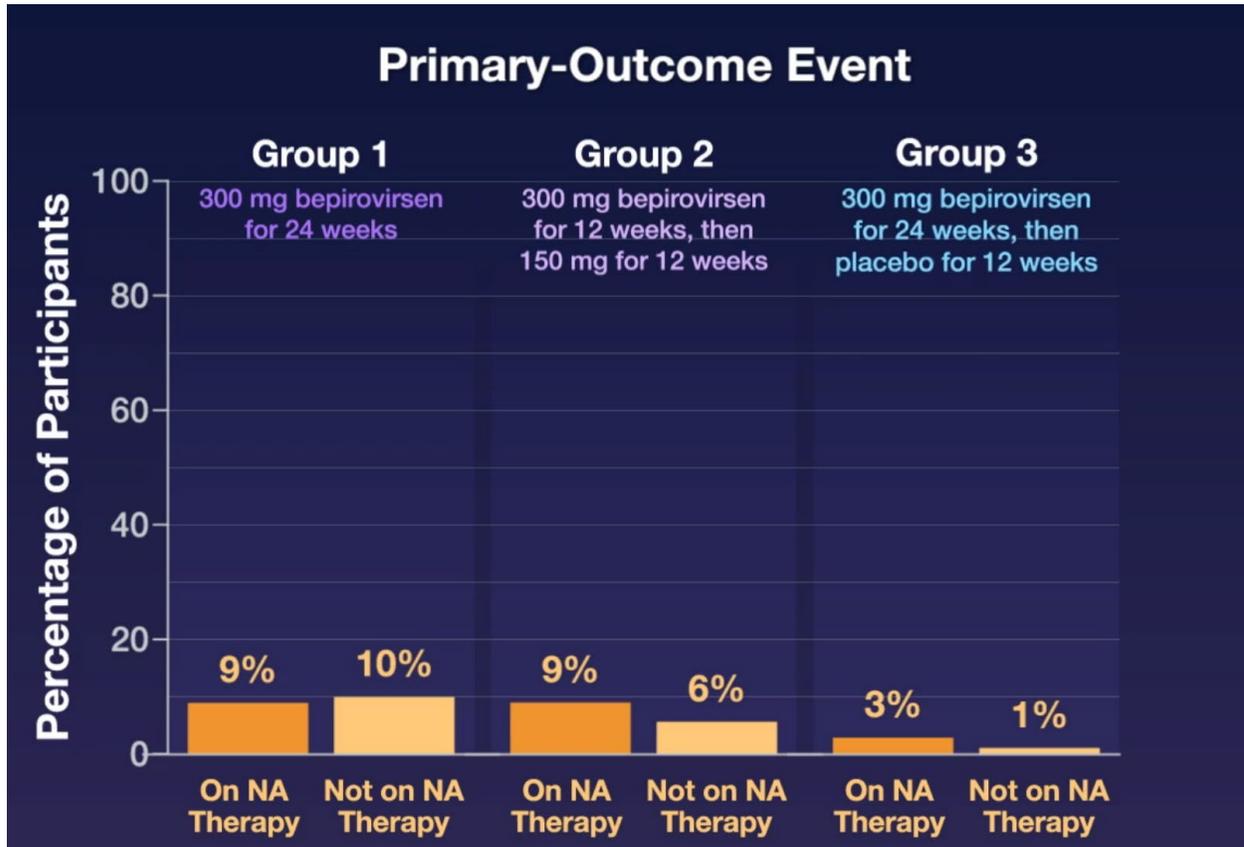
Figure 1. Mechanism of small-interfering RNA (A) and antisense oligonucleotides (B). siRNA, small-interfering RNA; RLC, RNA-induced silencing complex loading complex; TRBP, transactivation response element RNA-binding protein; RISC, RNA-induced silencing complex; mRNA, messenger RNA; ASO, antisense oligonucleotide.

