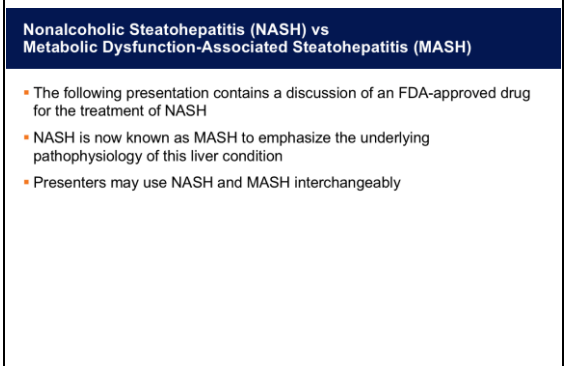
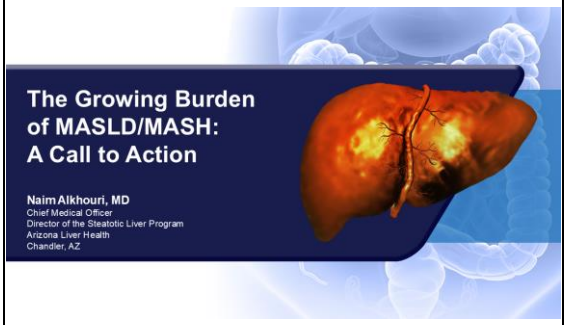
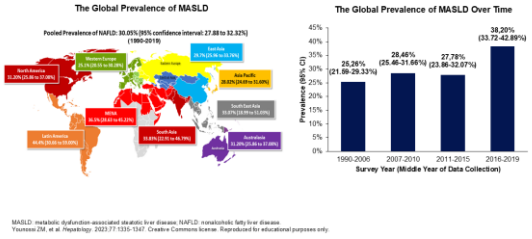
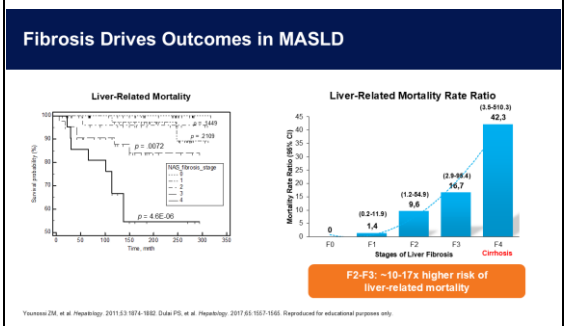
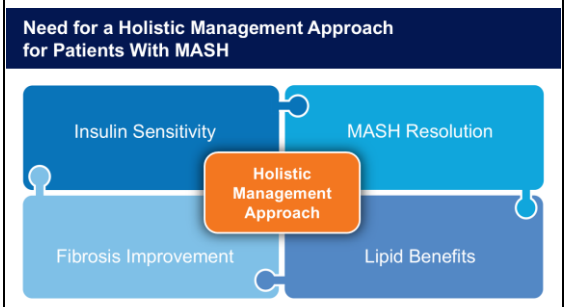
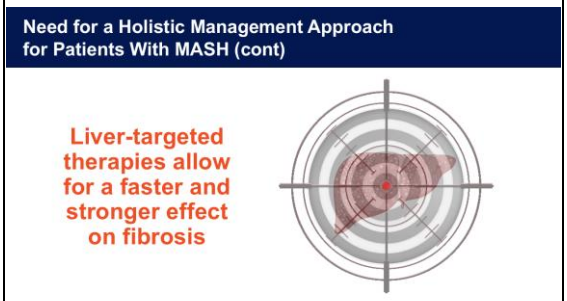
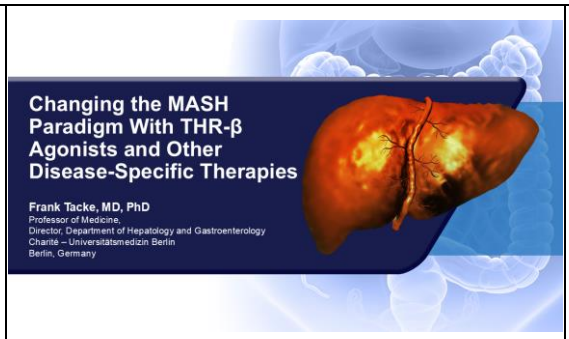
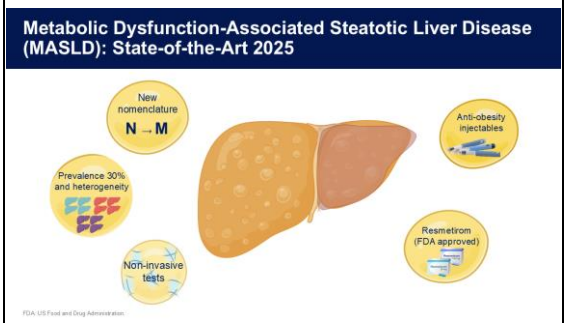
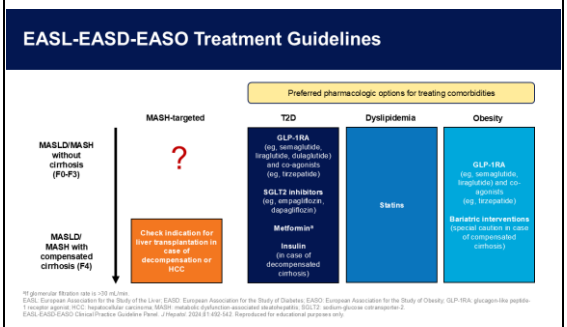
1.		**[Naim Alkhouri, MD, FAASLD]** Ich bin Dr. Naim Alkhouri, Chief Medical Officer bei Arizona Liver Health in Phoenix, Vereinigte Staaten. Die Sitzung trägt den Titel „Eine neue Ära bei MASH: Wie krankheitsspezifische Therapien neue Maßstäbe setzen – Best Practices für die klinische Integration.“
2.		Die folgende Präsentation enthält daher eine Diskussion über ein von der FDA zugelassenes Medikament zur Behandlung von NASH. Dies ist die FDA-Zulassung in den Vereinigten Staaten. Wir sprechen hier von Resmetirom. Ich weiß, dass es in Europa noch nicht zugelassen ist, aber hoffentlich wird es in diesem Sommer für Sie verfügbar sein. NASH ist jetzt als MASH bekannt, aber als wir die MAESTRO-NASH-Studie entworfen haben, die zur FDA-Zulassung führte, haben wir die alte Terminologie verwendet, so dass Sie sehen können, dass die Moderatoren NASH und MASH austauschbar verwenden werden.
3.		

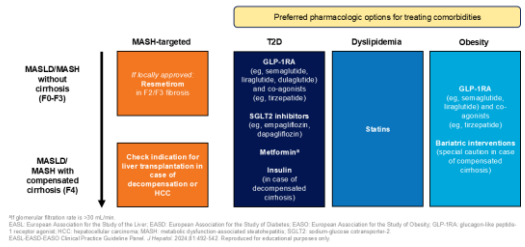
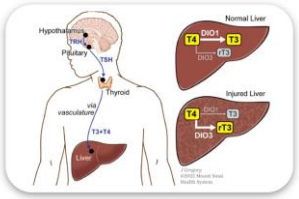
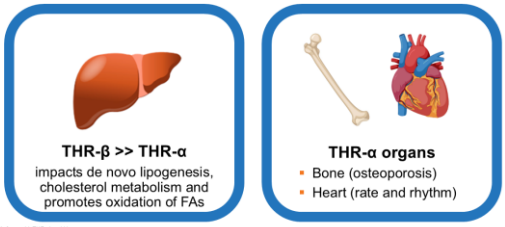
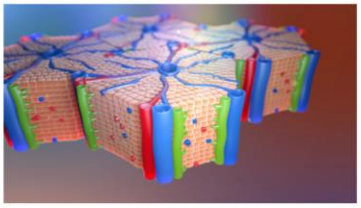
4.	**Overview and Target Audience** **This activity is jointly provided by AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare and Catalyst Medical Education, LLC.** **This activity is supported by an educational grant from Madrigal Pharmaceuticals.** **ACTIVITY OVERVIEW –** Mitigating disease progression in MASH has been challenging due to a lack of disease-specific therapies. With FDA approval of the first MASH-specific therapy, and several other agents in advanced stages of development comes, a new era of disease management. This activity will explore the mechanism of action and efficacy of these novel therapies, including thyroid hormone receptor-β (THR-β) agonists, along with data on late-stage investigational therapies. Experts will also focus on case-based scenarios that discuss considerations for disease staging and assessment through non-invasive tests to ensure pharmacological management is tailored to the individual needs of each patient. **TARGET AUDIENCE –** This initiative is intended for hepatology and gastroenterology healthcare providers, as well as other specialty clinicians involved in the management of patients with MASLD/MASH.	
5.	**Learning Objectives** Upon successful completion of this activity, participants should be better able to: ▪ **Describe** the mechanistic and clinical rationale for THR-β agonists as a means of treating MASLD/MASH ▪ **Evaluate** the evidence on THR-β agonists, and other disease-specific therapy classes, considering efficacy, safety/tolerability, and PROs ▪ **Identify** best practices for facilitating and documenting an accurate, non-invasive, and timely diagnosis of MASLD/MASH to support access to disease-specific therapy ▪ **Develop** guideline-aligned management paradigms for MASLD/MASH that incorporate pharmacotherapy tailored to individual clinical scenarios	
6.	**Agenda** ▪ The Growing Burden of MASLD/MASH: A Call to Action ▪ Changing the MASH Paradigm with THR-b Agonists and Other Disease-specific Therapies ▪ Rising to the Need to Improve Diagnosis in the Era of Disease-Specific Therapy ▪ Integrating MASLD/MASH-Specific Therapy into Guideline-Aligned Real-World Practice ▪ Q&A and Closing Remarks	
7.	**Accreditation & Credit Designation Statements** **Criteria for Success** Certificates of completion will be awarded based on the participant's attendance and submission of the activity evaluation/claim credit form. You must participate in the entire activity to receive credit. There is no fee to participate in this activity. If you have questions about this activity, please contact AKH Inc. at tbrignoni@akhcme.com. AKH Credit provided by AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare In support of improving patient care, this activity has been planned and implemented by AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare and Catalyst Medical Education, LLC. AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare is jointly accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME), the Accreditation Council for Pharmacy Education (ACPE), and the American Nurses Credentialing Center (ANCC), to provide continuing education for the healthcare team. **Physicians** AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare designates this live activity for a maximum of 1.0 *AMA PRA Category 1 Credit(s)™*. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. **Type of Activity:** Application-based **Fee Information:** There is no fee for this educational activity	

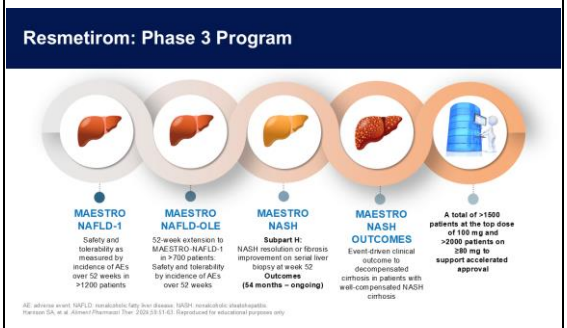
8.	**Disclosures** **Disclosure** It is the policy of AKH Inc. to ensure independence, balance, objectivity, scientific rigor, and integrity in all of its continuing education activities. The author must disclose to the participants any significant relationships with ineligible companies whose products or devices may be mentioned in the activity or with the commercial supporter of this continuing education activity. Identified conflicts of interest are mitigated by AKH prior to accreditation of the activity. AKH planners and reviewers have no relevant financial relationships to disclose. **Naim Alkhouri, MD, FAASLD**, has disclosed the following relevant financial relationships: Advisor - 89bio, Akero, Boehringer Ingelheim, Echosens, Fibronostics, Gilead Sciences, Histoindex, Intercept Pharmaceuticals, Ipsen, Madrigal Pharmaceuticals, NorthSea Therapeutics, Novo Nordisk, Perspectum, Pfizer, and Regeneron; Researcher - 89bio, Akero Therapeutics, Arbutus Biopharma, AstraZeneca, BioAge, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Corcept Therapeutics, Galectin Therapeutics, Genentech, Gilead Sciences, Healio, Hepagene Therapeutics, Intercept Pharmaceuticals, Inventiva Pharma, Ionis Pharmaceuticals, Ipsen, Lilly, Madrigal Pharmaceuticals, Merck, NGM Biopharmaceuticals, Noom, NorthSea Therapeutics, Novo Nordisk, Perspectum, Pfizer, PharmaNN, Poxel, Regeneron, Viking Therapeutics, and Zydus; Speaker - AbbVie, AstraZeneca, Echosens, Gilead Sciences, Intercept Pharmaceuticals, Ipsen, Madrigal Pharmaceuticals, and Perspectum. **Laurent Castera, MD, PhD**, has disclosed the following relevant financial relationships: Consultant - Boehringher Ingelheim, Boston Pharmaceutical, Echosens, Gilead, GSK, Madrigal, MSD, Novo Nordisk, Pfizer, Sagimet, Siemens Healthineers; Speaker - AstraZeneca, Echosens, Gilead, Inventiva, Madrigal, and Novo Nordisk. **Prof. Dr. med. Frank Tacke, MD, PhD, MHBA**, discloses the following financial relationships: Consultant - Intuitive **STAFF/REVIEWERS** Louis Settembrino, CHCP, Catalyst Medical Education, LLC, President and CEO: has disclosed no financial relationships. Dorothy Caputo, MA, BSN, RN, AKH Lead Nurse Planner/Reviewer, has no financial relationships to disclose. Trish Brignoni, AKH Director Operations & Compliance, has no financial relationships to disclose. Stephanie S. Wenick, MPhil, Medical Writer, has served as a consultant medical writer for REGENXBIO, Inc. AKH and Catalyst Medical Education, LLC Planners and Reviewers, has no financial relationships to disclose. All of the relevant financial relationships listed for these individuals have been mitigated.	
9.	**Disclaimer** This course is designed solely to provide the healthcare professional with information to assist in his/her practice and professional development and is not to be considered a diagnostic tool to replace professional advice or treatment. The course serves as a general guide to the healthcare professional, and therefore, cannot be considered as giving legal, nursing, medical, or other professional advice in specific cases. AKH Inc. specifically disclaim responsibility for any adverse consequences resulting directly or indirectly from information in the course, for undetected error, or through participant's misunderstanding of the content. If you would like to opt out from future communications from AKH please send an email to optout@akhcme.com with your information with "Opt Out" in the subject line. **Disclosure of Unlabeled Use and Investigational Product** This educational activity may include discussion of uses of agents that are investigational and/or unapproved by the FDA. Please refer to the official prescribing information for each product for discussion of approved indications, contraindications, and warnings.	
10.	 	Okay, also fangen wir an. „Die wachsende Belastung durch MASLD und MASH: Ein Handlungsaufruf.“
11.	**Global Prevalence of MASLD: On the Rise**  MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease. Younossi ZM, et al. Hepatology. 2023;77:1335-1347. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only.	Ich denke, wir alle wissen, dass MASLD die häufigste Lebererkrankung weltweit ist. Es betrifft etwa 30 % der erwachsenen Bevölkerung, mit der höchsten Prävalenz in Lateinamerika (bis zu 44 % der Erwachsenen), gefolgt vom Nahen Osten und Nordafrika (MENA-Region, bis zu 36 % der Erwachsenen haben MASLD). Und leider nimmt die globale Prävalenz mit der Zeit zu. Die jüngsten Schätzungen gehen also tatsächlich davon aus, dass MASLD 38 % der erwachsenen Bevölkerung betrifft. Wir haben auch Daten über Kinder und Jugendliche, und

