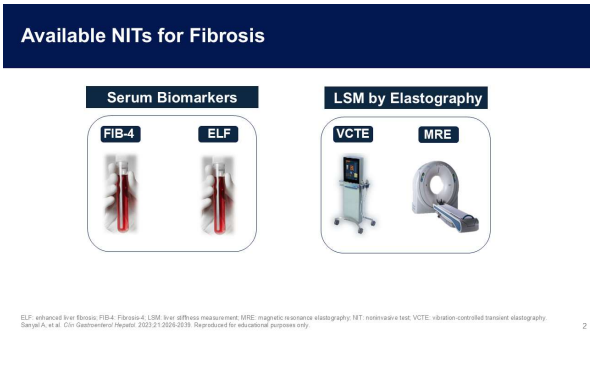
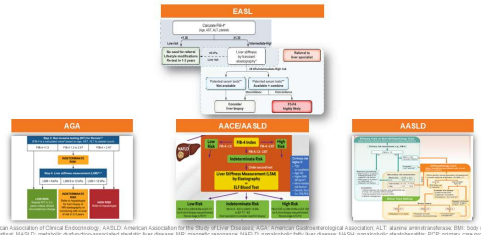
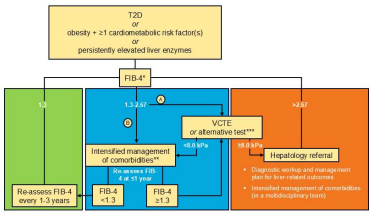
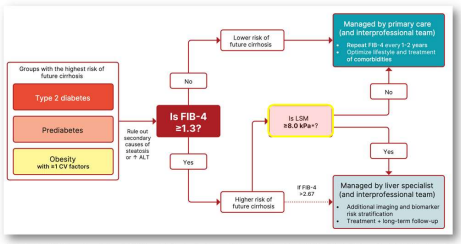
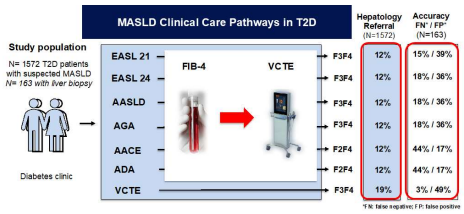
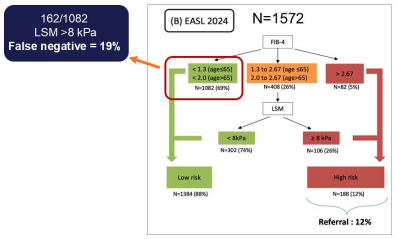
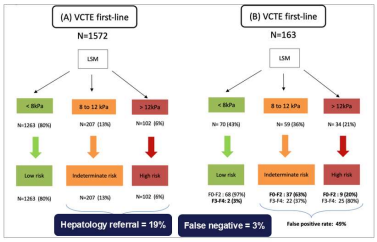
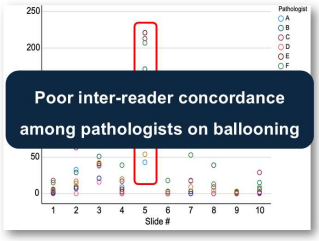
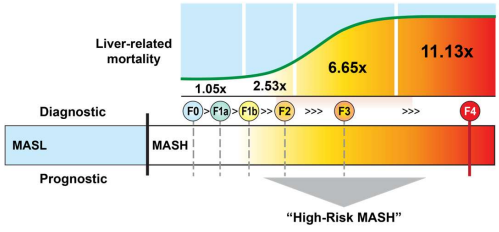
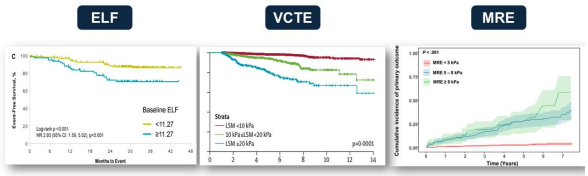
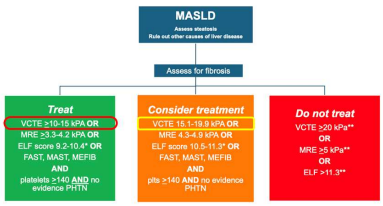
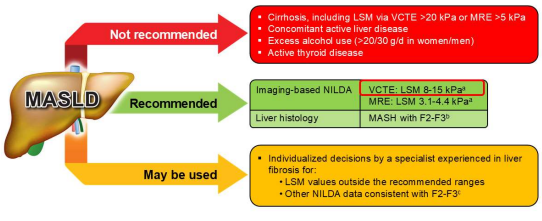
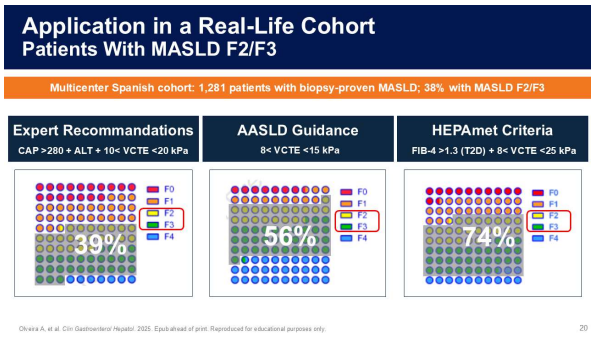
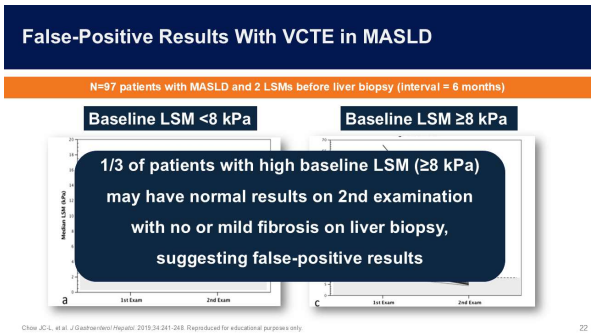
1.		**Meena Bansal, MD, FAASLD** Wir freuen uns sehr, Sie zu diesem Symposium begrüßen zu dürfen: „Eine neue Ära bei der MASH – Wie krankheitsspezifische Therapien neue Maßstäbe setzen – Best Practices für die klinische Integration.“
2.		Ich bin hier mit meinen guten Freunden Laurent aus der Gegend hier und Frank aus Deutschland. Ich bin Meena Bansal, ich arbeite im Mount Sinai in New York.
3.		Ich übergebe jetzt an meinen Kollegen Laurent Castera, der uns mehr zu NITs erzählen wird. **Prof. Laurent Castera, MD, PhD** Guten Morgen. Guten Tag.
4.		Vielen Dank, Meena, für die freundliche Vorstellung.
5.		Sie sind ein fachkundiges Publikum und mit den verfügbaren nichtinvasiven Tests zur Beurteilung der Fibrose bestens vertraut. Davon gibt es inzwischen einige und es ist ein Thema, das zur Zeit heiß diskutiert wird. Ich möchte daher kurz die bekanntesten und am besten validierten Verfahren zusammenfassen. Das sind für die Serumbiomarker FIB-4 und ELF und für die Messung der Lebersteifigkeit mittels Elastographie VCTE, besser bekannt als FibroScan, und MRT.

6.	**Composite Scores for At-Risk MASH** **FAST** = CAP + AST + LSM (VCTE) $\frac{e^{-1.65+1.07\times\ln(LS)+2.66\times10^{-8}\times CAP^2-63.3\times AST^{-1}}}{1+e^{-1.65+1.07\times\ln(LS)+2.66\times10^{-8}\times CAP^2-63.3\times AST^{-1}}}$ - Rule-in: **≥0.67** - Rule-out: **≤0.35** - Gray zone: 0.35-0.67 **MAST** = PDFF + AST + LSM (MRE) $\frac{e^{-12.17+7.07\log MRE+0.037\,PDFF+3.55\log AST}}{1+e^{-12.17+7.07\log MRE+0.037\,PDFF+3.55\log AST}}$ - Rule-in: **>0.242** - Rule-out: **<0.165** - Gray 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** - Gray zone: Neither rule-in nor rule-out AST: aspartate aminotransferase; CAP: controlled attenuation parameter; FAST: FibroScan-AST; MASH: metabolic associated steatohepatitis; MAST: magnetic resonance imaging AST; MEFIB: MRE combined with FIB-4; PDFF: proton density fat fraction. Newsome PN, et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:362-373. Noureddin M, et al. *J Hepatol*. 2022;76:781-787. Jung J, et al. *Gut*. 2021;70:1946-1953. 3	Außerdem gibt es kombinierte Scores zur Identifizierung von MASH-Risikopatienten, da die zuvor genannten Tests vor allem die fortgeschrittene Fibrose messen, wie der sogenannte FAST-Score, der MAST-Score, der eine Kopie des FAST darstellt, bei dem statt VCTE MRT angewandt wird, und der MEFIB-Score, also FIB-4 und MRT.
7.	**Outline** 1. Improving screening strategies to promote access to disease-specific therapy 2. Selecting patients who should be treated (F2/F3) 3. Excluding patients who should not be treated (F4) 4	Hier stelle ich Ihnen die Themen vor, die wir heute behandeln. Verbesserung der Screening-Strategien, um den Zugang zu krankheitsspezifischen Therapien zu fördern; Auswahl der Patienten, die behandelt werden sollen, und Ausschluss der Patienten, die nicht behandelt werden sollten.
8.	**Screening for MASLD With Fibrosis in Primary Care**  AACE: American Association of Clinical Endocrinology; AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; AGA: American Gastroenterological Association; ALT: alanine aminotransferase; BMI: body mass index; GI: gastrointestinal; MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MR: magnetic resonance; NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease; NASH: nonalcoholic steatohepatitis; PCP: primary care provider; T2DM: type 2 diabetes mellitus). Cusi K, et al. *Endocr Pract*. 2022;28:528-562. European Association for the Study of the Liver (EASL). *J Hepatol*. 2021;75:659-689. Kanwal F, et al. *Gastroenterology*. 2021;161:1657-1669. Rinella ME, et al. *Hepatology*. 2023;77:1797-1835. Reproduced for educational purposes only. 5	Wie Sie auf dieser Folie sehen können, begann das Ganze eigentlich mit der EASL-Leitlinie im Jahr 2021, also vor vier Jahren, mit einem sequentiellen Algorithmus, der mit einem einfachen Test wie FIB-4 beginnt und anschließend einen spezialisierten Test wie VCTE oder ELF vorsieht. Viele weitere Gesellschaften haben ähnliche Algorithmen hervorgebracht, das ist ein gutes Zeichen, darunter die AGA, die AACE/AASLD, und nicht zuletzt die ADA.
9.	**Guidelines Consensus: EASL-EASD-EASO**  *FIB-4 thresholds valid for aged <65 years (for aged >65 years: lower FIB-4 cutoff is 2.0). **Examples: Lifestyle intervention, treatment of comorbidities (eg, GLP-1RA), bariatric procedures. ***Examples: MRE, SWE, ELF; with adapted thresholds. and are options, depending on medical history, clinical context, and local resources. EASD: European Association for the Study of Diabetes; EASO: European Association for the Study of Obesity; GLP-1RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist; SWE: shear wave elastography. EASL-EASD-EASO. *J Hepatol*. 2024;81:492-542. Reproduced for educational purposes only. 6	Das hier ist die bekannte EASL-EASD-EASO-Leitlinie, die vor einem Jahr herausgegeben wurde. Und grundsätzlich gilt dabei, dass man bei der Risikopopulation mit einem einfachen Test, dem FIB-4 beginnt. Wenn Sie unter 1,3 sind, dann sind Sie auf der sicheren Seite und es besteht kein weiterer Bewertungsbedarf. Wenn der Wert über 1,3 liegt, gibt es zwei Möglichkeiten: Entweder liegen Sie dazwischen, dann wiederholen Sie den Test, oder Sie entscheiden sich direkt für VCTE. Wenn der Wert über 2,67 liegt, was in der Allgemeinbevölkerung nur einen geringen Anteil an Patienten von 3 bis 5 % ausmacht, ist eine Überweisung zur histologischen Abklärung angezeigt und ein zweiter Test.

