

Intensivkurs – Innere Medizin Virushepatitis, MASLD

Albert Stättermayer

Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Gastroenterologie und Hepatologie

Virushepatitis

Virushepatitis – Übersicht

- **Definition:** diffuse nicht-purulente Leberentzündung durch verschiedene Viren
- **Erreger:**
 - 5 hepatotrope Virustypen: Hepatitis A, B, C, D, E
 - Daneben Herpesviridae: CMV, EBV, HSV, (VZV)
 - Coxsackieviren
 - Selten: Dengue-Virus, Hanta-Virus,...
 - Parasiten: Malaria, Amöben, Schistosomiasis (Bilharziose)
 - Bakterien: Leptospiren, Brucellose...

Virushepatitis – Übersicht

Virus				
	A	B	C	E
Typ	ss-(+)-RNA	DNA	ss-(+)-RNA	ss-(+)-RNA
Genotypen	6	9	7	8
Familie	Picornaviridae	Hepadnaviren	Flaviviridae	Hepeviridae
Übertragungswege				
fäko-oral	+	-	-	+
hämatogen	(-)	+	+	(-)
sexuell	(+)	+	(+)	(-)
perinatal/vertikal	-	+	(+)	-
Zoonose*	-	-	-	+
Inkubationszeit				
Tage	15-50	30-180	15-180	15-60
Verlauf				
Tage	immer akut (Kinder meist inapparent)	95% akut 5% chronisch	60-70% chronisch	akut (Ausnahme: IS)
Impfung				
	ja	ja	nein	(ja)

* Übertragung durch ungenügend gekochtes/gebratenes Fleisch

Übertragung – Hochrisikogruppen

hämatogen

- Personen mit IVDA (PWID), Suchterkrankungen, psychiatrische Erkrankungen
- Obdachlose
- Häftlinge
- Migranten aus Hochendemieländern mit niedrigem sozioökonomischen Status

sexuell

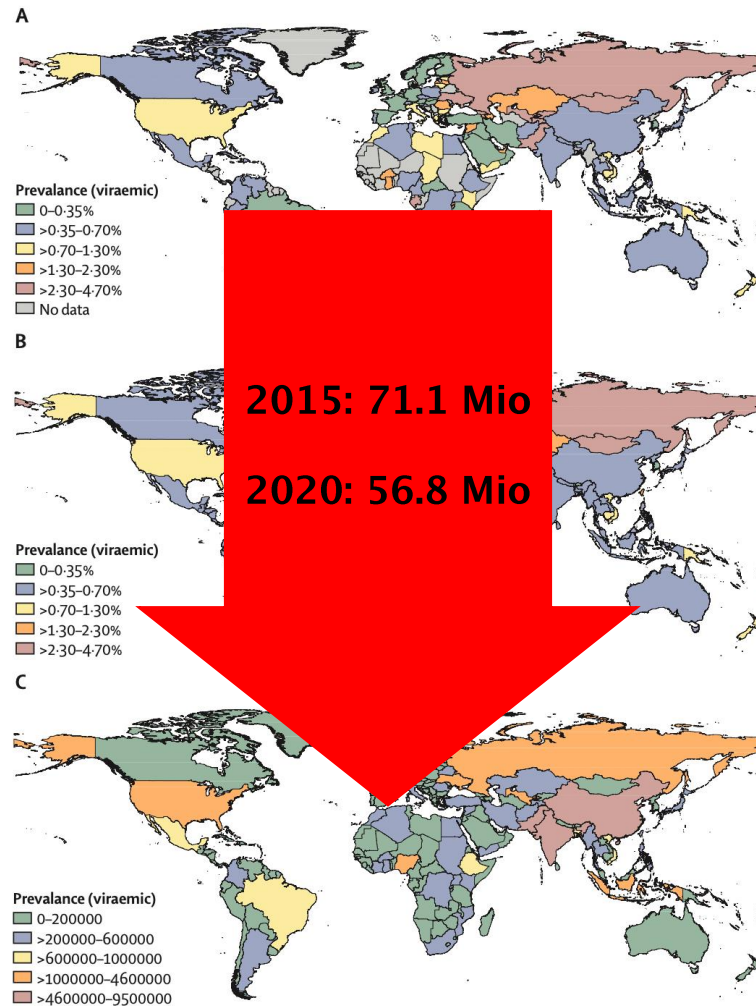
- MSM
- Sexarbeiter
- „Chemsex“

Akute Hepatitis – Klinik

- **Prodromalstadium:** Dauer ca. 2-7 Tage (Hepatitis B > A)
 - Grippale Symptome: Abgeschlagenheit, subfebrile Symptome
 - Gastrointestinale Beschwerden: Appetitlosigkeit, Übelkeit, Druckschmerz im rechten Oberbauch (Kapselspannung), gel. Diarrhoe
 - Evtl. Arthralgien und Exantheme
- **Hepatische Organmanifestation:** Dauer ca. 4-8 Wochen
 - Im Labor Erhöhung der Transaminasen (ALT, AST)
 - Hepato- und Splenomegalie
 - Gel. Lymphadenopathie (10-20 %)
 - Anikterischer Verlauf (bei ca. 2/3 der Patient:innen, v.a. bei Kindern)
 - Ikterischer Verlauf (bei ca. 1/3): Ikterus, acholischer (entfärbter) Stuhl, dunkler Urin; Pruritus
- **Komplikationen**
 - Cholestatische Verlaufsformen (ca. 5 %)
 - Fulminante Hepatitis: Hepatitis A (ca. 0,2 %), Hepatitis B (ca. 1 %), Hepatitis E (bis 3 %, bei Schwangeren bis 20%!!)
 - Viruspersistenz (v.a. Hepatitis C, seltener Hepatitis B)

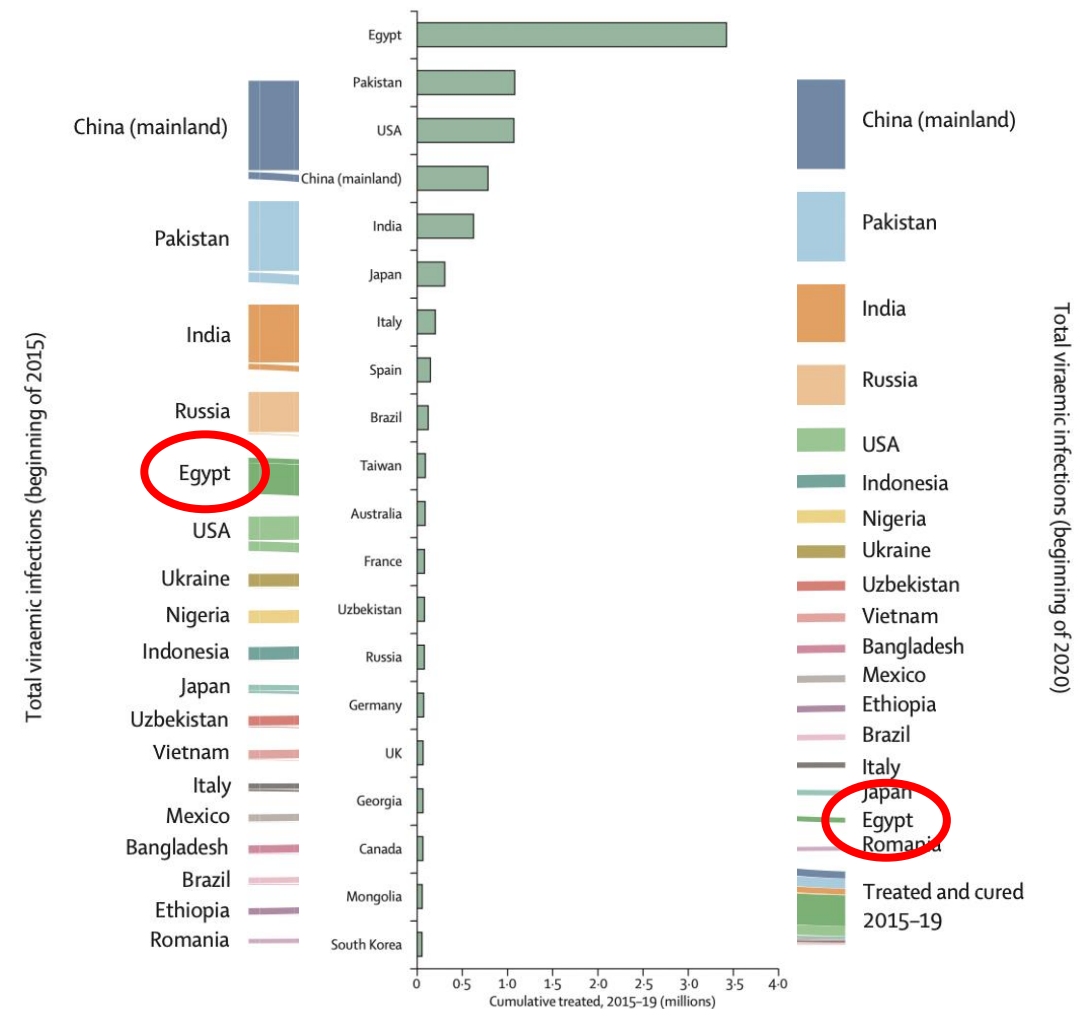
Hepatitis C

Hepatitis C – Epidemiologie (2015-2020)

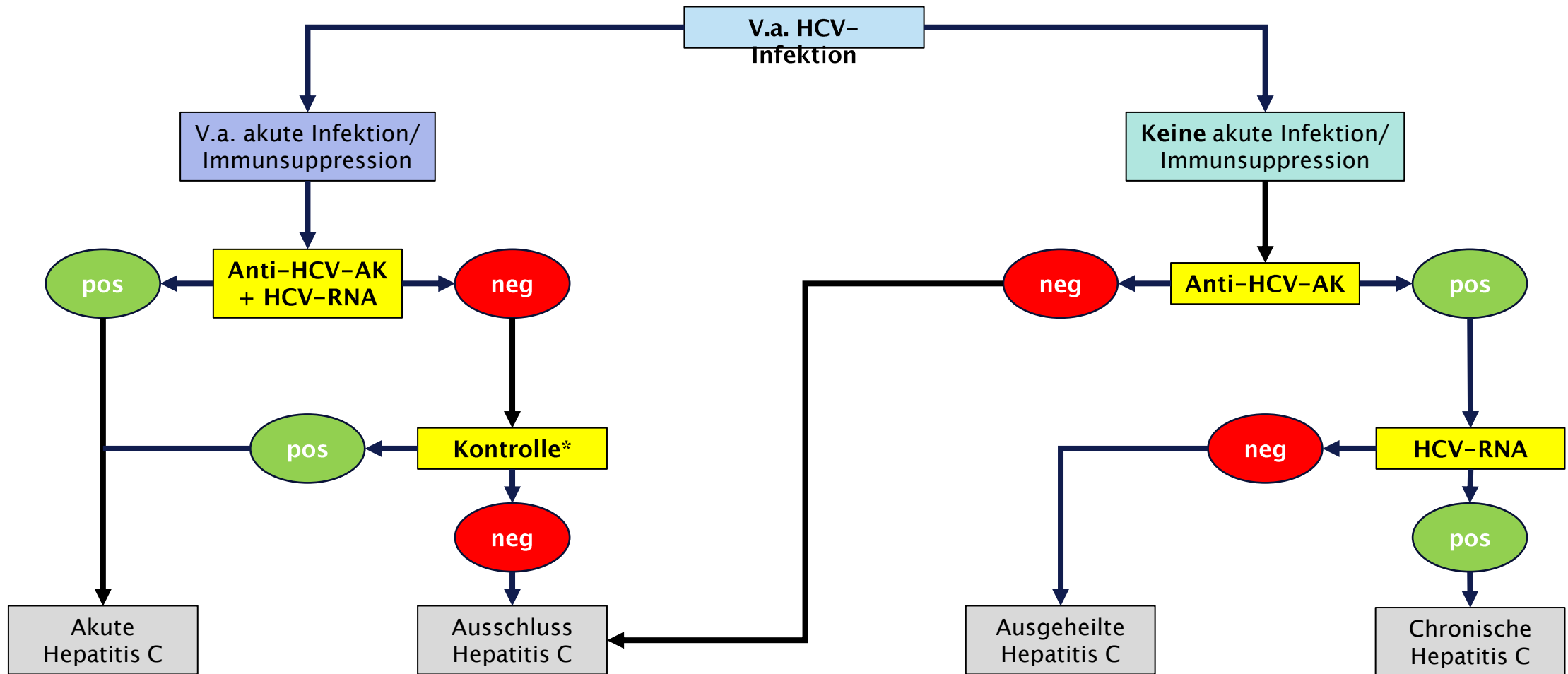


2015: 71.1 Mio

2020: 56.8 Mio



Hepatitis C – Diagnostischer Algorithmus



* nach 2-4 und 6-8 Wo

Chronische Hepatitis C – natürlicher Verlauf

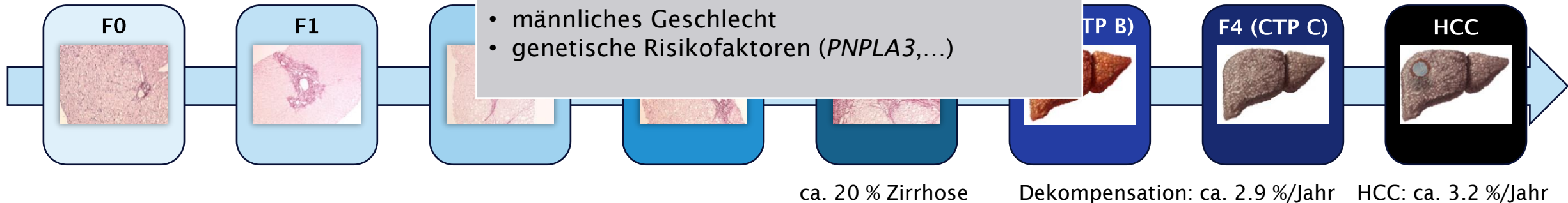
- chronische Verlaufsform: 55–80%
- Langzeitverlauf sehr variabel
- fortgeschrittene Fibrose und Zirrhose: >20%
- erhöhtes Risiko für Dekompensation und HCC bei Zirrhose

- extrakorporale Manifestation (bis 75%)
 - Vaskulitiden, Kryoglobulinämie
 - lymphoproliferative Erkrankungen
 - PCT, Lichen ruber planus

Erhöhtes Progressionsrisiko

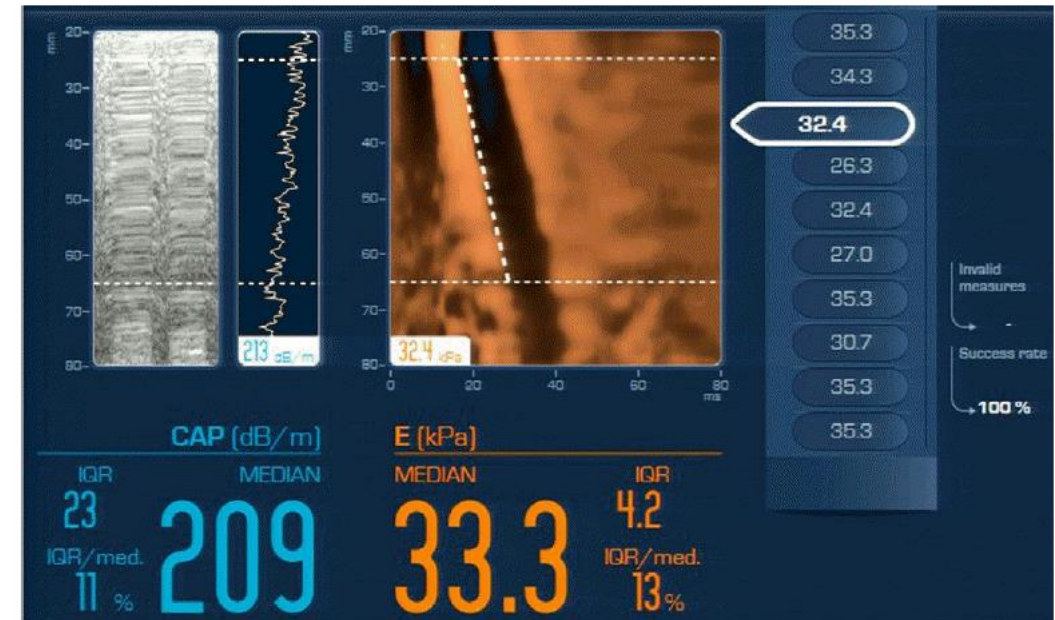
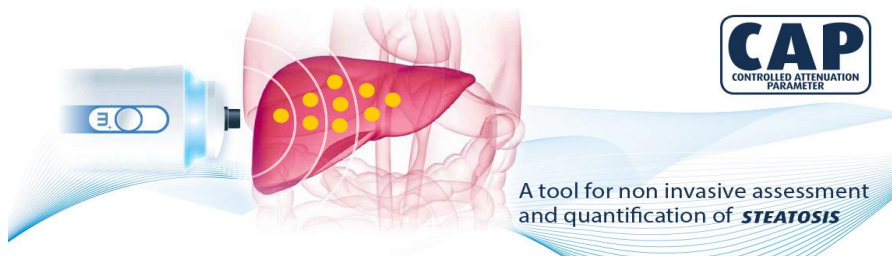
- Alter bei Infektion
- Alkoholkonsum
- Ko-Infektionen (HIV, HBV)
- metabolisches Syndrom (DMII, Adipositas, Hyperlipidämie, Fettleber)
- Fettleber
- männliches Geschlecht
- genetische Risikofaktoren (*PNPLA3*,...)

