

# Highlights 03: Hepatologie

- ◆ **(nicht)-alkohol. Lebererkrankungen**
- ◆ (virale) Hepatitiden
- ◆ cholestatische Lebererkrankungen
- ◆ hereditäre Lebererkrankungen
- ◆ Lebertumoren
- ◆ Zirrhose & portale Hypertonie
- ◆ Lebertransplantation

# nicht-alkohol. Fettlebererkrankung Prävalenz in der Normalbevölkerung

Ruhl CE and Everhart JE. Gastroenterology 124: 71-79, 2003

ANHES III (USA 1988)

Ausgeschlossen: Alkohol  
erhöhte Transferrin  
Schwangerschaft

zum Vergleich:

**58.3% Steatose (Sono: „bright  
liver“)** [Dionysos Studie]

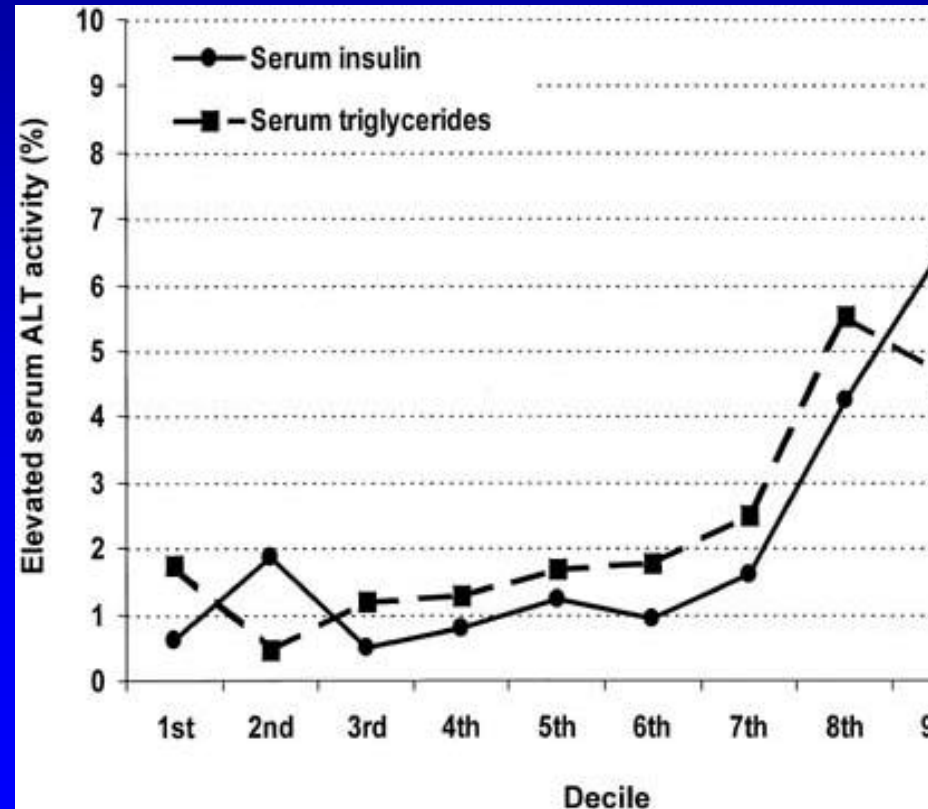
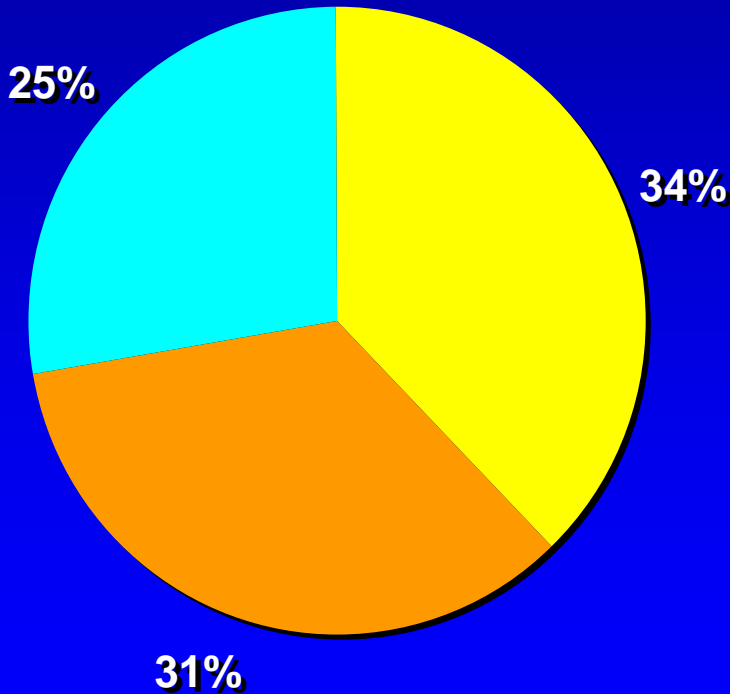
**1.3% chron. Hepatitis C** [CDC]

**2.8% ALT Erhöhung ® ~ nicht-alkohol.  
Fettlebererkrankung**

# nicht-alkohol. Fettlebererkrankung Risikofaktoren

Ruhl CE and Everhart JE. Gastroenterology 124: 71-79, 2003

1-30  
0  
e



# **nicht-alkohol. Fettlebererkrankung Insulinresistenz**

Pagano G et al. Hepatology 35: 367-372, 2002

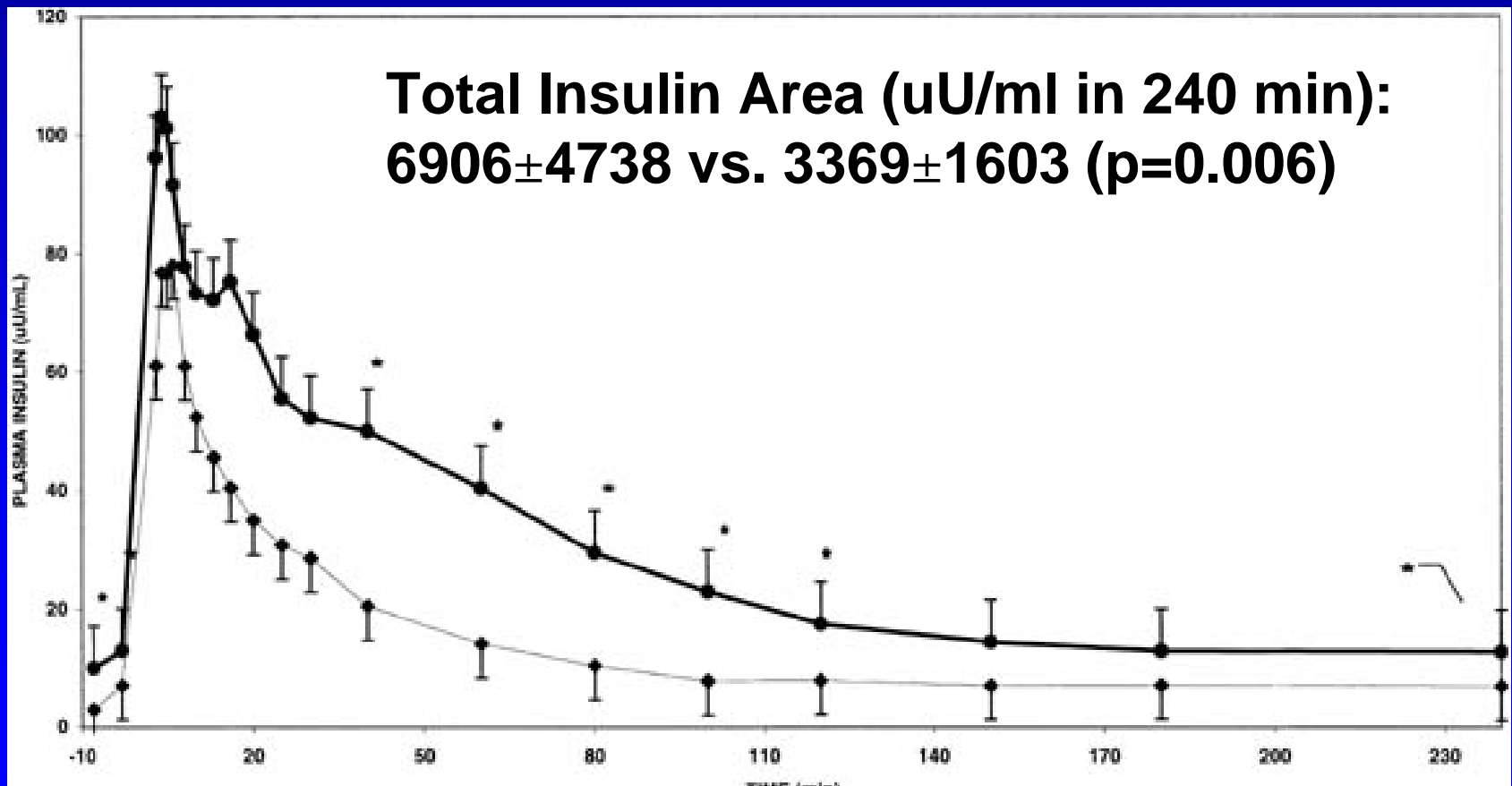
pt. mit NASH (Bx) vs. 19 Kontrollen (vergleichbar bzgl. Alter, Geschlecht,

