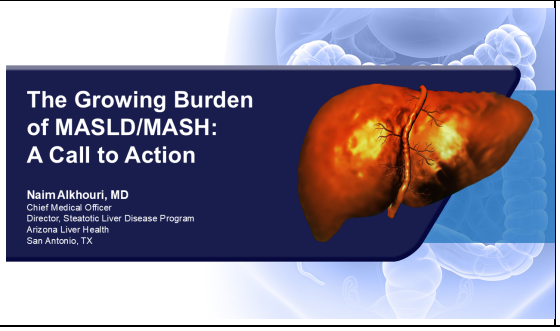
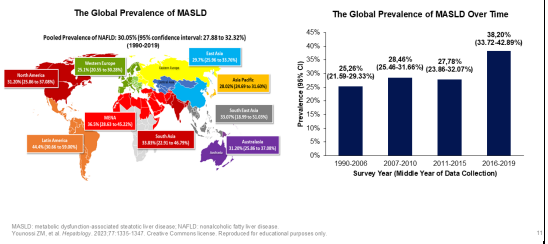
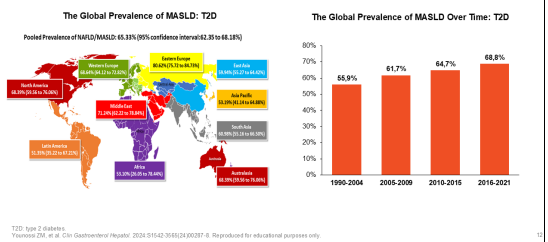
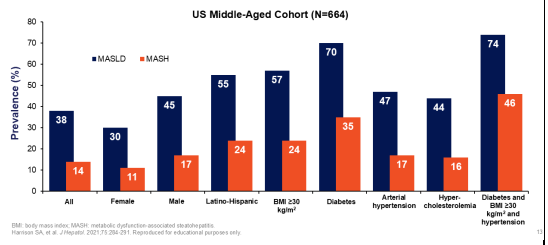
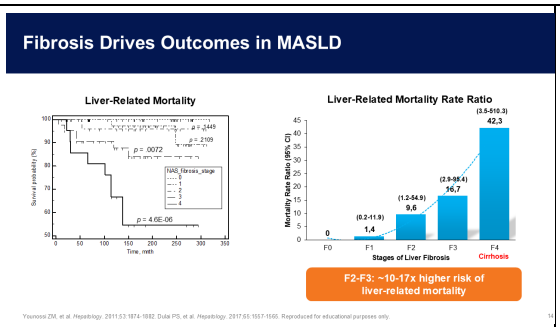
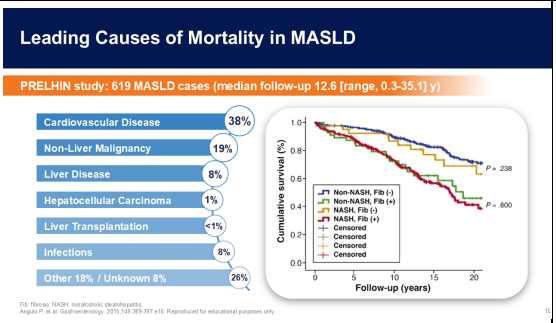
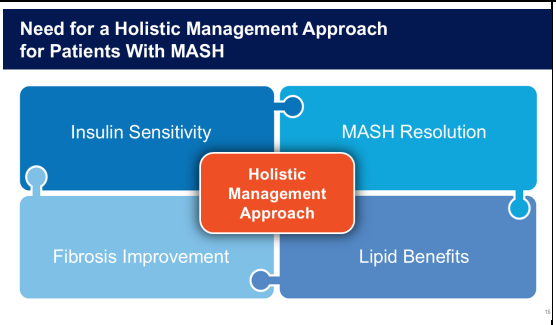
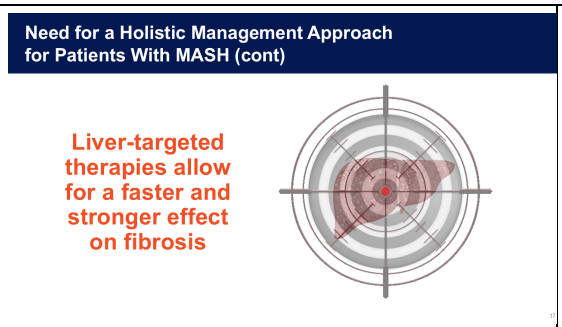
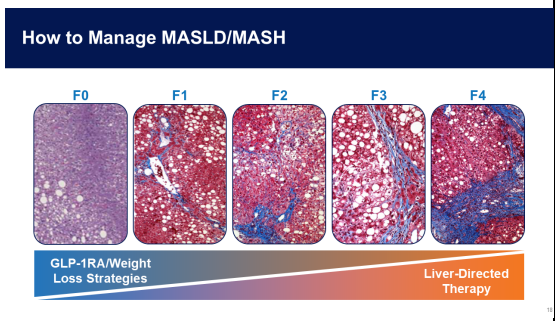
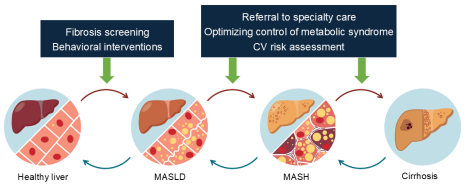
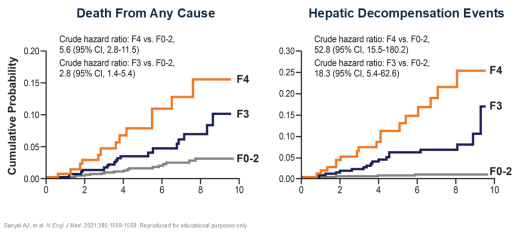
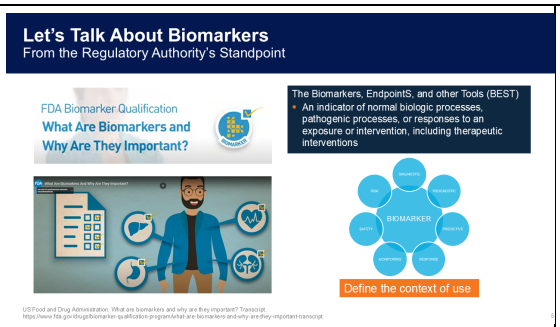
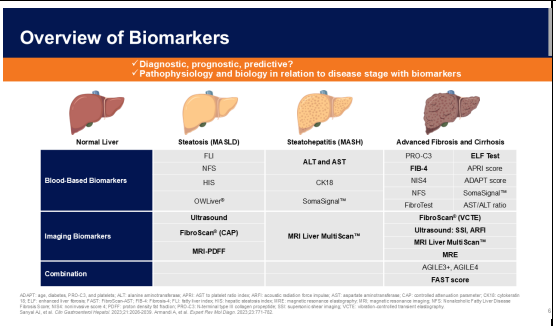
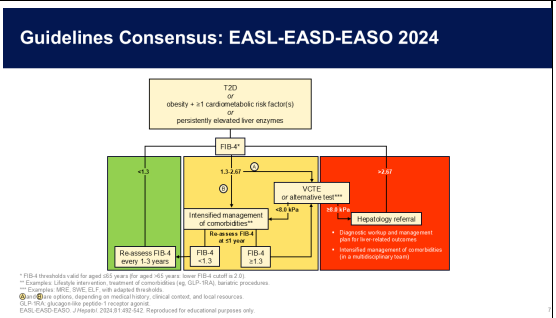
1		**[Naïm Alkhouri, MD, FAASLD]** Hallo, ich begrüße alle Anwesenden. Ich bin Dr. Naïm Alkhouri, Chief Medical Officer bei Summit Clinical Research in San Antonio, Texas, USA und freue mich, hier in Europa sein zu dürfen. Ich begrüße Sie herzlich zu unserem Symposium „Eine neue Epoche bei der Behandlung von MASH: Wie krankheitsspezifische Therapien neue Maßstäbe setzen“. Ich freue mich sehr, im Rahmen der UEG-Konferenz hier mit Ihnen im schönen Berlin sein zu dürfen. Ich denke, im Verlauf dieser Konferenz haben Sie im Zusammenhang mit Steatohepatitis vernommen, dass wir Hochrisikopatienten untersuchen, Patienten mit signifikanter Fibrose identifizieren und sie mit geeigneten pharmakologischen Behandlungen versorgen müssen. Das wird also heute das Hauptthema sein.
2	**Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) vs Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis (MASH)** ▪ The following presentation contains a discussion of an FDA-approved drug for the treatment of NASH ▪ NASH is now known as MASH to emphasize the underlying pathophysiology of this liver condition ▪ Presenters may use NASH and MASH interchangeably	Ich vermute, alle wissen, dass sich die Terminologie geändert hat. Wir verwenden wir nun Metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung und Metabolische Dysfunktions-assoziierte Steatohepatitis bzw. die Abkürzungen MASLD und MASH.
3	**Faculty**  **Naim Alkhouri, MD, FAASLD** Chief Medical Officer Director, Steatotic Liver Disease Program Summit Clinical Research San Antonio, TX  **Jörn M. Schattenberg, MD** Professor of Medicine Director of the Department of Medicine II Saarland University Medical Center and Saarland University Homburg, Germany  **Frank Tacke, MD, PhD, MHBA** Director Medical Department of Hepatology and Gastroenterology Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Charité Mitte and Campus Virchow-Klinikum Berlin, Germany	Mir zur Seite stehen heute zwei geschätzte Kollegen und gute Freunde, Professor Jörn M. Schattenberg, Professor für Medizin und Direktor der medizinischen Abteilung, Leiter der Gastroenterologie am Universitätsklinikum des Saarlandes, und Professor Frank Tacke, Direktor der Medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie der Charité hier in Berlin. Ich möchte mich herzlich bei Ihnen dafür bedanken, dass Sie heute hier sind.
4		Okay, fangen wir an. „Die wachsende Belastung durch MASLD und MASH: ein Aufruf zum Handeln“.

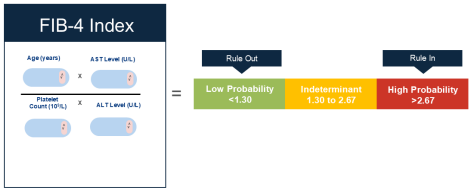
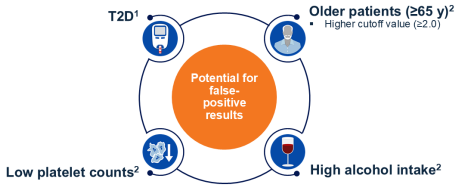
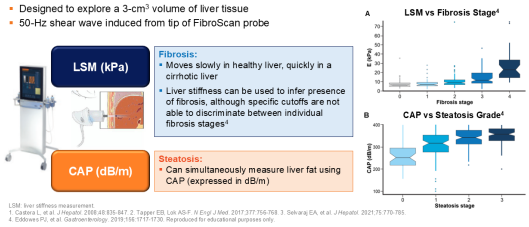
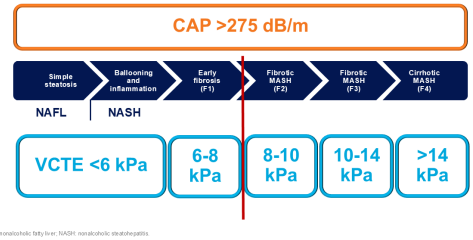
5	**Global Prevalence of MASLD: On the Rise**  MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease. Younossi ZM, et al. *Hepatology*. 2023;77:1335-1347. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only.	Wir wissen, dass MASLD die weltweit häufigste chronische Lebererkrankung ist, und den Schätzungen von 1990 bis 2019 zufolge leiden 30 % der Weltbevölkerung an MASLD oder MASH. Tatsächlich liegen uns Daten vor, die zeigen, dass die Prävalenz schrittweise zunimmt. 1990 lag die globale Prävalenz bei etwa 25 %. Im Zeitraum von 2016 bis 2019 stiegen die Schätzungen auf etwa 38 %. Die Regionen mit der höchsten Prävalenz von MASLD weltweit sind die MENA-Region (Naher Osten und Nordafrika) und Lateinamerika. Bis zu 44 % der Menschen in Lateinamerika leiden möglicherweise an MASLD oder MASH.
6	**Global Prevalence of MASLD Among Those With T2D**  T2D: type 2 diabetes. Younossi ZM, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024:S1542-3565(24)00287-8. Reproduced for educational purposes only.	Wir wissen, dass das Problem bei Patienten mit Typ-2-Diabetes noch größer ist. Die weltweiten Schätzungen für die Prävalenz von MASLD bei Diabetikern liegen bei etwa 65 %. Und auch hier steigt die Prävalenz von MASLD bei Diabetikern kontinuierlich an. Laut den jüngsten Schätzungen liegt der Anteil bei 68 %. Zwei Drittel der Diabetiker haben also MASLD und müssen unbedingt untersucht werden. Wir müssen Fallbefunde von Patienten mit signifikanter und fortgeschrittener Fibrose erstellen.
7	**Prevalence of MASH Among US Middle-Aged Cohorts: Compounding Risks**  BMI: body mass index; MASH: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. Harrison SA, et al. *J Hepatol*. 2021;75:284-291. Reproduced for educational purposes only.	Diese Studie habe ich in San Antonio, Texas, mit dem verstorbenen Stephen Harrison durchgeführt, wo wir uns die Kohorte mittleren Alters im Militärkrankenhaus in San Antonio, Texas angesehen haben, das insbesondere Patienten mit lateinamerikanischem Hintergrund versorgt. Diese Patienten kommen nur für die Screening-Koloskopie ohne bekannte Vorgeschichte mit MASLD oder erhöhten Leberenzymwerten ins Krankenhaus. Wir haben ihnen ein hochmodernes MRT-PDFF angeboten, um MASLD diagnostizieren zu können. Wenn die MRT ergab, dass sie MASLD hatten, haben wir eine Leberbiopsie angeboten, weil wir prospektiv die Prävalenz von MASH und das Stadium der Fibrose bestimmen wollten. In dieser Studie haben wir festgestellt, dass in der gesamten Kohorte 38 % MASLD hatten. Noch wichtiger ist jedoch, dass 14 % von ihnen MASH hatten, die aggressive Form der Krankheit, die zur Progression der Zirrhose und den damit einhergehenden Komplikationen führen kann. Wenn Sie Patienten mit Typ-2-Diabetes untersuchen, werden bis zu 35 % MASH haben. Wenn Sie anschließend Patienten mit Adipositas, Typ-2-Diabetes und lateinamerikanischem Hintergrund betrachten, leiden bis zu 46 % an der aggressiven Form von MASH.

