

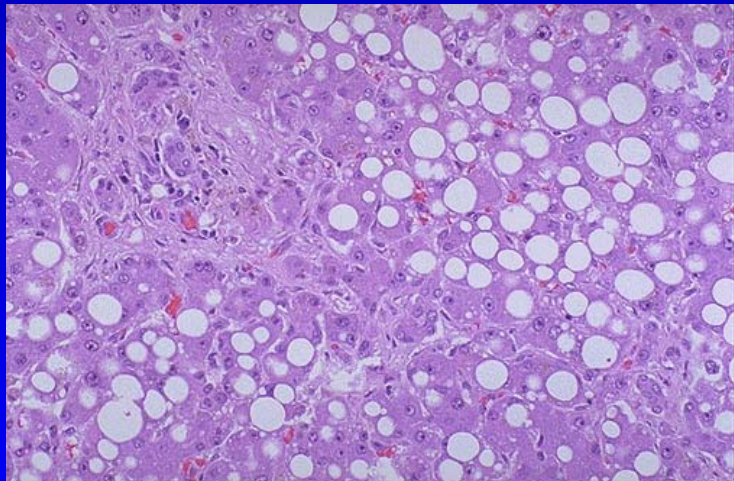
# Highlights 04: Hepatologie

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

# Fettlebererkrankung

## Wie gut ist die Prognose?

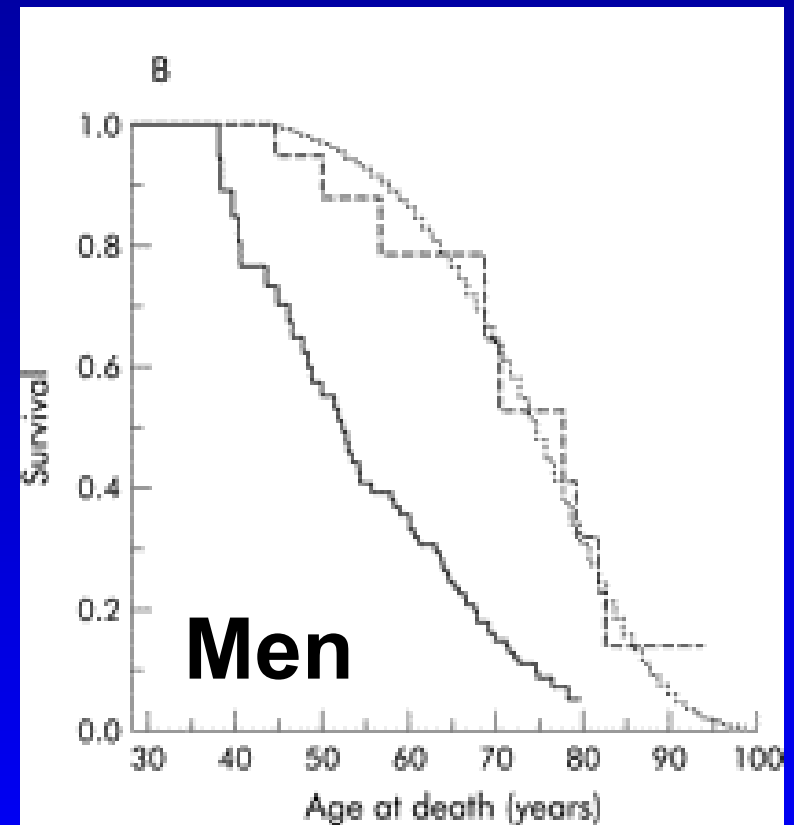
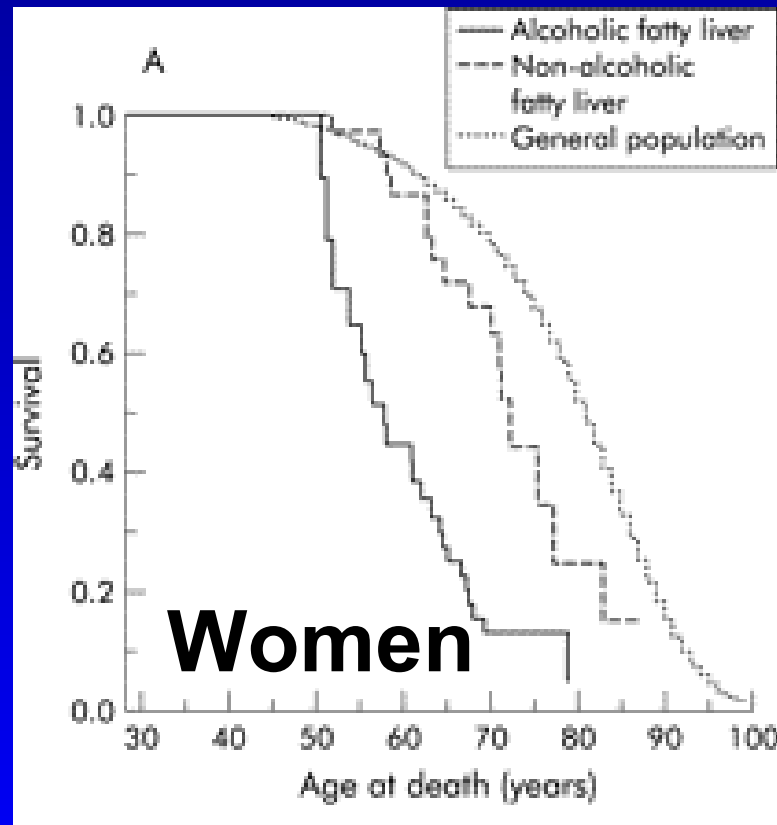
- Leberbiopsien von 243 Pat. mit reiner Leberverfettung (1976-87)
- Ausschluss von HBV, HCV, PBC, AIH, A1AT, Haemochromatose, HIV, jejunioilealer Bypass, TPN, Medi (MTX, Amiodarone, Tamoxifen, Steroide), Malignom
- Alkoholüberkonsum: Männer > 21 Drinks/W (252g), Frauen > 14 Drinks/W



	NAFLD	ALD
n=215	n=109	n=106
Sex (F/M)	76/33	31/75
Alter	39 (19-80)	50 (26-72)
Obesity (%)	81	30
BMI	42 (19-72)	26 (18-50)
Follow-up (yrs)	16.7 (0.2-22)	9.2 (0.6-23.1)

# Fettlebererkrankung

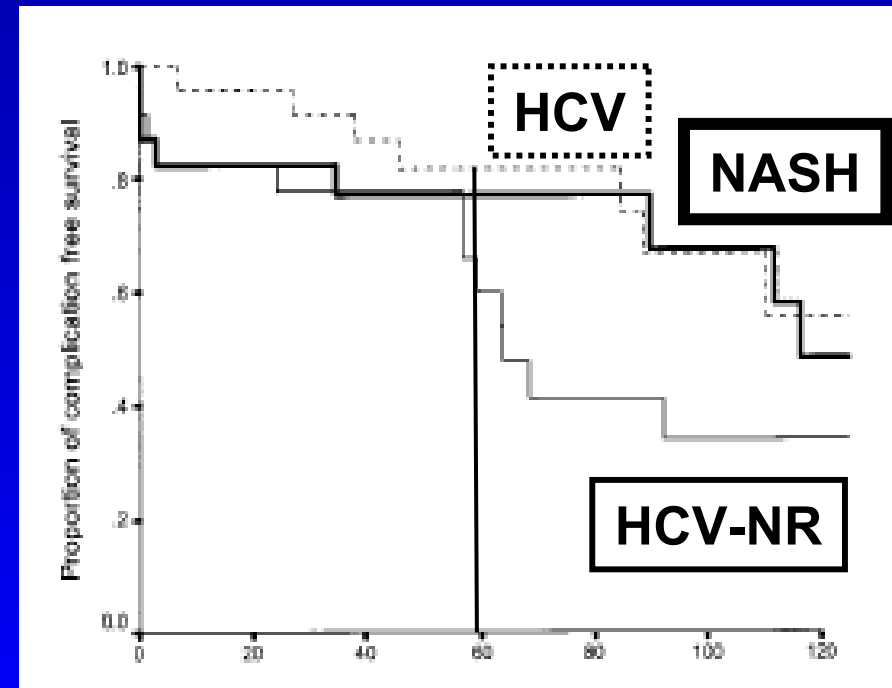
## Wie gut ist die Prognose?



# Nicht-alkohol. Fettlebererkrankung: Natürlicher Verlauf

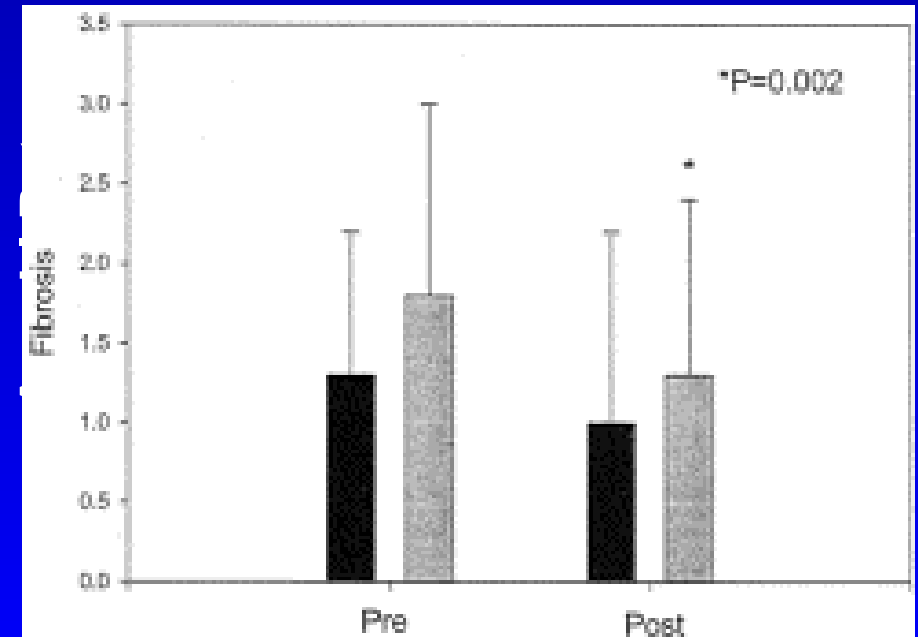
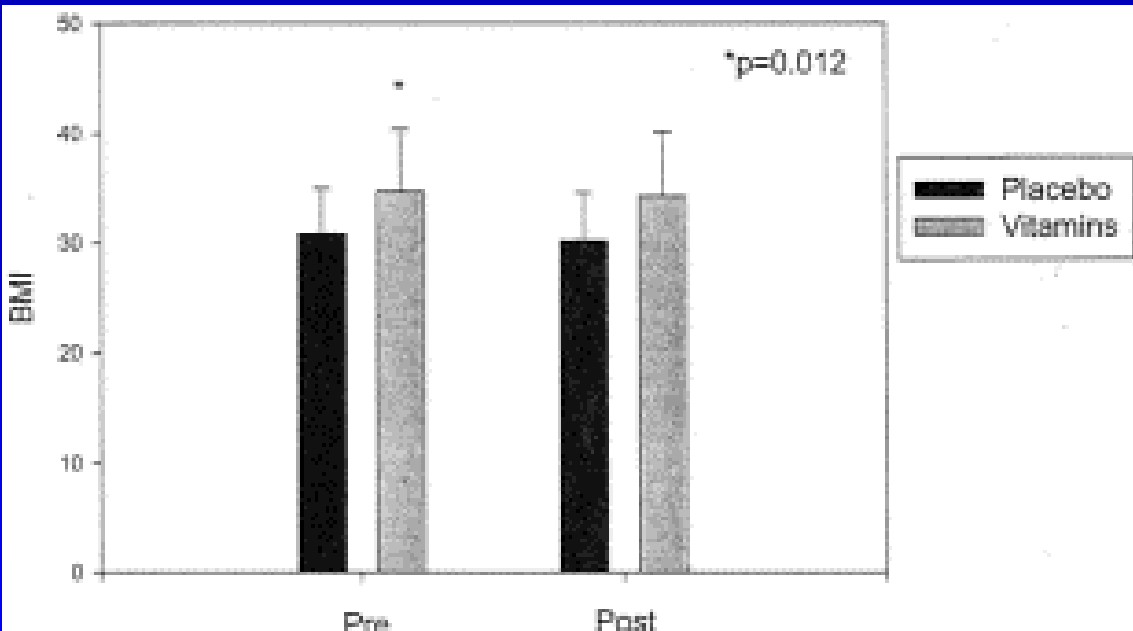
- 23 Pat. mit NASH-Zirrhose
- Alters- und geschlechtskontrollierte Kontroll-Gruppe: 23 Non-responder und 23 unbehandelte Pat. mit HCV-Zirrhose

	NASH	HCV	HCV-NR
Follow-up (M)	84	80	83
Aszites/Enceph	8	5	6
Varizenblutung	1	3	0
HCC	0	5	3
Tod (Leber)	5	7	7
Tod (extrahep)	1	3	1



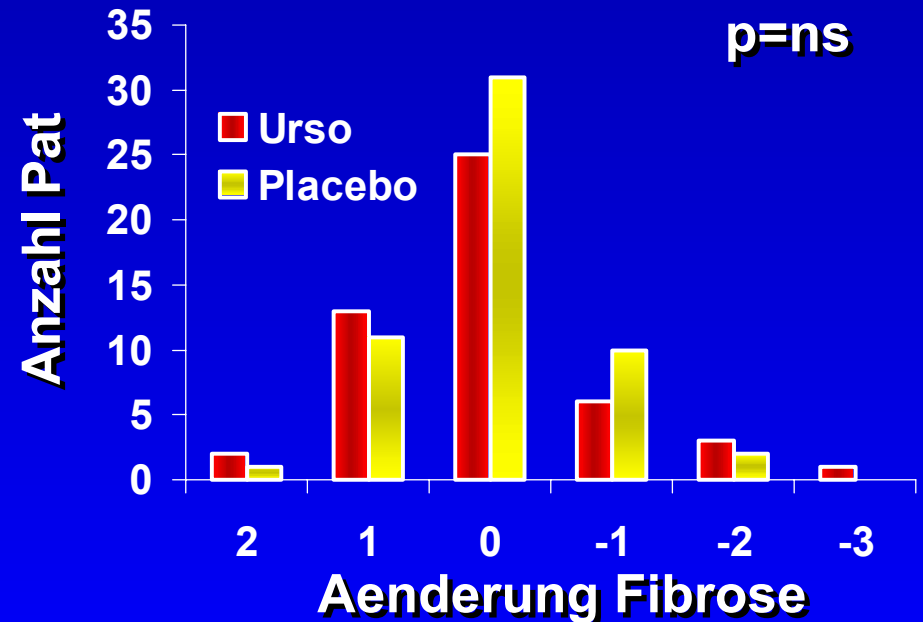
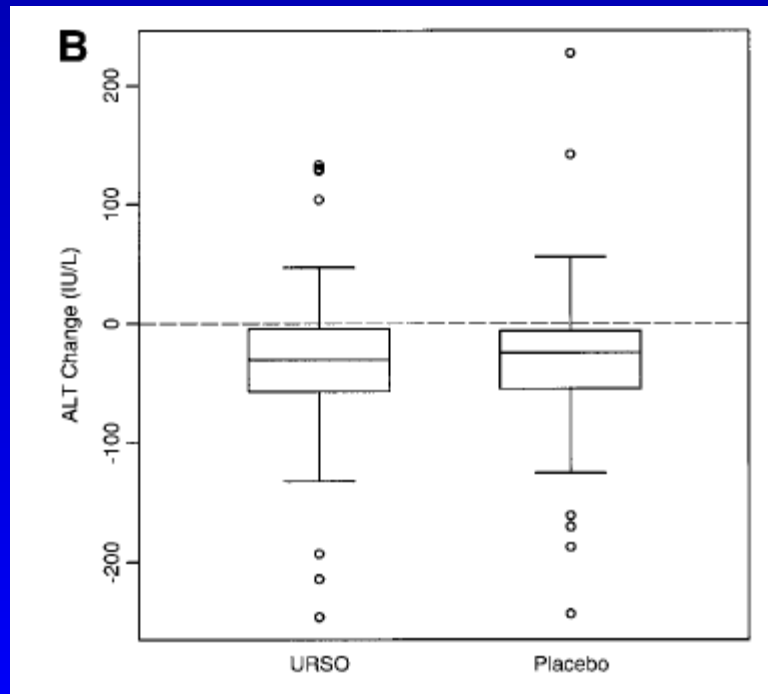
# NASH – Vitamin E und C?