	<b>NASH</b>	<b>Kontr</b>	<b>p</b>
<b>basal Glucose (mg/dl)</b>	<b>83± 8</b>	<b>84±12</b>	<b>0.94</b>
<b>basal Insulin (uU/ml)</b>	<b>12.6±8.2</b>	<b>6.4±2.6</b>	<b>0.005</b>
<b>hep Insulin Extraction (%)</b>	<b>69.8±16.1</b>	<b>70.2±18.3</b>	<b>n.s.</b>

# nicht-alkohol. Fettlebererkrankung Insulinresistenz

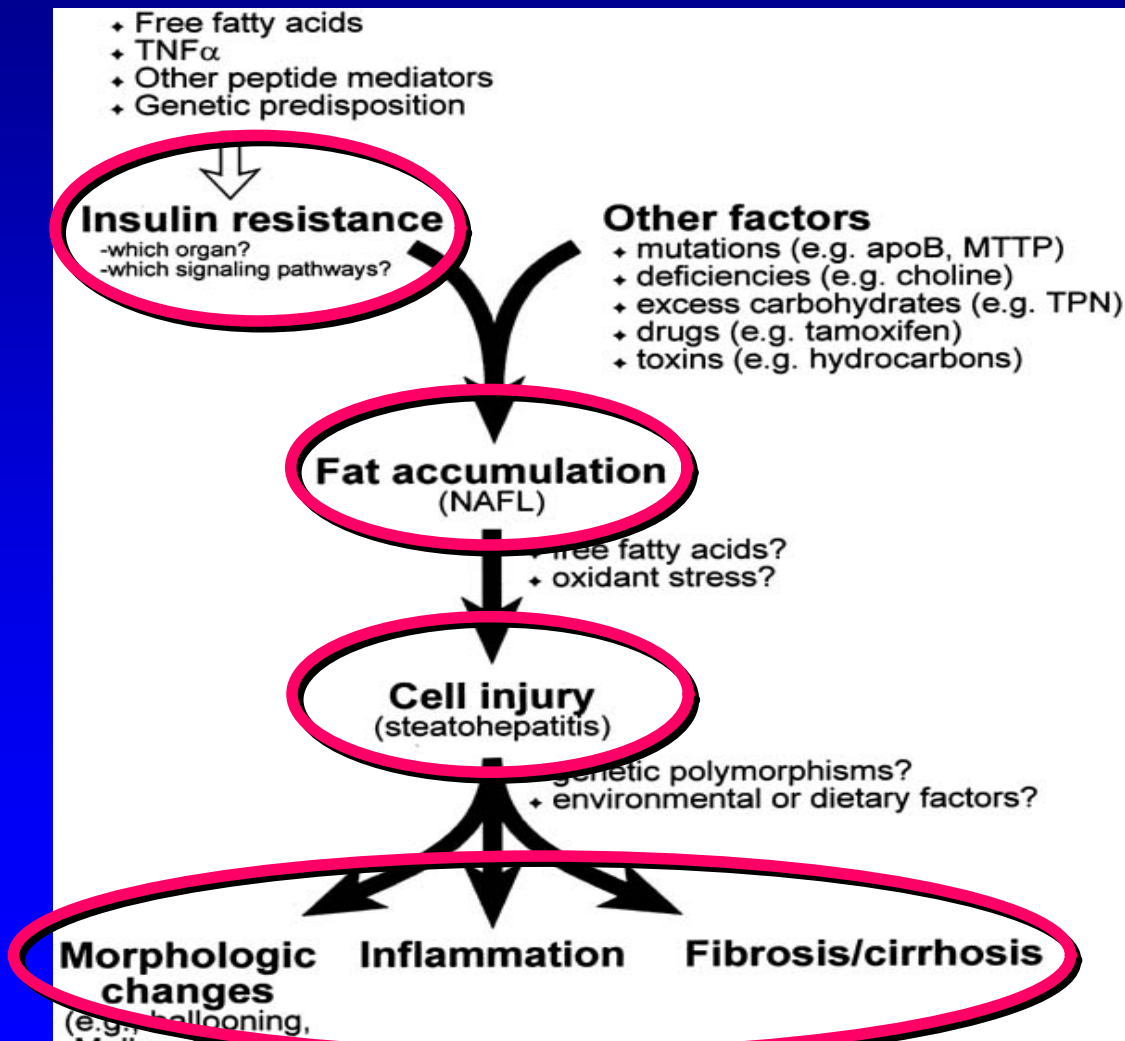
Pagano G et al. Hepatology 35: 367-372, 2002

**i.v. Glukose Toleranztest (0.3 mg/kg i.v.)**



# Alcohol. Fettlebererkrankungen Pathophysiologie

Neuschwander-Tetri B and Caldwell SH. Hepatology 37: 1202-1219, 2003



# Nicht-alkohol. Fettleber-Zirrhose: Outcome

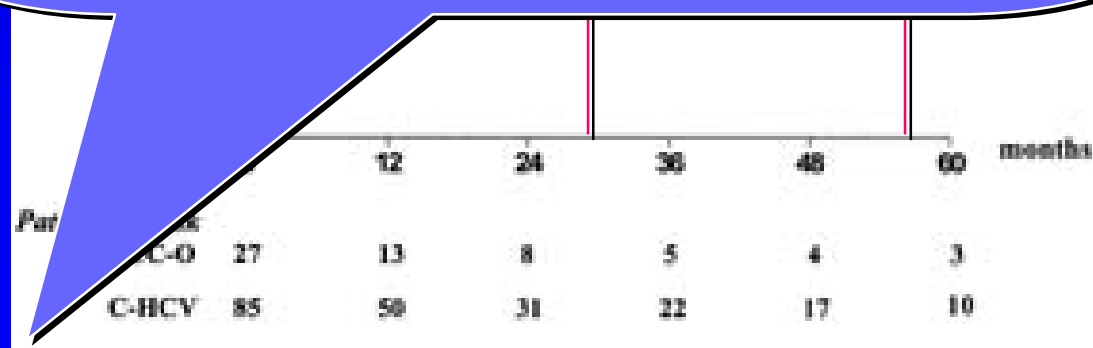
Ratziu V et al. Hepatology 35: 1485-1493, 2002

Asymptotische Zirrhose und BMI > 25kg/m<sup>2</sup> zum Zeitpunkt der Diagnose und  
minimal 10 Jahre vorher (n = 27)

## HCC Inzidenz

matched HCV 21%

Krypto 30% (p=n.s.)