Syndrom
Arthralgien
Glomerulonephritiden
Myalgie
CTP
Scleritis nodosa)



Leber-assoziierte Todesfälle: ca. 2.7 %/Jahr bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose/Zirrhose

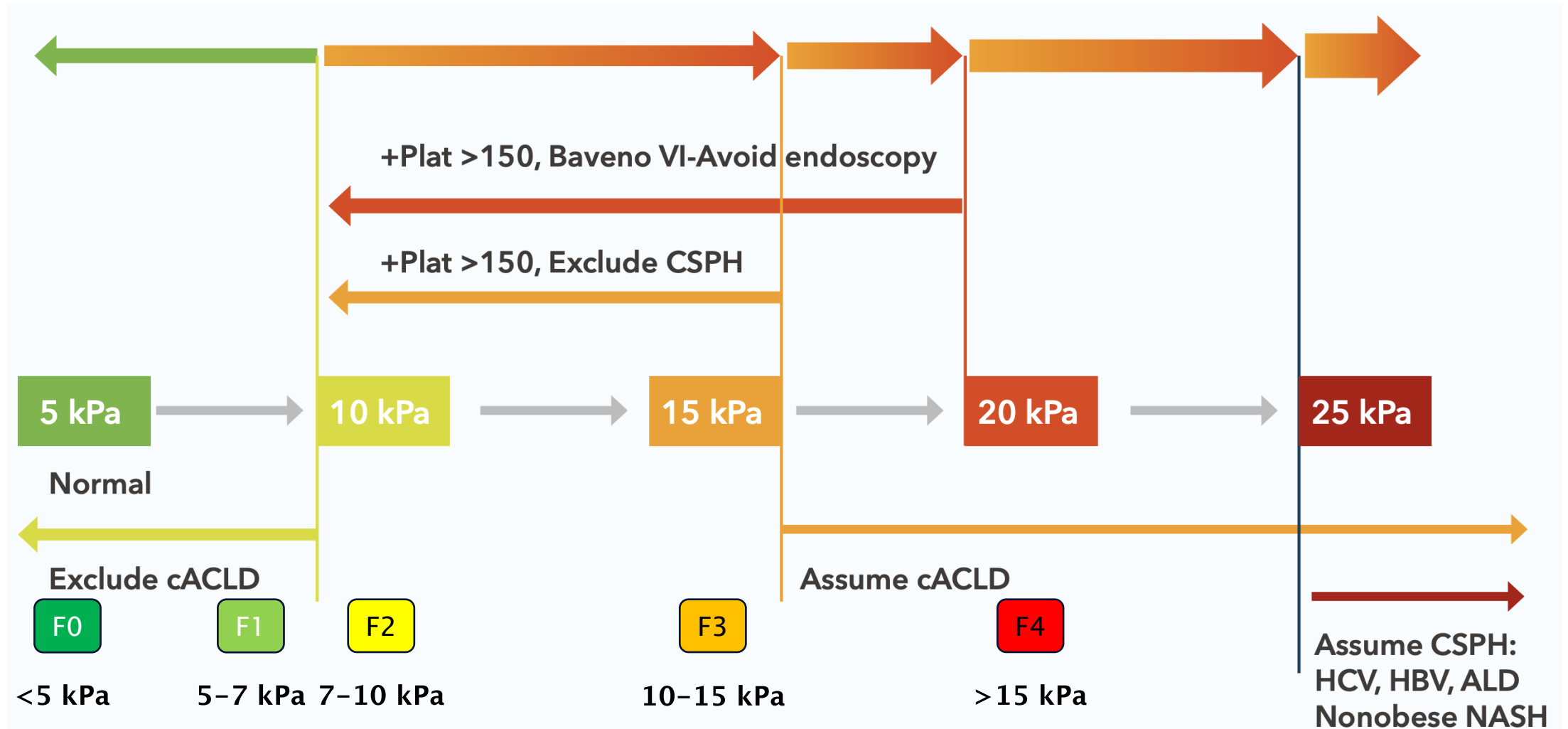
Fibrose-Assessment (Transiente Elastographie)



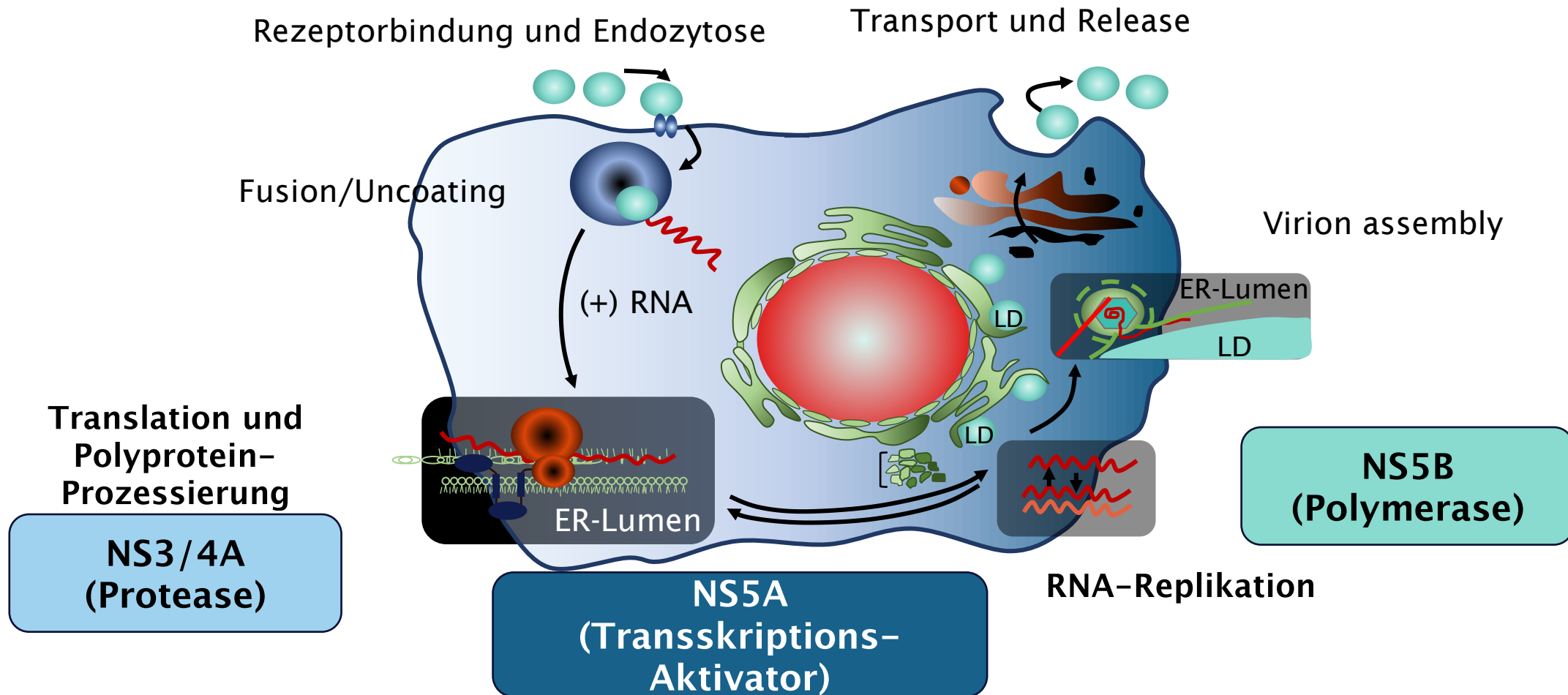
Steatose

„Stiffness“

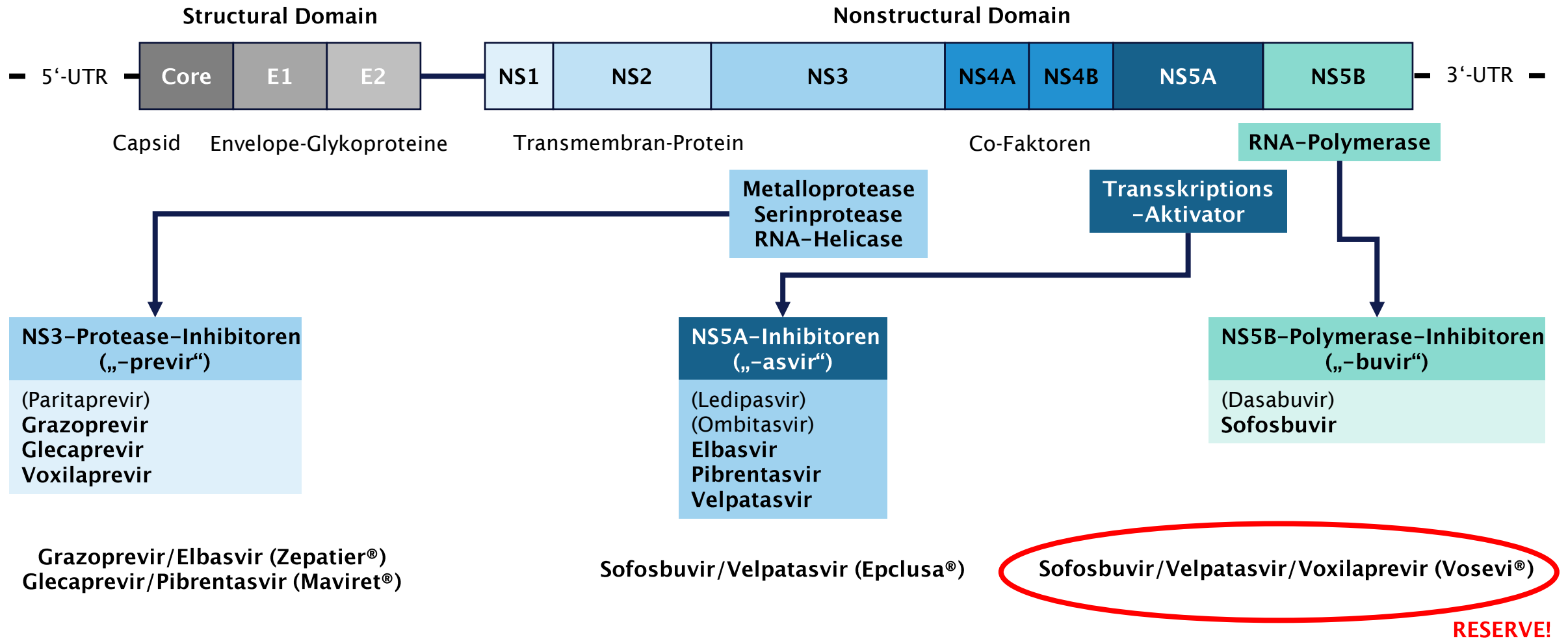
Fibrose-Assessment: „Rule of Five“



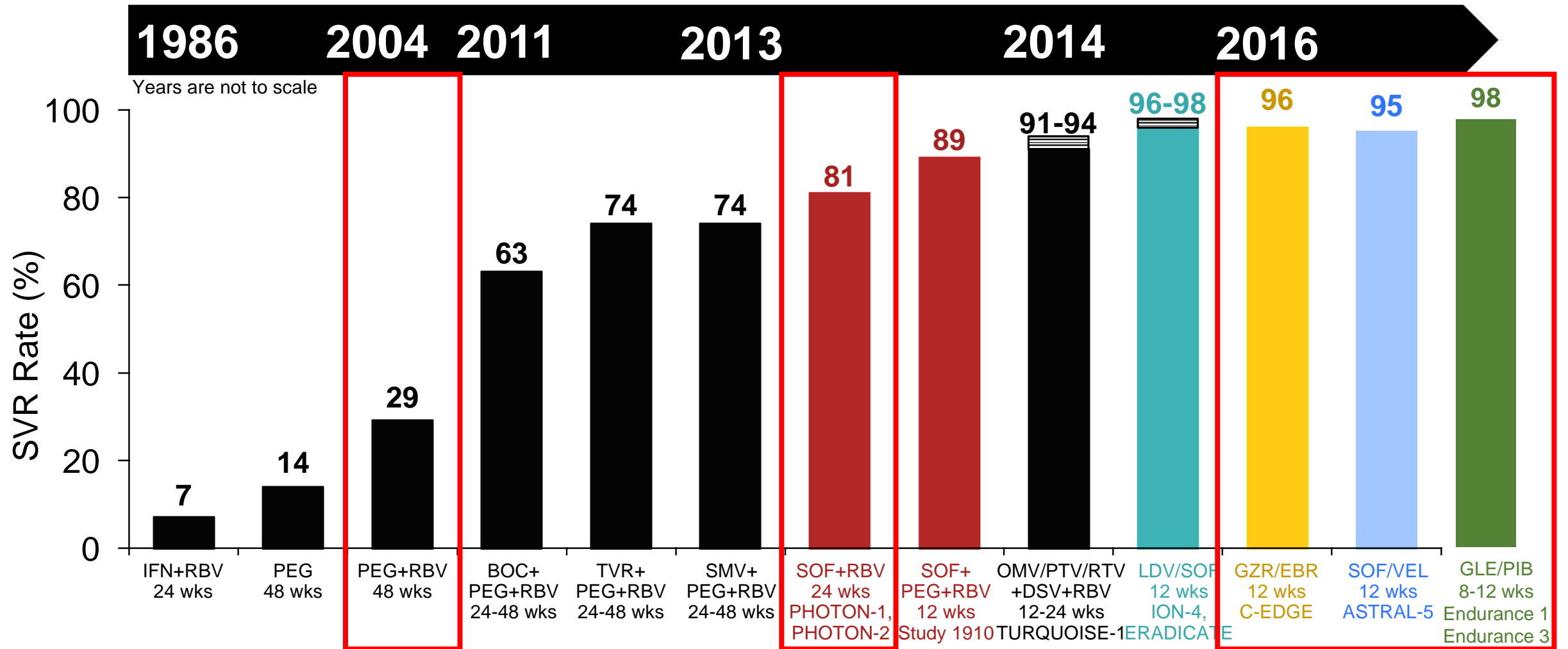
Hepatitis C-Virus life-cycle



HCV-Genom (Therapietargets)



(R)Evolution der HCV-Therapie



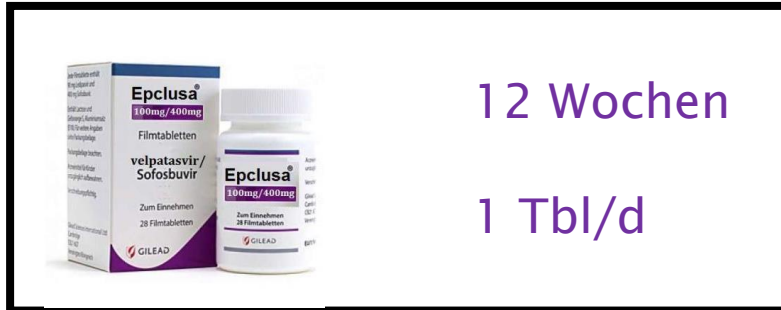
Efficacy rates are not directly comparable, due to differing study designs

SVR=sustained virologic response

HCV-Therapie (seit 2018)

NS5B-Inhibitor: Sofosbuvir
NS5A-Inhibitor: Velpatasvir

pangenotypisch (GT1-6)



12 Wochen

1 Tbl/d

SVR >95
%

NS3-Inhibitor: Glecaprevir
NS5A-Inhibitor: Pibrentasvir

pangenotypisch (GT1-6)



8-12 Wochen

3 Tbl/d

SVR >95
%

NS3-Inhibitor: Grazoprevir
NS5A-Inhibitor: Elbasvir

HCV-GT1+4

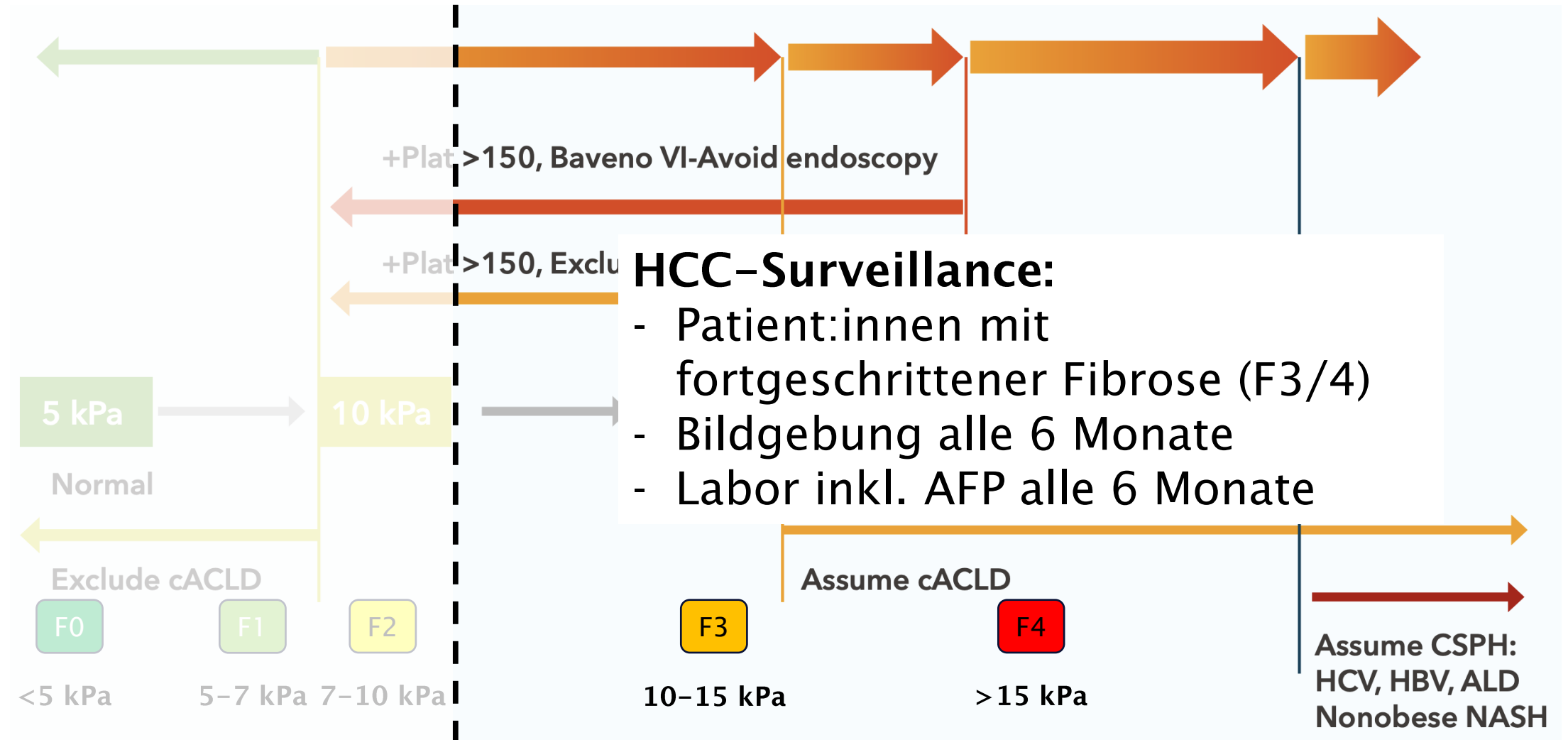


12 Wochen

1 Tbl/d

SVR >95
%

Risiko-Assessment nach SVR





HCC-Risikostratifizierung nach SVR

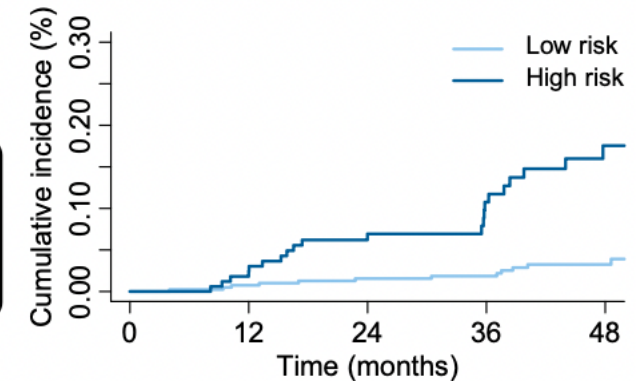
HCC risk stratification after cure of hepatitis C in patients with cACLD

One time assessment 12-48 weeks after end of treatment

AFP/LSM/albumin-based



AFP ≥ 4.6 ng/ml → 3 points
 Age ≥ 59 years → 2 points
 LSM ≥ 19 kPa → 1 point
 Albumin < 42 g/L → 1 point
Optionally: Alcohol consumption
 > 30 g/d ♂ / > 20 g/d ♀ → 2 points

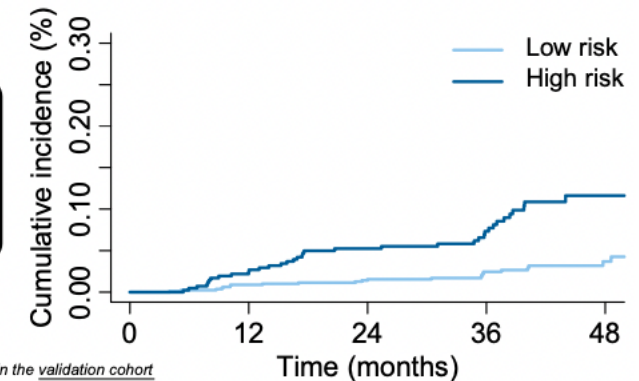
Risk group	Proportion of patients	HCC incidence at 4 years (%)	HCC per 100py
Low-risk (0-3)	 70.8%	3.3	0.9
High-risk (≥ 4)	 29.2%	17.5	4.4



LSM/albumin-based

Age ≥ 59 years → 3 points
 LSM ≥ 19 kPa → 2 points
 Albumin < 42 g/L → 2 points
Optionally: Alcohol consumption
 > 30 g/d ♂ / > 20 g/d ♀ → 2 points

Risk group	Proportion of patients	HCC incidence at 4 years (%)	HCC per 100py
Low-risk (0-3)	 66.1%	3.7	0.9
High-risk (≥ 4)	 33.9%	11.6	3.0