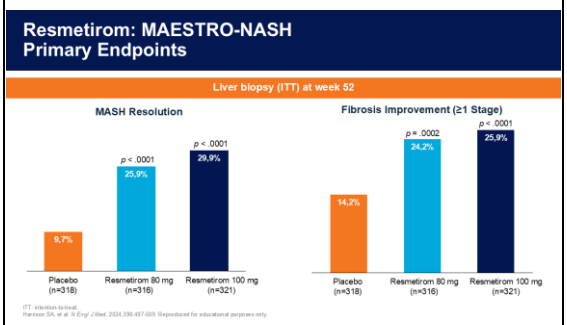
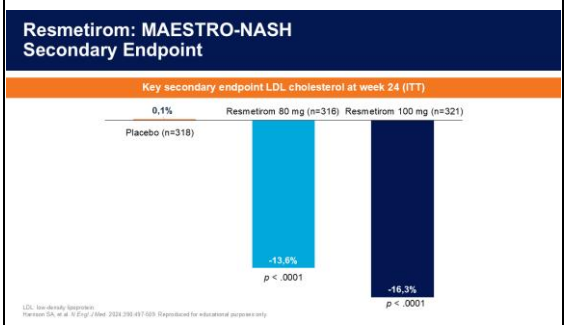
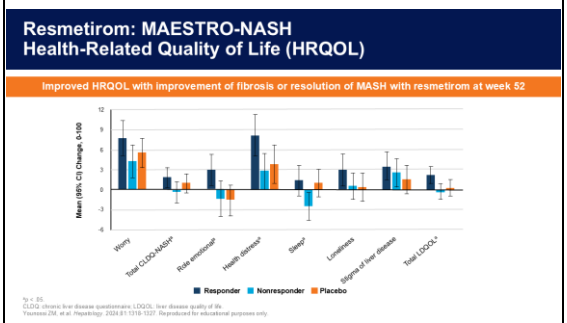
		Schätzungen gehen davon aus, dass MASLD etwa 10 % der Kinder betrifft.
12.		Fibrose bei der Indexbiopsie ist der wichtigste Prädiktor für die Ergebnisse, und wir haben mehrere Studien, die zeigen, dass Patienten mit F2-F3-Fibrose ein reales Risiko haben, im Laufe ihres Lebens eine Zirrhose zu entwickeln und ältere zirrhosebedingte Komplikationen zu entwickeln. Das Fibrosestadium kann die Gesamtmortalität, die Lebermortalität und schwerwiegende unerwünschte Leberergebnisse vorhersagen. In einem systematischen Review hatten Patienten mit F2-F3-Fibrose ein 10- bis 17-fach höheres Risiko für eine Lebermortalität. Und deshalb sehen Sie bei der Entwicklung neuer Therapeutika, dass wir die klinischen Studien in diejenigen mit MASH, F2-F3-Fibrose aufteilen, und eines der Hauptziele dieser Studien ist es, eine Progression zur Zirrhose zu verhindern. Und dann haben wir Massenstudien zur Zirrhose, die wir separat durchführen. Und hier geht es darum, leberbedingte Folgen wie die Entwicklung von Aszites, Varizenblutungen und Enzephalopathie zu verhindern. Aber ich denke, eine wichtige Botschaft, die Sie heute mitnehmen werden, ist, dass Sie bei jedem Patienten mit MASLD das Fibrosestadium kennen müssen. Die Bestimmung des Grads ist also von entscheidender Bedeutung, denn sie hat große prognostische Auswirkungen, und je nach Fibrosestadium wird sich der Behandlungsalgorithmus ändern.

13.		Wir brauchen also einen ganzheitlichen Ansatz für die Behandlung von Patienten mit MASH. Als Hepatologen konzentrieren wir uns immer auf die Leberergebnisse. Daher berichten wir in klinischen Studien über die Heilung der MASH und die Verbesserung der Fibrose um 1 Stadium. Aber bei jedem therapeutischen Ansatz müssen wir jeden Bestandteil des metabolischen Syndroms betrachten und sehen, was mit dem Gewicht geschieht. Bringen wir die Patienten dazu, abzunehmen? Es gibt Medikamente, die das Gewicht nicht beeinflussen, diese werden als „gewichtsneutral“ bezeichnet. Es gibt Medikamente, die sehr effektiv zur Gewichtsabnahme beitragen. Was passiert mit der Insulinempfindlichkeit? Senken wir den HbA_{1c}-Wert, helfen wir bei der Vorbeugung von Diabetes und Prädiabetes, und haben wir einen positiven Effekt auf die Lipide? Und wir müssen uns die Triglyceride, das LDL-Cholesterin und das HDL-Cholesterin ansehen. Auch hier gilt es also, das Gesamtbild im Auge zu behalten. Wir dürfen nicht so kurzsichtig sein und nur auf die Leberwerte schauen.
14.		Es besteht ein eindeutiger Bedarf an auf die Leber ausgerichteten Therapien. Wir haben Medikamente, die verschiedene Aspekte des metabolischen Syndroms behandeln können. Aber bei Patienten mit F2 und F3 besteht definitiv ein großer Bedarf an auf die Leber ausgerichteten Therapien, und ich bin froh, dass wir in den Vereinigten Staaten ein von der FDA zugelassenes Medikament haben, das bald nach Europa kommen sollte. Aber wir brauchen mehr Medikamente, die unabhängig voneinander als Monotherapie, aber auch als Kombinationstherapie mit anderen Medikamenten wirken können.

15.		**[Prof. Dr. med. Frank Tacke, MD, PhD, MHBA]** Ich bin gerne bereit, mit Ihnen darüber zu sprechen, wie die neuen Therapien, die sich am Horizont abzeichnen, unsere krankheitsspezifischen Ansätze für MASLD und MASH verändern könnten.
16.		
17.		Und zur Erinnerung: Wo stehen wir im Moment mit unseren Leitlinien? Wir wissen also, dass die Grundlage eines jeden therapeutischen Ansatzes bei MASLD/MASH eine Lebensstilintervention mit gesunder Ernährung, mit Gewichtsreduktion bei Übergewicht und Adipositas, mit Alkoholabstinenz und mit Bewegung ist. Und wir müssen die Begleiterkrankungen optimal behandeln. Das bedeutet, dass Patienten mit Typ-2-Diabetes von gewichtsreduzierenden Therapien wie GLP-1-Rezeptor-Agonisten und SGLT2-Inhibitoren profitieren werden. Dyslipidämie sollte mit Statinen behandelt werden. Adipositas kann von einer Pharmakotherapie oder bariatrischen Eingriffen profitieren. Was jedoch bisher offen war und in Europa immer noch offen ist, ist die Frage, ob wir bei Patienten mit einer Risikokrankheit eine auf die MASH gerichtete Therapie anbieten können.

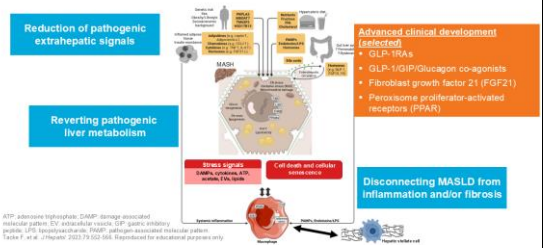
18.	**EASL-EASD-EASO Treatment Guidelines** 	Und dafür empfehlen die Leitlinien die Verwendung von Resmetirom (wenn es lokal zugelassen ist) bei F2-F3-Fibrose.
19.	**Evidence on the Role of Liver Hypothyroidism**  ▪ Hypothyroidism is associated with higher MASLD incidence ▪ During MASH progression, reduction of DIO1 and increase of DIO3	Und warum ist das so? Wir haben also in den letzten Jahrzehnten viele Belege dafür gefunden, dass die MASLD mit einer Schilddrüsenunterfunktion einhergeht, aber wir haben auch einen lokalen Mangel an aktivem Schilddrüsenhormon in der Leber aufgrund von Veränderungen im Schilddrüsenhormonstoffwechsel in der Leber.
20.	**Differential Expression of THR-α and -β Receptor** 	Wir wissen inzwischen, dass einige der vorteilhaften Wirkungen in der Leber sehr spezifisch für den Schilddrüsenhormonrezeptor-β-Agonismus sind, d. h. die erhöhte De-novo-Lipogenese, den Cholesterinstoffwechsel oder die Aktivierung bestimmter Transkriptionsfaktoren, die die Oxidation von Fettsäuren fördern. Auf der anderen Seite sind einige der systemischsten Effekte wie Tachykardie oder Verlust der Knochendichte, tatsächlich mit den Wirkungen des Schilddrüsenhormonrezeptors α verbunden.
21.	**THR-β Agonists: Mechanism of Action** 	Und das ist das Konzept von Resmetirom. Und hier ist eine kleine Animation, die wir gerne mit Ihnen teilen möchten, um zu zeigen, wie Resmetirom wirkt. **[Animation]**

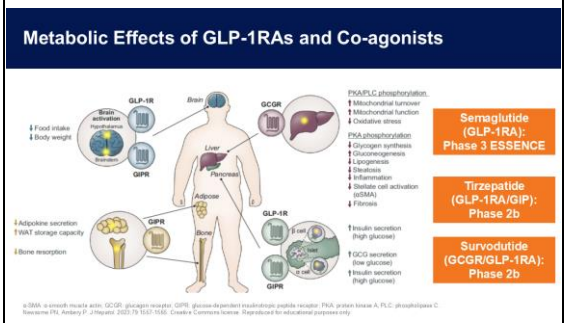
		Schilddrüsenhormonrezeptor-β-Agonisten oder kurz THR-β-Agonisten sind kleine Moleküle, die mit dem Ziel einer leberspezifischen Wirkung entwickelt wurden. Diese Wirkstoffe gelangen in den Zellkern der Hepatozyten und binden an THR-β, um die Expression von Zielgenen zu aktivieren, die verschiedene Stoffwechselwege 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.
22.		**[Prof. Dr. med. Frank Tacke, MD, PhD, MHBA]** Ich denke, der Trick ist, dass Resmetirom tatsächlich auf die Leber abzielt, so dass es sich in der Leber anreichert und speziell den Schilddrüsenhormonrezeptor-β-Signalweg aktiviert. Und das wurde in einer Reihe von Studien nachgewiesen, die Sie hier in einem kurzen Überblick sehen. Am Ende waren also mehr als 1500 Patienten mit der höchsten Dosis behandelt worden, mehr als 2000 Patienten mit der niedrigeren Dosis. Wir haben also eine Menge Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit.

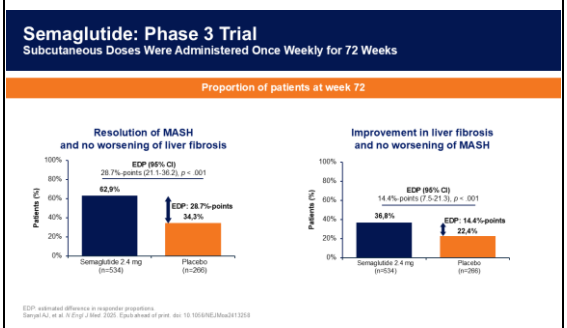
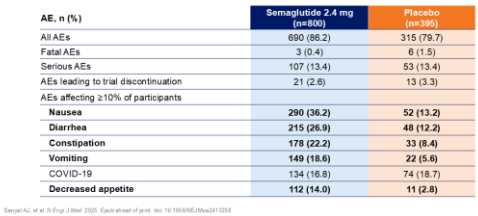
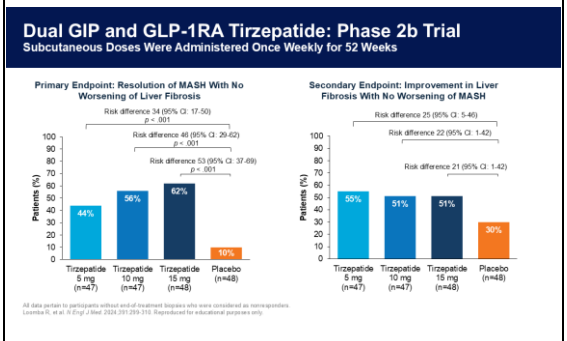
23.		Die wichtigsten Daten zur Wirksamkeit stammen jedoch aus der MAESTRO-NASH-Studie, in der der histologische Nutzen getestet wurde. Wenn Sie mit Resmetirom in einer Dosierung von 80 oder 100 mg beginnen und nach 1 Jahr schauen, sehen Sie hier, dass die MASH-Resolution statistisch signifikant häufiger in der mit Resmetirom behandelten Gruppe erreicht wurde und dass die Fibroseverbesserung (wahrscheinlich das wichtigste Ergebnis) ebenfalls statistisch signifikant bei den mit Resmetirom behandelten Teilnehmern war. Der Unterschied (Delta) zu Placebo beträgt etwa 14 % bis 18 %, ist also vielleicht nicht so hoch, wie wir hoffen würden. Auf der anderen Seite haben wir eine Menge nicht-invasiver Marker, die in die richtige Richtung weisen.
24.		Ein Beispiel: Das LDL-Cholesterin sinkt deutlich. Die Werte der transienten Elastographie, einer nicht-invasiven Messmethode für Fibrose, nehmen ab. Es gibt also zahlreiche Hinweise darauf, dass die Patienten von dieser Maßnahme profitieren.
25.		Es gibt auch Daten, die darauf hindeuten, dass die Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, in verschiedenen Bereichen, die im Rahmen der klinischen Phase-3-Studie untersucht wurden, eine Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfahren (wie Sie hier sehen können).

