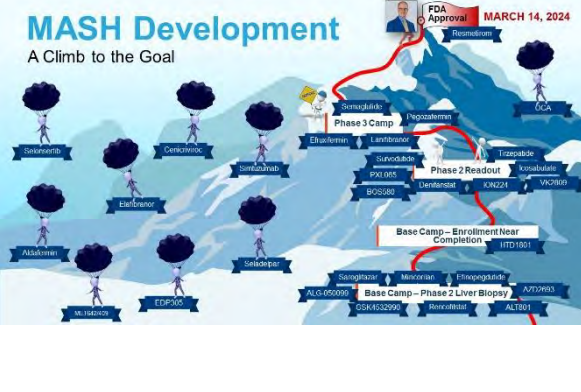
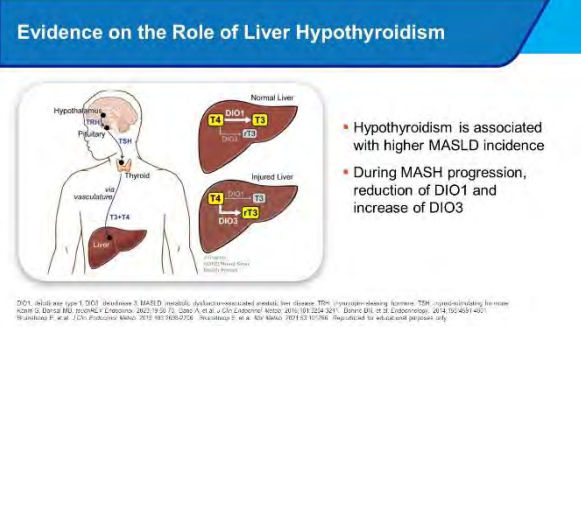
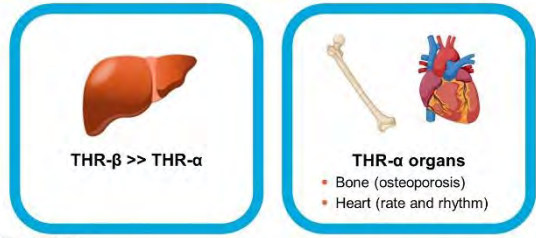
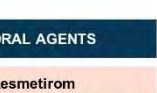
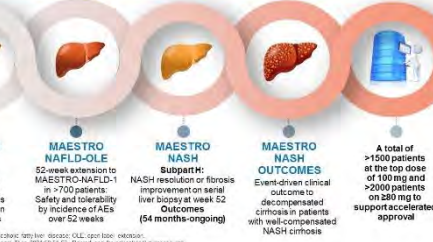


Eine neue Ära bei der MASH: Wie krankheitsspezifische Therapien neue Maßstäbe setzen – Best Practices für die klinische Integration

1.		[Meena Bansal, MD, FAASLD] Herzlich willkommen! Willkommen bei <i>Eine neue Ära bei der MASH: Wie krankheitsspezifische Therapien neue Maßstäbe setzen – Best Practices für die klinische Integration</i>.
2.		Wie viele von Ihnen wissen, müssen wir für eine vollständige Zulassung nachweisen, dass das Medikament die wichtigsten negativen Auswirkungen auf die Leber verbessert. Allerdings basiert eine bedingte Zulassung auf der Grundlage eines Surrogatendpunkts, der mit hinreichender Wahrscheinlichkeit den klinischen Nutzen vorhersagen kann. Nun verlangt die FDA, dass Sie entweder eine Auflösung der MASH ohne Verschlechterung der Fibrose oder eine Verbesserung um mehr als 1 Stadium ohne Verschlechterung der MASH nachweisen, während die EMA verlangt, dass Sie beide Endpunkte erreichen.
3.		Dies ist also wirklich eine Hommage an Dr. Steven Harrison, unseren lieben Freund, ohne den dieser Fachbereich nicht da wäre, wo er heute ist. Wie wir wissen, haben wir am 14. März 2022 endlich die erste FDA-Zulassung für Resmetirom erhalten, und Steven kündigt dies an. Und dies ist eine seiner typischen Folien, die den Aufstieg zum Ziel zeigt – und all die Todesfälle auf dem Weg dorthin. Und tatsächlich sind viele von einer frühen Phase zu Phase 2 übergegangen, und wir werden hier heute einige dieser Daten präsentieren.
4.		Es ist ja bekannt, dass eine Hypothyreose im Allgemeinen mit einer höheren MASLD-Inzidenz einhergeht. Wir wissen auch, dass das Schilddrüsenhormon oder T4 ein Prohormon ist. Wenn es sein Zielorgan erreicht, wird es durch ein Enzym namens Deiodinase 1 in die aktive Form T3 umgewandelt. Ein Teil dieses T4 wird jedoch in reverses T3 umgewandelt, das durch das Enzym Deiodinase 3 inaktiviert wird. Bei chronischen Leberschäden kommt es jedoch zu einer Verschiebung und einem Anstieg der Deiodinase 3, so dass die relativen Mengen des RT3 oder des inaktiven Hormons zunehmen und weniger zum aktiven Hormon T3 werden. Es handelt sich also wirklich um eine relative intrahepatische Hypothyreose.

5.	Differential Expression of THR-α and -β Receptor  THR-β >> THR-α THR-α organs • Bone (osteoporosis) • Heart (rate and rhythm)	Nun werden β-Rezeptoren des Schilddrüsenhormons in der Leber proportional viel höher exprimiert als α-Rezeptoren des Schilddrüsenhormons. α-Rezeptoren befinden sich im Knochen und im Herzen und verursachen Thyreotoxikose, was, wie wir wissen, Osteoporose und Tachykardie bedeutet. HINWEIS: Wenn wir also diesen Stoffwechselweg als NASH-Therapeutikum nutzen wollen, ist unser Ziel, dass er den intrahepatischen Lipidgehalt reduziert, die Entzündung und idealerweise die Fibrose verringert, denn die Fibrose ist der Hauptfaktor für schlechte Ergebnisse bei NASH. Wir wollen uns auf die Leber konzentrieren, ohne Auswirkungen auf die Hypothalamus-Hypophysen-Achse. Und die Behandlung soll für den β-Rezeptor selektiv sein, um die Nebenwirkungen von THR-α auf Knochen und Herz zu vermeiden.
6.	THR-β Mutations Show Increased Liver Fat • Resistance to thyroid hormone (RTH) is a syndrome of reduced responsiveness of target tissues to thyroid hormone¹ • Patients with RTH-β have increased liver fat compared with their unaffected family members²  A. Wild-type THR in normal subject or patients with RTH B. Mutant THR in patients with RTH Liganded THR-RXR heterodimer Unliganded mutant THR-RXR heterodimer	Interessanterweise gibt es eine Familie, die in der portugiesischen Region, auf den Azoren, lebt und eine Mutation aufweist, aufgrund der sie gegen das Schilddrüsenhormon β resistent ist. Und wenn Sie Familienmitglieder, die die Mutation haben, mit Familienmitgliedern, die die Mutation nicht haben, vergleichen, überwachen Sie Diabetes, BMI und Umweltfaktoren, weil sie alle auf der gleichen Insel leben. Sie überwachen also auch die epigenetischen Faktoren. Diejenigen, die diese Mutation haben, weisen in erhöhter Anzahl hepatische Steatose auf, was die Bedeutung der β-Signalisierung von Schilddrüsenhormonen in der Leber und ihre Verbindung zur hepatischen Steatose unterstreicht. HINWEIS: Patienten mit diesem Syndrom weisen im Vergleich zu ihren nicht betroffenen Familienmitgliedern ein erhöhtes Leberfett auf, das mithilfe von CAP in der vibrationskontrollierten transienten Elastographie bestimmt wird, obwohl der BMI kontrolliert wird, die Insulinresistenz ähnlich hoch ist und sie auf derselben kleinen Insel leben und ähnlichen Umweltfaktoren ausgesetzt sind.

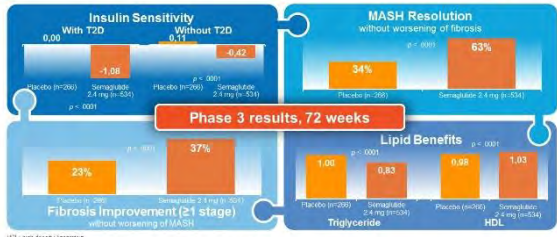
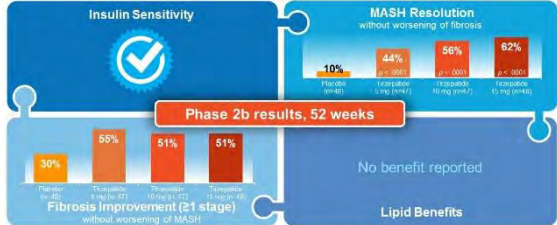
7.	THR-β Agonists: Mechanism of Action 	In diesem Video geht es also um das Wirkprinzip. Schilddrüsenhormonrezeptor-β-Agonisten oder kurz THR-β-Agonisten sind kleine Moleküle, die mit dem Ziel einer leberspezifischen Wirkung entwickelt wurden. Diese Wirkstoffe gelangen in den Zellkern der Hepatozyten 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.
8.	Importance of THR-β Liver Specificity  Potential side effects in the absence of selectivity	Großartig. Es ist also diese Schilddrüsenhormon β-Leber-Spezifität, die uns hilft, mögliche Nebenwirkungen auf andere Organe zu vermeiden.
9.	First FDA-Approved Therapy for MASH,^a a THR-β Agonist  ^aUS approval: initial study shows that resmetirom is approved for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis (NASH).	Die erste von der FDA zugelassene Therapie für MASH ist Resmetirom.
10.	Resmetirom: Phase 3 Program  ^aUS approval: initial study shows that resmetirom is approved for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis (NASH).	Ich denke, viele Leute haben das schon einmal gesehen, aber der Punkt ist, dass es ein wirklich robustes Phase-3-Programm ist. Wir haben also mit dem MAESTRO-NAFLD-Programm begonnen, bei dem es um die Sicherheit und Verträglichkeit bei mehr als 1200 Patienten dieser Gruppe ging. 700 Patienten wurden dann in eine offene Erweiterungsstudie aufgenommen. MAESTRO-NASH ist die Zulassungsstudie mit den Leberbiopsiedaten, die zur beschleunigten Zulassung geführt haben. Die Studie läuft weiter, und wir werden auch weiter nach leberbezogenen

		Ergebnissen Ausschau halten. Und dann haben wir noch die MAESTRO-NASH OUTCOMES-Studie, die sich mit kompensierter Zirrhose befasst und noch nicht abgeschlossen ist. Es haben also mehr als 2000 Patienten entweder die 80- oder 100-mg-Dosis erhalten, die eine beschleunigte Zulassung stützte.
11.	Resmetirom: Phase 3 Program (cont)	Sie sehen also, dass die Patientenpopulation in der Zulassungsstudie in hohem Maße Personen mit 3 oder mehr metabolischen Risikofaktoren umfasste. Sie wurden 1:1:1 randomisiert. Und die Leberbiopsie-Endpunkte wurden nach 52 Wochen ausgewertet. MASH-Auflösung ohne Verschlechterung der Fibrose und Verbesserung der Fibrose um mindestens 1 Stadium ohne Verschlechterung der MASH.
12.	Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH	Aber immer wenn wir über einen Behandlungsansatz für MASH nachdenken, denke ich, dass eines der Themen dieses Treffens darin besteht, dass wir eine ganzheitliche Sichtweise aus einer leberzentrierten Perspektive heraus brauchen. Ja, wir freuen uns sehr über die Auflösung der MASH und die Verbesserung der Fibrose, aber wir wissen, dass die Todesursache Nr. 1 Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind. Idealerweise würden wir also gerne Vorteile bei den Lipiden sehen, und wir wissen, dass die Insulinresistenz eine entscheidende Grundlage für diese Krankheit ist. Daher die Änderung der Fachbezeichnung und idealerweise würden wir auch gerne Auswirkungen darauf sehen.
13.	Resmetirom*: THR-β, Oral, Once Daily	Deswegen ist es uns wichtig, jedes Mal, wenn wir Daten zu diesen Medikamenten vorlegen, diese in allen Bereichen vorzulegen, sofern Daten verfügbar sind. Zu Resmetirom, die Phase-3-Studie, die im <i>New England Journal of Medicine</i> veröffentlicht wurde: 52 Wochen Biopsie, ich denke, die Leute sind sich dessen bewusst; 30 % MASH-Auflösung bei der 100-mg-Dosis im Vergleich zu 10 % mit Placebo; und dann 26 % Fibroseauflösung um 1 Stadium im Vergleich zu 14 % mit Placebo. Eine Sache, die in dem Video nicht erwähnt wurde, ist, dass Resmetirom auch die Expression von LDL-Rezeptoren auf den Hepatozyten erhöht und es daher zu einer Reduzierung des LDL-Spiegels kommt. Es gibt keinen Bericht über den Nutzen der Insulinempfindlichkeit.

