

Zsírmáj – MASLD – MASH

Pár Gabriella

Pécsi Tudományegyetem ÁOK, Klinikai Központ
I. Belgyógyászati Klinika
Pécs



A zsírmáj definíciója

A **zsírmáj (steatosis hepatis)** olyan klinikopatológiai entitás, amelyre a májban a **triglicerid felhalmozódása**, hisztológiailag a hepatocyták **több mint 5%-ának** elzsírosodása jellemző. Klinikailag sokszor tünetmentes, vagy enyhe hasi diszkomfortérzéssel és puha tapintatú, megnagyobodott májjal jár. Polyetiológiájú kórkép, keletkezésében számos ok szerepelhet



A kórkép agresszív formáját a **”nem alkoholos steatohepatitist” (NASH)**

Ludwig és mtsai már **1980**-ban leírták.

Nonalcoholic Steatohepatitis Mayo Clinic Experiences With a Hitherto Unnamed Disease

JURGEN LUDWIG, M.D.
Department of Pathology and Anatomy

THOMAS R. VIGGIANO, M.D.
Resident in Gastroenterology*

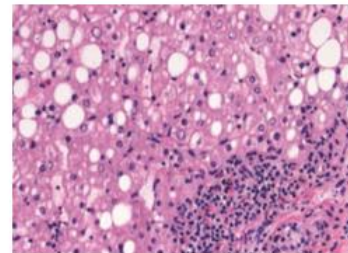
DOUGLAS B. MCGILL, M.D.
Division of Gastroenterology
and Internal Medicine

BEVERLY J. OTT
Division of Gastroenterology
and Internal Medicine

Nonalcoholic steatohepatitis is a poorly understood and hitherto unnamed liver disease that histologically mimics alcoholic hepatitis and that also may progress to cirrhosis. Described here are findings in 20 patients with nonalcoholic steatohepatitis of unknown cause. The biopsy specimens were characterized by the presence of striking fatty changes with evidence of lobular hepatitis, focal necroses with mixed inflammatory infiltrates, and, in most instances, Mallory bodies. Evidence of fibrosis was found in most specimens, and cirrhosis was diagnosed in biopsy tissue from three patients. The disease was more common in women. Most patients were moderately obese, and many had obesity-associated diseases, such as diabetes mellitus and cholelithiasis. Presence of hepatomegaly and mild abnormalities of liver function were common clinical findings. Currently, we know of no effective therapy.

*Mayo Graduate School of Medicine, Rochester,
Minnesota.

Mayo Clin Proc 55:434-438, 1980



A **steatosis** leggyakoribb megnyilvánulása a *Schaffner és Thaler* által **1986**-ban elnevezett **„nem alkoholos zsírmájbetegség” (NAFLD)**

NAFLD helyett új nomenklatúra és definíció: MASLD







Annals of Hepatology

Available online 24 June 2023, 101133

In Press, Journal Pre-proof [?](#) What's this? [↗](#)



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

[Mary E. Rinella](#)¹  , [Jeffrey V. Lazarus](#)^{2 3}, [Vlad Ratziu](#)⁴, [Sven M. Francque](#)^{5 6},
[Arun J. Sanyal](#)⁷, [Fasiha Kanwal](#)^{8 9}, [Diana Romero](#)², [Manal F. Abdelmalek](#)¹⁰,
[Quentin M. Anstee](#)^{11 12}, [Juan Pablo Arab](#)^{13 14 15}, [Marco Arrese](#)^{15 16}, [Ramon Bataller](#)¹⁷,
[Ulrich Beuers](#)¹⁸, [Jerome Boursier](#)¹⁹, [Elisabetta Bugianesi](#)²⁰, [Christopher D. Byrne](#)^{21 22},
[Graciela E. Castro Narro](#)^{16 23 24}, [Abhijit Chowdhury](#)²⁵, [Helena Cortez-Pinto](#)²⁶,
[Donna Cryer](#)²⁷ ... [Philip N. Newsome \(senior\)](#)^{66 67}  

[Log in or Register](#) [Subscribe to journal](#) [Get new issue alerts](#) [Become a Member](#)

HEPATOLOGY

[Home](#) [Browse](#) [Collections](#) [About](#) [For Authors](#) [Resources](#) [AASLD Guidelines](#) [Submit an Article](#)

Hepatology 2023; 78:1966-1980.

J Hepatol 2023; 79:1542-1556.

Annals of Hepatology 2023; 101133.

2023-ban NAFLD helyett új nomenklatúra és definíció: MASLD

Amerikai (AASLD), európai (EASL) és latinamerikai (ALEH) máj kutatási társaság **multinacionális konszenzusa** alakítottak ki a zsírmájbetegség és a **NAFLD** nomenklaturájának és diagnosztikus kritériumainak megváltoztatásáról.

Metabolikus diszfunkcióval asszociált steatotikus májbetegség (MASLD)

A cél: az új elnevezés jobb legyen az eddiginél, ne kizáráson alapuljon, hanem **megerősítő** (affirmatív) legyen, ne stigmatizáljon, utaljon a betegség pathomechanizmusára és használható legyen világszerte, fokozza a betegség-tudatosságot (awareness), támogassa a kutatást.

A MASLD definícióhoz a **steatosis** mellett ötből legalább **egy cardiometabolikus kockázati tényező jelenléte** szükséges. (BMI, vércukor, vérnyomás, triglicerid, HDL)

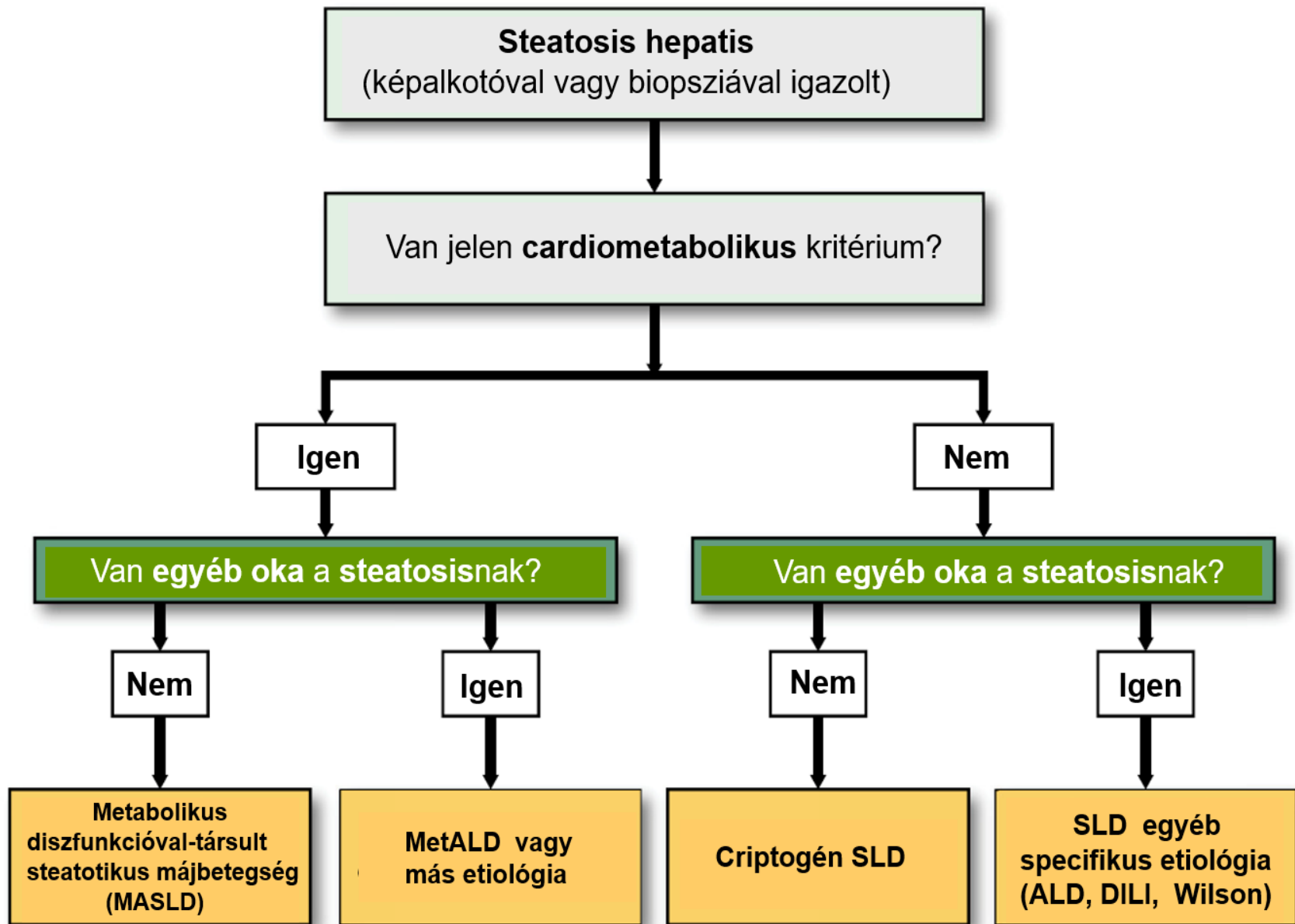
Hepatology 2023; 78:1966-1980. J Hepatol 2023; 79:1542-1556. Annals of Hepatology 2023; 10:1133.

A MASLD cardiometabolikus kritériumai felnőttben

A MASLD diagnózishoz legalább **egy** jelenléte szükséges az 5 közül

- **BMI** ≥ 25 kg/m², vagy **derékkörfogat (WC)** férfi 94 cm, nő 84 cm
- éhomri **vércukor** ≥ 5.6 mmol/l, vagy p.o. glukózterhelés után 2 órával szérum glukóz ≥ 7.8 mmol/l, vagy **HbA1c** ≥ 5.7 , vagy kezelt 2 típusú **DM**
- **vérnyomás** $\geq 130/85$ Hgmm, vagy kezelt artériás hipertenzió
- plazma **triglicerid** ≥ 1.7 mmol/l, vagy lipid szint csökkentő kezelés
- plazma **HDL-cholesterin** férfi ≤ 1.0 mmol, nő ≤ 1.3 mmol/l, vagy lipid szint csökkentő kezelés

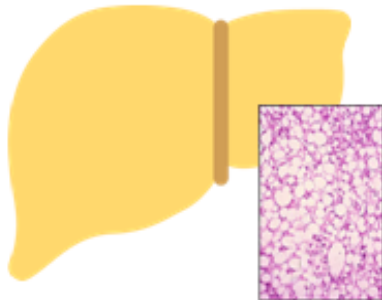
DM= diabetes mellitus



A **MASLD** ma a világ felnőtt lakosságának több mint **30 %-át** érinti, és egy **betegség-spektrum** a **steatosistól** a **steatohepatitisen** és fibrosison át a **cirrhosisig** és **hepatocellularis carcinomáig**.

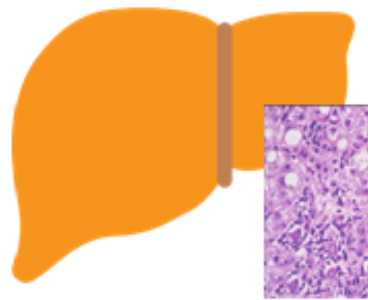
A betegség klinikai képe és szövettana az alkoholos zsírmájra emlékeztet, de **kizárható** mind a jelentős (több mint napi 20-30 g) alkoholfogyasztás, mind a steatosist okozó **egyéb kóroki tényező**.

MASLD
Steatosis



Fatty liver without
inflammation or
hepatocyte ballooning

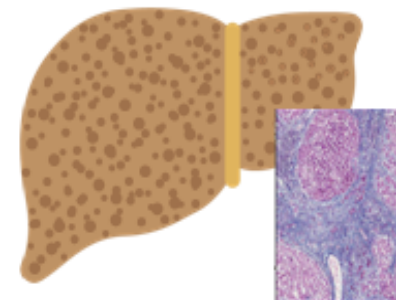
MASH
Steatohepatitis



Fatty liver with
inflammation and
hepatocyte ballooning



Cirrhosis



Increasing fibrosis
leading to cirrhosis,
hepatocellular carcinoma

Az utolsó két évtizedben a **MASLD** gyakorisága hasonló ütemben nőtt, mint az *elhízás és diabetes mellitus* epidemiája.

A betegség a *metabolikus szindróma májmanifesztációja*, kapcsolatban az *inzulinrezisztenciával*, az *obesitással* és a *2-es típusú diabetes mellitusszal*.

Patogenezisében a *genetikai és a környezeti tényezők*, a lipid- és a glukózanyagcsere megváltozása, a *szabad zsírsavak, az endotoxinok, a cytokinek, az oxidatív stress és a bélflóra* játszik szerepet.

A MASLD az obesitás és inzulinrezisztencia talaján kialakuló kórkép, alacsony-fokozatú krónikus gyulladás, ami a cardiovascularis és krónikus vesebetegség megnövekedett kockázatával jár.



MASLD és alkohol : MetALD

Napi 20-60 g feletti *alkoholfogyasztás* megváltoztatja a MASLD természetrajzát, ezért **kettős etiológiát** figyelembevéve, külön új kategória nők heti >140-350 g (napi 20-50 g), férfiak heti >210-420 g (napi 30-60 g) alkohol fogyasztása esetén a **metabolic and alcohol related/associated liver disease (MetALD)**, (metabolikus és alkohollal társult májbetegség) elnevezést javasolták.

Ezen belül :

napi 20-30 g alkoholfogyasztás esetén a **MASLD domináns** míg a napi >50-60 g alkoholfogyasztás esetén **ALD domináns** altípust definiáltak.

ZSÍRMÁJ

Alkoholfogyasztás mértéke

30 g (3 standard ital) /nap férfiakban
20 g (2 standard ital) /nap nőkben

60 g (6 standard ital) /nap férfiakban
50 g (5 standard ital) /nap nőkben

Metabolikus diszfunkcióval
társult steatoticus
májbetegség
(**MASLD**)

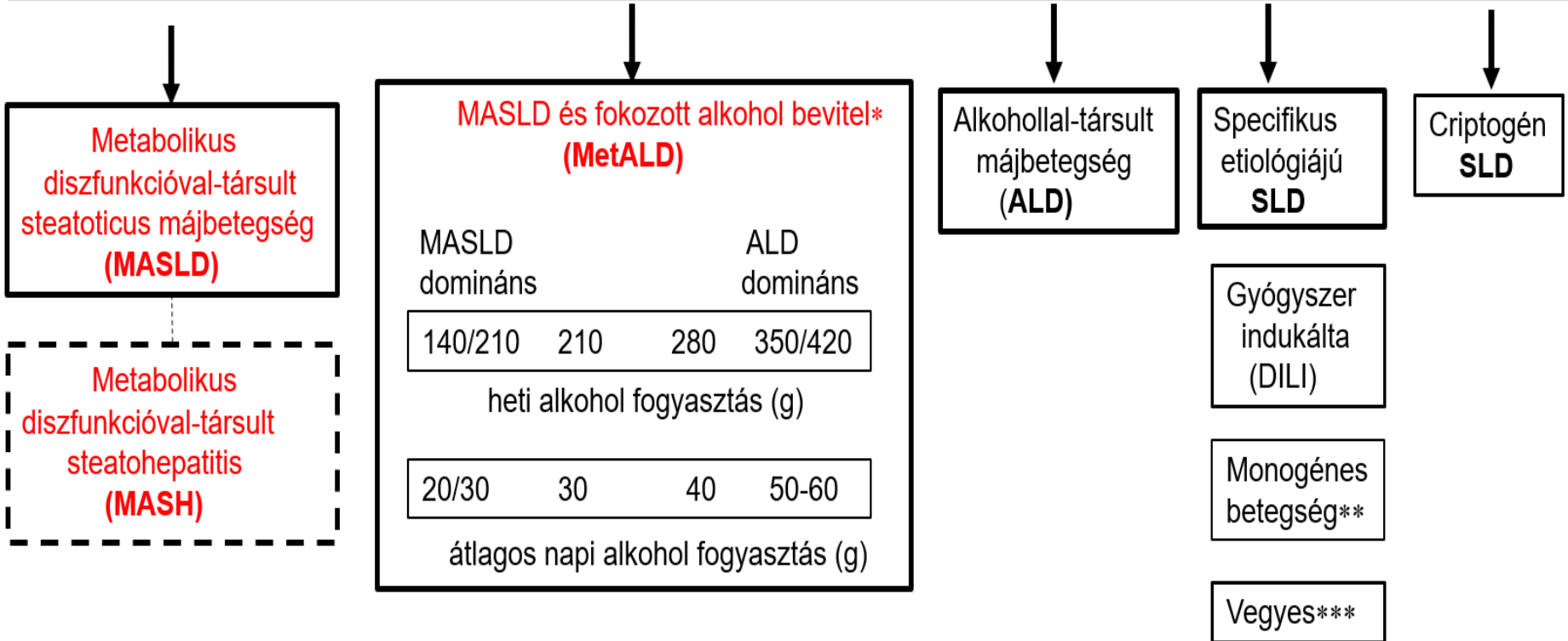
MASLD és fokozott
alkoholfogyasztás
(**MetALD**)

Alkoholos májbetegség
(**ALD**)

Minimum 1 kardiometabolikus rizikófaktor jelenléte

A steatotikus májbetegség (SLD) osztályozása

Steatotikus májbetegség (SLD)



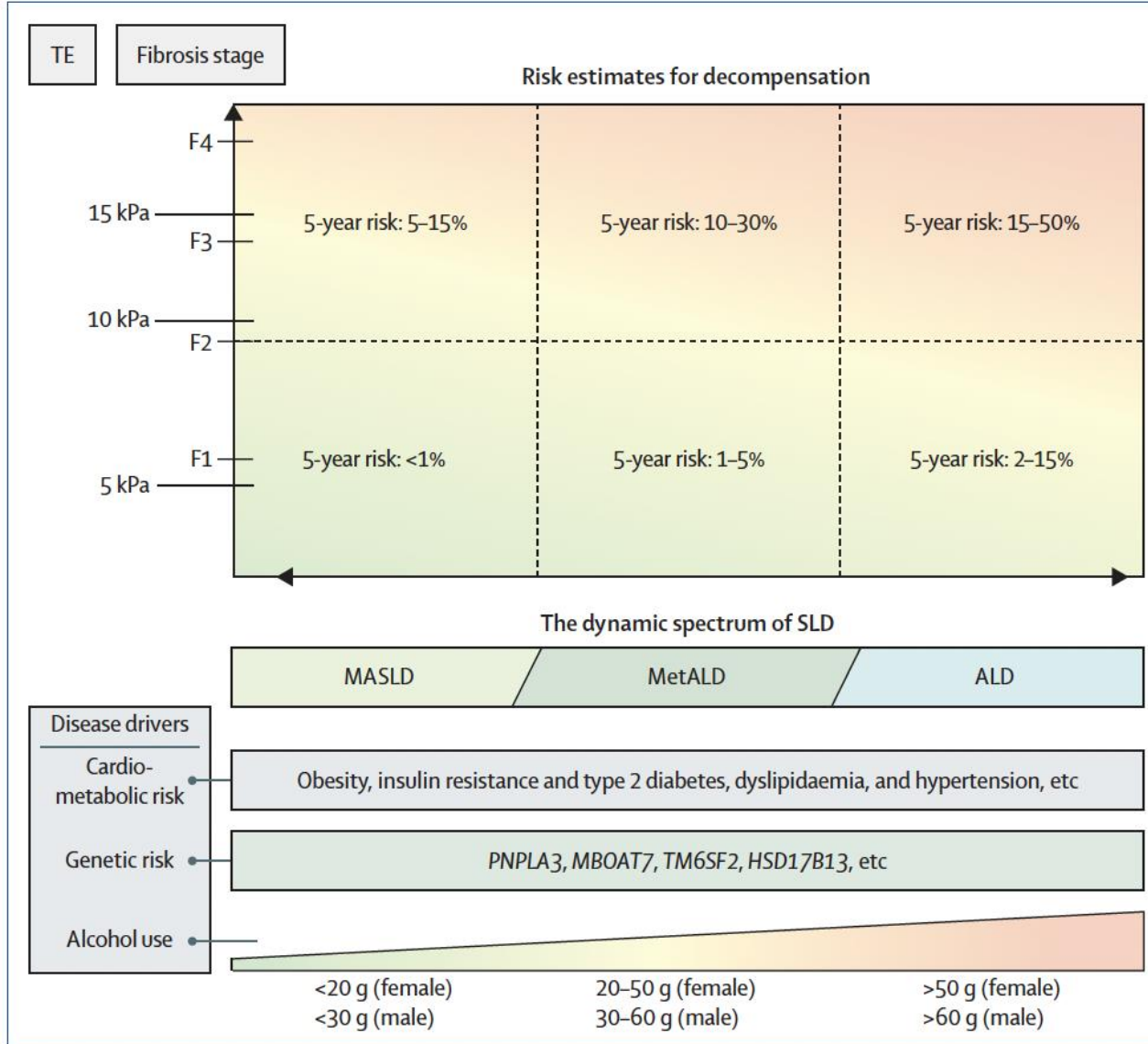
* heti alkohol bevitel: nők 140-350 g, férfiak 210-420 g, (napi átlag: nő 20-50 g, férfiak 30-60 g)

