

Eintritt in eine neue Ära der Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis (MASH, dt. Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis): Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

<p>1.</p>		<p>Naim Alkhoury, MD, FAASLD</p> <p>Vielen Dank für Ihre Teilnahme. Ich bin Dr. Naim Alkhoury, ein Chief Medical Officer bei der Arizona Liver Health in Phoenix, Arizona (USA). Und ich freue mich, Sie heute Abend bei uns zu haben, um unser Programm: <i>Eintritt in eine neue Ära der Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis</i> oder MASH durchzugehen. Es ist ein aufregendes Jahr für uns, 2024. In den USA haben wir die FDA-Zulassung des ersten Medikaments zur Behandlung von Patienten mit MASH und mittelschwerer bis fortgeschrittener Fibrose, Resmetirom, erlebt. Und ich hatte das Privileg, einige Patienten zu behandeln, bisher etwa 200 Patienten, denen wir in unseren Kliniken eine Behandlung verschrieben haben. Wir hoffen also, dass es nächstes Jahr in Europa zugelassen wird und Sie es dann auch verschreiben können. Lassen Sie uns dies interaktiv gestalten, und wenn Sie Fragen zu Resmetirom oder anderen Medikamenten in der Entwicklung haben, können wir am Ende dieser Sitzung eine schöne Diskussion führen.</p>										
<p>2.</p>	<p>Faculty</p>  <p>Naim Alkhoury, MD, FAASLD Chief Medical Officer Director, Steatotic Liver Program Chief of Transplant Hepatology Arizona Liver Health Phoenix, AZ</p> <p>Elisabetta Bugianesi, MD, PhD Professor, Division of Gastroenterology Department of Medical Sciences University of Torino Turin, Italy</p> <p>Michael Trauner, MD Professor of Medicine Chair, Division of Gastroenterology and Hepatology Department of Internal Medicine III Medical University of Vienna Vienna, Austria</p>	<p>Ich habe mich also bereits vorgestellt, und es ist mir eine große Freude, heute Abend meine verehrten Redner vorzustellen. Dr. Elisabetta Bugianesi, sie ist Professorin für Medizin in der Abteilung für Gastroenterologie am Department für Medizinische Wissenschaften der Universität Turin, und Prof. Michael Trauner. Ich denke, er benötigt in seiner Heimatstadt Wien keiner Vorstellung. Er ist Professor für Medizin und Leiter der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie an der Medizinischen Universität Wien.</p>										
<p>3.</p>	<p>Global Prevalence of MASLD: On the Rise</p>  <p>The Global Prevalence of MASLD Point Prevalence of MASLD 30.05% (95% confidence interval: 27.89 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>1990-2008</td> <td>28.26% (27.02-29.33%)</td> </tr> <tr> <td>2007-2010</td> <td>28.48% (25.46-31.65%)</td> </tr> <tr> <td>2011-2015</td> <td>37.79% (33.85-39.97%)</td> </tr> <tr> <td>2016-2019</td> <td>38.26% (33.75-42.89%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MASH: nonalcoholic fatty liver disease; Trauner, M, et al. Hepatology. 2023;77(2):321-347. Creative Commons license. Reprinted by educational purposes only.</small></p>	Survey Year (Middle Year of Data Collection)	Prevalence (95% CI)	1990-2008	28.26% (27.02-29.33%)	2007-2010	28.48% (25.46-31.65%)	2011-2015	37.79% (33.85-39.97%)	2016-2019	38.26% (33.75-42.89%)	<p>Was die globale Prävalenz von MASLD anbelangt, wissen wir, dass sie auf dem Vormarsch ist. Wir schätzen derzeit, dass es bei etwa 30 % der erwachsenen Bevölkerung weltweit Hinweise auf MASLD oder MASH gibt. Die höchste Prävalenz findet sich tatsächlich in Südamerika, mit bis zu 44 %, sowie im Nahen Ostens und in der Region Nordafrikas. Und wir haben aktuelle Daten, die eine tatsächlich progressive Zunahme der Prävalenz zeigen, mit den neuesten Daten von 2016 bis 2019, die eine Prävalenz von MASLD von bis zu 38 % zeigen.</p>
Survey Year (Middle Year of Data Collection)	Prevalence (95% CI)											
1990-2008	28.26% (27.02-29.33%)											
2007-2010	28.48% (25.46-31.65%)											
2011-2015	37.79% (33.85-39.97%)											
2016-2019	38.26% (33.75-42.89%)											


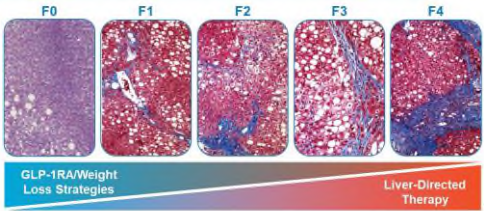


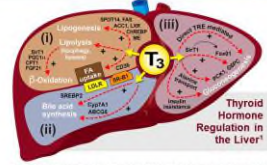
Eintritt in eine neue Ära der Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis (MASH, dt. Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis): Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu auftretender krankheitsspezifischer Therapien

<p>4.</p>	<p>Global Prevalence of MASLD Among Those With T2D</p> <p>The Global Prevalence of MASLD: T2D The Global Prevalence of MASLD Over Time: T2D</p> <p>Global Prevalence of MASLD (MASLD: 63.37% [95% confidence interval: 62.20 to 64.54%])</p> <p>Prevalence (%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Year</th> <th>Prevalence (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1990-2004</td> <td>55.9%</td> </tr> <tr> <td>2005-2009</td> <td>61.7%</td> </tr> <tr> <td>2010-2015</td> <td>64.7%</td> </tr> <tr> <td>2016-2021</td> <td>88.8%</td> </tr> </tbody> </table> <p>T2D: Type 2 diabetes Giovanni DA, et al. The Global Burden of T2D in 2019. <i>Diabetes Care</i>. 2021;44(12):2682-2691. Reproduced for educational purposes only.</p>	Year	Prevalence (%)	1990-2004	55.9%	2005-2009	61.7%	2010-2015	64.7%	2016-2021	88.8%	<p>Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ist diese Prävalenz sogar doppelt so hoch. So liegt die globale Prävalenz von MASLD bei Diabetikern bei 65 %, und die jüngsten Daten von 2016 bis 2021 zeigen eine Prävalenz von 68 %. Das heißt, Patienten mit Typ-2-Diabetes haben ein höheres Risiko für MASLD. Sie haben auch ein höheres Risiko für MASH, die aggressive Form von MASLD, und für eine signifikante Fibrose.</p>																				
Year	Prevalence (%)																															
1990-2004	55.9%																															
2005-2009	61.7%																															
2010-2015	64.7%																															
2016-2021	88.8%																															
<p>5.</p>	<p>Prevalence of MASH Among US Middle-Aged Cohorts: Compounding Risks</p> <p>US Middle-Aged Cohort (N=664)</p> <p>Prevalence (%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Risk Factor</th> <th>MASLD (%)</th> <th>MASH (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All</td> <td>38</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>30</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>45</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Latino/Hispanic</td> <td>55</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>BMI ≥30 kg/m²</td> <td>57</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>Diabetes</td> <td>70</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>Arterial hypertension</td> <td>47</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Hypertension and hypercholesterolemia</td> <td>44</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Diabetes and BMI ≥30 kg/m² and hypertension</td> <td>74</td> <td>46</td> </tr> </tbody> </table> <p>BMI, body mass index; MASLD, metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. Giovanni DA, et al. Prevalence of MASH in a US Middle-Aged Cohort. <i>Hepatology</i>. 2021;73(5):1001-1011. Reproduced for educational purposes only.</p>	Risk Factor	MASLD (%)	MASH (%)	All	38	14	Female	30	11	Male	45	17	Latino/Hispanic	55	24	BMI ≥30 kg/m²	57	24	Diabetes	70	35	Arterial hypertension	47	17	Hypertension and hypercholesterolemia	44	16	Diabetes and BMI ≥30 kg/m² and hypertension	74	46	<p>Dies geht aus einer Studie hervor, die ich mit dem verstorbenen Steven Harrison in San Antonio, Texas (USA), durchgeführt habe, in der wir Patienten, die zu einem Koloskopie-Screening kamen – also Erwachsene mittleren Alters in San Antonio, Texas – die Möglichkeit boten, mehr über ihre Lebergesundheit zu erfahren. Wenn sie einverstanden waren, machten wir eine MRT-PDF, um das Leberfett zu quantifizieren und MASLD zu diagnostizieren. Und wenn sie mehr als 5 % Leberfett im MRT hatten, boten wir die Leberbiopsie an, um MASH zu diagnostizieren und das Stadium der Fibrose zu bestimmen. Und wir fanden in dieser Gruppe von Amerikanern mittleren Alters, dass 38 % MASLD hatten. Aber noch wichtiger ist, dass es bei 14 % der gesamten Kohorte Hinweise auf MASH, die fortschreitende Form der Krankheit, gab. Bei den lateinamerikanischen/hispanischen Personen gab es bei 55 % Hinweise auf MASLD und bei 24 % Hinweise auf MASH. Wenn man die Kombination aus Diabetes, Fettleibigkeit und hispanischer Herkunft betrachtet, gab es bei bis zu 45 % Hinweise auf MASH. Und in dieser Kohorte fanden wir auch bei etwa 6 % Hinweise auf eine F2-F3-Fibrose.</p>
Risk Factor	MASLD (%)	MASH (%)																														
All	38	14																														
Female	30	11																														
Male	45	17																														
Latino/Hispanic	55	24																														
BMI ≥30 kg/m²	57	24																														
Diabetes	70	35																														
Arterial hypertension	47	17																														
Hypertension and hypercholesterolemia	44	16																														
Diabetes and BMI ≥30 kg/m² and hypertension	74	46																														
<p>6.</p>	<p>Fibrosis Drives Outcomes in MASLD</p> <p>Liver-Related Mortality</p> <p>Liver-Related Mortality Rate Ratio</p> <p>Mortality Rate Ratio (95% CI)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stages of Liver Fibrosis</th> <th>Mortality Rate Ratio (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>F0</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>F1</td> <td>1.4 (0.2-11.8)</td> </tr> <tr> <td>F2</td> <td>9.6 (1.2-84.8)</td> </tr> <tr> <td>F3</td> <td>16.7 (2.8-99.4)</td> </tr> <tr> <td>F4 (Cirrhosis)</td> <td>42.3 (3.3-518.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>F2-F3: ~10-17x higher risk of liver-related mortality</p> <p>Giovanni DA, et al. <i>Hepatology</i>. 2013;57(1):187-192. Clark PS, et al. <i>Hepatology</i>. 2017;65(1):107-116. Reproduced for educational purposes only.</p>	Stages of Liver Fibrosis	Mortality Rate Ratio (95% CI)	F0	1.0	F1	1.4 (0.2-11.8)	F2	9.6 (1.2-84.8)	F3	16.7 (2.8-99.4)	F4 (Cirrhosis)	42.3 (3.3-518.3)	<p>Fibrose ist der wichtigste prognostische Faktor bei einer Biopsie, der mit den klinischen Ergebnissen korreliert. Wir haben daher mehrere Studien, die zeigen, dass es sich bei einer Progression zu den Fibrotestadien 2 und 3 um Patienten handelt, bei denen es wahrscheinlich zu einer schweren Lebererkrankung und einer leberbedingten Mortalität kommt. Im Balkendiagramm sehen Sie die Ergebnisse einer systematischen Übersichtsarbeit, die mehrere Studien analysiert hat und zeigt, dass es ab dem Erreichen des Stadiums F2 zu einem exponentiellen Anstieg kommt. Die Stadien F2 und F3 weisen höhere Progressionsraten zur Zirrhose auf, ebenso wie eine erhöhte Mortalitätsrate aufgrund einer Lebererkrankung.</p>																		
Stages of Liver Fibrosis	Mortality Rate Ratio (95% CI)																															
F0	1.0																															
F1	1.4 (0.2-11.8)																															
F2	9.6 (1.2-84.8)																															
F3	16.7 (2.8-99.4)																															
F4 (Cirrhosis)	42.3 (3.3-518.3)																															

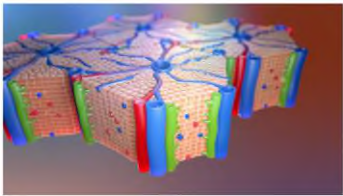
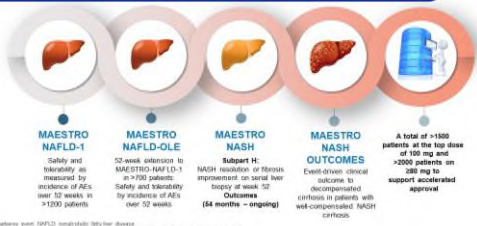
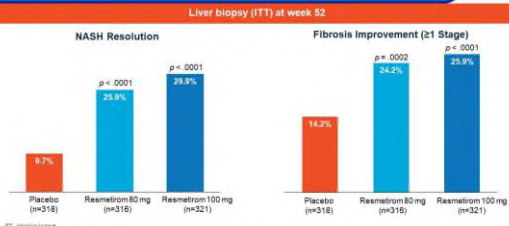
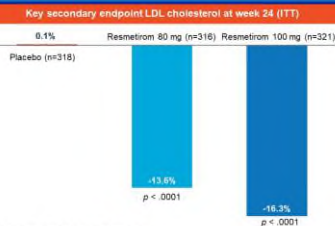
Eintritt in eine neue Ära der Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis (MASH, dt. Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis): Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

<p>7.</p>	<p>High Prevalence of Advanced Fibrosis in T2D</p> <p>Prospective Prevalence Study of MASH and Advanced Fibrosis in T2D</p> <p>ALT above normal/indicated</p> <p>Castera L, et al. Diabetes Care. 2023;46(12):1782. Reproduced for educational purposes only.</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>In einer Studie von Laurent Castera in Frankreich wurde eine große Kohorte von über 700 Patienten mit Typ-2-Diabetes untersucht. Patienten mit Diabetes und anhaltend erhöhten ALT-Werten wurde eine Leberbiopsie angeboten. Und diese Studie zeigte eine sehr hohe Prävalenz von MASH – bis zu 58 % der Patienten mit Diabetes. Noch wichtiger ist jedoch, dass die Studie eine hohe Prävalenz von F3-F4-Fibrose zeigte, nämlich 38 %, und bis zu 45 % der Patienten mit Diabetes hatten eine F2-F3-Fibrose. Diese Patienten sind die Zielgruppe für Resmetirom und andere therapeutische Wirkstoffe.</p>
<p>8.</p>	<p>Lifestyle Recommendations for Treating MASH</p> <p>CV: cardiovascular; GLP: glucagon-like peptide; GLP-1RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist; GIP: glucose-dependent insulinotropic polypeptide; Pioglitazone: a thiazolidinedione; Statins: HMG-CoA reductase inhibitors.</p> <p>Clark N, et al. Diabetes Ther. 2022;23(12):1842. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>In Bezug auf Lifestyle-Empfehlungen bei MASH wollen wir immer einen patientenorientierten Ansatz verfolgen. Wir beginnen mit Veränderungen des Lifestyles, konzentrieren uns auf Bewegung und gesunde Ernährung. Wir haben diese systematische Übersichtsarbeit, die 17 Kohortenstudien umfasst, die einen Rückgang der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität zeigen. Basierend auf der Anzahl der Schritte, die Sie jeden Tag machen. Und es scheint, die magische Zahl ist 8000 Schritte am Tag. Das sollte unser Ziel für Patienten mit MASLD und MASH sein. Wir wollen auch die Ernährung ändern und den Alkoholkonsum und das Rauchen verringern oder einstellen, den Konsum von hochfructosehaltigem Maissirup reduzieren. Kaffee ist gut für die Leber, aber nur schwarzer Kaffee, kein Zucker, keine Sahne, und die mediterrane Diät. Und dann wollen wir jede Begleiterkrankung, die mit MASLD einhergeht, einschließlich Fettleibigkeit, behandeln, das Management von Typ-2-Diabetes, Dyslipidämie, Hypertonie und obstruktiver Schlafapnoe optimieren.</p>
<p>9.</p>	<p>You Cannot Out-Exercise the Fork!</p>	<p>Und eine wichtige Botschaft für unsere Patienten ist, dass man schlechte Ernährung nicht durch Bewegung wettmachen kann. Durch Bewegung allein können Sie nicht genug Kalorien verbrennen. Sie müssen also gesund essen.</p>
<p>10.</p>	<p>Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH</p>	<p>Jetzt benötigen wir einen ganzheitlichen Managementansatz für Patienten mit MASH. Und der Fokus sollte sich nicht nur auf die Leberergebnisse, wie die Abheilung de MASH und die Regression der Fibrose, richten, sondern wir müssen auch die Komponenten des metabolischen Syndroms, einschließlich Dyslipidämie, Insulinempfindlichkeit,</p>