Hepatitis B - Bepirovirsen

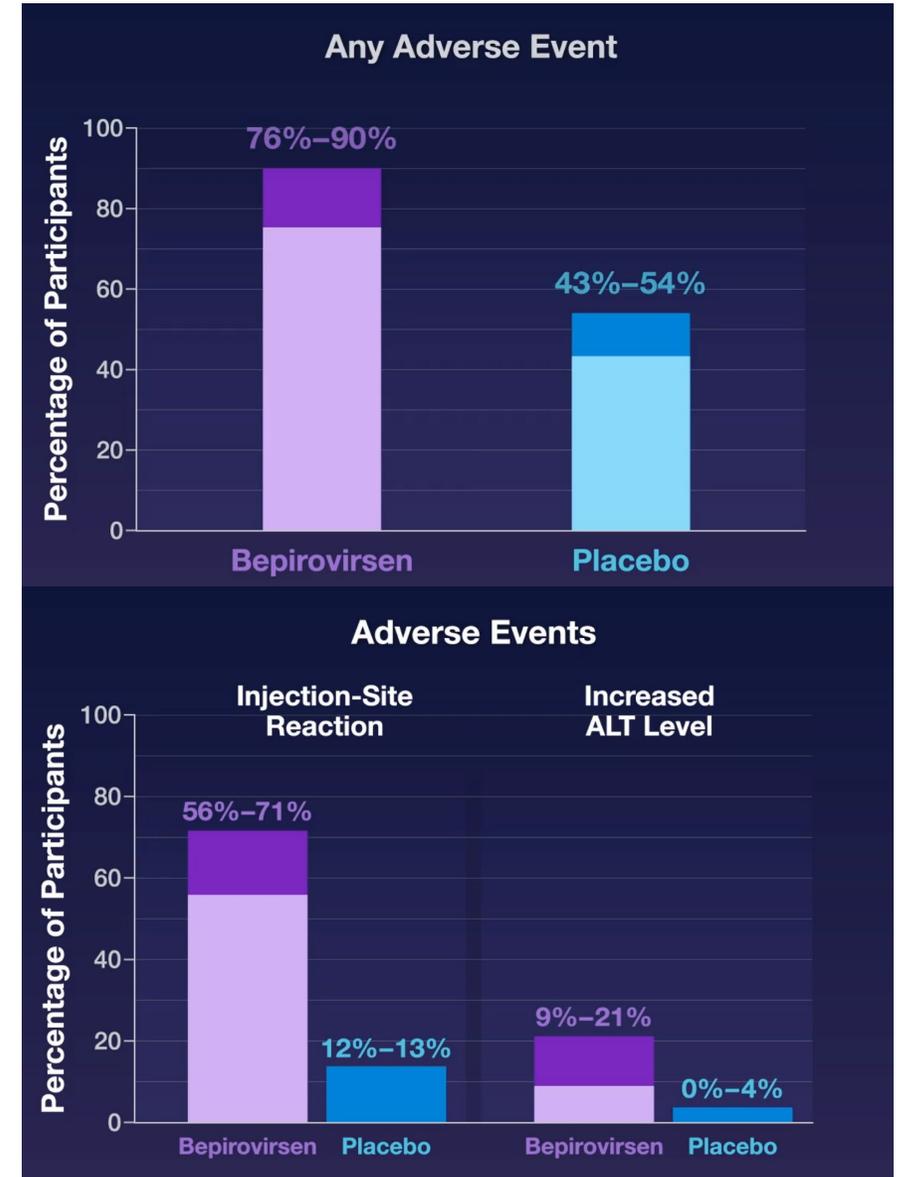
- Bepirovirsen antisense Oligonucleotid gegen alle HBV mRNAs
- 300mg (2 Spritzen à 150mg) Bepirovirsen sc weekly
- Endpunkt: HBsAg neg. und HBV DNS neg. 24 Wochen nach Stop der Therapie