14.	Resmetirom: MAESTRO-NASH Health-Related Quality of Life (HRQOL) Improved HRQOL with improvement of fibrosis or resolution of MASH with resmetirom at week 52 Legend: Responder (Blue), Nonresponder (Orange), Placebo (Light Blue) EQ-5D, generic liver disease questionnaire; LQOL, liver disease quality of life; *p < .05	Das ist von entscheidender Bedeutung. Und diese Folie stammt von Michael Betel von der Fatty Liver Alliance, wo untersucht wurde, ob die histologische Reaktion mit dem Befinden der Patienten korreliert. Natürlich gilt unser aller Sorge der Befindlichkeit der Patienten und wie sie ihren Alltag meistern. Das gilt auch für die FDA. Wenn Sie sich also die Umfragen zur Lebensqualität ansehen, dann sehen Sie in dunklerem Blau diejenigen, die ein histologisches Ansprechen hatten, in Orange diejenigen, die auf Placebo ansprachen, und in Hellblau die Non-Responder. Und Sie können sehen, dass es bei einer Reihe von verschiedenen Lebensqualitätsmessungen eine klinisch signifikante Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens gab.
15.	GLP-1 RA and SGLT2 Inhibitor Therapy: No Impact on Biopsy Responses to Resmetirom Legend: Responder (Blue), Nonresponder (Orange), Placebo (Light Blue) * Patients with T2D on resmetirom + SGLT2 inhibitor or GLP-1RA therapy had equivalent liver biopsy responses to patients with T2D not on these therapies * There were no differences in safety or tolerability in patients with T2D treated with a combination of GLP-1 RA + resmetirom	Etwa 15 % der Patienten nahmen an der Studie teil, die ein GLP-1 erhielten. Das war die Diabetesdosis von 1 mg. Sie mussten das Medikament 6 Monate lang eingenommen haben, bevor sie in die Studie aufgenommen wurden, und sie durften nicht mehr als 5 % an Gewicht verloren haben, bevor sie an der Studie teilnahmen. Es stellt sich also die Frage, ob der Zusatz oder die Kombination beider Medikamente den histologischen Endpunkt beeinflusst. Bitte achten Sie auf die Fibrose-Endpunkte auf der rechten Seite. Dort sehen Sie, dass es keinen Unterschied in der Biopsie-Reaktion gab, unabhängig davon, ob die Patienten ein GLP-1 erhielten oder nicht. Ähnlich verhielt es sich mit SGLT2. Unabhängig davon, ob Patienten ein GLP-1 in dieser 1-mg-Dosis oder ein SGLT2 einnahmen, hatte dies keinen Einfluss auf die histologische Reaktion auf Resmetirom.
16.	Liver Biopsy Responses: Impact of Weight Loss Legend: Responder (Blue), Nonresponder (Orange), Placebo (Light Blue) * Weight loss ≥5% observed in about 22% of patients on resmetirom (12% on placebo) increased the percentage of patients with fibrosis improvement (41%) and NASH resolution (57%) on liver biopsy and maintained the difference from placebo with similar weight loss	Außerdem gab es keinen signifikanten Unterschied bei den Nebenwirkungen. Wie sieht es nun mit der Gewichtsabnahme an sich aus? So hatten 22 % der Patienten, die Resmetirom einnahmen, tatsächlich einen Gewichtsverlust von mindestens 5 %. Und wenn Sie sich diejenigen ansehen, die Gewicht verloren haben, dann ist das unabhängig von den GLP-1. Bei einer Gewichtsabnahme stieg die Zahl derer, bei denen sich die Fibrose verbesserte, auf 41 %, und die Zahl derer, bei denen die MASH in der Biopsie aufgelöst werden konnte, auf 57 %. Dies unterstreicht die Bedeutung, Patienten bezüglich einer Änderung des Lebensstils zu beraten, selbst wenn eine pharmakologische Therapie erfolgt.

[illegible]

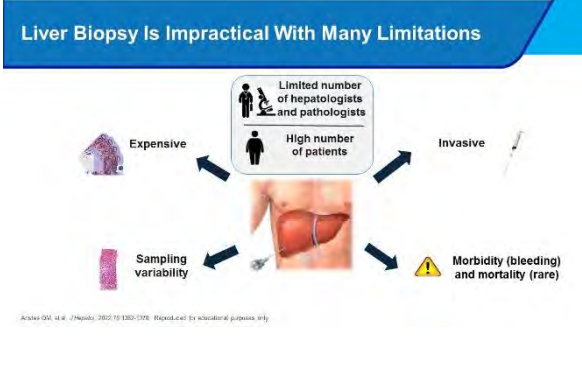
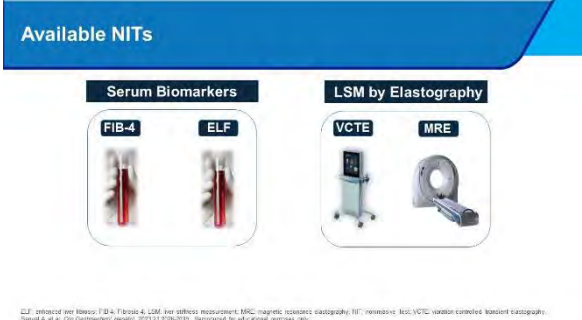
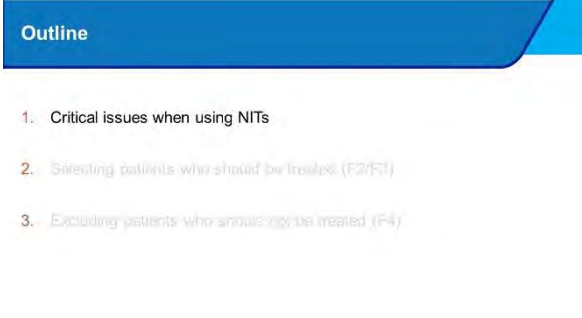
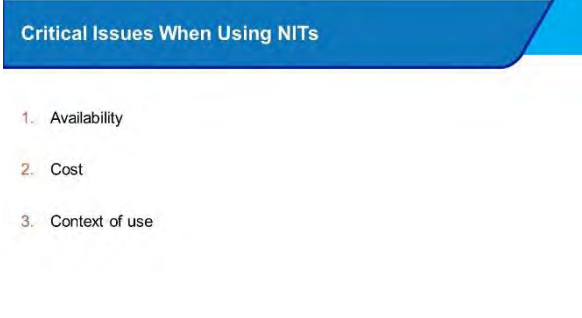
Eine neue Ära bei der MASH: Wie krankheitsspezifische Therapien neue Maßstäbe setzen – Best Practices für die klinische Integration

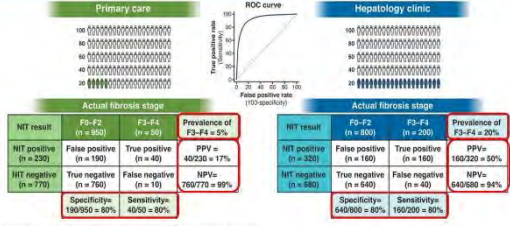
21.	ALG-055009: THR-β Oral, Once Daily  Phase 2a results, 12 weeks Insulin Sensitivity: No benefit reported Liver Fat Reduction ≥30%: 10%, 28%, 33%, 70%, 59% (p < .001) Fibrosis Improvement (≥1 stage) without worsening of MASH: No benefit reported LDL-C: -4%, -12%, -20%, -19%, -22% (p < .05) Lipid Benefits Comella R, et al. The Liver Meeting, San Diego, CA November 16-19, 2019. Abstract 1075	Für ALG-055009 gibt es nur ein Ergebnis für die Phase 2a. Es wurde zwar nur eine Leberfettreduktion beobachtet, aber ganz klar ist, dass die Dosis von 0,7 mg zu einer Leberfettreduktion von 70 % geführt hat. Ähnlich sieht es beim Lipidprofil aus, aber wir warten auf weitere Daten.						
22.	Injectable Drug Candidates in Phase 2b/3 Development  INJECTABLE <table><tr><td>Semaglutide</td><td>Efruxifermin</td></tr><tr><td>Survodutide</td><td>Pegozafermin</td></tr><tr><td>Tirzepatide</td><td></td></tr></table>	Semaglutide	Efruxifermin	Survodutide	Pegozafermin	Tirzepatide		Für Kandidaten, die Medikamente als Injektion erhalten können, da ist die Phase 2b in der Entwicklung, gibt es GLP-1RA, auch bekannt als Glukagon-Rezeptor-Agonist (der GIP-Familie), und dann ist da noch die FGF21-Familie.
Semaglutide	Efruxifermin							
Survodutide	Pegozafermin							
Tirzepatide								
23.	Semaglutide: GLP-1RA Subcutaneous, Once Weekly  Phase 3 results, 72 weeks Insulin Sensitivity: With T2D: -1.08 (p < .001), Without T2D: -0.42 (p < .001) MASH Resolution without worsening of fibrosis: 34% (Placebo), 63% (Semaglutide 2.4 mg) (p < .001) Fibrosis Improvement (≥1 stage) without worsening of MASH: 23% (Placebo), 37% (Semaglutide 2.4 mg) (p < .001) Lipid Benefits: Triglyceride: 1.00 (Placebo), 0.83 (Semaglutide 2.4 mg) (p < .001); HDL: 0.88 (Placebo), 1.03 (Semaglutide 2.4 mg) (p < .001) GLP-1RA therapy improves... The Liver Meeting, San Diego, CA November 15-19, 2019. Abstract 1075	Und Semaglutid. Das war ganz klar die große Neuigkeit beim The Liver Meeting, die Phil Newsom anhand der Phase-3-Daten aus der 72-wöchigen ESSENCE-Studie präsentierte. Die Daten zeigen eine MASH-Auflösung von 63 % im Vergleich zu 34 %, einen leichten Rückgang der Triglyceride und einen leichten Anstieg des HDL-Spiegels. Das sind wirklich gute Lipidprofile. Verbesserung der Fibrose um 37 % im Vergleich zu 23 % Verbesserung der Insulinempfindlichkeit, wie zu erwarten war.						
24.	Survodutide: Glucagon/GLP-1 Receptor Dual Agonist, Subcutaneous, Once Weekly  Phase 2b results, 48 weeks Insulin Sensitivity: 22%, 34%, 36%, 34% (p < .001) MASH Resolution without worsening of fibrosis: 14%, 47%, 62%, 43% (p < .001 for quadruple dose compared to placebo) Fibrosis Improvement (≥1 stage): 22%, 34%, 36%, 34% (p < .001) Lipid Benefits: No benefit reported de Witte CB, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;17:823-833. Sargol-K, et al. J Hepatol. 2020;73:111-119. Reproduced for educational purposes only	Und dann Survodutid, das nun zusätzlich den Glukagon-Rezeptor enthält, der auf Hepatozyten exprimiert wird. Und dort sehen wir eine MASH-Auflösung ohne Verschlechterung der Fibrose über alle getesteten Dosen hinweg. Das ist ein Trend zur Verbesserung der Fibrose hin. Also warten wir auf die Phase-3-Daten.						
25.	Tirzepatide: GLP-1/GIP, Subcutaneous, Once Weekly  Phase 2b results, 52 weeks Insulin Sensitivity: 30%, 55%, 51%, 51% (p < .001) MASH Resolution without worsening of fibrosis: 10%, 44%, 56%, 62% (p < .001) Fibrosis Improvement (≥1 stage) without worsening of MASH: 30%, 55%, 51%, 51% (p < .001) Lipid Benefits: No benefit reported GLP-1/GIP dual agonist... The Liver Meeting, San Diego, CA November 15-19, 2019. Abstract 1075	Bei Tirzepatid handelt es sich jetzt um das GIP-Kombinationspräparat mit GLP-1. MASH-Auflösung ohne Verschlechterung der Fibrose bei allen 3 getesteten Dosen. Ein ähnlicher Trend zu einer erhöhten Verbesserung der Fibrose bei allen untersuchten Dosen und einer Verbesserung der Insulinempfindlichkeit.						