Eintritt in eine neue Ära der Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis (MASH, dt. Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis): Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu auftretender krankheitsspezifischer Therapien

		verbessern und zudem eine Gewichtsreduktion induzieren.
11.	<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> 	Es besteht auch ein Bedarf an leberspezifischen Therapien, insbesondere bei Patienten mit F2-F3-Fibrose, denn der Fokus sollte darauf liegen, das Fortschreiten der Fibrose zur Zirrhose zu stoppen. Aber noch besser, wenn wir die Fibrose tatsächlich umkehren können.
12.	<p>How to Manage MASLD/MASH</p> 	So denken wir über das Management von MASLD und speziell MASH nach. Da Sie mit F0-F1, keine signifikante Fibrose, beginnen, sollte der Fokus auf Gewichtsreduktion liegen, sei es durch Lifestyle-Interventionen oder vielleicht durch Adipositas-Medikamente, wie GLP-1-Rezeptor-Agonisten. Aber wenn Sie zu F2 und F3-F4 fortschreiten, ist dies der Bereich, in dem wir lebergerichtete Therapien benötigen, die nachweislich antifibrotische Wirkungen haben.
13.	<p>THR-β Agonists and Other Disease-Specific Therapies Poised to Change the Paradigm</p> <p>Elisabetta Bugianesi, MD, PhD Professor, Division of Gastroenterology Department of Medical Sciences University of Torino Torino, Italy</p> 	Dies ist nur eine Einführung in das Thema. Und jetzt möchte ich das Wort an Dr. Bugianesi übergeben, um die THR-β-Agonisten und andere krankheitsspezifische Therapien zu besprechen. Elisabetta Bugianesi, MD, PhD Vielen Dank und vielen Dank an den Veranstalter.
14.	<p>Select Drugs With Phase 2b or Phase 3 (Interim) Results</p> 	Lassen Sie uns mit den oralen Wirkstoffen anfangen, und zwar gleich mit Resmetirom.
15.	<p>Resmetirom: Mechanism of Action</p> <p>Resmetirom is a THR-β agonist</p>  <ul style="list-style-type: none"> Thyroid hormone^{2,3} <ul style="list-style-type: none"> Important in maintaining metabolic homeostasis Acts via THR-β on the liver and kidneys In the liver, impacts de novo lipogenesis and cholesterol metabolism and promotes oxidation of FFAs In clinical trial patients, resmetirom has been found to⁴ <ul style="list-style-type: none"> Lower liver fat Resolve NASH Lower LDL cholesterol Lower TG 	Resmetirom ist ein Agonist am Schilddrüsenhormonrezeptor β. Dieser Rezeptor wirkt auf die Leber und auf die Nieren, aber hauptsächlich in der Leber, um die De-novo-Lipogenese, den Cholesterinstoffwechsel zu beeinflussen und die Oxidation freier Fettsäuren zu fördern. Aber der Hauptmechanismus von Resmetirom besteht tatsächlich darin, die Mitochondriengesundheit zu verbessern und wiederherzustellen, was bei allen metabolischen Krankheiten, die durch Insulinresistenz beeinflusst/gefördert werden, sehr, sehr wichtig ist. Und Sie werden sehen.

Eintritt in eine neue Ära der Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis (MASH, dt. Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis): Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

<p>16.</p>	<p>THR-β Agonists: Mechanism of Action</p>  <p><small>THR: thyroid hormone receptor</small></p>	<p>Video</p> <p>Schilddrüsenhormonrezeptor-β-Agonisten oder kurz THR-β-Agonisten sind kleine Moleküle, die mit dem Ziel einer leberspezifischen Wirkung 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 lassen sich der Leberfettgehalt und die Fibrose durch eine Behandlung mit einem THR-β-Agonisten wirksam reduzieren.</p>
<p>17.</p>	<p>Resmetirom: Phase 3 Program</p>  <p><small>AE: adverse event; NAFD: nonalcoholic fatty liver disease; Resmetirom 50 mg in clinical Phase III trial (NCT02911102). Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Elisabetta Bugianesi, MD, PhD</p> <p>Tatsächlich umfasst das Resmetirom-Phase-3-Programm viele Studien, mit insgesamt mehr als 1500 Patienten mit einer Höchstdosis von 100 mg und mehr als 2000 Patienten mit mindestens 80 mg, um die beschleunigte Zulassung zu unterstützen. Unter diesen Studien sind Sie natürlich mit der MAESTRO-NASH-Studie vertraut, derjenigen, die zur bedingten Zulassung von Resmetirom als leberspezifische Therapie für MASH und F2- und F3-Fibrose führte.</p>
<p>18.</p>	<p>Resmetirom: MAESTRO-NASH Primary Endpoints</p>  <p><small>ITT: intention-to-treat; Resmetirom 50 mg in clinical Phase III trial (NCT02911102). Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Dies ist also die MAESTRO-NASH-Studie. Es gab 2 primäre Endpunkte. Dies sind die Ergebnisse der Intention-to-Treat-Analyse. Die erste ist die Abheilung der NASH, die bei 30 % der Patienten mit hohen Resmetirom-Dosen von 100 mg erreicht wurde, verglichen mit 9,7 % in der Placebo-Gruppe. Und eine Verbesserung der Fibrose um mindestens ein Stadium wurde bei 26 % der Patienten, ebenfalls mit der höchsten Resmetirom-Dosis, erreicht, verglichen mit 14 % im Placebo-Arm.</p>
<p>19.</p>	<p>Resmetirom: MAESTRO-NASH Secondary Endpoint</p>  <p><small>Resmetirom 50 mg in clinical Phase III trial (NCT02911102). Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Resmetirom hat auch günstige Auswirkungen auf das Lipidprofil, es verringert das kardiovaskuläre Risiko, indem es das LDL-Cholesterol senkt, und das sehr früh, in Woche 24. Sie sehen, bei der höchsten Dosis wird das LDL-Cholesterol um 16 % gesenkt.</p>

Eintritt in eine neue Ära der Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis (MASH, dt. Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis): Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

<p>20.</p>	<p>Resmetirom: MAESTRO-NASH Health-Related Quality of Life (HRQOL)</p> <p>Improved HRQOL with improvement of fibrosis or resolution of MASH with resmetirom at week 52</p> <p>Legend: Responder (dark blue), Nonresponder (light blue), Placebo (orange)</p> <p>*p < .05</p>	<p>Nicht nur das, sondern Resmetirom ist auch in der Lage, die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu verbessern. Wenn Sie die Responder, das ist der dunkle Balken, mit den Non-Respondern, das ist der blaue, und mit Placebo, dem orangen, vergleichen, sehen Sie, dass sich bei Patienten, die Responder sind, die gesundheitsbezogene Lebensqualität insgesamt verbesserte. Und die Hauptverbesserung war im Bereich des emotionalen, gesundheitlichen Stresses und des Schlafs.</p>																				
<p>21.</p>	<p>Resmetirom: MAESTRO-NASH Safety</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AE (%)</th> <th>Resmetirom 80 mg (n=322)</th> <th>Resmetirom 100 mg (n=323)</th> <th>Placebo (n=321)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Serious AEs</td> <td>10.9</td> <td>12.7</td> <td>11.5</td> </tr> <tr> <td>Study discontinuation for AEs</td> <td>2.8</td> <td>7.7</td> <td>3.4</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>27</td> <td>33.4</td> <td>15.6</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>22.0</td> <td>19.9</td> <td>12.5</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> Resmetirom was well tolerated Consistent with previous phase 2 and phase 3 data, the most common AEs reported with greater frequency in the resmetirom groups vs placebo were: <ul style="list-style-type: none"> Excess of generally mild and transient diarrhea Generally mild nausea at the beginning of therapy 	AE (%)	Resmetirom 80 mg (n=322)	Resmetirom 100 mg (n=323)	Placebo (n=321)	Serious AEs	10.9	12.7	11.5	Study discontinuation for AEs	2.8	7.7	3.4	Diarrhea	27	33.4	15.6	Nausea	22.0	19.9	12.5	<p>Resmetirom wird sehr gut vertragen. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse treten zu Beginn der Therapie auf. Im Allgemeinen leichter und vorübergehender Durchfall.</p>
AE (%)	Resmetirom 80 mg (n=322)	Resmetirom 100 mg (n=323)	Placebo (n=321)																			
Serious AEs	10.9	12.7	11.5																			
Study discontinuation for AEs	2.8	7.7	3.4																			
Diarrhea	27	33.4	15.6																			
Nausea	22.0	19.9	12.5																			
<p>22.</p>	<p>Lanifibrinor: Mechanism of Action</p> <p>Lanifibrinor is a pan-PPAR (PPAR $\alpha/\delta/\gamma$) agonist</p> <ul style="list-style-type: none"> PPARs¹ <ul style="list-style-type: none"> Nuclear receptors with key regulatory functions in metabolism, inflammation, and fibrogenesis In clinical trial patients, lanifibrinor has been found to affect²: <ul style="list-style-type: none"> Steatosis Inflammation Liver fibrosis Macrophage activation (improved in preclinical models) 	<p>Aber lassen Sie uns zu einem anderen Molekül übergehen, das derzeit getestet wird – Lanifibrinor. Lanifibrinor ist ein pan-PPAR$\alpha/\delta/\gamma$-Agonist. Sie wissen, dass PPARs nukleare Rezeptoren mit wichtigen Funktionen bei der Regulation des Stoffwechsels, von Entzündungen und der Fibrogenese sind. Insbesondere die α-Komponenten verbessern die Steatose. Die δ-Komponenten verringern die Aktivität infiltrierter Makrophagen und reduzieren die Produktion pro-inflammatorischer Zytokine, während die γ-Komponenten auf die Fibrogenese wirken und die Produktion von TGF-β und Kollagen 1 verringern.</p>																				
<p>23.</p>	<p>Lanifibrinor: Phase 2b NATIVE Trial</p> <p>Primary Endpoint: Reduction of ≥ 2 Points of SAF Activity Score and No Worsening of Fibrosis</p> <p>Secondary Endpoint: Improvement of ≥ 1 Stage of Fibrosis and No Worsening of NASH</p> <p>Secondary Endpoint: Resolution of NASH and No Worsening of Fibrosis</p>	<p>Dies sind die Ergebnisse der Phase-2b-Studie NATIVE. Der primäre Endpunkt war hier eine Reduktion des SAF-Scores zur Aktivität von mindestens 2 Punkten. Und Sie sehen, dass dieses Ziel bei der höchsten Dosierung, Lanifibrinor 1200 mg, erreicht wurde: 49 % Responder, im Vergleich zu 27 % bei Placebo. Die sekundären Endpunkte waren eine Verbesserung mindestens 1 Fibrorestadium. Wiederum beobachtet bei 42 % der Patienten mit der hohen Dosierung von Lanifibrinor, im Vergleich zu 24 % unter Placebo. Und keine weitere Verschlechterung der Fibrose bei NASH, mit ähnlichen Ergebnissen von 45 % bei der höchsten Dosierung, im Vergleich zu 19 % unter Placebo.</p>																				

Eintritt in eine neue Ära der Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis (MASH, dt. Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis): Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