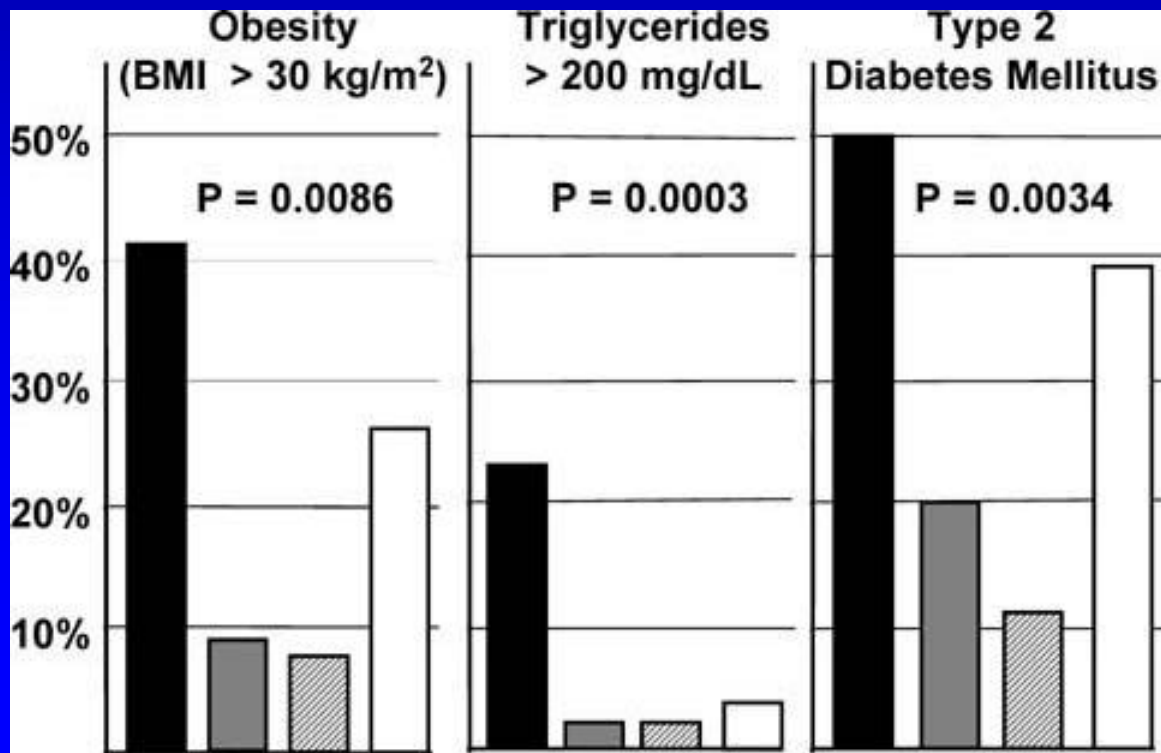


# Kryptogene Zirrhosen: nicht-alkoholische Fettleber-Zirrhosen ® HCC

Buganesi E et al. Gastroenterology 123: 134-140, 2003

Retrospective Case Control study, 23 Patienten mit HCC auf dem Boden einer kryptogenen Zirrhose vs. 115 Patienten mit HCC auf dem Boden einer postviralen/alkoholischen Zirrhose

Krypto  
HCV  
HBV  
Alkohol





# nicht-alkohol. Fettlebererkrankung Therapie

Neuschwander-Tetri BA et al. Hepatology 36: 379A, 2002 [Abstract]

at mit NASH (Bx), offen, unkontrolliert, Rosiglitazon 2x4 mg tgl. p.o. währ  
48 Wochen

	QUICKI	LSR	ALT	Entzündung	Fibrose
oche 0	0.29	0.63	84	1.4	2.0
oche 48	0.32	0.84	42	0.9	1.5
	0.02	0.27	75	0.5	0.9
	0.03	0.18	25	0.8	1.2
	<0.001	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

# FAZIT:

Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)  
hepatischer Ausdruck einer Insulinresistenz

→ **Longitudinale Kohorten-Studien!**

→ **Kontrollierte Therapie-Studien!**

Ändert Therapie der Insulin-Resistenz Outcome?

# Highlights 03: Hepatologie

- ◆ (nicht)-alkohol. Lebererkrankungen
- ◆ **(virale) Hepatitiden**
- ◆ cholestatische Lebererkrankungen
- ◆ hereditäre Lebererkrankungen
- ◆ Lebertumoren
- ◆ Zirrhose & portale Hypertonie
- ◆ Lebertransplantation

# Chron. Hepatitis C: Lebensqualität und Hirnfunktion beeinträchtigt?

Kramer L et al. J Hepatol 37: 349-354, 2002

unbehandelte Patienten mit chron. HCV Infekt (rund 1/3 mit fortgeschrittener Fibrose/Zirrhose); 100 geschlechts- und alters-vergleichbare Gesunde; SF-36, Fatigue Impact Scale, P-300 auditiv-evozierte Potentiale

	P300 normal (N=83)	P300 abnormal (N=17)	P-val
fibrosis (%)	22	35	NS
highly active hepatitis	4	0	NS
genotype 1 (%)	74	77	NS
genotype 3 (%)	23	15	NS
mean age (years)	51	43	0,01
past injection drugs (%)	27	15	NS

# Chron. Hepatitis C: Lebensqualität und Hirnfunktion

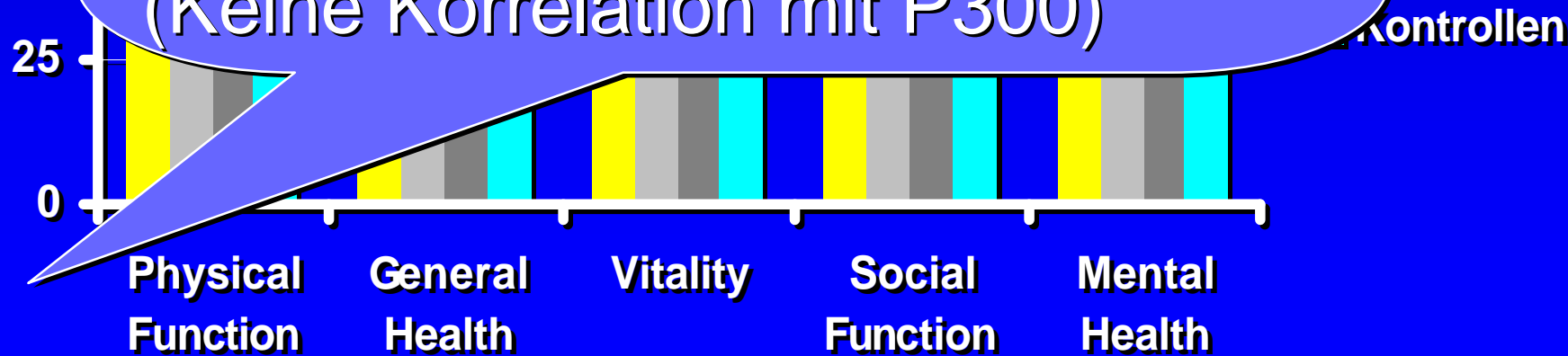
Kramer L et al. J Hepatol 37: 349-354, 2002

## Fatigue Impact Scale

**Kontrollen: 23 (0-61)**

**Alle HCV: 48 (1-124),  $p < 0.001$**

(Keine Korrelation mit P300)



# Chron. Hepatitis C: Tripletherapie?

(Mangia A et al, personal communication, 2002)

