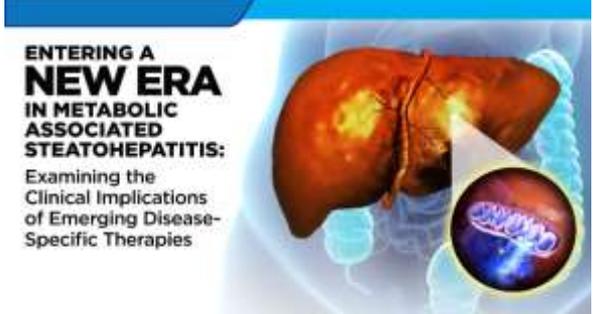
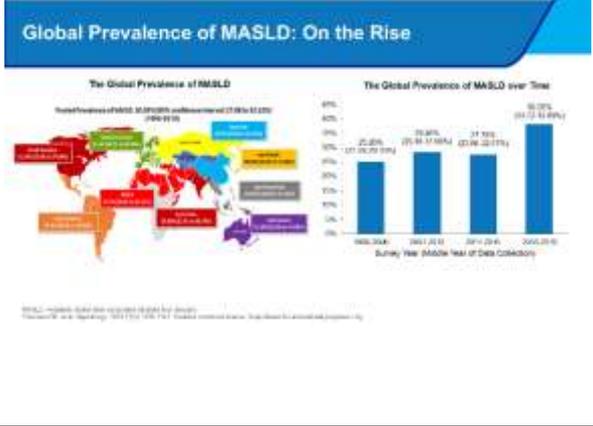


Beginn einer neuen Ära bei der metabolisch assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

1.		<p>Meena Bansal, MD, FAASLD Ich freue mich, Sie an diesem ausgesprochen regnerischen Morgen begrüßen zu dürfen, denn wir stehen am Beginn einer neuen Ära der metabolisch assoziierten Steatohepatitis.</p>
2.		<p>Ich bin Meena Bansal. Ich bin die Leiterin der Abteilung für Lebererkrankungen am Mount Sinai in New York. Bei mir sind meine geschätzten Kollegen Dr. Quentin Anstee, Dekan für Innovation und Forschung in Newcastle, und Prof. Laurent Castera von der Universität Paris, Fachbereich Hepatologie.</p>
3.		<p>Ich möchte zu Beginn einem sehr geschätzten Freund gedenken. Vielen von Ihnen ist bekannt, dass Dr. Harrison Anfang dieses Jahres von uns gegangen ist. Er war ein überaus großzügiger Freund, der stets Zeit für einen hatte und einen unterstützte. Er darf in diesem Vortrag nicht fehlen. Und viele dieser Folien sind irgendwie typisch im Stephen-Harrison-Stil. Die meisten, die Stephen kannten, haben ihn als leidenschaftlichen Mitstreiter erlebt, der aber nie zu Konkurrenzdenken neigte. Wir alle haben gern mit ihm zusammengearbeitet.</p>
4.		<p>Also gut, sprechen wir zunächst einmal über die immer größer werdende Belastung durch MASLD und MASH, ein Thema, das dem Publikum sehr vertraut sein dürfte.</p>
5.		<p>Die weltweite Prävalenz von MASLD ist über die Zeit hinweg weiter gestiegen, insbesondere bei Menschen mit Typ-2-Diabetes.</p>

Beginn einer neuen Ära bei der metabolisch assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

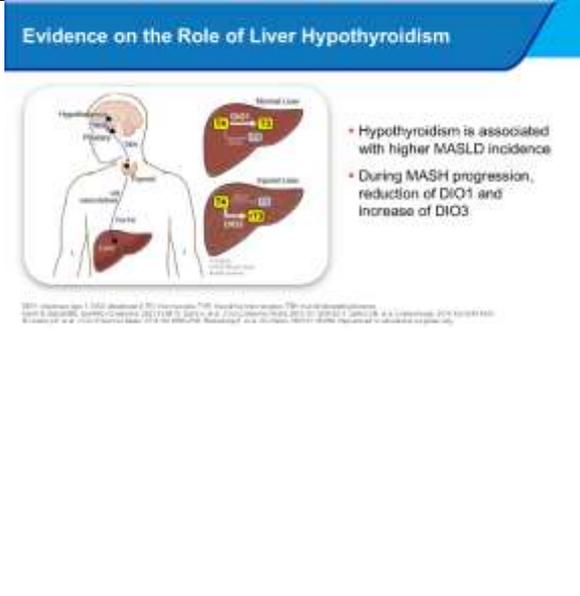
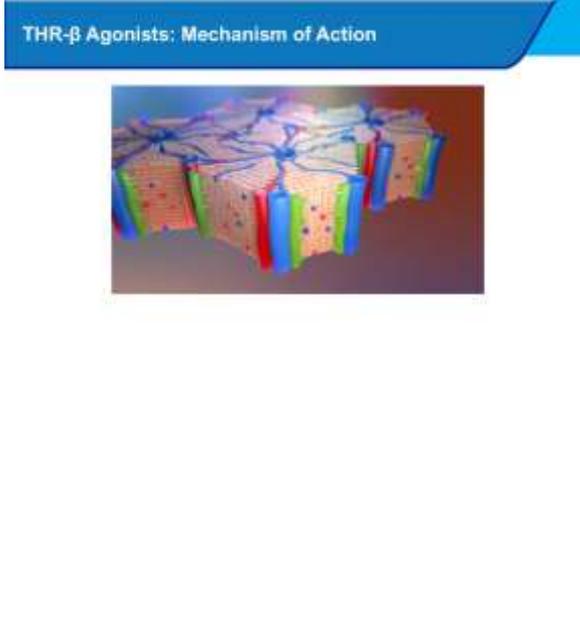
<p>6.</p>	<table border="1"> <caption>US Middle-Aged Cohort (N=694)</caption> <thead> <tr> <th>Risk Factor</th> <th>MASH (%)</th> <th>MASH+ (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All</td> <td>14</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>11</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>17</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>Latino Hispanic</td> <td>24</td> <td>58</td> </tr> <tr> <td>BMI >30 kg/m²</td> <td>24</td> <td>57</td> </tr> <tr> <td>Diabetes</td> <td>26</td> <td>74</td> </tr> <tr> <td>Arterial Hypertension</td> <td>17</td> <td>47</td> </tr> <tr> <td>Hypercholesterolemia</td> <td>16</td> <td>44</td> </tr> <tr> <td>Diabetes and BMI >30 kg/m² and Hypertension</td> <td>46</td> <td>76</td> </tr> </tbody> </table>	Risk Factor	MASH (%)	MASH+ (%)	All	14	38	Female	11	38	Male	17	45	Latino Hispanic	24	58	BMI >30 kg/m ²	24	57	Diabetes	26	74	Arterial Hypertension	17	47	Hypercholesterolemia	16	44	Diabetes and BMI >30 kg/m ² and Hypertension	46	76	<p>Dies ist eine prospektive Kohortenstudie, die von Stephen Harrison durchgeführt wurde. Dabei wurden Patienten untersucht, für die eine direkte Koloskopie angeordnet wurde und die metabolische Risikofaktoren aufwiesen und bei denen in bildgebenden Verfahren eine Steatose festgestellt wurde. Man bot ihnen eine Leberbiopsie an. Bei 14 % dieser Patienten wurde MASH diagnostiziert. Betrachtet man bestimmte Kategorien genauer, so zeigt sich eine erhöhte Prävalenz bei Personen lateinamerikanischer oder hispanischer Abstammung, einem BMI von über 30 kg/m² und bei Personen mit Diabetes. Für Menschen mit Diabetes, Übergewicht und Bluthochdruck lag die Wahrscheinlichkeit, an MASH zu erkranken, bei 46 %. Bemerkenswert ist, dass etwa 35 % dieser gesamten Kohorte eine Fibrose vom Grad F2 oder höher aufwiesen. Man könnte einwenden, dass das Daten von Stephen aus Texas sind, aber es sind die Daten von Laurent aus Frankreich.</p>
Risk Factor	MASH (%)	MASH+ (%)																														
All	14	38																														
Female	11	38																														
Male	17	45																														
Latino Hispanic	24	58																														
BMI >30 kg/m ²	24	57																														
Diabetes	26	74																														
Arterial Hypertension	17	47																														
Hypercholesterolemia	16	44																														
Diabetes and BMI >30 kg/m ² and Hypertension	46	76																														
<p>7.</p>	<table border="1"> <caption>Prospective Prevalence Study of MASH and Advanced Fibrosis in T2D</caption> <thead> <tr> <th>Category</th> <th>Prevalence (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MASH (n=261)</td> <td>38%</td> </tr> <tr> <td>F1</td> <td>22%</td> </tr> <tr> <td>F2</td> <td>21%</td> </tr> <tr> <td>F3</td> <td>11%</td> </tr> <tr> <td>F4</td> <td>14%</td> </tr> <tr> <td>Advanced Fibrosis (F3/F4)</td> <td>25%</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> 713 patients screened and referred to Hepatology 330 underwent liver biopsy if ALT persistently >20 IU/L in women and >30 IU/L in men 45% eligible for therapy for non-cirrhotic MASH (F2-F3) 	Category	Prevalence (%)	MASH (n=261)	38%	F1	22%	F2	21%	F3	11%	F4	14%	Advanced Fibrosis (F3/F4)	25%	<p>In Zusammenarbeit mit endokrinologischen Kliniken wurden Patienten an die Hepatologie überwiesen, wenn bei endokrinologischen Untersuchungen erhöhte Leberenzymwerte oder in bildgebenden Verfahren eine Steatose festgestellt wurden: 713 Patientinnen und Patienten wurden untersucht und an Hepatologen überwiesen und bei 330 wurde eine Leberbiopsie durchgeführt, wenn die ALT-Werte bei Frauen dauerhaft über 20 IU/l und bei Männern über 30 IU/l lagen. Ziemlich niedrige Werte, oder? Wenn Ihre Patienten Werte von 20 und 30 IU/l hätten, würden viele nicht einmal vermuten, dass etwas nicht stimmt. Wir wissen jedoch, dass, wenn wir von Normalwerten sprechen, dieser Wert weitaus niedriger liegt. Von den Patienten, bei denen eine Leberbiopsie durchgeführt wurde, wiesen 45 % einen Fibrosegrad F2 bzw. F3 auf und kämen somit für eine Therapie bei nicht-zirrhotoser MASH in Frage. Erwähnenswert ist, dass 38 % einen Fibrosegrad F3 bzw. F4 aufwiesen.</p>																
Category	Prevalence (%)																															
MASH (n=261)	38%																															
F1	22%																															
F2	21%																															
F3	11%																															
F4	14%																															
Advanced Fibrosis (F3/F4)	25%																															

Beginn einer neuen Ära bei der metabolisch assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

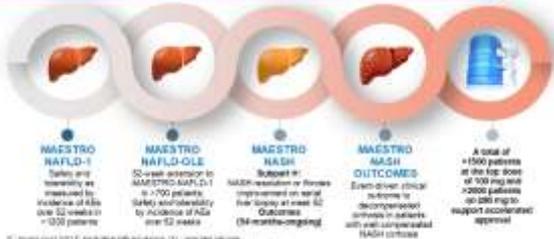
<p>8.</p>	<p>Leading Causes of Mortality in MASLD</p> <p>PRELIM Study: 619 MASLD Cases (median follow-up 12.6 [0.3-35.1] years)</p> <ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular Disease: 38% Non-Liver Malignancy: 19% Liver Disease: 8% Hepatocellular Carcinoma: 7% Liver Transplantation: 4% Infections: 6% Other (ILI, Unknown etc): 26% <p>Survival plot showing cumulative survival (%) over follow-up (years) for various groups: NonMASLD, Fib (1), NonMASLD, Fib (2), MASLD, Fib (1), MASLD, Fib (2), Control, and Control.</p>	<p>Man sollte dabei unbedingt beachten, dass die häufigste Todesursache bei diesen Patienten Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind, gefolgt von extrahepatischen Malignomen. Daher müssen wir bei der Diskussion über therapeutische Ansätze unbedingt auch die kardiovaskulären Risikofaktoren berücksichtigen.</p>
<p>9.</p>	<p>Lifestyle Recommendations for Treating MASH</p> <p>Treat Each Comorbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> Diabetes: GLP-1RA or SGLT-2i Dyslipidemia: Statins Hypertension: ACEi/ARB Sleep apnea: CPAP <p>Co-factors: Dietary Modifiers Alcohol, smoking, fructose, coffee, Mediterranean diet</p> <p>Tackle Overweight/Obese Status</p> <ul style="list-style-type: none"> Weight loss Exercise Diet <p>Patient-Centered Approach</p> <p>Graph showing cumulative survival (%) vs follow-up (years) for different groups.</p>	<p>Dies hier ist eines von Stephens typischen Bildern mit den wandernden Fußabdrücken. Wir müssen einen patientenorientierten Ansatz verfolgen, der den Schwerpunkt auf Gewichtsreduktion und Bewegung legt, mit dem Ziel, Übergewicht oder Adipositas zu reduzieren. Wichtig ist, dass Bewegung auch unabhängig von Gewichtsverlust vorteilhaft ist, denn mit jeder Erhöhung der Schrittzahl um 1000 Schritte sinkt die Gesamtmortalität um 15%. Wir sagen unseren Patienten, dass sie auf Alkohol und das Rauchen verzichten sollen. Sie sollten keine fruktosehaltigen Getränke zu sich nehmen. Zwei bis drei Tassen Kaffee pro Tag und eine mediterrane Ernährung sollten das Ziel sein. Und natürlich sind alle Begleiterkrankungen konsequent zu behandeln, also Adipositas mit einem GLP-1 oder mit Kombinationspräparaten wie auch Diabetes. Fettstoffwechselstörungen sind enorm wichtig. Wir stellen häufig fest, dass Patienten nicht mit Statinen behandelt werden, selbst wenn sie die Kriterien des CVD-Risiko-Score erfüllen, weil aufgrund der zu Beginn festgestellten abnormen Leberenzymwerte Bedenken bestehen.</p>
<p>10.</p>	<p>You Cannot Out-Exercise the Fork!</p> <p>Image showing a person on a treadmill carrying a large basket of food.</p>	<p>Dies ist wahrscheinlich auch ein Klassiker. Man kann sich noch so viel bewegen – wenn die Ernährung nicht geändert wird, bringt auch ausgiebiges Training nichts.</p>

