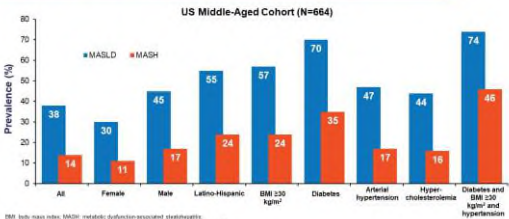
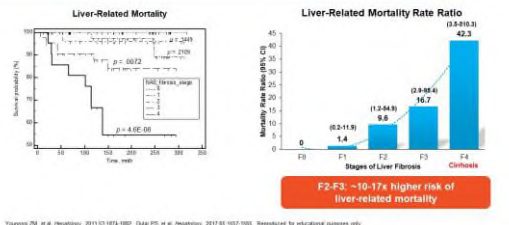
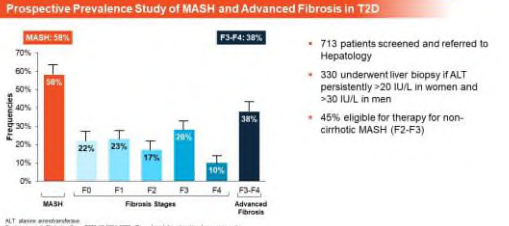


Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia

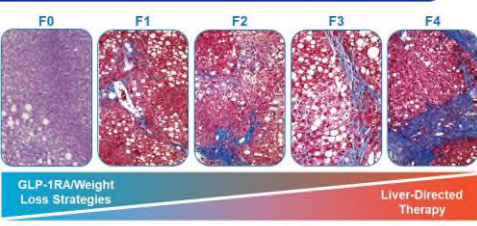

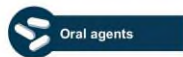
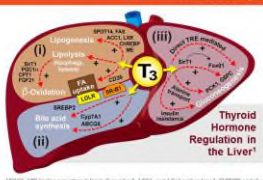
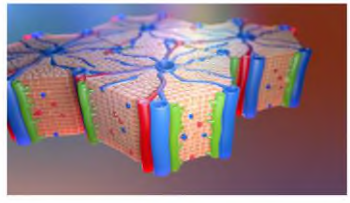
<p>1.</p>		<p><b>Naim Alkhouri, MD, FAASLD</b></p> <p>Grazie mille per aver partecipato con noi. Sono il dottor Naim Alkhouri, direttore sanitario presso l'Arizona Liver Health di Phoenix, Arizona. E sono lieto di potervi illustrare questa sera il nostro programma, <i>Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica</i>, o MASH (Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis). Il 2024 è un anno entusiasmante per noi, negli Stati Uniti abbiamo assistito all'approvazione da parte della FDA di resmetirom, il primo farmaco per il trattamento dei pazienti affetti da MASH e fibrosi da moderata ad avanzata. E ho avuto il privilegio di curare alcuni pazienti, finora circa 200, trattati nelle nostre cliniche. Speriamo quindi che venga approvato in Europa l'anno prossimo e che anche voi lo prescriviate. Quindi, rendiamo la sessione interattiva e, se avete domande su resmetirom o su altri farmaci in fase di sviluppo, ne potremo discutere alla fine della sessione.</p>										
<p>2.</p>	<p><b>Faculty</b></p>  <p><b>Naim Alkhouri, MD, FAASLD</b> Chief Medical Officer Director, Steatotic Liver Program Chief of Transplant Hepatology Arizona Liver Health Phoenix, AZ</p> <p><b>Elisabetta Bugianesi, MD, PhD</b> Professor, Division of Gastroenterology Department of Medical Sciences University of Torino Turin, Italy</p> <p><b>Michael Trauner, MD</b> Professor of Medicine Chair, Division of Gastroenterology and Hepatology Department of Internal Medicine III Medical University of Vienna Vienna, Austria</p>	<p>Bene, mi sono presentato e per me è un grande piacere presentare i miei illustri relatori stasera. La dottoressa Elisabetta Bugianesi è professore di medicina presso la Divisione di Gastroenterologia del Dipartimento di Scienze Mediche dell'Università di Torino, e il Prof. Michael Trauner. Non credo che abbia bisogno di presentazioni nella sua città, Vienna, ma è professore di medicina e direttore della Divisione di Gastroenterologia ed Epatologia presso l'Università di Medicina di Vienna.</p>										
<p>3.</p>	<p><b>Global Prevalence of MASLD: On the Rise</b></p>  <p><b>The Global Prevalence of MASLD</b> Pooled Prevalence of MASLD: 30.02% (95% confidence interval: 27.88 to 32.35%) (1990-2019)</p> <p><b>The Global Prevalence of MASLD Over Time</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Survey Year (Middle Year of Data Collection)</th> <th>Prevalence (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1990-2006</td> <td>28.26% (27.18%, 29.33%)</td> </tr> <tr> <td>2007-2010</td> <td>28.88% (25.68%, 31.68%)</td> </tr> <tr> <td>2011-2015</td> <td>27.78% (23.8%, 31.76%)</td> </tr> <tr> <td>2016-2019</td> <td>38.29% (33.7%, 42.89%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) (previously MASH, liver disease). Trauner M, et al. Hepatology. 