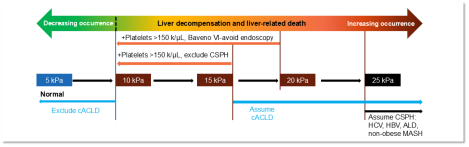
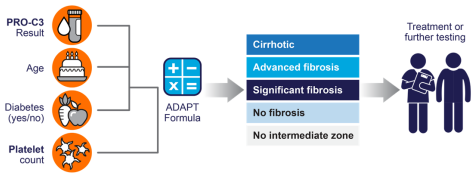
8		Aus mehreren Studien wissen wir außerdem, dass das Fibrosestadium, basierend auf Biopsie- oder nicht-invasiven Tests, der wichtigste prognostische Faktor ist, der uns sagen kann, wer die Patienten sind, die eine Zirrhose entwickeln werden, und wer die Patienten sind, bei denen ein Risiko besteht, schwerwiegende unerwünschte Outcomes im Zusammenhang mit der Leber zu entwickeln. Dazu gehören dekompensierende Ereignisse wie Aszites, Enzephalopathie und Varizenblutungen. Und das beginnt bei der F2-Fibrose. Unser Ziel ist es also, Patienten mit F2 und F3 die geeignete Behandlung zu bieten und so die Progression zur Zirrhose zu verhindern. Denn sobald Sie eine Zirrhose haben, gibt es einen exponentiellen Anstieg der Leber-Outcomes sowie einen Anstieg des hepatozellulären Karzinoms.
9		Das sind Daten aus der PRELHIN-Studie des verstorbenen Paul Angulo von der Mayo Clinic, in der die Todesursachen in einer MASLD-Population untersucht werden. Ähnlich wie bei der allgemeinen Bevölkerung ist die Haupttodesursache eine kardiovaskuläre Krankheit, gefolgt von malignen Erkrankungen anderer Organe als der Leber. Aber der wichtigste Befund hier ist, dass bei Patienten mit MASLD und MASH Lebererkrankungen an dritter Stelle bei den Todesursachen stehen. In der allgemeinen Bevölkerung stehen Lebererkrankungen in den Vereinigten Staaten üblicherweise an neunter Stelle. Unter anderem haben diese Patienten höhere Progressionsraten, und viele von ihnen sterben leider an einer Lebererkrankung oder benötigen eine Lebertransplantation. Die Studie zeigte außerdem deutlich, dass das Fibrosestadium der wichtigste prognostische Faktor war.
10		Wenn wir heute über das Management von MASH sprechen, muss dies im Rahmen eines ganzheitlichen Ansatzes erfolgen. Wir müssen uns auf die Leber-Outcomes konzentrieren, um eine Lösung für MASH zu finden und eine Fibrose-Verbesserung zu erreichen, aber wir müssen auch das metabolische Syndrom betrachten und sehen, ob es einen Nutzen im Hinblick auf Lipide gibt. Können wir die Insulinsensitivität verbessern? Das ist schon in einem frühen Krankheitsstadium sehr wichtig.

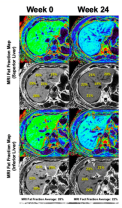
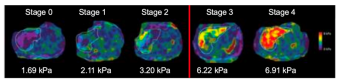
11		Wir müssen außerdem auf die Notwendigkeit einer lebergerichteten Therapie hinweisen. Das wird immer wichtiger, je weiter die Fibroseprogression bei den Patienten fortschreitet. Wir müssen uns direkt auf die Leber richten, um die Fibrose umzukehren und diese Therapie eventuell um Interventionen beim Lebensstil und anderen Medikamenten ergänzen, um die lebergerichtete Wirkung zu verbessern.
12		Wenn wir uns das Spektrum von MASH ansehen, gibt es 4 Fibrosestadien, wobei Stadium 4 die Zirrhose ist. Wir sind davon überzeugt, dass Interventionen im Zusammenhang mit dem Lebensstil und Medikamente, die auf Gewichtsabnahme und Insulinresistenz gerichtet sind, im frühen Krankheitsspektrum sehr wichtig sind. Aber wenn die Progression zu signifikanter Fibrose und fortgeschrittener Fibrose – hoffentlich werden wir in Zukunft auch eine lebergerichtete Therapie für Zirrhose haben – fortschreitet, dann müssen wir uns auf Wirkstoffe konzentrieren, die sich auf Fibrose richten und in Verbindung mit Interventionen beim Lebensstil wirken können, um die Fibrose umzukehren. Das ist mein Aufruf zum Handeln. Nun möchte ich Professor Schattenberg bitten, uns darüber aufzuklären, wie nicht-invasive Tests zur Identifizierung von Hochrisikopatienten eingesetzt werden können.
13		**[Jörn M. Schattenberg, MD]** Vielen Dank, Naïm, und vielen Dank, liebe Kolleginnen und Kollegen, dass Sie sich in Ihrer Mittagspause hier einfinden. Ich halte dieses Thema für sehr wichtig und freue mich, mehr dazu berichten zu dürfen. Sie haben gezeigt, wie hoch die Prävalenz der Erkrankungen ist. Und natürlich wollen wir nicht, dass alle diese Patienten eine gastroenterologische Praxis aufsuchen. Wir müssen dies präzisieren und genau abstimmen und die Risikopatienten identifizieren, bei denen wir die relevanten Outcomes – Entwicklung von Zirrhose, Karzinomen und Dekompensation – verhindern können. Meine Aufgabe besteht darin, Screening und Diagnose zu verbessern. Ich werde diese Aufgabe Schritt für Schritt erläutern.

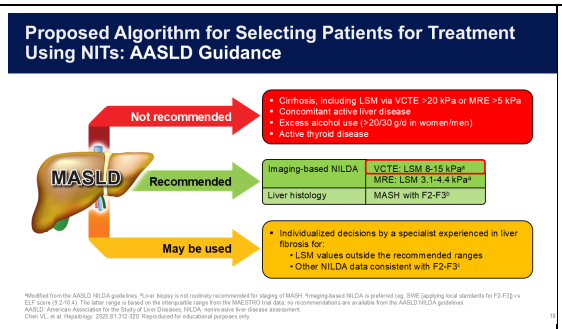
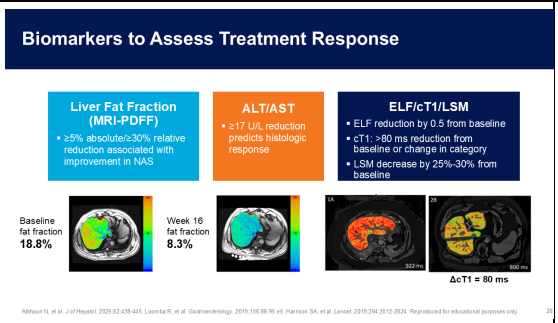
14	**Introduction** ▪ In this section, we will discuss • Available NITs for MASH, including blood-based, imaging, and combination tests • Use of NITs to risk stratify patients with MASH and monitor treatment response MASH: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; NIT: noninvasive test.	Ich werde über die verfügbaren so genannten nicht-invasiven Tests oder NITs sowie blutbasierte und bildgebende Verfahren sprechen. Wir wenden Kombinationen an, um die Genauigkeit dieser Maßnahmen zu verbessern. Außerdem werde ich Ihnen diverse Daten präsentieren, weil wir über eine zugelassene Behandlung verfügen. Die EMA hat positiv reagiert. Seit 2 Wochen gibt es in Deutschland ein Medikament, das bald auch in weiteren europäischen Ländern erhältlich sein sollte.
15	**MASLD Is a Slowly Progressive Disease** Building pathways of comprehensive care will allow for prevention and treatment  CV: cardiovascular; MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Wong VWS, et al. Liver Int. 2022;42:2377-2389. Reproduced for educational purposes only.	Bleiben wir noch ein wenig bei MASLD. Dabei handelt es sich um eine Krankheit, die nicht zum sofortigen Tod der betroffenen Patienten führt. Vielmehr handelt es sich um eine langsam fortschreitende Krankheit, die wie alle Stoffwechselkrankheiten Endorganschäden an einem Organ, in diesem Fall der Leber, verursacht. Der Subtyp Steatohepatitis verursacht Narben und schließlich terminalen Abbau von Lebergewebe zu Kollagenfasern, mit dem Ergebnis, dass die Leber ihre Funktionalität einbüßt. Wir screenen Patienten auf Fibrose und wenden eher verhaltensbezogene Interventionen wie einen präventiven Ansatz in frühen Stadien an, aber wir sollten die Überweisungssysteme in den jeweiligen Ländern nutzen, um Patienten mit Steatohepatitis, dem Subtyp der entzündlichen Fibrose, zu identifizieren, um sie beobachten und behandeln zu können. Auch bei Zirrhosen gibt es Empfehlungen für das Screening und die Nachbeobachtung dieser Patienten.
16	**Liver-Related Outcomes: Linked to Liver Histology**  Sanyal AJ, et al. N Engl J Med. 2021;385:1559-1569. Reproduced for educational purposes only.	Wie Professor Alkhouri gezeigt hat, ist das Fibrosestadium, wie bei vielen Lebererkrankungen, aber auch bei MASLD, der stärkste Prädiktor für die Mortalität unserer Patienten. Diese Daten wurden in prospektiven Studien zur Rekrutierung von Patienten in den USA in einer der renommiertesten medizinischen Fachzeitschriften veröffentlicht. Sie können sehen, wie die histologischen Fibrosestadien F3 und F4 im Hinblick auf erhöhten kumulativen Tod aus jeder Ursache herausstechen. Dies gilt auch für hepatische Ereignisse, aber diese Patienten weisen zusätzliche Todesursachen, unter anderem Herz-Kreislauf-Erkrankungen, aber auch Krebs auf, sogar außerhalb der Leber. Mittlerweile haben wir als Disziplin die Leberhistologie erfolgreich hinter uns gelassen, um die Stadien dieser Patienten festzulegen.

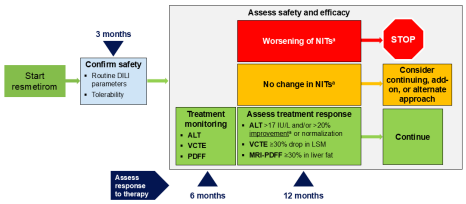
17		Aus diesem Grund gab es zahlreiche Interaktionen mit den Zulassungsbehörden, der FDA; außerdem gibt es Leitlinien, wie Biomarker verwendet werden sollten, um diese Patientenpopulation zu diagnostizieren und zu stratifizieren. Wer sich umfassender mit Biomarkern beschäftigen will, sollte beachten, dass es viele verschiedene Biomarker gibt. Als Mediziner neigen wir dazu, ihren Anwendungskontext zu vereinfachen. Das bedeutet, dass ein spezifischer Biomarker für eine bestimmte Population entwickelt wurde. Das bedeutet nicht, dass es sich um den gleichen Biomarker handelt, den Sie für das Ansprechen auf die Behandlung anwenden. Ich empfehle Ihnen, sich die BEST-Kriterien anzusehen. Die FDA hat dies geregelt. Ich werde heute über diagnostische und prognostische Biomarker sprechen.
18		Aus diesem Diagramm geht hervor, dass es unterschiedliche Anwendungskontexte oder Zielbedingungen gibt, die wir zur Identifizierung von Patienten verwenden können. Es gibt mehrere Biomarker für Steatosis, und im Klinikalltag wenden wir Ultraschall an. Diese Praxis hat sich bewährt. Es gibt fortgeschrittenere Quantifizierungsmethoden für Fett. Es war eine Herausforderung, einen Biomarker zu entwickeln, der spezifisch den Grad der Leberentzündung bei MASH erkennt. Unsere Transaminasen zeigen zwar eine gewisse Korrelation, sind aber nicht perfekt. Und basierend auf der Relevanz des Fibrosestadiums für das Gesamtüberleben unserer Patienten, standen vor allem die Fibrosemarker im Vordergrund, soweit ich das erkennen kann. An dieser Stelle werde ich kurz auf die fett gedruckten Biomarker eingehen.
19		Die Leitlinien und Professor Tacke, der ebenfalls hier bei uns ist, waren entscheidend für die Entwicklung der EASL-Leitlinien, die unter anderem dringend sequenzielle Tests empfehlen. Wir identifizieren Patienten anhand von Stoffwechselrisiken, zum Beispiel Typ-2-Diabetes oder Adipositas mit kardiometabolischen Risikofaktoren. Wir verwenden einen sehr einfachen Test namens FIB-4-Test, und wir nehmen eine Risikostratifizierung für die gesamte Population in Form einer niedrigen Prävalenz für Lebererkrankung oder eines hohen Risikos für Lebererkrankung sowie einer Zwischenstufe bzw. eines unbestimmten Stadiums vor, wobei zusätzliches Management hilfreich sein könnte.

