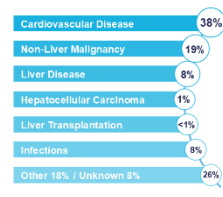
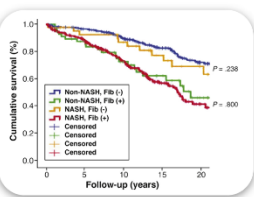




Beginn einer neuen Ära in der metabolischen Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien


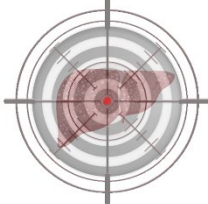
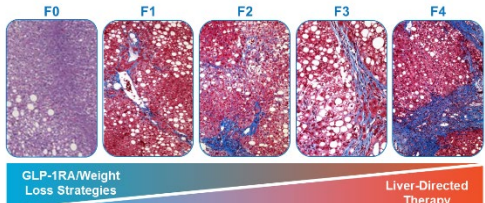
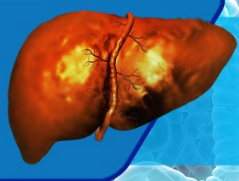

<p>1.</p>		<p>Meena Bansal, MD, FAASLD Ich freue mich, Sie zu <i>Beginn einer neuen Ära in der MASH: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien</i> begrüßen zu dürfen.</p>										
<p>2.</p>	<p>Faculty</p>  <p>Meena Bansal, MD, FAASLD Course Director Professor 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</p> <p>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>27.78% (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	27.78% (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	27.78% (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>The Global Prevalence of MASLD Over Time: T2D</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>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%</p> <p>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>



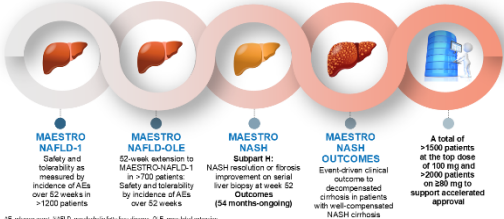
		<p>Aber das sind abnormale Werte. Da die Bevölkerung immer fettleibiger geworden ist, hat sich auch der obere Normalwert für AST und ALT nach oben verschoben. Aus hepatologischer Sicht werden ALT-Werte von über 20 IU/l beziehungsweise 30 IU/l als abnormal betrachtet. Bei der Leberbiopsie zeigte sich 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. 10006 Hajek et al. Gastroenterology. 2015;149:393-391.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, glucagon-like peptide-1; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist. Copyright © 2020 Wolters Kluwer Health Wolters Kluwer. All rights reserved. Reproduction 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

15.	<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>
16.	<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>
17.	<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>
18.	<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>
19.	<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-search. Accessed 10/25/2024. EMA: European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/CTX/CTX-1307/CTX-1307-epar-publication. Accessed 10/25/2024.</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>

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

		<p>gesetzt und für die Zulassung müssen beide Endpunkte erreicht werden.</p>
<p>20.</p>		<p>In diesem Feld haben wir also einen sehr langen Weg zurücklegen müssen. Es gab eine Reihe von Medikamenten, bei denen angestrebt wurde, die FDA-Zulassung zu erhalten. Einige wurden eingestellt, andere sind gescheitert. Aber seit dem 14. März 2024 haben wir endlich eine erste Zulassung für das Medikament Resmetirom, zumindest in den Vereinigten Staaten. Es handelt sich um eine bedingte Zulassung.</p>
<p>21.</p>	 <ul style="list-style-type: none"> Hypothyroidism is associated with higher MASLD incidence During MASH progression, reduction of DIO1 and increase of DIO3 	<p>Welche Evidenz haben wir für die Beteiligung einer Leber-Hyperthyreose bei MASLD? Es ist bekannt, dass eine Hypothyreose im Allgemeinen mit einer höheren MASLD-Inzidenz einhergeht. Normalerweise, und ich denke Sie hier im Publikum wissen das, ist T4 das Prohormon. Es gelangt in das Zielorgan und wird in der Leber von Deiodinase 1 in aktives T3 umgewandelt. Es gibt etwas Deiodinase 3, das es in reverses T3 oder die inaktive, inerte Form umwandelt. Bei chronischen Leberschäden wird Deiodinase 3 jedoch hochreguliert, wodurch mehr reverses T3 oder die inerte Form produziert wird, was zu einer relativ intrahepatischen Hypothyreose führt.</p>
<p>22.</p>		<p>In diesem Video wird der Wirkmechanismus von Schilddrüsenhormonrezeptor-β-Agonisten erklärt.</p> <p>Video</p> <p>Schilddrüsenhormonrezeptor-β-Agonisten oder THR-β-Agonisten sind kleine Moleküle, die speziell für die Wirkung in der Leber entwickelt wurden. Diese Wirkstoffe gelangen in den Zellkern der Hepatozyten und binden an THR-β, um die Expression von Zielgenen zu aktivieren, die verschiedene Stoffwechselwege vermitteln. Erstens werden durch die verstärkte Mitophagie beschädigte Mitochondrien entfernt, während die mitochondriale Biogenese neue Organellen erzeugt. Gleichzeitig wird durch die Verringerung der reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) die Schädigung der Mitochondrien und die Ansammlung toxischer langkettiger Lipide begrenzt. Schließlich entstehen durch die Erhöhung der Lipophagie freie Fettsäuren, die dann in die Mitochondrien transportiert werden, um über die β-Oxidation ATP zu produzieren. Im Allgemeinen lässt sich der Leberfettgehalt und die Fibrose durch eine Behandlung mit einem THR-β-Agonisten wirksam reduzieren.</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 for approval 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: shivam.wani, USPD: availability: lily-llm - disease, D.F. lily-llm: shivam.wani, Hanley SA, et al. Alimtar Pharmaceuticals. 2024;9(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-assozierten 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 NAFLD ≥2 (with ≥1 non-alcoholic) Fibrosis stage F1, F2, or F3 ≥8% hepatic fat by MRI-PDFF</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 © 2021, All rights reserved. Reproduction of this document is prohibited without the express written permission of the copyright owner.</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 22 Improvement without worsening of fibrosis Placebo (n=221): 10% Resmetirom 80 mg (n=221): 26% Resmetirom 100 mg (n=221): 30%</p> <p>Fibrosis Improvement (≥1 stage) without worsening of MASH Placebo (n=221): 14% Resmetirom 80 mg (n=221): 24% Resmetirom 100 mg (n=221): 26%</p> <p>Lipid Benefits Placebo (n=221): 0% Resmetirom 80 mg (n=221): -14% Resmetirom 100 mg (n=221): -16%</p> <p><small>© 2021, All rights reserved. Reproduction of this document is prohibited without the express written permission of the copyright owner.</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>27 (12.2)</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>29 (13.1)</td> <td>37 (16.8)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Copyright © 2021, All rights reserved. Reproduction of this document is prohibited without the express written permission of the copyright owner.</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	27 (12.2)	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)	29 (13.1)	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	27 (12.2)	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)	29 (13.1)	37 (16.8)																																																																							
<p>29.</p>	<p>EASL-EASD-EASO Treatment Guidelines</p> <p>Preferred pharmacologic options for treating comorbidities</p> <ul style="list-style-type: none"> T2D: GLP-1RA (eg, semaglutin, liraglutide, dulaglutide) and coagonists (eg, tirzepatide); SGLT2 inhibitors (eg, empagliflozin, dapagliflozin); Metformin; Insulin (in case of decompensated diabetes) Dyslipidemia: Statins Obesity: GLP-1RA (eg, semaglutin, liraglutide) and coagonists (eg, tirzepatide); Bariatric interventions (special caution in case of compensated cirrhosis) <p>MASH-targeted: If locally approved, Resmetirom in F2/F3 fibrosis. Check indication for liver transplantation in cases of decompensation or HCC.</p> <p>MASLD/MASH without cirrhosis (F0-F2): MASLD/MASH with compensated cirrhosis (F3)</p> <p><small>© 2021, All rights reserved. Reproduction of this document is prohibited without the express written permission of the copyright owner.</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>																																																																								