26.	Efruxifermin (EFX): FGF21, Subcutaneous, QW Phase 2b results, 96 weeks Insulin Sensitivity: HOMA-IR (-31% vs -20%, p<.001), C-Peptide (+31% vs +20%, p<.001). MASH Resolution: 24% vs 62% vs 57% (p<.001). Fibrosis Improvement (≥1 stage): 24% vs 46% vs 75% (p<.001). Lipid Benefits: Triglyceride (-15% vs -20%, p<.001), HDL (+18% vs +27%, p<.001). HOMA-IR, homeostatic model assessment for insulin resistance. Reference: SA et al. FASJ. Congress 2021. Week 14, June 14, 2024. Abstract 10089.	Die FGF21-Familie. Wie Sie wissen, handelt es sich um ein endogenes Hormon, das wirklich viele Auswirkungen auf viele Organe hat, einschließlich antifibrotische Effekte. Und Sie können hier in der 96-wöchigen Studie Folgendes sehen: MASH-Auflösung ohne Verschlechterung der Fibrose sowohl bei der 28-mg- als auch bei der 50-mg-Dosis, Verbesserung durch Reduktion der Triglyceride, Verbesserung des HDL-Spiegels und eine Fibrose bei 75 %, Verbesserung um 1 Stadium, im Vergleich zu 24 % bei Placebo. Und gute Ergebnisse bei der Insulinempfindlichkeit, bei HOMA-IR-Werten und eine Reduktion der C-Peptid-Werte.
27.	Pegozafermin: FGF21, Subcutaneous, Once Weekly Phase 2b results, 24 weeks Insulin Sensitivity: 22% vs 26% vs 27% (p<.001). MASH Resolution: 2% vs 37% vs 28% (p<.001). Fibrosis Improvement (≥1 stage): 7% vs 22% vs 26% (p<.001). Lipid Benefits: 27% vs 28% (p<.001). Q201, week 24 results. Q201, week 24 results. Reference: SA et al. FASJ. Congress 2021. Week 14, June 14, 2024. Abstract 10090.	Pegozafermin, ähnliche Klasse der Familie, Phase-2b-Ergebnisse nach nur 24 Wochen. Wie Sie sehen, war die MASH-Auflösung ohne Verschlechterung der Fibrose bei allen getesteten Dosierungen statistisch signifikant, ebenso eine Verbesserung der Fibrose bei den 2 höheren Dosierungen von 30 mg pro Woche und 44 mg alle 2 Wochen.
28.	Oral Drug Candidates in Phase 2b Development ORAL AGENTS Lanifibranor Denifanstat	Was ist nun mit unseren Patienten, die gute Kandidaten für die orale Einnahme sind?
29.	Lanifibranor: Pan-PPAR, Oral, Once Daily Phase 2b results, 24 weeks Insulin Sensitivity: 24% vs 28% vs 42% (p<.001). Reduction in 22 in SAF: 27% vs 41% vs 48% (p<.001). Fibrosis Improvement (≥1 stage): 24% vs 28% vs 42% (p<.001). Lipid Benefits: 27% vs 28% (p<.001). PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; SAF, Steatosis Activity Fibrosis. Reference: SA et al. FASJ. Congress 2021. Week 14, June 14, 2024. Abstract 10091.	Da haben wir Lanifibranor, ein pan-PPAR, bei dem die α-Aktivität auf steatotische Hepatozyten abzielt, die Delta-Wirkung auf die inflammatorische Signalübertragung der Makrophagen, und die Gamma-Wirkung überträgt die antifibrotische Wirkung auf Sternzellen. Und so sehen Sie, dass in ähnlicher Weise eine Verringerung des SAF-Werts ohne Verschlechterung der Fibrose und eine Verbesserung der Fibrose bei der 1200-mg-Dosis festgestellt wurde, 42 % im Vergleich zu 24 % beim Placebo, und gute Ergebnisse sowohl bei den Lipiden als auch bei der Insulinempfindlichkeit. Wir freuen uns also auf die Phase-3-Daten.

Eine neue Ära bei der MASH: Wie krankheitsspezifische Therapien neue Maßstäbe setzen – Best Practices für die klinische Integration

30. Denifanstat: FASN Inhibitor, Oral, Once Daily  Insulin Sensitivity No benefit reported MASH Resolution + NAS ≥ 2 improvement without worsening of fibrosis 18% (Placebo n=55) 38% (Denifanstat n=115) $p=0.003$ Phase 2b results, 52 weeks Fibrosis Improvement (≥ 1 stage) without worsening of MASH 18% (Placebo n=55) 41% (Denifanstat n=115) $p=0.003$ Lipid Benefits No benefit reported Correia R, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;7:1095-1108. Registered for educational purposes only	Denifanstat ist ein FASN-Hemmer, der die De-novo-Lipogenese hemmt. Wir sehen eine MASH-Auflösung ohne Verschlechterung der Fibrose, und wir sehen eine Verbesserung der Fibrose um 1 Stadium, 41 % im Vergleich zu 18 %.										
31. ICD Coding 	Ich gebe jetzt nur einen kurzen Hinweis auf die ICD-Codierung, weil dies in vielen Fragen aufkam.										
32. ICD Coding for MASLD/MASH - Adoption of new MASLD/MASH nomenclature requires consensus around current coding recommendations <table border="1"> <thead> <tr> <th>Disease</th> <th>ICD-10</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MASLD</td> <td>K76.0</td> </tr> <tr> <td>MASH</td> <td>K75.8 or K75.81 (depending on the setting)</td> </tr> <tr> <td>ALD</td> <td>K70</td> </tr> <tr> <td>MetALD</td> <td>No appropriate code exists. Code for the more relevant part of MASLD/ALD on an individual basis while awaiting ICD-10/11 changes by WHO</td> </tr> </tbody> </table> - Future ICD coding updates should focus on separate diagnostic codes for MASLD, MASH, MetALD, and cryptogenic steatotic liver disease Alli, et al. Hepatology. 2021;73:1005-1010. Registered for educational purposes only	Disease	ICD-10	MASLD	K76.0	MASH	K75.8 or K75.81 (depending on the setting)	ALD	K70	MetALD	No appropriate code exists. Code for the more relevant part of MASLD/ALD on an individual basis while awaiting ICD-10/11 changes by WHO	Lassen Sie einfach die Leute wissen, dass, wenn Sie jetzt MASLD oder MASH verwenden, diese mit denselben Codes wie NASH oder MetALD verknüpft sind. Diese sollten also keine der Studien beeinflussen, die wir durchführen, wenn wir uns die ICD-Codierung ansehen. Aber in Zukunft werden wir wohl mit Organisationen wie der WHO zusammenarbeiten, der wir anscheinend nicht mehr angehören. Und wir werden mit ihnen zusammenarbeiten müssen, um mehr und mehr Diagnosecodes zu erhalten, die spezifischer für MetALD sind, usw.
Disease	ICD-10										
MASLD	K76.0										
MASH	K75.8 or K75.81 (depending on the setting)										
ALD	K70										
MetALD	No appropriate code exists. Code for the more relevant part of MASLD/ALD on an individual basis while awaiting ICD-10/11 changes by WHO										
33. Summary - Resmetirom is a THR-β agonist and the first FDA approval of a MASH-specific therapy - Liver-specific mechanism of action - Increases mitochondrial capacity for β oxidation - Mitochondrial biogenesis and mitophagy - Increases lipophagy - Increases cholesterol clearance - Reduces inflammation and fibrosis - Many other MASH-specific drugs are in development - Semaглуtide improves MASH resolution without worsening of fibrosis and improves fibrosis without worsening of MASH - Need more phase 3 data around other investigational agents - MASLD and MASH should be coded using NAFLD and NASH ICD codes - New updates are needed to better distinguish between MASLD, MetALD, and ALD	Kurz zusammengefasst: Resmetirom ist ein THR-β-Agonist und es ist das erste Medikament mit FDA-Zulassung für eine MASH-spezifische Therapie. Das Medikament hat einen leberspezifischen Wirkmechanismus, der sich besonders auf die Steigerung der mitochondrialen Fähigkeit zur β-Oxidation durch Biogenese und Mitophagie konzentriert, die Lipophagie steigert, die Cholesterin-Clearance verbessert und somit sowohl die Entzündung als auch Fibrose reduziert. Es gibt auch viele andere Medikamente, die sich in der Entwicklung befinden, das wissen wir jetzt. Es wurden Phase-3-Daten für Semaглуtide veröffentlicht, die sehr positiv waren. Hinsichtlich der ICD-Codes, da müssen wir stärker dran arbeiten, aber es sollte im Moment keinen Einfluss haben.										

34.		Und ich übergebe jetzt an meinen Kollegen Dr. Laurent Castera, der uns mehr zu NITs erzählen wird. [Professor Laurent Castera, MD, PhD] Es ist mir eine Freude, heute über NITs zu sprechen.
35.		Eine Leberbiopsie ist bekanntlich mit vielen Einschränkungen verbunden und daher nicht immer praktikabel. Sie ist nicht nur invasiv, sondern kann in seltenen Fällen auch mit Morbidität und Mortalität einhergehen, es besteht Probenahmevariabilität und es ist teuer. Infolgedessen gibt es angesichts der hohen Patientenzahl eine sehr kleine Anzahl von Hepatologen und sogar eine noch geringere Anzahl von Pathologen. Also brauchen wir andere Methoden und da kommen die NITs ins Spiel.
36.		Um es abzukürzen, wir nutzen Serum-Biomarker, die anhand des FIB-4- und ELF-Scores validiert werden, und bestimmen die Lebersteifigkeit anhand der Elastographie, entweder durch transiente Elastographie, besser bekannt als FibroScan, oder MRE.
37.		Daher möchte ich nur ein paar wichtige Probleme besprechen, die aufkommen, wenn Sie NITs anwenden. Diese Punkte sind wirklich wichtig und Sie sollten sie nicht vergessen.
38.		Erstens: Verfügbarkeit, Kosten und Anwendungskontext.

39.	Availability and Cost  Stefan A. et al. J. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2023;17(12):206-207. Reproduced for educational purposes only.	So sind zum Beispiel die Serum-Biomarker weitläufig verfügbar und sind kostengünstiger als zum Beispiel MRE.
40.	Impact of Fibrosis Prevalence on NIT Performance  Stefan A. et al. J. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2023;17(12):206-207. Reproduced for educational purposes only.	Anwendungskontext. Ich werde Ihnen jetzt diese Folie und Abbildung erläutern. Aber mal angenommen, es gibt einen guten Test mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 80 %. Wenn Sie also in der Allgemeinmedizin arbeiten, in der die Prävalenz (mit anderen Worten die Vortestwahrscheinlichkeit) niedrig ist (etwa 5 %), dann haben Sie am Ende einen sehr hohen NPV (fast 100 %) und einen schlechten PPV (17 %). Bei Anwendung des gleichen Tests in der hepatologischen Klinik, wo die Prävalenz viel höher ist (zwischen 20 % und 30 %), haben Sie immer noch einen hohen NPV, aber sehen Sie – der PPV ist nicht perfekt, er ist von 17 % auf 50 % gestiegen. Behalten Sie dies also immer im Hinterkopf, wenn Sie NITs interpretieren.
41.	Context of Use: Primary Care  Stefan A. et al. J. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2023;17(12):206-207. Reproduced for educational purposes only.	In der Allgemeinmedizin ist der FIB-4-Score ganz klar der Test der Wahl. Tatsächlich ist er gut für den Einsatz in Populationen mit geringer Prävalenz von F2-/F3-Fibrose konzipiert, eignet sich aber nicht für die Sekundärversorgung. Er ist nützlich, um einen Wert von 1,3 auszuschließen, aber nicht, um eine F2-/F3-Fibrose zu diagnostizieren. Und man sollte den Grenzwert auch dem Alter anpassen.
42.	Context of Use: Liver Clinics  Stefan A. et al. J. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2023;17(12):206-207. Reproduced for educational purposes only.	Was die anderen Tests angeht, sind sie am besten als zweites Testverfahren geeignet (entweder VCTE oder MRE).

43.

Screening for MASLD in Primary Care

AGA: American Association of Gastroenterology
AASLD: American Association of Liver Diseases
EARL: European Association of Endocrinology

Also, wenn wir in der Allgemeinmedizin auf MASLD testen, ist die gute Nachricht, dass wir viele Algorithmen haben. Da ist vor allem der EASL-Algorithmus zu erwähnen, der im Jahr 2021 veröffentlicht wurde. Viele andere Algorithmen verwenden jedoch die gleiche Philosophie.

44.

Guidelines Consensus: EASL-EASD-EASO

F2 or obesity + ≥1 cardiovascular risk factors or persistently elevated liver enzymes

F2 or F3

VCTE or alternative test

Hepatology referral

Und die kürzlich im vergangenen Jahr herausgebrachte EASL-EASD-EASO-Leitlinie. Und um es wieder abzukürzen, da Sie alle mit diesem Algorithmus sehr vertraut sind, es geht darum, dass Sie im Grunde mit einem sehr einfachen ersten Test beginnen und einen zweiten Test ausführen. Dann wird der Grenzwert besprochen.

