
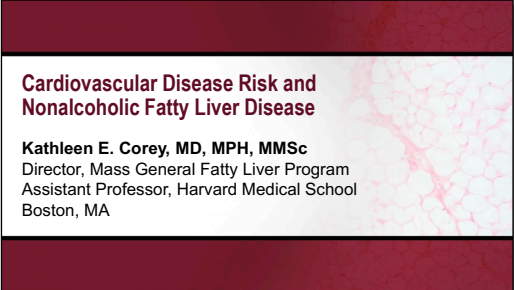
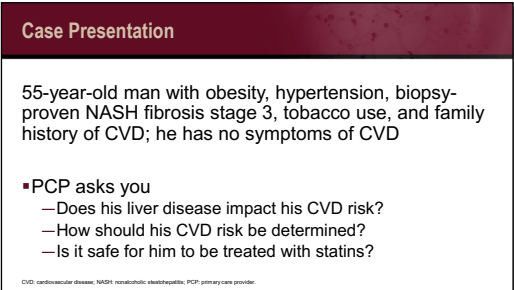


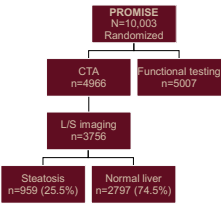
*Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH*

<p>1</p>		
<p>2</p>		<p>Hallo, ich bin Kathleen Corey. Ich bin Direktorin des Programms „Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung“ am Massachusetts General Hospital und Assistant Professor an der Harvard Medical School. Mein Thema ist das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung. Mehr zur Behandlung von nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung, v. a. zu neuen Therapien, erfahren Sie im Vortrag meines Kollegen Dr. Zobair Younossi.</p>
<p>3</p>		<p>Fangen wir mit einem Fallbeispiel an. Vorgestellt wird ein 55-jähriger Mann mit Adipositas, Bluthochdruck und biopsisch gesicherter NASH mit Fibrosegrad F3 von 4, Tabakkonsum und Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Familienanamnese. Derzeit liegen keine Symptome einer Herz-Kreislauf-Erkrankung vor. Sein Hausarzt stellt Ihnen mehrere Fragen:</p> <p>Wirkt sich die Lebererkrankung auf sein Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVD, Cardiovascular Disease) aus?</p> <p>Wie ist sein Risiko für CVD zu bewerten?</p> <p>Und ist die Behandlung mit Arzneimitteln wie Statinen sicher für ihn?</p>

*Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH*

<p>4</p>	<p><b>NAFLD and Cardiovascular Disease</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients with NAFLD have decreased 10-year survival compared with the general population</li> <li>CVD-related mortality accounts for 25% of deaths in individuals with NAFLD</li> </ul> <p>10-Year Survival          General population: 87% vs          Observed (NAFLD): 77% <math>p &lt; .005</math></p> <p>Causes of Death in Patients with NAFLD:          • 25% malignancy          • 25% CVD          • 13% liver disease</p>	<p>Wir wissen, dass das Gesamtüberleben von NAFLD-Patienten verglichen mit der Allgemeinbevölkerung verkürzt ist. Und wir wissen, dass dies teilweise durch CVD bedingt ist.</p> <p>Das 10-Jahres-Überleben von NAFLD-Patienten ist mit etwa 77 % geringer als das der Allgemeinbevölkerung mit 87 %. Und CVD ist mit über 25 % die Ursache für einen Großteil dieser Mortalität.</p>
<p>5</p>	<p><b>Potential Mechanisms Linking NAFLD and MACE</b></p> <p>Expanded and Inflamed Adipose Tissue</p> <p>Genetic Variants          • PPARG3 and TM6SF2: increased risk of NAFLD, protective against CVD          • GSK3: increased risk of NAFLD and CVD, not increased</p> <p>Dyslipidemia and Insulin Resistance (eg, VLDL, HDL-C, small dense LDL-C, non-esterified fatty acids)</p> <p>Proinflammatory Mediators (eg, interleukin-1, TNF-<math>\alpha</math>, IL-1<math>\beta</math>, IL-6, IL-17, IL-18, IL-22, IL-23, IL-27, IL-31, IL-32, IL-33, IL-35, IL-36, IL-37, IL-38, IL-39, IL-40, IL-41, IL-42, IL-43, IL-44, IL-45, IL-46, IL-47, IL-48, IL-49, IL-50, IL-51, IL-52, IL-53, IL-54, IL-55, IL-56, IL-57, IL-58, IL-59, IL-60, IL-61, IL-62, IL-63, IL-64, IL-65, IL-66, IL-67, IL-68, IL-69, IL-70, IL-71, IL-72, IL-73, IL-74, IL-75, IL-76, IL-77, IL-78, IL-79, IL-80, IL-81, IL-82, IL-83, IL-84, IL-85, IL-86, IL-87, IL-88, IL-89, IL-90, IL-91, IL-92, IL-93, IL-94, IL-95, IL-96, IL-97, IL-98, IL-99, IL-100)</p> <p>Extracellular Vesicles          Pro-inflammatory mediators (eg, C-reactive protein, E-selectin, ICAM-1, and other cytokines)</p> <p>Endothelial Dysfunction</p> <p>Acute Thrombosis</p> <p>Unstable Plaques</p> <p>CVD Risk</p>	<p>Es gibt mehrere mögliche Mechanismen, die NAFLD und so genannte schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse oder MACE verbinden.</p> <p>Wir wissen, dass bei NAFLD-Patienten höhere Raten von Dyslipidämie, Insulinresistenz, erhöhter Gerinnungsneigung und Hypofibrinolyse sowie proinflammatorischen Molekülen vorliegen, die zu endothelialer Dysfunktion, akuter Thrombose und instabilen Plaques führen können sowie ein höheres CVD-Risiko bedeuten.</p>
<p>6</p>	<p><b>IS NAFLD an Independent Risk Factor for CVD or Does Concurrent Metabolic Disease Add to CVD?</b></p> <p>36 longitudinal studies          Data on 5,802,226 individuals          99,908 fatal and non-fatal CVD events over 6.5 years          NAFLD associated with <math>\uparrow</math> fatal and non-fatal CVD events (pooled random effects). HR, 1.4 (95% CI: 1.31-1.61)          Risk increases as fibrosis stage increases</p> <p>Limitations of Many Studies          • Baseline CVD/CHD not universally assessed          • Incomplete adjustment for CVD risk factors          • Lack adjudicated CVD outcomes</p>	<p>Wir wissen jedoch auch, dass bei vielen NAFLD-Patienten weitere CVD-Risikofaktoren vorliegen.</p> <p>Und daher kommt immer wieder folgende Frage auf: Ist NAFLD ein unabhängiger Risikofaktor für CVD? Führt die begleitende Stoffwechselerkrankung der Patienten zu einem höheren CVD-Risiko?</p> <p>Diese Studie wurde erst kürzlich in <i>Lancet Gastroenterology and Hepatology</i> veröffentlicht. Sie behandelte diese Frage im Rahmen einer Meta-Analyse. Die Studie umfasste 36 Verlaufsstudien mit Daten von mehr als 5,8 Mio. Patienten mit fast 100.000 tödlichen und nicht-tödlichen CVD-Ereignissen über 6,5 Jahre.</p>

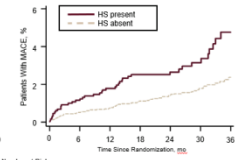
*Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH*