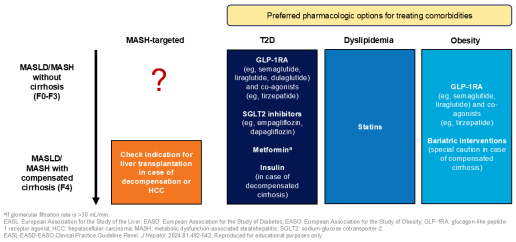
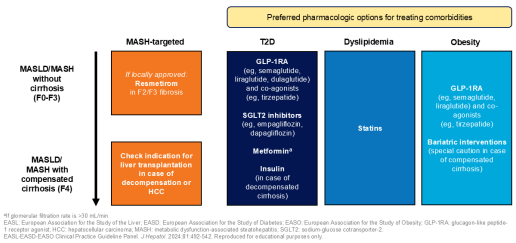
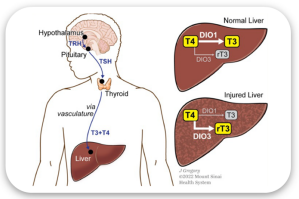
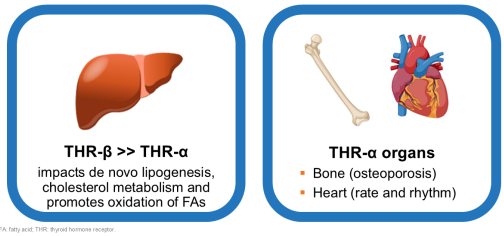
20	**FIB-4** Identification of Advanced Fibrosis 	Mittlerweile ist FIB-4 ein alter Test, der robust, biologisch plausibel und günstig ist; er ist nicht perfekt, aber ein Risikostratifikator. Sie können diesen Test mithilfe von Alter, AST, Thrombozyten und ALT-Spiegel anwenden, um eine große Population oder eine große Gruppe von Patienten, die keine fortgeschrittene Erkrankung aufweisen, auszuschließen. Seine Einschlussfähigkeit ist schwächer, dient uns aber als Risikostratifikator.
21	**Limitations of FIB-4 in Certain Populations** 	Einige der Schwächen sind auf den Faktor Alter im Zusammenhang mit FIB-4 zurückzuführen. Es ist wichtig, den Faktor Alter einzubeziehen, da die Zeit der Aussetzung gegenüber dem Erreger, nämlich der Entzündung der Leber durch den geschädigten Stoffwechsel, entscheidend ist. Zusätzlich müssen Sie bedenken, dass vor allem bei älteren Patienten eventuell andere Cutoff-Werte anzuwenden sind. Patienten mit Typ-2-Diabetes haben ein höheres Risiko und eine höhere Prävalenz für Erkrankungen. Da der Test in diesem Punkt auch ungenauer ist, empfehlen sich sequenzielle Tests.
22	**Imaging Techniques Can Assess Both Fibrosis and Steatosis** Ultrasound-based imaging (VCTE, FibroScan™) can assess both steatosis and fibrosis[1-4] ▪ Designed to explore a 3-cm³ volume of liver tissue ▪ 50-Hz shear wave induced from tip of FibroScan probe 	Ein Second-Step-Test ist verfügbar und erforderlich, und die Leitlinien empfehlen in diesem Zusammenhang elastographische Methoden. Eine der elastographischen Methoden, die ich Ihnen hier präsentiere, ist VCTE oder FibroScan. Dabei handelt es sich um einen einfachen Point-of-Care-Test, der die Quantifizierung von Fibrose basierend auf der Lebersteifigkeit ermöglicht. Sie können im oberen Teil sehen, dass die Unterscheidung der Fibrosestadien, insbesondere in den fortgeschrittenen Stadien, gut verläuft; Sie können die Abschwächung des Ultraschalls verwenden, um die Lebersteatose zu quantifizieren.
23	**FibroScan: Identification of Significant Fibrosis** 	Für eine Analyse und Vereinfachung könnten Sie das kontinuierliche Spektrum metabolischer Lebererkrankungen bis zur Zirrhose nehmen und mit verschiedenen Cutoff-Werten korrelieren. Allerdings sind sie nicht identisch. Lebererkrankung ist immer ein Kontinuum; das Gleiche gilt für diese Tests. Lassen Sie also Vorsicht walten, bevor Sie einen bestimmten Cutoff-Wert für ein exaktes histologisches Stadium replizieren, aber Sie erhalten ein gutes Instrument zur Risikostratifizierung, insbesondere wenn Sie es sequenziell anwenden.

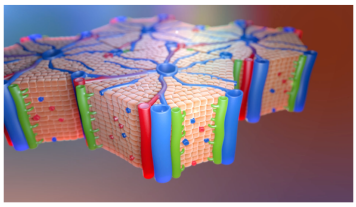
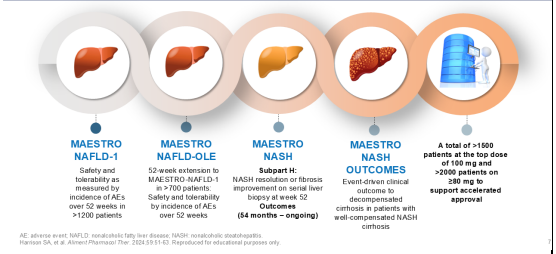
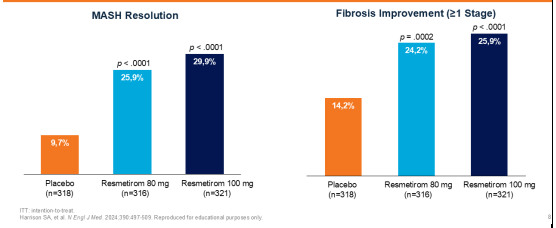
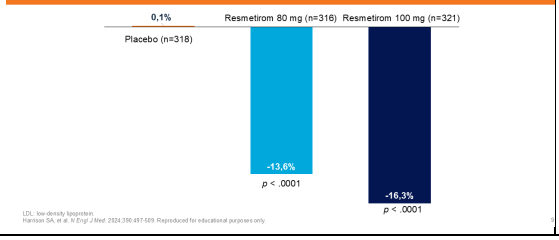
24	**Algorithm for Noninvasive Assessment of Clinically Significant PHTN** **Baveno VII consensus in PHTN** • HVPG values >5 mm Hg indicate sinusoidal PHTN • In patients with MASH-related cirrhosis, HVPG ≥10 mm Hg is strongly associated with the presence of clinical signs of PHTN[a]  	Es gab prospektive Studien, in denen der Wert dieser elastographischen Tests untersucht wurde. Die Baveno-Kriterien für die Risikostratifikation der portalen Hypertonie oder das Konzept der fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung – kompensierte fortgeschrittene chronische Lebererkrankung – in den Strata von 5 kPa erweisen sich als stichhaltig; tatsächlich beginnt die Sterblichkeit bei einem Cutoff-Wert von 10 kPa zu steigen. Die entsprechenden Daten wurden veröffentlicht; daher sind wir fest davon überzeugt, dass wir mit den Elastographiegeräten unsere Patienten stratifizieren und über prognostische Werte sprechen können.
25	**Available Ultrasound-Based Radiologic Tests**  TE (kPa) – Advantages: • Can be performed in clinic with real-time results TE (kPa) – Disadvantages: • Increased failure rate with obesity • Expensive device • Cutoff values with XL probe are slightly different from M probe Velacur™ (kPa) – Advantages: • Can be performed in clinic with real-time results Velacur™ (kPa) – Disadvantages: • More time consuming than TE (although time can be reduced significantly with training) • Limited availability ARFI (m/s) – SWE (kPa) – Advantages: • Can be integrated into a conventional ultrasound ARFI (m/s) – SWE (kPa) – Disadvantages: • Increased failure rate with obesity • Cutoff values for advanced fibrosis vary significantly SSW: supersonic shear wave.	Ich habe Ihnen VCTE präsentiert. Zur Beurteilung der Lebersteifigkeit können diverse Ultraschallgeräte verwendet werden. Dabei handelt es sich um das physikalische Phänomen, das den Veränderungen in der Elastographie zugrunde liegt, das FibroScan-Gerät. Aber es gibt auch andere Varianten wie Velacur oder ARFI- und ShearWave-Elastographie, die in ein Ultraschallgerät in Ihrer Praxis integriert werden können. Diese wichtige Botschaft sollte jeder Gastroenterologe bei der Risikostratifizierung dieser Population unterstützen.
26	**ELF Test** Hyaluronic acid (HA) Procollagen III amino terminal peptide (PIIINP) Tissue inhibitor metalloproteinase-1 (TIMP-1) Markers of ECM synthesis: Elevated levels associated with increased ECM deposition and fibrogenesis Marker of ECM repair inhibition: Elevated levels impair fibrolysis and increase fibrosis Fully Automated: ELF Score Calculated and Reported <7.7 >7.7 <9.8 >9.8 >11.3 ELF score = 2.278 + 0.851 ln (C_{HA}) + 0.751 ln (C_{PIIINP}) + 0.394 ln (C_{TIMP-1}) ECM: extracellular matrix.	Neben der Bildgebung gibt es potenzielle andere blutbasierte Biomarker. Das Vereinigte Königreich hat den ELF-Test als Zweitlinientest für die Überweisung an die Hepatologie etabliert. Dabei handelt es sich um einen Verbund von 3 Peptiden, die in einem engen Zusammenhang mit Fibrose stehen. Die Formel ist etwas kompliziert, aber Sie erhalten ein ELF-Testergebnis. Über die Formel brauchen Sie nicht weiter nachzudenken. Wie bei anderen Tests können Sie eine Risikostratifizierung Ihrer Population in milde Erkrankung oder sogar hohe Wahrscheinlichkeit für zukünftige Dekompensation vornehmen. Daher ist es äußerst praktisch, wenn Sie Zugang zu diesem Test haben. Die fortgeschrittenen Krankheitsstadien oder schweren Stadien weisen einen ELF-Score von über 9,8 auf.
27	**ADAPT: Age, Presence of Diabetes, PRO-C3, Platelet Count** **PRO-C3 as part of ADAPT for the assessment of liver fibrosis severity**  	Eine gute Nachricht ist, dass mehr Entwickler direkte Fibrosemarker identifiziert haben. Und ein weiteres Beispiel, das ich hier hervorheben möchte, ist der ADAPT-Score, der ein PRO-C3-Kollagen in Verbindung mit Alter, Diabetes und Thrombozytenzahl verwendet – also alle biologischen Faktoren im Zusammenhang mit fortgeschrittener Lebererkrankung, mit dem gleichen Ziel, nämlich die Patientenpopulation mit fortgeschrittener Fibrose zu identifizieren.

