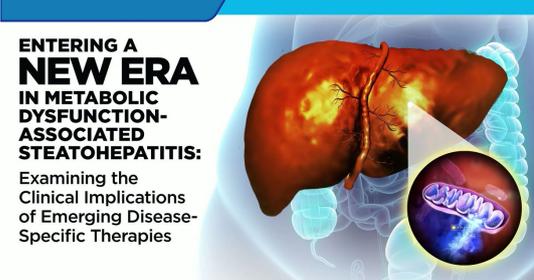
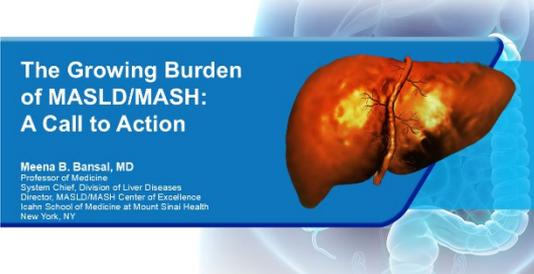
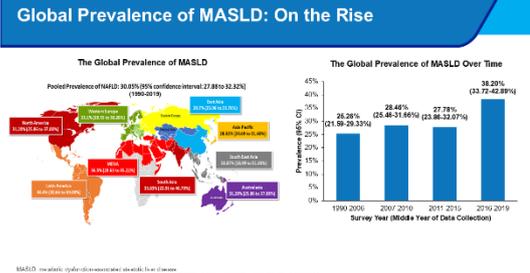
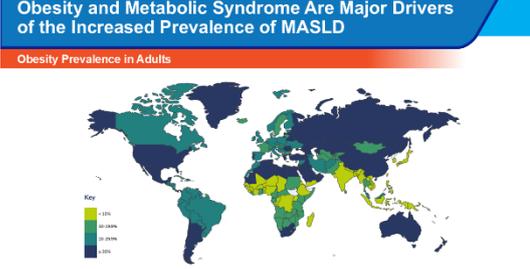


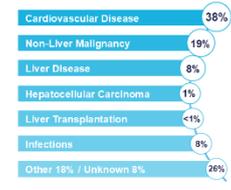
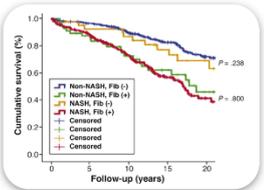
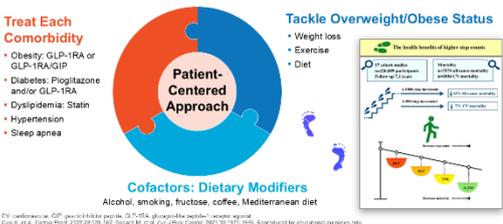
Beginn einer neuen Ära in der metabolischen Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

<p>1.</p>		<p>Meena Bansal, MD, FAASLD Ich freue mich, Sie zu <i>Beginn einer neuen Ära in der MASH: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien</i> begrüßen zu dürfen.</p>										
<p>2.</p>	<p>Faculty</p>  <p>Meena Bansal, MD, FAASLD Course Director 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>Juan M. Pericàs, MD, MPH, PhD IISPB, Liver Unit and Leader of the Liver, Metabolism and Infection (LIM) team Vall d'Hebron University Hospital-VHIR Universitat Autònoma de Barcelona IRIHed Barcelona, Spain</p> <p>Prof. Dr. Michael Roden, MD Scientific Executive Officer German Diabetes Center (DZD) Leibniz Center for Diabetes Research at Heinrich Heine University Düsseldorf Chair-Professor, Endocrinology and Metabolic Diseases Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf Director, Department of Endocrinology and Diabetology University Hospital Düsseldorf Düsseldorf, Germany</p>	<p>Mein Name ist Meena Bansal, ich bin Leiterin der Division of Liver Diseases im Krankenhaus Mount Sinai in New York. Ich freue mich, heute Dr. Pericàs, Hepatologe und Leiter des Teams für Leber, Stoffwechsel und Infektionskrankheiten in Barcelona, und Prof. Roden, Vorsitzender und Professor für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten und Direktor der Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie in Düsseldorf, bei uns zu haben.</p>										
<p>3.</p>	<p>Honoring Stephen A. Harrison, MD, FAASLD</p>  <p>We extend our deepest condolences to Dr. Harrison's family and colleagues during this difficult time.</p>	<p>Ich möchte kurz innehalten, um der Familie von Dr. Stephen Harrison unser Beileid auszusprechen. Er war vielen von uns ein enger Freund und Kollege, und er wird schmerzlich vermisst.</p>										
<p>4.</p>		<p>Okay, fangen wir an.</p>										
<p>5.</p>	<p>Global Prevalence of MASLD: On the Rise</p>  <p>The Global Prevalence of MASLD Pooled Prevalence of MASLD: 30.05% (95% confidence interval 27.88 to 32.32%) (1990-2019)</p> <p>The Global Prevalence of MASLD Over Time</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Survey Year (Middle Year of Data Collection)</th> <th>Prevalence (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1990-2006</td> <td>26.26% (21.59-29.37%)</td> </tr> <tr> <td>2007-2010</td> <td>28.46% (25.48-31.96%)</td> </tr> <tr> <td>2011-2015</td> <td>27.79% (23.88-32.07%)</td> </tr> <tr> <td>2016-2019</td> <td>38.20% (33.77-42.89%)</td> </tr> </tbody> </table>	Survey Year (Middle Year of Data Collection)	Prevalence (95% CI)	1990-2006	26.26% (21.59-29.37%)	2007-2010	28.46% (25.48-31.96%)	2011-2015	27.79% (23.88-32.07%)	2016-2019	38.20% (33.77-42.89%)	<p>Viele hier wissen bereits, dass die globale Prävalenz von MASLD weiter zunimmt und mittlerweile fast 38 % beträgt.</p>
Survey Year (Middle Year of Data Collection)	Prevalence (95% CI)											
1990-2006	26.26% (21.59-29.37%)											
2007-2010	28.46% (25.48-31.96%)											
2011-2015	27.79% (23.88-32.07%)											
2016-2019	38.20% (33.77-42.89%)											
<p>6.</p>	<p>Obesity and Metabolic Syndrome Are Major Drivers of the Increased Prevalence of MASLD</p> <p>Obesity Prevalence in Adults</p> 	<p>Wir wissen zudem, dass dies mit einer Zunahme von Fettleibigkeit und metabolischem Syndrom einhergeht.</p>										

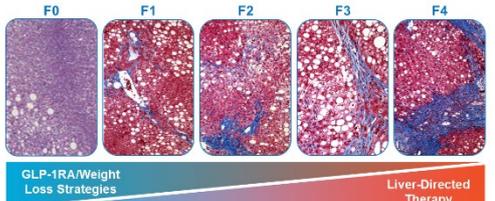
Beginn einer neuen Ära in der metabolischen Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

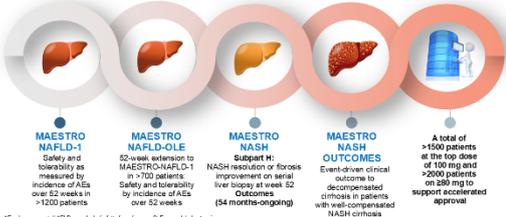
<p>7.</p>	<h3>Global Prevalence of MASLD Among Those With T2D</h3> <p>The Global Prevalence of MASLD: T2D</p> <p>Global Prevalence of MASLD Over Time: T2D</p> <p>1990-2004: 55.9% 2005-2009: 61.7% 2010-2015: 64.7% 2016-2021: 68.8%</p>	<p>Und wenn man sich speziell Menschen mit Diabetes ansieht, erkennt man, dass die Prävalenz von MASLD im Laufe der Zeit in dieser Hochrisikogruppe weiter steigt und sich fast 70 % nähert.</p>
<p>8.</p>	<h3>Fibrosis Drives Outcomes in MASLD</h3> <p>Liver-Related Mortality</p> <p>Liver-Related Mortality Rate Ratio</p> <p>F2-F3: ~10-17x higher risk of liver-related mortality</p>	<p>Entscheidend ist aber, dass die Fibrose der wichtigste Prädiktor für die Leber-assoziierte Mortalität ist. Bei einer Fibrose vom Grad 2 bzw. F2 hat man ein 10-fach erhöhtes Risiko von Leber-assoziiierter Mortalität; bei einer F3-Fibrose ein 17-fach erhöhtes Risiko und bei einer Zirrhose ein 42-fach erhöhtes Risiko.</p>
<p>9.</p>	<h3>Global Prevalence of Advanced Fibrosis Among Those With T2D</h3> <p>Advanced Fibrosis in MASLD Population</p> <p>Advanced Fibrosis in MASH Population</p>	<p>Es wurde kürzlich eine systematische Metaanalyse durchgeführt, um die Prävalenz anhand von Biopsien zu bestimmen. Auf der rechten Seite können Sie sehen, dass bei Patienten mit histologischer MASH 18 % eine Fibrose vom Grad F3 oder F4 aufwiesen.</p>
<p>10.</p>	<h3>Prospective Prevalence of MASH Among US Middle-Aged Cohorts: Compounding Risks</h3> <p>US Middle-Aged Cohort (N=664)</p> <p>Prevalence (%)</p> <p>MASLD (blue), MASH (red)</p>	<p>Was prospektive Studien angeht, haben wir hier eine Studie von Dr. Harrison, bei der Patienten, die für eine Kolonoskopie vorstellig wurden, bei einer vorliegenden Steatose und metabolischen Risikofaktoren eine Leberbiopsie angeboten wurde. 664 Patienten willigten ein, und Sie können hier sehen, dass die MASH-Prävalenz in der gesamten Population bei 14 % lag. Wenn man jedoch Untergruppen wie Latinos und Hispanics betrachtet, Patienten mit einem BMI über 30 kg/m² und Patienten mit Diabetes, zeigt sich eine höhere Prävalenz. Und bei Patienten mit Diabetes, hohem BMI und Hypertonie nähert sich die Prävalenz von MASH 46 %. Da könnte man nun sagen, das ist eben Texas. Gilt das auch für andere Populationen?</p>
<p>11.</p>	<h3>High Prevalence of Advanced Fibrosis in T2D</h3> <p>Prospective Prevalence Study of MASH and Advanced Fibrosis in T2D</p> <p>MASH: 39% F3-F4: 38%</p> <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) 	<p>Dies ist eine Studie aus Frankreich, von Laurent Castera und Kollegen. Hier wurde ein Screening von Patienten in Endokrinologie-Kliniken durchgeführt. Patienten mit Steatose oder abnormalen Leberenzymen wurden an die Hepatologie überwiesen. Von den 713 Patienten wurden 330 einer Leberbiopsie unterzogen, bei denen die ALT-Werte bei Frauen persistent über 20 IU/l und bei Männern über 30 IU/l lagen. Bei diesen Zahlen denken Sie sich jetzt vielleicht, das sind wirklich niedrige ALT-Werte.</p>