<p>24.</p>	<p>Lanifibranon: NATIVE Trial Safety</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Most Frequent AEs, n (%)</th> <th>Lanifibranon 1200 mg (n=83)</th> <th>Lanifibranon 800 mg (n=83)</th> <th>Placebo (n=81)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Diarhea</td><td>10 (12)</td><td>8 (10)</td><td>1 (1)</td></tr> <tr><td>Fatigue</td><td>11 (13)</td><td>3 (4)</td><td>8 (10)</td></tr> <tr><td>Nausea</td><td>7 (8)</td><td>8 (10)</td><td>3 (4)</td></tr> <tr><td>Weight gain</td><td>7 (8)</td><td>8 (10)</td><td>0 (0)</td></tr> <tr><td>Peripheral edema</td><td>7 (8)</td><td>5 (6)</td><td>2 (2)</td></tr> <tr><td>Headache</td><td>7 (8)</td><td>4 (5)</td><td>4 (5)</td></tr> <tr><td>Abdominal pain</td><td>5 (6)</td><td>4 (5)</td><td>4 (5)</td></tr> <tr><td>Dizziness</td><td>6 (7)</td><td>2 (2)</td><td>3 (4)</td></tr> <tr><td>Anemia</td><td>6 (7)</td><td>1 (1)</td><td>0 (0)</td></tr> <tr><td>Constipation</td><td>5 (6)</td><td>3 (4)</td><td>6 (7)</td></tr> <tr><td>Increase in aminotransferase levels</td><td>3 (4)</td><td>5 (6)</td><td>1 (1)</td></tr> </tbody> </table> <p><small>Reference: 204 n. et al. J. Hepatol. 2021; 75: 162-170</small></p>	Most Frequent AEs, n (%)	Lanifibranon 1200 mg (n=83)	Lanifibranon 800 mg (n=83)	Placebo (n=81)	Diarhea	10 (12)	8 (10)	1 (1)	Fatigue	11 (13)	3 (4)	8 (10)	Nausea	7 (8)	8 (10)	3 (4)	Weight gain	7 (8)	8 (10)	0 (0)	Peripheral edema	7 (8)	5 (6)	2 (2)	Headache	7 (8)	4 (5)	4 (5)	Abdominal pain	5 (6)	4 (5)	4 (5)	Dizziness	6 (7)	2 (2)	3 (4)	Anemia	6 (7)	1 (1)	0 (0)	Constipation	5 (6)	3 (4)	6 (7)	Increase in aminotransferase levels	3 (4)	5 (6)	1 (1)	<p>Lanifibranon wird ziemlich gut vertragen, mit gelegentlich Durchfall, gelegentlich Müdigkeit. Es gibt eine gewisse Gewichtszunahme, im Durchschnitt 2,5 kg, die aber dennoch niedriger ist als mit Pioglitazon.</p>																																					
Most Frequent AEs, n (%)	Lanifibranon 1200 mg (n=83)	Lanifibranon 800 mg (n=83)	Placebo (n=81)																																																																																				
Diarhea	10 (12)	8 (10)	1 (1)																																																																																				
Fatigue	11 (13)	3 (4)	8 (10)																																																																																				
Nausea	7 (8)	8 (10)	3 (4)																																																																																				
Weight gain	7 (8)	8 (10)	0 (0)																																																																																				
Peripheral edema	7 (8)	5 (6)	2 (2)																																																																																				
Headache	7 (8)	4 (5)	4 (5)																																																																																				
Abdominal pain	5 (6)	4 (5)	4 (5)																																																																																				
Dizziness	6 (7)	2 (2)	3 (4)																																																																																				
Anemia	6 (7)	1 (1)	0 (0)																																																																																				
Constipation	5 (6)	3 (4)	6 (7)																																																																																				
Increase in aminotransferase levels	3 (4)	5 (6)	1 (1)																																																																																				
<p>25.</p>	<p>Metabolic Effects of GLP-1RAs</p> <p><small>© J. gastroenterol. GLP-1RA, glucagon receptor 1 receptor agonist. 1. Gnanapavan S, Dhaliwal SS, Carr-Saunders JH, et al. J Hepatol. 2019; 71: 1179-1191. 2. Thaler H, Heitsch H, Dierker S, et al. Diabetes. 2014; 63: 1471-1479. 3. MacDonald PE, et al. Diabetes. 2008; 57: 2424-2432. 4. Aronoff ML, et al. J Hepatol. 2015; 62: 291-297. 5. Aronoff ML, et al. J Hepatol. 2016; 64: 171-179. 6. Dierker S, Carr-Saunders JH, et al. Diabetes. 2014; 63: 1471-1479. 7. Bagheri L, Dierker S, et al. Diabetes. 2015; 64: 2201-2209. 8. Park A, et al. Diabetes. 2016; 65: 1101-1109. 9. Sirtori CR, et al. Diabetes Care. 2007; 30: 1927-1934. Reprinted for educational purposes only.</small></p>	<p>Dann lassen Sie uns zu GLP-1-Rezeptor-Agonisten übergehen. Inzwischen kennen Sie alle die Wirkungen dieser ausgezeichneten pleiotropen Medikamente. Der Hauptmechanismus ist zentral im Gehirn, wo er das Verhalten verändert. Und obendrein hat es auch kardioprotektive und nephroprotektive Effekte.</p>																																																																																					
<p>26.</p>	<p>Semaglutide: Phase 2b Trial</p> <p><small>© J. gastroenterol. Semaglutide. 2021; 72: 1115-1124. Reprinted for educational purposes only.</small></p>	<p>Dies sind die Ergebnisse der Phase-2b-Studie für Semaglutid, bei der 4 verschiedene Dosen – 0,1, 0,2 und 0,4 mg, einmal täglich subkutan verabreicht – mit Placebo verglichen wurden. Für den primären Endpunkt der NASH-Abheilung wurde mit den hohen Dosen von Semaglutid eine Ansprechrate von 60 % erzielt, verglichen mit 17 % unter Placebo. Aber für die Verbesserung um mindestens 1 Stufe der Fibrose, obwohl die Ansprechrate ziemlich hoch war, 43 %, konnten sie keinen signifikanten Unterschied zur Placebo-Gruppe erzielen, wo die Ansprechrate 33 % betrug.</p>																																																																																					
<p>27.</p>	<p>Semaglutide: Phase 2b Trial Safety</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AE, n (%)</th> <th>Semaglutide 0.1 mg (n=57)</th> <th>Semaglutide 0.2 mg (n=55)</th> <th>Semaglutide 0.4 mg (n=56)</th> <th>Placebo (n=50)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Any AE</td><td>72 (89)</td><td>76 (87)</td><td>71 (89)</td><td>67 (84)</td></tr> <tr><td>GI AE</td><td>51 (89)</td><td>65 (77)</td><td>55 (88)</td><td>36 (45)</td></tr> <tr><td>AE from any SOC</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Nausea</td><td>24 (29)</td><td>29 (37)</td><td>24 (42)</td><td>9 (11)</td></tr> <tr><td>Constipation</td><td>13 (16)</td><td>15 (22)</td><td>18 (22)</td><td>10 (12)</td></tr> <tr><td>Decreased appetite</td><td>16 (28)</td><td>18 (21)</td><td>18 (22)</td><td>4 (5)</td></tr> <tr><td>Diarhea</td><td>23 (29)</td><td>22 (28)</td><td>16 (26)</td><td>11 (14)</td></tr> <tr><td>Vomiting</td><td>14 (18)</td><td>17 (22)</td><td>12 (13)</td><td>2 (2)</td></tr> <tr><td>Stomach pain</td><td>7 (8)</td><td>5 (8)</td><td>10 (12)</td><td>7 (9)</td></tr> <tr><td>Headache</td><td>7 (8)</td><td>10 (13)</td><td>10 (12)</td><td>8 (10)</td></tr> <tr><td>Neutropenia</td><td>11 (14)</td><td>15 (19)</td><td>10 (12)</td><td>12 (15)</td></tr> <tr><td>Arthralgia</td><td>0 (0)</td><td>4 (5)</td><td>9 (11)</td><td>7 (9)</td></tr> <tr><td>Fatigue</td><td>7 (8)</td><td>8 (10)</td><td>7 (8)</td><td>7 (9)</td></tr> <tr><td>Abdominal pain</td><td>9 (11)</td><td>8 (10)</td><td>6 (7)</td><td>5 (6)</td></tr> <tr><td>Abdominal distension</td><td>1 (1)</td><td>8 (10)</td><td>4 (5)</td><td>8 (10)</td></tr> <tr><td>Dyspepsia</td><td>4 (5)</td><td>9 (12)</td><td>4 (5)</td><td>5 (6)</td></tr> </tbody> </table> <p><small>© J. gastroenterol. Semaglutide. 2021; 72: 1115-1124. Reprinted for educational purposes only.</small></p>	AE, n (%)	Semaglutide 0.1 mg (n=57)	Semaglutide 0.2 mg (n=55)	Semaglutide 0.4 mg (n=56)	Placebo (n=50)	Any AE	72 (89)	76 (87)	71 (89)	67 (84)	GI AE	51 (89)	65 (77)	55 (88)	36 (45)	AE from any SOC					Nausea	24 (29)	29 (37)	24 (42)	9 (11)	Constipation	13 (16)	15 (22)	18 (22)	10 (12)	Decreased appetite	16 (28)	18 (21)	18 (22)	4 (5)	Diarhea	23 (29)	22 (28)	16 (26)	11 (14)	Vomiting	14 (18)	17 (22)	12 (13)	2 (2)	Stomach pain	7 (8)	5 (8)	10 (12)	7 (9)	Headache	7 (8)	10 (13)	10 (12)	8 (10)	Neutropenia	11 (14)	15 (19)	10 (12)	12 (15)	Arthralgia	0 (0)	4 (5)	9 (11)	7 (9)	Fatigue	7 (8)	8 (10)	7 (8)	7 (9)	Abdominal pain	9 (11)	8 (10)	6 (7)	5 (6)	Abdominal distension	1 (1)	8 (10)	4 (5)	8 (10)	Dyspepsia	4 (5)	9 (12)	4 (5)	5 (6)	<p>Sie kennen alle die Nebenwirkungen dieses Medikaments. Also Übelkeit, einige GI-Effekte. Aber sie werden ziemlich gut vertragen und sind auf jeden Fall weit verbreitet.</p>
AE, n (%)	Semaglutide 0.1 mg (n=57)	Semaglutide 0.2 mg (n=55)	Semaglutide 0.4 mg (n=56)	Placebo (n=50)																																																																																			
Any AE	72 (89)	76 (87)	71 (89)	67 (84)																																																																																			
GI AE	51 (89)	65 (77)	55 (88)	36 (45)																																																																																			
AE from any SOC																																																																																							
Nausea	24 (29)	29 (37)	24 (42)	9 (11)																																																																																			
Constipation	13 (16)	15 (22)	18 (22)	10 (12)																																																																																			
Decreased appetite	16 (28)	18 (21)	18 (22)	4 (5)																																																																																			
Diarhea	23 (29)	22 (28)	16 (26)	11 (14)																																																																																			
Vomiting	14 (18)	17 (22)	12 (13)	2 (2)																																																																																			
Stomach pain	7 (8)	5 (8)	10 (12)	7 (9)																																																																																			
Headache	7 (8)	10 (13)	10 (12)	8 (10)																																																																																			
Neutropenia	11 (14)	15 (19)	10 (12)	12 (15)																																																																																			
Arthralgia	0 (0)	4 (5)	9 (11)	7 (9)																																																																																			
Fatigue	7 (8)	8 (10)	7 (8)	7 (9)																																																																																			
Abdominal pain	9 (11)	8 (10)	6 (7)	5 (6)																																																																																			
Abdominal distension	1 (1)	8 (10)	4 (5)	8 (10)																																																																																			
Dyspepsia	4 (5)	9 (12)	4 (5)	5 (6)																																																																																			
<p>28.</p>	<p>Twincrin as a Potential Therapeutic for Management of MASLD</p> <p><small>© J. gastroenterol. Twincrin. 2021; 72: 1115-1124. Reprinted for educational purposes only.</small></p>	<p>Dann Twinkretin. Twinkretine haben ein therapeutisches Potenzial für die Behandlung von MASLD. Bisher wurden 2 Arten von Twinkretinen getestet: Die kombinierten GLP-1- und GIP-Effekte, die insgesamt einen leistungsstärkeren GIP-Rezeptoragonisten darstellen, und die GLP-Glukagon-Effekte, bei denen die Auswirkungen auf die Leber zur Reduzierung der Fettsteatose höher sind im Vergleich zum Gewichtsverlust.</p>																																																																																					

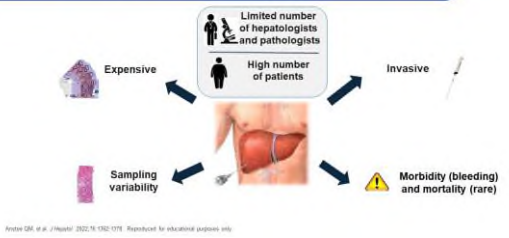
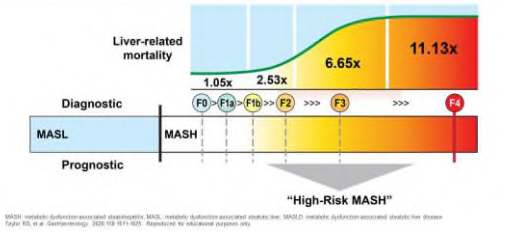
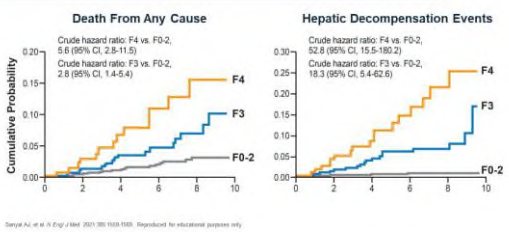
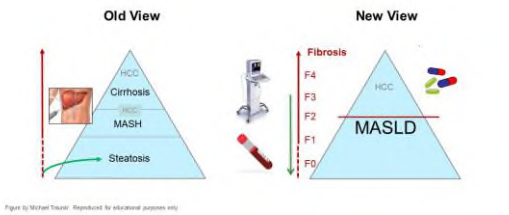
Eintritt in eine neue Ära der Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis (MASH, dt. Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis): Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