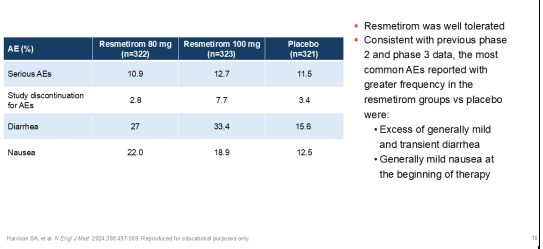
28	**MRI-PDFF (Steatosis) and MRE (Fibrosis)**  Modified phase-contrast pulse sequence to visualize rapidly propagating mechanical shear waves (~60 Hz)  Stage 0 Stage 1 Stage 2 Stage 3 Stage 4 1.69 kPa 2.11 kPa 3.20 kPa 6.22 kPa 6.91 kPa Cutoff for Detecting Advanced Fibrosis / Sensitivity (95% CI) / Specificity (95% CI) / PPV (95% CI) / NPV (95% CI) MRE stiffness ≥3.64 kPa / 0.86 (0.65-0.97) / 0.91 (0.83-0.96) / 0.68 (0.48-0.84) / 0.97 (0.91-0.99) NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value Loomba R, et al. *Hepatology*. 2014;60:1920-1928. Noureddin M, et al. *Hepatology*. 2013;58:1644-1654. Reproduced for educational purposes only.	Im Zusammenhang mit hochwertigen Tests und MR-Technologie erwähnte Professor Alkhouri, dass eine populationsbasierte Studie mit MR durchgeführt wurde. Das ist in einer Forschungsumgebung einfach, in der klinischen Praxis allerdings schwieriger. Aber MRT-PDFF, eine Quantifizierung des Leberfetts, wie Sie auf der rechten Seite dieses Bildes sehen, oder MRE, eine Elastographie zur Quantifizierung der Lebersteifigkeit mit MR-Technologie, ist verfügbar und wird insbesondere in Phase-IIa- und Phase-IIb-Studien angewendet.
29	**Composite Scores for At-Risk MASH** **FAST** = CAP + AST + LSM (VCTE) $\frac{e^{-1.65+1.07\times\ln(LS)+2.66\times10^{-8}\times CAP^3-6.3\times AST^{-1}}}{1+e^{-1.65+1.07\times\ln(LS)+2.66\times10^{-8}\times CAP^3-6.3\times AST^{-1}}}$ - Rule-in: **≥0.67** - Rule-out: **≤0.35** - Grey-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** - Grey zone: 0.165-0.242 **MEFIB** = LSM (MRE) + FIB-4 - Rule-in: **MRE ≥3.3 kPa + FIB-4 ≥1.6** - Rule-out: **MRE <3.3 kPa + FIB-4 <1.6** - Grey-zone: Neither rule-in nor rule-out MAST, magnetic resonance imaging AST, MEFIB: MRE combined with FIB-4. 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.	Sie können die Genauigkeit der einzelnen Tests erhöhen, indem Sie beispielsweise das Ultraschall-Elastographiegerät mit Leberenzymen, dem sogenannten FAST-Score, kombinieren. Oder wenn Sie Zugang zu MRE haben, können Sie die gleichen Parameter, Fettquantifizierung durch MR und Steifigkeit durch MR mit AST anwenden und schließlich einen MAST-Score erhalten. An dritter Stelle steht MEFIB; ich verspreche Ihnen, dass das die letzte Abkürzung ist, die ich heute verwende. In allen Fällen handelt es sich um Kombinationen von Bildgebung und plus-basierten Biomarkern, um Patienten zu identifizieren, die Entzündungen und Fibrosen in der Leber aufweisen; das ist besonders nützlich im Zusammenhang mit der Anreicherung von Populationen für klinische Studien, aber auch potenziell für die Überwachung und Identifizierung von Patienten für die Behandlung.

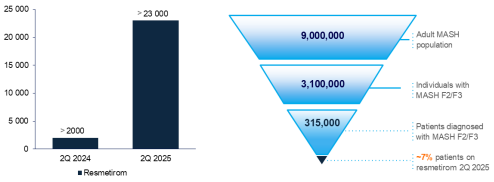
30		Wie sollen wir Patienten für die Behandlung identifizieren? An dieser Stelle möchte ich Ihnen die Empfehlungen der AASLD präsentieren. Hervorzuheben ist, dass die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie auch eine Konsenserklärung veröffentlicht hat, wie nicht-invasive Tests eingesetzt werden können, um Patienten zu identifizieren, die für eine Behandlung infrage kommen. Die einzige Behandlung, die es derzeit in Deutschland gibt, ist Resmetirom. Da Resmiretom laut Zulassung bei Zirrhose nicht empfohlen wird, müssen Sie ausschließen, dass die Patienten Zirrhose haben. Es wird empfohlen bei Patienten mit den Leberhistologie-Stadien F2 und F3. Eingangs habe ich erwähnt, dass wir bei unseren Patienten nicht mehr von histologischen Stadien sprechen. Wir konzentrieren uns auf NITs mithilfe der Lebersteifigkeit. Gemäß den Leitlinien können Sie MRE anwenden. Ich gehe davon aus, dass Ihnen in der Praxis zumeist ein transientes Elastographiegerät zur Verfügung steht. Wir versuchen, bei Patienten ohne Zirrhose bis an die Grenzen zu gehen, weil ich vermute, dass der Nutzen in dieser Population am höchsten ist. Aber Sie müssen Zirrhose ausschließen.
31		Die wichtige Frage lautet, wie lange die Patienten zu behandeln sind. Es gibt einige NITs, die wir derzeit verwenden, um das Ansprechen auf die pharmakologische Behandlung zu beurteilen.
32		Laut den verfügbaren Daten aus der MAESTRO-NASH-Studie wurden Patienten ein Jahr lang untersucht, um einen Behandlungserfolg zu ermitteln. Das ist also ein wichtiger Aspekt. Aus dieser Studie und anderen Studien hat sich ergeben, dass bei Veränderungen im MRT-PDFF, die 30 % relative Reduktion übersteigen, die Lebersteatose sinkt, was mit einer histologischen Verbesserung korreliert. Wenn Transaminasen, AST und ALT, zurückgehen, gibt es andere Biomarker. Ich habe bereits ELF, diverse MR-Bildgebungstechnologien, cT1 beispielsweise, oder Steifigkeitsmessungen erwähnt. Dazu werden wir heute noch mehr von Professor Alkhouri erfahren, der seine Erfahrungen aus der Praxis mit uns teilen wird.

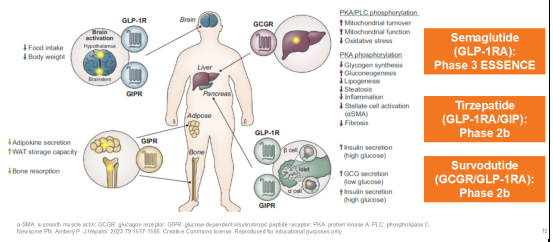
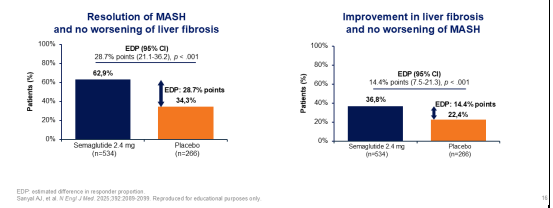
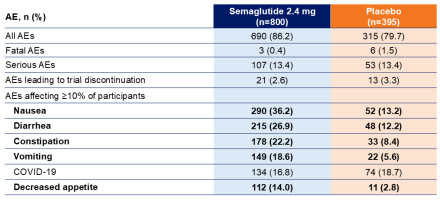
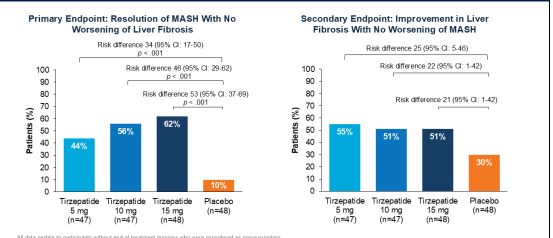
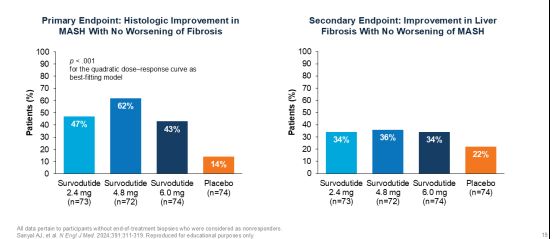
33	**Summary: Proposed Algorithm for Patient Follow-up Using NITs**  [4]ALT improvement should be accompanied by improvement in imaging (≥30 reduction in MRI-PDFF). If no improvement in ALT, ≥30% reduction in PDFF can still be predictive of response. VCTE alone may be inadequate to assess treatment response. DILI, drug-induced liver injury. Noureddin M, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22:2367-2377. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only.	Aus diesem Grund werde ich diese zusammenfassende Folie hier überspringen. Wenn kein Nutzen für den Patienten besteht, sollten Sie die Behandlung beenden. Aber auch im Zusammenhang mit unveränderten NITs könnte es einen individuellen Nutzen geben. Ich denke, darüber werden wir gleich mit Professor Alkhouri sprechen.
34	**Summary** ▪ NITs have replaced liver biopsy in managing patients with non-cirrhotic MASLD ▪ Guidelines recommend FIB-4 followed by a second NIT ▪ Imaging and blood-based tests for MASLD helps with: • Staging • Prediction • Treatment response ▪ The context of use and accuracy of testing varies	Zusammenfassend lässt sich sagen, dass NITs die Leberbiopsie ersetzt haben. Wir empfehlen sequenzielle Tests mit sehr günstigen diagnostischen Risikostratifikatoren, FIB-4, mit sequenziellen Tests. Diese Tests können bildgebend oder blutbasiert sein. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, sich daran zu erinnern, dass diese Tests in einem bestimmten Anwendungskontext entwickelt wurden und sie uns bei der Identifizierung der Patienten heute unterstützen. Ich möchte mich bei Ihnen bedanken und leite nun zur nächsten Präsentation über. Es ist mir eine Ehre und Freude, Frank Tacke aufs Podium zu bitten. Er ist für die Leitlinien verantwortlich und wird über derzeit verfügbare hormonelle Behandlungsoptionen sprechen. Frank.
35		**[Frank Tacke, MD, PhD, MHBA]** Hallo, vielen Dank. Mein Name ist Frank Tacke. Ich begrüße Sie alle in Berlin. Bei dieser Gelegenheit möchte ich Sie daran erinnern, dass wir hier nicht wirklich im Zentrum von Berlin sind. Nehmen Sie sich also die Zeit und erkunden Sie das Berliner Nachtleben. Ich möchte mit Ihnen über die wissenschaftliche Evidenz sprechen, die wir heute hinsichtlich der Behandlungsoptionen für MASLD/MASH haben. Professor Schattenberg hat Ihnen mitgeteilt, dass wir uns auf die Optionen mit Steatohepatitis und relevanter Fibrose konzentrieren wollen. Natürlich ist ein gesunder Lebensstil die Grundlage für alles, aber heute stehen uns diverse Behandlungsoptionen zur Verfügung.

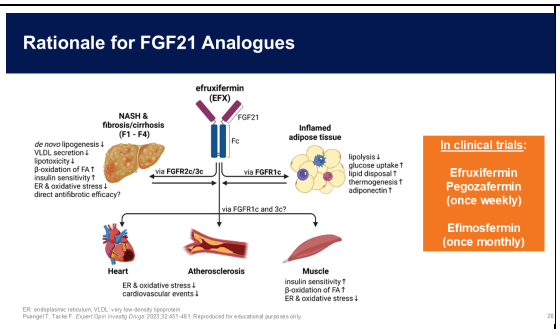
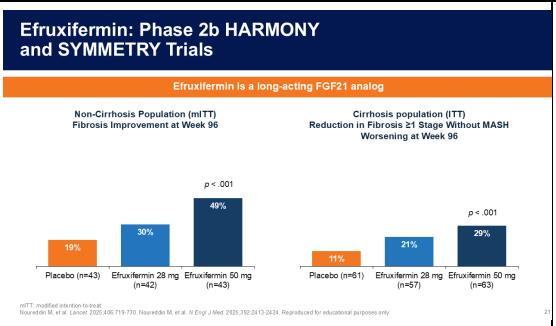
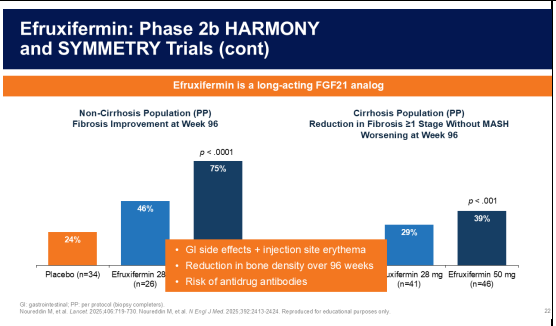
36	**EASL-EASD-EASO Treatment Guidelines** 	Und genau das empfehlen die Leitlinien. Die europäischen Leitlinien wurden von 3 Fachgesellschaften entwickelt: EASL (Fachgesellschaft für Hepatologie), EASD (Fachgesellschaft für Diabetologie) und EASO (Fachgesellschaft für Adipositas-Management). Sie sehen hier, dass die bevorzugte Wahl der Begleitmedikation zur Behandlung von Komorbiditäten sehr wichtig ist. Das gilt zum Beispiel für die Verwendung der GLP-1-Rezeptoragonisten zur Behandlung von Diabetes oder Adipositas, weil sie vermutlich aufgrund ihrer gewichtsreduzierenden Wirkung auch für MASLD/MASH einen Nutzen haben. Doch bisher gab es keine Behandlung, die so spezifisch war wie eine MASH-gerichtete Therapie.
37	**EASL-EASD-EASO Treatment Guidelines** 	Das ist in Deutschland seit 2 Wochen anders, denn wir haben Resmetirom, einen Schilddrüsenhormonrezeptor-β-Agonisten, den wir bei F2- und F3-Fibrose anwenden können.
38	**Evidence on the Role of Liver Hypothyroidism**  ▪ Hypothyroidism is associated with higher MASLD incidence ▪ During MASH progression, reduction of DIO1 and increase of DIO3	Was wollen wir damit erreichen? Wir wissen, dass Hypothyreose mit einer höheren MASLD-Inzidenz assoziiert wird, aber es gibt auch das Phänomen der lokalen Hypothyreose in der Leber.
39	**Differential Expression of THR-α and -β Receptor** 	In der Leber wirken Schilddrüsenhormone durch einen Rezeptor namens β-Schilddrüsenhormonrezeptor, während viele der systemischen Wirkungen, die wir mit Schilddrüsenwirkungen wie Schwitzen, Tachykardie oder Knochenverlust assoziieren, tatsächlich über den α-Schilddrüsenhormonrezeptor vermittelt werden. Was genau macht Resmetirom als leberspezifischer Schilddrüsenhormonrezeptor-β-Agonist? Zu diesem Zweck haben wir ein kleines Video für Sie vorbereitet, das diesen Aspekt wahrscheinlich viel besser erklären kann als jeder von uns. Werfen wir also einen Blick in die Leber.