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

		<p>Aber das sind abnormale Werte. Da die Bevölkerung immer fettleibiger geworden ist, hat sich auch der obere Normalwert für AST und ALT nach oben verschoben. Aus hepatologischer Sicht werden ALT-Werte von über 20 IU/l beziehungsweise 30 IU/l als abnormal betrachtet. Bei der Leberbiopsie zeigte sich bei 45 % dieser Patienten eine F2- oder F3-Fibrose, bei 38 % eine F3- oder F4-Fibrose.</p>
<p>12.</p>	<p>Leading Causes of Mortality in MASLD</p> <p>PRELHIN Study: 619 MASLD Cases (median follow-up 12.6 [range, 0.3-35.1] y)</p>   <p><small>Fig. 1000 Fleckel et al. Gastroenterology. 2015;149:353-361.e18. Reprinted for educational purposes only.</small></p>	<p>Beim Thema Lebererkrankungen muss darauf hingewiesen werden, dass die häufigste Todesursache bei Patienten mit MASLD Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind, gefolgt von extrahepatischen Malignitäten. Daher ist es bei jedem therapeutischen Ansatz sehr wichtig, diese Komorbiditäten zu berücksichtigen und das Risiko für diese anderen Faktoren nicht zu steigern.</p>
<p>13.</p>	<p>Lifestyle Recommendations for Treating MASH</p>  <p><small>CV: cardiovascular; GLP-1, glucagon-like peptide-1; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist. Copyright © 2020 Wolters Kluwer Health Wolters Kluwer. All rights reserved. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Wir wissen natürlich, dass Empfehlungen zum Lebensstil ein zentrales Element der MASH-Behandlung sind. Wir möchten Übergewicht und Fettleibigkeit durch Gewichtsabnahme und Bewegung bekämpfen. Wichtig ist, dass Bewegung, auch ohne Gewichtsabnahme, mit einer verbesserten Gesamt mortalität und einer reduzierten Herz-Kreislauf-Mortalität assoziiert war. Die offensichtlichen Empfehlungen für diätetische Modifikationen lauten: niedriger Alkoholkonsum, Rauchen aufhören, Vermeidung fruktosehaltiger Getränke, nur 2 bis 3 Tassen Kaffee pro Tag, und der Versuch, eine mediterrane Diät einzuhalten. Wichtig ist auch, dass wir jede Komorbidität, einschließlich Adipositas, aggressiv behandeln sollten, ob medikamentös oder chirurgisch; Diabetes; Dyslipidämie ist sehr wichtig, da ich als Hepatologin oft sehe, dass mit Statinen oft zögerlich umgegangen wird, wenn die Leberenzymwerte abnormal sind. Es ist aber extrem wichtig, eine Behandlung mit Statinen einzuleiten, das sind sehr sichere Medikamente; Hypertonie und Schlafapnoe.</p>
<p>14.</p>	<p>You Cannot Out-Exercise the Fork!</p> 	<p>Der Schlüssel ist aber, dass trotz aller Bewegung die Kalorien entscheidend sind und man der Gabel nicht davonlaufen kann.</p>

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

<p>15.</p>	<p>Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH</p> 	<p>Bei diesen Patienten brauchen wir also einen ganzheitlichen Ansatz für das Krankheitsmanagement. Wie gesagt, als Hepatologin konzentriere ich mich auf die Behandlung von MASH und die Verbesserung der Fibrose. Aber ich möchte sicherstellen, dass wir uns auch mit Dyslipidämie befassen, und jeder therapeutische Ansatz mit einem Nutzen für die Lipide wäre vorteilhaft. Und natürlich wissen wir, dass Insulinresistenz und Lipotoxizität ein kritischer Faktor bei MASLD und MASH sind. Daher ist auch hier jeder Ansatz vorteilhaft, der die Insulinempfindlichkeit verbessert.</p>
<p>16.</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>Auf die Leber ausgerichtete Therapien sind jedoch erforderlich, wenn eine stärkere antifibrotische Wirkung benötigt wird.</p>
<p>17.</p>	<p>How to Manage MASLD/MASH</p> 	<p>Wenn man sich das Kontinuum ansieht, sollte man sich bei Patienten mit minimaler Fibrose, F0, F1, auf Strategien zur Gewichtsabnahme konzentrieren, egal ob medikamentös oder chirurgisch. Bei stärkerer Fibrose, F3 und F4, wird jedoch eine stärker leberorientierte Therapie erforderlich.</p>
<p>18.</p>	<p>THR-β Agonists and Other Disease-Specific Therapies Poised to Change the Paradigm</p> <p>Meena B. Bansal, MD Professor of Medicine System Chief, Division of Liver Diseases Director, MASLD/MASH Center of Excellence Health School of Medicine at Mount Sinai Health New York, NY</p> 	<p>Damit möchte ich nun zu Schilddrüsenhormonrezeptor-β-Agonisten und anderen krankheitsspezifischen Therapien kommen, die uns aktuell zur Verfügung stehen.</p>
<p>19.</p>	<p>Regulatory Framework for Drug Approval</p>  <p><small>US Food and Drug Administration. MASH drug guidance. https://www.fda.gov/regulatory-information/search/fda-documents/ucma20230001. Accessed 10/10/2023. European Medicines Agency. MASH drug guidance. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/CTX/CTX-2023-0001. Accessed 10/10/2023.</small></p>	<p>Wie Sie vielleicht wissen, hängt beim Rechtsrahmen für die Zulassung von MASH-Medikamenten die vollständige Zulassung davon ab, den Endpunkt einer Verringerung schwerer unerwünschter Leberereignisse zu erreichen. Die bedingte Zulassung basiert jedoch auf einem Surrogatendpunkt, der mit angemessener Wahrscheinlichkeit den klinischen Nutzen vorhersagen kann. Für die FDA ist dies eine Linderung von MASH ohne Verschlechterung der Fibrose oder eine Verbesserung der Fibrose um mindestens einen Grad, ohne Verschlechterung von MASH. Die EMA hat jedoch eine höhere Messlatte</p>

		<p>Meena Bansal, MD, FAASLD</p> <p>Das Hauptmerkmal ist also, dass bei MASLD oder MASH die Fähigkeit der Mitochondrien zur β-Oxidation von Fettsäuren beeinträchtigt ist und der Wirkmechanismus von Schilddrüsenhormonrezeptor-β-Agonisten darin besteht, die sozusagen erschöpften Mitochondrien durch einen natürlichen Zellprozess, die Mitophagie, zu entfernen und durch neue Mitochondrien ersetzen zu lassen. So wird die Fettverbrennung hochgefahren.</p>
<p>23.</p>	<p>Importance of THR-β Liver Specificity</p>  <p>Potential side effects in the absence of selectivity</p>	<p>Der Schlüssel ist, dass das Schilddrüsenhormon eine Reihe von Auswirkungen auf verschiedene Organe hat. Die Beta-Selektivität brauchen wir also, um einige unerwünschte Wirkungen beispielsweise im Herzmuskel oder der Skelettmuskulatur zu verhindern.</p>
<p>24.</p>	<p>First FDA-Approved Therapy for MASH,* a THR-β Agonist</p>  <p><small>*FDA-approved efficacy data that met criteria to be approved for the treatment of nonalcoholic MASH.</small></p>	<p>Sehen wir uns nun also einige Daten zu Resmetirom an, der ersten MASH-Therapie mit FDA-Zulassung.</p>
<p>25.</p>	<p>Resmetirom: Phase 3 Program</p>  <p><small>AP: sharma et al., SAFD: availability, efficacy, safety, tolerability, and efficacy of resmetirom in patients with nonalcoholic steatohepatitis. <i>Hepatology</i>. 2024;78(1):1-12. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Die Daten für die FDA-Zulassung in den USA basierten auf einem sehr großen Phase-3-Programm. Das erste war das MAESTRO NAFLD-Programm mit mehr als 12.000 Patienten, bei dem Sicherheit und Verträglichkeit untersucht wurden. Davon nahmen 700 Patienten an einer Open-Label-Verlängerungsstudie teil, bei der über 52 weitere Wochen hinweg ebenfalls die Sicherheit und Verträglichkeit untersucht wurde. Die Registrierungsstudie, die zu einer frühzeitigen beschleunigten Zulassung führte, war die MAESTRO-NASH-Studie, bei der Patienten zur Baseline und nach 52 Wochen Biopsien unterzogen wurden. Diese Studie läuft weiterhin, damit wir die Leber-assoziierten Ergebnisse nachverfolgen und eine vollständige Zulassung erhalten können. Zudem gibt es die MAESTRO NASH OUTCOMES-Studie, eine ereignisbasierte Studie, die mit gut kompensierten Zirrhosepatienten durchgeführt wird. Insgesamt haben also 15.000 Patienten die 100-mg-Dosis und über 2000 Patienten mindestens die 80-mg-Dosis erhalten.</p>