10.	**6 International Guidelines Aligned!** 	Die gute Nachricht ist, dass bereits sechs internationale Leitlinien übereinstimmen. Das Gebiet ist also inzwischen reif für den Einsatz von NITs in der klinischen Praxis.
11.	**Simplifying Screening: Single FIB-4 Cutoff Strategy** 	Der Einfachheit halber, insbesondere für Hausärzte, die mit NITs oder, wie wir heute Morgen gehört haben, MASLD weniger vertraut sind, empfiehlt sich ein einziger Schwellenwert in der Primärversorgung, und das wäre FIB-4. Das hier sind die aktuellen ADA-Leitlinien, die gerade veröffentlicht wurden. Wenn FIB-4 also über 1,3 ist, können Sie direkt einen zweiten Test anberaumen. Und der wohl beliebteste davon ist VCTE.
12.	**Comparison of 6 Algorithms in Diabetology Clinics** 	Eine aktuelle Studie unserer Arbeitsgruppe (veröffentlicht in *Clinical Gastroenterology and Hepatology*) hat Patienten mit Diabetes Typ 2 in der Diabetessprechstunde untersucht, und wir betrachten und vergleichen hier die verschiedenen Algorithmen. Wie Sie sehen können, gab es verschiedene Endpunkte. In dieser Population lag die Überweisungsrate bei etwa 12 % und in der Primärversorgung bei etwa 5 %. In einer Untergruppe mit Leberbiopsie haben wir auch falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse getestet. Wie Sie sehen, gab es mehr falsch-positive als falsch-negative Ergebnisse, und zwar unabhängig vom jeweils verwendeten Algorithmus.
13.	**What Is the Best Strategy: Sequential Algorithm?** 	Wenn man den EASL-EASD-EASO-Algorithmus auf eine größere Population anwendet, zeigt sich, dass man bei etwa 20 % der Patienten falsch-negative Ergebnisse erhält, wenn man ausschließlich FIB-4 verwendet. Betrachtet man die LSM, werden ebenfalls rund 20 % der Fälle übersehen, was in einer Population mit hoher Vortest-Wahrscheinlichkeit nicht überrascht.

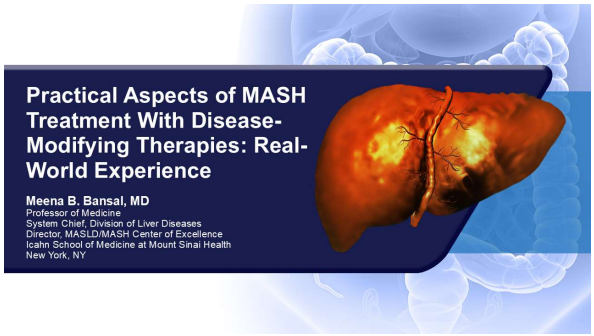
14.	**What Is the Best Strategy: VCTE as First-Line?** 	Wir haben eine Strategie getestet, bei der die Lebersteifigkeitsmessung als Erstuntersuchung eingesetzt wurde. Dadurch stieg die Überweisungsrate von 12 % auf 19 % und die Zahl der falsch-negativen Befunde nahm ab, allerdings auf Kosten von mehr falsch-positiven Ergebnissen.
15.	**Target Population to Be Treated** Eligible Patients for MAESTRO-NASH: **CAP** ≥280 dB/m and **LSM** ≥8.5 kPa and **platelets** ≥140 k/µL Characteristics / MAESTRO-NASH (N=888) / ESSENCE (N=800) Age, mean (SD), y: 56 (11.5) / 56 (11.6) CAP, mean (SD), dB/m: 346 (37) / 330 (45) LSM-VCTE, mean (SD), kPa: 13.3 (6.8) / 12.9 (7.2)	Wie wählen wir die Patientinnen und Patienten für eine Therapie aus? Es handelt sich um Personen mit MASH und Fibrosegrad F2 oder F3. Zur Erinnerung: In den beiden Phase-3-Studien war die Zielpopulation hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung und BMI (zwischen 34 und 35) sehr ähnlich, und zwei Drittel der Teilnehmenden wiesen eine F3-Fibrose auf. Der FIB-4-Wert lag in der ESSENCE-Studie etwas höher, der ELF-Score war vergleichbar; LSM betrug etwa 12–13 kPa im Mittel und CAP war ca. 330–350 dB/m. Ich möchte Sie daran erinnern, dass Patienten, die für MAESTRO-NASH infrage kamen, einen CAP von mehr als 280 und Lebersteifigkeit haben mussten. Sie wurden also mit einer Lebersteifigkeit von über 8,5 kPa ausgewählt und die Thrombozytenzahl sollte über 140 liegen.
16.	**Is Diagnosing MASH Relevant?** 	In unserer klinischen Praxis stellt sich immer wieder die Frage, wie relevant die MASH-Diagnose ist. Wie Sie wissen, zeigt diese ausgesprochen wichtige Studie eine geringe Urteilerübereinstimmung, insbesondere bei der Beurteilung der ballonierten Degeneration. Seit der Zulassung von Resmetirom in den USA verzichten wir auf die Leberbiopsie. Ich bin mir aber nicht sicher, ob es einfach gewesen wäre, unsere Kollegen von der Diabetologie von einem MASH-Screening bei einer Leberbiopsie zu überzeugen.
17.	**Prognostic Is Not Related to MASH but to Fibrosis** 	Die Prognose hängt allerdings nicht primär von MASH, sondern vom Fortschreiten der Fibrose ab. Sie alle kennen diese Meta-Analyse sehr gut. Ich werde diese daher aus Zeitgründen überspringen.

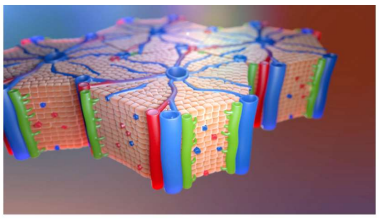
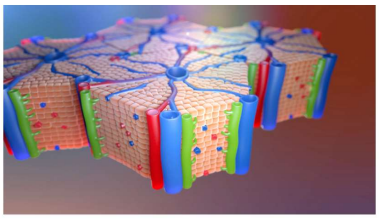
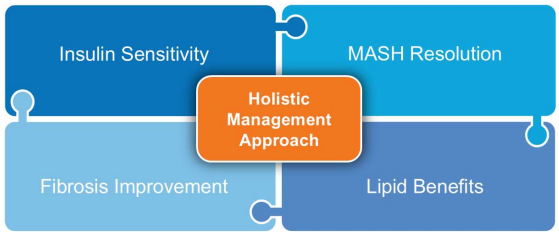
18.	**NITs Have Suboptimal Performance for MASH but High Performance for Fibrosis** | NIT	Endpoint	Studies, n	Patients, n	AUROC (95% CI) | |---|---|---|---|---| | VCTE | MASH | 2 | 192 | 0.65-0.74[a] | | MRE | | 4 | 224 | 0.83[a] | | cT1 | | 5 | 543 | 0.78 | | VCTE | F2F3F4 | 37 | 2763 | 0.85 (0.80-0.87) | | MRE | | 7 | 798 | 0.92 (0.90-0.94) | | VCTE | F3F4 | 44 | 4219 | 0.85 (0.83-0.87) | | MRE | | 7 | 798 | 0.92 (0.90-0.94) | [a]Unreliable. AUROC: area under the receiver operating characteristic Boursier O, et al. *Liver Int*. 2019;39:1621-1634. Andersson A, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:2451-2461.e3. Selvaraj EA, et al. *J Hepatol*. 2021;75:770-785. Liang J-Y, et al. *J Hepatol*. 2023;79:592-604. 16	Diese Tabelle fasst zusammen, dass nicht-invasive bildgebende Verfahren eine unzureichende Genauigkeit für den Nachweis von MASH, aber eine hohe Genauigkeit für den Nachweis einer Fibrose aufweisen. Hier sehen wir, dass wir für F2, F3, F4 und F3–F4 eine große Anzahl von Studien und Patienten und gute AUROCs haben.
19.	**ELF, VCTE, and MRE Predict Liver-Related Outcomes**  HR: hazard ratio. Sanyal AJ, et al. *Hepatology*. 2019;70:1913-1927. Mózes FE, et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:794-713. Ajmera V, et al. *Gastroenterology*. 2022;163:1075-1089.e5. Reproduced for educational purposes only. 17	Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Tatsache, dass all diese Tests leberbezogene Ereignisse bzw. den Verlauf vorhersagen. Und uns stehen jetzt mehrere Studien einschließlich Metaanalysen für jeden der Tests zur Verfügung.
20.	**Proposed Algorithm for Selecting Patients for Treatment Using NITs: Expert Consensus**  *To reduce false-positive results, we propose that there be 2 concordant blood-based or liver stiffness above threshold values for VCTE or MRE that suggest the presence of significant/advanced fibrosis and not cirrhosis. In scenarios where only ELF is available in isolation, either a liver biopsy or a cutoff of 9.8 and higher is warranted. **If biopsy is performed and liver histology demonstrates Stage 2 or 3 disease, treatment is appropriate, as long as there is no clinical or imaging evidence of PHTN (eg, ascites apparent on imaging, gastroesophageal varices, history of hepatic encephalopathy). PHTN: portal hypertension; plts: platelets. Noureddin M, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22:2357-2377. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only. 18	Diese Ihnen alle bekannte Folie fasst den Expertenkonsens und den vorgeschlagenen Algorithmus zur Patientenauswahl anhand von NITs zusammen. Vermutlich sind Sie alle damit vertraut, daher möchte ich nicht zu sehr ins Detail gehen. Ich möchte die Zeit lieber nutzen, um brandneue Daten mit Blick auf die Anwendung in der tatsächlichen Praxis vorzustellen. Laut den Experten unter der Leitung von Mazen Noureddin sollte eine Behandlung bei Lebersteifigkeit > 10–15 kPa, eventuell sogar bis 20 kPa, erwogen werden, ausgenommen bei Zirrhose. Alternativ können auch MRT, ELF-Score und FAST-Score herangezogen werden.
21.	**Proposed Algorithm for Selecting Patients for Treatment Using NITs: AASLD Guidance**  [a]Modified from the AASLD NILDA guidelines. [b]Liver biopsy is not routinely recommended for staging of MASH. [c]Imaging-based NILDA is preferred (eg, SWE [applying local standards for F2-F3] vs ELF score (9.2-10.4). The latter range is based on the IQR from the MAESTRO trial data; no recommendations are available from the AASLD NILDA guidelines. NILDA: noninvasive liver disease assessment. Chen VL, et al. *Hepatology*. 2025;81:312-320. Reproduced for educational purposes only. 19	Hier sehen Sie die AASLD-Leitlinien. Bitte lenken Sie Ihre Aufmerksamkeit auf den grünen Bereich. Der Grenzwert unterscheidet sich hier leicht von 8 bis 15 kPa. Aber eigentlich kann man bis 20 kPa behandeln, wie im Expertenkonsens erwähnt wurde.