- RCT mit 49 Pat und bioptisch gesicherter NASH
- 1000 IU Vit. E und 100mg Vit. C respektive Placebo für 6 Monate
- Diätberatung, Leber-Bx vor und nach Therapie
- Primärer Endpunkt: Aenderung der Histologie um 1 Punkt!!
- Behandlungsgruppe: BMI höher und DM häufiger



# NASH – Urso?

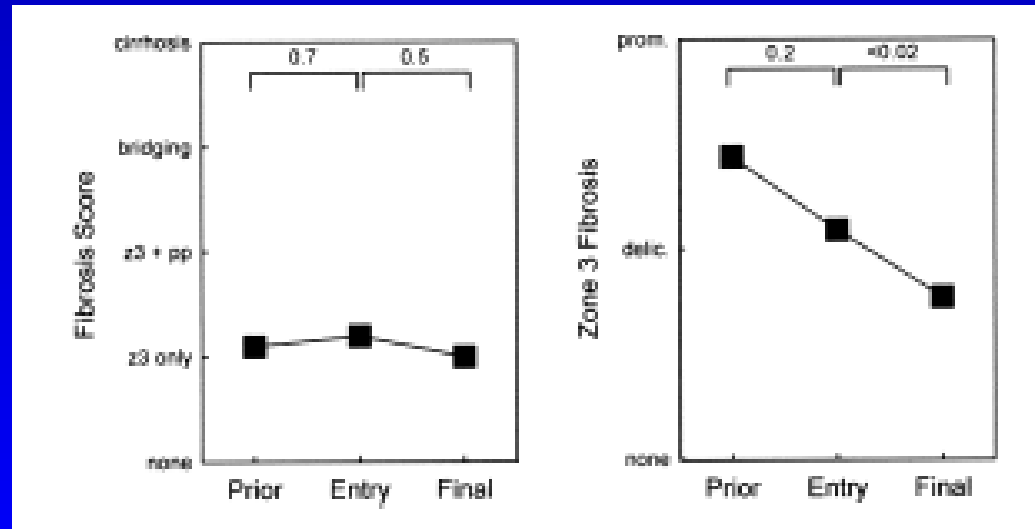
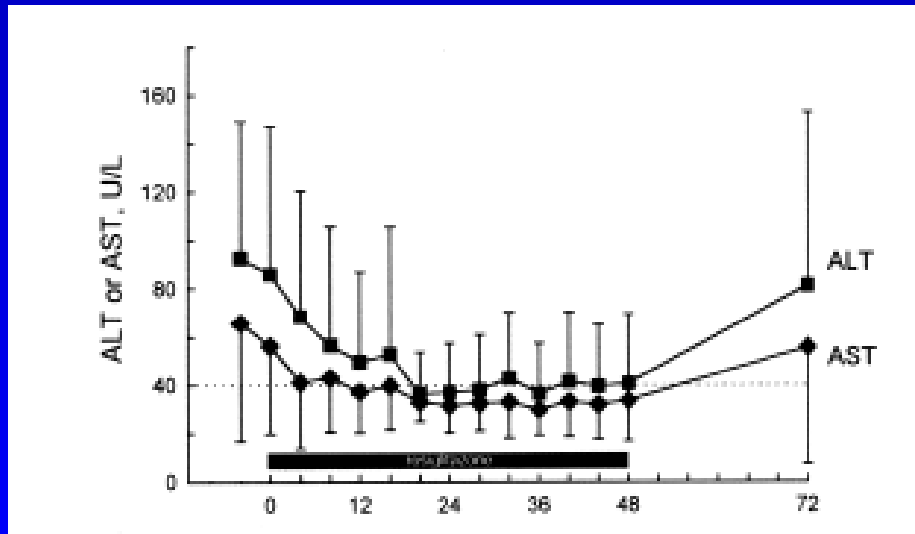
- Multizentrische RCT mit 166 Pat und bioptisch gesicherter NASH
- URSO 13-15mg/kg oder Placebo für 2 Jahre
- Behandlungsgruppen vergleichbar bezügl. Alter, Sex, RF für NASH, BX und Labor
- Endpunkte: Verbesserung der Transaminasen und Histologie (n=107)



# NASH und Rosiglitazone

30 Pat mit NASH (Bx), offen, unkontrolliert, Rosiglitazon 2x4 mg tgl. p.o. während 48 Wochen

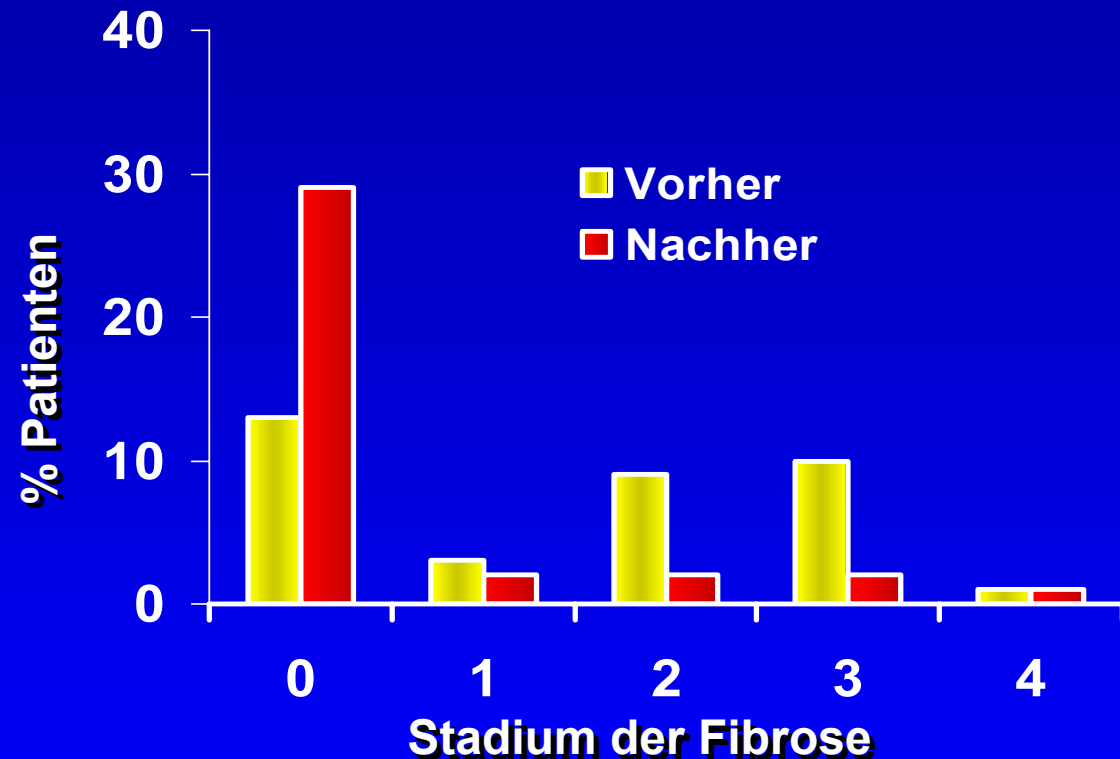
IR	vor	nach	p
HOMA	7.5 (2.9-21)	4 (1.6-13.1)	<0.001
Quicki	0.294	0.320	<.001



# NAFLD: Effekt der Gewichtsabnahme

- 197 Patienten mit Magenbandoperation und Bx.
- 36 (18%) mit 2. Biopsie (26 ± 11 Monate nach Chirurgie)
- Mittlerer Gewichtsverlust (34 ± 17kg (8-69kg))

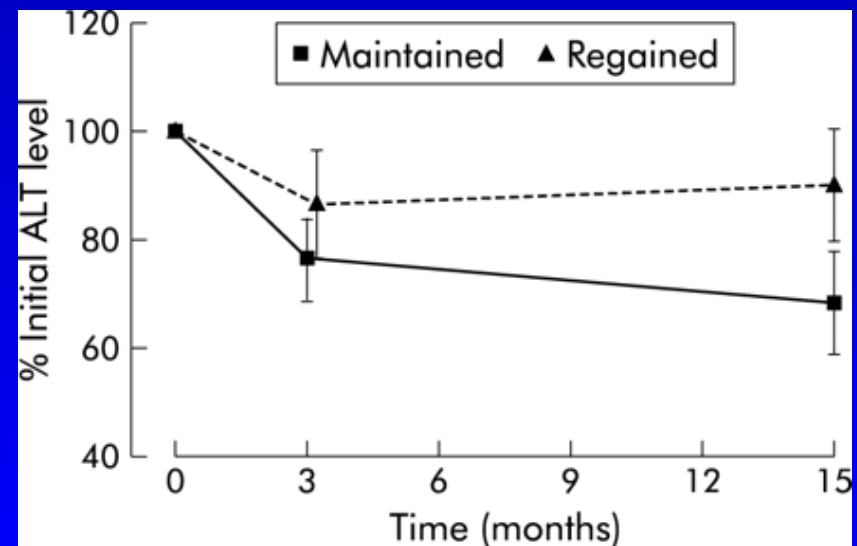
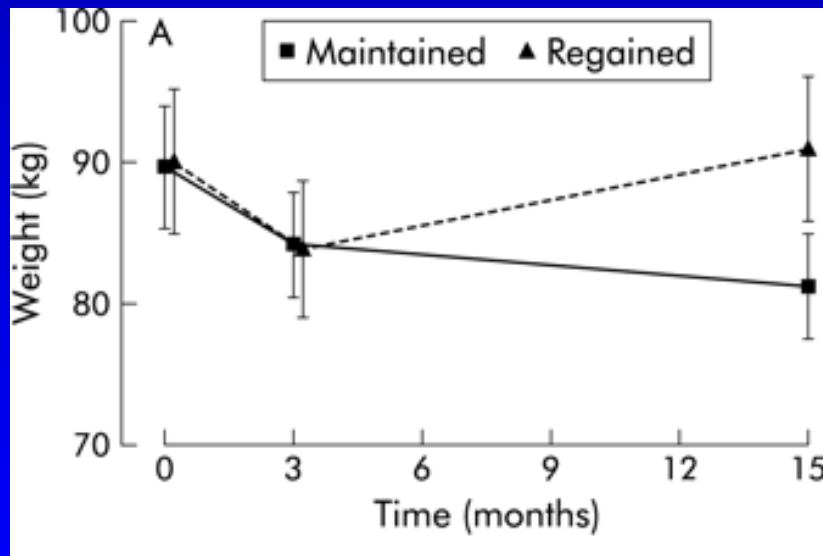
	Vorher	Nachher
BMI	47 ± 11	34 ± 6
Diabetes (%)	39	8
Hypertonie	50	19
AST	27 ± 33	17 ± 8
ALT	43 ± 33	21 ± 15





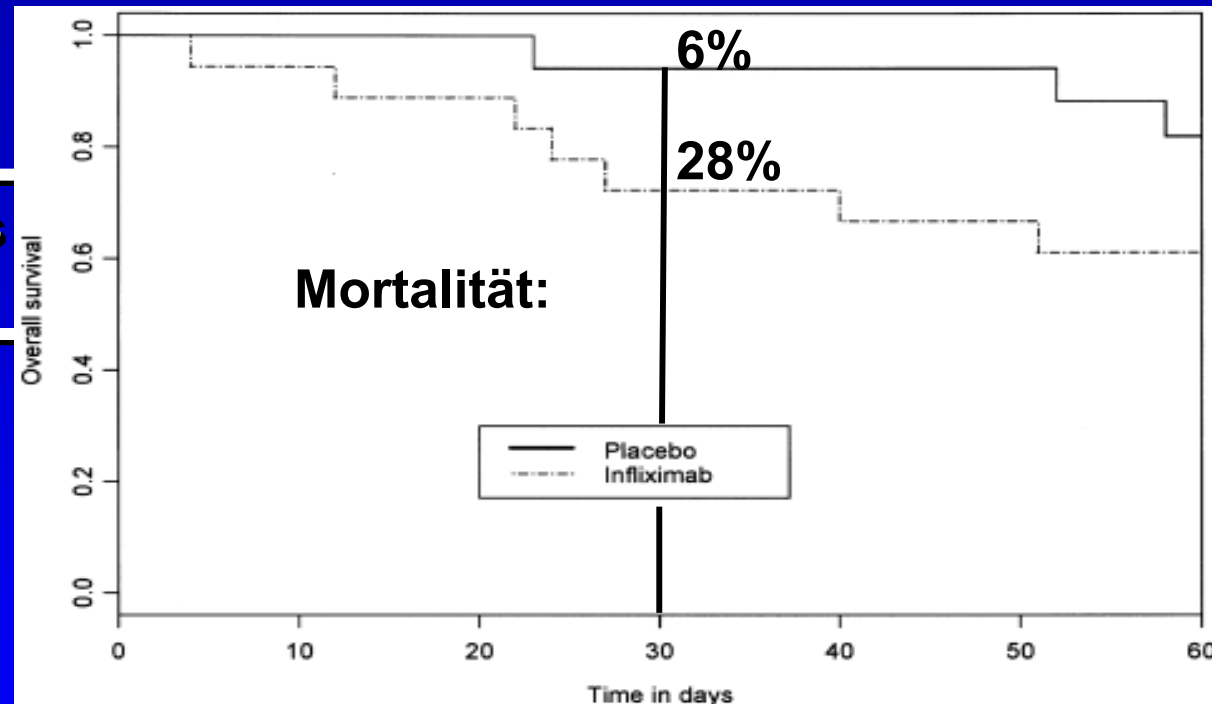
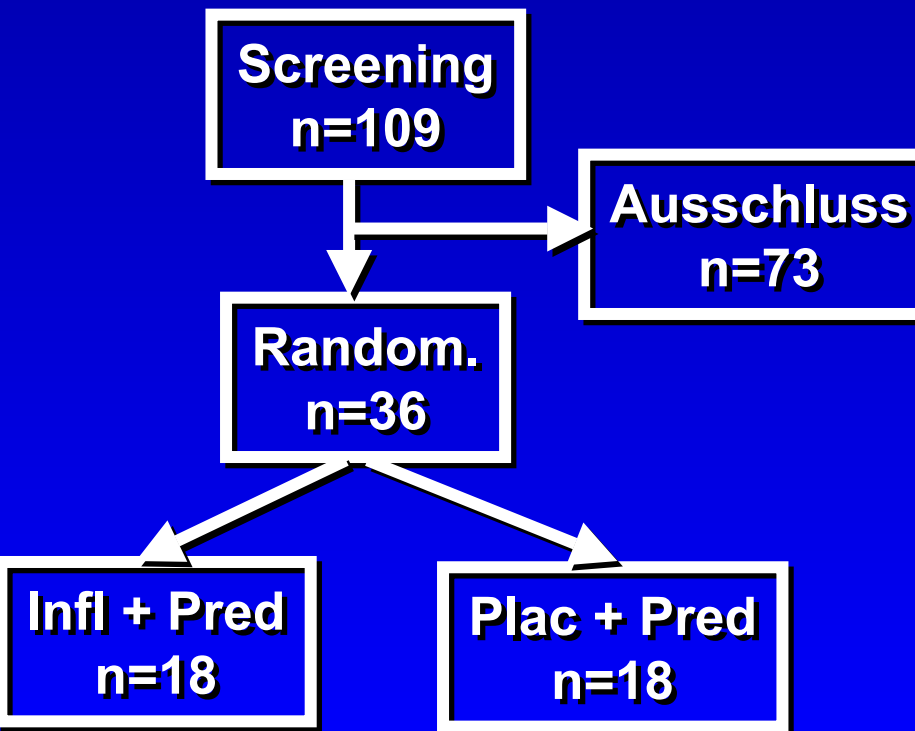
# Körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion: Gut für die Leber?

- 43 Patienten mit Steatose (mind. 5-30% Verfettung in Bx), BMI >25 od. Gewichtszunahme >10% in den letzten 12 Monaten; <10g ETOH/Tag
- 27 Pat Steatose + HCV (NR od. Kontraindikation für Therapie)
- 10 Pat mit NAFLD, 6 div. Ursachen
- Lifestyle Intervention: 3 Monate Gewichtsreduktion, 12 Monate Gewicht halten
- Drop out: Phase I = 8, Phase II 4 → 72% Completion rate



# Akute alkoholische Hepatitis (AAH) Infliximab/Pred. vs. Pred/Placebo

- Bioptisch gesicherte AAH mit Maddrey Score (MS) >32
- Randomisierte (MS <50 vs ≥50), doppel-blinde, Plac.-kontr. Multizenterstudie
- Infliximab 10mg/kg Woche 0,2,4 oder Plac. + Pred 40mg für 28 Tage
- 1 Endpunkt: Mortalität nach 2 Monaten



# FAZIT:

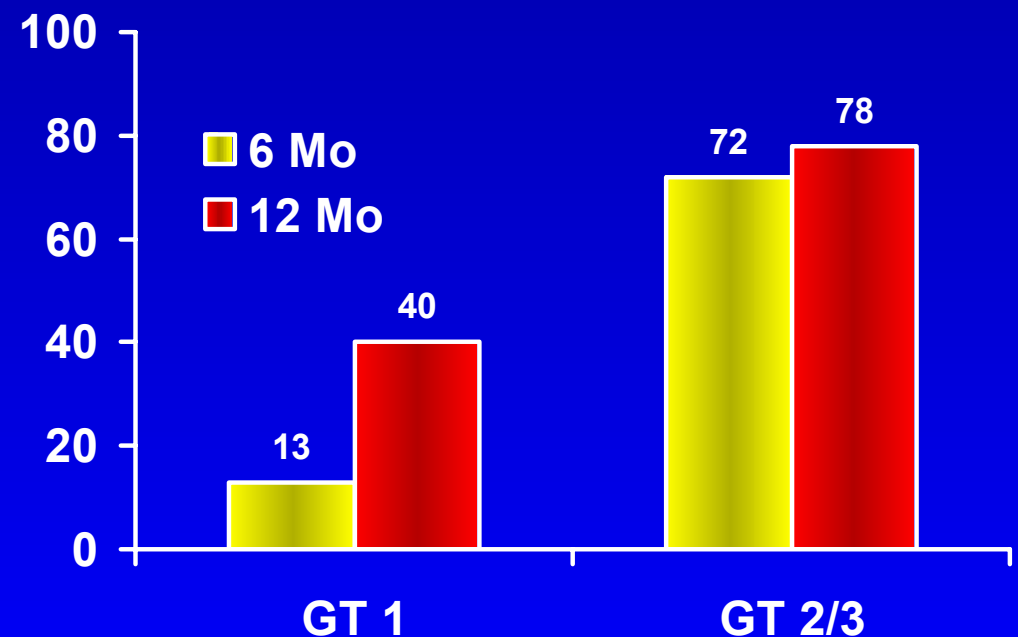
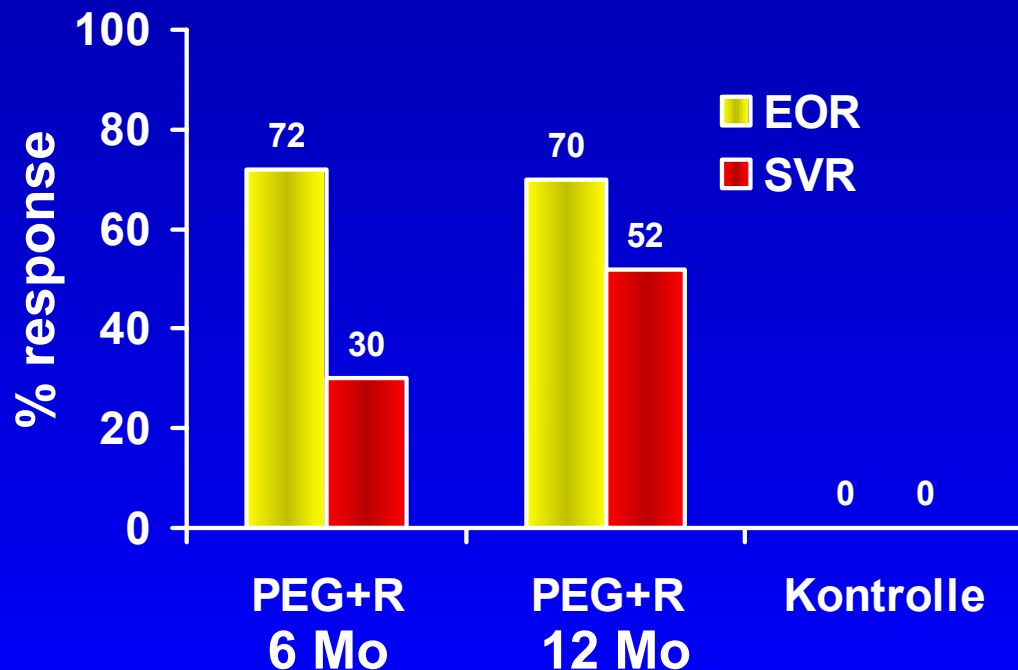
- **Prognose der NAFLD ist gut**
- **NASH-Zirrhose: 5-Jahresüberleben: 80%**  
**Dekompensationsrate: 20%/5Jahre**
- **Keine etablierte Therapie für NASH, Glitazone vielversprechend, aber kontrollierte Studien fehlen**
- **Infliximab (10mg/kg) bei der akuten alk. Hepatitis nicht wirksam**

