



Deutsche Leberstiftung Arzt-Patienten Seminar zur Hepatitis C

Langzeitnachsicht nach Ausheilung der Virusinfektion

Prof. Dr. Thomas Berg

Division of Hepatology

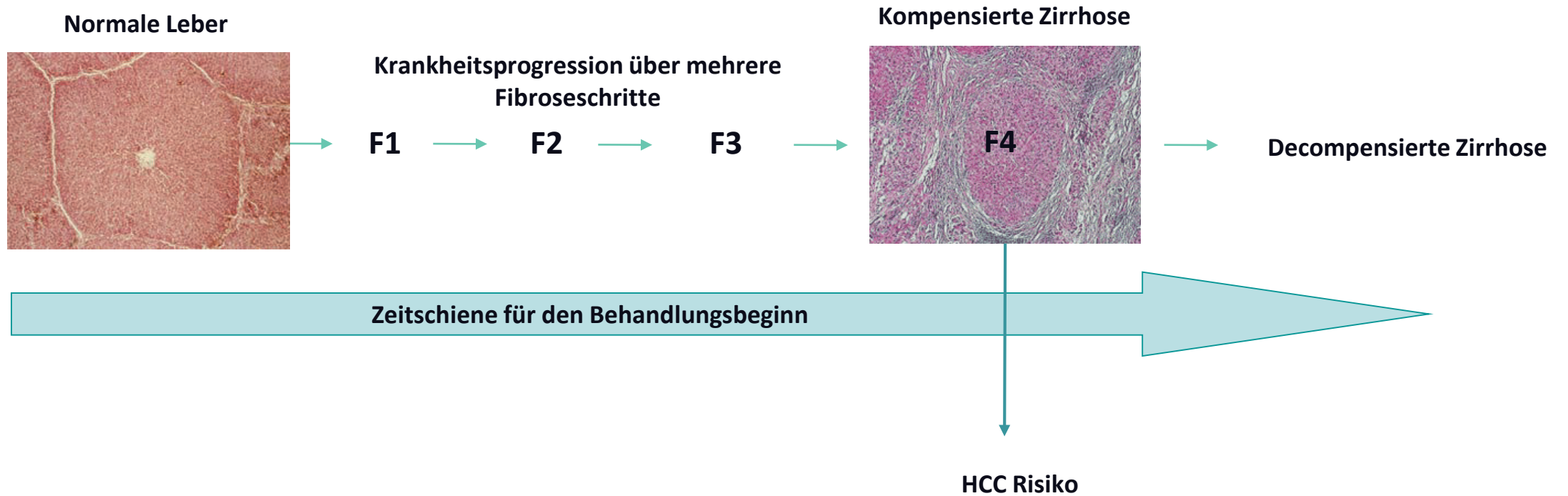
Department of Medicine II

LEIPZIG UNIVERSITY MEDICAL CENTER



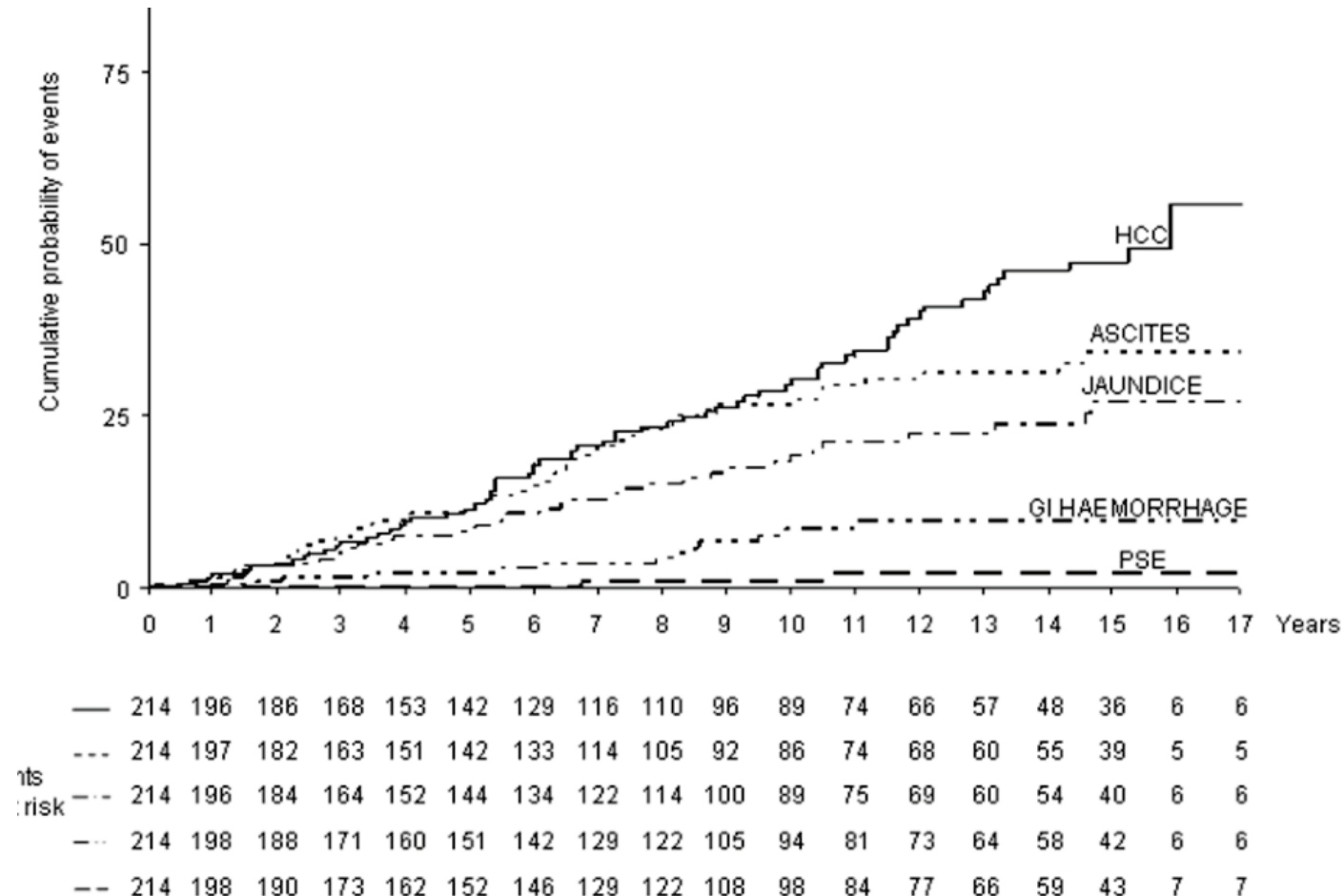
Die HCV Reise

HCV Infektion = eine langsam progrediente Lebererkrankung

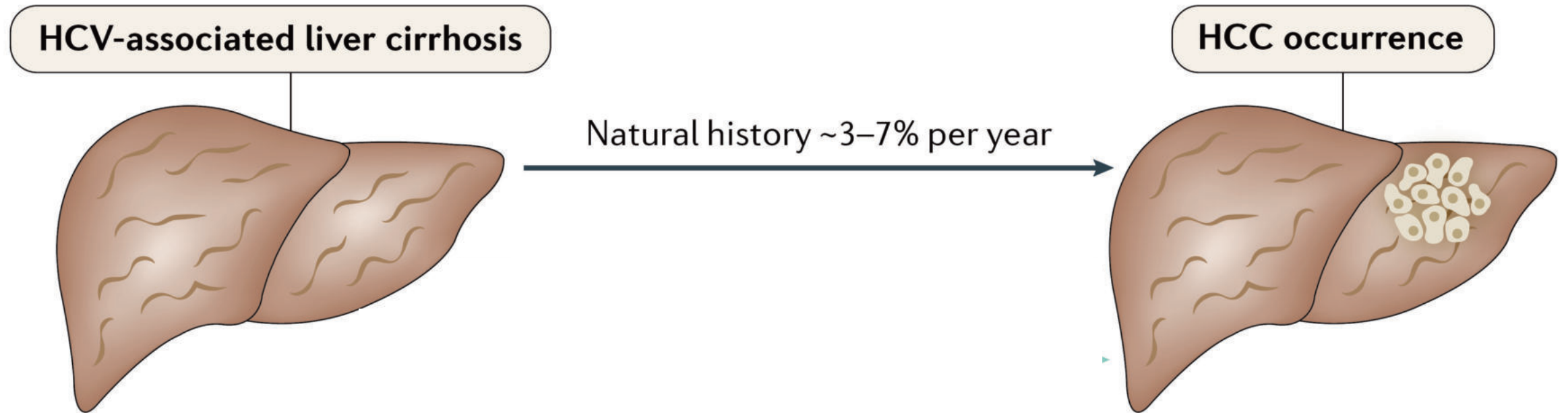


The natural history of compensated HCV cirrhosis

HCC is the most common complication and primary cause of death in patients with HCV-related cirrhosis (3.9% annual HCC incidence)