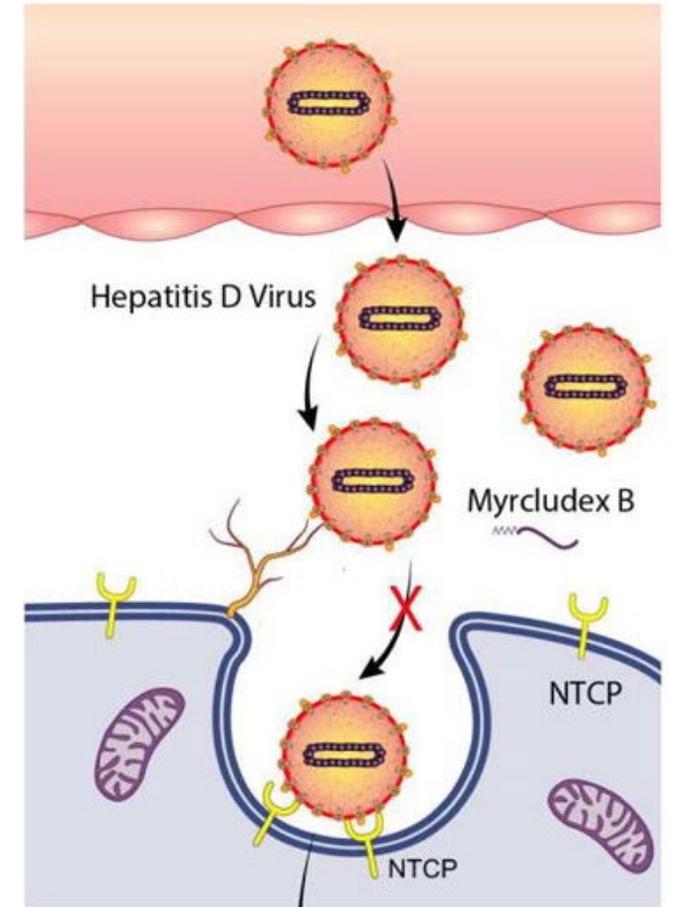
Hepatitis B - Bepirovirsen



Yuen et al Hepatology 2022;76 (S1):A5013
 Yuen et al. New Engl J Med 2022; 387:1957-1968
 Hoonagle New Engl J Med 2022:387:1996-98:

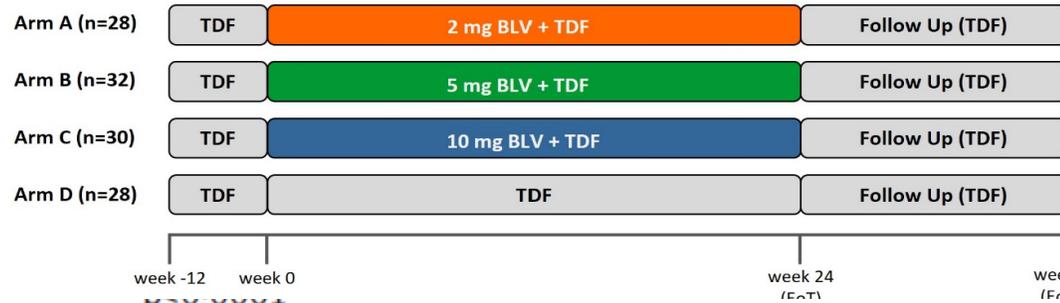


Bulvertide



Urban et al. *Gastroenterol* 2014;147:48-64
Rogomolov et al. *J Hepatol* 2018;65:490-498