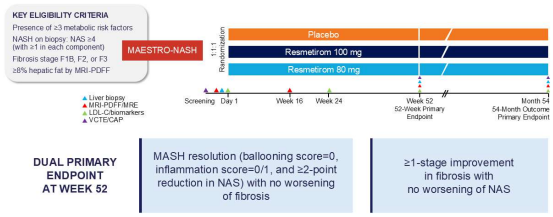
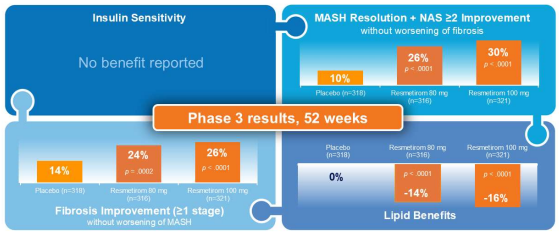
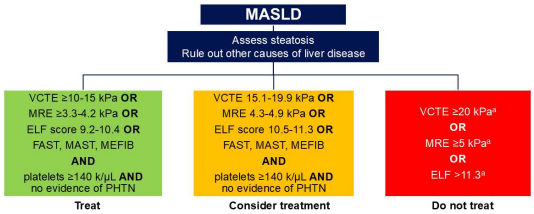
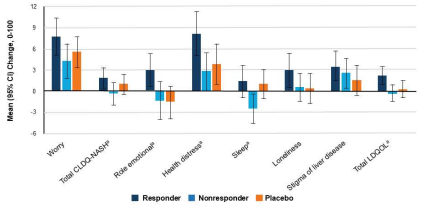
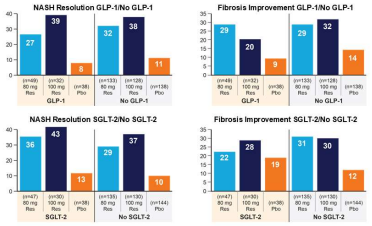
22.		Werfen wir jetzt einmal einen Blick darauf, wie sich das im klinischen Alltag gestaltet. Dies ist eine Arbeit, die vor wenigen Tagen im *CGH* online veröffentlicht wurde. Sie ist ausgesprochen interessant, weil es sich dabei um eine große spanische multizentrische Kohorte handelt, die von Manuel Romero Gomez geleitet wurde. Fast 1.300 Patienten mit bioptisch gesicherter MASLD, von denen 38 % MASLD mit F2–F3 hatten. Bitte beachten Sie, dass der Endpunkt hier nicht MASH ist, sondern MASLD mit F2–F3. Wenn man hier nach MASH schaut, dann verliert man hier etwa 10 % dieser Patienten und es bleiben nur 25 %. Wenn Sie sich also die Empfehlungen der Experten ansehen, wobei ich erwähnen sollte, dass die Experten die Kriterien von MAESTRO-NASH verwendet haben mit einem CAP von 280 und ALT von über 20 bei Männern und 17 bei Frauen und VCTE zwischen 10 und 20 kPa. Wenn Sie sich also die Verteilung der Fibrose und die Anzahl der Patienten ansehen, die Sie mit dieser Methode erfassen können, dann sind das etwa 40 % Prozent, also weniger als 50 % der Patienten, die in Frage kämen. Wenn Sie sich die AASDL-Leitlinie ansehen, bei der man 15 und nicht 20 kPa als Grenzwert akzeptiert hat, erhöht sich diese Zahl auf 56 %. FIB-4 und das Vorliegen oder Fehlen eines Diabetes und VCTE mit einzubeziehen, sie erweitern die Grenzwerte aber, indem sie von 8 auf 25 kPa gehen. Am Ende ergibt das 74 %. Vergessen Sie nicht, dies sind 74 % von 38 %. Am Ende des Tages ist es also nicht so viel. Das bedeutet, das ist interessant, aber suboptimal.
23.		Ich möchte Sie außerdem auf die falsch-positiven Ergebnisse bei der VCTE in der MASLD-Diagnostik aufmerksam machen, insbesondere, wenn Sie über 8 kPa gehen. Dies ist eine Studie der Gruppe von Vincent Huang, 100 Patienten mit MASLD und zwei Leberbiopsien. Zwischen beiden Leberbiopsien gab es ein Intervall von sechs Monaten. Wie man sehen kann, weisen diejenigen mit einem Ausgangswert über 8 kPa einen Rückgang bei der zweiten Messung auf. Ein Drittel der Patienten mit einem hohen Ausgangs-LSM (>8 kPa) kann bei der zweiten Untersuchung normale Werte aufweisen, bzw. in der Leberbiopsie keine oder nur eine milde Fibrose zeigen, was auf falsch-positive Ergebnisse hindeutet.

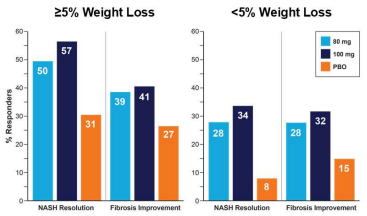
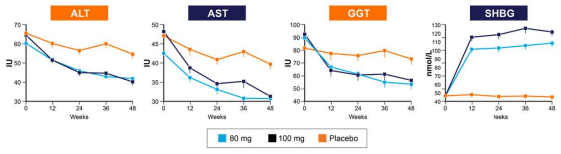
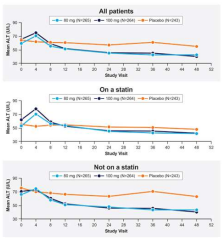
24.	**False-Positive Results With VCTE in MASLD** N=97 patients with MASLD and 2 LSMs before liver biopsy (interval = 6 months) Baseline LSM <8 kPa Baseline LSM ≥8 kPa 1/3 of patients with high baseline LSM (≥8 kPa) may have normal results on 2nd examination with no or mild fibrosis on liver biopsy, suggesting false-positive results Chow JC-L, et al. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34:241-248. Reproduced for educational purposes only. 22	Das ist eine alte Studie, die aber das Ausmaß des Problems aufzeigt. Die größte Studie überhaupt. Über 10.000 Untersuchungen. Adipositas ist mit hohen Fehlerraten und ungenauen LSM-VCTE-Messungen assoziiert. Das wissen Sie.
25.	**Risk of LRE Begins to Rise at LSM (VCTE) >10 kPa** Prospective: 1403 patients with MASLD (NASH-CRN; BL LSM 7.7 kPa); mean follow-up 4.4 y; 89 LRE (6.3%) Log-transformed HRs for LRE LSM cut-offs kPa Log (HR) 95% CI BL, baseline; LRE: liver-related event. Gawrieh S, et al. *J Hepatol*. 2024;81:605-613. Reproduced for educational purposes only. 24	Ein weiterer wichtiger Punkt in Bezug auf den Grenzwert ist folgender: Wir wissen, dass 10 kPa wirklich den Kipppunkt beim Auftreten von leberbezogenen Ereignissen darstellt.
26.	**Composite Scores for At-Risk MASH: Summary of Performance** AUC: area under the curve; CC: correctly classified; NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value. Stern C, Castera L. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(suppl):S196-S206. 25	Betrachten wir den Composite-Score: Ich werde mich kurz halten. Dies ist nur eine Tabelle, die die Evidenz zur Erstuntersuchung zusammenfasst. Sie sehen, dass mit diesen Tests am Ende 57 bis 70 % aller Patienten korrekt klassifiziert werden.
27.	**FAST Is the Most Validated** Meta-analysis N=12 studies: 5835 patients with biopsy-proven NAFLD Rule-out FAST ≤0.35 sROC = 0.81 Sum sensitivity = 89% Sum specificity = 55% Gray zone 29.3% (12%-47%) Rule-in FAST ≥0.67 sROC = 0.73 Sum sensitivity = 46% Sum specificity = 89% sROC: summary receiver operating characteristic. Rawala F, et al. *Gut*. 2023;72:1359-1469. Reproduced for educational purposes only. 26	FAST ist der mit Abstand am besten validierte Score. Dies ist eine Meta-Analyse, die zeigt, dass es eine Grauzone bei etwa 30 % gibt.
28.	**Don't Forget Comorbidities: T2D** Methods Findings Multicenter prospective study in diabetes clinics 245 type 2 diabetes patients with suspected MASLD (Quid-NASH study) who underwent: FibroScan, MRE, MRI-PDFF, routine l FNI MEFIB MAST FAST Cutoffs adapted to T2D should be used 0.81* 56%** 39% 40% 38% Original cutoffs Adapted cutoffs Fibrotic MASH NAS ≥4 + fibrosis stage ≥2 (centrally reviewed) 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. Cut-offs adapted to type 2 diabetic population should be used. FNI: fibrotic NASH index; MRI: magnetic resonance imaging. Castera L, et al. *J Hepatol*. 2024;81:195-206. Reproduced for educational purposes only. 27	Vergessen Sie hier auch nicht den Anwendungskontext und die Komorbiditäten. Dies ist bei Patienten mit Diabetes Typ 2 aus der Quid-NASH-Kohorte. Sie sehen hier, dass bei dem Prozentsatz der laut ursprünglichem Grenzwert klassifizierten Patienten MAST besser abschneidet als FAST. Wenn Sie den angepassten Grenzwert der Population verwenden, schneidet FAST besser ab als MAST.

