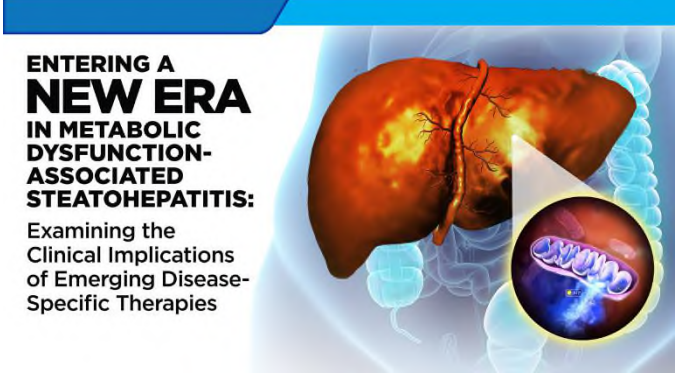

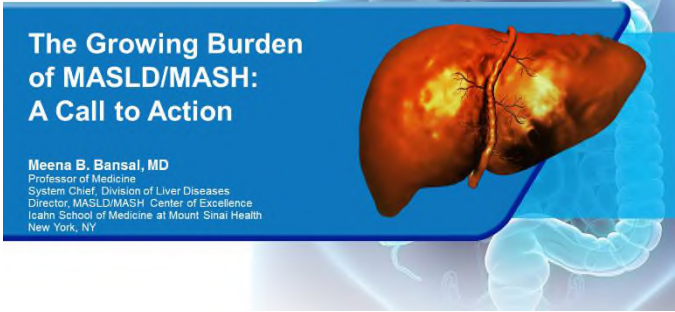
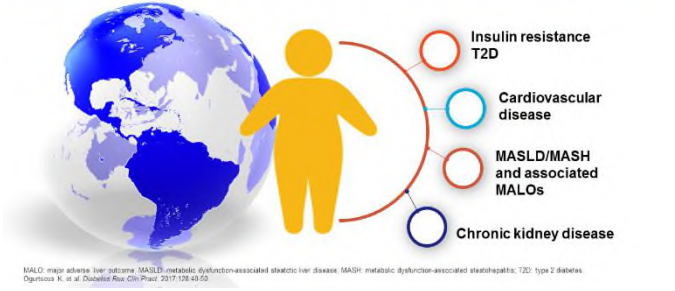
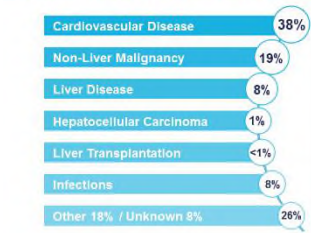
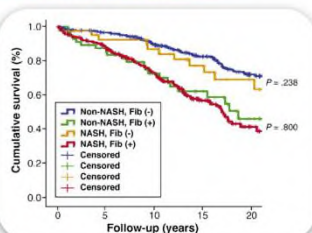


Beginn einer neuen Ära in der metabolischen Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu auftretender krankheitsspezifischer Therapien

<p>1.</p>		<p><i>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</i></p> <p>Herzlich willkommen zu dieser Sitzung „Beginn einer neuen Ära in der metabolischen Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu auftretender krankheitsspezifischer Therapien.“</p>
<p>2.</p>		<p>Ich bin Meena Bansal. Ich bin Professorin für Medizin und Leiterin der Abteilung für Lebererkrankungen am Mount Sinai, New York. Ich freue mich sehr, dass Dr. Anstee, Dekan für Forschung und Innovation und Professor für experimentelle Hepatologie an der Universität Newcastle, heute bei uns ist. Und Dr. Elisabetta Bugianesi, Professorin der Abteilung für Gastroenterologie an der Universität Turin.</p>
<p>3.</p>		<p>Aber ich bin sehr traurig und untröstlich, dass wir ein sehr wichtiges Mitglied unserer Familie vermissen werden. Dr. Stephen Harrison. Für diejenigen unter Ihnen, die ihn kannten: er war ein harter Konkurrent, aber er war nicht konkurrenzfähig. Er sorgte dafür, dass sich alle um ihn herum wohlfühlten, und er war äußerst großzügig mit seiner Zeit und seiner Freundschaft. Wir haben absichtlich einige klassische Stephen Harrison-Folien hier drin behalten, um ihm zu gedenken, aber wir vermissen ihn sehr.</p>

Beginn einer neuen Ära in der metabolischen Dysfunktion-assozierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu auftretender krankheitsspezifischer Therapien

<p>4.</p>		<p>Ich beginne also mit einer kurzen Einführung.</p>
<p>5.</p>	<p>Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) vs Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis (MASH)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ The following presentation contains a discussion of an FDA-approved drug for the treatment of NASH ▪ NASH is now known as MASH to emphasize the underlying pathophysiology of this liver condition ▪ Presenters may use NASH and MASH interchangeably 	<p>Ich denke, viele von uns haben seit der Eröffnungszeremonie davon gehört. Denken Sie daran, dass in der folgenden Präsentation ein von der FDA zugelassenes Medikament zur Behandlung von NASH besprochen wird, obwohl die Bezeichnungen MASH und NASH im Verlauf der Diskussion austauschbar verwendet werden.</p>
<p>6.</p>	<p>A Worldwide Epidemic</p>  <p><small>MALOs: major adverse liver outcome; MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MASH: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; T2D: type 2 diabetes. Ohgunju K, et al. <i>Diabetes Res Clin Pract</i>. 2017;126:40-50.</small></p>	<p>Wie wir wissen, ist Adipositas eine weltweite Epidemie, die mit Insulinresistenz, Typ-2-Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, MASLD/MASH sowie schwerwiegenden unerwünschten Leberereignissen und CKD einhergeht.</p>
<p>7.</p>	<p>Leading Causes of Mortality in MASLD</p> <p>PRELHIN Study: 619 MASLD Cases (median follow-up 12.6 [0.3-35.1] years)</p>   <p><small>Fig. 10. NASH: nonalcoholic steatohepatitis. Angulo P, et al. <i>Gastroenterology</i>. 2016;148:308-316. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Hervorzuheben ist, dass Herz-Kreislauf-Erkrankungen die häufigste Todesursache in dieser Bevölkerungsgruppe sind, gefolgt von bösartigen Erkrankungen, die nicht die Leber betreffen, sowie Lebererkrankungen.</p>


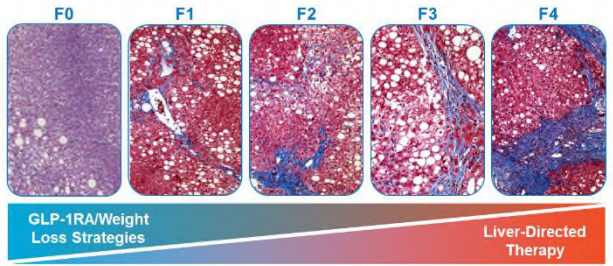


Beginn einer neuen Ära in der metabolischen Dysfunktion-assozierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu auftretender krankheitsspezifischer Therapien

<p>8.</p>	<p>Etiology Trends Among Adult Liver Transplantation Waiting List</p> <p>Lack of effective therapies for ALD and MASH contribute to increasing disease severity, leading to cirrhosis and end-stage liver disease requiring liver transplantation</p> <p>ALD: alcoholic liver disease; HCV: hepatitis C virus Wang, R.J., Douglas, A.C., Jha, A.K., Kudo, M., Ganev, J. <i>et al.</i> <i>Hepatology</i>. 2023;76(1):123-134. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>In den Vereinigten Staaten ist MASH heute eine führende Indikation für eine Transplantation, insbesondere bei Frauen.</p>																														
<p>9.</p>	<p>Obesity and Metabolic Syndrome Are Major Drivers of the Increased Prevalence of MASLD</p> <p>Obesity Prevalence in Adults</p> <p>World Obesity Federation https://data.worldobesity.org. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Und wie wir seit der Eröffnungszereemonie gehört haben, ist die Adipositas-Prävalenz ein globales Problem, und die blau markierten Regionen stellen Gebiete dar, in denen die Prävalenz bei über 30 % liegt.</p>																														
<p>10.</p>	<p>Global Prevalence of MASLD Worldwide</p> <p>2023 Meta-Analysis MASLD Among T2D*</p> <ul style="list-style-type: none"> 62.25% have MASLD 37.3% have MASH 17.0% have advanced fibrosis <p>*Sun Li, Che B, et al. <i>Gut</i>. 2023;72(7):1268-1276. MTHU. Middle East, Northern Africa Younossi, Z.M. <i>et al.</i> <i>Hepatology</i>. 2016;64:73-84. Younossi, Z.M. <i>et al.</i> <i>Hepatology</i>. 2019;71:733-811. Pillay, S.A., <i>et al.</i> <i>Hepatology</i>. 2019;52:82-97. Younossi, Z.M. <i>et al.</i> <i>Hepatology</i>. 2022;77(1):105-114. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Wenn Sie sich die globale Prävalenz von MASLD weltweit ansehen, ist das auch nicht diskriminierend. Sie können die Zahlen von MASLD bei diesen sehen, insbesondere bei denen mit Typ-2-Diabetes. Und eine kürzlich durchgeführte Meta-Analyse im Jahr 2023 zeigte, dass etwa 62 % der Patienten mit Diabetes MASLD, 37 % MASH und etwa 17 % fortgeschrittene Fibrose haben.</p>																														
<p>11.</p>	<p>Prevalence of MASH Among US Middle-Aged Cohorts</p> <p>US Middle-Aged Cohort (N=664)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>MASLD (%)</th> <th>MASH (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All</td> <td>38</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>30</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>45</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Latino-Hispanic</td> <td>55</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>BMI ≥30</td> <td>57</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>Diabetes</td> <td>70</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>Arterial hypertension</td> <td>47</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Hypercholesterolemia</td> <td>44</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Diabetes and BMI ≥30 and hypertension</td> <td>74</td> <td>46</td> </tr> </tbody> </table> <p>BMI: body mass index Harrison, S.A., <i>et al.</i> <i>Hepatology</i>. 2021;75:254-261. Reproduced for educational purposes only.</p>	Group	MASLD (%)	MASH (%)	All	38	14	Female	30	11	Male	45	17	Latino-Hispanic	55	24	BMI ≥30	57	24	Diabetes	70	35	Arterial hypertension	47	17	Hypercholesterolemia	44	16	Diabetes and BMI ≥30 and hypertension	74	46	<p>Es handelt sich um eine Studie von Stephen Harrison, der die Prävalenz von MASH in der Allgemeinbevölkerung prospektiv untersucht hat. Es handelte sich um Patienten, die zur Vorsorgekoloskopie kamen, metabolische Risikofaktoren aufwiesen und denen eine Biopsie angeboten wurde. Sie sehen, dass 38 % an MASLD und 14 % an MASH erkrankt waren, und zwar in höherem Maße bei denjenigen, die lateinamerikanischer Abstammung waren, an Adipositas litten oder Diabetes hatten. Und wenn Sie nach rechts</p>
Group	MASLD (%)	MASH (%)																														
All	38	14																														
Female	30	11																														
Male	45	17																														
Latino-Hispanic	55	24																														
BMI ≥30	57	24																														
Diabetes	70	35																														
Arterial hypertension	47	17																														
Hypercholesterolemia	44	16																														
Diabetes and BMI ≥30 and hypertension	74	46																														

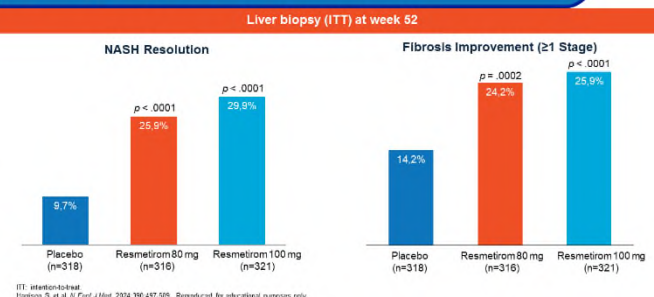
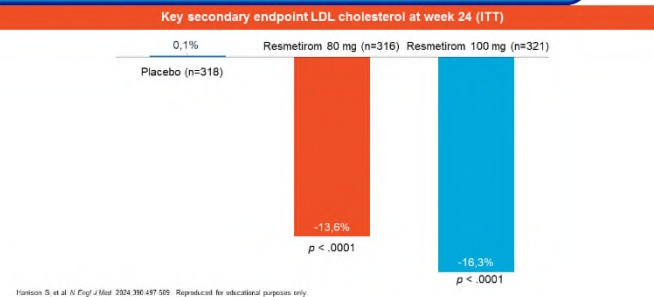
Beginn einer neuen Ära in der metabolischen Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu auftretender krankheitsspezifischer Therapien

		<p>schauen, sehen Sie, dass die Prävalenz von MASLD bei 74 % und die von MASH bei 46 % liegt, wenn Sie Diabetes, Adipositas und Bluthochdruck haben.</p>
<p>12.</p>	<p>Prevalence of MASH Among US Middle-Aged Cohorts (cont)</p> <p>2 Prospective MASH Prevalence Studies</p> <p>Wiliams CD, et al. <i>Gastroenterology</i>. 2011;140:104-111. Harrison SA, et al. <i>J Hepatol</i>. 2021;75:264-271. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Und wenn Sie mit einer Kohorte von vor etwa zehn Jahren vergleichen, können Sie feststellen, dass nicht nur die MASH zugenommen hat, sondern, was noch wichtiger ist, die Zahl derer mit Fibrose im Stadium 2 oder 4 um das 2-Fache gestiegen ist.</p>
<p>13.</p>	<p>High Prevalence of Advanced Fibrosis in T2D</p> <p>Prospective Prevalence Study of MASH and Advanced Fibrosis in T2D</p> <p>ALT: alanine aminotransferase. Castera L, et al. <i>Diabetes Care</i>. 2023;46:1354-1362. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Aber da könnte man sagen: „Naja, das ist eben Texas, Stephen. So funktioniert es nicht im Rest der Welt.“ Es handelt sich also um eine Studie von Dr. Castera und Kollegen der QUID-NASH-Forscher in Frankreich. Dies war eine prospektive Studie, in der speziell Patienten mit Diabetes untersucht wurden: 713 Patienten wurden in einer Diabetesklinik untersucht und dann an die Hepatologie verwiesen. Bei 330 von ihnen wurde eine Leberbiopsie durchgeführt, wenn ihr ALT-Wert dauerhaft über 20 IE/l bei Frauen und über 30 IE/l bei Männern lag. Und man kann sagen, dass diese wirklich niedrig sind. Und das ist hier ein wichtiger Punkt. Der normale ALT-Wert entspricht nicht nur dem Bereich, den Sie in den Laborberichten sehen. Da sich die Adipositas-Epidemie weiterentwickelt hat, ist auch der durchschnittliche ALT-Wert gestiegen. Bereits niedrigere Zahlen sollten uns also Sorgen bereiten, die unter dieser Spanne liegen. Von den Patienten, die sich einer Leberbiopsie unterzogen, hatten 58 % MASH, von denen 38 % eine fortgeschrittene Fibrose aufwiesen, die mit Fibrosegrad F3 und F4 übereinstimmte; 45 % kämen für eine Therapie für</p>

Beginn einer neuen Ära in der metabolischen Dysfunktion-assozierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu auftretender krankheitsspezifischer Therapien

<p>17.</p>	<p>Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH (cont)</p> <p>Liver-targeted therapies allow for a faster and stronger effect on fibrosis</p> 	<p>Wenn wir also über Fibrose nachdenken, ermöglicht eine auf die Leber ausgerichtete Therapie eine schnellere und stärkere Wirkung auf die Fibrose.</p>
<p>18.</p>	<p>How to Manage MASLD/MASH</p> 	<p>Wenn Sie also an Patienten denken, die keine signifikante Fibrose haben – denken Sie daran, dass Fibrose der wichtigste Prädiktor für klinisch bedeutsame Leberergebnisse ist. Wir wollen also frühzeitig Strategien zur Gewichtsabnahme in Angriff nehmen, sei es pharmakologisch oder chirurgisch. Aber mit zunehmendem Fibrose-Stadium ist eine auf die Leber ausgerichtete Therapie erforderlich.</p>
<p>19.</p>	<p>MASH Development A Climb to the Goal</p> 	<p>Und dies ist vielleicht Stephens berühmteste Folie, auf der er über alle Arten von Menschen spricht, die die Therapie aufgaben, und diejenigen, die sie weiter durchzogen. Aber zum Glück konnte er die erste FDA-Zulassung von Resmetirom am 14. März 2024 erleben.</p>
<p>20.</p>	<p>THR-β Agonists and Other Disease-Specific Therapies Poised to Change the Paradigm</p> <p>Elisabetta Bugianesi, MD, PhD Professor, Division of Gastroenterology Department of Medical Sciences University of Torino Torino, Italy</p> 	<p>Damit übergebe ich das Wort an meine Kollegin Dr. Bugianesi, die uns einen Überblick über Schilddrüsenhormon-Rezeptor-β-Agonisten und andere krankheitsspezifische Therapien geben wird.</p> <p><i>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</i></p> <p>Dankeschön. Guten Tag an alle. Vielen Dank für diese freundliche Einführung und vielen Dank an den Sponsor, der mich eingeladen hat.</p>