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

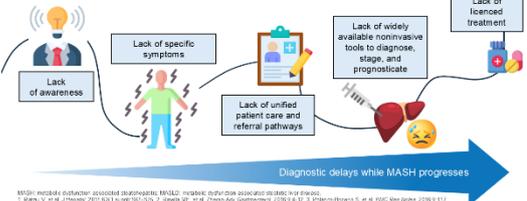
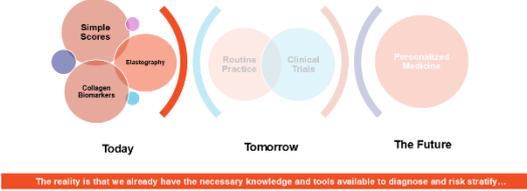
<p>26.</p>	<p>Resmetirom: Phase 3 Program (cont)</p> <p>KEY ELIGIBILITY CRITERIA Presence of ≥3 metabolic risk factors NASH (or biopsy, NASH, or MRI) with ≥10% liver fat (by MRI) Fibrosis stage F1, F2, or F3 ≥10% hepatocellular carcinoma (HCC) risk</p> <p>MAESTRO-NASH 12-week randomization: Placebo vs Resmetirom 100 mg vs Resmetirom 80 mg</p> <p>DUAL PRIMARY ENDPOINT AT WEEK 52 MASH resolution (ballooning score=0, inflammation score=0), and ≥2-point reduction in NAS) with no worsening of fibrosis</p> <p>≥1-stage improvement in fibrosis with no worsening of NAS</p> <p><small>Copyright © 2024, All rights reserved. Reproduction of this document is prohibited. All rights reserved. Reproduction of this document is prohibited. All rights reserved. Reproduction of this document is prohibited.</small></p>	<p>Sehen wir uns kurz die Registrierungsstudie an. Die Patienten mussten mindestens drei metabolische Risikofaktoren aufweisen. Die Studie umfasste also viele Hochrisiko-Patienten, mindestens 8 % Leberfett gemäß MRI-PDFF, NASH gemäß Biopsie und diverse Fibrosegrade bis zu F3. Die Patienten wurden auf 80 mg, 100 mg oder Placebo randomisiert. Es gab einen dualen Endpunkt, nämlich die Biopsie mit einem Abklingen von MASH ohne Verschlechterung der Fibrose oder eine Verbesserung der Fibrose um mindestens einen Grad ohne Verschlechterung von NASH.</p>																																																																								
<p>27.</p>	<p>Resmetirom®: THR-β, Oral, Once Daily</p> <p>Phase 3 results, 52 weeks</p> <p>Insulin Sensitivity No benefit reported</p> <p>MASH Resolution + NAS ≥2 Improvement without worsening of fibrosis Placebo (n=221): 10% Resmetirom 80 mg (n=221): 26% (p < .001) Resmetirom 100 mg (n=221): 30% (p < .001)</p> <p>Fibrosis Improvement (≥1 stage) without worsening of MASH Placebo (n=221): 14% Resmetirom 80 mg (n=221): 24% (p < .002) Resmetirom 100 mg (n=221): 26% (p < .001)</p> <p>Lipid Benefits Placebo (n=221): 0% Resmetirom 80 mg (n=221): -14% (p < .001) Resmetirom 100 mg (n=221): -16% (p < .001)</p> <p><small>© 2024, All rights reserved. Reproduction of this document is prohibited. All rights reserved. Reproduction of this document is prohibited. All rights reserved. Reproduction of this document is prohibited.</small></p>	<p>Den Ergebnissen, die im <i>New England Journal of Medicine</i> veröffentlicht wurden, den Phase-3-Ergebnissen, können Sie entnehmen, dass 30 % der Patienten mit der höheren 100-mg-Dosis ein Abklingen der MASH erreichten, verglichen mit 10 % der Placebopatienten. Nicht erwähnt habe ich, dass Schilddrüsenhormonrezeptor-β zudem die LDL-Rezeptoren der Hepatozyten steigert, es zeigt sich also auch eine Verringerung der LDL-Werte. Wie gesagt, wir haben hier auch einen potenziellen Nutzen für die Lipide, angesichts einer 16-prozentigen Senkung von LDL bei den mit 100 mg behandelten Patienten. Bei etwa 26 % der Patienten zeigte sich eine Verbesserung der Fibrose, im Vergleich zu 14 % der Placebo-Patienten; es wurde kein Nutzen hinsichtlich der Insulinsensitivität ermittelt.</p>																																																																								
<p>28.</p>	<p>Resmetirom: Phase 3 Safety Results</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patients (%)</th> <th>Placebo (n=221)</th> <th>Resmetirom 80 mg (n=221)</th> <th>Resmetirom 100 mg (n=221)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AE</td> <td>208 (94.1)</td> <td>206 (93.2)</td> <td>206 (93.2)</td> </tr> <tr> <td>Grade 1, mild</td> <td>77 (34.8)</td> <td>73 (32.7)</td> <td>66 (29.9)</td> </tr> <tr> <td>Grade 2, moderate</td> <td>109 (49.3)</td> <td>109 (49.3)</td> <td>103 (46.6)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3, severe</td> <td>22 (10.0)</td> <td>24 (10.9)</td> <td>37 (16.8)</td> </tr> <tr> <td>≥1 Treatment-emergent AE</td> <td>88 (39.8)</td> <td>121 (54.8)</td> <td>134 (60.2)</td> </tr> <tr> <td>≥1 Serious AE</td> <td>21 (9.5)</td> <td>35 (15.8)</td> <td>41 (18.6)</td> </tr> <tr> <td>AE leading to discontinuation</td> <td>11 (5.0)</td> <td>9 (4.1)</td> <td>20 (9.1)</td> </tr> <tr> <td>Deaths</td> <td>1 (0.5)</td> <td>1 (0.5)</td> <td>2 (0.9)</td> </tr> <tr> <td>AEs affecting >10% of patients in any group</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>40 (18.1)</td> <td>87 (39.4)</td> <td>108 (48.9)</td> </tr> <tr> <td> c/v/d/s</td> <td>40 (18.1)</td> <td>87 (39.4)</td> <td>108 (48.9)</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>40 (18.1)</td> <td>71 (32.1)</td> <td>61 (27.6)</td> </tr> <tr> <td>Abdominal pain</td> <td>40 (18.1)</td> <td>48 (21.7)</td> <td>35 (15.8)</td> </tr> <tr> <td>Stomach pain</td> <td>38 (17.2)</td> <td>35 (15.8)</td> <td>27 (12.2)</td> </tr> <tr> <td>Urinary tract infection</td> <td>27 (12.2)</td> <td>33 (15.0)</td> <td>27 (12.2)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>26 (11.8)</td> <td>33 (15.0)</td> <td>26 (11.8)</td> </tr> <tr> <td>Pruritus</td> <td>22 (9.9)</td> <td>30 (13.6)</td> <td>37 (16.8)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>© 2024, All rights reserved. Reproduction of this document is prohibited. All rights reserved. Reproduction of this document is prohibited. All rights reserved. Reproduction of this document is prohibited.</small></p>	Patients (%)	Placebo (n=221)	Resmetirom 80 mg (n=221)	Resmetirom 100 mg (n=221)	AE	208 (94.1)	206 (93.2)	206 (93.2)	Grade 1, mild	77 (34.8)	73 (32.7)	66 (29.9)	Grade 2, moderate	109 (49.3)	109 (49.3)	103 (46.6)	Grade 3, severe	22 (10.0)	24 (10.9)	37 (16.8)	≥1 Treatment-emergent AE	88 (39.8)	121 (54.8)	134 (60.2)	≥1 Serious AE	21 (9.5)	35 (15.8)	41 (18.6)	AE leading to discontinuation	11 (5.0)	9 (4.1)	20 (9.1)	Deaths	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)	AEs affecting >10% of patients in any group				Diarrhea	40 (18.1)	87 (39.4)	108 (48.9)	c/v/d/s	40 (18.1)	87 (39.4)	108 (48.9)	Nausea	40 (18.1)	71 (32.1)	61 (27.6)	Abdominal pain	40 (18.1)	48 (21.7)	35 (15.8)	Stomach pain	38 (17.2)	35 (15.8)	27 (12.2)	Urinary tract infection	27 (12.2)	33 (15.0)	27 (12.2)	Fatigue	26 (11.8)	33 (15.0)	26 (11.8)	Pruritus	22 (9.9)	30 (13.6)	37 (16.8)	<p>Die häufigsten Nebenwirkungen waren Diarrhö und Übelkeit. Diese treten meist innerhalb der ersten 2 bis 4 Behandlungswochen auf und klingen im Allgemeinen innerhalb von 12 Wochen ab.</p>
Patients (%)	Placebo (n=221)	Resmetirom 80 mg (n=221)	Resmetirom 100 mg (n=221)																																																																							
AE	208 (94.1)	206 (93.2)	206 (93.2)																																																																							
Grade 1, mild	77 (34.8)	73 (32.7)	66 (29.9)																																																																							
Grade 2, moderate	109 (49.3)	109 (49.3)	103 (46.6)																																																																							
Grade 3, severe	22 (10.0)	24 (10.9)	37 (16.8)																																																																							
≥1 Treatment-emergent AE	88 (39.8)	121 (54.8)	134 (60.2)																																																																							
≥1 Serious AE	21 (9.5)	35 (15.8)	41 (18.6)																																																																							
AE leading to discontinuation	11 (5.0)	9 (4.1)	20 (9.1)																																																																							
Deaths	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)																																																																							
AEs affecting >10% of patients in any group																																																																										
Diarrhea	40 (18.1)	87 (39.4)	108 (48.9)																																																																							
c/v/d/s	40 (18.1)	87 (39.4)	108 (48.9)																																																																							
Nausea	40 (18.1)	71 (32.1)	61 (27.6)																																																																							
Abdominal pain	40 (18.1)	48 (21.7)	35 (15.8)																																																																							
Stomach pain	38 (17.2)	35 (15.8)	27 (12.2)																																																																							
Urinary tract infection	27 (12.2)	33 (15.0)	27 (12.2)																																																																							
Fatigue	26 (11.8)	33 (15.0)	26 (11.8)																																																																							
Pruritus	22 (9.9)	30 (13.6)	37 (16.8)																																																																							
<p>29.</p>	<p>EASL-EASD-EASO Treatment Guidelines</p> <p>MASH-targeted MASLD/MASH without cirrhosis (F0-F3) If locally approved: Resmetirom in F2/F3 fibrosis</p> <p>MASLD/MASH with compensated cirrhosis (F4) Check indication for liver transplantation in case of decompensation or HCC</p> <p>Preferred pharmacologic options for treating comorbidities</p> <ul style="list-style-type: none"> T2D GLP-1RA (eg, semaglutin, liraglutin) and coagonists (eg, tirzepatide) SGLT2 inhibitors (eg, empagliflozin, dapagliflozin) Metformin Insulin (in case of decompensated cirrhosis) Dyslipidemia Statins Obesity GLP-1RA (eg, semaglutin, liraglutin) and coagonists (eg, tirzepatide) Bariatric interventions (special caution in case of compensated cirrhosis) <p><small>© 2024, All rights reserved. Reproduction of this document is prohibited. All rights reserved. Reproduction of this document is prohibited. All rights reserved. Reproduction of this document is prohibited.</small></p>	<p>EASL-EASD-EASO hatte also einen sehr zukunftsorientierten Ansatz. Das Medikament ist noch nicht in Europa zugelassen, aber in den Leitlinien wird darauf hingewiesen, dass Resmetirom bei einer lokalen Zulassung die erste auf MASH abzielende, Lebergerichtete Therapie für F2- und F3-Fibrose wäre. Wichtig ist aber auch, dass wir die Komorbiditäten wie Typ-2-Diabetes, Dyslipidämie mit Statinen und Adipositas mit medikamentösen oder chirurgischen Therapien aggressiv behandeln. Derzeit ist das Medikament bei Patienten mit Zirrhose nicht angezeigt. Diese Studie läuft noch, wie ich bereits bei der MASH OUTCOMES-Studie erwähnt habe.</p>																																																																								