# Highlights 03: Hepatologie

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

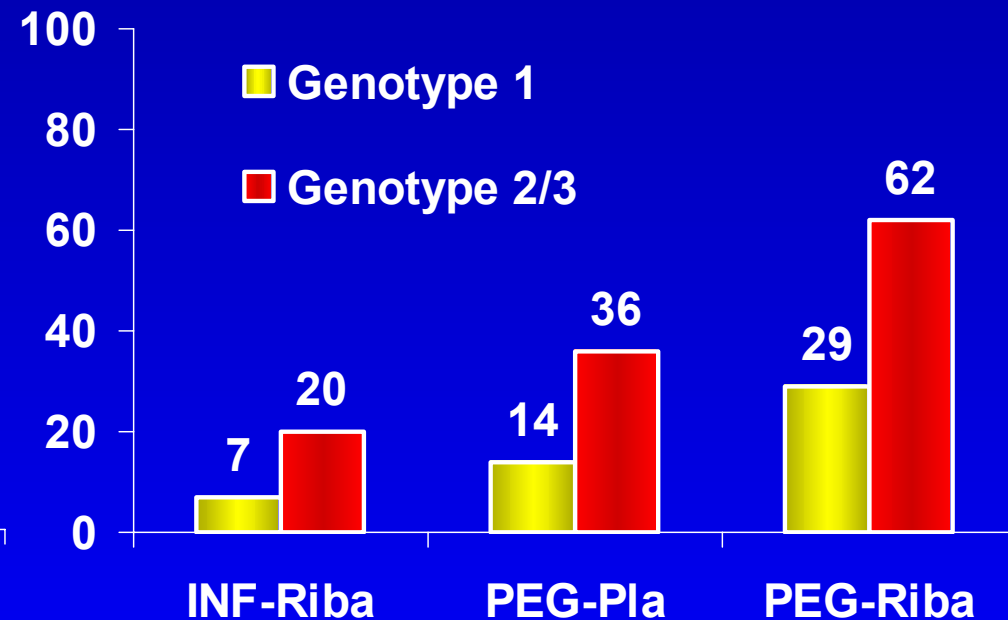
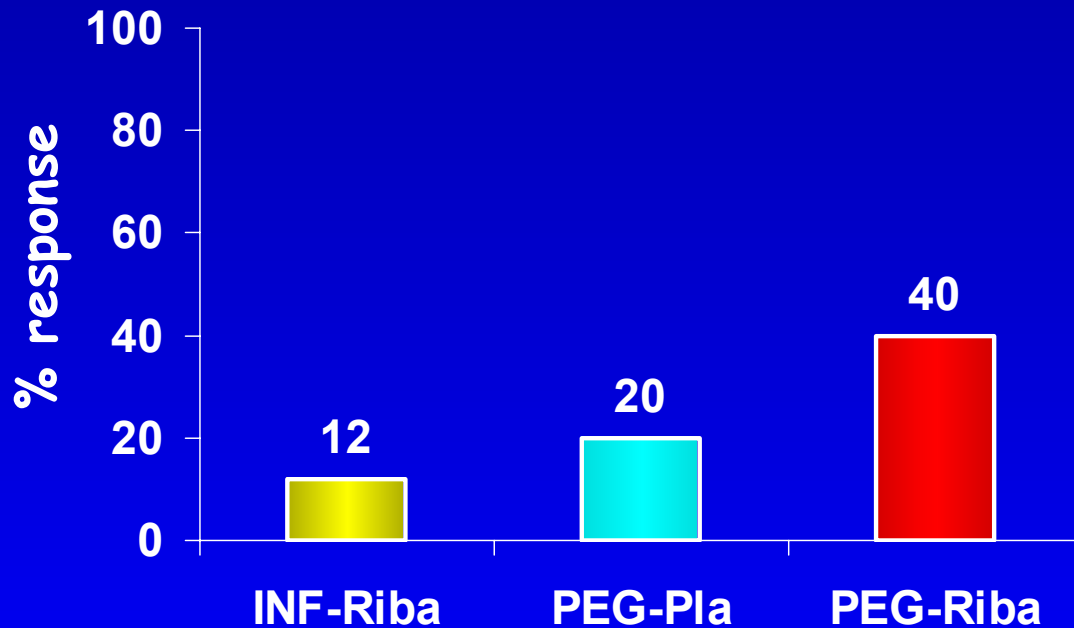
# HCV mit normalen Transaminasen

- Ca. 25% der Pat. mit HCV-Infektion haben normale Transaminasen
- RCT bei Pat. mit CHC und persist. normale Transaminasen 3x 6-18 Monate vor Studienbeginn
- Wirksamkeit von 180ug PEG-Inf2a + 800mg Riba für 24/48 Wochen vs Kontrolle



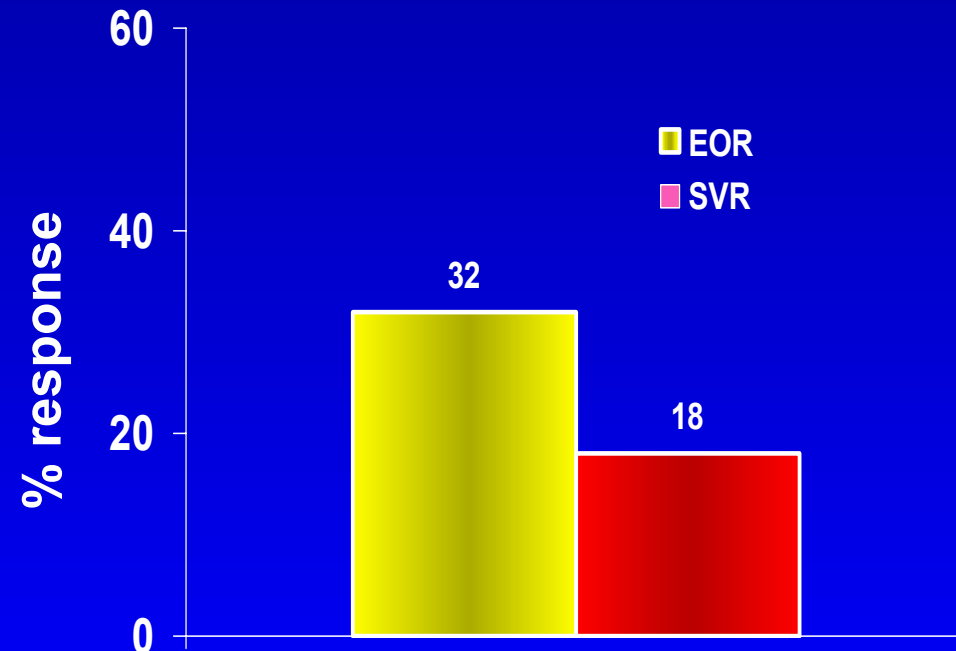
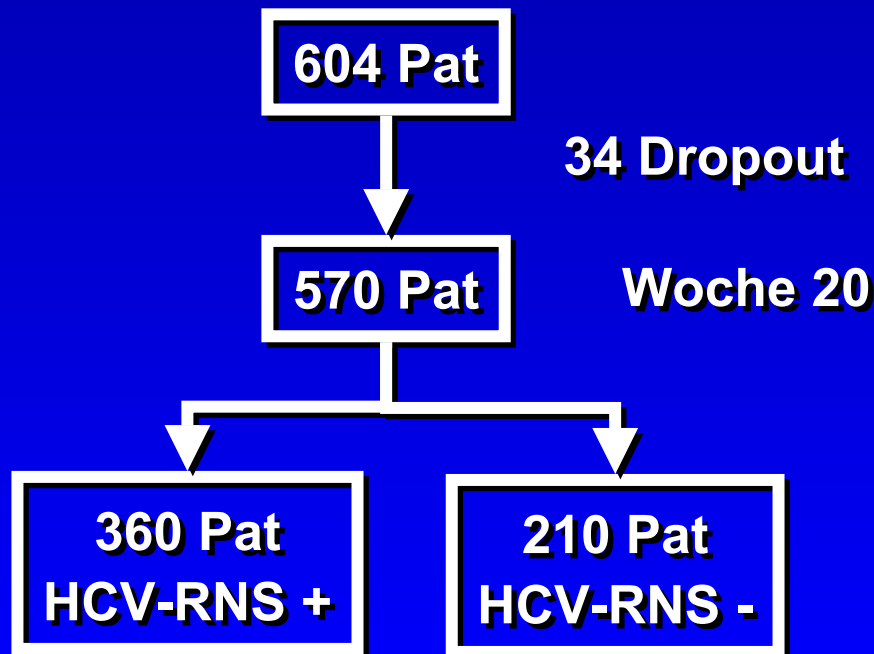
# HCV-HIV Ko-Infektion

- RCT bei 868 Pat. mit HCV-HIV Ko-Infektion
- HIV: CD4-Zellen >200 oder >100 + HIV-RNA <5000
- Inf 3x3Mio+800mg Riba od. PEG-Inf2a +Pla od. PEG-Inf2a +800mg Riba



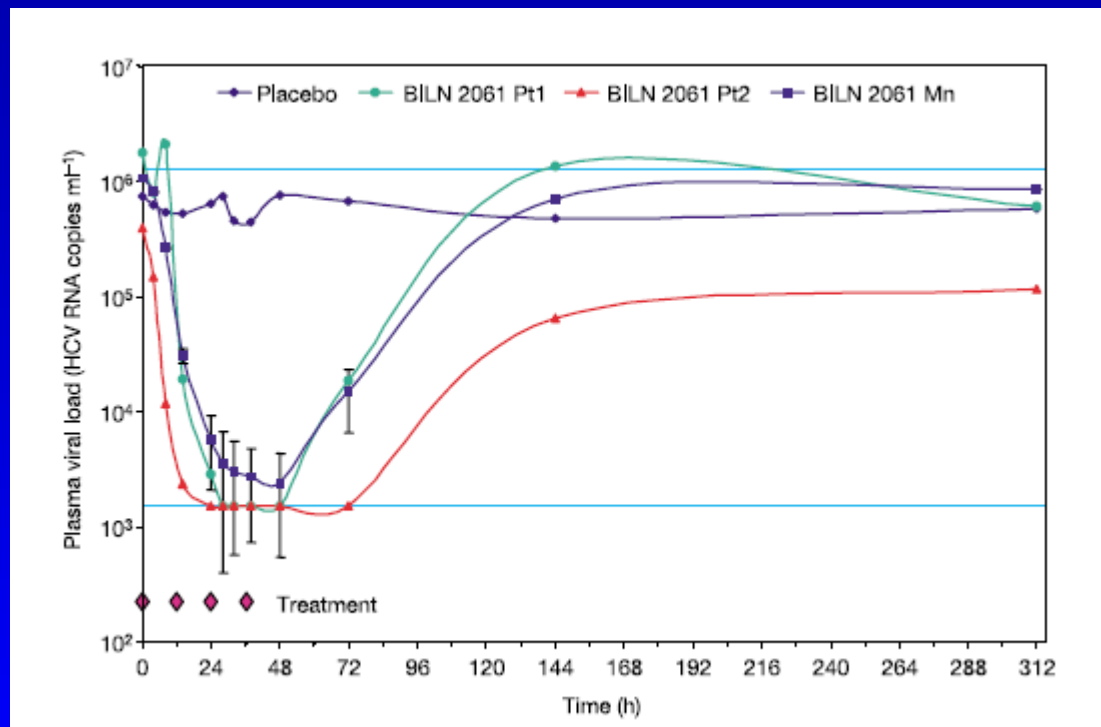
# Hepatitis C Non-Responder

- 1. Resultate HALT-C Trial
- 604 Pat. Inf oder Inf + Riba NR (64%), Ishak Fibrose 3-6
- PEG-Inf2a + Riba 1000/1200mg
- HCV-RNS Bestimmung Woche 20, falls neg Th für 48 Wochen, falls pos low dose PEG-Inf2a oder keine Therapie



# NS3 Protease Inhibitor

- Randomisierte, doppelblinde „proof of concept“ Studie
- 8 Pat: 200mg BILN 2061 bid, 2 Pat: Placebo bid;
- Dauer 2 Tage

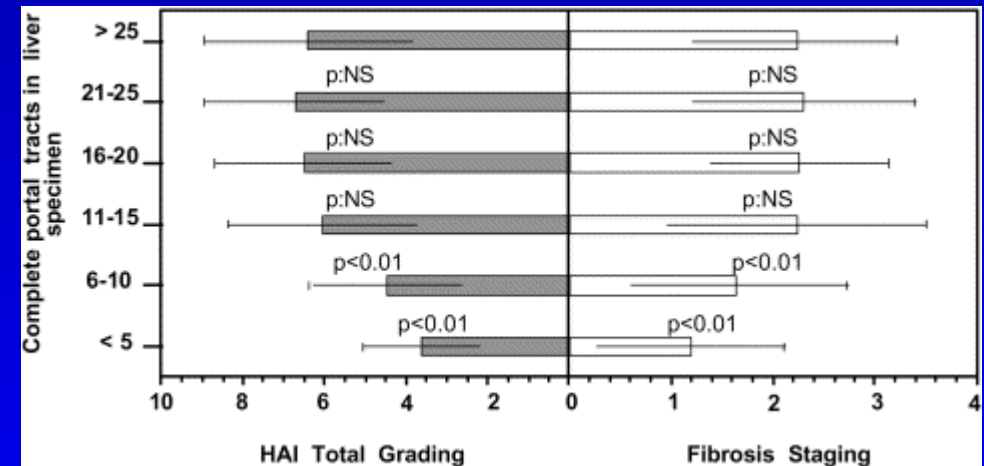
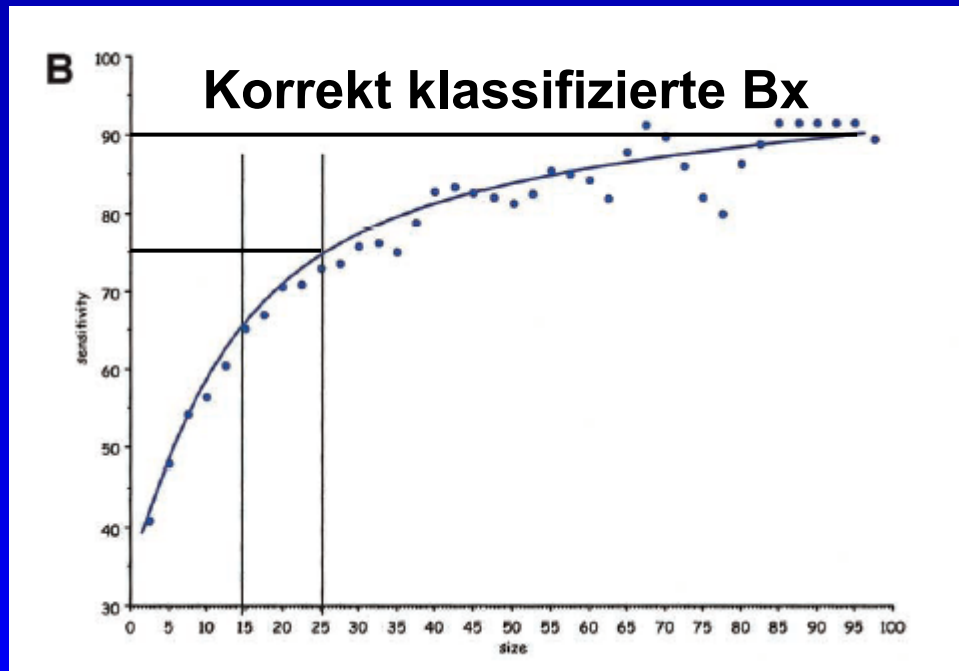


