



Leber und Fettleber

Wie bekommen wir das Fett aus der Leber heraus ?

Ulm 15.07.23

Dr. P. Buggisch
Leberzentrum Hamburg im
IFI Institut für Interdisziplinäre Medizin
an der Asklepios Klinik St. Georg Hamburg

buggisch@ifi-medizin.de



Disclaimer:

Dieser Vortrag wurde vom präsentierenden Redner angefertigt und spiegelt dessen Meinung wider.

Disclosure:

Peter Buggisch hat Honorare für Vorträge/AdvisoryBoards von AbbVie, AstraZeneca, Alexion, Desitin, Falk, Gilead, Intercept, Novo Nordisk, Norgine, Orphalan, Pfizer, Roche, Sanofi, Sobi und Univar bekommen.

Themen

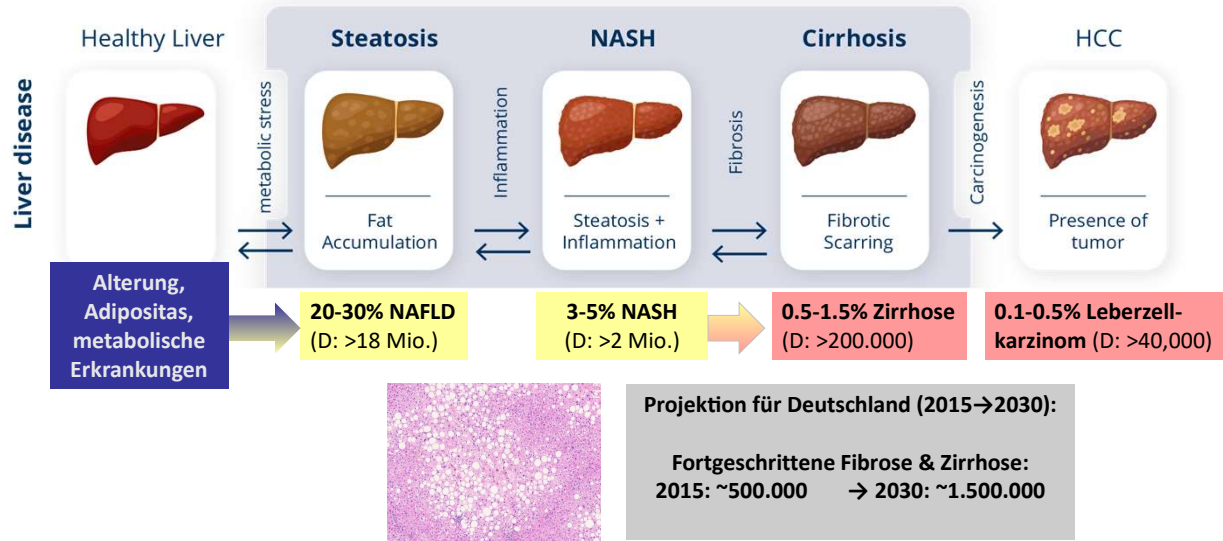
- SLD als System/Volkskrankheit und hepatol. Manifestation des MetS
- Neue Klassifikation
- Screening von Risikopatient:innen entscheidend
- Mediterrane Diät und Lebensstilveränderungen Säulen der Therapie
- GLP-1 und ähnliches „Game changer“
- Neues Medikament greifbar

Volkskrankheit Fettleber: Die klinische Herausforderung (ambulante Gastroenterologie)

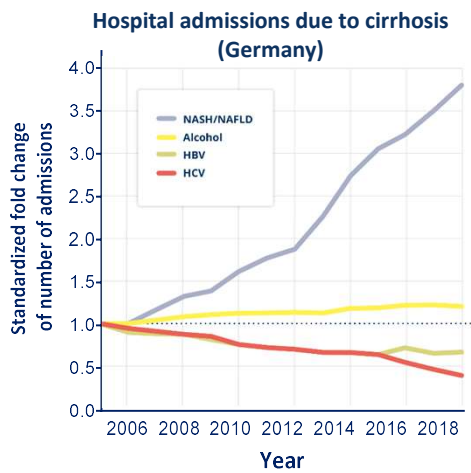


<https://broadly.vice.com>

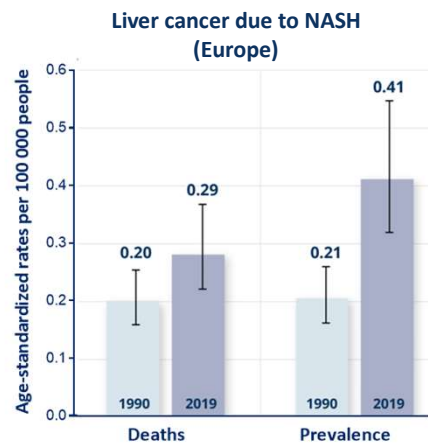
Volkskrankheit Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung



Volkskrankheit Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung



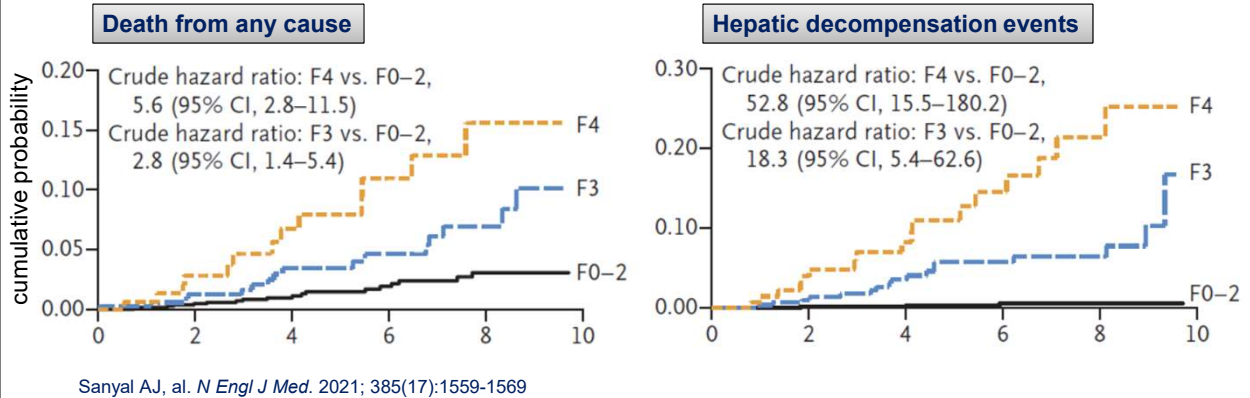
Gu W, ... Trebicka J. *Lancet Reg Health Eur* 2022; 12:100240



Karlsen TH, ... Manns MP. *Lancet* 2022; 399:61-116

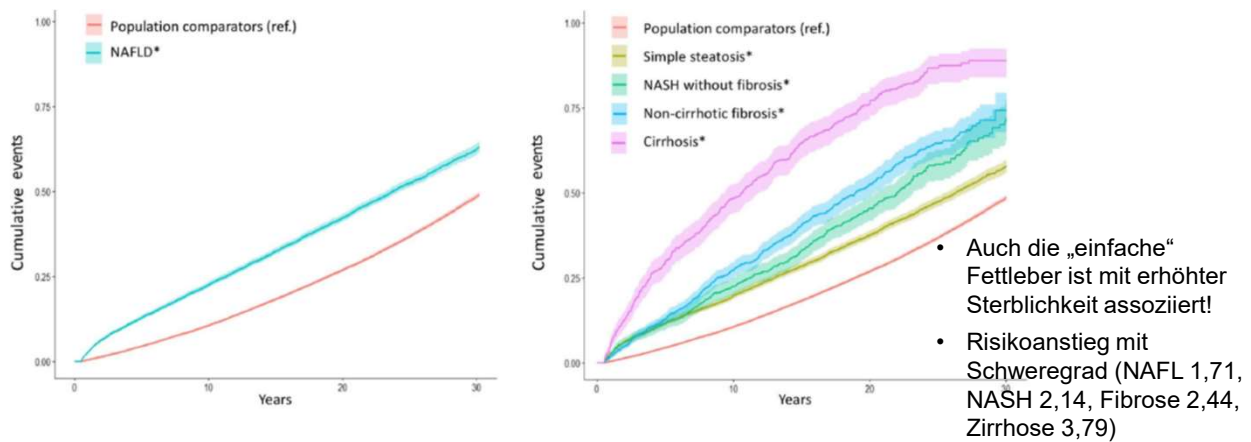
Prognose der Fettleber abhängig vom Fibrosestadium: US NASH-CRN-Kohorte

prospektiv, multizentrisch: 1773 Patient*innen mit bioptisch gesicherter NAFLD,
US-Netzwerk aus vor allem tertiären Zentren, Beobachtung Median 4 Jahre (2-7 J.) – eher kurz!