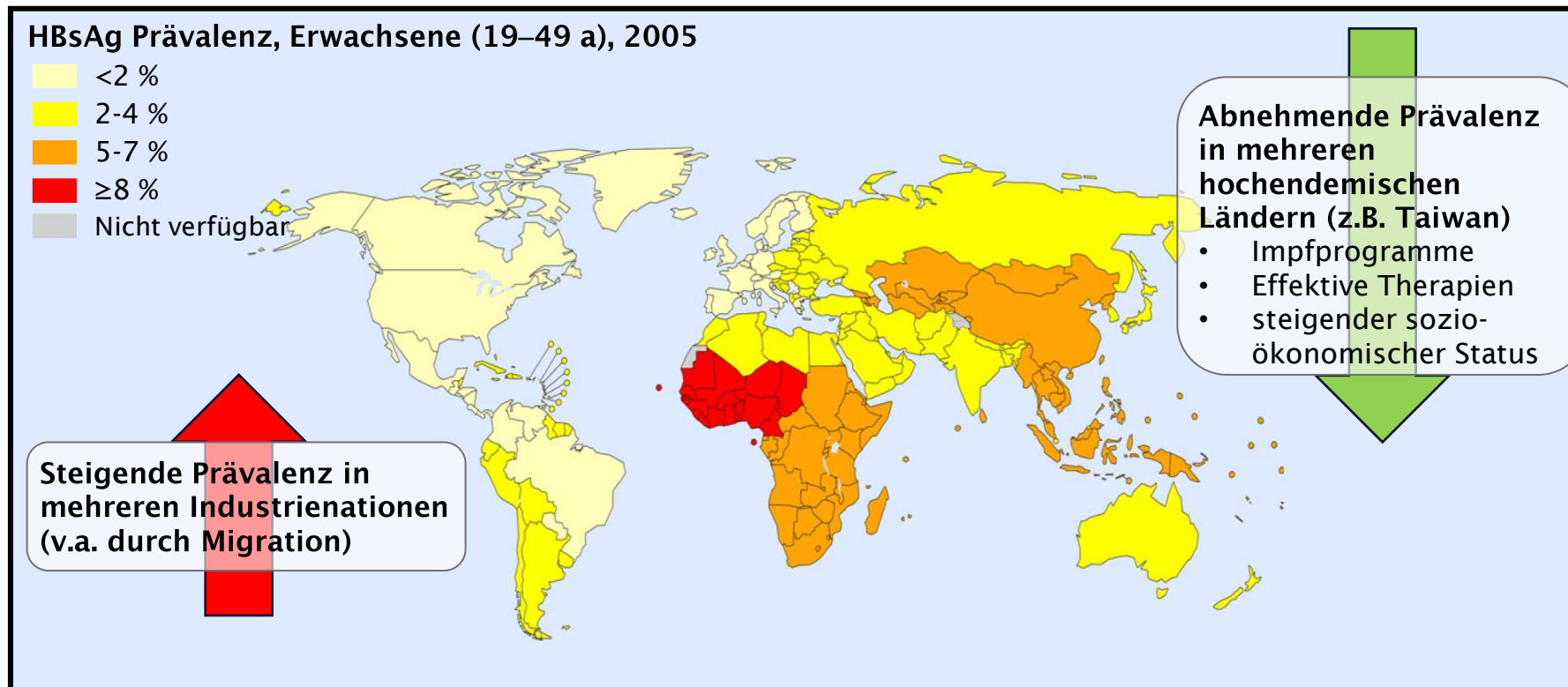


AFP - alpha-fetoprotein; d-day; LSM-liver stiffness measurement; py-patient years; 0 points if criterion is not met; data shown are based on algorithms considering alcohol consumption in the validation cohort

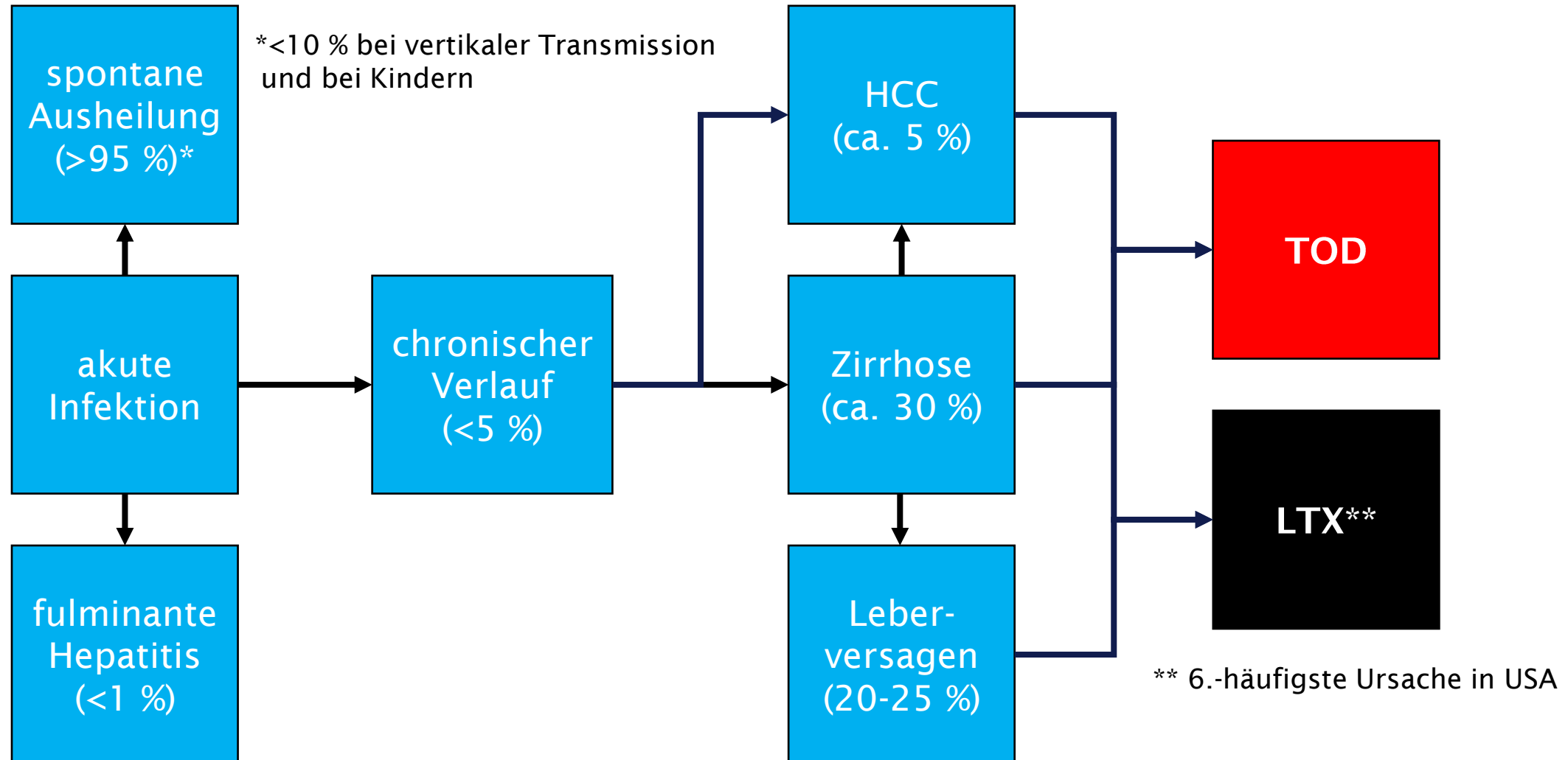
Hepatitis B

Hepatitis B - Epidemiologie

- Weltweit ca. 250 Mio HBsAg-Träger
- 686.000 Tote/Jahr durch HBV-assoziierte Lebererkrankung bzw. HCC (2013)



Hepatitis B – Krankheitsverlauf

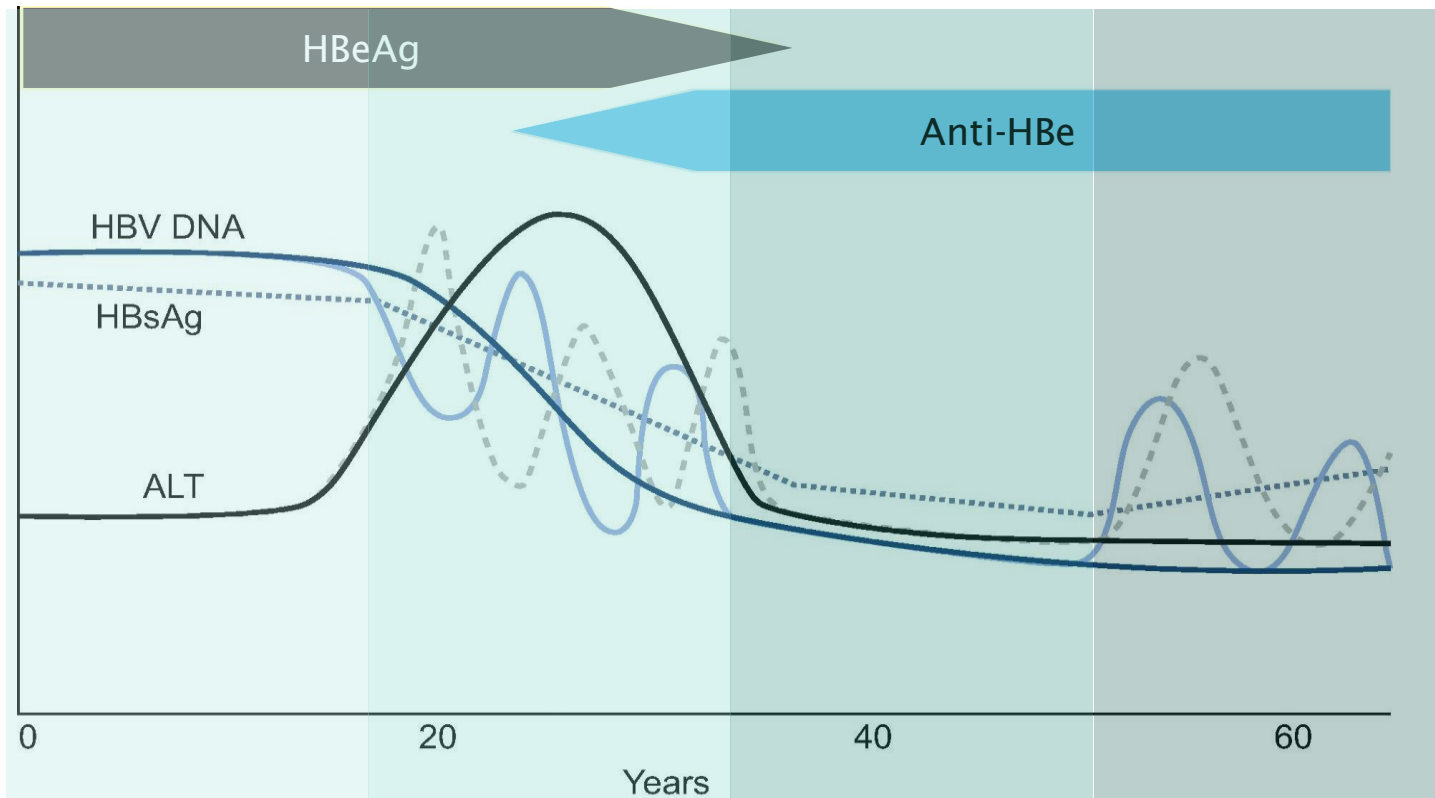


Hepatitis B-Serologie

	Inkubation	Akute Hepatitis B	HBeAg-pos-Infektion	HBeAg-pos CHB	HBeAg-neg Infektion	HBeAg-neg CHB	St.p. Hepatitis B	St.p. Impfung
HBsAg	++(+)	+++	+++	++	+	+	-	-
Anti-HBs-AK	-	-	-	-	-	-	(+)	+
Anti-HBc-AK	-	+	+	+	+	+	+	-
Anti-HBc-IgM	-	+	-	-	-	-	-	-
HBeAg	-	+	+	+	-	-	-	-
Anti-HBe-AK	-	-	-	-	+/-	+/-	+/-	-
HBV-DNA	++(+)	+++	+++	++(+)	+/-(-)	+(+)	-	-
ALT/AST	normal	+++	normal	++	normal	+	normal	normal

HBsAg positiv (+/- HBV-DNA) = infektiös!! anti-HBc-AK positiv = aktive oder stattgehabte Hepatitis B

Phasen der chronischen HBV-Infektion

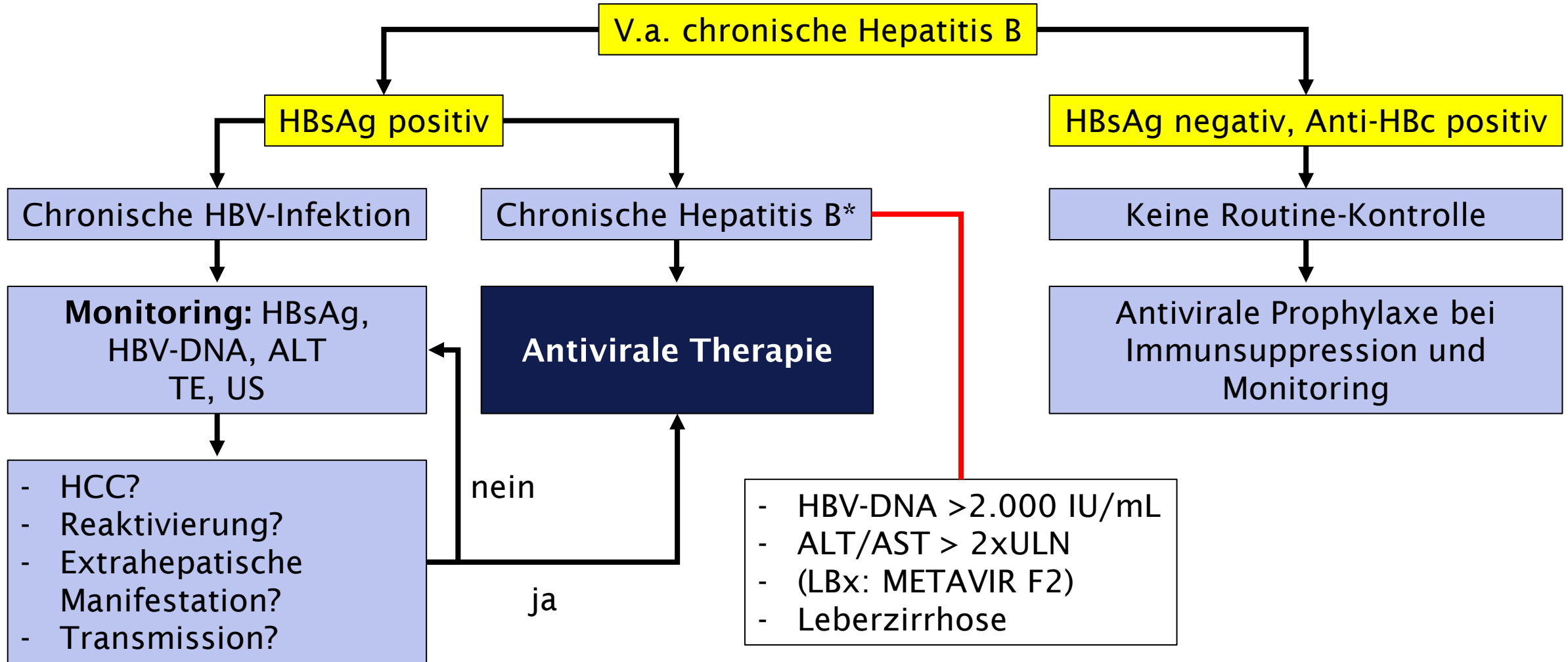


Neue Nomenklatur	HBeAg-positive chron. HBV-Infektion	HBeAg-positive chron. Hepatitis B	HBeAg-negative chron. HBV-Infektion	HBeAg-negative chron. Hepatitis B
------------------	-------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------

Phasen der chronischen HBV-Infektion

	HBeAg-positiv		HBeAg-negativ		
	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	Phase 5
	chronische HBV-Infektion	chronische Hepatitis B	Chronische HBV-Infektion	chronische Hepatitis B	St.p. HBV-Infektion
HBsAg	hoch	Hoch/mittel	niedrig	mittel	negativ
HBeAg	positiv	positiv	negativ	negativ	negativ
HBV-DNA	$>10^7$ IU/mL	10^4 - 10^7 IU/mL	<2.000 (-20.000) IU/mL	>2.000 IU/mL	<10 IU/mL
ALT/AST	normal	erhöht	normal	erhöht	normal
Lebererkrankung	keine/minimal	moderat/schwer	keine	moderat/schwer	keine
Alte Terminologie	immuntolerant	Immunclearance (-reaktiv)	Inaktiver Carrier	HBeAg-negative chronische Hepatitis	HBsAg-negativ HBcAK-positiv

Therapieindikation



Therapieindikation

	HBeAg-positiv		HBeAg-negativ		
	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	Phase 5
	chronische HBV-Infektion	chronische Hepatitis B	Chronische HBV-Infektion	chronische Hepatitis B	St.p. HBV-Infektion
HBsAg	hoch	Hoch/mittel	niedrig	mittel	negativ
HBeAg	positiv	positiv	negativ	negativ	negativ
HBV-DNA	$>10^7$ IU/mL	10^4 - 10^7 IU/mL	<2.000 (-20.000) IU/mL	>2.000 IU/mL	<10 IU/mL
ALT/AST	normal	erhöht	normal	erhöht	normal
Lebererkrankung	keine/minimal	moderat/schwer	keine	moderat/schwer	keine
Alte Terminologie	immuntolerant	Immunclearance (-reaktiv)	Inaktiver Carrier	HBeAg-negative chronische Hepatitis	HBsAg-negativ HBcAK-positiv

- hohes Infektionsrisiko!
- junge Patienten
- sexuell aktiv (hohes Übertragungsrisiko!)
- gebärfähiges Alter (vertikale Transmission!)