Beginn einer neuen Ära bei der metabolisch assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

<p>11.</p>		<p>Wir brauchen also einen ganzheitlichen Managementansatz für Patienten mit MASH. Als Hepatologen sind wir natürlich an einer Behebung von MASH und einer Verbesserung der Fibrose interessiert. Da Herz-Kreislauf-Erkrankungen jedoch die häufigste Todesursache sind, müssen wir auch positive Effekte auf das Lipidprofil im Auge behalten. Und da Insulinresistenz im Zusammenhang mit Lipotoxizität in vielen Endorganen eine zentrale Rolle spielt, sind Therapien, die auch die Insulinempfindlichkeit beeinflussen, von Vorteil.</p>
<p>12.</p>		<p>Nichtsdestotrotz ermöglichen Therapien, deren Wirkung sich auf die Leber konzentriert, die schnellste und stärkste Wirkung im Hinblick auf die Fibrose.</p>
<p>13.</p>		<p>Das Ganze ist als Kontinuum zu betrachten. Bei Patienten mit einer minimalen Fibrose F0, F1 kann diese Strategie weiter vorne ansetzen, indem GLP-1-Rezeptoragonisten und andere Strategien zur Gewichtsabnahme eingesetzt werden oder ein bariatrischer Eingriff vorgenommen wird. Mit zunehmender Fibrose und fortschreitender Erkrankung, also F3 bzw. F4, sollte die Therapie jedoch gezielter auf die Leber ausgerichtet werden.</p>
<p>14.</p>		<p>Sprechen wir ein wenig über Schilddrüsenhormonrezeptor-β-Agonisten und andere neue Therapien, die sich in der Entwicklung befinden.</p>
<p>15.</p>		<p>Für eine uneingeschränkte Zulassung muss also eine Verringerung der schwerwiegenden unerwünschten Leberergebnisse erreicht werden. Studien dazu laufen noch. Allerdings gibt es inzwischen eine bedingte Zulassung auf der Grundlage eines Surrogatendpunkts, der mit hinreichender Wahrscheinlichkeit den klinischen Nutzen vorhersagen kann. Ich habe gestern einen neuen Begriff kennengelernt. Der aktuell als</p>

		<p>wahrscheinlich angesehene Surrogatendpunkt [RLSE]. Diese bedingte Zulassung basiert also auf Surrogatmarkern. Für die FDA ist das eine Verbesserung der MASH ohne Verschlechterung der Fibrose oder zumindest eine Verbesserung der Fibrose um eine Stufe ohne Verschlechterung der MASH. Die EMA hingegen verlangt beides.</p>
16.		<p>Bis hierher war es ein langer Weg. Viele von Ihnen hier waren an zahlreichen dieser Programme beteiligt. Einige sind gescheitert, andere haben das Handtuch geworfen. Doch am Ende des Tages haben wir uns alle über die erste FDA-Zulassung von Resmetirom am 14. März 2024 gefreut.</p>
17.		<p>Inwiefern spielt also eine Schilddrüsenunterfunktion mit Beteiligung der Leber eine Rolle? Es ist bekannt, dass eine Hypothyreose im Allgemeinen mit einer höheren Inzidenz einer MASLD einhergeht. T4 ist ein Prohormon. Es gelangt in die Leber und wird durch das Enzym Deiodinase 1 in aktives T3 umgewandelt. Ein Teil dieses T4 wird in Reverse-T3 umgewandelt, das wiederum durch Deiodinase 3 inaktiviert wird. Bei einer chronischen Leberschädigung kommt es zu einer Hochregulierung der Deiodinase 3, sodass mehr T4 zu Reverse-T3 umgewandelt wird. Dieses ist inert und geht weniger in die aktive Form von T3 über. Somit liegt eine relative intrahepatische Hypothyreose vor.</p>
18.		<p>In diesem Video wird der Wirkmechanismus von Schilddrüsenhormonrezeptor-β-Agonisten erklärt. Wir können danach noch mehr darüber sprechen.</p> <p>Video 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</p>

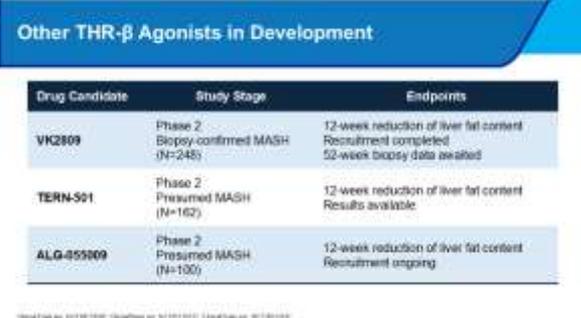
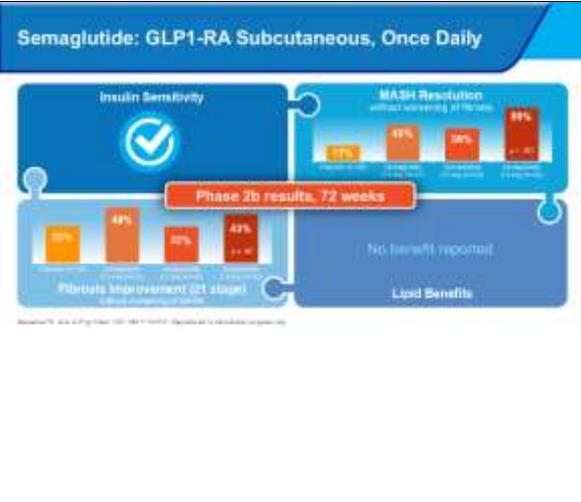
Beginn einer neuen Ära bei der metabolisch assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

		<p>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>
19.	<p>Importance of THR-β Liver Specificity</p>  <p>Potential side effects in the absence of selectivity</p>	<p>Meena Bansal, MD, FAASLD Diese Selektivität des Schilddrüsenhormonrezeptor-Rezeptors β ist wichtig. Die Leber ist das Organ, in dem β-Rezeptoren viel häufiger exprimiert werden als α-Rezeptoren, und die α-Rezeptoren sind das, woran man normalerweise beim Thema Thyreotoxikose mit Symptomen wie Tachykardie und Knochenschwund denkt.</p>
20.	<p>First FDA Approved for MASH,* a THR-β agonist</p>  <p>ORAL AGENTS Resmetirom</p>	<p>Und so ist Resmetirom, ein Schilddrüsenhormonrezeptor-β-Agonist, die erste von der FDA zugelassene Therapie für MASH.</p>
21.	<p>Resmetirom: Phase 3 Program</p>  <p>MAESTRO-NAFLD-I: Safety and tolerability are established in 1020 patients over 52 weeks in 1020 patients MAESTRO-NAFLD-OLE: 52-week extension to MAESTRO-NAFLD-I in 1020 patients. Safety and tolerability by incidence of AEs over 52 weeks MAESTRO-NASH: Subgroup in MAESTRO-NAFLD-I. Improvement on total liver biopsy at week 52. Outcomes (SM-morphology) MAESTRO-NASH OUTCOMES: Event-driven clinical outcome to demonstrate safety in patients with well-compensated NASH (cirrhosis) A total of 1020 patients at the top dose of 100 mg and 1020 patients at 80 mg to support accelerated approval</p>	<p>Auf dieser Folie wird hier im unteren Bereich deutlich, dass es sich hier um ein überaus solides Phase-III-Programm handelt. Da wäre zuerst die Studie MAESTRO-NAFLD, in der die Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung über einen Zeitraum von 52 Wochen an mehr als 1200 Patienten untersucht wurde. Davon nahmen 700 Patienten an einer offenen Verlängerungsstudie teil, in der erneut die Sicherheit und Verträglichkeit untersucht wurden. Die Ziele der Zulassungsstudie entsprechen denen von MAESTRO-NASH, einer Leberbiopsiestudie, die derzeit durchgeführt wird und bei der die leberbezogenen Ergebnisse bei Baseline und nach 52 Wochen betrachtet werden. Und nicht zuletzt die Ergebnisse von MAESTRO-NASH, d. h. die ergebnisorientierten klinischen Ergebnisse bei Patienten mit kompensierter NASH-Zirrhose. Insgesamt haben also mehr als 1500 Patienten die Höchstdosis von 100 mg und mehr als 2000 Patienten eine Dosis von mindestens 80 mg erhalten, was</p>

Beginn einer neuen Ära bei der metabolisch assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

		alles die beschleunigte Zulassung unterstützt.																																																																
22.		Dies hier sind die Daten aus Phase III, auf denen die Zulassung beruht. Es wurden Personen mit mindestens drei metabolischen Risikofaktoren und laut MRT-PDFF einem Leberfettanteil von mindestens 8 % in die Studie aufgenommen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1, Placebo, 100 mg oder 80 mg, mit einer Leberbiopsie nach 52 Wochen, bei der untersucht wurde, ob es entweder zu einer Rückbildung der MASH ohne Verschlechterung der Fibrose oder zu einer Verbesserung der Fibrose um mindestens eine Stufe mit NAS kam.																																																																
23.		Die Ergebnisse zeigten, dass bei 30 % der Studienteilnehmer, die die 100-mg-Dosis erhielten, eine Rückbildung der MASH ohne Verschlimmerung der Fibrose beobachtet wurde, im Vergleich zu Placebo. Was im Video nicht erwähnt wurde, jedoch sehr wichtig ist, ist, dass Resmetirom auch die Expression von LDL-Rezeptoren auf Hepatozyten erhöht und somit den LDL-Spiegel senkt. Auch hier gilt es, die Vorteile in Bezug auf das Lipidprofil und die möglichen kardiovaskulären Ergebnisse zu bedenken. Bei 26 % wurde im Vergleich zu Placebo eine Verbesserung der Fibrose von mindestens einer Stufe beobachtet. Ein Nutzen für die Insulinsensitivität konnte nicht festgestellt werden.																																																																
24.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Patients (%)</th> <th>Placebo (n=22)</th> <th>Resmetirom 80 mg (n=22)</th> <th>Resmetirom 100 mg (n=22)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AEs</td> <td>200 (92.4)</td> <td>210 (95.5)</td> <td>205 (93.2)</td> </tr> <tr> <td> Grade 1-2</td> <td>17 (77.3)</td> <td>17 (77.3)</td> <td>16 (72.7)</td> </tr> <tr> <td> Grade 3-4</td> <td>3 (13.6)</td> <td>3 (13.6)</td> <td>4 (18.2)</td> </tr> <tr> <td> Serious</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td> Discontinuation</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td> Death</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>AEs leading to death in any group</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td> Diarrhea</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td> Vomiting</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td> Nausea</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td> Constipation</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td> Headache</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td> Upper limb pain</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td> Fatigue</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td> Flu-like</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> </tbody> </table>	Patients (%)	Placebo (n=22)	Resmetirom 80 mg (n=22)	Resmetirom 100 mg (n=22)	AEs	200 (92.4)	210 (95.5)	205 (93.2)	Grade 1-2	17 (77.3)	17 (77.3)	16 (72.7)	Grade 3-4	3 (13.6)	3 (13.6)	4 (18.2)	Serious	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	Discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	AEs leading to death in any group	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	Diarrhea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	Vomiting	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	Nausea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	Constipation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	Headache	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	Upper limb pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	Fatigue	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	Flu-like	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	Betrachtet man die unerwünschten Ereignisse in der klinischen Studie, sieht man in der oberen Reihe, dass sie in allen drei Armen relativ ausgeglichen waren. Bei den Probanden, die mit Resmetirom behandelt wurden, traten jedoch häufiger Durchfall und Übelkeit auf. Dies trat in der Regel innerhalb der ersten vier Behandlungswochen auf und klang nach 12 Wochen ab.
Patients (%)	Placebo (n=22)	Resmetirom 80 mg (n=22)	Resmetirom 100 mg (n=22)																																																															
AEs	200 (92.4)	210 (95.5)	205 (93.2)																																																															
Grade 1-2	17 (77.3)	17 (77.3)	16 (72.7)																																																															
Grade 3-4	3 (13.6)	3 (13.6)	4 (18.2)																																																															
Serious	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)																																																															
Discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)																																																															
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)																																																															
AEs leading to death in any group	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)																																																															
Diarrhea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)																																																															
Vomiting	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)																																																															
Nausea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)																																																															
Constipation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)																																																															
Headache	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)																																																															
Upper limb pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)																																																															
Fatigue	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)																																																															
Flu-like	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)																																																															
25.		Aus diesem Grund stellen die Behandlungsrichtlinien von EASL, EASD und EASO einen fortschrittlichen Ansatz dar. Auch wenn Resmetirom noch nicht zugelassen ist, gilt es, wenn es lokal zugelassen ist, als MASH-gerichtete Therapie bei einer F2- und F3-Fibrose. Dabei sollten wir auch die Komorbiditäten und die pharmakologischen Optionen im Auge behalten, wie auch die bariatrischen Behandlungsmöglichkeiten der Adipositas.																																																																

Beginn einer neuen Ära bei der metabolisch assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