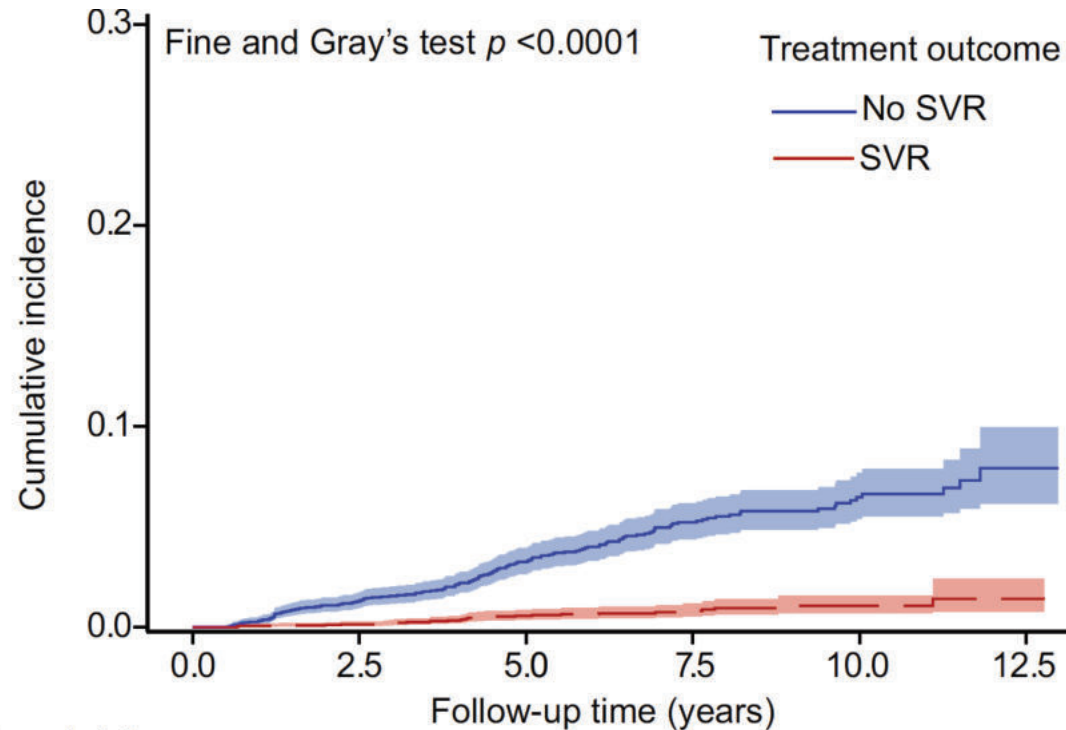
Leberkrebsentwicklung bei HCV-Zirrhose



HCC Risiko und SVR

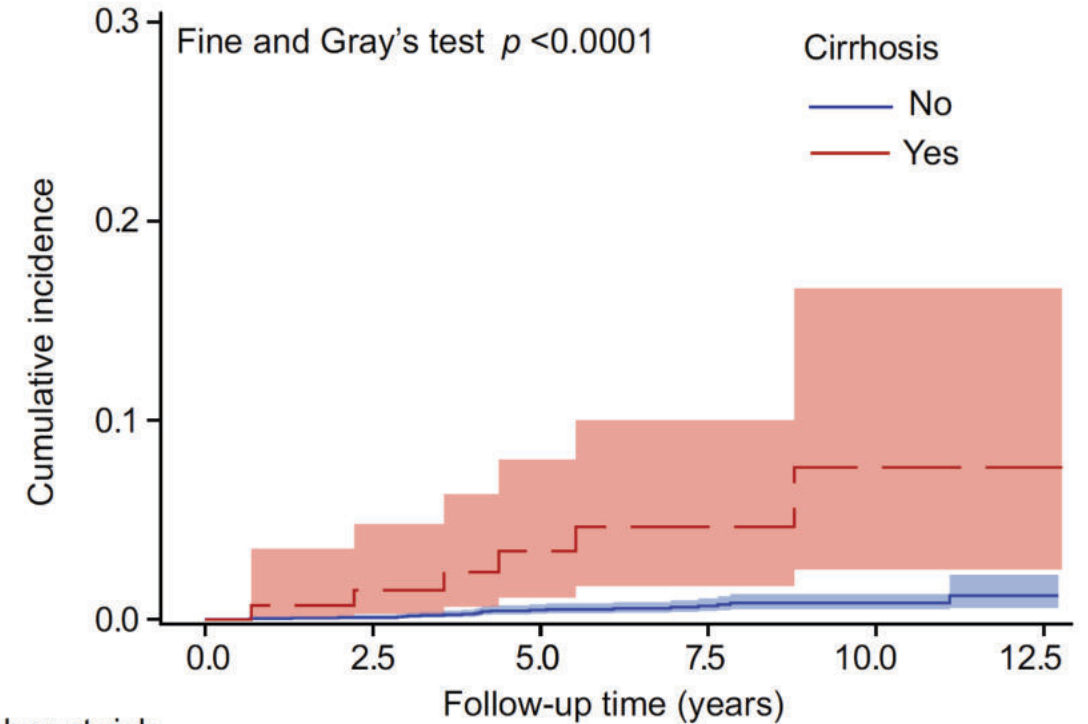
Bedeutung der SVR für das HCC Risiko

Bedeutung der Cirrhose für das HCC Risiko nach SVR



Number at risk

SVR	4663	3788	2637	1453	518	10
No SVR	3454	2778	1939	1152	478	26



Number at risk

Cirrhosis	145	122	81	52	20	2
No cirrhosis	4518	3666	2556	1401	498	8

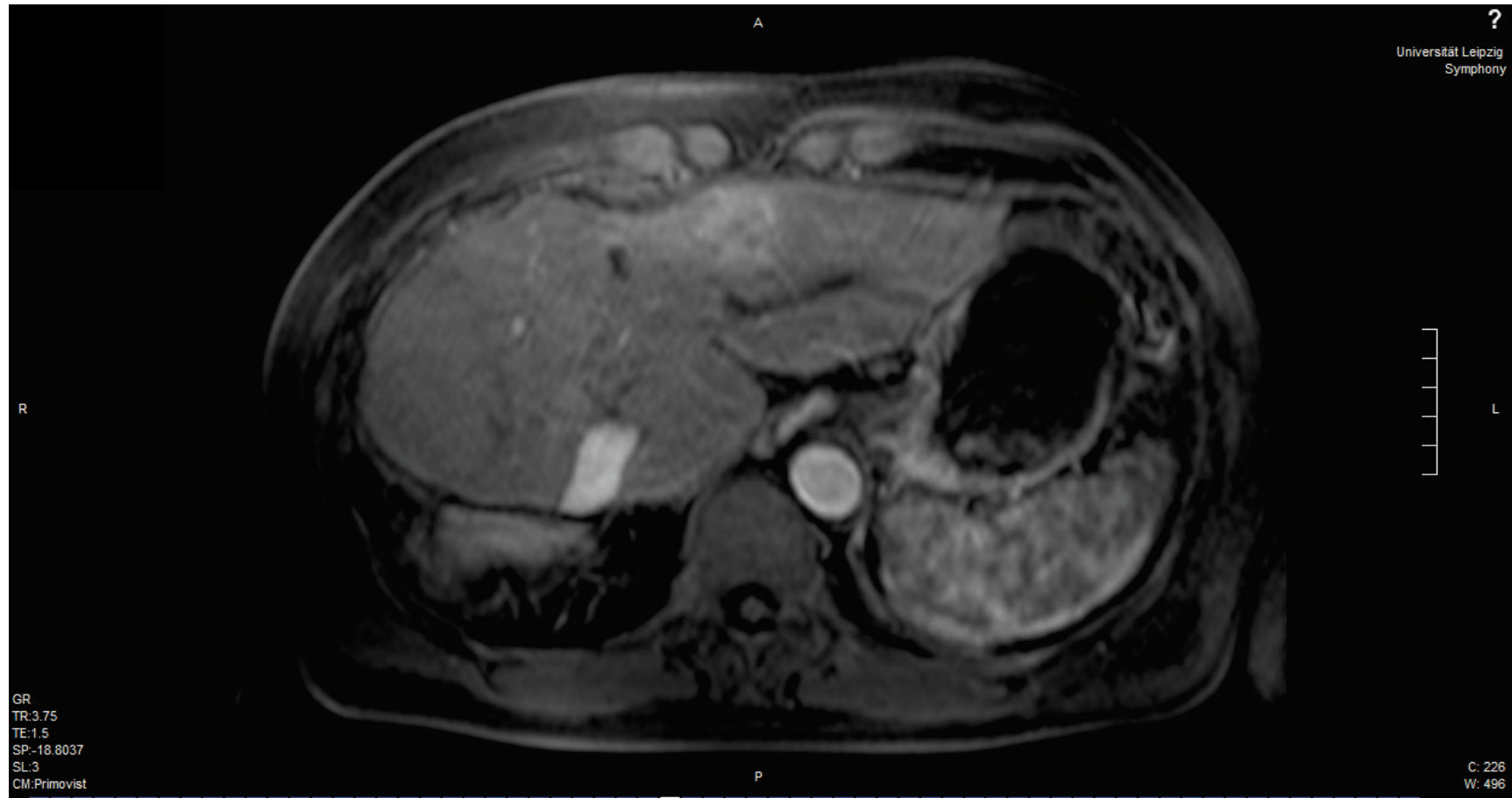
Ein Fall

- Männlicher Patient, 56 Jahre alt, Architekt, selbständig
- HCV-induzierte Leberzirrhose Child A (Bluttransfusion im Jahr 1984)
- Fibroscan 17 kPa
- Mehrere Interferon-basierte Behandlungsverläufe ohne SVR
- 2009/2010 klinische Studie mit einem IFNa-freien DAA-Schema
- Entwickelte hepatische Dekompensation unter DAA-Behandlung mit Aszites, Gelbsucht
- 04/2010 Heilung der HCV Infektion (SVR)

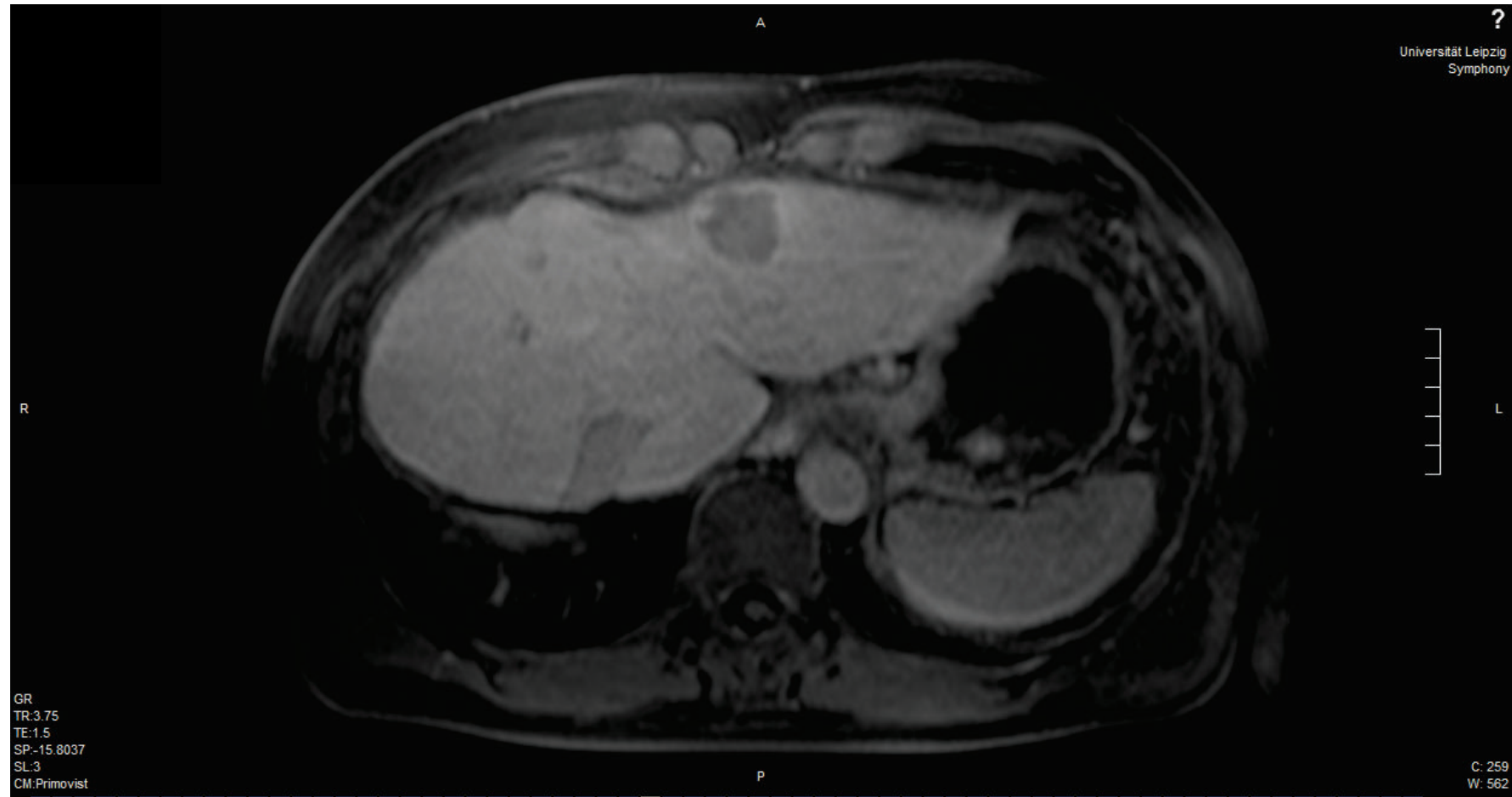
Ein Fall - 5 Jahre nach Heilung der HCV Infektion (SVR)

- Sonographie keine besonderen Veränderungen, keine Herdbefunde
- Thrombozyten 117/nl
- Albumin 4.2 g/dL
- Bili 0.61 mg/dL
- Leberwerte normal
- AFP 41.6 ng/mL (< 10 ng/mL)