<p>29.</p>	<p>Dual GIP and GLP-1RA Tirzepatide: Phase 2b Trial Subcutaneous doses were administered once weekly for 52 weeks</p> <p>Primary Endpoint: Resolution of MASH With No Worsening of Liver Fibrosis Risk difference 36 (95% CI: 17-55) p < .001</p> <p>Secondary Endpoint: Improvement in Liver Fibrosis With No Worsening of MASH Risk difference 25 (95% CI: 5-46) p < .001</p> <table border="1"> <caption>MASH Resolution with No Worsening of Liver Fibrosis</caption> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>n</th> <th>Patients (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tirzepatide 5 mg</td> <td>47</td> <td>48%</td> </tr> <tr> <td>Tirzepatide 10 mg</td> <td>47</td> <td>56%</td> </tr> <tr> <td>Tirzepatide 15 mg</td> <td>48</td> <td>62%</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>48</td> <td>16%</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <caption>Improvement in Liver Fibrosis with No Worsening of MASH</caption> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>n</th> <th>Patients (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tirzepatide 5 mg</td> <td>47</td> <td>55%</td> </tr> <tr> <td>Tirzepatide 10 mg</td> <td>47</td> <td>51%</td> </tr> <tr> <td>Tirzepatide 15 mg</td> <td>48</td> <td>51%</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>48</td> <td>30%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>All data points for participants without risk of treatment dropout who were considered as completers. NCT04267401 (tirzepatide)</small></p>	Treatment	n	Patients (%)	Tirzepatide 5 mg	47	48%	Tirzepatide 10 mg	47	56%	Tirzepatide 15 mg	48	62%	Placebo	48	16%	Treatment	n	Patients (%)	Tirzepatide 5 mg	47	55%	Tirzepatide 10 mg	47	51%	Tirzepatide 15 mg	48	51%	Placebo	48	30%	<p>Das sind also die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie Phase 2b für Tirzepatid, ein dualer GIP- und GLP-1-Rezeptoragonist. Sie sehen eine Ansprechrate von 62 % für die Abheilung der MASH bei der höchsten Dosierung, 15 mg, die einmal wöchentlich subkutan verabreicht wurde, verglichen mit 10 % unter Placebo, und für die Verbesserung der Leberfibrose stieg sie auf 51 % an. Doch dies war wiederum nicht ausreichend, da die Ansprechrate bei Placebo 30 % betrug und sich bei der Intention-to-treat-Analyse nicht signifikant unterschied.</p>
Treatment	n	Patients (%)																														
Tirzepatide 5 mg	47	48%																														
Tirzepatide 10 mg	47	56%																														
Tirzepatide 15 mg	48	62%																														
Placebo	48	16%																														
Treatment	n	Patients (%)																														
Tirzepatide 5 mg	47	55%																														
Tirzepatide 10 mg	47	51%																														
Tirzepatide 15 mg	48	51%																														
Placebo	48	30%																														
<p>30.</p>	<p>Dual GCGR/GLP-1RA Survodotide: Phase 2b Trial Subcutaneous doses were administered once weekly for 48 weeks</p> <p>Primary Endpoint: Histologic Improvement in MASH With No Worsening of Fibrosis p < .001 Risk difference 19 (95% CI: 12-26)</p> <p>Secondary Endpoint: Improvement in Liver Fibrosis With No Worsening of MASH p < .001 Risk difference 22 (95% CI: 14-30)</p> <table border="1"> <caption>Histologic Improvement in MASH with No Worsening of Fibrosis</caption> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>n</th> <th>Patients (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Survodotide 2.4 mg</td> <td>72</td> <td>47%</td> </tr> <tr> <td>Survodotide 4.8 mg</td> <td>72</td> <td>62%</td> </tr> <tr> <td>Survodotide 9.6 mg</td> <td>74</td> <td>43%</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>74</td> <td>14%</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <caption>Improvement in Liver Fibrosis with No Worsening of MASH</caption> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>n</th> <th>Patients (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Survodotide 2.4 mg</td> <td>72</td> <td>34%</td> </tr> <tr> <td>Survodotide 4.8 mg</td> <td>72</td> <td>36%</td> </tr> <tr> <td>Survodotide 9.6 mg</td> <td>74</td> <td>34%</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>74</td> <td>22%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>All data points for participants without risk of treatment dropout who were considered as completers. NCT04267401 (tirzepatide)</small></p>	Treatment	n	Patients (%)	Survodotide 2.4 mg	72	47%	Survodotide 4.8 mg	72	62%	Survodotide 9.6 mg	74	43%	Placebo	74	14%	Treatment	n	Patients (%)	Survodotide 2.4 mg	72	34%	Survodotide 4.8 mg	72	36%	Survodotide 9.6 mg	74	34%	Placebo	74	22%	<p>Ähnliche Ergebnisse sehen wir für die Phase-2b-Studie zum dualen Glucagon-GLP-Rezeptor-Agonisten Survodotid, wiederum bis zu 62 % Ansprechrate für die histologische Verbesserung von MASH, verglichen mit 14 % unter Placebo, und bis zu 36 % für die Verbesserung der Leberfibrose, verglichen mit 22 % unter Placebo. Wiederum, nicht signifikant.</p>
Treatment	n	Patients (%)																														
Survodotide 2.4 mg	72	47%																														
Survodotide 4.8 mg	72	62%																														
Survodotide 9.6 mg	74	43%																														
Placebo	74	14%																														
Treatment	n	Patients (%)																														
Survodotide 2.4 mg	72	34%																														
Survodotide 4.8 mg	72	36%																														
Survodotide 9.6 mg	74	34%																														
Placebo	74	22%																														
<p>31.</p>	<p>FGF21 Has Potential to Be Mainstay of Therapy in MASH</p> <p>FGF21-Mediated Interorgan Communication</p> <ul style="list-style-type: none"> Endogenous metabolic hormone that regulates energy expenditure and glucose and lipid metabolism¹ Reduces liver fat by action within liver and from periphery¹ Impacts liver fibrosis via metabolic pathway and upregulation of adiponectin¹ Native FGF21 has a short half-life of <2 hours² <p><small>NCT04267401 (tirzepatide)</small></p>	<p>Aber ein anderes Molekül rückt bei dieser Krankheit ins Zentrum der Aufmerksamkeit: Fibroblasten-Wachstumsfaktor 21, der das Potenzial hat eine Therapie bei MASH zu werden. Dies ist ein endogenes metabolisches Hormon, das den Energieverbrauch, den Glukose- und Lipidstoffwechsel reguliert und in der Lage ist, Leberfett und Leberfibrose über Stoffwechselwege und Hochregulierung von Adiponektin zu reduzieren. Das einzige Problem ist, dass das native FGF21 eine kurze Halbwertszeit von weniger als 2 Stunden hat.</p>																														
<p>32.</p>	<p>Efruxifermin: Phase 2b HARMONY Trial</p> <p>Efruxifermin is a long-acting FGF21 analog</p> <p>Primary Endpoint: Fibrosis Improvement Both Efruxifermin Doses Achieved Statistical Significance Week 96</p> <p>Key Secondary Endpoint: NASH Resolution Both Efruxifermin Doses Achieved Statistical Significance Week 96</p> <table border="1"> <caption>Fibrosis Improvement</caption> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>n</th> <th>Patients (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>34</td> <td>24%</td> </tr> <tr> <td>Efruxifermin 28 mg</td> <td>26</td> <td>46%</td> </tr> <tr> <td>Efruxifermin 50 mg</td> <td>28</td> <td>75%</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <caption>NASH Resolution</caption> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>n</th> <th>Patients (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>34</td> <td>24%</td> </tr> <tr> <td>Efruxifermin 28 mg</td> <td>26</td> <td>62%</td> </tr> <tr> <td>Efruxifermin 50 mg</td> <td>28</td> <td>57%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Harrison SA, et al. NASH. Congress. Abstract LB-022</small></p>	Treatment	n	Patients (%)	Placebo	34	24%	Efruxifermin 28 mg	26	46%	Efruxifermin 50 mg	28	75%	Treatment	n	Patients (%)	Placebo	34	24%	Efruxifermin 28 mg	26	62%	Efruxifermin 50 mg	28	57%	<p>Also werden derzeit langwirksame FGF21-Analoga getestet. Dies ist Efruxifermin, das Ergebnis der Phase-2b-HARMONY-Studie. Eine hohe Ansprechrate von bis zu 75 % für den primären Endpunkt, der diesmal die Verbesserung der Fibrose war, und das unterschied sich signifikant von der Ansprechrate mit 24 % unter Placebo. Der sekundäre Endpunkt war hier die Abheilung der NASH. Und wieder bis zu 62 % bei 28 mg Efruxifermin im Vergleich zu 24 % bei Placebo.</p>						
Treatment	n	Patients (%)																														
Placebo	34	24%																														
Efruxifermin 28 mg	26	46%																														
Efruxifermin 50 mg	28	75%																														
Treatment	n	Patients (%)																														
Placebo	34	24%																														
Efruxifermin 28 mg	26	62%																														
Efruxifermin 50 mg	28	57%																														
<p>33.</p>	<p>Pegozafermin: Phase 2b ENLIVEN Trial</p> <p>Pegozafermin is a long-acting Fc FGF21 fusion protein</p> <p>21-Point Fibrosis Improvement Week 24</p> <p>NASH Resolution Week 24</p> <table border="1"> <caption>21-Point Fibrosis Improvement</caption> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>n</th> <th>Patients (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>61</td> <td>7%</td> </tr> <tr> <td>Pegozafermin 18 mg QW</td> <td>61</td> <td>22%</td> </tr> <tr> <td>Pegozafermin 30 mg QW</td> <td>61</td> <td>26%</td> </tr> <tr> <td>Pegozafermin 44 mg Q2W</td> <td>61</td> <td>27%</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <caption>NASH Resolution</caption> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>n</th> <th>Patients (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>61</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>Pegozafermin 18 mg QW</td> <td>61</td> <td>37%</td> </tr> <tr> <td>Pegozafermin 30 mg QW</td> <td>60</td> <td>23%</td> </tr> <tr> <td>Pegozafermin 44 mg Q2W</td> <td>61</td> <td>29%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Q2W every 2 weeks. Harrison SA, et al. ENLIVEN. Congress. Abstract LB-022</small></p>	Treatment	n	Patients (%)	Placebo	61	7%	Pegozafermin 18 mg QW	61	22%	Pegozafermin 30 mg QW	61	26%	Pegozafermin 44 mg Q2W	61	27%	Treatment	n	Patients (%)	Placebo	61	2%	Pegozafermin 18 mg QW	61	37%	Pegozafermin 30 mg QW	60	23%	Pegozafermin 44 mg Q2W	61	29%	<p>Auch für Pegozafermin wurden ähnliche Daten beobachtet. Hier sehen Sie, dass sie bei der Verbesserung der Fibrose eine Ansprechrate von 27 % hatten, verglichen mit 7 % bei Placebo, und bei der Abheilung der NASH bis zu 37 %, verglichen mit 2 % bei Placebo.</p>
Treatment	n	Patients (%)																														
Placebo	61	7%																														
Pegozafermin 18 mg QW	61	22%																														
Pegozafermin 30 mg QW	61	26%																														
Pegozafermin 44 mg Q2W	61	27%																														
Treatment	n	Patients (%)																														
Placebo	61	2%																														
Pegozafermin 18 mg QW	61	37%																														
Pegozafermin 30 mg QW	60	23%																														
Pegozafermin 44 mg Q2W	61	29%																														

Eintritt in eine neue Ära der Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis (MASH, dt. Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis): Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu auftretender krankheitsspezifischer Therapien

<p>34.</p>	<p>EASL-EASD-EASO Treatment Guidelines</p> <p>Preferred pharmacologic options for treating comorbidities</p> <p>MASH-targeted: Resmetirom (if locally approved, in F2/F3 fibrosis)</p> <p>MASH/MASH with compensated cirrhosis (F4): Check indication for liver transplantation in case of decompensation or HCC</p> <p>T2D: GLP-1RA (eg, semaglutin, liraglutide, dulaglutide) and coagonists (eg, tirzepatide), SGLT2 inhibitors (eg, empagliflozin, dapagliflozin), Metformin^a, Insulin (in case of decompensated cirrhosis)</p> <p>Dyslipidemia: Statins</p> <p>Obesity: GLP-1RA (eg, semaglutin, liraglutide) and coagonists (eg, tirzepatide), Bariatric interventions (special caution in case of compensated cirrhosis)</p> <p><small>^a Metformin: Statins: refer to CHL guidelines. EASL: European Association for the Study of the Liver; EASD: European Association for the Study of Diabetes; EASO: European Association for the Study of Obesity; HCC: hepatocellular carcinoma; SGLT2: sodium-glucose cotransporter 2. EASL, EASD, EASO: Service Médical des Centres d'Expertise et de Recherche (SMCER). Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Fassen wir zusammen, was die europäischen Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit MASH vorschlagen. Die Medikamente, insbesondere leberspezifische Medikamente, sollten ausschließlich Patienten mit MASH und F2- bis F3-Fibrose verabreicht werden. Also wenn lokal genehmigt, wird Resmetirom das lebergerichtete Medikament für MASH mit F2, F3-Fibrose sein. Aber es wurde nicht bei Zirrhose getestet, daher sollte es bei Zirrhose noch nicht gegeben werden. Dann müssen wir die Therapie der Komorbiditäten optimieren. Zunächst einmal Typ-2-Diabetes. Wir haben hier also GLP-1-Rezeptor-Agonist und Coagonist. Wir haben SGLT2-Inhibitoren. Wir haben jedoch keinen histologischen Nachweis, dass diese Medikamente die Leberschädigung verbessern können. Wir haben Metformin, und Insulin sollte nur im Falle einer dekompensierten Zirrhose gegeben werden. Dyslipidämie-Statine sollte allen Patienten ohne Probleme gegeben werden. Und für Adipositas haben wir natürlich GLP-1-Rezeptoragonisten und Coagonisten. Und für ausgewählte Fälle bariatrischer Eingriffe, die mit besonderer Vorsicht bei kompensierter Zirrhose angewendet werden sollten.</p>
<p>35.</p>	<p>Rising to the Need to Improve Diagnosis in the Era of Disease-Specific Therapy</p> <p>Michael Trauner, MD Division of Gastroenterology and Hepatology Department of Internal Medicine III Medical University of Vienna Vienna, Austria</p>	<p>Und jetzt übergebe ich die Bühne an meinen Co-Vorsitzenden, Prof. Michael Trauner, für einen Vortrag über die Notwendigkeit, die Diagnose im Zeitalter der krankheitsspezifischen Therapie zu verbessern. Michael.</p> <p>Michael Trauner, MD Vielen Dank, Elisabetta.</p>
<p>36.</p>	<p>Outline: Rising to the Need to Improve Diagnosis</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Urgency to improve noninvasive diagnosis to promote access to disease-specific therapy ▪ Practical strategies to diagnose and stratify liver disease without biopsy ▪ Selecting patients who should be treated (F2/F3) ▪ Excluding patients who should not be treated (F4) 	<p>Sie haben gehört, dass wir Patienten mit F2-, F3-Fibrose im Visier haben. Wie können wir diese Patienten nicht-invasiv diagnostizieren? Ich möchte Sie durch diese Reise zu neuen, nicht-invasiven Tests führen, die jetzt für ausgewählte Patienten mit F2, F3-Fibrose verfügbar sind und auch diejenigen identifizieren, die wir im Moment nicht mit Resmetirom behandeln möchten, da die Studien noch laufen und auch Dosierungsanpassungen notwendig sein können, das sind die Patienten mit Zirrhose.</p>

Eintritt in eine neue Ära der Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis (MASH, dt. Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis): Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu auftretender krankheitsspezifischer Therapien

<p>37.</p>	<p>Liver Biopsy Is Impractical With Many Limitations</p>  <p><small>Arora GM, et al. J Hepatol. 2021;74:1392-1399. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>So ich denke, wir sind uns alle bewusst, dass eine Leberbiopsie für eine Erkrankung, die so verbreitet ist, wie wir gehört haben, nicht machbar ist. Die Leberbiopsie ist invasiv, sie hat eine bestimmte Morbidität und sogar Mortalität. Und ich würde sagen, die Akzeptanz bei Patienten und auch bei überweisenden Ärzten ist begrenzt. Wir haben die Stichprobenvariabilität, das Kostenproblem und vielleicht am wichtigsten, nur eine begrenzte Anzahl von Hepatologen, die diese Biopsien interpretieren, sowie Pathologen und Hepatologen, die diese Biopsien durchführen.</p>
<p>38.</p>	<p>Defining the Target Condition: High-Risk MASH</p>  <p><small>MASLD, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MASL, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MASH, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; Taylor RL, et al. Gastroenterology. 2020;158:1011-1021. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Daraus wird deutlich, dass wir zu einer nicht-invasiven Strategie übergehen müssen. Und hier ist es sehr praktisch, dass die Fibrose tatsächlich der prognostische, wichtigste bestimmende Faktor ist, wie Sie gehört haben. Und es ist dieser Bereich der F2-, F3-Fibrose, in dem sich tatsächlich die Prognose der Patienten ändert, dass die leberbezogene Sterblichkeit bei F3-Fibrose um das Sechsfache steigt. Und natürlich werden Patienten mit F4 und Leberzirrhose leberbedingte Ereignisse haben.</p>
<p>39.</p>	<p>Clinical Outcomes Related to Fibrosis: What to Expect</p>  <p><small>Sanyal AJ, et al. N Engl J Med. 2015;373:1030-1038. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Und dies wird auch schön durch diese Studie dargestellt. Auf der rechten Seite sehen Sie die Ereignisse der hepatischen Dekompensation, die natürlich in F3- und F4-Fibrose häufiger vorkommen. Wenig oder keine Ereignisse in F0-F2. Aber eigentlich sieht man auf der linken Seite, dass der Tod aus irgendeinem Grund ebenfalls vom Grad der Fibrose beeinflusst wird. Die Leber, die fibrotische Leber, scheint ein zentrales Drehkreuz zu sein, das auch extrahepatische Ergebnisse bestimmt. Dies ist auch sehr wichtig, um es im Hinblick auf die interorganäre Kommunikation bei dieser systemischen Erkrankung zu berücksichtigen.</p>
<p>40.</p>	<p>Stepwise Progression vs Continuous Spectrum of MASLD/MASH</p>  <p><small>Figure by Michael Trauner. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Wir haben also jetzt eine neue Sicht auf MASLD/MASH, die wir nicht mehr kategorisieren können. Wissen Sie, verschiedene Kategorien von MASH und Nicht-MASH, bei denen wir eine Leberbiopsie benötigen. Wie bei anderen Krankheiten überwachen wir kontinuierlich die Leberfibrose. Dies kann noninvasiv mit FibroScan oder nichtinvasiven Tests erfolgen, um festzustellen, welche Patienten tatsächlich eine intensivere Therapie benötigen, wie z. B. eine Pharmakotherapie, die mit der Kategorie F2, F3 beginnt.</p>

Eintritt in eine neue Ära der Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis (MASH, dt. Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis): Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu auftretender krankheitsspezifischer Therapien