		<p>auch die Triglyceride senkt.</p>
<p>24.</p>	<p>Resmetirom: Mechanism of Action</p> 	<p>Aber ich werde Ihnen den Wirkmechanismus besser zeigen.</p> <p>Schilddrüsenhormonrezeptor-β-Agonisten oder THR-β-Agonisten sind kleine Moleküle, die speziell für die Wirkung in der Leber entwickelt wurden. Diese Wirkstoffe gelangen in den Zellkern der Hepatozyten und binden an THR-β, um die Expression von Zielgenen zu aktivieren, die verschiedene Stoffwechselwege vermitteln. Erstens werden durch die verstärkte Mitophagie beschädigte Mitochondrien entfernt, während die mitochondriale Biogenese neue Organellen erzeugt. Gleichzeitig wird durch die Verringerung der reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) die Schädigung der Mitochondrien und die Ansammlung toxischer langkettiger Lipide begrenzt. Schließlich entstehen durch die Erhöhung der Lipophagie freie Fettsäuren, die dann in die Mitochondrien transportiert werden, um über die β-Oxidation ATP zu produzieren. Die Gesamtbehandlung mit einem THR-β-Agonisten ist wirksam bei der Verringerung des Leberfettgehalts und der Fibrose.</p>
<p>25.</p>	<p>Resmetirom: Phase 3 Program</p>  <p>MAESTRO NAFLD-1 Safety and tolerability as measured by incidence of AEs over 52 weeks in >1200 patients</p> <p>MAESTRO NAFLD-OLE 52-week extension to MAESTRO-NAFLD-1 in >700 patients: Safety and tolerability by incidence of AEs over 52 weeks</p> <p>MAESTRO NASH Subpart H NASH resolution or fibrosis improvement on serial liver biopsy at week 52 Outcomes (54 months – ongoing)</p> <p>MAESTRO NASH OUTCOMES Event-driven clinical outcome to decompensated cirrhosis in patients with well-compensated NASH cirrhosis</p> <p>A total of >1500 patients at the top dose of 100 mg and >2000 patients on 280 mg to support accelerated approval</p> <p><small>AE, adverse event; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; Horizon SA, or its Affinity Pharmacoe Ther 2024.09.11.03. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Nun, dies ist ein sehr wichtiger Mechanismus für die mitochondriale Gesundheit. Und Resmetirom hat auch eine direkte anti-fibrogene Wirkung. Wir wissen, dass das Resmetirom-Phase-3-Programm ein sehr starkes Programm ist, denn es begann mit der Sicherheit und Verträglichkeit bei fast 2000 Patienten und wird dann mit MAESTRO NASH fortgesetzt, der Studie, die zur FDA-Zulassung dieses Medikaments führte. Wir setzen auch die Behandlung mit MAESTRO NASH OUTCOMES fort, einer Studie an Patienten mit gut kompensierter NASH-Zirrhose. Dabei handelt es sich um eine ereignisgesteuerte</p>

		<p>klinische Ergebnisstudie zur kompensierten Zirrhose. Am Ende waren es also insgesamt mehr als 1500 Patienten bei der Höchstdosis von 100 mg und mehr als 2000 Patienten bei mehr als 18 mg, die für eine beschleunigte Zulassung sprechen.</p>																				
<p>26.</p>	<p>Resmetirom: MAESTRO-NASH Primary Endpoints</p> <p>Liver biopsy (ITT) at week 62</p>  <p>ITT: intention-to-treat Harrison S, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2024;390:487-509. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Und das sind die Ergebnisse der Zwischenanalyse der Phase-3-Studie, die zur FDA-Zulassung geführt hat. Resmetirom war also in der Lage, sowohl die Auflösung der NASH als auch eine Verbesserung der Fibrose um mindestens 1 Stufe zu erreichen. Sie sehen, dass es eine schöne dosisabhängige Reaktion von bis zu 30 % bei Patienten im Resmetirom 100-mg-Arm für die Auflösung von NASH und bis zu 26 % in der gleichen Dosierung für die Verbesserung der Fibrose um mindestens 1 Stadium gibt.</p>																				
<p>27.</p>	<p>Resmetirom: MAESTRO-NASH Secondary Endpoint</p> <p>Key secondary endpoint LDL cholesterol at week 24 (ITT)</p>  <p>Harrison S, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2024;390:487-509. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Darüber hinaus kann Resmetirom auch vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen schützen, indem es das LDL-Cholesterin senkt. Sie sehen, dass im Vergleich zur unveränderten Placebodosis ein Rückgang um 13,6 % bei der Resmetirom-Dosis von 80 mg und ein geringer Rückgang um 16,3 % bei der höchsten Dosierung von 100 mg zu verzeichnen ist.</p>																				
<p>28.</p>	<p>Resmetirom: MAESTRO-NASH Safety</p> <table border="1" data-bbox="243 1480 657 1638"> <thead> <tr> <th>AE (%)</th> <th>Resmetirom 80 mg (n=322)</th> <th>Resmetirom 100 mg (n=323)</th> <th>Placebo (n=321)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Serious AEs</td> <td>10.9</td> <td>12.7</td> <td>11.5</td> </tr> <tr> <td>Study discontinuation for AEs</td> <td>2.6</td> <td>7.7</td> <td>3.4</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>27</td> <td>33.4</td> <td>15.6</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>22.0</td> <td>18.9</td> <td>12.5</td> </tr> </tbody> </table> <ul data-bbox="665 1459 885 1648" style="list-style-type: none"> Resmetirom was well tolerated Consistent with previous phase 2 and phase 3 data, the most common AEs reported with greater frequency in the resmetirom groups vs placebo were <ul style="list-style-type: none"> Excess of generally mild and transient diarrhea Generally mild nausea at the beginning of therapy <p>Harrison S, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2024;390:487-509. Reproduced for educational purposes only.</p>	AE (%)	Resmetirom 80 mg (n=322)	Resmetirom 100 mg (n=323)	Placebo (n=321)	Serious AEs	10.9	12.7	11.5	Study discontinuation for AEs	2.6	7.7	3.4	Diarrhea	27	33.4	15.6	Nausea	22.0	18.9	12.5	<p>Nun ist Resmetirom auch ein sehr gut verträgliches Medikament. Im Allgemeinen leiden Patienten an einer leichten und vorübergehenden Diarrhö, die zu Beginn der Therapie auftreten kann, aber dann verschwindet.</p>
AE (%)	Resmetirom 80 mg (n=322)	Resmetirom 100 mg (n=323)	Placebo (n=321)																			
Serious AEs	10.9	12.7	11.5																			
Study discontinuation for AEs	2.6	7.7	3.4																			
Diarrhea	27	33.4	15.6																			
Nausea	22.0	18.9	12.5																			

Beginn einer neuen Ära in der metabolischen Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu auftretender krankheitsspezifischer Therapien

29. **Lanifibranor: Mechanism of Action**

Lanifibranor is a pan-PPAR (PPAR $\alpha/\delta/\gamma$) agonist

Lanifibranor Mechanism of Action¹

- PPAR α agonist Lanifibranor
- PPAR δ agonist Lanifibranor
- PPAR γ agonist Lanifibranor

• PPARs¹

- Nuclear receptors with key regulatory functions in metabolism, inflammation, and fibrogenesis

• In clinical trial patients, lanifibranor has been found to affect²

- Steatosis
- Inflammation
- Liver fibrosis
- Macrophage activation (improved in preclinical models)

¹ SMA, α -smooth muscle actin; CPT, carnitine palmitoyltransferase; IL, interleukin; iNOS, inducible NO synthase; PDK, pyruvate dehydrogenase kinase; PLIN2, perilipin-2; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; TGF- β , transforming growth factor; TNF- α , tumor necrosis factor.

² Lohrer S et al. *J Hepatol*. 2020;73:187-190. ³ Francque SM et al. *N Engl J Med*. 2021;385:1547-1558. Reproduced for educational purposes only.

Dann lassen Sie uns zu einem anderen oralen Medikament übergehen, Lanifibranor. Lanifibranor ist ein pan-PPAR-Agonist (Alpha, Delta und Gamma). Dank der Alpha-Wirkung erhöht es die Oxidation von freier Fettsäure. Dank der Delta-Wirkung ist es in der Lage, die Aktivität der infiltrierten Makrophagen zu verringern. Die pro-inflammatorischen Zytokine nehmen also ab und dank der Gamma-Wirkung werden nicht nur die Lipide aus der Leber in das abgelagerte Gewebe umgeleitet, sondern auch die Kollagenproduktion in den aktivierten hepatischen Stellatazellen gehemmt.

30. **Lanifibranor: Phase 2b NATIVE Trial**

Primary Endpoint: Reduction of ≥ 2 Points of SAF Activity Score and No Worsening of Fibrosis

Group	Patients (%)
Placebo (n=81)	27%
Lanifibranor 800 mg (n=83)	41%
Lanifibranor 1200 mg (n=83)	49%

$p = 0.004$ (vs placebo), $p = 0.01$ (800mg vs 1200mg)

Secondary Endpoint: Improvement of ≥ 1 Stage of Fibrosis and No Worsening of NASH

Group	Patients (%)
Placebo (n=81)	24%
Lanifibranor 800 mg (n=83)	28%
Lanifibranor 1200 mg (n=83)	42%

$p = 0.011$ (vs placebo), $p = 0.03$ (800mg vs 1200mg)

Secondary Endpoint: Resolution of NASH and No Worsening of Fibrosis

Group	Patients (%)
Placebo (n=81)	19%
Lanifibranor 800 mg (n=83)	33%
Lanifibranor 1200 mg (n=83)	45%

$p < 0.001$ (vs placebo), $p = 0.043$ (800mg vs 1200mg)

SAF: Steatosis, Activity, and Fibrosis. Francque SM et al. *CAS, International Liver Congress 2021, Abstract 05.1044*. Reproduced for educational purposes only.

Und dies sind die Ergebnisse der Phase 2b NATIVE-Studie, bei der ebenfalls beide Endpunkte, d. h. die Auflösung von NASH und die Verbesserung der Fibrose, erreicht wurden. Hierbei handelt es sich um einen bestimmten Endpunkt, nämlich die Verringerung des SAF-Aktivitätsscores um mindestens 2 Punkte. Ohne Verschlechterung der Fibrose, die bei fast 50 % der Patienten erreicht wurde. Gleiches gilt auch für die Auflösung von NASH und keine Verschlechterung der Fibrose. Bei bis zu 45 % der Patienten mit 1200 mg Lanifibranor. Und ein sekundärer Endpunkt der Verbesserung von mindestens 1 Stadium der Fibrose wurde bei 42 % der Patienten erreicht. Wieder bei der höchsten Dosierung.


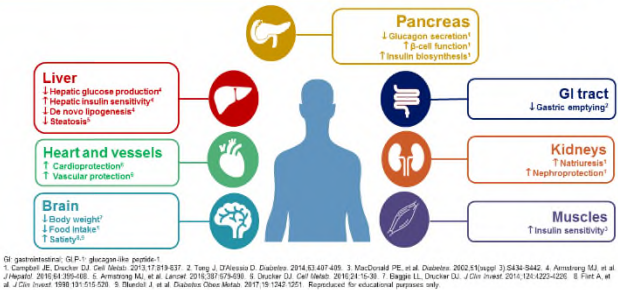
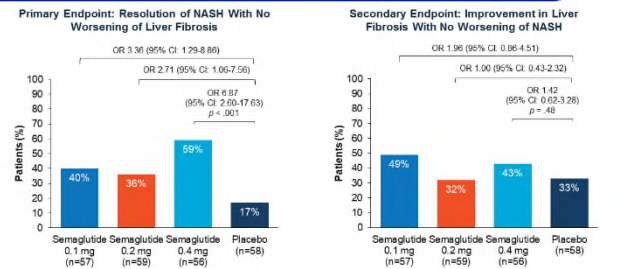
31. **Lanifibranor: NATIVE Trial Safety**

Most Frequent AEs, n (%)	Lanifibranor 1200 mg (n=83)	Lanifibranor 800 mg (n=83)	Placebo (n=81)
Diarrhea	10 (12)	8 (10)	1 (1)
Fatigue	11 (13)	3 (4)	8 (10)
Nausea	7 (8)	8 (10)	3 (4)
Weight gain	7 (8)	8 (10)	0 (0)
Peripheral edema	7 (8)	5 (6)	2 (2)
Headache	7 (8)	4 (5)	4 (5)
Abdominal pain	5 (6)	4 (5)	4 (5)
Dizziness	6 (7)	2 (2)	3 (4)
Anemia	6 (7)	1 (1)	0 (0)
Constipation	5 (6)	3 (4)	6 (7)
Increase in aminotransferase levels	3 (4)	5 (6)	1 (1)

Francque SM et al. *N Engl J Med*. 2021;385:1547-1558.

Nun, die Gamma-Aktivität führt in der Regel zu einem erhöhten Körpergewicht. Hier war die Zunahme des Körpergewichts im Vergleich zu Pioglitazon geringer, ist aber immer noch vorhanden, etwa 2, 3 kg. Dann gibt es auch bei einigen Durchfall, Müdigkeit, Übelkeit, aber keine ernsthaften unerwünschten Ereignisse für dieses Medikament.

Beginn einer neuen Ära in der metabolischen Dysfunktion-assozierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu auftretender krankheitsspezifischer Therapien

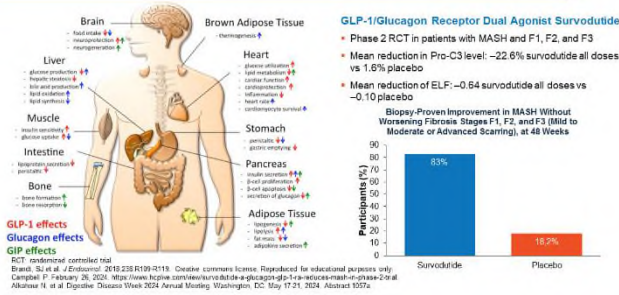
<p>32.</p>	<p>Drugs With Phase 2b or Phase 3 (Interim) Results</p> 	<p>Und nun zu den injizierbaren Medikamenten.</p>																				
<p>33.</p>	<p>Metabolic Effects of GLP-1 Receptor Agonists</p>  <p>Liver ↓ Hepatic glucose production¹ ↑ Hepatic insulin sensitivity¹ ↓ De novo lipogenesis¹ ↓ Steatosis¹</p> <p>Heart and vessels ↑ Cardioprotection² ↑ Vascular protection²</p> <p>Brain ↓ Body weight³ ↓ Food intake³ ↑ Safety^{3,4}</p> <p>Pancreas ↓ Glucagon secretion⁵ ↑ β-cell function⁵ ↑ Insulin biosynthesis⁵</p> <p>GI tract ↓ Gastric emptying⁶</p> <p>Kidneys ↑ Natriuresis⁷ ↑ Nephroprotection⁷</p> <p>Muscles ↑ Insulin sensitivity⁸</p> <p><small>OR: gastroenterol; 64 (P-1) glucagon-like peptide-1 1. Campbell SM, Decker DJ, Cell Metab. 2015;17:819-837. 2. Tang J, D'Alessio D. Diabetes. 2014;63:437-449. 3. MacDonald PE, et al. Diabetes. 2002;51(suppl 3):S434-S442. 4. Armstrong MJ, et al. J Hepatol. 2015;64:395-405. 5. Amarnung MJ, et al. Lancet. 2016;387:679-689. 6. Duckler DJ, Cell Metab. 2016;24:16-20. 7. Bagge LL, Decker DJ. J Clin Invest. 2014;124:1223-1232. 8. Pitt A, et al. J Clin Invest. 1998;101:515-520. 9. Bhatti J, et al. Diabetes Care Metab. 2017;10:1247-1251. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Natürlich wissen Sie inzwischen, dass der GLP-1-Rezeptor-Agonist ein pleiotropes Medikament ist, das zunächst die Insulinsensitivität verbessert, indem es die Funktion der β-Zellen erhöht, aber auch auf das Gehirn einwirkt, um das Körpergewicht zu reduzieren, indem es das Sättigungsgefühl erhöht und die Magenentleerung verringert. Darüber hinaus hat das Medikament auch eine kardioprotektive Wirkung und eine nephroprotektive Wirkung.</p>																				
<p>34.</p>	<p>Semaglutide: Phase 2b Trial</p>  <p>Primary Endpoint: Resolution of NASH With No Worsening of Liver Fibrosis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Patients (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Semaglutide 0.1 mg (n=57)</td> <td>40%</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.2 mg (n=59)</td> <td>38%</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.4 mg (n=56)</td> <td>59%</td> </tr> <tr> <td>Placebo (n=58)</td> <td>17%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Secondary Endpoint: Improvement in Liver Fibrosis With No Worsening of NASH</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Patients (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Semaglutide 0.1 mg (n=57)</td> <td>49%</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.2 mg (n=59)</td> <td>32%</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.4 mg (n=56)</td> <td>43%</td> </tr> <tr> <td>Placebo (n=58)</td> <td>33%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>OR: ebsb; meta; Nausea; PR; et al. N Engl J Med. 2021;384:1113-1124. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Group	Patients (%)	Semaglutide 0.1 mg (n=57)	40%	Semaglutide 0.2 mg (n=59)	38%	Semaglutide 0.4 mg (n=56)	59%	Placebo (n=58)	17%	Group	Patients (%)	Semaglutide 0.1 mg (n=57)	49%	Semaglutide 0.2 mg (n=59)	32%	Semaglutide 0.4 mg (n=56)	43%	Placebo (n=58)	33%	<p>Das sind also die Ergebnisse der Phase-2-Studie zu Semaglutid. Der primäre Endpunkt war das Auflösen der NASH ohne Verschlechterung der Leberfibrose. Dies wurde bei 59 % der Patienten erreicht, die einmal täglich 0,4 mg Semaglutid subkutan erhielten. Der sekundäre Endpunkt, die Verbesserung der Leberfibrose, war jedoch hoch genug, um sich signifikant vom Placebo-Arm zu unterscheiden. Und die höchste Ansprechraterate wurde mit 0,1 mg Semaglutid täglich (49 %) im Vergleich zu 33 % im Placebo-Arm beobachtet.</p>
Group	Patients (%)																					
Semaglutide 0.1 mg (n=57)	40%																					
Semaglutide 0.2 mg (n=59)	38%																					
Semaglutide 0.4 mg (n=56)	59%																					
Placebo (n=58)	17%																					
Group	Patients (%)																					
Semaglutide 0.1 mg (n=57)	49%																					
Semaglutide 0.2 mg (n=59)	32%																					
Semaglutide 0.4 mg (n=56)	43%																					
Placebo (n=58)	33%																					