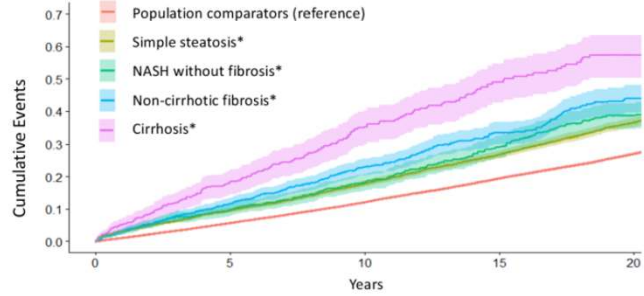
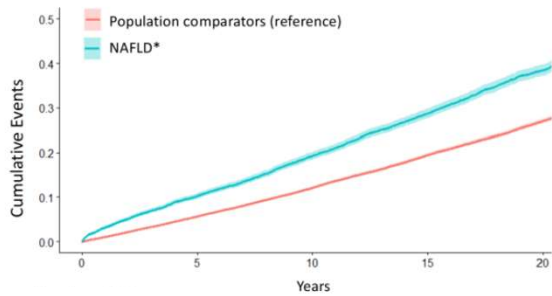
Prognose der Fettleber abhängig vom Fibrosestadium: nationale Daten Schweden

Alle Leberbiopsien aus Schweden (1966-2017) mit NAFLD: n=10568 (bzw. n=10422 ohne CV-Erkrankung);
gematchte Kontrollen (Alter, Geschlecht, Jahr... n=49925)



Prognose der Fettleber abhängig vom Fibrosestadium: nationale Daten Schweden

Alle Leberbiopsien aus Schweden (1966-2017) mit NAFLD: n=10568 (bzw. n=10422 ohne CV-Erkrankung); gematchte Kontrollen (Alter, Geschlecht, Jahr... n=49925)



Kumulative Inzidenz von MACE (major cardiovascular events) steigt ebenfalls

Simon TG, et al. *Gut*. 2021;70(7):1375-1382; Simon TG, et al. *Gut* 2022 in press

Long-term outcome nach Fibrosestadium

1260 Patienten, 52 J, 58% Männer; 3 Unis Schweden; 71% LBP, 9,4% VCTE, 18,9 klinisch, Referenzgruppe

Table 1. Associations between fibrosis stage and NASH, and liver-related outcomes, in patients with NAFLD and biopsy data with NASH status available.

	No. of patients	No. of outcomes	Crude HR (95% CI)	aHR (95% CI)
NASH	500	53	1.6 (1.0-2.7)	1.8 (0.9-3.3)
No NASH	297	33	Reference	Reference
By biopsy				
FO	222	11	Reference	Reference
F1	371	19	1.3 (0.6-2.6)	2.0 (0.7-6.2)
F2	211	23	3.2 (1.6-6.6)	4.8 (1.6-14.6)
F3	100	31	12.6 (6.3-25.3)	15.2 (5.0-46.1)
By biopsy or VCTE				
No NASH	297	22	Reference	Reference
FO	124	6	Reference	Reference
F1	126	6	1.1 (0.4-3.4)	2.5 (0.5-12.8)
F2	37	4	3.2 (0.9-11.3)	5.6 (0.9-34.2)
F3	10	6	51.5 (15.9-166)	100 (17.8-564)
NASH				
FO	68	4	1.4 (0.4-4.9)	2.7 (0.4-19.2)
F1	214	12	1.4 (0.5-3.8)	3.0 (0.6-14.2)
F2	152	16	3.2 (1.2-8.2)	7.0 (1.5-31.8)
F3	76	21	10.8 (4.2-27.2)	19.6 (4.3-89.1)

aHR adjusted for age, sex, education, diabetes, BMI, smoking, statin from Cox regression models

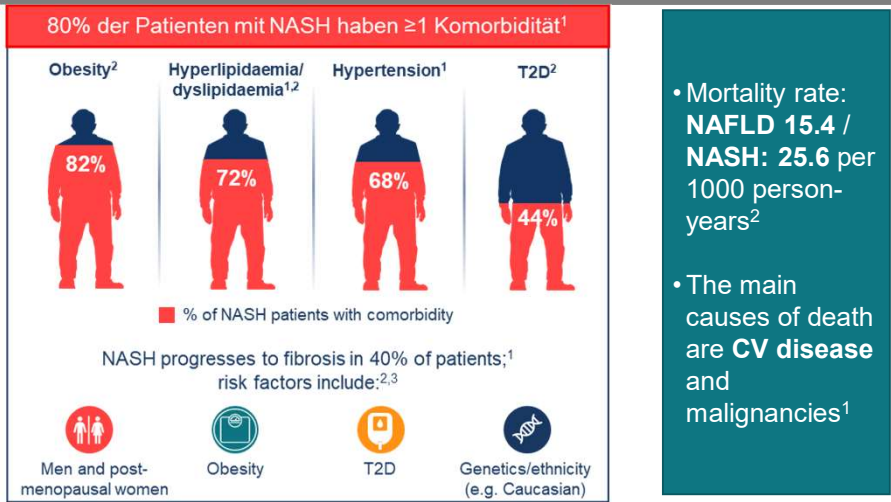
Table 2. Association and C-statistics of liver-related outcomes with fibrosis stage and FIB-4 in NAFLD.

	aHR (95%CI)	C index at 5 years	C index at 10 years
By biopsy			
FO-F1	Reference	0.701	0.734
F2	2.9 (1.5-5.5)		
F3	8.9 (4.6-17.4)		
By biopsy or VCTE			
No or mild	Reference	0.724	0.748
Moderate	2.8 (1.5-5.2)		
Advanced	7.9 (4.2-14.8)		
FIB-4 continuous			
		0.678	0.689
FIB-4 categorical			
Low	Reference	0.715	0.723
Moderate	2.0 (1.1-3.6)		
High	4.7 (2.4-9.1)		

Fazit: jeder Dritte mit F3 nach 20 Jahren Zirrhose, NASH und Non-NASH ähnliches outcome, NIT prognostisch vergleichbar mit LBP

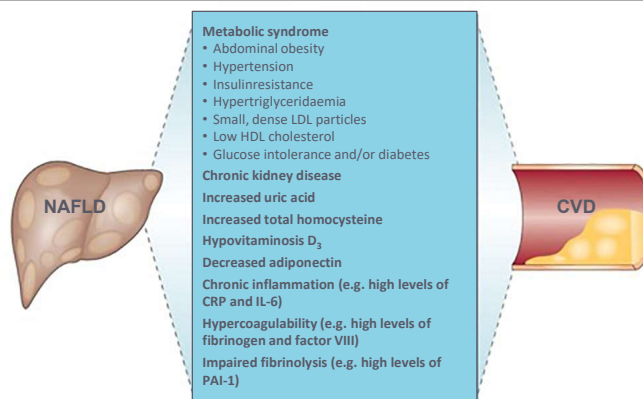
Akbari et al., TOP-085 YI EASL 2023

NAFLD als hepatologische Ausprägung des MetS



Povsic et al. Adv Ther 2019; 2. Younossi et al. Hepatology 2016; 3. Negro. Liver Int 2020; 4. Mikolasevic et al. World J Gastroenterol 2018

Leber-übergreifende Schädigung - Kardiovaskuläres Erkrankungsrisiko

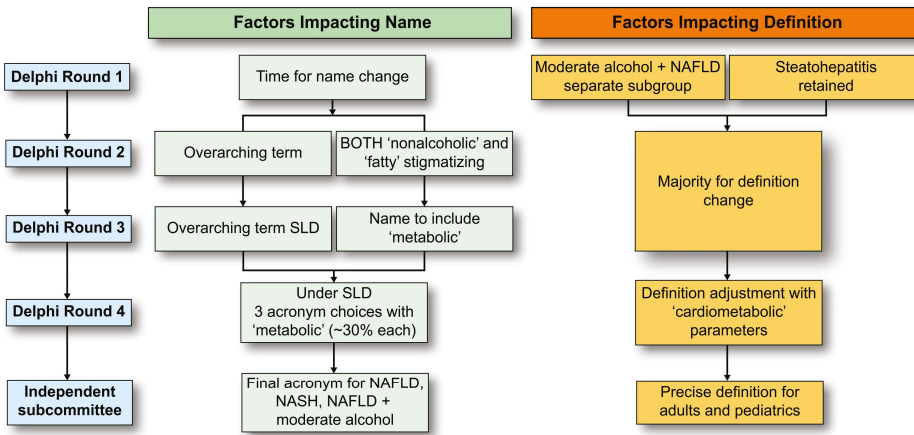


Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis

Quentin M. Anstee, Giovanni Targher and Christopher P. Day

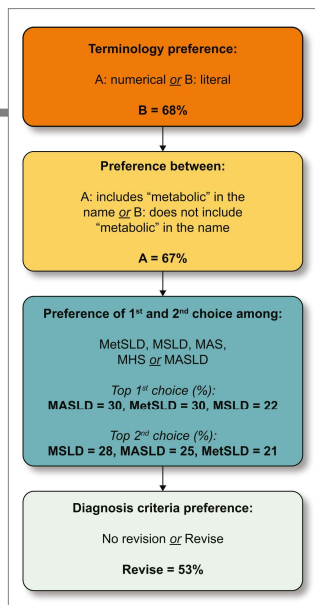
Nature Reviews / Gastroenterology] Hepatology; Volume 10, June 2013, 333

Neue Nomenklatur der "NASH" (AASLD, EASL, APASL)



Legend: the flow chart on the left illustrates the evolution in decision-making as regards naming, whereas the one on the right illustrates decision-making as regards definition.