<p>41.</p>	<p>Availability and Cost</p> <p><small>FIB-4: Fibrosis-4, ELF: enhanced liver fibrosis, LSM: liver stiffness measurement, MRE: magnetic resonance elastography, VCTE: vibration-controlled transient elastography. Source: Kim et al. Gut Gastroenterol Hepatol. 2023;17(10):2029. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Welches sind also unsere Instrumente? Zum einen gibt es Serumbiomarker, indirekte Fibrosemarker, wie FIB-4, oder direkte Fibrosemarker, wie ELF. Wir haben die Lebersteifigkeitsmessungen mittels Elastografie. Entweder FibroScan oder andere Ultraschall-basierte Methoden wie ARFI (Akustischer Strahlungskraftimpuls) oder teurere MR-Elastografie. Und die Verfügbarkeit dieser Tests steht natürlich in umgekehrtem Verhältnis zu den Kosten, aber Serum-Biomarker und zunehmend auch FibroScan sind weithin verfügbar.</p>
<p>42.</p>	<p>Imaging Techniques Can Assess Both Fibrosis and Steatosis</p> <p><small>Ultrasound-based imaging (VCTE, FibroScan™) can assess both steatosis and fibrosis^{1,2}</small></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)</p> <p>Fibrosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> Moves slowly in healthy liver, quickly in a cirrhotic liver Liver stiffness can be used to infer presence of fibrosis, although specific cutoffs are not able to discriminate between individual fibrosis stages³ <p>CAP (dB/m)</p> <p>Steatosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> Can simultaneously measure liver fat using CAP (expressed in dB/m) <p><small>CAP: controlled attenuation parameter. 1. Chinnai S, et al. J Hepatol. 2009;50(5):938-9. 2. Paper 02. Liu ADF. J Exp Biol. 2011;277(10):190. 3. Zelinski CA, et al. J Hepatol. 2011;55(1):170-180. 4. Esteban JI, et al. Gastroenterology. 2019;156(1):171-179. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Mit FibroScan ist es nicht nur möglich, die Leberspannung zu messen, die schön mit den histologischen Fibrose-Stadien korreliert, sondern auch bis zu einem gewissen Grad die Steatose durch CAP zu bewerten, was ebenfalls mit dem Steatose-Grad korreliert.</p>
<p>43.</p>	<p>Evaluation of MASLD in Primary Care</p> <p><small>AACE: American Association of Clinical Endocrinology; MASLD: Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease; AGA: American Gastroenterology Association; ACP: American College of Physicians; ACT: American College of Trial Medicine; AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; CAP: Controlled Attenuation Parameter; EASL: European Association for the Study of Liver; FIB-4: Fibrosis-4; MASLD: Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease; MRE: Magnetic Resonance Elastography; NASH: Non-alcoholic Steatohepatitis; VCTE: Vibration-Controlled Transient Elastography.</small></p>	<p>Wenn Sie sich die Bewertungsalgorithmen für MASLD in der Primärversorgung ansehen, sehen sie alle ziemlich ähnlich aus. Egal, ob Sie sich die EASL-, AGA- oder AASLD-Richtlinien ansehen. Es läuft immer auf dasselbe Paradigma hinaus, dass wir eine fortgeschrittene Fibrose, das heißt eine F3- bzw. eine signifikante Fibrose bzw. F2-Fibrose, bestätigen oder ausschließen möchten. Und hier haben wir einerseits den FIB-4, bei dem Patienten unter 1,3 grundsätzlich im grünen Bereich sind. Das sind die Patienten, die in der Primärversorgung behandelt werden können und die Lifestyle- und metabolische Therapien benötigen. Und dann haben wir andererseits den roten Bereich mit einem FIB-4 über 2,67. Das sind die Patienten mit einem sehr hohen Risiko für eine fortgeschrittene Fibrose. Und dazwischen haben wir diesen Bereich, Sie wissen schon, die orange Ampel, zwischen 1,3 und 2,67. Diese Patienten benötigen einen zweiten Test, beispielsweise die transiente Elastografie, wieder um festzustellen, ob wir eine fortgeschrittene Fibrose ausschließen oder bestätigen können. Aber trotzdem haben wir diese unbestimmte Population mit möglicher fortgeschrittener Fibrose. Mit dieser Strategie von 2 aufeinanderfolgenden Tests ist es tatsächlich möglich, die Anzahl der Patienten, die eine spezialisierte hepatologische Abklärung benötigen, auf 4 % zu beschränken. So können 95 % der Patienten mit diesem Algorithmus in der Primärversorgung betreut werden.</p>

Eintritt in eine neue Ära der Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis (MASH, dt. Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis): Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu auftretender krankheitsspezifischer Therapien

<p>44.</p>	<p>Diagnostic Algorithm for Prediction of Fibrosis Risk in MASLD</p> <p><small>TE: transient elastography. Figure 1. Tacke F. J Hepatol. 2020;73(1):150-157. Copyright © 2019 Elsevier GmbH. All rights reserved. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Es läuft immer auf dasselbe Paradigma hinaus, dass wir eine fortgeschrittene Fibrose, das heißt eine F3- bzw. eine signifikante Fibrose bzw. F2-Fibrose, bestätigen oder ausschließen möchten. Und hier haben wir einerseits den FIB-4, bei dem Patienten unter 1,3 grundsätzlich im grünen Bereich sind. Das sind die Patienten, die in der Primärversorgung behandelt werden können und die Lifestyle- sowie metabolische Therapien benötigen. Und dann haben wir andererseits den roten Bereich mit einem FIB-4 über 2,67. Das sind die Patienten mit einem sehr hohen Risiko für eine fortgeschrittene Fibrose. Und dazwischen haben wir diesen Bereich, Sie wissen schon, die orange Ampel, zwischen 1,3 und 2,67. Diese Patienten benötigen einen zweiten Test, beispielsweise die transiente Elastografie, wieder um festzustellen, ob wir eine fortgeschrittene Fibrose ausschließen oder bestätigen können. Aber trotzdem haben wir diese unbestimmte Population mit möglicher fortgeschrittener Fibrose. Mit dieser Strategie von 2 aufeinanderfolgenden Tests ist es tatsächlich möglich, die Anzahl der Patienten, die eine spezialisierte hepatologische Abklärung benötigen, auf 4 % zu beschränken. So können 95 % der Patienten mit diesem Algorithmus in der Primärversorgung betreut werden.</p>
<p>45.</p>	<p>Diagnostic Algorithm for Prediction of Fibrosis Risk in MASLD (cont)</p> <p><small>Figure 2. Tacke F. J Hepatol. 2020;73(1):150-157. Copyright © 2019 Elsevier GmbH. All rights reserved. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Und das Prinzip ist einfach, dass Sie durch diese fortlaufende Anwendung nichtinvasiver Tests diesen grauen Zwischenbereich oder orangefarbenen Bereich, wie er auf der vorherigen Folie war, einschränken.</p>
<p>46.</p>	<p>Guidelines Consensus: EASL-EASD-EASO</p> <p><small>*FIB-4 threshold used for ages 18 years for ages 18 years, lower FIB-4 cutoff is 2.0. *Example: Lifestyle intervention, treatment of comorbidities (eg, glycaemic control, lipid-lowering agents), weight reduction. *Example: FIB-4 < 2.0 with shared decision-making. *Example: Shared decision-making on medical history, clinical context, and local resources. *EASL-EASD-EASO. J Hepatol. 2020;73(1):150-157. Copyright © 2019 Elsevier GmbH. All rights reserved. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Und grundsätzlich wird dasselbe Prinzip auch auf die aktuellen EASL-Richtlinien angewendet, dass wir uns auf Hochrisikopopulationen konzentrieren, Patienten mit Diabetes, kardiometabolischen Risikofaktoren und persistent erhöhten Leberenzymen, um die Fibrose mit FIB-4 zu beurteilen. Und dann haben Sie die gleichen Werte 1,3, 2,67 mit den Kategorien, die ich erwähnt habe, oder den zweiten Test in dieser Zwischenbereichskategorie mit Vibrationskontrolle, transientser Elastografie, FibroScan oder alternativen Tests wie ELF zur weiteren Bewertung.</p>

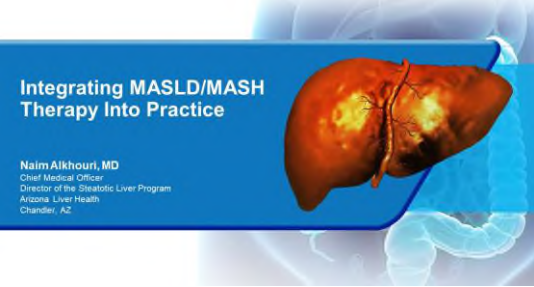


Eintritt in eine neue Ära der Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis (MASH, dt. Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis): Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

<p>47.</p>	<h3>Liver Health Check in T2D</h3> <p><small>© NIT, 2021. Reproduced with permission from the American College of Gastroenterology. Adapted from: NIT, et al. Liver Gastroenterol. 2021;5(3):111. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Was ist mit Diabetes? Wir haben gehört, dass bei Diabetes eine noch höhere Prävalenz von MASH und fortgeschrittener Fibrose besteht. Die aktuellen Richtlinien, auch die EASD-Richtlinien, empfehlen tatsächlich, eine Fibrose bei Patienten mit Diabetes zu screenen oder zu bewerten, sagen jedoch nicht, wie oft dies geschehen sollte. Und tatsächlich gibt es aus dieser Veröffentlichung eine sehr, naja, interessante Empfehlung, jährliche Untersuchungen mit den erwähnten Grenzwerten durchzuführen, wie dem FIB-4 oder hier kommt der ELF-Test ins Spiel, der möglicherweise als Labortest weiter verbreitet verfügbar ist. Und grundsätzlich sollten Patienten mit einem ELF von 9,8 oder höher und einer Lebersteifigkeit von über 8 kPa an spezialisierte hepatologische Einrichtungen zur HCC-Screening und Screening der portalen Hypertension überwiesen werden. Ich würde hinzufügen, dass Sie hier auch die Baveno-VII-Kriterien anwenden können.</p>															
<p>48.</p>	<h3>Rising to the Need to Improve Diagnosis</h3> <ul style="list-style-type: none"> Urgency to improve noninvasive diagnosis to promote access to disease-specific therapy Practical strategies to diagnose and stratify liver disease without biopsy Selecting patients who should be treated (F2/F3) Excluding patients who should not be treated (F4) 	<p>Wie wählt man nun Patienten mit F2, F3 aus?</p>															
<p>49.</p>	<h3>Suggested Cutoffs for F2-F3</h3> <table border="1"> <thead> <tr> <th>NIT</th> <th>Suggested Cutoff Values</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELF</td> <td>9.2-10.4</td> <td>ELF 9.2-9.7: An additional NIT should corroborate likely stage 2 or 3 fibrosis to reduce the risk of misclassifying patients ELF 9.8-10.4: In the setting of MASLD may be used to identify patients for treatment with resmetirum, when TE not available ELF 10.5-11.3: Additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (eg, LSM above threshold values for VCTE or MRE)</td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>10-15 kPa</td> <td>Due to the variability of the technique, it is recommended to follow the recommended best practices, including but not limited to: • Obtaining >10 measurements • Achieving an interquartile range <30% • Recommending the patient fasts for 35 hours prior to the measurement • Checking images to ensure the absence of rib echo</td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>15.1-20 kPa</td> <td>In the absence of laboratory, clinical, or imaging features of cirrhosis (also see patients who should not be treated with resmetirum)</td> </tr> <tr> <td>MRE</td> <td>3.0-4.3 kPa</td> <td>If MRE 4.4-4.9 kPa, additional caution needed to exclude the presence of cirrhosis</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Rezaeei M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;11(4):1002-1010. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	NIT	Suggested Cutoff Values	Comments	ELF	9.2-10.4	ELF 9.2-9.7: An additional NIT should corroborate likely stage 2 or 3 fibrosis to reduce the risk of misclassifying patients ELF 9.8-10.4: In the setting of MASLD may be used to identify patients for treatment with resmetirum, when TE not available ELF 10.5-11.3: Additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (eg, LSM above threshold values for VCTE or MRE)	VCTE	10-15 kPa	Due to the variability of the technique, it is recommended to follow the recommended best practices, including but not limited to: • Obtaining >10 measurements • Achieving an interquartile range <30% • Recommending the patient fasts for 35 hours prior to the measurement • Checking images to ensure the absence of rib echo	VCTE	15.1-20 kPa	In the absence of laboratory, clinical, or imaging features of cirrhosis (also see patients who should not be treated with resmetirum)	MRE	3.0-4.3 kPa	If MRE 4.4-4.9 kPa, additional caution needed to exclude the presence of cirrhosis	<p>Was sind die Grenzwerte? Für FibroScan haben wir diesen Cutoff-Bereich von 10 bis 15 kPa. Es ist wichtig, Messungen in ausreichender Qualität zu erhalten. Mit ELF haben wir diesen Bereich von 9,2 bis 10,4. Wenn wir also im unteren Bereich sind, 9,7, 9,2 bis 9,7, sollten wir vielleicht einen weiteren zusätzlichen Bestätigungstest wie FibroScan durchführen. Und das sind tatsächlich Daten, die alle aus der MAESTRO-Studie stammen. In dieser Studie sollte ich hinzufügen, dass der FIB-4 nicht besonders gut abschnitt, um F2- und F3-Fibrose zu kategorisieren. So hier benötigen wir diese zusätzlichen Tests, um die Zielpopulation zu bewerten. Und das geht mit ELF und FibroScan.</p>
NIT	Suggested Cutoff Values	Comments															
ELF	9.2-10.4	ELF 9.2-9.7: An additional NIT should corroborate likely stage 2 or 3 fibrosis to reduce the risk of misclassifying patients ELF 9.8-10.4: In the setting of MASLD may be used to identify patients for treatment with resmetirum, when TE not available ELF 10.5-11.3: Additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (eg, LSM above threshold values for VCTE or MRE)															
VCTE	10-15 kPa	Due to the variability of the technique, it is recommended to follow the recommended best practices, including but not limited to: • Obtaining >10 measurements • Achieving an interquartile range <30% • Recommending the patient fasts for 35 hours prior to the measurement • Checking images to ensure the absence of rib echo															
VCTE	15.1-20 kPa	In the absence of laboratory, clinical, or imaging features of cirrhosis (also see patients who should not be treated with resmetirum)															
MRE	3.0-4.3 kPa	If MRE 4.4-4.9 kPa, additional caution needed to exclude the presence of cirrhosis															
<p>50.</p>	<h3>Composite Scores for At-Risk MASH</h3> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>FAST = CAP + AST + LSM (VCTE)</p> $z = \frac{145 + 187 \text{ (CAP)} + 334 \text{ (AST)} + 10 \text{ (LSM)}}{144^2 + 187^2 + 334^2 + 10^2} \times \text{CAP} + \frac{145 + 187 \text{ (CAP)} + 334 \text{ (AST)}}{144^2 + 187^2 + 334^2 + 10^2} \times \text{AST} + \frac{10}{144^2 + 187^2 + 334^2 + 10^2} \times \text{LSM}$ <ul style="list-style-type: none"> Rule-in: 20.67 Rule-out: 50.35 Grey-zone: 0.35-0.67 </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>MAST = PDFF + AST + LSM (MRE)</p> $z = \frac{12.27 + 7.97 \text{ (PDFF)} + 8.07 \text{ (AST)} + 3.55 \text{ (LSM)}}{12.27^2 + 7.97^2 + 8.07^2 + 3.55^2} \times \text{PDFF} + \frac{12.27 + 7.97 \text{ (PDFF)} + 8.07 \text{ (AST)} + 3.55 \text{ (LSM)}}{12.27^2 + 7.97^2 + 8.07^2 + 3.55^2} \times \text{AST} + \frac{3.55}{12.27^2 + 7.97^2 + 8.07^2 + 3.55^2} \times \text{LSM}$ <ul style="list-style-type: none"> Rule-in: >0.242 Rule-out: <0.165 Grey zone: 0.165-0.242 </div> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>MEFIB = LSM (MRE) + FIB-4</p> <ul style="list-style-type: none"> Rule-in: MRE ≥ 3.3 kPa + FIB-4 ≥ 21.6 Rule-out: MRE < 3.3 kPa + FIB-4 < 1.6 Grey-zone: Neither rule-in nor rule-out </div> <p><small>FAST: FibroScan AST; MAST: magnetic resonance imaging AST; MRE: MRE combined with PDFF; PDFF: proton density fat fraction. Rezaeei M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;11(4):1002-1010. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Wir haben auch andere, wie Sie wissen, neue zusammengesetzte Scores zur Identifizierung von Personen, die ein Risiko für eine fortgeschrittene MASH mit hoher Aktivität und fortgeschrittener Fibrose haben, wie zum Beispiel den FAST-Score, das ist der FibroScan, wie Sie wissen, die AST-Kombination, die Steifigkeit und CAP kombiniert. Ein ähnliches Prinzip der MAST-Score mit MR PDFF für Steatose und MR-Elastografie zusammen mit AST</p>															