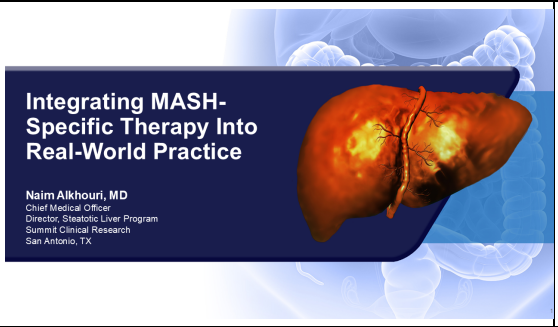
40	**THR-β Agonists: Mechanism of Action** 	Schilddrüsenhormonrezeptor-β-Agonisten oder kurz THR-β-Agonisten sind kleine Moleküle, die mit dem Ziel einer leberspezifischen Wirkung entwickelt wurden. Diese Wirkstoffe gelangen in den Zellkern der Leberzelle und binden sich an THR-β, um die Expression von Zielgenen zu aktivieren, die mehrere Stoffwechselwege regulieren. Erstens werden durch die verstärkte Mitophagie beschädigte Mitochondrien entfernt, während die mitochondriale Biogenese neue Organellen erzeugt. Gleichzeitig werden durch die Verringerung der reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) die Schädigung der Mitochondrien und die Ansammlung toxischer langkettiger Lipide begrenzt. Durch Erhöhungen der Lipophagie werden freie Fettsäuren generiert, die anschließend zu Mitochondrien transportiert werden, wo sie ATP über β-Oxidation produzieren. Im Allgemeinen lassen sich der Leberfettgehalt und die Fibrose durch eine Behandlung mit einem THR-β-Agonisten wirksam reduzieren.
41	**Resmetirom: Phase 3 Program** 	Das hört sich natürlich alles großartig an, aber sehen wir uns die Daten doch einmal genauer an. Unterstützen sie die wissenschaftliche Argumentation, die dahinter steht? Hier sehen Sie das große Studienprogramm, das schließlich zur Zulassung von Resmetirom für die Behandlung von MASH mit F2- und F3-Fibrose geführt hat. Als wahrscheinlich wichtigste Studie hat sich die MAESTRO-NASH-Studie erwiesen, denn im Rahmen dieser Studie wurden die Patienten 2 Leberbiopsien unterzogen, 1 vor Beginn der Behandlung und dann 1 Jahr nach Beginn der Resmetirom-Gabe.
42	**Resmetirom: MAESTRO-NASH** **Primary Endpoints** Liver biopsy (ITT) at week 52 	Ergebnis war ein signifikanter Anstieg des Anteils an Patienten, die eine MASH-Auflösung nach 1 Jahr erreichten, sowie eine Verbesserung der Fibrose, was für einen Hepatologen natürlich sehr wichtig ist, von mehr als oder gleich einem Fibrosestadium. Hier können sie signifikante Unterschiede für die 2 untersuchten Dosen sehen.
43	**Resmetirom: MAESTRO-NASH** **Secondary Endpoint** Key secondary endpoint LDL cholesterol at week 24 (ITT) 	Wichtig ist, dass Resmetirom auch einige positive Auswirkungen auf den Cholesterinspiegel hat. So können Sie hier sehen, wie das LDL-Cholesterin sinkt.

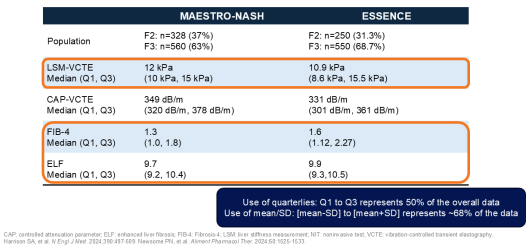
44	**Resmetirom: MAESTRO-NASH Safety**
	
	• Resmetirom was well tolerated
	• Consistent with previous phase 2 and phase 3 data, the most common AEs reported with greater frequency in the resmetirom groups vs placebo were:
	  • Excess of generally mild and transient diarrhea
	  • Generally mild nausea at the beginning of therapy
	Harrison SA, et al. *N Engl J Med.* 2024;390:497-509. Reproduced for educational purposes only.
		Aus den Sicherheitsdaten, die wir aus dem Phase-III-Studienprogramm erhalten haben, geht hervor, dass es sich um ein recht gut verträgliches Medikament handelt. Hier sehen Sie eine relativ niedrige Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, was mit der Placebo-Rate vergleichbar ist. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Durchfall und Übelkeit, über die in diesen Studien berichtet wurde. Wir freuen uns sehr, von Naïm Alkhouri zu erfahren, wie es bisher in den USA angewendet wurde.

45	**Current Utilization of Disease-Directed Therapy in the United States** ~7% of eligible patients with MASH are receiving treatment with resmetirom  Foran Claims Data; Clearview Analysis; figure adapted for educational purposes only from Fishman J, et al. *Adv Ther.* 2024;41:4172-4190.	Wenn wir von Europa auf die Vereinigten Staaten blicken, sehen wir, dass die Aufnahme des Medikaments in den Vereinigten Staaten recht hoch ist. Derzeit wird nur ein geringer Teil der geeigneten Patienten mit dem Medikament behandelt. Aber gleich wird uns Naïm von seinen Erfahrungen berichten.
46	**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. NCT04171556. ClinicalTrials.gov. NCT05415722. ClinicalTrials.gov. NCT06342947.	Da Resmetirom nicht der einzige THR-β-Agonist ist, der aktuell entwickelt wird, gibt es zahlreiche weitere Unternehmen, deren Produkte ebenfalls noch nicht zugelassen sind. Ich gehe davon aus, dass wir mehr über die Verwendung von Schilddrüsenhormonrezeptor-β-Agonisten erfahren und auch darüber, ob einige der Medikamente mehr Nutzen als andere bringen.
47	**Therapeutic Strategies Against Steatohepatitis and Fibrosis** Reduction of pathogenic extrahepatic signals Reverting pathogenic liver metabolism Advanced clinical development (selected) • GLP-1RAs • GLP-1/GIP/Glucagon co-agonists • Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors • Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) • Fibroblast growth factor 21 (FGF21) Disconnecting MASLD from inflammation and/or fibrosis ATP: adenosine triphosphate; DAMP: damage-associated molecular pattern; EV: extracellular vesicle; GIP: 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.	Im Hinblick auf den Einsatz dieser neuen Medikamente in der Behandlung von Steatohepatitis und Fibrose gibt es meines Erachtens einige Medikamente und Ansätze, die auf pathogene Signale außerhalb der Leber gerichtet sind. Ich denke, dass Gewichtsverlust entweder mithilfe ernährungsphysiologischer Interventionen oder mithilfe von GLP-1-Rezeptor-Agonisten ein Mechanismus sein kann, der sehr wirksam für die Behandlung von MASLD/MASH ist. Schilddrüsenhormonrezeptor-β-Agonisten sind das erste Medikament, das wirklich auf den Leberstoffwechsel gerichtet ist. Es gibt nicht so viele Medikamente, die gegen Entzündungen oder Fibrose wirken. Derzeit können wir den Stoffwechsel nicht verbessern, um die positiven Auswirkungen auf die Stoffwechselfolgen von Schäden wie Steatohepatitis und Fibrose zu erhalten.

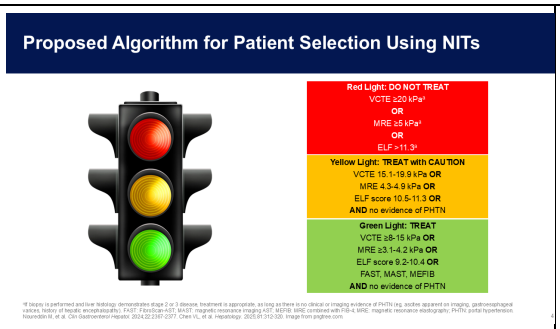
48	**Metabolic Effects of GLP-1RAs and Co-agonists** 	Natürlich möchte ich erwähnen, dass die GLP-1-Rezeptoragonisten, die Adipositas-Medikamente, auch für die Behandlung von Patienten mit MASLD/MASH wichtig sind. Uns liegen klinische Daten der Phase III für Semaglutid, einem Adipositas-Medikament, zur Behandlung von MASH vor. Wir haben auch Daten aus einer Phase-II-Studie für Tirzepatid, einem GLP-1-Rezeptor und GIP-Agonisten. Das Konzept der Verwendung von GLP-1-Rezeptor-Agonismus und Glukagon-Agonismus, zum Beispiel mit Survodutid, wird aktuell untersucht.
49	**Semaglutide: Phase 3 Trial** **Subcutaneous Doses Were Administered Once Weekly for 72 Weeks** FDA Conditional Approval Proportion of patients at week 72 	Bei Semaglutid haben die Daten aus den klinischen Phase-III-Studien zur FDA-Zulassung von Semaglutid zur Behandlung von MASH geführt. Sie können hier sehen, dass die MASH-Auflösung ohne Verschlechterung der Leberfibrose signifikant häufiger nach 1,5 Jahren erreicht wurde. Resmetirom-Studien konzentrierten sich auf 1 Jahr Histologie. Hier sind es 1,5 Jahre. Eine Verbesserung der Leberfibrose wurde ebenfalls erreicht.
50	**Semaglutide: Phase 3 Trial Safety** Safety analysis set (1195 participants) 	Semaglutid besitzt natürlich die bekannten gastrointestinalen Nebenwirkungen, insbesondere Übelkeit, Durchfall, Verstopfung und Erbrechen, die in dieser hohen Dosisgruppe häufiger als im Vergleich mit Placebo beobachtet wurden.
51	**Dual GIP and GLP-1RA Tirzepatide: Phase 2b Trial** **Subcutaneous Doses Were Administered Once Weekly for 52 Weeks** 	Im Hinblick auf Tirzepatid, das bereits in Europa und den USA für die Behandlung von Adipositas zugelassen ist, zeigen Daten nach 1 Jahr Therapie, dass in dieser frühklinischen Studie mit verschiedenen Dosen von Tirzepatid deutlich häufiger eine MASH-Auflösung und eine Verbesserung der Fibrose erreicht wurden.
52	**Dual GCGR/GLP-1RA Survodutide: Phase 2b Trial** **Subcutaneous Doses Were Administered Once Weekly for 48 Weeks** 	Für den dualen Glukagon- und GLP-1-Rezeptoragonisten Survodutid liegen uns ähnliche Daten aus einer klinischen Phase-II-Studie vor. Es wurde keine klare Dosisabhängigkeit beobachtet, aber das kann daran liegen, dass bei den höheren Dosen einige Teilnehmer wieder auf die niedrigere Dosis wechselten, was sich möglicherweise auf die Ergebnisse ausgewirkt haben könnte. Darüber hinaus waren signifikante Auswirkungen auf die MASH-Auflösung und ein klarer Trend zur Verbesserung der Fibrose zu beobachten.

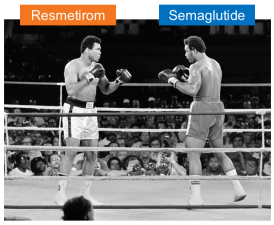
53		Ein Medikament oder eine Medikamentenklasse, die ich erwähnen möchte, sind FGF21-Rezeptoragonisten oder FGF21-Analoga. FGF21 ist ein Hormon, das von der Leber produziert wird, und viele nützliche Stoffwechselwirkungen im Körper aufweist, auch auf das Herz-Kreislauf-System. Wir haben mehrere Wirkstoffe, die derzeit in klinischen Studien untersucht werden. Wirklich spannend ist, dass die neuen Komponenten oder neuen Arzneimittelformulierungen eine Injektion der Medikamente einmal pro Woche oder sogar einmal pro Monat ermöglichen. Unter anderem wir haben aus einigen Studien Daten nach 24 Wochen Intervention erhalten, die ein Delta von etwa 20 % Fibrose-Verbesserung aufwiesen.
54		Aber wir verfügen nun auch über Daten nach 96 Wochen, also nach 2 Jahren Behandlung. Wenn Sie hier einen Blick auf die linke Seite werfen, sehen Sie, dass bei einer Studie Efruxifermin in der nicht-zirrhotischen Population angewendet wurde. Auf der rechten Seite sehen Sie Daten über 96 Wochen, die eine Verbesserung der Fibrose in der zirrhotischen Population zeigen – Menschen, bei denen sich die Zirrhose zu einer Fibrose zurückgebildet hat. Das ist ziemlich beeindruckend.
55		Wenn dies die ITT-Analyse ist, können Sie anhand der Protokolle – also der Protokolle mit tatsächlich 2 Biopsien – sehen, dass es einen Effekt auf die Verbesserung der Fibrose zu geben scheint, der mit der Zeit sogar zunimmt. Das gibt uns Hoffnung für die Verwendung von Antifibrotika oder Medikamenten mit Auswirkungen auf die Fibrose. Wir können davon ausgehen, dass wir einen weiteren Nutzen sehen, wenn wir länger behandeln. Besondere Nebenwirkungen von FGF21-Analoga sind GI-Nebenwirkungen und reduzierte Knochendichte; hier ist eine sorgfältige Überwachung nötig.