**Virusabfall in 48h:  
BILN 2061: 2-3 log  
INF: 0.5-2log**

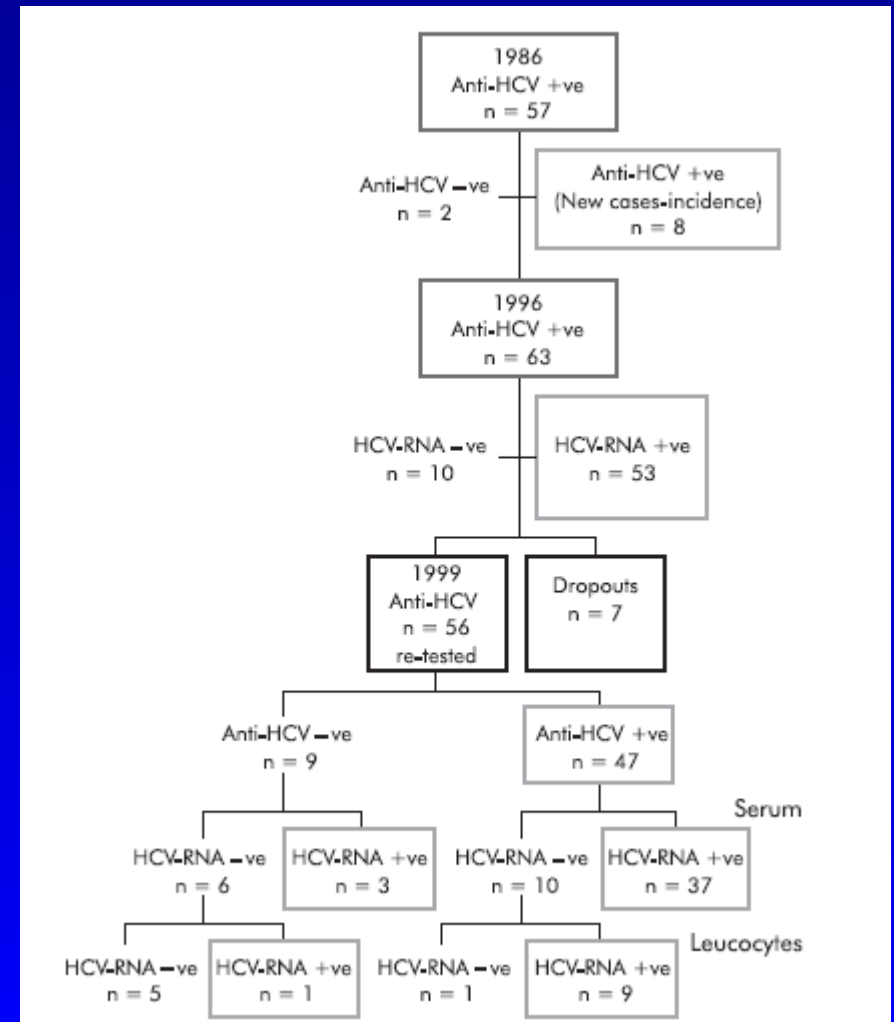
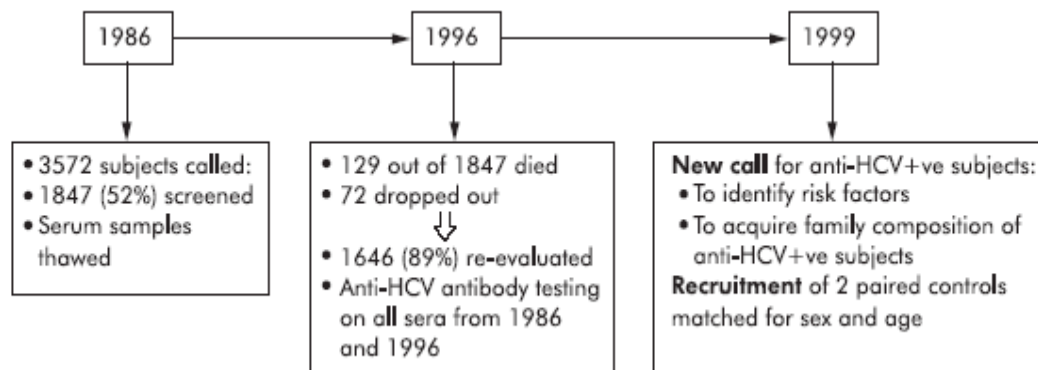


# Beieinflusst die Länge der Leberbiopsie das Staging + Grading

- 17 Resektate von Pat mit CHC
- Evaluation des Fibrosegrads (Metavir + Bildanalyse)
- Virtuelle Bx von 2-200mm
- 116 Bx >3cm
- Ishak Scoring System
- Reduktion der Bx von >3 auf 1.5cm



# Gibt es eine spontane Elimination des HCV?

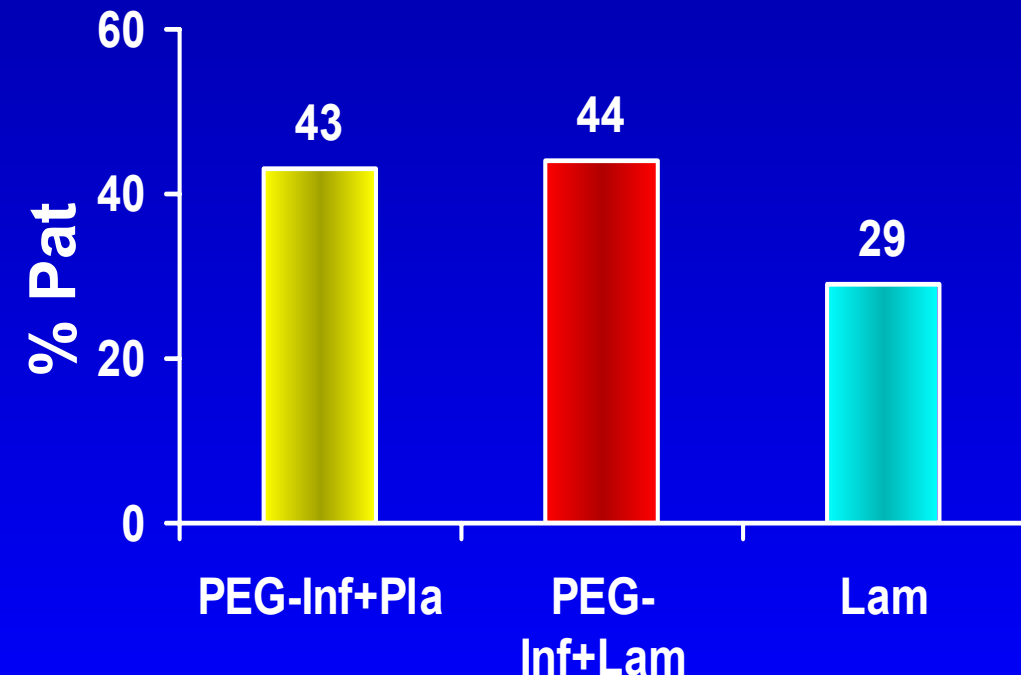


# FAZIT:

- **Spezielle Patientengruppen mit HCV-Infektion:**
  - **Normale Transaminasen = erhöhte Transaminasen**
  - **HCV-HIV Ko-Infektion: SVR: 40%, ↓ als Monoinfizierte**
  - **Non-Responder: Nur in Studien behandeln**
- **Neue Substanzen: „Long way to go“**
- **Leber-Bx: >2.5cm oder mehr als 10 Portalfelder**
- **Spontane HCV-Elimination in ca. 1%/Jahr**

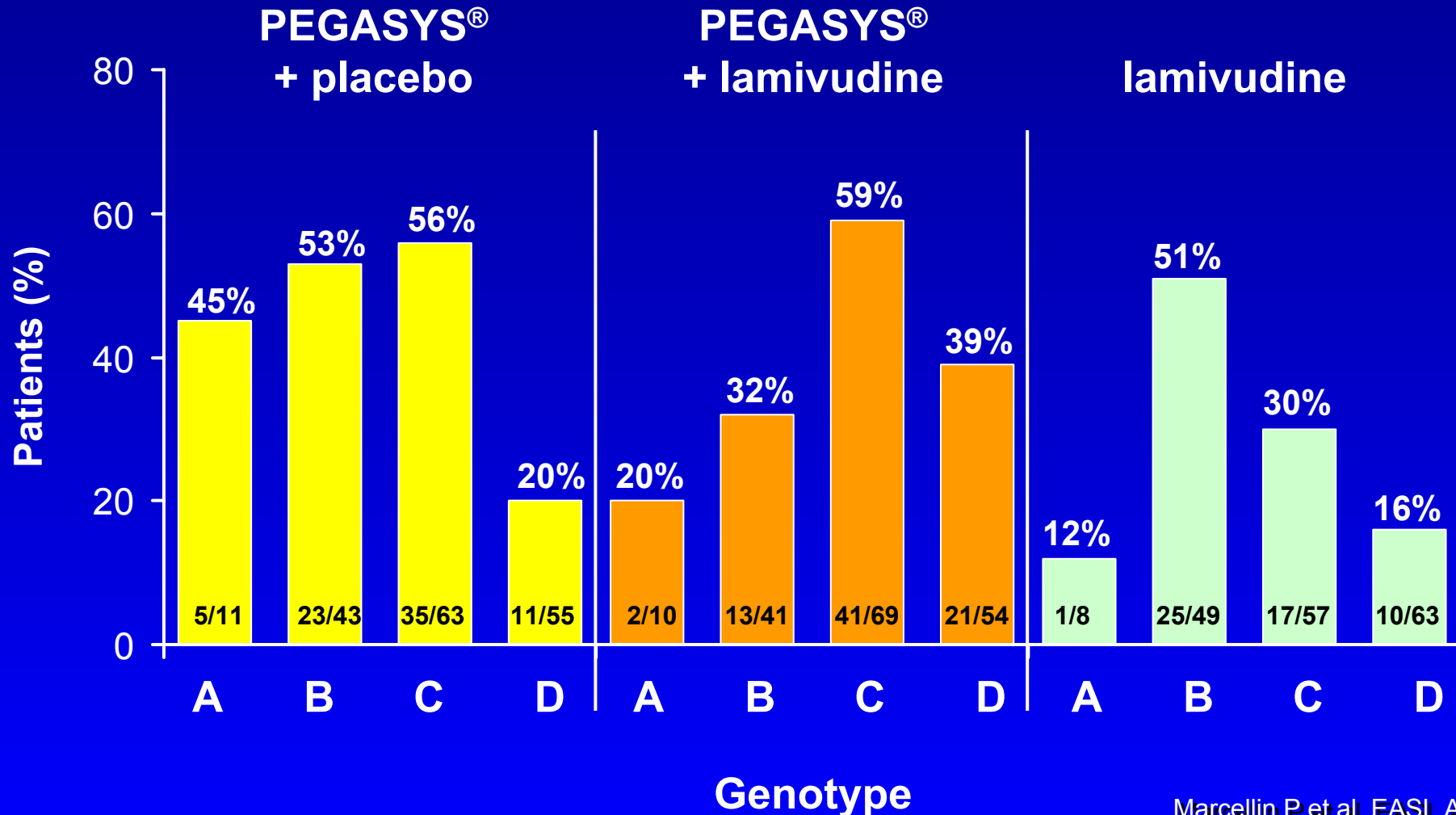
# PEG-Inf für HBe-Ag neg CHB

- RCT mit 537 HBe-Ag neg CHB-Patienten
- PEG-Inf 2a +Pla vs PEG-Inf 2a +Lam vs Lam für 48 Wochen
- 1° Endpunkt: Normal ALT/HBV-DNA <20'000cp/ml
- 2° Endpunkt Histologie, Hbs-Ag Verlust/Serokonversion



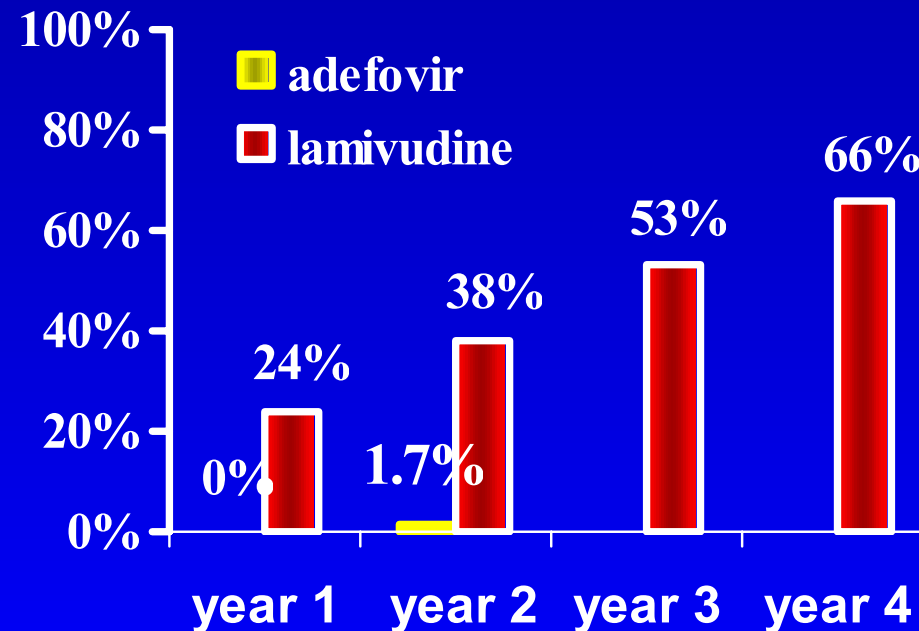
	PEG-Inf2a Pla	PEG-Inf2a Lam	Lam
HBs-Ag -	7(4%)	5(3%)	0 (0%)
Serokon.	5(3%)	3(2%)	0(0%)

# PEG-Inf für HBe-Ag neg CHB



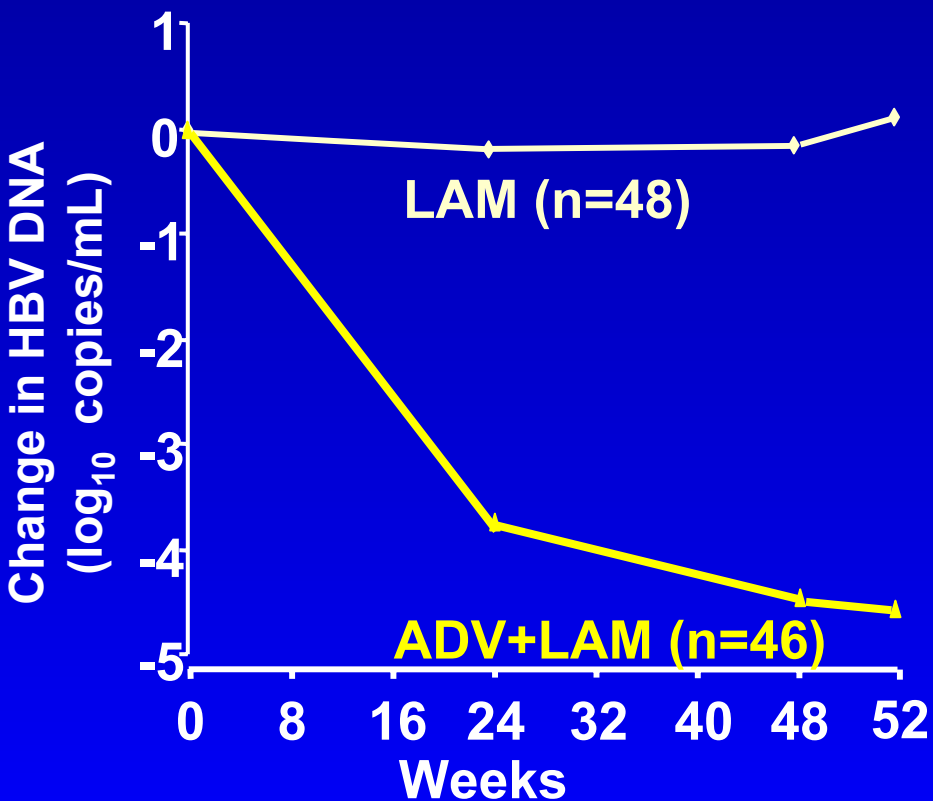
# Adefovir-Resistenz

- 238 Patienten mit Adefovir während 96 Wochen
- 4 Patienten mit Anstieg der HBV-DNS
- Mutation N236T