45.

Outline

1. Clinical issues when using NITs
2. Selecting patients who should be treated (F2/F3)
3. Excluding patients who should not be treated (F4)

Die Schlüsselfrage lautet nun, wie wählen wir die Patienten aus, die behandelt werden sollten? Denn Sie wissen, Leberbiopsien wurden nicht zugelassen.

46.

Package Insert: Baseline Disease Characteristics From the MAESTRO-NASH Trial With Resmetirom

Eligible Patients: CAP ≥280 dB/m and LSM ≥8.5 kPa and platelets ≥140 k/μL			Overall (N=888)
Liver biopsy	Fibrosis stage, n (%)	F2	328 (37)
		F3	560 (63)
Other assessments	VCTE, kPa, median (Q1, Q3)*		12 (10, 15)
	CAP, dB/m, median (Q1, Q3)*		349 (320, 378)
	FIB-4, median (Q1, Q3)*		1.3 (1.0, 1.8)
	ELF, median (Q1, Q3)*		9.7 (9.2, 10.4)

Ich erläutere Ihnen jetzt diese Tabelle. Nur um Sie daran zu erinnern, welche Patienten für die MAESTRO-NASH-Studie in Frage kamen: also, ein CAP-Wert von mindestens 280 dB/m, Lebersteifigkeit über 8,5 kPa und Thrombozyten über 140 k/μl. Sie haben also zwei Drittel der Patienten mit F3 und ein Drittel mit F2. Und Sie sehen, dass der mediane VCTE-Wert 12 kPa, der mediane CAP-Wert fast 250 dB/m, der mediane FIB-4-Score 1,3 und der mediane ELF-Score 9,7 betrug.

47.

NIT Performance for F2, F3, and F4

Meta-analyses					
NITs	Studies (n)	Patients (n)	AUROC	Sensitivity (%)	Specificity (%)
ELF	5	581	0.81	69	80
VCTE	37	2763	0.83	80	73
MRE	6	209	0.91	78	89

Was leistet dieser Test nun bei der Diagnose einer signifikanten Fibrose? Also, um es wieder kurz zu machen, Sie sehen hier, dass die Ergebnisse gut sind, mit einem AUROC-Wert von 0,81 bis 0,91. Es ist aber auch klar ersichtlich, dass die Evidenzstufe für die VCTE viel höher ist.

48.

LSM (VCTE) Confounders With Risk of False-Positive Results

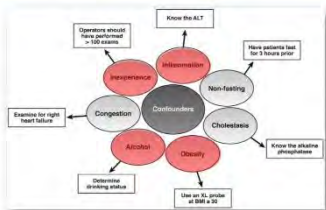


Figure 1. Confounders of LSM (VCTE) with Risk of False-Positive Results. Adapted from [1].

Denken Sie daran, wenn Sie die Lebersteifigkeit untersuchen, dass es unabhängig von der Technik Störfaktoren gibt, die das Risiko von falsch positiven Ergebnisse begünstigen. Die wichtigsten Störfaktoren sind, natürlich, eine Entzündung und eine Steatohepatitis; Unerfahrenheit des Bedienerst (dies gilt für die VCTE); Alkoholkonsum – darüber wird viel diskutiert, aber der Alkoholkonsum hängt mit Entzündungen zusammen; und schließlich ist Fettleibigkeit natürlich ein Hauptfaktor. Und das gilt stärker für die VCTE als für die MRE.

49.

VCTE vs MRE: Advantages and Pitfalls

VCTE		MRE
• High (AUC 0.85-0.90)	Accuracy	• Very high (AUC >0.90)
• High (thousands)	Evidence	• Lower (hundreds)
• Widespread	Availability	• Limited
• 2-75 kPa	Range	• 2-11 kPa
• BMI >40 kg/m ²	Limitations	• ?

AUC: area under the curve.

Wenn man nur auf die Vorteile und Nachteile der 2 Techniken schaut, wird deutlich, dass die Genauigkeit bei beiden hoch ist, aber für die MRE im Vergleich zur VCTE höher liegt. Die Evidenz liegt hier bei Tausenden von Patienten und bei der MRE bei Hunderten. Die Verfügbarkeit von VCTE ist weit verbreitet, die von MRE ist begrenzter. Der Wertebereich ist ebenfalls unterschiedlich, 2 bis 75 kPa für die VCTE und 2 bis 11 kPa, was bedeutet, dass Sie wahrscheinlich eine größere Granularität bei Verwendung der VCTE haben, insbesondere bei Patienten mit schwerer Erkrankung (wenn Sie zum Beispiel leberbezogene Ereignisse betrachten möchten). Die wichtigste Einschränkung der VCTE in der Praxis ist bekanntlich der BMI. Wenn er über 35 kg/m² liegt, sollte es bei Ihnen klingeln, aber wenn er über 40 kg/m² liegt, sollten Sie die Daten nur äußerst vorsichtig interpretieren.

50.

Suggested Cutoffs for F2-F3

Modality	Suggested Cutoff Values	Comments
ELF	9.2-10.4	ELF 9.2-9.7: An additional NIT should be corroborated 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 resmetivir, when TE is not available. (If ELF 10.5-11.3, additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (eg, liver stiffness 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 IQR <30% - Recommending the patient fasts for ≥3 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 resmetivir).
MRE	3.0-4.3 kPa	If MRE 4.4-4.9 kPa, additional caution needed to exclude the presence of cirrhosis.

FAST, FibroScan; ELF, elastography; IQR, interquartile range; MASLD, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; NIT, non-invasive test; TE, transient elastography; VCTE, vibration-controlled transient elastography.

Aus Zeitgründen werde ich bei dieser sehr umfangreichen Folie nicht ins Detail gehen. Nur um Sie ein wenig über den empfohlenen Grenzwert für die Diagnose der F2-/F3-Fibrose zu informieren: ELF 9,2 bis 10,4, VCTE 10 bis 15 kPa und 15 bis 20 kPa, und MRE 3 bis 4,3 kPa.

51.

Composite Scores for At-Risk MASH

FAST = CAP + AST + LSM (VCTE)

$g = \frac{1}{1 + e^{-1.1 \cdot \ln(CAP) - 0.001 \cdot \ln(ASM) - 0.001 \cdot \ln(ASM)}}$

• Rule-in: **≥0.67**

• Rule-out: **≤0.35**

• Grey zone: 0.35-0.67

MAST = PDFF + AST + LSM (MRE)

$g = \frac{1}{1 + e^{-1.1 \cdot \ln(PDFF) - 0.001 \cdot \ln(ASM) - 0.001 \cdot \ln(ASM)}}$

• Rule-in: **>0.242**

• Rule-out: **<0.165**

• Grey zone: 0.165-0.242

MEFIB = LSM (MRE) + FIB-4

• Rule-in: **MRE ≥3.3 kPa + FIB-4 ≥1.6**

• Rule-out: **MRE <3.3 kPa + FIB-4 <1.6**

• Grey zone: Neither rule-in nor rule-out

Okay, nur ganz kurz zum kombinierten Ergebnis für Patienten mit erhöhtem Risiko für MASH. Sie kennen die Werte für FAST, MAST und MEFIB.

52.	Summary of Performance <table> <tr> <th>Score</th><th>AUC</th><th>N</th><th>At-Risk MASH</th><th>Rule-out Cutoff</th><th>Sensitivity</th><th>NPV</th><th>Grey Zone</th><th>Rule-in Cutoff</th><th>Specificity</th><th>PPV</th><th>CC</th></tr> <tr> <td>FAST</td><td>0.85</td><td>1028</td><td>27%</td><td><0.35</td><td>0.89</td><td>0.94</td><td>30%</td><td>>0.67</td><td>0.49</td><td>0.69</td><td>60.3%</td></tr> <tr> <td>MAST</td><td>0.93</td><td>244</td><td>11.5%</td><td><0.165</td><td>0.89</td><td>0.98</td><td>18%</td><td>>0.242</td><td>0.90</td><td>0.50</td><td>72.5%</td></tr> <tr> <td>MEFIB</td><td>0.77</td><td>563</td><td>31.4%</td><td>MRE <3.3 kPa and FIB-4 <1.6</td><td>0.91</td><td>0.93</td><td>25%</td><td>MRE ≥3.3 kPa and FIB-4 ≥1.6</td><td>0.78</td><td>0.55</td><td>57.4%</td></tr> </table> CC: correctly classified From C. Castéra et al. J Clin Med 2021;10(10):1788	Score	AUC	N	At-Risk MASH	Rule-out Cutoff	Sensitivity	NPV	Grey Zone	Rule-in Cutoff	Specificity	PPV	CC	FAST	0.85	1028	27%	<0.35	0.89	0.94	30%	>0.67	0.49	0.69	60.3%	MAST	0.93	244	11.5%	<0.165	0.89	0.98	18%	>0.242	0.90	0.50	72.5%	MEFIB	0.77	563	31.4%	MRE <3.3 kPa and FIB-4 <1.6	0.91	0.93	25%	MRE ≥3.3 kPa and FIB-4 ≥1.6	0.78	0.55	57.4%
Score	AUC	N	At-Risk MASH	Rule-out Cutoff	Sensitivity	NPV	Grey Zone	Rule-in Cutoff	Specificity	PPV	CC																																						
FAST	0.85	1028	27%	<0.35	0.89	0.94	30%	>0.67	0.49	0.69	60.3%																																						
MAST	0.93	244	11.5%	<0.165	0.89	0.98	18%	>0.242	0.90	0.50	72.5%																																						
MEFIB	0.77	563	31.4%	MRE <3.3 kPa and FIB-4 <1.6	0.91	0.93	25%	MRE ≥3.3 kPa and FIB-4 ≥1.6	0.78	0.55	57.4%																																						

Und nochmal die Zusammenfassung der Ergebnisse. Wie Sie sehen, sind sie mit einem doppeltem Grenzwert und einem grauen Bereich versehen. Der Bestätigungsgrenzwert liegt damit bei 0,67 für FAST, 0,242 für MAST und MRE ist nicht linear. Der Wert ist eine Kombination aus dem FIB-4-Score und der MRE. Am Ende zählt Folgendes: der PPV ist, wie man sieht, alles andere als perfekt und liegt zwischen 0,5 bis 0,7, aber die richtig klassifizierten Patienten schwanken zwischen 57 % und 72 %. Das muss also berücksichtigt werden.

53.	Don't Forget Comorbidities: T2D Methods: Multicenter prospective study in diabetes clinics. 243 type 2 diabetes patients with suspected MASLD (Quint NASH study) who underwent FibroScan, MRE, and MUGD. Routine use of FAST, MAST, MEFIB, and FNI. Findings: Cutoffs adapted to T2D should be used. Conclusion: FAST, MAST, MEFIB, and FNI are accurate non-invasive tools to identify patients with type 2 diabetes and fibrotic MASH in secondary/tertiary diabetes clinics. Cutoffs adapted to type 2 diabetic population should be used. From C. Castéra et al. J Clin Med 2021;10(10):1788
-----	---

Ich möchte Sie darauf aufmerksam machen, dass Sie Komorbiditäten, einschließlich Typ-2-Diabetes, nicht vergessen sollten. Das waren Ergebnisse, die im vergangenen Jahr aus der QUID-NASH-Kohorte veröffentlicht wurden. Und ich wiederhole, wenn Sie die verschiedenen Tests vergleichen, sieht man, dass die Ergebnisse von MAST und FAST die von MEFIB und auch FNI übertreffen. Das ist bei der FNI allerdings keine Überraschung, da diese für die Allgemeinmedizin vorgesehen ist. Wenn man sich nun den Prozentsatz der richtig klassifizierten Patienten anhand der in der Literatur veröffentlichten Originalwerte ansieht (ohne die Typ-2-Diabetes-Population mit einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit), könnte man meinen, dass die Ergebnisse von MAST die von FAST übertroffen hat. Schauen Sie nun, was passiert, wenn Sie den Grenzwert an die Situation anpassen. Dann ist das Gegenteil der Fall: die Ergebnisse von FAST übertreffen die von MAST in Bezug auf richtig klassifizierte Patienten. Also nicht vergessen, der Grenzwert muss an den Kontext angepasst werden. Das ist nur ein Beispiel für Typ-2-Diabetes, kann aber auch für andere Situationen gelten.

54.	Outline 1. Clinical issues when using NITs 2. Selecting patients who should be treated (F3/F4) 3. Excluding patients who should <u>not</u> be treated (F4)
-----	---

Wie können wir nun Patienten ausschließen?

55.