26.	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Drug Candidate</th> <th>Study Stage</th> <th>Endpoints</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VK2809</td> <td>Phase 2 Biopsy-confirmed MASH (N=248)</td> <td>12-week reduction of liver fat content Recruitment completed 52-week biopsy data awaited</td> </tr> <tr> <td>TERN-501</td> <td>Phase 2 Presumed MASH (N=162)</td> <td>12-week reduction of liver fat content Results available</td> </tr> <tr> <td>ALG-055009</td> <td>Phase 2 Presumed MASH (N=100)</td> <td>12-week reduction of liver fat content Recruitment ongoing</td> </tr> </tbody> </table>	Drug Candidate	Study Stage	Endpoints	VK2809	Phase 2 Biopsy-confirmed MASH (N=248)	12-week reduction of liver fat content Recruitment completed 52-week biopsy data awaited	TERN-501	Phase 2 Presumed MASH (N=162)	12-week reduction of liver fat content Results available	ALG-055009	Phase 2 Presumed MASH (N=100)	12-week reduction of liver fat content Recruitment ongoing	<p>Es befinden sich noch weitere Schilddrüsenhormonrezeptor-β-Agonisten in der Entwicklung. Am weitesten fortgeschritten ist der Wirkstoff von Viking, der nach 12 Wochen eine Verringerung des Leberfettgehalts zeigte. Aktuell warten wir auf die Biopsiedaten aus Woche 52.</p>
Drug Candidate	Study Stage	Endpoints												
VK2809	Phase 2 Biopsy-confirmed MASH (N=248)	12-week reduction of liver fat content Recruitment completed 52-week biopsy data awaited												
TERN-501	Phase 2 Presumed MASH (N=162)	12-week reduction of liver fat content Results available												
ALG-055009	Phase 2 Presumed MASH (N=100)	12-week reduction of liver fat content Recruitment ongoing												
27.		<p>Wie sieht es nun mit anderen potenziellen Wirkstoffen in Phase III aus? Es gibt sowohl orale als auch injizierbare Wirkstoffe.</p>												
28.		<p>Auf einige davon werde ich kurz eingehen. Da wäre Lanifibranor, ein Pan-PPAR-Rezeptor-Agonist. Das α beeinflusst die steatotischen Hepatozyten. Das δ hat Auswirkungen auf infiltrierende Makrophagen, wodurch die proinflammatorische Signalübertragung verringert wird. Und dann ist γ der direkte Effekt auf die Ito-Zellen und der antifibrotische Effekt. Es wurde bei der 1200-mg-Dosis eine Verringerung des SAF-Scores ohne Verschlechterung der Fibrose festgestellt, und zwar 49 % gegenüber 27 % bei Placebo. Zu den potenziellen Vorteilen gehören eine Verbesserung der Lipidwerte, eine Verbesserung der Fibrose bei der höheren Dosis nach 42 Wochen gegenüber 24 % bei Placebo und eine Verbesserung der Insulinsensitivität.</p>												
29.		<p>Und was ist mit Semaglutid? Dies hier ist die tägliche subkutane Dosis. Es handelt sich also nicht um die wöchentliche Dosis zur Behandlung einer Adipositas. Dabei wurde Semaglutid in den Dosierungen 0,1, 0,2 und 0,4 mg untersucht. Bei den Probanden mit einer nachgewiesenen Rückbildung der MASH ohne Verschlechterung der Fibrose konnte kein eindeutiger Nutzen in Bezug auf den Lipidspiegel festgestellt werden. Auch eine Verbesserung der Fibrose wurde nicht erreicht, wenngleich die hohe Ansprechrate auf das Placebo zu beachten ist. Dies sind jedoch alles nur kleine Zahlen. Wir warten also auf die Daten aus Phase III, die</p>												

Beginn einer neuen Ära bei der metabolisch assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

30.	<p>Efruxifermin (EFX): FGF21, Subcutaneous, QW</p> <p>Phase 2b results, 96 weeks</p> <ul style="list-style-type: none"> Insulin Sensitivity: HOMA-IR ↓ 38%, C-Peptide ↑ 32% MASH Resolution: 62% (vs 24% placebo) Fibrosis Improvement (≥1 stage): 75% Lipid Benefits: Triglycerides ↓ 44%, HDL ↑ 21% 	<p>sicherlich eine Verbesserung der Insulinsensitivität zeigen werden.</p> <p>FGF21 hingegen ist ein Hormon, das eine Reihe von Wirkungen hat: Es erhöht den Energieverbrauch, reduziert das Leberfett und wirkt auch in der Peripherie. Leider hat es eine sehr kurze Halbwertszeit. Hier sehen Sie die wöchentliche subkutane Dosis von FGF21. Bei beiden Dosierungen zeigte sich im Vergleich zu Placebo eine Verbesserung von MASH. Es wurde eine gute Wirkung auf die Lipide beobachtet, mit verringerten Triglyceriden sowie erhöhtem HDL. Verbesserung der Fibrose bei 75 %. Es waren zwar nur 28 Patienten, aber trotzdem sehr schön zu sehen. Das ist wahrscheinlich das größte δ, das bei Fibrose beobachtet wurde. Und das nach 96 Wochen im Vergleich zu 24 % bei Placebo. Zudem wurde eine Verbesserung der Insulinsensitivität festgestellt, erkennbar an den HOMA-IR- und C-Peptid-Werten.</p>
31.	<p>Pegzofermin: FGF21, Subcutaneous, QW</p> <p>Phase 2b results, 24 weeks</p> <ul style="list-style-type: none"> Insulin Sensitivity: ✓ MASH Resolution: 31% (vs 7% placebo) Fibrosis Improvement (≥1 stage): 26% (vs 7% placebo) Lipid Benefits: 27% (vs 7% placebo) 	<p>Pegzofermin ist ebenfalls ein lang wirkendes FGF21. Bei allen Dosierungen wurde eine Verbesserung der MASH im Vergleich zum Placebo festgestellt. Möglicherweise gibt es auch positive Auswirkungen auf die Lipide und eine Verbesserung der Fibrose bei den beiden höheren Dosen, nämlich 26 % bzw. 27 % im Vergleich zu 7 % bei Placebo. Wir sind auch hier gespannt auf die Daten aus Phase III und die Verbesserung der Insulinsensitivität.</p>
32.	<p>Drugs Candidates With Phase 2b Results</p> <ul style="list-style-type: none"> ORAL AGENTS: Denifanstat INJECTABLE/INFUSION: Tirzepatide, Sarvodutide 	<p>Nun zu Wirkstoffkandidaten, für die Ergebnisse aus Phase IIb vorliegen. Wir schauen sie uns nur kurz an.</p>
33.	<p>Denifanstat: FASN-i, Oral, Once Daily</p> <p>Phase 2b results, 52 weeks</p> <ul style="list-style-type: none"> Insulin Sensitivity: No benefit reported MASH Resolution + NASH ≥ 2 improvement without worsening of fibrosis: 36% (vs 13% placebo) Fibrosis Improvement (≥1 stage): 13% Lipid Benefits: No benefit reported 	<p>Da wäre Denifanstat, ein FASN-Inhibitor, der bei 36 % der Patienten eine Rückbildung von MASH ohne Verschlechterung der Fibrose bewirkte, verglichen mit 13 % bei Placebo. Er zeigte keine Verbesserung der Lipidwerte und eine Verbesserung der Fibrose um mindestens eine Stufe ohne Verschlechterung von MASH. Es wurde kein Nutzen in Bezug auf die Insulinsensitivität berichtet. Wir warten nun die weiteren Daten ab.</p>

Beginn einer neuen Ära bei der metabolisch assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

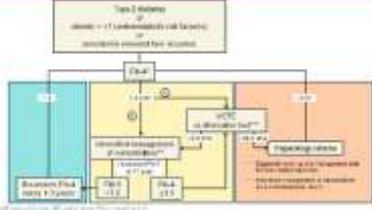
<p>34.</p>		<p>Tirzepatid, der duale GLP1-/GIP-Rezeptor-Agonist, zeigte bei allen Dosen eine Rückbildung von MASH ohne Verschlimmerung der Fibrose. Es wurde kein Nutzen berichtet, jedoch eine Verbesserung der Fibrose um mindestens eine Stufe bei etwa 50 % im Vergleich zu 30 % bei Placebo, sowie eine Verbesserung der Insulinsensitivität. Auch hier warten wir gespannt auf die Ergebnisse aus Phase III.</p>
<p>35.</p>		<p>Survodutide ist ein dualer Glucagon- und GLP-Rezeptor-Agonist. Wichtig ist hierbei, dass der Glucagonrezeptor auf den Hepatozyten exprimiert wird. Bei allen Dosierungen kam es zu einer Rückbildung von MASH, ohne dass sich die Fibrose verschlimmerte. Es wurde kein positiver Effekt auf das Lipidprofil berichtet. Es zeigte sich auch eine Verbesserung der Fibrose sowie eine Verbesserung der Insulinsensitivität.</p>
<p>36.</p>		<p>Kurz zusammengefasst: Wir haben die erste FDA-Zulassung für eine MASH-spezifische Therapie. Resmetirom ist ein Schilddrüsenhormonrezeptor-β-Agonist mit einem leberspezifischen Wirkmechanismus. Er erhöht die mitochondriale Kapazität für die β-Oxidation, nicht nur durch mitochondriale Biogenese oder die Bildung neuer Mitochondrien, sondern auch durch die Entfernung einer Art erschöpfter Mitochondrien, und steigert so die Produktion von Fetten für die β-Oxidation. Außerdem fördert er die Lipophagie, erhöht, wie bereits erwähnt, die Cholesterin-Clearance und reduziert Entzündungen wie auch die Fibrose. Angesichts der vielen anderen spezifischen Wirkstoffe, die sich derzeit in der Entwicklung befinden, erleben wir gerade eine sehr spannende Zeit in unserem Bereich. Wir benötigen unbedingt die Daten aus Phase III und müssen beim Vergleich der Daten aus Phase III und Phase II mit Bedacht vorgehen.</p>
<p>37.</p>		<p>Und damit gebe ich das Wort an meinen Kollegen, Professor Laurent Castera. Er möchte über NITs sprechen, die uns in dieser ereignisreichen Zeit bei der Verbesserung der Diagnose helfen.</p> <p>Laurent Castera, MD, PhD Herzlichen Dank, Meena. Guten Morgen allerseits.</p>

<p>38.</p>	<p>Liver Biopsy Is Impractical With Many Limitations</p> 	<p>Ich möchte in den nächsten 10 Minuten einen Überblick über die nicht-invasiven Tests oder auch NITs geben. Eine Leberbiopsie ist bekanntlich mit vielen Einschränkungen verbunden und daher nicht immer praktikabel. Sie ist nicht nur invasiv, es besteht auch ein gewisses Morbiditätsrisiko, auch wenn es nur selten zu Komplikationen kommt. Dazu kommt die Variabilität der Proben und sie ist teuer. Vor allem aber gibt es – insbesondere vor dem Hintergrund der Fallzahlen dieser Erkrankung – nur eine begrenzte Anzahl von Hepatologen. Vor allem aber gibt es angesichts der hohen Patientenzahl nicht genügend auf Lebererkrankungen spezialisierte Pathologen, so dass wir diese Epidemie niemals allein mit Leberbiopsien in den Griff bekommen würden. Und das ist für einen Großteil der Patienten eines der größten Probleme beim Zugang zu einer Behandlung.</p>
<p>39.</p>	<p>Available NITs</p> 	<p>Dies sind im Wesentlichen die geeigneten Kandidaten für NIT-Serumbiomarker – FIB-4, ELF – ebenso wie die Bestimmung der Lebersteifigkeit mittels Elastographie – VCTE mithilfe einer neuartigen Technik bzw. seit kurzem auch mittels Magnetresonanz-Elastographie.</p>
<p>40.</p>	<p>Outline</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Critical issues when using NITs 2. Selecting patients who should be treated (F2/F3) 3. Excluding patients who should <u>not</u> be treated (F4) 	<p>Hier mal ein grober Überblick. Die Verwendung von NITs hat einige entscheidende Nachteile.</p>
<p>41.</p>	<p>Critical Issues When Using NITs</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Availability 2. Cost 3. Context of use 	<p>Natürlich die Verfügbarkeit. Die Kosten und der Kontext der Anwendung. Auch wenn dies offensichtlich zu sein scheint, ist es in der Praxis von entscheidender Bedeutung, da Sie eine hervorragende AUROC haben können. Aber wenn ein Test zu teuer oder nicht verfügbar ist, wird es nicht funktionieren.</p>

Beginn einer neuen Ära bei der metabolisch assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

<p>42.</p>		<p>Und natürlich auch in welchem Kontext die Tests verwendet werden. Die Verfügbarkeit von FIB-4 ist natürlich viel besser als die von MRE und dazu ist der Test auch noch günstiger.</p>												
<p>43.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Prevalence</th> <th>NPV</th> <th>PPV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5%</td> <td>~100%</td> <td>~70%</td> </tr> <tr> <td>20%</td> <td>~95%</td> <td>~75%</td> </tr> <tr> <td>40%</td> <td>~90%</td> <td>~80%</td> </tr> </tbody> </table>	Prevalence	NPV	PPV	5%	~100%	~70%	20%	~95%	~75%	40%	~90%	~80%	<p>Der Anwendungskontext ist äußerst wichtig. Ich möchte mir nur eine Minute Zeit nehmen, um diese Folie durchzugehen. Mal angenommen, es gibt einen Test mit einer guten Spezifität und Sensitivität von jeweils 80 %. Je nach Prävalenz, also der Wahrscheinlichkeit vor dem Test. In der Allgemeinmedizin, wo die Prävalenz einer fortgeschrittenen Fibrose in der Regel bei unter 5 % liegt, ergibt sich ein sehr hoher negativer prädiktiver Wert von fast 100 %, allerdings bei einem schlechten PPV. Dies ist beispielsweise bei FIB-4 der Fall. Im Gegensatz dazu stellt sich die Situation in einer Pathologie mit einer Patientenpopulation, die zu etwa 20 % an fortgeschrittener Fibrose leidet, so dar, dass der NPV zwar immer noch gut ist, der PPV jedoch von 70 % auf 50 % ansteigt. Diese Tatsache muss bei der Verwendung von NITs berücksichtigt werden.</p>
Prevalence	NPV	PPV												
5%	~100%	~70%												
20%	~95%	~75%												
40%	~90%	~80%												
<p>44.</p>		<p>So ist FIB-4 beispielsweise ein guter Test im Bereich der hausärztlichen Betreuung. Er eignet sich für den Einsatz in einer Population mit geringer Prävalenz, jedoch nicht für den Einsatz in der Sekundärversorgung. Man kann bei Patienten eine F2 und F3 ausschließen, aber nicht diagnostizieren. Außerdem muss man bei Patienten über 65 Jahren den Grenzwert an das Alter anpassen.</p>												
<p>45.</p>		<p>Die anderen Tests sind für den sekundären oder tertiären Bereich geeignet.</p>												