** pl. liszosomális savi lipáz hiány (LALD), Wilson-kór, hypobetalipoproteinemia

*** pl. hepatitis C vírus (HCV), malnutritio, coeliakia, HIV

Dinamikus spektrum MASLD – MetALD - ALD

Alkoholfogyasztás befolyásolja a májbetegség dekompenzáció rizikóját



MASLD patogenezis

MASLD = komplex betegség:

a genetikai és környezeti tényezők kölcsönhatásának eredménye

Adipokinek

- Adiponectin↓
- Leptin↑



Zsírsavak

TNF α
IL-6

Zsírszövet

Visceralis Obesitás

Genetika

- PNPLA3
- TM6SF2
- MBOAT7

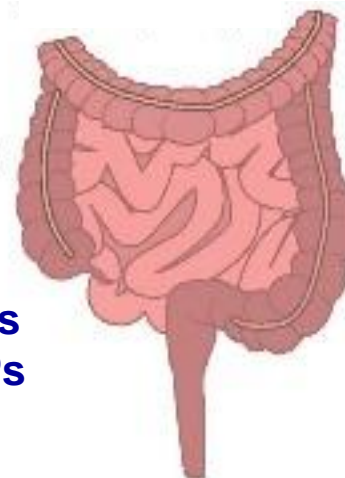


Környezet

Túltápláltság

Mikrobióta

Dysbiosis
Bakterialis
túlnövekedés



LPS

PAMPs
DAMPs

Krónikus alacsonyfokozatú gyulladás

Béltraktus

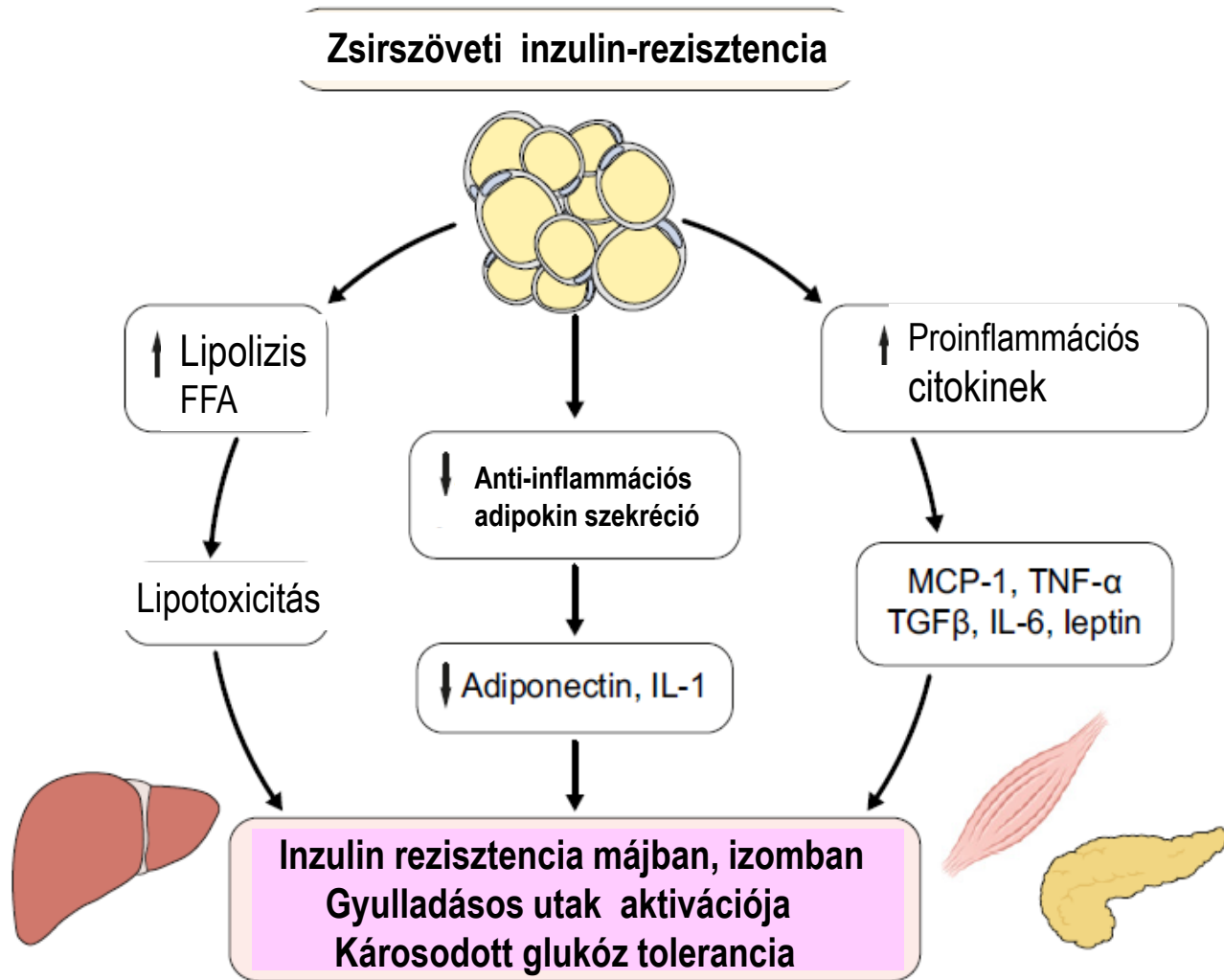
Inzulin-rezisztencia:
májban, izomban,
zsírszövetben

Máj

LPS= lipopoliszacharida
PAMPs= patogén-asszociált molekulák
DAMPs=károsodás-asszociált molekulák

PNPLA3 = patatin-like phospholipase domain containing 3
TM6SF2 = transmembran 6 superfamily member 2
MBOAT7 = membrane bound O acyltransferáz

MASLD a visceralis zsírszövet inzulin rezisztenciájától a diabetesig



FFA= szabad zsírsav

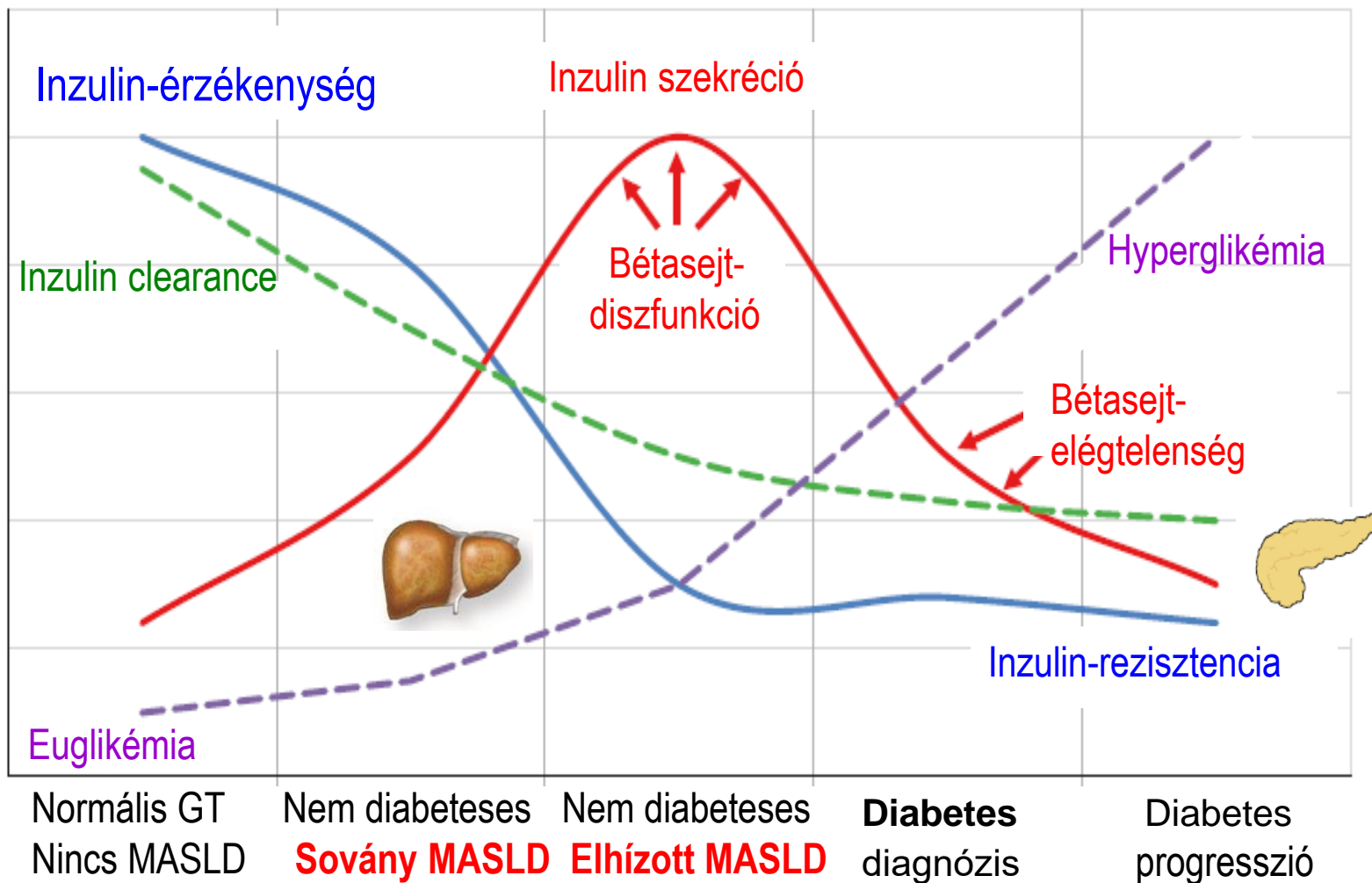
IL= interleukin

MCP-1 = monocyta kemoattractans protein-1

TGFβ= transzformáló növekedési faktorβ

TNF-α= tumor nekrozis faktor-α

A MASLD-től a 2-es típusú diabetes mellitusig



— Inzulin hatás

- - - Inzulin kiválasztás

— Inzulin koncentrációk

- - - Glukóz koncentrációk

GT= glukóz-tolerancia

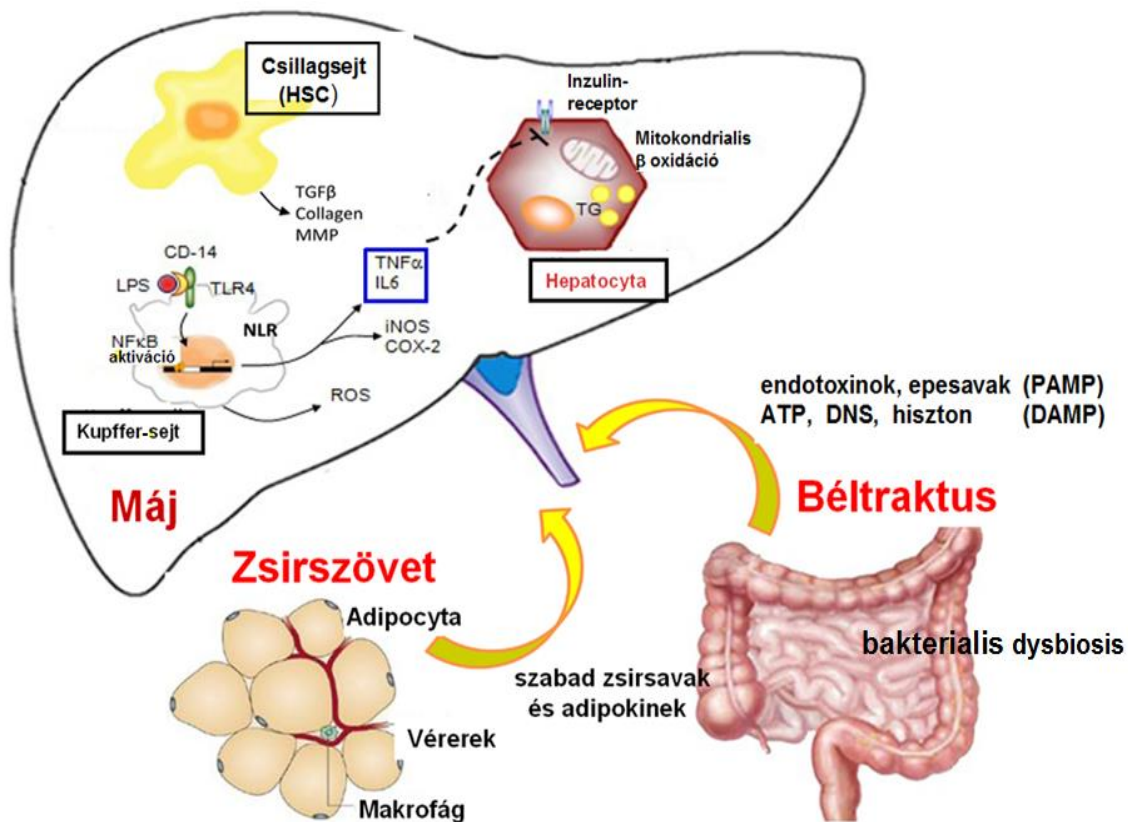


MASLD patogenezis: a "steril gyulladás"

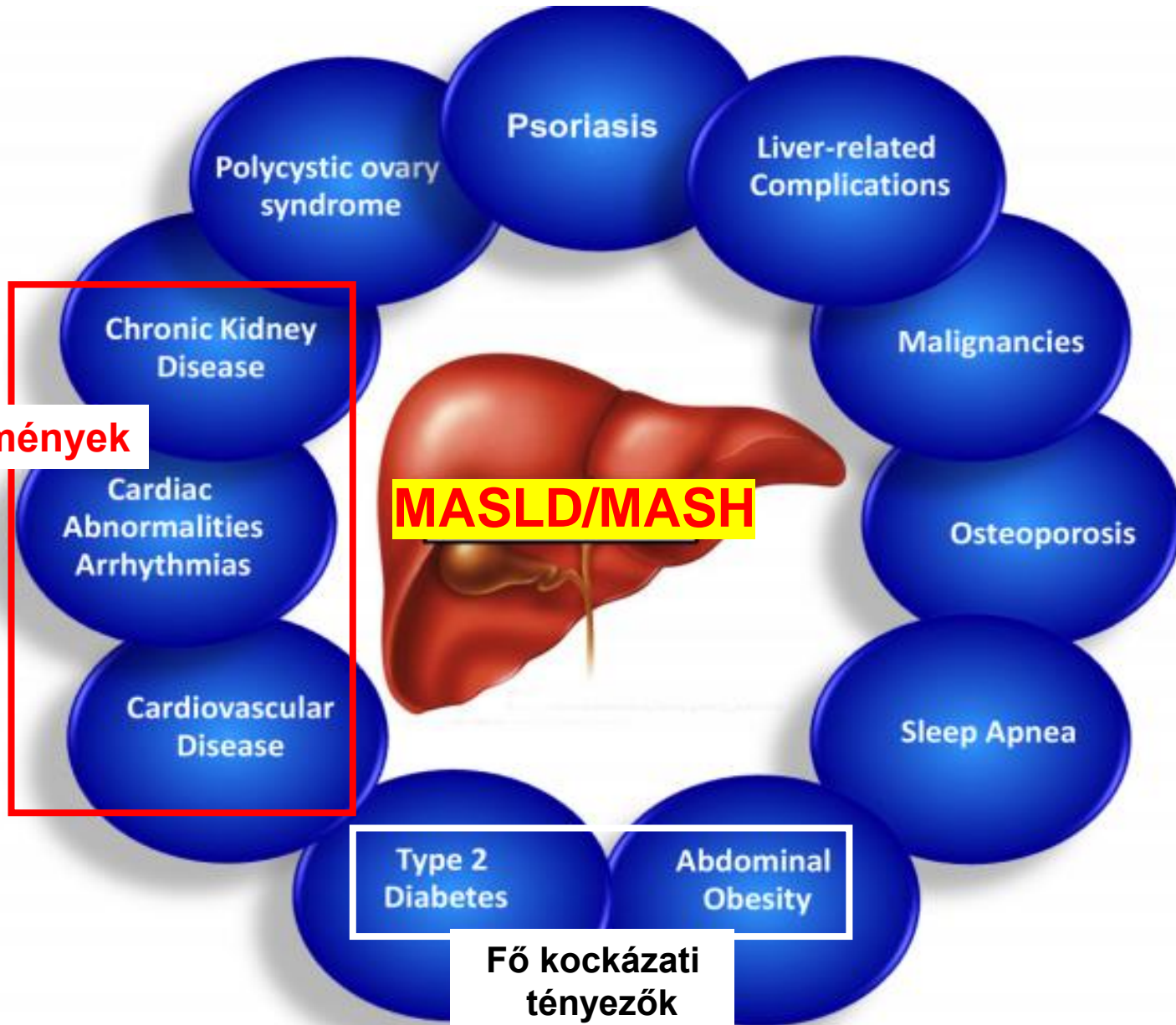
Az adipocytákból, hepatocytákból és a bélflórából

az aktivációt kiváltó faktorok: szabad zsírsavak, ATP, DNS, LPS

➡ a makrofágokon és a hepatocytákon levő receptorok révén (TLR) aktiválják az **inflammasomát**, ami a **caspase-1** aktiválását, a pro-cytokinek (IL-1 β , IL-18) érését és a gyulladást okozzák.



MASLD = multiszisztémás betegség



Klinikum

Diagnózis és terápia

MASLD steatosis

Képalkotó diagnosztika

- Ultrahang

Csak >25% zsirtartalom esetén pozitív!
(PPV: 93 %, NPV 89%)
hyperreflektív máj, fokozott echogenitás,
kifejezettebb intrahepatikus érrajzolat.
Szenzitivitás-specificitás: 85-90%

- CT hasonló, mint az UH

- MRS Mágneses rezonancia spektroszkópia

- MRI proton density fat fraction (MR-PDFF)
> 5 % zsirtartalom

FLI = fatty liver index

- CAP: kontrollált UH elnyelési mutató
(fibrosis + kvantitatív zsír mérés)

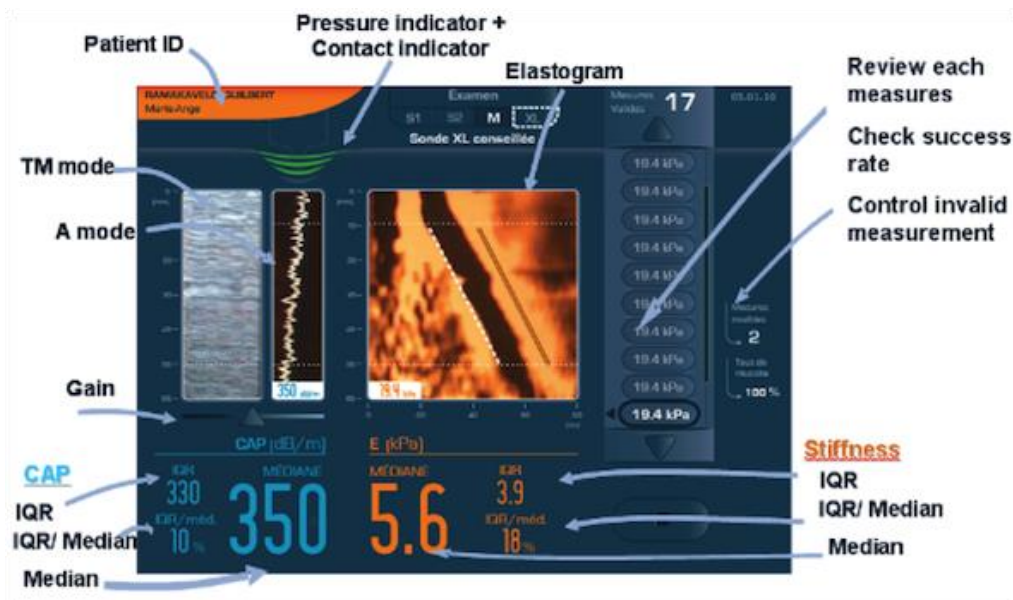


Controlled attenuation parameter (CAP)

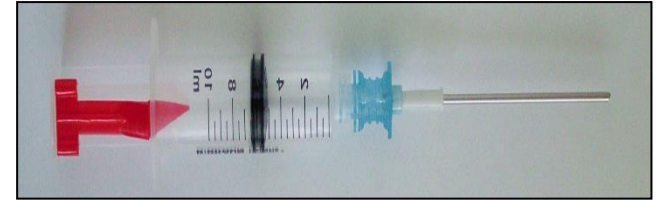
= kontrollált ultrahang-elnyelési mutató

Fibroscan készüléken szoftverbővítés
a máj zsírtartalmának mennyiségi meghatározására:
a kibocsátott UH hullámok elnyelődése annál nagyobb,
minél nagyobb a máj zsírtartalma.

A **steatosis** vizsgálatával egyidejűleg megtörténik
a máj tömötségének, vagyis a **fibrosis**nak a mérése is.



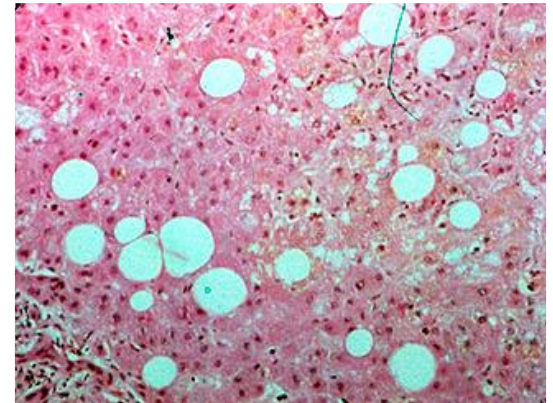
MASH diagnosztika



Májbiopszia:

MASH diagnózis nincs nélküle

MASLD-ben individuális megítélés alapján javasolt a bioszia, főleg



- ha bizonytalan a diagnózis
- ha **co-morbiditás** gyanúja vetődik fel (HCV, AIH)
- ha terápiás protokollban fontos a **differentiálás** a **MASLD-steatosis** és a **MASH** között

A **fibrosis** stádium megállapítása alapvető!

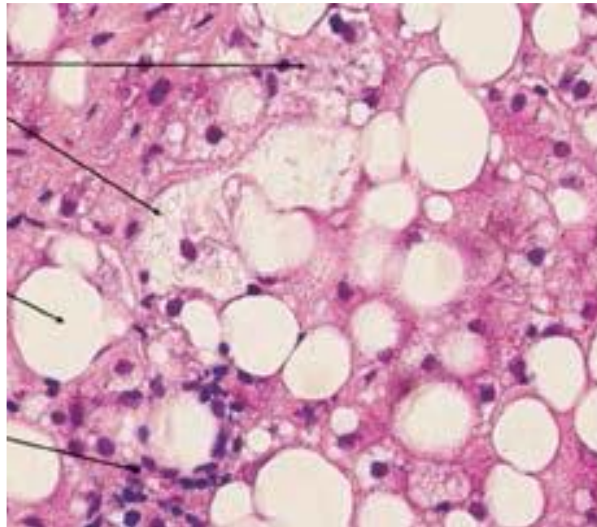
MASH diagnosztika

Májbiopszia

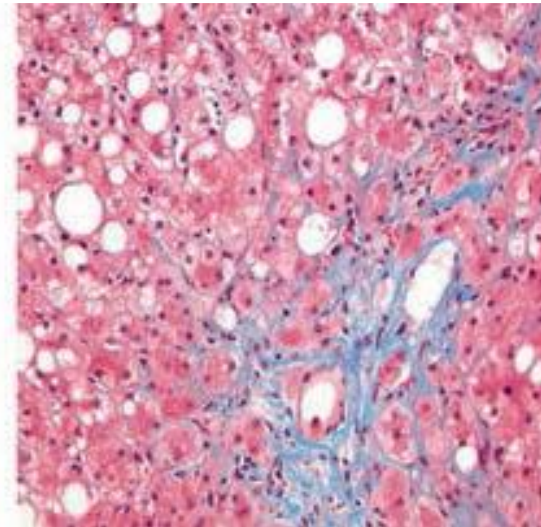
Hepatocyták
ballonképződése

Macrovesicularis
steatosis

Gyulladásos
sejt infiltráció



MASH



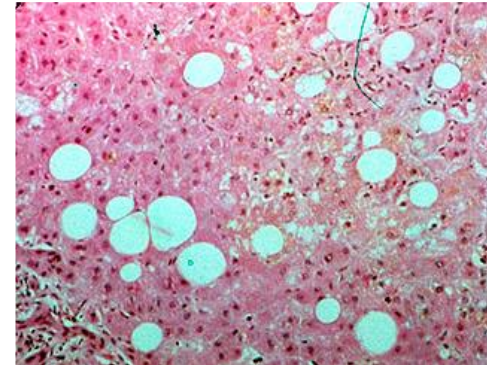
MASH + fibrosis

NAFLD Activity Score

NAS score

- **Semiquantitativ grading**

- Steatosis 0-3
- Lobularis gyulladás 0-3
- Ballonos degeneráció 0-2



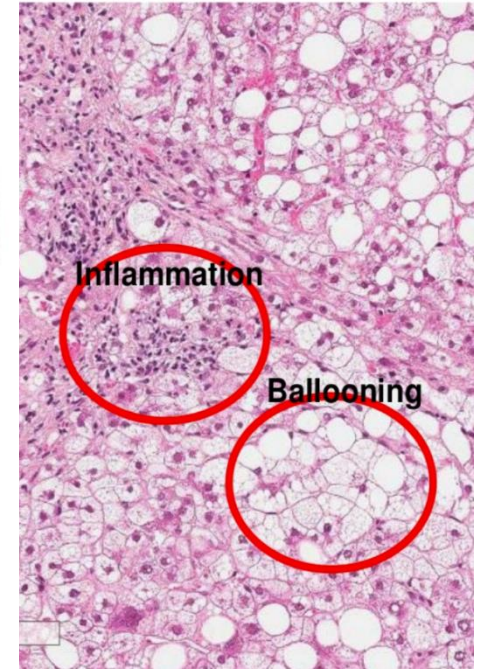
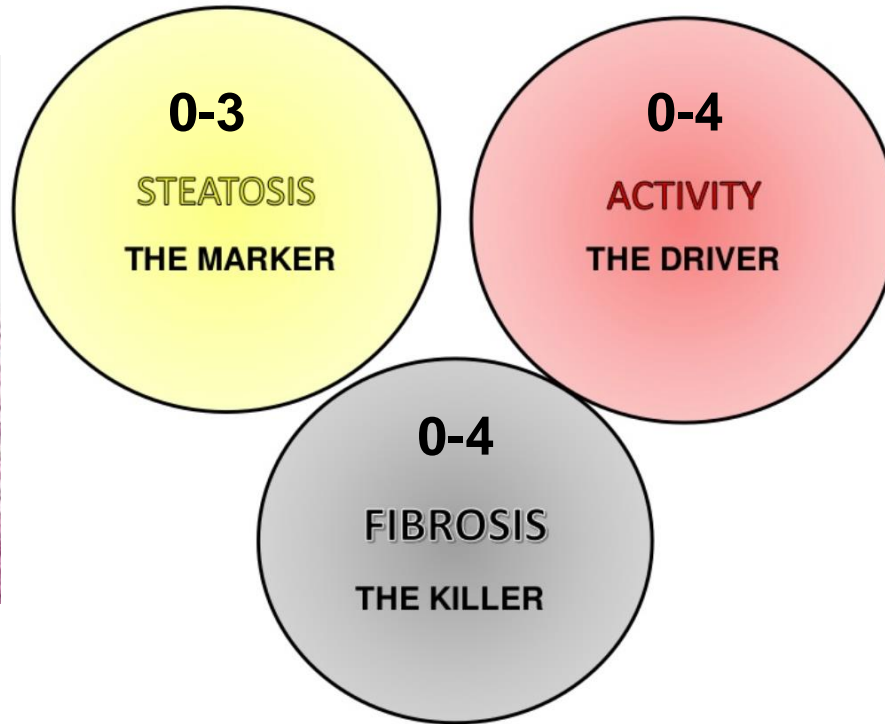
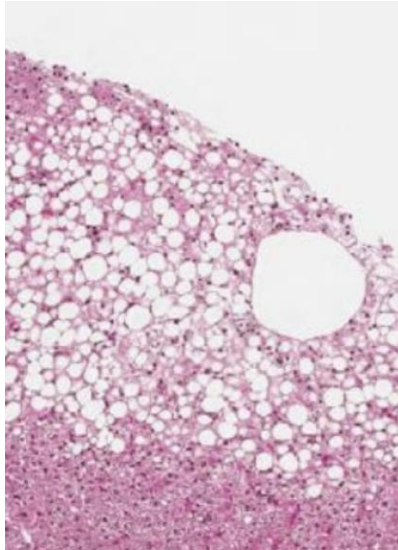
- **Értékelés:**