## Reanalyse der individuellen Patientendaten aus 6 Studien (n=972)

### Sustained Virologic Response (%)

	IFN	IFN/AMA	
<b>Genotype 1</b>	<b>8.6</b>	<b>14.8</b>	<b>p=0.025</b>
<b>Genotype 2/3</b>	<b>27.7</b>	<b>33.1</b>	<b>p=ns</b>

<b>Genotyp 1</b>			<b>n.s.</b>
<b>Genotyp non-1</b>	<b>66.2</b>	<b>74.3</b>	<b>n.s.</b>

# Chron. Hepatitis C: EG-IFN/Riba bei HIV/HCV Ko-Infe

**Adverse Events (®) Therapie-Stop: 15%**

<b>Pankreatitis</b>	<b>n=5</b>	<b>(alle ddl)</b>
<b>Laktatämie</b>	<b>n=2</b>	<b>(beide ddl + (Stavudine))</b>

## **Sustained Virologic Response (%)**

<b>Intention-to-Treat</b>	<b>27.9</b>
<b>Per-Protocol</b>	<b>35.2</b>

# Chron. Hepatitis C: Protease Inhibitoren?

→ SCH6 hemmt *in vitro* potent HCV  
NS3-serine protease (Abid K et al., EASL 2003)

→ NM107, ein Ribonukleosid  
Analogon, senkt im Tiermodell  
(Schimpanse) HCV-1 Virämie

(Standring DN et al., EASL 2003)

<b>Placebo</b>	<b>0/6 Pat</b>
<b>2 x 25mg</b>	<b>7/8 Pat</b>
<b>2 x 200mg</b>	<b>8/8 Pat</b>
<b>2 x 500mg</b>	<b>8/8 Pat</b>



## **FAZIT:**

- Pathomechanismus der „HCV-Enzephalopathie“?**
- Tripelkombi bei Genotyp 1?**
- Halten Protease-Inhibitoren ihr Versprechen? Resistenz?**

# Chron. Hepatitis B: Adefovir, ein neues Nukleosidanalogen

Marcellin P et al. New Engl J Med 348: 808-816, 2003

Hepatitis B (HBeAg pos.)

## Sicherheit/Tolerabilität:

Adefovir 10mg ~ Placebo

CAVE: Nierenfunktion!

Keine Resistenzen beobachtet

Ähnliche Resultate bei

HBeAg neg. chron. Hepatitis B

(Hadziyannis SJ et al. New Engl J Med 348: 800-807, 2003)

Wochen

Abfall der Entzündung

verbessert (% Pat)

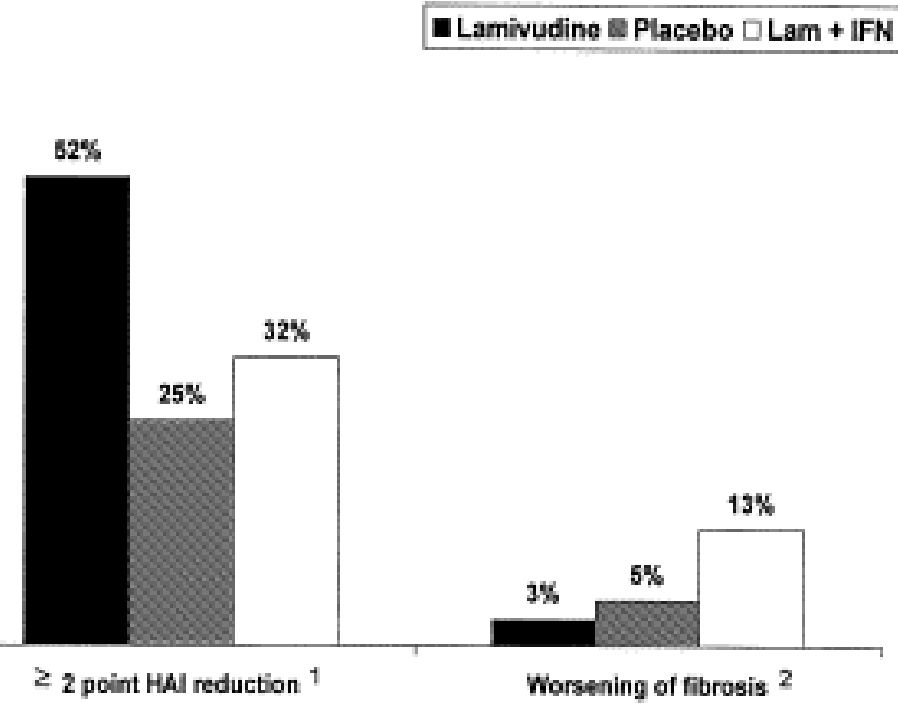
Adefovir	
10 mg	30 mg

53	59
----	----

# Chron. Hepatitis B: Interferon und Lamivudine in IFN-Nonresponders

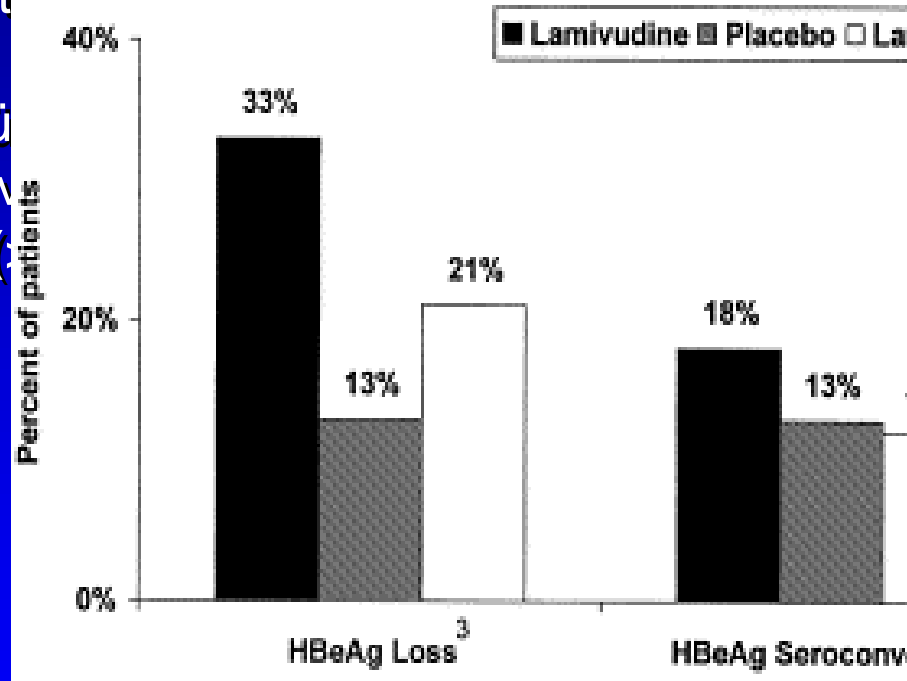
Schiff ER et al. J Hepatol 38: 818-826, 2003

Phase III, 238 IFN-Non-Responder mit chron. Hepatitis B (HBeAg pos.)



<sup>1</sup> p = 0.002 (Placebo vs. Lamivudine)

<sup>2</sup> p = NS



<sup>3</sup> p = 0.013 (Placebo vs. Lamivudine)

<sup>4</sup> p = NS

# Chron. Hepatitis B: Peg-Interferon

Cooksley WGF et al., EASL 2003

Phase II, 191 Patienten mit chron. Hepatitis B (HBeAg pos.)