Beginn einer neuen Ära bei der metabolisch assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

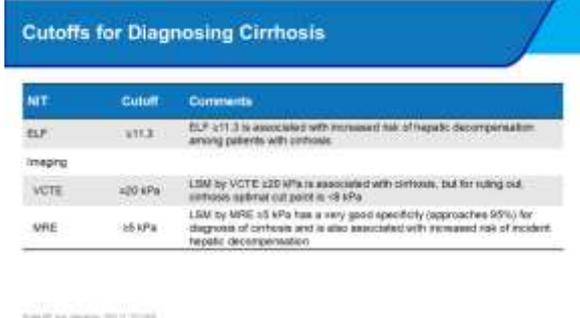
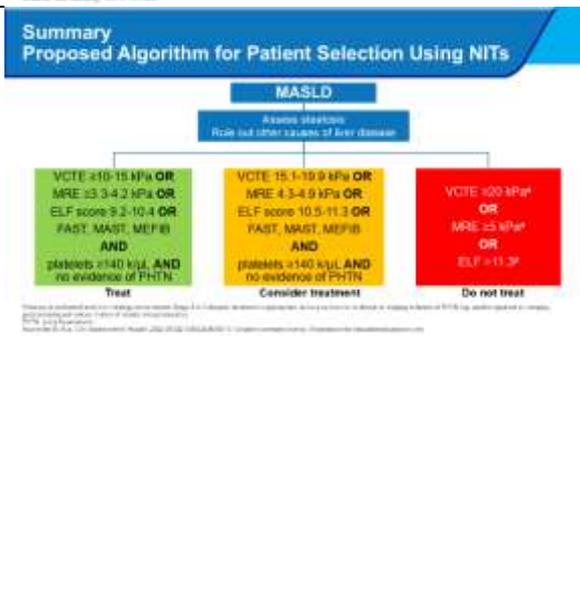
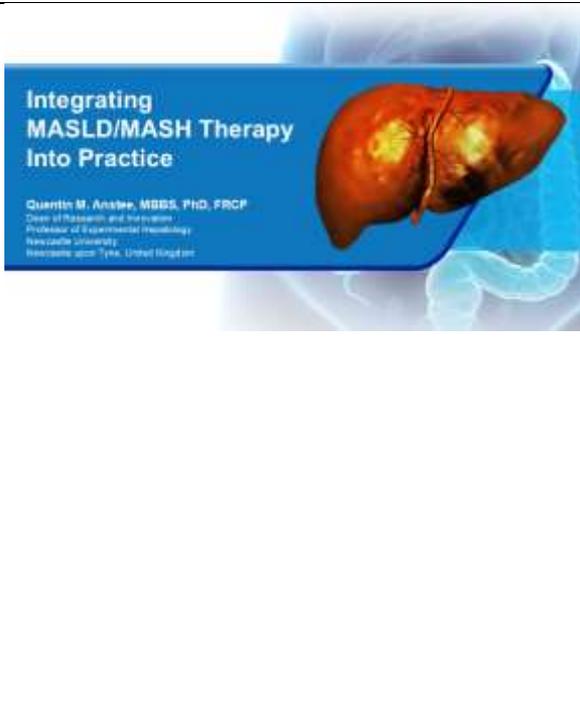
46.	<p>Screening for MASLD in Primary Care</p> 	<p>Sie kennen diese Folien bereits. Ich habe leider nicht die Zeit, ins Detail zu gehen, jedoch gibt es mindestens vier verschiedene Algorithmen von EASL, AGA, AACE und AASLD. Und die gute Nachricht ist, dass sie alle in eine Richtung gehen. Und im Grunde geht es darum, mit einem sehr einfachen Test zu beginnen und festzustellen, dass der Kandidat auf jeden Fall FIB-4 hat. Im Anschluss daran wird ein zweiter, spezifischerer Test mit einem besseren PPV durchgeführt. VCTE ist hierfür die erste Wahl, aber nicht überall verfügbar. Aus diesem Grund können auch Alternativen wie ELF oder MRE verwendet werden.</p>												
47.	<p>Guidelines Consensus: EASL-EASD-EASO</p> 	<p>Mir fehlt die Zeit, um auf den Grenzwert einzugehen, da ich mich uns hier auf die Kandidaten für die Behandlung konzentrieren möchte. Erst vor kurzem – vor 2 Monaten – wurden auf der EASL in Mailand die neuen Leitlinien von EASL, EASD und EASO vorgestellt. Der Grundsatz ist gleich. Wir können während der Diskussion über den FIB-4-Test sprechen, ob dieser nach einer intensiveren Behandlung von Begleiterkrankungen wiederholt werden sollte.</p>												
48.	<p>Outline</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Defining disease severity (F2/F3) 2. Selecting patients who should be treated (F2/F3) 3. Evaluating potential liver disease improvement (F2/F3) 	<p>Zurück zur Übersicht.</p>												
49.	<p>F2/F3 Population Treated in Resmetirom Phase 3 Trial</p> <p>Eligible Patients: CAP ≥ 280 dB/m and LSM ≥ 8.5 kPa and platelets ≥ 140 k/μL.</p> <table border="1" data-bbox="443 1547 692 1659"> <thead> <tr> <th>Baseline</th> <th>Patients (n=888)</th> <th>IQR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CAP (dB/m)</td> <td>349</td> <td>(325-378)</td> </tr> <tr> <td>ELF</td> <td>9.7</td> <td>(9.2-10.4)</td> </tr> <tr> <td>LSM/VCTE (kPa)</td> <td>12</td> <td>(10-15)</td> </tr> </tbody> </table>	Baseline	Patients (n=888)	IQR	CAP (dB/m)	349	(325-378)	ELF	9.7	(9.2-10.4)	LSM/VCTE (kPa)	12	(10-15)	<p>Wie bestimmen wir, welche Patienten behandelt werden sollen? Zur Erinnerung: In der Phase-III-Studie waren Patienten zur Teilnahme berechtigt, die einen CAP-Wert von über 280 dB/m, einen LSM-Wert von über 8,5 kPa (gemessen mit FibroScan) und eine Thrombozytenzahl von über 140 k/μl aufwiesen. Meena hat dies bereits erläutert, aber ich möchte noch einmal hervorheben, dass der Median-CAP bei etwa 350 dB/m, der ELF bei 9,7 und der LSM bei 12 kPa lag.</p>
Baseline	Patients (n=888)	IQR												
CAP (dB/m)	349	(325-378)												
ELF	9.7	(9.2-10.4)												
LSM/VCTE (kPa)	12	(10-15)												

Beginn einer neuen Ära bei der metabolisch assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

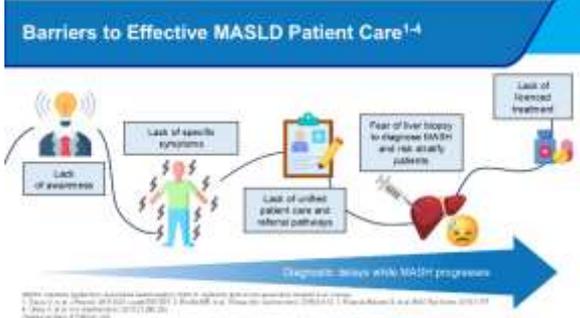
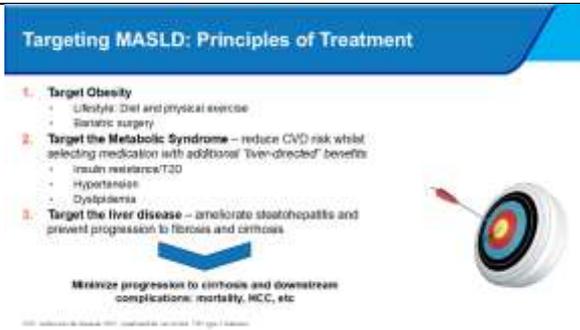
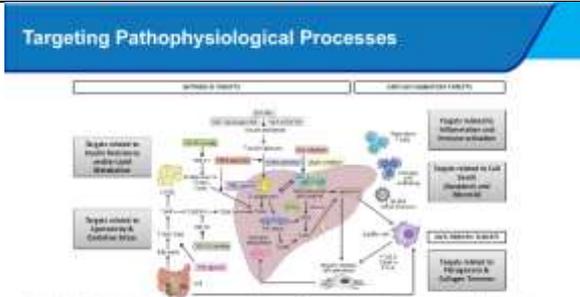
<p>50.</p>	<p>NIT Performance for F2, F3, and F4</p> <p>Meta-analyses</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>NITs</th> <th>Studies (n)</th> <th>Patients (n)</th> <th>AUROC</th> <th>Sensitivity (%)</th> <th>Specificity (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELF</td> <td>5</td> <td>561</td> <td>0.81</td> <td>66</td> <td>83</td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>37</td> <td>3763</td> <td>0.83</td> <td>60</td> <td>73</td> </tr> <tr> <td>MRE</td> <td>6</td> <td>200</td> <td>0.91</td> <td>76</td> <td>89</td> </tr> </tbody> </table>	NITs	Studies (n)	Patients (n)	AUROC	Sensitivity (%)	Specificity (%)	ELF	5	561	0.81	66	83	VCTE	37	3763	0.83	60	73	MRE	6	200	0.91	76	89	<p>Dies hier ist eine kurze Zusammenfassung der Metaanalysen zur Diagnose von F2, F3 und F4 unter Verwendung dieser drei Tests. Wie Sie sehen, weist VCTE im Vergleich zu MRE und ELF eindeutig den höchsten Evidenzgrad auf.</p>
NITs	Studies (n)	Patients (n)	AUROC	Sensitivity (%)	Specificity (%)																					
ELF	5	561	0.81	66	83																					
VCTE	37	3763	0.83	60	73																					
MRE	6	200	0.91	76	89																					
<p>51.</p>	<p>LSM (VCTE) Confounders With Risk of False-Positive Results</p>	<p>Nichtsdestotrotz gibt es einige Faktoren, die das Risiko von falsch positiven Ergebnissen erhöhen. Dazu gehören natürlich Entzündungen. Bei Transaminasenwerten, die mehr als das Fünffache des oberen Normalwerts betragen, kann das Ergebnis nicht korrekt ausgewertet werden. Die Erfahrung des Bedieners ist ebenfalls wichtig. Kein Alkoholkonsum, Patienten sollten abstinent oder nahezu abstinent sein. Bei MASLD gibt es dieses Problem normalerweise nicht. Seit Jahren stellt jedoch Adipositas das größte Problem dar.</p>																								
<p>52.</p>	<p>VCTE vs MRE: Advantages and Pitfalls</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>VCTE</th> <th>MRE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> High (AUC 0.85-0.90) High (thousands) Widespread 2-75 kPa BMI >40 kg/m² </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Very High (AUC >0.90) Lower (hundreds) Limited 2-11 kPa ? </td> </tr> </tbody> </table>	VCTE	MRE	<ul style="list-style-type: none"> High (AUC 0.85-0.90) High (thousands) Widespread 2-75 kPa BMI >40 kg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> Very High (AUC >0.90) Lower (hundreds) Limited 2-11 kPa ? 	<p>Hier nur eine kurze Zusammenfassung der Vorteile und Tücken von VCTE und MRE. Die MRE ist genauer. Allerdings ist die Evidenz bei der MRE geringer. Sie ist nur eingeschränkt verfügbar außerhalb der USA. Der Bereich ist viel enger und bei einem BMI über 40 kg/m² ist die Messung der Lebersteifigkeit mithilfe von FibroScan eindeutig nur eingeschränkt möglich. Bei der MRE wissen wir es nicht genau.</p>																				
VCTE	MRE																									
<ul style="list-style-type: none"> High (AUC 0.85-0.90) High (thousands) Widespread 2-75 kPa BMI >40 kg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> Very High (AUC >0.90) Lower (hundreds) Limited 2-11 kPa ? 																									
<p>53.</p>	<p>Suggested Cutoffs for F2-F3</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>NIT</th> <th>Suggested Cutoff Values</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELF</td> <td>9.2-10.4</td> <td>ELF 9.2-9.7: An additional NIT should be considered. Step 2 or 3 flows to reduce the risk of misclassifying patients. ELF 9.8-10.4: In the setting of MASLD, it may be used to identify patients for treatment with resmetirom, when TE not available. IQR 10.5-11.3: additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (eg, liver stiffness above threshold values for VCTE or MRE). Due to the variability of the technique, it is recommended to follow the recommended best practices, including but not limited to: - Obtaining >10 measurements - Achieving an IQR <30% - Recommending the patient fasts for 12 hours prior to the measurement - Checking images to ensure the absence of rib echo</td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>10-16 kPa</td> <td></td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>15.1-20 kPa</td> <td>In the absence of laboratory, clinical, or imaging features of cirrhosis (who was patients who should not be treated with resmetirom)</td> </tr> <tr> <td>MRE</td> <td>3.0-4.3 kPa</td> <td>MRE 4.4-5 kPa, additional caution needed to exclude the presence of cirrhosis</td> </tr> </tbody> </table>	NIT	Suggested Cutoff Values	Comments	ELF	9.2-10.4	ELF 9.2-9.7: An additional NIT should be considered. Step 2 or 3 flows to reduce the risk of misclassifying patients. ELF 9.8-10.4: In the setting of MASLD, it may be used to identify patients for treatment with resmetirom, when TE not available. IQR 10.5-11.3: additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (eg, liver stiffness above threshold values for VCTE or MRE). Due to the variability of the technique, it is recommended to follow the recommended best practices, including but not limited to: - Obtaining >10 measurements - Achieving an IQR <30% - Recommending the patient fasts for 12 hours prior to the measurement - Checking images to ensure the absence of rib echo	VCTE	10-16 kPa		VCTE	15.1-20 kPa	In the absence of laboratory, clinical, or imaging features of cirrhosis (who was patients who should not be treated with resmetirom)	MRE	3.0-4.3 kPa	MRE 4.4-5 kPa, additional caution needed to exclude the presence of cirrhosis	<p>Der empfohlene Grenzwert, der in der Praxis für ELF verwendet werden kann, liegt bei einem Score von 9,2 bis 9,7. In diesem Fall sollte zur Verringerung des Risikos einer Fehlklassifizierung von Patienten ein zusätzlicher NIT zur Bestätigung durchgeführt werden, vorzugsweise ein NIT der Stufe 2 oder 3. Im Kontext von MASLD kann, sofern kein TE verfügbar ist, ein ELF-Score zwischen 9,8 und 10,4 zur Identifizierung von Patienten verwendet werden, die für eine Behandlung mit Resmetirom in Frage kommen. Bei einem ELF von 10,5 und 11,3 gilt es, besondere Vorsicht walten zu lassen, um das Vorliegen einer Zirrhose auszuschließen. Für die VCTE stehen hier zwei Cutoffs, bei 10 bis 15 kPa, was sehr häufig vorkommt. Dabei müssen 10 Messungen durchgeführt werden. Das IQR-Verhältnis sollte im Median unter 30 % liegen. Dies ist das wichtigste Qualitätskriterium. Dass die Patienten vor der Untersuchung fasten</p>									
NIT	Suggested Cutoff Values	Comments																								
ELF	9.2-10.4	ELF 9.2-9.7: An additional NIT should be considered. Step 2 or 3 flows to reduce the risk of misclassifying patients. ELF 9.8-10.4: In the setting of MASLD, it may be used to identify patients for treatment with resmetirom, when TE not available. IQR 10.5-11.3: additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (eg, liver stiffness above threshold values for VCTE or MRE). Due to the variability of the technique, it is recommended to follow the recommended best practices, including but not limited to: - Obtaining >10 measurements - Achieving an IQR <30% - Recommending the patient fasts for 12 hours prior to the measurement - Checking images to ensure the absence of rib echo																								
VCTE	10-16 kPa																									
VCTE	15.1-20 kPa	In the absence of laboratory, clinical, or imaging features of cirrhosis (who was patients who should not be treated with resmetirom)																								
MRE	3.0-4.3 kPa	MRE 4.4-5 kPa, additional caution needed to exclude the presence of cirrhosis																								