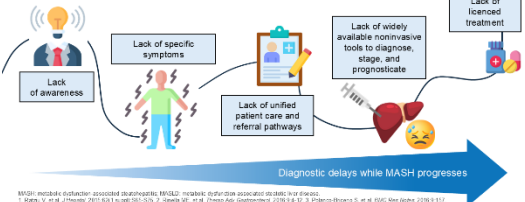
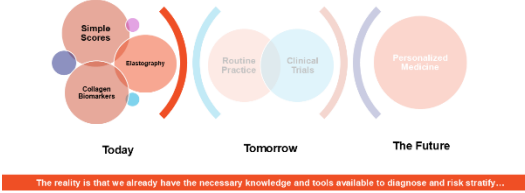
Beginn einer neuen Ära in der metabolischen Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis: Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

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>CHOP10000-1/17M17005; Gilead/Triplice; INC13413722; Gilead/Triplice; INC13026281</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, Fibrosis; SAF, total, all, high, low, 2021/05/01; 1028; Reproduced for educational purposes only.</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>Roche/Novartis, et al. N Engl J Med. 2021;384:1113-1124. 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-Ansprechrates von 33 %. Wir warten auf die Phase-3-Essence-Studie und natürlich auf die Verbesserung der Insulinempfindlichkeit.</p>												

<p>34.</p>	<p>Efruxifermin (EFX): FGF21, Subcutaneous, QW</p> <p>Phase 2b results, 96 weeks</p> <p><small>EFX21: Double-blind, parallel, 2:1, Phase 2b, randomised, controlled trial of Efruxifermin in patients with MASH. <i>Lancet</i> 2024; 403: 1024-1034. doi:10.1016/S0140-6736(24)00100-0</small></p>	<p>FGF21 ist ein Stoffwechselhormon, das wirklich bemerkenswerte Auswirkungen auf den Energieverbrauch, den Fettstoffwechsel hat. Es regelt zudem Adiponectin hoch, ein starkes Antifibrotikum für Sternzellen. Das Problem ist, dass es eine sehr kurze Halbwertszeit von weniger als 2 Stunden hat. Dies sind FGF21-Moleküle mit langer Wirksamkeit. Es wird einmal pro Woche subkutan verabreicht. Es zeigte sich hier ein Abklingen von MASH ohne Verschlechterung der Fibrose sowohl bei der 28-mg-Dosis als auch 50-mg-Dosis, eine Verringerung bei den Triglyceriden und eine Verbesserung bei den HDL-Werten. Eine Verbesserung der Fibrose um 75 % im Vergleich zu 24 % bei Placebo, aber beachten Sie die kleine Stichprobengröße von nur 28 Patienten. Wir müssen also auch auf die Phase-3-Daten warten, und die Verbesserungen der Insulinempfindlichkeit mit einer Verringerung von HOMA-IR und C-Peptid.</p>
<p>35.</p>	<p>Pegozafermin: FGF21, Subcutaneous, Once Weekly</p> <p>Phase 2b results, 24 weeks</p> <p><small>OPR1: A phase 2b, randomised, controlled trial of Pegozafermin in patients with MASH. <i>Lancet</i> 2024; 403: 1035-1044. doi:10.1016/S0140-6736(24)00101-6</small></p>	<p>Pegozafermin ist ein pegyliertes FGF21 mit ähnlichen Daten wie beim Abklingen von MASH ohne Verschlechterung der Fibrose, bei allen getesteten Dosen. Eine Verbesserung des Lipidprofils und der Fibrose wurde zudem bei den Dosen 30 mg einmal wöchentlich und 44 mg alle zwei Wochen erreicht, ebenfalls eine Verbesserung bei der Insulinempfindlichkeit. Dies ist die 24-wöchige Phase-2B-Studie. Wir warten auf die Phase-3-Daten.</p>
<p>36.</p>	<p>Drugs Candidates With Phase 2b Results</p> <p>ORAL AGENTS Denifanstat</p> <p>INJECTABLE/INFUSION Tirzepatide Surovudotide</p>	<p>Wie sieht es mit den anderen Wirkstoffen in der Pipeline aus? Da haben wir das orale Mittel Denifanstat sowie Tirzepatid und Surovodontid.</p>
<p>37.</p>	<p>Denifanstat: FASN Inhibitor, Oral, Once Daily</p> <p>Phase 2b results, 52 weeks</p> <p><small>FAST: A phase 2b, randomised, controlled trial of Denifanstat in patients with MASH. <i>Lancet</i> 2024; 403: 1045-1054. doi:10.1016/S0140-6736(24)00102-3</small></p>	<p>Denifanstat ist ein FASN-Inhibitor, der einmal täglich oral verabreicht wird. In der Phase-2B-Studie zeigte sich bei 36 % der Teilnehmer ein Abklingen von MASH ohne Verschlechterung der Fibrose. Es wurde kein Nutzen hinsichtlich der Lipide, eine Verbesserung der Fibrose um 41 % im Vergleich zu 18 % bei Placebo und kein Nutzen hinsichtlich der Insulinempfindlichkeit berichtet.</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 CK, 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 steatotic liver disease; MASH: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. 1. Ghanta T, et al. J Hepatol. 2017;67(5):1025-1034. 2. Ghanta SS, et al. Hepatol. 2017;67(5):1025-1034. 3. Ghanta SS, et al. Hepatol. 2017;67(5):1025-1034. 4. Ghanta SS, et al. Hepatol. 2017;67(5):1025-1034.</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>