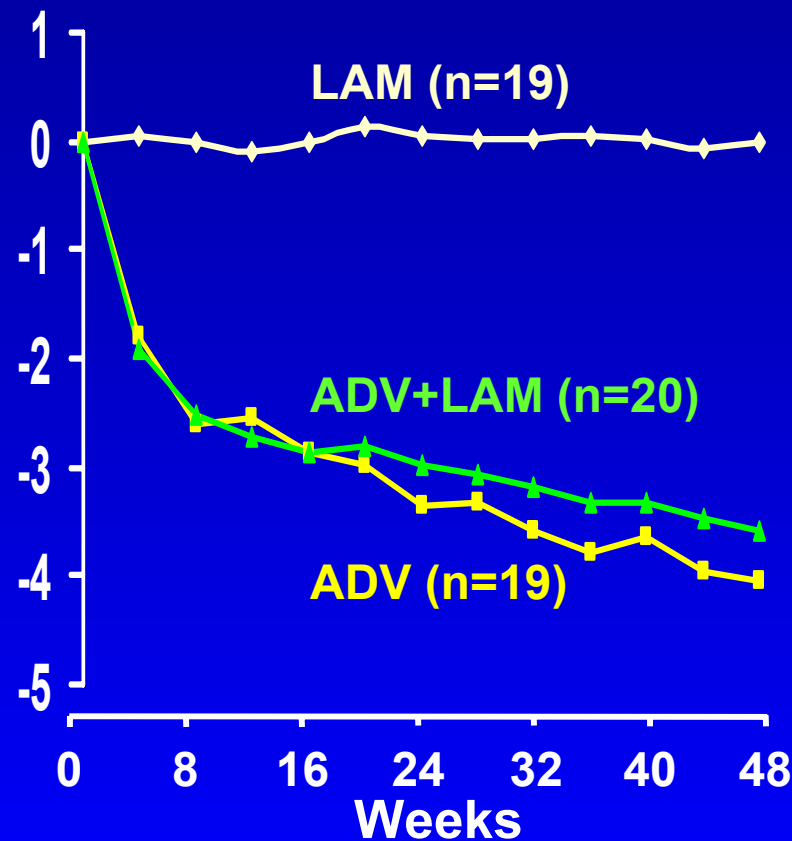


# Adefovir od. Adefovir + Lamivudine für Pat. mit YMDD-Mutationen

- 94 Pat. mit CHB + YMDD Mutation
- 10mg Adefovir od Pla für 52 Wochen

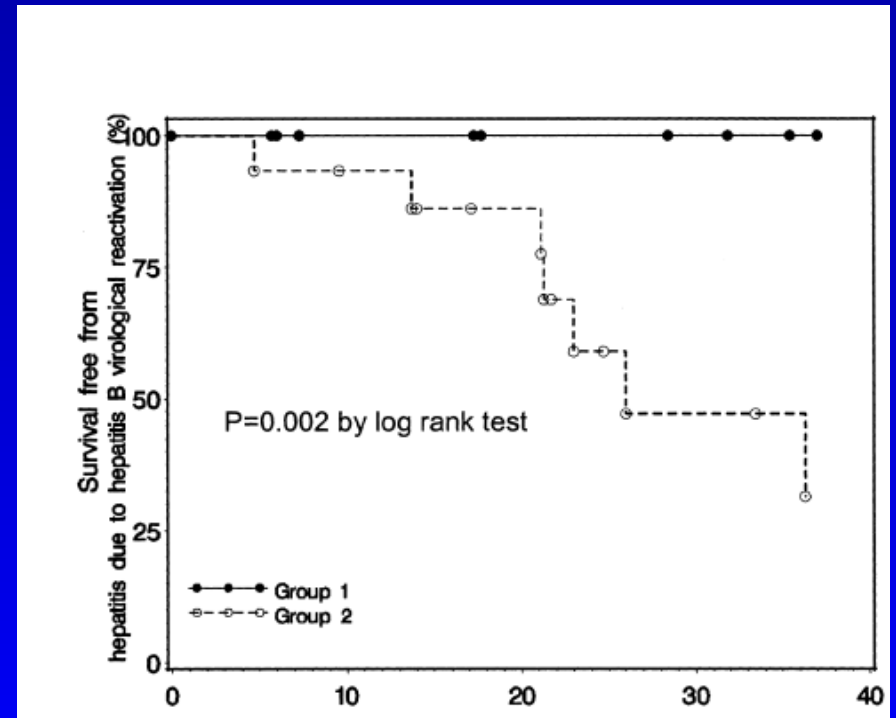
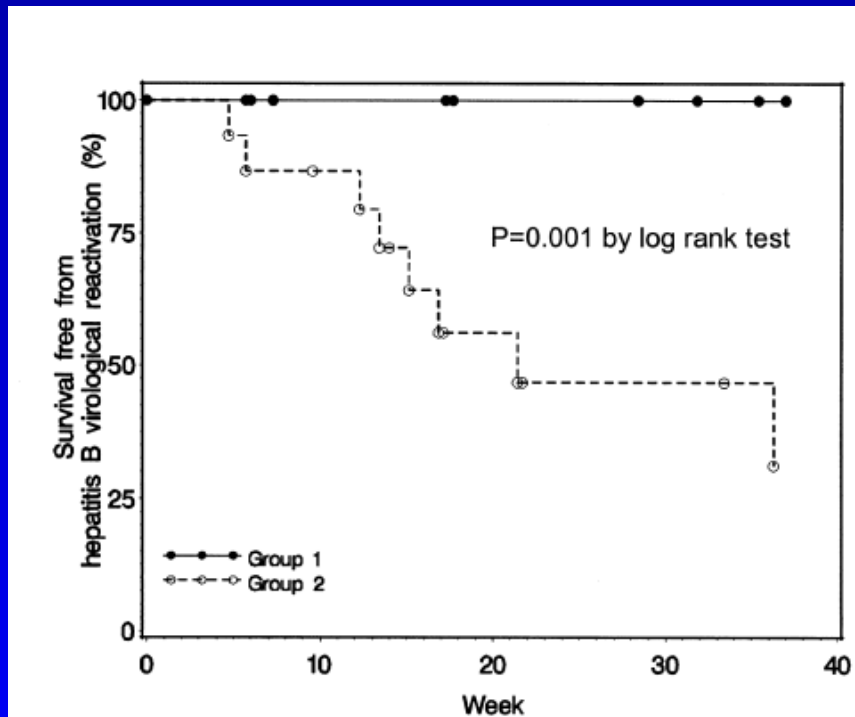


- 59 Pat. mit CHB + YMDD Mutation
- 10mg Ade/Lam, Ade od Lam



# Frühe od. späte preemptive Lamivudine Therapie für HBs-Ag Pat unter Chemo

- RCT bei 30 HBs-Ag pos. Pat. unter Chemotherapie
- Lam 1 Woche vor Beginn Chemoth vs Lam bei virologischer Reaktivierung (alle 2 Wochen HBV-DNS)





# FAZIT:

- **PEG-Inf gute Option für HBe-Ag neg CHB**
- **Unterschiedliche Ansprechrate je nach Genotyp.**
- **Resistenzrate unter Adefovir << Lamivudine**
- **YMDD-Mutanten: Adefovir alleine = Adefovir + Lam.**
- **HBs-Ag Träger: Preemptive Nukleosidanaloga vor Chemotherapie**

# Highlights 03: Hepatologie

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

# Asymptomatische PBC

## Wie gut ist die Prognose?

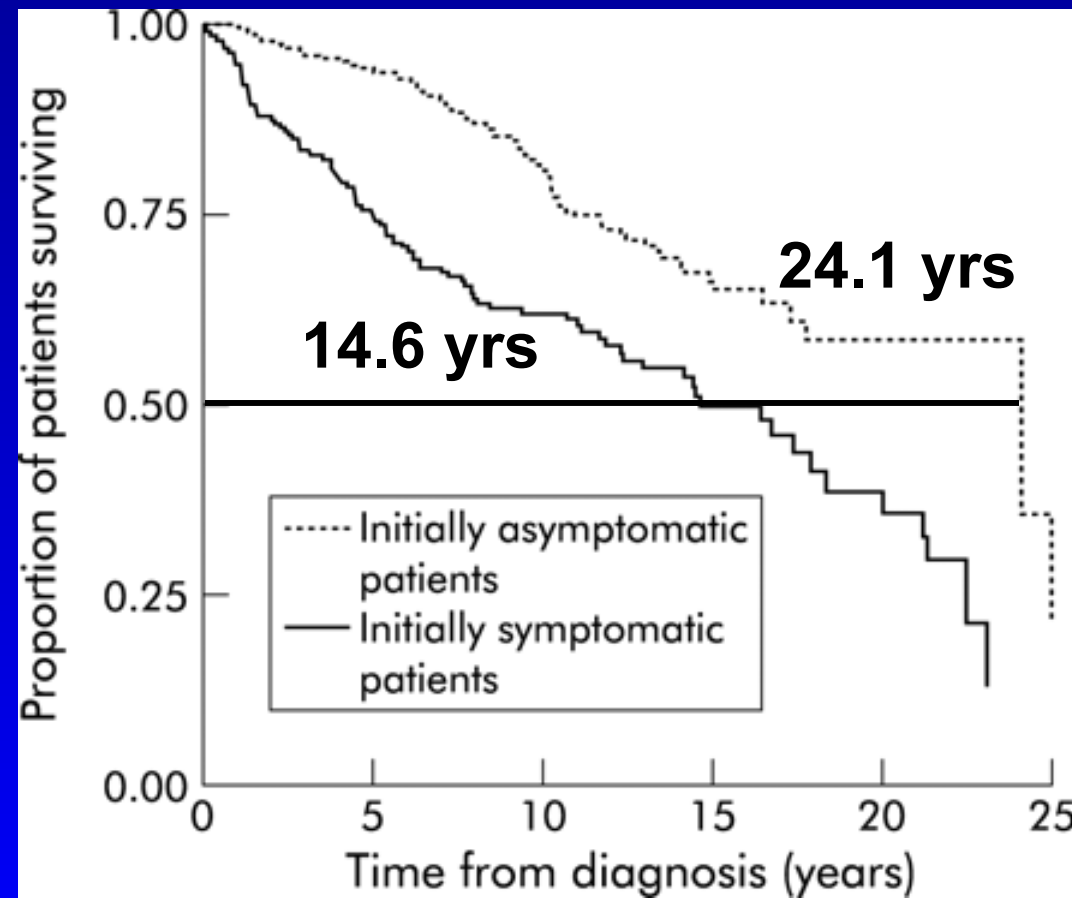
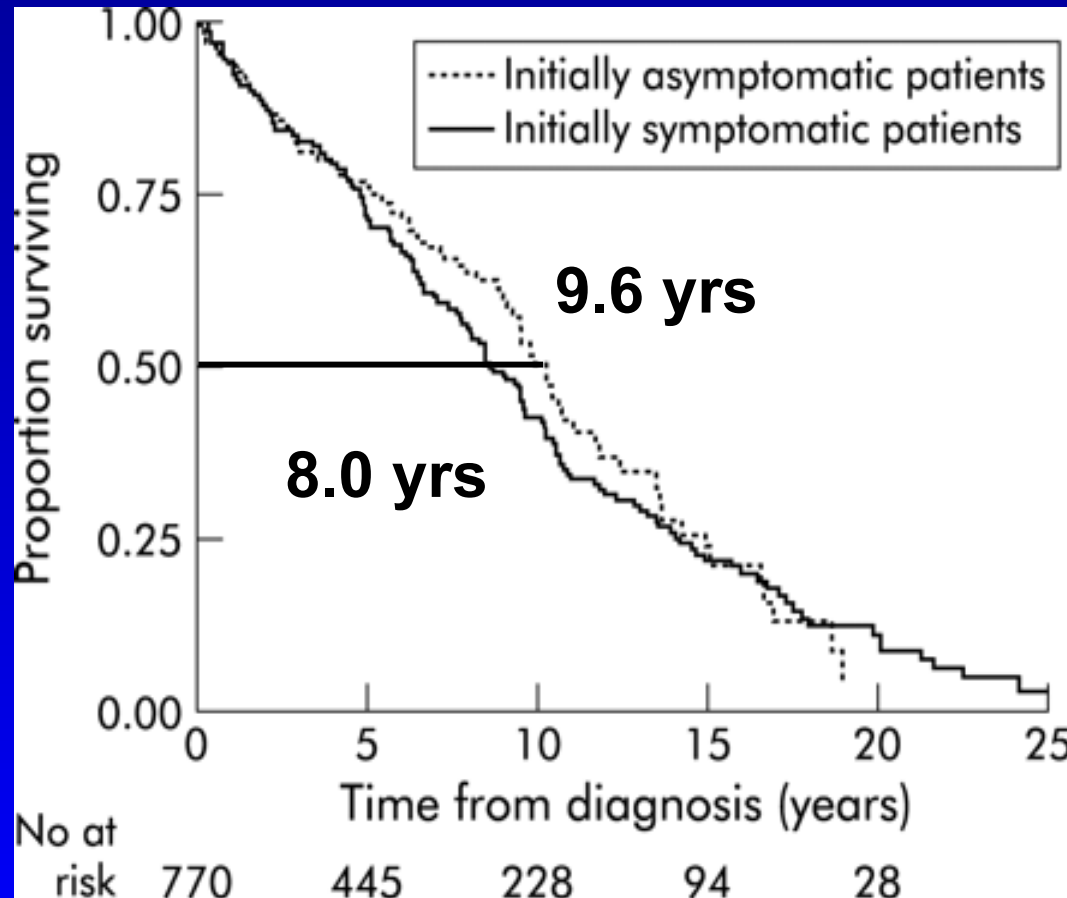
- Asympt. PBC: n=469, sympt. PBC: 301
- PBC-Symptome: Pruritus, Müdigkeit, re. Oberbauschmerzen ohne Erklärung  
Varizenblutung, Aszites und Enzephalopathie

	asympt	sympt	p Value
<b>N</b>	<b>469</b>	<b>301</b>	
<b>Median Age</b>	<b>63</b>	<b>62</b>	<b>ns</b>
<b>Female (%)</b>	<b>87%</b>	<b>93%</b>	<b>0.008</b>
<b>AP (ULN)</b>	<b>2.1</b>	<b>2.5</b>	<b>0.005</b>
<b>Bili (umol/l)</b>	<b>9</b>	<b>11</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Zirrhose (%)</b>	<b>16</b>	<b>32</b>	<b>&lt;0.001</b>

	Todesursachen	
	asympt	sympt
<b>Non-hep Ca</b>	<b>19</b>	<b>9</b>
<b>Cardiovas</b>	<b>25</b>	<b>17</b>
<b>Resp Dis</b>	<b>21</b>	<b>19</b>
<b>HCC</b>	<b>2</b>	<b>5</b>
<b>Liver Failure</b>	<b>25</b>	<b>44</b>

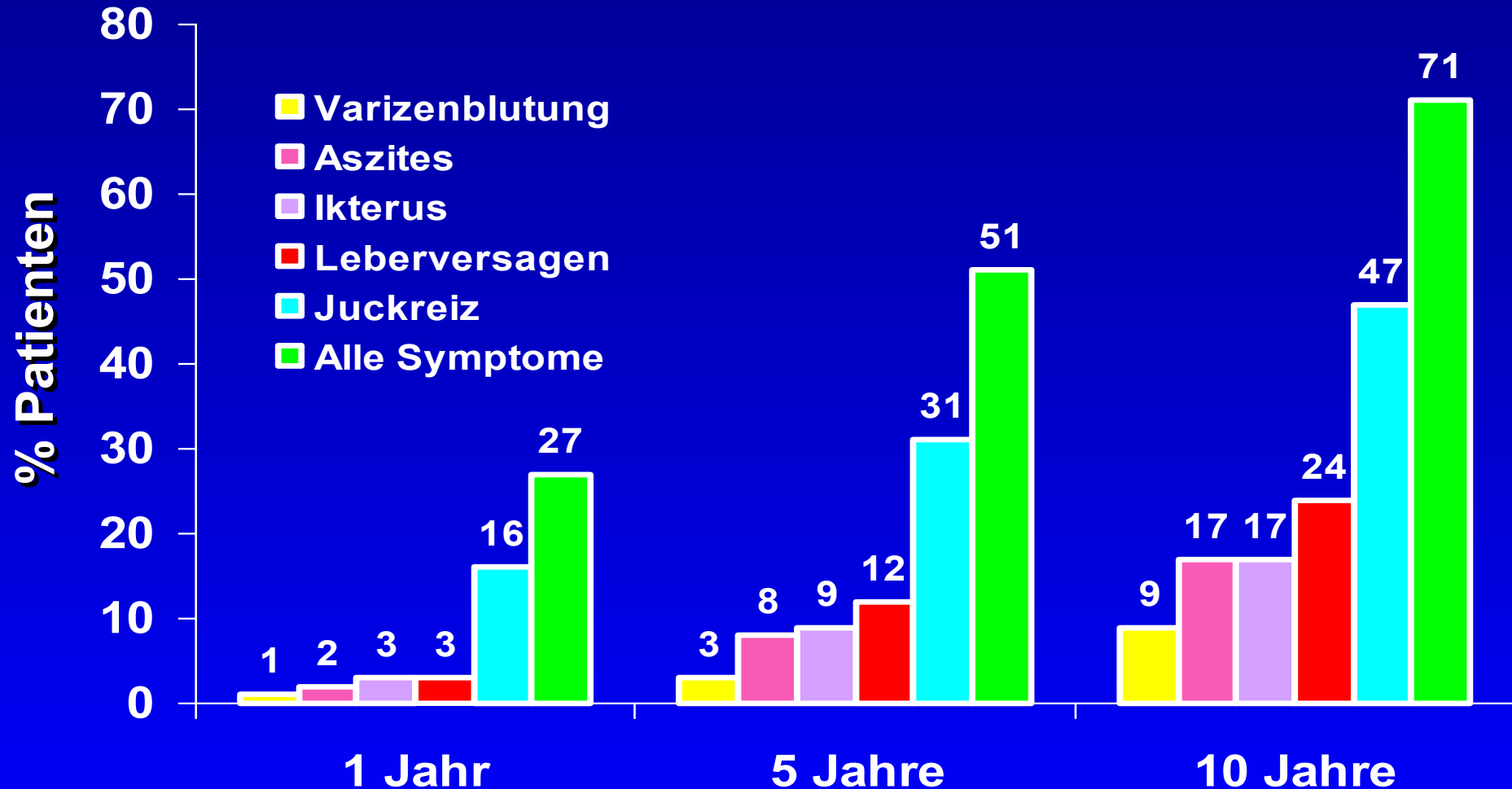
# Asymptomatische PBC

## Wie gut ist die Prognose?



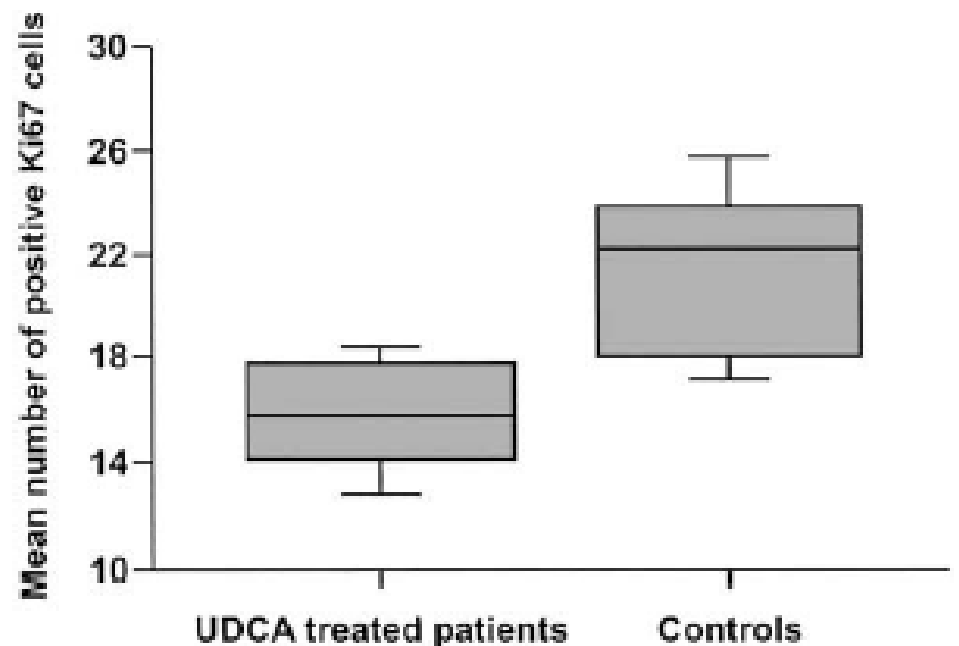
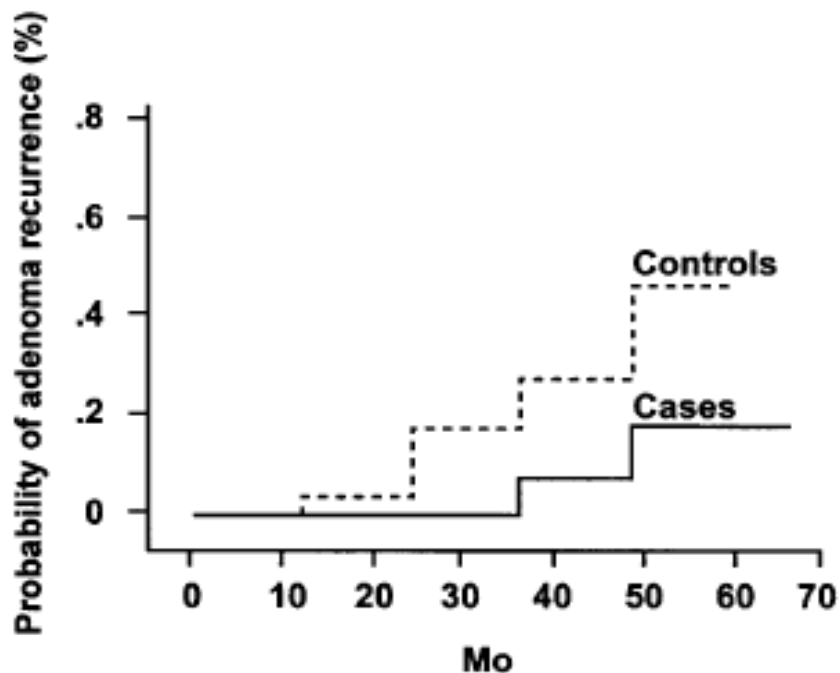
# Asymptomatische PBC