		<p>sollten, dürfte allgemein bekannt sein. Daher ist es wichtig, die Qualität der Untersuchung zu überprüfen. Bei einem Wert über 15 und unter 20 kPa können Patienten auch dann behandelt werden, wenn keine labortechnischen, klinischen oder bildgebenden Befunde auf eine Zirrhose hinweisen. Zum Schluss noch zur MRE, hier sollte der Wert zwischen 3 und 4,3 kPa liegen. Liegt die MRE bei über 4,4 bis 4,9 kPa, ist zusätzliche Vorsicht geboten.</p>																																																
<p>54.</p>	 <p>Composite Scores for At-Risk MASH</p> <p>FAST = CAP + AST + LSM (VCTE) - Rule-in: ≥ 67 - Rule-out: ≤ 35 - Grey-zone: 0.35-6.67</p> <p>MAST = PDFF + AST + LSM (MRE) - Rule-in: ≥ 8.242 - Rule-out: ≤ 1.165 - Grey zone: 0.165-8.242</p> <p>MEFIB = LSM (MRE) + FIB-4 - Rule-in: MRE ≥ 3.3 kPa + FIB-4 ≥ 1.5 - Rule-out: MRE < 3.3 kPa + FIB-4 < 1.5 - Grey-zone: Neither rule-in nor rule-out.</p>	<p>Was ist mit dem zusammengesetzten Score für Patienten mit erhöhtem Risiko für MASH? Auch hier habe ich nicht genügend Zeit, um zu sehr ins Detail zu gehen, aber zu den Tests gehören FAST, MAST und MEFIB. Also im Grunde eine Kombination aus AST-Lebersteifigkeit, ermittelt durch VCTE oder MRE, sowie FIB-4 und MRE.</p>																																																
<p>55.</p>	 <p>Summary of Performance</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Score</th> <th>AUC</th> <th>N</th> <th>At-risk MASH</th> <th>Rule-out Cutoff</th> <th>Sensitivity</th> <th>NPV</th> <th>Grey-zone</th> <th>Rule-in Cutoff</th> <th>Specificity</th> <th>PPV</th> <th>CC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FAST</td> <td>0.88</td> <td>108</td> <td>27%</td> <td>< 35</td> <td>0.88</td> <td>0.91</td> <td>30%</td> <td>≥ 67</td> <td>0.88</td> <td>0.88</td> <td>80.2%</td> </tr> <tr> <td>MAST</td> <td>0.83</td> <td>244</td> <td>11.5%</td> <td>< 1.165</td> <td>0.88</td> <td>0.88</td> <td>16%</td> <td>≥ 8.242</td> <td>0.80</td> <td>0.83</td> <td>72.8%</td> </tr> <tr> <td>MEFIB</td> <td>0.77</td> <td>183</td> <td>31.4%</td> <td>MRE < 3.3 kPa and FIB-4 < 1.5</td> <td>0.87</td> <td>0.83</td> <td>28%</td> <td>MRE ≥ 3.3 kPa and FIB-4 ≥ 1.5</td> <td>0.76</td> <td>0.88</td> <td>87.4%</td> </tr> </tbody> </table>	Score	AUC	N	At-risk MASH	Rule-out Cutoff	Sensitivity	NPV	Grey-zone	Rule-in Cutoff	Specificity	PPV	CC	FAST	0.88	108	27%	< 35	0.88	0.91	30%	≥ 67	0.88	0.88	80.2%	MAST	0.83	244	11.5%	< 1.165	0.88	0.88	16%	≥ 8.242	0.80	0.83	72.8%	MEFIB	0.77	183	31.4%	MRE < 3.3 kPa and FIB-4 < 1.5	0.87	0.83	28%	MRE ≥ 3.3 kPa and FIB-4 ≥ 1.5	0.76	0.88	87.4%	<p>Kurz gesagt handelt es sich um eine Strategie mit zwei Cutoffs. Uns interessiert der Cutoff von 67 für FAST und 0,242 für MAST. Die MRE ist nicht linear. Die Assoziation ist also ein Cutoff für MRE und FIB-4. Der PPV ist, wie man sieht, nicht perfekt, und schwankt zwischen 0,5 und 0,70. Entscheidend ist jedoch letztendlich die Anzahl der korrekt klassifizierten Patienten. Dieser Wert beträgt im Grunde zwischen 60 % und 70 %. Dies hier sind die originalen Studiendaten.</p>
Score	AUC	N	At-risk MASH	Rule-out Cutoff	Sensitivity	NPV	Grey-zone	Rule-in Cutoff	Specificity	PPV	CC																																							
FAST	0.88	108	27%	< 35	0.88	0.91	30%	≥ 67	0.88	0.88	80.2%																																							
MAST	0.83	244	11.5%	< 1.165	0.88	0.88	16%	≥ 8.242	0.80	0.83	72.8%																																							
MEFIB	0.77	183	31.4%	MRE < 3.3 kPa and FIB-4 < 1.5	0.87	0.83	28%	MRE ≥ 3.3 kPa and FIB-4 ≥ 1.5	0.76	0.88	87.4%																																							
<p>56.</p>	 <p>Don't Forget Comorbidities: Type 2 Diabetes</p> <p>Cutoffs adapted to T2D should be used</p> <p>Conclusion: FAST, MAST, MEFIB, and FIB-4 are accurate non-invasive tests to identify patients with liver fibrosis and should be used in patients with type 2 diabetes mellitus. Cutoffs adapted to type 2 diabetes mellitus should be used.</p>	<p>Auf etwas möchte ich noch hinweisen. Meena hat dies eingangs bereits angesprochen. Vergessen Sie nicht die Komorbiditäten. Typ-2-Diabetes ist eine sehr häufig vorkommende Komorbidität. Dies hier ist eine Studie, an der 20 bis 45 Patienten teilgenommen haben, bei denen eine Leberbiopsie, aber auch eine MRT und FibroScan durchgeführt wurden. Dann vergleichen wir die Ergebnisse der vier Tests in derselben Population. Die Ergebnisse von MAST und FAST sind ähnlich, übertreffen jedoch die von MEFIB und FNI. Hinsichtlich der korrekten Klassifizierung erwies sich dies für MAST im Vergleich zu FAST als vorteilhaft, sofern man den ursprünglichen Cutoff verwendet. Wenn man den Cutoff jedoch an unsere Population anpasst, verhält es sich genau umgekehrt. Das Fazit lautet also: Insbesondere bei Typ-2-Diabetes muss der Cutoff möglicherweise an den individuellen Anwendungskontext angepasst werden.</p>																																																

Beginn einer neuen Ära bei der metabolisch assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

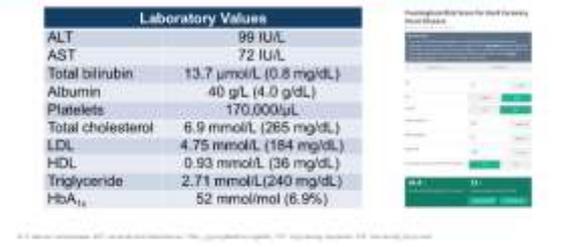
<p>57.</p>	 <p>Cutoffs for Diagnosing Cirrhosis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>NIT</th> <th>Cutoff</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELF</td> <td>≥ 11.3</td> <td>ELF ≥ 11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis.</td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>≥ 20 kPa</td> <td>LSM by VCTE ≥ 20 kPa is associated with cirrhosis, but for ruling out cirrhosis a cutoff point is < 9 kPa.</td> </tr> <tr> <td>MRE</td> <td>≥ 5 kPa</td> <td>LSM by MRE ≥ 5 kPa has a very good specificity (approaches 95%) for diagnosis of cirrhosis and is also associated with increased risk of incident hepatic decompensation.</td> </tr> </tbody> </table>	NIT	Cutoff	Comments	ELF	≥ 11.3	ELF ≥ 11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis.	VCTE	≥ 20 kPa	LSM by VCTE ≥ 20 kPa is associated with cirrhosis, but for ruling out cirrhosis a cutoff point is < 9 kPa.	MRE	≥ 5 kPa	LSM by MRE ≥ 5 kPa has a very good specificity (approaches 95%) for diagnosis of cirrhosis and is also associated with increased risk of incident hepatic decompensation.	<p>Noch kurz, bevor ich zum Schluss komme: Sie müssen die Patienten für die Diagnose einer Zirrhose ausschließen. Und wie bereits angesprochen, liegen die Grenzwerte bei 11,3 für ELF, 20 kPa für VCTE und 5 kPa für MRE.</p>
NIT	Cutoff	Comments												
ELF	≥ 11.3	ELF ≥ 11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis.												
VCTE	≥ 20 kPa	LSM by VCTE ≥ 20 kPa is associated with cirrhosis, but for ruling out cirrhosis a cutoff point is < 9 kPa.												
MRE	≥ 5 kPa	LSM by MRE ≥ 5 kPa has a very good specificity (approaches 95%) for diagnosis of cirrhosis and is also associated with increased risk of incident hepatic decompensation.												
<p>58.</p>	 <p>Summary Proposed Algorithm for Patient Selection Using NITs</p> <p>MASLD</p> <p>Assess fibrosis Rule out other causes of liver disease</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Criteria</th> <th>Action</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VCTE < 10–15 kPa OR MRE < 3–4 kPa OR ELF score < 9–10–11 OR FAST, MAST, MEFIB AND platelets > 140 k/μL AND no evidence of PHTN</td> <td>Treat</td> </tr> <tr> <td>VCTE 15–19–9 kPa OR MRE 4–3–4–9 kPa OR ELF score 10–5–11–3 OR FAST, MAST, MEFIB AND platelets > 140 k/μL AND no evidence of PHTN</td> <td>Consider treatment</td> </tr> <tr> <td>VCTE ≥ 20 kPa OR MRE ≥ 5 kPa OR ELF ≥ 11–3</td> <td>Do not treat</td> </tr> </tbody> </table>	Criteria	Action	VCTE < 10 – 15 kPa OR MRE < 3 – 4 kPa OR ELF score < 9 – 10 – 11 OR FAST, MAST, MEFIB AND platelets > 140 k/ μ L AND no evidence of PHTN	Treat	VCTE 15 – 19 – 9 kPa OR MRE 4 – 3 – 4 – 9 kPa OR ELF score 10 – 5 – 11 – 3 OR FAST, MAST, MEFIB AND platelets > 140 k/ μ L AND no evidence of PHTN	Consider treatment	VCTE ≥ 20 kPa OR MRE ≥ 5 kPa OR ELF ≥ 11 – 3	Do not treat	<p>Kurz gesagt, denke ich, muss man sich auf den richtigen Teil konzentrieren. Patienten, die nicht behandelt werden sollten, da sie wahrscheinlich eine Leberzirrhose haben. Das heißt: Bei einem VCTE von 20 kPa oder höher, einem MRE von 5 kPa oder höher oder einem ELF über 11,3 – nicht behandeln. Behandelt werden sollten Patienten mit Werten in dem grünen Feld. Auch hier möchte ich nicht zu sehr ins Detail gehen. Beachten Sie die Thrombozytenzahl. Sie sollte über 140 k/μL liegen. Es sollten keine Anzeichen für eine portale Hypertension vorliegen. Und Sie könnten auch eine Behandlung von Patienten mit Werten in dem gelben Feld, also im intermediären Bereich, in Betracht ziehen. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.</p>				
Criteria	Action													
VCTE < 10 – 15 kPa OR MRE < 3 – 4 kPa OR ELF score < 9 – 10 – 11 OR FAST, MAST, MEFIB AND platelets > 140 k/ μ L AND no evidence of PHTN	Treat													
VCTE 15 – 19 – 9 kPa OR MRE 4 – 3 – 4 – 9 kPa OR ELF score 10 – 5 – 11 – 3 OR FAST, MAST, MEFIB AND platelets > 140 k/ μ L AND no evidence of PHTN	Consider treatment													
VCTE ≥ 20 kPa OR MRE ≥ 5 kPa OR ELF ≥ 11 – 3	Do not treat													
<p>59.</p>	 <p>Integrating MASLD/MASH Therapy Into Practice</p> <p>Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP Chair of Research and Innovation Professor of Experimental Hepatology Newcastle University Newcastle upon Tyne, United Kingdom</p>	<p>Ich möchte Ihnen meinen Kollegen Quentin Anstee vorstellen, der sich der klinischen Praxis widmen wird und unsere Meinung zu verschiedenen Fällen hören möchte.</p> <p>Quentin Anstee, MBBS, PhD, FRCP</p> <p>Vielen Dank, Laurent, und ich möchte auch den Organisatoren danken. Ich freue mich sehr, hier zu sein. Soweit alles in Ordnung? Es ist gerade eine aufregende Zeit auf dem Gebiet der Hepatologie, finden Sie nicht auch? Die Anzahl der Wirkstoffe in der Pipeline ist wirklich enorm. Außerdem gibt es jetzt – zumindest in Nordamerika – erstmals ein Medikament, das speziell für die Behandlung von MASLD/MASH verordnet werden darf. Umso wichtiger ist es, darüber nachzudenken, wie wir diese Behandlungen in unsere aktuelle klinische Praxis integrieren können.</p>												