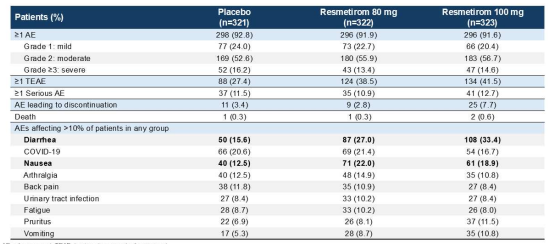
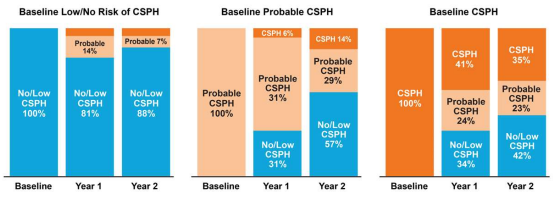
Score	AUC	N	At-Risk MASH	Rule-out Cutoff	Sensi-tivity	NPV	Gray Zone	Rule-in Cutoff	Speci-ficity	PPV	CC
FAST	0.85	1026	27%	<0.35	0.89	0.94	30%	>0.67	0.49	0.69	60.3%
MAST	0.93	244	11.5%	<0.165	0.89	0.98	18%	>0.242	0.90	0.50	72.5%
MEFIB	0.77	563	31.4%	MRE <3.3 kPa and FIB-4 <1.6	0.91	0.93	25%	MRE ≥3.3 kPa and FIB-4 ≥1.6	0.78	0.55	57.4%

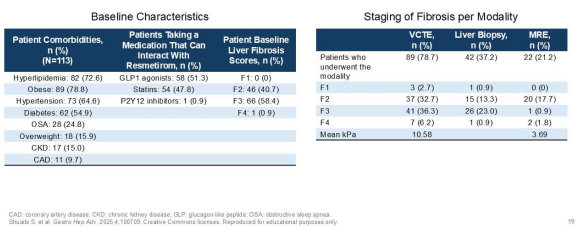
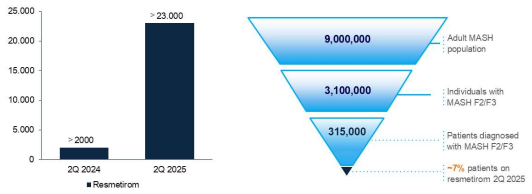
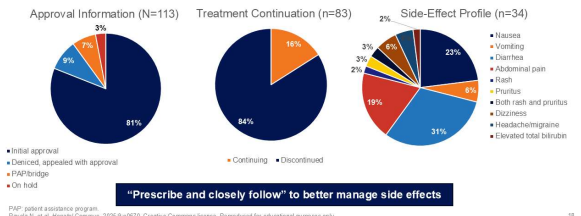
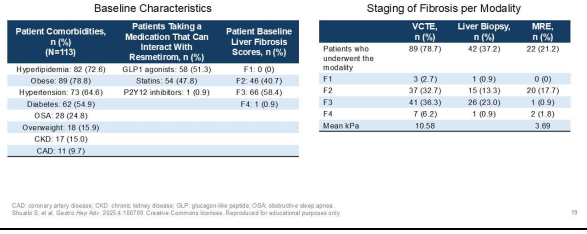
29.	**Cutoffs for Diagnosing Cirrhosis** **NIT** / **Cutoff** / **Comments** **ELF** / ≥11.3 / ELF ≥11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis **Imaging** VCTE / ≥20 kPa / LSM by VCTE ≥20 kPa is associated with cirrhosis, but for ruling out, cirrhosis 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. 29	Wer also sollte nicht behandelt werden? Wir haben einen gut etablierten Grenzwert für ELF, VCTE, wie ich bereits erwähnt habe, und 5 kPa für MRT, 11,3 für ELF.
30.	**Patient Follow-Up Using NITs** Expert Consensus: Assess safety and efficacy at 12 months; Worsening of NITs[a] → STOP; No change in NITs[b] → Consider continuing, add-on, or alternate approach; Assess treatment response: • ALT >17 IU/L and/or >20% improvement[b] or normalization • VCTE ≥10% drop in LSM • MRI-PDFF ≥30% in liver fat → Continue AASLD Recommendations: Response assessment at 12 months; • Worsening of NILDA[a] • Consistent increase in ALT → No response → Stop resmetirom; • Improvement in LSM (kPa) by[c] VCTE ≥25% or MRE ≥20% from baseline • Normalization or significant improvement in ALT[d] → Beneficial response → Continue resmetirom; • Minor reduction in LSM (kPa)[c] VCTE <25% or MRE <20% from baseline • No significant improvement in ALT[d] • <30% reduction in MRI-PDFF[e] → Benefit uncertain → Re-evaluate strategy[f] Monitor for safety at 3, 6, and 12 months [a]ALT improvement should be accompanied by improvement in imaging (≥30 reduction in MRI-PDFF). [b]No improvement in ALT, ≥30% reduction in PDFF can still be predictive of response. VCTE alone may be inadequate to assess treatment response. [c]Assess based on the same imaging- or blood-based markers used to determine treatment eligibility. LSM improvement thresholds of VCTE ≥25% or MRE ≥20% are based on assay characteristics and not specifically validated for clinical decisions of resmetirom treated patients. There are currently no comparable data to determine response in blood-based NILDA. [d]Applies to patients with elevated ALT at baseline. No specific ALT response cutoffs are available from the MAESTRO trial. [e]MRI-PDFF reduction by <30% does not necessarily correlate with histologic response. [f]Options may include re-optimizing lifestyle interventions and considering other therapy, with or without stopping resmetirom. Noureddin M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22:2367-2377. Creative Commons license. Chen VL, et al. Hepatology. 2025;81:312-328. Reproduced for educational purposes only. 30	In den anstehenden Vorträgen werden Sie mehr über die Anwendung der Behandlung in der klinischen Praxis erfahren. Wenn es allerdings zu einer Verschlechterung eines NIT kommt, sollte die Behandlung sofort beendet werden. Ansonsten behandeln Sie weiter.
31.	**Conclusions** ▪ 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) • 6 international guidelines aligned ▪ NITs are the new standard for selecting patients with non-cirrhotic MASLD (F2-F3) for pharmacologic therapies • VCTE is most widely available and validated NIT • Optimal lower cutoff requires further validation in real-life cohorts • Patients with VCTE >20 kPa should not be treated • Do not hesitate to repeat VCTE if the patient has a high BMI (false-positive results) 31	Fassen wir die einzelnen Punkte zusammen: Die gestaffelte Anwendung verfügbarer, nicht-invasiver Tests (NITs) hilft dabei, Patienten auszuschließen, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit keine signifikante Erkrankung vorliegt. FIB-4 gefolgt von einem zweiten NIT, sechs internationale Richtlinien aufeinander abgestimmt, NITs sind der neue Standard, um Patienten mit nicht-zirrhöser MASLD zur Behandlung auszuwählen; VCTE ist der am häufigsten verfügbare und am besten validierte NIT. Der optimale untere Grenzwert bedarf einer weiteren Validierung in realen Patientenkohorten. Patienten mit Lebersteifigkeit und einer VCTE über 20 kPa sollten nicht behandelt werden und zögern Sie nicht, VCTE zu wiederholen, wenn der Patient einen hohen BMI hat, der ein wichtiger Faktor für falsch-positives Ergebnis ist. Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit.
32.	 	**Meena Bansal, MD, FAASLD** Ich werde mich in meinem Vortrag auf die praktischen Aspekte der MASH-Behandlung mit krankheitsmodifizierenden Therapien konzentrieren, und zwar basierend auf den Erkenntnissen, die wir inzwischen aus der realen Anwendungspraxis in den Vereinigten Staaten gewonnen haben.

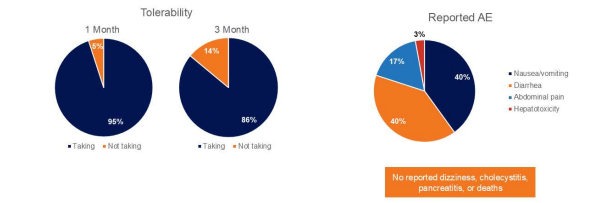
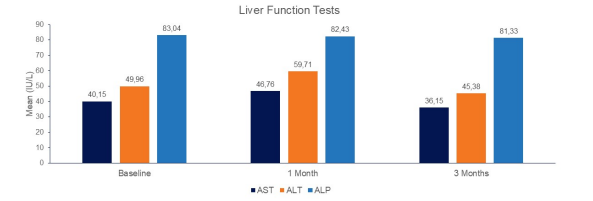
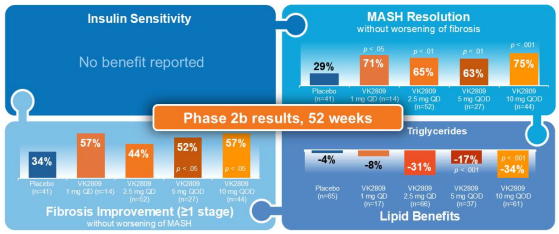
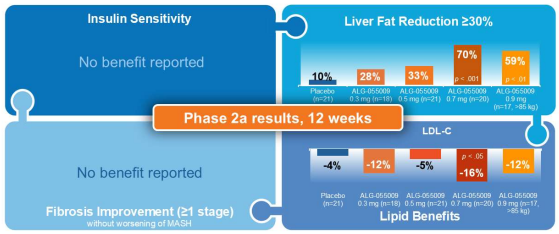
33.	**Current and Emerging THR-β Agonists** **Drug** / **Study Stage** / **Endpoints** **Resmetirom** — FDA conditional approval, Phase 3, Biopsy-confirmed MASH (N=966) — Dual primary endpoint at 52-week: • MASH resolution with no worsening of fibrosis • ≥1-stage improvement in fibrosis with no worsening of NAS **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; FDA: US Food and Drug Administration; MASH: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; NAS: nonalcoholic fatty liver disease activity score; THR: thyroid hormone receptor; TLM: The Liver Meeting; Harrison S, et al. *N Engl J Med*. 2024;390:497-509; Loomba R, et al. The Liver Meeting 2024. Abstract 5016; ClinicalTrials.gov. NCT04173065. ClinicalTrials.gov. NCT05415722. ClinicalTrials.gov. NCT06342947.	Wie wir wissen, wird eine Reihe von Schilddrüsenhormonrezeptor-Beta-Agonisten als Therapieoption erforscht. Die Pionierrolle nimmt hierbei Resmetirom ein, das als erste und bislang einzige Therapie dieser Art die FDA-Zulassung erhalten hat. Es gibt jedoch noch weitere Wirkstoffe, wie beispielsweise die von Viking und Madrigal, und ich werde auf deren Daten eingehen, die letztes Jahr im Herbst auf der Liver Meeting vorgestellt wurden.
34.	**THR-β Agonists: Mechanism of Action** 	In diesem Video wird der zugrunde liegende Mechanismus gezeigt, wie Schilddrüsenhormon-Beta-Agonisten funktionieren.
35.	**THR-β Agonists: Mechanism of Action** 	**[Video]** 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.
36.	**Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH** 	**Meena Bansal, MD, FAASLD** Sehr gut. Wenn wir also über das Management von Patienten mit MASH sprechen, sollten wir einen ganzheitlichen Ansatz verfolgen. Während wir als Hepatologen sehr an der Auflösung der MASH und der Verbesserung der Fibrose interessiert sind, müssen wir auch zugeben, dass die häufigste Todesursache bei diesen Patienten kardiovaskulär bedingt ist. Im Idealfall würden Sie also auch Lipidvorteile und eine Verbesserung der Insulinempfindlichkeit sehen.