		<p>NAFLD war, so die Studie, mit einem Anstieg der tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignisse verbunden – mit einer Hazard Ratio von 1,4, wie Sie hier sehen können.</p> <p>Mit zunehmendem Fibrosegrad nahm das Risiko zu. Das lässt vermuten, dass mit der Progression der NAFLD auch kardiovaskuläre Ereignisse wahrscheinlicher werden.</p> <p>Allerdings gelten für mehrere dieser Studien wichtige Einschränkungen, auf die unsere Arbeitsgruppe und andere einzugehen versucht haben.</p> <p>In einigen der Studien wurde der Umfang der CVD oder der koronaren Herzkrankheit der einzelnen Patienten bei Baseline nicht konsistent beurteilt. Die Anpassung an CVD-Risikofaktoren war nicht ausreichend. Und es fehlte an adjudizierten CVD-Endpunkten.</p>
7	<p><b>Is NAFLD an Independent Risk Factor for CVD: PROMISE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Objective: Compare rates of incident MACE by steatosis status controlling for             <ul style="list-style-type: none"> <li>–CVD risk factors</li> <li>–Baseline atherosclerotic burden</li> <li>–Using adjudicated CVD outcomes</li> </ul> </li> <li>MACE: Death, MI, or unstable angina</li> <li>Study design: Nested cohort study from PROMISE trial</li> </ul>  <p><small>CTA, computed tomography angiography; LIS, liver steatosis; MI, myocardial infarction. Stegeman PS, et al. <i>PLoS Med</i>. 2015;12(12):e1001820. doi:10.1371/journal.pmed.1001820</small></p>	<p>Unsere PROMISE-Studie sollte genauer beurteilen, ob NAFLD tatsächlich ein unabhängiger CVD-Risikofaktor ist.</p> <p>Diese Studie sollte die Raten inzidenter MACE-Ereignisse (also schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse) vergleichen. Diese waren definiert als Tod, Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris. Zudem wurde der Steatose-Status der Teilnehmer ermittelt, unter Berücksichtigung einiger Faktoren, die in früheren Studien fehlten:</p> <p>CVD-Risikofaktoren, die wir umfassend erhoben, atherosklerotische Belastung bei Baseline mittels Koronar-CT und Verwendung adjudizierter CVD-Endpunkte.</p> <p>Diese Studie war eine eingebettete Kontrollkohorte aus der PROMISE-Studie. Die PROMISE-Studie umfasste Teilnehmer mit stabiler Angina pectoris. Sie wurden auf einen Funktionstest, z. B. einen Belastungstest, oder eine anatomische Untersuchung mit Koronar-CT randomisiert, um so etwaige ultimative</p>

*Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH*

		<p>Veränderungen der Endpunkte zu erheben. Bei den Teilnehmern mit CT, ca. 3756, erfolgte zudem eine bildgebende Untersuchung von Leber und Milz zur Ermittlung einer etwaigen Steatose (bei ca. 25,5 %, wie in der Allgemeinbevölkerung erwartet) oder einer normalen Leber (74,5 %). Dann konnten wir MACE-Raten ebenso wie MACE-Risikofaktoren vergleichen.</p>
8	<p><b>NAFLD and MACE: PROMISE Trial</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Steatosis at baseline associated with higher prevalence of             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Obesity (62% vs 41%)</li> <li>– Metabolic syndrome (53% vs 30%)</li> <li>– T2D (31% vs 16%)</li> <li>– Higher CV risk factor burden by ASCVD<sup>a</sup> risk score (12.3 vs 10.7)</li> </ul> </li> </ul> <p><small>ASCVD risk score is a composite score based on age, gender, race, total cholesterol, HDL cholesterol, medicine, tobacco use, and T2D. ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; CV: cardiovascular; HDL: high-density lipoprotein; T2D: type 2 diabetes. Mayerleib RL, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19:1483-1493.e14.</small></p>	<p>Zu Baseline verzeichneten wir bei Steatose oder Fett in der Bildgebung eine höhere Prävalenz von Adipositas, metabolischem Syndrom und Typ-2-Diabetes. Zudem bestand bei diesen Teilnehmern eine höhere Belastung durch CVD-Risikofaktoren gemäß ASCVD-Risiko-Score. Auf diesen Risiko-Score werden wir noch umfassend zu sprechen kommen. Er hat den Framingham-Risiko-Score weitgehend ersetzt und Hausärzte und Kardiologen verwenden ihn oft zur Prognose des 10-Jahres-CVD-Risikos der Patienten.</p>
9	<p><b>NAFLD and MACE: PROMISE Trial (cont)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ At baseline, differences in atherosclerotic burden by steatosis status were small</li> <li>▪ No difference in high-risk plaques, calcified or non-calcified plaques</li> <li>▪ Steatosis associated with higher mean Leaman score (total obstructive and non-obstructive burden) and Agatston scores (coronary artery calcification)</li> </ul> <p><small>Mayerleib RL, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19:1483-1493.e14.</small></p>	<p>Zudem stellten wir fest, dass bei Baseline Unterschiede bei der atherosklerotischen Belastung nach Steatose gering waren.</p> <p>Unabhängig vom Vorliegen einer Steatose ergab sich in der Prävalenz von Hochrisiko-Plaques oder kalzifizierten bzw. nicht-kalzifizierten Plaques kein Unterschied.</p> <p>Allerdings war Steatose mit einem höheren mittleren Leaman-Score (einem Komposit-Score für die obstruktive und nicht-obstruktive kardiovaskuläre Krankheitslast insgesamt) und Agatston-Score verbunden, einem Score für die Verkalkung der Koronararterien.</p>

*Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH*

<p>10</p>	<p><b>Steatosis Associated With Higher Rates of MACE After Adjustment for Baseline CHD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Median follow-up: 25.5 months</li> <li>Overall rate of MACE: 3.1% (n=115)</li> <li>Baseline steatosis associated with significantly higher rates of MACE: 4.4% vs 2.6%</li> </ul>  <p><i>ahb, 1.72, p = .007</i></p> <p><small>Number at Risk HS present 355 309 245 185 119 58 179 HS absent 2707 2364 2028 1742 1440 982 664 Adjusted for significant stenosis, ASCVD risk score, obesity, and metabolic syndrome. © 2021 Wolters Kluwer   <a href="#">Viewpoints</a>   <a href="#">DOI: 10.1007/s00125-021-1465-4</a>   <a href="#">Reproduction for educational purposes only</a></small></p>	<p>Wichtig ist, dass wir eine Verbindung zwischen Steatose und höheren MACE-Raten feststellen konnten – nach Anpassung für relevante Kovariaten, kardiovaskuläre Risikofaktoren und koronare Herzkrankheit bei Baseline.</p> <p>Patienten wurden nach der Koronar-CT im Median 25,5 Monate nachbeobachtet und ihre MACE-Rate lag bei ca. 3,1 %.</p> <p>Hier ist zu sehen, dass die MACE-Rate bei Teilnehmern mit Steatosis hepatis signifikant höher war, nämlich 4,4 % über 25,5 Monate im Vergleich zu nur 2,6 % bei Teilnehmern ohne Steatose.</p> <p>Auch nach Anpassung an alle relevanten Kovariaten und alle CT-Messwerte für Plaques und Stenose, die ich gerade genannt habe, blieb dies signifikant.</p>

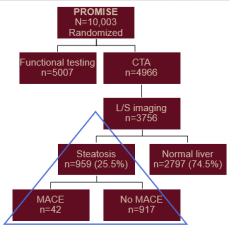
*Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH*