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

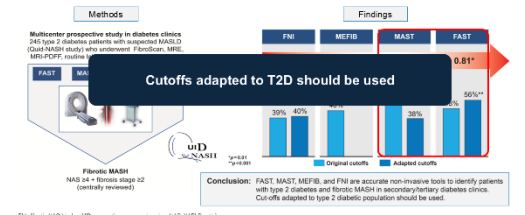
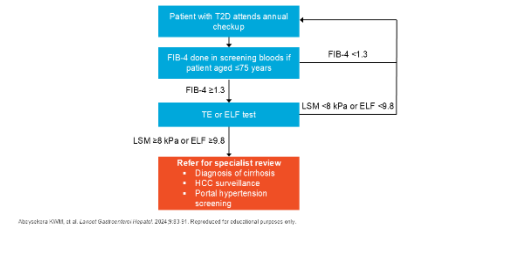
		<p>noch immer nicht, wie genau wir unter den jeweiligen epidemiologischen und klinischen Umständen vorgehen sollen.</p>																
<p>45.</p>	<p>Defining the Target Condition: High-Risk MASH</p> <p>MASLD, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MASH, metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; F0, no fibrosis; F1, portal fibrosis without septa; F2, portal fibrosis with early septa; F3, bridging fibrosis with early cirrhosis; F4, cirrhosis. Liver-related mortality is shown as a curve increasing with fibrosis stage. MASLD is defined as F0-F2, MASH as F0-F4. High-Risk MASH is defined as F3-F4.</p>	<p>Wir wissen nicht, wo unsere Hauptpriorität liegt. Wir müssen diese Hochrisikopatienten mit MASH finden, also Patienten mit genug Steatohepatitis, also mittlerer bis schwerer Steatohepatitis und signifikanter Fibrose. Denn eine Fibrose steht, wie Prof. Bansal bereits erläutert hat, in engem Zusammenhang mit der Prognose – nicht nur mit leberassoziierten Ereignissen, sondern auch mit Herz-Kreislauf-, Neoplasma- und Gesamtsterblichkeit.</p>																
<p>46.</p>	<p>Setting and Goal of Diagnostic Test</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>Primary Care</th> <th>Diabetes Clinics</th> <th>Hepatology Clinics</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Prevalence of advanced (F3-F4) disease</td> <td>Low prevalence of advanced (F3-F4) disease</td> <td>Increasing prevalence of advanced disease</td> <td>High prevalence of advanced (F3-F4) disease</td> </tr> <tr> <td>Goal</td> <td>Exclude screen-negative</td> <td>Identify patients with ≥2 for referral and therapy</td> <td>Identify patients with F3-F4 for intensive therapy/monitorance</td> </tr> <tr> <td>Desirable performance</td> <td>Higher NPV</td> <td></td> <td>Higher PPV</td> </tr> </tbody> </table>	Population	Primary Care	Diabetes Clinics	Hepatology Clinics	Prevalence of advanced (F3-F4) disease	Low prevalence of advanced (F3-F4) disease	Increasing prevalence of advanced disease	High prevalence of advanced (F3-F4) disease	Goal	Exclude screen-negative	Identify patients with ≥2 for referral and therapy	Identify patients with F3-F4 for intensive therapy/monitorance	Desirable performance	Higher NPV		Higher PPV	<p>Natürlich hängt es von unseren Prioritäten ab, welche Tools wir verwenden. Wenn wir beispielsweise in einem Umfeld mit niedriger Prävalenz wie der Primärversorgung für das Screening diagnostizieren, brauchen wir sehr empfindliche Tools mit hoher negativer Vorhersagekraft, um schwere Erkrankungen auszuschließen. Am andere Ende des Spektrums, beispielsweise in einer Hepatologieklinik, versuchen wir, die Patienten mit fortgeschrittener Fibrose zu finden, um ihre Behandlung zu priorisieren. Daher benötigen wir hier spezifische Tools mit hoher positiver Vorhersagekraft.</p>
Population	Primary Care	Diabetes Clinics	Hepatology Clinics															
Prevalence of advanced (F3-F4) disease	Low prevalence of advanced (F3-F4) disease	Increasing prevalence of advanced disease	High prevalence of advanced (F3-F4) disease															
Goal	Exclude screen-negative	Identify patients with ≥2 for referral and therapy	Identify patients with F3-F4 for intensive therapy/monitorance															
Desirable performance	Higher NPV		Higher PPV															
<p>47.</p>	<p>Guidelines Consensus</p> <p>EASL WLT Guideline 2021, AASLD MASLD Guideline 2021, AGA MASLD Guideline 2021. All guidelines recommend FIB-4 + VCTE as the first step in screening for advanced liver disease. EASL and AASLD recommend repeating the test if FIB-4 is low, while AGA recommends repeating if FIB-4 is low or intermediate.</p>	<p>Die meisten internationalen Gesellschaften sind sich in einer Sache einig, dem Screening. Das Screening umfasst 2 Hauptschritte und soll eine fortgeschrittene Fibrose ausschließen. Nachdem wir unsere Patienten mit metabolischen Risikofaktoren ermittelt haben, die gemäß anderer Bildgebungsmethoden Fett in der Leber haben könnten, gehen wir zum ersten Schritt, das ist in allen Fällen FIB-4. Wenn der FIB-4-Wert niedrig ist, müssen wir die FIB-4-Untersuchung vielleicht jährlich wiederholen, in anderen Fällen alle 2 oder 3 Jahre, je nach Leitlinie. Bei einem mittleren Wert sollte ein zweiter Test durchgeführt werden, gemäß der meisten Leitlinien entweder eine transiente Elastographie oder ELF. Bei einem hohen FIB-4-Wert über 2,67 empfehlen einige Leitlinien, den Patienten direkt an den Leberspezialisten zu überweisen. Welche Rolle spielt Typ-2-Diabetes bei diesen Leitlinien? Beispielsweise in der AGA-Leitlinie wird betont, dass Typ-2-Diabetes einer der separaten Risikofaktoren ist, die man heranziehen kann, um Risikopatienten zu identifizieren. In der AASLD-Leitlinie 2022 wirkt es sich darauf aus, wie oft wir den FIB-4-Test wiederholen sollten, wenn der Wert bei der ersten Untersuchung niedrig war.</p>																

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

<p>48.</p>	<p>Guidelines Consensus: AACE</p> <p>AACE: American Association of Clinical Endocrinology. 88% body mass index, <math>HbA1c</math> <math>\geq 6.5</math>, cardiovascular disease, T2D, type 2 diabetes. Goto R, et al. <i>Endocr Pract</i>. 2022;28(10):152. https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.08.001</p>	<p>In anderen Leitlinien, wie beispielsweise der American Association of Clinical Endocrinology Guidelines, die mit der AASLD kombiniert wurden, ist Typ-2-Diabetes nicht nur ein Risikofaktor für MASLD, sondern auch ein direkter Risikofaktor für Zirrhose, und die Leitlinie schlägt zudem einen zweistufigen Ansatz hinsichtlich Leberfibrose vor: FIB-4 gefolgt von ELF oder transienter Elastographie.</p>
<p>49.</p>	<p>Guidelines Consensus: EASL-EASD-EASO</p> <p>* FIB-4 threshold valid for age <math>\ge 16</math> years (for age <math>< 16</math> years, FIB-4 is not valid) (10) † FIB-4 threshold valid for age <math>\ge 16</math> years (for age <math>< 16</math> years, FIB-4 is not valid) (10) ‡ EASL, EASD, EASO, with adapted threshold (10) § EASL, EASD, EASO, with adapted threshold (10) ¶ EASL, EASD, EASO, with adapted threshold (10) †† EASL, EASD, EASO, with adapted threshold (10) ††† EASL, EASD, EASO, with adapted threshold (10) †††† EASL, EASD, EASO, with adapted threshold (10) ††††† EASL, EASD, EASO, with adapted threshold (10)</p>	<p>Die gemeinsamen Leitlinien, die Prof. Bansal bereits erwähnt hat, betonen, dass Typ-2-Diabetes ein Risikofaktor für MASLD ist, und eine erneute Untersuchung alle 1 bis 3 Jahre notwendig ist. Das hängt vom Profil des jeweiligen Patienten ab und wird nicht detailliert ausgeführt; als wichtigster Second-Line-Test wird die transiente Elastographie empfohlen. Andere empfohlene alternative Tests werden nicht weiter ausgeführt, wie Magnetresonanz-Elastographie, Scherwellen-Elastographie, ELF und weitere.</p>
<p>50.</p>	<p>Identifying Patients With At-Risk MASH: Are We Doing Enough?</p> <ul style="list-style-type: none"> Lack of local guidelines <ul style="list-style-type: none"> Data from over 102 countries revealed that only 32 countries had national NAFLD clinical guidelines* NAFLD was rarely mentioned in public health strategies of related conditions such as diabetes* Disconnect between EASL-EASD-EASO guidelines and real-world clinical practice across multiple regions/specialties** <ul style="list-style-type: none"> Suboptimal use of liver function tests, NITs, eg, ultrasound and TE, and tests to exclude other conditions Use of NITs for patients with NAFLD in primary care is frequent† <p>* Bansal M, et al. <i>Hepatology</i>. 2022;76(1):166-177. https://doi.org/10.1016/j.hep.2021.07.010 † Bansal M, et al. <i>Hepatology</i>. 2022;76(1):166-177. https://doi.org/10.1016/j.hep.2021.07.010 ‡ Bansal M, et al. <i>Hepatology</i>. 2022;76(1):166-177. https://doi.org/10.1016/j.hep.2021.07.010</p>	<p>Wie gut erfüllen wir unsere Aufgabe in dieser Hinsicht? Wie gut screenen wir unsere Patienten? Sagen wir mal, es ginge noch besser. Aus der verfügbaren Literatur wissen wir, dass die sehr detaillierten internationalen Leitlinien nicht bis zur lokalen Ebene durchgesickert sind. Und daher verwenden die meisten Ärzte diese Tools nicht im Rahmen ihrer Routineversorgung. Wie diese Studie hier im rechten Bereich zeigt, führen die meisten Ärzte keine NITs durch, um zu entscheiden, ob ein Patient an einen Leberspezialisten überwiesen werden sollte. Das zeigt, dass wir hinsichtlich Schulung und Bewusstsein noch eine große Aufgabe vor uns haben.</p>
<p>51.</p>	<p>NITs to Diagnose and Risk Stratify</p> <p>APRI: aspartate aminotransferase to albumin ratio index; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; BIL: bilirubin; GGT: gamma-GT; INR: international normalized ratio; MRE: magnetic resonance elastography; NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease; NIT: noninvasive test; NITs: noninvasive tests; P-NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease; SWE: shear wave elastography; TSPM: tissue stiffness parameter; VCTE: vibration controlled transient elastography.</p>	<p>Wie sieht es mit der Diagnostik und Stratifizierung aus? Nach diesem Screening haben wir eine Reihe verschiedener Tools, die wir verwenden können, nichtinvasive Tools, das sind größtenteils Blutuntersuchungen, Elastomeruntersuchungen und Bildgebung.</p>
<p>52.</p>	<p>Imaging Techniques Can Assess Both Fibrosis and Steatosis</p> <p>Ultrasound-based imaging (VCTE, FibroScan™) can assess both steatosis and fibrosis**</p> <ul style="list-style-type: none"> Designed to explore a 3-cm³ volume of liver tissue 50-Hz shear wave induced from tip of FibroScan probe <p>LSM (kPa) Fibrosis: • Moves slowly in healthy liver, quickly in a cirrhotic liver • Liver stiffness can be used to infer presence of fibrosis, although specific cutoffs are not able to discriminate between individual fibrosis stages†</p> <p>CAP (dB/m) Steatosis: • Can simultaneously measure liver fat using CAP (expressed in dB/m)</p> <p>CAP: controlled attenuation parameter. † Choudhry A, et al. <i>Hepatology</i>. 2008;48(3):833-842. https://doi.org/10.1002/hep.21717 ‡ Choudhry A, et al. <i>Hepatology</i>. 2008;48(3):833-842. https://doi.org/10.1002/hep.21717 § Choudhry A, et al. <i>Hepatology</i>. 2008;48(3):833-842. https://doi.org/10.1002/hep.21717</p>	<p>Das gebräuchlichste Tool ist FibroScan, vibrationsgeregelte transiente Elastographie, mit der wir sowohl Fibrose als auch Steatose direkt am Point of Care beurteilen können. So können wir nicht nur die Diagnose, sondern auch die Bestimmung des Grads und die Prognose auf einmal durchführen. Es gibt hier jedoch einige Einschränkungen. Die Lernkurve ist recht langwierig, und zudem gibt es einige technische Probleme. Zum Beispiel könnte bei</p>