FIGURE 4

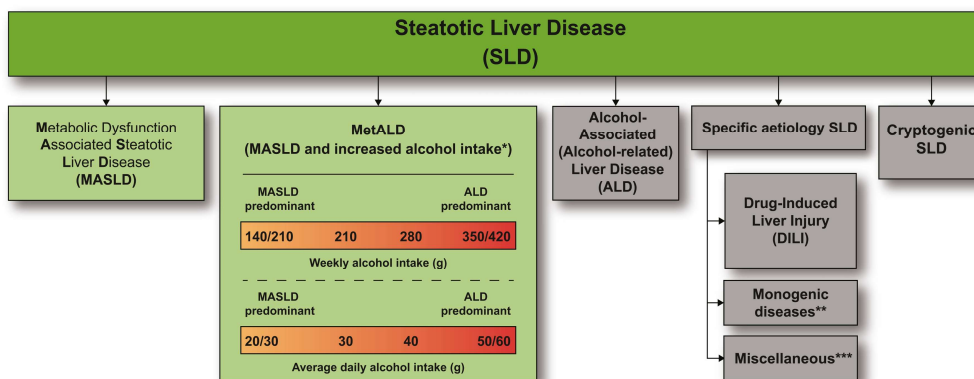


A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature

Rinella, Mary E.; Lazarus, Jeffrey V.; Ratziu, Vlad; Francque, Sven M.; Sanyal, Arun J.; Kanwal, Fahsah; Romero, Diana; Abdelmalek, Manal F.; Anstee, Quentin M.; Arab, Juan Pablo; Arrese, Marco; Bataller, Ramon; Beuers, Ulrich; Boursier, Jerome; Bugianesi, Elisabetta; Byrne, Christopher; Castro Narro, Graciela E.; Chowdhury, Abhijit; Cortez-Pinto, Helena; Cryer, Donna; Cusi, Kenneth; El-Khasas, Mohamed; Klein, Samuel; Klokrode, Wayne; Fan, Jianguo; Galvani, Simeon; Goh, Cynthia D.; Harrison, Stephen A.; Kim, Seung Up; Koo, Bart; Korenjak, Marko; Kowdley, Kris; Landolfi, Giuseppe; Lomonaco, Roberto; Mitchell, Brian; Nishida, Masamichi; Powell, Elisabeth; Roden, Michael; Romero-Gomez, Manuel; Silva, Marcello; Singh, Shivaram Prasad; Sokolain, Silvia C.; Spearman, C. Wendy; Tiniakos, Dina; Valenti, Luca; Vos, Miriam B.; Wong, Vincent Wai-Sun; Zambakos, Stavros; Yimaz, Yusuf; Younossi, Zohair; Hobbs, Ansley; Villota-Rivas, Marcela; Newsome, Philip N.; on behalf of the NAFLD Nomenclature consensus group
Hepatology : June 24, 2023
doi: 10.1097/HEP.0000000000000520

NAFLD Nomenclature Result: Round 4 (Summary). Delphi round 4 consisted of 4 questions. All respondents responded to all questions irrespective of their response to the preceding question. These are the aggregate results for respondents on each question. The first question addressed whether a literal term to replace NAFLD was preferred over a numerical subtype (e.g. Type 1,2,3 etc.) and 68% preferred the literal term. The second was whether or not the term 'metabolic' should be included in the name and 67% felt it should. The third presented a choice of acronyms that had emerged as the top 4 in Delphi R3 and the top 3 (nearly equal in preference) were advanced to the expert panel for a final decision as there was no clear majority. The last question was binary and simply asked if the definition of the NAFLD replacement term should be retained or refined to include a cardiomatabolic qualifier.

Neue Nomenklatur der "NASH" (AASLD, EASL, APASL)



*Weekly intake 140-350g female, 210-420g male (average daily 20-50g female, 30-60g male)

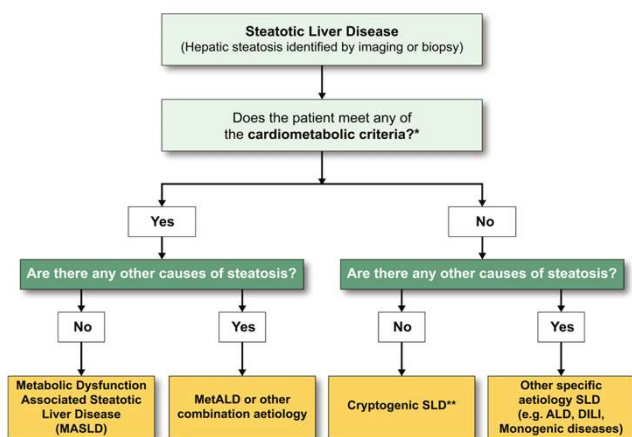
**e.g. Lysosomal Acid Lipase Deficiency (LALD), Wilson disease, hypobetalipoproteinemia, inborn errors of metabolism

***e.g. Hepatitis C virus (HCV), malnutrition, celiac disease

Rinella M., et al. Hepatology : June 24, 2023
doi: 10.1097/HEP.0000000000000520

15

Metabolic Dysfunction associated Steatotic Liver Disease (MASLD)



Adult Criteria

At least 1 out of 5:

- BMI ≥ 25 kg/m² [23 Asia] **OR** WC > 94 cm (M) 80 cm (F) **OR** ethnicity adjusted
- Fasting serum glucose ≥ 5.6 mmol/L [100 mg/dL] **OR** 2-hour post-load glucose levels ≥ 7.8 mmol/L [≥ 140 mg/dL] **OR** HbA1c $\geq 5.7\%$ [39 mmol/L] **OR** type 2 diabetes **OR** treatment for type 2 diabetes
- Blood pressure $\geq 130/85$ mmHg **OR** specific antihypertensive drug treatment
- Plasma triglycerides ≥ 1.70 mmol/L [150 mg/dL] **OR** lipid lowering treatment
- Plasma HDL-cholesterol ≤ 1.0 mmol/L [40 mg/dL] (M) and ≤ 1.3 mmol/L [50 mg/dL] (F) **OR** lipid lowering treatment

Rinella M., et al. Hepatology : June 24, 2023doi: 10.1097/HEP.0000000000000520

Prognoseabschätzung bei der NAFLD: Screening?

- Kein Screening der Allgemeinbevölkerung
- Screening bei Risikopopulationen: Typ 2 Diabetes, metabol. Syndrom, Übergewicht / Adipositas, arterieller Hypertonus

DGVS NAFLD Leitlinie 2022

- Screening mit einfachen Tools (Sonographie, Scores aus Routinelabor) durch Primärarzt*innen

DGVS NAFLD Leitlinie 2022



<https://www.timesofisrael.com/>

Neue deutsche Leitlinie: Screening, Diagnostik & Therapie



Leitlinie der aktualisierten S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Februar 2022 – AWMF-Registernummer: 021 – 025

Autoren

Roeb E^{1*}, Canbay A^{2*}, Bantel H³, Bojunga J⁴, de Laffolie J⁵, Demir M⁶, Denzer UW⁷, Geier A⁸, Hofmann WP⁹, Hudert C¹⁰, Karlas T¹¹, Krawczyk M¹², Longerich T¹³, Luedde T¹⁴, Roden M¹⁵, Schattenberg J¹⁶, Sterneck M¹⁷, Tannapfel A¹⁸, Lorenz P¹⁹, Tacke F^{6*}

*Die drei Autor*innen haben in gleicher Weise zur Erstellung des Manuskripts beigetragen

Collaborators

Baba HA, Bahr MJ, Bematik T, Bischoff SC, Buggisch P, Dietrich CF, Dietrich CG, Engeli S, Ganschow R, Gerner P, Günther R, Hinrichsen H, Hohenester S, Keitel-Anselmino V, Kluwe J, Kremer A, Lehrke M, Müller S, Müller B, Pathil-Warth A, Plauth M, Rau M, Rheinwalt KP, Ringe C, Rossol S, Schmidt HH, Schreyer A, Seehofer D, Stefan N, Stein K, van Thiel I, Weghuber D, Wiegand S

Prognoseabschätzung bei der NAFLD



www.spiegel.de – Lizzo's Watch Out for the Big Grrrls



<https://www.timesofisrael.com/>

Nicht-invasive Methoden zur Diagnostik einer Leberfibrose

Nicht-invasive Blut-Tests sind sinnvolle Optionen zur Identifikation der frühen und fortgeschrittenen Fibrose

Transiente Elastographie (z.B. FibroScan®) misst die Lebersteifigkeit, die mit dem Fibroestadium korreliert

FIB-4: Alter, AST, Thrombozyten, ALT

APRI: AST, Thrombozyten

NFS: Alter, BMI, Diabetes j/n, AST/ALT, Thrombozyten, Albumin

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Alter (Jahre)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Thrombozyten (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}} = \text{○}$$

Cut offs für NAFLD:

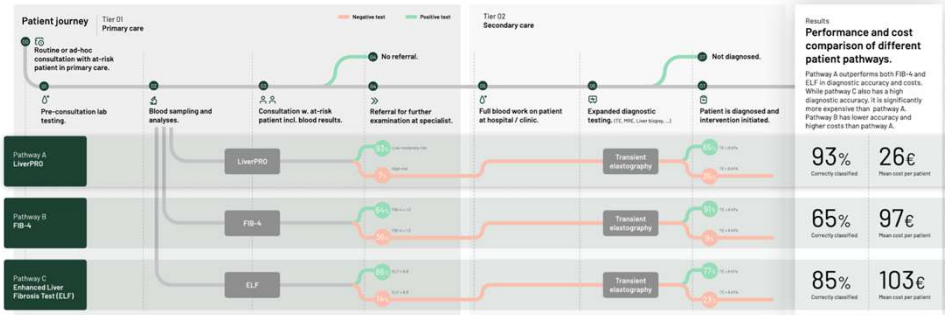
- < 1.3 = keine Fibrose
- 1.3 – 2.67 = undeterminiert
- > 2.67 = signifikante Fibrose



Modifiziert nach: Schulz M, Tacke F. *Hepat Med.* 2020; 12:125-138

Welchen serum NIT vor Elastographie zur Einsparung von Kosten?

New pathway shows a 73% reduction in mean-cost per patient while increasing the number of correct classifications.