26.	**Resmetirom: MAESTRO-NASH Safety** | 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

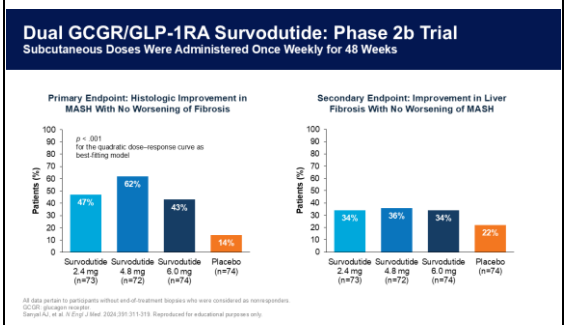
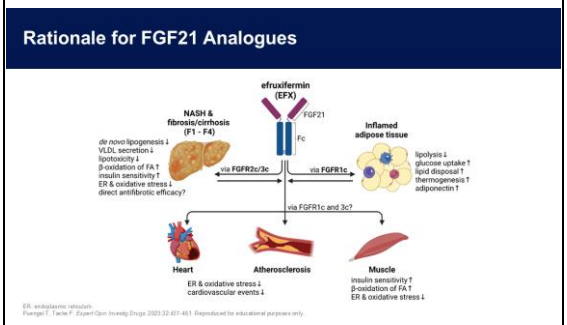
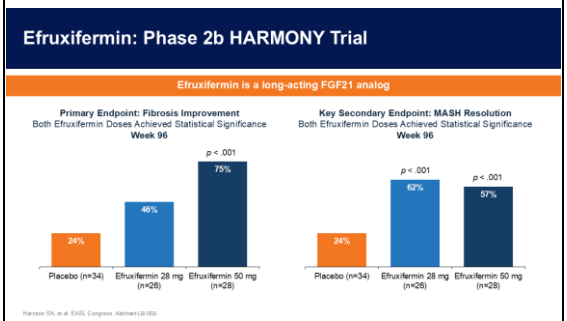
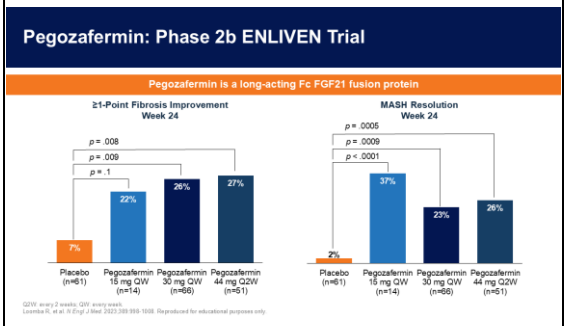
Nausea	22.0	18.9	12.5 |
			
			• Resmetirom was well tolerated
			• Consistent with previous phase 2 and phase 3 data, the most common AEs reported with greater frequency in the resmetirom groups vs placebo were:
			  • Excess of generally mild and transient diarrhea
			  • Generally mild nausea at the beginning of therapy
			
			Harrison SA, et al. *N Engl J Med*. 2024;390:497-509. Reproduced for educational purposes only.
				Wie sieht es mit der Sicherheit aus? Ich denke, wir werden von Naim hören, wie es im realen Leben aussieht. Die klinischen Studiendaten sind sehr überzeugend. Es gibt also einige gastrointestinale Nebenwirkungen, eine sehr geringe Anzahl von Studienabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen und insgesamt eine geringe Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

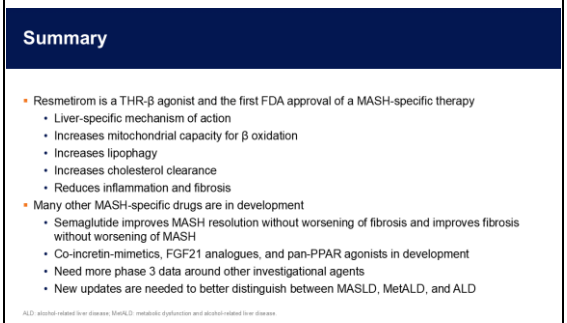
27.	**Other THR-β Agonists in Development** 	Drug Candidate	Study Stage	Endpoints
VK2809	Phase 2 Biopsy-confirmed MASH (N=248)	12-week reduction of liver fat content 52-week biopsy data presented at AASLD
TERN-501	Phase 2 Presumed MASH (N=162)	12-week reduction of liver fat content Results available[a]
ALG-055009	Phase 2 Presumed MASH (N=100)	12-week reduction of liver fat content Data presented at AASLD TLM 2024	 [a]No longer in development. AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; TLM: The Liver Meeting ClinicalTrials.gov: NCT04173585; ClinicalTrials.gov: NCT05410722; ClinicalTrials.gov: NCT06342947	Resmetirom ist nicht der einzige β-Agonist des Schilddrüsenhormonrezeptors, der derzeit entwickelt wird. Wir verfügen also über verschiedene Wirkstoffe von verschiedenen Unternehmen, die sich in unterschiedlichen Entwicklungsstadien befinden. Ich gehe davon aus, dass dieser Bereich in Zukunft weiter ausgebaut wird und uns mehr Möglichkeiten bieten wird.
28.	**Therapeutic Strategies Against Steatohepatitis and Fibrosis**  ATP: adenosine triphosphate; DAMP: damage associated molecular pattern; EV: extracellular vesicle; GP: gastric inhibitory peptide; LPS: lipopolysaccharide; PAMP: pathogen-associated molecular pattern Tacke F, et al. *J Hepatol*. 2023;79:552-566. Reproduced for educational purposes only.	Wenn wir jedoch konzeptionell darüber nachdenken, was wir mit der Therapie erreichen wollen, konzentrieren sich viele unserer aktuellen Bemühungen vermutlich darauf, pathogene extrahepatische Signale zu reduzieren. Wenn wir beispielsweise über eine Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion oder die Verwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten nachdenken, so wirken alle diese Maßnahmen außerhalb der Leber. Wir verfügen derzeit über keine Medikamente, um MASLD von seinen Folgen (Entzündungen und Fibrose) zu trennen. Ich bin jedoch der Ansicht, dass wir mit Resmetirom das erste Medikament haben, das direkt in der Leber wirkt und einige der pathogenen Merkmale des Leberstoffwechsels umkehrt. Dies ist jedoch nicht das einzige Medikament. Es gibt erste Daten darüber, wie Inkretin-mimetische GLP-1-Rezeptoragonisten,

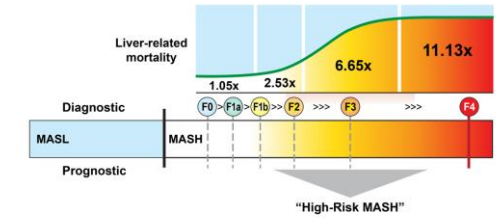
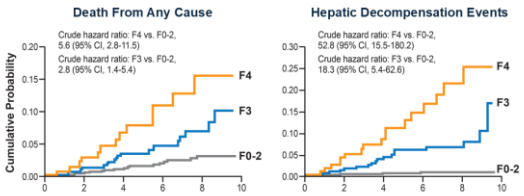
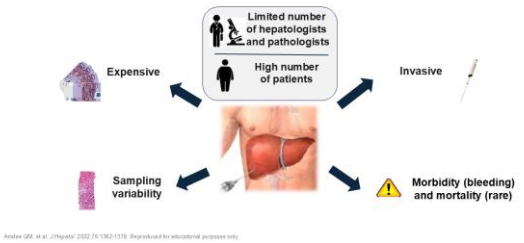
		GLP-1/GIP/Glucagon-Coagonisten, möglicherweise wirken. FGF21 (wir hatten gerade eine sehr spannende Präsentation darüber in der allgemeinen Sitzung) und PPAR-Agonisten sind ebenfalls im Gespräch. Lassen Sie mich kurz einige Ergebnisse der klinischen Studien mit diesen Medikamenten hervorheben.
29.		GLP-1-Rezeptoragonisten sind bereits für die klinische Praxis zugelassen. Sie wirken im Darm und verlangsamen die Magen-Darm-Motilität. Der GLP-1-Rezeptoragonismus ist jedoch auch im Gehirn und in der Bauchspeicheldrüse aktiv, was einige der positiven Wirkungen erklärt. Es ist sehr verlockend, zu spekulieren, ob durch die Zugabe von Glucagonrezeptoragonisten oder GIP-Rezeptoragonisten auch spezifischere Wirkungen auf das Fettgewebe oder die Leber erzielt werden können. Und so sehen die Daten im Moment aus: Wir verfügen über Semaglutid, den traditionellen GLP-1-Rezeptoragonisten in Phase 3 (positive klinische Phase-3-Studie für MASH), über Tirzepatid, den klinisch zugelassenen GLP-1-Rezeptoragonisten, sowie über GIP zur Behandlung von Adipositas und T2D (mit Phase-2b-Daten zu MASH). Und wir haben zum Beispiel Survodutid oder andere, die als Beispiel für GLP-1 Glucagon-Rezeptor-Agonisten in der Phase-2b-Studie dienen können.

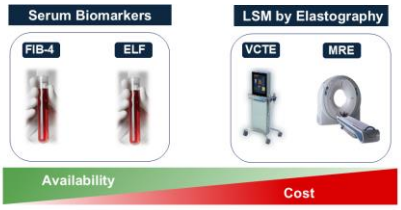
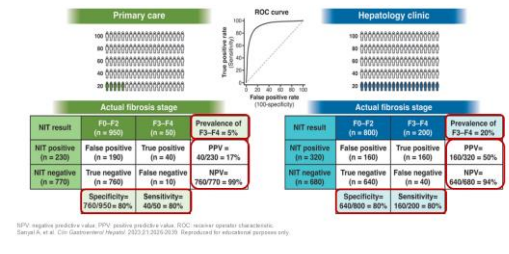
30.		Und Semaglutid. Diese Daten wurden, glaube ich, letzte Woche oder am 30. April vom *New England Journal of Medicine* veröffentlicht. Sehr beeindruckende Behandlungsergebnisse nach 1,5 Jahren bei einer Population mit Adipositas und MASLD/MASH sowie relevanter Leberfibrose. Wir beobachten eine statistisch signifikant höhere Anzahl von MASH-Rückbildungen und eine Verbesserung der Leberfibrose. Der Unterschied (Delta) zur Placebo-Gruppe beträgt jedoch etwa 14 % bei Semaglutid.
31.	**Semaglutide: Phase 3 Trial Safety** Safety Analysis Set (1195 participants) 	Bei Semaglutid treten die erwarteten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Durchfall und Verstopfung auf, also gastrointestinale Nebenwirkungen (hier fett hervorgehoben, da diese in dieser Phase-3-Studie statistisch signifikant waren).
32.		Wir verfügen über Daten zu Tirzepatid, das bereits für die Behandlung von Adipositas und T2D zugelassen ist. Dies sind die Daten aus dem Artikel des *New England Journal of Medicine* aus dem letzten Jahr. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Zugabe von GLP-1 plus GIP die Anzahl der Patienten zu erhöhen scheint, die von einer Rückbildung der MASH profitieren (bewertet nach einem Jahr Behandlung). Bei der Fibrose beträgt der Unterschied (Delta) im Vergleich zu Placebo etwa 20 %.