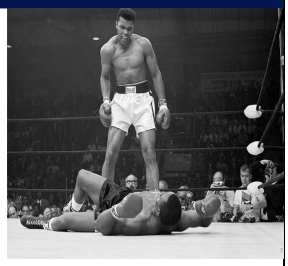
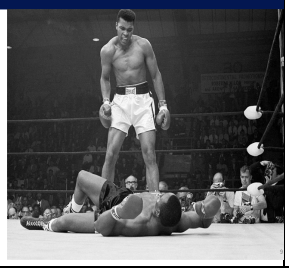
56	**Summary** ▪ Resmetirom is a THR-β agonist and the first FDA/EMA approval of a MASH-specific therapy • Liver-specific mechanism of action • Increases mitochondrial capacity for β oxidation • Increases lipophagy • Increases cholesterol clearance • Reduces inflammation and fibrosis ▪ Many other MASH-specific drugs are in development • Semaglutide improves MASH resolution without worsening of fibrosis and improves fibrosis without worsening of MASH (FDA approval) • Co-incretin mimetics, SGLT2 inhibitors, FGF21 analogues, and pan-PPAR agonists in trials • Need more phase 3 data around other investigational agents • New updates are needed to better distinguish between MASLD, MetALD, and ALD ALD: alcohol-related liver disease; MetALD: metabolic dysfunction and alcohol-related liver disease	Ich möchte meine Ausführungen kurz zusammenfassen. Resmetirom ist das erste von der FDA und EMA zugelassene und nun auch in Europa erhältliche Medikament, das als MASH-gerichtete Therapie mit zahlreichen positiven Wirkungen in der Leber angewendet werden kann: Es erhöht die mitochondriale Kapazität für β-Oxidation, Lipophagie, Cholesterinabbau und reduziert Entzündungen und Fibrosen. Da derzeit zahlreiche andere Medikamente entwickelt werden, haben wir einige Daten aus klinischen Studien für Semaglutid und Ko-Inkretinmimetika geprüft. Wir benötigen mehr Phase-III-Daten zu diesen Wirkstoffen. Und natürlich ist uns bewusst, dass einige Patienten keine reine MASLD, sondern auch MetALD haben. Wir müssen außerdem verstehen, welche Medikamente für diese Unterklasse von Patienten besonders wichtig sind. Aus diesem Grund freue ich mich, dass Naïm Alkhouri einige Fälle zur Anwendung all dieser Medikamente in der klinischen Praxis mit uns besprechen wird. Vielen Dank.
57		**[Naïm Alkhouri, MD, FAASLD]** Vielen Dank. Das war ein umfassender Überblick über die gesamte therapeutische Pipeline. In den nächsten Minuten werde ich versuchen, Ihnen Möglichkeiten an die Hand zu geben, um alles, was Sie gehört haben, in die Praxis umzusetzen. Das wird interaktiv geschehen. Dazu habe ich einige Abstimmungsfragen erstellt, die Sie beantworten sollten.
58	**2 FDA-Approved Medications for MASH With F2/F3** ▪ Resmetirom • Conditional approvals • FDA March 14, 2024 —NASH with moderate to advanced liver fibrosis (consistent with stages F2 to F3) • August 19, 2025 —Non-cirrhotic MASH with moderate to advanced liver fibrosis (fibrosis stages F2 to F3) ▪ Semaglutide • Conditional approval • FDA August 15, 2025 —Non-cirrhotic MASH, formerly known as NASH, with moderate to advanced liver fibrosis (consistent with fibrosis stages F2 to F3) in adults	Für uns hat sich im März 2024 alles geändert, als die FDA Resmetirom als erste lebergerichtete Therapie für Patienten mit MASH und F2- oder F3-Fibrose zugelassen hat. Das hat wirklich alles verändert: unsere Arbeit in unseren Kliniken, die Gespräche, die wir mit den Patienten führen, und die Möglichkeit, ihnen Hoffnung zu geben, dass diese Krankheit reversibel ist und dass wir ihr Fortschreiten tatsächlich verlangsamen können, zumindest basierend auf den Daten, die wir heute aus der MAESTRO-NASH-Studie haben. Vor kurzem wurde Resmetirom in Europa zugelassen, auch in Deutschland, sodass Sie es jetzt anwenden können. Soweit mir bekannt ist, kann es jetzt verschrieben werden. Am 15. August dieses Jahres wurde Semaglutid in den USA zugelassen. In den USA gibt es nun 2 von der FDA zugelassene Medikamente. Beide sind für Patienten mit MASH und F2- oder F3-Fibrose indiziert.

59	**Comparison of Overall Baseline NITs**  Use of quarterlies: Q1 to Q3 represents 50% of the overall data Use of mean/SD: [mean-SD] to [mean+SD] represents ~68% of the data CAP: controlled attenuation parameter; ELF: enhanced liver fibrosis; FIB-4: Fibrosis-4; LSM: liver stiffness measurement; NIT: noninvasive test; VCTE: vibration-controlled transient elastography. Harrison SA, et al. *N Engl J Med*. 2024;390:497-509. Newsome PN, et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024;60:1525-1533.	In der Klinik wählen wir Patienten auf Grundlage nicht-invasiver Tests aus. Wir nehmen keine Biopsien an Patienten vor, obwohl alle Studiendaten, die Sie gesehen haben, auf 2 Biopsien an der Baseline und nach 52 bis 72 Wochen Behandlung beruhten. Daher möchte ich an dieser Stelle die NIT-Daten der MAESTRO-NASH-Studie und der ESSENCE-Studie zusammenfassen, um Ihnen zu zeigen, dass die Daten, die Professor Schattenberg Ihnen präsentiert hat, Ihnen dabei helfen werden, die richtige Patientenpopulation auszuwählen, die in der klinischen Studie behandelt wurde. Ein Blick auf die transiente Elastographie zeigt, dass es um Messungen der Lebersteifigkeit geht. Wie aus der MAESTRO-NASH-Studie hervorgeht, betrug der Median 12 kPa, und der Interquartilsabstand lag zwischen 10 und 15 kPa. In der MAESTRO-NASH-Studie mussten alle Patienten eine Lebersteifigkeit von mindestens 8,5 kPa aufweisen. Deshalb war die untere Trenngrenze etwas höher. Ein Blick in die ESSENCE-Studie zeigt, dass die mittlere Lebersteifigkeit 10,9 betrug, und der Abstand lag zwischen 8,5 und 15,5. Das entspricht auch der Empfehlung in den Leitlinien. Die goldene Mitte liegt zwischen 8 und 15 kPa. Ich möchte auch darauf hinweisen, dass der FIB-4-Score in beiden Studien eigentlich im unteren Bereich war. Und das bedeutet, dass wir viele Patienten übersehen werden, wenn wir uns nur auf den FIB-4 verlassen. In der MAESTRO-NASH-Studie lag der FIB-4 im Mittel bei 1,3. Das bedeutet, dass der FIB-4 bei 50 % der Patienten mit einer durch Biopsie nachgewiesenen MASH mit F2 oder F3 unter 1,3 lag. Das sollten Sie immer berücksichtigen. In der ESSENCE-Studie betrug der Median 1,6. Und dann ist da noch der ELF-Score (Enhanced Liver Fibrosis Test), der in den Vereinigten Staaten häufig verwendet wird. Der Median lag bei etwa 9,7 bis 9,9, und der Abstand betrug zwischen 9 und 10,5. Daher ist die Trenngrenze von 7,7, die von einigen Leitlinien empfohlen wird, vielleicht zu niedrig angesetzt. Ich beginne mit der Behandlung von Patienten, wenn der ELF 9 oder mehr beträgt.

	MAESTRO-NASH	ESSENCE
Population	F2: n=328 (37%) F3: n=560 (63%)	F2: n=250 (31.3%) F3: n=550 (68.7%)
LSM-VCTE Median (Q1, Q3)	12 kPa (10 kPa, 15 kPa)	10.9 kPa (8.6 kPa, 15.5 kPa)
CAP-VCTE Median (Q1, Q3)	349 dB/m (320 dB/m, 378 dB/m)	331 dB/m (301 dB/m, 361 dB/m)
FIB-4 Median (Q1, Q3)	1.3 (1.0, 1.8)	1.6 (1.12, 2.27)
ELF Median (Q1, Q3)	9.7 (9.2, 10.4)	9.9 (9.3,10.5)

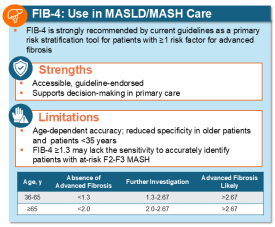
60		Ich vermute, wir haben eine ähnliche Zahl wie diese gesehen. Das ist eine Art Ampel-Prinzip für die Auswahl von Patienten für eine pharmakologische Therapie. Es gibt den grünen Bereich, der auf einer Lebersteifigkeit zwischen 8 und 15 kPa basiert. Und es gibt Trenngrenzen für MR-Elastographie und ELF. Im roten Bereich sehen wir von einer Behandlung mit Resmetirom oder Semaglutid ab; diese Patienten haben wahrscheinlich eine Zirrhose, wenn die Lebersteifigkeit mehr als 20 kPa beträgt oder die MR-Elastographie mehr als 5 kPa ergibt. Dann gibt es noch den gelben Bereich. Dort liegt die Lebersteifigkeit zwischen 15 und 20 kPa. Viele dieser Patienten haben tatsächlich F3-Fibrose, aber einige von ihnen haben eine Zirrhose. Daher müssen Sie eine komplette Ultraschalluntersuchung des Abdomens vornehmen, um sich zu vergewissern, dass die Leber glatt ist, keine Splenomegalie vorliegt und die Thrombozytenzahl normal ist. Ist das der Fall, können Sie auch diese Patienten mit lebergerichteter Therapie behandeln.

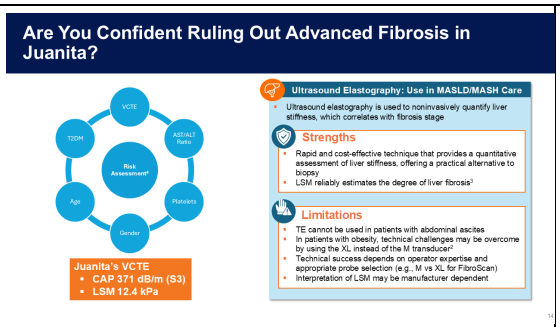
61	**Real-World Evidence With Resmetirom (N=669): Baseline Characteristics/NITs** ▪ A total of 97 patients (14.5%) were diagnosed via liver biopsy ▪ The majority 608 (90.9%) were assessed using transient elastography ▪ 111 (16.6%) had ELF testing ▪ **38% on statin, 18% of GLP-1RA** AST: aspartate aminotransferase; HDL: high-density lipoprotein; IQR: interquartile range. Alkhouri N, et al. EASL Congress 2025. Poster SAT-436. **Parameter** Age, median (IQR), years 57 (47-67) Sex (male), n (%) 242 (41.6) T2D (yes), n (%) 335 (50.1) Hypertension (yes), n (%) 340 (50.8) Low HDL 219 (55.6) Elevated triglycerides 209 (47.2) Obesity, n (%) 476 (82.4) BMI, kg/m² 36 (32-41) LSM, median (IQR), kPa 10.9 (8.9-13.6) CAP, dB/m 322 (296-352) ELF score, median (IQR) 9.9 (9.5-10.6) FIB-4 Index 1.27 (0.82-1.87) AST, U/L 35 [24-52] ALT, U/L 42 [27-66] Platelet, x10³/µL 241 (198-301)	Dies ist die praktische Evidenz, die wir in den Vereinigten Staaten an 6 Universitätskliniken gesammelt haben, wo wir nach der FDA-Zulassung 669 Patienten behandelt haben. In dieser Population wurde bei ungefähr 14 % bereits eine Biopsie vorgenommen. Wir haben die letzten 3 Jahre untersucht und alle, die bei der Biopsie eine F2- oder F3-Fibrose aufwiesen, für eine Behandlung in Betracht gezogen. Aus diesem Grund empfehle ich Ihnen heute, die Patienten, die in den letzten Jahren hier in Deutschland eine Biopsie mit dem Ergebnis F2- und F3-Fibrose hatten, zu überprüfen und erneut aufzurufen. Die überwiegende Mehrheit der Patienten, die wir behandelt haben, die für eine Behandlung geeignet sind und von der Versicherung genehmigt wurden, hatten eine transiente Elastographie. 91 % erfüllten die Elastographiekriterien zwischen 8 und 15 kPa, und bei etwa 15 % wurden auch ELF-Tests durchgeführt. Ich möchte außerdem darauf hinweisen, dass Sie Resmetirom problemlos mit Statinen verwenden können. Es gibt eine Dosisüberlegung für das Statin, die Sie kennen müssen, aber 38 % der Patienten in dieser Praxiskohorte erhielten ein Statin, und weitere 18 % dieser Patienten, die zu uns kamen, erhielten eine stabile GLP-1-Dosis. Trotzdem hatten sie MASH mit F2 oder F3. Anschließend haben wir Resmetirom zusätzlich zum GLP-1 verabreicht. In der Tabelle sind die Patientenmerkmale aufgeführt. Ich war überrascht, wie viele Ähnlichkeiten zur MAESTRO-NASH-Studie bestanden, einschließlich der Messungen der Lebersteifigkeit und des ELF-Tests. Das ist also eine Bestätigung der Trenngrenzen für NITs in der Praxis.
62	**The Big Fight/The Rumble in the Jungle** Resmetirom Semaglutide 	Aktuell erleben wir einen großen Konflikt in den Vereinigten Staaten. Es gibt 2 von der FDA zugelassene Medikamente, Resmetirom und Semaglutid. Als Mediziner müssen wir Entscheidungen treffen und festlegen, welcher Wirkstoff zu bevorzugen ist. Natürlich können Sie, wie ich Ihnen gezeigt habe, Resmetirom zusätzlich zu einer stabilen GLP-1-Dosis verabreichen. Ich werde Ihnen einige Fälle präsentieren. Anschließend können Sie die Fragen beantworten. Eine richtige Antwort gibt es nicht. Ich bin also sehr gespannt, wie Sie reagieren.