## Wie gut ist die Prognose?



# PBZ: URSO verhindert Kolonadenome

- Hypothese: URSO erhöht Kolon-Karzinomrisiko
- „Case-Control study: Kolonadenome bei 22 von 114 Pat mit PBC  
44 Kontrollen ohne PBC



# FAZIT:

- **Überleben: Asympt. PBC = sympt. PBC (Selection Bias??)**
- **Leberspezifische Mortalität bei asympt PBC ↓**
- **Nach 10 Jahren 70% der Patienten symptomatisch**
- **URSO verringert Kolon-Adenomentstehung**

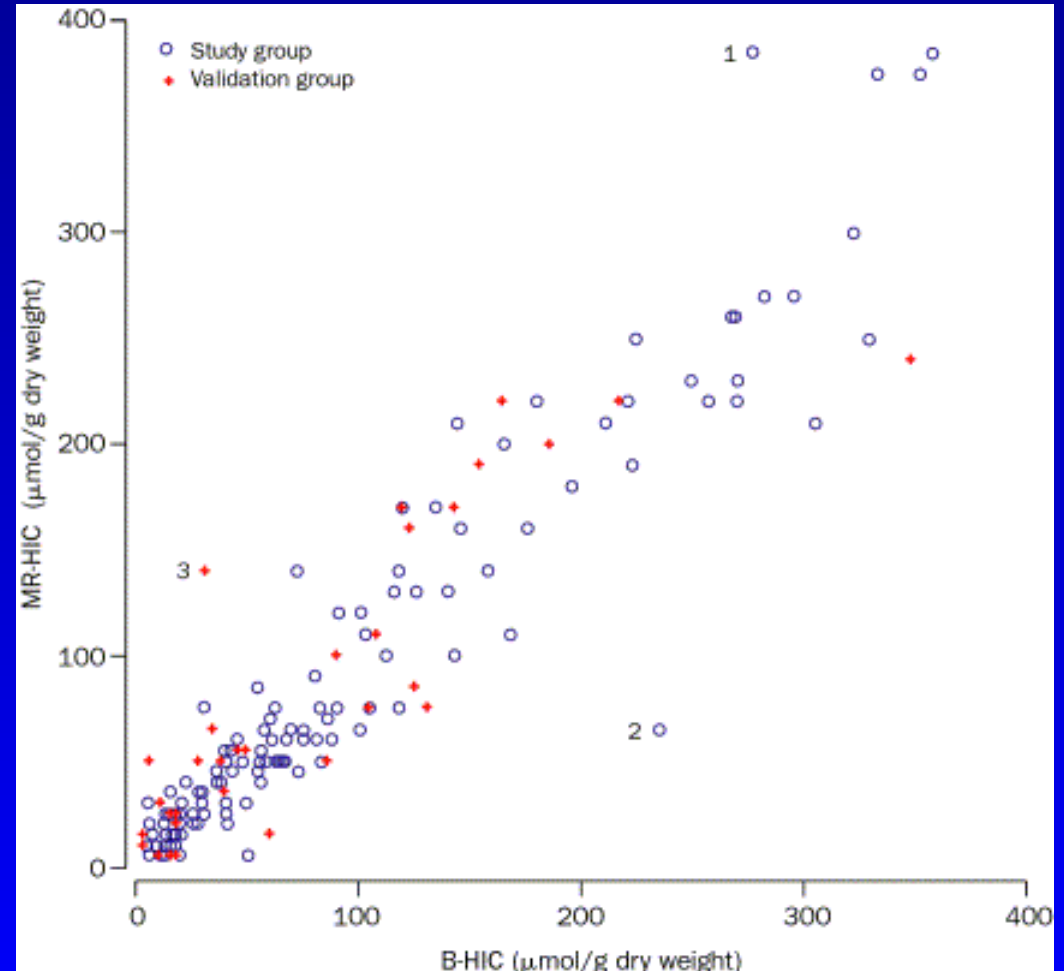
# Highlights 03: Hepatologie

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



# Hereditäre Hämochromatose: Nicht invasive Fe-Bestimmung

- Studiengruppe 139
- Validierungsgruppe 35
- Leber-Bx und HIC
- MRI mit spez. Sequenzen
- Signalintensität Leber/Muskel
- Korrelation zw. MRI und HIC
- Algorithmus zur Berechnung der MR-HIC



# FAZIT:

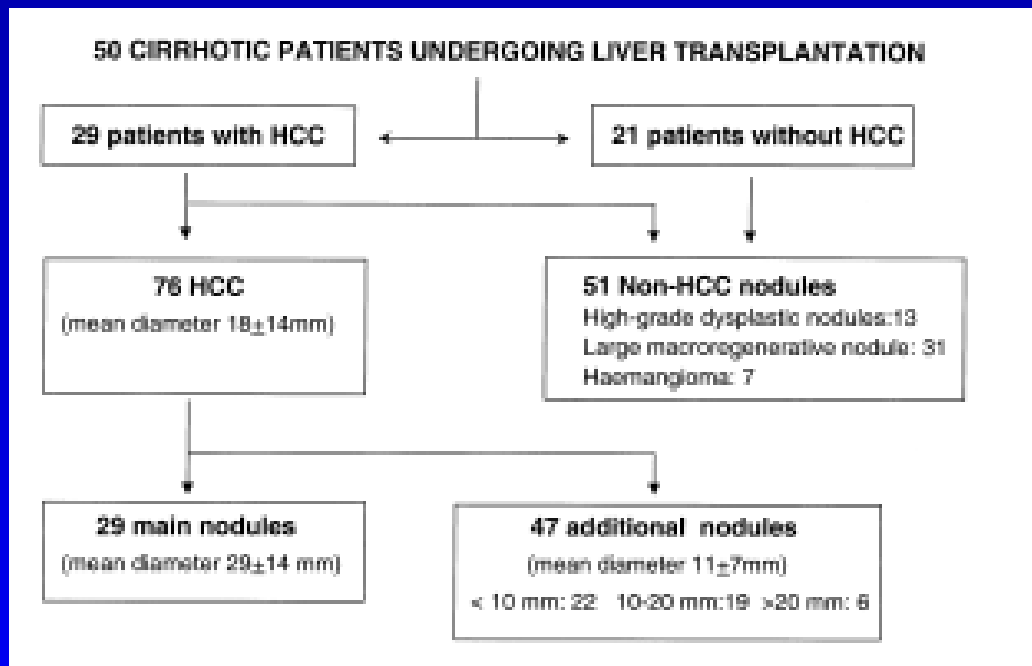
- **Eisenbestimmung mit MRI korreliert gut mit dem hepatischen Eisenindex (bei richtigem Algorithmus)**

# Highlights 03: Hepatologie

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

# Bildgebung bei HCC MRI oder CT?

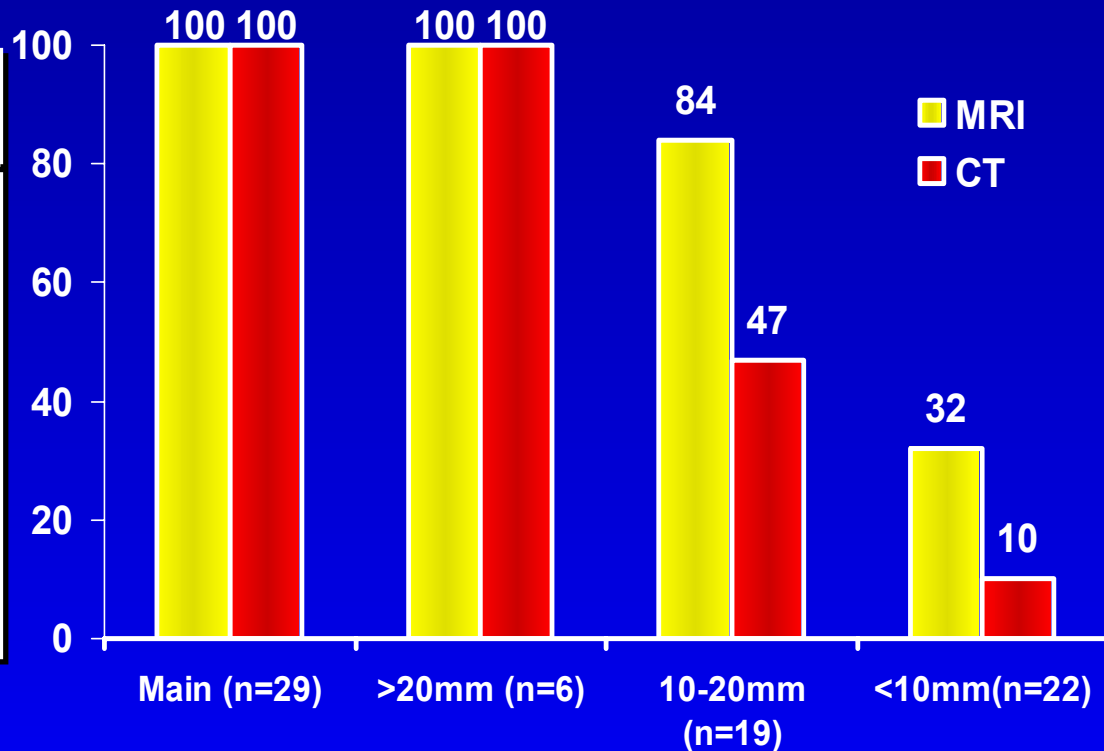
OLT bei 50 Pat. davon 29 mit HCC  
MRI und CT (nur bei 26 Pat.) < 3 Monate vor OLT  
Goldstandard: Leberexplantat



Pro Patient	MRI	CT
Sensitivität	100	100
Spezifität	95	na
Accuracy	98	na

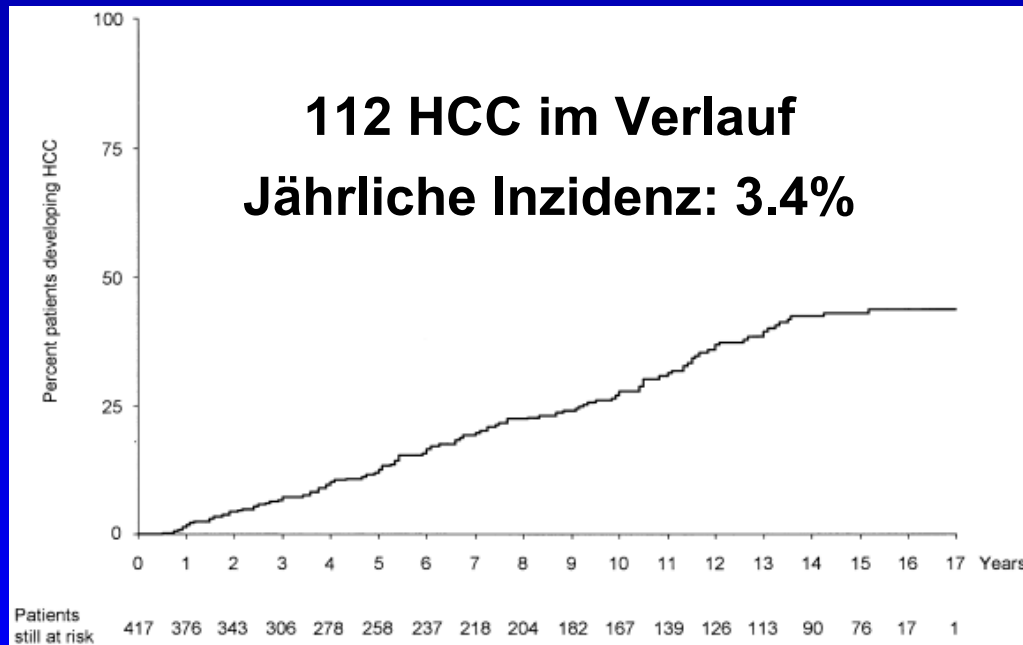
# Bildgebung bei HCC MRI oder CT?

Pro Knoten	MRI	CT
Sensitivität	76	61
Spezifität	75	66
PPV	90	70
Falsch pos	10	13
NPV	50	30



# HCC Surveillance = Bessere Prognose?

- 417 Pat mit Leberzirrhose: Einschluss zw. 1985 + 86
- 88% Child A, 68% Männer, mittleres Alter:53
- AFP + US alle 12 Monate, falls AFP >20 US +AFP alle Monate
- Follow-up 148 Monate (1-213)



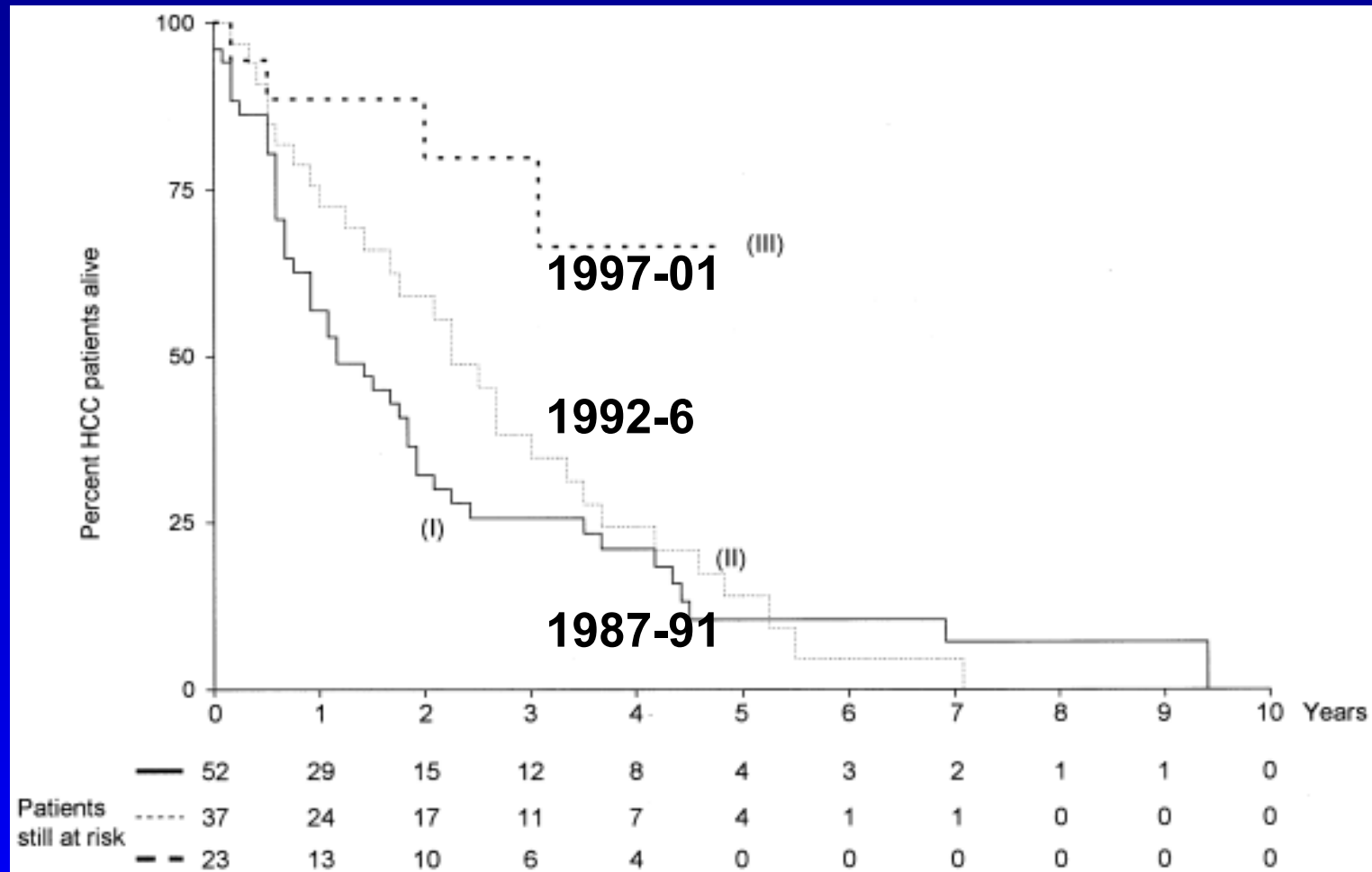
## Risikofaktoren

Sex:	HR 2.5 (95% CI 1.5-3.9)
Alter (>53):	HR 1.1 (95% CI 1.0-1.1)
AFP>20	HR 1.6 (95% CI 1.4-1.8)

## Jährliche Inzidenz

3 RF:	10.6%
2 RF:	4.6-7.5%
1 RF:	2.0-2.2%
0 RF:	1.6%

# HCC Surveillance = Bessere Prognose?



# FAZIT:

- **MRI > CT, aber schlechte Sensitivität und Spezifität bei Läsionen < 2cm**
- **Surveillance verbessert die Prognose des HCC**
- **Mortalitätsrate/Jahre von 45% auf 10% reduziert**