MRT

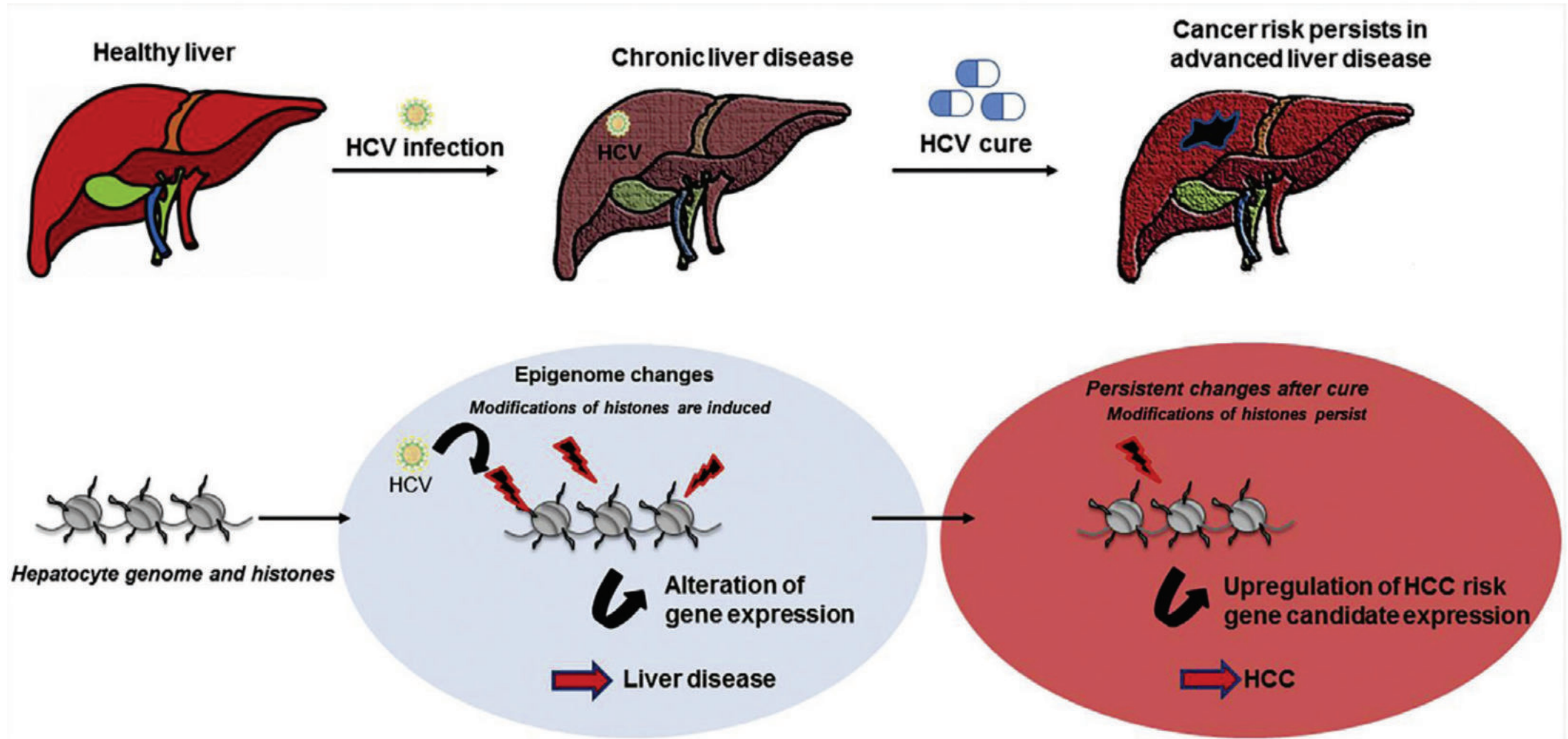


MRT



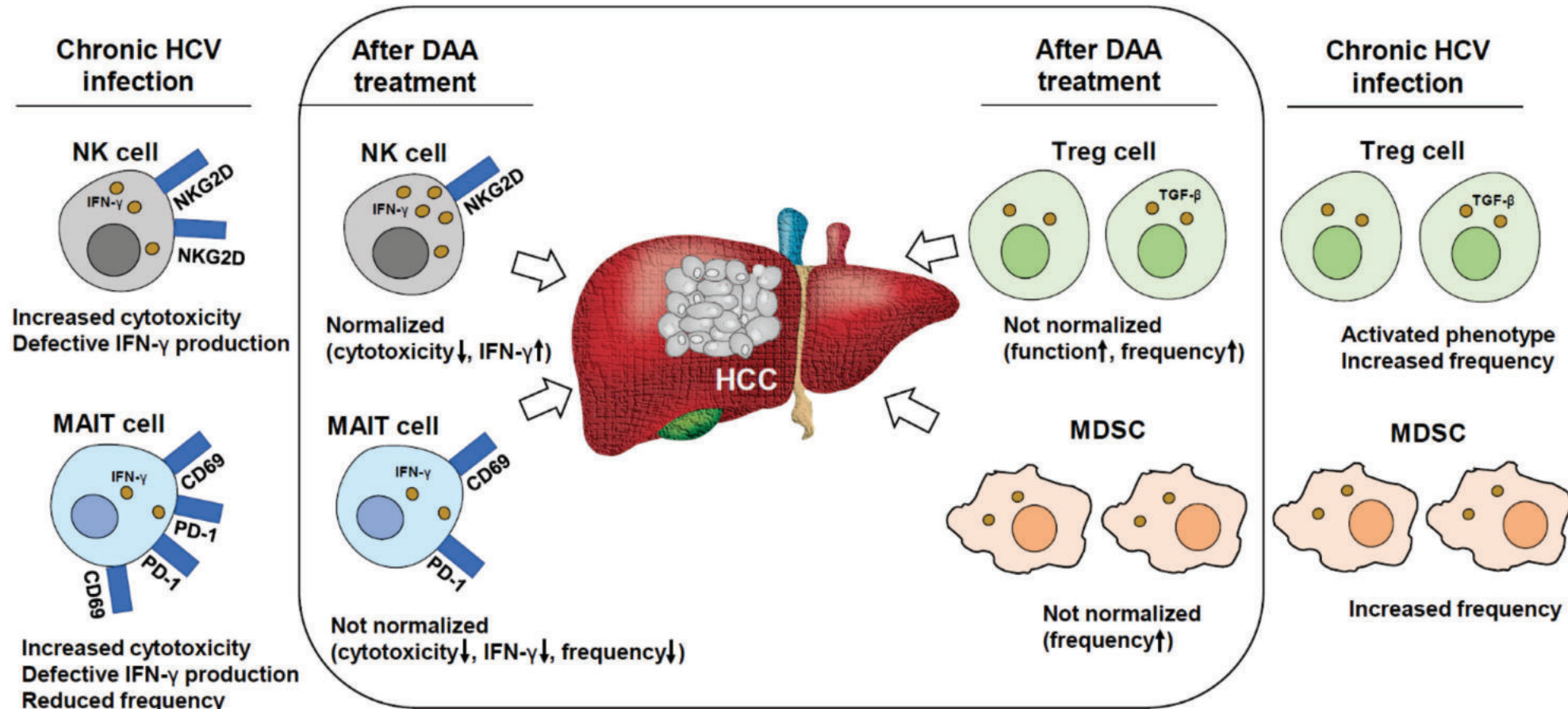
Warum bleibt ein Leberkrebs (HCC)-Risiko bestehen auch wenn die Hepatitis C Virus Infektion ausgeheilt ist?

HCV verursacht Veränderungen im Lebergewebe, die mit dem Leberkrebsrisiko assoziiert sind und die nach Heilung der Hepatitis bestehen bleiben



Immunzellen und Immunzellfunktionen

Vor und nach Heilung der chronischen Hepatitis C



**Kann man vorhersagen, wann und bei wem ein Risiko für
Leberkrebs (HCC) bestehen bleibt?**

Risikofaktoren für eine HCC Entwicklung nach Ausheilung der HCV Infektion (SVR)

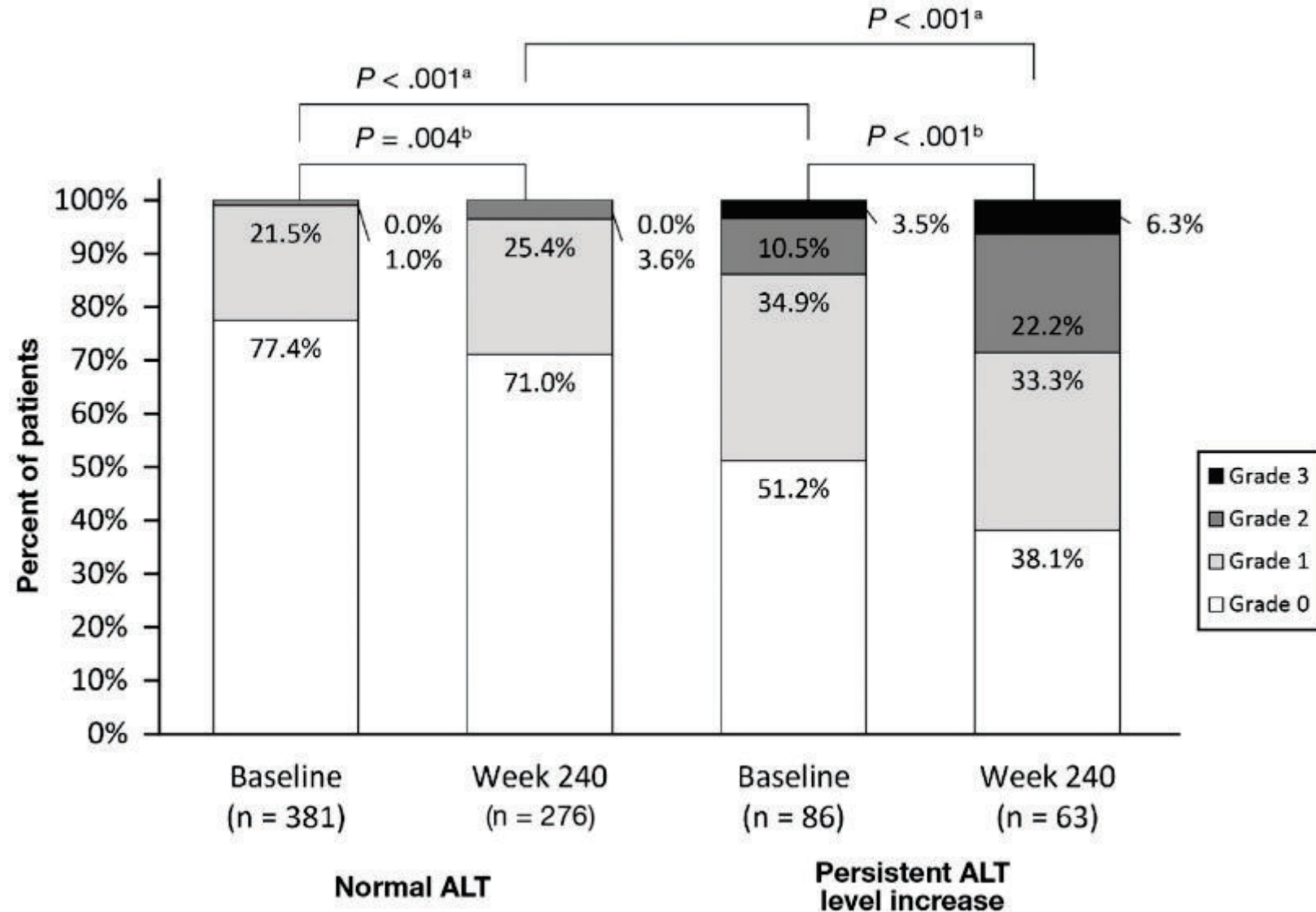
Parameter	Erhöhtes Risiko (HR)
Zirrhose	6.7-fach
Alter (z.B. > 64 Jahre)	4.5-fach oder 1.1 fach für jedes Jahr
Diabetes mellitus	1.8 - 6.2-fach
Alkoholkonsum	1.67-fach
HCV Typ 3	1.6-fach
Niedriges Albumin < 35-36 g/dl	6.2-fach
Erhöhtes AFP (> 10-20 ng/ml)	
Erhöhte Leberwerte nach SVR (ALT > 40 IU/ml, GGT)	