Fazit: Je genauer der Serum NIT, desto weniger unnötige Überweisungen und TE Untersuchungen

Lindvig et al., FRI-432 ILC 2023

Nicht-invasive Biomarker – FIB4

Prognostische Bedeutung

Study design

- Longitudinal non-interventional observational cohort study
- Country: UK
- Study period: 2001–2020
- Patients were followed from inclusion date* until time of first clinical event, database migration, 10 years after inclusion, or 1 January 2020 (whichever came first)
- FIB4 at inclusion was categorised as low (<1.30), indeterminate (1.30–2.67) or high (>2.67) risk.

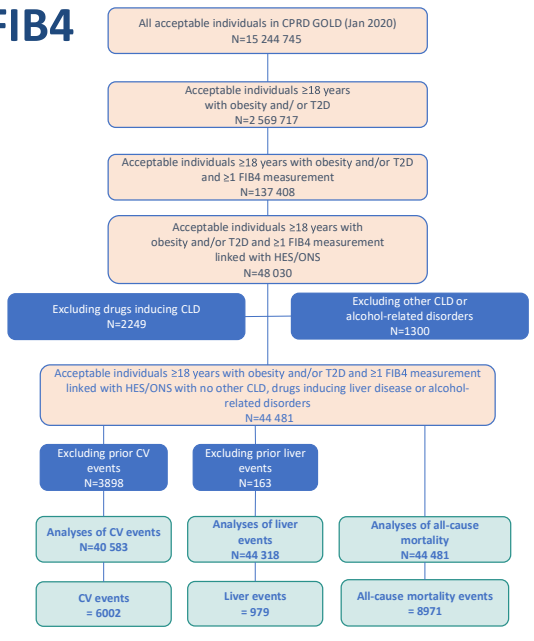
Population

- Male or female patients aged ≥18 years with obesity and/or T2D
- ≥1 FIB4 score calculable from CPRD
- No record of alcohol-related and/or other chronic liver disease registered in HES
- No prescriptions of drugs inducing liver disease registered in CPRD

CPRD + Hospital Episode Statistics (HES) & Office for National Statistics (ONS)

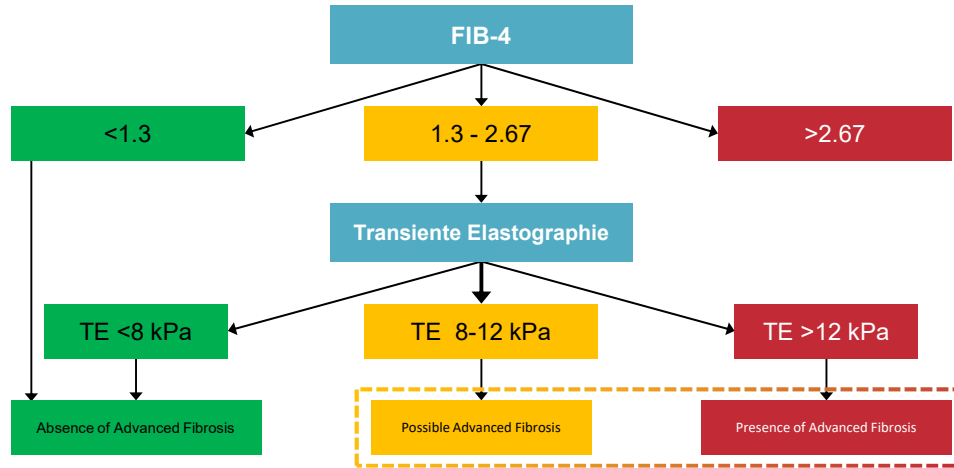
- The CPRD is a UK Government real-world research service
- It contains de-identified patient data from a network of General Practitioners across the UK
- General Practitioner medical records are linked to two other data sources in the current study: HES and ONS Death Registration Data

- ✓ UK - Hausärzte
- ✓ 16.9% mit Übergewicht und/oder T2D
- ✓ N= 44 481; Leber Outcome und Mortalität



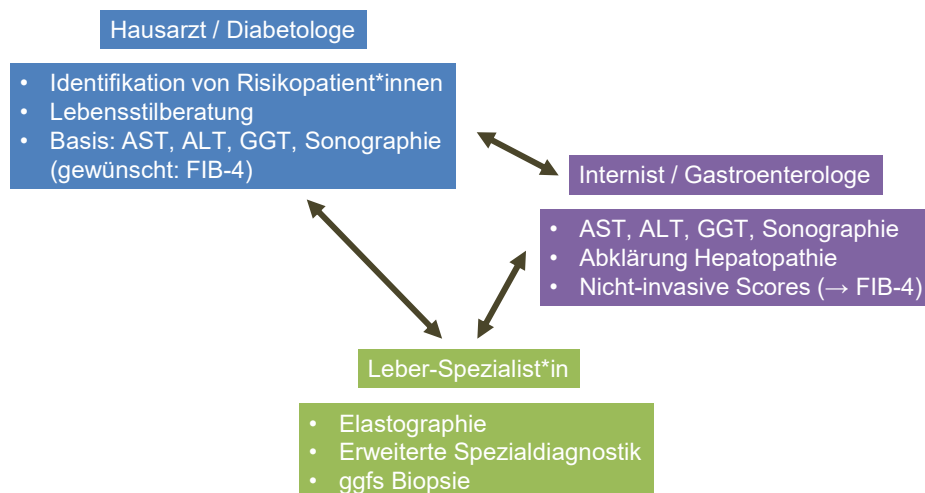
Anstee et al., ILC 2022

Diagnostischer Algorithmus bei NAFLD zur Leberfibrose-Risikoabschätzung



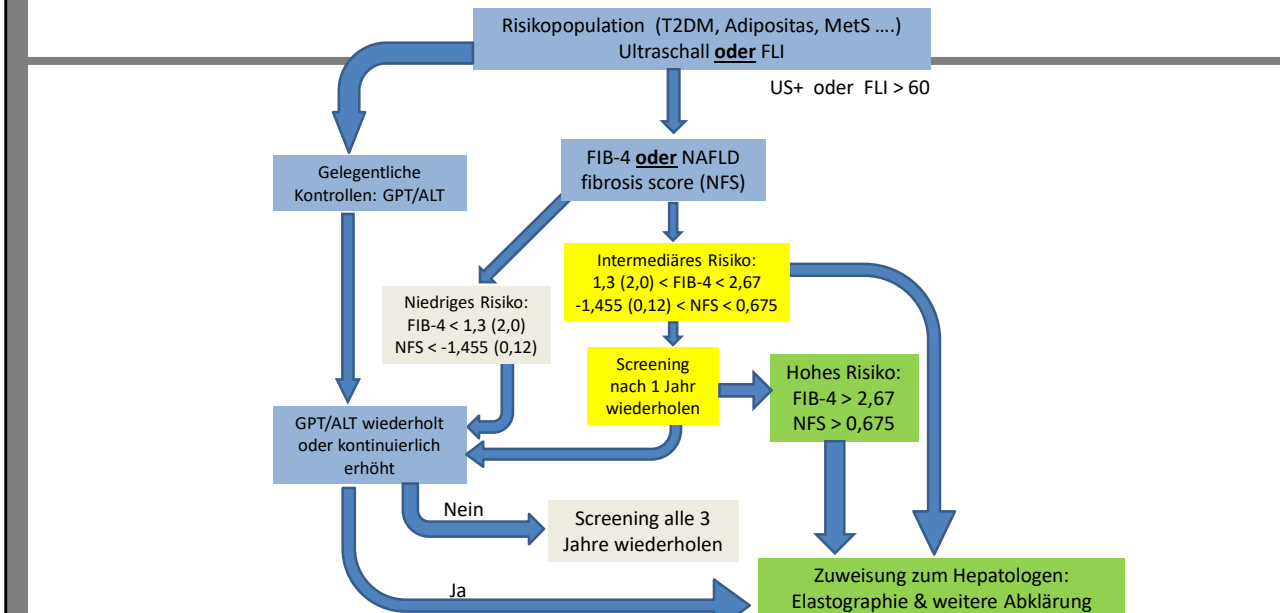
Schulz M, Tacke F. *Hepat Med.* 2020; 12:125-138