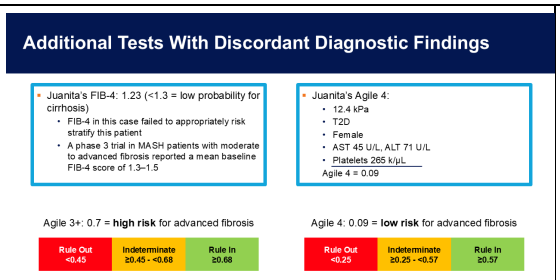
63	**Fight 1** ▪ 56-year-old woman ▪ Past medical history of T2D for 12 years • Treated with dulaglutide for the past 5 years ▪ BMI 29.1 kg/m² ▪ HbA_{1c} 6.4% ▪ FibroScan • **LSM 11.3 kPa c/w F3** fibrosis • CAP 362 dB/m c/w S3 steatosis HbA_{1c}: hemoglobin A_{1c} 	Dies ist Konflikt Nummer 1 oder Patientin Nummer 1. Es handelt sich um eine 56 Jahre alte Frau, die vor 12 Jahren mit Typ-2-Diabetes diagnostiziert wurde. Seit 5 Jahren wird sie mit einem GLP-1, und zwar Dulaglutid, behandelt. Sie hat tatsächlich einen Gewichtsverlust erreicht. Ihr BMI ist auf 29,1 kg/m² gesunken. Ihr HbA_{1c} ist unter Kontrolle, wenn man berücksichtigt, dass sie Diabetes hat. Doch die Messung der Lebersteifigkeit ergibt 11,3 kPa. Das entspricht einer Fibrose im Stadium F2–F3, und ihr CAP-Score ist konsistent mit einer signifikanten Steatose. Zusammengefasst lässt sich sagen: Es handelt sich um eine Patientin mit Diabetes, die ein GLP-1 erhalten hat, deren Diabetes unter Kontrolle ist und die einen BMI hat, der auf Übergewicht hinweist, aber nicht auf Adipositas.
64	**Question** How would you treat this patient? A. Resmetirom B. Semaglutide C. Resmetirom + semaglutide D. Neither treatment	Die Frage an Sie lautet also: Wie würden Sie diese Patientin behandeln? Würden Sie Ihr Resmetirom verabreichen? Würden Sie sie von Dulaglutid auf Semaglutid umstellen? Würden Sie sowohl Resmetirom als auch Semaglutid geben oder keines von beiden? Lassen Sie uns abstimmen. Ich stelle fest, dass Sie sich mehrheitlich dafür entschieden haben, dieser Patientin Resmetirom zu verabreichen. Damit bin ich einverstanden, weil diese Patientin ein GLP-1 erhalten hat. Der Diabetes ist gut eingestellt, und möglicherweise ist dies eine Patientin mit F3. Ich würde hier also mit einer lebergerichteten Therapie beginnen, da sie schon ein GLP-1 erhalten hat. Anschließend können wir den Fall neu bewerten und eventuell eine Umstellung des GLP-1 in Betracht ziehen.
65	**Fight 2** ▪ 53-year-old man ▪ Past medical history of HTN, OSA, and obesity (BMI 39.2 kg/m²) ▪ Presents with incidental finding of hepatosplenomegaly on ultrasound ▪ FibroScan • **LSM 8.6 kPa** c/w F2 fibrosis • CAP 371 dB/m c/w S3 steatosis HTN: hypertension; OSA: obstructive sleep apnea 	Dies ist Fall Nummer 2: Es handelt sich um einen 53 Jahre alten Mann mit Hypertonie, obstruktiver Schlafapnoe und Adipositas Klasse II mit einem BMI von 39,2 kg/m² in der Anamnese. Bei einer Ultraschalluntersuchung wird zufällig Hepatosplenomegalie festgestellt. Die Lebersteifigkeit beträgt 8,6 kPa, was möglicherweise auf eine frühe F2-Fibrose hinweist, und der CAP-Score ist mit 371 dB/m hoch.

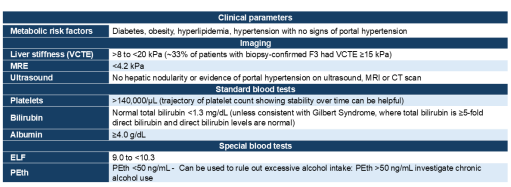
66	**Question** How would you treat this patient? A. Resmetirom B. Semaglutide C. Resmetirom + semaglutide D. Neither treatment	Die Frage an Sie lautet also: Wie würden Sie diese Patientin behandeln? Resmetirom, Semaglutid, beide Wirkstoffe oder keine Behandlung? **[Jörn M. Schattenberg, MD]** In diesem Fall verwirrt mich die Diagnose Hepatosplenomegalie. Oder handelt es sich nur um eine große Leber? **[Naïm Alkhouri, MD, FAASLD]** In manchen Beispielen, die wir uns ansehen, ist die Splenomegalie etwa 12,5 cm groß. Aber Sie haben Recht, denn sobald der Begriff Splenomegalie fällt, denkt man gleich an eine Zirrhose. Wenn sie wie bei diesem kPa etwa 12,5 cm groß ist, reagiere ich normalerweise nicht darauf. Bei mehr als 14 cm befürchte ich auch immer eine Splenomegalie. Der Einwurf ist valide, aber manchmal schießen wir übers Ziel hinaus. Okay, sehen wir uns die Antworten an. Angesichts der höchsten metabolischen Belastung, dem höheren BMI und der Tatsache, dass wir uns im Frühstadium der Krankheit befinden, haben viele von Ihnen sich für die Gabe von Semaglutid entschieden, aber zugleich sind viele von Ihnen der Ansicht, dass Resmetirom eine gute Option wäre. Und einige von Ihnen bevorzugen eine Kombinationstherapie. Auch hier gibt es keine richtige Antwort. Wir müssen die Präferenzen der Patienten berücksichtigen, unabhängig davon, ob sie eine Injektion oder eine Tablette erhalten möchten, sowie jede vorherige Verabreichung eines GLP-1. All diese Punkte sind zu berücksichtigen. Aber ich bin mit dieser Entscheidung einverstanden.

67	**Fight 3** ▪ 53-year-old man ▪ Past medical history of T2D (HbA_{1c} 7.4% on metformin) and obesity (BMI 34.2 kg/m²) ▪ Presents with incidental finding of hepatosplenomegaly on ultrasound ▪ FibroScan at baseline: • LSM 10.9 kPa c/w F3 fibrosis • CAP 371 dB/m c/w S3 steatosis ▪ After 1 year of treatment with semaglutide: BMI 32.8 kg/m² and HbA_{1c} 6.1% ▪ **VCTE** • **LSM 13.6 kPa** • CAP 326 dB/m • Add resmetirom 	Es folgt Fall Nummer 3: Hier geht es um einen 53 Jahre alten Mann mit Typ-2-Diabetes in der Anamnese. Sein HbA_{1c} ist 7,4 %, er nimmt nur Metformin, und ist nicht richtig eingestellt. Er leidet weiter an Adipositas und hat einen BMI von 34,2 kg/m². Laut Dr. Schattenberg hat er Hepatomegalie – es sollte Hepatomegalie sein – und einer FibroScan-Lebersteifigkeit von 10,9 kPa, also vielleicht im F3 im Frühstadium, und einen CAP-Score von 371 dB/m. Der Patient wurde von seinem Endokrinologen mit Semaglutid behandelt. Nach 1 Jahr Behandlung sank sein BMI, und der HbA_{1c} ist sehr gut eingestellt. Das ist heute eine wichtige Erkenntnis: Wenn Sie einem Patienten ein GLP-1 wie Semaglutid verabreichen, müssen Sie die Situation nach 1 Jahr neu bewerten. Selbst wenn sie Gewicht verlieren und ihr Diabetes besser eingestellt ist, werden nicht alle ein Ansprechen der Fibrose erreichen. Die transiente Elastographie dieses Patienten zeigte eine Verschlechterung der Lebersteifigkeit von 10,9 bis 13,6 kPa, und der CAP-Score ging zurück, sodass es zu einer Reduktion der Steatose kommen könnte. Das ist wichtig, weil der BMI trotz des Gewichtsverlustes nur leicht zurückging, sodass keine optimale Reaktion erreicht wurde.
68	**Question** How would you treat this patient? A. Add resmetirom B. Add resmetirom and continue semaglutide C. Neither treatment	Die Frage an Sie lautet also: Wie würden Sie diese Patientin behandeln? Würden Sie Resmetirom zusätzlich verabreichen und Semaglutid wegen der sich verschlechternden Leberfibrose komplett absetzen oder würden Sie Resmetirom zusätzlich zu Semaglutid verabreichen und den Patienten einer dualen Therapie unterziehen? Oder würden Sie keine der Behandlungen anwenden? Lassen Sie uns abstimmen. Okay, das ist sehr gut – niemand würde Semaglutid absetzen, weil wir eine bessere glykämische Einstellung erreicht haben, aber meiner Meinung nach ist dieser Patient perfekt geeignet, um Resmetirom zusätzlich zu Semaglutid zu verabreichen, da Semaglutid kein Ansprechen der Fibrose erreicht hat, wir aber eine lebergerichtete Therapie anwenden müssen.

69	**Juanita** ▪ 61-year-old Hispanic woman with T2D and obesity ▪ Presents for elevated liver enzymes ▪ Family history: mother died from MASH-cirrhosis complications ▪ Laboratory tests • ALT 71 U/L • AST 45 U/L • Platelets 265 k/µL ▪ Abdomen US: smooth liver with normal spleen size ▪ FIB-4 index: 1.23 ▪ Current Medications • GLP-1 RA for T2D 	Nun habe ich einen längeren Fall für Sie, bei dem es um die Überwachung des Ansprechens auf die Behandlung geht. Dies ist Juanita, eine 61 Jahre alte lateinamerikanische Frau mit Typ-2-Diabetes und Adipositas. Sie weist erhöhte Leberenzymwerte auf und hat eine signifikante familiäre Anamnese; unter anderem ist ihre Mutter an Komplikationen wegen MASLD-Zirrhose verstorben. Ihre Laborwerte zeigen erhöhte ALT bei 71 U/L, AST 45 U/L und eine normale Thrombozytenzahl bei 265 k/µL. Sie nehmen eine vollständige Ultraschalluntersuchung des Abdomens vor. Auf den Bildern ist eine glatte Leber mit normaler Milzgröße zu sehen. Sie berechnen den FIB-4-Score, er liegt bei 1,23, also unter 1,3. Das ist doch gut, oder? Und sie hat ein GLP-1 zur Behandlung ihres Diabetes erhalten. Was würden Sie als Nächstes tun? Würden Sie sagen, ich werde dieser Patientin mitteilen, dass ihr FIB-4-Score unter 1,3 liegt und sie erst in 2 Jahren wiederzukommen braucht? Worauf ich hier hinaus will, ist: Nein, bitte tun Sie das nicht! Diese Patient hat eine sehr hohe Prätestwahrscheinlichkeit für eine signifikante Erkrankung. Sie hat einen lateinamerikanischen Hintergrund mit Typ-2-Diabetes. Sie hat erhöhte Leberenzymwerte. Und sie hat eine familiäre Anamnese mit MASH-Zirrhose. Auch bei dieser Patientin habe ich Zweifel am FIB-4-Score. Außerdem würde ich gerne noch einen Test machen. Tatsächlich wurde der Cutoff-Wert von 1,3 ursprünglich entwickelt, um fortgeschrittene Fibrose auszuschließen, nicht signifikante Fibrose, nicht F2, F3. Wenn Sie sich die EASL-Richtlinien von Professor Tacke durchlesen, werden Sie feststellen, dass er tatsächlich eine niedrigere Trenngrenze für FIB-4 erwähnt, rechts, zwischen 0,7 und 0,9, wenn Sie F2 oder höher ausschließen wollen. Es handelt sich also um eine Patientin, bei der ich einen weiteren Test vornehmen werde. Mit dem FIB-4-Score gebe ich mich nicht zufrieden. Bitte bedenken Sie, dass dieser FIB-4-Score bereits grenzwertig ist.