37.	**Resmetirom: Phase 3 Program** 	Sie sind sicher vertraut mit dem Registrierungsprogramm der Phase-3-Studie mit Resmetirom. Diese bezog sich auf die 52-Wochen-Biopsie, bei der man den dualen primären Endpunkt im Auge behalten hat, entweder eine Auflösung der MASH ohne Verschlechterung der Fibrose, oder eine Verbesserung der Fibrose um mindestens ein Stadium ohne Verschlechterung der MASH.
38.	**Resmetirom[a]: THR-β, Oral, Once Daily** 	Und die Daten zeigten, dass es bei MASH zu einer Verbesserung bei etwa 38 % der Patienten kommt, 30 % im Vergleich zu 10 % in Placebo, und eine etwa 16 %ige Senkung des LDL. Eine Verbesserung der Fibrose um ca. 26 % im Vergleich zu 14 % bei Placebo und keine Auswirkung auf die Insulinempfindlichkeit.
39.	**Expert Consensus Algorithm for Patient Selection Using NITs** 	Diese Folie hat Laurent bereits gezeigt. Hier lag ein Expertenkonsens vor. Diese Kriterien basierten hauptsächlich auf den Kriterien der Patienten, die an der Maestro-NASH-Studie teilgenommen haben. Genau daraus sind diese Art von Bereichen bzw. Grenzwerten entstanden. Der Median lag bei etwa 12 kPa mit einer IQR von 10 bis 15.
40.	**Resmetirom: MAESTRO-NASH Health-Related Quality of Life (HRQOL)** Improved HRQOL with improvement of fibrosis or resolution of MASH with resmetirom at week 52 	Die FDA ist genau wie die EMA auch daran interessiert, wie sich die Patienten fühlen. Wie fühlen sie sich? Hier sehen Sie eine Studie von Zobairs Gruppe zur Lebensqualität, die zeigt, dass sich eine Verbesserung in vielen Lebensparametern verzeichnen lässt, insbesondere bei denen, bei denen eine histologischen Besserung, entweder Fibrose oder eine MASH-Rückbildung zu verzeichnen war.
41.	**GLP-1RA and SGLT-2 Inhibitor Therapy: No Impact on Biopsy Responses to Resmetirom**  ▪ Patients with T2D on resmetirom + SGLT-2 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-1RA + resmetirom	In der Maestro-NASH-Studie durften Patienten ein GLP-1-Medikament verwenden. Dabei handelte es sich um die Dosis von 1 Milligramm, sie durften allerdings in den sechs Monaten vor der Baseline-Biopsie keinen deutlichen Gewichtsverlust aufweisen. Das hier zeigt, dass bei Patienten mit GLP-1- oder SGLT-2-Medikation kein Unterschied im histologischen Ansprechen (laut Biopsie) zu verzeichnen war. Es gab auch keinen Unterschied bei der Sicherheit oder Verträglichkeit.

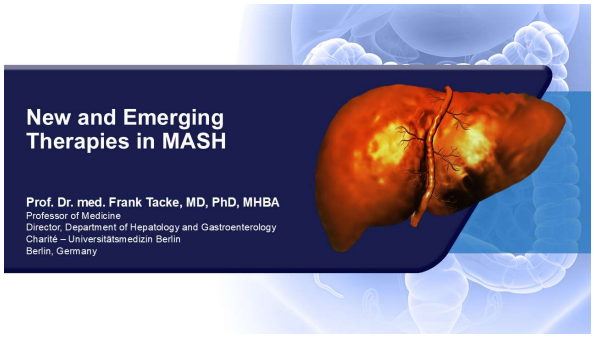
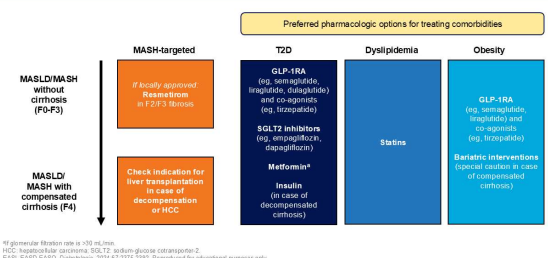
42.	**Liver Biopsy Responses: Impact of Weight Loss**  ▪ Weight loss ≥5% observed in about 22% of patients on resmetirom (12% on placebo) increased the percentage of patients with fibrosis improvement (41%) and NASH resolution (57%) on liver biopsy and maintained the difference from placebo with similar weight loss Noureddin M, et al. The Liver Meeting. Abstract 0112. Reproduced for educational purposes only. 10	Andererseits wurde bei den Patienten, die in die Studie aufgenommen worden waren, eine Ausgangsbiopsie durchgeführt. Wenn sie Gewicht verloren, was unabhängig von einer GLP-1-Behandlung geschah. und zwar mehr als 5 % ihres Ausgangsgewichts, was bei etwa 22 % der Patienten unter Resmetirom im Vergleich zu 12 % unter Placebo beobachtet wurde, stieg der Prozentsatz der Patienten mit einer Verbesserung der Fibrose auf nun 41 % und der mit MASH-Remission auf 57 %. Das bedeutet, dass Veränderungen der Ernährung und des Lebensstils, wenn sie in Behandlung sind, trotzdem eine nutzbringende, zusätzliche Verbesserung darstellen.
43.	**Change From Baseline in Liver Enzymes[a] and SHBG** ▪ Significant reduction of liver enzymes relative to placebo, both percentage change and absolute reduction ▪ Associated with the biomarker SHBG that increases in proportion to resmetirom reflecting target engagement (exposure)  [a]Evaluated in patients with baseline ALT ≥30 IU. ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; GGT: gamma-glutamyl transferase; SHBG: sex hormone-binding globulin. Harrison S, et al. N Engl J Med. 2024;390:497-509. Reproduced for educational purposes only. 11	Bei Patienten, die bei der Baseline einen erhöhten ALT-Wert aufwiesen, wurde bei der Behandlung mit Resmetirom eine Reduzierung von ALT, AST und GGT festgestellt. Das sexualhormon-bindende Globulin spiegelt einfach die Adhärenz und das Zielengagement wider. Etwa die Hälfte aller Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben, wurden mit einem Statinen behandelt.
44.	**Initial Transient Increases in ALT Associated With Statin Use** ▪ 49% statin use ▪ 98% in current recommended dose • Rosuvastatin 20 mg • Atorvastatin 40 mg ▪ Patients taking a statin had lower baseline ALT levels than patients not taking a statin • Transient increases to approximately 1.3x baseline in week 4 were observed in patients taking resmetirom and a statin • No significant elevations were observed in patients taking resmetirom but no statin • ALT levels improved relative to baseline over time in patients on resmetirom vs placebo, independent of statin use  Baum S, et al. The Liver Meeting. Abstract 3213. Reproduced for educational purposes only. 12	Etwa die Hälfte aller Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben, wurden mit einem Statinen behandelt. Sie lagen bei den empfohlenen Dosierungen. Ungefähr 98 % entsprachen den empfohlenen Dosen von Rosuvastatin, 20 mg, und Atorvastatin, 40 mg. Wenn man sich also die oberste Grafik anschaut und alle Patienten betrachtet, sieht man einen leichten Ausschlag bei den Leberenzymen in Woche vier. Und dann fallen alle sogar unter das Placebo. Wenn man dann aber mit einbezieht, ob diese Patienten Statine eingenommen haben oder nicht, dann sieht man, dass dieser Ausschlag wirklich nur bei Patienten auftrat, die ein Baseline-Statin einnahmen. Und das ist wichtig, weil Sie den Patienten rechtzeitig mitteilen sollten, dass diese Zahlen ansteigen könnte und sie nicht gleich denken, dass sie sich Sorgen machen sollten, denn letztlich werden die Zahlen sinken.

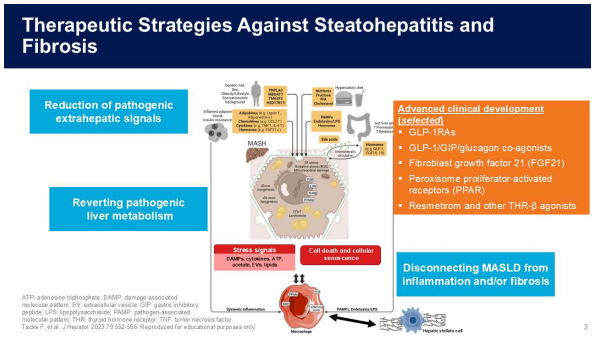
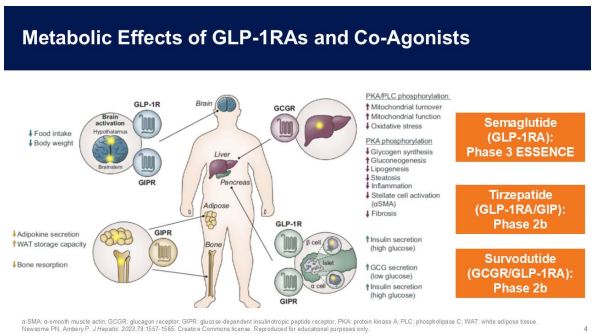
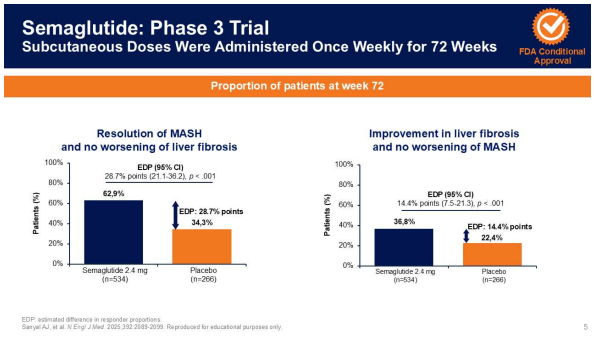
45.	**Resmetirom: Phase 3 Safety Results**  AE: adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event. Harrison S, et al. *N Engl J Med*. 2024;390:497-509. Reproduced for educational purposes only.	Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Durchfall und Übelkeit. Sie treten in der Regel innerhalb der ersten 4 Wochen auf, nach 12 Wochen allerdings nicht mehr.
46.	**Resmetirom: MAESTRO-NASH** **Compensated Cirrhosis 2-Year Results** Open-label 80-mg resmetirom in cirrhosis: N=180 compensated MASH-cirrhosis (n=122 at year 2) ~62 years, BMI ~34 kg/m², platelets ~125 x 10⁹/L  *Statistically significant compared with baseline. BMI: body mass index. Alkhouri N, et al. EASL Congress 2025. Abstract LBO-002.	Das hier sind Daten, die beim EASL-Kongress vorgestellt wurden. Hierbei handelte es sich um Patienten mit kompensierter Leberzirrhose. Sie nahmen an einer Open-Label-Studie mit einer Dosierung von 80 mg teil. Der durchschnittliche BMI betrug etwa 34 kg/m^2 und die Thrombozytenzahl bei ungefähr 125. Eine eindeutig fortgeschrittene Gruppe. Wenn Sie sich die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der VCTE ansehen, dann fällt eine Reduktion von 6,5 kPa auf. Und wenn man diese Art von Parameter bei denen anschaut, die eine Änderung von mindestens 25 % gegenüber ihrem Ausgangswert in VCTE aufweisen, wie in den AASLD-Empfehlungen hinsichtlich des Ansprechens auf die Behandlung, sieht man, dass bei fast der Hälfte die Verbesserung in ihrem Baseline-VCTE diese Schwelle von 25 % erreichte und sich bei etwa 40 % nichts änderte. Wenn man sich den Prozentsatz anschaut, der statt F4 jetzt einen kPa-Wert hat, der F3 entspricht, die als weniger als 15 kPa definiert wurde, können Sie sehen, dass 30 und sogar bis zu 35 % der Patienten diesen Parameter erreichen.
47.	**Resmetirom: MAESTRO-NASH (cont)** **Compensated Cirrhosis 2-Year Results**  CSPH: clinically significant portal hypertension. Alkhouri N, et al. EASL Congress 2025. Abstract LBO-002.	Auf der rechten Seite sehen wir nun diejenigen, die eine klinisch signifikante portale Hypertension nach Bovino-Kriterien bei Baseline aufweisen, und Sie können sehen, dass es eine Verschiebung gibt. Hier haben also nur noch 41 % und dann nur noch 35 % klinisch signifikante portale Hypertension, während viele Patienten, über die Hälfte, nun in eine niedrigere Risikogruppe fallen. Obwohl wir die Ergebnisse dieser Studien abwarten, denke ich, dass dies sehr ermutigende Daten sind.