Therapieindikation

	HBeAg-positiv		HBeAg-negativ		
	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	Phase 5
	chronische HBV-Infektion	chronische Hepatitis B	Chronische HBV-Infektion	chronische Hepatitis B	St.p. HBV-Infektion
HBsAg	hoch	Hoch/mittel	niedrig	mittel	negativ
HBeAg	positiv	positiv	negativ	negativ	negativ
HBV-DNA	$>10^7$ IU/mL	10^4 - 10^7 IU/mL	<2.000 (-20.000) IU/mL	>2.000 IU/mL	<10 IU/mL
ALT/AST	normal	erhöht	normal	erhöht	normal
Lebererkrankung	keine/minimal	moderat/schwer	keine	moderat/schwer	keine
Alte Terminologie	immuntolerant	Immunclearance (-reaktiv)	Inaktiver Carrier	HBeAg-negative chronische Hepatitis	HBsAg-negativ HBcAK-positiv

Verlaufs-Kontrollen:

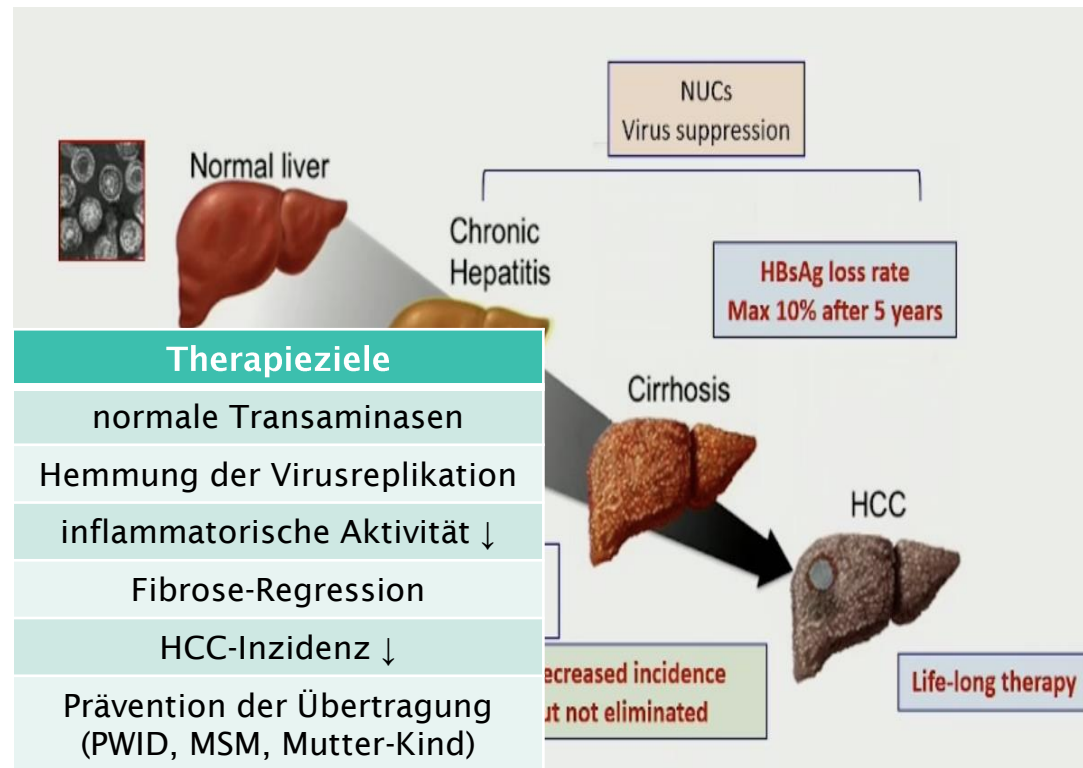
- Labor (1x/Jahr)
- Ultraschall (1x/Jahr)
- niedriges Infektionsrisiko!

Keine Verlaufs-Kontrollen!

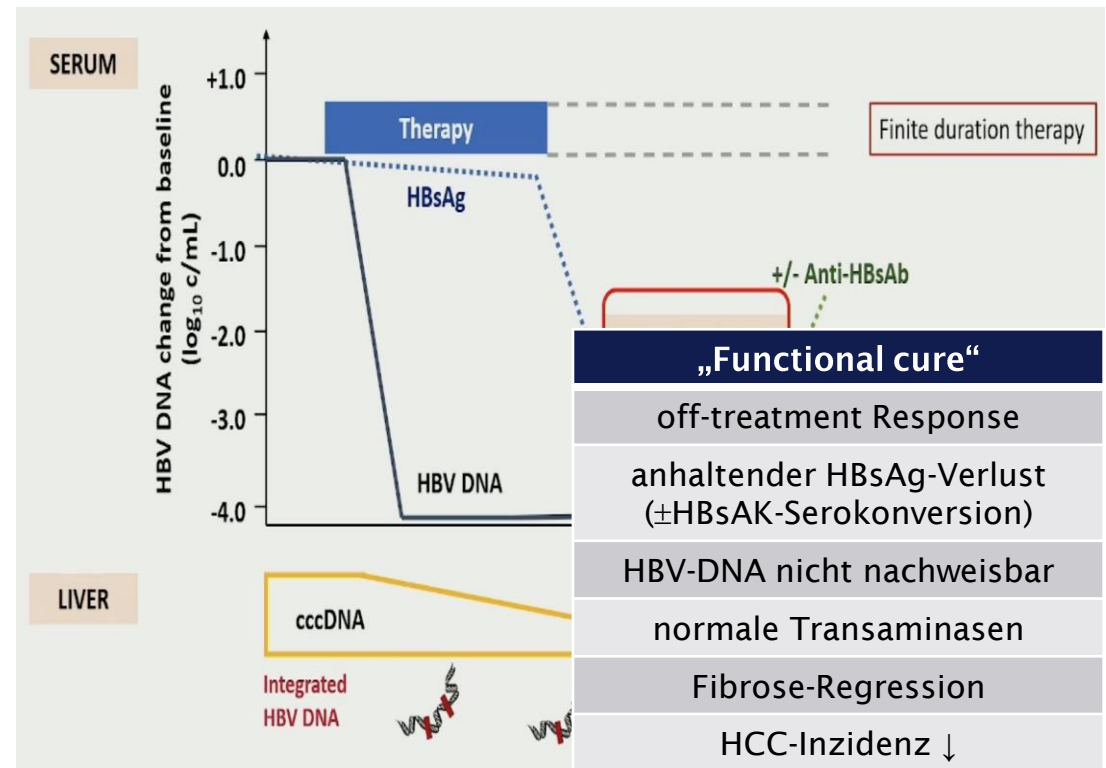
- kein Infektionsrisiko!
- Reaktivierung unter Immunsuppression möglich!

Hepatitis B - Therapieziele

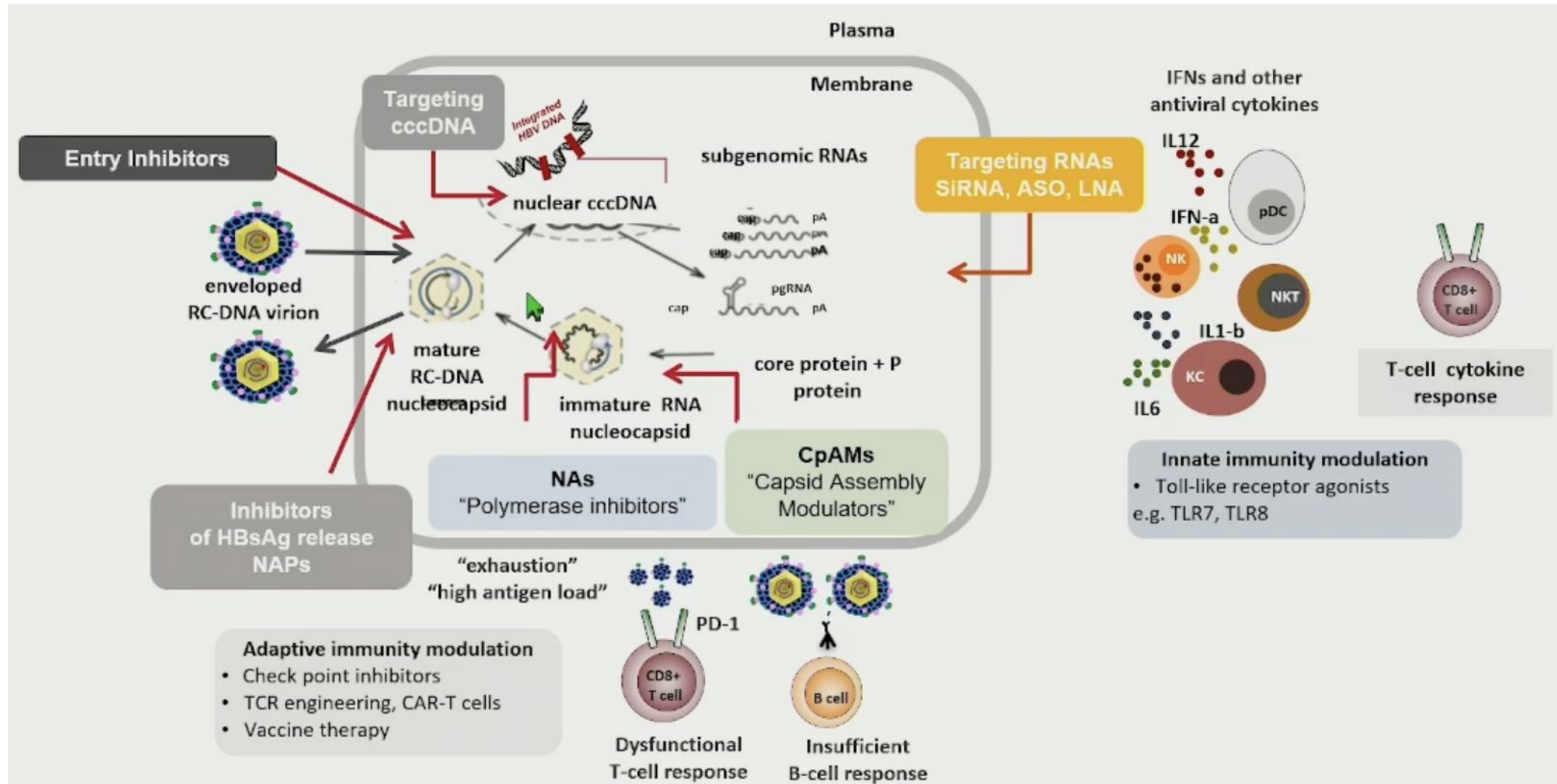
derzeitiger Therapiestandard –
Virussuppression



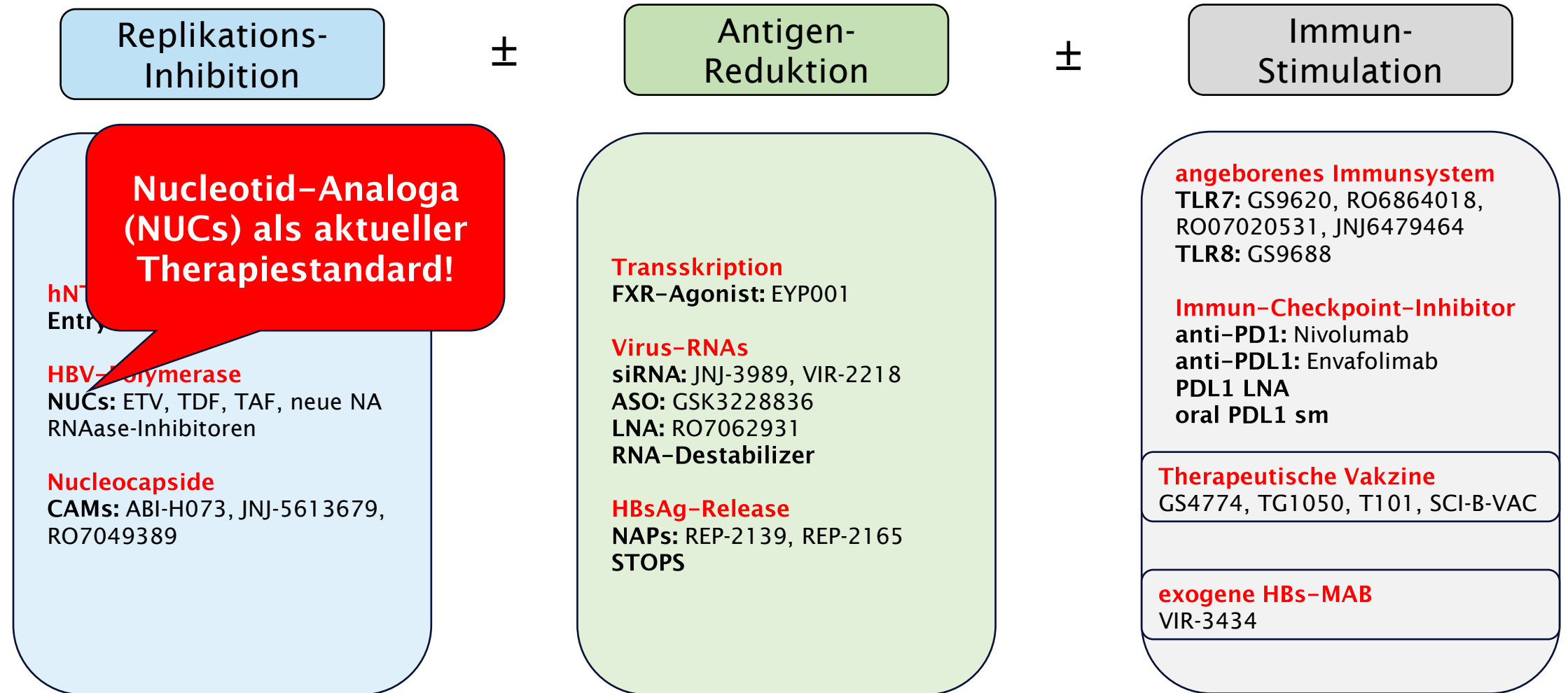
zukünftiges Therapieziel –
„functional cure“ (HBsAg loss)



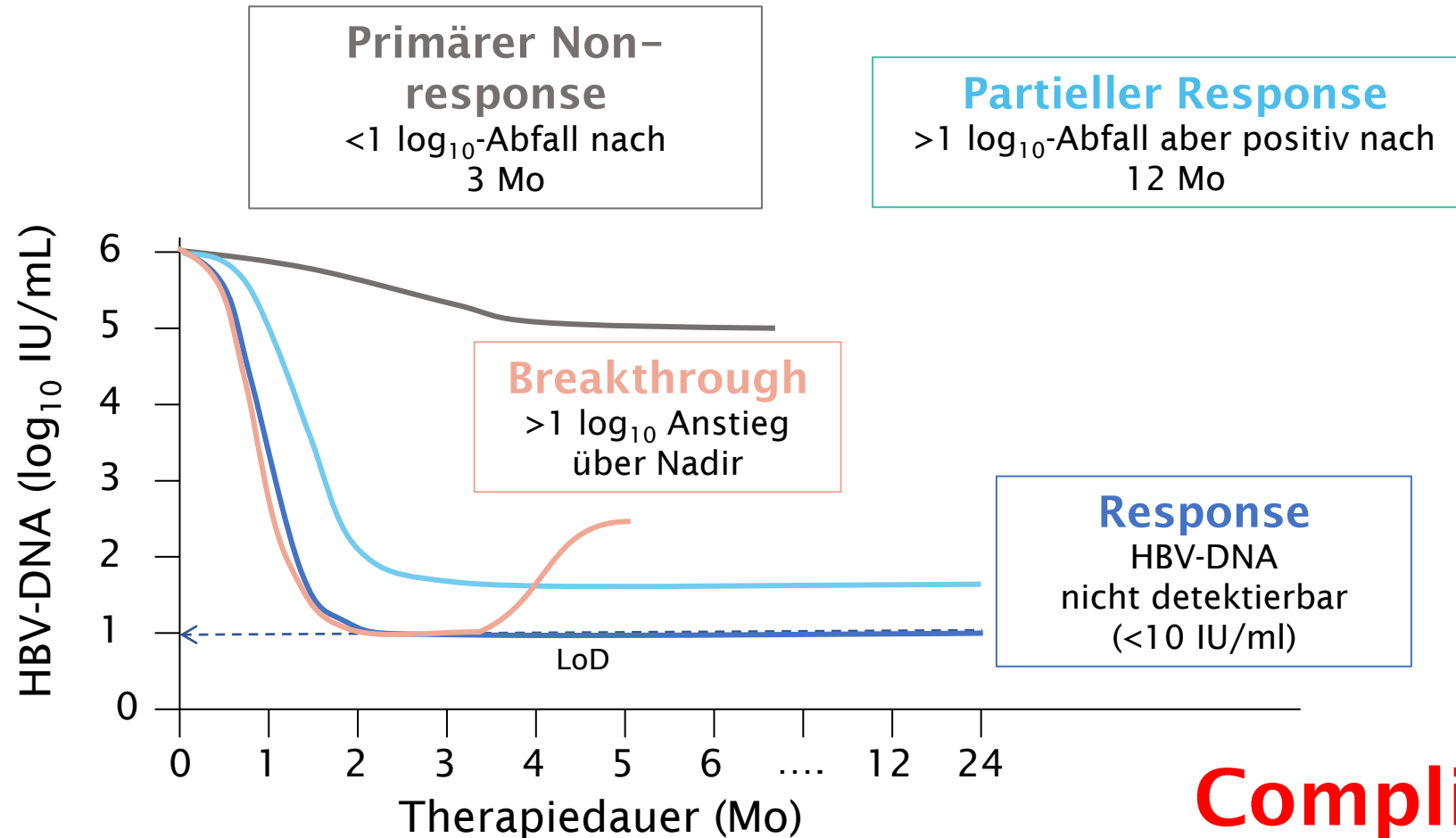
Functional cure – Angriffspunkte für neue Therapien



Mögliche Therapienansätze

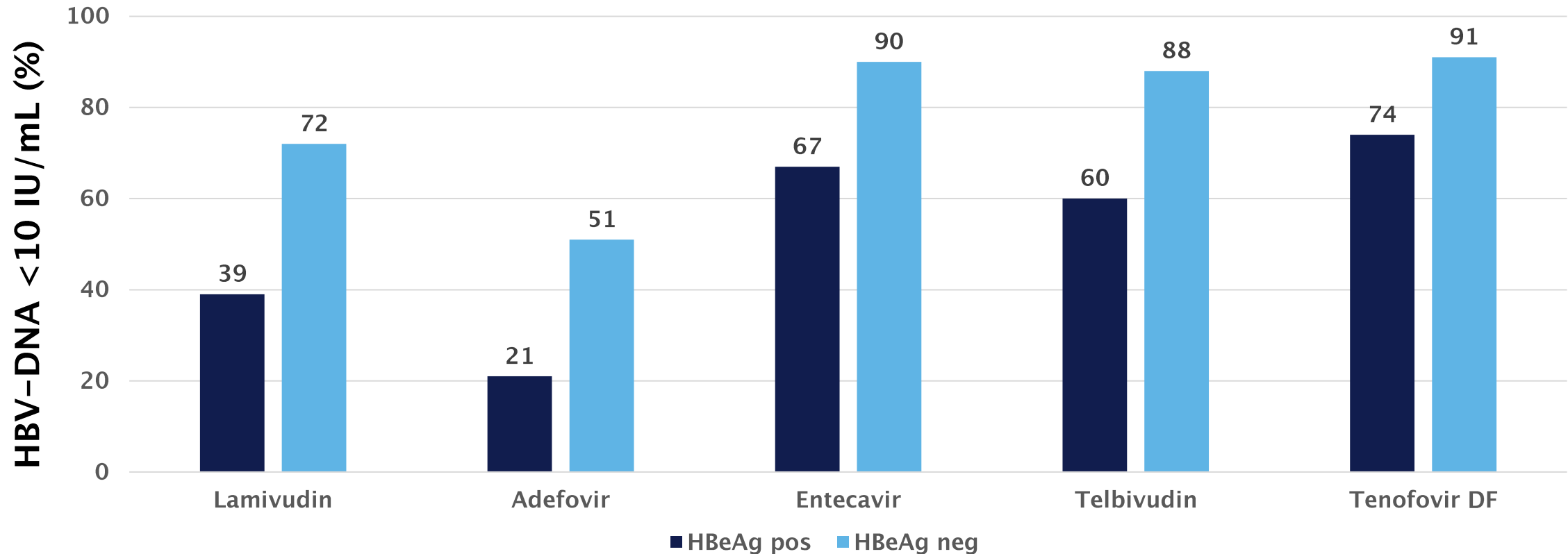


Virologischer Response unter NUC-Therapie



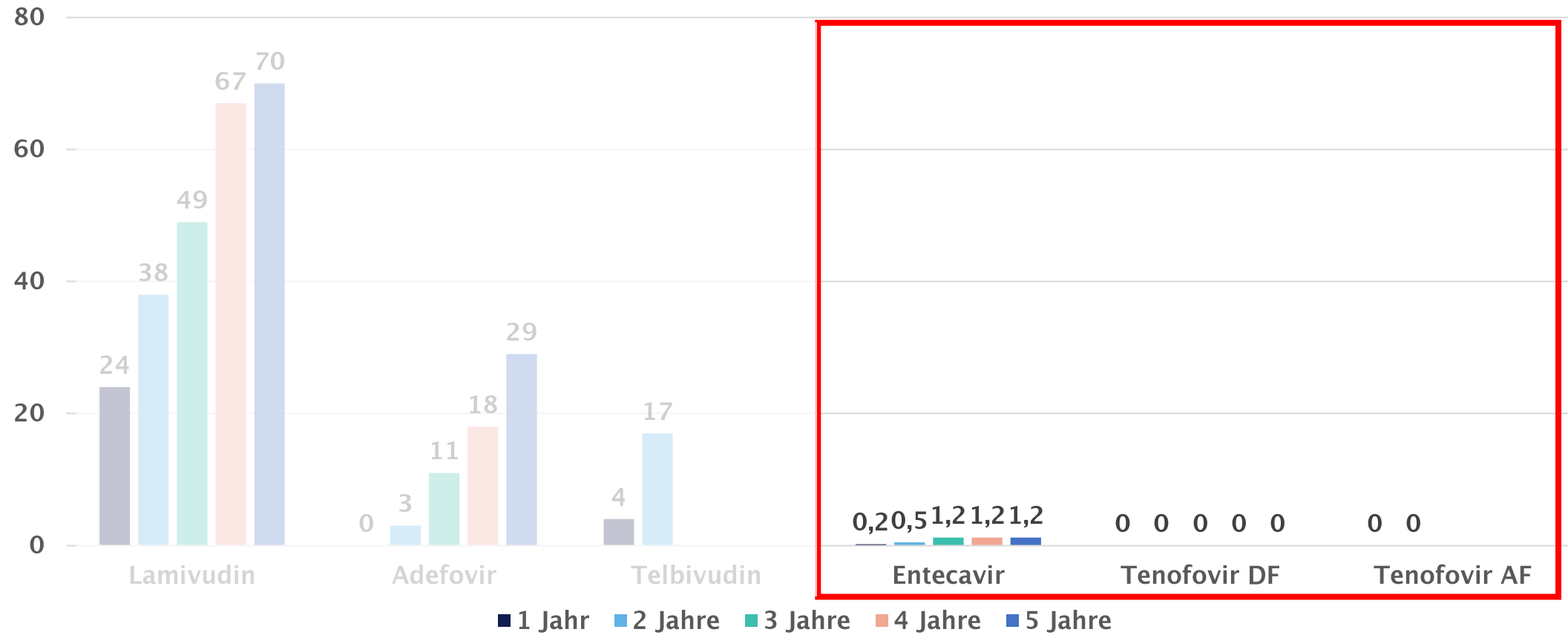
Virologischer Response unter NUC-Therapie