Offen, randomisiert, kontrolliert

IFN alfa-2a (3x4.5 Mio E sc pro Woche) vs. PEG-IFN alfa-2a 90 vs. 180 vs. 270 µg sc pro Woche für 24 Wochen; F/u 24 Wochen

Endpunkte: HBeAg loss, HBV DNA <500'000 Kopien/ml, ALT Normalisierung, Kombination

<b>HBV Genotyp C (% Patienten)</b>	<b>IFN n=32</b>	<b>Peg-IFN n=94</b>
<b>HBeAg loss</b>	<b>21.9</b>	<b>26.6</b>
<b>HBV-DNA &lt;5x10<sup>5</sup> Kopien/ml</b>	<b>21.9</b>	<b>30.9</b>
<b>Normale ALT</b>	<b>18.8</b>	<b>31.9</b>
<b>Kombination</b>	<b>6.3</b>	<b>21.3</b>

# FAZIT:

Adefovir supprimiert HBV-Replikation, wird gut  
ertragen (CAVE Nierenfunktionsstörung) und  
selten als

→ **Optimale Dosis von  
PEG-IFN?**

→ **wann Nukleosidanaloga?**

→ **Kombination(en)?**

# Highlights 03: Hepatologie

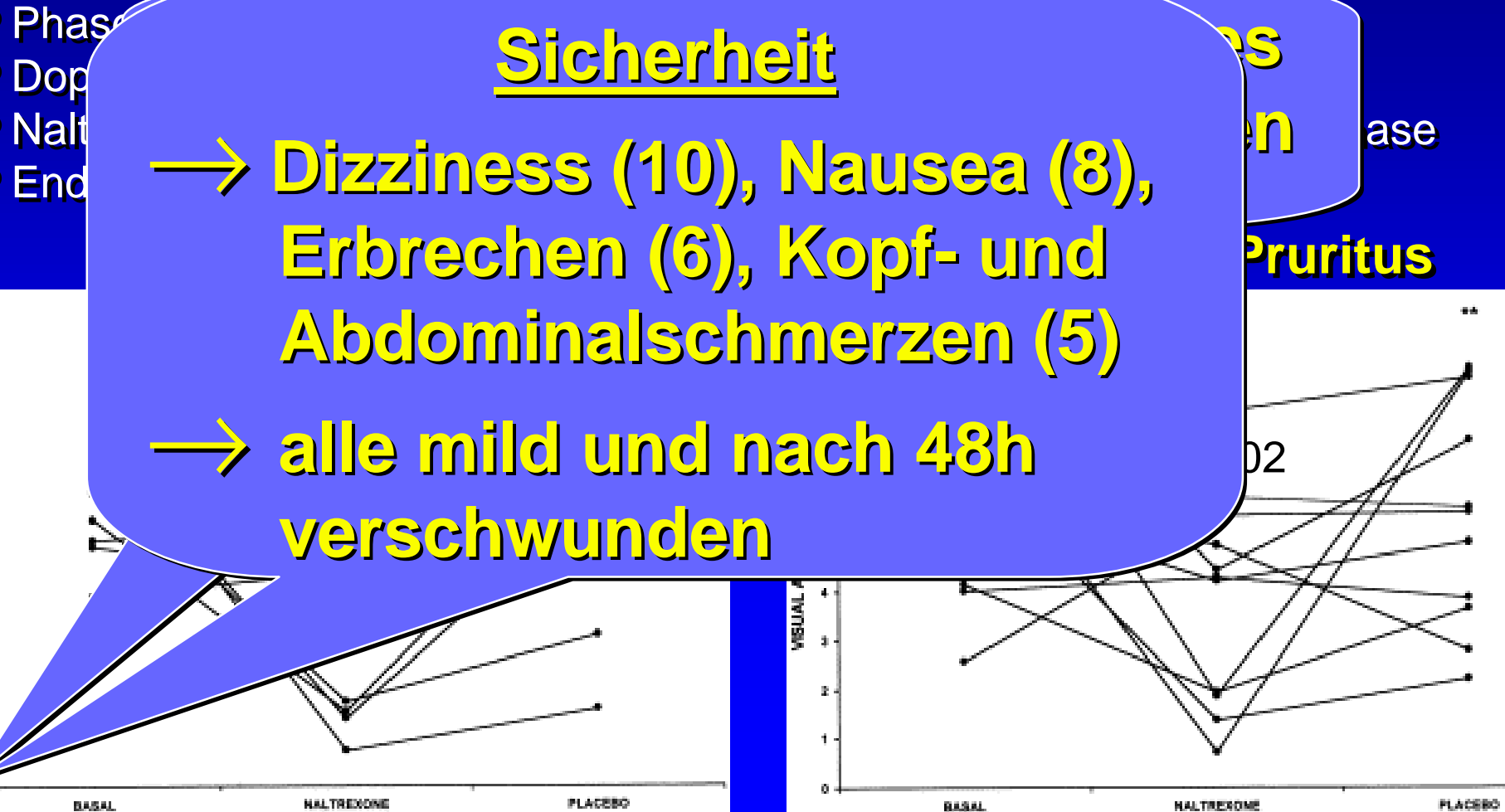
- ◆ (nicht)-alkohol. Lebererkrankungen
- ◆ (virale) Hepatitiden
- ◆ **cholostatische Lebererkrankungen**
- ◆ hereditäre Lebererkrankungen
- ◆ Lebertumoren
- ◆ Zirrhose & portale Hypertonie
- ◆ Lebertransplantation

# Therapie des cholostat. Pruritus: Opiatantagonist Naltrexon effektiv

Terg R et al. J. Hepatol 37: 717-722, 2002

## Sicherheit

- Dizziness (10), Nausea (8), Erbrechen (6), Kopf- und Abdominalschmerzen (5)
- alle mild und nach 48h verschwunden



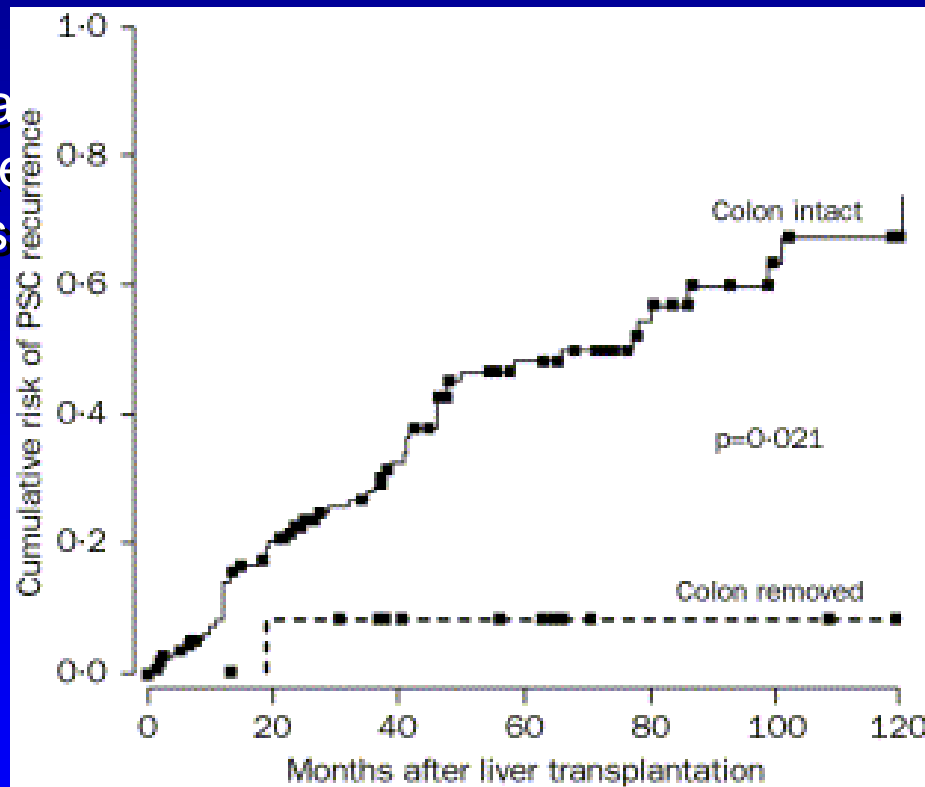
# PSC-Rezidiv nach Lebertransplantation: schützt Kolektomie?