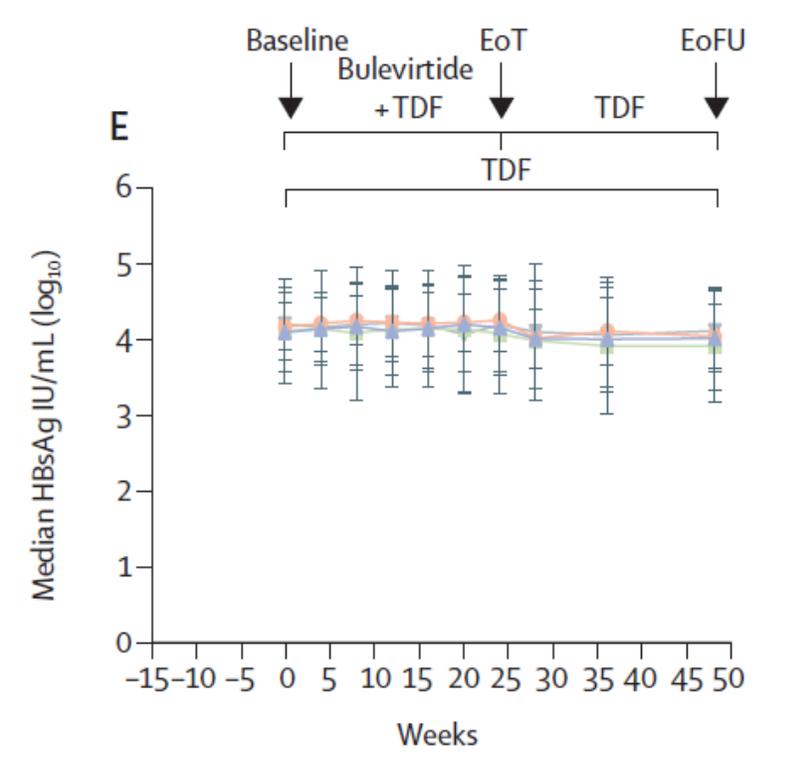
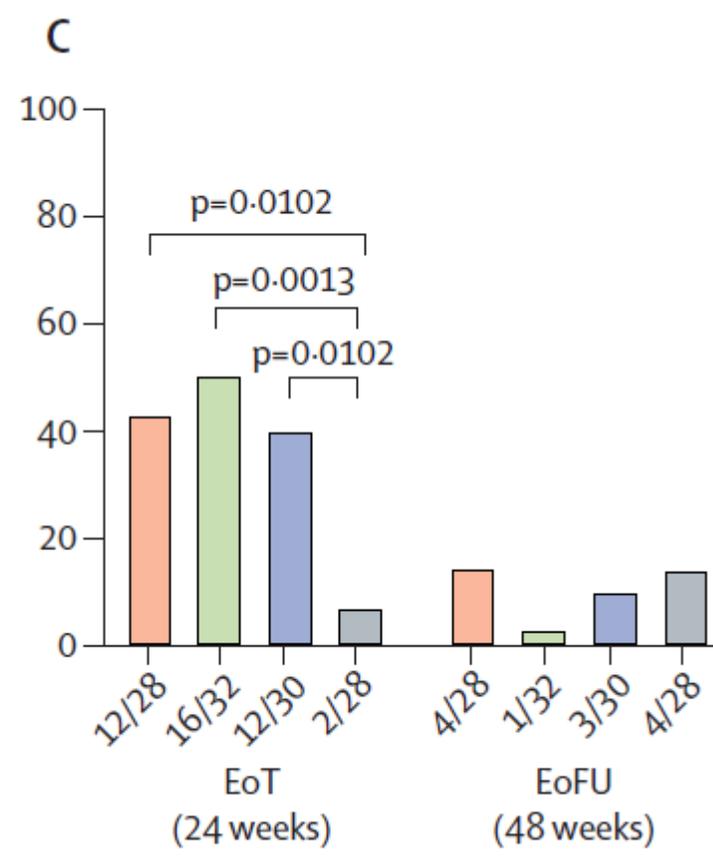
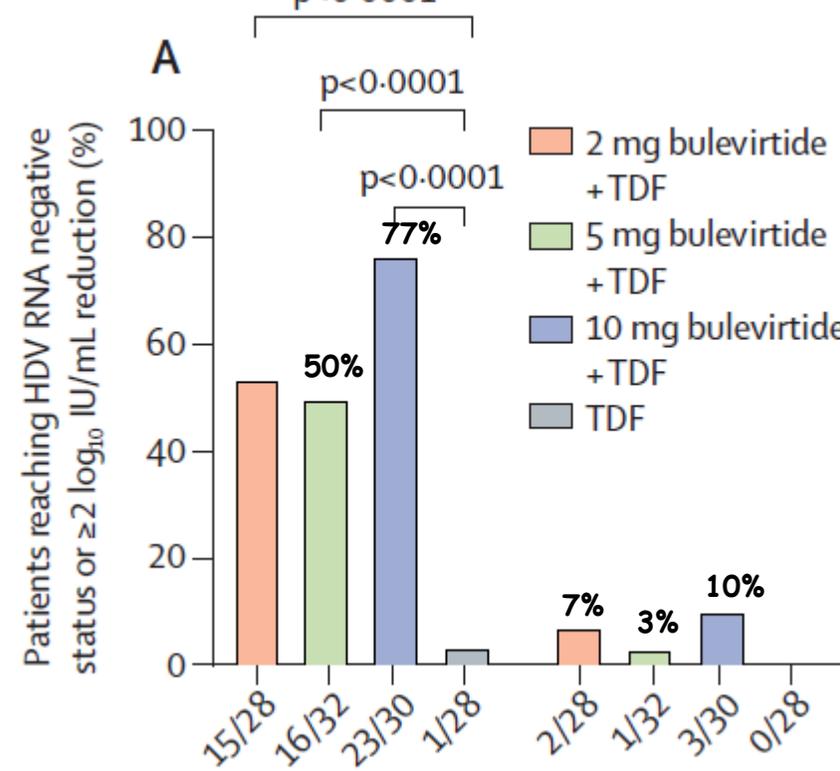
Bulvertide- Sicherheit und Wirksamkeit



Phase 2 Studie

≈ 50% Zirrhose

Primary endpoint: undetectable HDV RNA or > 2 log₁₀ IU/mL decline in HDV RNA at w. 24