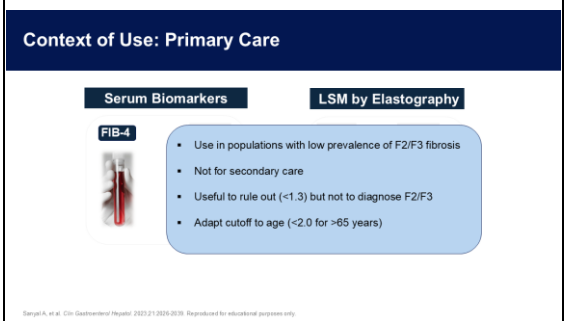
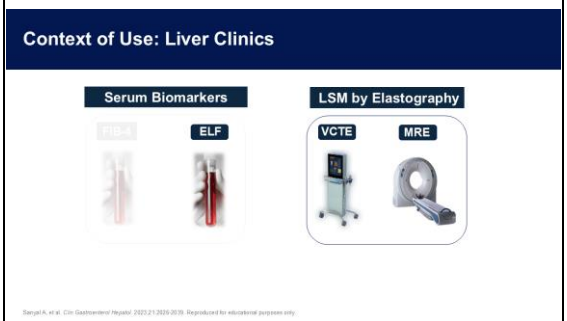
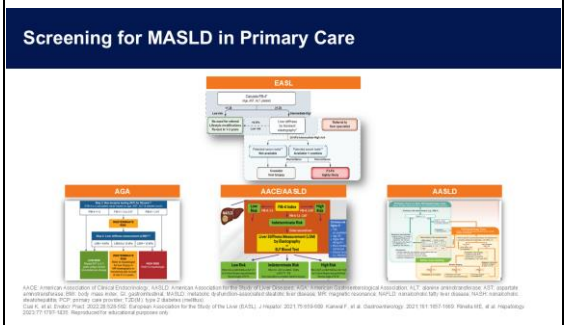
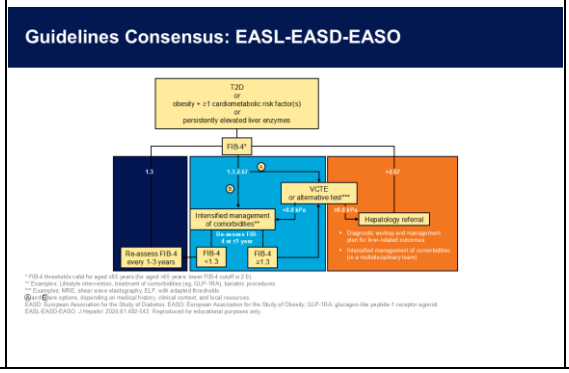
AE, n (%)	Semaglutide 2.4 mg (n=800)	Placebo (n=395)
All AEs	690 (86.2)	315 (79.7)
Fatal AEs	3 (0.4)	6 (1.5)
Serious AEs	107 (13.4)	53 (13.4)
AEs leading to trial discontinuation	21 (2.6)	13 (3.3)
AEs affecting ≥10% of participants		
Nausea	**290 (36.2)**	**52 (13.2)**
Diarrhea	**215 (26.9)**	**48 (12.2)**
Constipation	**178 (22.2)**	**33 (8.4)**
Vomiting	**149 (18.6)**	**22 (5.6)**
COVID-19	134 (16.8)	74 (18.7)
Decreased appetite	**112 (14.0)**	**11 (2.8)**

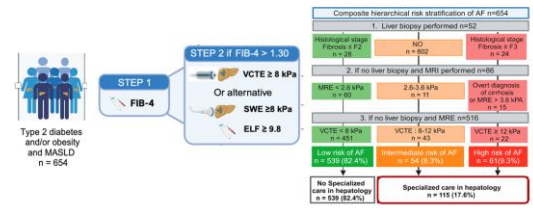
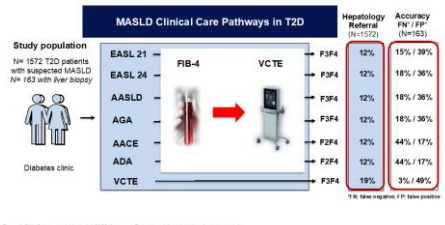
33.		Die Daten für Survodutid, einen GLP-1-Rezeptor-Glucagon-Agonisten in der klinischen Phase-2b-Studie mit einer Behandlungsdauer von einem Jahr oder 48 Wochen, sind sehr ähnlich. Es handelt sich nicht eindeutig um einen dosisabhängigen Effekt, jedoch konnte eine histologische Verbesserung des MASH-Scores sowie eine Verbesserung der Leberfibrose ohne Verschlechterung des MASH-Scores nachgewiesen werden.
34.		Weitere Medikamente, die viel Aufmerksamkeit erhalten und/oder verdienen, sind die FGF21-Analoga. Ein Beispiel hierfür wäre Efruxifermin, ein weiteres wäre beispielsweise Pegozafermin, das aus der Leber gewonnen wird und nicht nur für den Leberstoffwechsel, sondern auch für das Fettgewebe und das Herz-Kreislauf-System sehr vorteilhafte Wirkungen hat.
35.		Wir haben soeben in der allgemeinen Sitzung die Daten zur Zirrhose-Population gesehen. Dies sind die 96-Wochen-Daten der Patienten ohne Zirrhose (F2-F3) aus der HARMONY-Studie. Bei den wenigen Patienten, die nach zwei Jahren Behandlung erneut biopsiert wurden, zeigte sich, dass die ursprünglich nach 24 Wochen beobachtete Verbesserung der Leberfibrose nach zwei Jahren tatsächlich deutlich ausgeprägter war.
36.		Dies ist sehr ermutigend, und der Vollständigkeit halber möchte ich auch die Daten zu Pegozafermin und dem langwirksamen FGF21-Analogon zeigen. Hier zeigen die Daten nach 24 Wochen, also nur 0,5 Jahren Behandlung, eine statistisch signifikante Verbesserung der Fibrose und

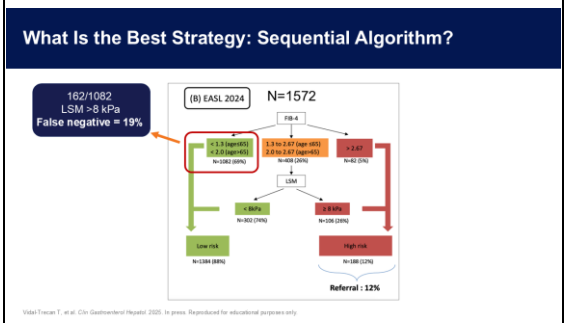
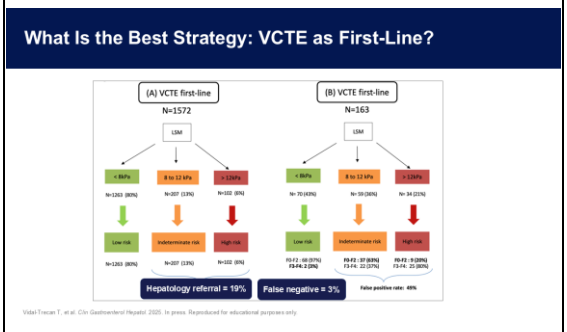
		eine Rückbildung der MASH, was sehr ermutigend ist.
37.		Anzahl der derzeit in der Entwicklung befindlichen Medikamente. Wir sind sehr an Ihren Ideen interessiert, wie man diese kombinieren und einsetzen könnte. Resmetirom wird der erste in Europa zugelassene THR-β-Agonist sein – hoffentlich schon sehr bald (zuerst wurde es von der FDA zugelassen). Es ist leberspezifisch und steigert viele der Stoffwechselfunktionen, die wir bei MASLD/MASH verändern möchten. Es gibt jedoch weitere MASH-Medikamente in der Entwicklung, die wir meiner Meinung nach genau beobachten sollten. Meines Wissens wurde der Antrag zur Indikationserweiterung für Semaglutid bereits eingereicht. Die Co-Incretin-Mimetika, FGF21-Analoga und Pan-PPAR-Agonisten befinden sich derzeit in der Entwicklung Wir warten auf jeden Fall auf weitere klinische Daten aus Phase 3. Ein Aspekt, den wir noch nicht wirklich angesprochen haben, ist, inwieweit auch Patienten mit MetALD und ALD von diesen Medikamenten profitieren würden. Dies könnte ein Thema für eine spätere Diskussion sein. Vielen Dank.
38.		**[Professor Laurent Castera, MD, PhD]** Dieser Raum hat für mich eine besondere Bedeutung, da er nach Jean-Pierre Benhamou benannt ist, dem Gründer unseres Zentrums in Beaujon in Clichy, Frankreich.

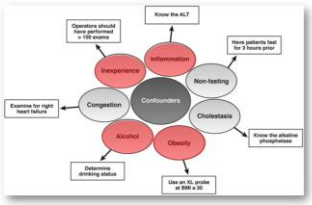
39.	**Outline** 1. Diagnostic target 2. NITs: Advantages and limitations 3. Selecting patients who should be treated (F2/F3) 4. Excluding patients who should not be treated (F4)	Ich werde mich an folgenden Ablauf halten: Diagnostisches Ziel, Vorteile und Grenzen von NITs, Auswahl der zu behandelnden Patienten (F2/F3), Ausschluss von Patienten, die nicht behandelt werden sollten (F4).
40.	**Defining the Target Condition: High-Risk MASH** 	Diagnostische Ziele. Wie Sie wissen, handelt es sich bei MASL und MASH um ein Kontinuum, bevor man das Stadium der Leberzirrhose erreicht. Unser Fokus liegt natürlich auf dem sogenannten Hochrisiko-MASH, also einem NAS-Wert von 4 oder höher und einer F2/F3-Fibrose. Und wir wissen, dass die Sterblichkeit im Zusammenhang mit Leberfaktoren zunehmen wird.
41.	**Fibrosis Is Driving the Prognostic** 	Und Fibrose hat eindeutig Einfluss auf die Prognose. Dies wurde bereits zuvor anhand der Todesfälle jeglicher Ursache und der Fälle von hepatischer Dekompensation aufgezeigt.
42.	**Liver Biopsy Is Impractical With Many Limitations** 	

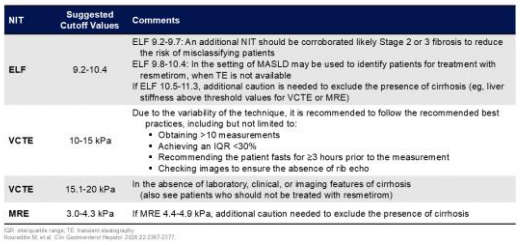
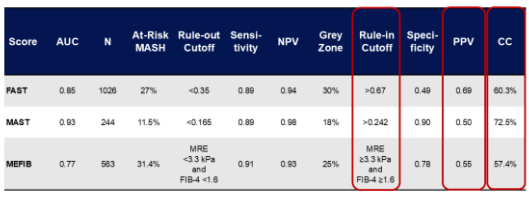
43.	**Outline** 1. Diagnostic target 2. NITs: Advantages and limitations 3. Selecting patients who should be treated (F2/F3) 4. Excluding patients who should not be treated (F4)	Was sind also die Vorteile und Grenzen von NITs?
44.	**Available NITs** 	Diese sind allgemein bekannt. Zu den Serum-Biomarkern zählen der FIB-4-Wert und der ELF-Score. Es handelt sich um einen von Siemens erfundenen Score. Für die Messung der Lebersteifigkeit mittels Elastographie ist die Pioniertechnik VCTE (besser bekannt als FibroScan und MR-Elastographie) maßgeblich.
45.	**Critical Issues When Using NITs: Availability and Cost** 	Es gibt also kritische Punkte bei der Verwendung von NITs: Verfügbarkeit, Kosten und Verwendungskontext. Und natürlich ist FIB-4 kostengünstig und im Vergleich zu beispielsweise MRE weit verbreitet. Allerdings sind die Kosten im Allgemeinen umgekehrt proportional zur Verfügbarkeit.
46.	**Critical Issues When Using NITs: Context of Use** 	

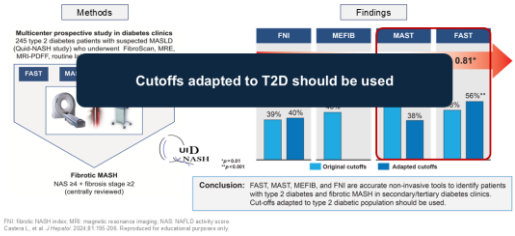
47.		Anwendungskontext. Natürlich ist es von Bedeutung, wo Sie diesen Marker verwenden werden. Die Primärversorgung – und genau hier kommt FIB-4 zum Einsatz: Es soll in Bevölkerungsgruppen mit niedriger Prävalenz von F2/F3-Fibrose verwendet werden und dient vor allem dazu, eine F2/F3-Fibrose auszuschließen, nicht aber, sie zu diagnostizieren Außerdem müssen Sie den Grenzwert (der Teil der Formel ist) für Patienten über 65 Jahre auf weniger als 2 anpassen.
48.		Die anderen Tests, VCTE und MRE, sind natürlich für die Leberklinik bestimmt.
49.		Für das Screening in der Primärversorgung verfügen wir nun über zahlreiche Algorithmen. Der erste wurde 2021, also vor vier Jahren, von der EASL veröffentlicht. Ich werde nicht ins Detail gehen, aber Sie können sehen, dass viele andere diesem Beispiel folgten, darunter AGA, AACE/AASLD, dann AASLD und in jüngerer Zeit der EASL-EASD-EASO-Algorithmus.
50.		Die Philosophie und das Konzept bestehen also darin, bei Risikogruppen einen sequenziellen Algorithmus anzuwenden, der mit FIB-4 beginnt. Und dann entwickeln Sie einen zweiten Test, und ich werde natürlich nicht im Detail auf den Grenzwert eingehen, aber wir werden einen kleinen klinischen Fall zur Veranschaulichung heranziehen.

51.	**Implementing Screening in Diabetology** 	Selbstverständlich ist T2D einer der Hauptrisikofaktoren. Und dies sind neue Daten, anhand derer Sie Personen mit Diabetes erkennen können. Dies ist in einer Diabetologie-Klinik, es handelt sich also nicht um eine Einrichtung der Grundversorgung. Dies ist eine Studie meiner Kollegin Cyrielle Caussie aus Lyon, Frankreich. Sie versuchte, dies in unserer Klinik umzusetzen, jedoch wurde in anderen Diabetes-Kliniken in Frankreich der FIB-4-Test angewendet, gefolgt entweder von VCTE mit einem empfohlenen Grenzwert für ELF oder von einer Scherwellen-Elastographie. Anschließend wurden die Patienten an eine Facharztpraxis überwiesen. Um es kurz zu machen: Es sieht etwas kompliziert aus. Am Ende führt das in etwa 18 % der Fälle zu einer Überweisung in die spezialisierte Versorgung. Würden Sie in der Primärversorgung alle Patienten ohne jegliche Risikofaktoren untersuchen, würden Sie auf eine Rate von unter 5 % kommen.
52.	**Comparison of Algorithms in Diabetology** 	Dies sind Daten aus unserer Gruppe, die derzeit veröffentlicht werden und in Kürze erscheinen sollten. Wir verfügen also über eine große Patientengruppe mit T2D, von denen 1500 die Studie abgeschlossen haben, sowie über eine Untergruppe mit Leberbiopsie. Grundsätzlich prüfen wir die Wirksamkeit aller empfohlenen Algorithmen, einschließlich EASL 21/24, AASLD, AGA, AACE und ADA. Und wie man sehen kann, liegt der Anteil der Überweisungen zur Hepatologie bei allen Algorithmen bei etwa 12 %. Anschließend untersuchen wir in der Untergruppe der Patienten mit Leberbiopsie die Genauigkeit hinsichtlich falsch negativer und falsch positiver Ergebnisse. Und wie man sieht, wenn man F3/F4 als Endpunkt verwendet,

		gibt es mehr falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse – dennoch liegt die Rate der falsch-negativen Befunde bei diesem Algorithmus bei fast 20 %.
53.		Lassen Sie mich nun auf die neuesten Empfehlungen der EASL für große Kohorten eingehen. Die Frage ist: Was bedeutet es, wenn der FIB-4-Wert unter 1,3 liegt – oder bei über 65-Jährigen unter 2? Sie gelten als risikoarm, aber wenn man sich die Ergebnisse der Lebersteifigkeit in der Teilpopulation ansieht, stellt man fest, dass fast 20 % einen Lebersteifigkeitswert über 8 kPa aufweisen. In diesem Fall läge ein falsch-negatives Ergebnis vor, und der Algorithmus würde die Patienten in diesem Kontext nicht identifizieren.
54.		Und wenn man einen anderen Ansatz betrachtet – da die Vortestwahrscheinlichkeit, also die erwartete Prävalenz, in dieser Population deutlich höher ist. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, einen sekundären Test wie VCTE als Erstmaßnahme einzusetzen. Das haben wir umgesetzt, und dabei zeigt sich, dass die Überweisung an die Hepatologie nahezu 20 % beträgt statt zuvor 12 %. Die falsch-negativen Ergebnisse lagen zunächst bei rund 20 %, konnten jedoch auf 3 % reduziert werden – allerdings geht das mit einer höheren Anzahl falsch-positiver Befunde einher, die wir in der Spezialversorgung handhaben.