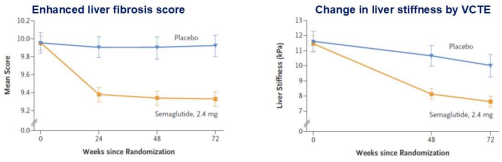
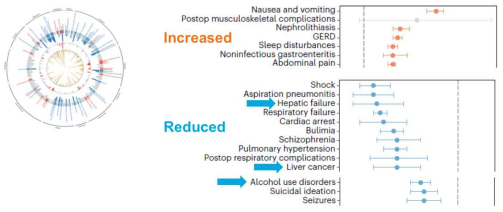
48.	**Real-World Experience With Resmetirom** **Retrospective observational study of 113 patients who completed 3 months of treatment** Baseline Characteristics Staging of Fibrosis per Modality  CAD: coronary artery disease; CKD: chronic kidney disease; GLP: glucagon-like peptide; OSA: obstructive sleep apnea. Shuaibi S, et al. *Gastro Hep Adv*. 2025;4:100709. Creative Commons licenses. Reproduced for educational purposes only.	Die Nebenwirkungen und das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Zirrhose waren quasi nicht anders als bei denen mit F2- und F3-Fibrose. Insgesamt gab es keine ernsthaften UEs mit Bezug zum Studienmedikament.
49.	**Current Utilization of Disease-Directed Therapy in the United States** **~7% of eligible patients with MASH are receiving treatment with resmetirom**  Fortan Claims Data; Clearview Analysis; figure adapted for educational purposes only from Fishman J, et al. *Adv Ther*. 2024;41:4172-4190.	Was sind also unsere bisherigen Erfahrungen in den Vereinigten Staaten? Wir wissen, dass wir die Genehmigung im zweiten Quartal 2024 erhielten. Es gibt über 23.000 Patienten in den Vereinigten Staaten, die derzeit in Therapie sind. Wenn Sie sich die in Frage kommenden Patienten ansehen, ca. 300.000 mit der Diagnose MASH, werden davon jetzt etwa 7 % mit Resmetirom behandelt.
50.	**Early Experience With Resmetirom** **"Prescribe and forget" is associated with a high discontinuation rate due to side effects**  **"Prescribe and closely follow" to better manage side effects** PAP: patient assistance program. Ravela N, et al. *Hepatol Commun*. 2025;9:e0670. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only.	Und was waren unsere Erfahrungen bei der Erlangung dieser Freigaben? Es handelt sich hier um eine Praxisstudie an der IU-Gruppe, und Sie können sehen, dass 81 % eine direkte Freigabe erhielten und weitere 9 % erst verweigert und später freigegeben wurden. Tatsächlich waren also etwa 90 % der Patienten, für die ein Rezept ausgestellt wurde, in der Lage, das verschriebene Medikament auch zu bekommen. Bezüglich der fortgesetzten Behandlung sehen Sie, dass nach drei Monaten 84 % die Therapie fortsetzen, während 16 % die Therapie beenden, vorwiegend wegen des ganz rechts gezeigten Nebenwirkungsprofils – Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen. Einen Anteil hat dabei die Aufklärung der Patienten von Anfang an, damit sie wissen, dass sie mit diesen Nebenwirkungen rechnen und durchhalten müssen, denn wir wissen, wenn wir dranbleiben und mit diese Symptomen durchstehen, werden sie im Laufe der Zeit besser.
51.	**Real-World Experience With Resmetirom** **Retrospective observational study of 113 patients who completed 3 months of treatment** Baseline Characteristics Staging of Fibrosis per Modality  CAD: coronary artery disease; CKD: chronic kidney disease; GLP: glucagon-like peptide; OSA: obstructive sleep apnea. Shuaibi S, et al. *Gastro Hep Adv*. 2025;4:100709. Creative Commons licenses. Reproduced for educational purposes only.	Hier haben wir noch eine andere retrospektive Praxisstudie mit Blick auf 113 Patienten. Sie sehen, dass ungefähr 50 % mit GLP-1 behandelt wurden. Etwa 50 % erhielten ein Statin und hatten die Stufe [F2–F3]. Ihre Leberfibrose wurde mittels VCTE, Leberbiopsie oder MRT beurteilt. Und Sie können sehen, dass der mediane kPa-Wert für den VCTE bei etwa 10,5 lag und für MRT bei etwa 3,7.

52.	**Real-World Experience With Resmetirom (cont)** Retrospective observational study of 113 patients who completed 3 months of treatment  No reported dizziness, cholecystitis, pancreatitis, or deaths Shuaibi S, et al. *Gastro Hep Adv*. 2025;4:100709. Creative Commons licenses. Reproduced for educational purposes only. 20	Ähnlich wie in der anderen Studie nahmen nach einem Monat noch 95 % die Medikamente und dieser Wert fällt dann auf 86 %. Diese Abbruchquote von ca. 14 bis 15 % ist also sehr ähnlich. Auch hier ist die Aufklärung des Patienten der Schlüssel zur Minimierung. Die Nebenwirkungen sind wieder hauptsächlich gastrointestinal,
53.	**Real-World Experience With Resmetirom (cont)** Retrospective observational study of 113 patients who completed 3 months of treatment  ALP, alkaline phosphatase. Shuaibi S, et al. *Gastro Hep Adv*. 2025;4:100709. Creative Commons licenses. Reproduced for educational purposes only. 21	und wenn Sie sich die Leberfunktionstests von der Baseline und dann bei drei Monaten ansehen, können Sie eine Verringerung der AST/ALT sehen.
54.	**VK2809: THR-β Oral, Once Daily or Once Every Other Day**  QD: once daily; QOD: once every other day. Loomba R, et al. The Liver Meeting 2024. Abstract 5016. 22	Hinsichtlich anderer Schilddrüsenhormon-Beta-Agonisten in Entwicklung haben wir hier Viking-Daten, die bei der Liver Meeting vorgestellt wurden. Sie sehen erneut eine durchgehende MASH-Rückbildung, eine etwas höhere Placebo-Ansprechrate, eine Verbesserung bei den Lipidvorteilen und Verbesserung der Fibrose für die Dosierungen 5 mg und 10 mg jeden zweiten Tag.
55.	**ALG-055009: THR-β Oral, Once Daily**  Loomba R, et al. The Liver Meeting 2024. Abstract 3226. 23	Das sind nur die Daten aus Phase 2a, 12 Wochen mit einer Verringerung des Leberfettes, die über der Schwelle von 30 % liegt, mit der eine Verbesserung des histologischen Ansprechens bei Lipiden verknüpft ist. Die Daten zur Fibrose liegen uns noch nicht vor.
56.	**Case: 56-Year-Old Hispanic Woman** ▪ **Clinical status** • BMI 27 kg/m² • BP 128/95 mm Hg • HbA_{1c} 37.7 mmol/mol (5.6%) • AST 58 U/L • ALT 40 U/L • Platelets 170 k/µL • LDL-C 1.55 mmol/L (60 mg/dL) • HDL-C 1.01 mmol/L (39 mg/dL) ▪ **Medications** • Metformin • Atorvastatin 80 mg ▪ **NITs** • FIB-4 3.02 • VCTE 11 kPa BP, blood pressure; FIB-4, Fibrosis-4; HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c}; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol. 24	Wir behandeln daher nur einen kurzen Fall, um einige Aspekte zu betonen. Hier haben wir eine 56-jährige hispanische Frau mit einem BMI von 27 kg/m². Gut eingestelltes Hämoglobin A_{1c}, AST 58 IU/l, ALT 40 IU/l, Thrombozyten bei 170 k/µl, LDL und HDL in guten Bereichen, nimmt Metformin und Atorvastatin 80 mg. Bei den NITs ist FIB-4 3,02 und der VCTE ist 11 kPa.

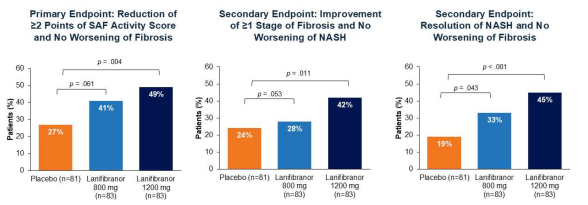
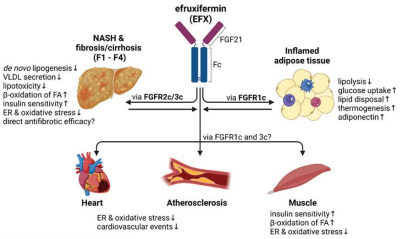
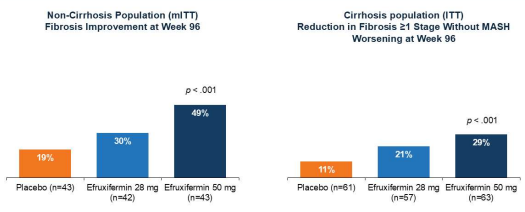
57.	**Question** Is this patient a candidate for treatment with resmetirom? A. Yes B. No C. Unsure 25	Jetzt müssen Sie, glaube ich, einen QR-Code scannen, um an der Befragung teilzunehmen: Kommt diese Patientin für die Behandlung mit Resmetirom in Frage? Das werden wir noch etwas eingehender diskutieren. Ich weiß nicht, wie ich zur nächsten Frage komme. Okay. Also, wissen Sie, sicherlich erfüllt die Patientin die Kriterien hinsichtlich der F2–F3-Fibrose. Ihr BMI ist 27 kg/m^2. Ich denke, einige wissen, … Okay, gut, es sind schon alle bei diesem, okay. Alles klar. Das ist in Ordnung. Naja, sicherlich können wir einfach davon ausgehen, dass Sie sich für den Beginn der Behandlung mit Resmetirom entscheiden und wir können später über andere Therapien diskutieren, die wichtig sein könnten.
58.	**Question** What is the next best step for the management of this patient? A. Switch to pravastatin 80 mg once daily B. Begin dapagliflozin 5 mg once daily C. Reduce atorvastatin to 40 mg once daily D. Begin lisinopril 5 mg once daily 26	Aber ich denke, hervorzuheben ist hier, dass die aktuelle Statindosis der Patientin höher ist als die empfohlene Dosis, denn die Patientin erhält 80 mg Atorvastatin. Sie sollten die Dosis also auf 40 mg verringern. Da wir wissen, dass Resmetirom auch den LDL-Wert beeinflusst, könnten dann überwachen, um zu sehen, ob das LDL in dem von Ihnen gewünschten Bereich bleibt oder nicht, was kardiovaskuläre Risiken betrifft.
59.	**Question** The patient's PCP orders laboratory testing after 4 weeks on treatment with resmetirom. The PCP notes that the patient's liver enzymes have increased: Baseline / Current AST (U/L) 58 87 ALT (U/L) 40 60 What should do you do next? A. Reduce resmetirom to 60 mg every other day B. Reassure the PCP and continue therapy C. Order a PEth test D. Repeat VCTE imaging PEth: phosphatidylethanol; PCP: primary care physician. 27	Nach vier Wochen der Behandlung fordert der Hausarzt der Patientin Laboruntersuchungen an. Hier sehen Sie die Baseline, AST von 58 IU/l, ALT von 40 IU/l. Und jetzt steigen die Leberenzyme ein wenig an und Sie bekommen einen Anruf: „Um Himmels Willen, muss ich die Therapie abbrechen?“ Was würden Sie als Nächstes tun? Richtig. Genau. Beruhigen Sie den Hausarzt und setzen Sie die Therapie fort. Ich sage den Leuten, testet es nicht. Warum testen Sie es überhaupt? Aber wenn sie es tun, erklären Sie ihnen – wenn jemand es also überprüft und es eine leichte Erhöhung der Leberenzyme gibt – „Keine Sorge. Setzen Sie die Therapie fort, und wir werden nach drei Monaten erneut testen.“ Der einzige Grund, die Resmetirom-Dosis zu verringern, also der Grund, warum diese 60-mg-Dosis existiert, ist eine Arzneimittelwechselwirkung mit Clopidogrel, nur dafür gibt es die. Natürlich können Sie die Dosierung reduzieren, wenn es nötig ist. Aber im Allgemeinen ist das der einzige Grund, warum die 60-mg-Dosis existiert Wir könnten den VCTE wiederholen, da wir gehört haben, dass es dabei große Schwankungen gibt.