Eintritt in eine neue Ära der Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis (MASH, dt. Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis): Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

		<p>oder auch ein MRE FIB-4-Score. Auch hier haben wir diese Ausschlusskriterien, die helfen können, die Risikogruppe zu identifizieren. Das ist noch nicht in den Richtlinien. Aber das wird wahrscheinlich eine Richtung sein, in der diese Scores eine bessere Leistung als FIB-4 und konventionelles FibroScan haben.</p>															
51.	<p>Rising to the Need to Improve Diagnosis</p> <ul style="list-style-type: none"> Urgency to improve noninvasive diagnosis to promote access to disease-specific therapy Practical strategies to diagnose and stratify liver disease without biopsy Selecting patients who should be treated (F2/F3) Excluding patients who should not be treated (F4) 	<p>Wie schließen Sie also Patienten mit Leberfibrose aus?</p>															
52.	<p>Cutoffs for Diagnosing Cirrhosis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>NIT</th> <th>Cutoff</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELF</td> <td>≥11.3</td> <td>ELF ≥11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Imaging</td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>≥20 kPa</td> <td>LSM by VCTE ≥20 kPa is associated with cirrhosis, but for ruling out, cirrhosis optimal cut point is <8 kPa</td> </tr> <tr> <td>MRE</td> <td>≥5 kPa</td> <td>LSM by MRE ≥5 kPa has a very good specificity (approaches 95%) for diagnosis of cirrhosis and is associated with increased risk of incident hepatic decompensation</td> </tr> </tbody> </table>	NIT	Cutoff	Comments	ELF	≥11.3	ELF ≥11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis	Imaging			VCTE	≥20 kPa	LSM by VCTE ≥20 kPa is associated with cirrhosis, but for ruling out, cirrhosis optimal cut point is <8 kPa	MRE	≥5 kPa	LSM by MRE ≥5 kPa has a very good specificity (approaches 95%) for diagnosis of cirrhosis and is associated with increased risk of incident hepatic decompensation	<p>Das ist im Grunde über 11,3. Dies sind auch Daten aus der MAESTRO-Studie. Das sind im Grunde genommen Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine hepatische Dekompensation. Das sind Patienten, die wir im Moment nicht behandeln möchten oder mit einem FibroScan über 20 kPa. MR-Elastografie, denke ich, ist nicht so weit verbreitet, aber auch hier haben wir Grenzwerte.</p>
NIT	Cutoff	Comments															
ELF	≥11.3	ELF ≥11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis															
Imaging																	
VCTE	≥20 kPa	LSM by VCTE ≥20 kPa is associated with cirrhosis, but for ruling out, cirrhosis optimal cut point is <8 kPa															
MRE	≥5 kPa	LSM by MRE ≥5 kPa has a very good specificity (approaches 95%) for diagnosis of cirrhosis and is associated with increased risk of incident hepatic decompensation															
53.	<p>Summary: Proposed Algorithm for Patient Selection Using NITs</p>	<p>Damit ist es also möglich, einen Algorithmus zur Patientenauswahl vorzuschlagen. Wieder mit diesem Ampelalgorithmus. Grün sind die Patienten, die mit dem FibroScan-Cutoff von 10 bis 15 kPa behandelt werden sollten. Sie können den Wert bis auf 19,9, nahe 20 kPa, erhöhen. Über 20 kPa ist im Grunde der zirrhatische Raum, wenn Sie sich sicher sind, oder wenn Sie andere Indizes haben, wie zum Beispiel Thrombozytenzahlen und keine Hinweise auf eine portale Hypertension in der bildgebenden Verfahren oder Endoskopie, um eine Zirrhose auszuschließen. Das sind also Patienten, die in Betracht gezogen werden können. Der grüne Bereich sind die Patienten, die behandelt werden sollten, und vielleicht könnte hier das FAST und der neue Kurs, den ich kurz vorgestellt habe, ins Spiel kommen.</p>															
54.	<p>Summary: Proposed Algorithm for Patient Follow-up Using NITs (cont)</p>	<p>Wir können auch diese nichtinvasiven Tests verwenden, um Patienten zu überwachen. Wenn sich die Bedürfnisse verschlechtern, würden wir sicherlich in Betracht ziehen, die Behandlung abzubrechen. Auf der anderen Seite zeigt die Verbesserung des FibroScan, und das wissen wir aus anderen Studien zu fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankungen, dass beispielsweise ein Rückgang um 25 % bis 30 % mit einer Risikominderung von 50 % für klinische Ergebnisse verbunden ist. Das ist sicherlich hilfreich,</p>															

Eintritt in eine neue Ära der Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis (MASH, dt. Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis): Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

		um die Entwicklung dieser nicht-invasiven Tests zusätzlich zu den Leberenzymen zu überwachen.
55.	<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 that may be considered include: <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 	So, damit möchte ich ohne weitere Umschweife zusammenfassen. Wie Sie wissen, handelt es sich um ein komplexes Gebiet. Wir haben diese neuen Biomarker. Es entwickelt sich schnell. Wir haben neue Bewertungen bekommen. Wir verbessern den aktuellen Bedarf. Sie sind nicht perfekt, aber sie können bereits für die klinische Praxis und wahrscheinlich für Diabetes verwendet werden. Ich denke, das ist auch eine Lektion, die wir gelernt haben. Wir müssen möglicherweise nicht nur unsere Werte anpassen, sondern auch zusätzliche Tests entwickeln, um diese Population besser stratifizieren zu können.
56.		<p>Ich übergebe Ihnen das Wort, Naim, und ich denke, Sie haben ein paar spannende Fälle für uns mitgebracht. Sie werden uns oder das Publikum etwas herausfordern. Oder?</p> <p>Naim Alkhouri, MD, FAASLD</p> <p>Vielen Dank für diese ausgezeichnete Präsentation. Lassen Sie uns also etwas Spaß haben. Nun möchte ich Sie bitten, dies durch Handzeichen anzuzeigen. Wie viele von Ihnen berechnen FIB-4 routinemäßig in Ihrer Klinik? Mal sehen. Nur 2 Personen. Okay. Wir haben hier viel Spaß, oder? Vielleicht 4 oder 5. Und haben Sie irgendwelche Online-Rechner oder etwas auf Ihrem Handy, das Sie verwenden, um FIB-4 zu berechnen? Wenn nicht, es gibt eine App namens MDCalc, sie berechnet den FIB-4. Sie benötigen lediglich AST, ALT, Thrombozytenzahl und Alter. Ich nochmals um Handzeichen. Wie viele von Ihnen haben die MyFibroScan App, um den FAST Score zu berechnen? Okay, es gibt einige. Es handelt sich dabei um eine weitere Anwendung, die ich Ihnen dringend empfehle. Die App heißt MyFibroScan. Sie hilft bei einigen dieser Scores, die Ihnen Prof. Trauner gezeigt hat. Sehr gut. Lassen Sie uns einige Fälle betrachten. Hier werden einige interaktive Fragen gestellt.</p>
57.	<p>Case 1: Mrs. Sema</p> <p>Tina</p>  <ul style="list-style-type: none"> 51-year-old White woman with history of HTN and obesity (BMI 47 kg/m²) presents for incidental finding of steatotic liver on ultrasound done for RUQ pain <ul style="list-style-type: none"> ALT 23 IU/L AST 18 IU/L Platelets 312 k/μL Let's calculate the FIB4; get your phones out and open the MDCalc app → Search for FIB4 <p>Weakness</p>  <p>FIB4 = 0.61 (low < 1.3) → Keep in primary care Consider semaglutide 2.4 mg/wk for obesity Repeat FIB4 in 2-3 years</p> <p><small>ALT: alanine transaminase; AST: aspartate aminotransferase; BMI: body mass index; FIB4: Fibrosis-4; HTN: hypertension; RUQ: right upper quadrant</small></p>	Wir lassen Sie also über einige dieser Fragen mit dem QR-Code und der UEG-App abstimmen. Wir beginnen also mit dem ersten Fall. Diese Dame ist Frau Sema, eine 51-jährige Weiße. Krankengeschichte von Hypertonie und Fettleibigkeit. Sie liebt ihre Käsekuchen, und sie hat im Laufe der Jahre leider etwas an Gewicht gewonnen. Und sie präsentiert sich mit dem Zufallsbefund einer Fettleber im Ultraschall. Ihre ALT und AST sind relativ normal und die Thrombozytenzahl ist mit 312 k/ μ L vollkommen in Ordnung. Also lassen Sie uns den FIB-4 berechnen.


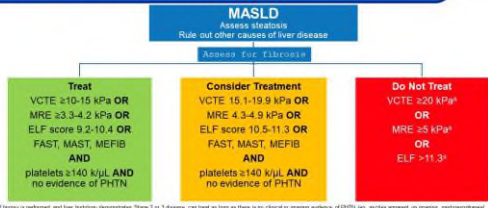
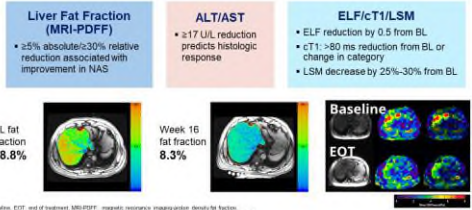
Eintritt in eine neue Ära der Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis (MASH, dt. Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis): Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

		<p>Wenn jemand es auf seinem Telefon hat, und Sie können mir die Antwort schnell geben, das wäre toll. Aber ich habe die Berechnung schon im Kopf gemacht, ich berechne einen mentalen FIB-4-Score, also wenn ich normale ALT, AST, normale Thrombozytenzahl und einen relativ jüngeren Patienten anschau, weiß ich, dass er wahrscheinlich niedrig sein wird, und der FIB-4 liegt bei 0,61. Also weniger als 1,3. Dies gilt daher als der grüne Bereich, da die Wahrscheinlichkeit einer signifikanten Fibrose gering ist. So dies ist ein Patient, den Sie in der Primärversorgung oder in einer endokrinologischen Klinik behalten sollten. Sie brauchen keinen Termin in einer hepatologischen Klinik. Und Sie sollten Strategien zur Gewichtsreduktion in Betracht ziehen, darunter Medikamente gegen Fettleibigkeit. Und dann wiederholen Sie die FIB-4 alle paar Jahre zur Beobachtung des Fortschritts.</p>
58.	<p>Case 2: Mrs. Bilirubina</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mrs. Bilirubina is a 61-year-old Hispanic woman with T2D, obesity (BMI 42 kg/m²), and dyslipidemia • What's her pre-test probability of having at-risk MASH? • Let's calculate her FIB4: <ul style="list-style-type: none"> • AST 72 IU/L • ALT 65 IU/L • Platelets 188 k/μL <p style="text-align: center;">FIB4 = 2.90 (high >2.67)</p> <p><small>©2021 metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) Type 2 Diabetes</small></p>	<p>Zweiter Fall ist Frau Bilirubina. Sie ist eine 61-jährige hispanische Frau mit Typ-2-Diabetes, Adipositas mit hohem BMI von 42 kg/m² und Dyslipidemie. Was ist also ihre Voruntersuchungswahrscheinlichkeit, MASH mit Gefährdung zu haben? Ich würde aufgrund der Daten, die ich Ihnen aufgrund der hispanischen Ethnie, des Vorliegens von Typ-2-Diabetes, Adipositas Grad 3 und des Vorliegens eines metabolischen Syndroms gezeigt habe, „hoch“ sagen. Und Sie können ihre AST and ALT sehen. Typischerweise ist ALT in MASLD höher als AST. Wenn AST höher als ALT ist, deutet das entweder auf fortgeschrittene Fibrose hin oder darauf, dass der Patient Sie anlügt und Alkohol trinkt. Und die Thrombozytenzahl ist mit 188 k/μL etwas niedriger. Lassen Sie uns also hier den FIB-4 berechnen. Und wenn Sie den FIB-4 berechnen, kommt er auf 2,9. Das sind also mehr als 2,67. Dies ist ein Hochrisikopatient, den ich an einen Hepatologen überweisen würde. Sie brauchen keinen zusätzlichen Test zu machen. Wiederum hat sie eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine MASH mit signifikanter Fibrose. Sie berechnen FIB-4 und er beträgt mehr als 2,67.</p>
59.	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> • What would you do next? <ol style="list-style-type: none"> A. Refer the patient to a specialist B. Order phosphatidylethanol (PEth) testing C. Work with the patient on weight loss strategies D. Continue to observe the patient, following up every 3 months 	<p>Nun, was würden Sie als Nächstes tun? Überweisen Sie den Patienten an einen Spezialisten, ordnen Sie einen PEth-Test zur Beurteilung des Alkoholkonsums an, arbeiten Sie mit dem Patienten an Strategien zur Gewichtsreduktion oder beobachten Sie den Patienten weiter und führen Sie alle 3 Monate Folgeuntersuchungen durch. Ich habe sozusagen die Antwort gegeben, aber mal sehen, ob das Abstimmungs-system funktioniert. Ich glaube, es gibt keine einzig richtige Antwort, aber ich hätte die erste</p>

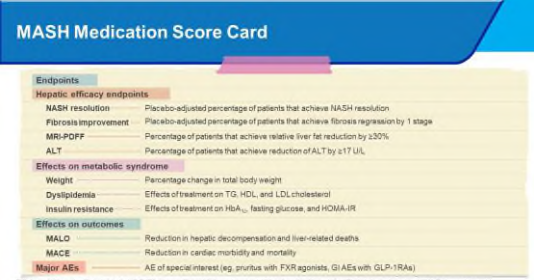
Eintritt in eine neue Ära der Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis (MASH, dt. Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis): Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu auftretender krankheitsspezifischer Therapien