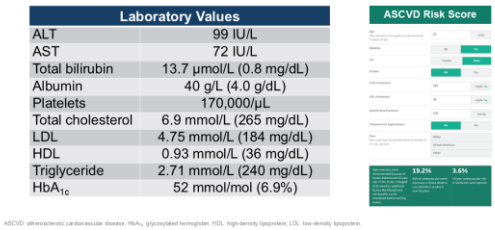
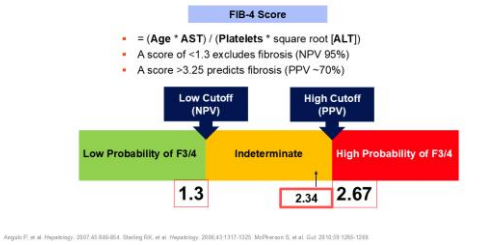
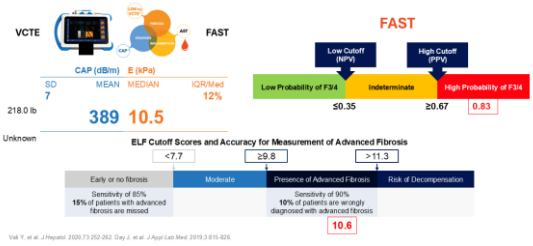
55.	**Outline** 1. Diagnostic target 2. NITs: Advantages and limitations 3. Selecting patients who should be treated (F2/F3) 4. Excluding patients who should not be treated (F4)	Nun, was ist mit den Patienten, die behandelt werden sollten?
56.	**Package Insert: Baseline Disease Characteristics From the MAESTRO-NASH Trial With Resmetirom** **Eligible Patients**: **CAP** ≥280 dB/m and **LSM** ≥8.5 kPa and **platelets** ≥140 k/μL Assessment of Baseline Disease Severity — Overall (N=888) Liver biopsy — Fibrosis stage, n (%) — F2: 328 (37); F3: 560 (63) Other assessments — VCTE, kPa, median (Q1, Q3)[a]: 12 (10, 15); CAP, dB/m, median (Q1, Q3)[a]: 349 (320, 378); FIB-4, median (Q1, Q3)[a]: 1.3 (1.0, 1.8); ELF, median (Q1, Q3)[a]: 9.7 (9.2, 10.4)	Ich möchte Sie kurz an die Eigenschaften der MAESTRO-NASH-Populationen erinnern: Zwei Drittel der Patienten hatten eine F3-Fibrose – und wenn man sich die nicht-invasiven Tests (NITs) anschaut, lagen die Werte bei etwa 350 dB/m für CAP, 1,3 für FIB-4, 9,7 für ELF (das sind die Medianwerte) und die Lebersteifigkeit bei rund 12 kPa. Diese Patienten wurden jedoch auf der Grundlage von CAP und LSM sowie der Thrombozytenzahl ausgewählt.
57.	**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	Bezüglich der Leistung zur Erfassung von F2, F3 und F4 verfügen wir über eine Metaanalyse. Unter den verschiedenen Markern weist VCTE eindeutig den höchsten Evidenzgrad auf. Wie Sie sehen können, sind die AUROCs recht ähnlich (bei MRE etwas höher), jedoch ist die Anzahl der Patienten geringer.
58.	**LSM (VCTE) Confounders With Risk of False-Positive Results** 	Zur Erinnerung: Unabhängig von der verwendeten Technik kann die Messung der Lebersteifigkeit aufgrund von Störfaktoren wie Entzündungen, Unerfahrenheit des Anwenders, Alkohol (der stets eine wichtige Rolle spielt) und Adipositas zu falsch positiven Ergebnissen führen. Dies ist eindeutig ein Problem für VCTE, wahrscheinlich mehr als für die MRE.

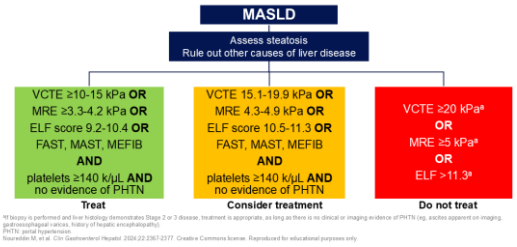
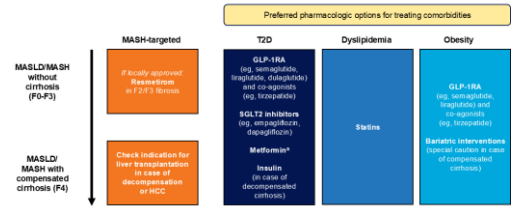
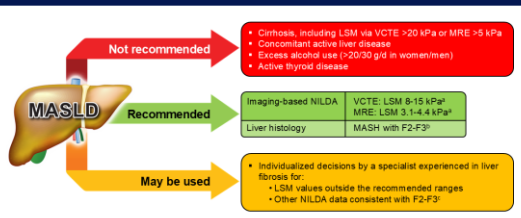
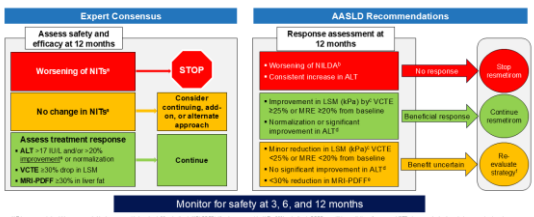
59.	**VCTE vs MRE: Advantages and Pitfalls** 	Ich möchte Sie daran erinnern, welche Vorteile und Nachteile VCTE gegenüber MRE aufweist. Sehr hohe bis hohe Genauigkeit; geringere Evidenz für MRE; begrenzte Verfügbarkeit; Einschränkung: Sie haben also gesehen, dass der BMI für MRE wahrscheinlich kein allzu großes Problem darstellt und die Kosten für MRE mittel bis hoch sind.
60.	**Suggested Cutoffs for F2-F3** 	Dies ist eine sehr komplexe Folie, aber ich sehe, dass Sie in Ihrer Praxis mit den empfohlenen Grenzwerten für ELF oder VCTE von 10 bis 15 kPa oder 15 bis 20 kPa gut vertraut sind. Die MRE sollte unter 5 kPa liegen. Und das werde ich noch einmal betonen.
61.	**Composite Scores for At-Risk MASH** 	Eine kurze Erläuterung zum kombinierten Score zur Einschätzung des Risikos für MASH. Der FAST-Score kombiniert CAP, AST und LSM mit VCTE, der MAST-Score ist eine Übertragung des FAST-Scores auf MRT-Basis, und der MEFIB-Score kombiniert MRE mit FIB-4.
62.	**Summary of Performance** 	Wenn Sie sich die Leistung ansehen, so ist dies nur eine Zusammenfassung, keine vergleichende Studie. Zusammenfassend liegen die entscheidenden Cutoffs bei 0,67 für FAST, 0,242 für MAST, und bei MRE handelt es sich um eine Kombination, die etwas anders ist. Der PPV liegt zwischen 0,5 und 0,69, also in Ordnung, aber nicht hervorragend. Und letztendlich ist es natürlich entscheidend, wie hoch der Prozentsatz der korrekt klassifizierten Patienten ist, also der echten positiven und echten negativen Fälle. Und auch hier sieht man wieder, dass es variabel ist.

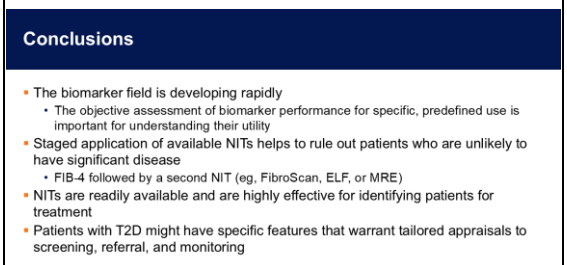
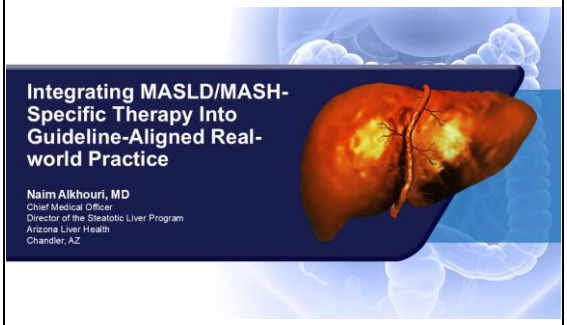
63.	**Don't Forget Comorbidities: T2D** 	Ich möchte darauf hinweisen, dass, wenn Sie den ursprünglichen Grenzwert verwenden und dieser mit einer Sensitivität von 90 % und einer Spezifität von 90 % sowie einer Grauzone definiert wurde, diese Grauzone also wichtig ist. Und lassen Sie uns sehen, wie dies in der Praxis umgesetzt wird. Es handelt sich also um eine Gruppe von fast 250 Patienten mit T2D, bei denen eine Leberbiopsie, FibroScan, MRE, MRTDFF und Routineuntersuchungen durchgeführt wurden. Bei einem direkten Vergleich dieser Population wird deutlich, dass MAST in Bezug auf AUROC FAST sowohl MEFIB als auch FNI übertrifft. FNI ist eher für die Primärversorgung vorgesehen. Betrachtet man jedoch die korrekt klassifizierten Patienten, so war sie bei MAST höher, was auf die geringere Grauzone zurückzuführen ist. Wenn Sie jedoch den Grenzwert anpassen und einen anderen Grenzwert mit einer Sensitivität und Spezifität von 90 % für diese Population festlegen, erhalten Sie das gegenteilige Ergebnis: FAST übertrifft MAST hinsichtlich der korrekten Klassifizierung (56 % gegenüber 38 %). Dies muss also an die Situation und auch an die Population in Ihrer Studie angepasst werden, das ist wichtig.
64.	**Outline** 1. Diagnostic target 2. NITs: Advantages and limitations 3. Selecting patients who should be treated (F2/F3) 4. Excluding patients who should not be treated (F4)	

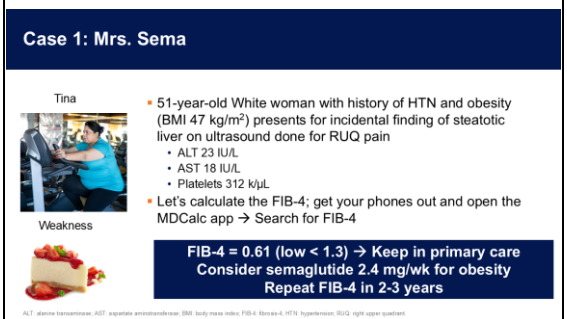
65.	**Cutoffs for Diagnosing Cirrhosis** | NIT	Cutoff	Comments | |---|---|---| | **ELF** | ≥11.3 | ELF ≥11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis | | **Imaging** | | | | VCTE | ≥20 kPa | LSM by VCTE ≥20 kPa is associated with cirrhosis, but for ruling 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 associated with increased risk of incident hepatic decompensation | Rinella ME, et al. Hepatology. 2023;77:1797-1835.	Was sind in der Praxis die wichtigsten Grenzwerte, um eine Leberzirrhose auszuschließen? Wie Sie wissen, ist Zulassung für die Indikation für F2/F3, daher müssen Sie in Ihrer Praxis eine Zirrhose ausschließen. Sie können eine Zirrhose mit Sicherheit ausschließen, wenn Sie einen ELF-Wert von 11,3 oder eine Lebersteifigkeit von 20 kPa haben – entschuldigen Sie, ich meinte nicht ausschließen, sondern bestätigen, dass eine Zirrhose vorliegt – und eine MRE von 5 kPa vorliegt. Dann sollte dieser Patient natürlich von der Behandlung ausgeschlossen werden.