48–52 Wochen (kein head-to-head)

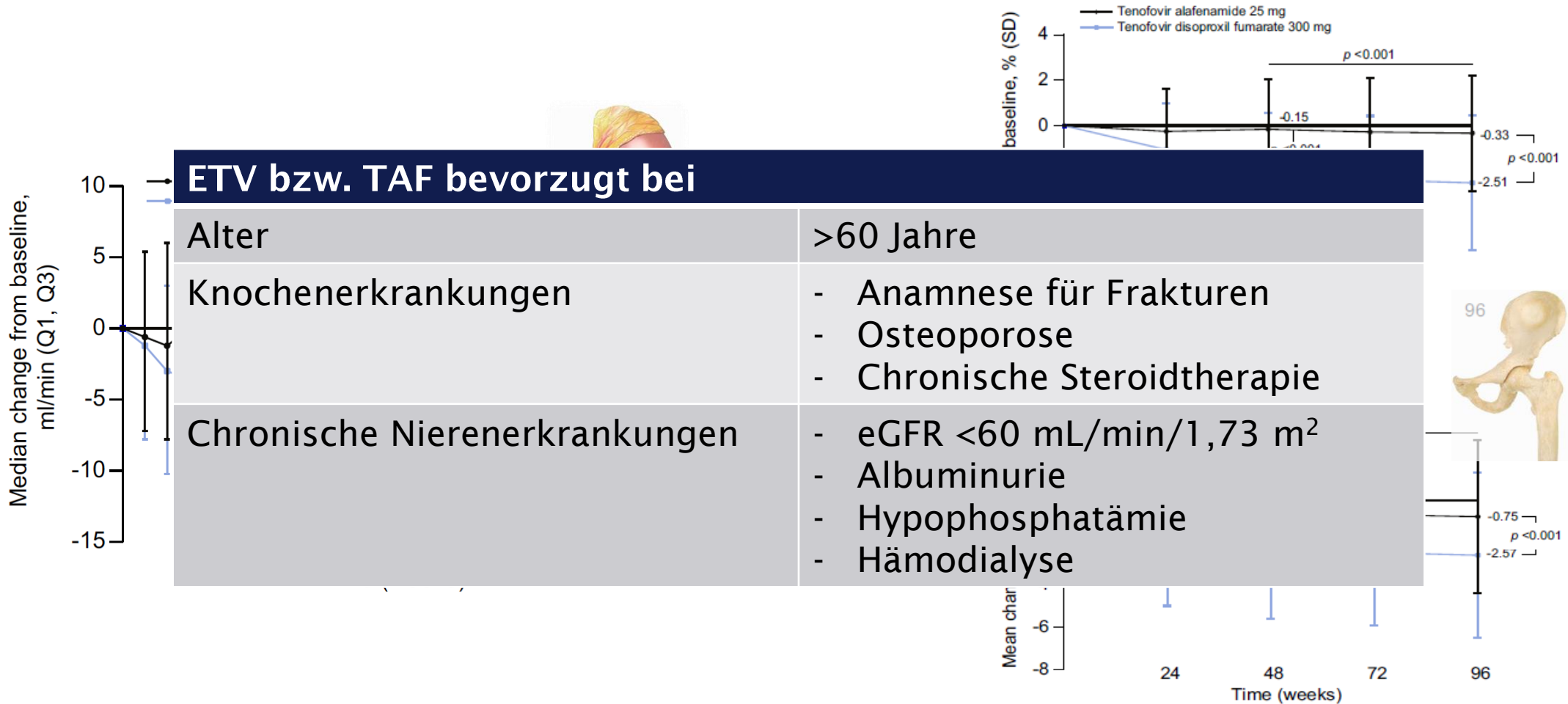


NUC-Resistenz

Kumulative HBV-Resistenz

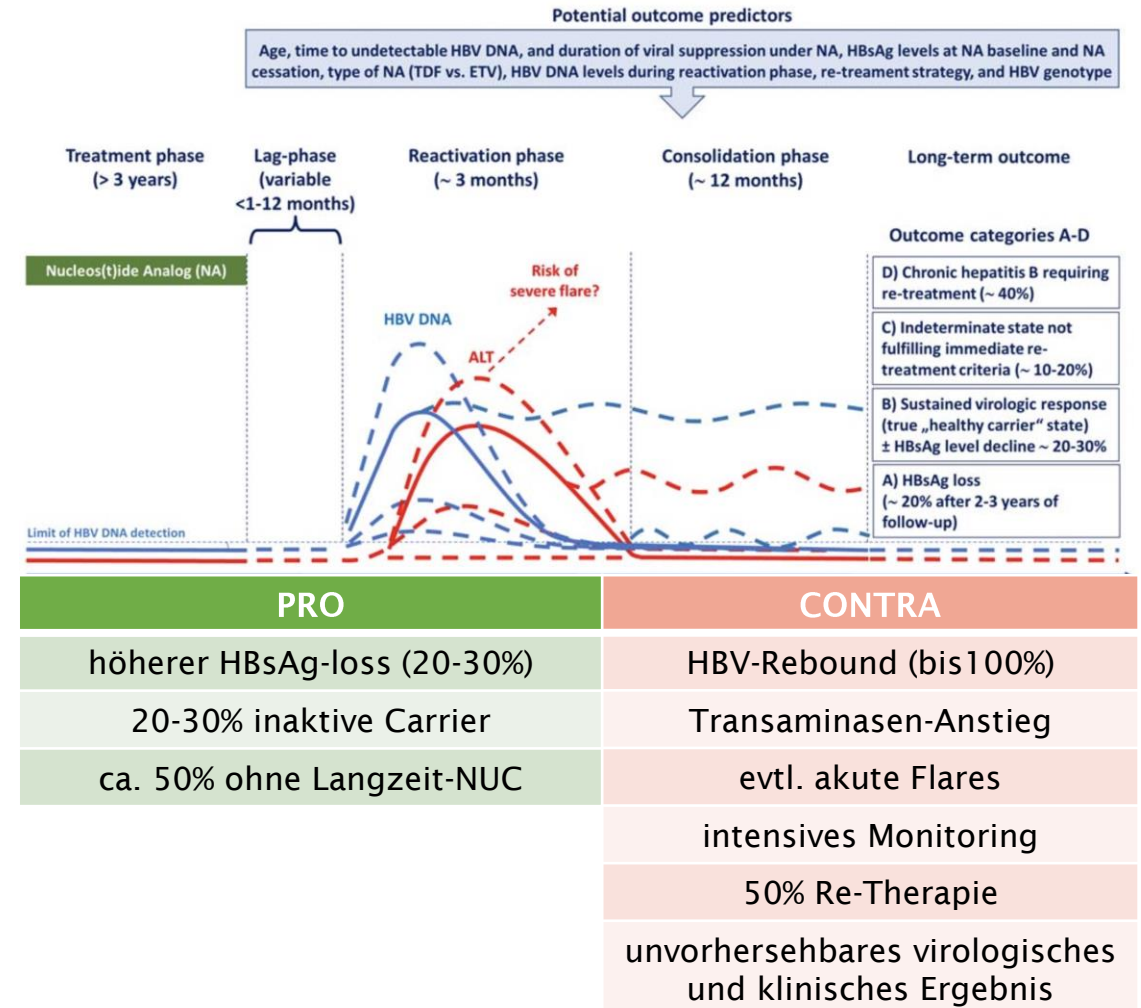


TAF vs. TDF: eGFR und Knochendichte



Functional cure nach Beendigung der NA-Therapie

- EASL-Empfehlung (2017)
 - in ausgewählten Patienten
 - Nicht-Zirrhotiker
 - HBeAg-negativ
 - HBV-DNA-Suppression ≥ 3 Jahre
 - Ausschluss von Co-Infektionen (HDV, HIV)
 - engmaschiges Monitoring gewährleistet!



HBV-Therapie und Schwangerschaft

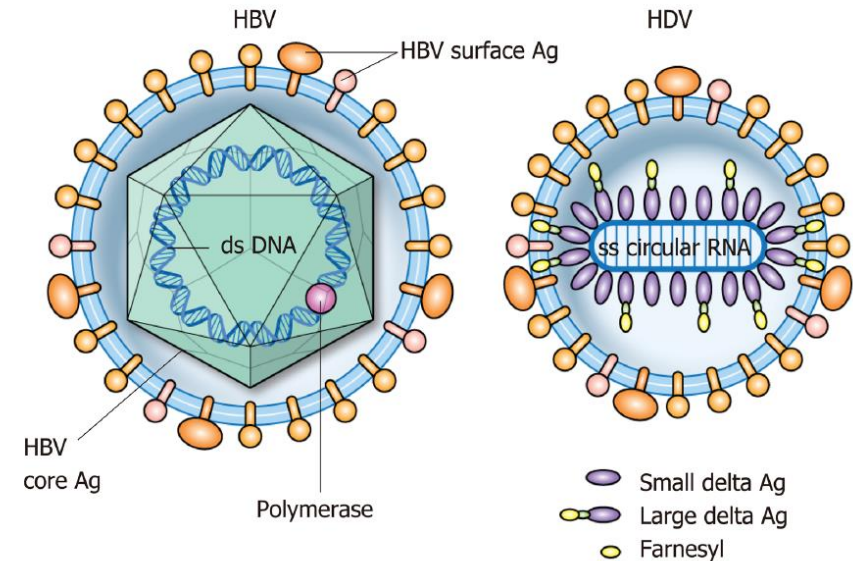
- HBsAg-Screening im ersten Trimenon empfohlen
- Schwangere Patientinnen unter NUC-Therapie
 - TDF (TAF) kann fortgesetzt werden
 - ETV soll auf TDF (TAF) gewechselt werden
- Antivirale Prophylaxe ab 24. SSW bis 12 Wo nach Geburt
 - wenn HBV-DNA >200.000 IU/mL oder HBsAg $>4 \log_{10}$ IU/mL
- Aktive und passive Immunisierung des Neugeborenen
- Keine Kontraindikation gegen Stillen unter TDF (TAF)



Hepatitis D

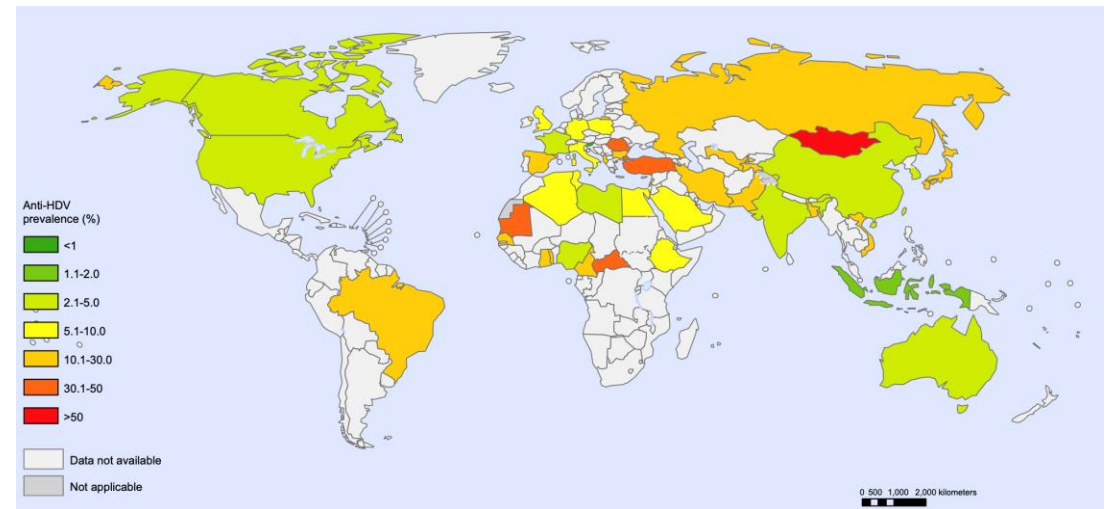
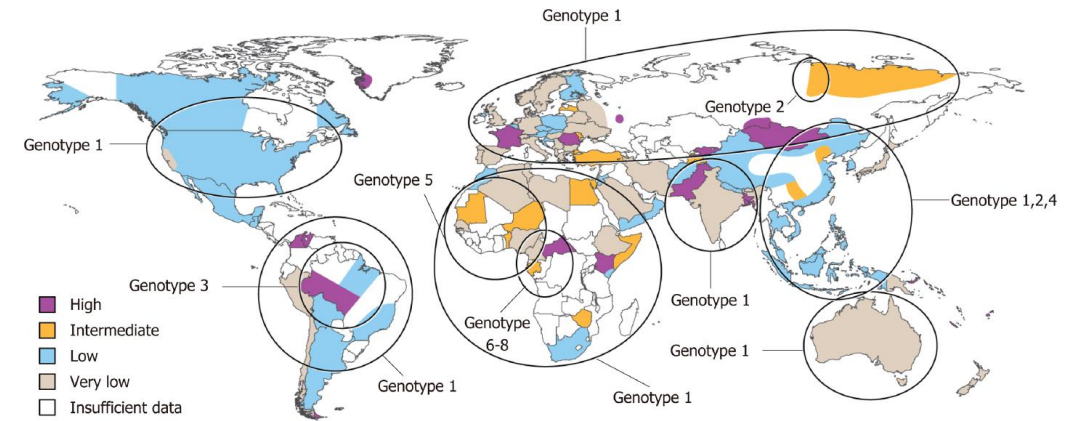
Hepatitis D-Virus

- Defektes RNA-Virus (Dane-Partikel, δ -Agens)
- Kleinstes, bekanntes infektiöses Agens
- Zirkuläres (-)ss-RNA-Virus
- Nutzt HBsAg als Virus-Hülle und nutzt den selben Rezeptor für den Eintritt in Hepatozyten
- 8 Genotypen mit unterschiedlicher geographischer Distribution
- **Ohne HBV KEINE HDV-Infektion! (Impfung!!)**
- **HBs-Serokonversion (funktionelle Heilung) führt auch zur Ausheilung der Hepatitis Delta**



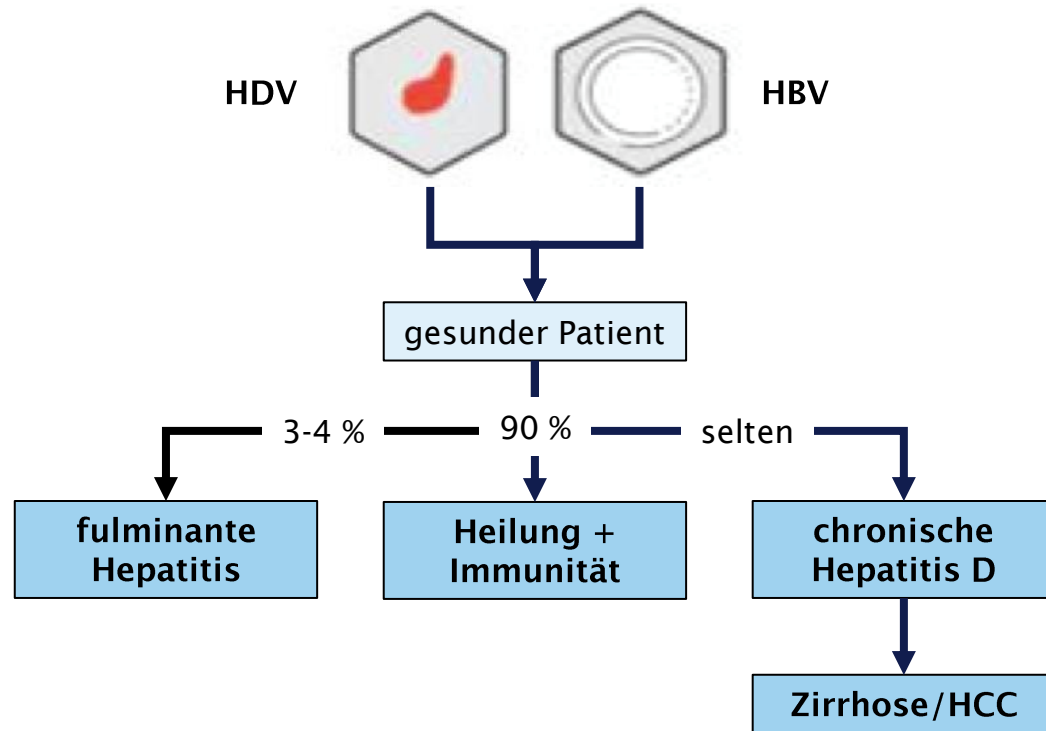
Hepatitis D – Epidemiologie

- HDV-Prävalenz unter HBsAg-Trägern geschätzt ca. 4.5% (ca. 12 Mio) weltweit
- Geographische Hotspots:
 - Mongolei (36.9%)
 - Moldawien, Rumänien, Kaukasus
 - Indigene Völker in Amazonien (Brasilien, Kolumbien, Bolivien, Venezuela)
 - West-/Zentralafrika
- Höhere Inzidenz bei:
 - PWID
 - MSM
 - HIV- bzw. HCV-Co-Infektion
 - Hämodialyse-Patienten