- <3: negatív
- 3-4: határérték
- >4: határozottan pozitív

+ A **fibrosist**
külön értékeli
0 – 4 fokozat

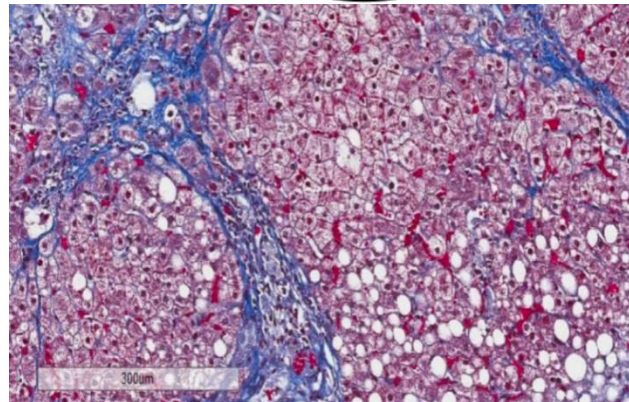
NASH: Steatosis – Activity – Fibrosis score (SAF)

S₀₋₃ **A**₀₋₄ **F**₀₋₄



0-2

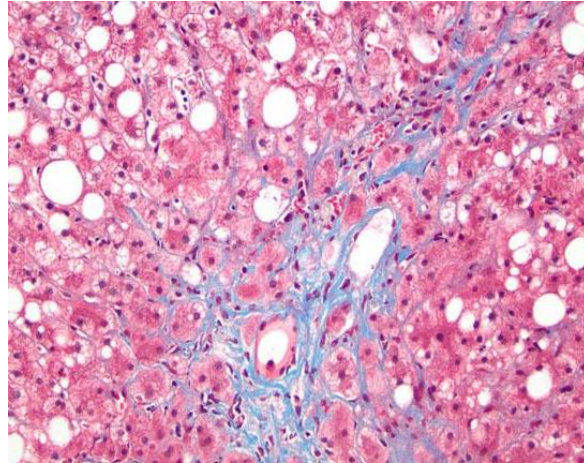
0-2



Bedossa P. 10th Paris Hepatology Conference 2017

Bedossa P. Hepatology 2012; 56: 1751-9.

Fibrosis MASH-ban



A MASLD progressziójának legfontosabb prediktora a fibrosis

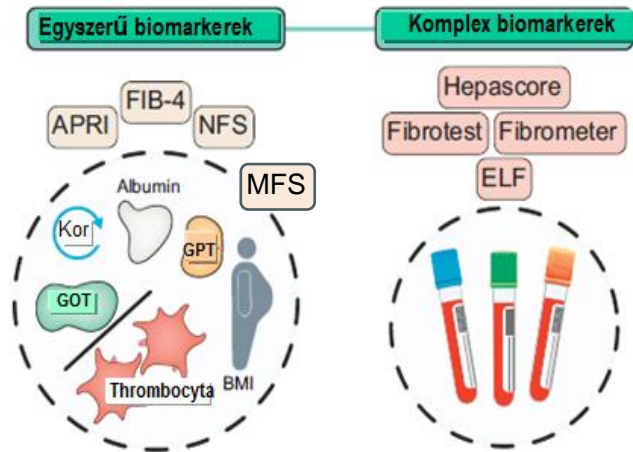
A túlélés függ a diagnózis idején észlelt fibrosis stádiumtól

Fibrosis diagnosztika:

- biopszia (invazív, mintavételi problémák?)
- nem invazív eljárások (kombinációk?)

Májfibrózis non-invazív diagnosztikája

Vér-alapú tesztek



A máj fizikai sajátosságát értékelik tömörség (LSM), UH elnyelés (attenuation)

Fibroscan –VCTE, ARFI, SWE, MRE



Képalkotás

Cirrhosis, ascites portális hypertenzió



MASH veszélyeztetett betegek non-invazív diagnosztikája

Vér-alapú teszt és Fibroscan CAP v MR elasztográfia kombinációja

FNI : GOT + HDL +Hgb A1c

FAST : GOT + Fibroscan CAP + LSM (VCTE)

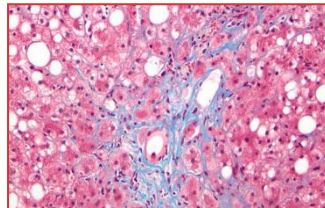
MAST : GOT+ MR-PDFF + LSM (MRE)

MEFIB : FIB-4 + LSM (MRE)

Fibrosis-4 (FIB-4)

Online calculator

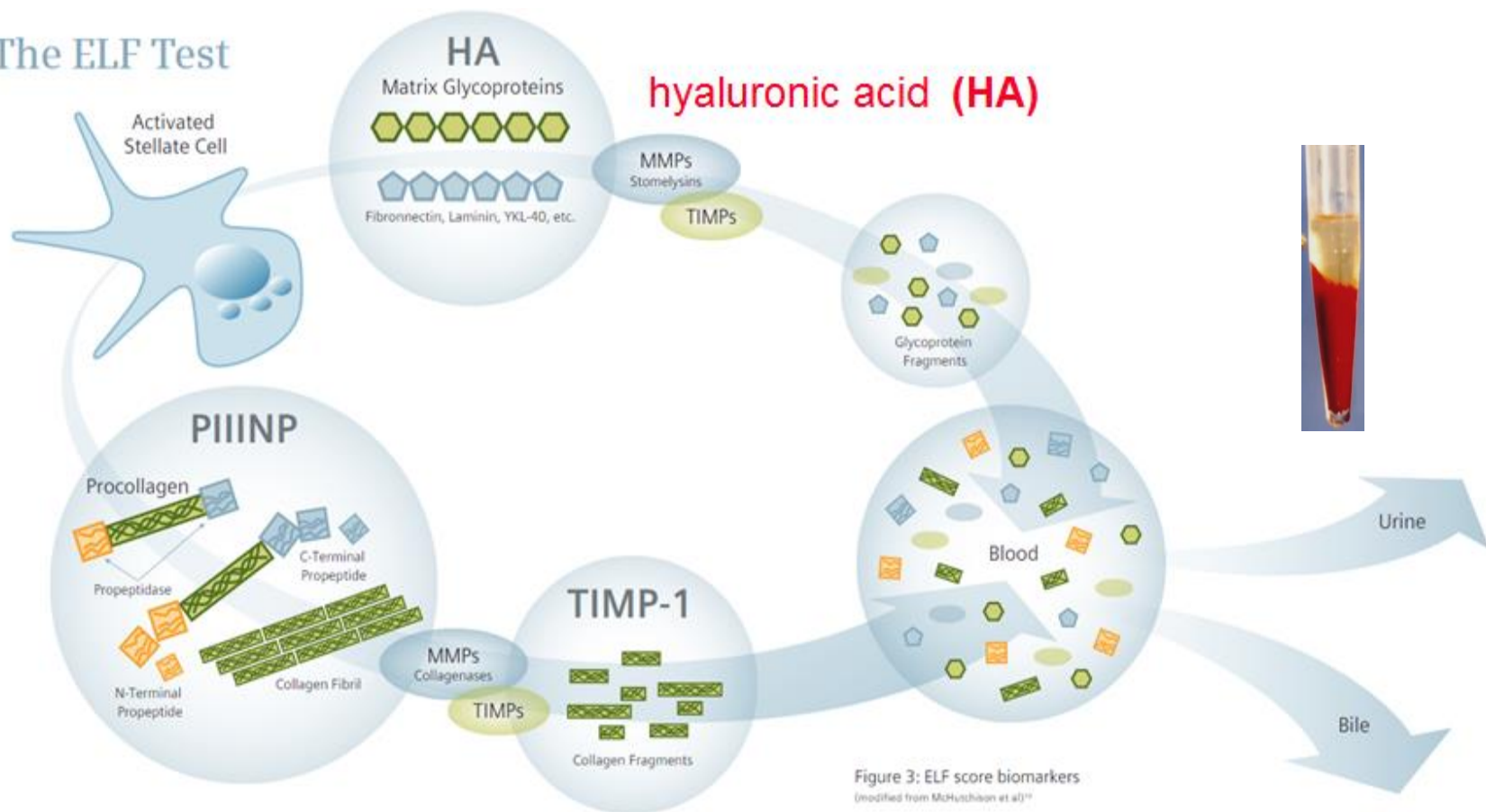
$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST Level (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}} = \text{Result}$$



<1.3: F0-F1
>2.6: F3-F4

Enhanced Liver Fibrosis (ELF) teszt

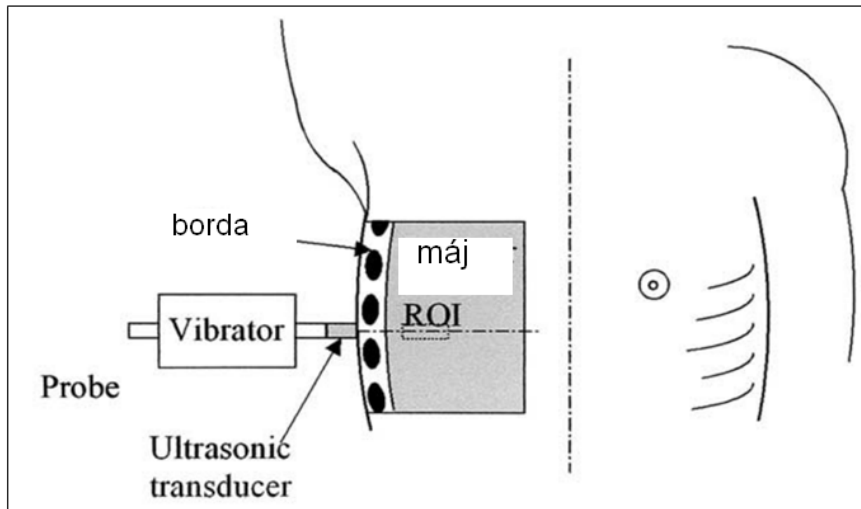
The ELF Test



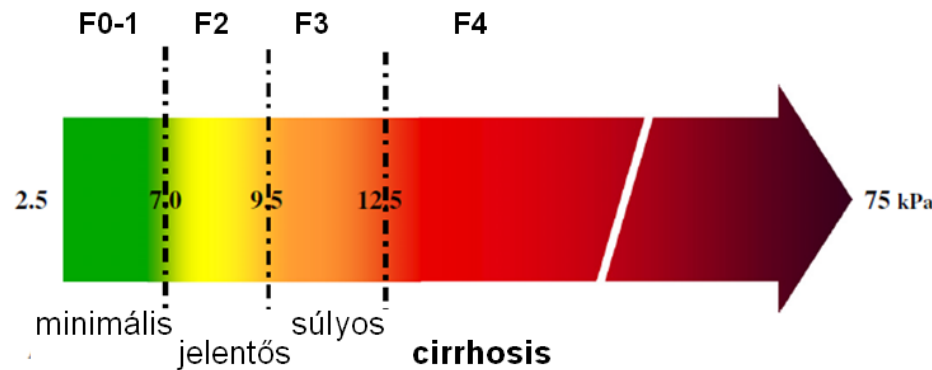
Procollagen III
N-terminal
peptide
(**PIIINP**)

Tissue inhibitors of
matrix metalloproteinase-1
(**TIMP-1**)

Tranziens elasztográfia (TE) (Fibroscan)



Elasztográfia a máj **tömöttségét** (elaszticitását) vizsgálja:
A **vibrátor** 50 Hz elasztikus hullámokat kelt a májban, ezek terjedését **ultrahang** regisztrálja. A hullámok terjedésének a gyorsasága arányos a szövet **tömöttségével**, ami korrelál a **fibrosis** fokával.



Igazolt, hogy a máj fibrosis stádiuma (METAVIR F0-F4) korrelál a FibroScan által mért májtömöttség (Liver stiffness, LS) értékkel (tartomány: 2,5 – 75 kPa)

METAVIR F0-F1 F2 F3 F4

Tranziens elasztográfia (TE) (FibroScan, Echosens)



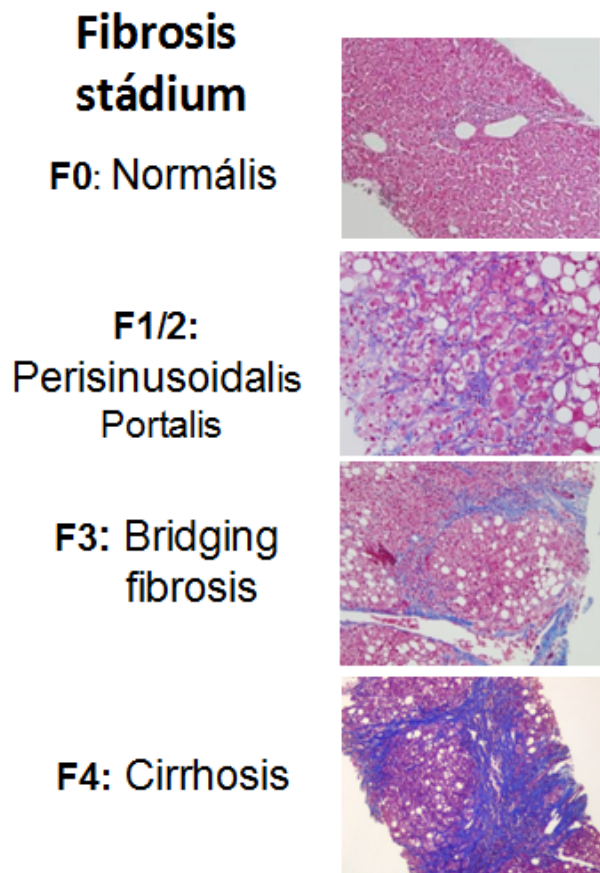
- Közvetlenül vizsgálja a májat (10 mm x 40 mm térfogat)
- Azonnali eredményt ad: (a vizsgálat időtartama 5 perc)
- Sorozatban ismételhető pl. a kórlefolyás alatt a fibrosis dinamikájának a követésére. Jó reprodukálhatóság jellemzi

Korlátai:

ascites, vastag mellkasfal, obesitás (>30 kg/m² BMI)

**A TE újabb alkalmazása:
a léptömöttség mérésére
(portalis hypertenzió megítélésére!)**

Májtömöttség (FibroScan) vizsgálat NASH-fibrosisban



FibroScan Liver Stiffness (kPa)^[1,4]

Növekvő májtömöttség

- Megbízható az *előrehaladott fibrosis* kizárására (NPV > PPV)
(Fibrosis valószínűtlen ha LS <6 kPa)
- A *magas LS* értékek növelik a *súlyos fibrosis* valószínűségét és jelzik a dekompenzáció kockázatát
- A fibrosis (LS érték) *túlértékelése* fordulhat elő: hepatitis, alkohol, cholestasis, májpangás, obesitás, és gócos májbetegség esetén
- A *LS korrelál a portalis nyomással* (LS 20+ kPa = portalis hypertenzió)

1. Vuppalanchi. *Hepatology*. 2018;67:134.

2. Kemp. *Australian Family Physician*. 2013;42:468.

3. Robic. *J Hepatol*. 2011;55:1017.

4. Hashemi. *Caspian J Intern Med*. 2016;7:242.

**2-es típusú diabetes vagy
Elhízás + >1 kardiometabolikus rizikó faktor
vagy
tartósan emelkedett máj enzimek**

FIB-4*

< 1.3

1.3-2.67

> 2.67

**Elhízás +
>1 CMRF
esetében**

diabetes

**Fibroscan (VCTE)
vagy
MRE, SWE, ELF**

**Társbetegségek
kezelése
(életmód, GLP-1RA,
bariátriai sebészet)**

< 8.0 kPa

> 8.0 kPa

**FIB-4 ismétlése
évente**

**Hepatologiai
szakrendelés
és
Társbetegségek
multidisciplináris
kezelése**

**FIB-4
ismétlése 1-3
évente**

**FIB-4
< 1.3**

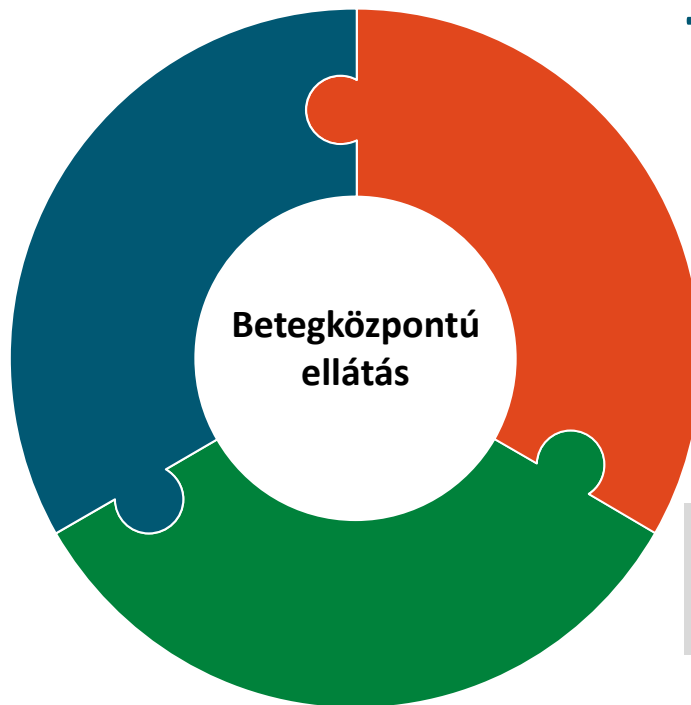
**FIB-4
> 1.3**

Újdonságok a MASH kezelésben

MASLD kezelése - Korai intervenció kulcsfontosságú

Társbetegségek kezelése

Túlsúly: GLP-1 RA
Diabetes: pioglitazone,
GLP-1 RA
Dyslipidemia
Hypertensio
Alvási Apnoe



Túlsúly kezelése

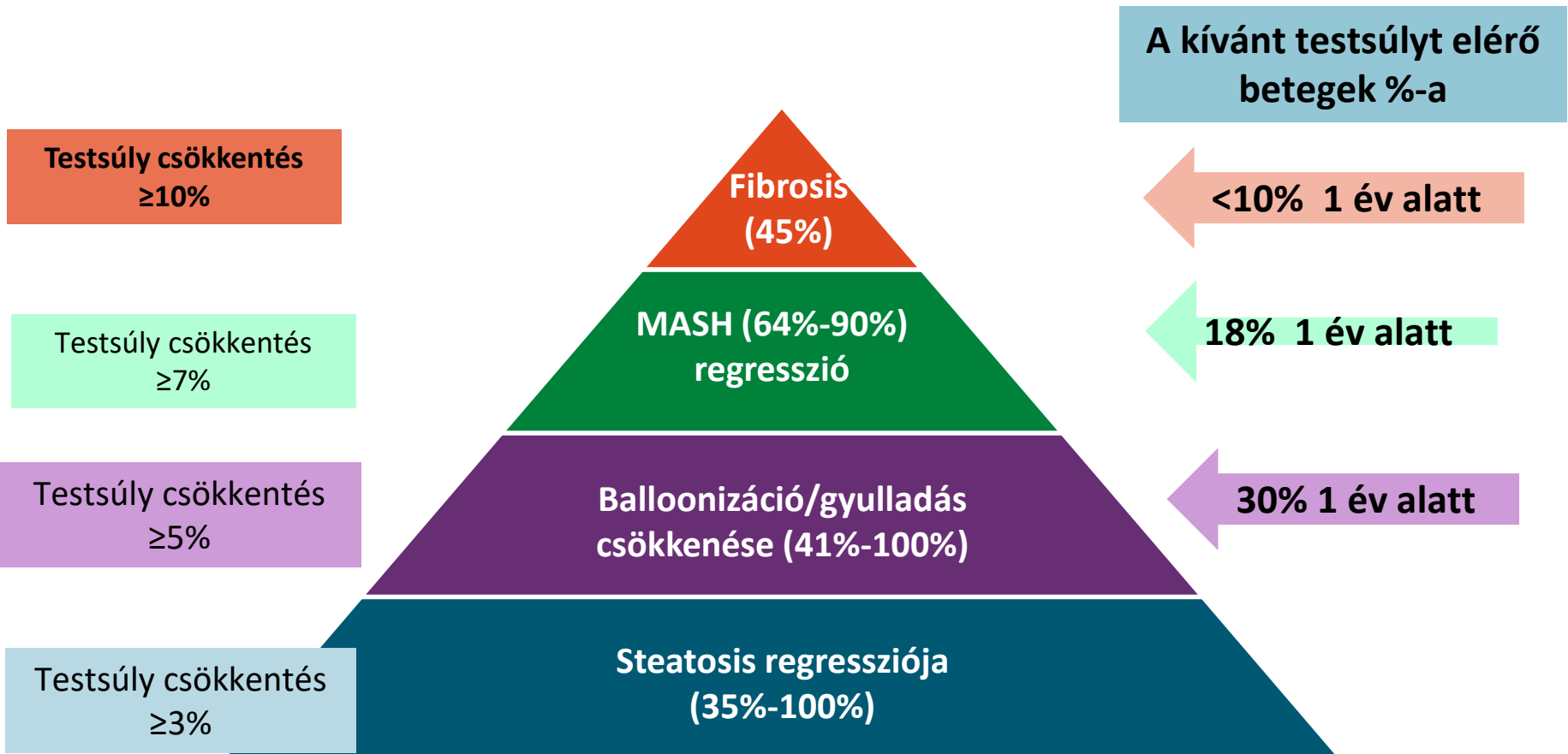
Fogyás cél: - 10 %
Testedzés (150 perc/hét)
Diéta (alacsony CH
bevitel, mediterrán
étrend)