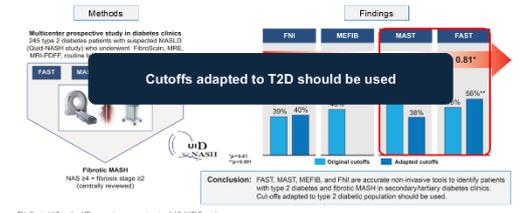
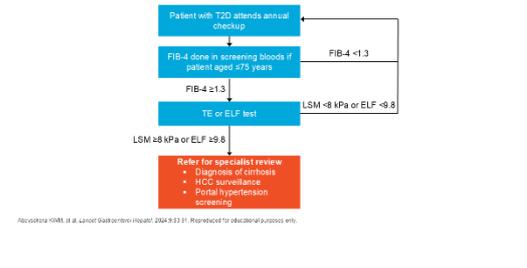
Beginn einer neuen Ära in der metabolischen Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

30.	<p>Other THR-β Agonists in Development</p> <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> <p><small>CHOP/1000-1/17M1705; Gilead/Triples; 102/17/172; Gilead/Triples; 103/20/24M</small></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	<p>Aktuell befinden sich noch weitere Schilddrüsenhormonrezeptor-β-Agonisten in Entwicklung. Am weitesten entwickelt ist der Viking-Wirkstoff, der nach 12 Wochen eine Reduktion des Leberfetts bewirkt; wir warten auf die Daten der Biopsie nach 52 Wochen.</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												
31.	<p>Drug Candidates in Phase 3</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p>ORAL AGENTS</p> <ul style="list-style-type: none"> Lanifibranor </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p>INJECTABLE/INFUSION</p> <ul style="list-style-type: none"> Semaglutide Efruxifermin Pegozafermin </div> </div>	<p>Wie sieht es mit den anderen Wirkstoffen in Phase 3 aus? Wir befassen uns kurz mit Lanifibranor und einigen der injizierbaren Therapien; Semaglutid, Efruxifermin und Pegozafermin.</p>												
32.	<p>Lanifibranor: Pan-PPAR, Oral, Once Daily</p> <p><small>PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; SAF, Steatosis Activity; Fibrosis Improvement, ≥1 stage without worsening of MASH</small></p>	<p>Lanifibranor ist ein Pan-PPAR-Agonist. Der Wirkstoff weist also α-, δ-, und γ-Aktivität auf. Die α-Aktivität zielt auf die steatotischen Hepatozyten ab. Die δ-Aktivität zielt auf infiltrierende Makrophagen ab und verringert so die proinflammatorische Signalübertragung. Der γ-Effekt ist eher die antifibrotische Wirkung auf Sternzellen. Hier zeigte sich eine 49-prozentige Reduzierung im SAF-Score, einem weiteren Steatose-Aktivitäts-Score, im Vergleich zum Placebo. Ebenfalls sehen wir durch höhere HDL-Werte und niedrigere Triglyceride einen Nutzen für die Lipide. Eine Verbesserung der Fibrose um mindestens 1 Grad bei 42 % der Patienten mit 1200-mg-Dosis und natürlich Verbesserungen bei der Insulinempfindlichkeit.</p>												
33.	<p>Semaglutide: GLP1-RA Subcutaneous, Once Daily</p> <p><small>Reference: PI, et al. N Engl J Med. 2021;384(11):1124. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Semaglutid, aber das wird auch Dr. Roden noch besprechen, daher in Kürze: In ihrer 72-wöchigen Phase-2B-Studie zeigte sich MASH. Beachten Sie, dies ist die tägliche subkutane Dosis von 0,4 mg; bei 59 % der Teilnehmer klang die MASH ohne Verschlechterung der Fibrose ab, im Vergleich zum Placebo. Es wurde kein Nutzen für die Lipide berichtet. Eine Verbesserung der Fibrose wurde nicht erreicht, aber beachten Sie die sehr hohe Placebo-Ansprechrage von 33 %. Wir warten auf die Phase-3-Essence-Studie und natürlich auf die Verbesserung der Insulinempfindlichkeit.</p>												

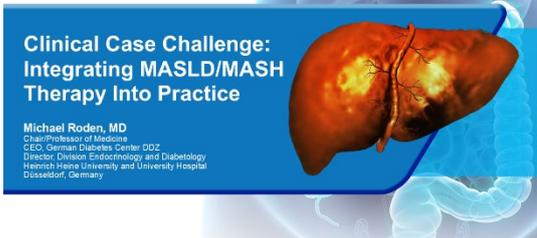
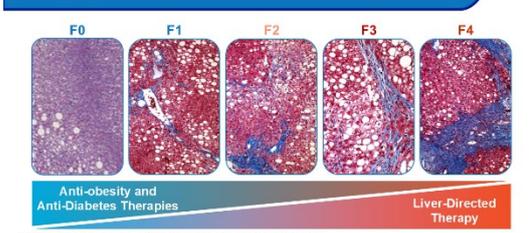
Beginn einer neuen Ära in der metabolischen Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