Beginn einer neuen Ära in der metabolischen Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu auftretender krankheitsspezifischer Therapien

<p>35.</p>	<p>Semaglutide: Phase 2b Trial Safety</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AEs, n (%)</th> <th>Semaglutide 0.1 mg (n=82)</th> <th>Semaglutide 0.2 mg (n=78)</th> <th>Semaglutide 0.4 mg (n=81)</th> <th>Placebo (n=80)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Any AE</td> <td>72 (90)</td> <td>76 (97)</td> <td>76 (94)</td> <td>67 (84)</td> </tr> <tr> <td>GI AE</td> <td>51 (64)</td> <td>60 (77)</td> <td>55 (68)</td> <td>36 (45)</td> </tr> <tr> <td>AE from any SOC</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>24 (30)</td> <td>29 (37)</td> <td>34 (42)</td> <td>9 (11)</td> </tr> <tr> <td>Constipation</td> <td>13 (16)</td> <td>17 (22)</td> <td>18 (22)</td> <td>10 (12)</td> </tr> <tr> <td>Decreased appetite</td> <td>16 (20)</td> <td>18 (23)</td> <td>18 (22)</td> <td>4 (5)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>23 (29)</td> <td>22 (28)</td> <td>16 (20)</td> <td>11 (14)</td> </tr> <tr> <td>Vomiting</td> <td>14 (18)</td> <td>17 (22)</td> <td>12 (15)</td> <td>2 (2)</td> </tr> <tr> <td>Back pain</td> <td>7 (9)</td> <td>5 (6)</td> <td>10 (12)</td> <td>7 (9)</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>7 (9)</td> <td>10 (13)</td> <td>10 (12)</td> <td>8 (10)</td> </tr> <tr> <td>Nasopharyngitis</td> <td>11 (14)</td> <td>15 (19)</td> <td>10 (12)</td> <td>10 (12)</td> </tr> <tr> <td>Arthralgia</td> <td>0 (0)</td> <td>4 (5)</td> <td>9 (11)</td> <td>7 (9)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>7 (9)</td> <td>8 (10)</td> <td>7 (9)</td> <td>7 (9)</td> </tr> <tr> <td>Abdominal pain</td> <td>9 (11)</td> <td>8 (10)</td> <td>6 (7)</td> <td>3 (4)</td> </tr> <tr> <td>Abdominal distension</td> <td>1 (1)</td> <td>8 (10)</td> <td>4 (5)</td> <td>4 (5)</td> </tr> <tr> <td>Dyspepsia</td> <td>4 (5)</td> <td>9 (12)</td> <td>4 (5)</td> <td>5 (6)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>SOC: system organ class; Nausea: 20, et al. N Engl J Med. 2021;384:1113-1124. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	AEs, n (%)	Semaglutide 0.1 mg (n=82)	Semaglutide 0.2 mg (n=78)	Semaglutide 0.4 mg (n=81)	Placebo (n=80)	Any AE	72 (90)	76 (97)	76 (94)	67 (84)	GI AE	51 (64)	60 (77)	55 (68)	36 (45)	AE from any SOC					Nausea	24 (30)	29 (37)	34 (42)	9 (11)	Constipation	13 (16)	17 (22)	18 (22)	10 (12)	Decreased appetite	16 (20)	18 (23)	18 (22)	4 (5)	Diarrhea	23 (29)	22 (28)	16 (20)	11 (14)	Vomiting	14 (18)	17 (22)	12 (15)	2 (2)	Back pain	7 (9)	5 (6)	10 (12)	7 (9)	Headache	7 (9)	10 (13)	10 (12)	8 (10)	Nasopharyngitis	11 (14)	15 (19)	10 (12)	10 (12)	Arthralgia	0 (0)	4 (5)	9 (11)	7 (9)	Fatigue	7 (9)	8 (10)	7 (9)	7 (9)	Abdominal pain	9 (11)	8 (10)	6 (7)	3 (4)	Abdominal distension	1 (1)	8 (10)	4 (5)	4 (5)	Dyspepsia	4 (5)	9 (12)	4 (5)	5 (6)	<p>Sie alle kennen die Nebenwirkungen dieser Medikamente. Viele gastrointestinale Nebenwirkungen, Übelkeit, Verstopfung und natürlich verminderter Appetit sind eine tatsächliche Wirkungsweise dieses Medikaments. Aber auch hier gab es keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.</p>
AEs, n (%)	Semaglutide 0.1 mg (n=82)	Semaglutide 0.2 mg (n=78)	Semaglutide 0.4 mg (n=81)	Placebo (n=80)																																																																																			
Any AE	72 (90)	76 (97)	76 (94)	67 (84)																																																																																			
GI AE	51 (64)	60 (77)	55 (68)	36 (45)																																																																																			
AE from any SOC																																																																																							
Nausea	24 (30)	29 (37)	34 (42)	9 (11)																																																																																			
Constipation	13 (16)	17 (22)	18 (22)	10 (12)																																																																																			
Decreased appetite	16 (20)	18 (23)	18 (22)	4 (5)																																																																																			
Diarrhea	23 (29)	22 (28)	16 (20)	11 (14)																																																																																			
Vomiting	14 (18)	17 (22)	12 (15)	2 (2)																																																																																			
Back pain	7 (9)	5 (6)	10 (12)	7 (9)																																																																																			
Headache	7 (9)	10 (13)	10 (12)	8 (10)																																																																																			
Nasopharyngitis	11 (14)	15 (19)	10 (12)	10 (12)																																																																																			
Arthralgia	0 (0)	4 (5)	9 (11)	7 (9)																																																																																			
Fatigue	7 (9)	8 (10)	7 (9)	7 (9)																																																																																			
Abdominal pain	9 (11)	8 (10)	6 (7)	3 (4)																																																																																			
Abdominal distension	1 (1)	8 (10)	4 (5)	4 (5)																																																																																			
Dyspepsia	4 (5)	9 (12)	4 (5)	5 (6)																																																																																			
<p>36.</p>	<p>Twincotin as a Potential Therapeutic for Management of MASLD: Dual GIP and GLP-1 RA Tirzepatide</p> <p>GLP-1/GIP Dual Agonist Tirzepatide Phase 2 RCT in patients with MASH and F2 and F3 fibrosis, 52 weeks</p> <p>Absence of MASH and No Worsening of Fibrosis on Liver Histology at 52 Weeks</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Participants (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tirzepatide 5 mg</td> <td>51.9%</td> </tr> <tr> <td>Tirzepatide 10 mg</td> <td>63.1%</td> </tr> <tr> <td>Tirzepatide 15 mg</td> <td>75.9%</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>12.0%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>RCT: randomized controlled trial; Brand, S, et al. J Endocrinol. 2018;238:R169-R175. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only. UpToDate February 5, 2024. https://www.uptodate.com/contents/obesity-management-in-type-2-diabetes-mellitus</small></p>	Treatment	Participants (%)	Tirzepatide 5 mg	51.9%	Tirzepatide 10 mg	63.1%	Tirzepatide 15 mg	75.9%	Placebo	12.0%	<p>Kommen wir nun zu Twincotin als potenzielles Therapeutikum für die Behandlung von MASLD. Eines der getesteten Inkretine ist Tirzepatid, ein dualer GLP-1/GIP-Rezeptor-Agonist. Im Vergleich zur Einzelwirkung von GLP-1 verbessert die zusätzliche GIP-Wirkung die Wirkung der Insulinsekretion in der Bauchspeicheldrüse. Es handelt sich also um einen stärkeren GLP-1-Rezeptor-Agonisten, der auch im Fettgewebe die Ausschüttung von Adipokinen verbessert, also die entzündungshemmende Adipokinausschüttung. Dies sind die vorläufigen Ergebnisse der randomisierten Phase-2b-Kontrollstudien, in denen Tirzepatid mit 5, 10 oder 15 mg wöchentlich gegeben wurde. Und Sie sehen, dass nach 52 Wochen bis zu 74 % der Patienten mit der höchsten Dosierung in der Lage waren, die Abwesenheit von MASH ohne Verschlechterung der Fibrose zu erreichen. Wir wissen, dass es morgen eine späte Zusammenfassung gibt und wir sind gespannt auf die Ergebnisse zur Fibrose.</p>																																																																											
Treatment	Participants (%)																																																																																						
Tirzepatide 5 mg	51.9%																																																																																						
Tirzepatide 10 mg	63.1%																																																																																						
Tirzepatide 15 mg	75.9%																																																																																						
Placebo	12.0%																																																																																						

37.

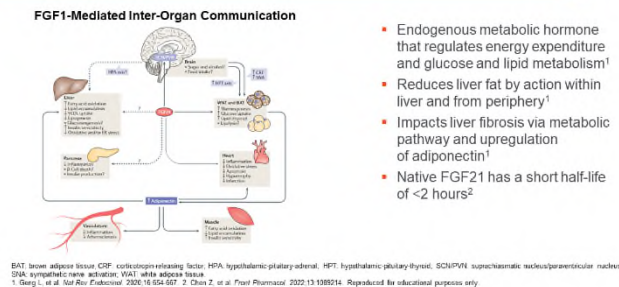
Twincrin: Dual GCGR/GLP-1 RA Survodotide



Survodotide. Survodotide ist ein dualer GLP-1/Glucagon-Rezeptor-Agonist. Durch die Hinzufügung der Glucagon-Effekte wurden die Medikamente also in der Leber viel effektiver, denn hier erhöht es die Lipidoxidation, verringert die Lipidsynthese, erhöht die Gallensäureproduktion und erhöht die Thermogenese bei gleichem Gewichtsverlust. Der Fettabbau in der Leber ist also höher als bei einem einzelnen GLP-1-Rezeptor-Agonisten. Die randomisierten kontrollierten Studien der Phase 2b bei Patienten mit F1, F2 und F3 wurden heute Morgen in der Generalversammlung vorgestellt. So konnte die höchste Dosierung von Survodotide die MASH verbessern, ohne dass sich die Fibrose bei 83 % der Patienten verschlechterte, und heute Morgen zeigte sich auch eine Verbesserung, ein Verlust von mindestens 1 Fibrosegrad bei 65 % der Patienten.

38.

FGF21 Has Potential to Be Mainstay of Therapy in MASH

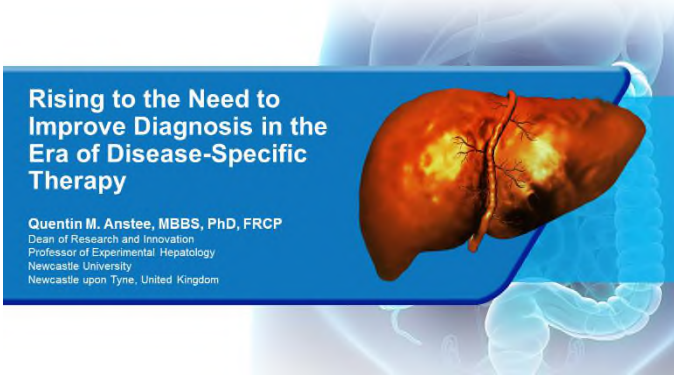
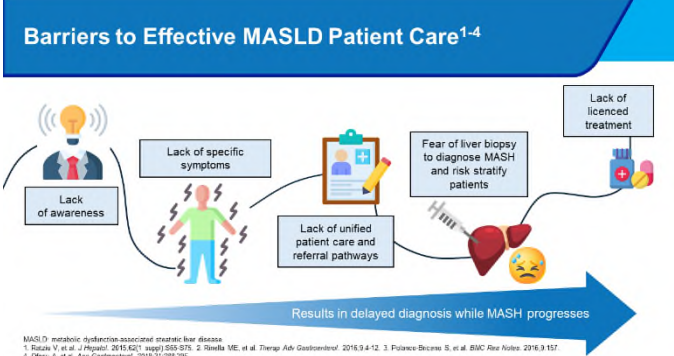


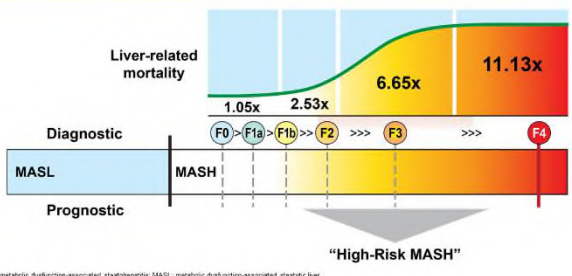
FGF21 kann ein wichtiger Bestandteil der MASH-Therapie sein. Dies ist ein endogenes Stoffwechselformon, das den Energieverbrauch, den Glukose- und Lipidstoffwechsel reguliert. Es hat eine direkte Wirkung auf die Leber, indem es die Fettsäureoxidation erhöht, die Lipidakkumulation verringert und den oxidativen Stress sowie den Stress des Endoplasmatischen Retikulums vermindert. Es wirkt auch auf das Herz, wo es Entzündungen, oxidativen Stress und Apoptose reduziert. Das einzige Problem mit dem nativen FGF21 ist, dass es eine kurze Halbwertszeit hat, weniger als 2 Stunden.

Beginn einer neuen Ära in der metabolischen Dysfunktion-assozierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu auftretender krankheitsspezifischer Therapien