>8200 napi lépésszám

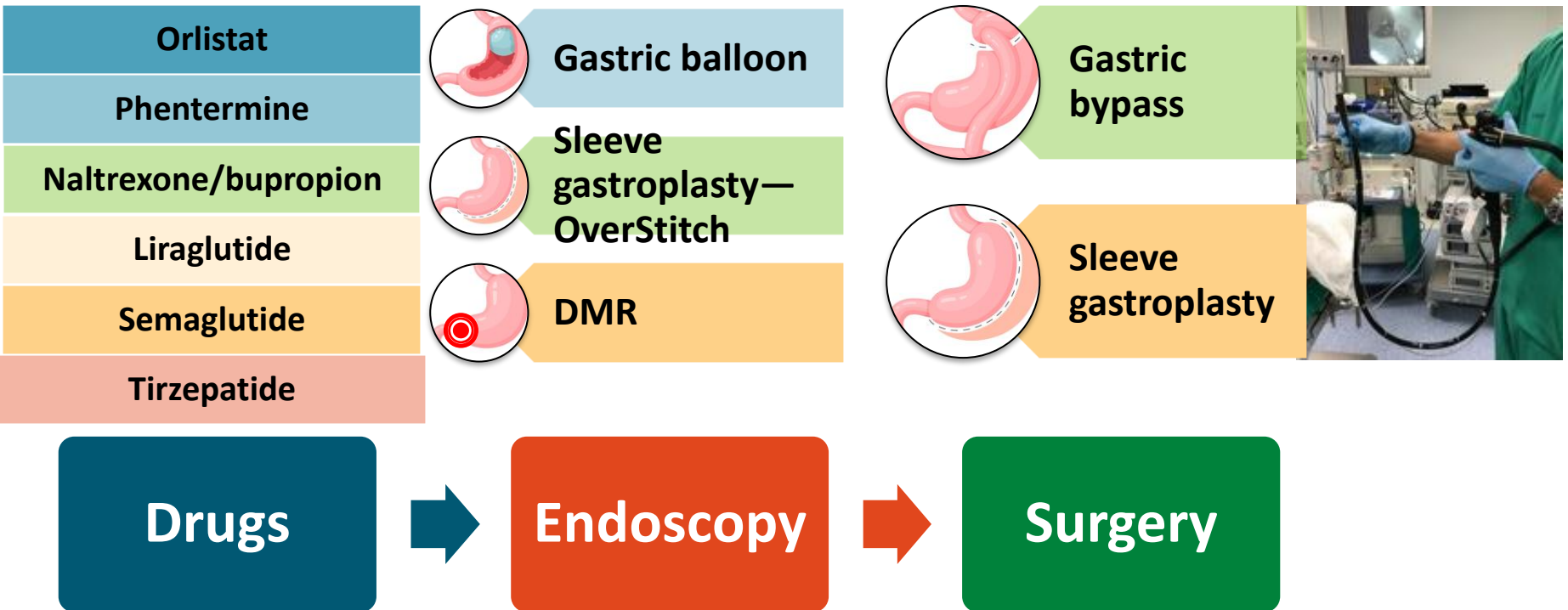
Kofaktorok, Diéta

Stop : Alkohol, dohányzás, fruktóz
kávé napi 3-5x

Testsúly csökkentés hatásos — De nehéz elérni



FDA-által jóváhagyott gyógyszerek, endoszkopos és sebészeti beavatkozások



Rinella. Hepatology. 2023;77:1797.

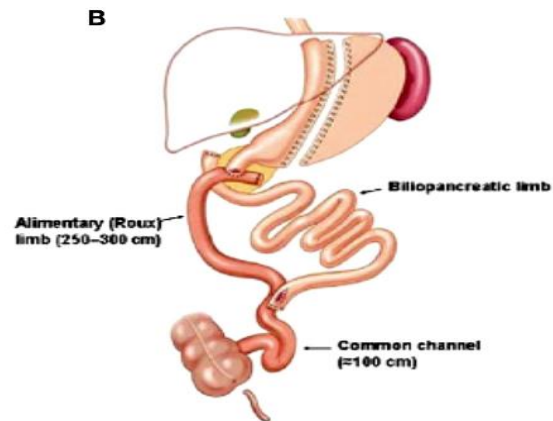
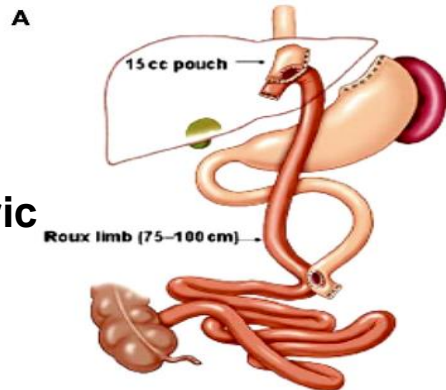
Wungjiranirun. Clin Liver Dis (Hoboken). 2023;22:157.

Slide credit: clinicaleducationalliance.com:

Barrier sebészeti technikák MASH-ben

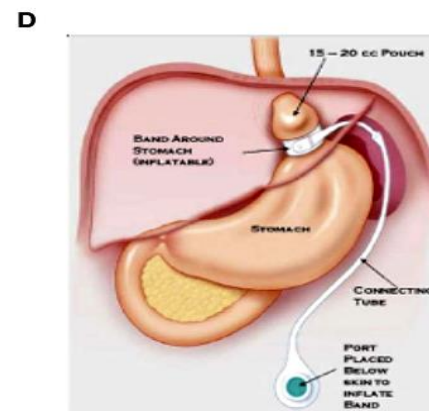
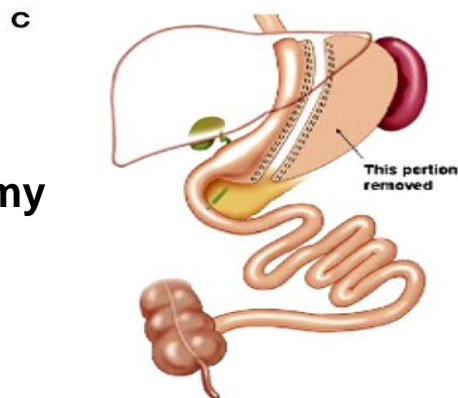
>40 kg/m² BMI vagy >35 kg/m² BMI + co-morbiditás

Roux- en-Y gastric bypass



Biliopancreatic diversion with duodenal-switch (BPD-DS)

Sleeve gastrectomy



Gastric banding

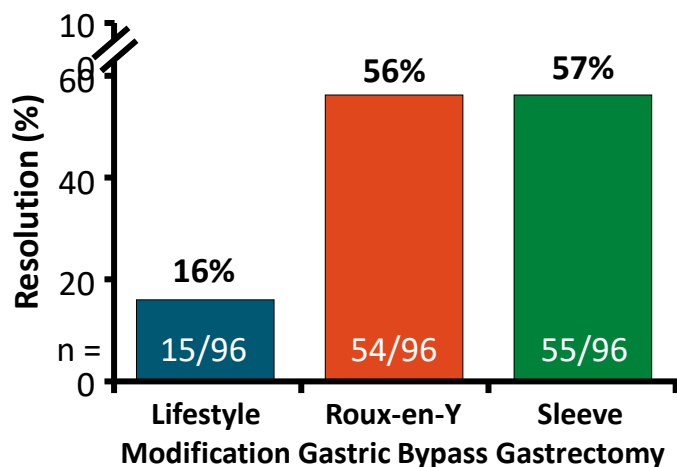
Tartós, több mint 20 %-os testsúlyredukció érhető el, jelentős fibrosis regresszióval és CV kockázat csökkenéssel.

Bariatric sebészet - MASH + szignifikáns májfibrózis, morbid obezitás esetén

Improvement in liver histology reported in several studies

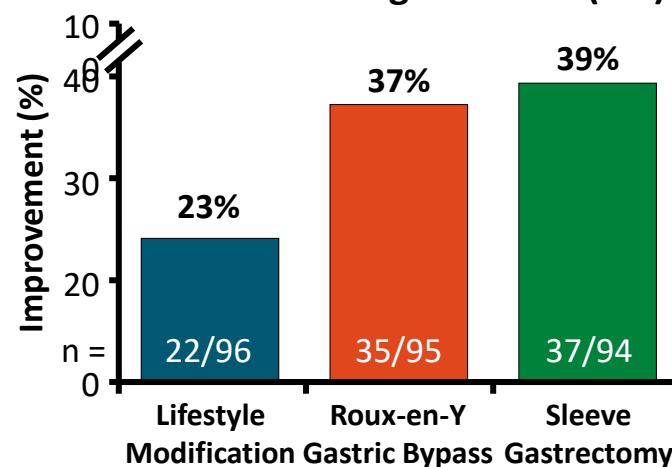
MASH Resolution

Without Worsening Fibrosis (ITT)



Improvement of ≥ 1 Stage of Liver Fibrosis

Without Worsening of MASH (ITT)



- Lap sleeve gastrectomy can be performed in select patients with compensated cirrhosis at experienced centers (>100 cases/yr)

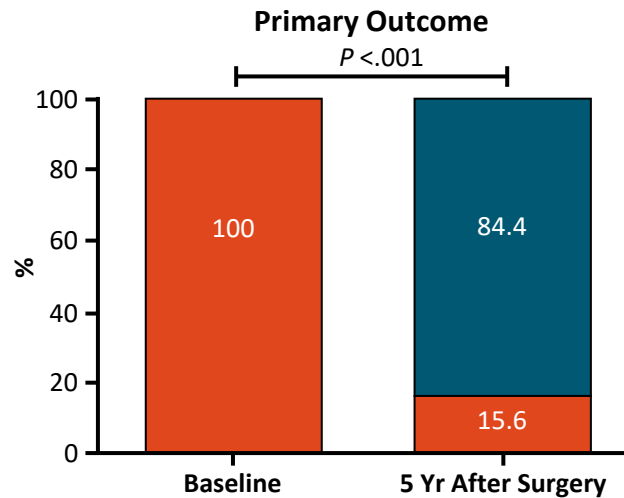
Harrison. Hepatology. 2009;49:80. Promrat. Hepatology. 2010;51:121. Chalasani. Hepatology. 2012;142:1592.

Lassailly. Gastroenterology. 2020;159:1290. Verrastro. Lancet. 2023;401:1786. Boon-Bee Goh. World J Gastroenterol. 2018;24:3112. Slide credit: clinicaleducationalliance.com.

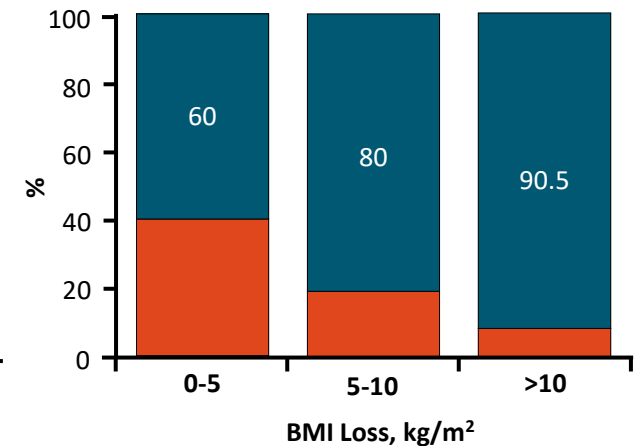
2018;24:3112.

Testsúly csökkenéssel a MASH Reverzibilis

- Francia centrum bariátriai sebészeti morbid obes biopsziával igazolt MASH betegeknél (n = 180)
- 5 évvel műtét után 64/94 beteg (84%) MASH javulása, májfibrózis nem romlott
- MASH javulása korrelált a testsúly csökkenéssel



Resolution of MASH According to Weight Loss

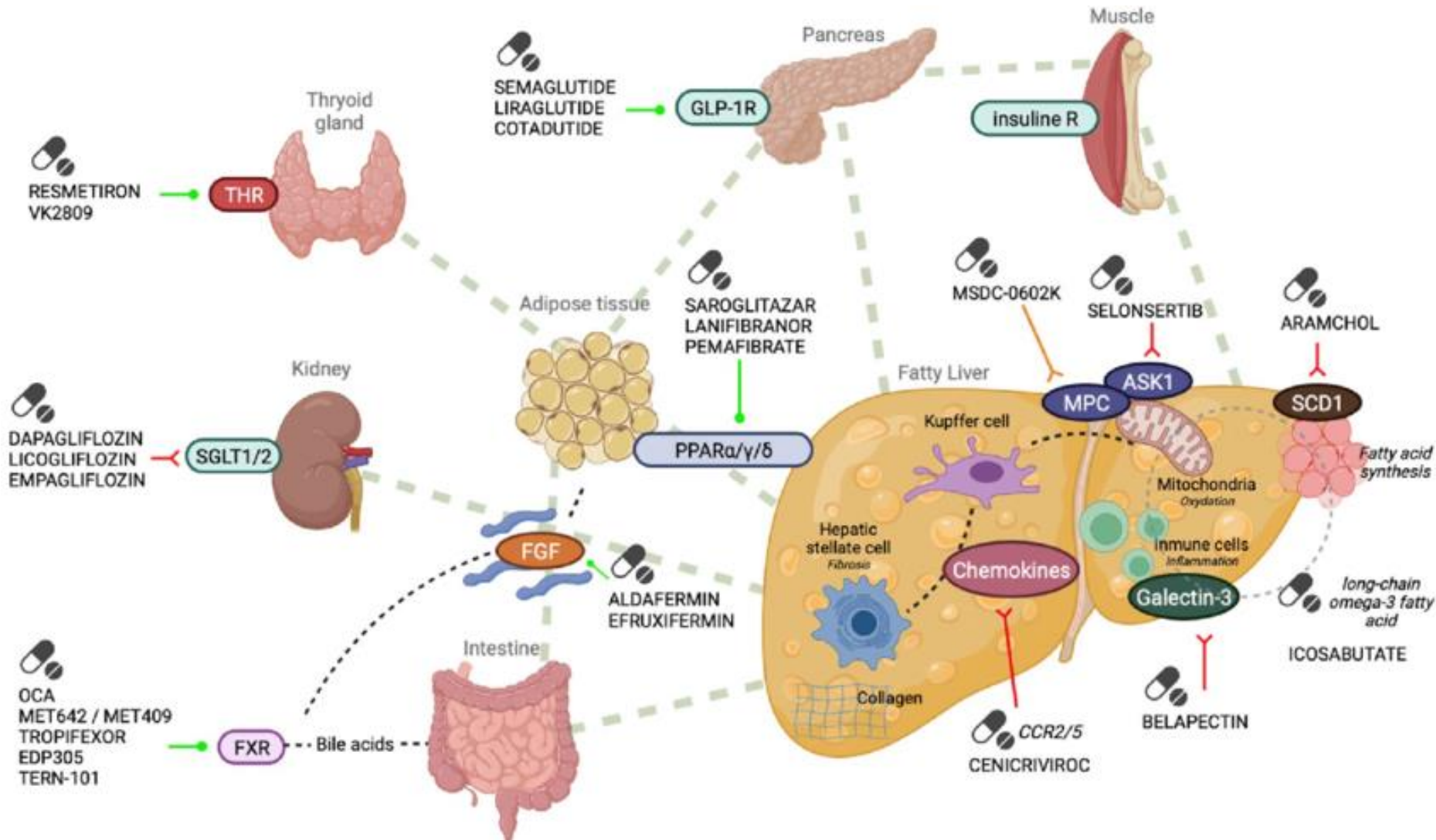


Újdonságok a MASH gyógyszeres kezelésében

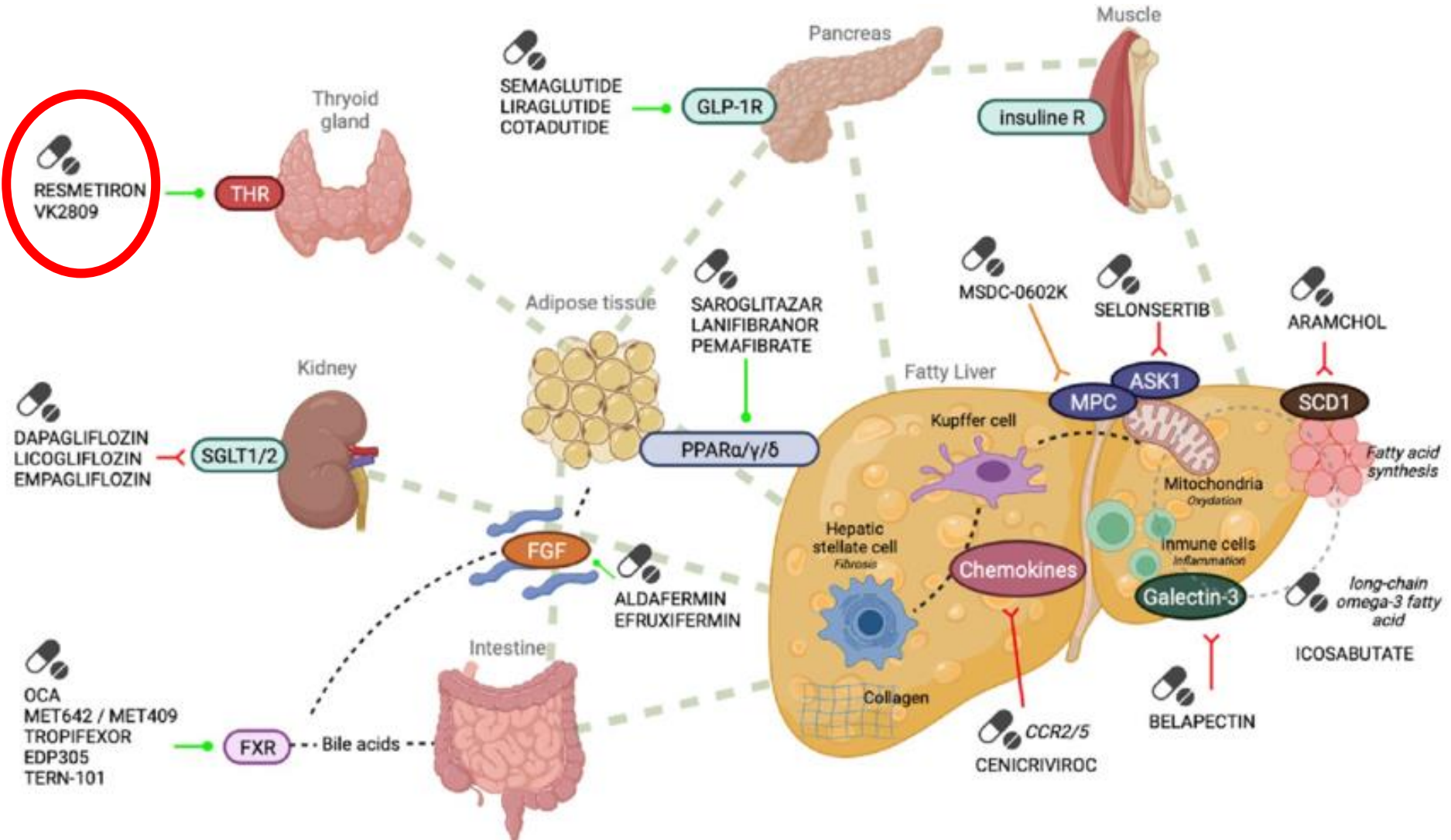


Slide credit: clinicaleducationalliance.com:

MASLD/MASH gyógyszeres kezelése potenciális hatóanyagok



MASLD/MASH gyógyszeres kezelése potenciális hatóanyagok



I. Thyreoid hormon receptor β (THR β) agonista

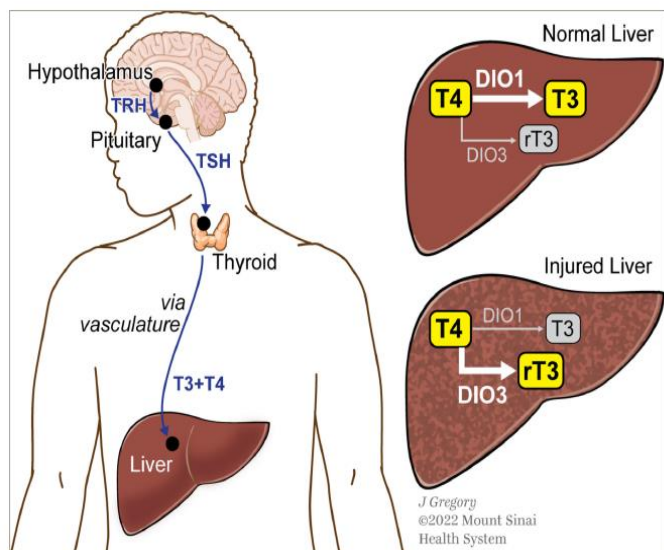
Resmetirom (MADRIGAL)

Normálisan a T₄-ből a dejonidáz-1 (DIO1) hatására T₃ (trijodthyronin) képződik.

MASLD-ben a májban csökken a DIO1 aktivitás, a T₄-ből nem képződik T₃, hanem fokozódik a DIO2 aktivitás, ami inaktív reverz T₃ képzést és hypothyreosist eredményez.

Csak a májban expresszálódó THR β agonista, nincsen periferiás hatása, nem hat a feedback mechanizmusra, ill. szívre

60-80 mg/ nap 36 hét kezelés hatása MASH-ban csökken a steatosis, az LDL, a triglicerid és a GGT.



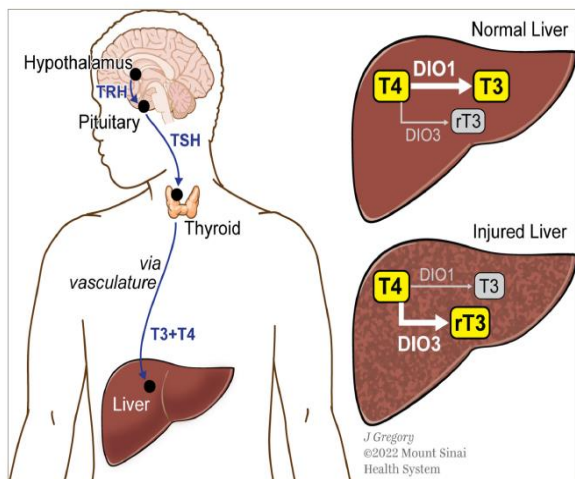
2024. 03 FDA MASH F2/F3- ban elsőként törzskönyvezett gyógyszer!

Karim G, Bansai MB. touchREVIEWS in Endocrinology 2023; 19:60-70.

S. A. Harrison et al. N Engl J Med 2024;390:497-509

NOW APPROVED
Rezdiffra™
resmetirom tablets
60mg - 80mg - 100mg

Thyreoid hormon receptor β (THR β) agonista



Resmetirom

60-80 mg/ nap p.o. 36 hét kezelés hatása NASH-ben csökken a steatosis, az LDL, a triglicerid és a GGT.

	Resmetirom	Placebo	p
Máj zsírtartalom	- 37.3%	8.9%	< 0.001
LDL-cholesterin szint	- 11.2%	6.2%	< 0.001
Triglicerid szint	- 15.4%	20.5%	< 0.001
GGT	- 49.4%	-9.1%	< 0.02

Életminőség javult

Mellékhatás: átmeneti enyhe hasmenés, hányinger kezelés elején



Karim G, Bansai MB. touchREVIEWS in Endocrinology 2023; 19:60-70
Younossi ZM et al Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Jun;20(6):1354-1361.