<p>11</p>	<p><b>Higher Rates of MACE With Steatosis and Both Obstructive and Nonobstructive CAD</b></p> <p><small>Myers LK, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19:1485-1493.e14. doi:10.1016/j.cgh.2021.05.014</small></p>	<p>Interessanterweise stieg das MACE-Risiko auch bei Betrachtung von KHK mit zusätzlicher Steatose.</p> <p>Hier ist zu sehen, dass es sich um Patienten mit nicht-obstruktiver KHK handelt. Bei Patienten in der gestrichelten Linie liegt keine Steatosis hepatis vor. Nimmt man Steatosis hepatis hinzu, steigt die Hazard Ratio für MACE erheblich.</p> <p>Genauso haben diese Patienten eine obstruktive CVD. Außerdem ist die MACE-Rate bei Vorliegen einer obstruktiven Erkrankung signifikant höher, wenn außerdem eine Steatose vorliegt.</p>
<p>12</p>	<p><b>NAFLD and MACE: PROMISE Trial Conclusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Baseline HS associated with a 70% increased risk of MACEs</li> <li>▪ Increased risk independent of traditional CV risk factors and presence/extent of CAD including obstructive CAD and measures of plaque burden</li> </ul> <p><small>Myers LK, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19:1485-1493.e14. doi:10.1016/j.cgh.2021.05.014</small></p>	<p>Wir konnten feststellen, dass eine Steatosis hepatis bei Baseline mit einem um 70 % höheren MACE-Risiko verbunden war. Und dieses höhere Risiko war von den herkömmlichen kardiovaskulären Risikofaktoren sowie dem Vorliegen und Umfang der KHK unabhängig, einschließlich prävalenter obstruktiver KHK und Messwerten für die Plaquebelastung.</p>
<p>13</p>	<p><b>Case Presentation</b></p> <p>55-year-old man with obesity, hypertension, biopsy-proven NASH fibrosis stage 3, tobacco use, and family history of CVD; he has no symptoms of CVD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PCP asks you             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Does his liver disease impact his CVD risk?</li> <li>— How should his CVD risk be determined?</li> <li>— Is it safe for him to be treated with statins?</li> </ul> </li> </ul>	<p>Zurück zu unserem Fallbeispiel. Der Hausarzt fragte: Hat die Lebererkrankung Auswirkungen auf sein CVD-Risiko?</p>

*Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH*

<p>14</p>	<p><b>Case Presentation (cont)</b></p> <p>Does his liver disease impact his CVD risk?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Yes, it increases his CVD risk</li> <li>■ No, it has no impact on his CVD risk</li> <li>■ Unsure; his NAFLD may increase his risk but unsure how his advanced fibrosis impacts his CVD risk</li> </ul>	<p>Mögliche Antworten sind: Ja, sie erhöht sein CVD-Risiko. Nein, sie hat keine Auswirkungen auf sein CVD-Risiko. Oder: Unsicher; die NAFLD kann das Risiko ggf. erhöhen, aber es ist nicht bekannt, wie sich der fortgeschrittene Fibrosegrad F3 oder F4 auf sein CVD-Risiko auswirkt.</p> <p>Wir wissen jedoch, dass seine NAFLD sein CVD-Risiko erhöht ist, wie ich Ihnen anhand dieser Daten und der vorgestellten Meta-Analyse gezeigt habe.</p> <p>Falls Sie jedoch „Unsicher“ geantwortet haben, ist das nicht falsch. Die NAFLD erhöht das CVD-Risiko dieses Patienten, wir haben aber noch nicht gesehen, wie seine fortgeschrittene Fibrose dieses Risiko beeinflussen kann. Dazu kommen wir später noch.</p>
<p>15</p>	<p><b>Are traditional CVD risk factors valid in NAFLD and are there unique risk factors for CVD in NAFLD?</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Radiographic NAFLD</li> <li>2. Biopsy-proven NAFLD</li> </ol>	<p>Die nächsten Fragen, die wir beantworten müssen, lauten:</p> <p>Gelten herkömmliche CVD-Risikofaktoren auch bei NAFLD? Und gibt es spezifische Risikofaktoren, u. a. die NAFLD-Histologie, die bei NAFLD auftreten?</p>

*Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH*

<p>16</p>	<p><b>Risk Factors for CVD in NAFLD: PROMISE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪Nested cohort study from PROMISE trial</li> <li>▪Limited to those with steatosis on imaging</li> <li>▪MACE: Death, MI, or unstable angina</li> </ul>  <p><small>Doughan PS, et al. <i>Engl J Med</i> 2016;375:1201-1209. Copyright © 2016. Reprinted for publication.</small></p>	<p>Kehren wir zur PROMISE-Studie zurück, um die erste Frage zu beantworten: Gibt es bei NAFLD-Patienten spezielle CVD-Risikofaktoren? Wir führten erneut eine eingebettete Kohortenstudie auf Basis der PROMISE-Studie durch. Schwerpunkt war dabei nun dieses Dreieck, d. h. nur Patienten mit Steatose: mit MACE (42) oder ohne MACE (917).</p> <p>MACE war auch hier als Tod, Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris definiert.</p>																																																																																																	
<p>17</p>	<p><b>Risk Factors for Significant CAD (&gt;50% Stenosis) at Baseline in NAFLD</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Dependent Variable: CAD (&gt;50% stenosis)</th> <th colspan="3">Unadjusted</th> <th colspan="3">Adjusted*</th> </tr> <tr> <th>OR</th> <th>95% CI</th> <th>p</th> <th>OR</th> <th>95% CI</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7"><b>Demographics</b></td> </tr> <tr> <td>Age (years)</td> <td>1.04</td> <td>1.02-1.07</td> <td>&lt;.001</td> <td>1.06</td> <td>1.04-1.09</td> <td>&lt;.001</td> </tr> <tr> <td>Gender, % (males)</td> <td>2.04</td> <td>1.40-2.97</td> <td>&lt;.001</td> <td>2.72</td> <td>1.82-4.06</td> <td>&lt;.001</td> </tr> <tr> <td>Race, % (ethnic minority)</td> <td>0.72</td> <td>0.46-1.13</td> <td>.150</td> <td>0.80</td> <td>0.50-1.26</td> <td>.326</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><b>CV risk factors</b></td> </tr> <tr> <td>Hypertension, %</td> <td>1.20</td> <td>0.80-1.78</td> <td>.376</td> <td>1.21</td> <td>0.80-1.82</td> <td>.364</td> </tr> <tr> <td>Diabetes, %</td> <td>1.74</td> <td>1.21-2.50</td> <td>.003</td> <td>1.92</td> <td>1.32-2.80</td> <td>.001</td> </tr> <tr> <td>Hyperlipidemia, %</td> <td>1.54</td> <td>1.02-2.33</td> <td>.042</td> <td>1.60</td> <td>1.05-2.45</td> <td>.029</td> </tr> <tr> <td>Smoker, % (current, past)</td> <td>2.39</td> <td>1.63-3.50</td> <td>&lt;.001</td> <td>2.26</td> <td>1.53-3.33</td> <td>&lt;.001</td> </tr> <tr> <td>Obese, % (BMI &gt;30 kg/m<sup>2</sup>)</td> <td>0.66</td> <td>0.46-0.94</td> <td>.023</td> <td>0.76</td> <td>0.52-1.10</td> <td>.141</td> </tr> <tr> <td>Sedentary lifestyle</td> <td>1.05</td> <td>0.74-1.50</td> <td>.768</td> <td>1.14</td> <td>0.79-1.63</td> <td>.491</td> </tr> <tr> <td>ASCVD risk score</td> <td>1.05</td> <td>1.04-1.07</td> <td>&lt;.001</td> <td>1.05</td> <td>1.03-1.07</td> <td>&lt;.001</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>* All significant risk factors here are also associated with increased plaque burden (Leaman score). Includes 100% of patients with CAD. Race, ethnic minority, CVD risk score. Reprinted for educational purposes only.</small></p>	Dependent Variable: CAD (>50% stenosis)	Unadjusted			Adjusted*			OR	95% CI	p	OR	95% CI	p	<b>Demographics</b>							Age (years)	1.04	1.02-1.07	<.001	1.06	1.04-1.09	<.001	Gender, % (males)	2.04	1.40-2.97	<.001	2.72	1.82-4.06	<.001	Race, % (ethnic minority)	0.72	0.46-1.13	.150	0.80	0.50-1.26	.326	<b>CV risk factors</b>							Hypertension, %	1.20	0.80-1.78	.376	1.21	0.80-1.82	.364	Diabetes, %	1.74	1.21-2.50	.003	1.92	1.32-2.80	.001	Hyperlipidemia, %	1.54	1.02-2.33	.042	1.60	1.05-2.45	.029	Smoker, % (current, past)	2.39	1.63-3.50	<.001	2.26	1.53-3.33	<.001	Obese, % (BMI >30 kg/m <sup>2</sup> )	0.66	0.46-0.94	.023	0.76	0.52-1.10	.141	Sedentary lifestyle	1.05	0.74-1.50	.768	1.14	0.79-1.63	.491	ASCVD risk score	1.05	1.04-1.07	<.001	1.05	1.03-1.07	<.001	<p>Hier konnten wir feststellen, dass es signifikante, interessante Risikofaktoren für signifikante KHK gibt. KHK war bei NAFLD-Patienten als Stenose von mehr als 50 % bei Baseline definiert.</p> <p>Es wäre zu erwarten, dass Alter und Geschlecht (v. a. männliches Geschlecht) mit CVD assoziiert sind, und dass Diabetes, Hyperlipidämie und, ganz wichtig, Rauchen mit prävalenter signifikanter KHK verbunden sind. Ein Faktor, den wir bei unseren Patienten nicht ausreichend berücksichtigen, ist der Tabakkonsum.</p> <p>Zudem ließ sich feststellen, dass der ASCVD-Risiko-Score – also der Risiko-Score, der für die Allgemeinbevölkerung oft verwendet wird, der aber für NAFLD nicht als prädiktiv nachgewiesen ist – in der Tat signifikante KHK in einer NAFLD-Population prognostizierte.</p>
Dependent Variable: CAD (>50% stenosis)	Unadjusted			Adjusted*																																																																																															
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p																																																																																													
<b>Demographics</b>																																																																																																			
Age (years)	1.04	1.02-1.07	<.001	1.06	1.04-1.09	<.001																																																																																													
Gender, % (males)	2.04	1.40-2.97	<.001	2.72	1.82-4.06	<.001																																																																																													
Race, % (ethnic minority)	0.72	0.46-1.13	.150	0.80	0.50-1.26	.326																																																																																													
<b>CV risk factors</b>																																																																																																			
Hypertension, %	1.20	0.80-1.78	.376	1.21	0.80-1.82	.364																																																																																													
Diabetes, %	1.74	1.21-2.50	.003	1.92	1.32-2.80	.001																																																																																													
Hyperlipidemia, %	1.54	1.02-2.33	.042	1.60	1.05-2.45	.029																																																																																													
Smoker, % (current, past)	2.39	1.63-3.50	<.001	2.26	1.53-3.33	<.001																																																																																													
Obese, % (BMI >30 kg/m <sup>2</sup> )	0.66	0.46-0.94	.023	0.76	0.52-1.10	.141																																																																																													
Sedentary lifestyle	1.05	0.74-1.50	.768	1.14	0.79-1.63	.491																																																																																													
ASCVD risk score	1.05	1.04-1.07	<.001	1.05	1.03-1.07	<.001																																																																																													



*Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH*

<p>18</p>	<p><b>Risk Factors for Significant CAD (&gt;50% Stenosis) in NAFLD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Other risk factors identified             <ul style="list-style-type: none"> <li>Lipids: LDL, total cholesterol, triglyceride, and apolipoprotein B levels</li> <li>NT-proBNP</li> <li>High sensitivity troponin</li> </ul> </li> </ul> <p><small>NT-proBNP<sup>®</sup> is a registered pro-brain natriuretic peptide. Kowalewski, J. et al. Submitted for publication.</small></p>	<p>Wir ermittelten zudem weitere Risikofaktoren für prävalente KHK, u. a. Lipide, NT-proBNP und hochsensibles Troponin.</p>																																																																																																																																				
<p>19</p>	<p><b>Risk Factors for MACE in NAFLD</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Dependent Variable: Death, Non-fatal MI, Myocardial infarction for CAD</th> <th colspan="3">Unadjusted</th> <th colspan="3">Adjusted<sup>a</sup></th> </tr> <tr> <th>HR</th> <th>95% CI</th> <th>p</th> <th>HR</th> <th>95% CI</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Demographics</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Age (years)</td> <td>1.02</td> <td>0.99-1.06</td> <td>.224</td> <td>1.03</td> <td>0.99-1.07</td> <td>.106</td> </tr> <tr> <td>Gender, % (males)</td> <td>1.45</td> <td>0.77-2.72</td> <td>.249</td> <td>1.67</td> <td>0.87-3.21</td> <td>.134</td> </tr> <tr> <td>Race, % (ethnic minority)</td> <td>1.12</td> <td>0.55-2.27</td> <td>.759</td> <td>1.18</td> <td>0.58-2.41</td> <td>.642</td> </tr> <tr> <td><b>CV risk factors</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hypertension, %</td> <td>1.05</td> <td>0.54-2.05</td> <td>.887</td> <td>1.04</td> <td>0.53-2.04</td> <td>.909</td> </tr> <tr> <td>Diabetes, %</td> <td>1.40</td> <td>0.75-2.60</td> <td>.295</td> <td>1.45</td> <td>0.77-2.72</td> <td>.249</td> </tr> <tr> <td>Hyperlipidemia, %</td> <td>0.77</td> <td>0.43-1.44</td> <td>.408</td> <td>0.78</td> <td>0.42-1.48</td> <td>.453</td> </tr> <tr> <td>Smoker, % (current, past)</td> <td>1.43</td> <td>0.77-2.66</td> <td>.261</td> <td>1.36</td> <td>0.73-2.55</td> <td>.335</td> </tr> <tr> <td>Obese, % (BMI &gt;30 kg/m<sup>2</sup>)</td> <td>0.64</td> <td>0.35-1.17</td> <td>.150</td> <td>0.69</td> <td>0.38-1.28</td> <td>.245</td> </tr> <tr> <td>Sedentary lifestyle</td> <td>2.57</td> <td>1.29-5.11</td> <td>.007</td> <td>2.68</td> <td>1.34-5.34</td> <td>.005</td> </tr> <tr> <td>ASCVD risk score</td> <td>1.03</td> <td>1.01-1.05</td> <td>.002</td> <td>1.03</td> <td>1.00-1.06</td> <td>.002</td> </tr> <tr> <td><b>CAD equivalent</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Positive family history, %</td> <td>0.54</td> <td>0.26-1.14</td> <td>.106</td> <td>0.58</td> <td>0.28-1.22</td> <td>.149</td> </tr> <tr> <td>MI<sup>b</sup>, % (4-pwd)</td> <td>0.91</td> <td>0.22-3.79</td> <td>.902</td> <td>0.82</td> <td>0.19-3.45</td> <td>.787</td> </tr> <tr> <td>Stroke, % (1 stroke)</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>CAD equivalent, %</td> <td>1.38</td> <td>0.71-2.45</td> <td>.371</td> <td>1.34</td> <td>0.72-2.51</td> <td>.353</td> </tr> </tbody> </table> <p><small><sup>a</sup>Adjusted for gender and age. <sup>b</sup>MI<sup>b</sup>: previous artery disease; UAP: unstable angina pectoris. Kowalewski, J. et al. Submitted for publication. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Dependent Variable: Death, Non-fatal MI, Myocardial infarction for CAD	Unadjusted			Adjusted <sup>a</sup>			HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	<b>Demographics</b>							Age (years)	1.02	0.99-1.06	.224	1.03	0.99-1.07	.106	Gender, % (males)	1.45	0.77-2.72	.249	1.67	0.87-3.21	.134	Race, % (ethnic minority)	1.12	0.55-2.27	.759	1.18	0.58-2.41	.642	<b>CV risk factors</b>							Hypertension, %	1.05	0.54-2.05	.887	1.04	0.53-2.04	.909	Diabetes, %	1.40	0.75-2.60	.295	1.45	0.77-2.72	.249	Hyperlipidemia, %	0.77	0.43-1.44	.408	0.78	0.42-1.48	.453	Smoker, % (current, past)	1.43	0.77-2.66	.261	1.36	0.73-2.55	.335	Obese, % (BMI >30 kg/m <sup>2</sup> )	0.64	0.35-1.17	.150	0.69	0.38-1.28	.245	Sedentary lifestyle	2.57	1.29-5.11	.007	2.68	1.34-5.34	.005	ASCVD risk score	1.03	1.01-1.05	.002	1.03	1.00-1.06	.002	<b>CAD equivalent</b>							Positive family history, %	0.54	0.26-1.14	.106	0.58	0.28-1.22	.149	MI <sup>b</sup> , % (4-pwd)	0.91	0.22-3.79	.902	0.82	0.19-3.45	.787	Stroke, % (1 stroke)	—	—	—	—	—	—	CAD equivalent, %	1.38	0.71-2.45	.371	1.34	0.72-2.51	.353	<p>Danach sahen wir uns insbesondere die Risikofaktoren für inzidente MACE an, also inzidente schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse bei NAFLD-Patienten. Obwohl sich nicht viele herkömmliche Risikofaktoren verzeichnen ließen, gab es doch zwei wichtige Risikofaktoren, die bei Baseline zukünftige CVD-Ereignisse prognostizierten. Diese waren Bewegungsmangel und der ASCVD-Risiko-Score. Wir konnten belegen, dass ein modifizierbarer Risikofaktor, nämlich Bewegungsmangel, zukünftige CVD-Ereignisse prognostizieren kann und dass der ASCVD-Risiko-Score sowohl prävalente als auch inzidente MACE vorhersagen kann.</p>
Dependent Variable: Death, Non-fatal MI, Myocardial infarction for CAD	Unadjusted			Adjusted <sup>a</sup>																																																																																																																																		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p																																																																																																																																
<b>Demographics</b>																																																																																																																																						
Age (years)	1.02	0.99-1.06	.224	1.03	0.99-1.07	.106																																																																																																																																
Gender, % (males)	1.45	0.77-2.72	.249	1.67	0.87-3.21	.134																																																																																																																																
Race, % (ethnic minority)	1.12	0.55-2.27	.759	1.18	0.58-2.41	.642																																																																																																																																
<b>CV risk factors</b>																																																																																																																																						
Hypertension, %	1.05	0.54-2.05	.887	1.04	0.53-2.04	.909																																																																																																																																
Diabetes, %	1.40	0.75-2.60	.295	1.45	0.77-2.72	.249																																																																																																																																
Hyperlipidemia, %	0.77	0.43-1.44	.408	0.78	0.42-1.48	.453																																																																																																																																
Smoker, % (current, past)	1.43	0.77-2.66	.261	1.36	0.73-2.55	.335																																																																																																																																
Obese, % (BMI >30 kg/m <sup>2</sup> )	0.64	0.35-1.17	.150	0.69	0.38-1.28	.245																																																																																																																																
Sedentary lifestyle	2.57	1.29-5.11	.007	2.68	1.34-5.34	.005																																																																																																																																
ASCVD risk score	1.03	1.01-1.05	.002	1.03	1.00-1.06	.002																																																																																																																																
<b>CAD equivalent</b>																																																																																																																																						
Positive family history, %	0.54	0.26-1.14	.106	0.58	0.28-1.22	.149																																																																																																																																
MI <sup>b</sup> , % (4-pwd)	0.91	0.22-3.79	.902	0.82	0.19-3.45	.787																																																																																																																																
Stroke, % (1 stroke)	—	—	—	—	—	—																																																																																																																																
CAD equivalent, %	1.38	0.71-2.45	.371	1.34	0.72-2.51	.353																																																																																																																																
<p>20</p>	<p><b>Risk Factors for CVD in NAFLD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CAD severity and burden in NAFLD associated with             <ul style="list-style-type: none"> <li>Traditional CVD risk factors, including several modifiable risk factors</li> <li>NT-proBNP and high-sensitivity troponin</li> </ul> </li> <li>ASCVD risk score and sedentary lifestyle predict MACE in NAFLD             <ul style="list-style-type: none"> <li>ASCVD can be used to predict MACE risk in NAFLD</li> <li>Sedentary lifestyle is a modifiable risk factor in NAFLD</li> </ul> </li> <li>Further work ongoing to assess additional biomarkers for CVD in NAFLD</li> </ul> <p><small>Kowalewski, J. et al. Submitted for publication.</small></p>	<p>KHK-Schweregrad und -Krankheitslast bei NAFLD stehen also in Verbindung mit unseren herkömmlichen Risikofaktoren, wie wir sie bei vielen Patienten heranziehen – wie Alter, Geschlecht und Tabakkonsum sowie NT-proBNP und hochsensibles Troponin.</p> <p>Bedeutsam ist, dass der ASCVD-Risiko-Score ein gültiger Score ist, der für alle unsere NAFLD-Patienten verwendet werden kann und meines Erachtens auch verwendet werden sollte, um das zukünftige CVD-Risiko zu beurteilen. Und Bewegungsmangel ist ein wesentlicher, aber modifizierbarer Risikofaktor für CVD-Ereignisse bei NAFLD.</p>																																																																																																																																				

*Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH*

		<p>Zudem laufen weitere Studien zur Beurteilung zusätzlicher Biomarker für die CVD-Prognose bei NAFLD.</p>
<p>21</p>	<p><b>Case Presentation</b></p> <p>55-year-old man with obesity, hypertension, biopsy-proven NASH fibrosis stage 3, tobacco use, and family history of CVD; he has no symptoms of CVD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PCP asks you             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Does his liver disease impact his CVD risk?</li> <li>– How should his CVD risk be determined?</li> <li>– Is it safe for him to be treated with statins?</li> </ul> </li> </ul>	<p>Im Hinblick auf unseren Patienten haben wir eine unserer Fragen beantwortet. Wir sind der Ansicht, dass seine Lebererkrankung Auswirkungen auf sein CVD-Risiko hat. Aber wie sollte sein CVD-Risiko ermittelt werden?</p>
<p>22</p>	<p><b>Case Presentation (cont)</b></p> <p>How should his CVD risk be determined?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cardiac CTA</li> <li>▪ ASCVD risk score</li> <li>▪ Functional testing (ie, exercise stress test, nuclear stress, stress echocardiogram)</li> <li>▪ Framingham risk score</li> </ul> <p>What if he has stable chest pain?</p>	<p>Mit einer Koronar-CT, wie in der PROMISE-Studie gezeigt? Mit dem ASCVD-Risiko-Score? Mit Funktionstests wie Belastungstest, Kernspin-Belastungstest oder Belastungs-EKG? Oder mit dem Framingham-Risiko-Score?</p> <p>Hoffentlich konnte ich Sie überzeugen, dass der ASCVD-Risiko-Score bei allen unseren Patienten zur Anwendung kommen sollte. Diesen Rechner finden Sie online. In ihn können Sie die demografischen Daten und Laborwerte eines Patienten eingeben und er prognostiziert dann das 10-Jahres-Risiko. Das haben wir für NAFLD-Patienten validiert.</p> <p>Anders sieht es jedoch aus, wenn der Patient eine stabile Angina pectoris oder andere CVD-</p>

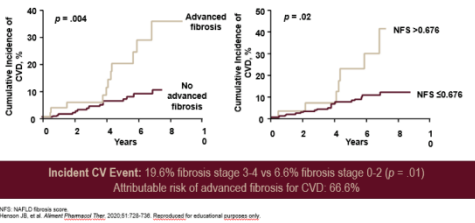
*Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH*