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

		<p>Patienten mit morbider Adipositas die Lebersteifigkeit überschätzt werden. Bei Patienten mit aktivem Alkoholkonsum kann die Fibrose überschätzt werden. Und es ist nicht ganz eindeutig. Aber es scheint, dass auch bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und unzureichender metabolischer Kontrolle die Lebersteifigkeit überschätzt werden könnte.</p>																																																																																																												
<p>53.</p>	<p>Comparative Analysis of Biomarkers for Advanced Fibrosis</p>  <p>LITMUS Meta-Cohort Analysis of Histologically Characterized MASLD</p> <p>Yeh Y, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;17(4):725. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Es gibt andere Biomarker, die im Rahmen großer Projekte beurteilt und validiert wurden, wie LITMUS in Europa oder NIMBLE in den USA. Diese Biomarker weisen im Vergleich zum Standard der Histologie und anderen NITs eine gute Leistung und eine große Fläche unter der Kurve auf. Wie Sie sehen können, ist zum Beispiel SomaSignal ein Proteomtest, bei dem verschiedene Proteine kombiniert werden, und alle eignen sich gut dafür, eine fortgeschrittene Fibrose zu erkennen und zu überwachen.</p>																																																																																																												
<p>54.</p>	<p>NITs Are as Accurate as Liver Biopsies for the Prediction of Clinical Events</p> <table border="1" data-bbox="264 887 802 1088"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Prognostic Performance of NITs vs Histology</th> <th colspan="3">3 Years</th> <th colspan="3">5 Years</th> <th colspan="3">10 Years</th> </tr> <tr> <th>AUC (95% CI)</th> <th>n</th> <th>OR (95% CI)</th> <th>AUC (95% CI)</th> <th>n</th> <th>OR (95% CI)</th> <th>AUC (95% CI)</th> <th>n</th> <th>OR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Histology</td> <td>0.70 (0.61-0.83)</td> <td>n=1816</td> <td>0.72 (0.62-0.81)</td> <td>n=1193</td> <td>0.77 (0.71-0.85)</td> <td>n=316</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>LSM-VCTE</td> <td>0.74 (0.65-0.83)</td> <td>n=1816</td> <td>0.76 (0.70-0.83)</td> <td>n=1193</td> <td>0.79 (0.73-0.85)</td> <td>n=316</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>FIB-4</td> <td>0.69 (0.59-0.80)</td> <td>n=1822</td> <td>0.74 (0.64-0.82)</td> <td>n=1032</td> <td>0.81 (0.72-0.88)</td> <td>n=227</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>NFS</td> <td>0.61 (0.49-0.75)</td> <td>n=1440</td> <td>0.70 (0.63-0.80)</td> <td>n=891</td> <td>0.76 (0.63-0.85)</td> <td>n=188</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="264 898 802 1088"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Prognostic Performance of NIT Cutoffs and Histology</th> <th colspan="2">Cumulative Sensitivity</th> <th colspan="2">Dynamic Specificity</th> </tr> <tr> <th>%</th> <th>(95% CI)</th> <th>%</th> <th>(95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Histology F3-4 (vs F0-3)</td> <td>88.7%</td> <td>(87.75)</td> <td>72.0%</td> <td>(70.78)</td> </tr> <tr> <td>Histology F4 (vs F0-3)</td> <td>33.3%</td> <td>(23.43)</td> <td>90.5%</td> <td>(89.83)</td> </tr> <tr> <td>LSM-VCTE ≥10.0 kPa (vs <10 kPa)</td> <td>70.8%</td> <td>(62.79)</td> <td>66.0%</td> <td>(64.68)</td> </tr> <tr> <td>LSM-VCTE ≥20.0 kPa (vs <20 kPa)</td> <td>29.4%</td> <td>(19.40)</td> <td>62.0%</td> <td>(60.93)</td> </tr> <tr> <td>FIB-4 ≥1.30 (vs <1.3)</td> <td>82.6%</td> <td>(77.88)</td> <td>54.5%</td> <td>(66.90)</td> </tr> <tr> <td>FIB-4 >2.67 (vs ≤2.67)</td> <td>41.3%</td> <td>(32.51)</td> <td>87.7%</td> <td>(86.90)</td> </tr> <tr> <td>NFS ≥1.455 (vs <1.455)</td> <td>78.9%</td> <td>(72.84)</td> <td>46.5%</td> <td>(44.51)</td> </tr> <tr> <td>NFS >0.876 (vs ≤0.876)</td> <td>31.6%</td> <td>(22.43)</td> <td>84.6%</td> <td>(82.87)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Yeh Y, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;17(4):713.</p>	Prognostic Performance of NITs vs Histology	3 Years			5 Years			10 Years			AUC (95% CI)	n	OR (95% CI)	AUC (95% CI)	n	OR (95% CI)	AUC (95% CI)	n	OR (95% CI)	Histology	0.70 (0.61-0.83)	n=1816	0.72 (0.62-0.81)	n=1193	0.77 (0.71-0.85)	n=316				LSM-VCTE	0.74 (0.65-0.83)	n=1816	0.76 (0.70-0.83)	n=1193	0.79 (0.73-0.85)	n=316				FIB-4	0.69 (0.59-0.80)	n=1822	0.74 (0.64-0.82)	n=1032	0.81 (0.72-0.88)	n=227				NFS	0.61 (0.49-0.75)	n=1440	0.70 (0.63-0.80)	n=891	0.76 (0.63-0.85)	n=188				Prognostic Performance of NIT Cutoffs and Histology	Cumulative Sensitivity		Dynamic Specificity		%	(95% CI)	%	(95% CI)	Histology F3-4 (vs F0-3)	88.7%	(87.75)	72.0%	(70.78)	Histology F4 (vs F0-3)	33.3%	(23.43)	90.5%	(89.83)	LSM-VCTE ≥10.0 kPa (vs <10 kPa)	70.8%	(62.79)	66.0%	(64.68)	LSM-VCTE ≥20.0 kPa (vs <20 kPa)	29.4%	(19.40)	62.0%	(60.93)	FIB-4 ≥1.30 (vs <1.3)	82.6%	(77.88)	54.5%	(66.90)	FIB-4 >2.67 (vs ≤2.67)	41.3%	(32.51)	87.7%	(86.90)	NFS ≥1.455 (vs <1.455)	78.9%	(72.84)	46.5%	(44.51)	NFS >0.876 (vs ≤0.876)	31.6%	(22.43)	84.6%	(82.87)	<p>Ebenfalls muss darauf hingewiesen werden, dass NITs so präzise wie eine Leberbiopsie sind. Nicht nur für Screening und Diagnostik, sondern auch für die Prognose und Überwachung des Ansprechens auf die Behandlung. Bei dieser Metaanalyse, die kürzlich von den LITMUS-Prüfern durchgeführt wurde, können wir zwei wichtige Punkte sehen. Je länger der Beurteilungszeitraum ist, desto besser ist die Präzision der NITs und der Leberbiopsie. Je mehr Informationen wir erheben, desto besser ist die Präzision. Aber es verhält sich auch wie folgt, und das geht auf eine der Fragen ein, die ich vorhin gestellt habe: Je höher der Determinationskoeffizient, desto besser die dynamische Spezifität. Darauf müssen wir also bei der Beurteilung unserer Patienten achten.</p>
Prognostic Performance of NITs vs Histology	3 Years			5 Years			10 Years																																																																																																							
	AUC (95% CI)	n	OR (95% CI)	AUC (95% CI)	n	OR (95% CI)	AUC (95% CI)	n	OR (95% CI)																																																																																																					
Histology	0.70 (0.61-0.83)	n=1816	0.72 (0.62-0.81)	n=1193	0.77 (0.71-0.85)	n=316																																																																																																								
LSM-VCTE	0.74 (0.65-0.83)	n=1816	0.76 (0.70-0.83)	n=1193	0.79 (0.73-0.85)	n=316																																																																																																								
FIB-4	0.69 (0.59-0.80)	n=1822	0.74 (0.64-0.82)	n=1032	0.81 (0.72-0.88)	n=227																																																																																																								
NFS	0.61 (0.49-0.75)	n=1440	0.70 (0.63-0.80)	n=891	0.76 (0.63-0.85)	n=188																																																																																																								
Prognostic Performance of NIT Cutoffs and Histology	Cumulative Sensitivity		Dynamic Specificity																																																																																																											
	%	(95% CI)	%	(95% CI)																																																																																																										
Histology F3-4 (vs F0-3)	88.7%	(87.75)	72.0%	(70.78)																																																																																																										
Histology F4 (vs F0-3)	33.3%	(23.43)	90.5%	(89.83)																																																																																																										
LSM-VCTE ≥10.0 kPa (vs <10 kPa)	70.8%	(62.79)	66.0%	(64.68)																																																																																																										