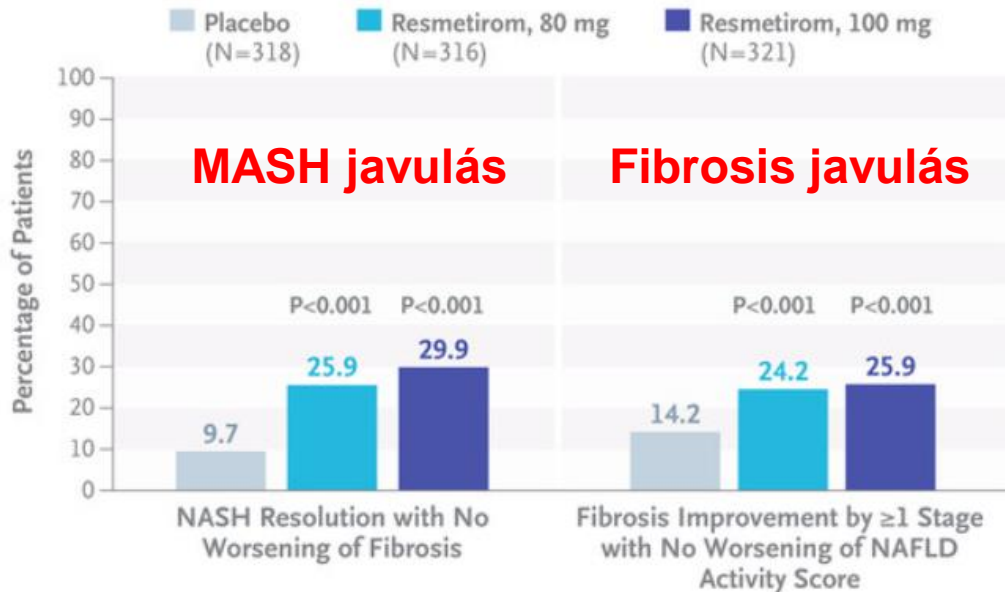
RESEARCH SUMMARY

A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis

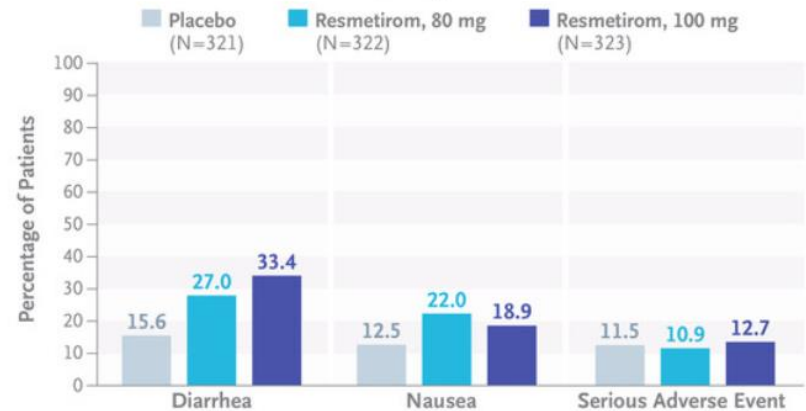
Harrison SA et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2309000

Oral resmetirom once daily 52 week

Primary End Points



Safety



CONCLUSIONS

In patients with NASH and liver fibrosis, once-daily treatment with resmetirom was superior to placebo with respect to NASH resolution and fibrosis improvement by ≥1 stage at 52 weeks of follow-up.

2024. 03 FDA MASH F2/F3- ban elsőként törzskönyvezett gyógyszer USA-ban

NOW APPROVED
Rezdiffra™
resmetirom tablets
60mg - 80mg - 100mg

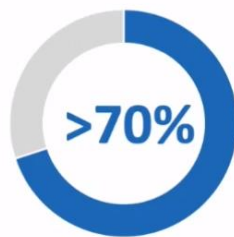
- ✓ Indicated for the treatment of NASH with moderate to advanced liver fibrosis (F2/F3)
- ✓ No biopsy requirement in label
- ✓ Once-daily, oral; simple dosing
- ✓ No contraindications; no boxed warning; no monitoring requirements beyond SOC

Landmark label for first FDA-approved medicine for NASH

sets standard for potential future treatments



50% of Rezdiffra-treated patients showed either **NASH resolution** or **fibrosis improvement**¹



>70% of patients achieved a **>30% reduction in non-invasive test results (MRI-PDFF)**²

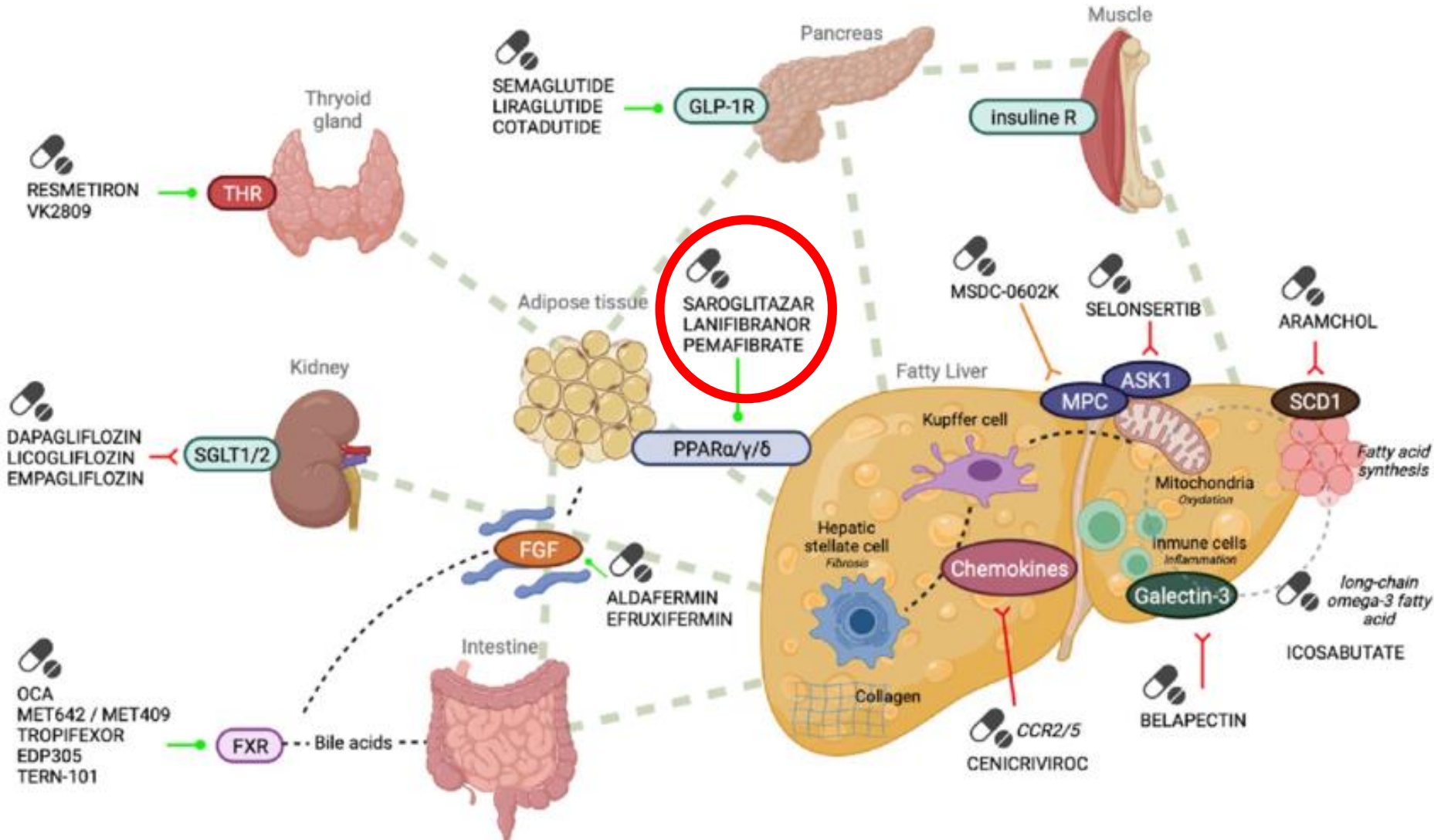


> 80% of Rezdiffra-treated patients achieved **fibrosis reversal or no fibrosis progression**³

MRI-PDFF, magnetic resonance imaging-proton density fat fraction. Source: Harrison S, et al. N Engl J Med. 2024 Feb;390(6):497-509. 1. 50% of patients on 100mg with eligible biopsies at 52 weeks achieved NASH resolution or fibrosis improvement. NEJM supplement Table S9. 2. >70% of patients on 100mg achieved >30% reduction in MRI-PDFF at 52 weeks. NEJM supplement Table S10. 3. >80% of Rezdiffra-treated patients (F1B or F2 at baseline) achieved fibrosis reversal or no fibrosis progression at 52 weeks. NEJM supplement Figure S5.

Éves kezelési költség 45.000 USD

MASLD/MASH gyógyszeres kezelése potenciális hatóanyagok

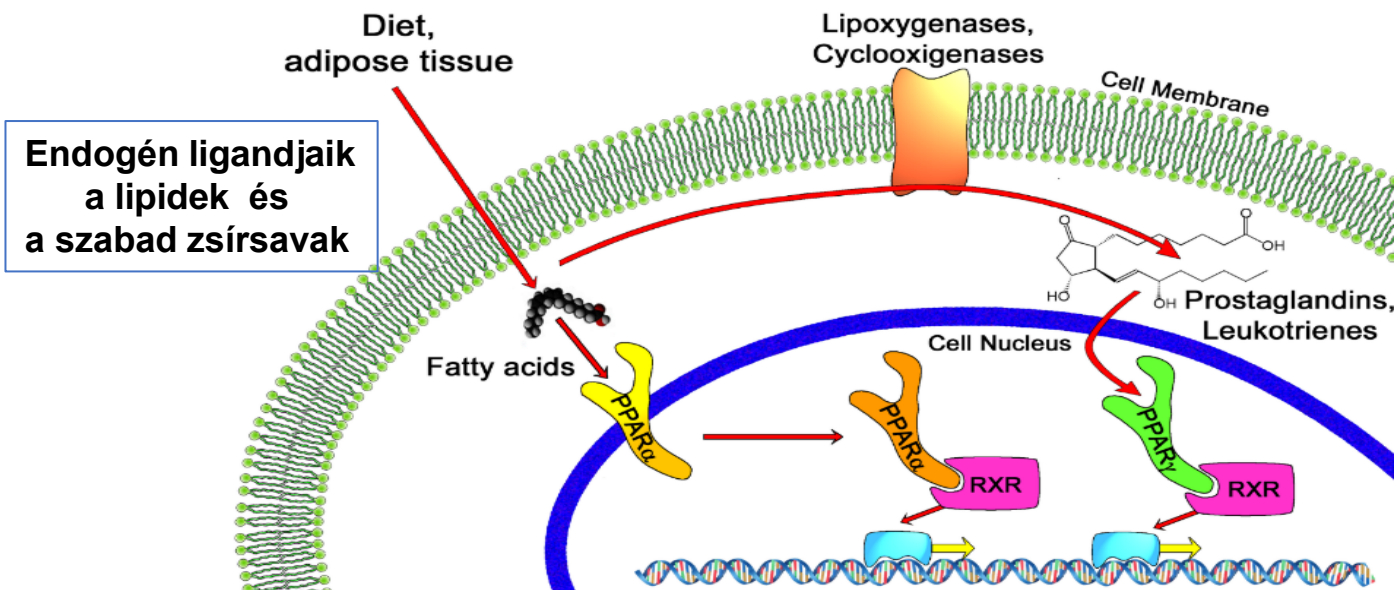


II. Inszulin érzékenyítők

Peroxisoma proliferator-aktivált receptorok (PPAR)

Zsírsavakat kötő nuklearis hormon receptorok, transzkripciós faktorok: az energia-homeosztázisban, a glukóz- és a lipid-metabolizmusban és a β -oxidációban szerepet játszó gének kifejeződését módosítják.

- *PPAR- α* : májban izomban, szívben, vesében, barna zsírszövetben, bélben,
- *PPAR- β/δ* : váz- és szivizomban, májban, zsírszövetben és makrofágokon,
- *PPAR- γ* : zsírszövetben és makrofágokon expresszálódik.



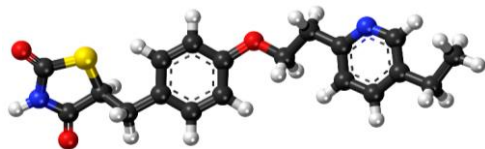
Targher G et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 18: 599-612.

Fougerat A et al. *Cells* 2020;9: 638 doi: 10.33906cells9071638.

II. Inzulin érzékenyítők Peroxisoma proliferator-aktivált receptor (PPAR) agonista

Pioglitazon

PPAR γ agonista



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis

Sanyal AJ et al. N Eng J Med 2010; 362: 1675-1685.

96 hétig napi **800 E E-vitamin**, vagy **30 mg pioglitazon**, vagy placebo 247 **nem diabeteses NASH betegben:**

Az **E-vitamin** a placebohoz képest *hisztológiailag* nagyobb arányban (43% vs 19%) vezetett javuláshoz, mint a pioglitazon (34% vs 19%).

A **pioglitazon**nak kedvezőbb volt a hatása a *lipid (HDL)* szintre és az *inzulinrezisztenciára*, bár ugyanakkor a testsúly növekedését is okozta.

Javasolt: biopsziával igazolt prediabeteses / diabeteses MASH!

Csökkenti az inzulinrezisztenciát, a gyulladást és a fibrosist

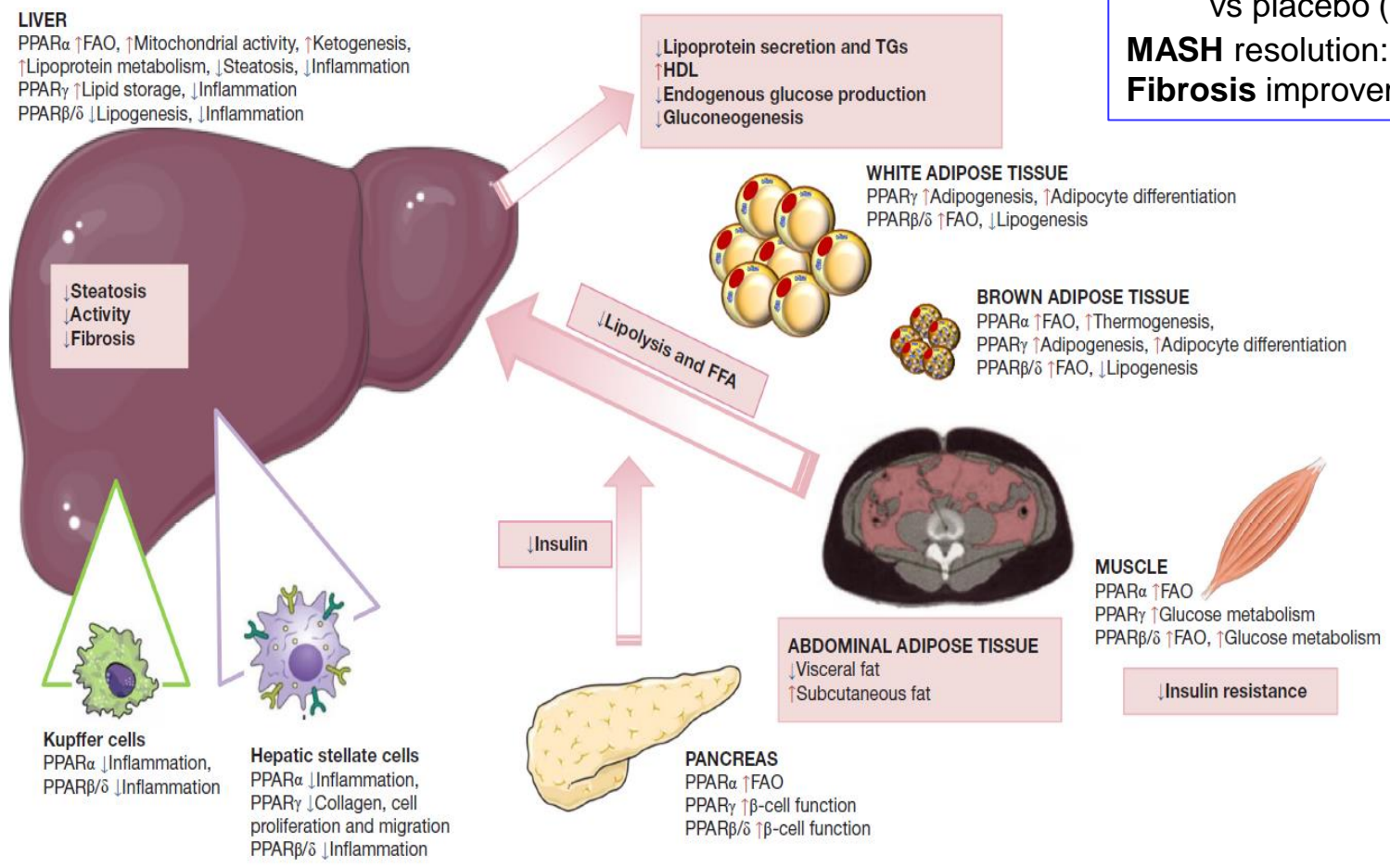
Monitorozni:

- Testsúly-növekedést
- GOT/GPT változását
- DEXA scan nőknél

II. Inzulin érzékenyítők

Lanifibranor Pan-PPAR agonist

Lanifibranor (n=83)
 1200 mg/day for 24 weeks
 vs placebo (n=81)
MASH resolution: 55% vs 33%
Fibrosis improvement: 35% vs 9%



Gastadelli A. Hepatobiliary Surgery and Nutrition 2022;11:481-484

Francque SM, et al. N Eng J Med. 2012; 385: 1547-58.

II. Inszulin érzékenyítők

Saroglitazar MASLD-ben

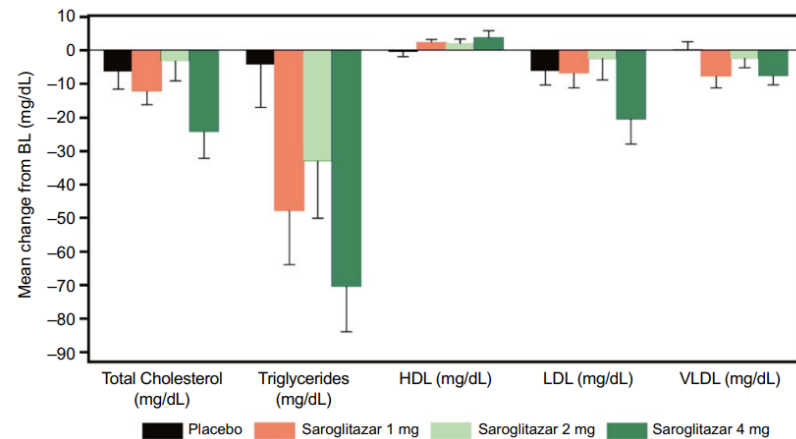
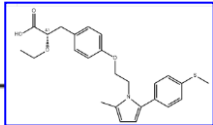
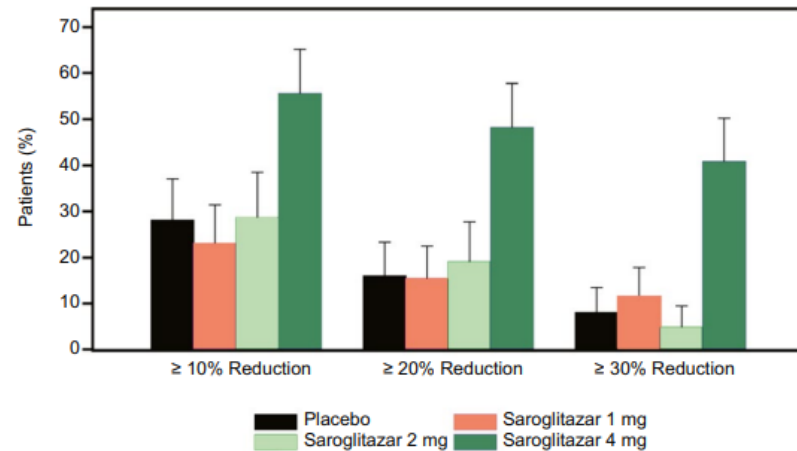
PPAR- α / γ agonista

Randomizált, kontrollált kettős vak 2-fázis vizsgálatban 106 NAFLD beteget kezeltek 1- 2 - 4 mg/nap Saroglitazarral 16 héten át.

Vizsgálták a GPT, a máj zsírtartalom (MRI-PDF), a testsúly, az adiponektin, a triglicerid és a lipotoxinok szintjének változását.

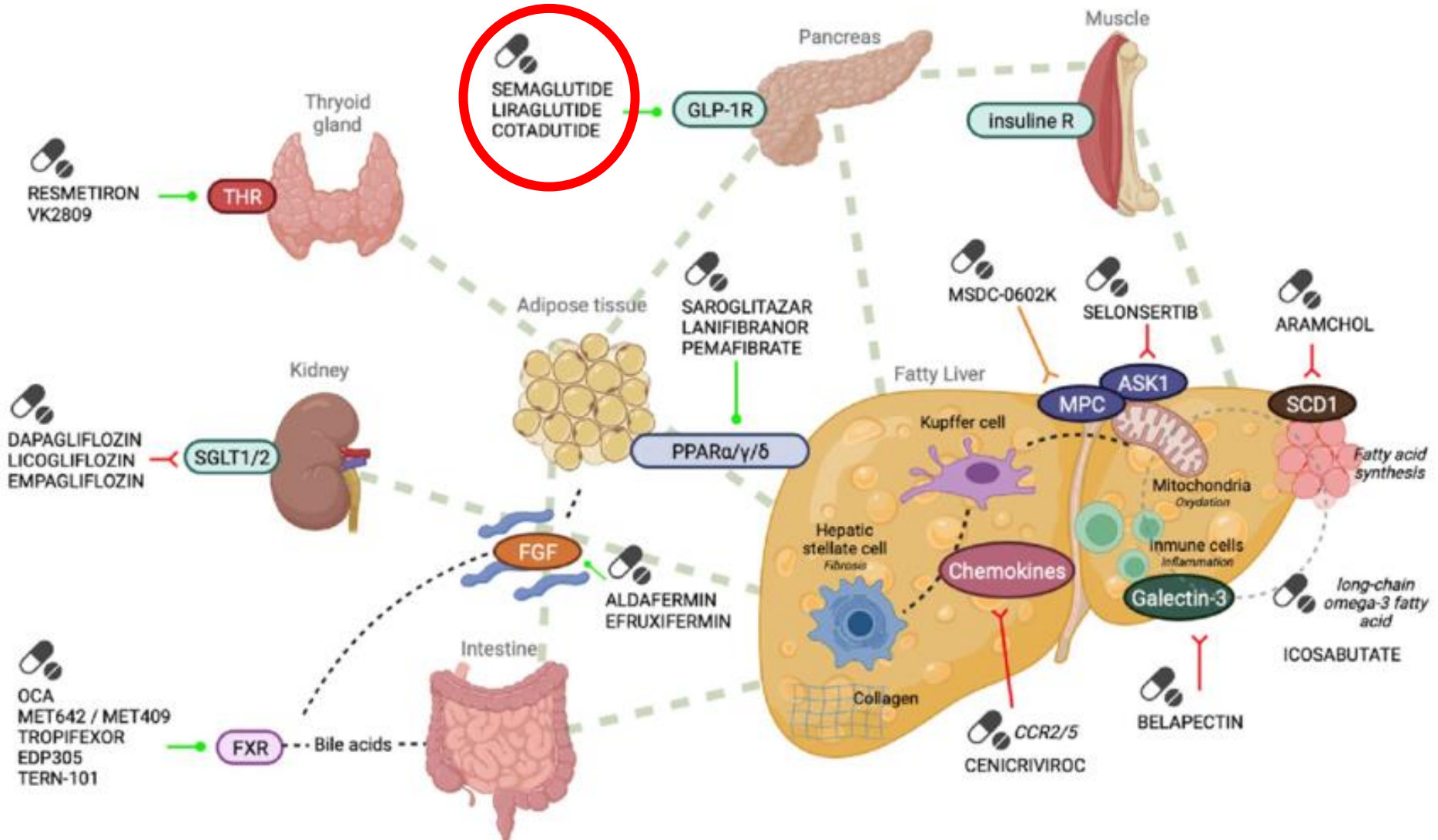
4 mg/nap Saroglitazarra szignifikánsan javult a **GPT**, a **hepatikus zsírtartalom**, az **inzulinérzékenység**, az **aterogén diszlipidemia**, nőtt az **adiponektin** szint.