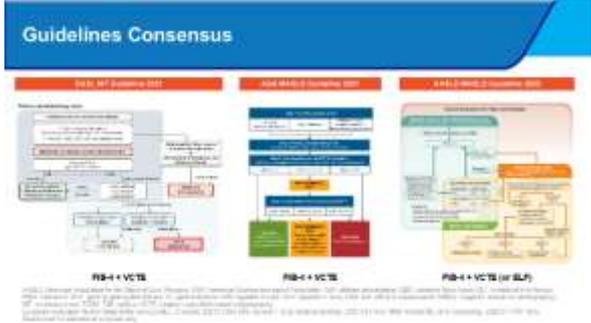
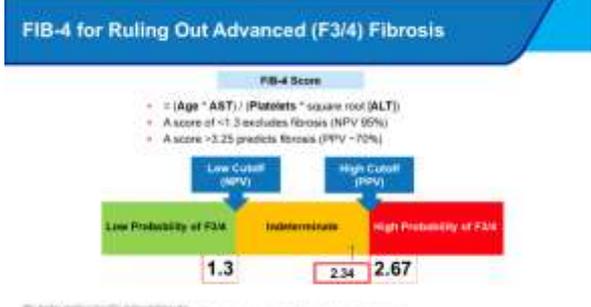
Beginn einer neuen Ära bei der metabolisch assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

<p>60.</p>	 <p>Barriers to Effective MASLD Patient Care¹⁻⁴</p> <p>The flowchart illustrates the progression of MASLD diagnosis and treatment barriers. It starts with 'Lack of awareness' leading to 'Lack of specific symptoms', which leads to 'Lack of unique patient care and referral pathways'. This leads to 'Fear of liver biopsy to diagnose MASLD and risk stratify patients', which leads to 'Lack of licensed treatment'. A large blue arrow at the bottom indicates 'Diagnosis delays with MASLD progression'.</p>	<p>Bislang stand einer effektiven Versorgung unserer Patienten zahlreiche Hindernisse im Weg. Ein Problem war das mangelnde Bewusstsein. MASLD weist keine pathognomonische Symptomatik auf, weshalb spezifische Symptome fehlen. Der Aufbau effektiver Versorgungswege war mit viel Arbeit verbunden, um eine Einstufung der Betroffenen vornehmen und die richtigen Personen für die Behandlung ermitteln zu können. Es gab einige Hürden in Bezug auf die Tests, wie die Bedenken in Bezug auf invasive Tests wie die Leberbiopsie, wie Laurent eben erläutert hat. Hinzu kam bis vor kurzem, zumindest in den USA, dass es keine zugelassene Behandlung gab. Bei letzterem stehen uns jetzt einige gute Optionen zur Verfügung. Wir gehen diese Probleme nun Schritt für Schritt an und versuchen, eine Lösung zu finden.</p>
<p>61.</p>	 <p>Targeting MASLD: Principles of Treatment</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Target Obesity <ul style="list-style-type: none"> • Lifestyle: Diet and physical exercise • Bariatric surgery 2. Target the Metabolic Syndrome – reduce CVD risk whilst selecting medication with additional ‘liver-directed’ benefits <ul style="list-style-type: none"> • Insulin resistance/T2D • Hypertension • Dyslipidemia 3. Target the liver disease – ameliorate steatohepatitis and prevent progression to fibrosis and cirrhosis <p>Minimize progression to cirrhosis and downstream complications: mortality, HCC, etc.</p>	<p>Betrachtet man die Therapie von MASLD, so gibt es eine Reihe von Prinzipien, die es meines Erachtens nach zu berücksichtigen gilt. Uns müssen die pathophysiologischen Merkmale bewusst sein, die diese Krankheit begünstigen. Aus diesem Grund müssen wir Adipositas und das metabolische Syndrom gezielt angehen. Sobald diese Risikofaktoren, die im Großen und Ganzen kardiometabolischer Natur sind, angegangen wurden, sollten wir unsere Aufmerksamkeit auf die Leber selbst richten, um sicherzustellen, dass die Steatohepatitis gemildert und das Fortschreiten einer Fibrose zu einer Zirrhose verhindert wird. Wenn wir all das erreichen, können wir hoffentlich die Zahl der Patienten senken, bei denen es zu einer Zirrhose kommt. Wir verbessern das kardiovaskuläre Risikoprofil dieser Patienten, was sich wiederum positiv sowohl auf ihre Morbidität als auch auf ihre Mortalität auswirkt. Die Strategie ist ganz klar. Entscheidend ist, wie wir das umsetzen.</p>
<p>62.</p>	 <p>Targeting Pathophysiological Processes</p> <p>The diagram shows a liver with various pathways and targets. It is divided into 'UPSTREAM TARGETS' and 'DOWNSTREAM TARGETS'. Upstream targets include 'Targeted to reduce hepatic lipogenesis', 'Targeted to reduce hepatic lipolysis', and 'Targeted to reduce hepatic lipoprotein production'. Downstream targets include 'Targeted to reduce hepatic lipoprotein production', 'Targeted to reduce hepatic lipoprotein oxidation', and 'Targeted to reduce hepatic lipoprotein uptake'. A central box indicates 'Targeted to reduce hepatic lipoprotein production'.</p>	<p>Wie Meena uns berichtet hat, befinden sich derzeit verschiedene Therapien in der Erprobung. Der Großteil der Wirkstoffe, die in klinischen Studien die besten Ergebnisse erzielt haben, zielt auf den Stoffwechsel ab. Dabei kann es sich um eine Insulinresistenz, einen gestörten Fettstoffwechsel oder Medikamente wie Resmetirom handeln, die gezielt auf die Schilddrüsenachse Einfluss nehmen. All diese Faktoren betreffen zwar hauptsächlich den Stoffwechsel, können</p>

Beginn einer neuen Ära bei der metabolisch assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

<p>63.</p>	<p>Tailored Therapeutic Strategies</p> <p>LIVER DISEASE PROGRESSION</p> <p>Safety First</p> <p>Therapy for Early Stage of Fibrosis: MASH</p> <p>Therapy for More Advanced Fibrosis and Cirrhosis</p>	<p>aber auch positive Auswirkungen auf die Leber haben.</p> <p>Nun ja. Wir erleben wir gerade eine spannende Zeit. Es ist auch wichtig, dass wir uns Gedanken darüber machen, wie wir Behandlungen auswählen und wie wir sie einsetzen, wenn zunehmend mehr Möglichkeiten zur Verfügung stehen. Das ist einem der Cartoons sehr ähnlich, mit dem Meena zeigen wollte, dass wir die Medikamente, die wir auswählen, besser den verschiedenen Krankheitsstadien entsprechend anpassen sollten. Selbstverständlich ist die Sicherheit immer unsere oberste Priorität, aber das gilt umso mehr, wenn es sich um eine milde Erkrankung handelt. Wir befassen uns wahrscheinlich mit Wirkstoffen, von denen eine positive Wirkung in Bezug auf Gewichtsverlust oder Fett- und Stoffwechseleffekte erwartet werden kann. Je weiter die Krankheit jedoch fortschreitet und je ausgeprägter die Fibrose wird, desto mehr konzentrieren wir uns jedoch auch auf den Nutzen für die Leber. Wenn Wirkstoffe gegen Zirrhose verfügbar werden, können wir das Risiko-Nutzen-Verhältnis durchaus ändern und Wirkstoffe in Betracht ziehen, die zwar möglicherweise weniger gut verträglich sind, aber eine hohe Wirksamkeit aufweisen. Darüber kann man spekulieren, aber ich denke, es lohnt sich, darüber nachzudenken, wie das Ganze aussehen soll.</p>
<p>64.</p>	<p>Case 1: Monsieur Hulot</p> <ul style="list-style-type: none"> 55-year-old man referred by his PCP due to abnormal liver biochemistry Medical history: T2D for 15 years, dyslipidemia for 2 years Family history: Mother had diabetes, and father had hypertension and IHD Social history: <ul style="list-style-type: none"> He exercises occasionally Mainly sedentary job Drinks 1 glass of wine every other night, smokes a pipe Prior examination: BMI 27 kg/m², BP 130/80 mm Hg Symptoms: Has some right upper quadrant discomfort Medications: Glimepiride 80 mg by mouth twice daily and fish oil; PCP stopped statin due to abnormal liver biochemistry 	<p>Vor diesem Hintergrund möchte ich nun kurz einige Fälle mit Ihnen durchgehen. Ich starte mit Monsieur Hulot. Dieser 55-jährige Mann wurde von seinem Hausarzt mit auffälligen Leberwerten an uns überwiesen. Bevor wir loslegen, möchte ich Sie darauf hinweisen, dass wir bald über einige Punkte abstimmen werden. Ich weiß nicht, ob Sie alle zu Beginn, als Meena den Barcode gezeigt hat, die Slido-App gescannt haben. Falls nicht, können Sie auch einfach per Handzeichen abstimmen. Wir möchten Sie aber bitten, aktiv bei diesem Thema mitzuwirken. Wir haben hier also einen 55-jährigen Mann, der Diabetiker ist und unter einer Fettstoffwechselstörung leidet. In seiner Familienanamnese findet man eine Reihe von Diabetes- und Bluthochdruckerkrankungen sowie ischämische Herzkrankheiten. Er macht gelegentlich Sport, trinkt, wie man es von</p>