<p>38.</p>	<p>Tirzepatide: GLP-1/GIP, Subcutaneous, Once Weekly</p> <p>Phase 2b results, 52 weeks</p> <p><small>Fried JP, et al. Clin Endocrinol (Oxf). 2024;105(1):170-177. Lanza R, et al. N Engl J Med. 2024;391:207-216.</small></p>	<p>Nun zu Tirzepatid, ein dualer GLP-1/GIP-Agonist, der einmal wöchentlich subkutan verabreicht wird. Dies wurde kürzlich im <i>New England Journal of Medicine</i> veröffentlicht und Sie können sehen, dass sich bei allen Tirzepatid-Dosen ein Abklingen von MASH ohne Verschlechterung der Fibrose zeigte; es wurde kein Nutzen hinsichtlich der Lipide berichtet und es zeigten sich Trends zu einer Verbesserung der Fibrose, die jedoch statistisch nicht signifikant waren. Und natürlich die Verbesserung der Insulinempfindlichkeit. Hier warten wir ebenfalls auf weitere Phase-3-Daten.</p>
<p>39.</p>	<p>Survodotid: Glucagon/GLP-1 Receptor Dual Agonist, Subcutaneous, Once Weekly</p> <p>Phase 2b results, 48 weeks</p> <p><small>de Zeeuw DL, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024;12(12):1732-1743. Sarraf A, et al. A Clin J Med. 2024;3(1):311-318.</small></p>	<p>Survodotid ist ebenfalls ein Glukagon-Rezeptor-Agonist und GLP-1-Agonist, der einmal wöchentlich subkutan verabreicht wird. Beachten Sie hier, dass Glukagon-Rezeptoren auf Hepatozyten exprimiert werden, der Effekt könnte also auf die Leber wirken. Ein Abklingen von MASH ohne Verschlechterung der Fibrose zeigte sich in allen Behandlungsarmen; kein Nutzen hinsichtlich der Lipide wurde berichtet, und es zeigt sich eventuell ein kleiner Trend hin zur Verbesserung der Fibrose, wir brauchen jedoch erheblich größere Datensätze, und eine Verbesserung bei der Insulinempfindlichkeit. Auch hier warten wir auf die Phase-3-Studie.</p>
<p>40.</p>	<p>Summary</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ First FDA approval of a MASH-specific therapy ▪ Resmetirom is a THR-β agonist <ul style="list-style-type: none"> • Liver-specific mechanism of action • Increases mitochondrial capacity for β oxidation <ul style="list-style-type: none"> – Mitochondrial biogenesis and mitophagy • Increases lipophagy • Increases cholesterol clearance • Reduces inflammation and fibrosis ▪ Many other MASH-specific drugs are in development <ul style="list-style-type: none"> • Need phase 3 data 	<p>Kurz zusammengefasst: Wir haben die erste FDA-Zulassung für eine MASH-spezifische Therapie. Hoffentlich auch bald von der EMA. Resmetirom ist ein Schilddrüsenhormonrezeptor-β-Agonist mit einem leberspezifischen Wirkmechanismus. Er steigert die mitochondrielle Fähigkeit zur β-Oxidation durch Biogenese und Mitophagie, steigert die Lipophagie, verbessert die Cholesterin-Clearance und reduziert somit sowohl Entzündung als auch Fibrose. Wir befinden uns in einer sehr vielversprechenden Situation und es sind viele weitere MASH-spezifische Medikamente in Entwicklung. Aber wir brauchen die Phase-3-Daten. Die Phase-2-Daten lassen sich nicht mit den Phase-3-Daten vergleichen, 28 Patienten gegenüber 2000 Patienten. Wir warten also gespannt darauf, umfangreiches Rüstzeug zur Behandlung dieser Patienten zu erhalten.</p>
<p>41.</p>	<p>Rising to the Need to Improve Diagnosis in the Era of Disease-Specific Therapy</p> <p>Juan M. Pericàs, MD, PhD, MPH Liver Unit and Advanced Chronic Liver Disease Group Vall d'Hebron University Hospital and Institute for Research Autonomous University of Barcelona CIBERred Barcelona, Spain</p>	<p>Vielen Dank. Ich möchte Ihnen nun meinen Kollegen Dr. Pericàs vorstellen, der mit Ihnen über den wachsenden Bedarf, unsere Diagnostik oder nichtinvasiven Beurteilungen einer Leberfibrose in dieser Ära der krankheitsspezifischen Therapien zu verbessern, sprechen wird.</p>

		<p>Juan M. Pericàs, MD, PhD, MPH Guten Abend und vielen Dank, Prof. Bansal, für die Vorstellung. Legen wir direkt los.</p>
<p>42.</p>	<p>Barriers to Effective MASLD Patient Care¹⁻⁴</p>  <p><small>MASLD: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; MASH: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. 1. Sanyal AJ, et al. <i>Hepatology</i> 2011;53:1600-1609. 2. Sanyal AJ, et al. <i>Hepatology</i> 2011;53:1600-1609. 3. Sanyal AJ, et al. <i>Hepatology</i> 2011;53:1600-1609. 4. Sanyal AJ, et al. <i>Hepatology</i> 2011;53:1600-1609.</small></p>	<p>Von den zahlreichen den Herausforderungen, um unsere MASLD-Patienten angemessen zu versorgen, ist die wichtigste wohl die Diagnostik. Diagnostik bedeutet hier auch Bestimmung des Grads und Prognose. Das liegt daran, dass unsere diagnostischen Werkzeuge die Verbindung zwischen den Themen öffentliche Gesundheit, Epidemiologie und Behandlung und klinische Herausforderungen darstellen. Es fehlen uns allgemeine verfügbare, nichtinvasive Werkzeuge zur Diagnostik, Bestimmung des Grads und Prognose von MASLD/MASH in der tatsächlichen klinischen Versorgung.</p>
<p>43.</p>	<p>Diagnosis: Burning Questions</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ How does diagnosis relate to staging, prognostication, and assessment of treatment response? ▪ Can staging, prognostication, and assessment of treatment response be evaluated all with the same tool? ▪ Is liver biopsy necessary? ▪ What is the treatment priority—steatosis, steatohepatitis, or fibrosis? ▪ Is baseline information enough or is repeat testing necessary? If so, how often? 	<p>Dies wirft eine Reihe von Fragen auf. Beispielsweise, wie die Diagnose mit der Bestimmung des Grads und der Prognose sowie dem Ansprechen auf die Behandlung in Zusammenhang steht. Geht das mit einem Tool? Brauchen wir eine Reihe von Tools? Ist eine Leberbiopsie in der realen klinischen Versorgung für eine solche Aufgabe noch notwendig? Können wir eine Weile darauf verzichten, während wir versuchen, unsere Patienten zu ermitteln und sie richtig zu behandeln? Was ist die Behandlungspriorität, wenn wir auf Leberbiopsien verzichten? Noch immer nur Fibrose? Kombiniert mit Steatohepatitis? Ist die Steatose noch relevant? Und brauchen wir nur Baseline-Informationen oder müssen wir Tests wiederholen, um das Ansprechen auf die Behandlung zu überwachen? Wenn ja, wie oft? Das sind einige der noch ungelösten Fragen.</p>
<p>44.</p>	<p>Diagnostic Strategies for...</p>  <p><small>The reality is that we already have the necessary knowledge and tools available to diagnose and risk stratify...</small></p>	<p>Diese Perspektive könnte die ideale Welt sein, in der wir eine Reihe von Tools haben, die präzise auf unsere Praxis ausgerichtet sind. Dies überschneidet sich weitgehend mit der Gestaltung und Durchführung klinischer Studien, und am Ende haben wir sorgfältig entwickelte klinische Pfade und personalisierte Behandlung. Das ist aber nicht die aktuelle Situation. Wie Prof. Bansal erklärt hat, gibt es eine Diskrepanz zwischen der Gestaltung und der Durchführung von Studien. Wir verlassen uns bei klinischen Studien stark auf die Leberbiopsie, um Endpunkte festzulegen, Diagnosen zu stellen und das Ansprechen auf die Behandlung zu überwachen, aber das ist in der tatsächlichen klinischen Versorgung nicht möglich. Wir müssen daher bessere nichtinvasive Strategien entwickeln, um unsere Patienten zu finden und zu behandeln. Und obwohl wir umfassendes Wissen zu diesen NITs haben und uns einige Tools zur Verfügung stehen, wissen wir</p>