Cutoffs for Diagnosing Cirrhosis

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 also associated with increased risk of incident hepatic decompensation

Sharma BK, et al. Hepatology. 2022;77:1572-1578

Und das ist in der Praxis natürlich sehr wichtig, denn es geht um die Kennzeichnung einer F2-/F3-Fibrose. Patienten mit Zirrhose sollten also ausgeschlossen werden, da diese sich bei fehlender Kennzeichnung nachteilig auswirken könnten. Also der Grenzwert liegt bei 11,3 für ELF, wenn Sie drüber sind, und für VCTE gelten 20 kPa und 5 kPa. Diesen Grenzwert kann man sich ziemlich einfach merken.

56.

Case 1: Senhor Diogo

- 55-year-old man referred by his PCP due to abnormal liver biochemistry
- Medical history:** T2D for 15 years, dyslipidemia for 2 years
- Family history:** Mother had diabetes, and father had hypertension and IHD
- Social history:**
 - He exercises occasionally
 - Mainly sedentary job
 - Drinks 1 glass of wine every other night, smokes a pipe
- Prior examination:** BMI 27 kg/m², BP 130/80 mm Hg
- Symptoms:** Has some right upper quadrant discomfort
- Medications:** Gliclazide 80 mg by mouth twice daily and fish oil; PCP stopped statin due to abnormal liver biochemistry

CP: blood chemistry, RD: gastroenterology, SH: primary care physician

Das ist Senhor Diogo, ein 55-jähriger Mann, der von seinem Hausarzt wegen abnormaler Leberwerte überwiesen wird. Er leidet seit 15 Jahren an Typ-2-Diabetes und seit 2 Jahren an einer Dyslipidämie. Familienanamnese: Die Mutter hat Diabetes und der Vater Hypertonie. Soziale Anamnese: Er sitzt viel, trinkt regelmäßig Abends ein Glas Wein und raucht Pfeife. Sein BMI beträgt 27 kg/m², sein Blutdruck beträgt 13/8 mm Hg. Er hat einige Beschwerden im rechten oberen Quadranten. Seine Medikation umfasst 80 mg Gliclazid und sein Hausarzt hat die Statintherapie aufgrund seiner abnormalen Leberwerte abgesetzt. Ich bin mir sicher, dass dies eine übliche Situation ist, der Sie in der Praxis schon begegnet sind.

HINWEIS:
Der Patient sollte die Statintherapie fortsetzen.

57.

Case 1: Senhor Diogo (cont)

Laboratory Values	
ALT	99 IU/L
AST	72 IU/L
Total bilirubin	13.7 µmol/L (0.8 mg/dL)
Albumin	40 g/L (4.0 g/dL)
Platelets	170,000/µL
Total cholesterol	6.9 mmol/L (265 mg/dL)
LDL	4.75 mmol/L (184 mg/dL)
HDL	0.93 mmol/L (36 mg/dL)
Triglyceride	2.71 mmol/L (240 mg/dL)
HbA _{1c}	52 mmol/mol (6.9%)

ASCVD Risk Score

15.2%

9.6%

20.9%

ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, LDL: low-density lipoprotein

Sehen wir uns nun die Laborwerte an. Ich will mich kurz fassen und nur schnell betonen, dass der ALT-Wert etwas erhöht ist und höher als der AST-Wert liegt. Das Bilirubin ist normal, die Thrombozyten sind normal, aber das Lipidprofil ist mit erhöhten Triglyzeriden, Cholesterin, LDL und niedrigem HDL erhöht. Der Wert für HbA_{1c} ist in Ordnung und der ASCVD-Risikowert liegt nahe bei 20 %. Dieser Patient ist also angesichts seiner Diabeteserkrankung und seines Lipidprofils eindeutig gefährdet.

58.

FIB-4 for Ruling Out Advanced (F3/4) Fibrosis

FIB-4 Score

- $\text{FIB-4 Score} = (\text{Age} \times \text{AST}) / (\text{Platelets} \times \text{square root [ALT]})$
- A score of <1.3 excludes fibrosis (NPV 95%)
- A score >3.25 predicts fibrosis (PPV ~70%)

Low Cutoff (NPV)

High Cutoff (PPV)

Low Probability of F3/4

Indeterminate

High Probability of F3/4

1.3

2.34

2.67

Wenn man sich also die FIB-4-Ergebnisse ansieht, liegt der FIB-4-Score im mittleren Bereich.

Eine neue Ära bei der MASH: Wie krankheitsspezifische Therapien neue Maßstäbe setzen – Best Practices für die klinische Integration

59.	Additional NITs to Narrow Down the Indeterminate Zone ELF Cutoff Scores and Accuracy for Measurement of Advanced Fibrosis <table><tr><th>FAST Score</th><th>Early or no MDS</th><th>MDS</th><th>Presence of Advanced F-brosis</th><th>Risk of Decompensation</th></tr><tr><td><7.7</td><td>Sensitivity of 85% 15% of patients with advanced fibrosis are missed</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>29.8</td><td></td><td></td><td>Sensitivity of 90% 10% of patients are wrongly diagnosed with advanced fibrosis</td><td></td></tr><tr><td>>11.3</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	FAST Score	Early or no MDS	MDS	Presence of Advanced F-brosis	Risk of Decompensation	<7.7	Sensitivity of 85% 15% of patients with advanced fibrosis are missed				29.8			Sensitivity of 90% 10% of patients are wrongly diagnosed with advanced fibrosis		>11.3					Der FAST-Score ist erhöht (0,83) und die Lebersteifigkeit beträgt 10,5 kPa.
FAST Score	Early or no MDS	MDS	Presence of Advanced F-brosis	Risk of Decompensation																		
<7.7	Sensitivity of 85% 15% of patients with advanced fibrosis are missed																					
29.8			Sensitivity of 90% 10% of patients are wrongly diagnosed with advanced fibrosis																			
>11.3																						
60.	Expert Consensus Algorithm for Patient Selection Using NITs MASLD Assess steatosis Rule out other causes of liver disease Treat VCTE $\geq 10-15$ kPa OR MRE $\geq 3.3-4.2$ kPa OR ELF score 9.2-10.4 OR FAST, MAST, MEFIB AND platelets ≥ 140 k/μL AND no evidence of PHTN Consider treatment VCTE 15.1-19.9 kPa OR MRE 4.3-4.9 kPa OR ELF score 10.5-11.3 OR FAST, MAST, MEFIB AND platelets ≥ 140 k/μL AND no evidence of PHTN Do not treat VCTE ≥ 20 kPa^a OR MRE ≥ 5 kPa^a OR ELF $> 11.3^a$	Hier also die Konsensempfehlung der Experten, die letztes Jahr in <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> veröffentlicht wurde.																				
61.	Question Would this patient be a good candidate for treatment with resmetirom if available? A. No B. Yes C. Unsure	[Meena Bansal, MD, FAASLD] Okay, wenn Sie also diesen QR-Code scannen, wäre dieser Patient dann ein guter Kandidat für eine Behandlung mit Resmetirom, falls verfügbar? Ja. Okay, super. [Professor Laurent Castera, MD, PhD] Das sind faszinierende Abstimmungsergebnisse. Also gut, 84 % für Ja, 8 % für Nein, und 8 % der Teilnehmer sind noch unsicher. Okay, ich schließe also die Abstimmung und gehe zurück.																				
62.	EASL-EASD-EASO MASLD Guidelines Preferred pharmacologic options for treating comorbidities T2D GLP-1RA (eg, semaglutide, liraglutide, dulaglutide) and coagulants (eg, liraglutide) SGLT2 inhibitors (eg, empagliflozin, dapagliflozin) Metformin^a Insulin (in case of decompensated cirrhosis) Dyslipidemia Statins Obesity GLP-1RA (eg, semaglutide, liraglutide) and coagulants (eg, liraglutide) Bariatric interventions (specialty centers in case of compensated cirrhosis) MASH-targeted MASLD/MASH without cirrhosis (F0-F3) MASLD/MASH with compensated cirrhosis (F4) Check indication for liver transplantation in case of decompensation or HCC	Das hat Meena schon erläutert. Dies sind die jüngsten Leitlinien der EASL, und Resmetirom (wenn es lokal zugelassen ist, da wir in Europa noch keine Erfahrungen haben) sollte in Betracht gezogen werden, wenn eine F2/F3-Fibrose diagnostiziert wird. Wenn Sie Diabetes haben, dann nehmen Sie natürlich eine Diabetesbehandlung.																				
63.	AASLD Guidance for Patient Selection Not recommended • Cirrhosis, including LSM via VCTE ≥ 20 kPa or MRE ≥ 15 kPa • Concomitant active liver disease • Excess alcohol use ($> 20/30$ g/d in women/men) • Active thyroid disease Recommended Imaging-based NITs: VCTE: LSM 8-15 kPa^a Liver histology: MRE: LSM 3.1-4.4 kPa^a MASH with F2-F3^b May be used • Individualized decisions by a specialist experienced in liver fibrosis for: • LSM values outside the recommended ranges • Other NITs data consistent with F2-F3^b	Aus Zeitgründen werde ich weitermachen und nur die AASLD-Leitlinie für die Patientenauswahl betrachten. Also, wie ich bereits betont habe, es ist eindeutig nicht empfohlen bei Patienten mit Verdacht auf Zirrhose nach den von uns genannten Kriterien oder bei einer gleichzeitigen aktiven Lebererkrankung oder bei übermäßigem Alkoholkonsum. Es wird eindeutig empfohlen – und Sie sehen, dass die Grenzwerte nicht ganz konsistent sind – für die vibrationskontrollierte transiente Elastographie (VCTE) lautet die Empfehlung für die Behandlung mit Resmetirom 8 kPa anstatt 10 kPa wie bei der anderen																				

		Empfehlung (Algorithmus laut herrschendem Expertenkonsens gemäß Noureddin 2024) oder bei Leberhistologie. Wenn Resmetirom eingesetzt werden kann, sind die Entscheidungen individuell durch einen Spezialisten mit Erfahrung im Bereich Leberfibrose zu treffen, wenn die LSM-Werte außerhalb des empfohlenen Bereichs liegen oder Daten aus anderen NILDA-Tests auf eine F2-/F3-Fibrose hindeuten.
64.	Patient Follow-up Using NITs Expert Consensus Assess safety and efficacy at 12 months Worsening of NITs → STOP No change in NITs → Consider continuing, add-on, or alternate approach Assess treatment response → Continue • ALT <17 kU/L and/or <20% (transaminase) or normalization • VCTE <30% drop in LSM • MRI-PDFF <30% in liver fat AASLD Recommendations Response assessment at 12 months Worsening of NITs → STOP Improvement in LSM (APAI) by VCTE >25% or MRE >20% from baseline • Normalization or significant improvement in ALP Continue treatment No response → STOP Benefit uncertain → Re-evaluate strategy Monitor for safety at 3, 6, and 12 months	Was die Nachbeobachtung betrifft, so handelt es sich um den Expertenkonsens und die AASLD-Empfehlungen, die im Wesentlichen übereinstimmen, was sehr beruhigend ist. Wenn es zu einer Verschlechterung der NIT-Ergebnisse kommt (wir können über die Definition einer Verschlechterung der NIT-Ergebnisse diskutieren), sollte die Behandlung natürlich abgebrochen werden. Andernfalls sollten Sie die Behandlung nach der Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung fortsetzen, wenn der VCTE-Wert um 30 %, der MRI-PDFF-Wert um 30 % und die AST-Werte um 20 % gesunken sind. Wenn sich sonst nichts ändert, können Sie eine Fortsetzung, einen Zusatz oder einen anderen Ansatz in Betracht ziehen. Und das sind im Grunde die 2 Empfehlungen, die wir natürlich diskutieren können. [Meena Bansal, MD, FAASLD] Ja, ich denke, wir können sogar ein wenig darüber diskutieren, warum der von Ihnen vorgestellte Fall so etwas wie der Goldlöckchen-Fall ist, oder? Der perfekte Fall also, bei dem die Lebersteifigkeit, alle NIT-Ergebnisse mit einer F2/F3-Fibrose übereinstimmen, es eindeutig keine Zirrhose gibt, und wenn Sie sich dann die anderen Begleiterkrankungen ansehen: die Diabetesbehandlung ist einigermaßen gut eingestellt, der Patient ist übergewichtig (BMI 27 kg/m²), aber Sie wissen schon, es lohnt sich trotzdem, sich hier auf die Leberfibrose zu konzentrieren und mit Resmetirom zu beginnen. Ich denke, der andere wichtige Punkt, den viele von Ihnen sehen (ich weiß, dass ich das ständig sehe; ich bin an Marys Meinung interessiert), ist, dass man zögert, bei Patienten mit Statinen zu beginnen, wenn ihre Leberenzyme auf diesem Niveau von 80-90 IE/l liegen (wie bei diesem Patienten). Oft sind es also wir, die mit der Einnahme von Statinen beginnen müssen. Ich würde sagen, habt keine Angst vor dem Statin, und dieser Patient wurde unangemessenerweise vom Statin ausgeschlossen. Ich weiß nicht, ob Sie dazu einen Kommentar haben.