LSM-VCTE ≥20.0 kPa (vs <20 kPa)	29.4%	(19.40)	62.0%	(60.93)																																																																																																										
FIB-4 ≥1.30 (vs <1.3)	82.6%	(77.88)	54.5%	(66.90)																																																																																																										
FIB-4 >2.67 (vs ≤2.67)	41.3%	(32.51)	87.7%	(86.90)																																																																																																										
NFS ≥1.455 (vs <1.455)	78.9%	(72.84)	46.5%	(44.51)																																																																																																										
NFS >0.876 (vs ≤0.876)	31.6%	(22.43)	84.6%	(82.87)																																																																																																										
<p>55.</p>	<p>Resmetrom: Noninvasive Data From MAESTRO-NASH</p> <p>Sparse Noninvasive Data in Label</p> <table border="1" data-bbox="264 1435 802 1626"> <thead> <tr> <th>Measurement (Study Week)</th> <th>LS Mean % CFB (SE) Resmetrom 80 mg (n=221)</th> <th>LS Mean % CFB (SE) Resmetrom 100 mg (n=227)</th> <th>LS Mean % CFB (SE) Placebo (n=324)</th> <th>LS Mean % CFB (SE) Difference Resmetrom 80 mg From Placebo (95% CI)</th> <th>LS Mean % CFB (SE) Difference Resmetrom 100 mg From Placebo (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LDL cholesterol (week 24)</td> <td>-13.6 (1.7)</td> <td>-18.3 (1.7)</td> <td>0.11 (1.7)</td> <td>-13.7 (-17.6, -10.0)</td> <td>-18.4 (-22.3, -12.8)</td> </tr> <tr> <td>p value*</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td><.001</td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td>Axosoprotein (a) (week 24)</td> <td>-18.8 (1.3)</td> <td>-19.8 (1.3)</td> <td>0.36 (1.3)</td> <td>-17.2 (-20.0, -14.4)</td> <td>-20.2 (-22.9, -17.4)</td> </tr> <tr> <td>Triglycerides (week 24)</td> <td>-22.7 (4.0)</td> <td>-21.7 (4.3)</td> <td>-2.6 (4.1)</td> <td>-20.1 (-26.3, -11.8)</td> <td>-19.1 (-27.8, -10.3)</td> </tr> <tr> <td>Lipoprotein (a) (week 24)</td> <td>-30.4 (3.8)</td> <td>-35.6 (4.0)</td> <td>-0.84 (3.5)</td> <td>-29.5 (-37.6, -21.5)</td> <td>-35.1 (-43.5, -26.6)</td> </tr> <tr> <td>MRI-PDFF (week 52)</td> <td>-35.4 (2.8)</td> <td>-46.8 (2.8)</td> <td>-8.7 (2.7)</td> <td>-26.7 (-32.9, -20.6)</td> <td>-37.9 (-44.2, -31.7)</td> </tr> <tr> <td>ALT (week 48)</td> <td>-26.6 (3.7)</td> <td>-33.2 (3.9)</td> <td>-6.8 (3.8)</td> <td>-19.7 (-27.7, -11.5)</td> <td>-26.3 (-34.5, -18.1)</td> </tr> <tr> <td>AST (week 48)</td> <td>-22.1 (3.8)</td> <td>-28.0 (3.8)</td> <td>-2.9 (3.8)</td> <td>-19.2 (-27.2, -11.3)</td> <td>-26.4 (-33.6, -19.4)</td> </tr> <tr> <td>GGT (week 48)</td> <td>-26.0 (5.5)</td> <td>-31.9 (5.3)</td> <td>3.3 (5.2)</td> <td>-28.3 (-37.3, -19.3)</td> <td>-35.2 (-45.5, -25.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>CFB, change from baseline; LDL, low-density lipoprotein; LS, least squares; MRI, magnetic resonance imaging; Resmetrom, RES-520.</p>	Measurement (Study Week)	LS Mean % CFB (SE) Resmetrom 80 mg (n=221)	LS Mean % CFB (SE) Resmetrom 100 mg (n=227)	LS Mean % CFB (SE) Placebo (n=324)	LS Mean % CFB (SE) Difference Resmetrom 80 mg From Placebo (95% CI)	LS Mean % CFB (SE) Difference Resmetrom 100 mg From Placebo (95% CI)	LDL cholesterol (week 24)	-13.6 (1.7)	-18.3 (1.7)	0.11 (1.7)	-13.7 (-17.6, -10.0)	-18.4 (-22.3, -12.8)	p value*				<.001	<.001	Axosoprotein (a) (week 24)	-18.8 (1.3)	-19.8 (1.3)	0.36 (1.3)	-17.2 (-20.0, -14.4)	-20.2 (-22.9, -17.4)	Triglycerides (week 24)	-22.7 (4.0)	-21.7 (4.3)	-2.6 (4.1)	-20.1 (-26.3, -11.8)	-19.1 (-27.8, -10.3)	Lipoprotein (a) (week 24)	-30.4 (3.8)	-35.6 (4.0)	-0.84 (3.5)	-29.5 (-37.6, -21.5)	-35.1 (-43.5, -26.6)	MRI-PDFF (week 52)	-35.4 (2.8)	-46.8 (2.8)	-8.7 (2.7)	-26.7 (-32.9, -20.6)	-37.9 (-44.2, -31.7)	ALT (week 48)	-26.6 (3.7)	-33.2 (3.9)	-6.8 (3.8)	-19.7 (-27.7, -11.5)	-26.3 (-34.5, -18.1)	AST (week 48)	-22.1 (3.8)	-28.0 (3.8)	-2.9 (3.8)	-19.2 (-27.2, -11.3)	-26.4 (-33.6, -19.4)	GGT (week 48)	-26.0 (5.5)	-31.9 (5.3)	3.3 (5.2)	-28.3 (-37.3, -19.3)	-35.2 (-45.5, -25.0)	<p>Es gibt bereits einige klinische Studien, bei denen NITs verwendet werden, um das Ansprechen auf die Behandlung mit nichtinvasiven Beurteilungen zu korrelieren. MAESTRO-NASH hat hier Pionierarbeit geleistet, und wir möchten auch andere Typen von NIT-Daten für die anderen Studien der Resmetrom-Pipeline verwenden.</p>																																																
Measurement (Study Week)	LS Mean % CFB (SE) Resmetrom 80 mg (n=221)	LS Mean % CFB (SE) Resmetrom 100 mg (n=227)	LS Mean % CFB (SE) Placebo (n=324)	LS Mean % CFB (SE) Difference Resmetrom 80 mg From Placebo (95% CI)	LS Mean % CFB (SE) Difference Resmetrom 100 mg From Placebo (95% CI)																																																																																																									
LDL cholesterol (week 24)	-13.6 (1.7)	-18.3 (1.7)	0.11 (1.7)	-13.7 (-17.6, -10.0)	-18.4 (-22.3, -12.8)																																																																																																									
p value*				<.001	<.001																																																																																																									
Axosoprotein (a) (week 24)	-18.8 (1.3)	-19.8 (1.3)	0.36 (1.3)	-17.2 (-20.0, -14.4)	-20.2 (-22.9, -17.4)																																																																																																									
Triglycerides (week 24)	-22.7 (4.0)	-21.7 (4.3)	-2.6 (4.1)	-20.1 (-26.3, -11.8)	-19.1 (-27.8, -10.3)																																																																																																									
Lipoprotein (a) (week 24)	-30.4 (3.8)	-35.6 (4.0)	-0.84 (3.5)	-29.5 (-37.6, -21.5)	-35.1 (-43.5, -26.6)																																																																																																									
MRI-PDFF (week 52)	-35.4 (2.8)	-46.8 (2.8)	-8.7 (2.7)	-26.7 (-32.9, -20.6)	-37.9 (-44.2, -31.7)																																																																																																									
ALT (week 48)	-26.6 (3.7)	-33.2 (3.9)	-6.8 (3.8)	-19.7 (-27.7, -11.5)	-26.3 (-34.5, -18.1)																																																																																																									
AST (week 48)	-22.1 (3.8)	-28.0 (3.8)	-2.9 (3.8)	-19.2 (-27.2, -11.3)	-26.4 (-33.6, -19.4)																																																																																																									
GGT (week 48)	-26.0 (5.5)	-31.9 (5.3)	3.3 (5.2)	-28.3 (-37.3, -19.3)	-35.2 (-45.5, -25.0)																																																																																																									
<p>56.</p>	<p>FIB-4 Has Low NPV for Significant Fibrosis in T2D: Are More Specific Screening Tools Needed?</p>  <p>600. Inoue et al. Hepatology. 2022;75(3):1073-1082. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Zum Abschluss nun noch einige Anmerkungen zu den Einschränkungen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Wir haben FIB-4 hinsichtlich des Screenings in der allgemeinen Bevölkerung als auch in Diabetes-Kliniken erörtert. Wir müssen aber vorsichtig sein, da diese und andere Studien gezeigt haben, dass die negative Vorhersagekraft von FIB-4 in Umgebungen mit niedriger Fibroseprävalenz nicht ideal sein könnte. In diesem Fall wurden 600 Patienten mit durch Leberbiopsie bestätigter MASH-Diagnose mit</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/pre-diabetic clinics. Cutoffs 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 Castera.</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 (Diagnosis 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