A máj zsírtartalom %-os csökkenése



A vér lipidszintek változása

MASLD/MASH gyógyszeres kezelése potenciális hatóanyagok



III. "Incretin mimetikumok,, - Glucagon-like peptid -1 (GLP-1) analógok (sc. inj., p.o)

súlyvesztést okoznak, csökken a lipotoxicitás és a hyperglükémia

Glucagon-like peptid -1 (GLP-1) kedvező hatásai

Agy

- ↑ Neuroprotekcio
- ↑ Memória
- ↓ Étvágy



GLP1



Szív

- ↑ Myocardialis kontraktilitás
- ↑ Sziv-frekvencia
- ↑ Myocardialis sérülés ischemia miatt

Máj

- ↑ Glukózképzés



Gyomor

- ↓ Gyomorürülés
- ↓ Gyomorsav szekréció



Izom

- ↑ Glukóz felvétel
- ↑ Glukóz raktározás

↑ Inzulin
érzékenység

Pancreas

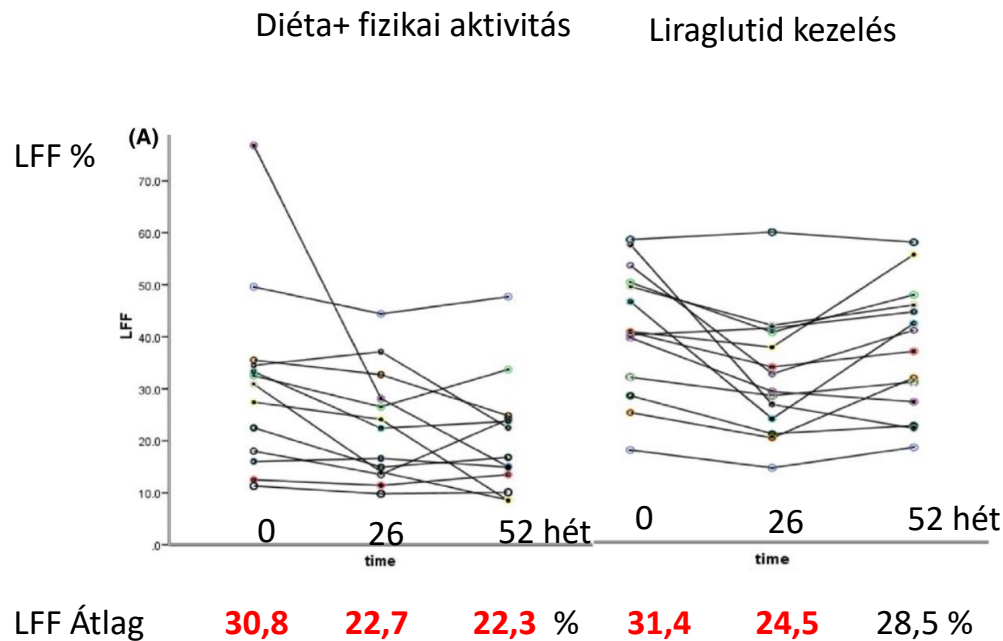
- ↑ Inzulin szekréció
- ↓ Glukagon szekréció
- ↑ Inzulin szintézis
- ↑ Új β -sejt képződés
- ↓ β -sejt apoptosis



Liraglutid MASLD-ben

GLP-1R agonista

26 hét **3 mg/nap Liraglutid kezelés** vs **életmód: diéta + fizikai aktivitás** elhízott MASLD betegekben

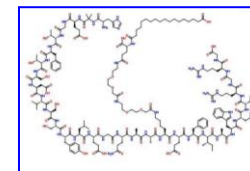


Zsírmáj mértéke (Liver fat fraction LFF - MRI) javult,

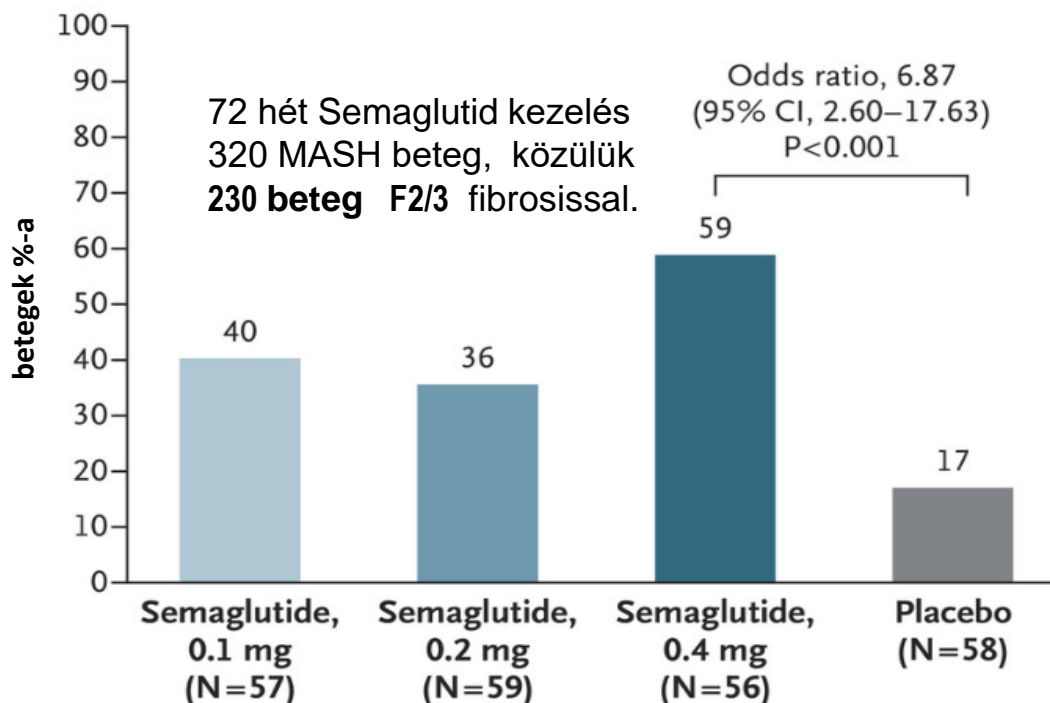
de a 26 hetes kezelés abbahagyását követően ismét romlott hasonlóan a BMI-hez

Semaglutid NASH-ban

GLP-1R agonista



MASH hisztológia javult 59 %-ban, a fibrosis nem rosszabbodott



**Súlycsökkenés:
13% vs 1%**

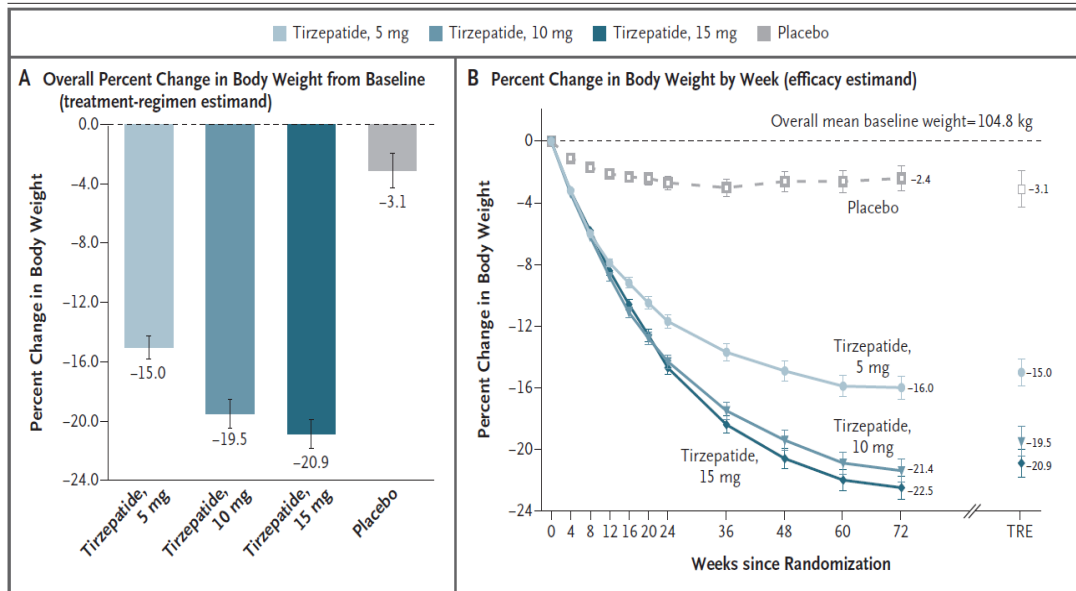
Glp-1 + GIP analógok

Tirzepatid

("Twincretin")

GLP-1R + glukóz-dependens insulinotrop peptid receptor (GIP-R) agonista

72 hetes kettős-vak vizsgálat obesitásban



FDA jóváhagyás

2022. május 13-án
2TDM kezelésére
tirzepatid (Mounjaro)
sc. inj. heti 5-15 mg

Hatása diabetesben:

HgA1c < 7%: 90%
< 5.7%: 60%

Előállítás:

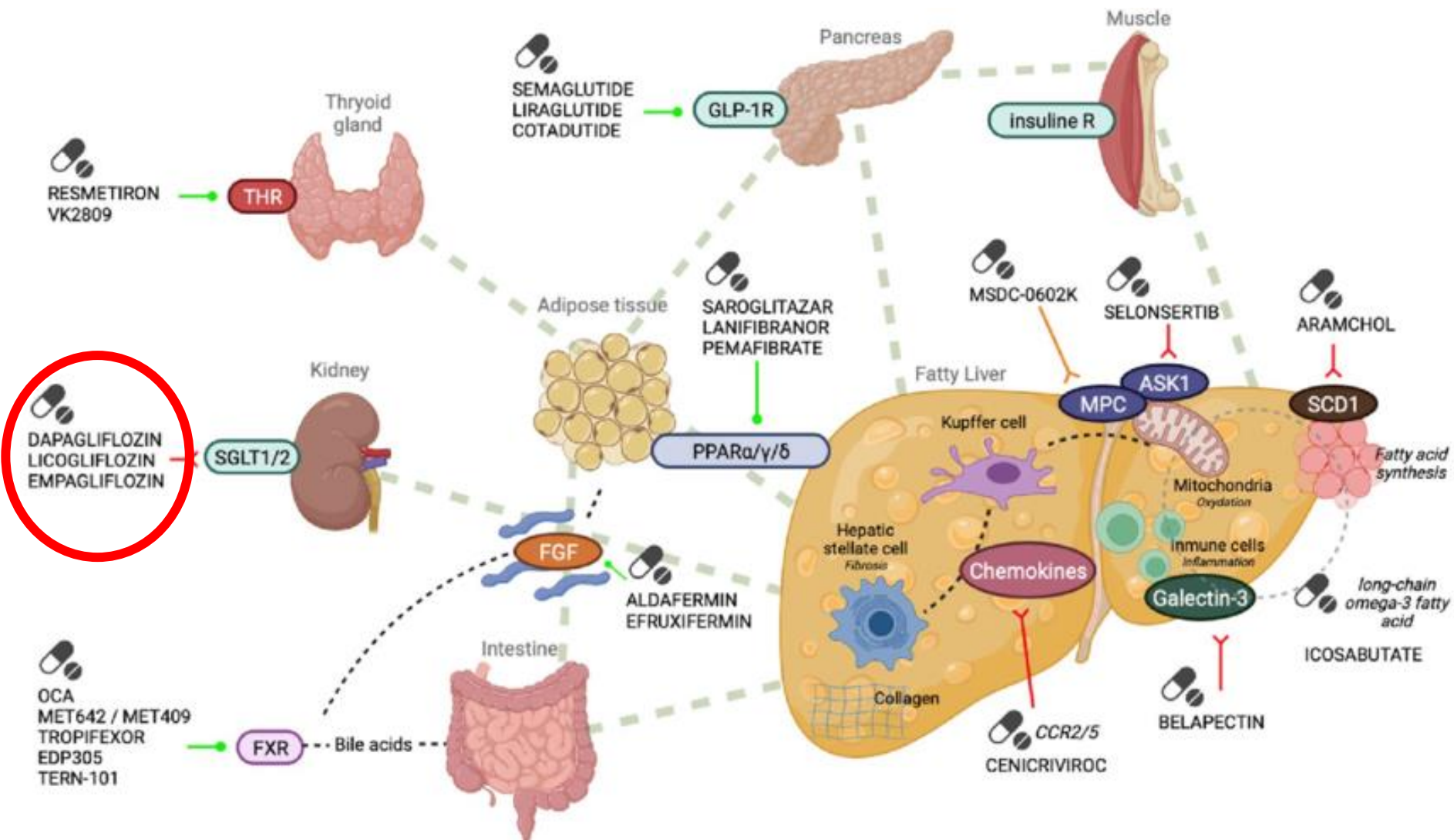
Rekombináns
DNS technika
Saccharomyces
cerevisiae

2539 elhízott (BMI >30 kg/m²) nem diabeteszes egyén
heti 5-10-15 mg sc. tirzepatid vs placebo:

- 20 %-os testsúlycsökkenés vs placebo 3.1%

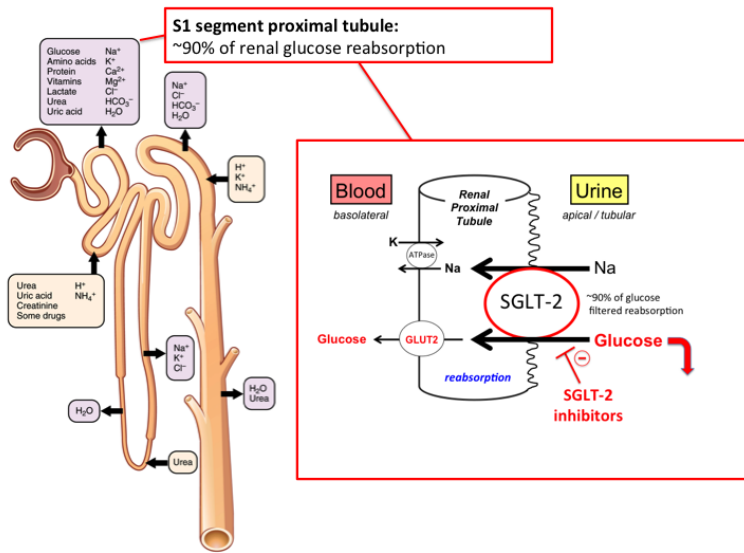
>20% testsúly redukció: a betegek 50.1 - 56.7%-ban.

MASLD/MASH gyógyszeres kezelése potenciális hatóanyagok



IV.

Nátrium-glukóz-kotranszporter-2 inhibitorok (SGLT-2 inhibitorok)



Gátolják a vesében a glukóz tubularis reabszorpcióját.

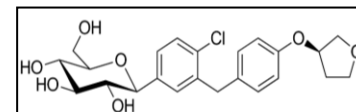
Hatásukra diabeteses betegekben csökken a vércukor, a testsúly és a vérnyomás, kardio- és renoprotektív hatást fejtenek ki.

(*Dapagliflozin, Canagliflozin, Licogliflozin, Empagliflozin*)

MASLD-betegekben gyakran észlelték a **GPT csökkenését**, arányosan a **testsúlycsökkenéssel**.

Mellékhatás: **genitalis infekció**

Empagliflozin

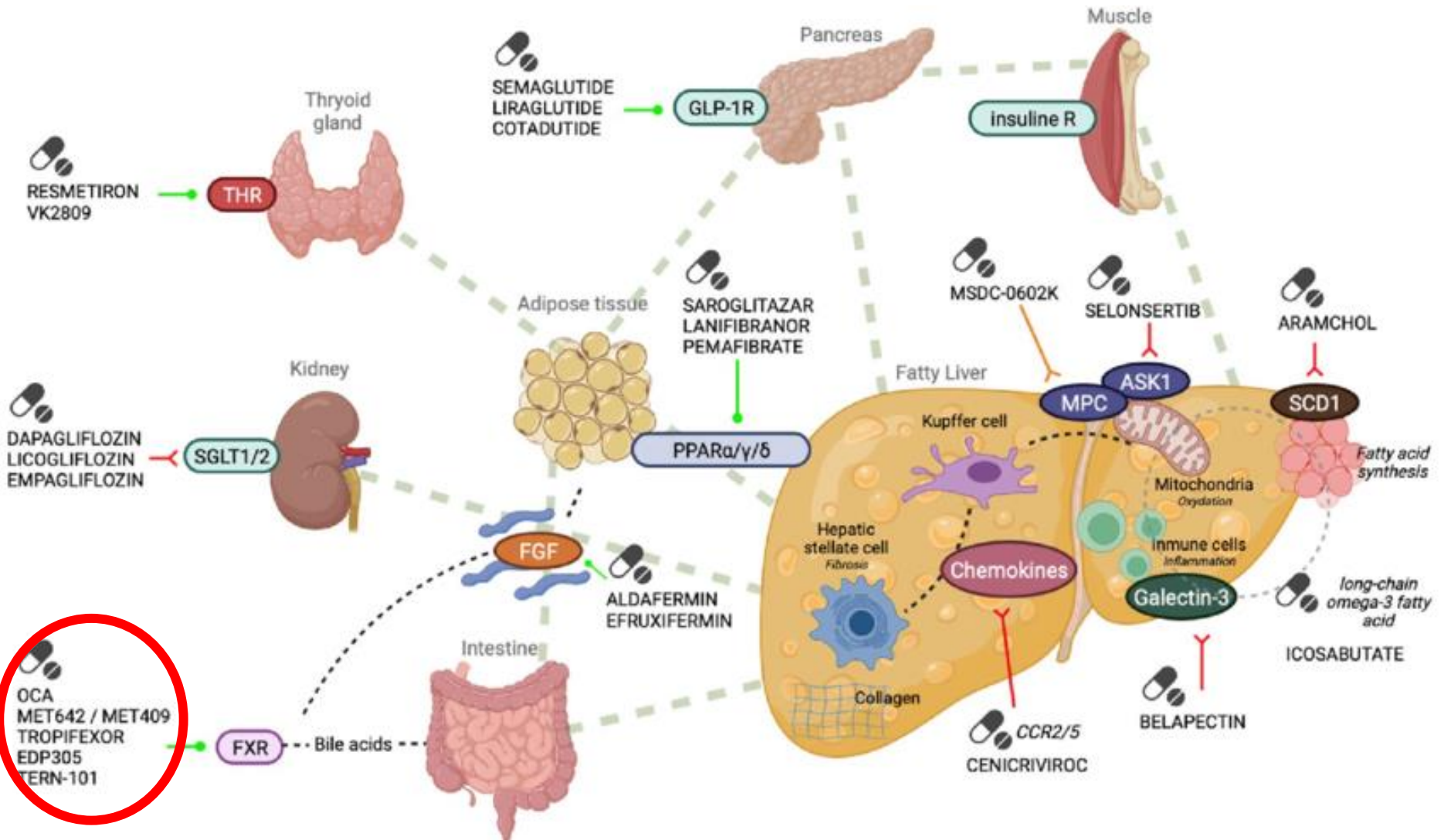


Adására **csökkent a máj zsírtartalma** DM-ben és NAFLD-ben. DM-ben 36%-os adiponektin szint emelkedést észleltek, a testsúlytól, az éhomi vércukortól és az IR-től függetlenül.

MASH-ben 6 hónapos empagliflozin kezelés hatására a **hisztológiai kép javult az esetek 50%-ában**.

DM= diabetes mellitusban

MASLD/MASH gyógyszeres kezelése potenciális hatóanyagok



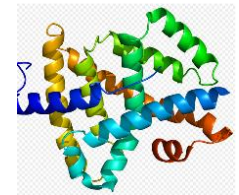
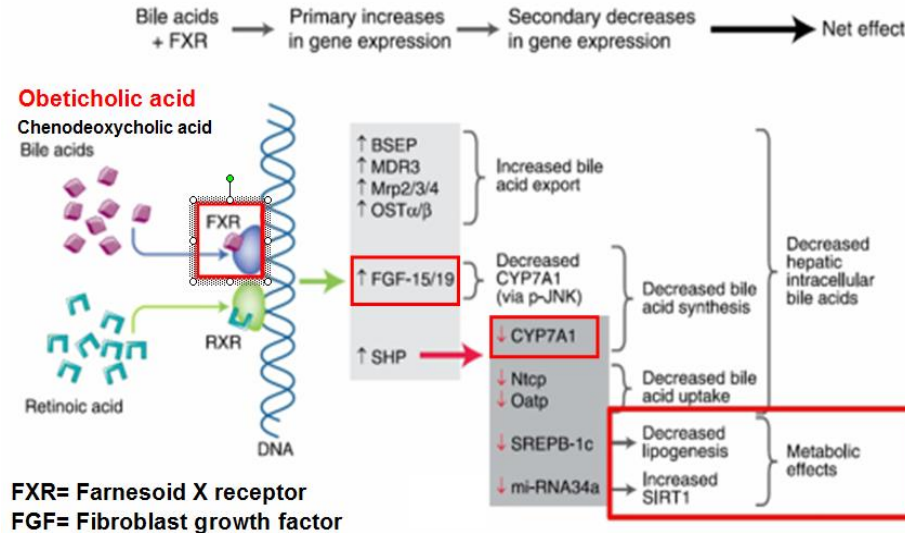
V. Az epesav metabolizmust módosítók

Farnezoid X receptorok (FXR)

Epesavakat érzékelő nuklearis hormon receptorok, a vékonybélben, májban expresszálódnak.

Jelentősek a **lipid- és glukóz homeostasis** fenntartásában.

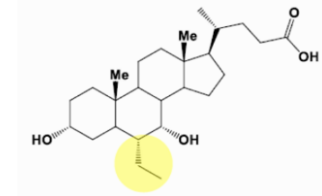
Epesavak általi aktiválódásukra megnő az **FGF** képzés fokozódik az epesav export, csökken a **CYP7A1** aktivitás, a lipogenezis és az epesavak szintézise.