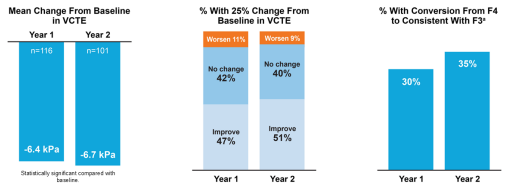
70		Wenn wir uns diese Patienten ansehen, sollten Sie sich das Gesamtbild ansehen. Welches Alter haben sie? Haben sie Diabetes oder nicht? Wie ist das AST/ALT-Verhältnis? Wie hoch ist die Thrombozytenzahl? Gibt es eine familiäre Anamnese mit MASH-Zirrhose? Ich bitte Sie, im Rahmen der fachärztlichen Versorgung und in GI-Hepatologie-Kliniken eine transiente Elastographie bei diesen Patienten vorzunehmen. Die transiente Elastographie ist nicht perfekt. Sie hat ihre Grenzen. Wenn die AST- und ALT-Scores sehr hoch sind und über 200 U/L liegen, sollte man auf transiente Elastographie verzichten. Bei Patienten mit sehr hohem BMI, also über 40 kg/m^2, kann dies die Genauigkeit der transienten Elastographie beeinträchtigen. In diesem Zusammenhang sollten Sie also berücksichtigen, dass diese NITs immer im Kontext interpretiert werden sollten. Sie müssen das klinische Bild und die Prätestwahrscheinlichkeit berücksichtigen und anschließend die NITs interpretieren. Bei dieser Patientin würde ich mich mit dem FIB-4-Score nicht zufrieden geben. Ich würde eine transiente Elastographie vornehmen. Und genau das ist bei Juanita passiert. Die transiente Elastographie ergab eine Lebersteifigkeit von 12,4 kPa. Das wäre komplett übersehen worden, wenn wir nur den Leitlinien gefolgt wären und uns mit dem FIB-4-Score zufrieden gegeben hätten. Dies ist konsistent mit einer F3-Fibrose.

71		Natürlich können Sie sagen, dass Sie nicht überzeugt sind, weil der FIB-4-Score zu niedrig ist. Da bei den NITs eine Diskordanz vorliegt, wird ein anderer Wert benötigt. Sie können in Betracht ziehen, eine Leberbiopsie durchzuführen, aber es gibt zusätzliche Tests, die den positiven Vorhersagewert aufgrund der Lebersteifigkeit erhöhen können. Einer dieser Tests heißt Agile 3+. Er wurde entwickelt, um F3- und F4-Fibrose vorherzusagen. Der Test umfasst die Lebersteifigkeit plus AST, ALT, Thrombozytenzahl, Alter, Vorhandensein von Diabetes, und er reicht von 0 bis 1. Je näher der Wert an der 1 liegt, desto wahrscheinlicher ist eine F3-Fibrose oder höher. In diesem Fall haben wir Agile 3+ berechnet, und der Wert lag bei 0,7, also über der Trenngrenze von 0,6. Das erhöht den positiven Vorhersagewert. Vielleicht befürchten Sie, dass diese Patientin Zirrhose hat, vor allem aufgrund der Familienanamnese. Eine Zirrhose sollten Sie auf jeden Fall ausschließen. Ich habe Ihnen gezeigt, dass ihre Thrombozytenzahl normal war. Es gibt keine Splenomegalie, die Leber ist glatt. Aber es gibt einen Score, den Agile-4-Score, der entwickelt wurde, um Zirrhose basierend auf 2 verschiedenen Trenngrenzen ein- oder auszuschließen. Wenn Sie Agile 4 bei dieser Patientin berechnen, erhalten Sie einen sehr niedrigen Wert, der bei 0,09 liegt. Es handelt sich also um eine Patientin mit F3 ohne Zirrhose, die auf jeden Fall mit einer lebergerichteten Therapie behandelt würde.

72	**Ruling in Noncirrhotic MASH With Advanced Fibrosis (F3)** Clinical imaging and laboratory tests available to assist clinicians in accurately identifying patients likely to have noncirrhotic MASH with F3 fibrosis 	Um also F3-Fibrose einzuschließen und Zirrhose auszuschließen, sollten Sie sich das klinische Gesamtbild ansehen. Wie alt ist die Patientin? Was sind die metabolischen Risikofaktoren? Diabetes ist der wichtigste Risikofaktor. Anschließend sollten Sie sich die Ergebnisse des bildgebenden Verfahrens ansehen. Was ist der Wert der Lebersteifigkeit? Habe ich ein Ultraschall? Liegt eine Splenomegalie vor? Liegt eine noduläre Leber vor oder nicht? Wir sehen uns also die Ergebnisse bildgebender Untersuchungen an. Außerdem sollten Sie sich die Routinelaborwerte ansehen. Wie hoch ist meine Thrombozytenzahl? Das ist der wichtigste Punkt. Außerdem sollten Sie sich Bilirubin und Albumin ansehen, denn wir wollen keine Patienten mit Zirrhose mit Resmetirom oder Semaglutid behandeln. Diese Indikation liegt noch nicht vor. Wenn Sie den ELF-Score haben, kann Ihnen das auch in kontroversen Fällen helfen. Denn das ist ein blutbasierter Test. Auch PET-Tests werden in den Vereinigten Staaten häufig angewendet, um einen signifikanten Alkoholkonsum auszuschließen. Achten Sie also darauf, dass Sie die richtige Patientenpopulation behandeln, also Patienten mit MASLD und MASH, aber nicht mit ALD.
73	**Juanita (cont)** ▪ Based on Juanita's high pre-test probability of having at-risk MASH (Hispanic woman with obesity and T2D + family history of MASH cirrhosis) + VCTE showing LSM of 12.4 kPa + high AGILE3+ score + lack of evidence for cirrhosis • She is started on resmetirom 80 mg daily —Weight 179 lbs	Aufgrund der hohen Prätestwahrscheinlichkeit, dass Juanita an einer fortgeschrittenen Erkrankung aufgrund von Diabetes, familiärer Anamnese, VCTE mit F3, hohem Agile 3+ und fehlender Zirrhose leidet, hat sie Resmetirom in einer Dosis von 80 mg/Tag erhalten. Die Dosis ist gewichtsbasiert, was heißt, dass Patienten unter 100 kg bzw. 220 lb zunächst 80 mg/Tag erhalten.

Clinical parameters	
Metabolic risk factors	Diabetes, obesity, hyperlipidemia, hypertension with no signs of portal hypertension
Imaging	
Liver stiffness (VCTE)	>8 to <20 kPa (~33% of patients with biopsy-confirmed F3 had VCTE ≥15 kPa)
MRE	<4.2 kPa
Ultrasound	No hepatic nodularity or evidence of portal hypertension on ultrasound, MRI or CT scan
Standard blood tests	
Platelets	>140,000/µL (trajectory of platelet count showing stability over time can be helpful)
Bilirubin	Normal total bilirubin <1.3 mg/dL (unless consistent with Gilbert Syndrome, where total bilirubin is ≥5-fold direct bilirubin and direct bilirubin levels are normal)
Albumin	≥4.0 g/dL
Special blood tests	
ELF	9.0 to <10.3
PEth	PEth <50 ng/mL - Can be used to rule out excessive alcohol intake: PEth >50 ng/mL investigate chronic alcohol use

74	**Question** Juanita's primary care physician (PCP) checks her liver enzymes 4 weeks after starting resmetirom. The PCP observes that ALT has increased from 71 U/L to 91 U/L. What should you do next? A. Stop resmetirom due to lack of efficacy B. Increase resmetirom to 100 mg daily C. Order a PEth test D. Continue therapy	Juanitas Hausarzt entschied sich, nachdem wir mit der Gabe von Resmetirom begonnen hatten, die Leberenzymwerte 4 Wochen nach Behandlungsbeginn zu überprüfen. Der Hausarzt stellte fest, dass der ALT von 71 auf 91 U/L stieg. Okay. Was sollten wir als Nächstes tun? Sollten wir Resmetirom wegen der gestiegenen Leberenzymwerte absetzen? Sollten wir Resmetirom auf 100 mg/Tag erhöhen? Sollten wir einen PET-Test anordnen, um zu ermitteln, ob sie zu viel Alkohol trinkt? Oder sollten wir die Therapie fortsetzen und die Leberenzymwerte in ungefähr 3 Monaten messen? Lassen Sie uns abstimmen. **[Jörn M. Schattenberg, MD]** Danke, Naïm. Können Sie uns, während wir auf die Antworten warten, noch einmal kurz erinnern? Welche Empfehlungen gibt es für die 2 Dosen? **[Naïm Alkhouri, MD, FAASLD]** Wenn das Körpergewicht unter 100 kg liegt, wird die Dosis von 80 mg angewendet. Wenn das Körpergewicht über 100 kg liegt, wird die Dosis von 100 mg angewendet. So dosieren wir Resmetirom. Okay, sehen wir uns die Antworten mal an. Gut, die Therapie wird fortgesetzt. Daher stelle ich diese Frage an alle, um darauf hinzuweisen, dass eine kleine Delle bei ALT und AST zu erwarten ist, wenn Sie im Anschluss an die Gabe von Resmetirom nach 4 Wochen einen Test machen. Wir vermuten, dass dies damit zusammenhängt, dass kranke Hepatozyten absterben, dabei diese Enzyme freisetzen und in der Leber einige Änderungen auftreten. In der Regel werden Sie nach 8 Wochen feststellen, dass die Enzymwerte wieder auf den Ausgangswert sinken. Nach 12 Wochen werden Sie feststellen, dass die Leberenzymwerte zurückgehen. Aber dieser Anstieg findet in der Regel innerhalb des 1,5-fachen Baseline-Wertes statt. Wenn Sie also bei 60 U/L beginnen, können die Werte auf bis zu U/L 90 steigen. Sie werden nicht von 60 auf 500 U/L steigen. Falls das passieren sollte, müssen Sie die Behandlung sofort beenden. Dieses Szenario könnte sehr beunruhigend sein. Es ist zwar sehr unwahrscheinlich, aber deshalb überwachen wir die Leberenzymwerte.

75	**Resmetirom in MASH Cirrhosis: Sustained Reductions in Liver Stiffness (LSM) After 2-Year Treatment** After 2 years on resmetirom, >50% of patients achieved sustained ≥25% reduction in LSM by VCTE  ªPatients with confirmed F4 at baseline (liver biopsy F4 and/or platelets <140/MRE ≥5 with VCTE ≥15) showed a transition from F4 to potential F3 at year 2 (VCTE <15 and ≥25% decrease from baseline). Alkhouri N, et al. EASL Congress 2025. Abstract LBO-002.	Zum Abschluss möchte ich Ihnen als Teaser diese Folie zeigen. Ich sagte, dass wir Patienten mit Zirrhose nicht behandeln, aber uns liegen einige Daten von Patienten mit Zirrhose vor. Dies geht aus einer offenen Studie hervor, in der 122 Patienten mit MASH-Zirrhose, kompensierter Zirrhose, mit Resmetirom 80 mg über bis zu 2 Jahre behandelt wurden. Außerdem haben wir die Lebersteifigkeit gemessen. Wir haben eine klinisch signifikante Reduktion der Lebersteifigkeit gegenüber dem Ausgangswert um bis zu 6,7 kPa gezeigt. Und wir wissen, dass die Verringerung der Lebersteifigkeit um 5 kPa klinisch bedeutsam ist. Wir zeigten auch, dass mehr als 50 % der Patienten ihre Lebersteifigkeit gegenüber dem Ausgangswert um 30 % oder mehr reduzierten und etwa ein Drittel der Patienten möglicherweise ihre Leberzirrhose rückgängig machten, indem sie eine Lebersteifigkeit von weniger als 15 kPa erreichten und die Steifigkeit um 30 % oder mehr reduzierten.
76	**Just Do Something About MASH**  Screen Stage Start Rx	Mein Fazit lautet also, dass wir etwas gegen MASH tun müssen. Das sage ich nun schon seit letztem Jahr, und ich nenne es den 3-S-Ansatz. Das erste S steht für das Screening aller Hochrisikopatienten. Dazu gehören alle Diabetiker sowie alle Patienten mit Adipositas und anderen metabolischen Risikofaktoren. Sobald Sie MASLD diagnostizieren, müssen Sie die Krankheitsstadien bestimmen. Sie müssen vom 1. Tag an wissen, ob die Patienten F2 oder F3 haben; nur dann können wir diese Patienten behandeln und möglicherweise die Krankheit rückgängig machen oder ihre Progression verlangsamen. Sobald Sie die Patienten mit F2 oder F3 identifiziert haben, sollten Sie sofort mit der Behandlung beginnen. In Deutschland ist mit Resmetirom mittlerweile 1 von der EMA zugelassenes Medikament erhältlich. Bitte identifizieren Sie diese Patienten und starten Sie ihre Behandlung.
77	**Take-Home Messages** ▪ FDA-approved medications that are likely to benefit patients with at-risk MASH are here ▪ Resmetirom and semaglutide are FDA approved for at-risk MASH[a] (MASH[a] with F2-F3) ▪ Semaglutide has additional FDA approval for obesity and T2D ▪ **New Mantra in MASH:** "Screen, Stage, and Treat" [a]Resmetirom and semaglutide are approved for the treatment of adults with non-cirrhotic NASH.	Zusammenfassend kann ich Folgendes sagen: Heute gibt es von der FDA zugelassene Medikamente zur Behandlung von risikobehafteter MASH, definiert als MASH und F2, F3. Resmetirom ist das einzige in Europa zugelassene Medikament. Die FDA hat Semaglutid vor kurzem zugelassen. Natürlich hat Semaglutid andere Indikationen, wie etwa Adipositas und Diabetes, in Europa. Das neue Mantra lautet: Screening, Stadium und Behandlung. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.