¹El-Serag HB et al. Hepatology 2016; 64: 130; ²Hedenstierna M et al. Clin Infect Dis (CID) 2016; June 21, epub, ³Toyoda H et al. J Gastroenterol Hepatol 2015; 30: 1183;

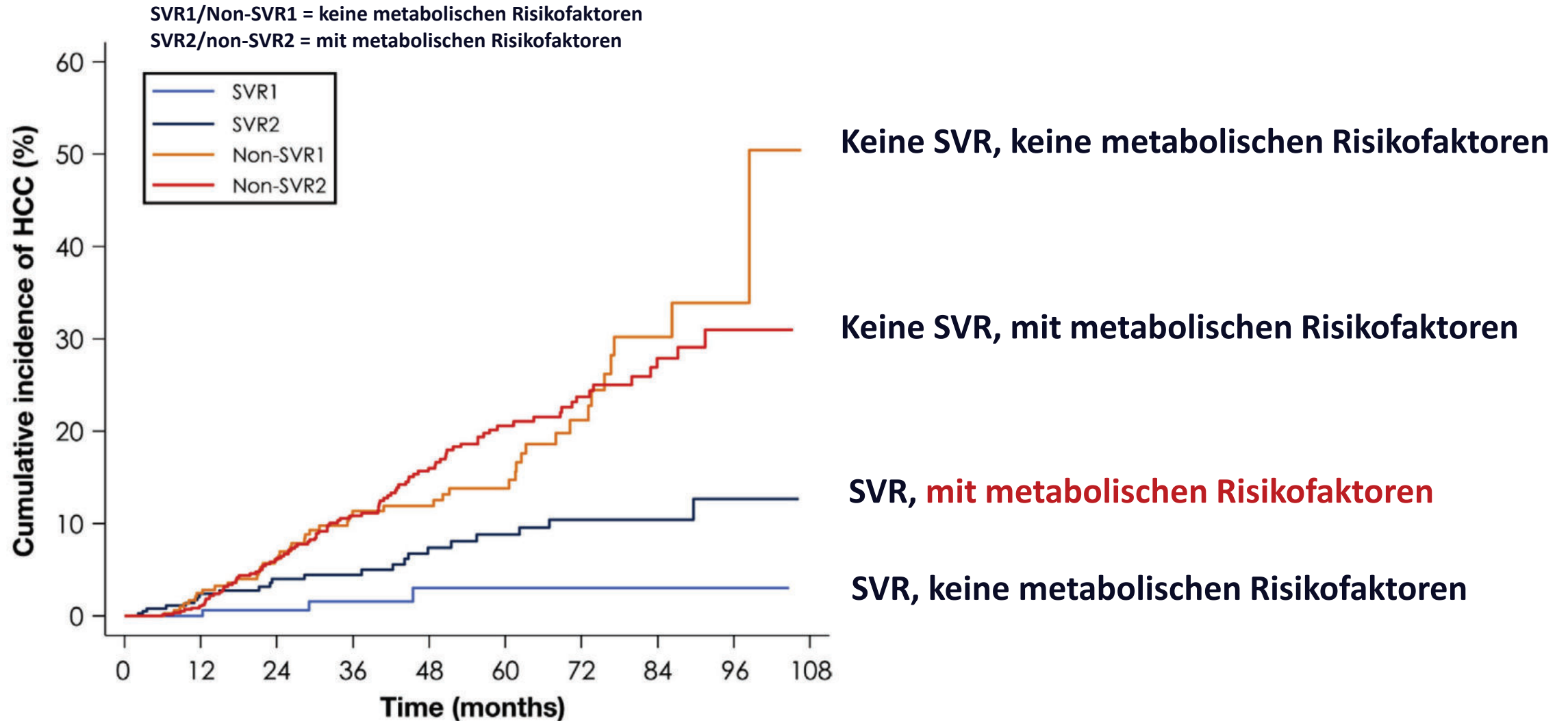
⁴Zeng Q-L et al. Gut Liver 2016; June 3, epub; ⁵Asahani Y. et al. Hepatology 2013;58:1253; ⁶Lee HW et al. Gut Liver 2016; 10: 429;

⁷Nagaoki Y et al. J Gastroenterol Hepatol 2016; 31: 1009; ⁸Huang C. F. et al. J Hepatol 2014;61:67-74

Dauerhaft erhöhte Leberwerte unter Tenofovirtherapie sind mit dem Ausmaß der Leberverfettung assoziiert

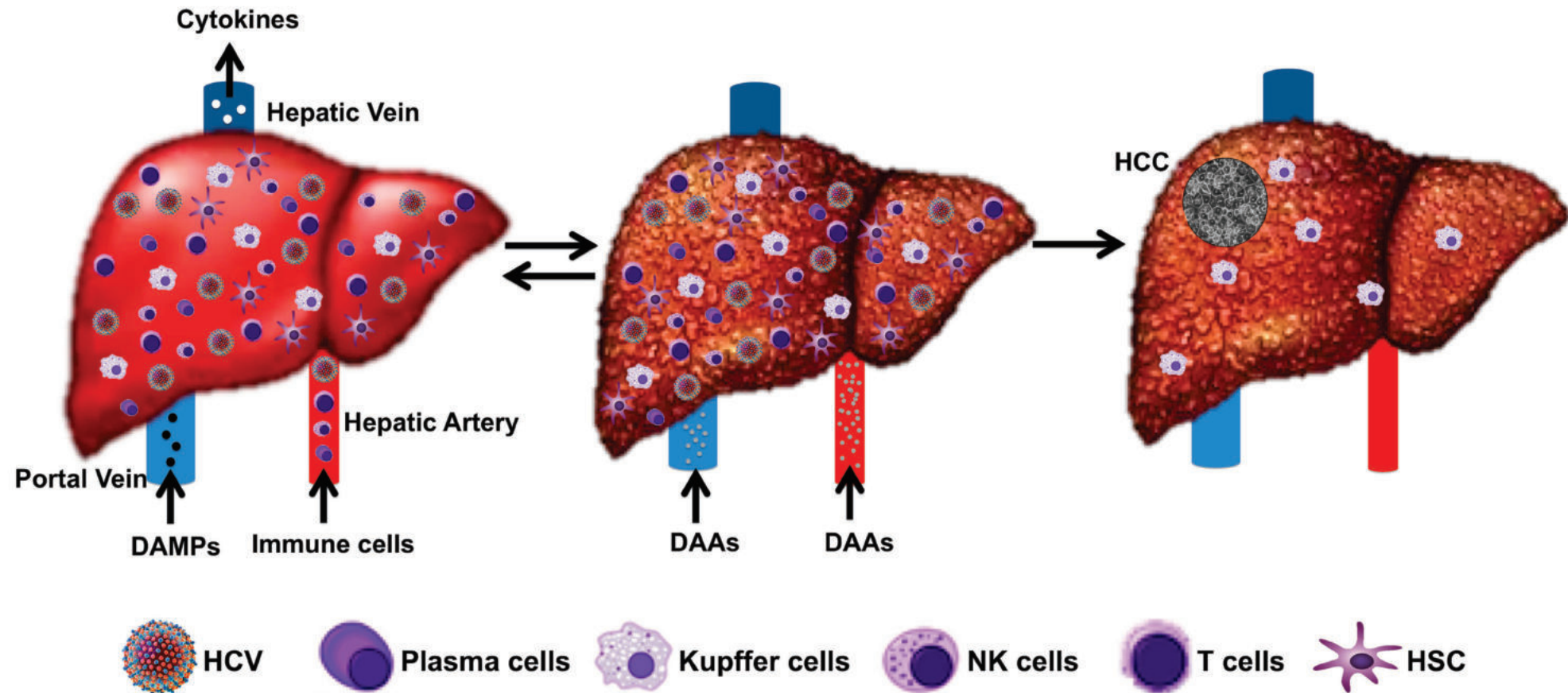


Leberkrebsrisiko nach Heilung der Hepatitis C (SVR) – Bedeutung metabolischer Risikofaktoren



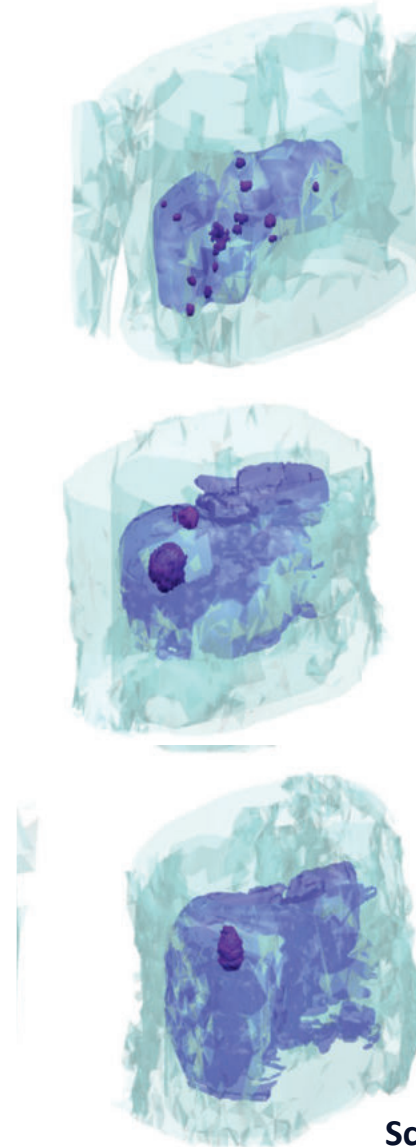
**Erhöht die DAA Therapie das Risiko für einen Rückfall
(Rezidiv) der Leberkrebserkrankung?**

Mechanismen der Leberkrebsentstehung bei chronischer Hepatitis C und Auswirkungen der Behandlung mit direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA)