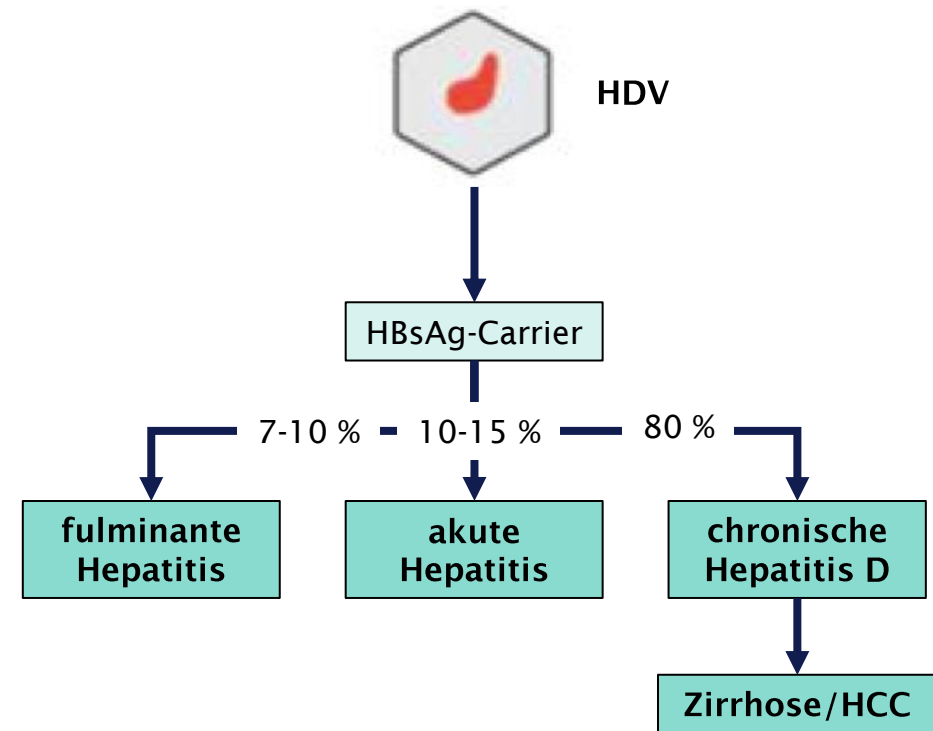


Hepatitis D – Pathogenese

Co-Infektion



Superinfektion

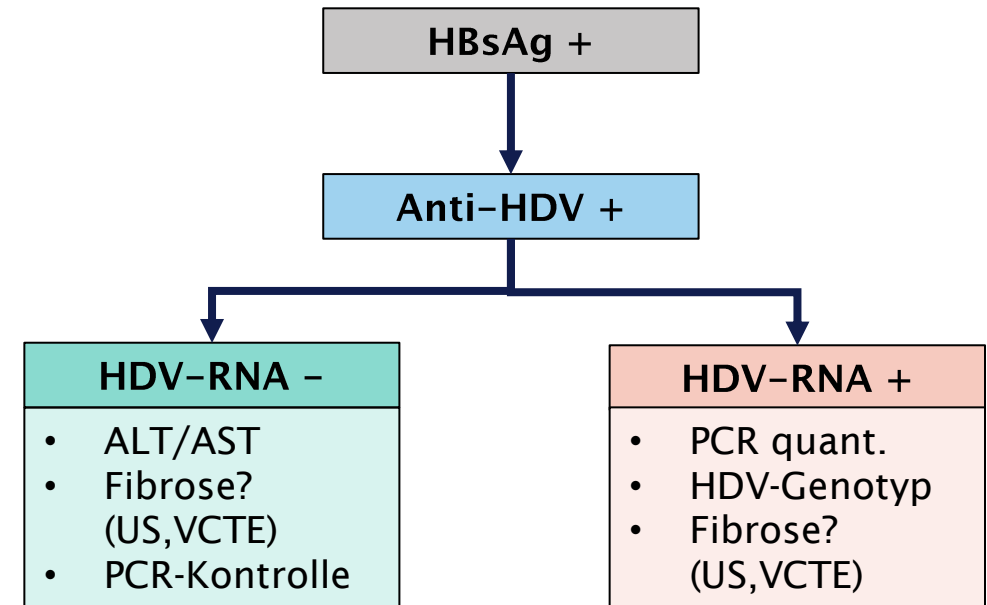


Hepatitis D – Pathogenese

- Frühe Zirrhose-Entwicklung (ca. 10 Jahre früher)
- Höheres Zirrhose- und HCC-Risiko
- Niedrige HBV-DNA im Serum (Suppression der Virusreplikation)
- 70-90 % HBeAg-negativ
- Fulminante Hepatitis 10x häufiger als bei anderen viralen Hepatitiden
- Häufig Autoimmun-Phänomene (erhöhte IgG, positive Auto-Antikörper [ANA, Anti-LKM])

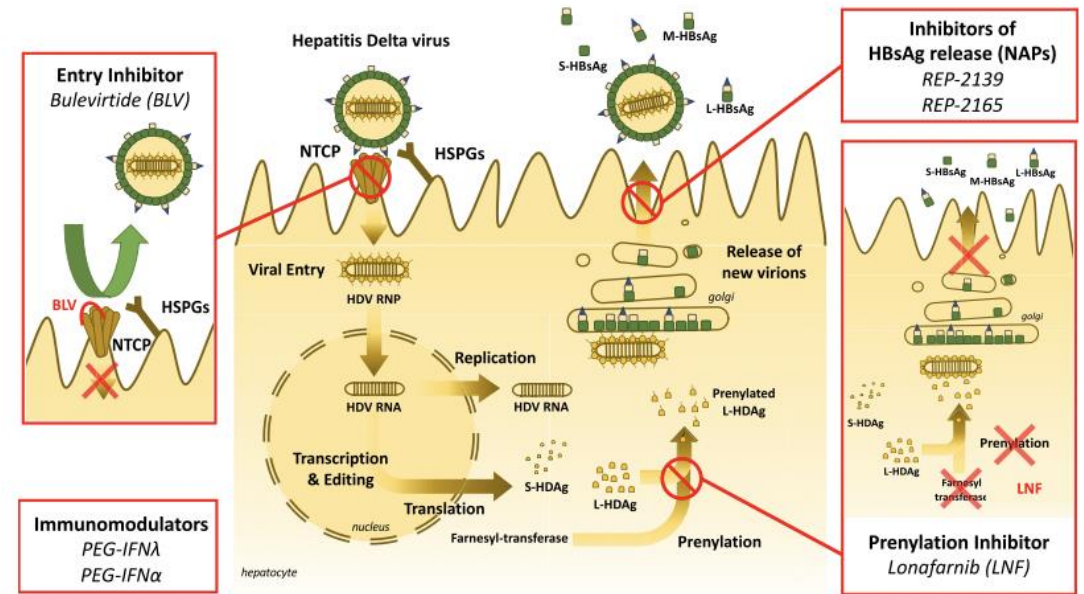
Hepatitis D – Diagnose

- Virus-Serologie
 - Anti-HDV-IgM und IgG
- HDV-PCR
- **Jeder HBsAg-Träger MUSS auf anti-HDV-AK untersucht werden!!**



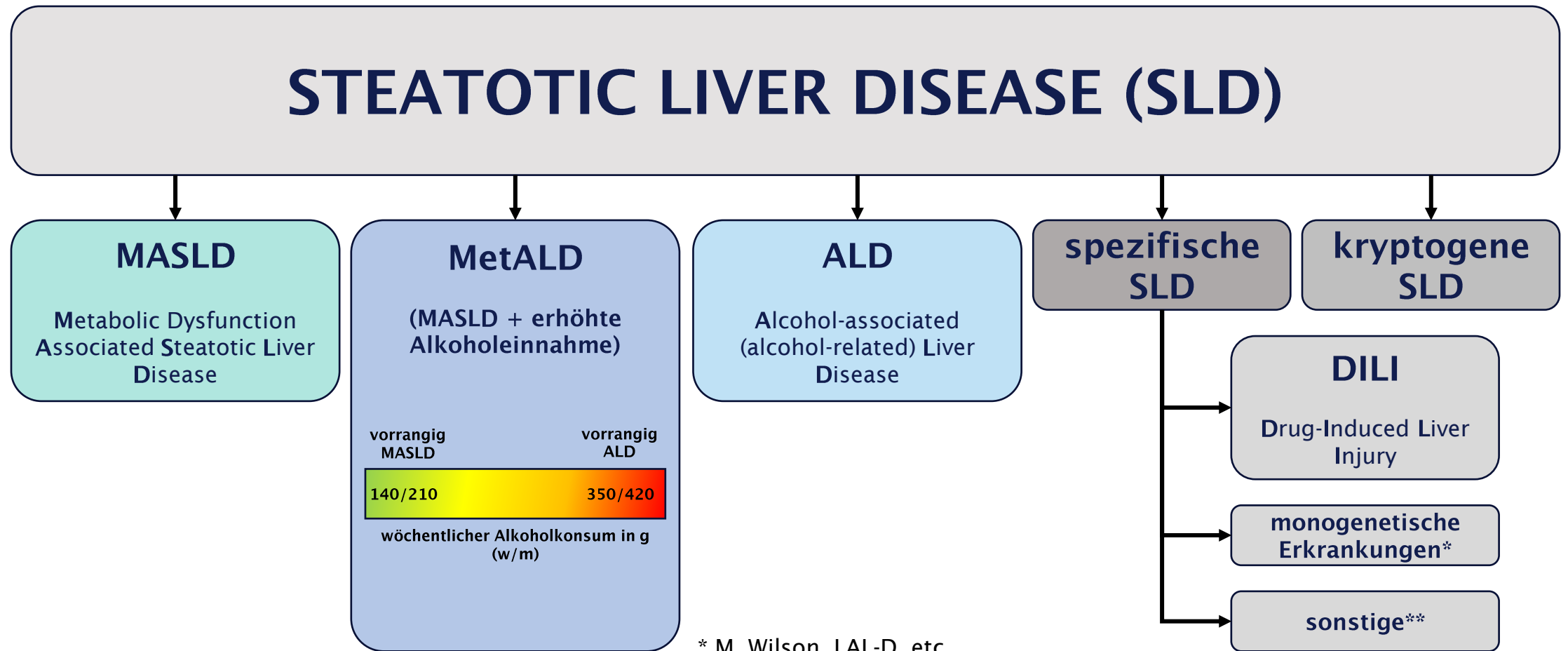
Hepatitis D – Therapie

- **peg-Interferon α**
 - Etablierte Therapie
 - Therapiedauer min. 48 Wo (optimale Dauer nicht definiert!)
 - 25-40 % virologischer Response (HDV-RNA negativ)
 - Hohe Relapse-Rate
 - HBsAg-loss möglich (funktionelle Heilung)
 - Hohe Nebenwirkungsrate
 - Kontraindiziert bei (dekompensierter) Zirrhose und Autoimmun-Phänomenen
- **Nucleos(t)id-Analoga**
 - KEIN Effekt auf HDV-Replikation
- **NTCP-Entry-Inhibitoren**
 - Bulevirtide (Myrcludex B®)
 - Neuer Therapieansatz (Hemmung der HBsAg- (+HDV)-Aufnahme in Hepatozyten
 - Dosis-abhängige Abnahme der HDV-RNA (46-76 % Therapieerfolg!)
 - 80 %-Relapseraten 12 Wochen nach Therapieende
 - Kombination mit PEG oder NUCs möglich
 - Therapie bei Zirrhotikern möglich



Fettlebererkrankung

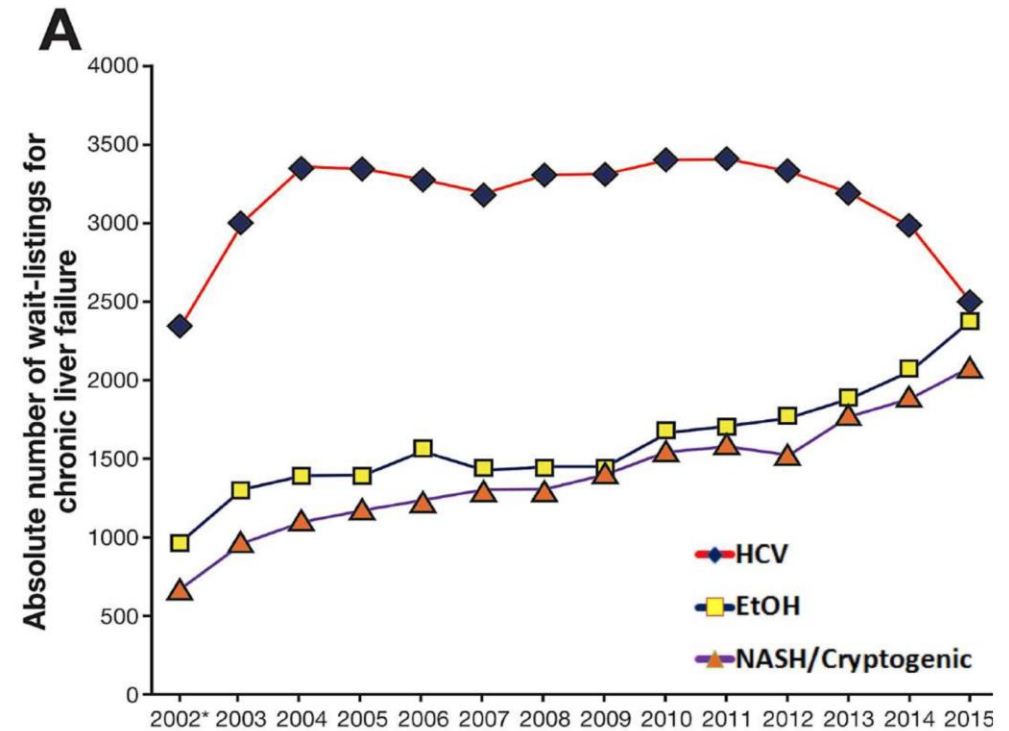
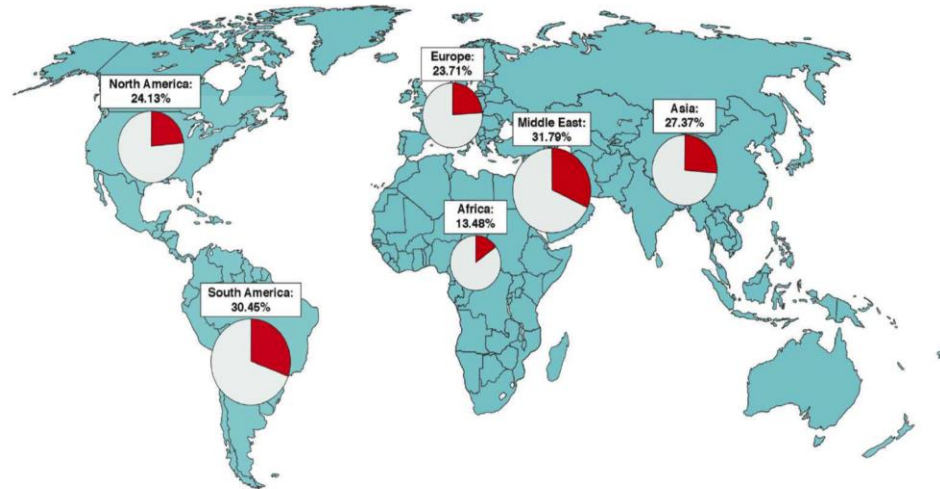
Fettlebererkrankung – Übersicht (neue Nomenklatur)



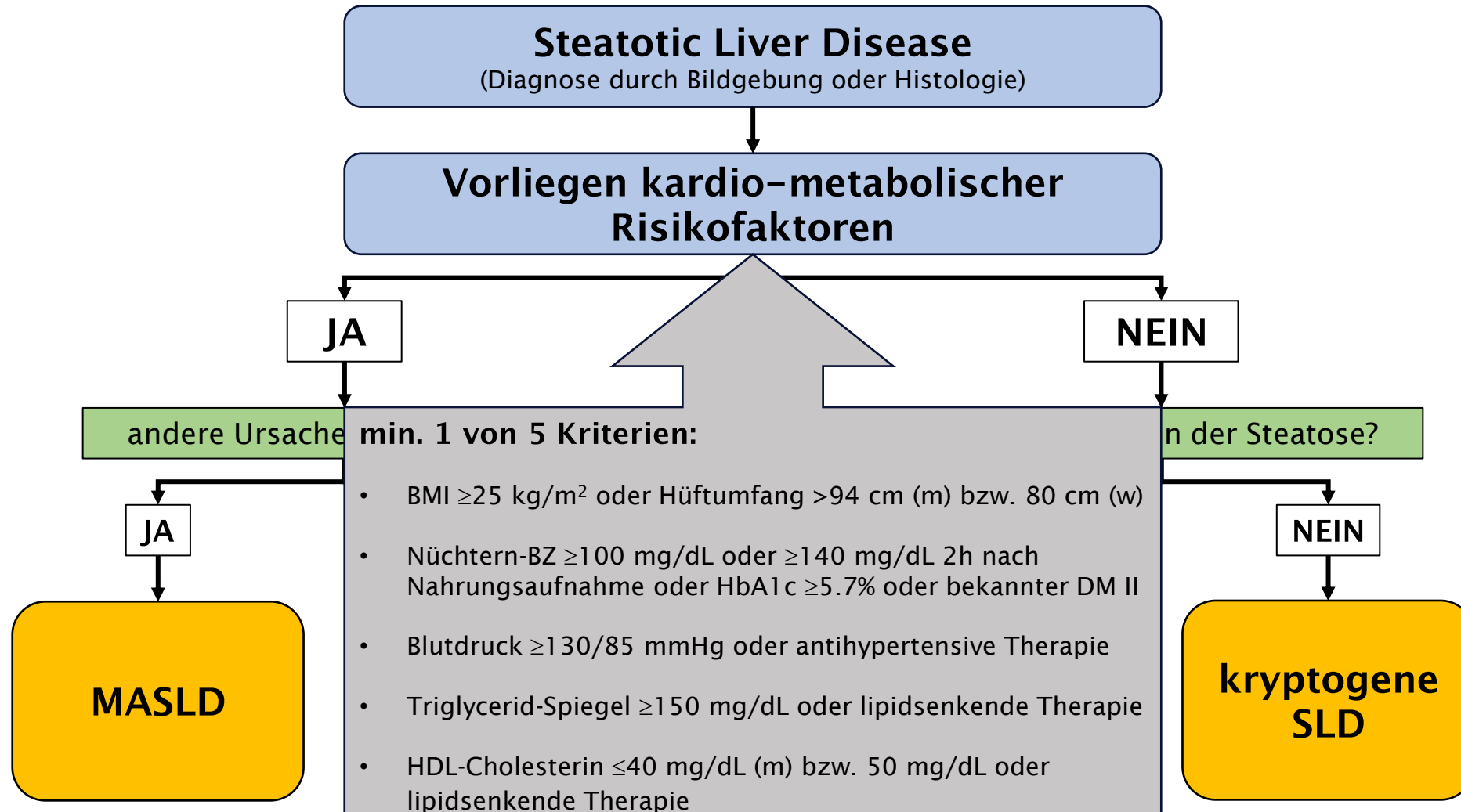
* M. Wilson, LAL-D, etc.