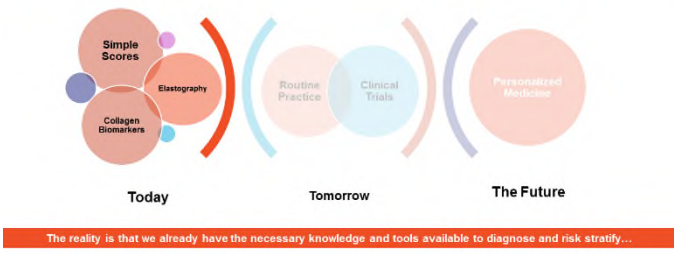
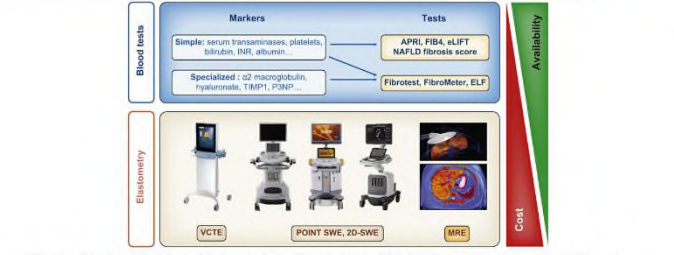
<p>39.</p>	<p>Efruxifermin: Phase 2b HARMONY Trial</p> <p>Efruxifermin is a long-acting FGF21 analog</p> <p>Primary Endpoint: Fibrosis Improvement Both Efruxifermin Doses Achieved Statistical Significance Week 96</p> <table border="1"> <tr><th>Group</th><th>Fibrosis Improvement (%)</th></tr> <tr><td>Placebo (n=34)</td><td>24%</td></tr> <tr><td>Efruxifermin 28 mg (n=26)</td><td>46%</td></tr> <tr><td>Efruxifermin 50 mg (n=28)</td><td>75%</td></tr> </table> <p>Key Secondary Endpoint: NASH Resolution Both Efruxifermin Doses Achieved Statistical Significance Week 96</p> <table border="1"> <tr><th>Group</th><th>NASH Resolution (%)</th></tr> <tr><td>Placebo (n=34)</td><td>24%</td></tr> <tr><td>Efruxifermin 28 mg (n=26)</td><td>62%</td></tr> <tr><td>Efruxifermin 50 mg (n=28)</td><td>57%</td></tr> </table> <p>Phase 2b HARMONY study https://www.biogen.com/articles/press-releases/biogen-therapeutics-reports-statistically-significant-histological-improvements-at-week-96-in-phase-2b-harmony-study/</p>	Group	Fibrosis Improvement (%)	Placebo (n=34)	24%	Efruxifermin 28 mg (n=26)	46%	Efruxifermin 50 mg (n=28)	75%	Group	NASH Resolution (%)	Placebo (n=34)	24%	Efruxifermin 28 mg (n=26)	62%	Efruxifermin 50 mg (n=28)	57%	<p>Das ist der Grund, warum lang wirkende Verbindungen synthetisiert wurden, und das ist Efruxifermin. Die Ergebnisse der Phase 2b HARMONY-Studie. Der primäre Endpunkt war eine Verbesserung der Fibrose, und dies wurde bei bis zu 75 % der Patienten mit der höchsten subkutanen Dosierung von 50 mg erreicht. Der sekundäre Endpunkt war eine natürliche Auflösung und wurde auch bei 62 % [28 mg] und 57 % [50 mg] der Patienten ohne Unterschied zwischen der 28 mg- und der 50 mg-Dosis erreicht.</p>				
Group	Fibrosis Improvement (%)																					
Placebo (n=34)	24%																					
Efruxifermin 28 mg (n=26)	46%																					
Efruxifermin 50 mg (n=28)	75%																					
Group	NASH Resolution (%)																					
Placebo (n=34)	24%																					
Efruxifermin 28 mg (n=26)	62%																					
Efruxifermin 50 mg (n=28)	57%																					
<p>40.</p>	<p>Pegzofermin: Phase 2b ENLIVEN Trial</p> <p>Pegzofermin is a long-acting Fc FGF21 fusion protein</p> <p>≥1-Point Fibrosis Improvement Week 24</p> <table border="1"> <tr><th>Group</th><th>Fibrosis Improvement (%)</th></tr> <tr><td>Placebo (n=81)</td><td>7%</td></tr> <tr><td>Pegzofermin 15 mg QW (n=14)</td><td>22%</td></tr> <tr><td>Pegzofermin 30 mg QW (n=86)</td><td>26%</td></tr> <tr><td>Pegzofermin 44 mg Q2W (n=51)</td><td>27%</td></tr> </table> <p>NASH Resolution Week 24</p> <table border="1"> <tr><th>Group</th><th>NASH Resolution (%)</th></tr> <tr><td>Placebo (n=81)</td><td>2%</td></tr> <tr><td>Pegzofermin 15 mg QW (n=14)</td><td>37%</td></tr> <tr><td>Pegzofermin 30 mg QW (n=86)</td><td>23%</td></tr> <tr><td>Pegzofermin 44 mg Q2W (n=51)</td><td>26%</td></tr> </table> <p>Q2W every 2 weeks Lecroix R et al. N Engl J Med. 2023;389:988-1009. Reproduced for educational purposes only.</p>	Group	Fibrosis Improvement (%)	Placebo (n=81)	7%	Pegzofermin 15 mg QW (n=14)	22%	Pegzofermin 30 mg QW (n=86)	26%	Pegzofermin 44 mg Q2W (n=51)	27%	Group	NASH Resolution (%)	Placebo (n=81)	2%	Pegzofermin 15 mg QW (n=14)	37%	Pegzofermin 30 mg QW (n=86)	23%	Pegzofermin 44 mg Q2W (n=51)	26%	<p>Und dann ist Pegzofermin ein weiteres lang wirkendes FGF21-Fusionsprotein. Auch hier wurde eine Verbesserung der Fibrose bei 26 % [30 mg QW] und 27 % [44 mg Q2W] bei der höchsten Dosis von Pegzofermin und eine natürliche Auflösung in Woche 24 erreicht. Dies ist also im Vergleich zur vorherigen Studie bei bis zu 37 % der Patienten in der niedrigsten Dosierung 50 mg QW früher der Fall, obwohl die Zahlen immer noch niedrig sind.</p>
Group	Fibrosis Improvement (%)																					
Placebo (n=81)	7%																					
Pegzofermin 15 mg QW (n=14)	22%																					
Pegzofermin 30 mg QW (n=86)	26%																					
Pegzofermin 44 mg Q2W (n=51)	27%																					
Group	NASH Resolution (%)																					
Placebo (n=81)	2%																					
Pegzofermin 15 mg QW (n=14)	37%																					
Pegzofermin 30 mg QW (n=86)	23%																					
Pegzofermin 44 mg Q2W (n=51)	26%																					
<p>41.</p>	<p>Suggested Therapeutic Approaches for MASLD</p> <ul style="list-style-type: none"> Healthy liver: Current therapeutic approaches for MASLD or MASH (with beneficial or neutral effects on cardiovascular risk profile) Isolated steatosis: Hepatic liver fat reduction (Lifestyle modification/bariatric surgery, PPAR receptor agonists, incretin receptor agonists, SGLT2 inhibitors, THR-β agonists) Steatohepatitis: NASH improvement/resolution (Lifestyle modification/bariatric surgery, PPAR receptor agonists, incretin receptor agonists, THR-β agonists) Fibrosis/Cirrhosis: Fibrosis improvement (Lifestyle modification/bariatric surgery, PPAR receptor agonists, THR-β agonists) <p>SGLT2 sodium-glucose cotransporter-2 Targher G et al. Eur J Clin Invest. 2023;53:1001-1012. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Wenn wir also am Ende einen Patienten mit MASH haben, müssen wir natürlich personalisieren, um die Therapie nach dem Grad der Leberschädigung anzupassen. Wenn wir also nur die Steatose verringern wollen, haben wir die Möglichkeit, den Lebensstil zu ändern, oder wir haben die bariatrische Chirurgie, je nach aktueller Indikation. Wir haben PPAR-Rezeptor-Agonisten, Inkretine und Twincretine, SGLT2-Inhibitoren, aber nur bei Typ-2-Diabetes, und natürlich Resmetirom. Wenn wir NASH verbessern oder beheben wollen, dann ist eine Änderung des Lebensstils ebenfalls sinnvoll, aber es ist etwas schwieriger, zumindest diese Verbesserung beizubehalten. Bariatrische Chirurgie, aber bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, pan-PPAR-Rezeptor-</p>																				

		<p>Agonist Inkretin und Twincretine und wiederum Resmetirom. Wenn Sie eine Verbesserung der Fibrose erreichen wollen, ist dies das ehrgeizigste Ziel für eine Änderung des Lebensstils. Es kann besser durch bariatrische Chirurgie, Pan-PPAR-Rezeptor-Agonisten, Resmetirom und nun auch durch die Twincretine erreicht werden. Das ist etwas, das wir auch bei der Präsentation in der morgigen Sitzung zu später Stunde klären müssen.</p> <p>Aktuelle therapeutische Ansätze für MASLD oder MASH mit positiven oder neutralen Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Risikoprofil – es gibt derzeit keine zugelassenen Behandlungen für MASLD oder MASH. Die Abbildung fasst die Erkenntnisse zusammen, die hauptsächlich aus randomisierten, placebokontrollierten Phase-2- oder Phase-3-Studien zu aktuellen therapeutischen Ansätzen stammen, die sich als vielversprechend für die Behandlung dieser häufigen und belastenden Lebererkrankung erwiesen haben, und zwar in Bezug auf eine Verbesserung der Lebersteatose, Steatohepatitis oder Fibrose. Zugelassene Behandlungen für Typ-2-Diabetes (z. B. GLP-1-Rezeptor-Agonisten, Pioglitazon oder SGLT2-Inhibitoren) gehören zu den vielversprechendsten Behandlungsoptionen für MASLD oder MASH und senken effektiv auch das zukünftige Risiko tödlicher und nicht-tödlicher CVD-Ereignisse.</p>
--	--	--

<p>42.</p>		<p>Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Ich freue mich, Ihnen Prof. Quentin Anstee vorstellen zu dürfen, der über die Notwendigkeit einer besseren Diagnose im Zeitalter der krankheitsspezifischen Therapie sprechen wird.</p> <p><i>[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]</i></p> <p>Ich danke Ihnen vielmals. Es ist eine absolute Freude, hier zu sein. Ich denke, wir sind uns alle einig, dass dies einer der aufregendsten Wendepunkte auf dem Weg der Behandlungsmöglichkeiten von MASLD ist, denn zum ersten Mal sehen wir, wie Prof. Bugianesi gezeigt hat, eine wachsende Pipeline neuer Medikamente, die unseren Patienten echte Hoffnung geben, dass in nicht allzu ferner Zukunft auch in Europa Behandlungen zur Verfügung stehen werden, wie es in Nordamerika bereits der Fall ist. Aber natürlich ist das alles rein akademisch, wenn wir nicht die Patienten finden, die behandelt werden müssen, und sie identifizieren.</p>
<p>43.</p>		<p>Meine Offenlegungen wurden, glaube ich, zu Beginn gezeigt, aber sie sind online verfügbar. Wir müssen also darüber nachdenken, was die Barrieren sind, was uns eigentlich daran hindert, Patienten mit MASLD jetzt zu behandeln. Und auf dem Weg dorthin gibt es eine Reihe von Kontrollpunkten, die uns aufhalten. Es gibt Probleme mit einem Mangel an Bewusstsein. Wir wissen, dass MASLD nicht sehr viele pathognomonisch-spezifische Symptome hat. Wir wissen, dass es in vielen Ländern derzeit keine einheitlichen Behandlungspfade oder Überweisungswege gibt, um Menschen mit hohem Risiko zu erreichen und sie zu den notwendigen Spezialisten zu bringen. Und dann gibt es noch andere systematische Probleme. Es besteht die Angst vor einer Leberbiopsie. Viele</p>

		<p>von uns hier im Raum sind Hepatologen, wir machen Leberbiopsien. Ich denke, wir sind uns alle einig, dass es ein sehr nützliches und wichtiges Diagnoseinstrument ist, aber wir wollen wahrscheinlich selbst keine haben. Und ich denke, darauf müssen wir hier aufbauen. Und dann brauchen wir natürlich lizenzierte Behandlungen, die wir verwenden können. Was wir also tun müssen, ist darüber nachzudenken, wie wir diese Barrieren abbauen und darüber hinausgehen können.</p>														
<p>44.</p>	<p>Defining the Target Condition: High-Risk MASH</p>  <p>MASH: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease <small>Taylor RC, et al. Gastroenterology. 2020;158:1011-1021. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Der erste Schritt dabei ist, zu verstehen, welche Patienten wir suchen. Was ist unsere Zielerkrankung? Die Zielerkrankung ist hier eine hochriskante MASH. Mit anderen Worten, Patienten, die präzirrhotisch mit F2- oder F3-Fibrose sind und eine aktive Steatohepatitis haben. Und der Grund, warum wir diese Personen ins Visier nehmen wollen, ist hier sehr gut zusammengefasst. Denn wenn die Fibrose in der Leber von Grad F2 zu F3 zunimmt, steigt das Risiko einer leberbedingten Sterblichkeit. Das ist also der Punkt, an dem wir beginnen können, etwas zu verändern. Wir müssen also daran arbeiten, Patienten zu finden, bei denen das der Fall ist.</p>														
<p>45.</p>	<p>Step 1: Identify Metabolic Risk Factors and Conditions Associated With MASLD</p> <table border="1" data-bbox="243 1386 535 1617"> <thead> <tr> <th>Common Conditions With Established Association With MASLD</th> <th>Other Conditions Associated With MASLD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MetS</td> <td>Polycystic ovary syndrome</td> </tr> <tr> <td>Obesity</td> <td>Hypothyroidism</td> </tr> <tr> <td>T2D</td> <td>Obstructive sleep apnea</td> </tr> <tr> <td>Dyslipidemia</td> <td>Hypopituitarism</td> </tr> <tr> <td>Hypertension</td> <td>Hypogonadism</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Psoriasis</td> </tr> </tbody> </table> <ul data-bbox="568 1386 860 1596" style="list-style-type: none"> MetS is defined by the presence of ≥3 of the following features or established conditions: <ul style="list-style-type: none"> Obesity or waist circumference >102 cm (men) or >88 cm (women) Triglyceride level ≥150 mg/dL HDL-C <40 mg/dL (men) or <50 mg/dL (women) SBP ≥130 mm Hg, DBP ≥85 mm Hg, or on treatment for hypertension Fasting plasma glucose ≥110 mg/dL <p><small>DBP: diastolic blood pressure; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; MetS: metabolic syndrome; SBP: systolic blood pressure; T2D: type 2 diabetes <small>Chutkan NL, et al. Hepatology. 2018;67:326-337</small></small></p>	Common Conditions With Established Association With MASLD	Other Conditions Associated With MASLD	MetS	Polycystic ovary syndrome	Obesity	Hypothyroidism	T2D	Obstructive sleep apnea	Dyslipidemia	Hypopituitarism	Hypertension	Hypogonadism		Psoriasis	<p>Der erste Schritt besteht darin, die Risikofaktoren, die das Fortschreiten der MASLD bewirken, im Hinblick auf die Merkmale des metabolischen Syndroms zu verstehen. Und ich sage immer: „Ich zähle sie an meinen Fingern ab“. Adipositas, Typ 2-Diabetes, Dyslipidämie, Bluthochdruck. Wenn ich auf etwa 2 komme, denke ich: „Dieser Patient hat eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit für MASLD und leidet mit großer Wahrscheinlichkeit auch an MASH, der entzündlichen, progressiven Form der Erkrankung“. Aber es gibt auch eine Reihe</p>
Common Conditions With Established Association With MASLD	Other Conditions Associated With MASLD															
MetS	Polycystic ovary syndrome															
Obesity	Hypothyroidism															
T2D	Obstructive sleep apnea															
Dyslipidemia	Hypopituitarism															
Hypertension	Hypogonadism															
	Psoriasis															

Beginn einer neuen Ära in der metabolischen Dysfunktion-assozierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu auftretender krankheitsspezifischer Therapien

		<p>anderer damit zusammenhängender Erkrankungen, die relevant sind.</p>
<p>46.</p>	<p>Diagnostic Strategies for...</p> 	<p>Die nächste Frage lautet: Wie gehen wir bei der Untersuchung dieser Patienten vor? Wie werden wir die Patienten finden und diagnostizieren? Und die kurze Antwort ist, wir haben heute effektive Werkzeuge. Ja, wir können über das Morgen und die personalisierte Medizin in der Zukunft sprechen, aber die Realität ist, dass wir bereits heute über die notwendigen Werkzeuge und das Wissen verfügen. Wir müssen sie nur in die Praxis umsetzen und einsetzen. Lassen Sie also nicht zu, dass – wie heißt es so schön – die Perfektion der Feind des Guten ist. Wir haben die richtigen Werkzeuge, fangen wir an, sie jetzt zu verwenden.</p>
<p>47.</p>	<p>Step 2: NIT to Diagnose and Risk Stratify</p>  <p><small>APRI aspartate aminotransferase to platelet ratio index; ALT: alanine liver ferase; ALFT: asy liver ferase test; FIB4 (or FIB-4) Fibrosis-4; INR: international normalized ratio; MRE: magnetic resonance elastography; NIT: noninvasive testing; F3BP: procollagen type III N-terminal propept; 2D-SWE (2 dimensional) shear wave elastography; TE: transient elastography; TIMP1 tissue inhibitor of metalloproteinase-1; VCTE: vibration-controlled transient elastography.</small></p>	<p>Und das ist nur eine sehr schnelle Zusammenfassung dessen, was wir haben. Wir haben also den Bluttest, die blutbasierten nicht-invasiven Tests. Dabei kann es sich um so einfache Dinge wie den FIB-4-Score handeln. Und darüber werde ich gleich noch ein bisschen sprechen. Und dann gibt es noch fortschrittlichere nicht-invasive Tests, wie den ELF-Test, PRO-C3, und so weiter, FibroMeter etc. Und dann die Elastometrie, sei es FibroScan oder eine der anderen Technologien, die jetzt verfügbar sind, bis hin zu MRE. Wir haben also eine riesige Auswahl an Optionen, aber wir können uns ein paar aussuchen, die für uns wirklich funktionieren.</p>

Beginn einer neuen Ära in der metabolischen Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu auftretender krankheitsspezifischer Therapien

48. **Step 2: NIT to Diagnose and Risk Stratify (cont)**

ALT, alanine aminotransferase; AUC, area under the curve; BMI, body mass index; MASLD, metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; NPV, non-predictive value; PPV, positive predictive value; McPherson S, et al. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:761-761. Sterling RK, et al. *Hepatology*. 2006;43:1317-1325. Angulo P, et al. *Hepatology*. 2007;45:848-854. McPherson S, et al. *Gut*. 2018;59:1265-1268. Younossi ZM, et al. *AAAS*. 2018. Poster 181. Reprinted for educational purposes only.

Lassen Sie mich mit dem FIB-4-Score beginnen. Der Grund, warum ich so ein Befürworter dieses Scores bin, ist, dass er billig ist und funktioniert. Er hat einen sehr hohen negativen prädiktiven Wert, so dass er unseren Patienten die Gewissheit gibt, dass sie im Moment keine fortgeschrittene Fibrose haben. Und das wäre der 1,3-Grenzwert, wenn Sie unter 65 Jahre alt sind. Und es gibt Daten aus unserer Gruppe, die einen Grenzwert von 2 zeigen, wenn Sie über 65 Jahre alt sind.

49. **FIB4 Predicts Long-term Outcome**

Longitudinal Non-Interventional Observational Cohort Study Based in UK Primary Care: 44,481 Individuals

CPRD + Hospital Episode Statistics and Office for National Statistics

CV events = 6002, Liver events = 979, All-cause mortality events = 3371

Study period: 2001-2020

Endpoints:

- Time to first liver event (biopsy-related hospitalization or death)
- Time to first CV event (CV-related hospitalization or death)
- Time to death of any cause

CPRD, Clinical Practice Research Databank; CV, cardiovascular; Author DM, et al. *Lancet Reg Health Eur*. 2024;36:101970. Reprinted for educational purposes only.