	[Mary E. Rinella, MD] Das ist ein weit verbreiteter Irrglaube, dass solche Patienten nicht... ich meine, ich berechne das ASCVD-Risiko bei allen meinen Patienten und wenn es über 7 % liegt, sollte der Patient ein Statin bekommen. Die meisten Patienten, die Sie mit dieser Krankheit sehen werden, sollten ohnehin ein Statin einnehmen. Und diese Person hat eine gemischte Dyslipidämie, so dass wir auch von Resmetirom erwarten können, dass es das LDL bei diesem Patienten senkt. Sie können also entweder mit beidem beginnen, oder Sie können warten, zuerst Resmetirom geben und dann ein Statin hinzufügen, oder Sie können es umgekehrt machen. Aber wenn Sie bei diesem Patienten einen auf die Leber ausgerichteten Ansatz verfolgen wollen, dann sollten Sie sich darauf konzentrieren. Aber das LDL sollte auch mit Resmetirom gut sinken. [Meena Bansal, MD, FAASLD] Ja, das ist ein gutes Argument. Schauen Sie also vielleicht, wie die Ergebnisse nach 6 Monaten Resmetiromanwendung sind, und schauen Sie sich dann die Lipidparameter an, und treffen Sie dann Ihre Wahl entsprechend. [Mary E. Rinella, MD] Und der Vorbehalt ist, dass wir noch keinen nachgewiesenen kardiovaskulären Nutzen gesehen haben. Aber wissen Sie, ich wäre nicht überrascht, wenn wir das eines Tages zeigen. Aber um fair zu sein, bei Statinen ist das eindeutig nachgewiesen. Ich weiß also nicht, ob wir zu 100 % sagen können, dass wir das Statin später nicht zusätzlich anwenden müssen. [Meena Bansal, MD, FAASLD] Ja, und ich glaube, etwa 45 %, fast 50 % der Patienten, die an der MAESTRO-NASH-Studie teilnahmen, erhielten ein Statin. [Mary E. Rinella, MD] Genau. [Professor Laurent Castera, MD, PhD] Möchten Sie also etwas zur Transaminase sagen? Denn das ist es, was den Hausarzt beunruhigt, und das ist eine sehr häufige Situation, aber wir als Spezialisten wissen, dass wir uns um die Transaminasen keine Sorgen machen müssen. Aber was ist mit der Kombination aus Statin und Resmetirom? [Meena Bansal, MD, FAASLD] Ja, in der Studie wurde bei denjenigen, die zu Beginn der Studie ein Statin einnahmen, ein winziger Anstieg der Leberenzyme festgestellt, der aber wieder verschwindet. Wir müssen also unsere Hausärzte aufklären, damit sie nicht überreagieren und den Wert nicht überprüfen,
--	---

		denn nach 1 Monat brauchen Sie ihn wirklich nicht mehr zu überprüfen. Es gibt keine Empfehlung, die Leberenzyme nach dem Anwendungsbeginn von Resmetirom 4 Wochen später zu überprüfen. Man hält es für vernünftig, nach 3 Monaten eine Kontrolle durchzuführen, nur um sicherzugehen, dass die Patienten das Medikament auch wirklich einnehmen. Aber nochmal, an dieser Stelle geht es nicht um die Wirksamkeit. Und es gibt wirklich keine DILI-Ereignisse, die gemeldet wurden. Mary, ich weiß nicht, ob Sie noch etwas dazu sagen wollen.
65.	Conclusions - The biomarker field is developing rapidly - The objective assessment of biomarker performance for specific, predefined use is important for understanding their utility - Staged application of available NITs helps to rule out patients who are unlikely to have significant disease - FIB-4 followed by a second NIT (eg, FibroScan, ELF, or MRE) - NITs are readily available and are highly effective for identifying patients for treatment - Patients with T2D might have specific features that warrant tailored appraisals to screening, referral, and monitoring	[Mary E. Rinella, MD] Nein, ich denke, der nächste Fall, den wir behandeln werden, unterstreicht nur, dass es sich um ein sehr einfaches Konzept handelt. Und ich denke, dass es wichtig ist, denn wenn man jemandem ein Medikament verabreicht, überprüft man sozusagen schon reflexartig die Leberwerte. Aber in diesem speziellen Fall sollten Sie Behandlungsentscheidungen nicht auf der Grundlage einer frühen Bewertung der Leberenzyme treffen. [Meena Bansal, MD, FAASLD] Wir können auch eine Bemerkung zur Schilddrüse und den Unterschieden zwischen der ASLD-Leitlinie und der Expertenmeinung machen. Sie wissen, dass eine Hypothyreose mit MASLD in Verbindung gebracht wird. Im Rahmen der Diagnostik hatte der Patient wahrscheinlich bereits eine TSH-Bestimmung, bevor es zu diesem Punkt kam.
66.	AASLD Guidance for Patient Selection *Modified from the AASLD NIT guidance. Liver biopsy is not routinely recommended for staging of MASLD. Imaging-based NITs vs pathology (eg, shear wave elastography [including] liver elastography by FIBROSCAN®) vs F2-F3 vs F4. The liver biopsy is listed in the NITs box due to the NITs box. The recommendations are available from the AASLD NIT guidance. NITs, non-invasive liver disease assessment. Liver biopsy, liver biopsy. ©2023 AASLD. Reproduced by educational purposes only.	Hepatologen sollten dies bei ihrer Untersuchung häufig überprüfen, aber etwa 15 % der Patienten, die an der Studie teilnahmen, nahmen Levothyroxin als Schilddrüsenhormonersatztherapie ein. Und so wird hier von einer aktiven Schilddrüsenerkrankung gesprochen. Aber auch hier gilt: Wenn der Patient unter der Behandlung euthyreot ist, ist nicht zu erwarten, dass sich dies ändert, und es muss auch nicht speziell überwacht werden. Auch hier gilt: Sie überwachen sie, aber das hat nichts mit dem Resmetirom zu tun. [Mary E. Rinella, MD] Ja, ich denke, es ist irreführend, das zu sagen, denn es wirft diese Fragen auf, oder? Aber nein, ich stimme Ihnen vollkommen zu.

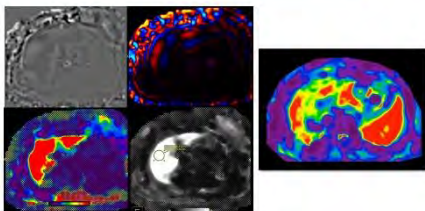
67.	Conclusions - The biomarker field is developing rapidly - The objective assessment of biomarker performance for specific, predefined use is important for understanding their utility - Staged application of available NITs helps to rule out patients who are unlikely to have significant disease - FIB-4 followed by a second NIT (eg, FibroScan, ELF, or MRE) - NITs are readily available and are highly effective for identifying patients for treatment - Patients with T2D might have specific features that warrant tailored appraisals to screening, referral, and monitoring	[Professor Laurent Castera, MD, PhD] Okay, vielleicht ist es also an der Zeit, zum Schluss zu kommen und zu hören, was Mary danach sagen wird. Sie sind also, glaube ich, sehr davon überzeugt, dass sich der Bereich der Biomarker schnell entwickelt und dass die objektive Bewertung der Leistung von Biomarkern für spezifische, vordefinierte Zwecke wichtig ist, um ihren Nutzen zu verstehen. Die stufenweise Anwendung der verfügbaren NITs hilft, Patienten auszuschließen, bei denen eine signifikante Erkrankung unwahrscheinlich ist, und [es sollte] ein FIB-4-Score ermittelt werden, gefolgt von einem zweiten NIT (FibroScan, ELF oder MRE). NITs sind leicht verfügbar und hochwirksam bei der Identifizierung von Patienten für die Behandlung. Und Patienten mit Typ-2-Diabetes haben möglicherweise besondere Merkmale, die eine maßgeschneiderte Beurteilung von Screening, Überweisung und Überwachung rechtfertigen. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.
68.	Case 2: Senhora Iris 61-year-old Hispanic woman with T2D, obesity (BMI 42 kg/m²), and dyslipidemia who was referred for elevated liver chemistries and steatosis on imaging - Current medications: - Semaglutide 2.4 mg, stable for 6 months - Metformin 500 mg BID - Atorvastatin 40 mg	[Mary E. Rinella, MD] Okay, wir beginnen also mit unserem ersten Fall. Es handelt sich um eine 61-jährige lateinamerikanische Frau mit Diabetes, Adipositas mit einem BMI von 42 kg/m², Dyslipidämie, die wegen erhöhter Leberwerte und Steatose in der Bildgebung überwiesen wird, ein sehr typisches Szenario. Sie wird mit 2,4 mg Semaglutid behandelt. Mit dieser Dosis ist sie seit 6 Monaten stabil. Sie wird außerdem mit Metformin und Atorvastatin, 40 mg, behandelt.
69.	Case 2: Laboratory Data and Risk Stratification - Lab testing - AST 55 IU/L - ALT 62 IU/L - Platelets 188 k/μL - A1c 54 mmol/mol (7.1 %) - Bilirubin 20.5 μmol/L (1.2 mg/dL) - FIB-4 2.90 - CAP 389 dB/m - LSM 10.5 kPa - FAST 0.83	Die anfängliche Laboruntersuchung ergibt also einen AST-Wert von 55 IE/l und einen ALT-Wert von 62 IE/l. In unserem Labor sind 30 IE/l ungefähr die obere Grenze der Norm. Thrombozyten 188 k/μl, HbA_{1c} ist 7,1 %, Bilirubin ist 1,2 mg/dl und FIB-4 ist auf 2,9 erhöht. Erhöhter CAP-Wert und mäßige Lebersteifigkeit bei einem FAST-Score von 0,83. Haben Sie erste Anmerkungen, bevor wir fortfahren? Gibt es etwas Interessantes hervorzuheben? [Meena Bansal, MD, FAASLD] Sieht auf jeden Fall nach einer F2/F3-Fibrose aus. Die Thrombozytenzahl ist gut, das ist beruhigend. Das AST/ALT-Verhältnis ist günstig. [Mary E. Rinella, MD] Ach, das hört man nicht, sagen Sie. Im Wesentlichen ist es das Goldlöckchen-Prinzip. Das ist Goldlöckchen genau hier. Laurent, haben Sie noch weitere Kommentare dazu? Dies ist ein sehr schneller Fall.

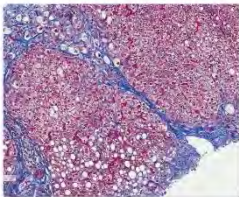
		[Professor Laurent Castera, MD, PhD] Seien Sie also vorsichtig, wenn Sie den BMI mit der Leberversteifung angeben. [Mary E. Rinella, MD] Ja, das ist ein sehr gutes Argument. [Professor Laurent Castera, MD, PhD] Im Grunde sind die anderen NITs ziemlich konkordant.
70.	Case 2: Senhora Iris (cont) ▪ Resmetirom is started ▪ 4 weeks later she sees her PCP who checks her liver enzymes • AST 68 IU/L • ALT 75 IU/L • Bilirubin 18.8 µmol/L (1.1 mg/dL) ▪ The PCP reaches out concerned about the liver enzymes PCP: primary care physician	[Mary E. Rinella, MD] Ja. Dieser Patient wurde also mit Resmetirom behandelt und ich habe wirklich... Dies ist ein sehr häufiger Patiententyp. Etwa die Hälfte meiner Patienten nimmt bereits ein GLP-1 ein. Das ist also ziemlich typisch, zumindest für meine Praxis. Und die relevanten Untersuchungen für den Hausarzt umfassen Leberwerte, und sie sind so, wie sie hier angegeben sind. Sie bleiben also weiterhin erhöht. Sie sind eigentlich noch ein bisschen höher. Ich weiß nicht, ob die Zahlen vertauscht wurden, aber auf jeden Fall ist das Bilirubin ungefähr gleich und der Hausarzt ist jetzt besorgt, nachdem das überprüft wurde.
71.	Case 2: Senhora Iris (cont) ▪ What is the next best step in the management of this patient? A. Stop resmetirom immediately B. Continue resmetirom and monitor liver enzymes in 4 weeks C. Continue resmetirom and monitor liver enzymes in 2 months	Jetzt werden wir also antworten. Okay. Okay. Das ist interessant. Ja, in der Tat ein wenig. Es ist also gut, dass niemand „Option A“ gesagt hat. Denn das müssen Sie wirklich nicht tun. Egal, ob Sie Ihre Bewertung mit 3 Monaten oder etwas später oder etwas früher vornehmen, das ist in Ordnung. Ich denke, beides ist wahrscheinlich in Ordnung. Wir empfehlen jedoch 3 Monate für die erste Beurteilung und auch hier geht es hauptsächlich um die Sicherheit, wie Sie es auch bei neuen Medikamenten tun würden. Die Wirksamkeitsbewertung muss wirklich später erfolgen, also besser später. [Meena Bansal, MD, FAASLD] Und ich denke, das ist der Punkt, über den wir gesprochen haben: Wenn Sie sich bei Baseline befinden und manchmal einen kleinen Knick sehen, wird es besser. HINWEIS: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK603251 Resmetirom Leichte, vorübergehende Erhöhungen der Serum-Aminotransferasen treten bei einem hohen Anteil der Patienten auf, die Resmetirom erhalten, im Allgemeinen innerhalb der ersten 4 Wochen der Therapie. Diese Erhöhungen sind in der Regel leicht, selbstlimitierend und nicht mit Symptomen oder Gelbsucht verbunden. Außerdem folgte auf diese frühen Veränderungen in der Regel ein Rückgang der Serumenzyme, die