		<p>Symptome hat. In diesem Fall sollte das CVD-Risiko entweder durch CT-Koronarangiografie oder Funktionstests beurteilt und ermittelt werden.</p> <p>Beide haben sich als valide Prädiktoren für MACE erwiesen. Sie können – natürlich mit Beratung durch unsere Kollegen aus der Kardiologie – eingesetzt werden, um eine CVD als Ursache der stabilen Angina pectoris eines Patienten zu befunden.</p>
23	<p><b>Risk Factors for CVD in NAFLD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Still limited by lack of histology</li> <li>▪ Cannot determine impact of components of NAFLD/NASH and fibrosis on CVD risk</li> </ul> <p><small>Mayerlehn ML, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19:1480-1485.e14.</small></p>	<p>Problematisch hinsichtlich der bisher besprochenen Studien ist, dass bei ihnen die Histologie fehlt. Wir wissen nicht, ob bei diesen Patienten Steatose, NASH oder etwaige Fibrose vorliegen. Folglich lassen sich die Folgen der einzelnen histologischen Komponenten von NAFLD und Fibrose für das CVD-Risiko nicht ermitteln.</p>
24	<p><b>Risk Factors for CVD in Biopsy-Proven NAFLD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Objective: Identify predictors of incident CVD among adults with biopsy-proven NAFLD</li> <li>▪ Methods: 285 adults with biopsy-proven NAFLD without CVD from the Massachusetts General Hospital NAFLD cohort</li> <li>▪ Primary outcome: Incident CVD (new diagnosis of CAD, CHF, PVD, CVA/TIA, or MACE)</li> </ul> <p><small>Chafiq, Congestive heart failure, CVA, cardiovascular accident, PVD: peripheral vascular disease, TIA: transient ischemic attack, Hassan, JB, et al. Alcohol: Experimental Ther. 2020;31:129-135.</small></p>	<p>Sehen wir uns eine letzte Studie zum Thema CVD-Risikofaktoren bei bioptisch gesicherter NAFLD an.</p> <p>Ziel war die Ermittlung von Prädiktoren für inzidente CVD bei Erwachsenen mit bioptisch gesicherter NAFLD.</p> <p>Und die Beurteilung umfasste 285 Patienten aus der Kohorte mit bioptisch gesicherter NAFLD (aus unserer Kohorte des Massachusetts General Hospital), die jedoch bei Baseline keine CVD aufwiesen.</p> <p>Der primäre Endpunkt war inzidente CVD, einschließlich neu diagnostizierter koronarer Herzkrankheit, kongestiver Herzinsuffizienz, peripherer Gefäßverschlusskrankheit, Schlaganfall</p>

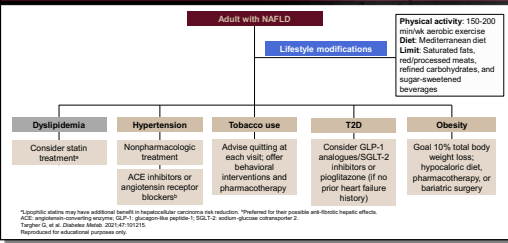
*Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH*

		<p>oder MACE.</p>																																																																																															
<p>25</p>	<p><b>Risk Factors for CVD in Biopsy-Proven NAFLD (cont)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Followed prospectively to the first incident CVD, liver transplant, death, or end of follow-up — Mean 5.2 years</li> <li>▪ Incident CV events occurred in 26 individuals (9.1%)</li> </ul> <p><small>Henson JB, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51:728-736.</small></p>	<p>Die Patienten wurden prospektiv bis zum ersten Auftreten von CVD, Lebertransplantation oder Tod oder bis zum Ende der Nachbeobachtung über durchschnittlich 5,2 Jahre beobachtet.</p> <p>In diesem Zeitraum traten bei 26 Patienten, also 9,1 % der Gesamtkohorte, neue kardiovaskuläre Ereignisse auf.</p>																																																																																															
<p>26</p>	<p><b>Risk Factors for CVD in Biopsy-Proven NAFLD (cont)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Covariate</th> <th colspan="3">Univariable</th> <th colspan="2">Multivariable</th> </tr> <tr> <th>SHR</th> <th>95% CI</th> <th>p</th> <th>SHR</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, years</td> <td>1.05</td> <td>1.02-1.08</td> <td>.01</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Current smoking</td> <td>2.22</td> <td>0.97-5.11</td> <td>.06</td> <td>2.40</td> <td>1.00-5.73</td> </tr> <tr> <td>Diabetes</td> <td>2.45</td> <td>1.25-4.81</td> <td>.01</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Alanine aminotransferase</td> <td>0.97</td> <td>0.96-0.99</td> <td>.01</td> <td>0.98</td> <td>0.96-1.00</td> </tr> <tr> <td>Alkaline phosphatase</td> <td>1.00</td> <td>1.00-1.01</td> <td>.01</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total bilirubin</td> <td>1.75</td> <td>1.21-2.55</td> <td>.01</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Platelets</td> <td>0.99</td> <td>0.99-1.00</td> <td>.01</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Albumin</td> <td>0.16</td> <td>0.08-0.34</td> <td>.01</td> <td>0.36</td> <td>0.16-0.82</td> </tr> <tr> <td>Total cholesterol</td> <td>0.98</td> <td>0.98-1.00</td> <td>.01</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>LDL-C</td> <td>0.98</td> <td>0.97-0.99</td> <td>.01</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Non-HDL-C</td> <td>0.98</td> <td>0.97-0.99</td> <td>.01</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Advanced fibrosis</td> <td>4.48</td> <td>2.29-8.79</td> <td>.01</td> <td>2.86</td> <td>1.36-6.04</td> </tr> <tr> <td>Framingham risk score</td> <td>1.04</td> <td>1.01-1.08</td> <td>.02</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ASCVD risk score</td> <td>1.05</td> <td>1.02-1.08</td> <td>.01</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Steatosis, hepatocyte ballooning, lobular inflammation, or presence of NASH were not associated with incident CVD.</small></p> <p><small>†Statistics with p &lt; .10 in univariable analysis were entered and retained in the multivariable models at a p &lt; .05 level of significance using a backward selection process. SHR is defined as above.</small></p> <p><small>Henson JB, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51:728-736. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Covariate	Univariable			Multivariable		SHR	95% CI	p	SHR	95% CI	Age, years	1.05	1.02-1.08	.01			Current smoking	2.22	0.97-5.11	.06	2.40	1.00-5.73	Diabetes	2.45	1.25-4.81	.01			Alanine aminotransferase	0.97	0.96-0.99	.01	0.98	0.96-1.00	Alkaline phosphatase	1.00	1.00-1.01	.01			Total bilirubin	1.75	1.21-2.55	.01			Platelets	0.99	0.99-1.00	.01			Albumin	0.16	0.08-0.34	.01	0.36	0.16-0.82	Total cholesterol	0.98	0.98-1.00	.01			LDL-C	0.98	0.97-0.99	.01			Non-HDL-C	0.98	0.97-0.99	.01			Advanced fibrosis	4.48	2.29-8.79	.01	2.86	1.36-6.04	Framingham risk score	1.04	1.01-1.08	.02			ASCVD risk score	1.05	1.02-1.08	.01			<p>Unsere Ergebnisse ähneln denen der PROMISE-Studie; das unterstreicht erneut die Bedeutung des Monitorings von Risikofaktoren.</p> <p>„Aktuell Raucher“ war in der multivariaten Analyse ein starker Prädiktor für zukünftige CVD-Ereignisse.</p> <p>Ein niedriger Albuminwert war mit CVD-Ereignissen assoziiert.</p> <p>Und fortgeschrittene Fibrose war ein starker Prädiktor.</p> <p>Steatose, Hepatozyten-Balloonierung, lobuläre Entzündung oder das Vorliegen von NASH waren nicht mit inzidenter CVD assoziiert.</p>
Covariate	Univariable			Multivariable																																																																																													
	SHR	95% CI	p	SHR	95% CI																																																																																												
Age, years	1.05	1.02-1.08	.01																																																																																														
Current smoking	2.22	0.97-5.11	.06	2.40	1.00-5.73																																																																																												
Diabetes	2.45	1.25-4.81	.01																																																																																														
Alanine aminotransferase	0.97	0.96-0.99	.01	0.98	0.96-1.00																																																																																												
Alkaline phosphatase	1.00	1.00-1.01	.01																																																																																														
Total bilirubin	1.75	1.21-2.55	.01																																																																																														
Platelets	0.99	0.99-1.00	.01																																																																																														
Albumin	0.16	0.08-0.34	.01	0.36	0.16-0.82																																																																																												
Total cholesterol	0.98	0.98-1.00	.01																																																																																														
LDL-C	0.98	0.97-0.99	.01																																																																																														
Non-HDL-C	0.98	0.97-0.99	.01																																																																																														
Advanced fibrosis	4.48	2.29-8.79	.01	2.86	1.36-6.04																																																																																												
Framingham risk score	1.04	1.01-1.08	.02																																																																																														
ASCVD risk score	1.05	1.02-1.08	.01																																																																																														

*Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH*

		<p>Allein das Vorliegen von Fibrose Grad F3 oder F4 war stark prädiktiv und blieb dies auch bei multivariater Analyse auf CVD-Ereignisse.</p>
<p>27</p>	<p><b>Risk Factors for CVD in Biopsy-Proven NAFLD (cont)</b></p>  <p>Incident CV Event: 19.6% fibrosis stage 3-4 vs 6.6% fibrosis stage 0-2 (<math>p = .01</math>) Attributable risk of advanced fibrosis for CVD: 66.6%</p> <p><small>NFS: NAFLD fibrosis score Harrison JE, et al. <i>Aliment Pharmacol Ther</i>. 2009;31:728-736. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Wie Sie hier sehen, wiesen Patienten mit fortgeschrittener Fibrose eine signifikant höhere kumulative CVD-Inzidenz auf – und zwar nach Histologie. Bei Anwendung des NAFLD-Fibrose-Scores zur Prognose einer fortgeschrittenen Fibrose war dieser auch prädiktiv für kumulative inzidente CVD.</p>
<p>28</p>	<p><b>Risk Factors for CVD in NAFLD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adults with advanced fibrosis at baseline had significantly higher rates of incident CVD compared with those with fibrosis stage 0-2</li> <li>▪ Among those with biopsy-proven NASH, smoking and advanced fibrosis were strongest predictors of incident CVD</li> </ul>	<p>Bei Erwachsenen mit fortgeschrittener Fibrose bei Baseline lagen signifikant höhere Raten inzidenter CVD vor als bei Fibrose von Grad F0 bis F2.</p> <p>Und bei bioptisch gesicherter NASH waren Rauchen und fortgeschrittene Fibrose die stärksten Prädiktoren für zukünftige CVD-Ereignisse.</p>

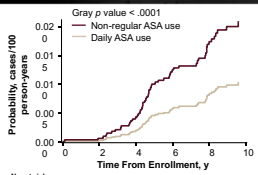
*Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH*

<p>29</p>	<p><b>Case Presentation</b></p> <p>Does his liver disease impact his CVD risk?</p> <p>■ Yes, it increases his CVD risk</p> <p>■ No, it has no impact on his CVD risk</p> <p>■ Unsure; his NAFLD may increase his risk but unsure how his advanced fibrosis impacts his CVD risk</p>	<p>Hat die Lebererkrankung Auswirkungen auf sein CVD-Risiko?</p> <p>Ja, sie erhöht sein Risiko.</p> <p>Nein, sie hat keine Auswirkungen auf sein Risiko. Oder: Die NAFLD kann das Risiko ggf. erhöhen, aber es ist nicht bekannt, wie sich der fortgeschrittene Fibrosegrad F3 oder F4 auf sein CVD-Risiko auswirkt.</p> <p>Wie schon gesagt, wissen wir: Ja, die NAFLD erhöht sein Risiko insgesamt. Und wir wissen auch – hoffentlich habe ich Sie davon überzeugt: Das Vorliegen einer fortgeschrittenen Fibrose trägt ebenfalls zu seinem CVD-Gesamtrisiko bei.</p>					
<p>30</p>	<p><b>Treatment for Adults With NAFLD and CVD Risk Factors</b></p>  <p><b>Adult with NAFLD</b></p> <p><b>Lifestyle modifications</b></p> <p>Physical activity: 150-200 min/week aerobic exercise      Diet: Mediterranean diet      Limit: Saturated fats, red/processed meats, refined carbohydrates, and sugar-sweetened beverages</p> <table border="1"> <tr> <td><b>Dyslipidemia</b> Consider statin treatment*</td> <td><b>Hypertension</b> Nonpharmacologic treatment ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers*</td> <td><b>Tobacco use</b> Advise quitting at each visit; offer behavioral interventions and pharmacotherapy</td> <td><b>T2D</b> Consider GLP-1 analogues/SGLT-2 inhibitors or pioglitazone (if no prior heart failure history)</td> <td><b>Obesity</b> Goal 10% total body weight loss; hypocaloric diet, pharmacotherapy, or bariatric surgery</td> </tr> </table> <p><small>*Lipidic agents may have additional benefit in hepatocellular carcinoma risk reduction. *Preferred for their protective and fibrotic hepatic effects. ACC, angiotensin-converting enzyme; GLP-1, glucagon-like peptide-1; SGLT-2, sodium-glucose cotransporter 2. Taylor G, et al. Clin Liver Dis. 2021;47:101215. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<b>Dyslipidemia</b> Consider statin treatment*	<b>Hypertension</b> Nonpharmacologic treatment ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers*	<b>Tobacco use</b> Advise quitting at each visit; offer behavioral interventions and pharmacotherapy	<b>T2D</b> Consider GLP-1 analogues/SGLT-2 inhibitors or pioglitazone (if no prior heart failure history)	<b>Obesity</b> Goal 10% total body weight loss; hypocaloric diet, pharmacotherapy, or bariatric surgery	<p>Was können wir dagegen tun? Es sollten unbedingt ähnliche Methoden und Veränderungen im Vordergrund stehen wie in der NAFLD-Behandlung. Der Schwerpunkt ist da eine Änderung des Lebensstils.</p> <p>Wir wollen sicherstellen, dass unsere Patienten sich körperlich bewegen – 150 bis 200 Minuten aerober Sport pro Woche. Die Patienten, die keinen aeroben Sport treiben können, sollten Krafttraining machen. Wie wir gesehen haben, war Bewegungsmangel ein unabhängiger Prädiktor für zukünftige CVD-Ereignisse.</p> <p>Die Ernährung sollte mediterran sein, was auch in der Allgemeinbevölkerung nachweislich kardiovaskuläre Ereignisse reduziert. Außerdem sollten die Patienten gesättigte Fettsäuren, rotes und verarbeitetes Fleisch, raffinierte Kohlenhydrate und mit Zucker gesüßte Getränke einschränken.</p> <p>Ein weiterer Schwerpunkt sollte die Dyslipidämie-Behandlung sein, auch mit Statinen. Und der ASCVD-Risiko-Score kann uns helfen, über eine Statin-Behandlung zu entscheiden.</p> <p>Behandlung von Bluthochdruck.</p> <p>Entwöhnung vom Tabakkonsum.</p>
<b>Dyslipidemia</b> Consider statin treatment*	<b>Hypertension</b> Nonpharmacologic treatment ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers*	<b>Tobacco use</b> Advise quitting at each visit; offer behavioral interventions and pharmacotherapy	<b>T2D</b> Consider GLP-1 analogues/SGLT-2 inhibitors or pioglitazone (if no prior heart failure history)	<b>Obesity</b> Goal 10% total body weight loss; hypocaloric diet, pharmacotherapy, or bariatric surgery			

*Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH*

		<p>Behandlung von Typ-2-Diabetes, v. a. unter Einbeziehung von GLP-1-Analoga und SGLT-2-Inhibitoren: Sie senken nachweislich die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse in der Allgemeinbevölkerung und können bei NAFLD einen Nutzen bieten.</p> <p>Und schließlich muss die Adipositas-Behandlung zur Gewichtsabnahme von mindestens 10 % des Gesamtgewichts ein Schwerpunkt sein – mit einer kalorienarmen Ernährung, medikamentöser Behandlung oder ggf. einer bariatrischen OP.</p>
31	<p><b>Case Presentation</b></p> <p>55-year-old man with obesity, hypertension, biopsy-proven NASH fibrosis stage 3, tobacco use, and family history of CVD; he has no symptoms of CVD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PCP asks you             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Does his liver disease impact his CVD risk?</li> <li>– How should his CVD risk be determined?</li> <li>– Is it safe for him to be treated with statins, ASA, or antihypertensives?</li> </ul> </li> </ul> <p><small>ASA, acetylsalicylic acid.</small></p>	<p>Zurück zu unserem Patienten. Eine der häufigsten Fragen, die uns als Gastroenterologen und Hepatologen gestellt werden, betrifft die adjuvante CVD-Therapie und die Risikomodifikation. Sollten wir unsere Patienten mit Arzneimitteln wie Statinen und Aspirin behandeln?</p>
32	<p><b>Case Presentation</b></p> <p>Is it safe for him to be treated with statins, ASA, or antihypertensives?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Yes</li> <li>▪ No</li> <li>▪ Unsure</li> </ul> <p>Lipophilic statins include atorvastatin, simvastatin, lovastatin, fluvastatin, cerivastatin, and pitavastatin</p>	<p>Ist die Behandlung mit Statinen, Aspirin oder Antihypertensiva für unseren Patienten sicher?</p>

Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH

<p>33</p>	<p><b>Aspirin and NASH</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>361 adults with biopsy-confirmed NAFLD examined every 3-12 months for incident advanced fibrosis using NITs</li> <li>Compared with non-regular use, daily ASA use associated with lower odds of             <ul style="list-style-type: none"> <li>NASH (aOR, 0.68; 95% CI: 0.37-0.89)</li> <li>Fibrosis (aOR, 0.54; 95% CI: 0.31-0.82)</li> </ul> </li> <li>Daily ASA users had lower risk of incident advanced fibrosis vs non-regular users (aHR, 0.63; 95% CI: 0.43-0.85)</li> <li>Effect was duration dependent; greatest benefit found ≥4 years of aspirin use (aHR, 0.50; 95% CI: 0.35-0.73)</li> </ul>  <p><small>aOR, adjusted odds ratio; NIT, non-invasive test; Simon TG, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17:2770-2784.e4. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Die Antwort lautet, dass Aspirin für unsere Patienten sicher ist und Nutzen haben kann.</p> <p>Diese Studie umfasste 361 Erwachsene mit bioptisch gesicherter NAFLD, die über mehrere Jahre alle 3–12 Monate untersucht wurden. Der Studie zufolge verzeichneten Patienten unter regelmäßigem Aspirin ein deutlich geringeres NASH- und Fibrose-Risiko. Unter täglichem Aspirin war zudem das Risiko für eine fortgeschrittene Fibrose geringer.</p> <p>Diese Wirkung war von der Dauer abhängig: Der größte Nutzen wurde nach vier Jahren Aspirin-Anwendung erfasst.</p> <p>Wir wissen bereits, dass Aspirin oft in der CVD-Prophylaxe zur Anwendung kommt, und dieser Studie zufolge kann es auch bei der NASH- und Fibrose-Behandlung einen Nutzen haben.</p>
<p>34</p>	<p><b>Aspirin Use</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>New US Preventative Service Task Force Draft Recommendation Statement on low-dose ASA use for CVD primary prevention</li> <li>Use of aspirin for those aged 40-59 years with &gt;10% CVD risk should be individual decision             <ul style="list-style-type: none"> <li>Net benefit small, those without increased bleeding risk may benefit</li> </ul> </li> <li>Do not use aspirin for adults aged ≥60 years</li> </ul> <p><small>US Preventive Services Task Force. Aspirin use to prevent CVD. <a href="https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/draft-recommendation/aspirin-use-to-prevent-cardiovascular-disease-prevention-recommendation">https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/draft-recommendation/aspirin-use-to-prevent-cardiovascular-disease-prevention-recommendation</a></small></p>	<p>Allerdings gibt es neue Leitlinien dazu, die für etwas Verwirrung gesorgt haben. Der neue Empfehlungsentwurf der US Preventative Service Task Force zu niedrig dosiertem Aspirin besagt, dass Aspirin im Alter von 40 bis 59 Jahren bei einem CVD-Risiko von über 10 % gemäß individueller Entscheidung von Patient und Hausarzt angewendet werden sollte.</p> <p>Der Nettonutzen ist in dieser Gruppe vermutlich gering und Aspirin sollte nur zur Anwendung kommen, wenn kein erhöhtes Blutungsrisiko vorliegt.</p> <p>Bei Erwachsenen ab 60 Jahren sollte Aspirin nicht zur Primärprophylaxe angewendet werden. Das unterscheidet sich von der Sekundärprophylaxe. Bei unseren Patienten, bei denen bereits CVD-Ereignisse vorgekommen sind, wenden wir Aspirin an und das kann sich positiv auf die NASH auswirken.</p> <p>Aber in der Primärprophylaxe wollen wir das wirklich auf 40- bis 59-jährige Patienten begrenzen, bei denen ein hohes CVD-Risiko besteht und die die Risiken und den Nutzen verstehen.</p>



*Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH*

<p>35</p>	<p><b>Take-Home Points</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HS is associated with 70% increased risk of MACE, independent of traditional CV risk factors, compared with adults without steatosis</li> <li>▪ Among those with NAFLD             <ul style="list-style-type: none"> <li>—Baseline CAD severity and burden in NAFLD associated with traditional CVD risk factors</li> <li>—ASCVD risk score and sedentary lifestyle predict MACE in NAFLD</li> <li>—Advanced fibrosis is associated with incident CV events</li> </ul> </li> <li>▪ Further studies needed to determine mechanism/association between fibrosis and CVD</li> </ul>	<p>Zusammenfassend können wir sagen: Steatosis hepatis ist bei Patienten verglichen mit Erwachsenen ohne Steatose mit einem 70 % höheren MACE-Risiko assoziiert – unabhängig von herkömmlichen CVD-Risikofaktoren.</p> <p>Bei NAFLD-Patienten sind KHK-Schweregrad und -Krankheitslast allerdings mit herkömmlichen CVD-Risikofaktoren sowie einem erhöhten ASCVD-Risiko-Score und Bewegungsmangel assoziiert.</p> <p>Und auch eine fortgeschrittene Fibrose wird mit inzidenten CVD-Ereignissen in Verbindung gebracht.</p> <p>Wir brauchen weitere Studien zur Erforschung dieses Mechanismus bzw. der Verbindung zwischen Fibrose und CVD.</p>
<p>36</p>	<p><b>Take-Home Points (cont)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Treatment calculators, including the ASCVD risk calculator, can determine when and how much lipid-lowering medication to start</li> <li>▪ Lifestyle intervention with weight loss, smoking cessation, Mediterranean diet, and physical activity should be recommended to all individuals</li> </ul> <p><small>American College of Cardiology. ASCVD risk estimator plus. <a href="https://tools.acc.org/ascvd-risk-estimator-plus/#/category/overview">https://tools.acc.org/ascvd-risk-estimator-plus/#/category/overview</a></small></p>	<p>Behandlungsrechner – v. a. der ASCVD-Risikorechner – können ermitteln, ab wann und in welcher Dosis Lipidsenker eingeleitet werden sollten, und dabei helfen, das zukünftige CVD-Risiko unserer Patienten zu prognostizieren. Und eine Lebensstilintervention – mit Gewichtsabnahme, Rauchentwöhnung, Mittelmeer-Diät und körperlicher Bewegung – sollte allen unseren NAFLD-Patienten empfohlen werden.</p>

*Neue zielgerichtete Strategien zur Minderung der Krankheitsprogression bei NAFLD/NASH*

37



Vielen Dank für Ihre Zeit und Aufmerksamkeit.