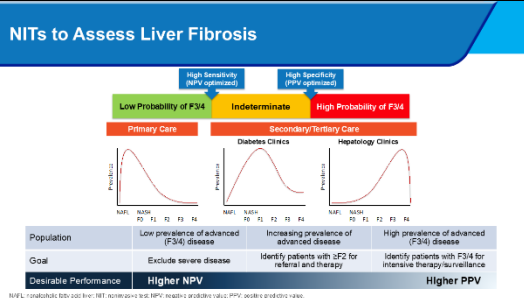
		<p>Typ-2-Diabetes vor, die spezifische Merkmale aufweisen könnten, die maßgeschneiderte Ansätze hinsichtlich Screening, Überweisung und Überwachung erforderlich machen.</p>
<p>60.</p>		<p>Und damit möchte ich an Prof. Roden übergeben, der die klinischen Fälle vorstellen wird. Vielen Dank.</p>
<p>61.</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>

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

		<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 (1996-2017)</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><small>Abb 1. Cumulative incidence of MACE in histologically confirmed MASLD. Abb 2. CVD outcomes in T2D by fibrosis risk. Abb 3. Liver outcomes (≥1 F point rise) in T2D and Control groups.</small></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.




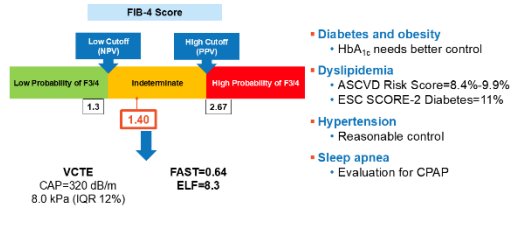
Und Sie haben von den Tests gehört. Die Experten haben Ihnen deren Leistung, Vorteile und Nachteile erläutert. Interessant für uns ist, welchen Nutzen diese Tests für Diabetologen, Allgemeinärzte und Hausärzte haben. Darf ich Sie Fragen, wer im Publikum Hausarzt ist? Vielen Dank. Wer ist Diabetologe, 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>© 2017 American Gastroenterology Association. All rights reserved. This document is copyrighted by the American Gastroenterology Association. Any unauthorized use, distribution, or reproduction in any form is strictly prohibited. This document is intended for personal use only. It is not to be distributed, copied, or otherwise used for any other purpose. For more information, please visit the EASL website at www.easl.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>																				

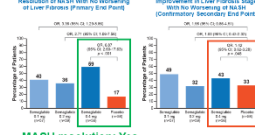
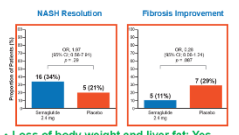
		<p>dieser Leitlinien gab es einiges an Diskussion. Sollten wir einen Pfad bevorzugen? Am Ende waren wir sehr demokratisch und haben nicht entschieden, aber der Großteil von uns tendierte bei dieser Kohorte dazu, so schnell wie möglich einen zweiten Test durchzuführen. Ich würde lieber zu dieser Gruppe 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) High Cutoff (PPV)</p> <p>Low Probability of F3/4 Indeterminate High Probability of F3/4</p> <p>1.3 2.34 2.67</p> <p><small>Neale P, et al. Hepatology. 2017;64:948-54. Steiner PK, et al. Hepatology. 2016;62:1317-25. McPherson S, et al. Gut. 2015;64:1265-70.</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 FAST</p> <p>CAP (dB/m) E (kPa) IQRMed IQRMed</p> <p>218.0 lb 7 389 10.5 12% 12%</p> <p>Unknown ELP Cutoff Scores and Accuracy for Measurement of Advanced Fibrosis</p> <p><7.7 25.8 >11.3</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ELP Cutoff</th> <th>Presence of Advanced Fibrosis</th> <th>Risk of Misclassification</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><7.7</td> <td>80% of patients with advanced fibrosis are missed</td> <td>Risk of Underdiagnosis</td> </tr> <tr> <td>25.8</td> <td>90% of patients are correctly diagnosed with advanced fibrosis</td> <td>Risk of Overdiagnosis</td> </tr> <tr> <td>>11.3</td> <td>9.9% of patients are correctly diagnosed with advanced fibrosis</td> <td>Risk of Underdiagnosis</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>CAP: controlled attenuation parameter; E: elastance; IQRMed: interquartile range median; VCTE: vibration controlled transient elastography; FAST: FibroScan transient elastography.</small></p>	ELP Cutoff	Presence of Advanced Fibrosis	Risk of Misclassification	<7.7	80% of patients with advanced fibrosis are missed	Risk of Underdiagnosis	25.8	90% of patients are correctly diagnosed with advanced fibrosis	Risk of Overdiagnosis	>11.3	9.9% of patients are correctly diagnosed with advanced fibrosis	Risk of Underdiagnosis	<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>
ELP Cutoff	Presence of Advanced Fibrosis	Risk of Misclassification												
<7.7	80% of patients with advanced fibrosis are missed	Risk of Underdiagnosis												
25.8	90% of patients are correctly diagnosed with advanced fibrosis	Risk of Overdiagnosis												
>11.3	9.9% of patients are correctly diagnosed with advanced fibrosis	Risk of Underdiagnosis												
69.	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> Is this person a good candidate for treatment with resmetirom if it were available? <ul style="list-style-type: none"> A. No B. Yes C. 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>												