2023;77:1326-1347. (Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only.)</small></p>	Survey Year (Middle Year of Data Collection)	Prevalence (95% CI)	1990-2006	28.26% (27.18%, 29.33%)	2007-2010	28.88% (25.68%, 31.68%)	2011-2015	27.78% (23.8%, 31.76%)	2016-2019	38.29% (33.7%, 42.89%)	<p>Quindi, per quanto riguarda la prevalenza globale della MASLD, sappiamo che è in aumento. Pertanto, stimiamo che nella popolazione adulta, circa il 30% degli adulti a livello mondiale soffre di MASLD o MASH. La prevalenza più elevata si registra in Sud America, fino al 44%, e in Medio Oriente e nella regione del Nord Africa. E disponiamo di dati recenti che mostrano un aumento effettivamente progressivo della prevalenza: gli ultimi dati dal 2016 al 2019 indicano una prevalenza di MASLD pari al 38%.</p>
Survey Year (Middle Year of Data Collection)	Prevalence (95% CI)											
1990-2006	28.26% (27.18%, 29.33%)											
2007-2010	28.88% (25.68%, 31.68%)											
2011-2015	27.78% (23.8%, 31.76%)											
2016-2019	38.29% (33.7%, 42.89%)											
<p>4.</p>	<p><b>Global Prevalence of MASLD Among Those With T2D</b></p>  <p><b>The Global Prevalence of MASLD: T2D</b> Pooled Prevalence of MASLD: 63.33% (95% confidence interval: 62.35 to 64.31%)</p> <p><b>The Global Prevalence of MASLD Over Time: T2D</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Survey Year (Middle Year of Data Collection)</th> <th>Prevalence (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1990-2004</td> <td>55.9%</td> </tr> <tr> <td>2005-2009</td> <td>61.7%</td> </tr> <tr> <td>2010-2015</td> <td>64.7%</td> </tr> <tr> <td>2016-2021</td> <td>68.9%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>T2D: type 2 diabetes. Trauner M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;12(12):2022-2037. (Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only.)</small></p>	Survey Year (Middle Year of Data Collection)	Prevalence (95% CI)	1990-2004	55.9%	2005-2009	61.7%	2010-2015	64.7%	2016-2021	68.9%	<p>Tale prevalenza è addirittura doppia nei pazienti con diabete di tipo 2. Pertanto, la prevalenza globale della MASLD nei soggetti affetti da diabete è del 65% e i dati più recenti dal 2016 al 2021 mostrano una prevalenza del 68%. Pertanto i pazienti con diabete di tipo 2 corrono un rischio più elevato di sviluppare MASLD. Hanno anche un rischio più elevato di sviluppare MASH, la forma aggressiva di MASLD, e fibrosi significativa.</p>
Survey Year (Middle Year of Data Collection)	Prevalence (95% CI)											
1990-2004	55.9%											
2005-2009	61.7%											
2010-2015	64.7%											
2016-2021	68.9%											

<p>5.</p>	<p><b>Prevalence of MASH Among US Middle-Aged Cohorts: Compounding Risks</b></p>  <table border="1"> <caption>US Middle-Aged Cohort (N=664) Prevalence (%)</caption> <thead> <tr> <th>Risk Factor</th> <th>MASLD (%)</th> <th>MASH (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All</td> <td>38</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>30</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>45</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Latino-Hispanic</td> <td>55</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>BMI ≥30 kg/m²</td> <td>57</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>Diabetes</td> <td>70</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>Arterial hypertension</td> <td>47</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Hypercholesterolemia</td> <td>44</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Diabetes and BMI ≥30 kg/m² and hypertension</td> <td>74</td> <td>45</td> </tr> </tbody> </table>	Risk Factor	MASLD (%)	MASH (%)	All	38	14	Female	30	11	Male	45	17	Latino-Hispanic	55	24	BMI ≥30 kg/m²	57	24	Diabetes	70	35	Arterial hypertension	47	17	Hypercholesterolemia	44	16	Diabetes and BMI ≥30 kg/m² and hypertension	74	45	<p>Questo è tratto da uno studio che ho condotto con il defunto Steven Harrison a San Antonio, in Texas, dove abbiamo offerto ai pazienti che si sottoponevano a una colonscopia di screening (quindi adulti di mezza età a San Antonio, in Texas) l'opportunità di saperne di più sulla salute del loro fegato e, se accettavano, avremmo eseguito una risonanza magnetica basata sulla densità protonica della frazione grassa (MRI-PDFF) per quantificare il grasso epatico e diagnosticare la MASLD. Se la risonanza magnetica mostrava più del 5% di grasso epatico, proponevamo la biopsia epatica per diagnosticare la MASH e determinare lo stadio della fibrosi. E abbiamo scoperto che in questa coorte di americani di mezza età il 38% era affetto da MASLD. Ma ancora più importante è che il 14% della coorte totale presentava evidenza di MASH, ovvero la forma progressiva della malattia. Quando abbiamo preso in esame i latino-americani/ispanici: il 55% era affetto da MASLD e il 24% da MASH. E poi, se si considera la combinazione di diabete, obesità e ispanici, fino al 45% soffriva di MASH. E anche in questa coorte abbiamo riscontrato che circa il 6% presentava fibrosi F2-F3.</p>
Risk Factor	MASLD (%)	MASH (%)																														
All	38	14																														
Female	30	11																														
Male	45	17																														
Latino-Hispanic	55	24																														
BMI ≥30 kg/m²	57	24																														
Diabetes	70	35																														
Arterial hypertension	47	17																														
Hypercholesterolemia	44	16																														
Diabetes and BMI ≥30 kg/m² and hypertension	74	45																														
<p>6.</p>	<p><b>Fibrosis Drives Outcomes in MASLD</b></p>  <table border="1"> <caption>Liver-Related Mortality Rate Ratio</caption> <thead> <tr> <th>Stages of Liver Fibrosis</th> <th>Monthly Rate Ratio (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>F0</td> <td>1.4</td> </tr> <tr> <td>F1</td> <td>1.4 (0.2-11.8)</td> </tr> <tr> <td>F2</td> <td>9.6 (1.2-84.8)</td> </tr> <tr> <td>F3</td> <td>16.7 (3.8-85.4)</td> </tr> <tr> <td>F4</td> <td>42.3 (10.8-163.