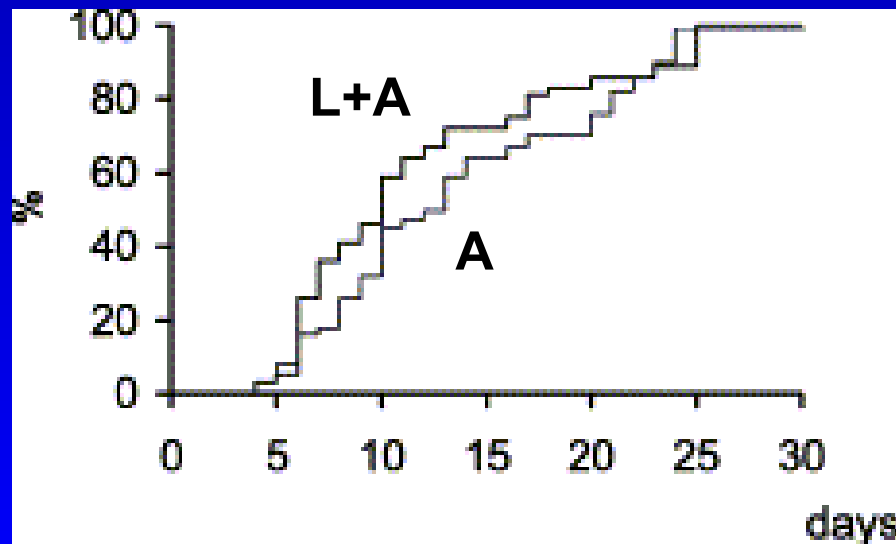


# Highlights 03: Hepatologie

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

# Welche Diuretika bei Aszites Aldactone od. Aldactone+Furosemid?

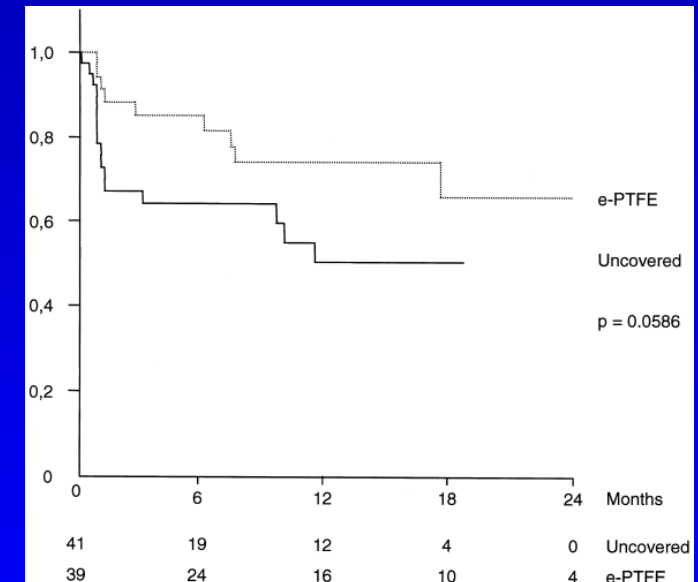
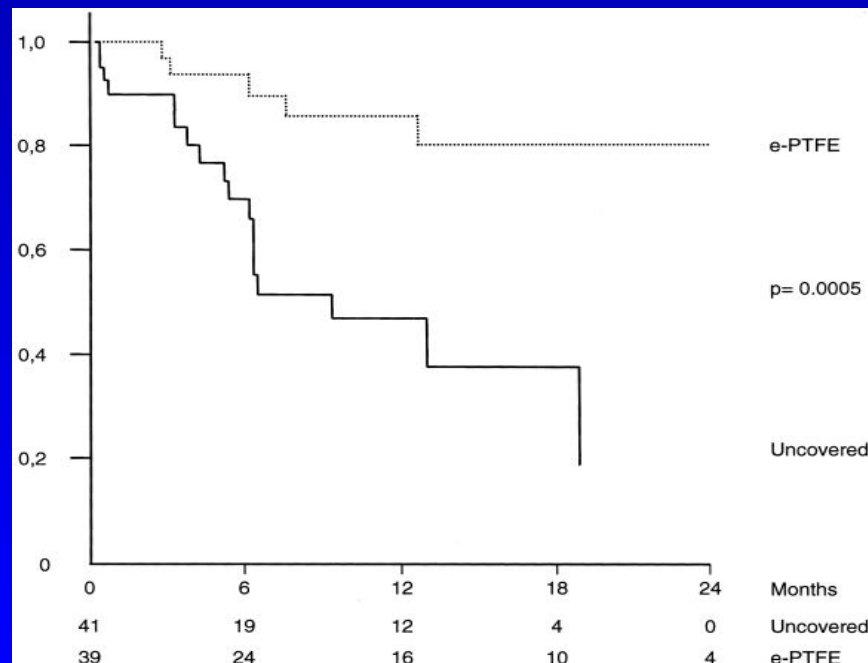
- Hintergrund: A > F, Hypothese: Kombination besser als Monotherapie
- RCT: 100 Pat. mit Leberzirrhose und Aszites, keine Diuretika 5 Tage vor Start
- Alle: 50mmol NaCl pro Tag. Baseline: Keinen Unterschied
- 50 Pat. Aldactone (100mg <4 l Aszites, 200mg >4l), Dosis alle 4 Tage ↑ bis 400 mg
- 50 Pat. Aldactone + Lasix (40 resp 80mg), Dosis alle 4 Tage ↑ bis 160 mg
- Endpunkt: Aszites klin. nicht nachweisbar.



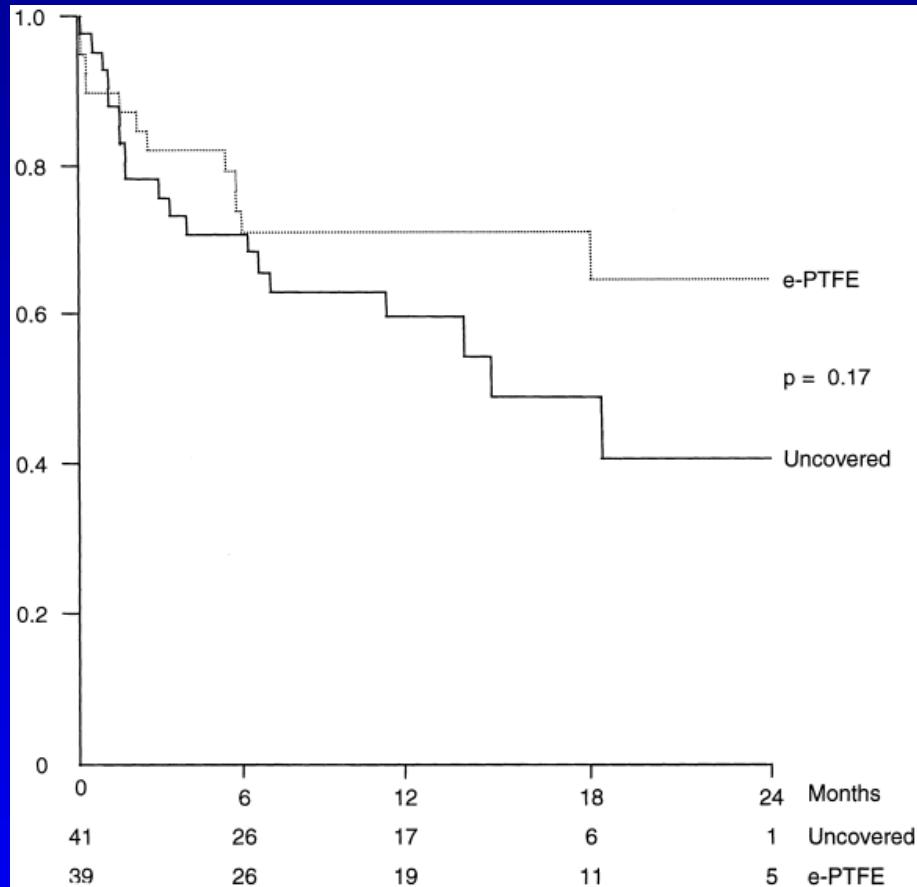
	A	A+F	p
Refraktärer A %	6	2	ns
Zugabe von F	2	0	
NW	13	8	ns

# Wie gut ist der beschichtete TIPS

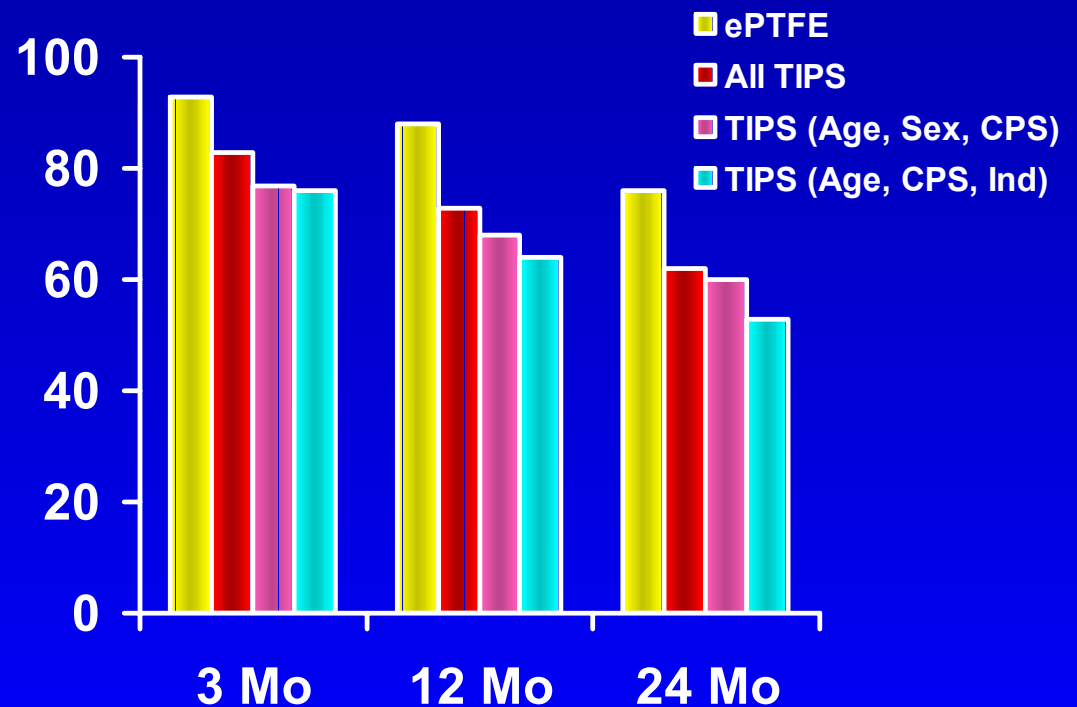
- RCT mit 80 Pat., Ind. für TIPS: Unkontrollierte Varizenblutung, Rezidivblutung, ref. Aszites
- Ausschlusskriterien: HE, HCC, Pfortaderthrombose, erweit. Gallenwege
- 1° Endpunkt: Shunt Dysfunktion ( $>50\%$  Reduktion des Lumens  $\pm$  PPG $>12$ )
- 2° Endpunkt: Relaps von Blutung  $\pm$  Aszites
- Gruppe 1: 39 Pat: e-PTFE, 41 Pat: unbeschichtet, Baseline: keine sig. Diff.



# Wie gut ist der beschichtete TIPS

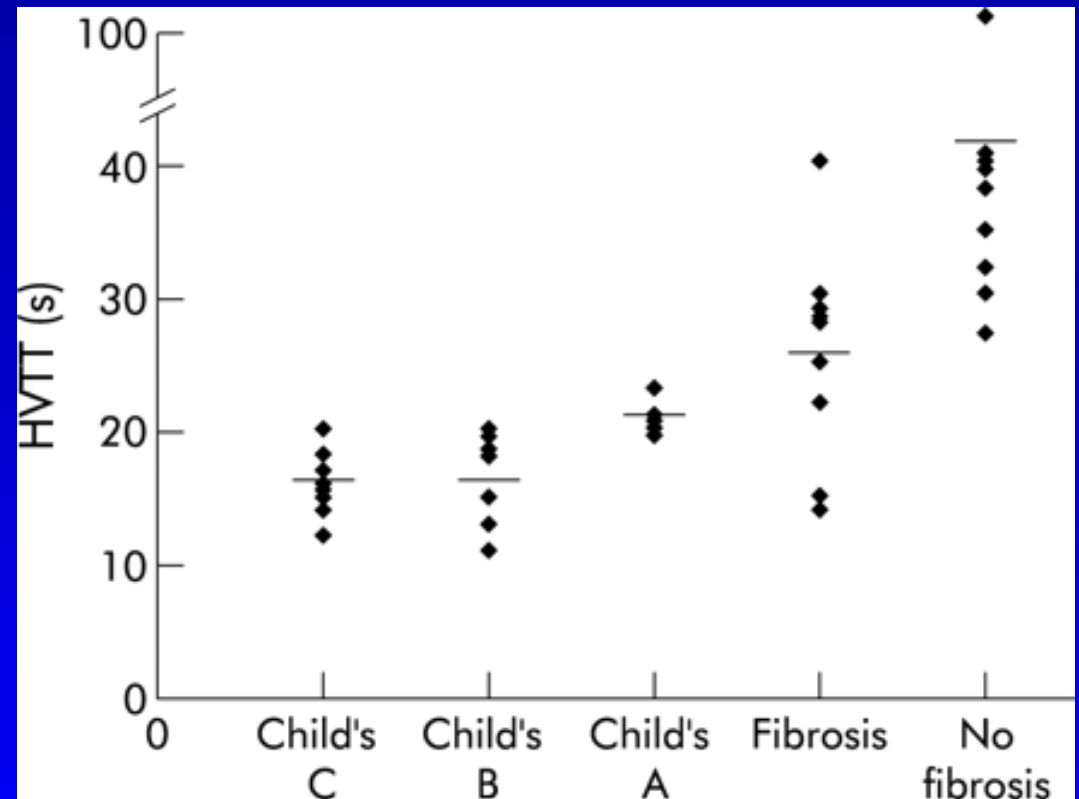
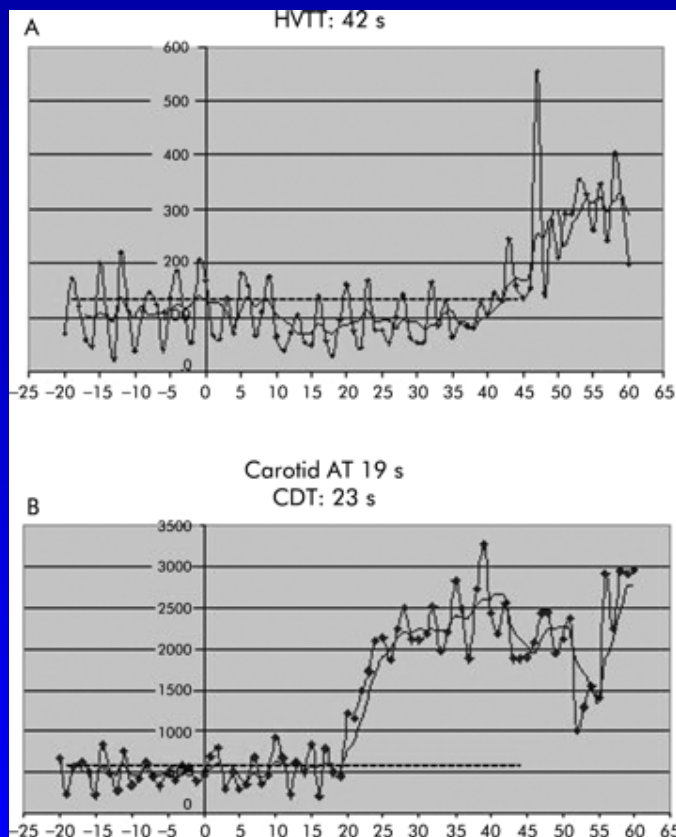


- Retrospektive Studie
- ePTFE: 89/100, TIPS: 419/466
- Ausschluss: schwerer Infekt, Tumor, schwere Begleiterkrankung



# Lebervenen Transitzeit: Marker für intrahepatisches Shunting/Fibrose?

- 39 Pat. mit histologisch charakterisierter Hepatopathie
- Bestimmung der Lebervenenentransitzeit und Carotid Delay Time (CDT)



# FAZIT:

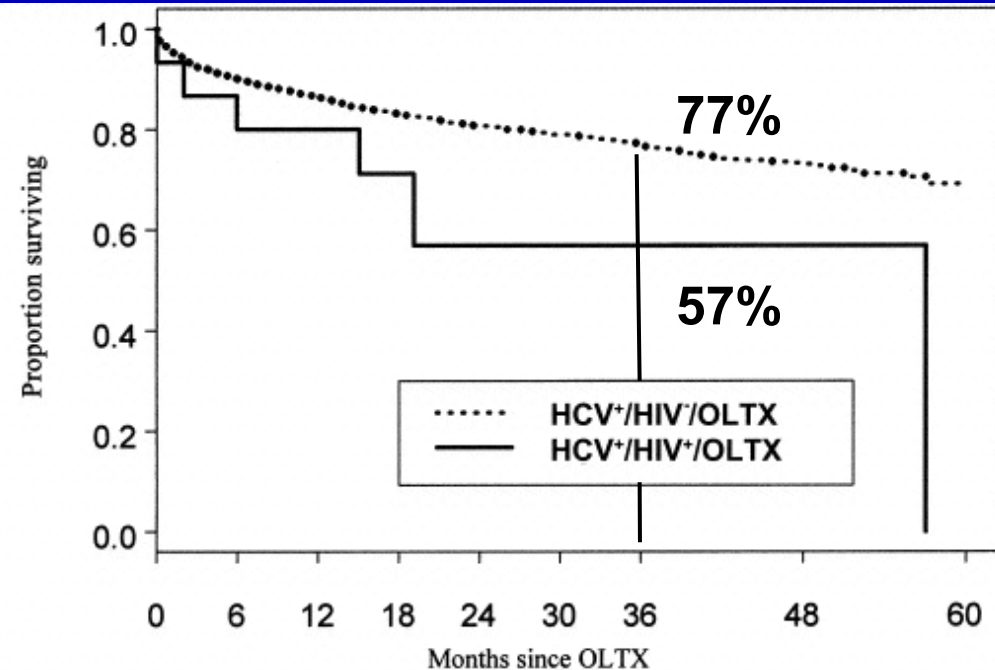
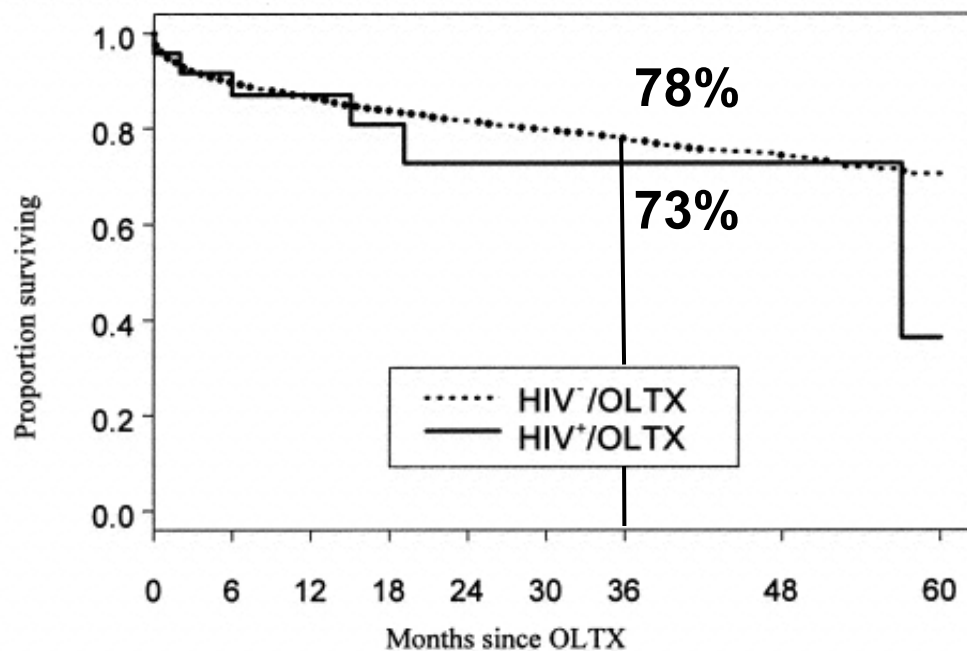
- **Aldactone = Aldactone + Lasix**
- **Beschichteter TIPS > TIPS: Kosteneffektivität?**
- **Transitzeiten: nicht-invasive Quantifizierung der Leberfibrose möglich?**