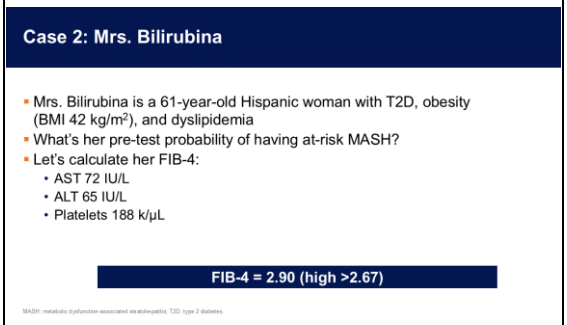
66.	**Case 1: Dhr. Vermeer**
	
	▪ 55-year-old man referred by his PCP due to abnormal liver biochemistry
	▪ **Medical history:** T2D for 15 years, dyslipidemia for 2 years
	▪ **Family history:** Mother had diabetes, and father had hypertension and IHD
	▪ **Social history:**
	  • He exercises occasionally
	  • Mainly sedentary job
	  • Drinks 1 glass of wine every other night, smokes a pipe
	▪ **Prior examination:** BMI 27 kg/m^2, 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
	
	BP: blood pressure; IHD: ischemic heart disease; PCP: primary care physician.
		Lassen Sie uns mit einem klinischen Fall beginnen. Es handelt sich also um einen 50-jährigen Mann, der aufgrund abnormaler Leberwerte von seinem Hausarzt überwiesen wurde. Er leidet seit 15 Jahren an Typ-2-Diabetes, seit 2 Jahren an Dyslipidämie und hat Diabetes und Bluthochdruck in der Familienanamnese. Und obwohl er gelegentlich Sport treibt, ist er in seinem Beruf überwiegend sitzend tätig. Er trinkt jeden zweiten Abend ein Glas Wein und raucht Pfeife. Er hat einen BMI von 27 kg/m^2, einen Blutdruck von 130/80 mm Hg, leichte Beschwerden im rechten Oberbauch, die nicht wirklich spezifisch sind, und er nimmt 80 mg Gliclazid oral sowie Fischöl ein. Wie üblich hat der Hausarzt die Statine aufgrund abnormaler Leberwerte abgesetzt. Ich denke, es erinnert Sie wahrscheinlich an Ihre Praxis, an die Art von Patienten, die Sie behandeln.

67.	**Case 1: Dhr. Vermeer (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**	Die Laborwerte zeigen einen etwa doppelt so hohen ALT-Wert wie der obere Normalwert, Bilirubin ist in Ordnung, ebenso wie Albumin, die Thrombozytenzahl und der Cholesterinwert sind leicht erhöht, die Triglyceride sind ebenfalls erhöht, HbA_{1c} liegt bei 6,9 % und der kardiovaskuläre Risikowert bei etwa 20 %.
68.	**FIB-4 for Ruling Out Advanced (F3/4) Fibrosis**  FIB-4 Score = (**Age** * **AST**) / (**Platelets** * 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	Ich denke, es ist nun an der Zeit, dass Sie abstimmen, bevor ich Ihnen den FIB-4-Wert zeige. Und dieser Herr hat eine Bewertung von 2,34. Wie würden Sie also mit ihm verfahren?
69.	**Question** What would you do next? A. Order ELF B. Perform VCTE C. Order liver biopsy D. Continue to follow the patients with annual FIB-4	Es gibt mehrere Vorschläge: Würden Sie einen ELF-Test anordnen, eine VCTE durchführen, direkt eine Leberbiopsie anordnen oder den Patienten weiterhin mit jährlichen FIB-4-Tests überwachen? Die große Mehrheit, 80 %, meinen eine VCTE. Okay, ein paar würden einen ELF-Test anordnen.
70.	**Additional NITs to Narrow Down the Indeterminate Zone**  VCTE FAST CAP (dB/m) E (kPa) SD MEAN MEDIAN IQR/Med 7 12% 218.0 lb 389 10.5 Unknown Low Cutoff (NPV) High Cutoff (PPV) Low Probability of F3/4 Indeterminate High Probability of F3/4 ≤0.35 ≥0.67 0.83 ELF Cutoff Scores and Accuracy for Measurement of Advanced Fibrosis <7.7 ≥9.8 >11.3 Early or no fibrosis Moderate Presence of Advanced Fibrosis Risk of Decompensation Sensitivity of 85% 15% of patients with advanced fibrosis are missed Sensitivity of 90% 10% of patients are wrongly diagnosed with advanced fibrosis 10.6	Und so wurde vorgegangen. Wie Sie sehen können, beträgt der CAP-Wert 390 dB/m, ist also sehr hoch (denken Sie daran, dass er von 100 bis 400 dB/m reicht), was auf eine schwere Steatose hinweist. Die Lebersteifigkeit liegt über 10 kPa (10,5 kPa), der FAST-Score beträgt 0,83 und der ELF-Score 10,6. Was würden Sie also mit diesem Herrn tun?

71.	**Expert Consensus Algorithm for Patient Selection Using NITs** 	Wenn Sie also dem Algorithmus, dem Konsensalgorithmus, folgen, können Sie sehen, dass alle Werte innerhalb des Bereichs liegen, den Sie für Patienten erwarten würden, die für eine Behandlung in Frage kommen könnten. Es wird sich im grünen Feld befinden.
72.	**EASL-EASD-EASO MASLD Guidelines** 	Und zurück zu den Leitlinien von EASL, EASD und EASO, die bereits von Frank vorgestellt wurden. Dieser Herr ist leicht übergewichtig (BMI 27 kg/m^2) und er hat einen gut eingestellten Diabetes. Ich denke, er wäre ein geeigneter Kandidat für eine Behandlung mit Resmetirom. Außerdem nahm er Gliclazid gegen seinen Diabetes ein und keinen GLP-1-Rezeptoragonisten.
73.	**AASLD Guidance for Patient Selection** 	Ich möchte Ihnen die AASLD-Leitlinie für die Patientenauswahl in Erinnerung rufen. Sie weicht also geringfügig von den Empfehlungen der Experten ab (darauf können wir später noch näher eingehen), da die Lebersteifigkeit 8 kPa beträgt und nicht 10 kPa, wie von der MASLD-Expertengruppe empfohlen.
74.	**Patient Follow-up Using NITs** 	Dann möchte ich natürlich noch einmal betonen, dass Patienten mit einer Lebersteifigkeit von über 20 kPa nicht behandelt werden können. In Bezug auf die weitere Behandlung sollte eine Verschlechterung der NITs zu einem Abbruch der Behandlung führen. Wenn sich keine Veränderung ergibt, können Sie eine Fortsetzung, eine Erweiterung oder einen alternativen Ansatz in Betracht ziehen. Und die Therapieansprechrate anhand von ALT, einem Rückgang von LSM um 30 % gemessen mit VCTE, oder einer Reduktion des Leberfetts um 30 % gemessen mit

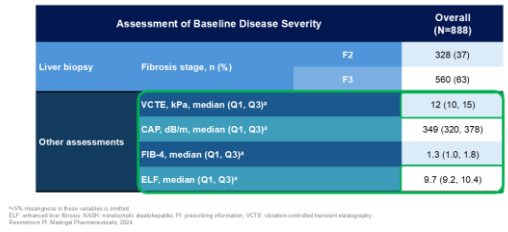
		MRT-PDFF – Sie dürfen selbstverständlich fortfahren. Und Sie können erneut feststellen, dass die Grenzwerte zwischen der Empfehlung der AASLD und dem Expertenkonsens leicht voneinander abweichen. Auch dies können wir besprechen. Bitte vergessen Sie nicht, die Sicherheit nach 3, 6 und 12 Monaten zu überprüfen.
75.		Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass sich der Bereich der Biomarker rasant weiterentwickelt. Die objektive Bewertung der Leistung von Biomarkern für spezifische, vordefinierte Zwecke ist wichtig, um den Nutzen zu verstehen. Die stufenweise Anwendung der verfügbaren NITs hilft, Patienten auszuschließen, bei denen eine signifikante Erkrankung unwahrscheinlich ist. FIB-4 gefolgt von einem zweiten NIT (FibroScan, ELF oder MRE je nach lokaler Verfügbarkeit). NITs sind leicht verfügbar und hochwirksam bei der Identifizierung von Patienten für eine Behandlung. Patienten mit T2D können spezifische Merkmale aufweisen, die eine maßgeschneiderte Beurteilung hinsichtlich Screening, Überweisung und Überwachung erfordern.
76.		**[Naim Alkhouri, MD, FAASLD]** Ich habe zum Abschluss noch einige Fälle für Sie, und anschließend werden wir die Runde für Fragen und Antworten öffnen. Zunächst möchte ich jedoch auf die Integration der MASH-spezifischen Therapie in die leitlinienkonforme Praxis eingehen.

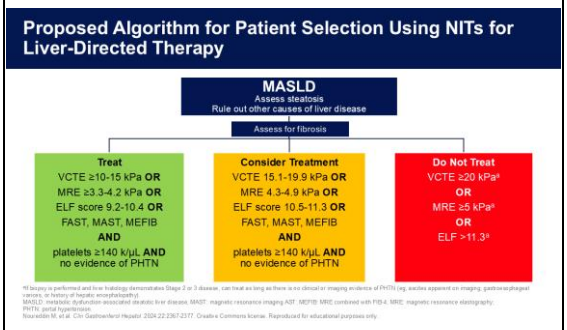
77.		Ich empfehle Ihnen dringend, diese Apps auf Ihr Smartphone herunterzuladen, falls Sie sie noch nicht haben. Eine davon ist die myFibroScan-App. Und genau diese hat Ihnen Professor Castera mit dem ersten Ergebnis gezeigt. Auf diese Weise können Sie feststellen, ob ein Risiko für MASH vorliegt. Ich verwende sie auch regelmäßig, um den sogenannten AGILE4-Score zu berechnen. Dies kann eine sehr hilfreiche Methode sein, um das Vorliegen einer Leberzirrhose auszuschließen. Ich habe auch einige Apps auf meinem Smartphone, die Ihnen bei der Berechnung des FIB-4-Index helfen können, darunter die MDCalc-App.
78.		Also, ich habe einen Fall für Sie, Frau Sema. Die Patientin ist eine 51-jährige weiße Frau mit Bluthochdruck und Adipositas in der Vorgeschichte. Ihr BMI ist mit 47 kg/m^2 typisch für die Vereinigten Staaten. Bei ihr wurde zufällig eine Fettleber im Ultraschall festgestellt, und ihre ALT/AST-Werte liegen im Normbereich. Man könnte argumentieren, dass der ALT-Wert für eine Frau leicht erhöht ist, jedoch nicht signifikant. Die Thrombozytenzahl ist vollkommen in Ordnung. Wenn wir also den FIB-4 berechnen, können Sie dies auf Ihrem Smartphone durchführen. Ich führe im Kopf eine FIB-4-Berechnung durch, also ohne Taschenrechner, und gehe davon aus, dass der Wert niedrig sein wird, da der ALT-Wert höher ist als der AST-Wert und die Thrombozytenzahl vollkommen in Ordnung ist. Wenn Sie den FIB-4 berechnen, erhalten Sie einen Wert von 0,61. Das ist also definitiv weniger als 1,3. Auf Grundlage der Leitlinien empfehlen wir, diese Patientin in der Primärversorgung zu belassen. Es besteht kein Grund, sie an einen Hepatologen zu überweisen oder eine

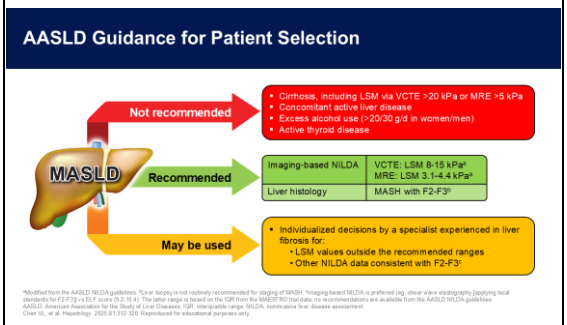
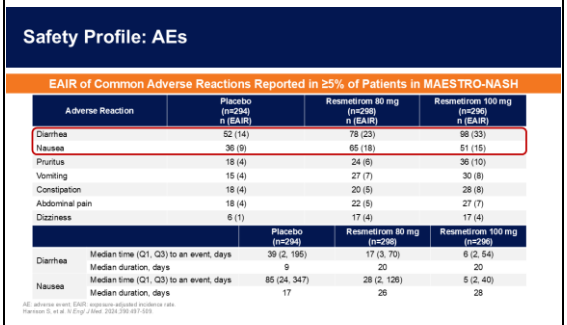
		transiente Elastographie durchzuführen. An dieser Stelle sollte der Schwerpunkt auf Gewichtsreduktion und gegebenenfalls auf der Einnahme von wirksamen Adipositas-Medikamenten wie Semaglutid liegen. Anschließend sollte der FIB-4-Test alle 2 bis 3 Jahre wiederholt werden.
79.		Der zweite Fall betrifft Frau Bilirubina. Sie ist eine 61-jährige Frau hispanischer Herkunft mit Typ-2-Diabetes, Adipositas, einem BMI von 42 kg/m^2 und Dyslipidämie. Wenn man also ihre Voruntersuchungswahrscheinlichkeit für ein Risiko für MASH betrachtet, ist dies auf Grundlage der Daten, die Professor Castera Ihnen bei Patienten mit T2D gezeigt hat, sehr hoch. Es ist allgemein bekannt, dass hispanische Patienten nicht nur häufiger an MASL erkranken, sondern auch einen schnelleren Krankheitsverlauf aufweisen. Außerdem leidet sie an einem metabolischen Syndrom und ist mit 61 Jahren bereits älter. Wenn Sie also ihre AST/ALT-Werte betrachten, wissen Sie, dass hier der AST-Wert höher ist als der ALT-Wert. Das ist immer ein Warnsignal für fortgeschrittene Fibrose. Die Thrombozytenzahl ist zwar normal, liegt jedoch mit 188 k/µl immer noch am unteren Ende. Wenn man also den FIB-4-Wert wieder im Kopf überschlägt, wird der Wert, den man erhält, wahrscheinlich hoch sein. Wenn Sie die Berechnung durchführen, erhalten Sie das Ergebnis 2,9. Das ist also mehr als 2,67.