„Arbeitsteilung“ in Diagnose und Risikoabschätzung der NAFLD

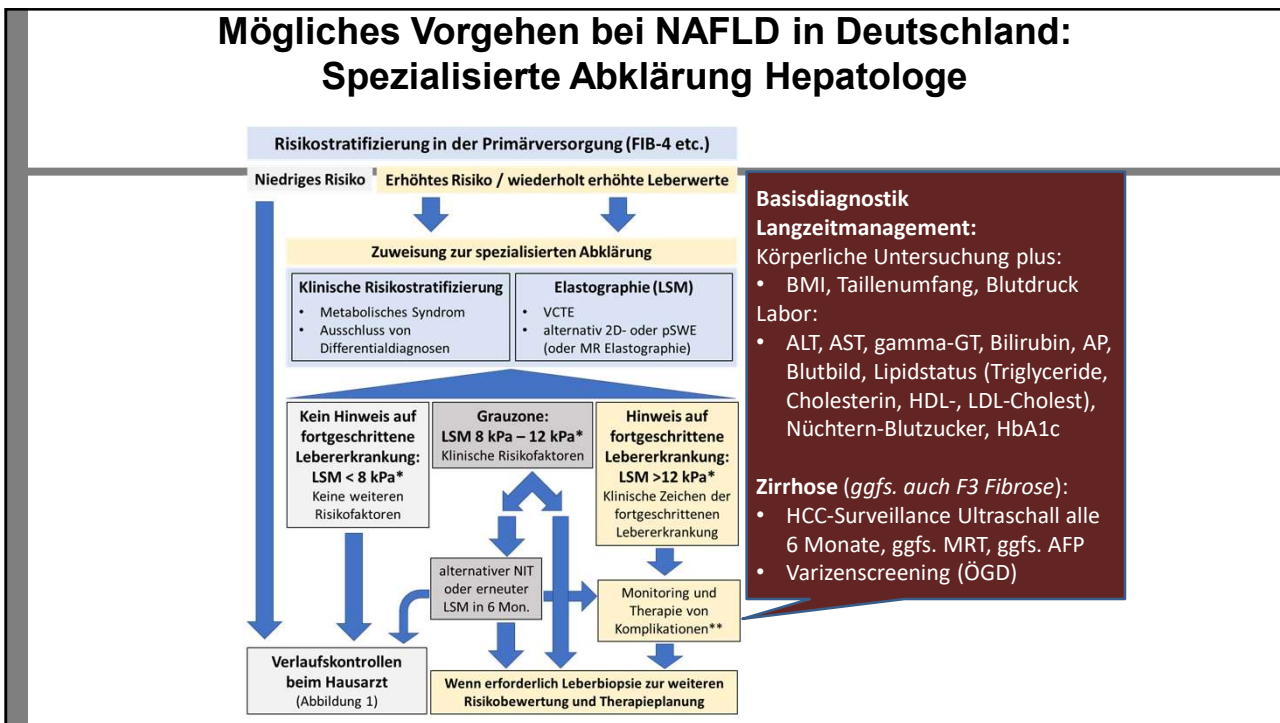


Geier A & Schattenberg J et al. *Thieme Praxis Report.* 2021; 1:1-12

Mögliches Vorgehen bei NAFLD in Deutschland: Screening von Risikopatient*innen



Mögliches Vorgehen bei NAFLD in Deutschland: Spezialisierte Abklärung Hepatologe



Therapieempfehlungen bei der NAFLD?

Schnelle Progression
& Komplikationen

Diabetes
Adipositas
Genetik
(PNPLA3, TM6SF2...)
Alter
Alkohol
Lebensstil

Verbesserung
der Prognose

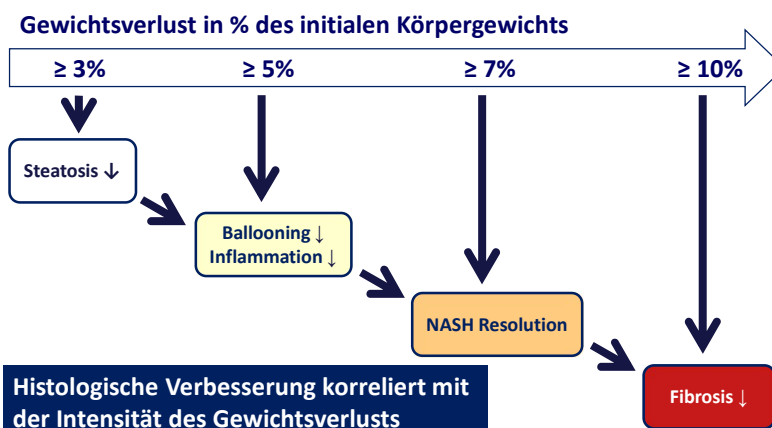
Gewichtsverlust
Kaffee
Bewegung
Mediterrane Diät
Gemüse
Alkoholverzicht



<https://www.timesofisrael.com/>

Lebensstilempfehlungen bei der NAFLD

Histologische Verbesserung der NAFLD bei Gewichtsverlust



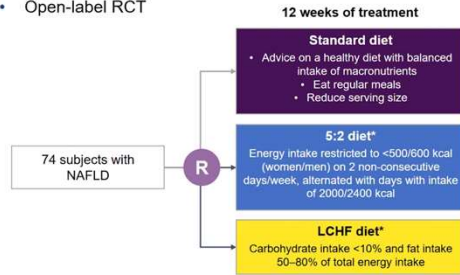
Tacke F, Weiskirchen R. *Ann Transl Med.* 2021; 9(8):729

- 1. Gewichtsnormalisierung:** übergewichtige bzw. adipöse Patienten sollen Gewicht um >5 % reduzieren (zur Fibrose-Verbesserung sogar >10 %), durch hypokalorische Ernährung
- 2. Ernährungsempfehlungen:** mediterrane Kost bevorzugen; Verzicht auf zuckerhaltige Getränke (insbes. Fruktosehaltige), Süßigkeiten und Snacks; Kohlenhydrat-arme und Protein-reiche Diäten bevorzugen; Alkoholkonsum reduzieren oder einstellen; Kaffeekonsum empfehlenswert
- 3. Körperliche Aktivität:** mind. 3 Std/Woche aerobes Training

Welche Diät ist ratsam bei NAFLD?

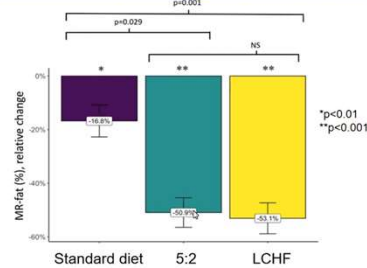
Holmer et al., OS - 1627

- Open-label RCT



- Main outcome was reduction of hepatic steatosis assessed by MRS

Diet	Weight loss	95% CI
Standard diet	-2.5 kg	-3.5, -1.5
5:2	-7.4 kg	-8.7, -6.0
LCHF	-7.3 kg	-9.6, -5.0

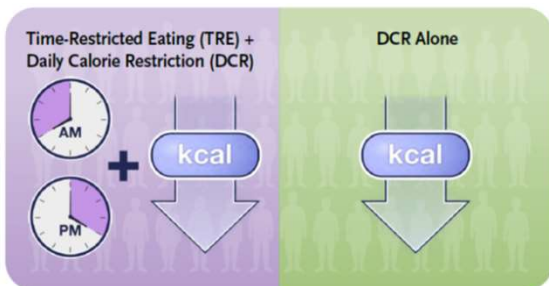


LSM: Reduktion in Standard und 5:2; bei 5:2 auch LDL Reduktion

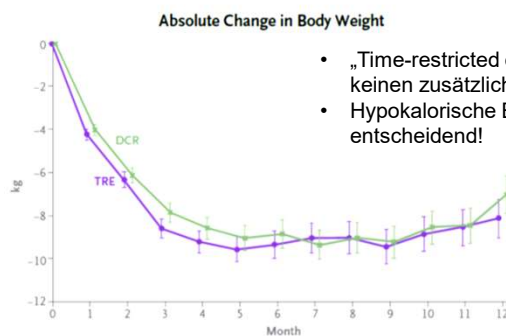
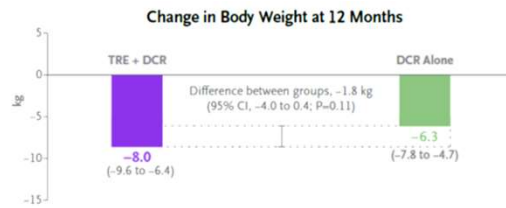
Holmer et al. JHEPR 2021

Gewichtsabnahme: Intervallfasten vs. weniger Essen?

N=139 (China), BMI 28-45 kg/m²
Ziel: 1500-1800 kcal (♂), 1200-1500 kcal (♀) pro Tag



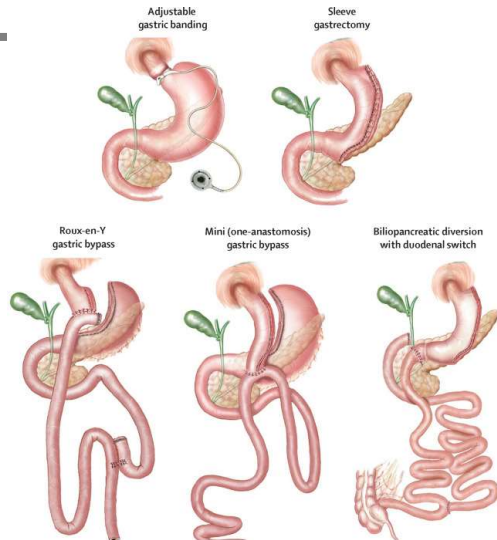
Essen nur zwischen 8.00-16.00 h erlaubt!



- „Time-restricted eating“ hatte keinen zusätzlichen Benefit
- Hypokalorische Ernährung ist entscheidend!