		3 bis 6 Monate später oft wieder im Normalbereich lagen. Diese Verbesserungen bei den leberbezogenen Enzymen korrelierten bis zu einem gewissen Grad mit dem Rückgang des Leberfetts und dem histologischen Nachweis einer Steatohepatitis. Nach 52 Wochen Behandlung zeigten Leberbiopsien bei 26 % bis 30 % der Patienten eine Auflösung von NASH. Es ist nicht bekannt, ob diese Veränderungen dauerhaft sind oder sich mit einer weiteren Therapie verstärken. Die Therapie führt nicht zu einer Gewichtsabnahme, und die Verbesserungen der Leberhistologie und der Fibrose können nach Absetzen der Therapie wieder verloren gehen. Bei der Analyse der Lebertests von mehr als 1300 Erwachsenen mit NASH, die bis zu 1 Jahr lang mit Resmetirom in einer Dosierung von 80 oder 100 mg täglich behandelt wurden, wurden 2 Patienten mit Leberschäden identifiziert, die zumindest möglicherweise auf Resmetirom zurückzuführen waren. Die Latenzzeit bis zum ersten Auftreten betrug 2 und 3 Monate (ALT 236 U/l und 578 U/l, ALP unbekannt und 64 U/l, Bilirubin 0,6 und 1,1 mg/dl). Beide Patienten erholten sich innerhalb von 1 bis 2 Monaten nach Absetzen der Behandlung vollständig. Ein Patient wurde erneut behandelt und entwickelte innerhalb von 28 Tagen erneut eine Leberschädigung (ALT 3226 U/l, ALP 140 U/l, Bilirubin 10,9 mg/dl), die schwerer war als die erste Episode, sich aber innerhalb von 2 Monaten nach dem Absetzen spontan zurückbildete. In beiden Fällen blieben andere Diagnosen möglich.
72.	Expert Consensus Algorithm for Patient Follow-up Using NITs NIT improvement, based on (accompanied by) improvement in imaging (≥30% reduction in MRSPDF). If no improvement in ALT, <35% reduction in PDPF can still be predictive of response. VCTE alone may be inadequate to assess treatment response. TBL = triglycerides; LSG = liver size; MRSPDF = magnetic resonance imaging; NIT = non-invasive test; PDPF = proton density fat fraction; VCTE = vascularized enhancement; improved non-invasive; Resmetirom, 80 mg daily, 12-week study (NCT02442307, 2017). © 2018. All rights reserved. Reproduced for educational purposes only.	[Mary E. Rinella, MD] Ja. Hier sind also die Empfehlungen, die wir vorgeschlagen haben. Also, eine Sicherheitsbewertung nach 3 Monaten und dann können Sie, denke ich, eine Bewertung der Wirksamkeit nach 6 Monaten vornehmen, aber eine Entscheidung über eine Änderung der Behandlung würde ich erst nach 12 Monaten treffen. Haben Sie dazu noch etwas zu sagen, Meena oder Laurent? [Meena Bansal, MD, FAASLD] Nein, ich bin damit einverstanden. Ich denke, wissen Sie... Sie überwachen die Behandlung nach 6 Monaten, aber die Wirksamkeit wird erst nach 12 Monaten beurteilt.

		HINWEIS: Bewertung der Sicherheit und des Ansprechens auf die Behandlung mit Resmetirom. Veränderungen der NITs nach 3 Monaten waren in der MAESTRO-NASH-Studie kein zuverlässiger Indikator für das Ansprechen auf die Behandlung. Daher sollte die 3-Monats-Bewertung der Bestätigung vorbehalten bleiben, dass keine DILI vorliegt. Die Beurteilung des Ansprechens bei Patienten mit Resmetirom sollte idealerweise nicht vor dem 12-Monats-Zeitpunkt erfolgen. Obwohl eine Verbesserung der PDFF am ehesten ein Ansprechen voraussagt, wird dies möglicherweise nicht routinemäßig durchgeführt, und es werden andere NIT-Benchmarks angegeben, die in Betracht gezogen werden sollten. *Die Verbesserung der ALT-Werte sollte mit einer Verbesserung der Bildgebung einhergehen (≥ 30 Reduktion der MRT-PDFF). Wenn sich die ALT-Werte nicht verbessern, kann eine $\geq 30\%$ige Senkung der PDFF-Werte immer noch ein Hinweis auf ein Ansprechen sein. Die VCTE allein kann unzureichend sein, um das Ansprechen auf die Behandlung zu beurteilen. Auf der Grundlage von MAESTRO-NASH kann es zu histologischen Verbesserungen kommen, ohne dass es zu entsprechenden Veränderungen bei der VCTE oder den Leberenzymen kommt. Dies unterstreicht, wie wichtig es ist, eine MRT-PDFF oder eine Leberbiopsie in Betracht zu ziehen, bevor man Patienten als unansprechend auf die Behandlung einstuft.
73.	Case 3: Senhor Ronaldo 48-year-old man with T2D, hypertension, and sleep apnea - BMI 35 kg/m² - Labs - ALT 110 IU/L - AST 74 IU/L - ATC 58.5 mmol/mol (7.5%) - Total cholesterol 7.57 mmol/L (293 mg/dL) - HDL 1.47 mmol/L (57 mg/dL) - LDL 4.86 mmol/L (188 mg/dL) - BP 130/80 - Non-smoker - Current medications: albuterol, metformin, spironolactone 50 mg ACE - angiotensin-converting enzyme; CPAP - continuous positive airway pressure; T2D - type 2 diabetes mellitus	[Mary E. Rinella, MD] Okay. Jetzt wird es etwas komplizierter. Das ist also Ronaldo, ein 48-jähriger Patient mit diabetischem Bluthochdruck und Schlafapnoe. Der BMI beträgt 35 kg/m². Die Leberenzyme sind etwas stärker erhöht. Das HbA_{1c} liegt bei 7,5 %. Das Gesamtcholesterin bei 293 mg/dl. Der HDL-Wert bei 57 mg/dl. Der LDL-Wert beträgt 188 mg/dl. Ich würde sagen, der Blutdruck ist grenzwertig. Er ist Nichtraucher und nimmt Albuterol, Metformin und Spironolacton, was bemerkenswert ist.
74.	Fibrosis Risk Stratification and Comorbidity Assessment The diagram shows a FIB-4 score of 1.40, which is in the 'Indeterminate' range. Below the score, it lists VCTE (CAP = 320 dB/m, 8.0 kPa (IQR 12%)) and FAST (0.64, ELF = 8.3). To the right, a list of comorbidities is provided: Diabetes and obesity (HbA_{1c} needs better control), Dyslipidemia (ASCVD Risk Score = 8.4%-9.9%, ESC SCORE-2 Diabetes = 11%), Hypertension (Reasonable control), and Sleep apnea (Evaluation for CPAP).	Okay. Also, sein FIB-4-Score wird berechnet und er liegt bei 1,4. Möchten Sie kommentieren, Laurent, wie wir dies interpretieren könnten? [Professor Laurent Castera, MD, PhD] Ich denke, es ist unbestimmt. [Mary E. Rinella, MD] Ja. [Professor Laurent Castera, MD, PhD] Genau. Ich denke, es bedeutet, dass Sie natürlich einen zweiten Test brauchen. Und Sie sehen, dass

		der ELF-Wert 8,3, der FAST-Wert 0,64 und der VCTE-Wert 8 kPa beträgt. Wir befinden uns also in einer Art Grauzone. Wir sind uns nicht sicher, ob es sich um eine signifikante oder fortgeschrittene Fibrose handelt. [Mary E. Rinella, MD] Richtig. Aber es gibt keine Hinweise auf eine signifikante Fibrose. Sicher. Man könnte argumentieren, dass der HbA_{1c}-Wert, also der Diabetes, etwas besser kontrolliert werden könnte. Der Patient könnte ein wenig mehr Gewichtsverlust vertragen. Der ASCVD-Risiko-Score würde besagen, dass der Patient auch von einem Statin sowie einer besseren Kontrolle des Bluthochdrucks und der Schlafapnoe profitieren würde. Oder aber auch nicht. Sie erfüllen Ihre Sorgfaltspflicht und ergreifen alle notwendigen Schritte, um sicherzustellen, dass alles korrekt erledigt wird.
75.	Case 3: Senhor Ronaldo (cont) • Should we consider adding any additional therapy at this time? A. GLP-1RA B. Resmetirom (if available) C. GLP-1RA + statin D. Resmetirom (if available) + statin	Und die nächste Frage ist dann wohl, was tun Sie? Oder? Auch dies ist ein sehr, sehr häufiges Szenario. Wir fangen also mit der Abstimmung an. Okay. Irgendwelche Kommentare oder... [Meena Bansal, MD, FAASLD] Ja, genau, ich denke, die Option „C“ macht definitiv viel Sinn. Diese Person hat eine Schlafapnoe. Sie hat eine Reihe anderer Risikofaktoren für Fettleibigkeit, wissen Sie. Ich denke also, dass ein GLP-1-Rezeptor-Agonist absolut sinnvoll ist. Ihr ASCVD-Risikoscore ist ebenfalls erhöht. Und bei einem Patienten mit Diabetes sollten Sie unbedingt mit einem Statin beginnen. Und ich denke, wir kommen auf dieselbe Frage zurück. Starten Sie zwei Dinge gleichzeitig nur zu Überwachungszwecken, oder führen Sie sie ein wenig zeitversetzt ein, damit Sie die Auswirkungen besser überwachen und sehen können? [Professor Laurent Castera, MD, PhD] Dem stimme ich ebenfalls zu. [Mary E. Rinella, MD] Ja. Ich meine, Sie könnten das eine und das andere tun, aber letzten Endes denke ich, dass der Patient zusätzlich zu einem GLP-1 auch ein Statin einnehmen sollte, auch wenn ein GLP-1 ebenfalls einen kardiovaskulären Nutzen hat. Ich denke also, dass dies ein sehr solides Argument für GLP mit oder ohne Statin wäre. [Meena Bansal, MD, FAASLD] Und ich denke, dass bei einem Wert von 8 kPa und diesem BMI die Wahrscheinlichkeit, dass die Person keine signifikante Fibrose hat, sehr hoch ist, aber das kann sich ändern. Der Schlüssel liegt also in der jährlichen Überwachung von Veränderungen im Zeitverlauf. Wie wir bei