Event	High	Intermediate	Low
Liver events	29,387	340	1,000
FIB4 Intermediate	13,126	375	1,000
FIB4 High	1,966	254	1,000
CV events	21,650	2,886	1,000
FIB4 Intermediate	11,542	2,917	1,000
FIB4 High	1,966	487	1,000
All-cause mortality	28,355	3,250	1,000
FIB4 Intermediate	15,159	4,030	1,000
FIB4 High	1,923	1,181	1,000

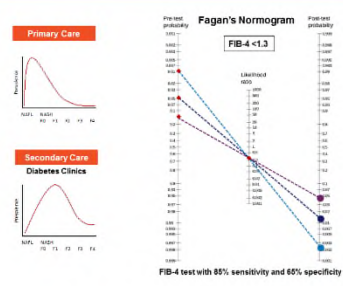
Über die Leistung als diagnostischer Test hinaus wissen wir auch, dass FIB-4 ein prognostisches Werkzeug ist. Dies sind Daten aus Europa, aus einer großen britischen Datenbank für die Primärversorgung, die zeigen, dass die Stratifizierung von FIB-4 in niedrige, mittlere oder hohe Kategorien nicht nur für Leber-bezogene Ereignisse prognostisch ist, sondern auch für kardiovaskuläre Ereignisse. Und es ist noch besser als das. Entscheidend ist, dass es sich bei einem Test wie diesem nicht um eine einmalige Aktion handelt. Wir können ihn 12 Monate später wiederholen, und wenn Sie das tun, können Sie Ihre Gefahrenverhältnisse verfeinern und anpassen, um Ihre Prognose zu verbessern. Dies ist also ein Überwachungsinstrument, das nur wenig kostet. Das ist also eine wirklich nützliche Sache, die man im Auge behalten sollte.

50. **Setting and Goal of Diagnostic Test**

Setting	Population	Goal	Desirable Performance
Primary Care	Low prevalence of advanced (F3-4) disease	Exclude severe disease	Higher NPV
Diabetes Clinics	Increasing prevalence of advanced disease	Identify patients with ≥F2 for referral and therapy	Higher PPV
Hepatology Clinics	High prevalence of advanced (F3-4) disease	Identify patients with F3-4 for alternate therapy/surveillance	Higher PPV

MASLD, metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; NASH, non-alcoholic steatohepatitis.

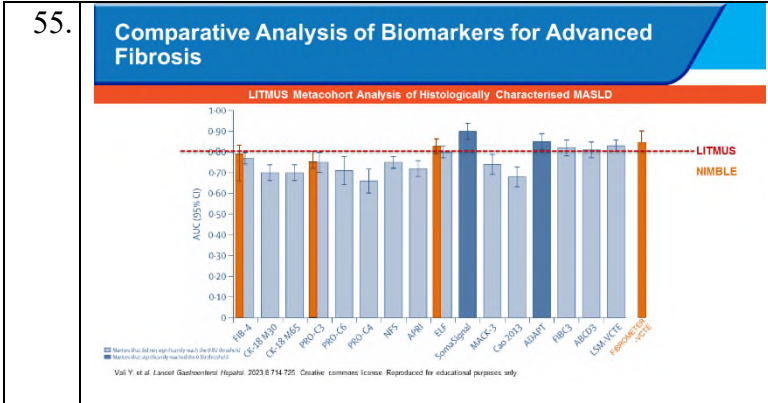
Als Nächstes müssen wir darüber nachdenken, wo wir den Test einsetzen, denn die Prävalenz der Krankheit wird sich dramatisch verändern, ob in der Primärversorgung, in der Sekundärversorgung, in der Tertiärversorgung, in einer Diabetesklinik und so weiter. Und wir müssen darüber nachdenken, weil es die Testleistung beeinflusst. Sie ändert auch die Fragen, die wir beantworten wollen. In der

		<p>Primärversorgung wollen wir im Großen und Ganzen einen negativen prädiktiven Wert. Wir wollen die Menschen beruhigen können. In der Praxis der Sekundär- und Tertiärversorgung wollen wir die Menschen auswählen, auf die wir uns besonders konzentrieren. Und tatsächlich ist das ein Schlüsselmerkmal, über das man nachdenken sollte.</p>
<p>51.</p>	<p>Pre-Test and Post-Test Probability</p> 	<p>Lassen Sie mich Ihnen eben zeigen, was ich meine. Dies ist das Fagan-Normogramm, das die Wahrscheinlichkeit vor dem Test – also die Prävalenz in einer bestimmten Population – durch die Leistung eines bestimmten Biomarkers in die Wahrscheinlichkeit nach dem Test umrechnet. Mit anderen Worten: Sie erfahren, was dies für einen einzelnen Patienten bedeutet. Und wenn wir mal auf die linke Seite sehen – ich bewege das mal nach oben, wenn es geht – Jetzt geht es, hier oben – wenn die Prävalenz steigt ... Hier zeige ich Ihnen zwischen 1 % und 15 % Vortestwahrscheinlichkeit. Sie können sehen, dass die Leistung damit reziprok steigt. Je größer also der Anteil der Krankheit in der Population ist, von der Sie die Proben nehmen, desto besser wird der Test als Vortestwahrscheinlichkeit abschneiden. Es ist ein bisschen wie dieses Konzept: Als ich vor vielen Jahren mit meinem Sohn zum Angeln ging, nahm ich ihn zu einem dieser Teiche mit, in denen man fast schon über das Wasser laufen konnte, weil es so viele Fische gab. Und das machen wir hier. Wir erreichen die Bevölkerung.</p>

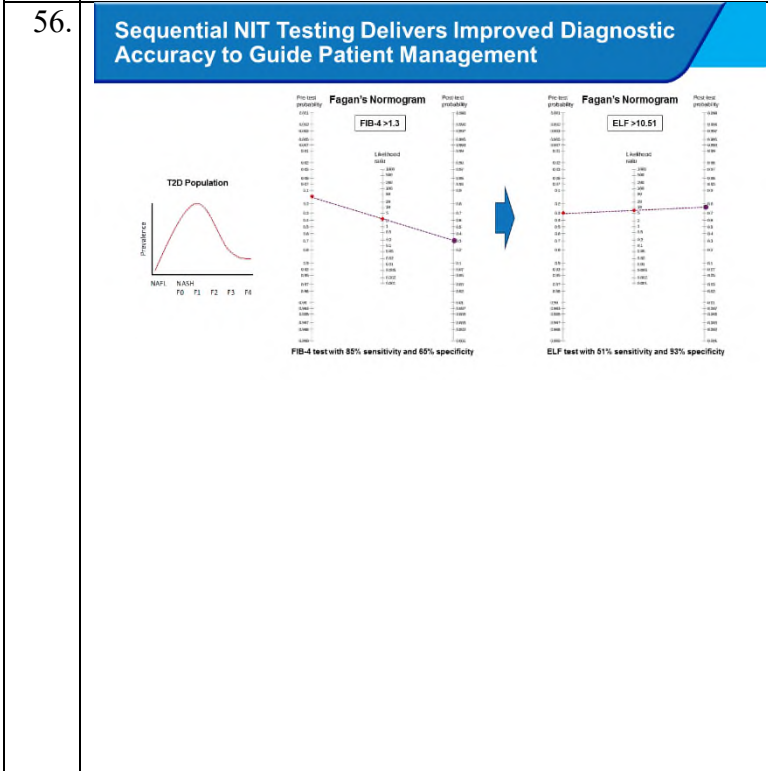
Beginn einer neuen Ära in der metabolischen Dysfunktion-assozierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu auftretender krankheitsspezifischer Therapien

<p>52.</p>	<h3 style="text-align: center;">Guidelines Consensus</h3> <p style="text-align: center;">FIB-4 + VCTE FIB-4 + VCTE FIB-4 + VCTE (or ELF)</p> <p><small>AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; AGA: American Gastroenterological Association; ALP: alkaline phosphatase; CBC: complete blood count; GGT: gamma-glutamyltransferase; Gp: gastroenterologist; HCV: hepatitis C virus; LSM: liver stiffness measurement; MRI: magnetic resonance; P-CO₂: primary care provider; T2DM: T2D mellitus; European Association for the Study of the Liver (EASL); J Hepatol: 2021;76:935-939; Karamali F, et al. Gastroenterology. 2021;161:1667-1669; Rinella ME, et al. Hepatology. 2023;77:1703-1835. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Und ich werde darauf zurückkommen, weil es in allen Richtlinien, egal ob in Europa oder Nordamerika, entscheidend ist. Es wird eine 2-Test-Wahrscheinlichkeit verwendet, beginnend mit FIB-4, einfach weil damit der nächste Test gut abschneiden kann.</p>																																																																											
<p>53.</p>	<h3 style="text-align: center;">Imaging Techniques Can Assess Both Fibrosis and Steatosis</h3> <p style="text-align: center; color: red;">Ultrasound-based imaging (VCTE, FibroScan™) can assess both steatosis and fibrosis¹⁻⁴</p> <ul style="list-style-type: none"> Designed to explore a 3-cm³ volume of liver tissue 50-Hz shear wave induced from tip of FibroScan probe <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p>LSM (kPa)</p> <p>Fibrosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> Moves slowly in healthy liver, quickly in a cirrhotic liver Liver stiffness can be used to infer presence of fibrosis, although specific cutoffs are not able to discriminate between individual fibrosis stages⁴ </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p>CAP (dB/m)</p> <p>Steatosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> Can simultaneously measure liver fat using CAP (expressed in dB/m) </div> </div> <p><small>CAP: controlled attenuation parameter. 1. Castéra L, et al. J Hepatol. 2008;48:835-847. 2. Tapper EB, Loz ASF, N Engl J Med. 2017;377:756-768. 3. Salameh EA, et al. J Hepatol. 2021;75:770-785. 4. Forns PJ, et al. Gastroenterology. 2018;156:1717-1720. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Und was ist der nächste Test, den wir verwenden können? Nun, wir haben wieder einige Optionen. Zwei der am häufigsten verwendeten sind die zur Lebersteifigkeit. Hier zeige ich Ihnen die FibroScan-Daten, die uns wiederum diagnostische und prognostische Informationen geben.</p>																																																																											
<p>54.</p>	<h3 style="text-align: center;">Performance of ELF® Test in MASLD</h3> <p style="text-align: center; color: red;">Meta-analysis of 11 studies including 4452 patients with MASLD</p> <p>ELF is a combination of 3 direct markers of fibrosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> P3NP Hyaluronic acid TIMP1 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Cutoff</th> <th>Sensitivity (95% CI)</th> <th>Specificity (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>7.70</td> <td>0.93 (0.82-0.98)</td> <td>0.34 (0.13-0.65)</td> </tr> <tr> <td>9.80</td> <td>0.65 (0.49-0.77)</td> <td>0.86 (0.77-0.92)</td> </tr> <tr> <td>10.51</td> <td>0.61 (0.31-0.70)</td> <td>0.93 (0.85-0.96)</td> </tr> <tr> <td>11.30</td> <td>0.39 (0.15-0.63)</td> <td>0.96 (0.90-0.99)</td> </tr> </tbody> </table> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p>A</p> <p>Positive predictive value vs ELF score cut-off</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p>B</p> <p>Negative predictive value vs ELF score cut-off</p> </div> </div> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Cutoff</th> <th>Sens</th> <th>Spec</th> <th>Prev</th> <th>PPV</th> <th>NPV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>7.70</td> <td>0.93</td> <td>0.34</td> <td>0.05</td> <td>0.07</td> <td>0.99</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.19</td> <td>0.13</td> <td>0.98</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.30</td> <td>0.37</td> <td>0.92</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.40</td> <td>0.46</td> <td>0.88</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.05</td> <td>0.19</td> <td>0.98</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.10</td> <td>0.33</td> <td>0.95</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.29</td> <td>0.53</td> <td>0.91</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.30</td> <td>0.66</td> <td>0.85</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.40</td> <td>0.75</td> <td>0.78</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Prev: prevalence; Sens: sensitivity; Spec: specificity; SROC: summary receiver operating characteristic; Vaz Y, et al. J Hepatol. 2023;75:252-262. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Cutoff	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	7.70	0.93 (0.82-0.98)	0.34 (0.13-0.65)	9.80	0.65 (0.49-0.77)	0.86 (0.77-0.92)	10.51	0.61 (0.31-0.70)	0.93 (0.85-0.96)	11.30	0.39 (0.15-0.63)	0.96 (0.90-0.99)	Cutoff	Sens	Spec	Prev	PPV	NPV	7.70	0.93	0.34	0.05	0.07	0.99				0.19	0.13	0.98				0.30	0.37	0.92				0.40	0.46	0.88				0.05	0.19	0.98				0.10	0.33	0.95				0.29	0.53	0.91				0.30	0.66	0.85				0.40	0.75	0.78	<p>Und dann ist da noch der andere, der auch sehr nützlich ist, der ELF-Test, wieder ein zirkulierender Biomarker, mit Daten für diagnostische und prognostische Nutzung. Das sind also ausgezeichnete Zweitlinientests. Und was diese Diagramme Ihnen zeigen, ist wiederum genau das, was ich beschrieben habe. Wenn die Vortestwahrscheinlichkeit steigt, beginnt der negative prädiktive Wert zu sinken und der positive prädiktive Wert zu steigen. Wenn Sie sich die Prävalenzspalte auf der rechten Seite in Rot ansehen, müssen wir wirklich eine Prävalenz von 20 bis 30 % erreichen, bevor der positive prädiktive Wert eines Tests, sei es ELF oder FibroScan, seinen Höhepunkt erreicht.</p>
Cutoff	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)																																																																											
7.70	0.93 (0.82-0.98)	0.34 (0.13-0.65)																																																																											
9.80	0.65 (0.49-0.77)	0.86 (0.77-0.92)																																																																											
10.51	0.61 (0.31-0.70)	0.93 (0.85-0.96)																																																																											
11.30	0.39 (0.15-0.63)	0.96 (0.90-0.99)																																																																											
Cutoff	Sens	Spec	Prev	PPV	NPV																																																																								
7.70	0.93	0.34	0.05	0.07	0.99																																																																								
			0.19	0.13	0.98																																																																								
			0.30	0.37	0.92																																																																								
			0.40	0.46	0.88																																																																								
			0.05	0.19	0.98																																																																								
			0.10	0.33	0.95																																																																								
			0.29	0.53	0.91																																																																								
			0.30	0.66	0.85																																																																								
			0.40	0.75	0.78																																																																								

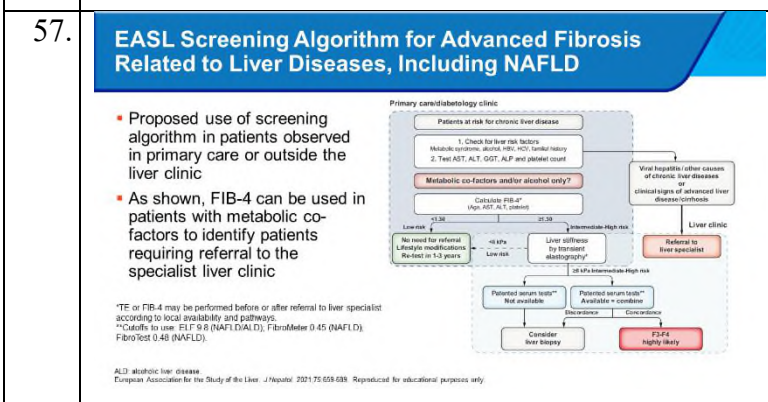
Beginn einer neuen Ära in der metabolischen Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu auftretender krankheitsspezifischer Therapien



Und das ist ein wichtiger Grundsatz, denn ob Sie nun die Daten von LITMUS in Europa oder von NIMBLE in Nordamerika betrachten, die Realität ist, dass die meisten der Fibrose-Biomarker, die wir haben, im Vergleich zur Histologie relativ ähnlich abschneiden. Es geht nicht darum, dass das eine besser ist als das andere, sondern darum, wie wir es verwenden. Wir müssen intelligenter und besser arbeiten.



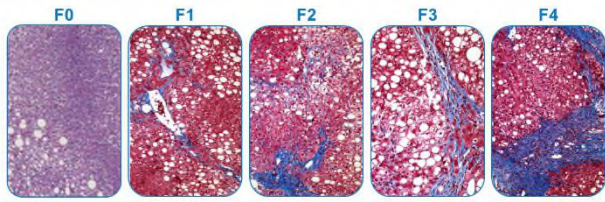
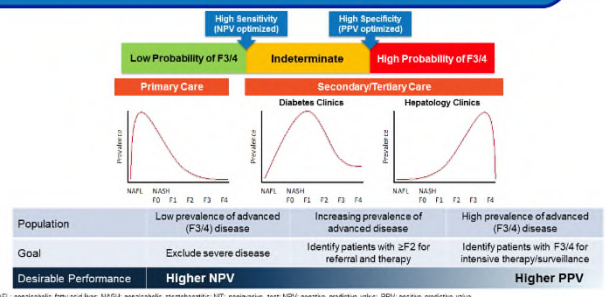
Und deshalb funktioniert ein zweistufiger Prozess so gut, der hier demonstriert wird, denn hier wird durchgespielt, was passieren würde, wenn wir FIB-4 anwenden würden, gefolgt von einem ELF-Test, beginnend vielleicht in einer Typ-2-Diabetes-Klinikpopulation, in der, sagen wir vorsichtig, 15 % von ihnen eine fortgeschrittene Lebererkrankung haben. FIB-4 bringt uns auf eine Nachtest-Wahrscheinlichkeit von etwa 30 %, was, wie ich Ihnen gezeigt habe, der entscheidende Punkt ist, an dem der nächste Test so gut funktioniert. Und wenn wir dann den ELF-Test durchführen, sehen wir, dass wir auf eine Nachtest-Wahrscheinlichkeit von fast 80 % kommen. Es geht also darum, die Statistiken einzubeziehen, um das diagnostische Prinzip effektiver zu machen, das hier die Grundlage bildet.



Ich zeige Ihnen die EASL-Leitlinien zur Annahme des metabolischen Risikos, gehe weiter zu FIB-4 und verwende diese, um einen leistungsstarken Zweitlinientest zur Risikostratifizierung von Personen zu entwickeln.