** chron. Hepatitis C, Malnutrition, Zöliakie, etc.

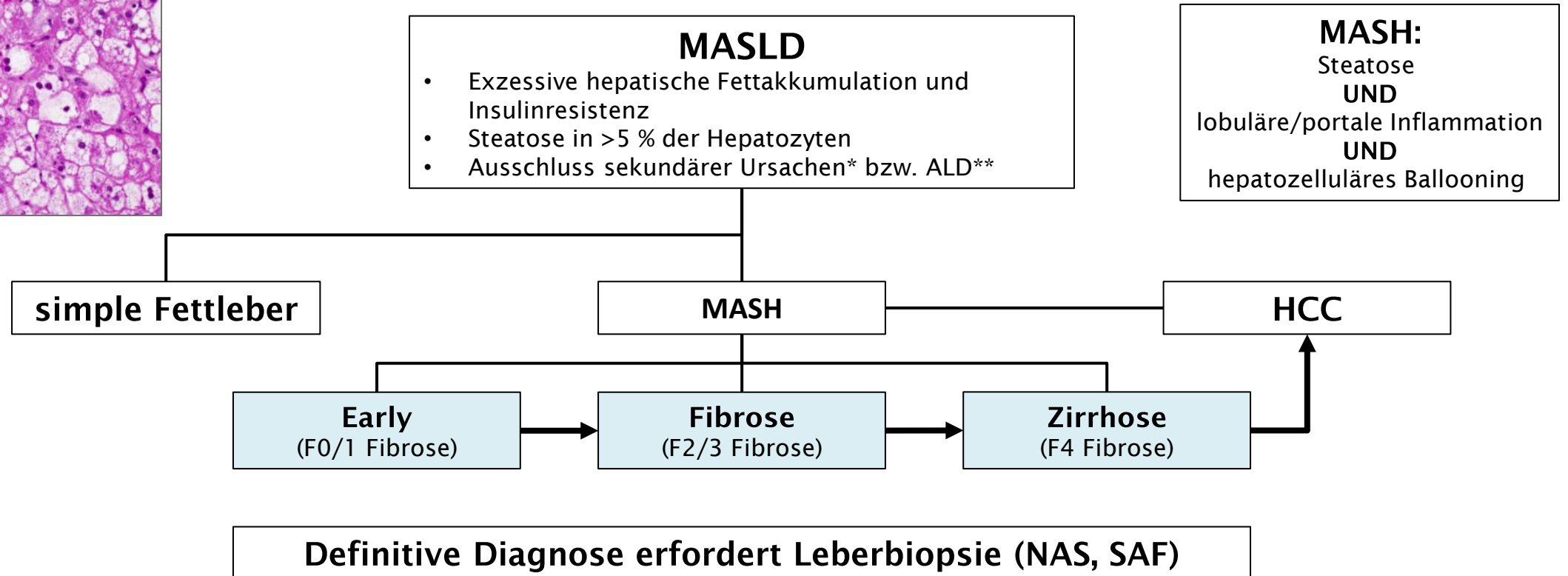
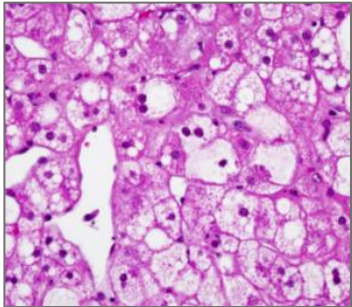
MASLD – Epidemiologie



MASLD – Diagnosekriterien



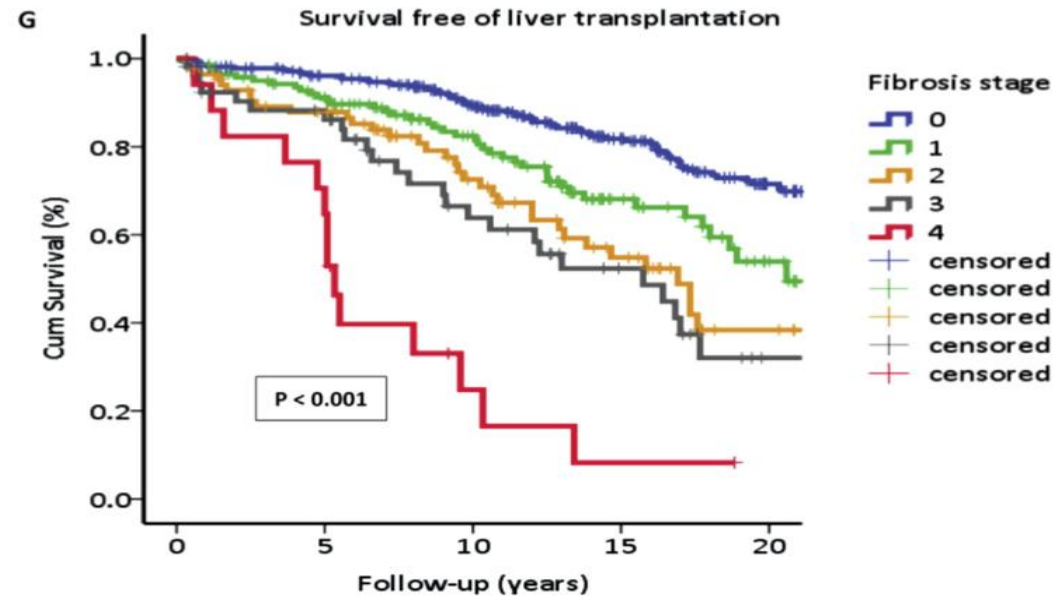
Übersicht



* DD: M. Wilson, LAL-D, GSD, Hepatitis C, medikamentös, AIH, etc.

**Alkohol: >30 g/d (m) bzw. >20 g/d (w)

MASLD – Fibroprogression



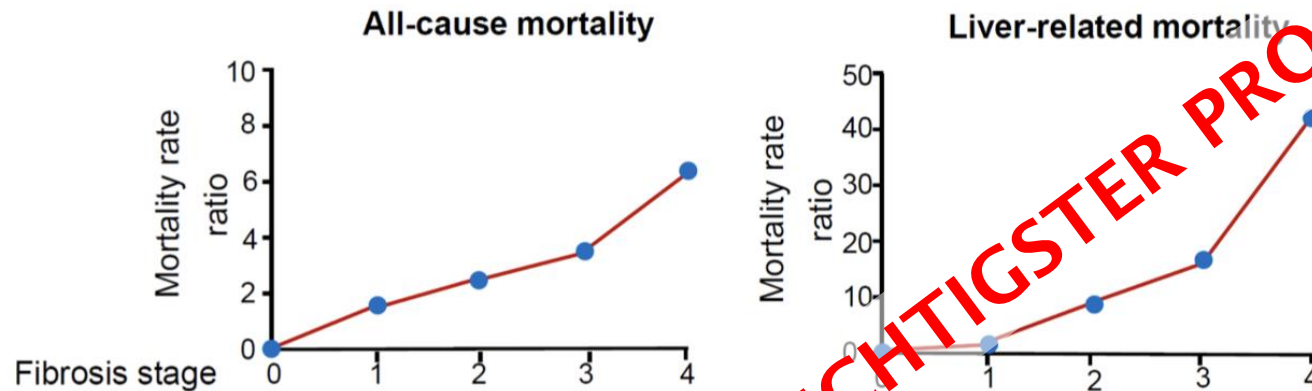
Stage 0	322	276	228	157	84
Stage 1	141	120	85	38	14
Stage 2	85	69	42	21	8
Stage 3	53	42	24	14	3
Stage 4	18	12	3	1	0

<3% stage 4!

	Hazard ratio	95% CI of HR	P value
Model 1			
Fibrosis, stage 0	1 (reference)		
Fibrosis, stage 1	2.07	1.40–3.08	<.001
Fibrosis, stage 2	3.02	2.0–4.56	<.001
Fibrosis, stage 3	3.97	2.50–6.30	<.001
Fibrosis, stage 4	11.97	6.47–22.12	<.001
Model 2			
Fibrosis, stage 0	1 (reference)		
Fibrosis, stage 1	1.82	1.18–2.81	.007
Fibrosis, stage 2	1.91	1.20–3.03	.007
Fibrosis, stage 3	1.90	1.16–3.12	.01
Fibrosis, stage 4	6.35	3.35–12.04	<.001
Age, y	1.07	1.05–1.08	<.001
Diabetes, yes	1.60	1.11–2.30	.01
Smoking			
Never	1 (reference)		
Former	1.11	0.71–1.73	.640
Current	2.62	1.67–4.10	<.001
Statin use, yes	0.32	0.15–0.71	.005

MASLD – Fibroprogression

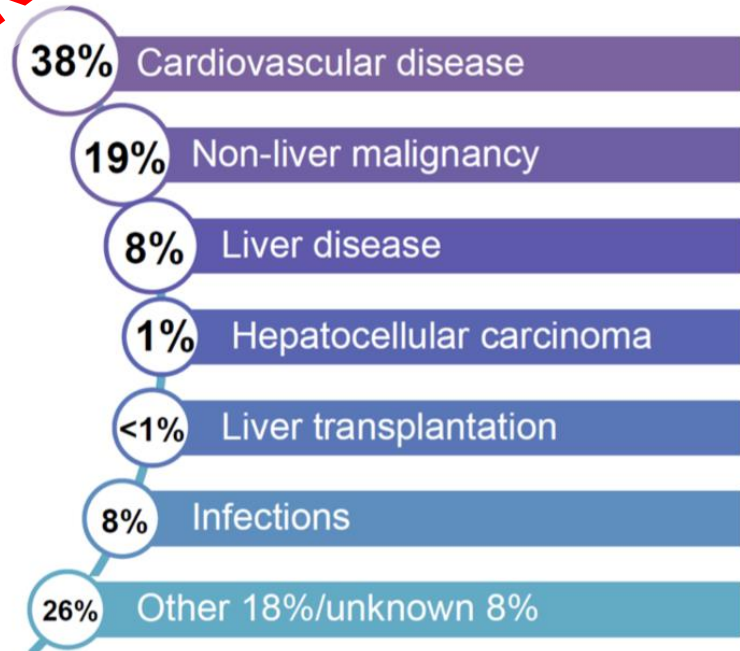
Systematic review and meta-analysis of 5 studies:
1495 NAFLD patients with 17,452 patient-years follow-up.



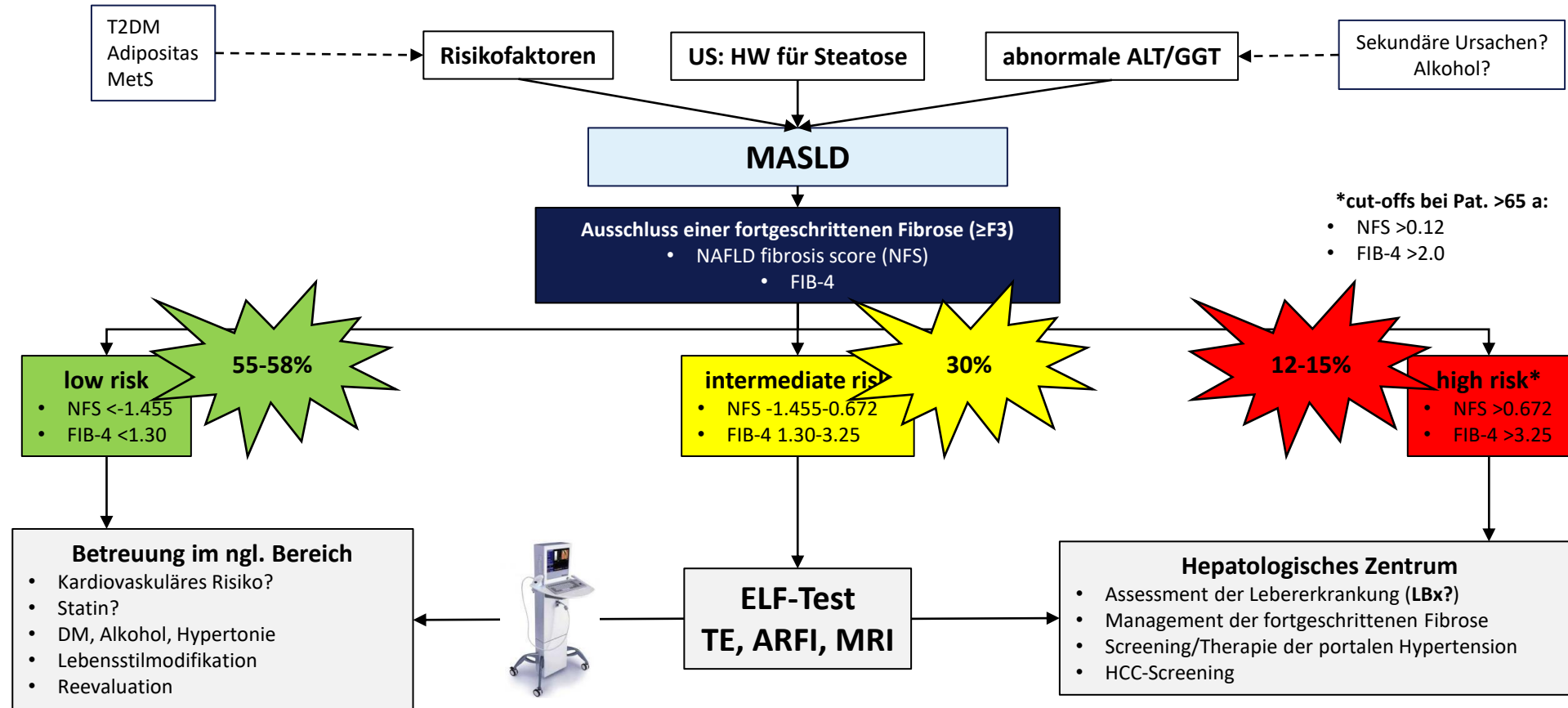
- ◆ F3: 21.5% progression to cirrhosis (median follow-up 24.9 mo)
- ◆ F4: 19% had clinical events (median follow-up 26.7 mo)

Sanyal et al. *Hepatology* 2010;50:1913-1927, Harrison et al. *Gastro* 2018;155:1140-53