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

		<p>da es sich bei Resmetirom tatsächlich um das Medikament handelt, das wir bei diesen Patienten empfehlen würden.</p>																	
70.	<p>PI: Baseline Features From the MAESTRO-NASH Trial With Resmetirom</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Assessment of Baseline Disease Severity</th> <th>Overall (N=888)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Liver biopsy</td> <td>F2</td> <td>328 (37)</td> </tr> <tr> <td>F3</td> <td>560 (63)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Other assessments</td> <td>VCTE, kPa, median (Q1, Q3)*</td> <td>12 (10, 15)</td> </tr> <tr> <td>CAP, dB/m, median (Q1, Q3)*</td> <td>349 (320, 378)</td> </tr> <tr> <td>FIB-4, median (Q1, Q3)*</td> <td>1.3 (1.0, 1.8)</td> </tr> <tr> <td>ELF, median (Q1, Q3)*</td> <td>9.7 (9.2, 10.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*95% CI, 95% CI; *These statistics are critical. Resmetirom (E. Merck Pharmaceuticals, 2024).</small></p>	Assessment of Baseline Disease Severity		Overall (N=888)	Liver biopsy	F2	328 (37)	F3	560 (63)	Other assessments	VCTE, kPa, median (Q1, Q3)*	12 (10, 15)	CAP, dB/m, median (Q1, Q3)*	349 (320, 378)	FIB-4, median (Q1, Q3)*	1.3 (1.0, 1.8)	ELF, median (Q1, Q3)*	9.7 (9.2, 10.4)	<p>Warum? Weil die Alternativen nicht direkt auf die Leber wirken und das Hauptproblem dieser Patientin die Leber ist. Dies sind tatsächlich Daten aus der MAESTRO-NASH-Studie, die Sie bereits kennen. Die meisten der Daten unserer Patientin hier, der Elastographie-Wert von 12 kPa, bei unserer Patientin hatten wir etwas mehr als 10 kPa. Auch den ELF-Test habe ich nicht angesprochen. Der CAP-Wert war, glaube ich, 380 dB/m, und hier sind es 349 dB/m. In dieser Kohorte war der FIB-4-Wert eher niedrig. Das zeigt erneut, dass ein einziger Test nicht ausreicht. Ein FIB-4 von 1,3 wäre für diese Kohorte eher niedrig, und bei unserer Patientin lag der Wert höher. Das ist die Kohorte von Patienten mit einem hohen Risiko für F2- oder F3-Fibrose. Das liegt innerhalb der Indikation für Resmetirom, wie wir gehört haben.</p>
Assessment of Baseline Disease Severity		Overall (N=888)																	
Liver biopsy	F2	328 (37)																	
	F3	560 (63)																	
Other assessments	VCTE, kPa, median (Q1, Q3)*	12 (10, 15)																	
	CAP, dB/m, median (Q1, Q3)*	349 (320, 378)																	
	FIB-4, median (Q1, Q3)*	1.3 (1.0, 1.8)																	
	ELF, median (Q1, Q3)*	9.7 (9.2, 10.4)																	
71.	<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 SGLT2 inhibitor No <p><small>SGLT2 sodium glucose cotransporter-2.</small></p>	<p>Die nächste Frage wäre also: „Sollten wir zusätzliche Behandlungen in Betracht ziehen?“ Damit kommen nun die Experten hier im Raum ins Spiel. Die Wahl ist: A, GLP-1-Rezeptor-Agonist; ein Statin, B; SGLT2-Inhibitor oder nichts. Hier haben wir B, ein Statin, auf jeden Fall nützlich für Hyperlipidämie. A, GLP-1-Rezeptor-Agonist, zweite Wahl, kann in Erwägung gezogen werden. Wenn es sich um einen Patienten mit sehr hohem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen handelt, was wir hier nicht gezeigt haben, ist es eine Option; hier aber nicht. Wir könnten auch argumentieren, dass ein SGLT2-Inhibitor relevant sein könnte, wenn ein Patient beispielsweise unter Herzinsuffizienz leidet. Aber im Allgemeinen sind wir hier auf dem richtigen Weg. Was sollten wir nun noch berücksichtigen?</p>																	
72.	<p>Drug Treatment Recommendations: EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines</p> <p><small>© 2024 American Association for the Study of Liver Diseases. All rights reserved. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines Panel. Update Report 2024. doi:10.1016/j.jhep.2024.08.011. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Denken wir darüber nach. Wir haben dieser Patientin nun gemäß der Leitlinien Resmetirom verabreicht. Wir haben ein Statin für die Dyslipidämie. Bei Diabetes müssen wir mit einem HbA_{1c} von 6,5 % tatsächlich sonst nichts tun, wenn es sich nicht um einen Herz-Kreislauf- oder Nierenpatienten mit extrem hohem Risiko handelt, da würde ich den 20 % oder 30 % von Ihnen zustimmen, dass wir auch einen GLP-1-Rezeptor-Agonisten in Betracht ziehen könnten.</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; HDL, high-density lipoprotein; HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c} surface antigen; HBeAb, hepatitis B surface antibody; HBeAg, hepatitis B surface antigen; HCV, hepatitis C virus; WBC, white blood cell; WC, waist circumference.</small></p>	Laboratory Test	Values	Liver function tests	ALT 110 IU/L; AST 74 IU/L; ALP 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 cardiovascular disease; 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>																		