Wedemeyer et al. Lancet Infect Dis 2022

Accession Number: 36113537 DOI: 10.1016/s1473-3099(22)00318-8

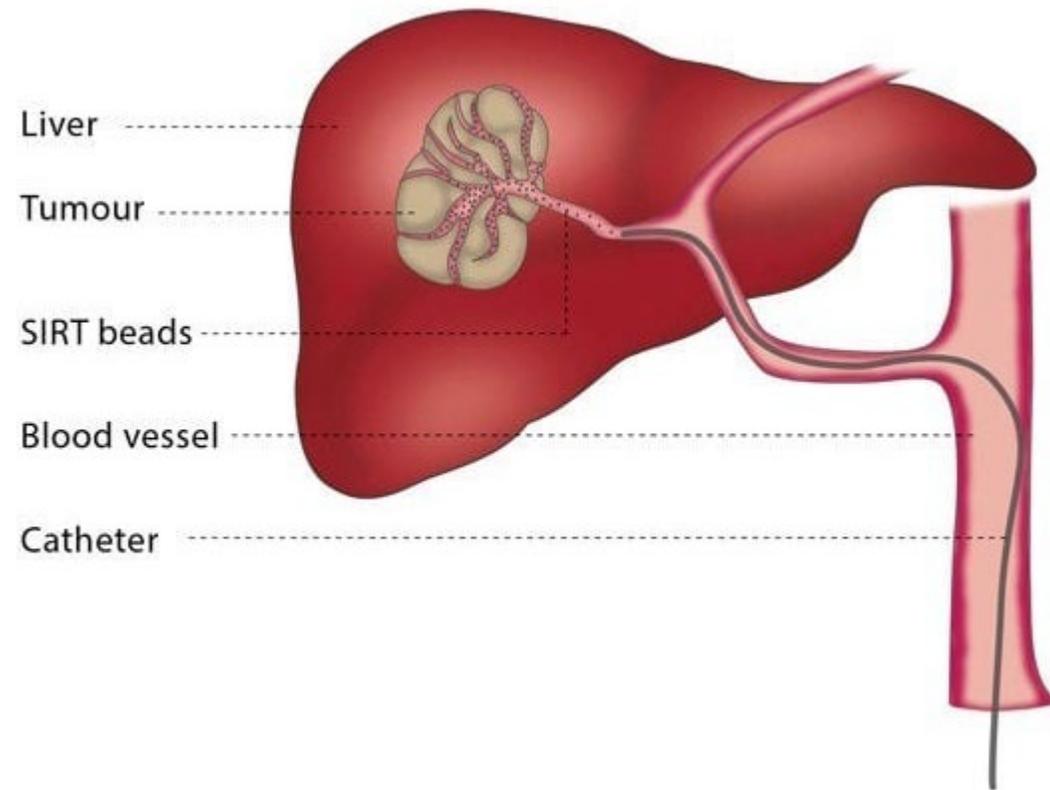
Fazit für Klinik und Praxis

- HBsAg Verlust nach Stop Nuc Therapie 13% nach 4 Jahren
- Herkunft und quantitatives HBsAg bei Therapiestop sind entscheidend:
Kaukasier und HBsAg <1000 IU/ml = 41%
- HBsAg Verlust nach 12-24 Wochen Bepirovirsen antisense
Oligonucleotidtherapie max. 10%
- Bulevertide 2, 5 oder 10mg sc täglich und NUC: Primär Endpunkt bei
Therapieende: 50-77% erreicht, bei Ende Follow-up: 3-10%, braucht
somit whs. Dauertherapie

Highlights 2021: Hepatologie

- (nicht)-alkohol. Lebererkrankungen
- Ultraschall und nicht invasive Fibrosediagnostik
- virale Hepatitiden
- autoimmune Lebererkrankungen
- **Lebertumoren**
- **Zirrhose & portale Hypertonie**
- **Lebertransplantation**
- **hereditäre Lebererkrankungen**
- **SARS CoV-2 und COVID-19**
- **Varia**

Selektive interne Radiotherapie (SIRT)