		<p>gewählt, nämlich den Patienten aufgrund des FIB-4-Werts von 2,9 an einen Facharzt zu überweisen. Aber einige von uns machen PETH-Tests routinemäßig bei Patienten mit MASLD. Und wir haben heute schon einige Daten mitgeteilt, wonach 10 % der Patienten in klinischen Studien für MASH nachweislich einen erheblichen Alkoholkonsum haben. Natürlich ist Gewichtsverlust immer eine gute Idee.</p>
60.	<p>Case 2: Mrs. Bilirubina (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> Open the myFibroScan app → Interpretation FibroScan: <ul style="list-style-type: none"> CAP 389 dB/m LSM 10.5 kPa <p>FibroScan interpretation: S3 and F3</p> <p><small>CAP: controlled attenuation parameter (200 Hz shear wave measurement)</small></p>	<p>Sehr gut. Wenn Sie also die MyFibroScan-App haben, wir haben einen FibroScan bei diesem Patienten durchgeführt. Und der CAP-Score für Steatose kam auf 389. Und die Lebersteifigkeit liegt bei 10,5 kPa. Wie interpretieren wir das? Wenn Sie diese Zahlen in die MyFibroScan-App eingeben, erreicht dies Steatose der Stufe 3, d. h. schwere Steatose und Fibrose des Stadiums 3.</p>
61.	<p>Case 2: Mrs. Bilirubina (cont) myFibroScan App → Scores → FAST</p> <ul style="list-style-type: none"> myFibroScan app → Scores → FAST To calculate FAST, you need: <ul style="list-style-type: none"> LSM 10.5 kPa CAP 389 dB/m AST 72 IU/L <p>FAST = 0.83 → High probability for at-risk MASH</p> <p><small>FAST: FibroScan-AST</small></p>	<p>Wenn Sie Ihren positiven Vorhersage- und den Vertrauenswert erhöhen möchten, dass dieser Patient mindestens eine F2-Fibrose oder höher hat, können Sie den FAST-Score berechnen, den Prof. Trauner zuvor erläutert hat. Hierfür werden der CAP-Score für Steatose, die Lebersteifigkeit für Fibrose und das Leberenzym AST für Krankheitsaktivität ermittelt. Sie brauchen also diese 3 Variablen, die ich zur Verfügung stelle. Und wenn Sie den FAST-Score berechnen, kommen Sie auf 0,83. Alles über 0,67 ist mit MASH und einer zumindest signifikanten Fibrose im Stadium F2 oder höher vereinbar. Es handelt sich also eindeutig um einen Patienten mit MASH und mindestens einer F2-Fibrose.</p>
62.	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> Is this patient a good candidate for treatment with resmetirom? <ol style="list-style-type: none"> No Yes Unsure 	<p>Ist dieser Patient ein guter Kandidat für eine Behandlung mit Resmetirom? Wir haben 3 Optionen für Sie: Nein, ja oder unsicher. Lassen Sie uns noch einmal abstimmen. Wir geben Ihnen ein paar Sekunden. Sehr gut. Lassen Sie uns die Ergebnisse ansehen, wenn verfügbar. Sehr gut. Wow. Ich nehme an, wir haben gute Arbeit geleistet, Sie davon zu überzeugen, dass Patienten mit Hinweisen auf MASH und einem F2 oder höher bei NITs gute Kandidaten sind, also haben 100 % ja zu Resmetirom gesagt.</p>
63.	<p>Case 2: Mrs. Bilirubina (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> Absolutely, the patient has T2D and metabolic syndrome with NITs indicating at-risk MASH How can you rule out the presence of cirrhosis? <p>FIB4 <3.48 LSM <20 kPa Platelets >150 k/μL Obtain ultrasound: Smooth liver surface and no splenomegaly</p> <p><small>NIT: non-invasive testing</small></p>	<p>Alles in Ordnung, die Antwort lautet also absolut Ja. Der Patient hat Typ-2-Diabetes, metabolisches Syndrom, wobei NITs auf eine risikobehaftete MASH hinweisen. Wie können Sie nun das Vorhandensein einer Zirrhose bei diesem Patienten ausschließen, da wir Resmetirom bei Patienten mit Zirrhose nicht verwenden wollen. Und das sind die NITs, die früher gezeigt wurden. Ein FIB-4-Wert von weniger als 3,48 ist also typischerweise nützlich für Zirrhose; eine</p>

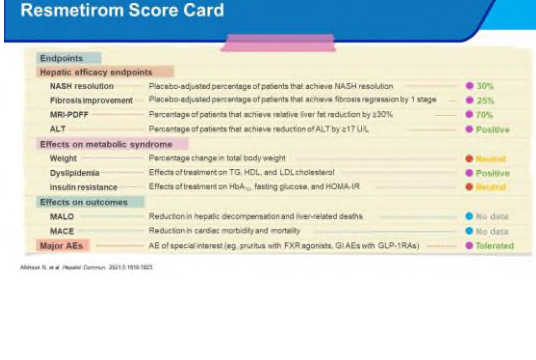
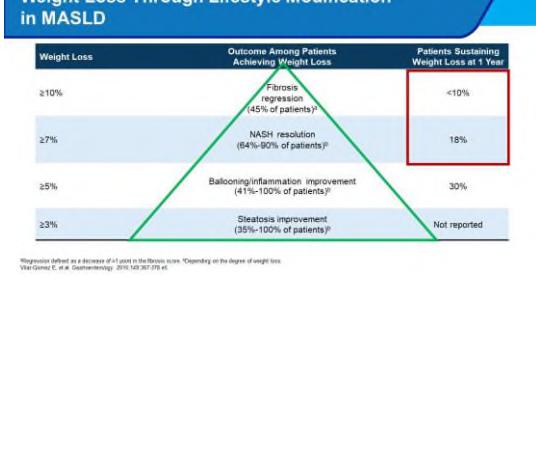
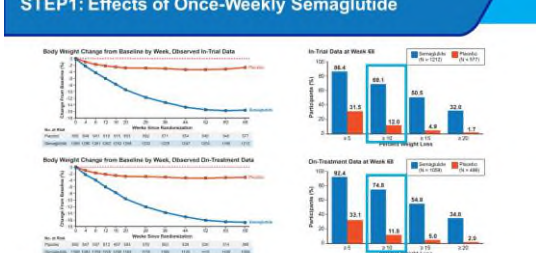
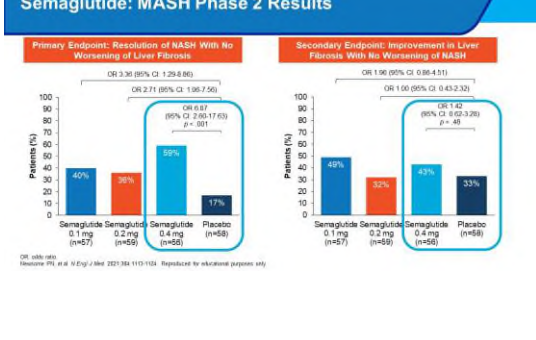
Eintritt in eine neue Ära der Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis (MASH, dt. Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis): Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu auftretender krankheitsspezifischer Therapien

		<p>Lebersteifigkeit von weniger als 20 kPa. Stellen Sie sicher, dass die Thrombozytenzahl mehr als 150 k/μL beträgt. Und dann mache ich bei meinen Patienten mit MASLD in der Regel einen Basis-Ultraschall, wenn das noch nicht geschehen ist. Und stellen Sie sicher, dass Sie eine glatte Leberkontur und keine Splenomegalie haben. Wenn Sie Anzeichen einer portalen Hypertension oder andere Hinweise auf eine Zirrhose sehen, müssen wir auf weitere Daten zu Resmetirom als Behandlung für zirrhotische MASH warten.</p>
64.	<p>PI: Baseline Disease Characteristics From the MAESTRO-NASH Trial With Resmetirom</p>  <p><small>*5% missingness in these variables is noted. ELF: enhanced liver fibrosis; MRE: magnetic resonance elastography; VCTE: vibration-controlled transient elastography. Resmetirom PI: Boehringer-Ingelheim, 2024.</small></p>	<p>Sehr gut. Dies sind also einige der Daten aus der MAESTRO-NASH-Studie, die uns geholfen haben, die Grenzwerte für NITs zur Auswahl von Patienten mit F2 und F3 festzulegen. Und wenn man sich die Lebersteifigkeit ansieht, sieht man, dass der Median bei 12 kPa lag und der Interquartilsbereich zwischen 10 und 15 lag. Und so haben wir den grünen Bereich zwischen 10 und 15 kPa als den Sweet Spot für die Behandlung von Patienten mit Resmetirom gefunden. Betrachtet man den ELF-Wert, so lag der Median bei 9,7 und der Interquartilsbereich zwischen 9,2 und 10,4. Eine Sache, die ich in der MAESTRO-NASH-Studie hervorheben möchte, ist, dass der FIB-4-Median bei 1,3 lag. Wenn Sie also FIB-4 zur Auswahl von Patienten für die Behandlung verwenden, werden Sie 50 % der Patienten übersehen, die einen FIB-4-Wert von weniger als 1,3 haben. FIB-4 eignet sich also hervorragend für Primärkliniken, um Patienten für Überweisungen auszuwählen. Aber sie sind es nicht. Auf diese Weise werden keine Patienten für die Behandlung und [für Patienten in] GI- und Hepatologie-Kliniken ausgewählt.</p>
65.	<p>Proposed Algorithm for Patient Selection Using NITs for Liver-Directed Therapy</p>  <p><small>*If biopsy is performed and liver histology demonstrates Stage 2 or 3 disease, can treat as long as there is no clinical or imaging evidence of PHTN. (eg, ascites, splenomegaly, gastroesophageal varices, or history of hepatic encephalopathy). MRE: magnetic resonance elastography; VCTE: vibration-controlled transient elastography; FAST: controlled attenuation parameter; MEFIB: magnetic resonance elastography; PHTN: portal hypertension. Resmetirom PI: Boehringer-Ingelheim, 2024. © 2024 Gastroenterology. Resmetirom: 2024. 01/20/2024. 01/20/2024. © 2024 Gastroenterology. Resmetirom PI: Boehringer-Ingelheim, 2024.</small></p>	<p>Dies ist derselbe Algorithmus, den Prof. Trauner besprochen hat. Ich werde das also nicht wiederholen. Aber Sie sollten wissen, dass wir einen grünen Bereich haben. Wir haben einen gelben und einen roten Bereich. Und Sie können verschiedene Biomarker auswählen, darunter die transiente Elastografie, die MR-Elastografie oder den ELF-Score. Oder Sie können einige dieser kombinierten Biomarker wie FAST und MAST verwenden.</p>
66.	<p>Biomarkers to Assess Treatment Response</p>  <p><small>BL: baseline; cT1: and of treatment; MRI-PDFF: magnetic resonance imaging-proton density fat fraction. Lounsbury M, et al. Gastroenterology. 2019;156:1616-1626. Patel J, et al. Hepatology. 2019;69:1022-1031.</small></p>	<p>Wir haben auch Biomarker, um das Ansprechen auf die Behandlung zu beurteilen. Das haben wir aus klinischen Studien gelernt. Und dies wurde in mehreren Studien validiert: Wenn man eine Reduktion im MRT-PDFF sieht, was eine Möglichkeit ist, Leberfett als relative Reduktion um 30 % gegenüber dem Ausgangswert zu quantifizieren, sagt dies ein histologisches Ansprechen in Bezug auf die Abheilung der MASH und möglicherweise sogar der</p>

Eintritt in eine neue Ära der Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis (MASH, dt. Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis): Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu auftretender krankheitsspezifischer Therapien

		<p>Fibroseregression voraus. Wenn wir die Verbesserung der ALT-Werte betrachten, die in unseren Kliniken üblicherweise verwendet wird, entspricht eine Senkung der ALT-Werte um 17 Einheiten oder mehr gegenüber dem Ausgangswert in der Regel einer histologischen Verbesserung. Eine Verringerung des ELF-Scores um 0,5 gegenüber dem Ausgangswert kann ebenfalls eine Verbesserung der histologischen Verhältnisse und eine Verringerung der Lebersteifigkeit vorhersagen. Eine transiente Elastografie, die um 25 bis 30 % vom Ausgangswert abweicht, kann das histologische Ansprechen vorhersagen. Wenn ich also mit jemandem mit einer Lebersteifigkeit von 10 kPa beginne und ihn dann ein Jahr lang mit Resmetirom behandle, ist das ideale Ergebnis, dass die Lebersteifigkeit auf weniger als 7,5 kPa oder mehr sinkt. Das wäre eine gute Reaktion. In der Regel möchte ich eine Senkung des ALT-Wertes und dann eine Verringerung des Leberfetts im CAP-Score oder im MRT-PDFP sehen.</p>
67.	 <p>MASH Medication Score Card</p> <p>Endpoints</p> <ul style="list-style-type: none"> Hepatic efficacy endpoints <ul style="list-style-type: none"> NASH resolution — Placebo-adjusted percentage of patients that achieve NASH resolution Fibrosis improvement — Placebo-adjusted percentage of patients that achieve fibrosis regression by 1 stage MRT-PDFP — Percentage of patients that achieve relative liver fat reduction by ≥20% ALT — Percentage of patients that achieve reduction of ALT by ≥17 U/L Effects on metabolic syndrome <ul style="list-style-type: none"> Weight — Percentage change in total body weight Dyslipidemia — Effects of treatment on TG, HDL, and LDL cholesterol Insulin resistance — Effects of treatment on HbA_{1c}, fasting glucose, and HOMA-IR Effects on outcomes <ul style="list-style-type: none"> MALO — Reduction in hepatic decompensation and liver-related deaths MACE — Reduction in cardiac morbidity and mortality Major AEs — AE of special interest (eg, pruritus with FXR agonists; GI AEs with GLP-1RAAs) <p><small>FXR, farnesyl transferase inhibitor; HDL, high-density lipoprotein; HbA_{1c}, hemoglobin A1c; HOMA-IR, homeostatic model assessment-1 insulin resistance; LDL, low-density lipoprotein; MALO, major adverse liver outcomes; TG, triglycerides; ALT, alanine aminotransferase; PDFP, proton density fat fraction; U/L, units per liter.</small></p>	<p>Deshalb habe ich vor ein paar Jahren einen Artikel darüber geschrieben, wie wir MASH-Behandlungen vergleichen können, da es immer mehr von ihnen gibt, die von der FDA und der EMA zugelassen sind. Und das nenne ich die MASH-Medikamenten-Scorecard. Wenn wir uns also mit diesen Medikamenten befassen, ist es sehr wichtig, die hepatischen Wirksamkeitsepunkte zu betrachten. Wie hoch war also die Rate der MASH-Abheilung, der Fibroseverbesserung, der Verringerung des Leberfetts und der Verbesserung der ALT-Werte? Aber wir dürfen nicht so kurzfristig sein und nur auf die Endpunkte der Leberwirksamkeit schauen. Wir müssen die Auswirkungen jedes Medikaments auf jede Komponente des metabolischen Syndroms untersuchen. Und das ideale Medikament sollte Ihnen auch helfen, Gewicht zu verlieren und die Lipide und die Insulinresistenz zu verbessern. Und schließlich möchten wir die Auswirkungen der Medikamente auf die Leberwerte, die so genannten MALOs (major adverse liver outcomes), wie das Fortschreiten der Zirrhose, die Dekompensation mit Aszites, die Enzephalopathie, und auch die kardiovaskulären Ergebnisse, die Gesamtsterblichkeit, untersuchen. Und natürlich müssen wir die unerwünschten Ereignisse der einzelnen Medikamente berücksichtigen.</p>

Eintritt in eine neue Ära der Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis (MASH, dt. Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis): Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu auftretender krankheitsspezifischer Therapien