Obetikólsav (OCA)

FXR agonista

72 hét 25 mg/nap OCA (n=110) vs placebo (n=109)



- Javulás a NAS score-ban >2 pont

NAS score: steatosis (0-3) + gyulladás (0-3) + ballonképződés (0-2)

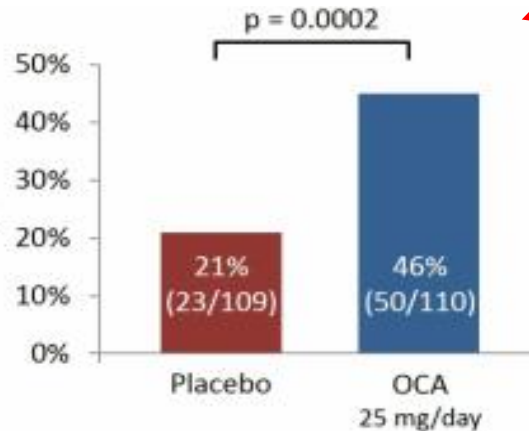
- Javulás a fibrosisban

Fibrosis
javult:
33% vs 19%

Betegek
százaléka

Mellékhatás:

- pruritus 23%
- TG, LDL emelkedés
- HDL csökkenés
- DILI

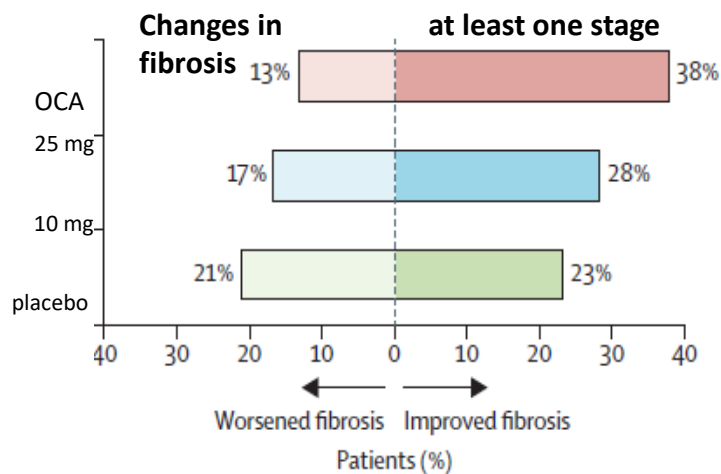
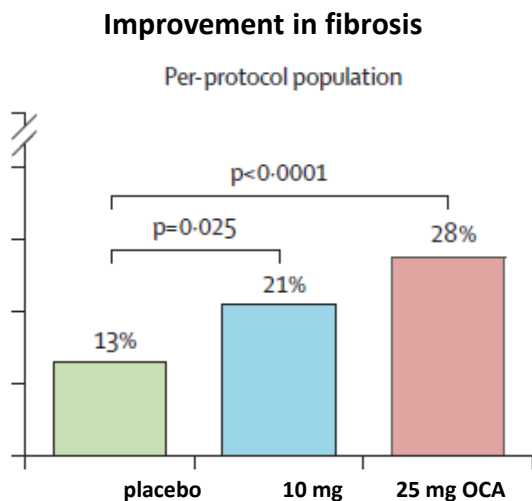
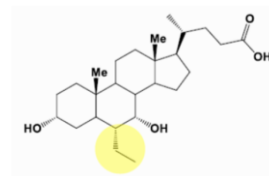


NAS score
javult
46% vs 21%

IV.

Obetikólsav

A **REGENERATE tanulmányban** (56% diabetes)
18 hónapos 10-25 mg OCA-ra (vs placebo)
javult a **NASH-hisztológiában a fibrosis**



Atorvastatinnal jól kontrollálható volt az OCA által indukált **LDL-szint emelkedés!**
Átmenetileg nőtt a glukóz- és a HbA1c-szint, de csak 6-18 hónapig

Younossi ZM et al. *Lancet* 2019; 394: 2184–2196.

Pockros, PJ et al. *Liver Int.* 2019; 39:2082–2093.

Összesen 2477 beteg – 1000 beteg OCA kezelt

2023 június Intercept Obetikólsav – REGENERATE Study leállítása

FDA nem fogadta el New Drug Application-t **pre-cirrhoticus májfibrózisos NASH** betegek kezelésére (2023.04) okok:

- **hepatotoxicitás** –DILI -1 eset: majtranszplantáció
 - epesavak hidrofobitását növelte, koleszterin hyperszaturációt okozta, **fokozott rizikó akut cholecystitisre, epeuti kő/ sludge képződésre**
 - **fokozott rizikó újkeletű diabetes** kialakulására
 - **fokozott rizikó dyslipidemiara, statin kezelés** elindítása (58% vs 31,7%)
 - **fokozott rizikó súlyos bőrviszketésre, emiatt** kezelés megszakítás, viszketés elleni gyógyszer, cholestyramin v. corticosteroid kezelés volt szükséges
 - **acut veseelégtelenség** rizikóját növelte
- FDA kockázat/haszon arány: 1000 beteg 1 éves 25 mg Ocaliva kezelése esetén 263 betegnél lesz viszketés, 198 dyslipidemia, 22 súlyos viszketés, 12 epekőképződés, 11 enyhe és 2,4 súlyos DILI

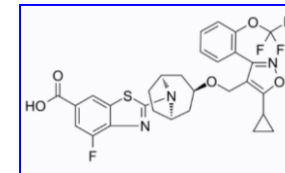
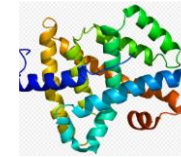


V. FXR agonisták Második vonalbeli nem epesav FXR-agonisták.

- Tropifexor (Novartis)

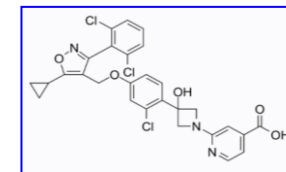
48 hetes kezelés hatására (140-200 ug/nap)
NASH-fibrosis betegekben: csökkent a steatosis,
a NAS aktivitás score.

Kombinációs kezelés CCR2/5 gátló **Cenicriviroc**-
kal nem javított az eredményeken.



- Cilofexor (Gilead)

Aktiválja az intestinalis FXR-t lipogenezist gátol:
24 hetes kezelés NASH-ben 30-100 mg dózisban
máj zsírtartalom (MR PDFF), primér epesav- és a
GGT szint csökkenést okozott.



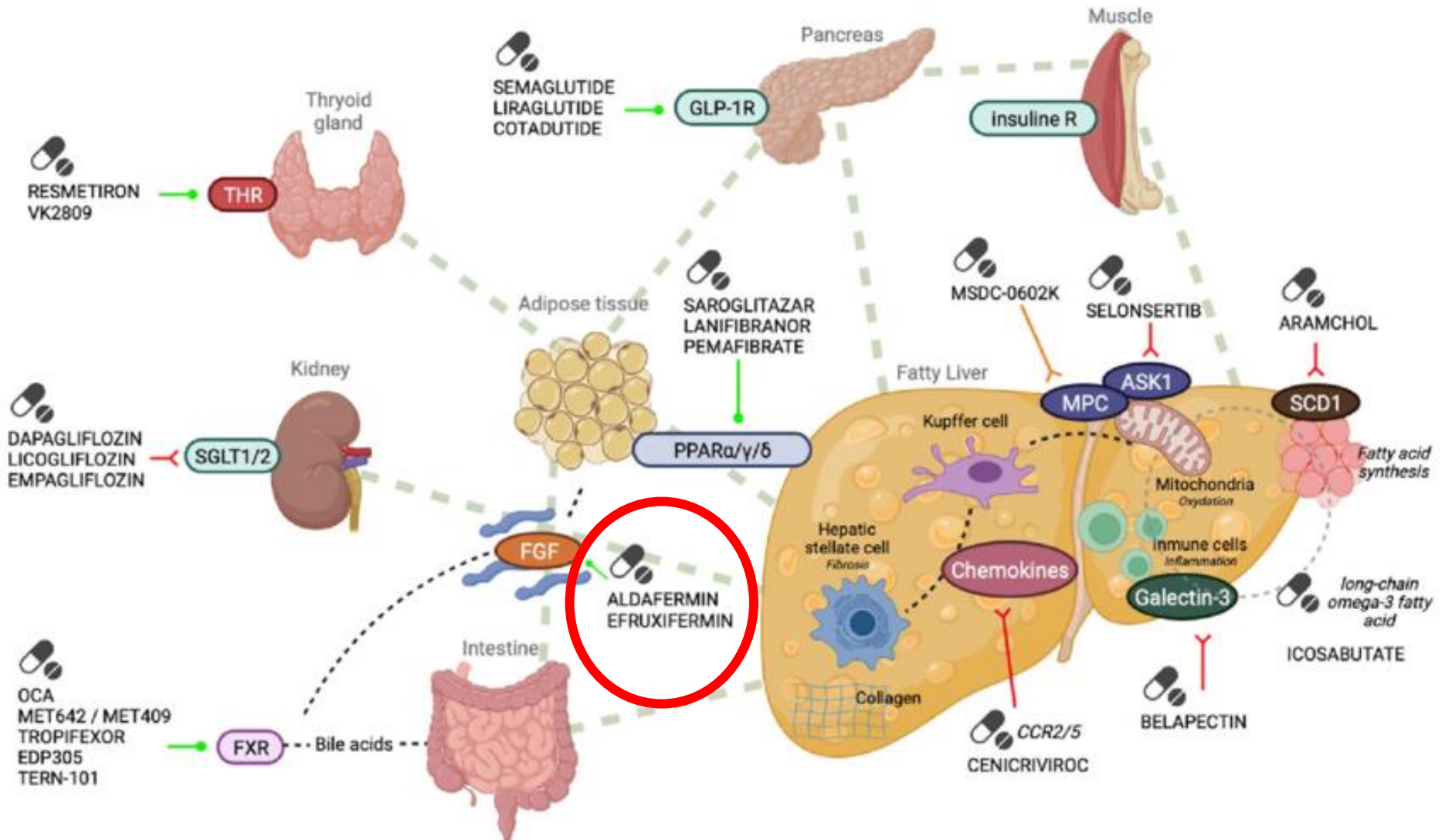
Firsocostattal kombinációs kezelés folyamatban.

Prasoppokakorn T, et al J Clin Transl.Hepatol 2021

Parlati L et al JHE Reports 2021; 3: 1000346

Patel K. et al Hepatology 2020;72:58- 71.

MASLD/MASH gyógyszeres kezelése potenciális hatóanyagok



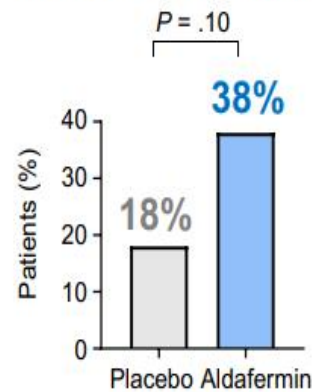
VI. Fibroblaszt növekedési faktor (FGF) analógok

Aldafermin FGF19 analog

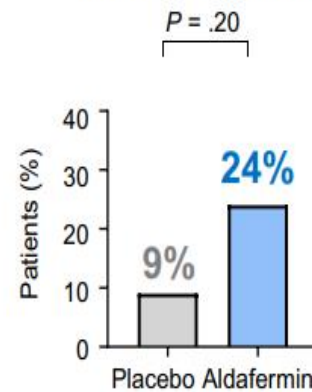
Aldafermin inj. 1 mg/day for 24 weeks in a double-blind study of 78 patients with NASH



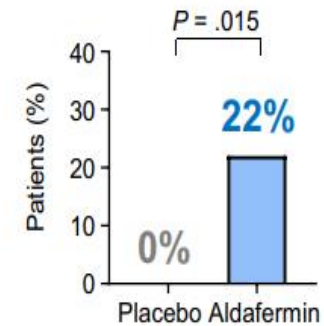
Fibrosis improvement with no worsening of NASH



NASH resolution with no worsening of fibrosis



Fibrosis improvement AND NASH resolution



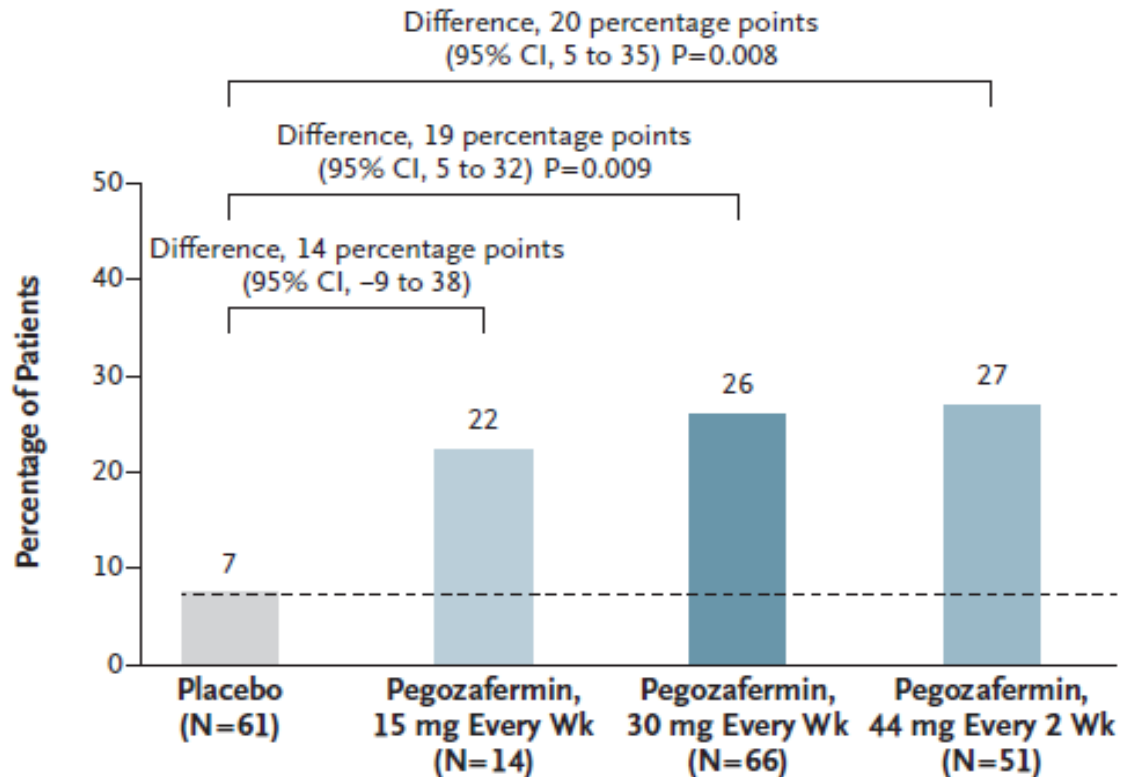
Trial population: NAS ≥ 4 , stage 2 or 3 fibrosis
Trial arms: placebo (n=25), aldafermin 1 mg (n=53)

FGF= fibroblast growth factor

Harrison SA et al. *Gastroenterology* 2021;160:219–231.

Pegozafermin FGF21 analog

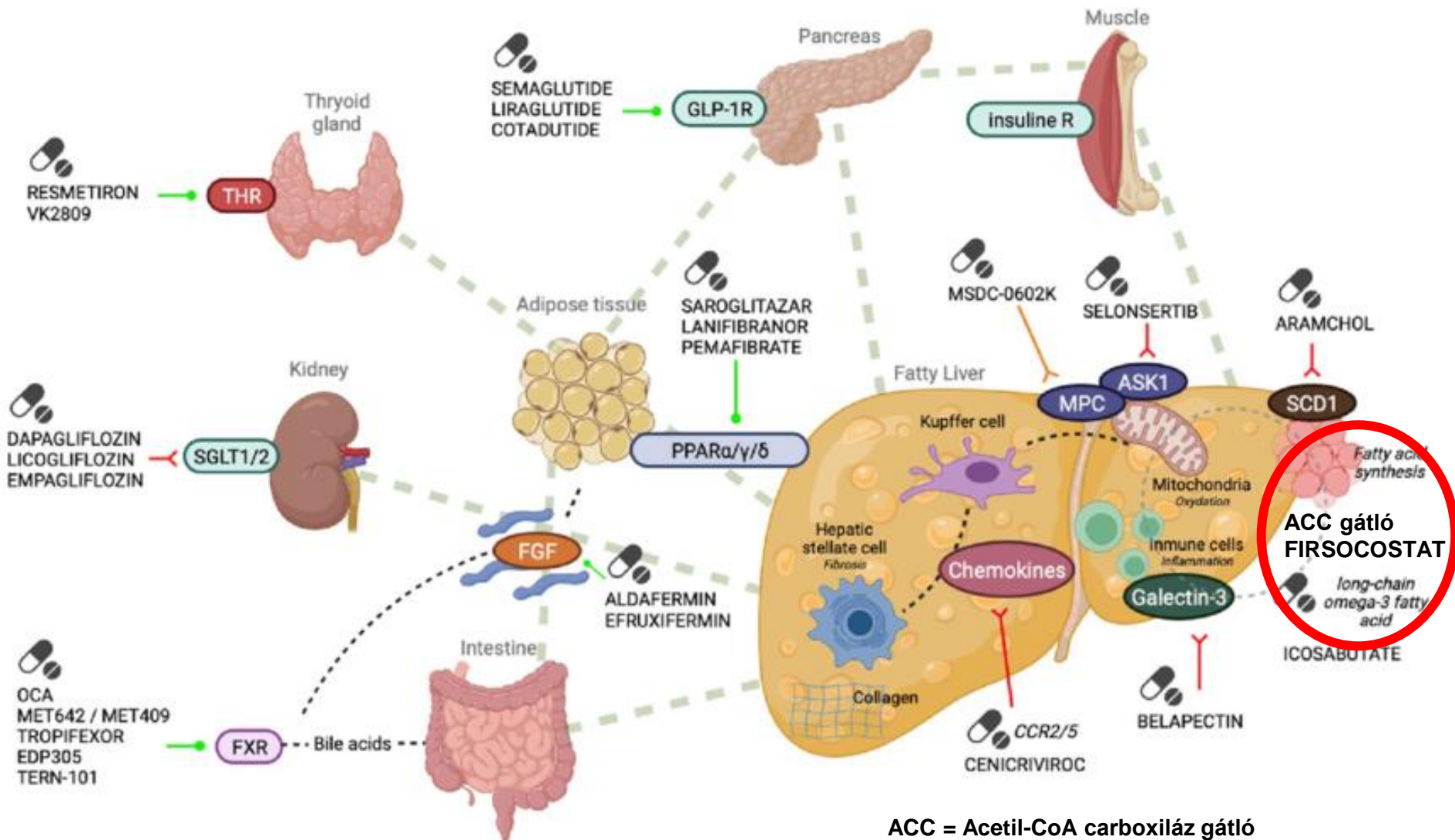
A Fibrosis Improvement ≥ 1 Stage without Worsening of NASH



FGF = fibroblast growth factor

Loomba R, et al. NEJM. 2023. July. 22. 1-11.

MASLD/MASH gyógyszeres kezelése potenciális hatóanyagok



Terápiás célpontok és farmakonok a MASH kezelésében

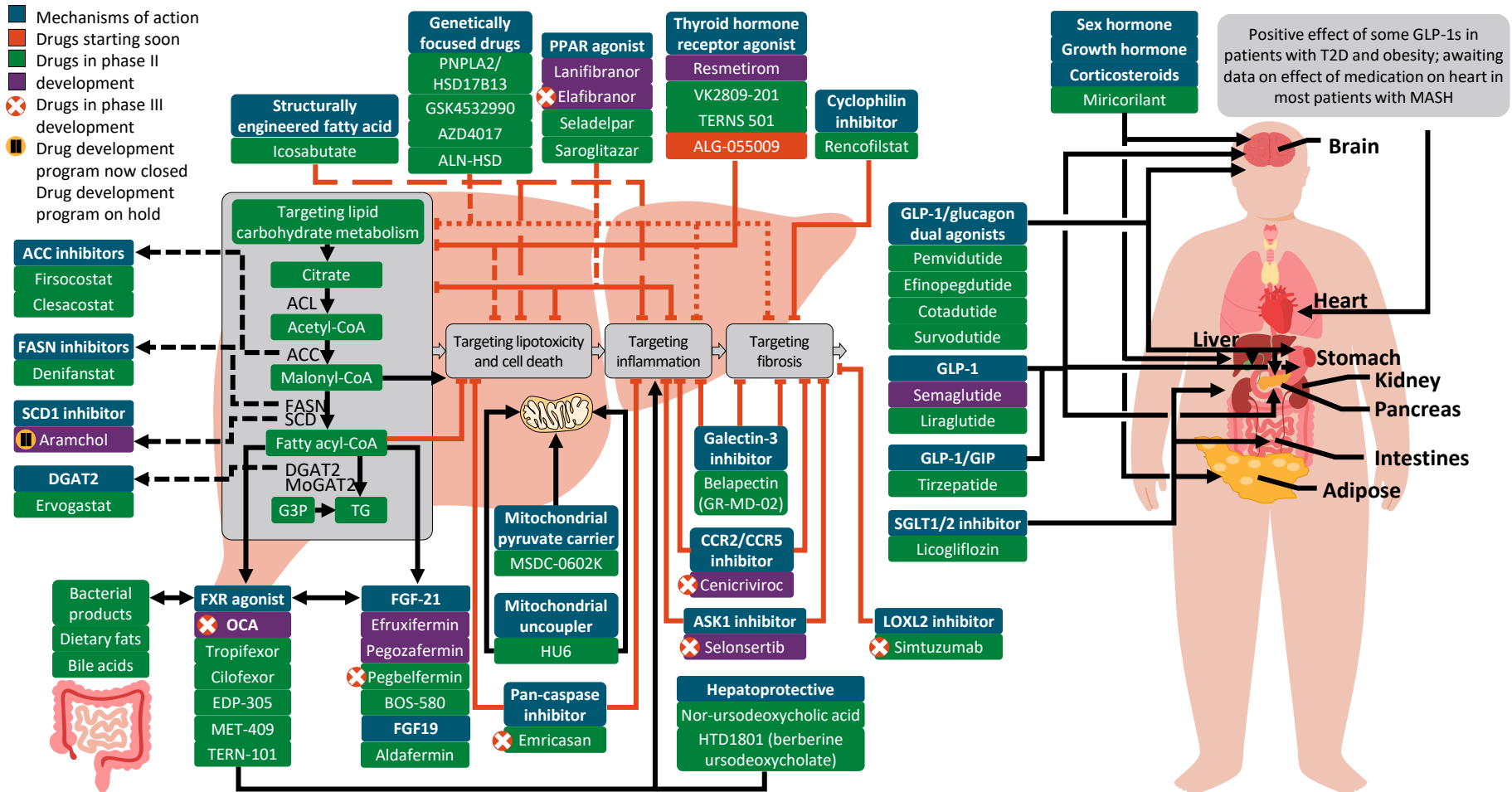


Fig. of Mazin Nouredin 2024

Slide credit: clinicaleducationalliance.com:

Terápiás célpontok és farmakonok a MASH kezelésében

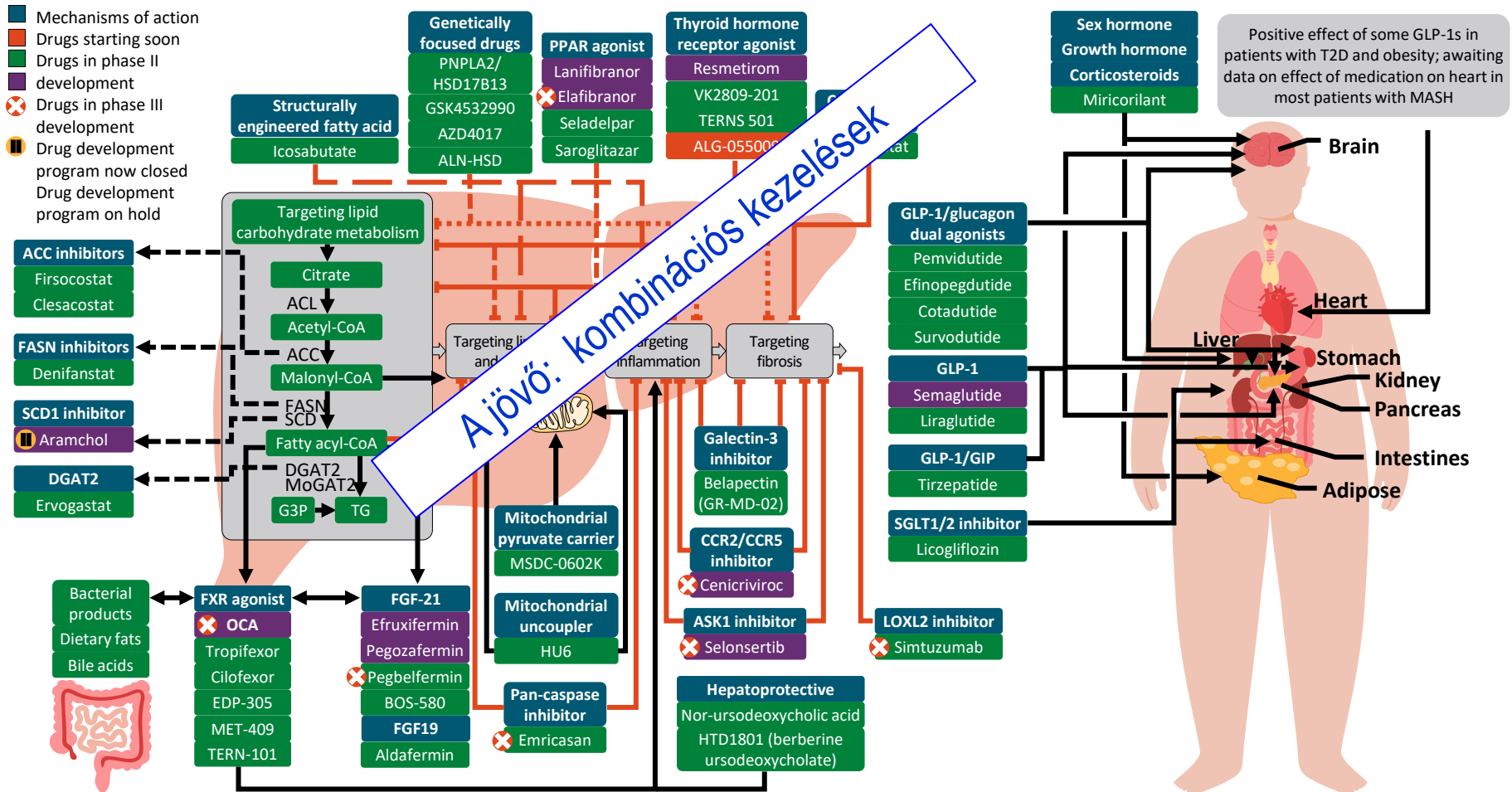
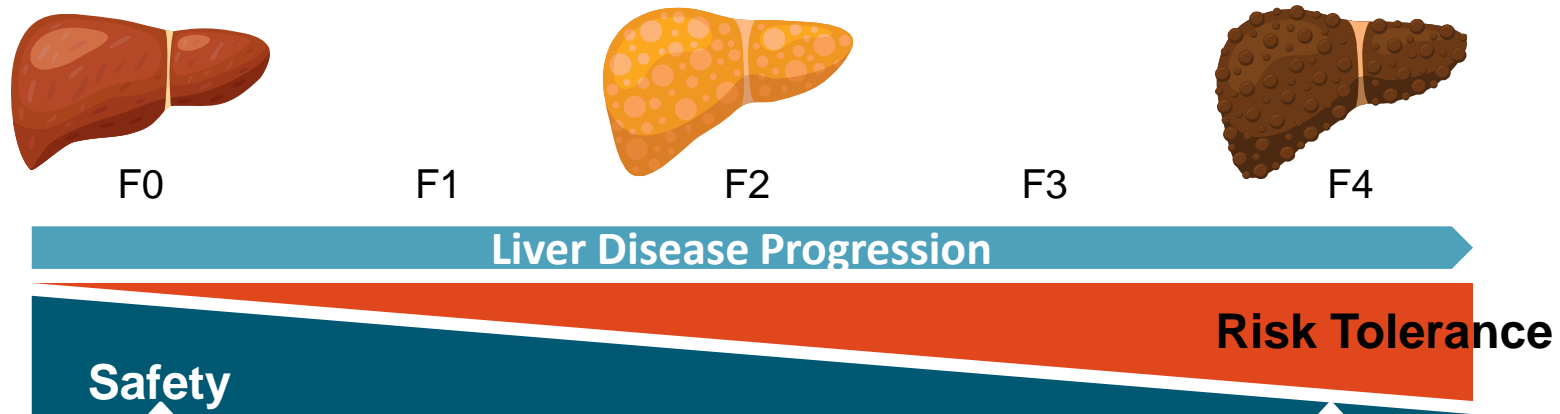


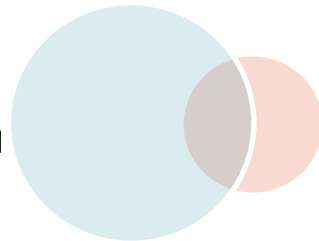
Fig. of Mazin Nouredin 2024

Slide credit: clinicaleducationalalliance.com:

Kombinációs kezelés

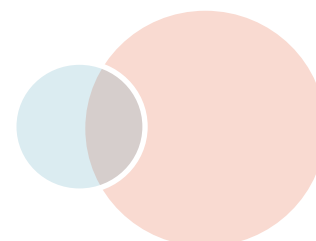


Combination Therapy for Noncirrhotic MASH



Agents with liver fat/metabolic effects

Combination Therapy for Cirrhotic MASH



Agents with antifibrotic effects

Kombinációs kezelések



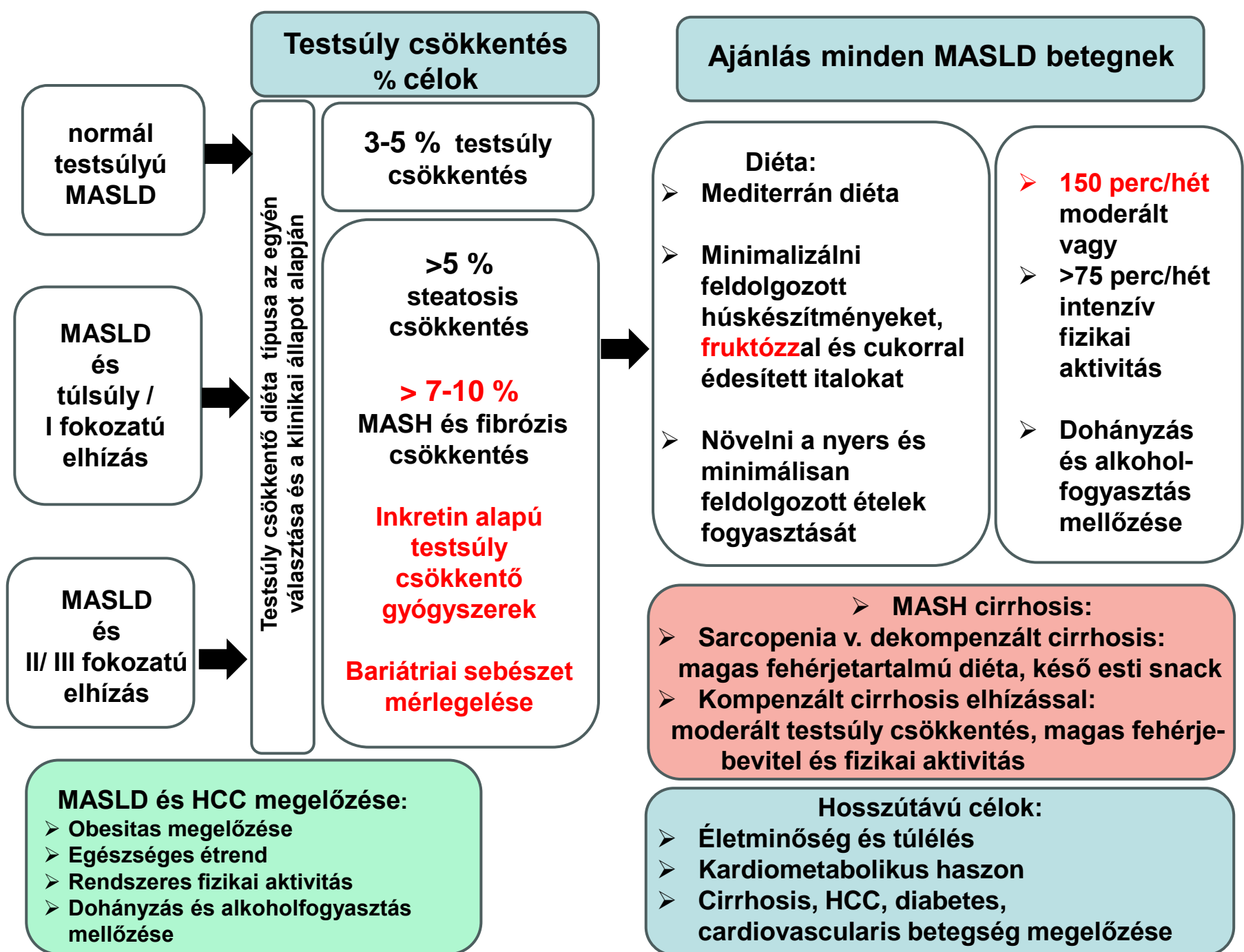
Az utolsó évtizedben számos **monoterápiát** vizsgáltak MASH-ben, amelyek a betegség **egy-egy fő patogenetikai mechanizmusát** célozták, pl. az inzulin – rezisztenciát, a lipotoxicitást, az oxidatív stresszt, a gyulladást vagy a fibrosist.

Az egy farmakkal folytatott kezelés hatása sokszor elégtelennek bizonyult, így a **különböző hatásmechanizmusú gyógyszerek kombinációja** került előtérbe, hathatnak a **patomechanizmus különböző tényezőire**, Pl. a gyulladásra és a fibrogenézisre, vagy több tényező egyetlen célpontra irányulhat.

Cél: a terápiás hatás növelése, alacsonyabb dózisok révén a mellékhatások csökkenése, a tolerabilitás növelése.

Példa:

A GLP-1R agonista **Semaglutid** + FXR-agonista **Cilofexor** + ACC-inhibitor **Firsocostat** fázis III. vizsgálat



**Célzott
MASH kezelés**

Társbetegségek gyógyszeres kezelése

F0

MASLD /
MASH
cirrhosis
nélkül

Resmetirom

**F2/F3
fibrózisban**

MASLD /
MASH
cirrhosis

**Máj-
transzplantáció**

**dekompenzált
cirrhosisban
vagy
HCC**

F4

Diabetes

**GLP1RA
(pl. semaglutid,
liraglutid)**

**GLP1RA+GIP-RA
koagonisták
(pl. tirzepatid)**

**SGLT2 gátlók
(pl. empaglifozin
dapaglifozin)**

**Metformin
(ha GFR>30
ml/min)**

**Inzulin
(dekompenzált
cirrhosis esetén)**

Dyslipidémia

Statinok

Túlsúly

**GLP1RA
(pl. semaglutid,
liraglutid)**

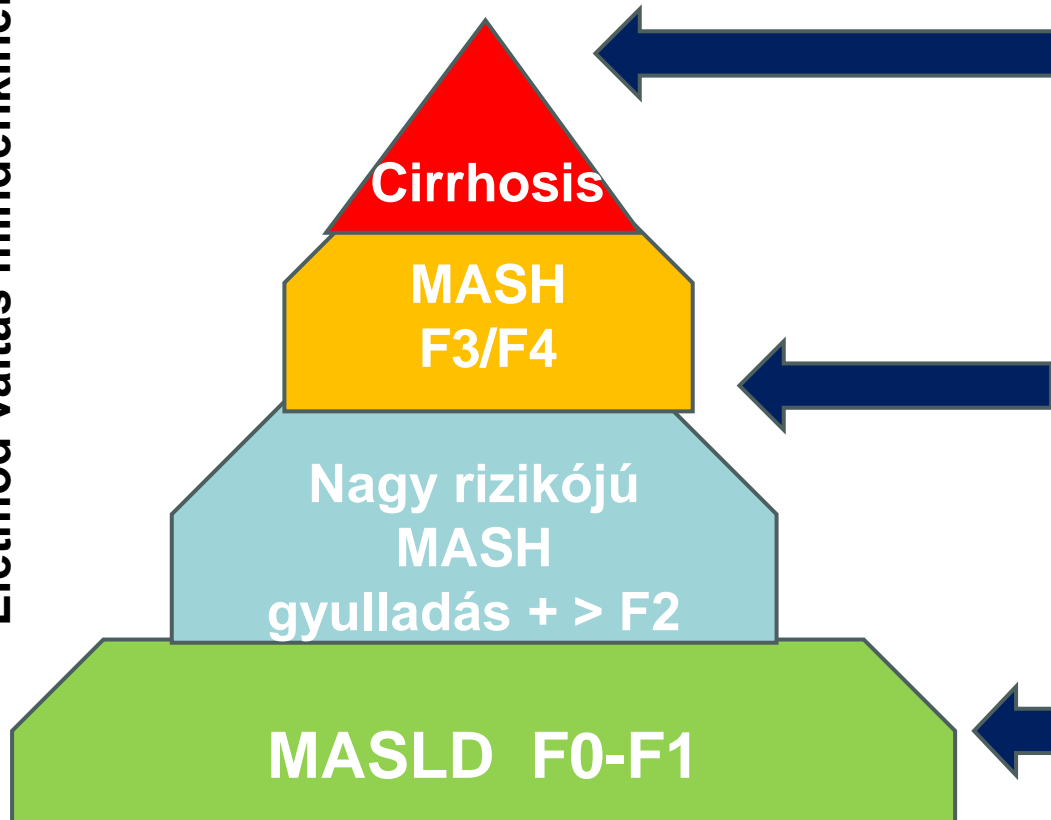
**GLP1RA+GIP-RA
koagonisták
(pl. tirzepatid)**

**Bariátriai
sebészet**

**(kompenzált
cirrhosisban
csak
centrumokban)**

MASLD kezelési piramisa 2024

Életmód váltás mindenkinél



Dekompenzáció és cirrhosis komplikációk megelőzése

Rifaximin

Carvediol

Minimalizált inzulin

Sarcopenia kezelése - diéta

Cirrhosis kialakulás megelőzése

MASH kezelése és fibrózis

mérséklése

Máj zsírtartalmának csökkentése

Resmetirom

FGF21

Semaglutid/Tirzepatid

Survodutide

MASLD kezelése mielőtt progrediál

MASH-ba: **testsúlycsökkentés,**

GLP-1RA, diabetes, dislipidemia

kezelése

Új fejezet a MASLD kezelésében?

What are DTx ?
Can DTx help us
reduce the severity of
NAFLD outside the
hospital ?



NAFLD Patients

— Digital Therapeutics — Emerging New Therapy for NAFLD patients



DTx= Digital Therapeutics

Zhou R et al. *Clin Transl Gastroent.* 2023; 14: April. 14.

A digitális terápiák jelentősége



A kezelés tartalma

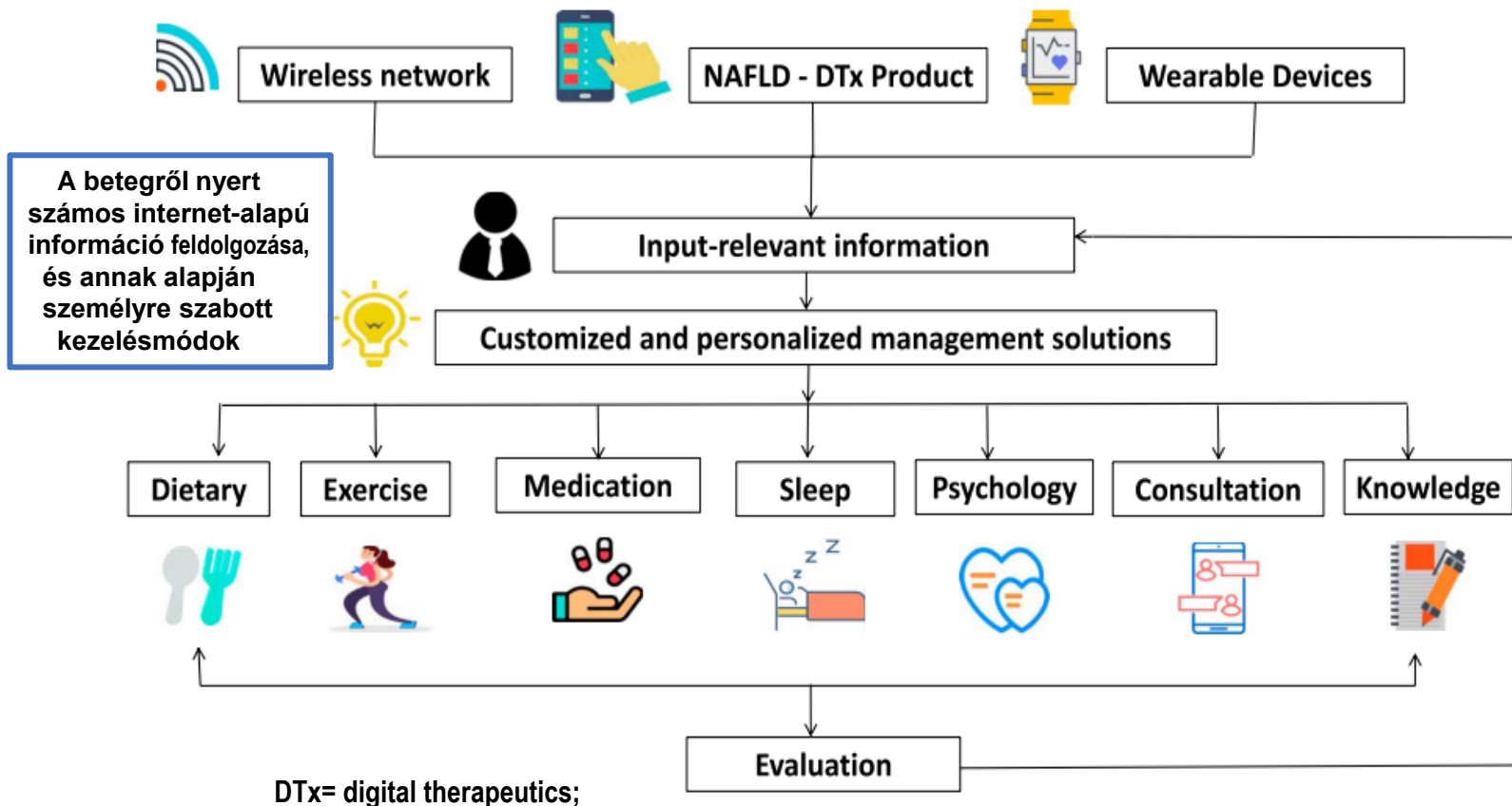
- személyre szabott diétás tanácsadás
- és testmozgás ajánlás
- pszichológiai támogatás
- gyógyszerzedés emlékeztető
- az alvászavar és
- a szövődmények kezelése

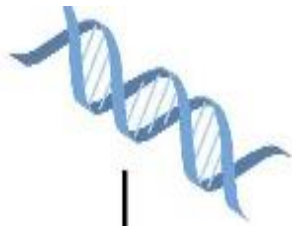
A klinikai alkalmazás előnyei

- nincs időbeli és térbeli korlátozás
- csökken a kezelés ára
- élvezetesebb a részvétel az életmód-változtatási programban
- javul a beteg adherenciája,
- csökken a kezelés szövődménye és az
- az eü. ellátó személyzet terhelése
- megnő az ellátáshoz való hozzáférés

Zhou R et al. Clin Transl Gastroent. 2023; 14: Apr.14
Mason R et al. Sports Med. 2023;53:241-268.
DalaKleidi KV et al. Adv. Nutr. 2022;13:25902619.

Digital therapeutics for MASLD





„Precíziós medicina” MASH-ben: Individuális terápia genetikai polimorfizmus alapján

1. A **PNPLA3** gén rs738409 G (I148M) **cirrhosisra hajlamosító variánsa** NASH egér modellben **antiszensz oligonukleotiddal (ASO) „lecsendesítve”** a **fibrosis gátlásához** vezetett. A lehetőséget vizsgálják PNPLA3 148M variáns homozygota MASH betegek kezelésére.

2. A **HSD17B13** gén két variánsa (rs72613567 és az rs6834319) az enzimfunkció kiesésével jár (**loss of function**), **ami védő hatású a MASH-fibrosis kialakulásával szemben**. Egér MASH modellben hepatocytá-célzott **kis interferáló RNS (SiRNS)** révén ezt a gén-funkció-kiesést idézték elő, ami a MASH javulását eredményezte.

MASH betegek kezelésére már tanulmányozzák az ilyen irányú intervenció alkalmazhatóságát.

PNPLA3 = Patatin-szerű foszfolipáz (adiponutrin)3

HSD17B13 = Hidroxiszteroid 17 β -dehidrogenáz B13

Harrison SA, et al. Nature Medicine 2023; 29:562-573.

Brennan PN et al. Nat Rev.Gastroenterol Hepatol. 2023.02. June

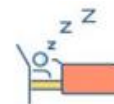
Konklúzió

NAFLD / NASH helyett a jövőben **MASLD / MASH** használata javasolt

Az utolsó évtizedben jelentős **haladás történt** a MASLD és a MASH **patogenezisének jobb megértésében**. Ez - több évi stagnálás után - megalapozta az **előrelépést az új farmakoterápiák felfedezésében** melynek első képviselője **resmetirom THRbeta receptor agonista**.

A **gyógyszerkombinációk és a digitális terápiák** integrálása révén a **személyre szabott kezelésmódoktól** várhatók további eredmények a MASLD/MASH gyógyításában és a késői következmények megelőzésében.

Az **életmódváltoztatás** elsőrendű fontossága azonban változatlan.





Köszönöm a figyelmet!

A nem invazív technikák előnyei a fibrosis diagnosztikában

Szerum markerek FIB-4	Tranziens elasztografia Fibroscan VCTE	Shear wave elasztogárifa pSWE, 2D-SWE	MR elasztográfia MRE
<ul style="list-style-type: none"> • Reprodukálhatók • Széles körben elérhetőek (pl. FIB-4) • Nem drágák (pl. FIB-4) • Jól validáltak • Ambulánsan elvégezhetőek • Prognosztikai értékük lehet 	<ul style="list-style-type: none"> • Széles körben használt • Jól validált technika • Gyors, és betegágnál is végezhető • Jól definiált minőségi kritériumok • Reprodukálható • Prognosztikai értékű cirrhosisban 	<ul style="list-style-type: none"> • Kombinálható ultrahanggal • A vizsgálandó lokalizáció kiválasztható • Ascites, obsitás esetén is alkalmazható • Prognosztikai értékű cirrhosisban 	<ul style="list-style-type: none"> • Reguláris MRI készülékkel • A teljes májat vizsgálja • A korai fibrosis stádiumok pontos vizsgálatára is alkalmas

A nem invazív technikák korlátai a fibrosis diagnosztikában

Szerum markerek FIB-4	Tranziens elasztografia Fibroscan VCTE	Shear wave elasztogárifa pSWE, 2D-SWE	MR elasztográfia MRE
<ul style="list-style-type: none"> Nem májspecifikus Álpozitív eredmény FIB-4 és NSF esetén >65 év felett Álpozitív eredmény gyulladásoos állapotokban A védett tesztek ára (pl ELF) 	<ul style="list-style-type: none"> Speciális eszközt igényel Korlátozottabban használható, mint a szérum markerek: obesitas es ascites esetén Álpozitív: acut hepatitis cholestasis máj pangás étkezés és alkohol fogyasztás után 	<ul style="list-style-type: none"> Álpozitív: acut hepatitis cholestasis máj pangás étkezés és alkohol fogyasztás után 	<ul style="list-style-type: none"> Nem használható vasraktározás esetén MRI készüléket igényel Időigényes, drága