Vera A et al. Lancet 360: 1943-1944, 2002

152 Patienten mit  
Retrospektive Ana  
Endpunkt: PSC-Re  
indiziert; Auschluss

5/00

RCP, PTC wenn  
strukturen)



Number at risk

Colon intact

133 81 55 33 18 9 4

Colon removed

17 11 7 5 1 1 0

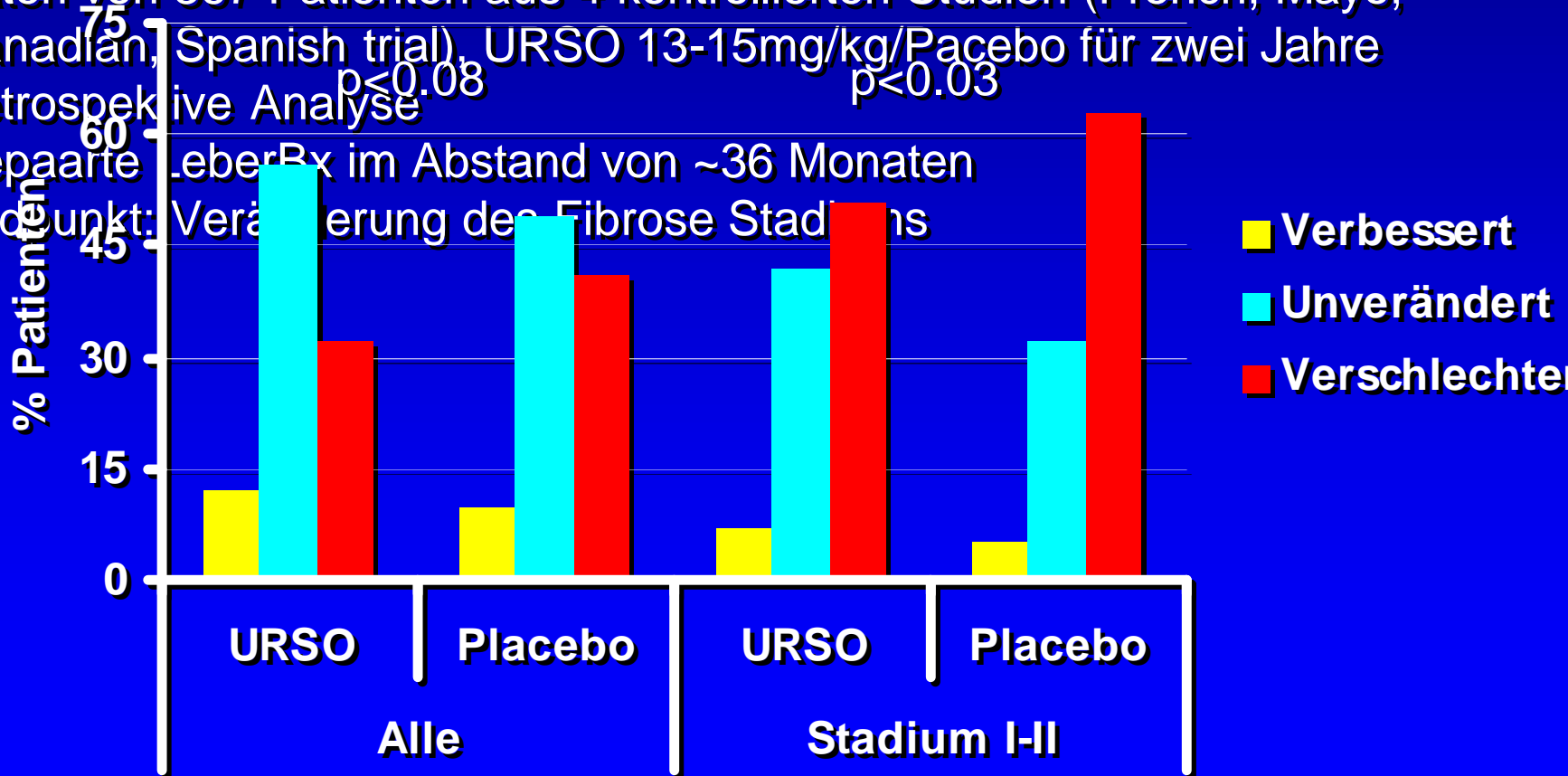


# BZ: URSO verzögert histologische Progression

Poupon RE et al. J Hepatol 39, 2003, in press

Daten von 367 Patienten aus 4 kontrollierten Studien (French, Mayo, Canadian, Spanish trial), URSO 13-15mg/kg/Placebo für zwei Jahre  
Retrospektive Analyse

Gepaarte LeberBx im Abstand von ~36 Monaten  
Endpunkt: Veränderung der Fibrose Stadien



# FAZIT:

- Hepatischer Pruritus:  
Primär Naltrexon?
- Kolektomie und PSC in  
anderen Serien?
- PBZ: früh URSO

PBZ, v.a.

# Highlights 03: Hepatologie

- ◆ (nicht)-alkohol. Lebererkrankungen
- ◆ (virale) Hepatitiden
- ◆ cholestatische Lebererkrankungen
- ◆ **hereditäre Lebererkrankungen**
- ◆ Lebertumoren
- ◆ Zirrhose & portale Hypertonie
- ◆ Lebertransplantation

# Hereditäre Hämochromatose: Prädiktoren für Zirrhose

Morrison ED et al. Ann Int Med 138: 627-633, 2003

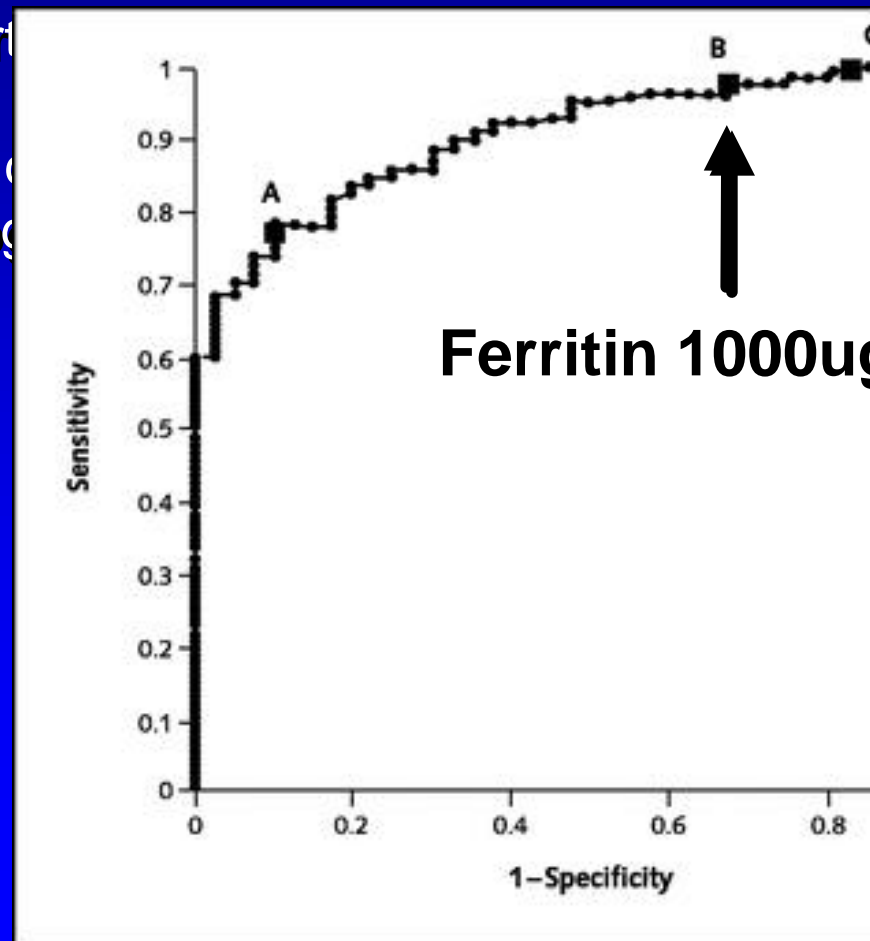
Adjusted Probability of the Absence of Bridging Fibrosis or Cirrhosis in a Reference Group with the Hemochromatosis Phenotype