<p>58.</p>	<h3>Identifying Patients With At-Risk NASH: Are We Doing Enough?</h3> <p>NAFLD Preparedness Index Scores for 102 Countries</p> <p>Referred Patients Who Already Had a Non-Invasive Fibrosis Test for Risk Stratification of Liver Disease (%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Age Group</th> <th>Percentage (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><5</td> <td>49</td> </tr> <tr> <td>6-25</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>26-50</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>51-75</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>76-100</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> Lack of local guidelines <ul style="list-style-type: none"> Data from over 102 countries revealed that only 32 countries had national NAFLD clinical guidelines² NAFLD was rarely mentioned in the strategies of related conditions such as diabetes² Disconnect between EASL-EASD-EASO guidelines and real-world clinical practice across multiple regions/specialties³ <ul style="list-style-type: none"> Suboptimal use of liver function tests, NITs (eg. ultrasound and TE), and tests to exclude other conditions² Use of NITs for patients with NAFLD in primary care is infrequent² <p><small>EASD: European Association for the Study of Diabetes; EASO: European Association for the Study of Obesity ¹ Ratziu V, et al. <i>Hepatology</i>. 2022;76:1756-1777. ² Lazarus JV, et al. <i>J Hepatol</i>. 2022;76:771-789. ³ Anstee QM, et al. <i>JHEP Rev</i>. 2021;5:1904-11. Creative Commons License. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Age Group	Percentage (%)	<5	49	6-25	28	26-50	13	51-75	8	76-100	3	<p>Der letzte Punkt, den ich in den letzten Sekunden ansprechen möchte, ist natürlich, dass wir nicht nur die richtigen Tools brauchen, sondern auch das richtige Ökosystem, die richtige Infrastruktur, um uns zu unterstützen. Diese Arbeit haben wir vor einigen Jahren mit Jeff Lazarus gemacht, wo wir zunächst die europäischen Länder auf ihre Bereitschaft hin befragt haben, sich den Herausforderungen von MASLD zu stellen, und dann zu einer weltweiten Umfrage übergegangen sind. Und eines der wichtigsten Dinge – und wir alle müssen von diesem Treffen nach Hause gehen und uns bei unseren Kollegen dafür einsetzen – ist es, sicherzustellen, dass wir über die richtigen Behandlungspfade, die richtige regionale und nationale Infrastruktur verfügen, damit wir unseren Patienten die bestmögliche Behandlung zukommen lassen können.</p>
Age Group	Percentage (%)													
<5	49													
6-25	28													
26-50	13													
51-75	8													
76-100	3													
<p>59.</p>	<h3>Conclusions</h3> <ul style="list-style-type: none"> MASLD is a highly prevalent, largely asymptomatic disease characterized by substantial inter-patient variability in disease severity and outcome Biomarkers may be considered as: <ul style="list-style-type: none"> Indirect and direct serum biomarkers Imaging biomarkers At present, the staged application of available “simple panel” biomarkers (NFS, FIB-4) followed by a second NIT (eg. FibroScan, ELF, or MRE) helps to rule out patients who are unlikely to have significant disease The biomarker field is developing rapidly; thus, the objective assessment of biomarker performance for specific predefined contexts of use is important to understanding their utility Whilst the current NITs are imperfect, they are readily available and, if used correctly, are highly effective for identifying patients for treatment 	<p>Ich lasse es also dabei bewenden und schließe mit der Tatsache, dass wir die richtigen Werkzeuge haben. Wir müssen sie nur gut nutzen. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.</p>												
<p>60.</p>	<h3>Integrating MASLD/MASH Therapy Into Practice</h3> <p>Meena B. Bansal, MD, FAASLD Professor of Medicine System Chief, Division of Liver Diseases Director, MASLD/MASH: Center of Excellence Icahn School of Medicine at Mount Sinai New York, NY</p>	<p>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</p> <p>Okay, jetzt werden wir Sie ein wenig beschäftigen. Ich weiß, dass Sie alle sicher schon was gegessen haben und sich wahrscheinlich schon eingewöhnt haben, aber wir möchten, dass Sie jetzt mit uns interagieren. Wir werden also einige Fälle haben, bei denen Sie den QR-Code scannen und abstimmen können, und wir werden eine intensive Diskussion über das Management von Patienten führen.</p>												


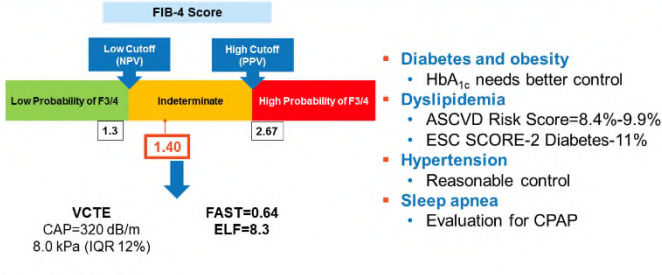
Beginn einer neuen Ära in der metabolischen Dysfunktion-assozierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu auftretender krankheitsspezifischer Therapien

<p>61.</p>	<p>How to Manage MASLD/MASH</p>  <p>GLP-1RA/Upstream Weight Loss Approaches</p> <p>Liver-Directed Therapy</p> <p><small>GLP-1RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist; MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MASH: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis.</small></p>	<p>Erinnern Sie sich also daran, dass einige der Schlüsselkonzepte lauteten, dass wir schon früh Interventionen brauchen, die sich auf Ansätze zur Gewichtsabnahme konzentrieren, seien es pharmakologische oder chirurgische. Aber je weiter die Fibrose fortschreitet, desto mehr müssen wir über eine auf die Leber ausgerichtete Therapie nachdenken, denn die Leberfibrose ist der wichtigste Prädiktor für leberbezogene Folgen.</p>												
<p>62.</p>	<p>NITs: Context of Use Critical</p>  <table border="1"> <tr> <td>Population</td> <td>Low prevalence of advanced (F3/4) disease</td> <td>Increasing prevalence of advanced disease</td> <td>High prevalence of advanced (F3/4) disease</td> </tr> <tr> <td>Goal</td> <td>Exclude severe disease</td> <td>Identify patients with ≥F2 for referral and therapy</td> <td>Identify patients with F3/4 for intensive therapy/surveillance</td> </tr> <tr> <td>Desirable Performance</td> <td>Higher NPV</td> <td></td> <td>Higher PPV</td> </tr> </table> <p><small>NASH: nonalcoholic steatohepatitis; NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value.</small></p>	Population	Low prevalence of advanced (F3/4) disease	Increasing prevalence of advanced disease	High prevalence of advanced (F3/4) disease	Goal	Exclude severe disease	Identify patients with ≥F2 for referral and therapy	Identify patients with F3/4 for intensive therapy/surveillance	Desirable Performance	Higher NPV		Higher PPV	<p>Und wie Dr. Anstee gerade sagte, ist der Kontext der Verwendung absolut entscheidend. Sie müssen also wissen, mit welcher Population Sie es zu tun haben, wenn Sie einen Test anwenden. Und ich denke, die andere wichtige Botschaft war, dass sequenzielle Tests der beste Weg sind, um mit einem höheren positiven Vorhersagewert diejenigen zu identifizieren, die wahrscheinlich eine fortgeschrittene Krankheit haben.</p>
Population	Low prevalence of advanced (F3/4) disease	Increasing prevalence of advanced disease	High prevalence of advanced (F3/4) disease											
Goal	Exclude severe disease	Identify patients with ≥F2 for referral and therapy	Identify patients with F3/4 for intensive therapy/surveillance											
Desirable Performance	Higher NPV		Higher PPV											
<p>63.</p>	<p>Case 1: Mrs. Rezy</p> <ul style="list-style-type: none"> 55-year-old Hispanic woman referred by her PCP for assessment of her liver Medical history: T2D for 15 years, dyslipidemia for 2 years Family history: Mother had diabetes, and father had hypertension Social history: <ul style="list-style-type: none"> She exercises occasionally Mainly sedentary job Drinks 1 glass of wine every other night Prior examination: Normal BMI 24 kg/m², BP 130/80 mm Hg Symptoms: Has some right upper quadrant discomfort Medications: Metformin 500 mg by mouth twice daily and fish oil <p><small>BMI: body mass index; BP: blood pressure; PCP: primary care physician; T2D: type 2 diabetes.</small></p>	<p>Also fangen wir mit dem ersten Fall an. Also, Frau Rezy. Sie ist eine 55-jährige hispanische Frau, die von ihrem Hausarzt zur Untersuchung ihrer Leber überwiesen wird. Sie leidet seit 15 Jahren an Typ-2-Diabetes, seit 2 Jahren an Dyslipidämie, ihre Mutter hatte Diabetes, ihr Vater Bluthochdruck. Sie treibt gelegentlich Sport, trinkt gelegentlich, hat hauptsächlich eine sitzende Tätigkeit, einen normalen BMI, einen Blutdruck von 130 zu 80, leichte Beschwerden im oberen Quadranten. Metformin, 500 mg, nimmt sie zweimal täglich, und Fischöl.</p>												

Beginn einer neuen Ära in der metabolischen Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu auftretender krankheitsspezifischer Therapien

<p>64.</p>	<p>Case 1: Mrs. Rezy (cont)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Laboratory Values</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALT</td> <td>99 IU/L</td> </tr> <tr> <td>AST</td> <td>72 IU/L</td> </tr> <tr> <td>Total bilirubin</td> <td>13.7 µmol/L (0.8 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>Albumin</td> <td>40g/L (4.0 g/dL)</td> </tr> <tr> <td>Platelets</td> <td>170,000/µL</td> </tr> <tr> <td>LDL</td> <td>4.75 mmol/L (184 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>HDL</td> <td>0.93 mmol/L (36 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>Triglyceride</td> <td>2.71 mmol/L (240 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>HbA_{1c}</td> <td>39.9 mmol/mol (5.8%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>A_{1c}: glycosylated hemoglobin; ALT: alanine transaminase; AST: aspartate aminotransferase; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein</small></p>	Laboratory Values		ALT	99 IU/L	AST	72 IU/L	Total bilirubin	13.7 µmol/L (0.8 mg/dL)	Albumin	40g/L (4.0 g/dL)	Platelets	170,000/µL	LDL	4.75 mmol/L (184 mg/dL)	HDL	0.93 mmol/L (36 mg/dL)	Triglyceride	2.71 mmol/L (240 mg/dL)	HbA _{1c}	39.9 mmol/mol (5.8%)	<p>Wenn man sich ihre Leberenzyme anschaut, sieht man, dass sowohl ihr AST-Wert als auch ihr ALT-Wert erhöht sind. Ihre synthetische Funktion ist ziemlich gut erhalten. Sie hat einen erhöhten LDL- und Triglyceridspiegel, einen niedrigen HDL-Spiegel und ihr Hämoglobin A_{1c} ist einigermaßen gut kontrolliert.</p>
Laboratory Values																						
ALT	99 IU/L																					
AST	72 IU/L																					
Total bilirubin	13.7 µmol/L (0.8 mg/dL)																					
Albumin	40g/L (4.0 g/dL)																					
Platelets	170,000/µL																					
LDL	4.75 mmol/L (184 mg/dL)																					
HDL	0.93 mmol/L (36 mg/dL)																					
Triglyceride	2.71 mmol/L (240 mg/dL)																					
HbA _{1c}	39.9 mmol/mol (5.8%)																					
<p>65.</p>	<p>FIB-4 for Ruling Out Advanced (F3/4) Fibrosis</p> <p>FIB-4 Score</p> <ul style="list-style-type: none"> = (Age * AST) / (Platelets * square root [ALT]) A score of <1.3 excludes fibrosis (NPV 95%) A score >3.25 predicts fibrosis (PPV ~70%) <p><small>FIB-4 Fibrosis-4 Angulo P, et al. Hepatology. 2007;45:846-854. Sterling RK, et al. Hepatology. 2006;43:1317-1325. McPherson S, et al. Gut. 2010;59:1555-1558</small></p>	<p>Was ist also der erste Test, den wir machen? Natürlich machen wir zuerst einen FIB-4-Test. Und ihr FIB-4-Wert lag bei 2,35. Noch in der Grauzone, aber auf höherer Ebene.</p>																				
<p>66.</p>	<p>Additional NITs to Narrow Down the Indeterminate Zone</p> <p><small>CAP: controlled attenuation parameter; ELF: enhanced liver fibrosis; E: elastance; IQR: interquartile range; IQR/Med: interquartile range/median; VCTE: virtual touch quantitative elastography; Val Y, et al. J Hepatol. 2020;73:254-262; Doi J, et al. J Appl Lab Med. 2016;5:615-628.</small></p>	<p>Unser nächster Schritt ist also das sequentielle Testen. Dr. Anstee sagte also, dass Sie das verwenden, was Sie zur Verfügung haben. Was wir am häufigsten sehen, sind VCTE und ELF. In diesem Fall lag ihr VCTE also bei 10,5 kPa. Wichtig ist, dass Sie sich diesen IQR von weniger als 20 % ansehen, um zu wissen, dass Sie eine gute Studie haben. Ihr CAP-Wert beträgt 389 dB/m, was einer signifikanten Steatose entspricht. Wenn Sie die FibroScan-App verwenden, gibt es dort auch noch andere Werte. Ein solcher Score ist der FAST-Score, der die Entzündungs- oder die MASH-Risikokomponente einbezieht. Der FAST-Score hat also einen Grenzwert von etwa 0,67. Und in ihrem Fall hatte sie 0,83. Und ihr ELF-Score lag bei 9,9. Und denken Sie daran, dass dies nicht nur ein wenig diagnostisch, sondern vor allem auch prognostisch ist. Ein Wert von mehr als 9,8 birgt also ein Risiko für das Fortschreiten der Zirrhose und spiegelt das</p>																				

		Vorhandensein einer fortgeschrittenen Fibrose wider.																							
67.	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Is this patient a good candidate for treatment with resmetirom if it were available? <ul style="list-style-type: none"> A. No B. Yes C. Unsure 	Ist dieser Patient also ein guter Kandidat für eine Behandlung mit Resmetirom, wenn es verfügbar wäre? Okay, also sind 64 % der Meinung, dass es eine gute Wahl ist, 28 % sind dagegen, und 8 % sind sich nicht sicher. Jemand aus meiner Fachgruppe dazu? Ihre glykämischen Indizes sind in Ordnung, sie ist nicht fettleibig. Sie weist Anzeichen für eine fortgeschrittene Fibrose auf. Dies ist also jemand, der von einer auf die Leber gerichteten Therapie profitieren würde.																							
68.	<p>PI: Baseline Disease Characteristics From the MAESTRO-NASH Trial With Resmetirom</p> <table border="1" data-bbox="282 856 846 1083"> <thead> <tr> <th colspan="3">Assessment of Baseline Disease Severity</th> <th>Overall (N=888)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Liver biopsy</td> <td rowspan="2">Fibrosis stage, n (%)</td> <td>F2</td> <td>328 (37)</td> </tr> <tr> <td>F3</td> <td>560 (63)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Other assessments</td> <td>VCTE, kPa, median (Q1, Q3)^a</td> <td></td> <td>12 (10, 15)</td> </tr> <tr> <td>CAP, dB/m, median (Q1, Q3)^a</td> <td></td> <td>349 (320, 378)</td> </tr> <tr> <td>FIB-4, median (Q1, Q3)^a</td> <td></td> <td>1.3 (1.0, 1.8)</td> </tr> <tr> <td>ELF, median (Q1, Q3)^a</td> <td></td> <td>9.7 (9.2, 10.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>^aLess than 5% missingness in these variables is omitted. PI package insert. Resmetirom [package insert]. West Coast Nutrition, PA; Madrigal Pharmaceuticals; 2024</small></p>	Assessment of Baseline Disease Severity			Overall (N=888)	Liver biopsy	Fibrosis stage, n (%)	F2	328 (37)	F3	560 (63)	Other assessments	VCTE, kPa, median (Q1, Q3) ^a		12 (10, 15)	CAP, dB/m, median (Q1, Q3) ^a		349 (320, 378)	FIB-4, median (Q1, Q3) ^a		1.3 (1.0, 1.8)	ELF, median (Q1, Q3) ^a		9.7 (9.2, 10.4)	Und nun schauen wir uns die Ausgangscharakteristika der Patienten an, die an der Zulassungsstudie oder der MASH-Studie, MAESTRO NASH, teilgenommen haben. Ja, Entschuldigung. 63 % hatten also eine F3-Fibrose. Der Medianwert von kPa lag bei 12 mit einer Spanne von 10 bis 15 kPa. Sie liegt also in diesem Bereich. Das ist der Interquartilsbereich, ein erhöhter CAP-Wert. Und ihr ELF-Score lag bei 9,9. Und der mediane ELF in der Studie betrug 9,7.
Assessment of Baseline Disease Severity			Overall (N=888)																						
Liver biopsy	Fibrosis stage, n (%)	F2	328 (37)																						
		F3	560 (63)																						
Other assessments	VCTE, kPa, median (Q1, Q3) ^a		12 (10, 15)																						
	CAP, dB/m, median (Q1, Q3) ^a		349 (320, 378)																						
	FIB-4, median (Q1, Q3) ^a		1.3 (1.0, 1.8)																						
	ELF, median (Q1, Q3) ^a		9.7 (9.2, 10.4)																						
69.	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Should we consider adding any additional therapy at this time? <ul style="list-style-type: none"> A. GLP-1RA B. Statin C. SGLT2 inhibitor D. No <p><small>SGLT2 sodium glucose cotransporter-2</small></p>	Okay, sollten wir zu diesem Zeitpunkt eine zusätzliche Therapie in Betracht ziehen? 27 % würden also mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten beginnen. Aber was behandeln wir? Sie reden also darüber. Sie hat keine Adipositas. Ihr Diabetes ist gut eingestellt. Was behandeln wir damit? Wir haben darüber gesprochen, dass es wirklich wichtig ist, bei diesen Patienten auf die Dyslipidämie zu achten. Einer der Gründe dafür, auch bei dieser Patientin, war, dass sie nicht auf ein Statin gesetzt wurde, weil ihre Leberenzyme zu Beginn erhöht waren. Und das erleben wir immer wieder, man darf die Leberenzyme nicht „fürchten“. Diese Patienten kommen gut mit einem Statin zurecht und																							