<p>68.</p>	 <p>Resmetirom Score Card</p> <p>Endpoints</p> <ul style="list-style-type: none"> Hepatic efficacy endpoints <ul style="list-style-type: none"> NASH resolution: Placebo-adjusted percentage of patients that achieve NASH resolution (30%) Fibrosis improvement: Placebo-adjusted percentage of patients that achieve fibrosis regression by 1 stage (25%) MRI-PDFF: Percentage of patients that achieve relative liver fat reduction by ≥20% (70%) ALT: Percentage of patients that achieve reduction of ALT by ≥17 U/L (Positive) Effects on metabolic syndrome <ul style="list-style-type: none"> Weight: Percentage change in total body weight (Neutral) Dyslipidemia: Effects of treatment on TG, HDL, and LDL cholesterol (Positive) Insulin resistance: Effects of treatment on HbA_{1c}, fasting glucose, and HOMA-IR (Neutral) Effects on outcomes <ul style="list-style-type: none"> MALO: Reduction in hepatic decompensation and liver-related deaths (No data) MACE: Reduction in cardiac morbidity and mortality (No data) Major AEs: AE of special interest (eg, pruritus with FXR agonists, GI AEs with GLP-1RAs) (Tolerated) <p><small>Alkhouri N, et al. Hepatology. 2021;73:1010-1020.</small></p>	<p>So hat Resmetirom auf der Grundlage meiner Karte gepunktet. Sie sehen also die NASH-Abheilungsrate, die Verbesserung der Fibrose, die Verringerung des Leberfetts. Es ist gewichtsneutral und neutral für HbA_{1c}. Aber es hilft bei Dyslipidemie. Wir haben die Daten mit einer Senkung des LDL-Cholesterins um 16 % und einer Senkung der Triglyceride um 22 % gegenüber dem Ausgangswert vorgelegt. Zum jetzigen Zeitpunkt liegen uns keine Daten zu Leber- oder Herzproblemen vor, und das Medikament wurde in den klinischen Studien sehr gut vertragen.</p>																														
<p>69.</p>	 <p>Weight Loss Through Lifestyle Modification in MASLD</p> <p>Outcome Among Patients Achieving Weight Loss</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥10% Weight Loss: Fibrosis regression (45% of patients) ≥7% Weight Loss: NASH resolution (64%-90% of patients) ≥5% Weight Loss: Ballooning/inflammation improvement (41%-100% of patients) ≥3% Weight Loss: Steatosis improvement (35%-100% of patients) <p>Patients Sustaining Weight Loss at 1 Year</p> <ul style="list-style-type: none"> <10% Weight Loss 16% (≥7% Weight Loss) 30% (≥5% Weight Loss) Not reported (≥3% Weight Loss) <p><small>Regression defined as a decrease of at least in the Fibrosis score. *Depending on the degree of weight loss. ¹Metzger et al. Hepatology. 2021;73:207-219.</small></p>	<p>Die Gewichtsabnahme ist nach wie vor sehr wichtig. Und tatsächlich wird auf dem Etikett der FDA empfohlen, Resmetirom im Rahmen einer umfassenden Lebensstilintervention zu verwenden. Unser Ziel für unsere Patienten sollte es sein, mindestens 10 % ihres gesamten Körpergewichts zu verlieren. Es hat sich gezeigt, dass dies mit der Abheilung der NASH und der Fibroseregression verbunden ist. Jemand, der rund 113 kg wiegt, muss also 11 kg abnehmen. Leider gelingt es selbst in klinischen Studien nur 10 % der Patienten, diese 10 % Gesamtgewicht zu verlieren, so dass 90 % der Patienten Hilfe bei der Gewichtsabnahme außerhalb des Lebensstils benötigen.</p>																														
<p>70.</p>	 <p>STEP1: Effects of Once-Weekly Semaglutide</p> <p>Body Weight Change from Baseline by Week, Observed In-Trial Data</p> <p>On-Trial Data at Week 68</p> <table border="1"> <tr> <th>Weight Loss</th> <th>Semaglutide (n=102)</th> <th>Placebo (n=101)</th> </tr> <tr> <td>≥10%</td> <td>88.4</td> <td>21.6</td> </tr> <tr> <td>≥7%</td> <td>88.1</td> <td>11.9</td> </tr> <tr> <td>≥5%</td> <td>88.5</td> <td>11.5</td> </tr> <tr> <td>≥3%</td> <td>88.8</td> <td>11.2</td> </tr> </table> <p>On-Treatment Data at Week 68</p> <table border="1"> <tr> <th>Weight Loss</th> <th>Semaglutide (n=102)</th> <th>Placebo (n=101)</th> </tr> <tr> <td>≥10%</td> <td>89.4</td> <td>23.1</td> </tr> <tr> <td>≥7%</td> <td>79.8</td> <td>11.8</td> </tr> <tr> <td>≥5%</td> <td>88.8</td> <td>11.5</td> </tr> <tr> <td>≥3%</td> <td>88.8</td> <td>11.2</td> </tr> </table> <p><small>10246g, 68w, n=203. N Engl J Med. 2021;384:1032-1042. Reproduced by educational purposes only.</small></p>	Weight Loss	Semaglutide (n=102)	Placebo (n=101)	≥10%	88.4	21.6	≥7%	88.1	11.9	≥5%	88.5	11.5	≥3%	88.8	11.2	Weight Loss	Semaglutide (n=102)	Placebo (n=101)	≥10%	89.4	23.1	≥7%	79.8	11.8	≥5%	88.8	11.5	≥3%	88.8	11.2	<p>Wir haben über Semaglutid gesprochen, und dies sind Daten aus der STEP1-Studie, die zur Indikation Adipositas geführt hat. Und ich möchte nur betonen, dass mit Semaglutid und Tirzepatid etwa 70 bis 75 % der Patienten tatsächlich diese 10 % Gewicht verlieren, was großartig ist.</p>
Weight Loss	Semaglutide (n=102)	Placebo (n=101)																														
≥10%	88.4	21.6																														
≥7%	88.1	11.9																														
≥5%	88.5	11.5																														
≥3%	88.8	11.2																														
Weight Loss	Semaglutide (n=102)	Placebo (n=101)																														
≥10%	89.4	23.1																														
≥7%	79.8	11.8																														
≥5%	88.8	11.5																														
≥3%	88.8	11.2																														
<p>71.</p>	 <p>Semaglutide: MASH Phase 2 Results</p> <p>Primary Endpoint: Resolution of NASH With No Worsening of Liver Fibrosis</p> <table border="1"> <tr> <th>Treatment</th> <th>Patients (%)</th> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.1 mg (n=57)</td> <td>40%</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.2 mg (n=55)</td> <td>36%</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.4 mg (n=56)</td> <td>59%</td> </tr> <tr> <td>Placebo (n=56)</td> <td>17%</td> </tr> </table> <p>OR 3.36 (95% CI 1.29-8.96) OR 6.67 (95% CI 2.80-17.63) p = .001</p> <p>Secondary Endpoint: Improvement in Liver Fibrosis With No Worsening of NASH</p> <table border="1"> <tr> <th>Treatment</th> <th>Patients (%)</th> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.1 mg (n=57)</td> <td>49%</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.2 mg (n=55)</td> <td>32%</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.4 mg (n=56)</td> <td>42%</td> </tr> <tr> <td>Placebo (n=56)</td> <td>33%</td> </tr> </table> <p>OR 1.92 (95% CI 0.43-2.32) OR 1.82 (95% CI 0.2-3.26) p = .49</p> <p><small>OR, odds ratio. ¹Metzger et al. N Engl J Med. 2021;384:1113-1123. Reproduced by educational purposes only.</small></p>	Treatment	Patients (%)	Semaglutide 0.1 mg (n=57)	40%	Semaglutide 0.2 mg (n=55)	36%	Semaglutide 0.4 mg (n=56)	59%	Placebo (n=56)	17%	Treatment	Patients (%)	Semaglutide 0.1 mg (n=57)	49%	Semaglutide 0.2 mg (n=55)	32%	Semaglutide 0.4 mg (n=56)	42%	Placebo (n=56)	33%	<p>Aber wie Dr. Bugianesi Ihnen vorhin gezeigt hat, gab es keine Auswirkungen auf die Fibrose. Wir konnten also nur bei Semaglutid eine Verbesserung der MASH-Abheilungsrate feststellen. Zumindest in der Phase-2b-Studie gab es jedoch kein klares Signal in Bezug auf die Fibrose. Wir haben also das Paradoxon, dass man mit Semaglutid bei der Mehrheit der Patienten 10 % des Gesamtkörpergewichts verliert. Aber zumindest zu diesem Zeitpunkt haben wir keine überzeugenden Daten, dass dies bei Leberfibrose hilft.</p>										
Treatment	Patients (%)																															
Semaglutide 0.1 mg (n=57)	40%																															
Semaglutide 0.2 mg (n=55)	36%																															
Semaglutide 0.4 mg (n=56)	59%																															
Placebo (n=56)	17%																															
Treatment	Patients (%)																															
Semaglutide 0.1 mg (n=57)	49%																															
Semaglutide 0.2 mg (n=55)	32%																															
Semaglutide 0.4 mg (n=56)	42%																															
Placebo (n=56)	33%																															

Eintritt in eine neue Ära der Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis (MASH, dt. Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis): Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

<p>72.</p>	<p>Case 3: Mr. O'Liver Hardy</p> <ul style="list-style-type: none"> 63-year-old Hispanic man with history of diabetes for 20 years, dyslipidemia, and CAD He presents for elevated FIB4 that was calculated by his PCP <ul style="list-style-type: none"> AST 54 IU/L ALT 47 IU/L Platelets 134 k/μL Let's calculate the FIB4 <p style="text-align: center;">FIB4 = 3.70 (risk for cirrhosis >3.48) FibroScan LSM 22 kPa (risk for cirrhosis >20)</p> <p><small>CAD: coronary artery disease; PCP: primary care physician</small></p>	<p>Der letzte Fall, den ich habe, ist Mr. O'Liver Hardy. Er ist ein 63-jähriger Hispanoamerikaner, der seit 20 Jahren an Diabetes, Dyslipidämie und koronarer Herzkrankheit leidet und somit bereits ein hohes Risiko aufweist. Er hat einen erhöhten FIB-4-Wert, der von seinem Hausarzt berechnet wurde. Sein AST-Wert ist höher als sein ALT-Wert und seine Thrombozytenzahl ist niedrig. Ich mache mir also jetzt schon Sorgen, dass er eine sehr fortgeschrittene Krankheit hat. Wenn wir den FIB-4 berechnen, ergibt sich ein Wert von 3,7. Also mehr als die 3,48, die der Grenzwert für Zirrhose ist. Und wir haben einen FibroScan, also eine transiente Elastografie, durchgeführt. Und das ergab eine Lebersteifigkeit von 22 kPa. Dies ist also mehr als der Grenzwert von 20 kPa für Zirrhose. Bei diesem Patienten kann ich also mit großer Sicherheit eine MASH-Zirrhose diagnostizieren. Ich muss keine Leberbiopsie machen.</p>						
<p>73.</p>	<p>Case 3: Mr. O'Liver Hardy (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> myFibroScan app → Scores → AGILE4 To calculate the AGILE4 score, you need: <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td>LSM 22 kPa</td> <td>Platelets 134 k/μL</td> </tr> <tr> <td>AST 54 IU/L</td> <td>Diabetes Yes</td> </tr> <tr> <td>ALT 47 IU/L</td> <td>Sex M</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">AGILE4 = 0.74 → High probability for cirrhosis Ultrasound shows nodular liver with splenomegaly (16.6 cm)</p>	LSM 22 kPa	Platelets 134 k/μL	AST 54 IU/L	Diabetes Yes	ALT 47 IU/L	Sex M	<p>Sie können auch einen sogenannten AGILE4-Score berechnen. Dies ist ein anderer Score, der mit der MyFibroScan-App ermittelt werden kann. Er kombiniert den FIB-4 mit der Lebersteifigkeit, das heißt, Sie haben Lebersteifigkeit, Thrombozyten, AST, ALT, das Vorliegen von Diabetes und das Geschlecht (männlich oder weiblich). Wenn Sie einen AGILE4 berechnen, wird dieser mit 0,74 sehr hoch sein. Der Grenzwert für Zirrhose liegt bei 0,58. Dies erhöht also den positiven Vorhersagewert, dass dieser Patient eine Zirrhose hat. Wir haben auch eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Und das zeigt eine knotige Leber mit Splenomegalie.</p>
LSM 22 kPa	Platelets 134 k/μL							
AST 54 IU/L	Diabetes Yes							
ALT 47 IU/L	Sex M							
<p>74.</p>	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> Is this patient a good candidate for resmetirom? <ol style="list-style-type: none"> No Yes Unsure 	<p>Ist dieser Patient also ein guter Kandidat für eine Resmetirom-Behandlung? Lassen Sie uns abstimmen. Nein. Ja. Nicht sicher. Okay, ich denke, wir haben 1 Person, die noch behandeln würde. Ich würde gerne von Ihnen hören, wer auch immer Sie sind, warum Sie denken, dass eine Behandlung zu diesem Zeitpunkt angezeigt ist? Nochmals, wir sagen nicht, dass wir mit Sicherheit wissen, dass Resmetirom bei Patienten mit Zirrhose eine schlechte Idee ist, aber wir führen jetzt die Phase-3-Studie mit der Bezeichnung MAESTRO-NASH durch. Die Antwort kann sich also in ein paar Jahren ändern. Aber zumindest zum jetzigen Zeitpunkt steht dies nicht auf dem FDA-Label und wird auch nicht auf dem EMA-Label stehen.</p>						

Eintritt in eine neue Ära der Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis (MASH, dt. Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis): Untersuchung der klinischen Auswirkungen neu aufkommender krankheitsspezifischer Therapien

<p>75.</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"> 1 SEEK your patient's participation. 2 HELP your patient explore & compare treatment options. 3 ASSESS your patient's values & preferences. 4 REACH a decision with your patient. 5 EVALUATE your patient's decision. <p><small>Agency for Healthcare Quality and Research. https://www.aahr.org/health-care-professional/management/decision-making.html. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Sehr gut. Auf meiner letzten Folie geht es also um SHARE-Entscheidungen für langfristigen Erfolg bei unseren Patienten. Dies ist also der SHARE-Ansatz mit seinen 5 Schritten, den wir in unseren Kliniken anwenden. Daher müssen Sie zunächst die Beteiligung Ihres Patienten einholen. Sie sollten den Patienten einbeziehen. Sie sollten ihnen dabei helfen, die Behandlungsmöglichkeiten zu erkunden und zu vergleichen und herauszufinden, was für sie am besten geeignet ist. Sie sollten ihre Werte und Vorlieben ermitteln. Wenn ein Patient ein Problem mit Injektionen hat, ist die Behandlung mit Semaglutid wahrscheinlich nicht der richtige Weg. Wenn ein Patient kein Fleisch isst, ist eine Keto-Diät wahrscheinlich nicht der richtige Weg. Sie müssen also die Werte und Präferenzen des Patienten bewerten und dann gemeinsam mit ihm eine Entscheidung treffen. Sie sollten also wieder in die Entscheidungsfindung einbezogen werden. Und dann sollten Sie die Entscheidung Ihres Patienten bewerten.</p>
<p>76.</p>	<p>Take-Home Messages</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FDA-approved medications that are likely to benefit patients with at-risk MASH are here ▪ Resmetirom is FDA-approved for at-risk MASH^a (MASH^a with F2-F3) ▪ Semaglutide has FDA approval for obesity and T2D and may have beneficial effects for patients with at-risk MASH, especially those with earlier stage disease (F2 specifically) ▪ New Mantra in MASH: "Screen, Stage, and Treat" <p><small>^aResmetirom is approved for the treatment of adults with noncirrhotic MASH. FDA, US Food and Drug Administration.</small></p>	<p>Meine wichtigste Botschaft ist, dass von der FDA zugelassene Medikamente, die voraussichtlich den Patienten mit gefährdetem MASH zugutekommen werden, verfügbar sind, zumindest in den USA, und nächstes Jahr auch in Europa. Resmetirom ist von der FDA für MASH mit hohem Risiko, d. h. MASH mit F2, F3 Fibrose, zugelassen; Semaglutid ist von der FDA für Adipositas und Typ-2-Diabetes zugelassen, zwei häufige Begleiterkrankungen bei MASH-Patienten. Verwenden Sie sie also angemessen. Und ich habe ein neues Mantra für MASH im Jahr 2024, das lautet: „Mach einfach etwas.“ Dabei sollten auch alle Hochrisikopatienten, alle Patienten mit Diabetes und Patienten mit metabolischem Syndrom untersucht werden. Und wenn Sie eine Fettleber oder MASLD feststellen, müssen Sie das Stadium bestimmen. Es ist nicht in Ordnung zu sagen, Sie leiden an MASLD, nehmen Sie ab, wir überwachen Sie dann. Sie müssen das Stadium der Fibrose kennen. Und wenn man dann Patienten mit MASH und F2 oder höher identifiziert, sollte man mit der Behandlung beginnen, denn wir haben heute wirksame Behandlungsmöglichkeiten.</p>