		Ein PEth-Test wäre nachvollziehbar. AST ist höher als ALT, also sind das alles vernünftige Entscheidungen.
60.	**Summary** ▪ Resmetirom is a THR-β agonist and the first FDA-approved 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 ▪ Current utilization of MASH-specific therapy in the United States remains low ▪ Real-world experience with resmetirom has shown: • Patients need support to manage side effects when beginning treatment • Temporary increases in liver enzymes are common within the first months of treatment	Okay. Zusammenfassend wissen wir also, dass es einen Schilddrüsenhormonrezeptor-Beta-Agonisten gibt, der die erste von der FDA zugelassene Therapie für MASH darstellt. Er hat einen leberbezogenen und leberspezifischen Wirkmechanismus, erhöht die mitochondriale Kapazität für Beta-Oxidation sowohl durch mitochondriale Biogenese und Mitophagie, und erhöht auch die Lipophagie. Er erhöht die Cholesterin-Clearance, was letztendlich Entzündungen und Fibrosen reduziert. Der Einsatz in den USA ist aktuell noch gering, nimmt aber zu. Praktische Erfahrungen mit Resmetirom haben gezeigt, dass Patienten zu Beginn der Behandlung etwas Unterstützung beim Umgang mit den Nebenwirkungen benötigen könnten, wobei die Abbruchrate recht gering ist. Ein vorübergehender Anstieg der Leberenzyme im ersten Monat der Behandlung ist normal, testen Sie diese also nicht, sondern testen Sie die Patienten nach 3, 6 und 12 Monaten, wie Laurent es gezeigt hat. Damit übergebe ich an meinen Kollegen. Vielen Dank.
61.		**Prof. Dr. med. Frank Tacke, MD, PhD, MHBA** Herzlichen Dank, Meena. Mein Name ist Frank Tacke vom Universitätsklinikum Charité in Berlin. Wir freuen uns, das Resmetirom ab Montag in Deutschland erhältlich sein wird. Und jetzt weiß ich also, was zu tun ist. Mal sehen, was wir damit erreichen können. Meine Aufgabe ist es quasi, und das ist hier natürlich eine Herausforderung, die neu aufkommenden Therapien zu erklären, also das Thema dieser Konferenz. Sie alle wissen darüber natürlich bestens Bescheid. Aber es ist wahrscheinlich gut, wenn wir entscheiden, wie wir die Patienten behandeln, zu wissen, was bald möglich sein wird.
62.	**EASL-EASD-EASO MASLD Guidelines** 	Und ein Aspekt, den Sie bereits hervorgehoben haben, ist, dass wir sowieso zuerst die Komorbiditäten optimal behandeln müssen, bevor wir anfangen, MASH-spezifische Therapien zu verschreiben. Das heißt, für Adipositas oder Diabetes Typ 2 wählen Sie Medikamente wie zum Beispiel die GLP-1-Rezeptoranaloga, die auch eine Verbesserung der MASH bewirken sollen. SGLT-2-Inhibitoren wurden bereits kurz in der Präsentation erwähnt;

		ich habe gesehen, dass viele von Ihnen 5 mg Dapagliflozin ergänzen wollten, was in diesem Fall vermutlich nützlich wäre. Aber die EASL-EASD-AASLD-Leitlinien für MASLD besagen bereits, dass Resmetirom bei F2–F3-Fibrose in Betracht gezogen werden sollte, wenn es vor Ort zugelassen und verfügbar ist.
63.		Welche Ziele haben wir also in naher Zukunft? Ich vermute, ein großer Teil der Forschung hat sich auf die Verringerung von Signalen an die Leber konzentriert – durch Gewichtsabnahme, teils sogar durch leichte Veränderungen der Genetik oder der Probiotika. Wir haben sehr wenige Medikamente, die wirklich auf den Leberstoffwechsel zielen und einige der pathogenen Mechanismen umkehren, und Resmetirom ist, denke ich, der erste Kandidat, der das zeigt. Aber möglicherweise könnte eine Modifizierung einiger Inkretine durch Zugabe von Glucagon oder Ausrichtung auf FGF-21 dieses Konzept unterstützen. Und wir haben relativ wenige Daten, die Medikamente unterstützen, die die Steatose von der Entzündung und Fibrose trennen könnten. Das ist also wohl die schwierigere Aufgabe.
64.		Konzentrieren wir uns kurz auf die Inkretin-Mimetika, die GLP-1-Rezeptoranaloga und dann die Co-Agonisten. Wir haben im Laufe der Jahre gelernt, dass GLP-1 nicht nur im Darm wirkt und Darmmotilität und Nahrungsresorption reduziert, sondern auch Auswirkungen auf das Gehirn und die Bauchspeicheldrüse hat. Und wenn wir den GLP-1-Rezeptoragonismus mit GIP kombinieren, das auf Fettgewebe wirkt, oder möglicherweise auch mit Glukagon-Analoga, die direkt auf Pfade in der Leber zielen, könnte das von Vorteil sein. Und wir haben viele Studien, die dieses Konzept unterstützen. nämlich die Phase-3-Studie, für Tirzepatid, das bereits für Adipositas und Diabetes Typ 2 zugelassen ist, und für Survodutid, mit Phase-2b-Daten zur Ausrichtung auf GLP-1-Rezeptoranaloga und Glukagon.
65.		Semaglutid wurde in den US zur Behandlung von MASH mit Fibrose zugelassen, basierend auf den Phase-3-Studiendaten, die einen deutlichen Unterschied zu Placebo für die MASH-Rückbildung nach anderthalb Jahren zeigen, also etwas länger als bei Resmetirom, und eine Verbesserung der Leberfibrose ohne Verschlechterung der MASH.

66.	**Semaglutide: Phase 3 Trial (cont)** **Subcutaneous Doses Were Administered Once Weekly for 72 Weeks** Changes in noninvasive tests over time  Weight reduction: -10.5% vs -2% (Δ -8.5%) VCTE: vibration-controlled transient elastography. Sanyal AJ, et al. *N Engl J Med*. 2025;392:2089-2099. Reproduced for educational purposes only. 6	Ein Aspekt, den Laurent uns beigebracht hat, war, die magische Zahl ist 10 kPa. Wir müssen mit unserer Behandlung also unter 10 kPa kommen. Und das sind die Daten aus dem im *New England Journal of Medicine* veröffentlichten Paper zu Semaglutid, die zeigen, dass wir im Durchschnitt eine Senkung von über auf unter 10 kPa erreichen. Wir hoffen daher, auch langfristige positive Effekte für die Leber und den ELF-Score zu sehen. Ich denke, 9,8 ist eine von diesen magische Zahlen. Und wir reduzieren unter 9,8. Die Gewichtsreduktion war in der Phase-3-Studie etwas geringer als wir das zuvor in den nicht-diabetischen Populationen gesehen hatten, aber sie lag dennoch bei mehr als 10 %.
67.	**Semaglutide: Phase 3 Trial Safety** Safety analysis set (1195 participants) 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) AE: adverse event. Sanyal AJ, et al. *N Engl J Med*. 2025;392:2089-2099. 7	Die Nebenwirkungen von Semaglutid sind, denke ich, jedem bekannt. Besonders die gastrointestinalen Nebenwirkungen. Übelkeit, Durchfall, Bauchschmerzen.
68.	**Semaglutide: Long-Term Effects in Real-World Settings** VA database (T2D): GLP-1RA (n=215,970) vs several controls (>1,500,000), 7,239,854 person-years  GERD: gastroesophageal reflux disease; VA: Veterans Affairs. Xie Y, et al. *Nat Med*. 2025;31:951-962. Reproduced for educational purposes only. 8	Wie sieht es mit den Langzeitwirkungen aus? Wir sammeln jetzt Daten für die langfristige Nutzung dieser Klasse von Medikamenten für Diabetes Typ 2, und ein wirklich interessanter Aspekt der VA-Datenbank ist, so viele Patienten und abgestimmten Kontrollen im Bereich Diabetes Typ 2 zu sehen. Dabei sehen wir eine erhöhte Inzidenz aller gastrointestinalen Nebenwirkungen, wie zu erwarten war. Und zum Beispiel ist auch die Nephrolithiasis häufiger. Was wir auch deutlich sehen: Reduziert sind in diesen Praxisdaten alle Herz-Kreislauf-Ergebnisse und auch die Leberergebnisse. Leberkrebs und Leberversagen waren in diesen großen Datenbanken reduziert. Ein weiterer interessanter Aspekt, den wir sehen, sind einige vorteilhafte Auswirkungen auf Abhängigkeitsstörungen, Alkoholmissbrauchsstörungen, und auch die Selbstmordraten waren reduziert, weswegen wir denken, dass vielleicht auch MetALD/ALD von GLP-1-Rezeptoranaloga profitieren könnten. Ich habe gesehen, dass einige von euch den PEth-Test für Resmetirom angeklickt hatten und die Erhöhung der Transaminasen. Vielleicht ist das auch etwas, was man bedenken sollte. Und