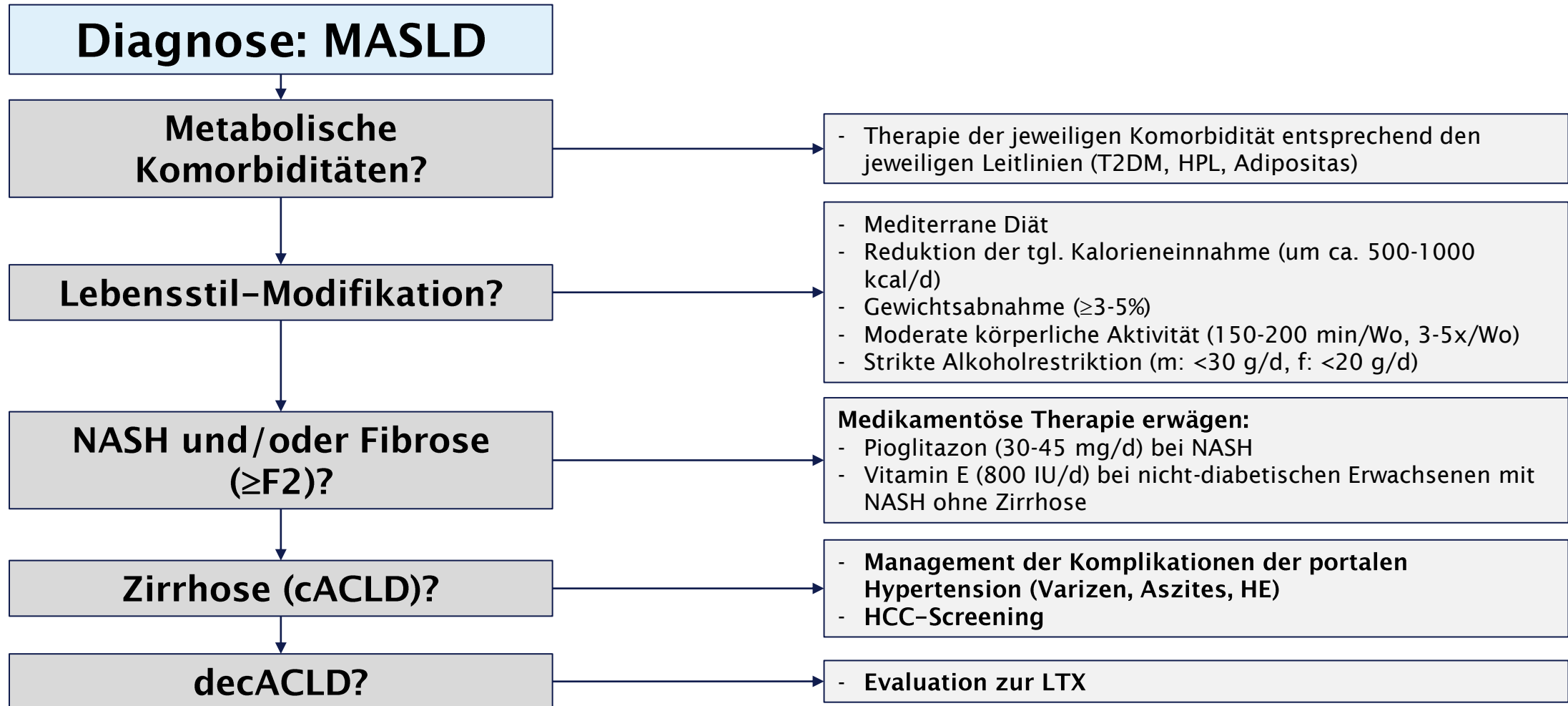
but mainly extrahepatic causes



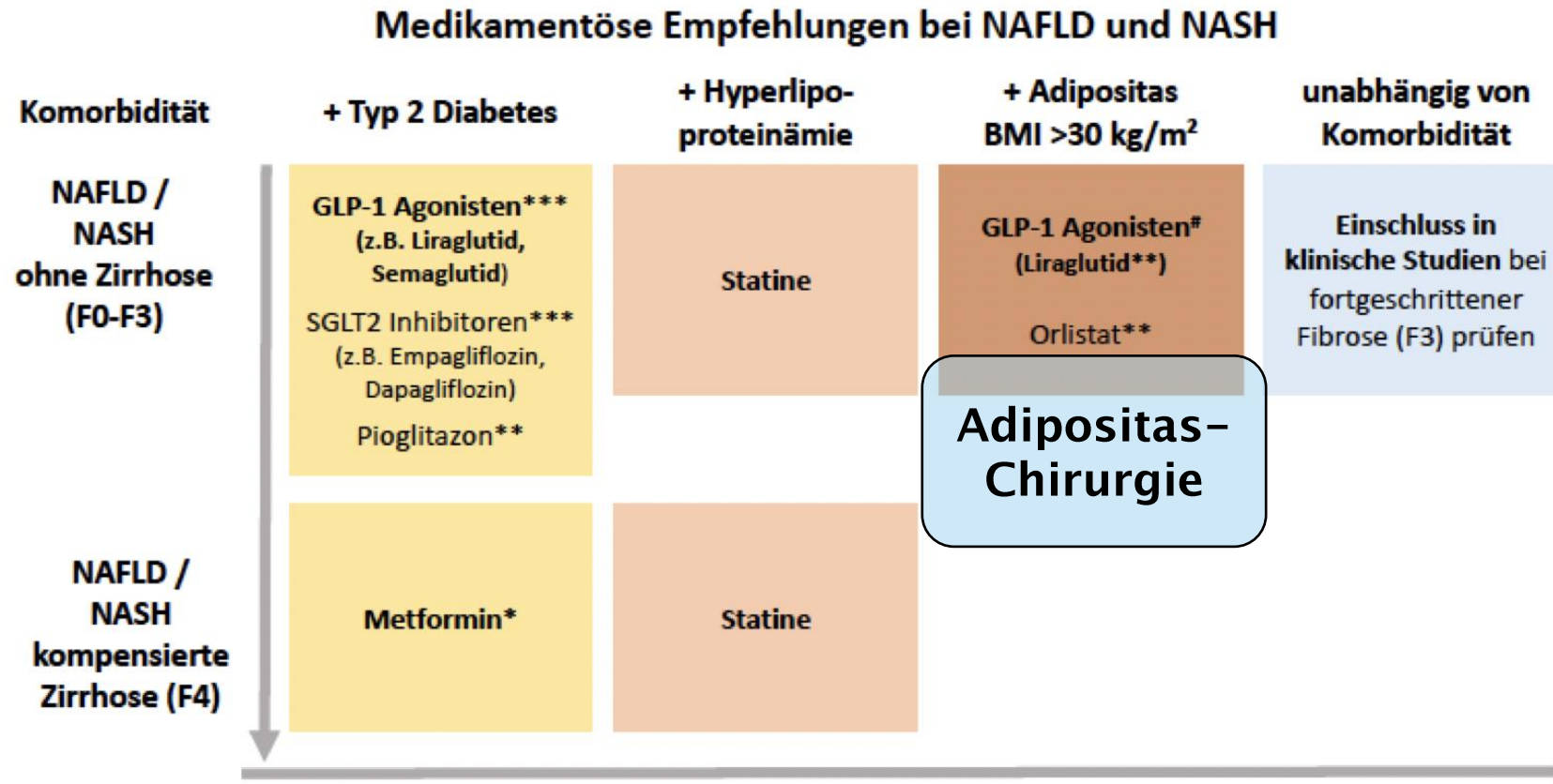
MASLD – Risikostratifizierung



Therapeutisches Management bei MASLD

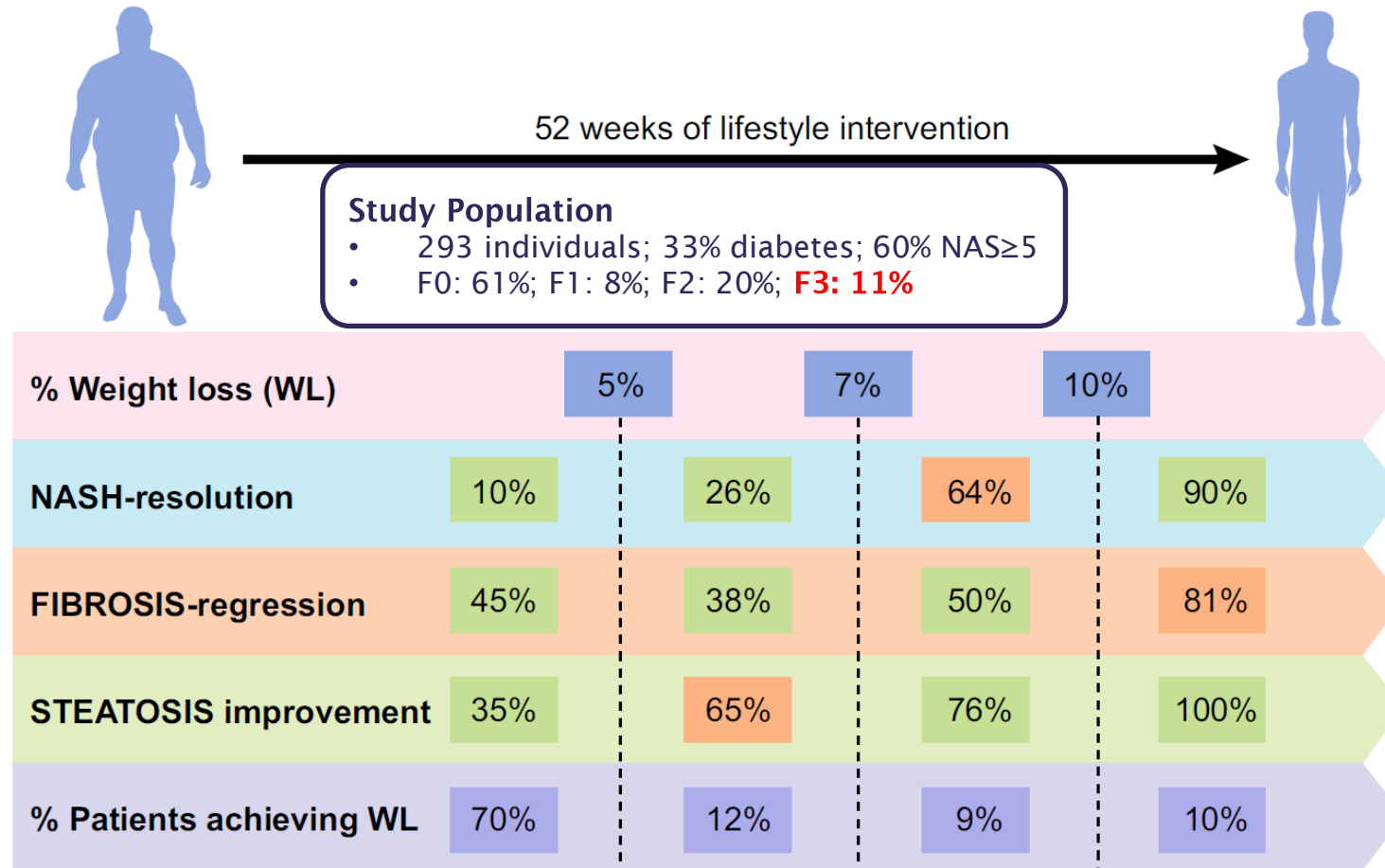


Therapie der metabolischen Komorbiditäten



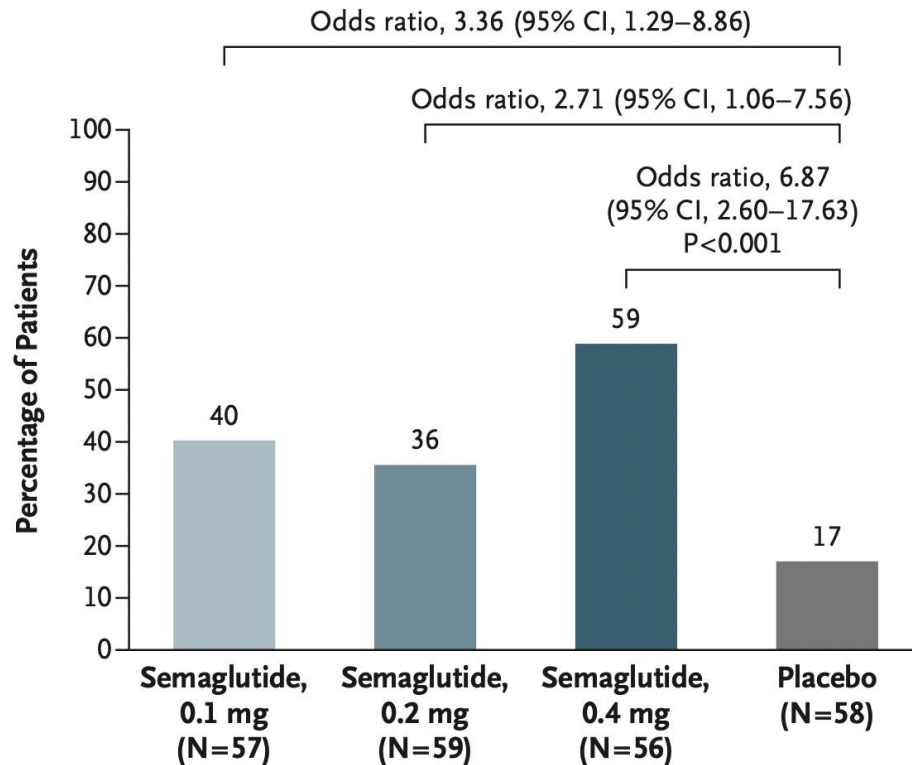
*sofern GFR > 30ml/min; **derzeit nicht erstattungsfähig in der gesetzlichen Krankenversicherung;
 ***Zulassung in Kombination mit Metformin; #bislang liegt hier nur eine Zulassung für Liraglutid vor

Therapie: Lebensstilmodifikation

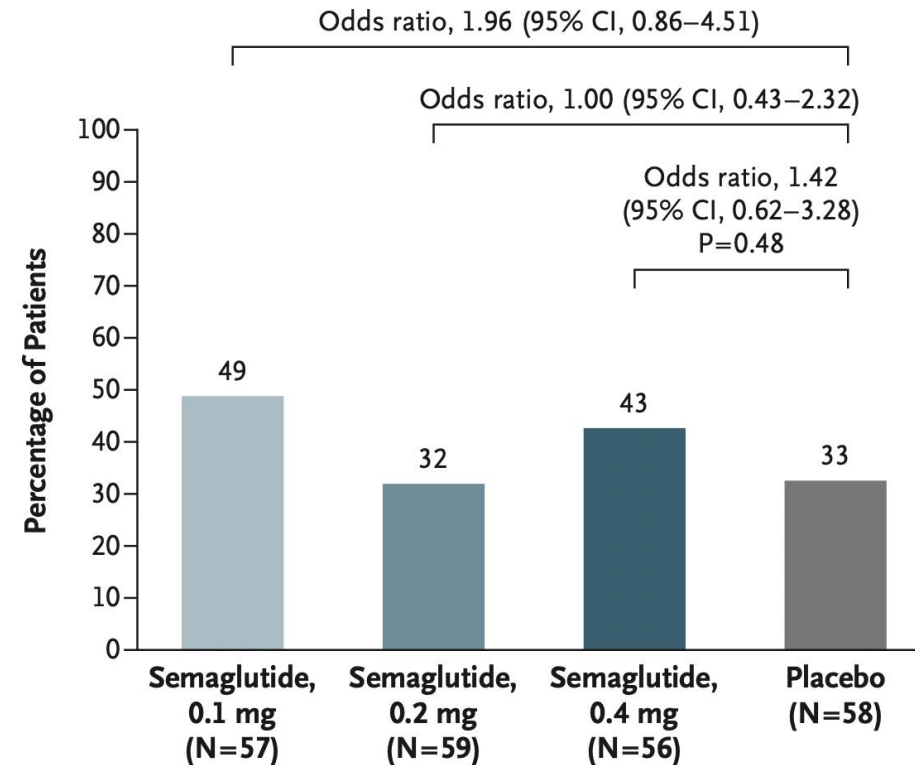


GLP1-Agonisten und MASH

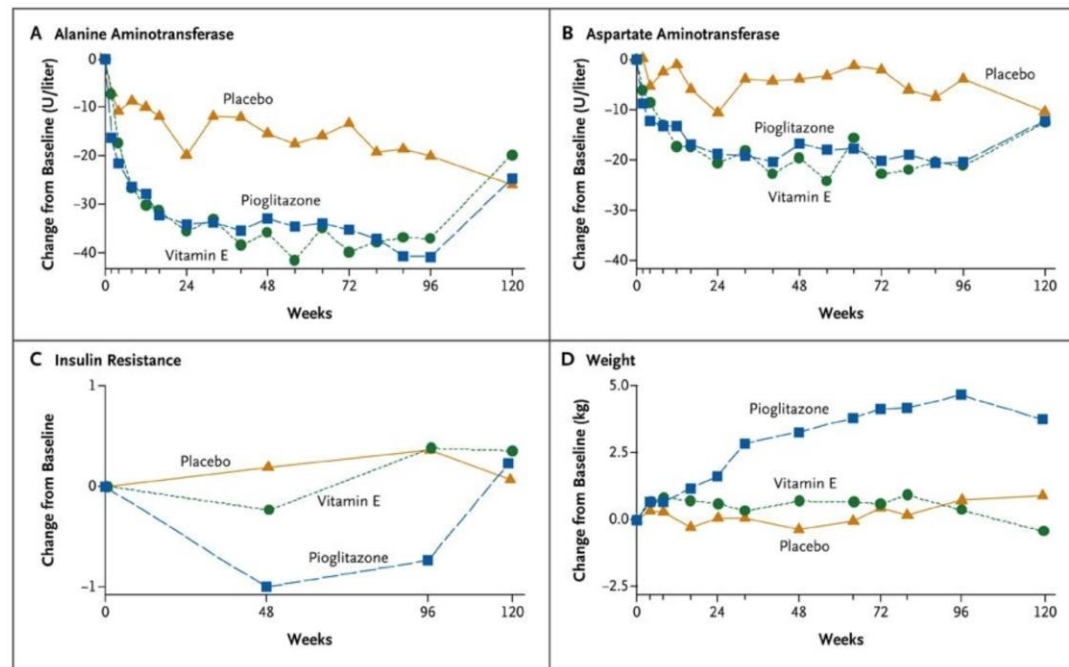
A Resolution of NASH with No Worsening of Liver Fibrosis (primary end point)



B Improvement in Liver Fibrosis Stage with No Worsening of NASH (confirmatory secondary end point)



Pharmakotherapie: Pioglitazon, Vitamin E (PIVENS-Trial)



Variable	Placebo	Vitamin E	Pioglitazone	P Value*	
				Vitamin E vs. Placebo	Pioglitazone vs. Placebo
Primary outcome†					
No. of subjects randomly assigned	83	84	80		
Subjects with improvement (%)	19	43	34	0.001	0.04
Changes from baseline in histologic features					
No. of subjects with biopsy specimens at baseline and 96 wk	72	80	70		
Steatosis					
Subjects with improvement (%)	31	54	69	0.005	<0.001
Mean change in score	-0.1	-0.7	-0.8	<0.001	<0.001
Lobular inflammation					
Subjects with improvement (%)	35	54	60	0.02	0.004
Mean change in score	-0.2	-0.6	-0.7	0.008	<0.001
Hepatocellular ballooning					
Subjects with improvement (%)	29	50	44	0.01	0.08
Mean change in score	-0.2	-0.5	-0.4	0.03	0.01
Total NAFLD activity score (mean change)	-0.5	-1.9	-1.9	<0.001	<0.001
Fibrosis‡					
Subjects with improvement (%)	31	41	44	0.24	0.12
Mean change in score	-0.1	-0.3	-0.4	0.19	0.10
Resolution of definite nonalcoholic steatohepatitis (% of subjects)	21	36	47	0.05	0.001

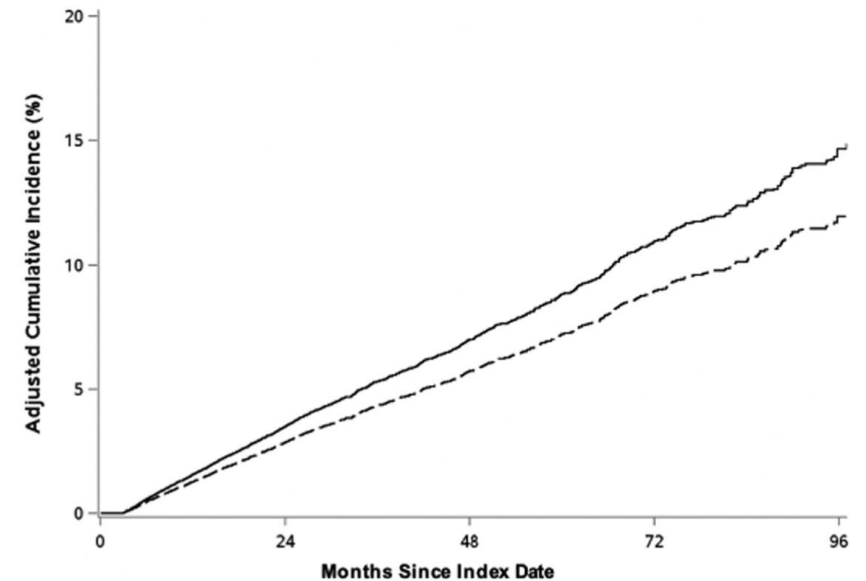
Medikamentöse Therapieempfehlungen bei NAFLD/NASH

	EASL 2016	AASLD 2018	DGVS 2022
Vitamin E (400-800 IE/d)	+	+ (NASH ohne DM) <div>„may be considered“</div>	-
Pioglitazon (30-45 mg/d)	+	+ (NASH +/- DM) <div>„may be used“</div>	-
Kombination (Vit E + Pio)	+		- <div>„keine generelle Empfehlung“</div>

KEINE zugelassene medikamentöse Therapie in der Indikation MASLD bzw. MASH

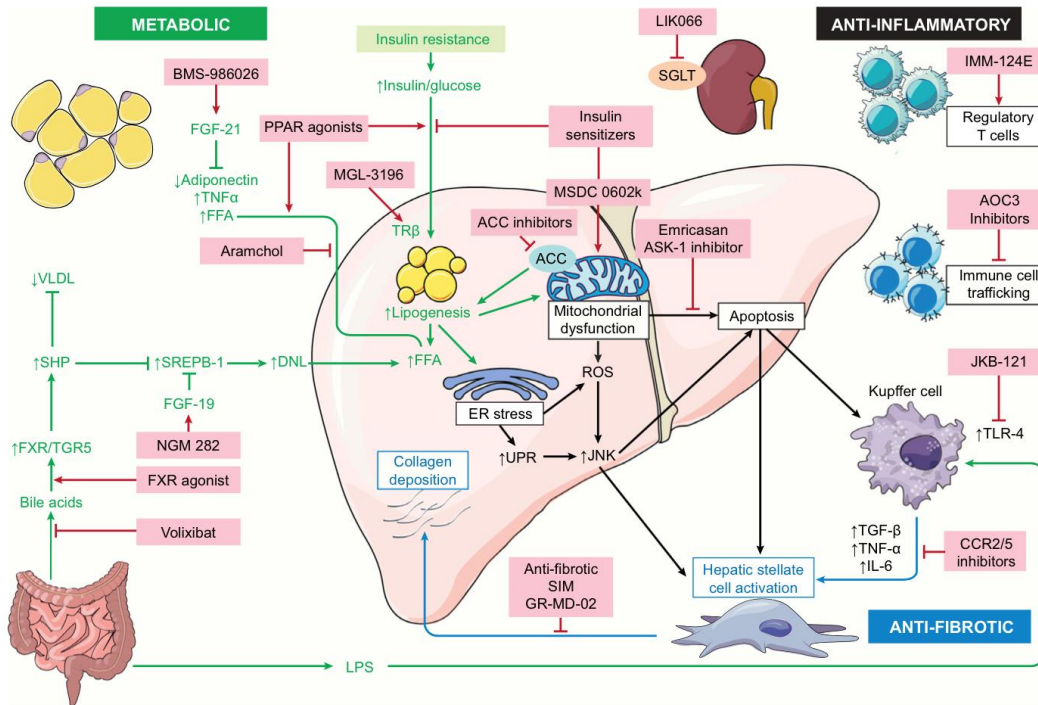
Adipositas-Chirurgie

- NASH-Resolution in 85%!
- Reduktion des Fibrose-Scores in 33.8% nach 1 Jahr!
- Signifikante Reduktion des Krebsrisikos bei NAFLD-Patienten mit Adipositas III um 18% (HR: 0.82, CI95% 0.76-0.89)!
- **Empfehlungen der DGVS:**
 - Starke Empfehlung bei Adipositas III (BMI >40 kg/m²)
 - Empfehlung bei Adipositas II (BMI >35 kg/m²)
 - Keine Adipositas-Chirurgie bei Patienten mit decACLD bzw. portaler Hypertension
 - Bei cACLD: Abklärung hinsichtlich portaler Hypertension
 - Bei Leberzirrhose vorzugsweise Sleeve-Gastrektomie



No. at risk					
Surgery	11,711	14,040	6,534	2,335	737
No Surgery	86,379	20,003	5,210	1,218	245

NASH: zukünftige Therapieoptionen, therapeutische Endpunkte



Outcomes	Hard endpoints	Surrogate endpoints
Clinical outcomes	<ul style="list-style-type: none"> All cause mortality Liver-related mortality Hepatic decompensation Progression to cirrhosis 	<ul style="list-style-type: none"> Δ CTP and MELD scores Δ HVPG Δ FS kPa and MRE Δ Wet biomarkers -pro-C3, FIB-4, NFS, ELF
Metabolic outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Reduction in hepatic fat content Improvement in insulin resistance Impact on lipids Change in weight/BMI 	<ul style="list-style-type: none"> Δ MRI-PDFF, multiparametric MRI, CAP Δ HbA1c, fasting glucose, HOMA-IR
Inflammatory outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Change in necro-inflammation Change in hepatocyte ballooning 	<ul style="list-style-type: none"> Δ Multiparametric MRI Δ Liver enzymes
Fibrosis outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Change in fibrosis stage 	<ul style="list-style-type: none"> Δ FS kPa and MRE Δ Wet biomarkers -pro-C3, FIB-4, NFS, ELF

Vielen Dank!!