		<p>dem bereits erwähnten zweistufigen Prozess untersucht. Wie Sie sehen können, wies ein großer Teil der Patienten mit einem FIB-4-Wert unterhalb des Grenzwerts eine Lebersteifigkeit von über 8 kPa auf. Und was noch wichtiger ist: Es zeigte sich sowohl bei der Patientengruppe ohne Diabetes als auch der Gruppe mit Diabetes eine signifikante Fibrose mit unterschiedlichem Ausmaß. Bei Patienten ohne Diabetes waren es 10 %, aber bei Patienten mit Diabetes zeigte sich, wie Sie sehen, bei fast 25 % eine signifikante Fibrose, trotz eines FIB-4-Wertes unter 1,3. Hier sind also weitere Daten erforderlich.</p>
<p>57.</p>	<p>Don't Forget Comorbidities: Type 2 Diabetes</p>  <p>Methods: Multicenter prospective study in diabetic clinics. 262 type 2 diabetic patients with suspected MASLD (fasting glucose >126 mg/dL, HbA1c >6.5%, or on insulin/oral hypoglycemic agents). MRE-PEFF, FibroScan, MRE.</p> <p>Findings: FIB-4, MEFIB, MAST, FAST. Cutoffs adapted to T2D should be used. Original cutoffs: FIB-4 <1.3, MEFIB <1.0, MAST <1.0, FAST <1.0. Adapted cutoffs: FIB-4 <0.81, MEFIB <0.8, MAST <0.8, FAST <0.8.</p> <p>Conclusion: FAST, MAST, MEFIB, and FIB-4 are accurate non-invasive tools to identify patients with type 2 diabetes and fibrotic MASLD in secondary-care diabetes clinics. Cut-offs adapted to type 2 diabetic population should be used.</p>	<p>Was also das Auffinden und Diagnostizieren von fibrotischer MASH angeht, müssen wir bei den Hochrisikopatienten, die wir suchen, berücksichtigen, dass man den Grenzwert unter Umständen anpassen muss, um diese Patienten zu finden und zu behandeln; das ist eine sehr schöne Studie, die ich Ihnen allen empfehlen möchte, durchgeführt von Prof. Laurent Castéra.</p>
<p>58.</p>	<p>Liver Health Check in T2D</p>  <p>Flowchart: Patient with T2D attends annual checkup. If FIB-4 < 1.3, FIB-4 done in screening bloods if patient aged >75 years. If FIB-4 >= 1.3, TE or ELF test. If LSM < 8 kPa or ELF < 9.8, Refer for specialist review (diagnose of cirrhosis, HCC surveillance, Portal hypertension screening). If LSM >= 8 kPa or ELF >= 9.8, Refer for specialist review.</p>	<p>Und zudem gibt es einige Autoren, die bei Patienten mit Typ-2-Diabetes bereits universales, systematisches und jährliches Screening auf Leberfibrose empfehlen. Auch in Diabetes-Kliniken, natürlich, das wird dann als Leber-Gesundheitscheck bei Typ-2-Diabetes bezeichnet. Sie empfehlen die Verwendung der üblichen Tools, FIB-4, transiente Elastographie und ELF, und hier könnten weitere Studien erforderlich sein. Das ist auf jeden Fall ein sehr interessanter Forschungsbereich.</p>
<p>59.</p>	<p>Conclusions</p> <ul style="list-style-type: none"> MASLD is a highly prevalent, largely asymptomatic disease characterized by substantial inter-patient variability in disease severity and outcomes 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 Patients with T2D might have specific features that warrant tailored appraisals to screening, referral, and monitoring 	<p>Zum Abschluss möchte ich sagen: Wir wissen, dass MASLD eine stark variable und schwer diagnostizierbare Erkrankung ist. Wir verwenden seit langem die Leberbiopsie, insbesondere in klinischen Studien, aber nun kommen wir in die Ära der Behandlung. Und daher brauchen wir Biomarker, die wir aus Blut und Bildgebung entnehmen können. Aktuell ist die Screening-Phase bereits recht gut konsolidiert, und wir wissen, dass die zweistufige Beurteilung funktioniert; der erste Schritt mit einfachen Panel-Biomarkern wie FIB-4, gefolgt von einem zweiten NIT. Und trotz der schnellen Entwicklung im Bereich der Biomarker brauchen noch spezifische, vordefinierte Anwendungskontext-Daten, um sie maßgeschneidert einsetzen zu können. Und obwohl sie nicht perfekt sind, sind sie bereits verfügbar, und richtig eingesetzt, können sie sehr wirksam dabei sein, Patienten zu identifizieren und mit der Behandlung und Überwachung zu beginnen. Und gehen Sie vorsichtig bei Patienten mit</p>

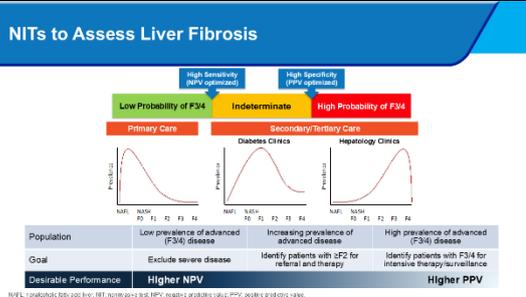
Beginn einer neuen Ära in der metabolischen Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

		<p>Typ-2-Diabetes vor, die spezifische Merkmale aufweisen könnten, die maßgeschneiderte Ansätze hinsichtlich Screening, Überweisung und Überwachung erforderlich machen.</p>
<p>60.</p>		<p>Und damit möchte ich an Prof. Roden übergeben, der die klinischen Fälle vorstellen wird. Vielen Dank.</p>
<p>61.</p>		<p>Prof. Dr. Michael Roden, MD</p> <p>Liebe Kolleginnen und Kollegen, zunächst einmal herzlichen Dank dafür, dass Sie am späten Nachmittag bzw. Abend, nach einem sehr langen Tag noch diesem Vortrag beiwohnen. Sie sind also sehr tapfer, noch hier zu bleiben, und Sie haben nun sehr spezifische hepatologische Ansichten zu den Problemen gehört, die wir bei der korrekten Diagnose und beim Auffinden von Patienten im Bereich MASLD/MASH haben. Ich weiß, dass uns im Bereich Diabetes das Thema Fettlebererkrankung noch immer nicht sehr nahe liegt. Ich glaube also, dass wir noch einiges lernen müssen, also möchte ich kurz die Grundlagen wiederholen, um uns bei unserem Umgang mit MASLD/MASH zu unterstützen. Da habe ich eine kleine Geschichte von gestern, eine kurze Sitzung mit 8 Vorträgen, und am Ende hatte ich 9 verschiedene Definitionen für MASLD, MAFLD, MASH, NASH, NAFLD. Ich denke also, über diese Krankheit gibt es noch einiges zu lernen. Kommen wir aber nun zum Wichtigen. Wir werden über das Management von MASLD/MASH sprechen. Wir werden 3 Fälle besprechen, um die verschiedenen Probleme dieser Patienten und die verschiedenen Möglichkeiten, Patienten mit MASLD/MASH besonders im Kontext eines Typ-2-Diabetes zu behandeln, zu verdeutlichen. Was Sie hier sehen, das halte ich für wichtig, wir konzentrieren uns hier nicht auf die Steatose, also den Fettanteil in der Leber. Wir konzentrieren uns hier auf die Fibrose. Wir haben uns mit den verschiedenen Verbänden darauf geeignet, dass der Fettgehalt in der Leber ein Merkmal ist, das natürlich einen Krankheitsfaktor darstellt, aber nicht das Merkmal, das den Krankheitsfortschritt und das Risiko für Komorbiditäten definiert. Das bedeutet natürlich, auch wenn wir Patienten ohne Fibrose haben, F0, ist es sehr wichtig, die zugrundeliegende Krankheit zu behandeln; das ist bei den meisten Patienten</p>

		<p>Adipositas oder Typ-2-Diabetes. Es gibt jedoch eine kleine Gruppe schlanker Patienten mit MASH. Das werden wir hier nicht erörtern, aber unsere Kollegen aus der Hepatologie werden dieses Thema vielleicht gerne aufgreifen, da es sich hierbei um eine sehr insulinresistente Gruppe mit eigenen Merkmalen handelt. Später geht es um die Fibrose, und das haben wir bereits gehört, dafür haben wir bereits das erste zugelassene Medikament, das hoffentlich auch bald in Europa und in anderen Regionen der Welt verfügbar sein wird.</p>
<p>62.</p>	<p>Liver Fibrosis Defines Outcomes</p> <p>MACE in Histologically Confirmed MASLD National de analysis N=10,422 (1986-2017)</p> <p>CVD Outcomes in T2D by Fibrosis Risk EMPA-REG OUTCOME trial</p> <p>Liver Outcomes (≥1 F point rise) NASH Clinical Research Network N=447 Adjusted HR 1.89 (p = .005)</p> <p>ACM of cases mortality, CVI cardiovascular disease, HF heart failure, HR hazard ratio, MACE major adverse cardiovascular events, NASH non-alcoholic steatohepatitis, T2D type 2 diabetes.</p> <p>Source: TC, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2022;114(1):1-11. Wang, D, et al. Outcomes 2022;114(1):1-11. Wang, D, et al. Outcomes 2022;114(1):1-11.</p>	<p>Warum ist die Fibrose so wichtig? Ich glaube, der allgemeine Grund, warum Diabetologen sich nicht für Fettlebererkrankungen interessieren, liegt darin, dass hinsichtlich der Epidemiologie und der Mortalität und den verschiedenen Mortalitätsursachen bei Menschen mit Diabetes die meisten Menschen an Herz-Kreislauf-Komplikationen sterben, an Schlaganfall, an chronischer Nierenerkrankung, und die Leber ist in dieser Kohorte im Vergleich zu anderen Ursachen weiterhin eine sehr seltene Todesursache. Sie nimmt als Todesursache aber zu, und das wird über die Jahre hinweg weiter ansteigen. Der wichtige Punkt ist also, dass Leberfibrose ein wichtiger Faktor bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist. Das wird hier auf der linken Seite gezeigt, das ist der MACE, der klassische Endpunkt von Studien zu Herz-Kreislauf-Ergebnissen, gemäß der verschiedenen Grade histologisch bestätigter MASLD. Die rote Linie stellt die Referenzpopulation dar. Ich hoffe, Sie können sie sehen. Die nächste Gruppe ist in gelb dargestellt, die einfache Steatose. Hier besteht bereits ein erhöhtes Risiko, aber es ist nur mäßig. Aber durch die Zunahme von Entzündung, Fibrose und vor allem Zirrhose gibt es ein Übermaß kumulativer MACE-Ereignisse; das weist darauf hin, dass die Fibrose ein wichtiger Faktor bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist. Diese Studie wird nicht speziell bei Menschen mit Diabetes durchgeführt, sondern bei allen histologisch belegten MASLD-Fällen. Im mittleren Bereich sehen Sie eine Studie, die wir vor einigen Jahren veröffentlicht haben, auf Basis der EMPA-REG OUTCOME-Studie, die Sie vermutlich alle kennen. Das ist die erste große Studie mit dem SGLT2-Hemmer, die eine signifikante Verringerung bei den Herz-Kreislauf-Ergebnissen zeigte, hauptsächlich durch Herzinsuffizienz, jedoch auch durch Nierenerkrankungen. Wir betrachteten die Population unabhängig von der Behandlung beider Gruppen und berechneten die NITs für Fibrose. Die roten Balken stellen in dieser Diabetesgruppe die</p>