		vielleicht haben auch die GLP-1-Rezeptoranaloga ihren Platz.
69.	**Dual GIP and GLP-1RA Tirzepatide: Phase 2b Trial** **Subcutaneous Doses Were Administered Once Weekly for 52 Weeks** Primary Endpoint: Resolution of MASH With No Worsening of Liver Fibrosis Risk difference 34 (95% CI: 17-50) p < .001 Risk difference 46 (95% CI: 29-62) p < .001 Risk difference 53 (95% CI: 37-69) p < .001 Patients (%): 44% (Tirzepatide 5 mg (n=47)), 56% (Tirzepatide 10 mg (n=47)), 62% (Tirzepatide 15 mg (n=48)), 10% (Placebo (n=48)) Secondary Endpoint: Improvement in Liver Fibrosis With No Worsening of MASH Risk difference 25 (95% CI: 5-46) Risk difference 22 (95% CI: 1-42) Risk difference 21 (95% CI: 1-42) Patients (%): 55% (Tirzepatide 5 mg (n=47)), 51% (Tirzepatide 10 mg (n=47)), 51% (Tirzepatide 15 mg (n=48)), 30% (Placebo (n=48)) All data pertain to participants without end-of-treatment biopsies who were considered as nonresponders: Loomba R, et al. *N Engl J Med*. 2024;391:299-310. Reproduced for educational purposes only. 9	Die Phase-2b-Daten für Tirzepatid nach einem Jahr Behandlung zeigen eine deutliche Rückbildung der MASH und Verbesserung der Leberfibrose. Tirzepatid ist bereits zur Behandlung von Fettleibigkeit und Diabetes Typ 2 zugelassen.
70.	**Dual GCGR/GLP-1RA Survodutide: Phase 2b Trial** **Subcutaneous Doses Were Administered Once Weekly for 48 Weeks** Primary Endpoint: Histologic Improvement in MASH With No Worsening of Fibrosis p < .001 for the quadratic dose–response curve as best-fitting model Patients (%): 47% (Survodutide 2.4 mg (n=73)), 62% (Survodutide 4.8 mg (n=72)), 43% (Survodutide 6.0 mg (n=74)), 14% (Placebo (n=74)) Secondary Endpoint: Improvement in Liver Fibrosis With No Worsening of MASH Patients (%): 34% (Survodutide 2.4 mg (n=73)), 36% (Survodutide 4.8 mg (n=72)), 34% (Survodutide 6.0 mg (n=74)), 22% (Placebo (n=74)) All data pertain to participants without end-of-treatment biopsies who were considered as nonresponders: Sanyal AJ, et al. *N Engl J Med*. 2024;391:311-319. Reproduced for educational purposes only. 10	Für Survodutid läuft aktuell eine Phase-3-Studie. Der Endpunkt war hier etwas anders, er war eine Verbesserung der MASH, die auch von den verschiedenen Dosen von Survodutid erreicht wurde, und der Endpunkt der Verbesserung der Leberfibrose, wenn man sich die Subsets anschaut, war für die F2–F3-Gruppe ebenfalls recht beeindruckend. Dies sind die Originaldaten aus dem im *New England Journal of Medicine* veröffentlichten Paper.
71.	**SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin for the Treatment of MASH: Phase 2b Trial** RCT from China (6 centers), n=78 dapagliflozin 10 mg vs n= 76 placebo, biopsy at 48 weeks (2% F0, 33% F1, 45% F2, 19% F3, 1% F4; aged 35 years; 85% male; BMI 29 kg/m²) MASH Resolution With No Worsening of Fibrosis (F2-F3 Only) p = .008 Patients (%): 4% (Placebo (n = 47)), 23% (Dapagliflozin (n = 52)) Fibrosis Improvement ≥1 Stage With No Worsening of MASH (F2-F3 Only) p = .004 Patients (%): 28% (Placebo (n = 47)), 56% (Dapagliflozin (n = 52)) BMI: body mass index; RCT: randomized controlled trial. Lin J, et al. *BMJ*. 2025;389:e083735. Reproduced for educational purposes only. 11	Wie schon gesagt, einige hier wollten auch Dapagliflozin zu unserer Behandlung hinzufügen, als sie den Resmetirom-Fall gesehen haben, den Meena präsentiert hat. Es gibt eine RCT aus China – etwas seltsam, weil sie auch F0–F1-Fibrose enthält – aber wenn wir uns auf die F2–F3-Fibrosepopulation aus dieser relativ kleinen Phase-2b-Studie konzentrieren, können wir sehen, dass die Verbesserung der Fibrose mit dem SGLT-2-Inhibitor recht beeindruckend war. Auch das sollte man berücksichtigen und vielleicht weiterverfolgen.
72.	**Lanifibranor: Mechanism of Action** Lanifibranor is a pan-PPAR (PPAR α/δ/γ) agonist Lanifibranor Mechanism of Action[1] PPARα agonism Lanifibranor PPARβ agonism Lanifibranor PPARγ agonism Lanifibranor Fat-laden hepatocytes Infiltrating macrophages Activated hepatic stellate cells Steatosis Inflammation Fibrosis • PPARs[1] • Nuclear receptors with key regulatory functions in metabolism, inflammation, and fibrogenesis • In clinical trial patients, lanifibranor has been found to affect[2]: • Steatosis • Inflammation • Liver fibrosis • Macrophage activation (improved in preclinical models) α-SMA: α-smooth muscle actin; IL: interleukin; iNOS: inducible NO synthase; PDK: pyruvate dehydrogenase kinase; PLIN2: perilipin-2; TGF: transforming growth factor. 1. Lefere S, et al. *J Hepatol*. 2020;73:757-770. 2. Francque SM, et al. *N Engl J Med*. 2021;385:1547-1558. Reproduced for educational purposes only. 12	Einige neuere Medikamente: Wir erwarten voraussichtlich nächstes Jahr Daten zu Lanifibranor aus der Phase-3-Studie. Lanifibranor ist ein PPAR-Agonist, der auf mehr als einen Isotypen des PPAR zielt, auf PPAR α, β, δ und γ.

73.	**Lanifibranor: Phase 2b NATIVE Trial**  NASH: nonalcoholic steatohepatitis; SAF: Steatosis, Activity, and Fibrosis. Francque SM, et al. EASL International Liver Congress 2021. Abstract OS-1644. Reproduced for educational purposes only. 13	Die Daten aus der Phase-2-Studie nach 24 Wochen Therapie, also nur einem halben Jahr, waren bereits äußerst signifikant bei den Endpunkten der MASH-Rückbildung und auch der Fibroseverbesserung.
74.	**Lanifibranor: NATIVE Trial Safety** | Most Frequent AEs, n (%)	Lanifibranor 1200 mg (n=83)	Lanifibranor 800 mg (n=83)	Placebo (n=81) | |---|---|---|---| | Diarrhea | 10 (12) | 8 (10) | 1 (1) | | Fatigue | 11 (13) | 3 (4) | 8 (10) | | Nausea | 7 (8) | 8 (10) | 3 (4) | | Weight gain | 7 (8) | 8 (10) | 0 (0) | | Peripheral edema | 7 (8) | 5 (6) | 2 (2) | | Headache | 7 (8) | 4 (5) | 4 (5) | | Abdominal pain | 5 (6) | 4 (5) | 4 (5) | | Dizziness | 6 (7) | 2 (2) | 3 (4) | | Anemia | 6 (7) | 1 (1) | 0 (0) | | Constipation | 5 (6) | 3 (4) | 6 (7) | | Increase in aminotransferase levels | 3 (4) | 5 (6) | 1 (1) | Francque SM, et al. *N Engl J Med*. 2021;385:1547-1558. 14	Was die Nebenwirkungen betrifft, von denen man schon gehört hat, ist es wohl gastrointestinal etwas besser verträglich, aber es war eine leichte Gewichtszunahme festzustellen. Das müssen wir also genau beobachten.
75.	**Rationale for FGF21 Analogues**  FA: fatty acid; ER: endoplasmic reticulum; VLDL: very low-density lipoprotein. Puengel T, Tacke F. *Expert Opin Investig Drugs*. 2023;32:451-461. Reproduced for educational purposes only. 15	Zu den vielversprechendsten neuen Medikamenten gehören natürlich die FGF-21-Analoga, ein Hormon, das von der Leber produziert wird, aber auch positive Auswirkungen auf andere Gewebe, wie Fettgewebe oder auch das Herz-Kreislauf-System. Sehr beeindruckend sind hier die Daten, die wir bisher beispielsweise für Efruxifermin nach zwei Jahren haben und die gerade für die Population ohne Zirrhose (auf der linken Seite) in Lancet und für die Population mit Zirrhose bei der EASL im *New England Journal of Medicine* publiziert wurden. Dies ist die Intention-to-treat-Analyse nach zwei Jahren. Wir sehen hier tatsächlich eine viel größere Lücke zwischen Placebo und Efruxifermin bezüglich der Fibroseverbesserung.
76.	**Efruxifermin: Phase 2b HARMONY and SYMMETRY Trials** Efruxifermin is a long-acting FGF21 analog  mITT: modified intention-to-treat. Noureddin M, et al. *Lancet*. 2025;406:719-730. Noureddin M, et al. *N Engl J Med*. 2025;392:2413-2424. Reproduced for educational purposes only. 16	Und wenn wir nur die kleine Untergruppe der Patienten ansehen, für die zu beiden Zeitpunkten wirklich Biopsien verfügbar waren und gelesen werden konnten, dann sehen Sie wirklich einen deutlichen Unterschied nach zwei Jahren Therapie für Efruxifermin in den Populationen mit und ohne Zirrhose. Also durchaus ermutigende Daten, aber was für diese Medikamentenklasse vielleicht noch wichtiger ist zu beobachten ist, ist die langfristige Sicherheit. Es wurden gastrointestinale Nebenwirkungen festgestellt, Erytheme an der Injektionsstelle, was meiner Meinung nach handhabbar ist; aber auch eine Verringerung der Knochendichte wurde erwähnt. Das Risiko von Anti-Drug-Antikörpern

		scheint bei dieser Medikamentenklasse erheblich zu sein.
77.	**Summary** ▪ Many other MASH-specific drugs are in development ▪ Semaglutide improves MASH resolution without worsening of fibrosis and improves fibrosis without worsening of MASH or GI AEs and with long-term cardiometabolic benefits ▪ SGLT2 inhibitors (eg, dapagliflozin) may have liver benefit in addition to metabolic, cardiac, and renal benefits ▪ Co-incretin mimetics, FGF21 analogues, and pan-PPAR agonists in development ▪ Need more phase 3 data around other investigational agents ▪ New updates are needed to better distinguish between MASLD, MetALD, and ALD • Potential benefits of incretin mimetics on alcohol use (disorder) ALD: alcohol-related liver disease; MetALD: metabolic dysfunction and alcohol-related liver disease. 18	Ich denke also, dass wir noch viele Paris MASH Meetings haben werden, denn es gibt neben dem ersten jetzt zugelassenen Medikament Resmetirom noch so viele potenzielle Medikamente. Viele andere Medikamente sind in der Entwicklung. Ich finde die Daten zu Semaglutid sehr ermutigend, das jetzt auch in den USA zur Behandlung von MASH zugelassen wurde, da es Fibrose und MASH-Rückbildung verbessert. Die SGLT-2-Inhibitoren wie Dapagliflozin haben möglicherweise neben ihren gut dokumentierten Vorteilen für Stoffwechsel, Herz und Nieren weitere positive Wirkungen. Die FGF-21-Analoga, sehr vielversprechend; pan-PPAR-Antagonisten, zu denen wir sicherlich bald Daten sehen werden. Wir brauchen natürlich mehr Langzeitdaten zur Sicherheit, insbesondere für die neuen Medikamentenklassen, die wir verwenden werden. Und natürlich ist auch der Bereich MetALD/ALD und wer wovon profitiert ein aufstrebendes Feld. Hier haben vielleicht auch die Inkretin-Mimetika ihren Platz. Vielen Dank.