Characteristic	Adjusted Probability (95% CI), %*	P Value
Age	28.0 (14.3–47.3)	0.2
Aspartate aminotransferase level	51.4 (24.2–77.6)	
Alanine aminotransferase level	28.0 (14.3–47.3)	0.001
Gamma-glutamyl transaminase level	70.7 (53.1–83.7)	
Serum ferritin level		
< 100 µg/L	28.0 (14.3–47.3)	0.001
≥ 100 µg/L	92.6 (59.7–99.1)	

\*Adjusted probabilities are derived from a logistic regression model with age, aspartate aminotransferase levels, and serum ferritin level as predictors of the absence of bridging fibrosis or cirrhosis.

†Values in the reference group were older than age 40 years and had abnormal aspartate aminotransferase levels and abnormal serum ferritin levels.

‡Liver enzyme levels were considered normal if both aspartate and alanine aminotransferase levels were less than 75 U/L.



# FAZIT:

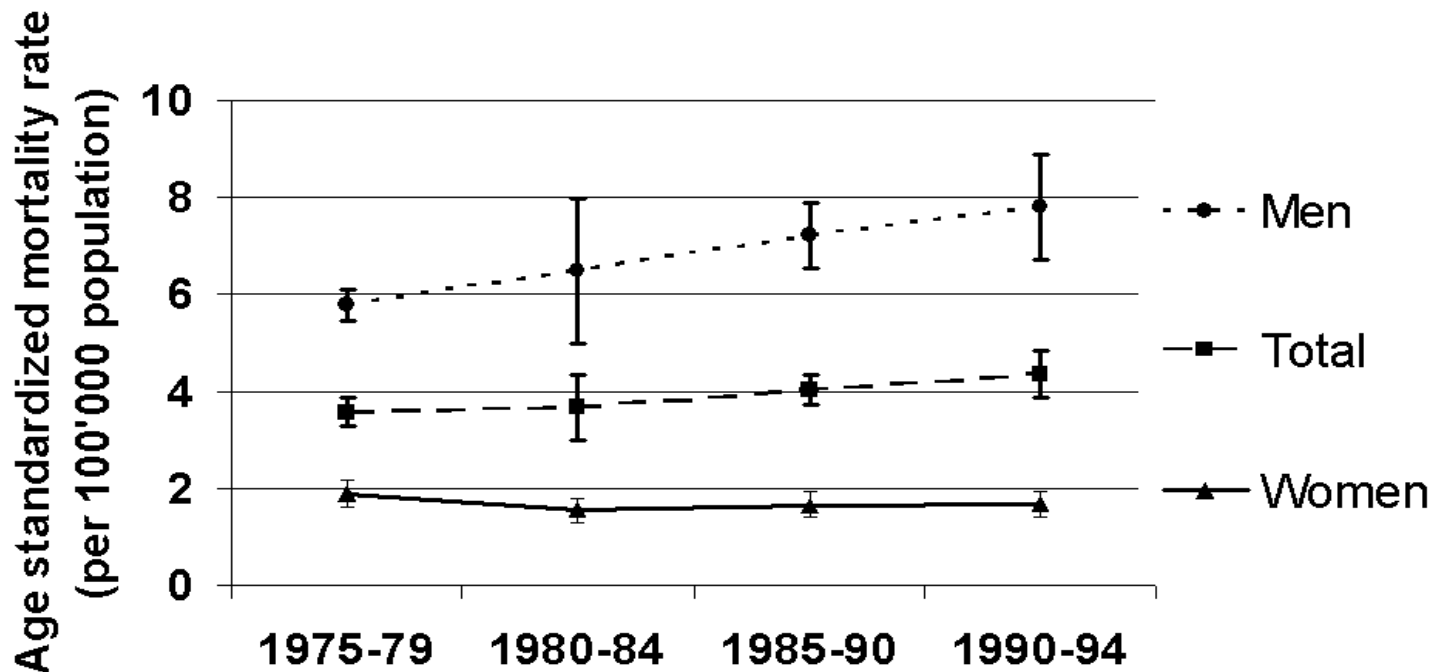
**Bei genetisch gesicherter Diagnose einer hereditären Hämochromatose:**

- **LeberBx nur falls**
  - **Ferritin >1000 ug/l**
  - **ALT erhöht**
  - **Pat >40-jährig?**

# Highlights 03: Hepatologie

- ◆ (nicht)-alkohol. Lebererkrankungen
- ◆ (virale) Hepatitiden
- ◆ cholestatische Lebererkrankungen
- ◆ hereditäre Lebererkrankungen
- ◆ **Lebertumoren**
- ◆ Zirrhose & portale Hypertonie
- ◆ Lebertransplantation