Liu D, et al. *N Engl J Med.* 2022; 386(16):1495-1504

Bariatrische Verfahren bei der NAFLD: Indikation Adipositas



Nuzzo A, et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021; 6(3):238-251

Bariatrische Chirurgie: bei Adipositas Grad III (BMI ≥ 40 kg/m²) bzw. Adipositas Grad II mit spezifischen Komorbiditäten (BMI ≥ 35 kg/m²)

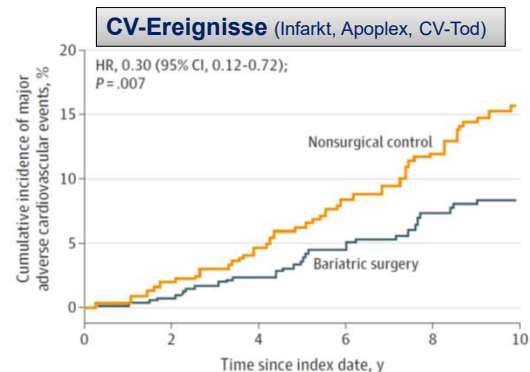
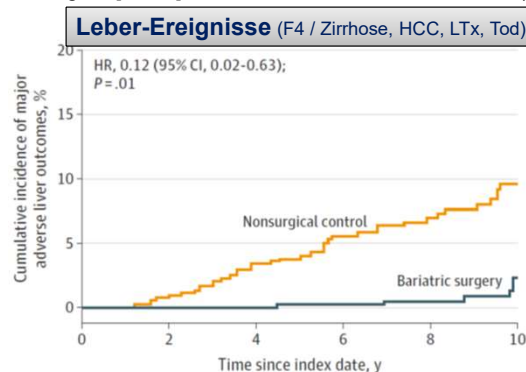
Laparoskop. Schlauchmagenresektion, laparoskop. Roux-Y-Magen-Bypass, laparoskop. 1-Anastomosen-Magenbypass

Belegte Wirksamkeit (auch langfristig), aber möglicherweise keine zusätzlichen metabolischen Effekte (gegenüber Diät)

Yoshino M, et al. *N Engl J Med* 2020; 383:721-732

Bariatrische Verfahren bei der NAFLD: Langzeiteffekte auf Leber und Herz

Retrospektiv: 1158 Pat. NASH + Übergewicht (64% ♀, ~50 J, BMI 44,1 kg/m² [39-51], Fibrose: 51% F1, 29% F2, 20% F3)
 → n=650 bariatrische Chirurgie (83% Bypass, 17% Sleeve)
 → n=508 konservativ ~7 Jahre Follow-up

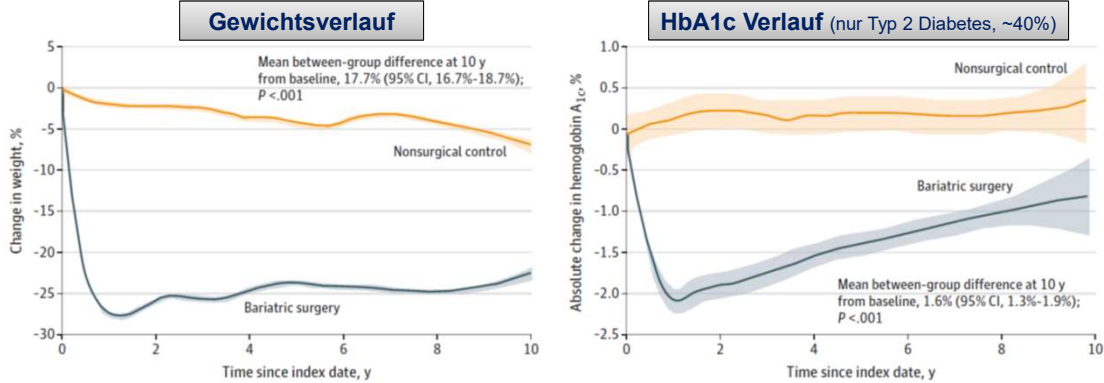


- **MALO:** 5 (2,3%/10 J.) vs. 40 (9,6%/10 J.); **MACE:** 39 (8,5%/10 J.) vs. 60 (15,7%/10 J.)
- Komplikationen bariatrische Chirurgie: 4 Todesfälle (2x Insuffizienz, 2x Lungeners.)

Aminian A, et al. *JAMA.* 2021; 326(20):2031-2042

Bariatrische Verfahren bei der NAFLD: Langzeiteffekte auf Leber und Herz

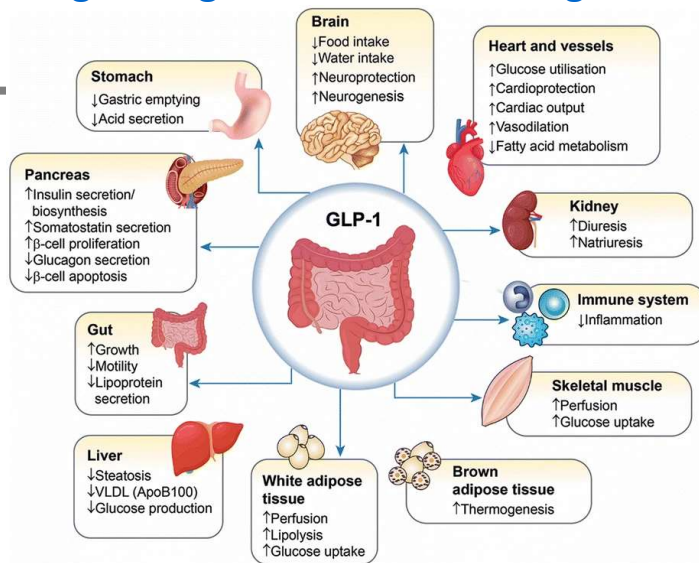
Retrospektiv: 1158 Pat. NASH + Übergewicht (64% ♀, ~50 J, BMI 44,1 kg/m² [39-51], Fibrose: 51% F1, 29% F2, 20% F3)
 n=650 bariatrische Chirurgie (83% Bypass, 17% Sleeve)
 n=508 konservativ ~7 Jahre Follow-up



- **MALO:** 5 (2,3%/10 J.) vs. 40 (9,6%/10 J.); **MACE:** 39 (8,5%/10 J.) vs. 60 (15,7%/10 J.)
- Komplikationen bariatrische Chirurgie: 4 Todesfälle (2x Insuffizienz, 2x Lungenvers.)

Aminian A, et al. *JAMA*. 2021; 326(20):2031-2042

GLP-1 Analog Semaglutid zur Behandlung der NASH?



GLP1-Analoga
 z.B. *Liraglutid,*
Dulaglutid,
Semaglutid

- zugelassen für T2DM in Kombination mit Metformin
- günstige Effekte auf Gewicht und kardiovaskuläre Endpunkt
- meist s.c. Injektion, meist 1x/d oder 1x/Wo

Kalra S, et al. *Diabetes Ther.* 2019; 10(5):1645-1717

GLP-1 Analog Semaglutid zur Behandlung der NASH?

N=320 patients, 72 weeks (n=302)
 BMI >25 kg/m² (BMI ~35,8 kg/m²)
 62% Typ 2 DM

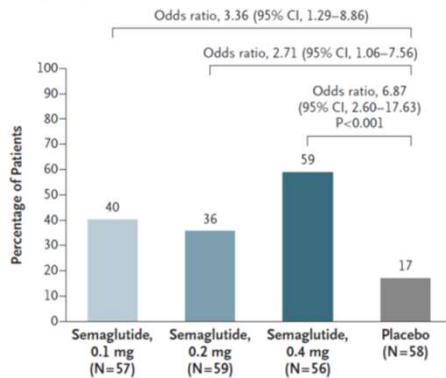
28,1% F1 Fibrose
 22,5% F2 Fibrose
 49,4% F3 Fibrose

SEMA 0,1 mg,
 SEMA 0,2 mg,
 SEMA 0,4 mg vs.
 PLACEBO

Täglich s.c.
 SEMA 0,05 mg s.c.
 Nach 4 Wo 0,1 mg
 Nach 4 Wo +0,1 mg

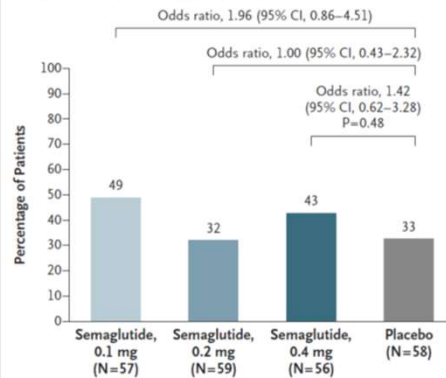
Resolution der NASH (Biopsie)

A Resolution of NASH with No Worsening of Liver Fibrosis (primary end point)



Verbesserung Fibrose (Biopsie)

B Improvement in Liver Fibrosis Stage with No Worsening of NASH (confirmatory secondary end point)



Newsome PN, et al. *N Engl J Med.* 2021; 384(12):1113-1124

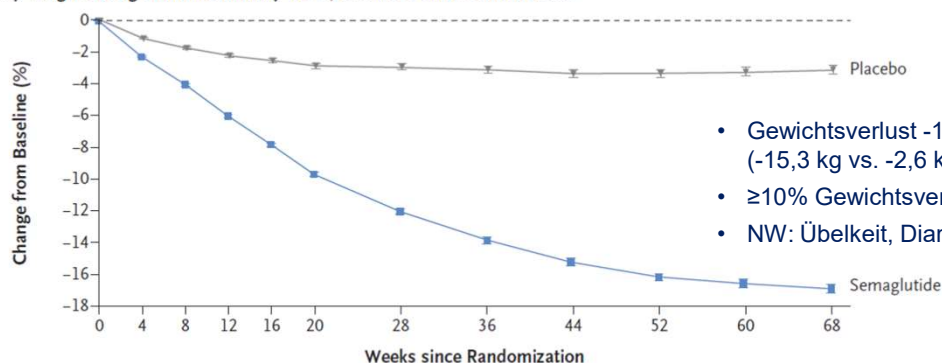
GLP-1 Analog Semaglutid zur Behandlung der Adipositas

N=1961 patients, 68 weeks BMI ≥30 kg/m² oder ≥ 27 + Komorbiditat

SEMA 2,4 mg 1x/Wo.
 PLACEBO 1x/Wo.