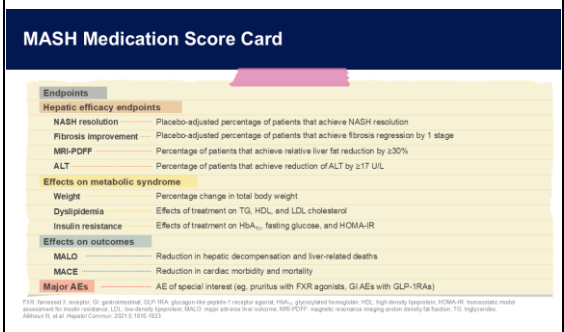
80.	**Question** ▪ What would you do next? A. Refer the patient to a specialist B. Order phosphatidylethanol (PEth) testing C. Work with the patient on weight loss strategies D. Continue to observe the patient, following up every 3 months	Nun, eine Frage an Sie alle. Was würden Sie als Nächstes tun? Würden Sie diese Patientin allein aufgrund des FIB-4 an einen Spezialisten überweisen? Würden Sie einen PEth-Test zur Beurteilung des Alkoholkonsums anordnen? Würden Sie mit der Patientin an Strategien zur Gewichtsreduktion arbeiten? Oder würden Sie die Patientin weiterhin beobachten und alle drei Monate nachuntersuchen? Lassen Sie uns abstimmen. Ausgezeichnet. Die Mehrheit von Ihnen würde diese Patientin also aufgrund des FIB-4-Wertes von 2,9 an einen Spezialisten überweisen. Und selbstverständlich führen wir in unserer Spezialklinik eine transiente Elastographie oder ELF durch, um das Risiko dieser Patientin weiter einzustufen. Ich halte es nicht für eine schlechte Idee, einen PEth-Test durchzuführen. Derzeit gibt es Bestrebungen, die Untersuchung auf Alkoholkonsum, insbesondere mit der neuen Kategorie MetALD, möglicherweise zu einer Routineuntersuchung zu machen. Und natürlich müssen wir mit allen Patienten an Strategien zur Gewichtsreduktion arbeiten. Wir möchten diese Patienten jedoch nicht in der Primärversorgung behalten, wenn jemand mit einem ELF-Wert von 2,9 im Zusammenhang mit Diabetes von Spezialisten untersucht werden sollte.
81.	**Case 2: Mrs. Bilirubina (cont)** ▪ Open the myFibroScan app → Interpretation ▪ FibroScan: • CAP 389 dB/m • LSM 10.5 kPa **FibroScan interpretation: S3 and F3** CAP: controlled attenuation parameter; LSM: liver stiffness measurement	Okay. Wir haben bei dieser Patientin einen FibroScan (VCTE) durchgeführt und der CAP-Wert lag bei 389 dB/m, die Lebersteifigkeit bei 10,5 kPa. Wenn Sie also die Interpretation der myFibroScan-App verwenden, erhalten Sie eine schwere Steatose und möglicherweise eine F3-Fibrose.

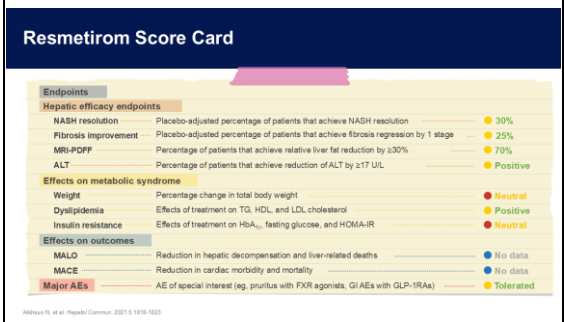
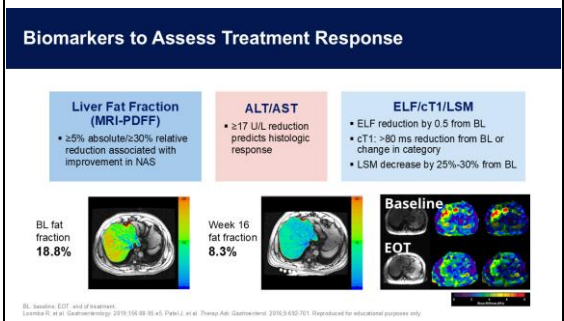
82.	**Case 2: Mrs. Bilirubina (cont)** **myFibroScan App → Scores → FAST** ▪ myFibroScan app → Scores → FAST ▪ To calculate FAST, you need: • LSM 10.5 kPa • CAP 389 dB/m • AST 72 IU/L **FAST = 0.83 → High probability for at-risk MASH**	Wenn Sie den FAST-Score anhand der Lebersteifigkeit, CAP und AST berechnen, erhalten Sie einen Wert von 0,83. Ich möchte daher viele der Punkte, die Professor Castera zuvor hervorgehoben hat, noch einmal betonen. Aber wie bereits erwähnt, verfügen wir nun über mehrere Hinweise darauf, dass diese Patientin ein erhöhtes Risiko für MASH aufweist, so etwa ein FIB-4-Wert von über 2,67, eine Lebersteifigkeit im Einklang mit F2/F3 und ein FAST-Score, der mit einem erhöhten Risiko für MASH übereinstimmt.
83.	**Question** ▪ Is this patient a good candidate for treatment with resmetirom? A. No B. Yes C. Unsure	Ist diese Patientin eine gute Kandidatin für eine Behandlung mit Resmetirom? Lassen Sie uns abstimmen. Okay, also noch einmal: 70 % von Ihnen sagten, ja, diese Patientin sei eine gute Kandidatin für Resmetirom. Ich würde gerne von den Personen hören, die Nein gesagt haben, was ihre Bedenken sind. Wir würden gerne Ihre Meinung dazu hören und gerne Fragen beantworten.
84.	**Case 2: Mrs. Bilirubina (cont)** ▪ Absolutely, the patient has T2D and metabolic syndrome with NITs indicating at-risk MASH ▪ How can you rule out the presence of cirrhosis? **FIB-4 <3.48** **LSM <20 kPa** **Platelets >150 k/µL** **Obtain ultrasound: Smooth liver surface and no splenomegaly**	Okay. Daher denke ich, dass dies eine gute Kandidatin ist. Genau dies ist unser Ziel: nicht nur ein NIT, der auf ein erhöhtes Risiko für MASH hinweist, sondern mehrere NITs bei einem Patienten mit hoher Voruntersuchungswahrscheinlichkeit für ein erhöhtes Risiko für MASH. Wie können wir ausschließen, dass sie keine Leberzirrhose hat? Ich denke, ziemlich leicht. Ihr FIB-4-Wert liegt unter 3,48, was den Grenzwert für eine Leberzirrhose darstellt. Die Lebersteifigkeit beträgt weniger als 20 kPa. Die Thrombozytenzahl liegt über 150 k/µl. Ich führe bei meinen Patienten gerne eine Basis-Ultraschalluntersuchung durch, um sicherzustellen, dass die Leber eine glatte Kontur aufweist und keine Splenomegalie

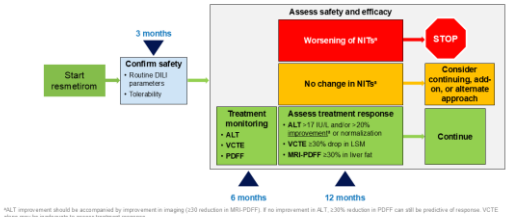
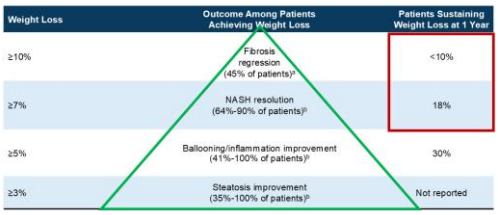
		vorliegt. Und dies war bei dieser Patientin der Fall.
85.	**PI: Baseline Disease Characteristics From the MAESTRO-NASH Trial With Resmetirom**  [a]<5% misdiagnosis in these variables is omitted. ELF: enhanced liver fibrosis; NASH: nonalcoholic steatohepatitis; PI: prescribing information; VCTE: vibration-controlled transient elastography. Resmetirom PI. Madrigal Pharmaceuticals; 2024.	Professor Castera hat Ihnen diese Folie bereits gezeigt, auf der die von uns verwendeten Schnittpunkte zu sehen sind. Ich möchte kurz auf die Erfahrungen in den USA mit der Anwendung von Resmetirom und der Umsetzung der Leitlinien eingehen. Wir hatten hier bei der Besprechung ein Poster, und ich konnte keine Folien davon teilen. Nach der Zulassung durch die FDA haben wir jedoch etwa 650 Patienten in der Praxis mit Resmetirom behandelt. Innerhalb eines Jahres haben wir also in sechs akademischen Zentren die Mehrheit der Patienten qualifiziert, 86 % basierend auf der transienten Elastographie. Bei etwa 20 % der Patienten mit F2/F3-Befund war eine historische Biopsie vorhanden, und etwa 12 % der Patienten erhielten zusätzlich einen ELF-Test. Und so haben wir sie qualifiziert. Es gab eine geringfügige Überschneidung, da mehr als eine Methodik zur Qualifizierung der Patienten verwendet wurde. Wir haben außerdem festgestellt, dass fast 50 % unserer Patienten in den Vereinigten Staaten Statine einnahmen, und zu Beginn erhielten etwa 20 % ein GLP-1-Präparat, doch mittlerweile sind es fast 30 % der Diabetespatienten, die eine stabile Dosis GLP-1 erhalten. Und wir haben Resmetirom erfolgreich hinzugefügt. In der MAESTRO-NASH-Studie hatten wir also erneut 15 % der Patienten mit einer stabilen GLP-1-Therapie, die gut auf Resmetirom ansprachen, und es gab keine Auswirkungen auf das Ansprechen auf Resmetirom. Und nun sehen wir in der Praxis bis zu 30 %. In der MAESTRO-NASH-Studie betrug die höchste Dosis von Semaglutid zu diesem Zeitpunkt 1 mg. Nur weil dies die höchste für Diabetes zugelassene Dosis war. Nun

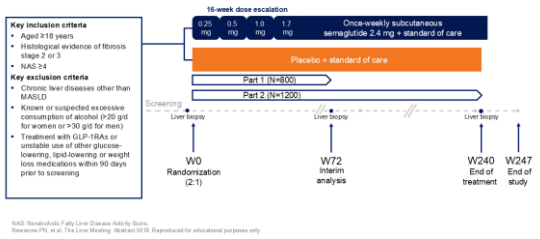
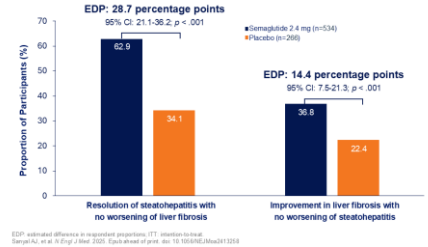
		jedoch kommen Patienten zu uns, die eine Dosis von 2,4 mg gegen Adipositas, eine Dosis von 2 mg gegen Diabetes und andere Dualagonisten wie Tirzepatid erhalten, was uns darin bestärkt, dass eine Kombinationstherapie bei Patienten mit stabiler GLP-1-Therapie akzeptabel ist.
86.		Ich denke, wir alle kennen den Algorithmus. Ich glaube, wir haben über das grüne Feld gesprochen, in dem die Behandlung von Patienten mit Resmetirom sehr sicher ist. Und Sie müssen sich wirklich keine allzu großen Gedanken um eine Leberzirrhose machen. Aber ich will mich auf das gelbe Feld konzentrieren. Und dies sind sozusagen die Grenzfälle, bei denen ich nicht möchte, dass Sie die Gelegenheit zur Behandlung verpassen. Wenn Sie also eine transiente Elastographie zwischen 15 und 20 kPa haben, zeigen unsere Daten, dass bei einer Biopsie etwa 35 % eine Zirrhose aufweisen, aber 60 % tatsächlich F3 haben. Und sie könnten von einer Behandlung mit Resmetirom profitieren. Das Gleiche gilt für den ELF-Score. Ich denke, in solchen Fällen sollten wir die Thrombozytenzahl überprüfen und sicherstellen, dass sie völlig normal ist. Wir führen eine Ultraschalluntersuchung durch, suchen erneut nach einer Splenomegalie und stellen sicher, dass keine vorliegt. Und im Zweifelsfall können Sie andere Werte wie den AGILE4-Score berechnen. Ein Wert unter 0,25 schließt das Vorliegen einer Leberzirrhose aus. Und sollten Sie noch Zweifel haben, können Sie auch den ELF-Test durchführen. Beispielsweise, wenn die transiente Elastographie zwischen 15 und 20 kPa liegt. Allerdings wird bei der Mehrheit dieser Patienten bei einer Biopsie keine Leberzirrhose festgestellt. Und ich möchte nicht, dass Sie die Gelegenheit

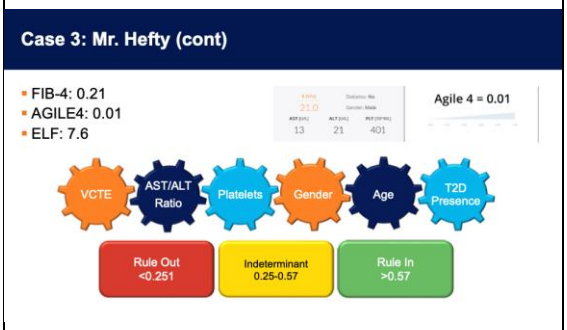
		verpassen, F3 zu behandeln. Allerdings ist auch hier Vorsicht geboten, da wir Patienten mit Leberzirrhose an diesem Punkt nicht behandeln sollten. Die MAESTRO-NASH-Ergebnisstudie ist noch nicht abgeschlossen, und wir erwarten die Ergebnisse bis 2027. Dies könnte die Indikation auf Patienten mit Leberzirrhose ausweiten. Morgen werde ich in der Sitzung zu später Stunde Daten von 122 Patienten mit kompensierter Leberzirrhose vorstellen, die wir mit 80 mg Resmetirom behandelt haben. Bleiben Sie dran. Aber es sind vielversprechende Daten. Die wichtigste Botschaft lautet, dass es sicher war und die Patienten die Zirrhose kompensieren würden.
87.		Auch hier gibt es einige Nuancen bei den Algorithmen. Wo würden Sie anfangen? Ich denke, wenn Sie mit 8 bis 10 kPa beginnen, könnten Sie einige Patienten überbehandeln. Wir haben jedoch im Rahmen von MAESTRO-NASH definitiv Patienten mit Werten zwischen 8 und 10 kPa gesehen, die eine Fibrose der Stadien F2 und F3 aufwiesen. Ich nehme das zurück, in MAESTRO-NASH war der niedrigste zulässige Wert 8,5 kPa. Ich würde also sagen, zwischen 8,5 und 10 kPa.
88.		In Bezug auf die Nebenwirkungen von Resmetirom sind die beiden häufigsten Nebenwirkungen, die ich mit meinen Patienten bereits vor der Einnahme der ersten Tablette besprochen habe, Durchfall und Übelkeit. Sie treten in der Regel nach einigen Tagen der Behandlung auf. In der Regel sind sie mild und selbstlimitierend und dauern drei bis vier Wochen. Und wir verfügen über Strategien zur Risikominderung, die wir umsetzen können. Auch in der Praxis beobachten wir ähnliche