# Incidenzen von HCC und intrahepatischem CCC nehmen weltweit zu

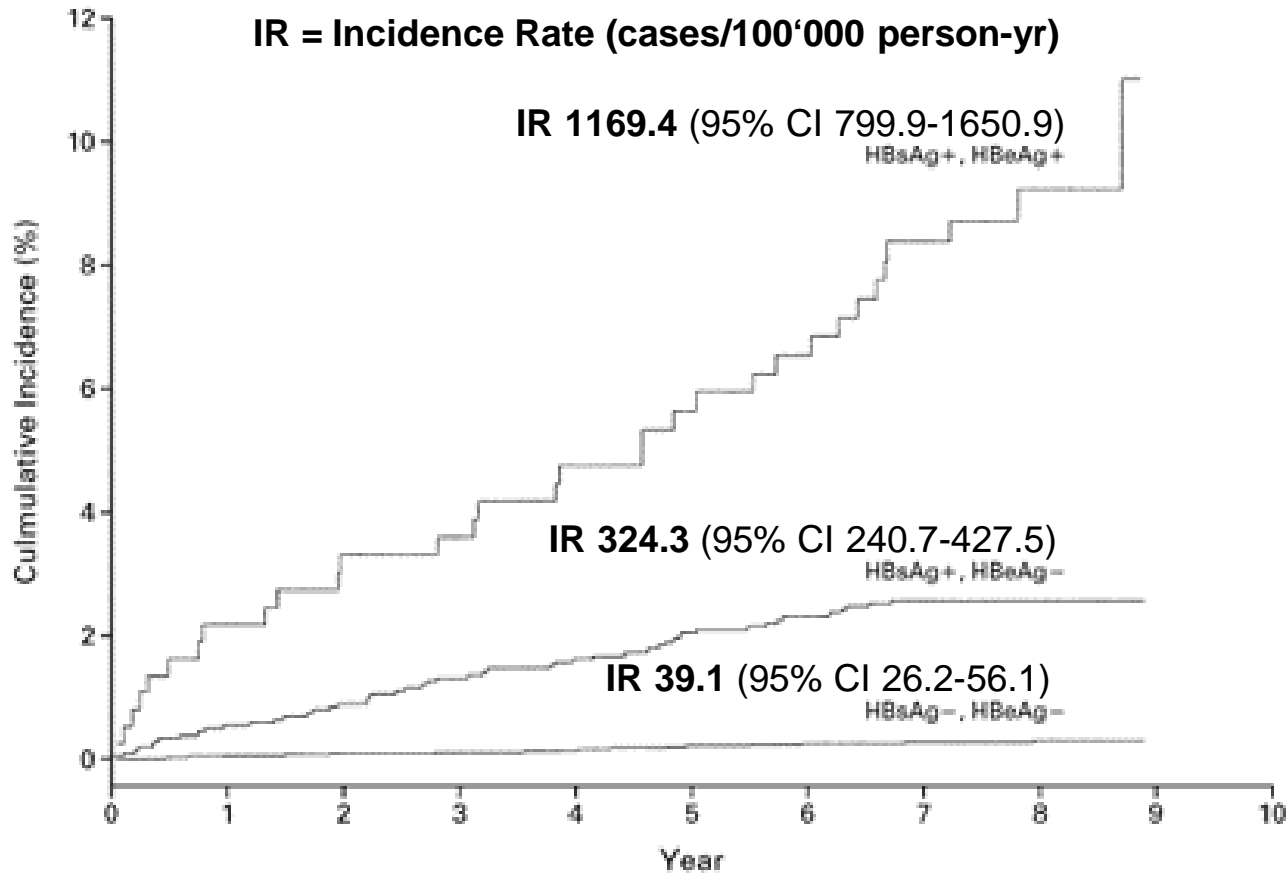


(Müllhaupt B et al. personal communication 2003)

# Chron. HBV Infekt und HCC: Risiko am höchsten bei aktiver Replikation

Yang HI et al. New Engl J Med 347: 168-174, 2002

Bevölkerung  
HCC aus  
Baseline  
Cancer F  
Case-Co  
zugeordn  
Stadt)



ohne  
erung)  
s Nationa  
rollen  
kunfts-



# FAZIT:

Inzidenz des ... und CCC nehmen v.a. bei  
Männern w ... Ursache(n)?

→ **Resultate CH Studie über Häufigkeit der zu Grunde liegenden Lebererkrankung bei HCC Todesfällen 1995 und 2000?**

# Highlights 03: Hepatologie

- ◆ (nicht)-alkohol. Lebererkrankungen
- ◆ (virale) Hepatitiden
- ◆ cholestatische Lebererkrankungen
- ◆ hereditäre Lebererkrankungen
- ◆ Lebertumoren
- ◆ **Zirrhose & portale Hypertonie**
- ◆ Lebertransplantation

# Erkrankung: Inzidenz und Verlauf kleiner Oesophagusvarizen

Merli M et al. J Hepatol 38: 266-272, 2003

→ Kontrollendoskopie

- nach 1 J wenn kleinen Varizen

- nach 3 J wenn keine Varizen

	Keine Varizen	Varizen
1 J	1 (0.5-2.5)	12 (5.6-26.4)
2 J	3 (0.3-5.7)	25 (16.0-34.0)
3 J	9 (3.1-14.9)	31 (21.2-40.8)

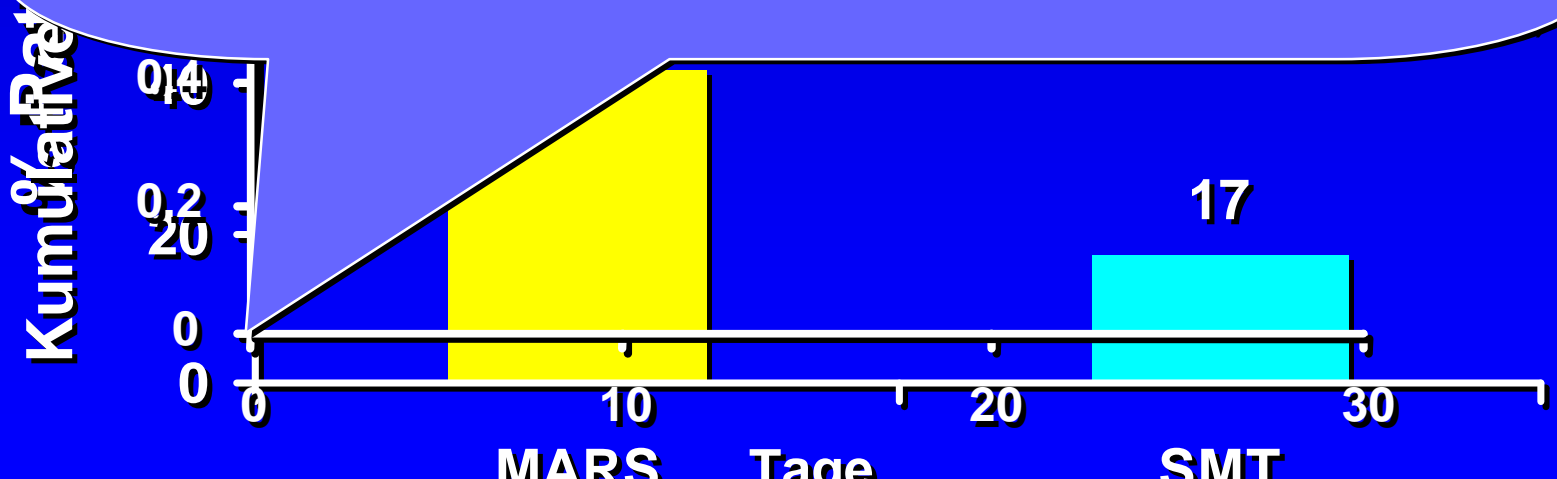
# Acute-on-Chronic Liver Failure: Leberersatzverfahren MARS?

Heemann U et al. Hepatology 36: 949-958, 2002

**Aber 6-Monate Ueberleben:**

**Standard-Therapie 50%**

**MARS 50%**



# Lebervenen Transitzeit: Marker für intrahepatisches Shunting/Fibrose



- (Differenz) welcher Parameter optimal?
- Software?
- Sensitivität/Spezifität?

# FAZIT:

Zirrhotiker ohne Varizen: Gastro nach 3 J.  
Zirrhotiker mit kleinen Varizen: Ko-Gastro  
na

→ **MARS: grosse Phase III Studien laufen**

→ **Transitzeiten: Studien laufen**

n-  
ng

# Highlights 03: Hepatologie

- ◆ (nicht)-alkohol. Lebererkrankungen
- ◆ (virale) Hepatitiden
- ◆ cholestatische Lebererkrankungen
- ◆ hereditäre Lebererkrankungen
- ◆ Lebertumoren
- ◆ Zirrhose & portale Hypertonie
- ◆ **Lebertransplantation**

# Tacrolimus vs. Ciclosporin Mikroemulsion nach Lebertransplantation

O'Grady JGO et al. Lancet 360: 1119-1125, 2002

alle Lebert  
 nur 1. Tran  
 offen, rand  
 Tacrolimus  
 nach 1 Mo  
 1° Endpun  
 immunolog  
 2° Endpun  
 Abstossun  
 Therapie-s

	Tacrolimus N=50	Microemulsified ciclosporin N=72
<b>Primary cause of death</b>		
Sepsis and multiple organ failure	31	30
Bleeding	4	3
Hepatic artery thrombosis	4	1
Portal vein thrombosis	0	2
Malignancy or carcinoma	1	2
Chronic rejection	1	4
Ischaemic cholangiopathy	0	1
Primary graft non-function	0	3
Non-thrombotic ischaemia	0	1
Died before transplant completed	5	8
Miscellaneous*	4	17
<b>Primary reason for re-transplantation</b>	<b>n = 11</b>	<b>n = 31</b>
Hepatic artery thrombosis	6	17
Chronic rejection	1	5
Liver infarction	0	5
Primary graft non-function	2	1
Acute rejection	0	1
Ischaemic cholangiopathy	0	1
Hepatic vein thrombosis	1	0
Idiopathic cholestasis	0	1
Budd Chiari syndrome	1	0

ug/ml,

ailure for

e

assung,





# FAZIT:

→ welche Patienten profitieren von welcher Kombination in welcher Situation am besten?

# Highlights 03: Hepatologie

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