		<p>einem Monsieur Hulot erwarten würde, ab und zu ein Gläschen Wein und raucht Pfeife. Er ist übergewichtig, mit einem BMI von 27 kg/m², und hat einen leicht erhöhten Blutdruck. Er hat keine wirklich spezifischen Symptom Wegen seines Diabetes erhält er Gliclazid. Sein Hausarzt hatte das Statin abgesetzt, nachdem er eine leichte Anomalie bei den Leberwerten festgestellt hatte. Solche Fälle begegnen uns in unserer Praxis natürlich sehr häufig.</p>																						
65.	<p>Case 1: Monsieur Hulot (cont)</p>  <table border="1" data-bbox="316 631 641 833"> <thead> <tr> <th colspan="2">Laboratory Values</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALT</td> <td>89 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>40 g/L (4.0 g/dL)</td> </tr> <tr> <td>Platelets</td> <td>170,000/uL</td> </tr> <tr> <td>Total cholesterol</td> <td>6.9 mmol/L (265 mg/dL)</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>52 mmol/mol (6.9%)</td> </tr> </tbody> </table>	Laboratory Values		ALT	89 IU/L	AST	72 IU/L	Total bilirubin	13.7 µmol/L (0.8 mg/dL)	Albumin	40 g/L (4.0 g/dL)	Platelets	170,000/uL	Total cholesterol	6.9 mmol/L (265 mg/dL)	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}	52 mmol/mol (6.9%)	<p>Wenn wir seine Blutwerte genauer betrachten, erkennen wir eine gestörte Leberbiochemie mit ALT bei 99 IU/l und AST bei 72 IU/l. Seine Leberfunktion erscheint recht gut. Der Wert der Thrombozyten liegt am unteren Ende des Normalbereichs, aber immer noch deutlich im normalen Bereich. Sein Cholesterinspiegel ist mit 6,9 mmol/l leicht erhöht und sein Diabetes ist mit einem Wert von 52 mmol/mol oder 6,9 % suboptimal eingestellt. Wenn wir das in den Framingham-Risikorechner eingeben, erhalten wir ein kardiovaskuläres Risiko von etwa 25 %. Bei diesem Patienten handelt sich also eindeutig um jemanden, bei dem wir das kardiovaskuläre Risikoprofil berücksichtigen und uns mit diesem Aspekt befassen müssen.</p>
Laboratory Values																								
ALT	89 IU/L																							
AST	72 IU/L																							
Total bilirubin	13.7 µmol/L (0.8 mg/dL)																							
Albumin	40 g/L (4.0 g/dL)																							
Platelets	170,000/uL																							
Total cholesterol	6.9 mmol/L (265 mg/dL)																							
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}	52 mmol/mol (6.9%)																							
66.	<p>Question</p> <p>* Beyond lifestyle advice, what pharmacologic agents might be added to optimize this patient's cardiovascular risk factors?</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Atorvastatin B. Semaglutide C. Atorvastatin + semaglutide D. No pharmacologic changes are needed at this time 	<p>Kommen wir zu unserer ersten Frage. Abgesehen von einer Beratung zum Lebensstil, welche pharmakologischen Wirkstoffe könnten zusätzlich verabreicht werden, um das kardiovaskuläre Risikoprofil dieses Patienten zu verbessern? Nur Atorvastatin? Würden Sie einen GLP-1 wie Semaglutid nehmen? Vielleicht wählen Sie beide oder keins davon. Nun, entweder ist das nur eine Stimme oder wir haben hier das wahrscheinlich am besten informierte Publikum, das ich je erlebt habe. Moment. Sie haben noch 10 Sekunden Zeit. Danach werden wir die Abstimmung per Handzeichen abhalten. Ich glaube, es haben nur zwei Personen die App installiert. Okay. Wir können es also auch so machen. Stimmt das Publikum mehrheitlich dem Abstimmungsergebnis zu? Heben Sie die Hand, wenn Sie dem zustimmen. Okay. Heben Sie jetzt die Hand, wenn Sie anderer Meinung sind. Wunderbar. Nun ja. Vielleicht besteht ein Interessenkonflikt in der ersten Reihe, trotzdem vielen Dank. Okay, also, ich schätze, die Mehrheit des Publikums ist der Meinung, dass wir ein Statin einsetzen</p>																						

		<p>müssen, um das kardiovaskuläre Risikoprofil zu verbessern. Das ist natürlich etwas, das wir sehr häufig sehen, oder? Hausärzte befürchten, dass ihre Patienten aufgrund der Statintherapie auffällige Leberwerte entwickeln, und brechen die Therapie bei Patienten ab, die sie eigentlich benötigen. Bei vielen Patienten, die zu mir kommen, ist eine der ersten Maßnahmen, die ich ergreife, wahrscheinlich die erneute Verabreichung des Statins. Dann müssen wir uns fragen, wie der Diabetes besser kontrolliert werden kann. Vielleicht, indem das Gewicht reduziert wird. Ein Wirkstoff wie ein GLP-1 könnte in dieser Hinsicht nützlich sein. Sehr gut, würde ich sagen. In diesem Punkt sind wir uns wohl alle einig. Vielen Dank. Schauen wir, wie wir weiter vorgehen können.</p>
67.		<p>Wir haben uns also mit dem kardiovaskulären Risikoprofil befasst und sollten nun ein wenig weiter darüber nachdenken, in welche Risikogruppe wir diese Person tatsächlich einordnen würden, denn wir sind schließlich Hepatologen. Großartig, dass wir das Herz am Laufen halten. Aber die Leber, da sind wir uns wohl alle einig, ist das wichtigste Organ unseres Körpers. Und aus diesem Grund müssen wir dafür sorgen, dass sie ebenfalls gut funktioniert. Wir haben bereits gehört, dass es in Europa und Nordamerika einen weitgehenden Konsens darüber gibt, wie wir diese Patienten einer Risikostratifizierung unterziehen sollten: Zunächst mittels FIB-4 und dann häufig mittels FibroScan. Eventuell wird zusätzlich ELF empfohlen.</p>
68.		<p>Wenn wir uns den FIB-4-Wert dieses Patienten ansehen, liegt dieser bei etwa 2,3. Er liegt damit am oberen Ende dieses nicht genau abgrenzbaren Bereichs. Das heißt, mit dem FIB-4 allein liegt die Wahrscheinlichkeit einer fortgeschrittenen Fibrose bei mindestens 1:20. Wahrscheinlich sogar mehr als das. Wir machen dann weiter mit einem FibroScan.</p>

<p>69.</p>	<p>Additional NiTs to Narrow Down the Indeterminate Zone</p> <p>VCTE: CAP 389 dB/m, ELF 10.5 kPa</p> <p>FAST: Low Probability of F2/3 (89.3%), High Probability of F3/4 (30.67%)</p> <p>NPV of VCTE: 97.7%</p> <p>NPV of VCTE + FAST: 99.8%</p>	<p>In meiner täglichen Praxis verwende ich mittlerweile nicht mehr FAST, sondern den guten alten FibroScan, der mir die Informationen liefert, die ich brauche. Der CAP-Wert dieses Patienten liegt bei 390 dB/m. Der Medianwert der Lebersteifigkeit liegt bei 10,5 kPa. Bei einem ELF-Test würden wir einen Wert von 10,6 erhalten. Wir haben hier also eine Person, die wahrscheinlich eine fortgeschrittene Fibrose, aber wahrscheinlich keine Zirrhose hat. Also eine Person, bei der ich ohne Zweifel über eine Therapie nachdenke.</p>
<p>70.</p>	<p>Question</p> <p>* Focusing specifically on the liver disease, would this patient be a good candidate for treatment with resmetrom if available?</p> <p>A. No B. Yes C. Unsure</p>	<p>Machen wir weiter mit der Abstimmung, diesmal speziell zur Lebererkrankung. Wäre dieser Patient ein guter Kandidat für eine Behandlung mit Resmetirom, sofern dieser Wirkstoff bei Ihnen zugelassen und verfügbar wäre? Nein, ja oder unsicher. Ich muss schon sagen, ich liebe dieses Publikum.</p> <p>Meena Bansal, MD, FAASLD Das ist Paris.</p> <p>Quentin Anstee, MBBS, PhD, FRCP Großartig. Heben Sie bitte noch einmal die Hand. Stimmen alle unserem einzigen Wähler zu?</p> <p>Meena Bansal, MD, FAASLD Das sind 14 Stimmen.</p> <p>Quentin Anstee, MBBS, PhD, FRCP Vielen Dank. In diesem Punkt gibt es also viel Zustimmung. Nachdem wir uns also um diese metabolischen Faktoren gekümmert haben, sollten wir darüber nachdenken, wie wir weiter vorgehen können. Und hier handelt es sich um eine Person mit hohem Risiko für eine aktive Steatohepatitis. Er hat eine fortgeschrittene Fibrose. Wir müssen also definitiv nach Therapien suchen, welche gezielt die Leber behandeln. Wenn wir in den USA praktizieren, steht uns Resmetirom zur Verfügung und ist eine Option.</p>

<p>71.</p>	<p>EASL-EASD-EASO MASLD Guidelines</p> <p>Traditional pharmacologic options for treating comorbidities: T2D (GLP-1RA, SGLT2 inhibitors, Metformin, Insulin), Dyslipidemia (Statins), Obesity (GLP-1RA, Bariatric surgery, Orlistat, etc.).</p>	<p>Okay. Diese Vorgehensweise entspricht im Wesentlichen den EASL-Richtlinien. Das ist sehr vorausschauend. Aktuell steht uns der Wirkstoff noch nicht zur Verfügung, aber wenn er lokal zugelassen wird, ist dies genau die Art von Patient, für den ein Wirkstoff wie dieser innerhalb der Leitlinien geeignet wäre und bei einer präzirrhotischen MASLD/MASH empfohlen würde.</p>																											
<p>72.</p>	<p>Package Insert: Baseline Disease Characteristics From the MAESTRO-NASH Trial With Resmetrom</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Assessment of Baseline Disease Severity</th> <th>FF</th> <th>Overall (N=88)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liver enzymes</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ALT, median (IQR), IU/L*</td> <td>33 (27, 41)</td> <td>33 (27, 41)</td> </tr> <tr> <td>AST, median (IQR), IU/L*</td> <td>33 (27, 41)</td> <td>33 (27, 41)</td> </tr> <tr> <td>Other assessments</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>VCTE, kPa, median (IQR), kPa*</td> <td>12 (10, 16)</td> <td>12 (10, 16)</td> </tr> <tr> <td>CAP, dB/m, median (IQR), dB/m*</td> <td>349 (303, 376)</td> <td>349 (303, 376)</td> </tr> <tr> <td>FIB-4, median (IQR), IQR*</td> <td>1.3 (1.0, 1.6)</td> <td>1.3 (1.0, 1.6)</td> </tr> <tr> <td>ELF, median (IQR), IQR*</td> <td>8.7 (8.2, 9.4)</td> <td>8.7 (8.2, 9.4)</td> </tr> </tbody> </table>	Assessment of Baseline Disease Severity	FF	Overall (N=88)	Liver enzymes			ALT, median (IQR), IU/L*	33 (27, 41)	33 (27, 41)	AST, median (IQR), IU/L*	33 (27, 41)	33 (27, 41)	Other assessments			VCTE, kPa, median (IQR), kPa*	12 (10, 16)	12 (10, 16)	CAP, dB/m, median (IQR), dB/m*	349 (303, 376)	349 (303, 376)	FIB-4, median (IQR), IQR*	1.3 (1.0, 1.6)	1.3 (1.0, 1.6)	ELF, median (IQR), IQR*	8.7 (8.2, 9.4)	8.7 (8.2, 9.4)	<p>Betrachtet man die Daten der MAESTRO-NASH-Studie, so fällt auf, dass diese Person in Bezug auf die nichtinvasiven Marker weitgehend in diesen Bereich fällt. Monsieur Hulot ist also jemand, der durchaus für MAESTRO-NASH hätte rekrutiert werden können.</p>
Assessment of Baseline Disease Severity	FF	Overall (N=88)																											
Liver enzymes																													
ALT, median (IQR), IU/L*	33 (27, 41)	33 (27, 41)																											
AST, median (IQR), IU/L*	33 (27, 41)	33 (27, 41)																											
Other assessments																													
VCTE, kPa, median (IQR), kPa*	12 (10, 16)	12 (10, 16)																											
CAP, dB/m, median (IQR), dB/m*	349 (303, 376)	349 (303, 376)																											
FIB-4, median (IQR), IQR*	1.3 (1.0, 1.6)	1.3 (1.0, 1.6)																											
ELF, median (IQR), IQR*	8.7 (8.2, 9.4)	8.7 (8.2, 9.4)																											
<p>73.</p>	<p>Case 2: Monsieur Defarge</p> <p>Laboratory Test Values</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Test</th> <th>Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liver function tests</td> <td>ALT 110 IU/L, AST 78 IU/L, ALP 89 IU/L, albumin 46 g/L, INR 1.4, gPT 1.0, bilirubin 0.35 mg/dL (6.0 μmol/L), BUN 3.57 mmol/L (51 mg/dL), creatinine 0.087 mmol/L (1.00 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 4.88 mmol/L (188 mg/dL), triglycerides 3.85 mmol/L (370 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>Blood sugar</td> <td>Glucose 5.8 mmol/L (105 mg/dL), HbA_{1c} 58.5 mmol/mol (7.5%)</td> </tr> <tr> <td>CEC</td> <td>WBC 5.5 × 10⁹/L, hemoglobin 17.8%, platelets 241 kpt/L</td> </tr> <tr> <td>Medications</td> <td>Atorvastatin, metformin, spironolactone (50 mg)</td> </tr> <tr> <td>Viral hepatitis</td> <td>HCV-, HBsAg-, HBeAg-, 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>Patient Characteristics: Aged 48 years, BMI = 35 kg/m², WC = 100 cm, BP = 135/90 mm Hg.</p>	Test	Value	Liver function tests	ALT 110 IU/L, AST 78 IU/L, ALP 89 IU/L, albumin 46 g/L, INR 1.4, gPT 1.0, bilirubin 0.35 mg/dL (6.0 μmol/L), BUN 3.57 mmol/L (51 mg/dL), creatinine 0.087 mmol/L (1.00 mg/dL)	Lipids	Total cholesterol 7.57 mmol/L (293 mg/dL), HDL 1.47 mmol/L (57 mg/dL), LDL 4.88 mmol/L (188 mg/dL), triglycerides 3.85 mmol/L (370 mg/dL)	Blood sugar	Glucose 5.8 mmol/L (105 mg/dL), HbA _{1c} 58.5 mmol/mol (7.5%)	CEC	WBC 5.5 × 10 ⁹ /L, hemoglobin 17.8%, platelets 241 kpt/L	Medications	Atorvastatin, metformin, spironolactone (50 mg)	Viral hepatitis	HCV-, HBsAg-, HBeAg-, HBsAb-	Medical history	T2D, sleep apnea	Social history	Denies alcohol use and smoking	<p>Okay, machen wir weiter. Ich sollte vielleicht erwähnen, dass es Bonuspunkte dafür gibt, wenn man die drei Filme oder Bücher, aus denen unsere Patienten heute stammen, in Slido eingibt. Ich werde meine Kollegen später fragen, ob sie mir dabei helfen können. Unser nächster Patient ist Monsieur Defarge, ein 48-jähriger Herr. Er hat einen BMI von 35 kg/m². Leichte Hypertonie. ALT 110 IU/l, AST 74 IU/l. Sein Cholesterinspiegel ist mit 7,6 mmol/l viel zu hoch. Sein Diabetes ist mit einem HBA_{1c} von 58,5 mmol/mol bzw. 7,5 % im alten System suboptimal eingestellt. Er bekommt Metformin und etwas Spironolacton, seine Leberwerte sind ansonsten negativ und bis auf den Diabetes und die Schlafapnoe hat er keine weiteren Probleme. Er gibt an, weder Alkohol zu trinken noch zu rauchen, was etwas überraschend erscheint, da er in Paris eine Weinhandlung betreibt.</p>									
Test	Value																												
Liver function tests	ALT 110 IU/L, AST 78 IU/L, ALP 89 IU/L, albumin 46 g/L, INR 1.4, gPT 1.0, bilirubin 0.35 mg/dL (6.0 μmol/L), BUN 3.57 mmol/L (51 mg/dL), creatinine 0.087 mmol/L (1.00 mg/dL)																												
Lipids	Total cholesterol 7.57 mmol/L (293 mg/dL), HDL 1.47 mmol/L (57 mg/dL), LDL 4.88 mmol/L (188 mg/dL), triglycerides 3.85 mmol/L (370 mg/dL)																												
Blood sugar	Glucose 5.8 mmol/L (105 mg/dL), HbA _{1c} 58.5 mmol/mol (7.5%)																												
CEC	WBC 5.5 × 10 ⁹ /L, hemoglobin 17.8%, platelets 241 kpt/L																												
Medications	Atorvastatin, metformin, spironolactone (50 mg)																												
Viral hepatitis	HCV-, HBsAg-, HBeAg-, HBsAb-																												
Medical history	T2D, sleep apnea																												
Social history	Denies alcohol use and smoking																												
<p>74.</p>	<p>Fibrosis Risk Stratification and Comorbidity Assessment</p> <p>FIB-4 Score: 1.40 (Low to High range)</p> <p>Low Probability of F3+ (1.2) Intermediate (1.40) High Probability of F3+ (2.67)</p> <p>Comorbidities: Diabetes and obesity (HbA_{1c} needs better control), Dyslipidemia (ASCVD Risk Score = 8.4%-9.9%, ESC SCORE-2 Diabetes = 11%), Hypertension, Sleep apnea, Evaluation for CPAP.</p> <p>VCTE: CAP = 320 dB/m, 8.0 kPa (IQR 12%) FAST-Score = 0.64, ELF = 8.3</p>	<p>Gehen wir die NITs durch. Betrachten wir zunächst den FIB-4-Wert, so sind wir hier wieder im mittleren Bereich, allerdings am unteren Ende des mittleren Bereichs. Nur 1,4 im FibroScan. Die Leber ist sehr verfettet, weist allerdings nur eine Lebersteifigkeit von 8 kPa auf. Der FAST-Score ist niedrig, der ELF-Score liegt bei 8,3. Was die Therapie angeht, müssen wir also ganz klar die Diabeteskontrolle verbessern. Wir müssen sein kardiovaskuläres Risikoprofil und die Dyslipidämie in den Griff bekommen. Und sicherlich sollten wir bei einer obstruktiven Schlafapnoe CPAP in</p>																											