		<p>sollten ein Statin erhalten. Die Entscheidung, ein Statin zu verabreichen, sollte sich nach dem kardiovaskulären Risikoscore richten. Es gibt also eine Reihe von Scores, die beachtet werden müssen. In den Vereinigten Staaten gibt es den ASCVD-Risiko-Score, und in Europa gibt es den der European Society of Cardiology, der, wie Sie vielleicht wissen, regionspezifisch ist. Sie wollen also das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses in den nächsten 10 Jahren berechnen und dann auf der Grundlage dieses SGL2-Inhibitors die Notwendigkeit einer Statintherapie bestimmen. Auch hier ist ihr Diabetes gut unter Kontrolle, und wir können am Ende auch noch etwas diskutieren.</p>																		
70.	<p>Case 2: Mr. Semastat</p>  <p>Aged 48 years BMI=35 kg/m² WC=100 cm BP=130/80 mm Hg</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Laboratory Test</th> <th>Values</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liver function tests</td> <td>ALT 110 IU/L; AST 74 IU/L ALP 60 IU/L; albumin 44 g/L (4.4 g/dL); bilirubin 8.55 µmol/L (0.5 mg/dL); BUN 3.57 mmol/L (10 mg/dL); creatinine 0.057 µmol/L (0.65 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>Lipids</td> <td>Total cholesterol 7.57 mmol/L (293 mg/dL); HDL 1.47 mmol/L (57 mg/dL); LDL 4.86 mmol/L (188 mg/dL); triglycerides 3.05 mmol/L (270 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>Blood sugar</td> <td>Glucose 5.1 mmol/L (91 mg/dL); HbA_{1c} 58.5 mmol/mol (7.5%)</td> </tr> <tr> <td>CBC</td> <td>WBC 5.5 × 10⁹/L; hematocrit 37.8%; platelets 241 G/L</td> </tr> <tr> <td>Medications</td> <td>Albuterol, metformin, spironolactone (50 mg)</td> </tr> <tr> <td>Viral hepatitis</td> <td>HCV-, HBeAb+, HBsAg-, HBsAb+</td> </tr> <tr> <td>Medical history</td> <td>T2D; sleep apnea</td> </tr> <tr> <td>Social history</td> <td>Denies alcohol use and smoking</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>ALP: alkaline phosphatase; BUN: blood urea nitrogen; CBC: complete blood count; CRP: C-reactive protein; HBeAb: hepatitis B core antibody; HbA_{1c}: hepatitis B surface antibody; HBsAg: hepatitis B surface antigen; HCV: hepatitis C virus; WBC: white blood cell; WC: waist circumference</small></p>	Laboratory Test	Values	Liver function tests	ALT 110 IU/L; AST 74 IU/L ALP 60 IU/L; albumin 44 g/L (4.4 g/dL); bilirubin 8.55 µmol/L (0.5 mg/dL); BUN 3.57 mmol/L (10 mg/dL); creatinine 0.057 µmol/L (0.65 mg/dL)	Lipids	Total cholesterol 7.57 mmol/L (293 mg/dL); HDL 1.47 mmol/L (57 mg/dL); LDL 4.86 mmol/L (188 mg/dL); triglycerides 3.05 mmol/L (270 mg/dL)	Blood sugar	Glucose 5.1 mmol/L (91 mg/dL); HbA _{1c} 58.5 mmol/mol (7.5%)	CBC	WBC 5.5 × 10 ⁹ /L; hematocrit 37.8%; platelets 241 G/L	Medications	Albuterol, metformin, spironolactone (50 mg)	Viral hepatitis	HCV-, HBeAb+, HBsAg-, HBsAb+	Medical history	T2D; sleep apnea	Social history	Denies alcohol use and smoking	<p>Okay, kommen wir zum zweiten Fall, Herr Semastat. Er ist 48 Jahre alt, hat einen BMI von 35 kg/m², die Leberenzyme sind erhöht. Er leidet an einer Dyslipidämie. Sein Hämoglobin A_{1c}-Wert ist nicht ausreichend kontrolliert. Er nimmt Metformin. Andere Komorbiditäten umfassen Schlafapnoe.</p>
Laboratory Test	Values																			
Liver function tests	ALT 110 IU/L; AST 74 IU/L ALP 60 IU/L; albumin 44 g/L (4.4 g/dL); bilirubin 8.55 µmol/L (0.5 mg/dL); BUN 3.57 mmol/L (10 mg/dL); creatinine 0.057 µmol/L (0.65 mg/dL)																			
Lipids	Total cholesterol 7.57 mmol/L (293 mg/dL); HDL 1.47 mmol/L (57 mg/dL); LDL 4.86 mmol/L (188 mg/dL); triglycerides 3.05 mmol/L (270 mg/dL)																			
Blood sugar	Glucose 5.1 mmol/L (91 mg/dL); HbA _{1c} 58.5 mmol/mol (7.5%)																			
CBC	WBC 5.5 × 10 ⁹ /L; hematocrit 37.8%; platelets 241 G/L																			
Medications	Albuterol, metformin, spironolactone (50 mg)																			
Viral hepatitis	HCV-, HBeAb+, HBsAg-, HBsAb+																			
Medical history	T2D; sleep apnea																			
Social history	Denies alcohol use and smoking																			
71.	<p>Fibrosis Risk Stratification and Comorbidity Assessment</p>  <ul style="list-style-type: none"> ■ Diabetes and obesity <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c} needs better control ■ Dyslipidemia <ul style="list-style-type: none"> • ASCVD Risk Score=8.4%-9.9% • ESC SCORE-2 Diabetes-11% ■ Hypertension <ul style="list-style-type: none"> • Reasonable control ■ Sleep apnea <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation for CPAP <p><small>CPAP: continuous positive airway pressure</small></p>	<p>Wir sagen also zuerst Fibrose, Risikobewertung der Leberfibrose. In seinem Fall liegt der FIB-4-Wert also bei 1,4, was wiederum im unbestimmten Bereich liegt. Sequentielle Tests, VCTE von 8 kPa, entsprechend F0/F1. Der FAST-Score liegt unter dem Regel-Grenzwert und der ELF unter dem hohen positiven prädiktiven Wert. Auf die Leber bezogen fällt er also auf die linke Seite des Spektrums, richtig? Nun sagen wir also: Okay, was sind die anderen Komorbiditäten? Also, er hat Diabetes und leidet an Adipositas. Sein Hämoglobin A_{1c}-Wert muss besser kontrolliert werden. Bei der Berechnung seines kardiovaskulären</p>																		

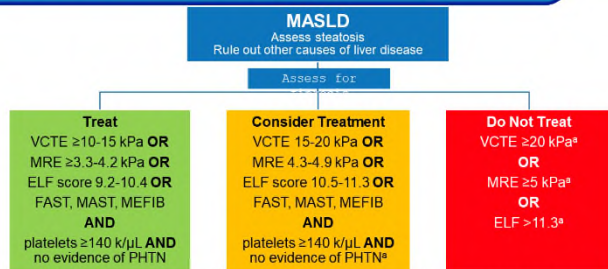
		<p>Risiko-Scores liegt er zwischen 8,5 % und 10 % auf dem ASCVD-Risiko-Score für den europäischen Score. Ich habe hier Italien als Prävalenzrisiko verwendet. Er hat also eine 11%ige Chance, in den nächsten 10 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Er braucht eine vernünftige Kontrolle des Bluthochdrucks und der Schlafapnoe, die Sie für CPAP in Betracht ziehen sollten, obwohl sie sich bei einer erheblichen Gewichtsabnahme von selbst verbessern könnte.</p>
72.	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Should we consider adding any additional therapy at this time? <ul style="list-style-type: none"> A. GLP-1RA B. Statin C. GLP-1RA + statin D. SGLT2 inhibitor E. SGLT2 inhibitor + statin F. Resmetirom (if available) 	<p>Wir werden also mit der Abstimmung beginnen. Sollten wir zu diesem Zeitpunkt eine zusätzliche Therapie in Betracht ziehen? Ja. Also 70 % GLP-Rezeptoragonist und Statin. Er ist fast so etwas wie ein Vorzeigepatient, oder? Er hat Adipositas, braucht eine bessere Kontrolle des Blutzuckerspiegels, hat keine fortgeschrittene Fibrose, sodass er von einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten profitieren würde; außerdem hat er Schlafapnoe. GLP-1 ist also auch eine Art Vorzeige-Rezeptor. Außerdem hat er ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, sodass Sie eine Statintherapie durchführen sollten.</p>
73.	<p>Case 3: Mr. O'Liver Hardy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 63-year-old Hispanic man with history of diabetes for 20 years, dyslipidemia, and CAD ▪ He presents for elevated FIB-4 that was calculated by his PCP <ul style="list-style-type: none"> • AST 54 IU/L • ALT 47 IU/L • Platelets 134 k/μL <div style="background-color: black; color: white; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>FIB-4 = 3.70 (risk for cirrhosis >3.48) FibroScan LSM 22 kPa (risk for cirrhosis >20) Ultrasound with splenomegaly (14 cm)</p> </div> <p><small>CAD: coronary artery disease</small></p>	<p>Gut, Herr O'Liver Hardy, ein 63-jähriger Hispanoamerikaner mit einer 20-jährigen Vorgeschichte von Diabetes, Dyslipidämie und CAD. Er stellt sich mit erhöhtem FIB-4 vor, das von seinem Hausarzt berechnet wurde, AST 54 IE/l, ALT 47 IE/l und Blutplättchen von 134 k/μl. Das ist also so etwas wie der FIB-4-Schnuppertest, richtig? Sie schauen sich diesen Patienten einfach nur an. Und der Schlüssel ist, wie Sie in der FIB-4-Berechnung gesehen haben, dass AST schwerer als ALT gewichtet wird. Wenn Sie also sehen, dass der AST-Wert höher ist als der ALT-Wert, dann wissen Sie fast, dass der FIB-4-Wert dieser</p>

Beginn einer neuen Ära in der metabolischen Dysfunktion-assozierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu auftretender krankheitsspezifischer Therapien

		<p>Person wahrscheinlich höher sein wird. Zweitens sehen Sie diese Blutplättchen von 134 k/μl, also sind Sie sehr besorgt.</p> <p>Es wurde sozusagen ein Zirrhose-Schnuppertest durchgeführt. Seine FIB-4-Berechnung liegt also bei 3,7 und das Fibrose-Risiko hat mit 3,48 einen hohen positiven prädiktiven Wert. Sein FibroScan beträgt 22 kPa. Auch hier ist ein Wert von mehr als 20 hochgradig prädiktiv für eine Zirrhose. Und dann wollen Sie ein Gefühl dafür bekommen, dass er bereits niedrige Thrombozytenwerte hat, richtig? Sie sind also besorgt über portale Hypertonie. Also Ultraschall mit Splenomegalie. Die Splenomegalie wurde also durchgeführt. Dies alles ist also für die portale Hypertonie von Bedeutung.</p>
74.	<p>Question</p> <p>■ Is this patient a good candidate for resmetirom if available?</p> <p>A. No B. Yes C. Unsure</p>	<p>Ist dieser Patient also ein guter Kandidat für Resmetirom, falls verfügbar? Nein. Ja und ungewiss.</p>
75.	<p>Question</p> <p>■ Is this patient a good candidate for resmetirom if available?</p> <p>A. No B. Yes C. Unsure</p> <p>NO, this patient has cirrhosis and will not be a candidate for resmetirom until the results of MAESTRO-NASH demonstrate good safety and efficacy</p>	<p>Nein, dieser Patient hat eine Zirrhose und kommt für Resmetirom erst dann in Frage, wenn die Ergebnisse der MAESTRO NASH-Studie eine gute Sicherheit und Wirksamkeit belegen. Vergessen Sie also nicht, dass dies für nicht-zirrhotische MASH in Übereinstimmung mit F2 gilt. F3 ist derzeit bei Patienten mit Zirrhose nicht angezeigt.</p>

76.

Proposed Algorithm for Patient Selection using NITs for Liver-Directed Therapy



^a If biopsy is performed and liver histology demonstrates Stage 2 or 3 disease, can treat as long as there is no clinical or imaging evidence of PHTN (eg, ascites apparent on imaging, gastroesophageal varices, or history of hepatic encephalopathy).
 MAST: magnetic resonance imaging AST; VCTE: VCTE; MRE: MRE combined with PSE-4; MRE: magnetic resonance elastography; PHTN: portal hypertension.

Allerdings gibt es eine Gruppe, die versucht, Leitlinien für leberbezogene Therapien und nicht-invasive Tests zu erstellen. Das ist noch im Entwurf, aber ich teile es heute hier mit Ihnen. Was meinen Sie also, was wäre optimal für die Behandlung? Dieser Bereich für die Behandlung der nicht-zirrhotischen MASH. Sie wollen nicht zu früh behandeln. Wir brauchen dafür vorgelagerte Therapien. Also VCTE zwischen 10 und 15 kPa, wenn Sie die Verfügbarkeit von MRE haben, was wir in den Vereinigten Staaten haben. Mir wurde gesagt, dass es sich hier hauptsächlich um klinische Studien und Forschung handelt, aber wenn Sie einen Wert von 3,3 bis 4,2 kPa haben, liegt der ELF-Wert zwischen 9,2 und 10,4. Und es gibt eine Kombination. Ich erwähnte den FAST-Score, aber dann gibt es einige Kombinationstests, die durchgeführt werden können, wenn verfügbar für Sie. Und keine Hinweise auf portale Hypertonie. Also Thrombozyten größer als 140 k/μl und keine klinischen Anzeichen von portaler Hypertonie, Splenomegalie, usw. Jetzt kommen Sie sozusagen zum mittleren Bereich. Es gibt bestimmte Patienten, bei denen Sie vielleicht ein wenig mehr machen sollten. Und wir wissen, dass auch bei Patienten mit Adipositas VCTE höher sein kann. Sie könnten also eine Behandlung für eine lebergerichtete Therapie zwischen 15 und 20 kPa oder eine MRE zwischen 4,3 und 4,9 kPa in Betracht ziehen. ELF-Score zwischen 10,5 und 11,3. Und keine Hinweise auf portale Hypertonie. Und behandeln Sie niemanden mit Zirrhose oder Verdacht auf portale Hypertonie.

Bei Patienten mit MASLD (Steatose durch Bildgebung bestätigt oder durch das Vorhandensein von kardiometabolischen Risikofaktoren und den Ausschluss anderer

		<p>Ursachen für eine Lebererkrankung vermutet) sollte die Fibrosebelastung mit Hilfe von NITs angenähert werden, mit dem Ziel, diejenigen mit klinisch signifikanter Fibrose (F2 oder F3) zu erreichen und diejenigen auszuschließen, die wahrscheinlich eine Zirrhose oder portale Hypertonie haben. Die Messung von Phosphatidylethanol (PEth) sollte in Betracht gezogen werden, um diejenigen zu identifizieren, die möglicherweise an MetALD oder ALD leiden. Wenn eine Leberbiopsie vorliegt und eine Fibrose im Stadium 2 oder 3 nachweist, können die NIT-basierten Parameter außer Kraft gesetzt werden, sofern es keine klinischen oder bildgebenden Hinweise auf eine portale Hypertonie gibt.</p>
77.	<p>Case 4 Panel Discussion</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 56-year-old patient with history of T2D for 12 years, who has been on dulaglutide for the past 5 years <ul style="list-style-type: none"> • BMI 29.1 kg/m² • HbA_{1c} 46 mmol/mol (6.4%) ▪ FibroScan: <ul style="list-style-type: none"> • LSM 11.3 kPa c/w F3 fibrosis • CAP 362 dB/m c/w S3 steatosis <p><small>c/w continues with</small></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ How would you treat this patient? <ul style="list-style-type: none"> A. Resmetirom (if available) B. Semaglutide C. Change dulaglutide to semaglutide and consider resmetirom (if available) D. No change 	<p>Okay, jetzt werde ich meine Fachgruppe fragen. Ich werde meine Fachgruppe bitten, hier mitzuwirken. Sie sind also aus dem Schneider. Sie können jetzt entspannt zuhören. Keine QR-Codes mehr. Es handelt sich um interessante Fälle, die die Diskussion anregen sollen. Wir freuen uns auch über jeden aus dem Publikum, der uns seinen Beitrag leisten oder eine Frage stellen möchte. Also, ein 56-jähriger Patient mit einer Vorgeschichte von Typ-2-Diabetes seit 12 Jahren. Er hat in den letzten 5 Jahren Dulaglutid eingenommen. Er gehört immer noch in die Gruppe der Übergewichtigen. BMI von 29 kg/m², angemessene glykämische Kontrolle. Der FibroScan ergibt eine Lebersteifigkeit von 11,3 kPa, was einer F3-Fibrose und einer signifikanten Steatose entspricht. Wie würden Sie diesen Patienten behandeln? Gut, Dr. Anstee, sagen Sie uns, was Sie denken.</p> <p>[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]</p> <p>Der Druck ist jetzt groß. Ich danke Ihnen</p>