Patienten mit hohem Fibrosierisiko dar. Wie Sie wissen, hatten wir bei dieser Kohorte mit höherem kardiovaskulären Baseline-Risiko ein höheres Risiko für Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Herzinsuffizienz, sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Herzinsuffizienz kombiniert. Aber natürlich nicht für Neuropathie, die wir hier nicht erwarten würden. Ich möchte verdeutlichen, dass gerade dies relevant ist, eine Leberfibrose ist gerade für Menschen mit Typ-2-Diabetes und Herz-Kreislauf-Risikofaktoren relevant. Im Bereich rechts ist zudem dargestellt, dass Menschen mit Typ-2-Diabetes kontinuierlich ein höheres Risiko für eine Verschlechterung der Leberfibrose aufweisen. Hier wird der Anstieg von F1 gezeigt, 1 Fibrosepunkt über mehr als 10 Jahre hinweg. Diese Folie zeigt zwar auch, dass der Krankheitsfortschritt den Patienten ohne Diabetes ähnelt, aber hierzu liegen aktuell widersprüchliche Daten vor. Aus einigen Arbeiten geht hervor, dass auch der Krankheitsfortschritt mit Typ-2-Diabetes erheblich schneller ist, aber das ist noch nicht abschließend geklärt. Aber auf jeder Ebene haben Menschen mit Typ-2-Diabetes über den Krankheitsverlauf hinweg ein höheres Risiko einer progredienten Leberfibrose. Das ist der Hauptgrund, warum wir Patienten mit Leberfibrose auffinden müssen.

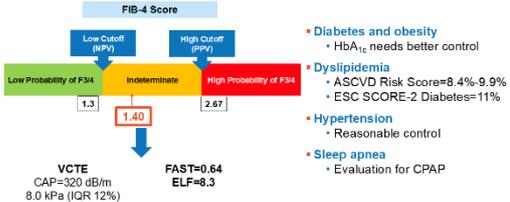
63.



Und Sie haben von den Tests gehört. Die Experten haben Ihnen deren Leistung, Vorteile und Nachteile erläutert. Interessant für uns ist, welchen Nutzen diese Tests für Diabetologen, Allgemeinärzte und Hausärzte haben. Darf ich Sie Fragen, wer im Publikum Hausarzt ist? Vielen Dank. Wer ist Diabetologe, Endokrinologe? Wir haben hier also mehr Endokrinologen als Hausärzte. Diese Diagramme zeigen, was Sie von der Nutzung eines NIT in der Praxis erwarten können. Der Test, die NITs, sind so entwickelt, dass man Fibrose mit hohem Grad, also F3/F4, erkennen oder eindeutig ausschließen kann. In der Primärversorgung ist es sehr wahrscheinlich, dass sie Patienten mit niedrigem Fibrosierisiko haben; aufgrund der höheren Fettleibigkeit bei Diabetes-Patienten werden Sie in einer Diabetes-Klinik wahrscheinlich erheblich mehr Ergebnisse in diesem nicht aussagekräftigen Bereich sehen, und in der Hepatologieklinik am ehesten Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit. Warum ist das so wichtig? Weil wir am Mittag eine Sitzung hatten, eine Art Interview, eine E-Learning-Veranstaltung mit Amalia Gastaldelli, und ein Allgemeinarzt hat gefragt: „Warum sollte ich den FIB-4-Test machen? Ich erwarte, dass ich da keine

		<p>Ergebnisse bekommen werde.“ Das ist nicht der Fall, wenn Sie den Test bei allen Patienten durchführen, die ihn benötigen, da es immer noch eine relevante Anzahl, eine signifikante Anzahl von Patienten mit wahrscheinlicher F2 gibt. Was lässt sich also erwarten, wenn man Tests hat, die das Vorliegen einer hochgradigen Fibrose nachweisen oder ausschließen können?</p>																				
<p>64.</p>	<p>Case 1: Señora Torres</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: BMI 25 kg/m², BP 130/80 mm Hg Symptoms: Has some right upper quadrant discomfort Medications: Metformin 500 mg orally twice daily and fish oil <p><small>BMI, body mass index; BP, blood pressure; PCP, primary care physician.</small></p>	<p>Okay. Im ersten Fall handelt es sich um Señora Torres, eine 55-jährige weibliche Hispanic, die für eine Leberuntersuchung von ihrem Hausarzt an einen Facharzt überwiesen wurde. Der Grund für die Überweisung ist unklar. Vermutlich handelte es sich um die Symptomatik, Beschwerden im rechten Oberbauch, das passiert uns allen hin und wieder, das ist sehr uncharakteristisch. Aber wenn die Patientin diese Probleme hat, könnte das am Ende zu einer Überweisung zum Facharzt führen, wie in diesem Fall. Sie hatte eine lange Vorgeschichte von Typ-2-Diabetes, zwei Jahre lang Dyslipidämie, Familienvorgeschichte von Diabetes und Hypertonie bei ihrem Vater. Die sozialen Aspekte: Sie bewegt sich nur gelegentlich, arbeitet größtenteils sitzend und nimmt regelmäßig, aber nicht intensiv Alkohol zu sich. Die Untersuchung ergab ein grenzwertiges Normalgewicht bis leichtes Übergewicht, BMI etwa 25 kg/m², Blutdruck 130/80 mmHg, und sie nimmt Metformin 500 mg zweimal täglich und ein Fischölpräparat ein.</p>																				
<p>65.</p>	<p>Case 1: Señora Torres (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>40 g/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>47.5 mmol/mol (6.5%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>ALT, alanine transaminase; AST, aspartate aminotransferase; HbA_{1c}, glycosylated hemoglobin; 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	40 g/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}	47.5 mmol/mol (6.5%)	<p>Dies sind die Laboreergebnisse, die eindeutig erhöhte Transaminasen zeigen: ALT und AST beide erhöht, deutlich erhöht, zumindest für einen Diabetologen, wahrscheinlich nicht für einen Hepatologen, aber für uns ist das hoch; die Thrombozytenzahl ist nicht sehr hoch. LDL erhöht. HDL niedrig. Triglyceride ebenfalls hoch. Der HbA_{1c}-Wert ist mit Metformin perfekt kontrolliert, innerhalb eines HbA_{1c}-Wertes von 6,5 % oder 47,5 mmol/mol, wenn Sie die SI-Einheiten verwenden möchten.</p>
Laboratory Values																						
ALT	99 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/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}	47.5 mmol/mol (6.5%)																					
<p>66.</p>	<p>Case Finding Instead of Untargeted Screening: EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines</p> <p><small>© 2019 EASL-EASD-EASO. All rights reserved. This document is intended for educational purposes only. It is not a substitute for professional medical advice. The EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines are available at: www.easl-easd-easo.org. The EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines are available at: www.easl-easd-easo.org. The EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines are available at: www.easl-easd-easo.org.</small></p>	<p>Was wir bei dieser Patientin nun brauchen, ist der NIT. Dargestellt sind erneut die neuesten europäischen Leitlinien der Leber-, Diabetes- und Adipositas-Verbände. Was wir hier ermitteln möchten, ist der FIB-4-Wert. Auch wenn dieser, wie vorhin gut gezeigt wurde, leider gerade bei der Typ-2-Diabetes-Kohorte seine Grenzen hat. Das ist dennoch ein guter erster Test, zumindest um Patienten mit einem FIB-4-Wert unter 1,3 auszusortieren; hier können wir mehr oder weniger konservativ vorgehen und einfach erneut testen; im mittleren Bereich zwischen 1,3 und 2,6/2,7 haben wir zwei Vorgehensweisen. Bei der Erstellung</p>																				