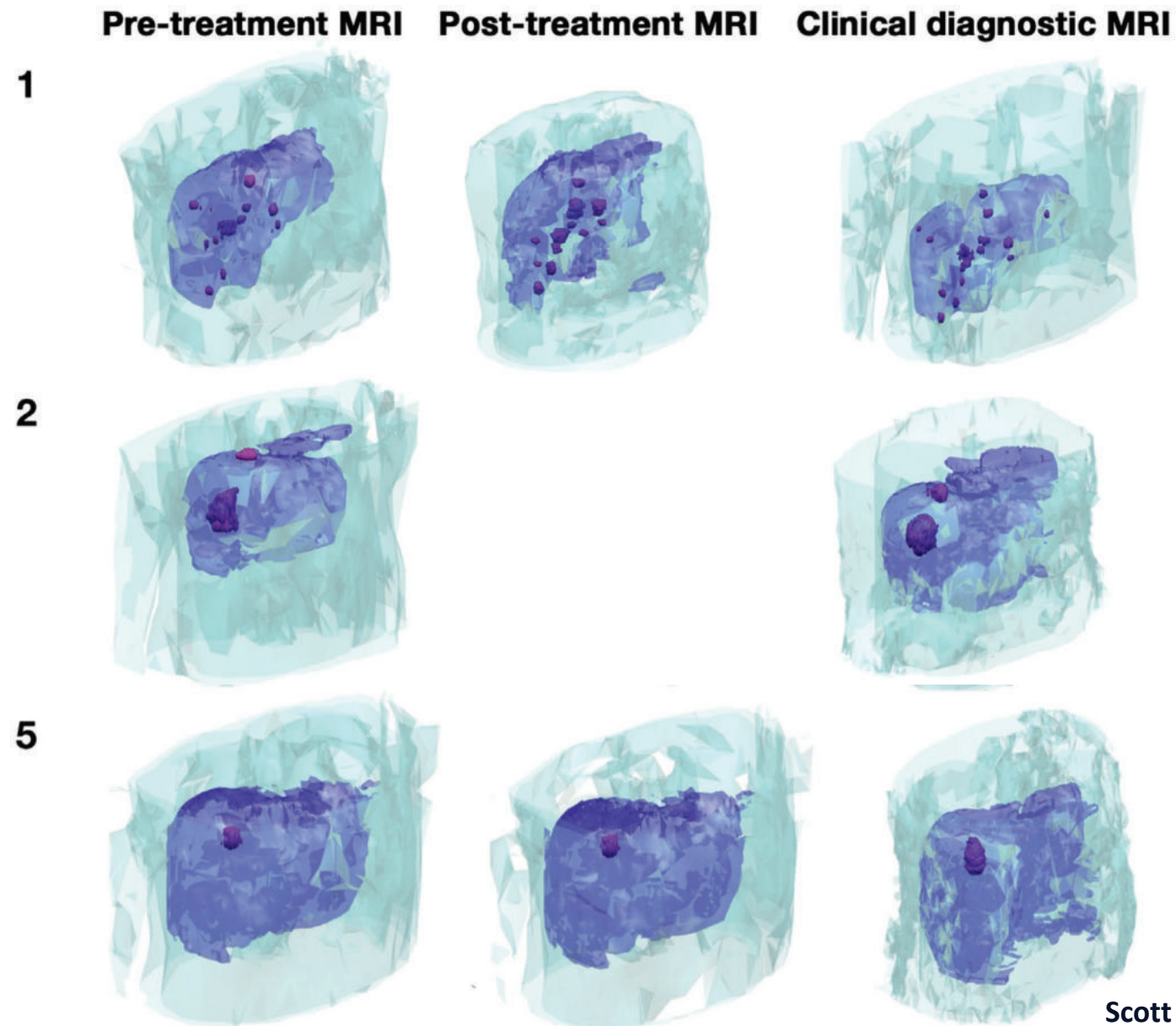


Auftreten von Leberkrebs (HCC) nach DAA Therapie der Hepatitis C

Clinical diagnostic MRI

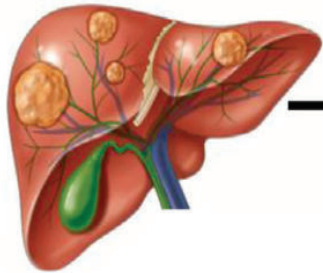


Auftreten von Leberkrebs (HCC) nach DAA Therapie der Hepatitis C



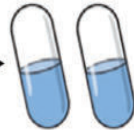
Eine direkt wirkende antivirale Therapie (DAA) verbessert das Überleben bei Patienten mit Hepatitis C und einem behandeltem HCC in der Vorgeschichte

HCV-associated HCC



Complete
response
to HCC
treatment

DAA Therapy



Impact on
survival?

Design:



- 31 centers in North America including 797 patients with HCV-associated HCC with complete radiographic response
- 383 (48.1%) received DAA therapy
 - 414 (51.9%) untreated

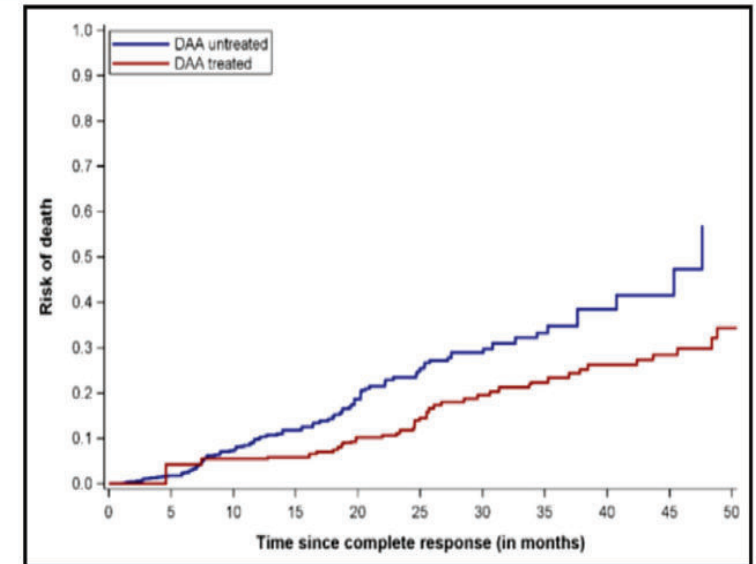
Results:

DAA Treated:
4.6 deaths per 100
person-years follow-up

DAA Untreated:
19.6 deaths per 100
person-years follow-up

Multivariable analysis

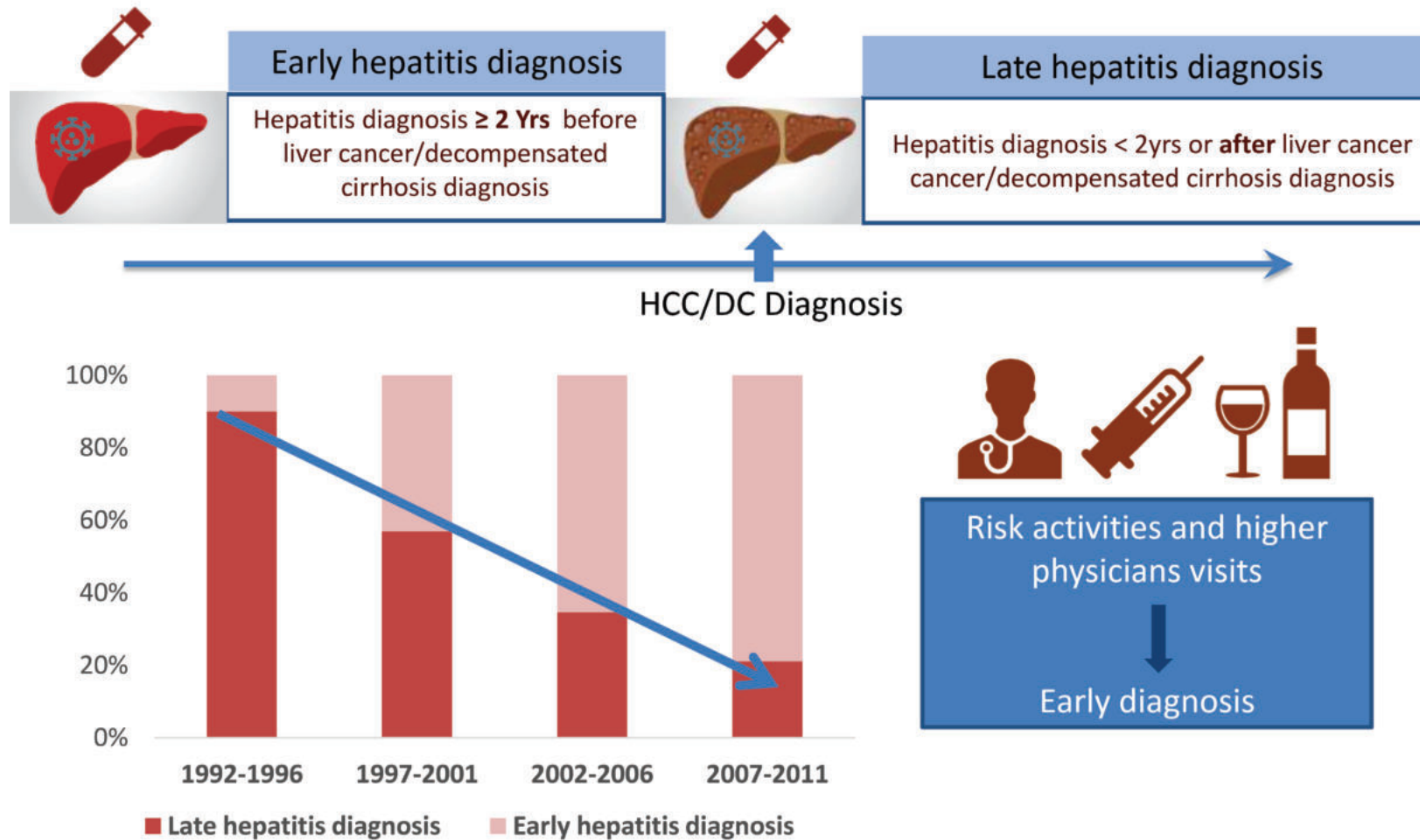
- Adjusted for site, age, sex, Child Pugh score, AFP, tumor burden and HCC treatment modality



DAA therapy associated with
lower mortality:
HR: 0.54; 95%CI: 0.33 – 0.90

Zu späte Diagnose der chronischen HCV Infektion?

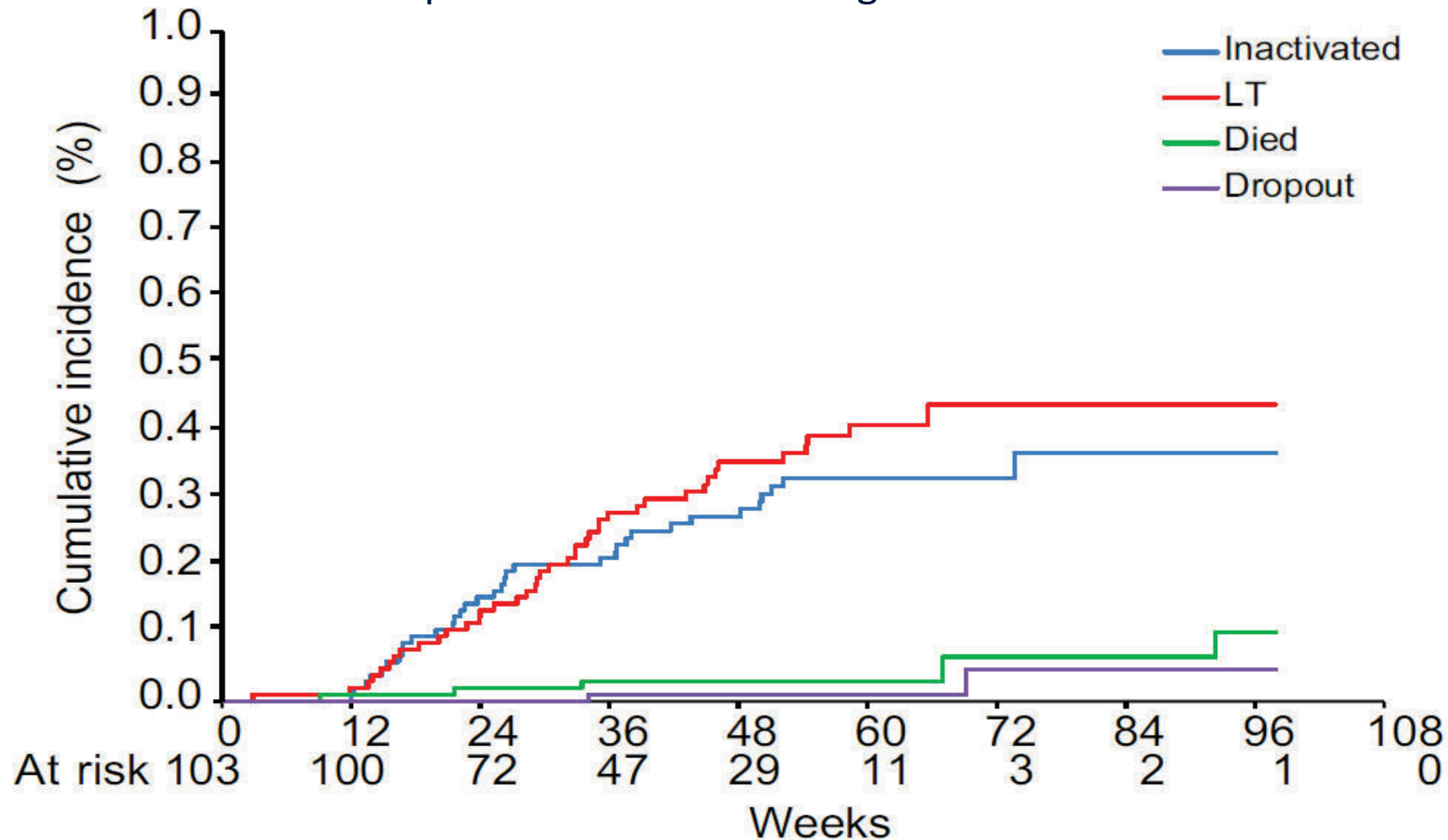
Trends in Late Diagnosis of Hepatitis in Canada