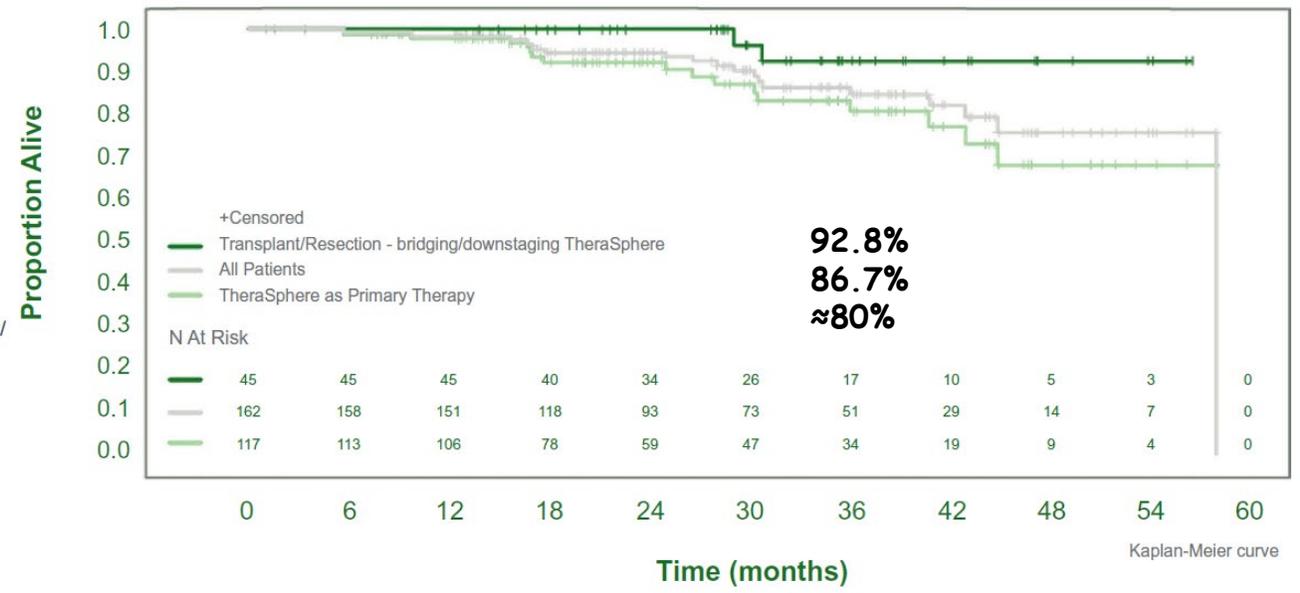
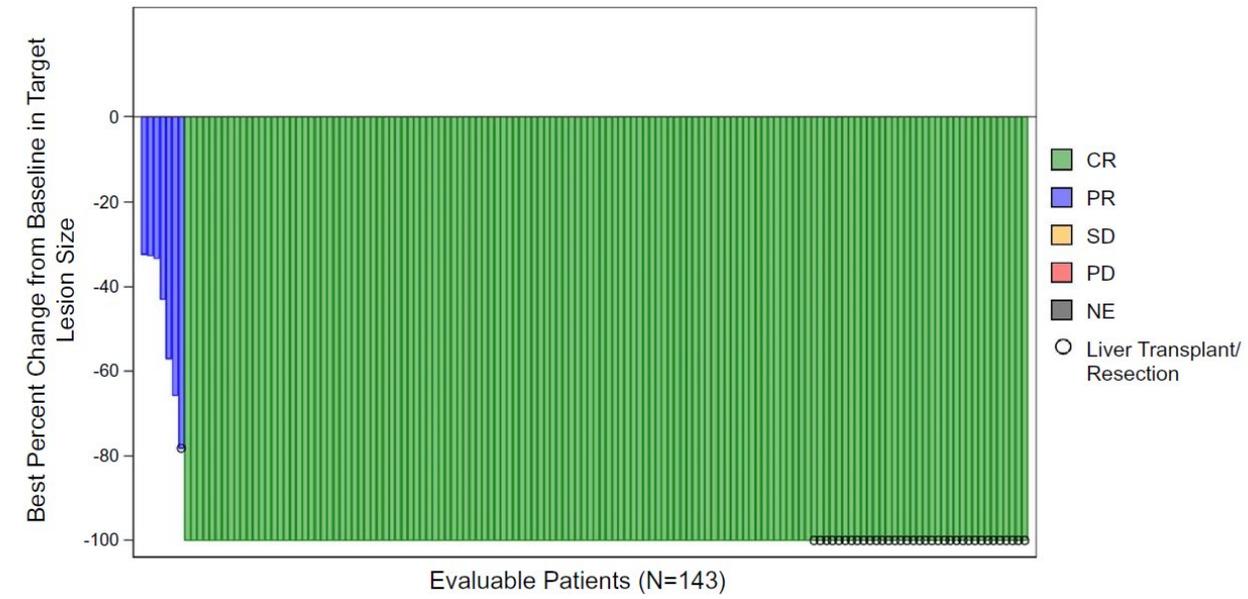


SIRT bei HCC LEGACY Studie

- **Multizentrische (3 Zentren), einarmige retrospective Studie, 162 Patienten**
- **Solitäres HCC (≤ 8 cm), CPS A, Performance Status 0-1**
- **Neoadjuvant vor OLT oder Resektion in 34/162 (21%), respective 11/162 (6.8%)**
- **117 (72.2%) Patienten primäre Therapie**

LEGACY: Local radioEmbolization using Glass Microspheres for the Assessment of Tumor Control with Y-90