		<p>vielmals.</p> <p>Wir haben also einen Mann mittleren Alters, der an Diabetes leidet, übergewichtig ist und dessen Diabetes tatsächlich suboptimal eingestellt ist. Die nicht-invasiven Untersuchungen mit dem FibroScan deuten auf eine moderate oder fortgeschrittene Fibrose hin. Wir wissen nicht, ob seine Statine oder seine Lipide kontrolliert sind, aber ich würde sagen, dass ich das auf jeden Fall tun würde. Ich denke, es ist eine wirklich wichtige Botschaft. Die meisten unserer Patienten werden an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung sterben, und deshalb müssen wir gut in diesen Dingen sein. Das ist also das erste, worüber ich in Bezug auf unsere Optionen dort nachdenken würde. Ich würde Dulaglutid gegen Semaglutid austauschen, und zwar auf der Grundlage der aktuellen Erkenntnisse. Dabei ist es jedoch wichtig, daran zu denken, dass es in Europa keine zugelassenen Medikamente für Fettlebererkrankungen gibt, so dass wir diese Behandlung off-label durchführen. Wenn wir diese Änderung wirklich vornehmen und wir seinen Diabetes wirklich behandeln wollen, dann tun wir dies auch. Und deshalb möchte ich die diabetische Kontrolle aus diesen Gründen optimieren. Ich denke, wenn ich eine auf die Leber gerichtete Therapie wie Resmetirom zur Verfügung hätte, würde ich das auch in Betracht ziehen. Also schaue ich mir wahrscheinlich etwas in dieser Richtung an. Aber meine Gründe für die Umstellung auf Semaglutid wären die Verbesserung des Diabetes, auch wenn es einen zusätzlichen Nutzen hat.</p> <p><i>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</i></p> <p>Und vielleicht ist ja auch noch ein weiterer Gewichtsverlust möglich. Elisabetta, was</p>
--	--	--

		<p>würden Sie dazu noch hinzufügen? Und wenn jemand aus dem Publikum einen Kommentar abgeben möchte, treten Sie bitte an das Mikrofon.</p> <p>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</p> <p>Es ist eine Frage für Sie. Würden Sie ihn für eine bariatrische Operation in Betracht ziehen?</p> <p>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</p> <p>BMI von 29 kg/m²? Ich habe hier keine Nachweise. Wenn er z. B. Schlafapnoe hat, ist die Anzahl der Begleiterkrankungen begrenzt. Das sollte in Betracht gezogen und mit dem Patienten besprochen werden, aber ich denke vielleicht, dass er am unteren Ende des Spektrums für eine bariatrische Operation liegt.</p> <p>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</p> <p>Nun, eigentlich ja, wenn er übergewichtig ist, aber mit mindestens 2 Begleiterkrankungen, denn er hat MASH und er hat Typ-2-Diabetes und Dulaglutid reicht nicht aus, damit er Gewicht verliert. Das Problem ist, wie viele Anzeichen von portaler Hypertonie kann dieser Mann haben? In jedem Fall sollten Sie vor der bariatrischen Operation eine Endoskopie des oberen Verdauungstrakts, durchführen, um sicherzugehen, dass es keine Anzeichen einer portalen Hypertonie gibt. Keine Unterbewertung der Fibrose durch LSM, da dies manchmal vorkommen kann. Also ja, es ist etwas, das diskutiert werden könnte.</p> <p>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</p> <p>Okay. Okay. Haben Sie weitere Fragen oder Anmerkungen zu der Antwort? Ich denke also, dass wir hier sicherlich über das Management</p>
--	--	---

		<p>von Begleiterkrankungen sprechen. Und wir werden sehen, inwieweit sich die Fibrose umkehrt, wenn Sie eine auf die Leber ausgerichtete Therapie angewendet haben und die gewünschte Wirkung ausbleibt und die Leberfibrose, sagen wir, nach 1 Jahr auftritt, könnten Sie eine zusätzliche Therapie in Betracht ziehen. Okay.</p>
<p>78.</p>	<p>Case 5 Panel Discussion</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 58-year-old man with history of hypertension, OSA, and obesity (BMI 45.2 kg/m²) ▪ Presents with incidental finding of hepatosplenomegaly on ultrasound ▪ FibroScan: <ul style="list-style-type: none"> • LSM 7.8 kPa c/w F1 fibrosis • CAP 371 dB/m c/w S3 steatosis <p>OSA obstructive sleep apnea</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ How would you treat this patient? <ul style="list-style-type: none"> A. Resmetirom (if available) B. Semaglutide C. Semaglutide + resmetirom (if available) D. Neither treatment 	<p>In Ordnung, nächster Fall: 58-jähriger Mann mit Bluthochdruck in der Anamnese, Schlafapnoe, Adipositas, BMI von 45 kg/m², hat einen Zufallsbefund einer Hepatosplenomegalie im Ultraschall. Der FibroScan zeigt eine F0-, F1-Fibrose und eine signifikante Steatose. Dieser Mann sieht aus wie geschaffen für eine bariatrische Operation. Eine bariatrische Operation ist also eine Option. Aber viele Menschen wollen keine bariatrische Operation, richtig? Dies ist die Entscheidung des Patienten. Eine bariatrische Operation ist also eine Option. Ich würde sagen, dass er keine signifikante Fibrose hat, wenn wir darüber sprechen. Bei der F1-Fibrose sollten wir uns auf die Behandlung der Schlafapnoe, des Bluthochdrucks und der Adipositas konzentrieren. Das ist also eine Person, die perfekt für eine Abnehmstrategie geeignet ist. Pharmakologischer GLP-1-Rezeptoragonist. Quentin, Sie wollen etwas hinzufügen?</p> <p>[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]</p> <p>Ja, nur eine Sache. Ich meine, wie Sie zu Recht sagen, hat dieser Patient mehrere metabolische Risikofaktoren. Er ist auch deutlich übergewichtig. Wir wissen, dass die Elastographie dadurch beeinträchtigt werden kann. Und ich wäre besorgt, insbesondere angesichts der Anzeichen einer Hepatosplenomegalie, dass diese Lebersteifigkeit eine falsche Beruhigung ist.</p>

		<p>Also würde ich wahrscheinlich ...</p> <p>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</p> <p>Was wäre also Ihr nächster Test bei ihm?</p> <p>[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]</p> <p>Ich würde auf jeden Fall eine Leberbiopsie oder etwas anderes in Erwägung ziehen, da man einen Patienten ganzheitlich betrachten muss. Ich habe keine MRE zur Verfügung. MRE ist weniger subjektiv und unterliegt weniger dem Einfluss des BMI. Ja, die andere Möglichkeit wäre, einen zirkulierenden Biomarker wie ELF zu verwenden und dann eine Triangulation durchzuführen. Aber ich denke, ich würde mehr Informationen haben wollen, bevor ich bei der Lebersteifigkeit dieses Patienten völlig sicher wäre.</p> <p>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</p> <p>Ich stimme mit Quentin überein, weil die Splenomegalie nicht sehr gut zu LSM 7,8 kPa passt.</p> <p>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</p> <p>Ja, und ich denke, dass man manchmal eine vergrößerte Milz bei übergewichtigen Menschen sieht, weil sie offensichtlich sehr adipös sind. Aber auf jeden Fall, also eine andere Bewertung und vielleicht auch eine Längsschnittbewertung im Laufe der Zeit. Ich glaube, Quentin, Sie haben darauf hingewiesen, dass es keinen bestimmten Zeitpunkt gibt, an dem Sie einen Patienten beurteilen sollten. Es ist also klar, dass wiederholte Tests und andere Testmethoden, die nicht von seinem Gewicht abhängen, sinnvoll wären. Okay.</p>
--	--	---

79.

Case 6 Panel Discussion

- 55-year-old Asian woman with history of dyslipidemia and BMI of 21 kg/m²
- Presents with mild elevation in AST and ALT
- FibroScan:
 - LSM 10.8 kPa c/w F2 fibrosis
 - CAP 325 dB/m c/w S2 steatosis
- How would you treat this patient?
 - A. Resmetirom (if available)
 - B. Semaglutide
 - C. Semaglutide + resmetirom (if available)
 - D. Neither treatment

Also gut, eine 55-jährige asiatische Frau mit einer Vorgeschichte von Dyslipidämie und einem BMI von 21 kg/m² stellt sich mit einer leichten Erhöhung von AST und ALT vor. FibroScan mit einer Lebersteifigkeit von 10,8 kPa, die mit F2 und mäßiger Steatose übereinstimmt. Dr. Anstee, was würden Sie in diesem Fall tun?

[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]

Hier weiter in alphabetischer Reihenfolge. Das ist sehr schwer.

[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]

Ich werde es beim letzten Mal andersherum machen.

[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]

Das ist interessant, denn diese Patient ist, wie wir sagten, Asiatin. Obwohl ihr BMI bei 21 kg/m² liegt, sind wir in Großbritannien darauf trainiert, 3 dazu zu addieren, um eine leichte ethnische Anpassung vorzunehmen. Das wäre immer noch im Bereich des gesunden Gewichts. Das heißt, wir müssen andere Details berücksichtigen. Es gibt also dieses großartige Konzept der persönlichen Fettleibigkeitsschwelle. Ich denke, das ist sehr wichtig. Es kann sein, dass Sie ein Gewicht haben, das als angemessen angesehen wird, das aber aufgrund Ihrer genetischen Veranlagung zu viel für Sie ist und so weiter. Ich bin nicht übermäßig beunruhigt, es gibt nur leichte Veränderungen in der Biochemie. Ich glaube nicht, dass das hier besonders relevant ist. Es ist nicht gut zu verfolgen. Die Lebersteifigkeit ist hoch, und es gibt sicherlich eine erhöhte Fettansammlung in der Leber, so dass wir es mit einem gewissen Grad an Fibrose zu tun haben.

		<p>Ich möchte sicher sein, dass die Leberuntersuchung völlig unbedenklich ist und dass die Dyslipidämie des Patienten angemessen behandelt wird. Es ist eine knifflige Frage, wie es weitergeht.</p> <p>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</p> <p>Wenn Sie also eine auf die Leber gerichtete Therapie hatten.</p> <p>[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]</p> <p>Wenn ich eine auf die Leber ausgerichtete Therapie hätte, würde ich sie sicherlich in Betracht ziehen, aber ich würde möglicherweise auch wissen wollen, wie ich das Gewicht dieser Patientin auf ein für ihn angemessenes Maß reduzieren kann. So kann es eine Kombination von Ansätzen geben, stufenweise.</p> <p>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</p> <p>Okay.</p> <p>[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]</p> <p>Elisabetta?</p> <p>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</p> <p>Eigentlich würde ich gerne etwas mehr über die Risikofaktoren dieser Frau erfahren, denn, okay, Dyslipidämie in der Vorgeschichte, aber wie viel, wie lange, wurde sie schon behandelt oder nicht? Dann würde ich einen Alkoholtest machen, nur um sicher zu gehen, denn man kann nie wissen.</p> <p>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</p> <p>Sie haben was gesagt? ALT-Prüfung? ALT-Test haben Sie gesagt?</p>
--	--	--

		<p>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</p> <p>Alkohol.</p> <p>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</p> <p>Ach, Alkohol.</p> <p>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</p> <p>Alkoholfragebogen.</p> <p>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</p> <p>Okay.</p> <p>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</p> <p>Das dritte: Ich würde eine genetische Untersuchung auf <i>PNPLA3</i> durchführen.</p> <p>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</p> <p>Das ist interessant. Okay. Okay, Sie sehen bei asiatischen Patienten eine hohe Prävalenz von <i>PNPLA3</i>.</p> <p>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</p> <p>Nun, es gibt sie. Es gibt eine signifikante Prävalenz, 30 %.</p> <p>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</p> <p>Das ist interessant. Okay. Okay, Sie möchten also etwas mehr über die Patientin wissen, möglicherweise eine auf die Leber gerichtete Therapie ansetzen, denn nehmen wir an, dass ihre Begleiterkrankungen in Bezug auf die Dyslipidämie unter Kontrolle sind. Aber, Quentin, Sie haben immer noch das Gefühl, dass eine zusätzliche Gewichtsabnahme bei einem BMI von 21 kg/m² wichtig sein könnte.</p>
--	--	---

		<p>[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]</p> <p>Ich denke, wir müssen uns darüber im Klaren sein, dass es sich hier um jemanden handelt, der ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen hat, so dass wir auch hier das Management optimieren wollen.</p> <p>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</p> <p>Ja, absolut.</p> <p>[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]</p> <p>Hier gibt es kein Richtig oder Falsch, oder?</p>
80.	<p>Case 7 Panel Discussion</p> <ul style="list-style-type: none"> • 53-year-old man with history of: <ul style="list-style-type: none"> • Hypertension • T2D (HbA_{1c} 70.5 mmol/mol; 8.6%) • Obesity (BMI 39.2 kg/m²) • Presents with incidental finding of hepatosplenomegaly on ultrasound • FibroScan: <ul style="list-style-type: none"> • LSM 13.6 kPa c/w F3 fibrosis • CAP 371 dB/m c/w S3 steatosis • How would you treat this patient? <ul style="list-style-type: none"> A. Resmetirom (if available) B. Semaglutide C. Semaglutide + resmetirom (if available) D. Neither treatment 	<p>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</p> <p>Ja. Nein, nein, nein, wir amüsieren uns nur. Okay, ausgezeichnet. Sehr gut. Und dann der letzte Fall, und dann beantworte ich Ihre dringenden Fragen. Wir haben einen 53-jährigen Mann mit einer Vorgeschichte von Bluthochdruck, Typ-2-Diabetes, 8,6 % nicht gut eingestellter Adipositas, bei dem im Zufallsbefund eine Hepatosplenomegalie im Ultraschall festgestellt wurde. Wissen Sie, das hören wir immer wieder. So haben fast so viele Patienten eine Hepatosplenomegalie. Ich weiß nicht, ob es sich nur um eine Überbewertung durch den Radiologen handelt, ... und dann ein FibroScan von 13,6 kPa, der auf eine F3-Fibrose und eine signifikante Steatose hinweist. Also, Elisabetta, was denken Sie?</p> <p>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</p> <p>Nun, zunächst einmal hat dieser Mann sicher noch nie in seinem Leben einen Arzt aufgesucht, denn er hat 8,6 % Typ-2-Diabetes, also einen BMI von fast 40 kg/m², und hat einen Zufallsbefund von Hepatosplenomegalie. Der</p>

		<p>erste Ultraschall, den er hat machen lassen, war also zu spät. Und, ich meine, das ist bereits zirrhotisch oder kurz davor. Und wie würde ich vorgehen? Nun, um Typ-2-Diabetes und Adipositas zu kontrollieren, natürlich mit Semaglutid, Resmetirom. Ja. Ich sollte sicher sein, dass er nicht zirrhotisch ist. Ich würde ..., wie viele Blutplättchen hat er? Ich meine auch ...</p> <p>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</p> <p>Auf der einen Seite gibt es keine Hinweise auf portale Hypertonie.</p> <p>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</p> <p>Okay. Keine Hinweise auf portale Hypertonie.</p> <p>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</p> <p>Keine Hinweise auf portale Hypertonie.</p> <p>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</p> <p>Keine portale Hypertonie, also Resmetirom.</p> <p>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</p> <p>Okay, super. Haben Sie etwas hinzuzufügen, Quentin? Es handelt sich also um einen Patienten, der eindeutig eine bessere Blutzuckerkontrolle benötigt, der abnehmen muss und der von GLP-1 profitieren würde. Semaglutid ist ein Selbstläufer. Da er eine fortgeschrittene Fibrose, F3-Grad, hat, würden wir vielleicht noch eine weitere Therapie hinzufügen, wenn wir keine gute Fibrose, Auflösung oder Verbesserung erreichen.</p> <p>[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]</p> <p>Ich meine also, ich stimme Elisabetta hier voll</p>
--	--	--

		<p>und ganz zu. Wir müssen von Grund auf beginnen. Wir haben noch eine Menge Arbeit vor uns, was die Pflege dieses Patienten und die Änderung seines Lebensstils angeht, von der wir noch gar nicht gesprochen haben. Darüber würden wir reden. Er würde meine Ernährungsberaterin und meinen Sportphysiologen aufsuchen, seine Blutfette optimieren, seinen Diabetes unter Kontrolle bringen und die Richtlinien befolgen. Ich denke, wir müssen nicht alles an einem Tag erledigen. Fangen wir also mit ein paar Dingen an. Darauf bauen wir auf. Dann werden wir darauf aufbauen, ja, das ist jemand, der präzirrhotisch ist. Falls verfügbar, könnte Resmetirom also auch hier erhältlich sein. Aber auf dem Weg dorthin gibt es einige Schritte, die ich durchlaufen möchte.</p>
81.	 <p>Shared Decision-making for Long-term Disease Management</p> <p>The SHARE Approach: 5 Essential Steps of Shared Decision-Making</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 SEEK your patient's participation. 2 HELP your patient explore & compare treatment options. 3 ASSESS your patient's values & preferences. 4 REACH a decision with your patient. 5 EVALUATE your patient's decision. <p><small>Agency for Healthcare Quality and Research. https://www.ahrq.gov/health-literacy/professional-training/shared-decision/index.html. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p><i>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</i></p> <p>Okay. Ich glaube, wir sind genau in der Zeit. Wenn es also keine weiteren wichtigen Fragen gibt, danken wir Ihnen für Ihr Engagement und Ihre Teilnahme.</p>