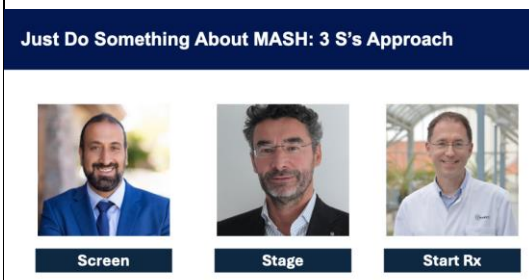
		unerwünschte Ereignisse wie in der MAESTRO-NASH-Studie. Weitere Nebenwirkungen, die beobachtet wurden, umfassen auch Pruritus. Ich hatte 1 Patient, der einen Hautausschlag entwickelte. Die Abbruchrate in der Praxis war etwas höher als in der Studie, aber ich denke, das ist bei Daten aus der Praxis typisch.
89.		In Bezug auf verschiedene MASH-Medikamente erwähnte Professor Tacke viele, die möglicherweise noch vor Ende dieses Jahrzehnts auf den Markt kommen könnten. Dies ist etwas, das ich als MASH-Medikamenten-Scorecard bezeichnet habe und vor einigen Jahren veröffentlicht habe, um Ihnen einen Rahmen für die Bewertung verschiedener Studien und Medikamente zu bieten. Daher werden wir uns natürlich die Endpunkte der hepatischen Wirksamkeit ansehen. Wie hoch war die MASH-Heilungsrate? Und stellen Sie sicher, dass Sie die Placebo-Reaktion berücksichtigen. Wie hoch ist die Verbesserungsrate der Fibrose um 1 Stadium? Betrachten Sie jedoch auch die NITs in jeder Studie, einschließlich MRT-PDFF, ALT, ELF und PRO-C3. Allerdings müssen Sie die Studienergebnisse hinsichtlich der Auswirkungen auf das Gewicht, die Dyslipidämie und die Insulinresistenz betrachten. Dies wird eine wesentliche Rolle bei der Auswahl verschiedener Wirkstoffe spielen. Letztendlich würden wir gerne Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Leberereignissen erhalten. Und diese Daten sind derzeit nicht verfügbar. Ich gehe davon aus, dass die ersten Daten aus der MAESTRO-NASH-Ergebnisstudie stammen werden. Wir verfügen über Daten zu bestimmten Wirkstoffen in Bezug auf schwerwiegende kardiale Ereignisse. Und das ist auch für unsere

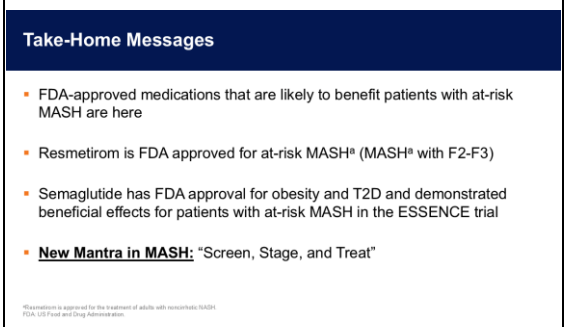
		Entscheidungsfindung von Bedeutung. Bei jeder Intervention müssen Sie auch die unerwünschten Ereignisse berücksichtigen. Manchmal treten unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf, die die Anwendung bei bestimmten Bevölkerungsgruppen einschränken können.
90.		Dies ist also die Resmetirom-Scorecard. Sie können die NASH-Remissionsrate, die Verbesserung der Fibrose bei höherer Dosierung sowie die Auswirkungen auf Dyslipidämie und andere Parameter des metabolischen Syndroms beobachten. Wir warten weiterhin auf die Daten zu den Leber- und Herz-Ergebnissen.
91.		Was die Bewertung von Biomarkern für das Ansprechen betrifft, so haben wir dies bereits kurz erörtert: Die MRT-PDFF ist tatsächlich eine sehr genaue Methode zur Bewertung des Ansprechens auf Resmetirom und hat sich auch als gute Methode zur Bewertung des Ansprechens bei anderen Wirkmechanismen erwiesen. Eine Reduzierung der ALT-Werte ist weiterhin wichtig, wobei der Grenzwert bei einer absoluten Reduzierung um 17 Einheiten oder einer Senkung um 20 % gegenüber dem Ausgangswert liegt. Wenn Sie die Lebersteifigkeit verwenden möchten, liegt der Schwellenwert bei 25 % bis 30 %. Wenn Sie ELF verwenden möchten, sollten es mehr als 0,5 Einheiten sein. Darüber hinaus existieren weitere Technologien wie das korrigierte T1, bei dem die Schwelle bei einer Reduzierung um 80 ms liegt.

92.	**Summary: Proposed Algorithm for Patient Follow-up Using NITs (cont)**  *ALT improvement should be accompanied by improvement in imaging (≥30 reduction in MRI-PDFF). If no improvement in ALT, ≥30% reduction in PDFF can still be predictive of response. VCTE alone may be inadequate to assess treatment response. DILI: drug-induced liver injury. Noureddin M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22:2367-2377. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only.	Und wir haben besprochen, wie wir die Patienten überwachen werden. Aus Zeitgründen werde ich diese Folie überspringen. Wir sehen jedoch auch einige reale Daten aus den Vereinigten Staaten, insbesondere nach der 6-monatigen Beurteilung, die meiner Erfahrung nach eine signifikante Verringerung von ALT/AST und Steatose sowie möglicherweise eine leichte Verringerung der Lebersteifigkeit zeigen. Ich bin jedoch der Meinung, dass dies länger als sechs Monate dauern wird.
93.	**Weight Loss Through Lifestyle Modification in MASLD**  aRegression defined as a decrease of ≥1 point in the fibrosis score. bDepending on the degree of weight loss. Vilar-Gomez E, et al. Gastroenterology. 2015;149:367-378 e5.	Gewichtsreduktion durch eine Änderung der Lebensweise ist selbstverständlich ein wichtiger Aspekt der Krankheitsbehandlung. Gewichtsabnahme durch eine Änderung des Lebensstils: Nur 10 % der Patienten erreichen eine Gewichtsabnahme von 10 %. Deshalb benötigen wir Medikamente.
94.	**STEP 1: Effects of Once-Weekly Semaglutide**  Wilding JPH, et al. N Engl J Med. 2021;384:989-1002. Reproduced for educational purposes only.	Wir verfügen über Daten zu Semaglutid und Tirzepatid, die eine hervorragende Wirksamkeit bei der Behandlung von Personen mit Adipositas, sowohl mit als auch ohne Diabetes, zeigen. Dies sind Daten aus der Step 1-Studie, die einen Gewichtsverlust von 16 % bis 17 % zeigen. Was ich hervorheben möchte, ist, dass die 10-Prozent-Schwelle, die wir bei unseren Patienten mit MASH anstreben, mit Semaglutid in 70 bis 75 Prozent der Fälle erreicht werden kann, also in einem deutlich höheren Prozentsatz als mit einer Lebensstiländerung.

95.	**ESSENCE Phase 3 Trial: Semaglutide in At-Risk MASH** 	
96.	**ESSENCE: Primary Endpoints (ITT Population)** 	Und ich glaube, wir haben die ESSENCE-Daten gesehen. Ich werde mich nicht wiederholen, aber sowohl die MASH-Heilung als auch die Verbesserung der Fibrose sind sehr vielversprechend.
97.	**Case 3: Mr. Hefty** ▪ 29-year-old man with no significant past medical history; presents to your office for a free FibroScan test that you offer ▪ BMI is 46.3 kg/m^2 ▪ VCTE shows the following: • CAP 392 dB/m (S3) • LSM of 21 kPa (F4) with IQR of 27% ▪ You order laboratory tests: • AST 13 IU/L • ALT 21 IU/L • Platelets 401 k/µL ▪ What would you do next?	So, ich habe dann noch einen letzten Fall für Sie, Herr Hefty. Es handelt sich um einen 29-jährigen Mann ohne nennenswerte Vorerkrankungen, der sich für eine kostenlose FibroScan-Untersuchung bei Ihnen vorstellt. Sein BMI liegt bei 46,3 kg/m^2. Die transiente Elastographie zeigt einen CAP-Wert von 392 dB/m und eine Lebersteifigkeit von 21 kPa, was laut der myFibroScan-App mit einer Zirrhose vereinbar ist. Allerdings sind hierbei einige Einschränkungen zu beachten. Erstens ist er jung. Die Wahrscheinlichkeit, dass er an einer Leberzirrhose leidet, ist gering. Sein BMI ist sehr hoch, was die Genauigkeit der Lebersteifigkeit beeinträchtigen kann. Und sein IQR liegt bei fast 30 %, was darauf hindeutet, dass die Messungen der Lebersteifigkeit sehr unterschiedlich ausfielen. Sie lassen seine Leberenzyme untersuchen, und sie sind völlig normal, und seine Thrombozytenzahl liegt bei 400.000/µl. Was würden Sie als Nächstes tun? Auch dies ist ein Fall aus der Praxis. Und das beobachten wir auch in unseren

		Kliniken. Das Letzte, was ich möchte, ist, dass jemand diesem 29-jährigen Patienten mitteilt: „Sie haben eine MASH-Zirrhose und wir werden mit einer HCC-Überwachung beginnen.“ Als Nächstes führen wir eine ÖGD durch. Denn auch hier ist die Vortestwahrscheinlichkeit sehr gering. Und die FibroScan-Qualität ist nicht ideal. Der BMI ist sehr hoch und die Thrombozytenzahl ist ebenfalls sehr hoch. Es macht also keinen Sinn.
98.		Sie können also den FIB-4-Wert berechnen. Liegt dieser bei 0,2, ist der FibroScan wahrscheinlich nicht genau. Sie können jedoch einen AGILE4-Wert berechnen. Und Sie können sehen, dass AGILE4 bei 0,01 liegen wird. AGILE4 liegt zwischen 0 und 1. Und je näher Sie an 1 sind, desto wahrscheinlicher ist es, dass Sie eine Leberzirrhose haben. Der Grenzwert für die Vorhersage einer Zirrhose liegt bei 0,57; bei einem Wert unter 0,25 kann eine Zirrhose ausgeschlossen werden. Und bei diesem Patienten besteht keinerlei Wahrscheinlichkeit für eine Leberzirrhose. Sein ELF-Wert liegt ebenfalls bei 7,6. Ich möchte Sie also noch einmal bitten, die Lebersteifigkeit und den Kontext des Patienten zu interpretieren. Sehen Sie sich das gesamte klinische Bild an. Dies ist ein Patient, dem ich versichern würde, dass er keine Leberzirrhose hat. Wenn ich jedoch hundertprozentig sicher sein möchte, dass keine Probleme vorliegen, würde ich eine Leberbiopsie durchführen lassen. Er könnte eine gewisse Fibrose aufweisen, aber ich bezweifle stark, dass er eine Leberzirrhose hat.

99.		Ich möchte Ihnen diese Folie zum Thema gemeinsame Entscheidungsfindung mit auf den Weg geben. Dies bezeichneten wir als den SHARE-Ansatz. Und dies setze ich gerne in meiner Klinik um. Bevor Sie sich für Resmetirom oder andere therapeutische Maßnahmen entscheiden, sollten Sie daher Ihre Patienten einbeziehen, sie in die Entscheidungsfindung einbinden und ihnen dann dabei helfen, Behandlungsoptionen zu erkunden und zu vergleichen. Wir haben nicht über die bariatrische Operation gesprochen, aber das ist eine weitere sehr wirksame Behandlungsoption. Bewerten Sie anschließend die Werte und Präferenzen Ihres Patienten und fragen Sie ihn, ob es für ihn von Bedeutung ist, ob er eine Injektion erhält. Hat er ein Problem mit Injektionen im Vergleich zu Tabletten? Wenn es um eine Änderung des Lebensstils geht, welche Art von Ernährungsplan würde er wahrscheinlich einhalten? Und treffen Sie dann gemeinsam mit Ihrem Patienten eine Entscheidung. Und wenn Sie eine Entscheidung getroffen haben, überprüfen Sie diese und bewerten Sie sie regelmäßig neu.
100.		Abschließend möchte ich Ihnen noch unser neues Mantra für MASH für das Jahr 2025 mit auf den Weg geben: „Einfach etwas tun". Es ist wie bei Nike: „Just do it" (Mach es einfach). Aber das ist „Einfach etwas tun". Und dieses Etwas ist der 3-S-Ansatz. Die S-Nummer 1 ist ein Screening auf MASLD und MASH sowie alle Risikogruppen wie Patienten mit T2D. Und wenn Sie dann MASLD identifiziert haben, müssen Sie das Stadium bestimmen, Sie müssen das Fibrosestadium im Jahr 2025 kennen. Es ist nicht in Ordnung, einem Patienten zu sagen: „Sie haben eine Fettleber, nehmen Sie ab. Kommen Sie dann

		zurück. Wir werden sehen, was passiert.“ Dies ist in dem Moment, in dem Sie die Diagnose stellen, nicht akzeptabel. Der Patient hat bisher vermutlich 15 Jahre lang an MASLD und 5 bis 6 Jahre lang an MASH gelitten.
101.		Sie müssen also das Stadium bestimmen und das Ausgangsstadium der Fibrose kennen. Sobald F2/F3 identifiziert wurde, kann heute in den Vereinigten Staaten mit einer MASH-gerichteten Therapie begonnen werden. Und die kommt bald nach Europa. Also: Screenen, das Stadium bestimmen und mit der Behandlung beginnen. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.