Start: SEMA 0,25 mg s.c., nach 4 Wo 0,25 mg, nach 4 Wo Steigerung

B Body Weight Change from Baseline by Week, Observed On-Treatment Data



- Gewichtsverlust -14,9% vs. -2,4% (-15,3 kg vs. -2,6 kg)
- ≥10% Gewichtsverlust: 69% vs. 12%
- NW: Übelkeit, Diarrhoe (4,5% Abbruch)

No. at Risk

Placebo	655	647	637	613	607	593	576	555	529	520	514	499
Semaglutide	1306	1283	1259	1225	1206	1193	1176	1166	1135	1115	1100	1059

Wilding JPH et al., *N Engl J Med.* 2021; 384:989

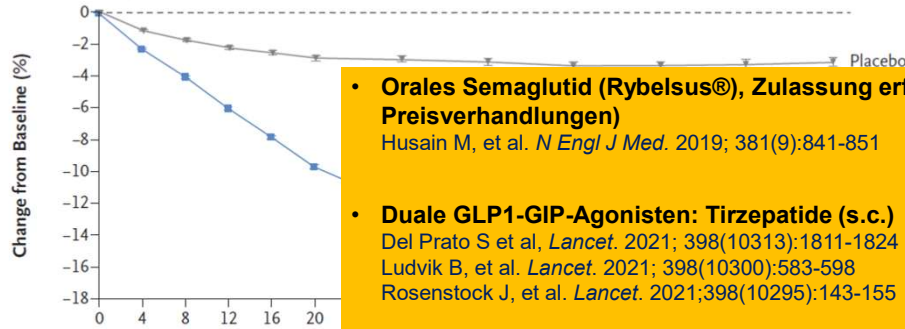
GLP-1 Analog Semaglutid zur Behandlung der Adipositas

N=1961 patients, 68 weeks BMI ≥ 30 kg/m² oder ≥ 27 + Komorbidität

SEMA 2,4 mg 1x/Wo.
PLACEBO 1x/Wo.

Start: SEMA 0,25 mg s.c., nach 4 Wo 0,25 mg, nach 4 Wo Steigerung

B Body Weight Change from Baseline by Week, Observed On-Treatment Data



• **Orales Semaglutid (Rybelsus®), Zulassung erfolgt (Markteinführung / Preisverhandlungen)**

Husain M, et al. *N Engl J Med.* 2019; 381(9):841-851

• **Duale GLP1-GIP-Agonisten: Tirzepatide (s.c.)**

Del Prato S et al, *Lancet.* 2021; 398(10313):1811-1824

Ludvik B, et al. *Lancet.* 2021; 398(10300):583-598

Rosenstock J, et al. *Lancet.* 2021;398(10295):143-155

• **Tirzepatid: bessere Gewichtsreduktion und HbA1c Kontrolle als Semaglutid, ähnliche (gastrointestinale) Nebenwirkungen**

Frías JP, et al. *N Engl J Med.* 2021; 385(6):503-515

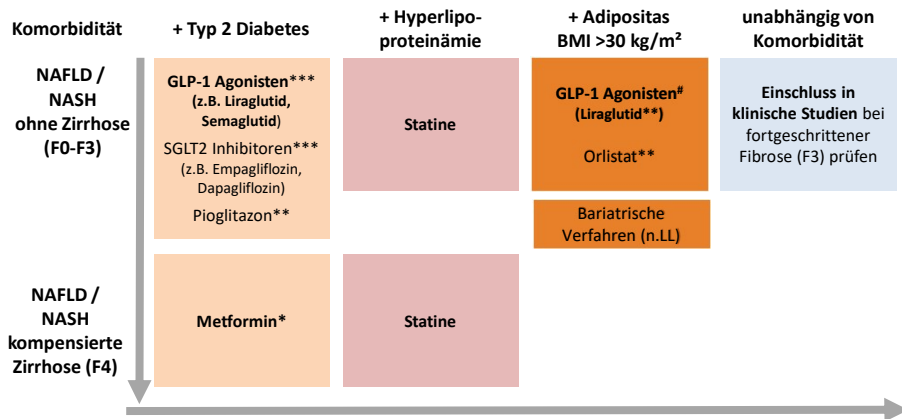
No. at Risk

Placebo	655	647	637	613	607	593
Semaglutide	1306	1283	1259	1225	1206	1193

Wilding JPH et al., *N Engl J Med.* 2021; 384:989

Therapieempfehlungen bei der NASH (MAS)

Medikamentöse Empfehlungen bei NAFLD und NASH



*sofern GFR > 30ml/min; **derzeit nicht erstattungsfähig in der gesetzlichen Krankenversicherung;

***Zulassung in Kombination mit Metformin; #bislang liegt hier nur eine Zulassung vor

Fall 1

- A.B , 50 Jahre, männlich. 115 kg , 175 cm, verheiratet, IT-Fachmann- Büro. 5Zig/die , 1 -2 Glas Wein
- Keine Vorerkrankungen außer Depression, art. Hypertonus
- Dauermedikation ASS 100, Ramipril 5 mg, Bisoprolol 5 mg,
- Geht zur Kontrolle zum Hausarzt
- GPT 69 IU/l, GOT 88 IU/l, GGT 145 IU/l, AP 79 IU/ml, Bili 1,1 mg/dl, Quick 83%, Thrombozyten 187, Chol. 284 mg/dl, LDL 139 mg/dl, HBA1c 6,1. FIB-4 : 2,75
- Was tun ?
- Sono: Steatosis hepatis
- Hausarzt sollte beraten – Lifestyle, Nikotinkarenz, Sport

Fall 1

- Bei Kontrolle keine Veränderung , 2 kg weniger , dann 2 kg mehr. (Nikotin weg)
- GPT 69 IU/l, GOT 89 IU/l, GGT 125 IU/l, AP 74 IU/ml, Bili 1,1 mg/dl, Quick 85%, Thrombozyten 167, Chol. 275 mg/dl, LDL 138 mg/dl, HBA1c 6,2. FIB-4 : 3,2
- Hausarzt sollte : Kardiologische Abklärung, Statine beginnen, Vorstellung Gastroenterologen
- Falls möglich Fibroscan
- Fibroscan 8,9 kPa-- F2 ?/ F3 ?
- Metformin ?
- Ozempic ?
- Überwachen ? WV ?

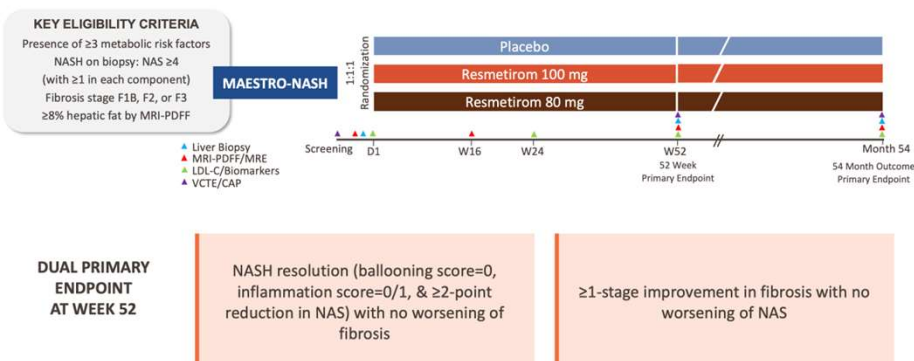
Wichtige Phase 3 Therapiestudien NASH

FXR Agonist	• Obeticholic Acid (Intercept)	Entwicklung abgebrochen Jun 2023
THR-β Agonist	• Resmetirom (Madrigal)	EASL 2023 52 Wochen Ergebnisse
GLP-1 Receptor Agonist	• Semaglutide (NovoNordisk)	Rekrutierend
PPAR α/δ/γ/ Agonist	• Lanifibranor (Inventiva)	Rekrutierend
SCD-1 Inhibitor	• Aramchol (GalMed)	On hold (Entwicklung Additiv Aramchol Meglumine)

www.clinicaltrial.gov

Woche 52 Ergebnisse MAESTRO Phase 3 Studie mit Resmetirom (Madrigal Pharmaceuticals)

Phase 3 RCT, n=966



Harrison et al., Oral Presentation ILC 2023

Woche 52 Ergebnisse MAESTRO Phase 3 Studie mit Resmetirom : Population

	Resmetirom 80mg (n=322)	Resmetirom 100mg (n=323)	Placebo (n=321)
Age, years	55.9 (11.5)	57.0 (10.8)	57.1 (10.5)
Sex, male	140 (43.5)	141 (43.7)	143 (44.5)
Race, White	291 (90.4%)	291 (90.1%)	281 (87.5%)
Ethnicity, Hispanic or Latino	71 (22.0%)	81 (25.1%)	52 (16.2%)
Body mass index	35.5 (6.4)	36.7 (7.4)	35.3 (6.5)
Type 2 diabetes	224 (69.6)	213 (65.9)	210 (65.4)
Hypertension	243 (75.5)	254 (78.6)	257 (80.1)
Dyslipidemia	230 (71.4)	236 (73.1)	224 (69.8)
Hypothyroidism*	39 (12.1)	46 (14.2)	45 (14.0)
FibroScan VCTE/LSM, kPa	13.3 (6.8)	13.6 (7.1)	12.9 (5.5)
FibroScan CAP, dB/m	346.1 (37.2)	349.4 (38.7)	347.2 (37.0)
MRI-PDFF, % fat fraction	18.2 (6.8)	17.2 (6.6)	17.8 (6.8)
MRE, kPa	3.5 (0.9)	3.7 (1.1)	3.5 (1.0)
Baseline medications			
GLP-1 RA	54 (16.8)	41 (12.7)	42 (13.1)
Statin	149 (46.3)	166 (51.4)	157 (48.9)
Baseline liver biopsy			
NAS ≥5	266 (82.6)	288 (89.2)	253 (78.8)
Fibrosis 1B	16 (5.0)	15 (4.6)	18 (5.6)
Fibrosis 2	107 (33.2)	100 (31.0)	112 (34.9)
Fibrosis 3	194 (60.2)	203 (62.8)	186 (57.9)

Data are mean (SD) or n (%)

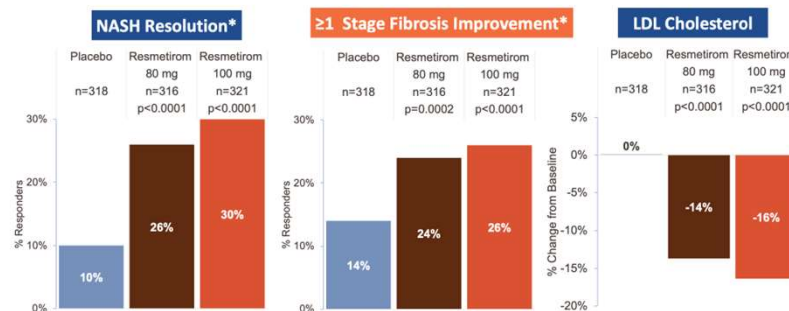
*Patients on thyroxine replacement therapy at screening.