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

		<p>Sollten wir hier also eine zusätzliche Behandlung in Betracht ziehen?</p>
<p>76.</p>	<div style="background-color: #007bff; color: white; padding: 5px; text-align: center;"> Drug Treatment Recommendations: EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines </div> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> <p>Preferred pharmacologic options for treating comorbidities</p> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center; width: 15%;"> <p>MASH-targeted</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <p>MASLD/MASH without cirrhosis (F0-F3)</p> </div> <p><i>If locally approved</i></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Resmetirom in F3/F4 Fibrosis</p> </div> </div> <div style="text-align: center; width: 15%;"> <p>T2D</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <p>GLP-1RA (eg, semaglutide, tirzepatide, riseglutide) and coagonists (eg, tirzepatide)</p> </div> <p>SGLT2 inhibitors (eg, empagliflozin, dapagliflozin)</p> <p><i>Metformin[§]</i></p> <p>Insulin (in case of decompensated diabetes)</p> </div> <div style="text-align: center; width: 15%;"> <p>Dyslipidemia</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <p>Statins</p> </div> </div> <div style="text-align: center; width: 15%;"> <p>Obesity</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <p>GLP-1RA (eg, semaglutide, tirzepatide) and coagonists (eg, tirzepatide)</p> </div> <p>Bariatric interventions (special caution in case of compensated diabetes)</p> </div> </div> <div style="font-size: 0.8em; margin-top: 10px;"> <p><small>§i.e., metformin, insulin, or GLP-1 RA §GLP-1 treatment for non-diabetes: SGLT2 treatment for non-diabetes EASL/EASD/EASO Clinical Practice Guidelines Panel: October 2024. DOI:10.1093/cqf/ckaf033. Reproduced for educational purposes only.</small></p> </div>	<p>Ich glaube, das haben wir schon besprochen. GLP-1-Rezeptor-Agonist, ein Statin und Resmetirom, nicht das ideale Medikament für diesen Patiententyp. Es gibt noch etwas, das man berücksichtigen muss, das habe ich nicht erwähnt, aber das haben Sie vielleicht gelesen. Der Patient wird auch mit Spironolacton behandelt, es ist also möglich, dass es frühe Anzeichen einer Herzinsuffizienz gibt, vielleicht einer Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Pumpfunktion. Dieser Patient könnte also zusätzlich von einem SGLT2-Inhibitor profitieren, da braucht es jedoch noch eine Untersuchung, wahrscheinlich durch einen Kardiologen.</p>
<p>77.</p>	<div style="background-color: #007bff; color: white; padding: 5px; text-align: center;"> RCTs of GLP-1RA Semaglutide for MASH ± Fibrosis </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <div style="width: 45%;"> <p>RCT, N=320, 72 weeks BMI 36 kg/m²; 62% T2D, HbA_{1c} 7.3%, 50% F3</p> <p>Resolution of MASH with No Worsening of Liver Fibrosis (Primary End Point)</p>  <ul style="list-style-type: none"> • MASH resolution: Yes • Fibrosis improvement: No </div> <div style="width: 45%;"> <p>RCT, N=67, 48 weeks BMI 35 kg/m²; 75% T2D, HbA_{1c} 7.2%, all F4</p> <p>Improvement in Liver Fibrosis Stage with No Worsening of MASH (Co-primary) Secondary End Point</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Loss of body weight and liver fat: Yes • MASH resolution: No • Fibrosis improvement: No </div> </div> <div style="font-size: 0.7em; margin-top: 5px;"> <p><small>©S. Saha, MD. 2023. Reprinted and modified with permission from the authors. DOI:10.1001/jama.2023.21113. Lanza et al. JAMA. 2023;329(16):1512. Reproduced for educational purposes only.</small></p> </div>	<p>Warum ist ein GLP-1-Rezeptor-Agonist unter diesen Bedingungen angebracht? Da wir schon von dieser Studie gehört haben, werde ich sie nur noch einmal kurz zusammenfassen. Wir haben aus einer Phase-2-Studie Evidenz, dass sich zumindest die entzündliche Komponente einer Fettleber durch Semaglutid verbessern lässt, auch wenn es keine signifikante Wirksamkeit ist, wenn man alle Dosisgruppen hinsichtlich der Fibrose vergleicht. Eine große Studie läuft, wir haben die Ergebnisse noch nicht. Auf der rechten Seite möchte ich noch etwas erwähnen. Man muss die Dosis nicht reduzieren oder ändern, wenn der Patient an einer Fibrose leidet; es wurde eine Studie zu F4-Fibrose durchgeführt und es gab keine Auswirkungen auf die gemessene Fibrose, das Medikament wurde mehr oder weniger gut toleriert und zumindest das Leberfett wurde reduziert. Wie gesagt, dies ist kein Medikament zur Zirrhosebehandlung, aber wenn man es bei Patienten mit Adipositas einsetzt, sollte man es wahrscheinlich weiter verwenden.</p>
<p>78.</p>	<div style="background-color: #007bff; color: white; padding: 5px; text-align: center;"> Case 3: Señor Dali </div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 63-year-old Hispanic man with history of diabetes for 20 years, dyslipidemia, and CAD ▪ He presents for elevated FIB-4 that was calculated by his PCP <ul style="list-style-type: none"> • AST 54 IU/L • ALT 47 IU/L • Platelets 134 kμL <div style="background-color: black; color: white; padding: 10px; text-align: center; margin-top: 10px; font-weight: bold;"> <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> <div style="font-size: 0.7em; margin-top: 5px;"> <p><small>CAD: coronary artery disease</small></p> </div>	<p>Letzter Fall, sehr einfach, Señor Dali, ein 63-jähriger männlicher Hispanic. Lange Vorgeschichte von Typ-2-Diabetes, Dyslipidämie, Herz-Kreislauf-Erkrankung. Wurde mit erheblich gesteigertem FIB-4 vorstellig, das lässt sich hier leicht an der niedrigen Thrombozytenzahl erkennen. Der FIB-4 beträgt 3,7, sehr hohes Fibrosesrisiko. FibroScan weist auf ein hohes Risiko für Zirrhose hin und der Ultraschall zeigt bereits eine klinisch fortschreitende zirrhose Erkrankung.</p>

<p>79.</p>	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> Is this person a good candidate for resmetirom if available? <ul style="list-style-type: none"> A. No B. Yes C. Unsure 	<p>Die Frage ist also: Haben wir ein gutes Medikament für diesen Patienten? Ist er Kandidat für Resmetirom? Nein. Ja. Oder Sie sind sich nicht sicher. Herzlichen Glückwunsch an 50 % von Ihnen. Er ist kein guter Kandidat, weil es sich um eine F4-Fibrose handelt, eine Zirrhose, und es aktuell, basierend auf den aktuellen Daten und der Zulassung des Medikaments, keine Indikation zur Verwendung von Resmetirom gibt. Das könnte sich in Zukunft ändern, das wissen wir aber nicht. Vielleicht leben von Ihnen schon einige in der Zukunft, aber aktuell wird das Medikament nicht bei Zirrhose verwendet.</p>
<p>80.</p>	<p>Proposed Algorithm for Patient Selection Using NITs for Liver-Directed Therapy</p> <p><small>*MRE is performed at 0 or 1-2 MHz; conventional MRE at 2-3 MHz. Can't do as long as there is no direct or indirect evidence of PHTN. No direct or indirect evidence of PHTN. MRE is performed at 0 or 1-2 MHz; conventional MRE at 2-3 MHz. Can't do as long as there is no direct or indirect evidence of PHTN. No direct or indirect evidence of PHTN. MRE is performed at 0 or 1-2 MHz; conventional MRE at 2-3 MHz. Can't do as long as there is no direct or indirect evidence of PHTN. No direct or indirect evidence of PHTN.</small></p>	<p>Es gibt einen Algorithmus, da möchte ich nicht ins Details gehen, weil er tatsächlich sehr neu ist. Das ist eine Expertenmeinung, wie man mit NITs Patienten für lebergerichtete Behandlungen auswählen sollte, anders gesagt für eine Behandlung mit Resmetirom. Nehmen Sie hier das Bild. Das können Sie lesen. Das ist im Moment wahrscheinlich für die Hepatologen interessanter, da ihnen die verschiedenen Tests zur Verfügung stehen und sie diese Tests klar auswerten können. Aber Sie sollten wissen, dass es bereits eine Methode gibt, Patienten nach Tests, NITs und ohne Histologie zur Gabe von Resmetirom auszuwählen.</p>
<p>81.</p>	<p>Shared Decision-making for Long-term Disease Management</p> <p>The SHARE Approach: 5 Essential Steps of Shared Decision-making</p> <ol style="list-style-type: none"> SE EK your patient's participation. HELP your patient explore & compare treatment options. ASSESS your patient's values & preferences. REACH a decision with your patient. EVALUATE your patient's decision. <p><small>Agency for Healthcare Quality and Research. https://www.aahr.org/health-topics/shared-decision-making/Shared-Decision-Making.aspx for educational purposes only.</small></p>	<p>Am Ende geht es natürlich um die gemeinsame Entscheidungsfindung. Wie Sie wissen, braucht es den Patienten, es braucht Ihr Fachwissen, es braucht den Austausch mit dem Patienten, und am Ende müssen Sie gemeinsam mit dem Patienten entscheiden, besonders, wenn Sie neuartige Medikamente verwenden, das muss ich Ihnen nicht erklären.</p>
<p>82.</p>	<p>Take-Home Messages</p>	<p>Die wichtigsten Punkte von meiner Seite lauten: Versuchen Sie, den Patienten zu finden; verwenden Sie den FIB-4-Score; wenn Sie Zugang zur Elastographie haben, verwenden Sie sie zur Bestimmung des Grads und für die nächste Entscheidungsebene; arbeiten Sie eng mit dem Hepatologen zusammen, um gemeinsam eine individualisierte Behandlung für Ihre Patienten zu finden. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.</p>