Declining trend in late diagnosis

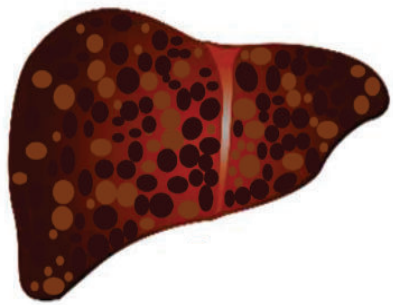
Kann eine Transplantation vermieden werden durch Heilung der Hepatitis C

Bei > 30% der Patienten auf der Transplantationswarteliste konnte die Transplantation zunächst aufgeschoben werden



Langzeiteffekte der DAA-Therapie bei fortgeschrittener und dekompensierter Hepatitis C

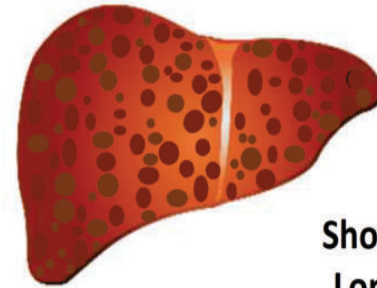
HCV Advanced/Decompensated
Cirrhosis



DAAs



SVR



90.5%
(95% CI: 87.8-92.4)

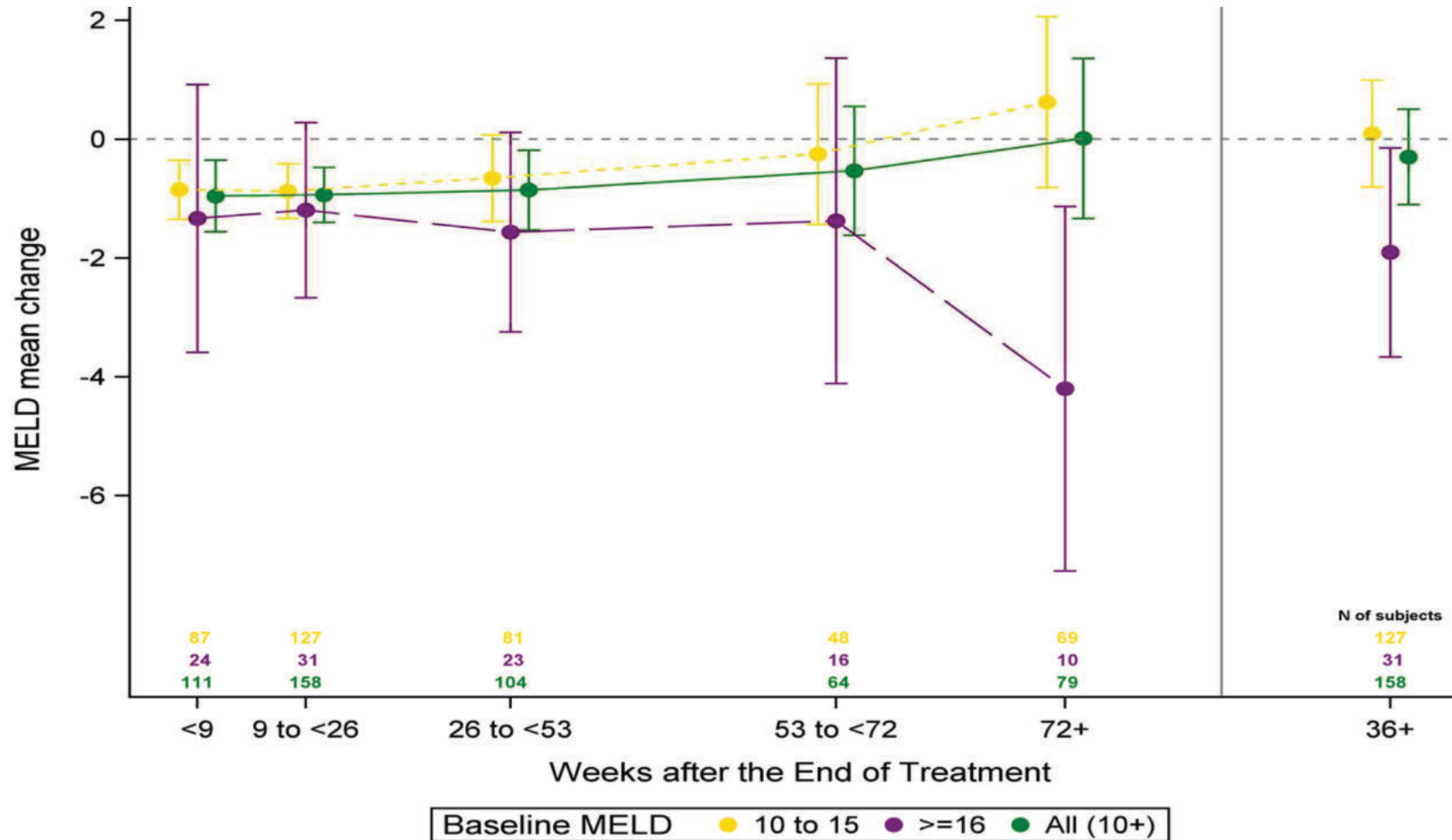
F/U
158 patients

Short term: 9-26 w
Long term: 213 weeks
(IQ range: 174-224)

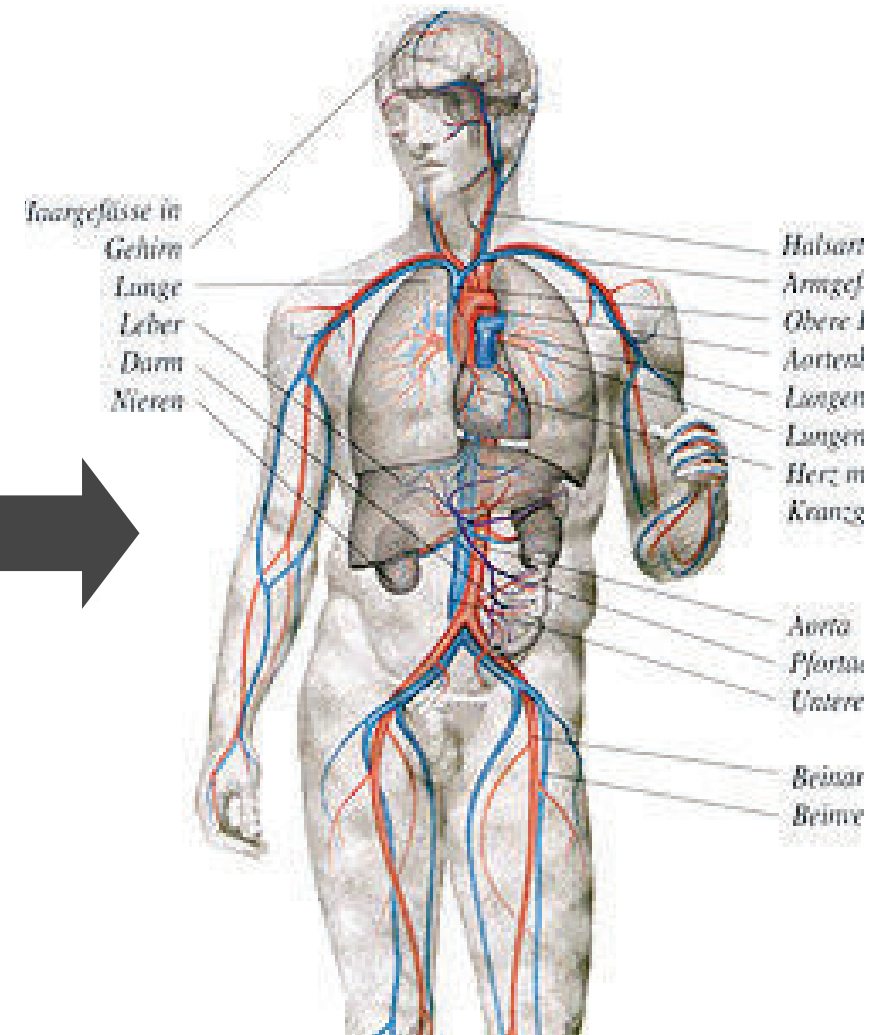
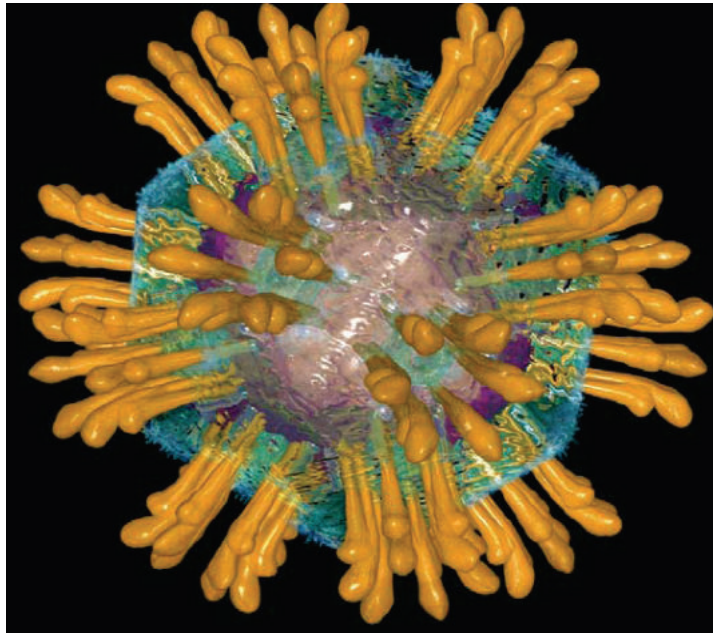
Endpoints