# Highlights 03: Hepatologie

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

# HIV-Infektion und Transplantation Wie gut ist das Outcome?

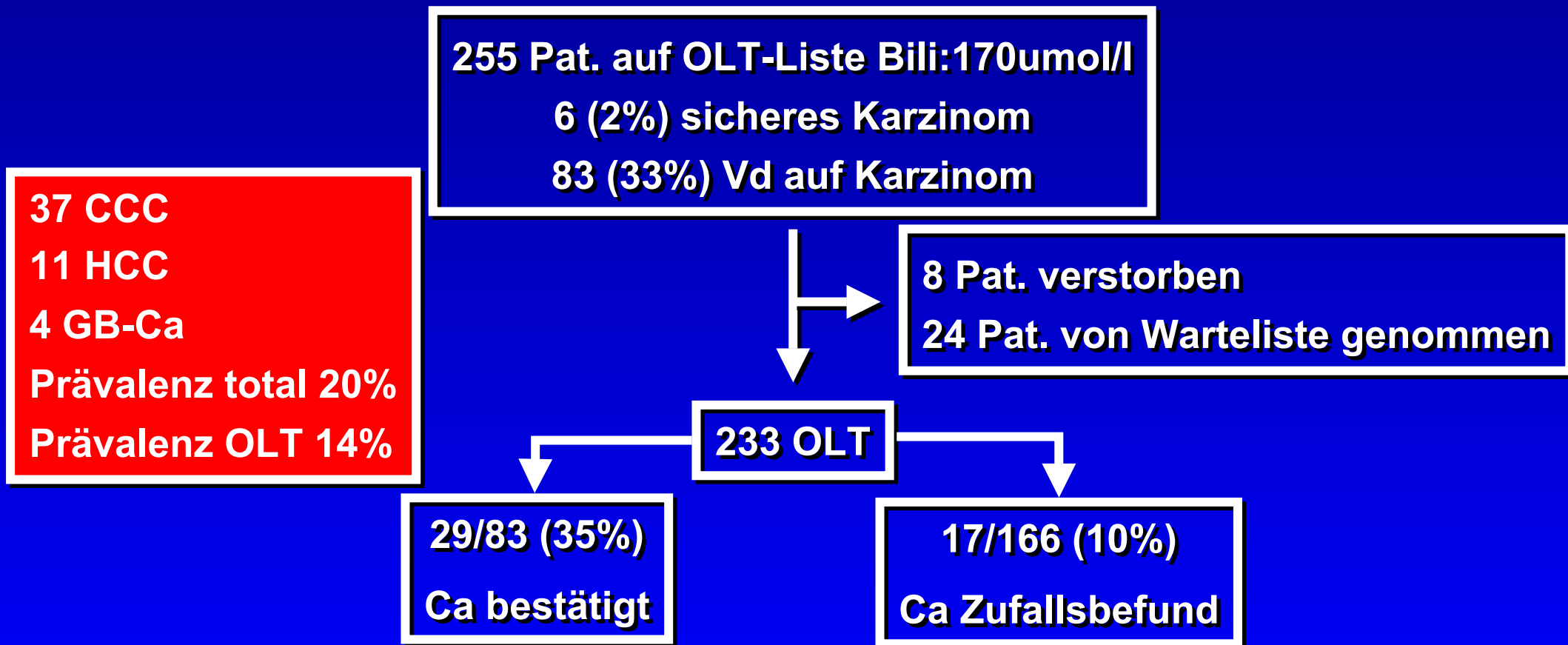
- Outcome der OLT bei 24 HIV+ Patienten unter HAART  
63% HCV, 29% HBV, FHF 8%



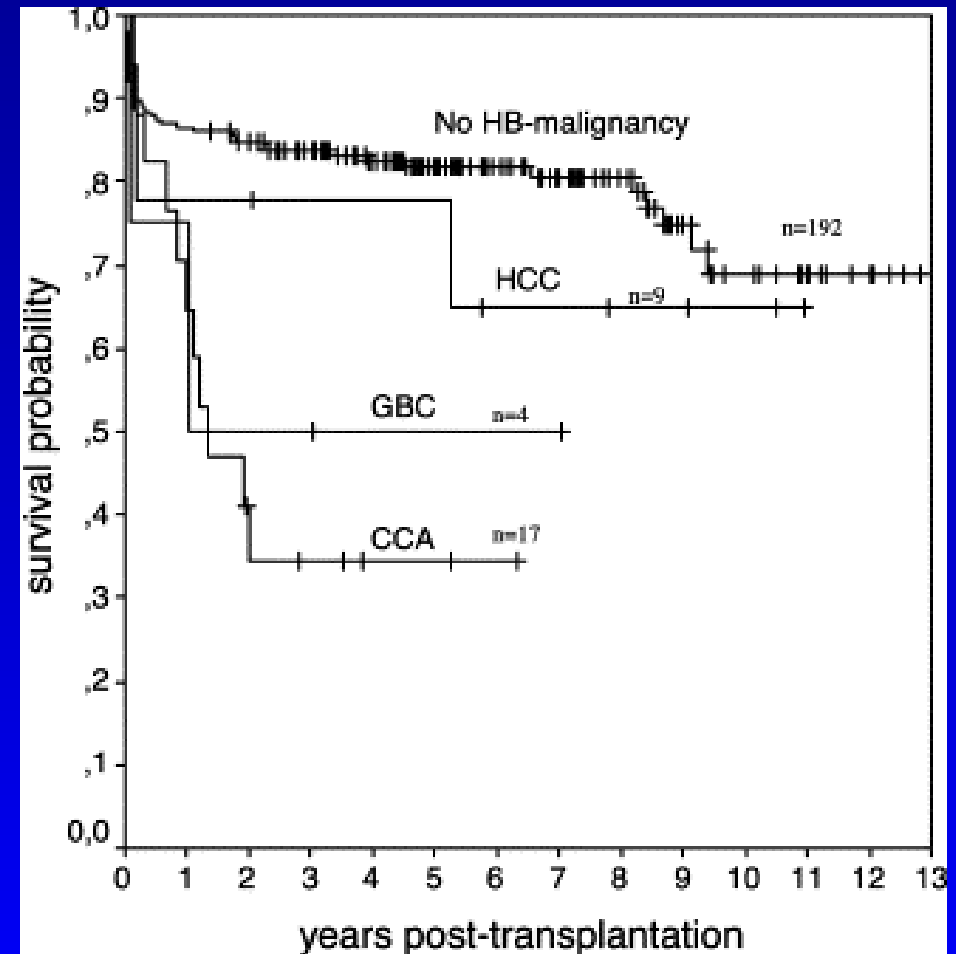
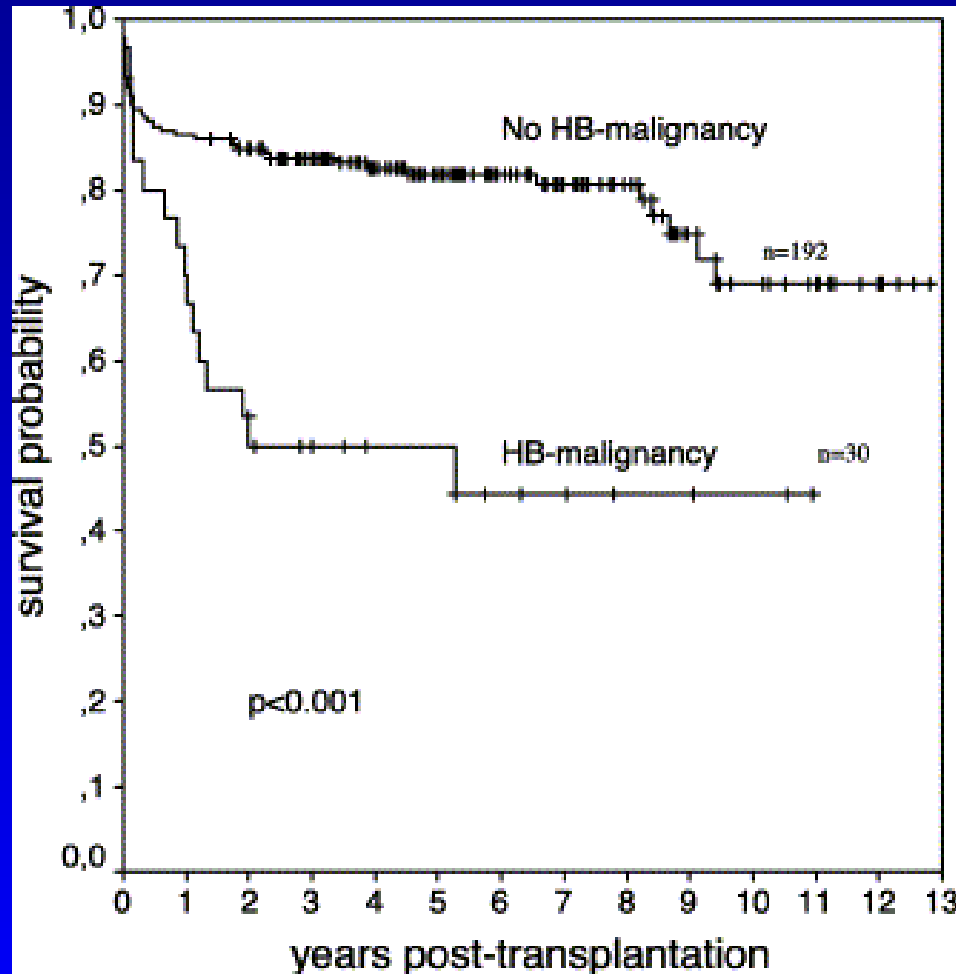


# Lebertransplantation für PSC

- Skandinavische Multizenterstudie mit 255 Patienten über 11 Jahre



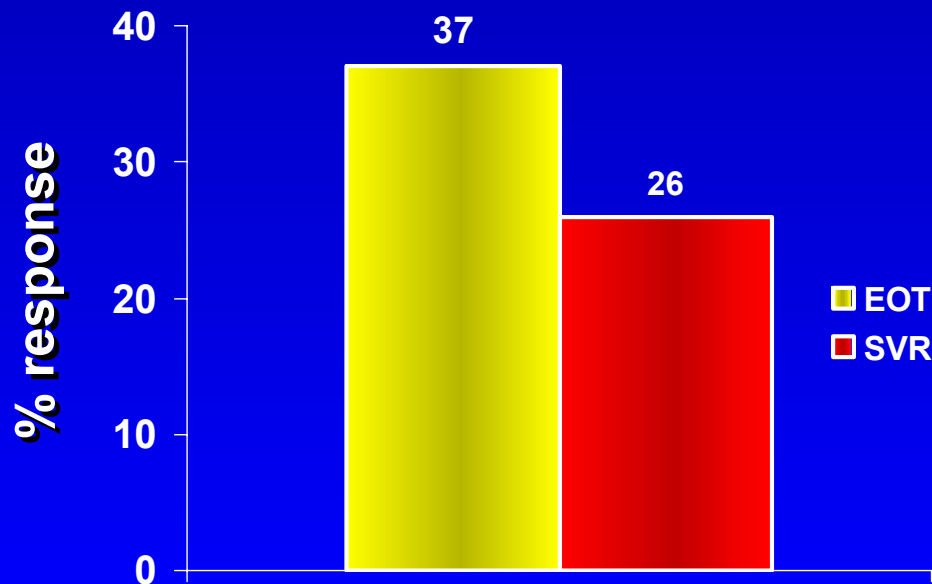
# Lebertransplantation für PSC



# HCV Treatment after OLT

## Is it possible and effective?

- Offene unkontrollierte Studie mit PEG-Inf und Riba bei 19 Pat mit HCV-Rezidiv nach OLT
- G-CSF: Neutrophile <1000 und Epo: Hb<10g/dl
- Einschleichende PEG (0.5mg/kg) und Riba (200mg) Dosierung
- Ziel PEG 1.5ug/kg (mean: 1.34) und Riba 800-1000 (mean 618mg)
- EOT:48 Wochen nachdem PCR neg.



74% Epo

47% G-CSF

74% Depression

38% Vorzeitiger Abbruch

# FAZIT:

- **Gutes Outcome von HIV infizierten Patienten nach OLT; Prognose der HCV-HIV Ko-Infektion im Langzeitverlauf???**
- **Gute Prognose der PSC nach OLT, Cave Tumoren!!!**
- **Hepatitis C nach OLT:**  
**PEG-Inf + Riba = SVR in 26-45%**

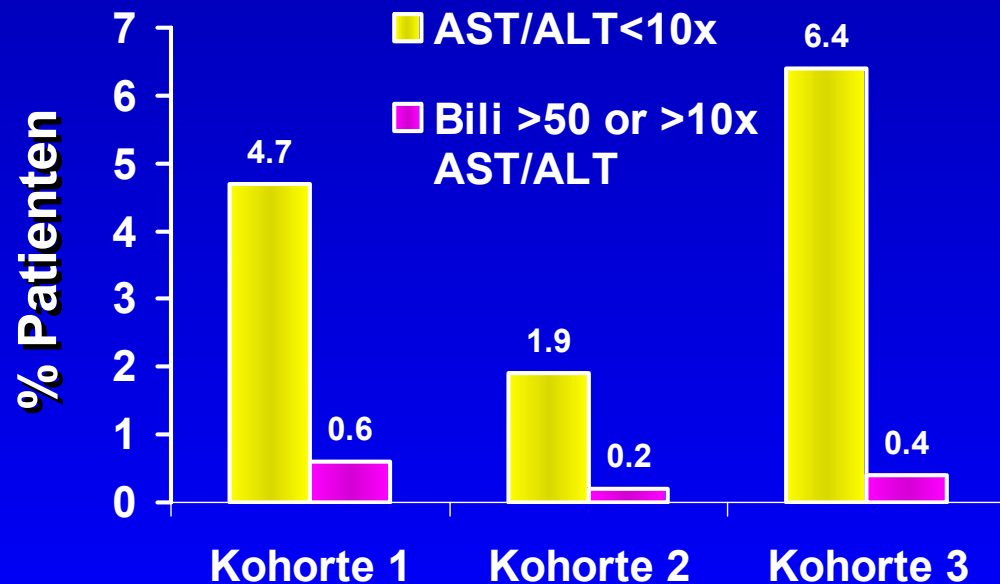
# Highlights 03: Hepatologie

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

# Erhöhte Leberwerte und Statine

- Retrospektive Kohortenstudie:

- Kohorte 1: 342 Pat mit AST/ALT ↑, HBV, HCV, Alcohol neg + **Statin**
- Kohorte 2: 1437 Pat mit normaler AST/ALT, HBV, HCV, Alcohol neg + **Statin**
- Kohorte 3: 2245 Pat mit AST/ALT ↑, HBV, HCV, Alcohol neg, **kein Statin**
- 6 Monate Follow-up



## Kein Unterschied:

- Dauer der Statin-Einnahme
- Statine (Atorvastatin, Simvastatin)
- Statin-Dosis

# Leberabszess

## Drainage oder Aspiration?

- 64 konsekutive Patienten mit Leberabszessen (mind 3cm)
- Antibiotische Behandlung mit Ampicillin, Cefuroxime und Flagyl
- Randomisiert: Katheterdrainage (8 French Pigtail) oder intermittierende Nadelaspiration (18G)

	Aspiration	Drainage
Alter (median)	57	60
Diabetes	10	9
Grösse (median)	5.6	6.2
Zahl der Abs (1/2/3)	27/3/2	29/2/1
Uni- vs Multiloc	22/10	23/9
Pos. Blutkulturen	20	18

# Leberabszess

## Drainage oder Aspiration?


Anzahl Aspirationen %:                      1x:41            2x:41    >3x:18

Drainagedauer (d) median (range):        13 (4-52)

	Aspiration	Drainage
Fieber regredient (d)	5	6
Leucytose regred. (d)	6	11
Hospitalisation (d)	11	15
Chirurgie (n)	1	1
Tod	1	4
Erfolg	30/32	27/32



# FAZIT:

- **Patienten mit erhöhten Leberwerten  kein erhöhtes Risiko für Statin Hepatotoxizität**
- **Abszesspunktion = Abszessdrainage**

# Highlights 03: Hepatologie

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