		<p>Betracht ziehen. Aber welche anderen Möglichkeiten kommen noch infrage?</p>
<p>75.</p>	<p>Question</p> <p>• Should we consider adding any additional therapy at this time?</p> <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>Sollten wir zu diesem Zeitpunkt eine dieser Therapien in Erwägung ziehen? Vielleicht einen GLP-1-Rezeptoragonisten, vielleicht Resmetirom, einen SGLT2-Inhibitor, ein Statin, vielleicht einen GLP-1 in Kombination mit einem Statin oder einen SGLT2-Inhibitor in Kombination mit einem Statin. Was halten Sie von diesen Vorschlägen? Okay. Oh, oh. Besser nicht. Sehen wir uns das mal an. Dieses Mal ist viel Bewegung drin. Ich kann was erkennen. Ich wusste nicht, dass man sein Votum ändern kann. Das ist wirklich gut. Okay, super. Ich frage auch hier: Sind alle im Publikum damit einverstanden? Heben Sie die Hand, wenn Sie dem zustimmen. Ja. Hier herrscht weitgehend Einigkeit. Wir haben hier also diesen Herren. Bei ihm wurde eine leichte Erkrankung festgestellt. Er befindet sich noch in einem sehr frühen Krankheitsstadium. Er hat viele kardiometabolische Risikofaktoren. Insofern stimme ich Ihnen zu. Meena, was meinen Sie?</p> <p>Meena Bansal, MD, FAASLD Meiner Meinung nach braucht er ganz klar ein Statin. Das versteht sich von selbst. Er braucht eine bessere Blutzuckerkontrolle, ist übergewichtig und leidet an Schlafapnoe. Alle diese Probleme könnten mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten behandelt werden. Und im Moment bewegt sich die Fibrose glücklicherweise noch im unteren Bereich, sodass er derzeit keine spezielle Lebertherapie benötigt. Das kann sich allerdings ändern.</p> <p>Quentin Anstee, MBBS, PhD, FRCP Großartig. Laurent, stimmen Sie dem zu?</p> <p>Laurent Castera, MD, PhD Ja, dem stimme ich zu. Allerdings, Meena, vertrauen Sie wirklich den FibroScan-Ergebnissen bei einem Patienten mit einem BMI von 35 kg/m²?</p> <p>Meena Bansal, MD, FAASLD Wir sollten also einen weiteren bestätigenden Test durchführen, oder? Also seinen ELF-Score. Wir verlassen uns nie auf einen einzigen Test. Sie haben Recht, bei jemandem mit diesen Körpermaßen liefert die MRE wesentlich bessere Ergebnisse.</p>

		<p>Wir haben jedoch auch andere Daten, die dies stützen, und natürlich muss der Patient über einen längeren Zeitraum beobachtet werden. Sofern Sie Zugang zu einer MRE haben, ist das sicherlich sinnvoll.</p> <p>Laurent Castera, MD, PhD Meiner Meinung nach sollte man in der Praxis nicht zögern, den FibroScan zu wiederholen. Zudem kommt es häufiger zu falsch-positiven als zu falsch-negativen Ergebnissen. Daher wäre ein Wert von 8 kPa schon beruhigend.</p> <p>Meena Bansal, MD, FAASLD Ja, absolut.</p> <p>Quentin Anstee, MBBS, PhD, FRCP Okay.</p>
76.	<p>Case 3: Mme. Thénardier</p> <ul style="list-style-type: none"> • 63-year-old woman with history of diabetes for 20 years, dyslipidemia, and CAD • She presents for elevated FIB-4 that was calculated by her PCP <ul style="list-style-type: none"> - AST 54 IU/L - ALT 47 IU/L - Platelets 134 k/uL <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <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>Okay, ein weiterer Fall. Madame Thénardier, eine 63-jährige Gastwirtin. In ihrer Anamnese finden wir einen Typ-2-Diabetes, eine Dyslipidämie und eine koronare Herzkrankheit. Ihr Hausarzt hat ihren FIB-4-Wert berechnet, der erhöht ist: AST 54 IU/l, ALT 47 IU/l, Thrombozyten 134 k/µl. Damit liegen sie unter dem unteren Ende des Normalbereichs. Bei einer Person wie dieser ist der FIB-4-Wert mit 3,7 ziemlich sportlich. Der FibroScan gibt einen Wert von 22 kPa aus. Bei der Ultraschalluntersuchung zeigt sich eine Splenomegalie, was mich an portale Hypertension denken lässt. Laurent, was ist Ihre Meinung zu dieser Person?</p> <p>Laurent Castera, MD, PhD Meiner Meinung nach ist das ziemlich schlüssig. Ich meine, aufgrund des Alters, des klinischen Bildes, der Thrombozytenzahl, der Splenomegalie deutet alles auf eine Zirrhose hin.</p>
77.	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> • Is this patient a good candidate for resmetirom if available? <ul style="list-style-type: none"> A. No B. Yes C. Unsure 	<p>Quentin Anstee, MBBS, PhD, FRCP Okay. Dankeschön. Vor diesem Hintergrund: Wäre diese Patientin eine gute Kandidatin für eine Behandlung mit Resmetirom, wenn dieses Präparat in Ihrer Region zugelassen wäre? Nein, ja oder nicht sicher? Keine Stimmen. Ich werte das als nicht sicher. Wer sich nicht sicher ist, hebt bitte die Hand. Jetzt kommen wir der Sache näher. Wir haben eine Stimme. Einige sind sich nicht sicher. Das ist durchaus eine berechnete Frage. Und hier haben wir auch einige Nein-Stimmen. In Ordnung. Meiner Meinung nach ist es durchaus sinnvoll, darüber</p>

		<p>nachzudenken. Im Moment haben wir Belege für Resmetirom bei präzirrhotischem MASH. Also können wir diesen Wirkstoff einsetzen, sofern er zugelassen ist. Und es laufen noch weitere Prüfungen für diese Indikationen. Bei den Ergebnissen von MAESTRO-NASH fangen wir an, uns das anzuschauen, und auch im Hinblick auf die Zirrhose. Aber solange wir noch keine Ergebnisse haben, können wir Resmetirom meiner Meinung nach nicht bei Patienten mit Zirrhose einsetzen. Meena, was ist Ihre Meinung dazu?</p> <p>Meena Bansal, MD, FAASLD Ja, definitiv noch nicht. Wir brauchen unbedingt die Daten zu den Ergebnissen der Studie. Momentan sind wir zuversichtlich, dass die Dinge so laufen werden. Im Moment können wir die Zirrhose allerdings nicht damit behandeln.</p> <p>Quentin Anstee, MBBS, PhD, FRCP Ja, absolut. Meiner Meinung nach sollten wir diese Ungewissheit optimistisch und zuversichtlich betrachten, in der Hoffnung, dass die Studie so ausgeht, wie wir es uns wünschen. Meiner Meinung nach ist das ein wirklich wichtiger Punkt, über den man nachdenken sollte.</p>
78.	<p>Proposed Algorithm for Patient Selection Using NITs for Liver-Directed Therapy</p> <p>MASLD Metabolic Associated Steatohepatitis</p> <p>Treat VCTE 15-19 kPa OR MRE 1.3-4.2 kPa OR ELF score 8.2-10.4 OR FIB4, MAFT, MFB AND platelets <140 k/L AND no evidence of PHTE</p> <p>Consider Treatment VCTE 15-19 kPa OR MRE 4.3-4.9 kPa OR ELF score 10.5-11.3 OR FIB4, MAFT, MFB AND platelets <140 k/L AND no evidence of PHTE</p> <p>Do Not Treat VCTE >20 kPa OR MRE >5 kPa OR ELF >11.3</p>	<p>Und das bringt uns zu diesem Algorithmus, der bereits vorgestellt wurde, und der Idee, dass wir Personen stratifizieren und den idealen Behandlungspunkt ermitteln müssen, an dem Personen zwar eine schwere Lebererkrankung haben, diese aber noch nicht bis zur Zirrhose fortgeschritten ist. Meiner Meinung nach ist dies ein sehr nützliches Instrument, um unsere Überlegungen in die richtige Richtung zu lenken. Allerdings, wie Laurent betonte, auf nicht-invasive Weise. Man sollte sich unbedingt auch die Konsistenz der Messwerte ansehen und berücksichtigen, welche Einschränkungen es in Bezug auf den BMI gibt und wie sich dies konkret auf eine Überbewertung elastographischer Verfahren und so weiter auswirken kann. Okay, gut.</p>

<p>79.</p>		<p>Selbstverständlich ist es bei den Überlegungen bezüglich einer Behandlung wichtig, daran zu denken, dass es sich hierbei um einen gemeinsamen Entscheidungsprozess handelt und dass es keine allgemeingültige Antwort gibt. Es ist wirklich wichtig, dass wir mit unseren Patienten zusammenarbeiten, um unseren Behandlungsansatz auf ihre Bedürfnisse abzustimmen. Wir wissen, dass die Änderung des Lebensstils ein wichtiger Aspekt bei der Behandlung von MASLD ist. Wir wissen auch, dass es sehr schwer ist, damit anzufangen, dass es schwer ist, dabei zu bleiben, und dass es besonders schwierig ist, das einmal erreichte Ziel der angestrebten Gewichtsabnahme langfristig beizubehalten. Die Unterstützung unserer Patienten bei der Wahl des richtigen Lebensstils ist ein fortlaufender Prozess, ebenso wie die Anpassung ihrer medizinischen Therapie an ihre Bedürfnisse. Dabei gilt es, einen ganzheitlichen Ansatz zu verfolgen, der sowohl das kardiovaskuläre Risiko als auch auf die Leber ausgerichtete Therapeutika berücksichtigt.</p>
<p>80.</p>		<p>Fassen wir also zusammen. Identifizieren Sie die Risikogruppen. Typ-2-Diabetiker sind ein klares Beispiel dafür. Allerdings sollte bei allen, bei denen ein kardiovaskuläres Risiko besteht, die Frage gestellt werden, ob diese Person möglicherweise an einer fortgeschrittenen Lebererkrankung leidet. Viele von uns, insbesondere wenn wir nicht auf dem Gebiet der Lebererkrankungen, sondern in anderen Bereichen tätig sind, werden tagtäglich mit Patienten konfrontiert, die eine nicht diagnostizierte Lebererkrankung haben. Und wird müssen bei der Untersuchung dieser Hochrisikogruppen und der Identifizierung von Einzelpersonen daran denken, dass die Ergebnisse dann genau eingestuft werden müssen. Und hier kommen die modernen NITs ins Spiel. Es ist eine aufregende Zeit auf dem Gebiet der MASLD. Es gibt viele Möglichkeiten für Therapien. Und in den USA ist bereits ein lizenziertes Wirkstoff verfügbar. Das ist ein fantastischer Auftakt für diesen Prozess.</p>