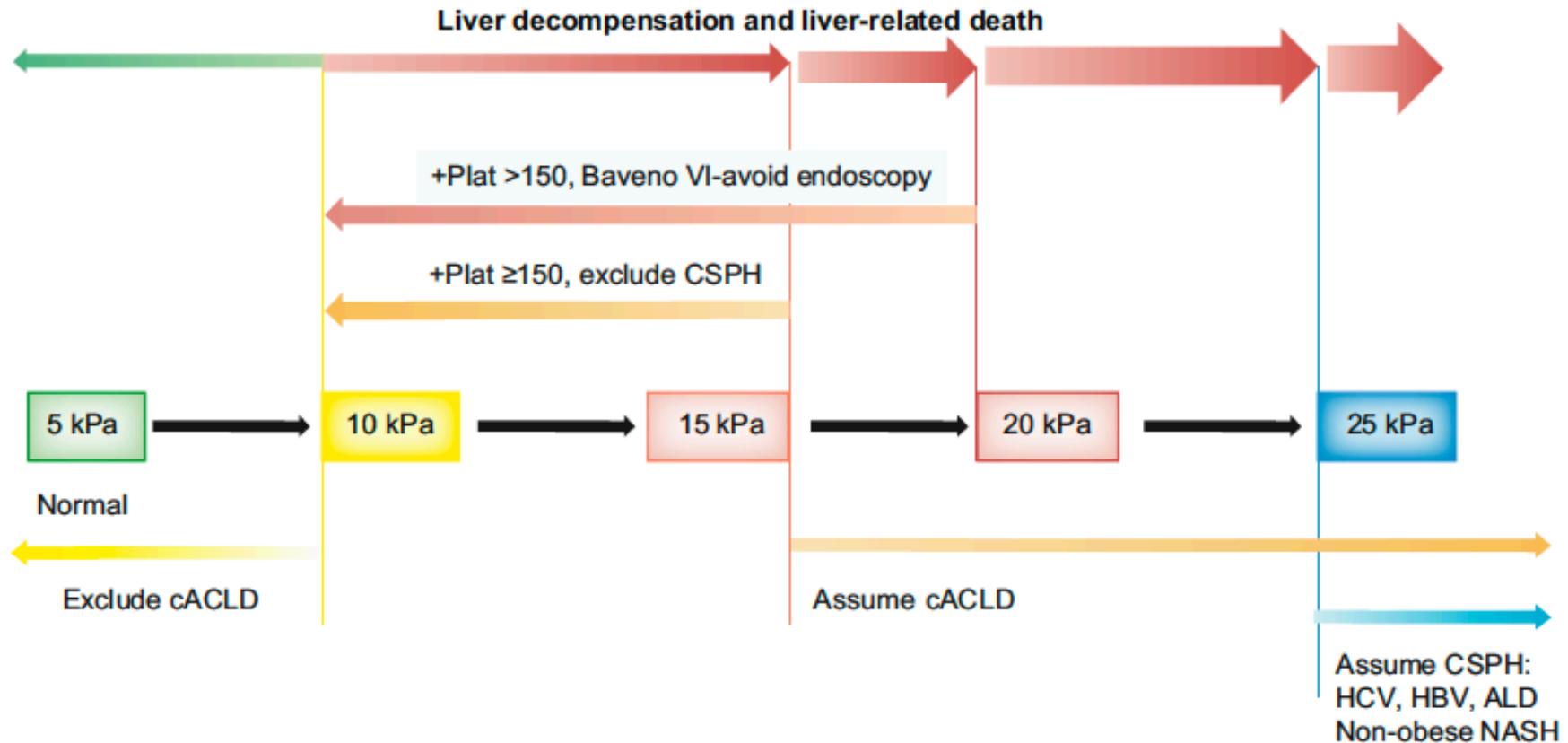
SIRT bei HCC LEGACY Studie



Siehe auch RASER Studie Kim et al. Lancet 2022;74:2342-2352

Salem et al. Hepatology 2021;74:2342-2352

Baveno-VII-Konsensuskonferenz



cACLD: compensated advanced liver disease
CSPH: clinically significant portal hypertension