- Total Bilirubin
- Albumin
- MELD score

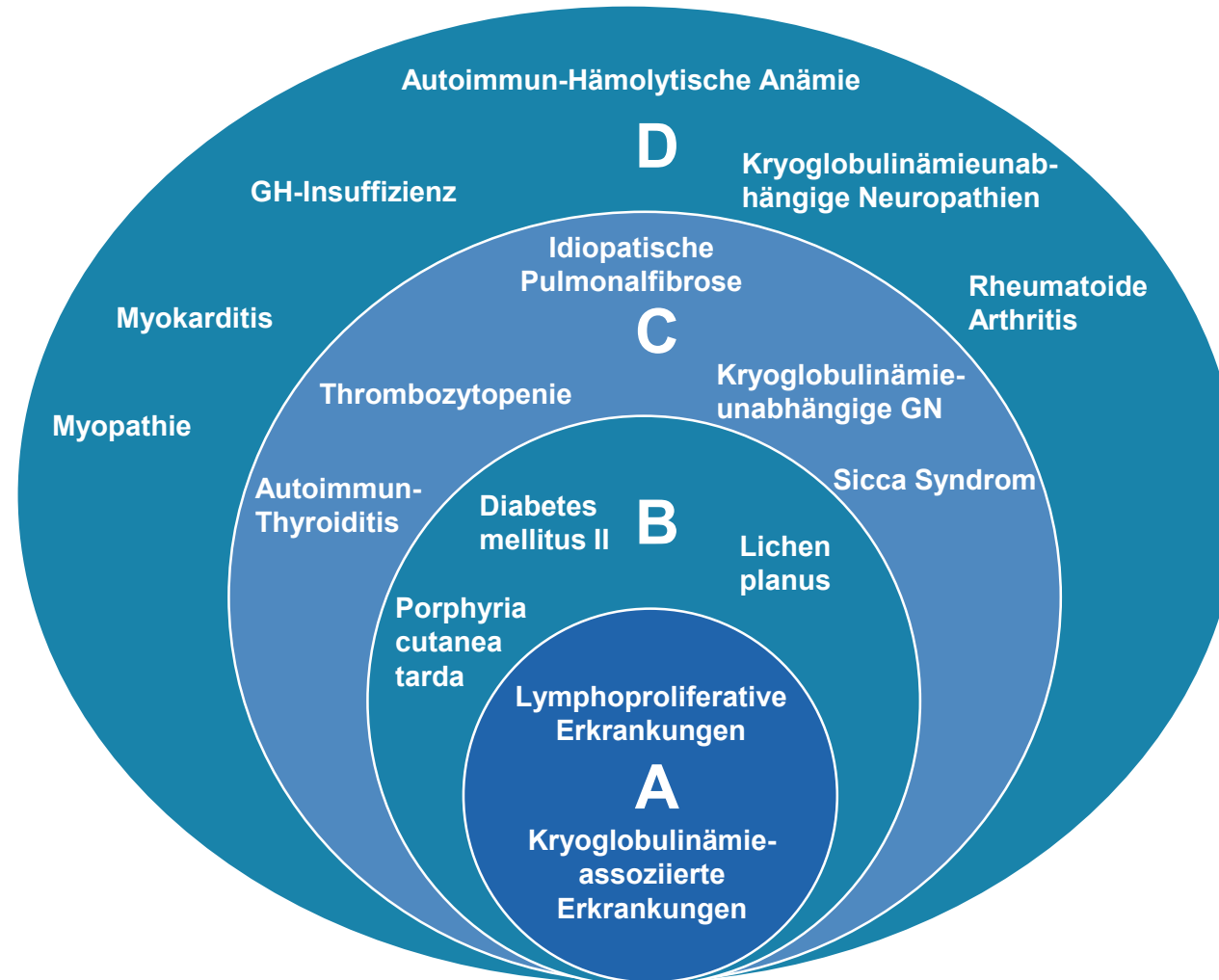
MELD Score Verlauf nach DAA-Therapie bei fortgeschrittener und dekompensierter Hepatitis C



Hepatitis C Virus Infektion – Eine Systemerkrankung

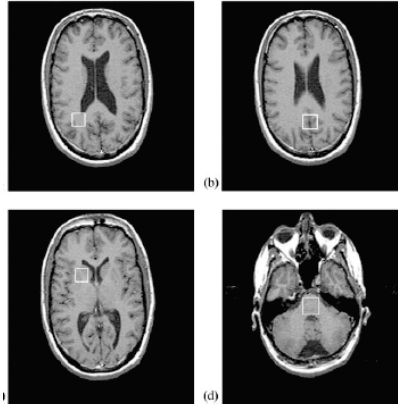


Das Hepatitis C Virus Syndrom – Extrahepatische Manifestationen bei chronischer HCV-Infektion



Porphyria cutanea tarda

Neurologie/Psychiatrie



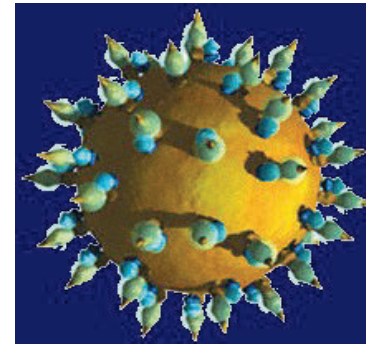
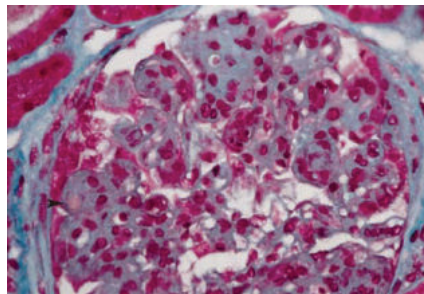
Lichen planus



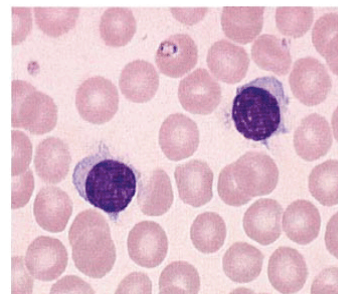
Vasculitis



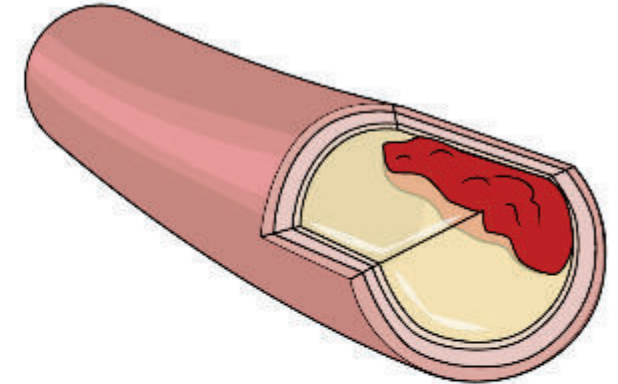
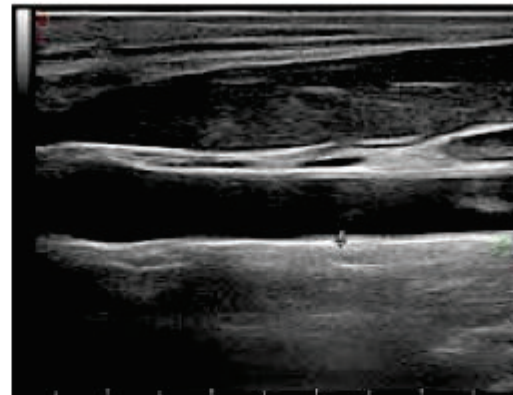
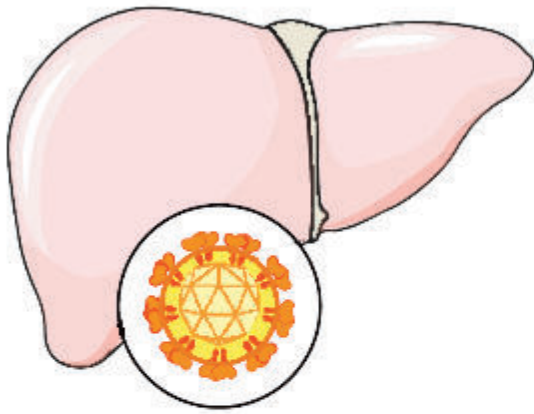
Glomerulonephritis



NHL



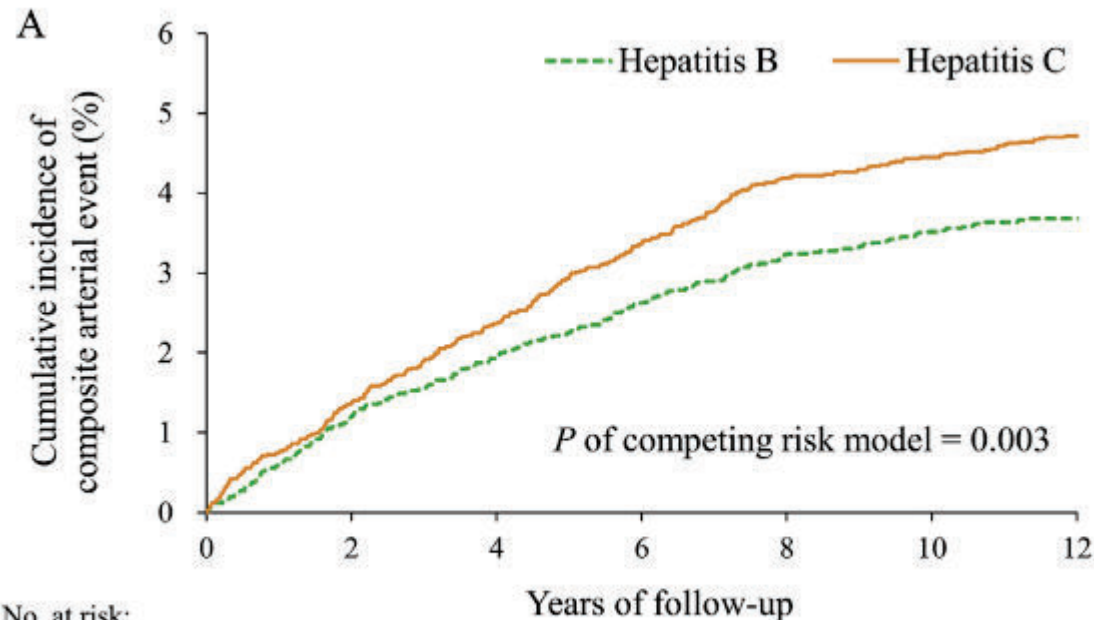
Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei chronischer Hepatitis C – ein langfristiges Problem?



Ultrasonographic assesment of intima-media thickness and carotid tickening in patients with advanced fibrosis/compensated cirrhosis due to HCV infection:
Impact of SVR by DAA

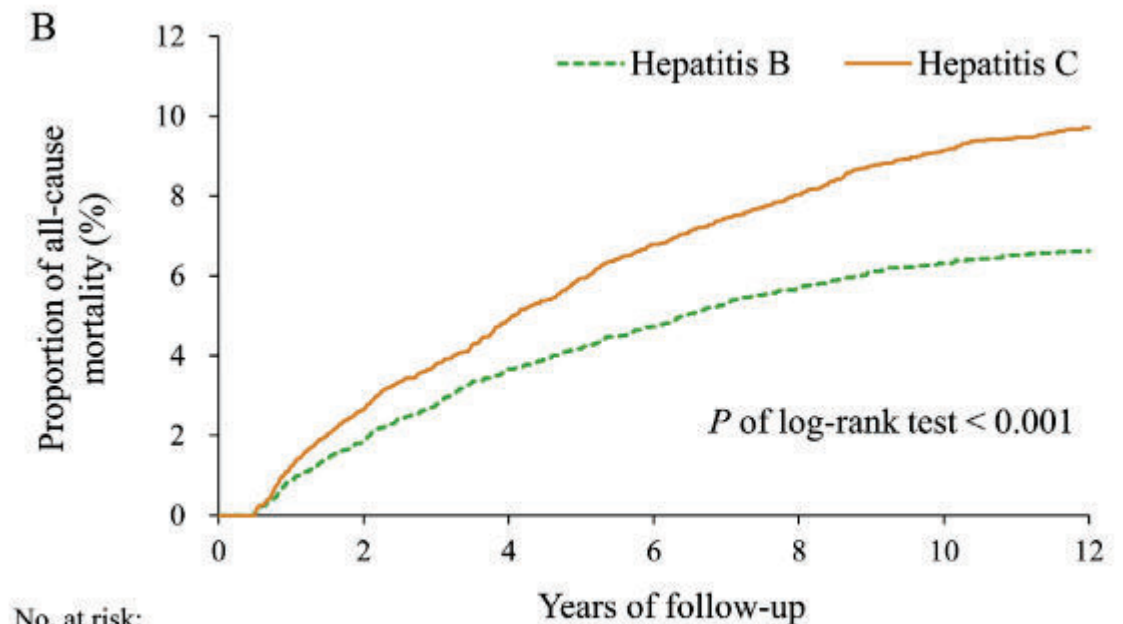
Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei chronischer Hepatitis C – ein langfristiges Problem?