CAP, controlled attenuation parameter; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; LSM, liver stiffness measurement; mITT, modified intent-to-treat; MRE, magnetic resonance elastography; MRI-PDFF, magnetic resonance imaging-proton density fat fraction; NAS, nonalcoholic fatty liver disease activity score; SD, standard deviation; VCTE, vibration-controlled transient elastography.



Harrison et al., Oral Presentation ILC 2023

Woche 52 Ergebnisse MAESTRO Phase 3 Studie mit Resmetirom : Ergebnisse primärer Endpunkte



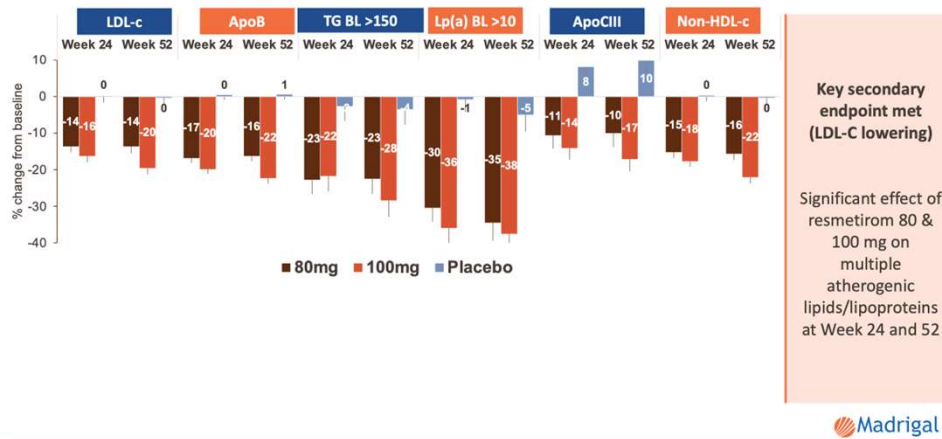
Both primary liver biopsy endpoints and the key secondary endpoint of LDL cholesterol lowering were met

*NASH Resolution with no worsening of fibrosis; ≥1 Stage Fibrosis Improvement with no worsening of NAS



Harrison et al., Oral Presentation ILC 2023

Woche 52 Ergebnisse MAESTRO Phase 3 Studie mit Resmetirom : Ergebn. sekundäre Endpunkte



ApoB, apolipoprotein B; TG, triglycerides; ApoCIII, apolipoprotein CIII; BL, baseline; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; Lp(a), lipoprotein (a); non-HDL-C, non-high-density lipoprotein cholesterol; PBO, placebo 13

Harrison et al., Oral Presentation ILC 2023

Woche 52 Ergebnisse MAESTRO Phase 3 Studie mit Resmetirom : Adverse Events

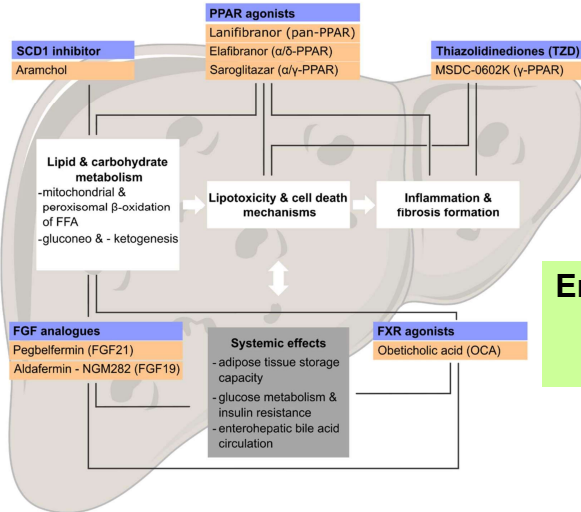
n (%)	Resmetirom 80mg (n=322)	Resmetirom 100mg (n=323)	Placebo (n=321)
Diarrhea	89 (27.6)	109 (33.7)	50 (15.6)
COVID-19	78 (24.2)	56 (17.3)	68 (21.2)
Nausea	70 (21.7)	62 (19.2)	40 (12.5)
Arthralgia	46 (14.3)	34 (10.5)	40 (12.5)
Back pain	36 (11.2)	27 (8.4)	38 (11.8)
Urinary tract infection	33 (10.2)	26 (8.0)	29 (9.0)
Fatigue	32 (9.9)	26 (8.0)	27 (8.4)
Pruritus	26 (8.1)	37 (11.5)	22 (6.9)
Abdominal pain upper	25 (7.8)	27 (8.4)	29 (9.0)
Headache	30 (9.3)	24 (7.4)	27 (8.4)
Vomiting	28 (8.7)	35 (10.8)	17 (5.3)
Type 2 diabetes	25 (7.8)	27 (8.4)	25 (7.8)
Abdominal pain	27 (8.4)	30 (9.3)	18 (5.6)
Constipation	21 (6.5)	27 (8.4)	18 (5.6)
Muscle spasms	14 (4.3)	22 (6.8)	21 (6.5)
Hypertension	16 (5.0)	13 (4.0)	25 (7.8)
Dizziness	21 (6.5)	19 (5.9)	11 (3.4)

Discontinuation rates: PBO 2,5%, RESM 80mg 1,9%, RESM 100mg 6,8% --> erste 12 Wochen GI-TEAE

Harrison et al., Oral Presentation ILC 2023

Neue Therapieansätze bei Steatohepatitis und Fibrose

Korrektur des gestörten Metabolismus in der Leber



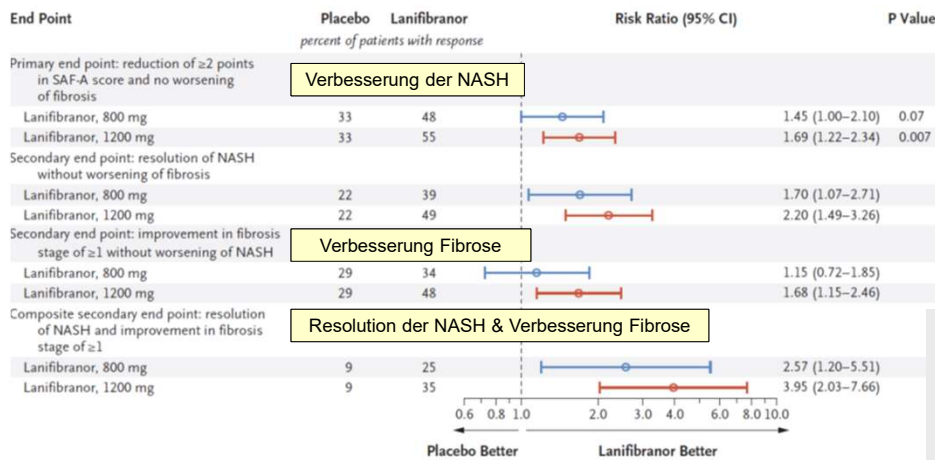
Bereits gestoppt:
Selonsertib (phase III, ASK1)
Elafibranor (phase III, PPARα/δ)
Seladelpar (phase II, PPARδ)
Cenicriviroc (phase III, CCR2/5)
Emricasan (phase II, caspase)
Aldafermin (phase II, FGF19)
Pegbelfermin (phase II, FGF21)

Entkopplung der NAFLD von Entzündung und/oder Fibrose

Puengel T, et al. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(5):2668

Lanifibranor (pan-PPAR) bei NASH: Positive Ergebnisse in Phase II Studie

N=247 Patienten, 24 Wochen, 42% Typ 2 DM, BMI ~32,5 kg/m²; LANI 800mg/d vs. 1200 mg/d vs. PLACEBO



Nebenwirkungen:
- Diarrhoe (12%)
- Übelkeit (10%)
- Gewichtsanstieg (10%)
(+2,7 kg bei 1200 mg)

Franque S et al. *N Engl J Med* 2021; 385(17):1547-1558

Zusammenfassung

- NAFLD als Volkskrankheit und hepatol. Manifestation des MetS
- Neue Klassifikation
- **FIB-4 Index als wichtigster Score** beim Screening von Risikopatient:innen in der Hausarztpraxis
- Mediterrane Diät und Lebensstilveränderungen Säulen der Therapie
- Statine und Metformin schon heute wichtige Krankheitsmodulatoren (GLP-1+GIP)
- GLP-1 und **SGLT2** noch (zu ?)selten eingesetzt, bekanntes pleiotropes Profil bei T2DM, **Gewichtsreduktion**
- Viele neuen Substanzklassen – Stellenwert ?
- Aktuell einzelne Phase III NASH Studie mit positiven Ergebnissen (Resmetrirom)

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Peter Buggisch
Leberzentrum Hamburg im
IFI Institut für Interdisziplinäre Medizin
an der Asklepios Klinik St. Georg Hamburg

email: buggisch@ifi-medizin.de