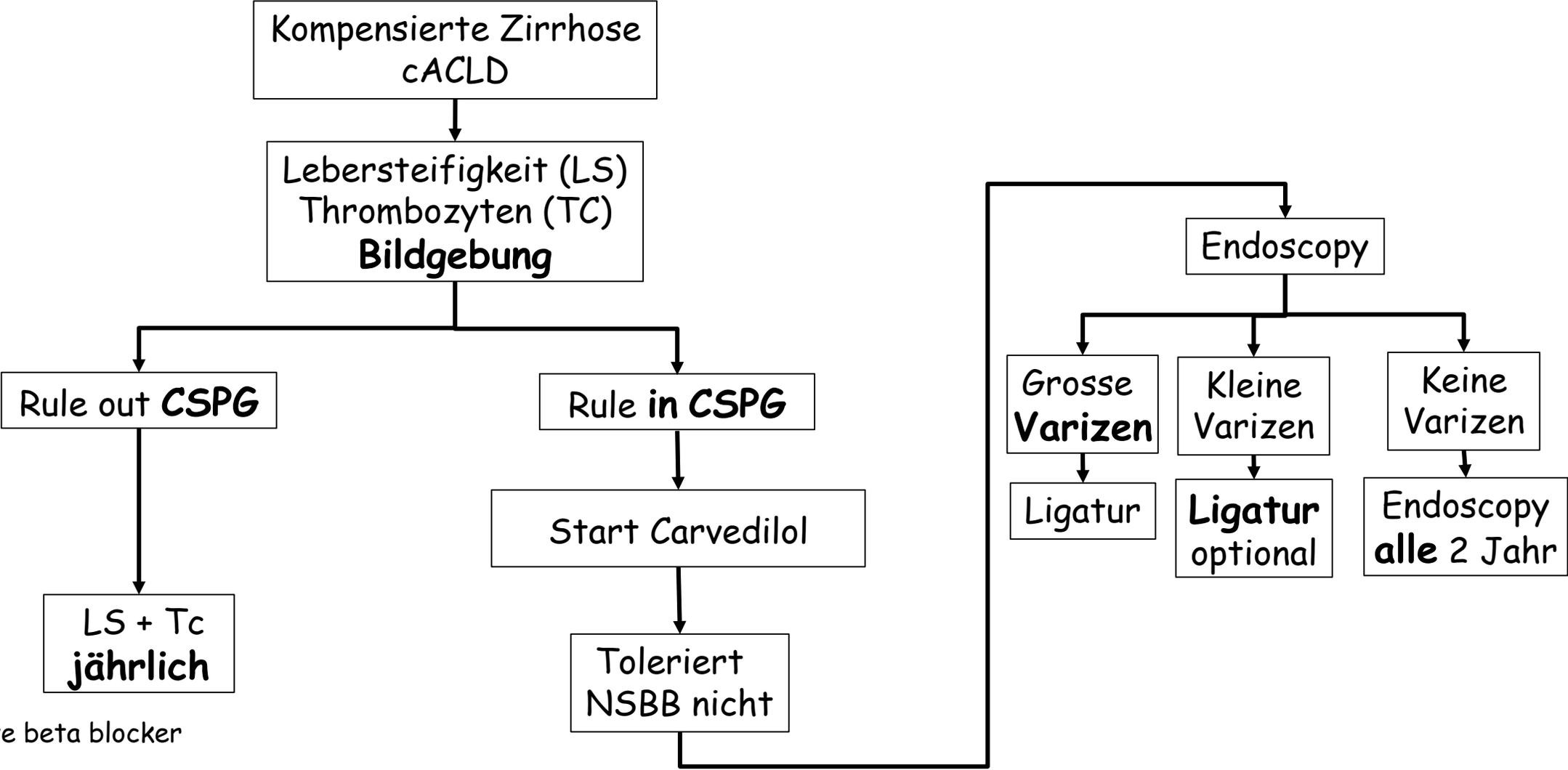
Wie wird eine CSPH bestätigt?

- HVPG \geq 10mmHg
- Nachweis von Umgehungskreisläufen (Bildgebung, Gastroskopie)
- Lebersteifigkeit \geq 25 kPa*
- Lebersteifigkeit 20-25kPa + Thrombozyten $< 150 \times 10^9/l$
- Lebersteifigkeit 15-20kPa + Thrombozyten $< 110 \times 10^9/l$

Ausschluss einer CSPH

- Lebersteifigkeit < 15 kPa + Thrombozyten $> 150 \times 10^9/l$

Verhinderung der Leberdekompensation



NSBB: non selective beta blocker

Prevention der Dekompensation: Blutung, Aszites, HE

Prevention der Blutung

Fazit für Klinik und Praxis

- SIRT gute Option für Patienten mit singulärem HCC bis 8cm
- Lebersteifigkeit $\geq 25\text{kPa}$ entspricht CSPH
- Nachweis von CSPH = Start Beta-Blocker (Carvedilol)
- Cave: Hepatitis nach SARS-CoV2 Impfung. Rolle von Steroiden unklar.
Eher keine Re-Exposition mit gleichem Impfstoff nach Impfung
assoziierter Hepatitis

Highlights 2022: Hepatologie

- ✓ (nicht)-alkohol. Lebererkrankungen
- ✓ Ultraschall und nicht invasive Fibrosediagnostik
- ✓ virale Hepatitiden
- ✓ autoimmune Lebererkrankungen
- ✓ Lebertumoren
- ✓ Zirrhose & portale Hypertonie
- ✓ Lebertransplantation
- ✓ hereditäre Lebererkrankungen
- ✓ SARS CoV-2 und COVID-19
- ✓ Varia