Ereignisse



No. at risk:	0	2	4	6	8	10	12
Hepatitis B	6637	5800	4735	3581	2411	1442	497
Hepatitis C	6637	5747	4636	3491	2364	1402	489

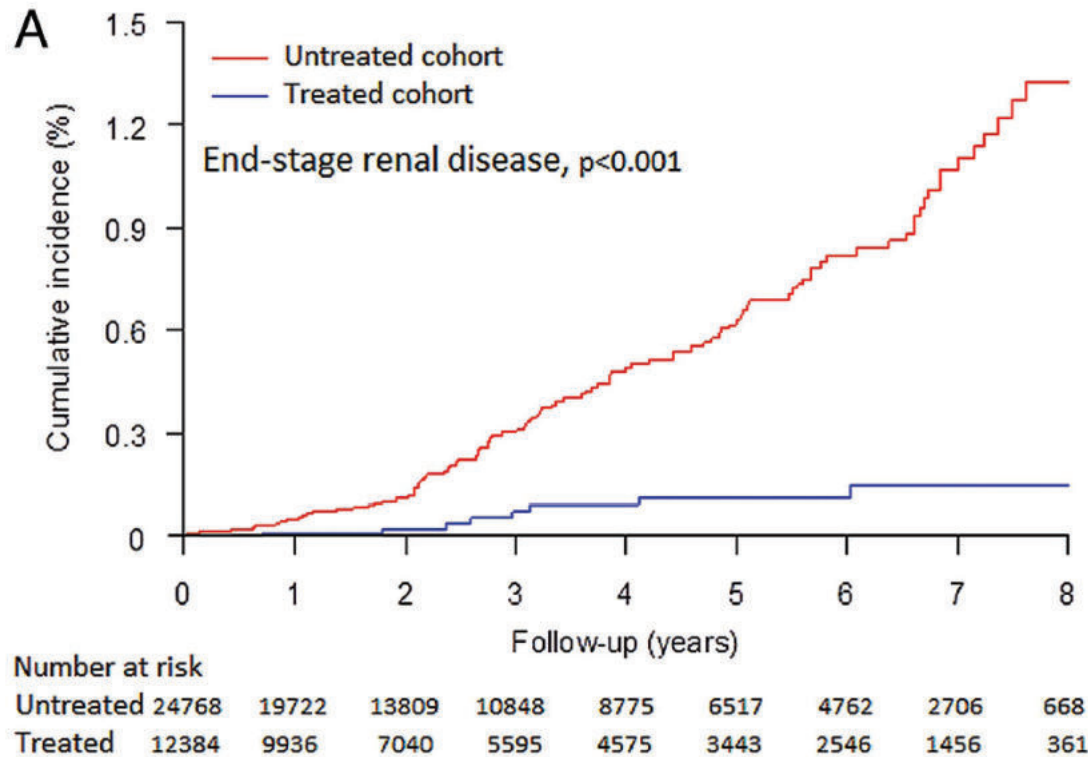
Sterblichkeit



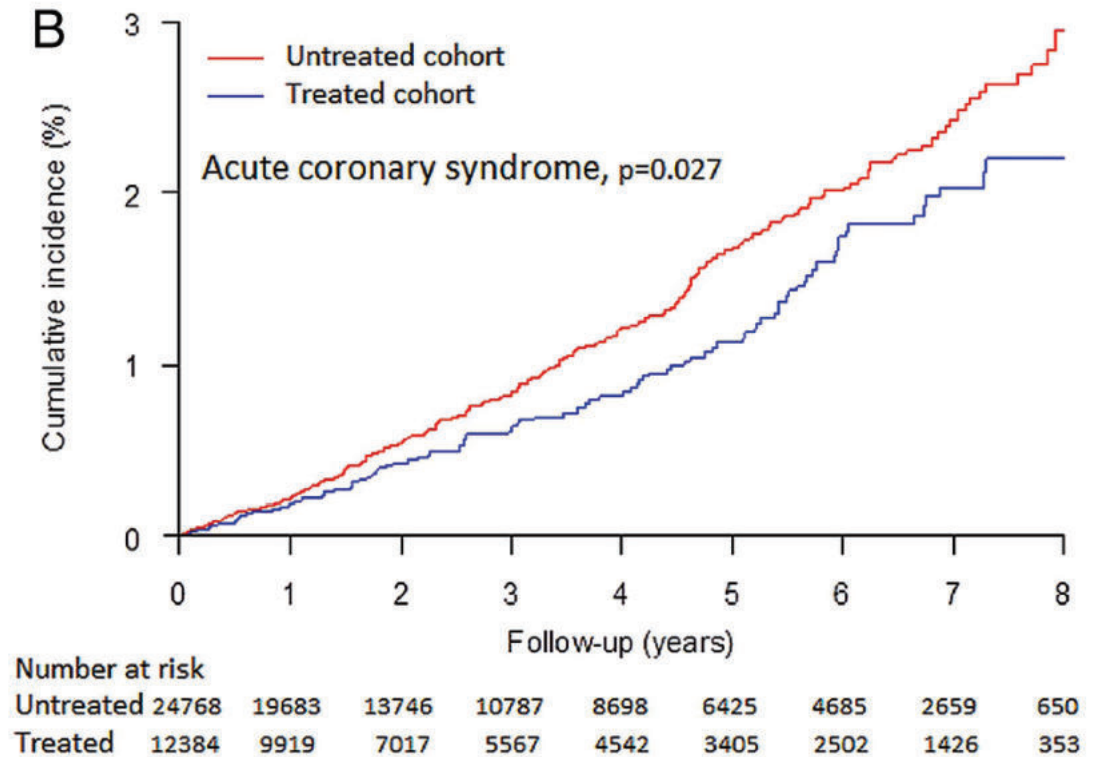
No. at risk:	0	2	4	6	8	10	12
Hepatitis B	6637	5863	4816	3671	2502	1503	519
Hepatitis C	6637	5821	4743	3618	2489	1483	525

Die Heilung der Hepatitis C reduziert das Risiko für Nieren- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen

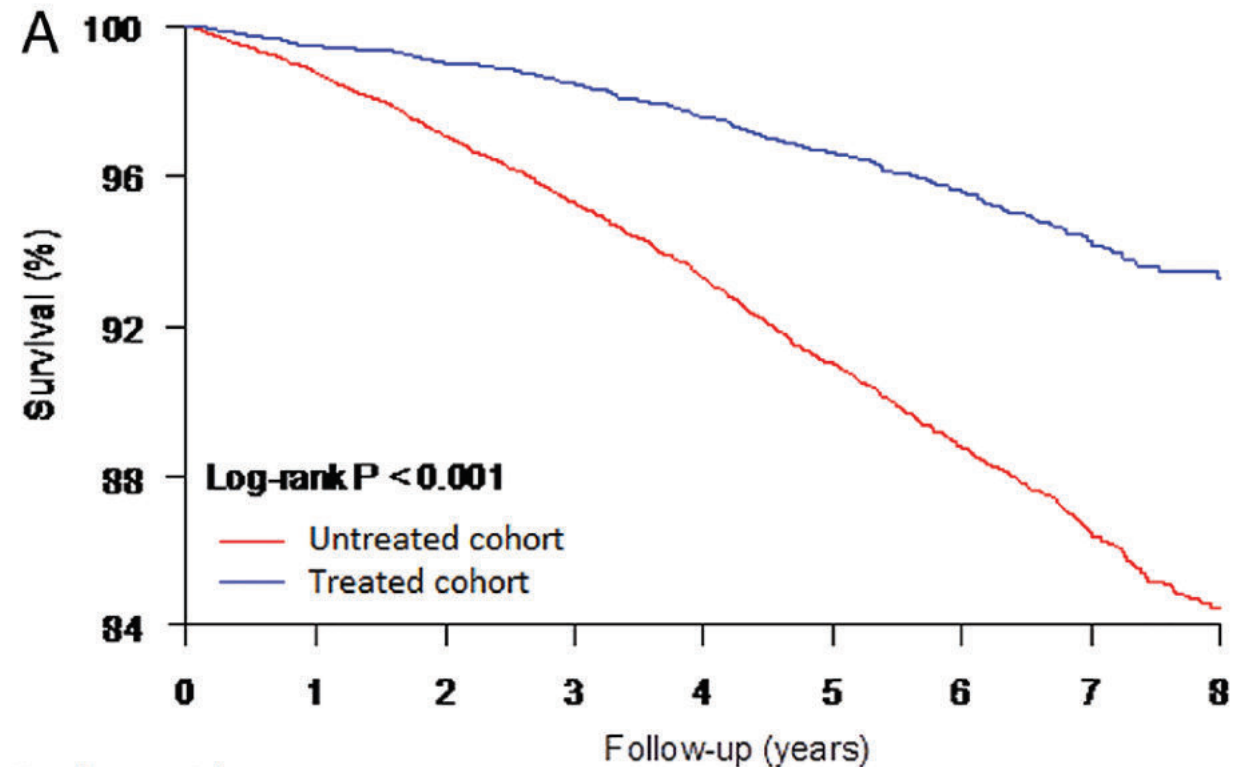
Nierenerkrankungen



Coronare Herzkrankheit



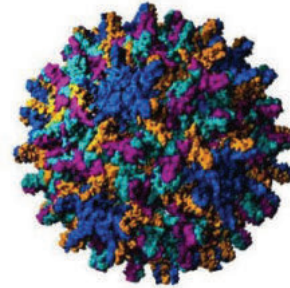
Die antivirale Therapie senkt die nicht-Lebererkrankungs-bezogene Sterblichkeit bei Patienten mit Hepatitis C



Number at risk

Untreated	24768	19729	13823	10878	8808	6541	4787	2725	675
Treated	12384	9937	7041	5597	4578	3445	2547	1456	361

Die Hepatitis C Virus Infektion erhöht die Inzidenz und Sterblichkeit von Krebserkrankungen



Significant increased non-liver cancer incidence rates (standardised risk ratio)

Rectum
(2.1)

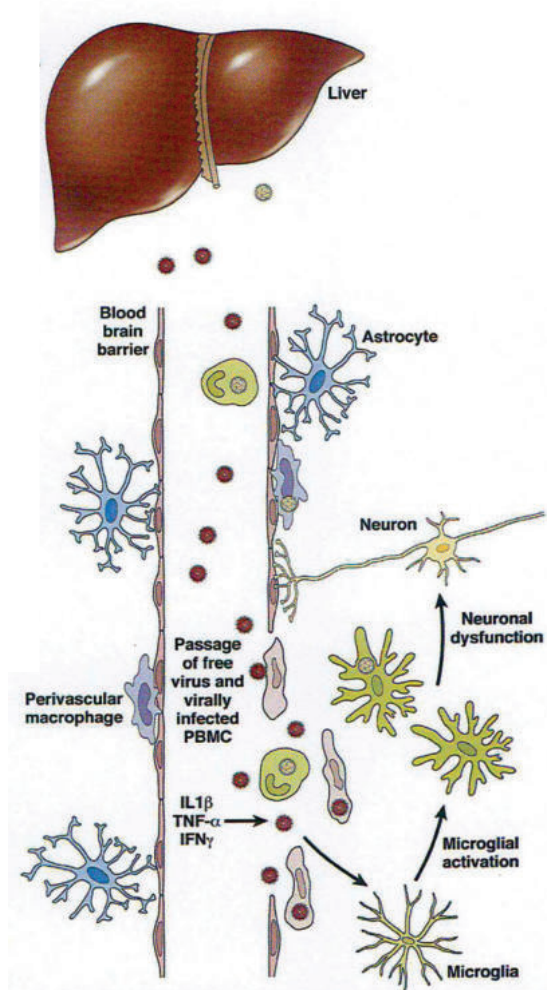
Pancreas
(2.5)

Lung
(1.6)

Kidney
(1.7)

NHL
(1.6)

Hepatitis C – auch eine Erkrankung des Gehirns?



Patienten mit chronischer Hepatitis C klagen oft über Müdigkeit und Störungen der Informationsverarbeitung, unabhängig von der Schwere der Lebererkrankung

- Reaktion auf die Diagnose Hepatitis C?
- Eigenständige HCV-assoziierte, extrahepatische Erkrankung?

Lebensqualität vor und nach antiviraler Therapie (Heilung)