		diesem Treffen gesehen haben, sind es diese Veränderungen im Längsschnitt. Sie wissen schon, das Erreichen von 10 kPa. Oder? Das ist der Punkt, an dem es einen klaren Wendepunkt gibt. Wir wollen also auf jeden Fall eine jährliche Fibrosebeurteilung durchführen.
76.	Case 4: Senhora Almeida 49-year-old woman with recently diagnosed T2D diabetes and untreated dyslipidemia - Former college athlete, eats a healthy diet, occasional alcohol - Medications: Metformin, semaglutide 1 mg/wk - Examination is normal except for BMI (40.2 kg/m²) - Laboratory results - AST 49 IU/L - ALT 49 IU/L - Total bilirubin 20.5 µmol/L (1.2 mg/dL) - Platelets 134 k/µL - INR 1.1 Image courtesy of Mary Rinella, MD	[Mary E. Rinella, MD] Ja, es ist ein Hochrisikopatient. Okay, die nächste Patientin ist 49 Jahre alt. Auch sie hat Diabetes und eine unbehandelte Dyslipidämie. Sie war früher sehr fit, hat aber ziemlich viel zugenommen, nimmt Metformin und Semaglutid 1 mgm und ist, wie gesagt, übergewichtig. Das AST/ALT-Verhältnis ist 1 und die Werte liegen bei 49 IE/l. Bilirubin beträgt 1,2 mg/dl, die Thrombozyten 134 k/µl, der INR-Wert liegt bei 1,1.
77.	Case 4: Senhora Almeida (cont) - Risk stratification - FIB-4 2.56 - VCTE - LSM 19 kPa - CAP 220 dB/m - IQR 12% - ELF 9.9  Image courtesy of Mary Rinella, MD	Sie schließen natürlich andere Ursachen für eine Lebererkrankung aus. Und es kommt ein FIB-4-Score von 2,56 heraus. Die Lebersteifigkeit liegt bei erhöhten 19 kPa und der ELF-Score bei 9,9. Haben Sie eine kurze Anmerkung dazu, was Sie als Nächstes tun würden, oder eine Idee? [Meena Bansal, MD, FAASLD] Die Thrombozytenzahl war also eher niedrig. Deshalb bin ich jetzt ein wenig besorgt über eine fortgeschrittene Krankheit. Und wenn Sie sich das ansehen, ist der CAP-Wert tatsächlich ziemlich niedrig und das ist der Fall bei einer fortgeschrittener Lebererkrankung. Ich mache mir also Sorgen um die Zirrhose bei dieser Patientin. [Professor Laurent Castera, MD, PhD] Ja, ich teile Ihre Bedenken. Es könnte sich hier um eine ausgeprägte NASH oder eine Zirrhose im Endstadium handeln. [Mary E. Rinella, MD] Ja, genau, ich stimme zu. Tatsächlich wird eine Schnittbildgebung durchgeführt. Sie können sehen, dass es sich hier um eine knotige Leber handelt und die Milz ein wenig vergrößert ist.
78.	Case 4: Senhora Almeida (cont) - MRE 5.5 kPa - MRI-PDFF 16%  Images courtesy of Mary Rinella, MD	Und dann wurde bei dieser Patientin tatsächlich eine MRE durchgeführt und die Lebersteifigkeit war deutlich erhöht mit einem Wert von 5,5 kPa.

79.	Case 4: Senhora Almeida (cont) ▪ Inflammation grade 2 ▪ Ballooning grade 1 ▪ Steatosis grade 2 ▪ Bridging fibrosis (Stage 3) ▪ HVPG 6 mm Hg  HVPG: hepatic venous pressure gradient image courtesy of Mary Rinella, MD	[Meena Bansal, MD, FAASLD] Und damit sind wir auch schon beim Thema. Hier sehen Sie, dass die PDFF 16 % beträgt. Bei einem viel besseren Test zur Beurteilung von Fett kann man es sehen, während der CAP-Test es nicht erfasst hat. [Mary E. Rinella, MD] Es wurde auch nicht am selben Tag gemacht und hinzu kommen noch weitere Faktoren. Aber ja, da stimme ich zu. Also, das ist die Biopsie. Interessant an dieser Biopsie war, dass sie als Stadium 3 mit einem NAS von 5 eingestuft wurde. Der HVPG-Wert liegt knapp über der oberen Grenze der Norm. Es handelt sich also technisch gesehen um eine frühe portale Hypertonie. Ich persönlich würde beim Betrachten dieser Biopsie sagen, dass diese Patientin eine Zirrhose hat. Punkt. Auch ohne die Biopsie. Aber der Punkt, den ich in diesem Fall sehe, ist, dass es nicht ungewöhnlich ist, eine Einschätzung zu bekommen, die F3 sagt, und es ist tatsächlich nicht F3. Und das ist wichtig, weil man alle verfügbaren Daten nutzen muss, die einem zur Verfügung stehen, sei es aus der Laboranalyse, der körperlichen Untersuchung oder nicht-invasiven Tests, um ein Gesamtbild zu bekommen und die richtige Entscheidung für diesen Patienten zu treffen. Wie ich bereits sagte, bei dieser Patientin handelt es sich meiner Meinung nach nicht mehr um ein Stadium 3.
80.	Case 4: Senhora Almeida (cont) ▪ Summary ▪ Bridging fibrosis (Stage 3), NAS 5 ▪ VCTE 19 kPa ▪ MRE 5.5 kPa ▪ ELF 9.9 NAS: NASH Clinical Activity Score	Diese Patientin hat das definitiv übertroffen.
81.	Case 4: Senhora Almeida (cont) ▪ Is this patient a good candidate for resmetirom if available? A. No B. Yes C. Unsure	Ich werde das noch ein wenig durchgehen, weil wir noch einen weiteren Punkt haben. Was also machen Sie mit dieser Patientin? Ja, das ist eine richtige Antwort. Ich denke also, solange wir nicht mehr wissen und es keine intrinsische Ursache gibt, gibt es keinen Grund zu sagen: „Man kann jemanden mit Zirrhose nicht behandeln“. Aber wir haben die Befunde noch nicht. Und es wurden viele Befunde erhoben. Sie wurden nur noch nicht ausgewertet. Und diese Empfehlung liegt uns einfach nicht vor. Die Informationen fehlen, und deshalb würden Sie das gerade bei diesem Patienten nicht tun.

		HINWEIS: Abbildung 1: Vorgeschlagener Algorithmus für die Patientenauswahl anhand nicht-invasiver Tests. Bei Patienten mit MASLD (Steatose durch Bildgebung bestätigt oder durch das Vorhandensein von kardiometabolischen Risikofaktoren und den Ausschluss anderer Ursachen für eine Lebererkrankung vermutet) sollte die Fibrosebelastung mit Hilfe von NITs angenähert werden, mit dem Ziel, diejenigen mit klinisch signifikanter Fibrose (F2 oder F3) zu erreichen und diejenigen auszuschließen, die wahrscheinlich eine Zirrhose oder portale Hypertonie haben. Die Messung von Phosphatidylethanol (PeTH) sollte in Betracht gezogen werden, um diejenigen zu identifizieren, die möglicherweise an MetALD oder ALD leiden. Die Behandlung mit Resmetirom könnte bei mäßigem oder schwerem Alkoholkonsum wirksam sein, doch dazu sind weitere Studien erforderlich. Daher wird empfohlen, dass Personen mit einem PeTH >200 nicht mit Resmetirom behandelt werden. Wenn eine Leberbiopsie vorliegt und eine Fibrose im Stadium 2 oder 3 nachweist, können die NIT-basierten Parameter außer Kraft gesetzt werden, sofern es keine klinischen oder bildgebenden Hinweise auf eine portale Hypertonie gibt (siehe Text für Einzelheiten).																											
82.	Considerations for NIT Identification of Advanced Liver Disease * Any of the following should raise suspicion for cirrhosis or liver dysfunction <table><thead><tr><th>Test (serological or imaging)</th><th>Result</th><th>Cirrhosis</th></tr></thead><tbody><tr><td>Liver stiffness (VCTE or MRE)</td><td>VCTE >20 kPa, MRE >5 kPa (apply Baveno VII criteria)</td><td></td></tr><tr><td>FIB-4</td><td>>2.7 (or > 3) (95% with FIB-4 ≥ 2.57 were F4 in MAESTRO program)</td><td></td></tr><tr><td>Platelets</td><td><140,000/μl (consider corroborating evidence with NITs or biopsy if isolated thrombocytopenia and no other signs of liver disease)</td><td></td></tr><tr><td>ELF</td><td>≥11.3 (at increased risk for poor clinical outcomes)</td><td></td></tr><tr><td>Ultrasound</td><td>Hepatic nodularity on imaging not otherwise explained (eg, nodular regenerative hyperplasia)</td><td></td></tr><tr><td>Total Bilirubin</td><td>>1.4 unless total bilirubin is predominantly indirect and ≥5-fold direct bilirubin consistent with Gilbert's syndrome</td><td></td></tr><tr><td>INR</td><td>>1.4</td><td></td></tr><tr><td>Albumin</td><td><3.8 (consider renal, cardiac causes)</td><td></td></tr></tbody></table> Always Check PeTH (Baveno VII, Forns, FIB-4, ELF, and ELF in population) (5) (abstract)	Test (serological or imaging)	Result	Cirrhosis	Liver stiffness (VCTE or MRE)	VCTE >20 kPa, MRE >5 kPa (apply Baveno VII criteria)		FIB-4	>2.7 (or > 3) (95% with FIB-4 ≥ 2.57 were F4 in MAESTRO program)		Platelets	<140,000/μl (consider corroborating evidence with NITs or biopsy if isolated thrombocytopenia and no other signs of liver disease)		ELF	≥11.3 (at increased risk for poor clinical outcomes)		Ultrasound	Hepatic nodularity on imaging not otherwise explained (eg, nodular regenerative hyperplasia)		Total Bilirubin	>1.4 unless total bilirubin is predominantly indirect and ≥5-fold direct bilirubin consistent with Gilbert's syndrome		INR	>1.4		Albumin	<3.8 (consider renal, cardiac causes)		[Mary E. Rinella, MD] Das sind im Grunde nur die anderen Dinge, an die Sie denken sollten, die wir im Laufe des Gesprächs bereits erörtert haben. Sehr erhöhter ELF-Score von mehr als 11,3, Anomalien bei Bilirubin. Das ist das direkte Bilirubin, nicht nur das Gesamtbilirubin. Sie müssen sich das direkte Bilirubin ansehen, um festzustellen, ob es Anzeichen für eine Beeinträchtigung der Leber und andere Hinweise auf eine synthetische Dysfunktion oder Beeinträchtigung gibt. Das sollte Ihnen eigentlich ein Warnzeichen dafür sein, dass die Patientin eine beeinträchtigte synthetische Funktion hat. Und das ist nicht die richtige Person, um mit neuen Medikamenten zu beginnen. Ein weiterer wichtiger Punkt ist PeTH. Wir haben in dieser Sitzung viel über PeTH gesprochen, aber es ist einfach sehr wichtig. In meiner Praxis überprüfe ich es bei jedem neuen Patienten, den ich behandle, und je nach dem Grad, den ich sehe, oder der Vorgeschichte, überprüfe ich es möglicherweise erneut. Das ist wichtig, denn Patienten mit hohem Alkoholkonsum haben möglicherweise eine stärkere Beeinträchtigung der synthetischen
Test (serological or imaging)	Result	Cirrhosis																											
Liver stiffness (VCTE or MRE)	VCTE >20 kPa, MRE >5 kPa (apply Baveno VII criteria)																												
FIB-4	>2.7 (or > 3) (95% with FIB-4 ≥ 2.57 were F4 in MAESTRO program)																												
Platelets	<140,000/μl (consider corroborating evidence with NITs or biopsy if isolated thrombocytopenia and no other signs of liver disease)																												
ELF	≥11.3 (at increased risk for poor clinical outcomes)																												
Ultrasound	Hepatic nodularity on imaging not otherwise explained (eg, nodular regenerative hyperplasia)																												
Total Bilirubin	>1.4 unless total bilirubin is predominantly indirect and ≥5-fold direct bilirubin consistent with Gilbert's syndrome																												
INR	>1.4																												
Albumin	<3.8 (consider renal, cardiac causes)																												

		Funktion und sind einem höheren Risiko ausgesetzt. Und diese Patienten werden wirklich nicht getestet, vor allem, wenn der PeTH-Wert auf jeden Fall über 200 liegt. HINWEIS: Noureddin, Bansal und Rinella, in Vorbereitung auf die Einreichung. Zusätzliche klinische Kriterien • Klinische Manifestationen einer hepatischen Dekompensation (Aszites, Varizen, hepatische Enzephalopathie) in der Vorgeschichte • Erhöhtes Bilirubin (stellen Sie sicher, dass keine Symptome einer Gelbsucht, eines dunklen Urins oder lehmfarbenen Stuhls vorliegen; bei Verdacht auf Gilbert-Syndrom vorwiegend indirektes Bilirubin) • Trends bei Albumin und Thrombozyten • Körperliche Untersuchungsergebnisse: Palmarerythem, Spidernävus, Dupuytren-Kontraktur
83.	Shared Decision-making for Long-term Disease Management The SHARE Approach: 5 Essential Steps of Shared Decision-making  Agency for Healthcare Quality and Research https://www.ahrq.gov/handbook/shared-decision-making-and-patient-engagement/ Reproduced for educational purposes only	[Meena Bansal, MD, FAASLD] Lassen Sie mich mit diesem Konzept der gemeinsamen Entscheidungsfindung für das langfristige Krankheitsmanagement schließen, bei dem Sie die Beteiligung Ihrer Patienten anstreben. Offensichtlich geht es um einen patientenzentrierten Ansatz und darum, dessen Werte zu verstehen und dann eine gemeinsame Entscheidung zu treffen.