		<p>dieser Leitlinien gab es einiges an Diskussion. Sollten wir einen Pfad bevorzugen? Am Ende waren wir sehr demokratisch und haben nicht entschieden, aber der Großteil von uns tendierte bei dieser Kohorte dazu, so schnell wie möglich einen zweiten Test durchzuführen. Ich würde lieber zu dieser Gruppe A gehören, aber es gibt natürlich die Alternative; basierend auf Ressourcen und Zugang zu FibroScans oder anderen Tools können Sie diese Patienten engmaschig überwachen und das Management ihrer Komorbiditäten intensivieren.</p>									
67.	<p>FIB-4 for Ruling Out Advanced (F3/4) Fibrosis</p> <p>FIB-4 Score</p> <ul style="list-style-type: none"> A score of <1.3 excludes fibrosis (NPV 95%) A score >3.25 predicts fibrosis (PPV ~70%) Cutoff of 2.0 for aged >65 years recommended <p>Low Cutoff (NPV) 1.3 Indeterminate 2.34 High Cutoff (PPV) 2.67</p> <p>Low Probability of F3/4 Indeterminate High Probability of F3/4</p> <p><small>Neale P, et al. Hepatology 2014; 59(4): 1448-1454. Steiner PK, et al. Hepatology 2009; 49(3): 1205. Nelson DR, et al. Gut 2013; 62(10): 1485-1493.</small></p>	<p>Das ist die Methode zur Berechnung des FIB-4, einer der Punkte aller unserer Vorträge ist der FIB-4-Score. Der FIB-4 ist sehr wichtig, leicht zu ermitteln, wenn Sie Ihr Labor überzeugen können, denn das kann man einfach in den Ausdruck aufnehmen; der Wert hängt vom Alter, der Quadratwurzel des AST-Werts, dem ALT-Wert und den Thrombozyten ab. Wichtig ist hier, nicht nur auf die Grenzwerte 1,3 und 2,67 zu achten, auch das Alter ist relevant. Daher ist es sehr wichtig, den Grenzwert bei Patienten über 60 oder 65 nicht bei 1,3 zu belassen, sondern auf 2 zu setzen. Das ist sehr wichtig für den darauffolgenden Test, den Sie vornehmen möchten. Unsere Patientin hatte also einen nicht aussagekräftigen FIB-4 von 2,34.</p>									
68.	<p>Use of Additional NITs for Indeterminate FIB-4</p> <p>VCTE CAP (dB/m) MEF (kPa) IQR Med FAST</p> <p>218.0 lb 389 10.5 12% 9.9</p> <p>Unknown ELF Cutoff Scores and Accuracy for Measurement of Advanced Fibrosis</p> <table border="1"> <tr> <td><7.7</td> <td>7.7-11.3</td> <td>>11.3</td> </tr> <tr> <td>Sensitivity of 95%</td> <td>Sensitivity of 90%</td> <td>Sensitivity of 90%</td> </tr> <tr> <td>100% of patients with advanced fibrosis are missed</td> <td>10% of patients are wrongly diagnosed with advanced fibrosis</td> <td>10% of patients are wrongly diagnosed with advanced fibrosis</td> </tr> </table> <p><small>CAP: controlled attenuation parameter; FAST: FibroScan-AST; MEF: mean effective frequency. CAP: the difference between CAP1 and CAP2 divided by the square root of the difference between CAP1 and CAP2. CAP1 and CAP2 are the CAP values for the two different frequencies (2.5 and 3.5 MHz). CAP is expressed in dB/m. © 2013 Echosens. All rights reserved.</small></p>	<7.7	7.7-11.3	>11.3	Sensitivity of 95%	Sensitivity of 90%	Sensitivity of 90%	100% of patients with advanced fibrosis are missed	10% of patients are wrongly diagnosed with advanced fibrosis	10% of patients are wrongly diagnosed with advanced fibrosis	<p>Hier stehen wir jetzt, und nun ist gemäß der Leitlinien ein weiterer Test erforderlich. Da gibt es eine Reihe verschiedener Tests, auf die wir später noch zurückkommen könnten. Um keine Verwirrung zu riskieren, möchte ich sagen, dass der am einfachsten zugängliche Test wohl die transiente Elastographie ist, ultraschallbasiert. Am gebräuchlichsten ist der FibroScan, der ein Ergebnis für die Steatose ermittelt, den CAP-Wert, hier 389 dB/m, und einen Wert für die Lebersteifigkeit von 10,5 kPa. Das weist bereits auf ein höheres Fibroserisiko und eine signifikante Steatose vom Grad 2 hin.</p>
<7.7	7.7-11.3	>11.3									
Sensitivity of 95%	Sensitivity of 90%	Sensitivity of 90%									
100% of patients with advanced fibrosis are missed	10% of patients are wrongly diagnosed with advanced fibrosis	10% of patients are wrongly diagnosed with advanced fibrosis									
69.	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> Is this person a good candidate for treatment with resmetirom if it were available? <ol style="list-style-type: none"> No Yes Unsure 	<p>Und das ist nun die offene Frage. Wir haben eine Patientin mit nicht aussagekräftigem, nicht sehr hohem Risiko, aber einem FIB-4-Wert mit moderat erhöhtem Risiko. Wir haben gemäß der Elastographie ein erhöhtes Risiko. Gibt es eine bestimmte Behandlung, die wir der Patientin anbieten könnten? Nehmen wir an, dass Resmetirom bereits verfügbar ist. Ist diese Patientin aufgrund der vorliegenden Informationen eine gute Kandidatin für eine Behandlung mit Resmetirom, wenn es verfügbar ist? A bedeutet nein, B bedeutet ja, C bedeutet unsicher. Wenn Sie die Antwort wissen, scannen Sie bitte den QR-Code. Die Ergebnisse sind 52 % B, 23 % unsicher und 23 % nein. Das geht also in die richtige Richtung,</p>									

<p>73.</p>	<p>Case 2: Señor Quixote</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 80 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; hemocrit 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-, HBcAb+, HBsAg-, HBeAb+</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>Aged 48 years BMI=35 kg/m² WC=100 cm BP=130/80 mm Hg</p> <p><small>ALT: alanine aminotransferase; BUN: blood urea nitrogen; CBC: complete blood count; C-peptide: protein; HbA_{1c}: hemoglobin A_{1c} glycosylated; HBeAb: hepatitis B surface antibody; HBeAg: hepatitis B surface antigen; HCV: hepatitis C virus; HDL: high density lipoprotein; HbA_{1c}: hemoglobin A_{1c}; WBC: white blood cell; WC: waist circumference.</small></p>	Laboratory Test	Values	Liver function tests	ALT 110 IU/L; AST 74 IU/L; ALP 80 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; hemocrit 37.8%; platelets 241 G/L	Medications	Albuterol, metformin, spironolactone (50 mg)	Viral hepatitis	HCV-, HBcAb+, HBsAg-, HBeAb+	Medical history	T2D, sleep apnea	Social history	Denies alcohol use and smoking	<p>Der nächste Patient ist Señor Quixote. Wahrscheinlich der richtige Name für diesen Ort. Herr Quixote hat hohe Transaminasen. Er ist relativ jung, 48 Jahre alt, fettleibig, BMI 35 kg/m², Blutdruck wie unsere letzte Patientin. Bei den Daten sind unter anderem Cholesterin, LDL und Triglyceride erhöht. Glukosekontrolle – moderat – 7,5 %. Er nimmt Medikamente ein; Metformin, Spironolacton und etwas gegen sein β-mimetisches Asthma. Er verneint Alkohol- und Tabakkonsum.</p>
Laboratory Test	Values																			
Liver function tests	ALT 110 IU/L; AST 74 IU/L; ALP 80 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; hemocrit 37.8%; platelets 241 G/L																			
Medications	Albuterol, metformin, spironolactone (50 mg)																			
Viral hepatitis	HCV-, HBcAb+, HBsAg-, HBeAb+																			
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</p> <p>Low Cutoff (FAPV) High Cutoff (FAPV)</p> <p>Low Probability of F3/4 (1.3) Indeterminate (1.40) High Probability of F3/4 (2.67)</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>VCTE CAP=320 dB/m 8.0 kPa (IQR 12%)</p> <p>FAST=0.64 ELF=8.3</p> <p><small>ASCVD: atherosclerotic CVD; CPAP: continuous positive airway pressure; ESC: European Society of Cardiology.</small></p>	<p>In diesem Fall gehen wir einfach zum FIB-4, 1,4, nicht aussagekräftig wie bei der letzten Patientin, aber erheblich niedriger. Die Elastographie gibt uns einen Wert von 8 kPa, weiterhin im niedrigen Bereich; unter 8 oder 8 kPa ist immer noch ein niedriges Fibrosiserisiko; die anderen Tests bespreche ich hier nicht. Der Patient hat eine Reihe von Problemen, die zu lösen sind; natürlich der HbA_{1c}; die Dyslipidämie, er hat ein mittleres bis hohes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die Hypertonie ist mehr oder weniger gut kontrolliert. Die Schlafapnoe sollte unter Umständen eingehend untersucht und eventuell intensiv behandelt werden.</p>																		
<p>75.</p>	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> • Should we consider adding any additional therapy at this time? <ol style="list-style-type: none"> GLP-1RA Statin GLP-1RA + statin SGLT2 inhibitor SGLT2 inhibitor + statin Resmetirom (if available) 	<p>Die Frage ist hier: Wir haben einen Patienten mit einer Reihe endokriner Erkrankungen, aber auch einer Lebererkrankung mit einem nicht aussagekräftigem FIB-4-Score im mittleren Fibrosiserisiko-Bereich. Sollten wir zusätzlich zu seiner Behandlung mit Metformin eine andere Behandlung in Betracht ziehen? Dabei müssen wir auch die Fettleber berücksichtigen. Das ist, wie Sie sehen können, A, GLP-1-Rezeptor; Statin; Kombination; SGLT2; Kombination mit Statin; oder Resmetirom, das ist wichtig, wenn es verfügbar ist. Hier haben wir A, sehr gute Wahl, F, Resmetirom, hier nicht die perfekte Wahl und C, die perfekte Wahl, die dieser Patient braucht. Er leidet an Fettleibigkeit. Er leidet an Dyslipidämie. Er hat ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Er muss das Körpergewicht reduzieren und ein Medikament einnehmen, das in diese Richtung wirkt, also einen GLP-1-Rezeptor-Agonisten. Und er braucht das Statin für die kardiovaskulären Komplikationen. Und der GLP-1-Rezeptor-Agonist könnte einen zusätzlichen Nutzen haben. Warum nicht Resmetirom? Im Moment beziehen sich die Daten für Resmetirom auf Fibrose, F2, F3 und nicht auf einen Patienten mit wahrscheinlicher F1-Fibrose, vielleicht früher F2-Fibrose. Wer von Ihnen für F gestimmt hat, könnte womöglich zukünftig Recht haben, das wissen wir nicht, aber im Moment müssen wir bei diesem Patienten die metabolische Kontrolle intensivieren.</p>																		