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>F2-F3: ~10-17x higher risk of liver-related mortality</p>	Stages of Liver Fibrosis	Monthly Rate Ratio (95% CI)	F0	1.4	F1	1.4 (0.2-11.8)	F2	9.6 (1.2-84.8)	F3	16.7 (3.8-85.4)	F4	42.3 (10.8-163.3)	<p>La fibrosi è il principale fattore prognostico riscontrato in una biopsia correlato ai risultati clinici. Abbiamo diversi studi che dimostrano che, man mano che si progredisce verso gli stadi 2 e 3 della fibrosi, i pazienti hanno maggiori probabilità di sviluppare una grave malattia epatica e di andare incontro a mortalità correlata al fegato. Nel grafico a barre è riportata una revisione sistematica di diversi studi che dimostra un aumento esponenziale una volta raggiunto lo studio F2. Quindi i pazienti con fibrosi F2 e F3 hanno tassi più elevati di progressione verso la cirrosi, ma anche di mortalità per malattia epatica.</p>																		
Stages of Liver Fibrosis	Monthly Rate Ratio (95% CI)																															
F0	1.4																															
F1	1.4 (0.2-11.8)																															
F2	9.6 (1.2-84.8)																															
F3	16.7 (3.8-85.4)																															
F4	42.3 (10.8-163.3)																															
<p>7.</p>	<p><b>High Prevalence of Advanced Fibrosis in T2D</b></p> <p>Prospective Prevalence Study of MASH and Advanced Fibrosis in T2D</p>  <table border="1"> <caption>Prospective Prevalence Study of MASH and Advanced Fibrosis in T2D</caption> <thead> <tr> <th>Category</th> <th>Prevalence (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MASH</td> <td>58%</td> </tr> <tr> <td>F0</td> <td>22%</td> </tr> <tr> <td>F1</td> <td>23%</td> </tr> <tr> <td>F2</td> <td>17%</td> </tr> <tr> <td>F3</td> <td>26%</td> </tr> <tr> <td>F4</td> <td>10%</td> </tr> <tr> <td>Advanced Fibrosis (F3-F4)</td> <td>36%</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>713 patients screened and referred to Hepatology</li> <li>330 underwent liver biopsy if ALT persistently &gt;20 IU/L in women and &gt;30 IU/L in men</li> <li>45% eligible for therapy for non-cirrhotic MASH (F2-F3)</li> </ul>	Category	Prevalence (%)	MASH	58%	F0	22%	F1	23%	F2	17%	F3	26%	F4	10%	Advanced Fibrosis (F3-F4)	36%	<p>E questo studio di Laurent Castera in Francia, ha seguito un'ampia coorte di pazienti con diabete di tipo 2, più di 700 pazienti e ai pazienti con diabete e livelli persistentemente elevati di ALT è stata proposta una biopsia epatica. Ciò che hanno dimostrato in questo studio è un'altissima prevalenza di MASH: fino al 58% dei pazienti con diabete. Ma aspetto ancora più importante, ha mostrato un'elevata prevalenza di fibrosi F3-F4, pari al 38%, e fino al 45% dei pazienti con diabete presentava fibrosi F2-F3. Questi sono i pazienti a cui ci rivolgiamo con resmetirom e altri agenti terapeutici.</p>														
Category	Prevalence (%)																															
MASH	58%																															
F0	22%																															
F1	23%																															
F2	17%																															
F3	26%																															
F4	10%																															
Advanced Fibrosis (F3-F4)	36%																															

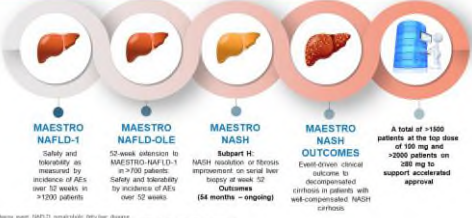
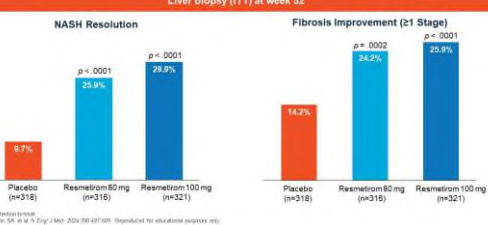
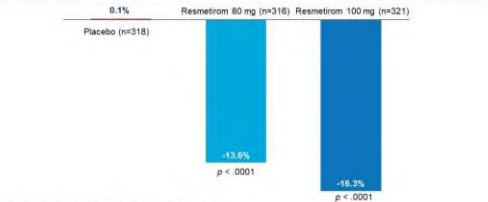
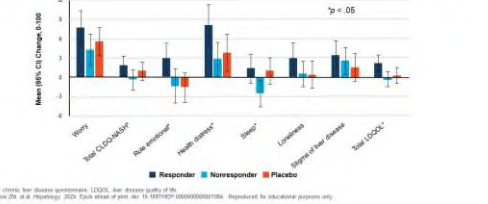
Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia

<p>8.</p>	<p><b>Lifestyle Recommendations for Treating MASH</b></p>	<p>Per quanto riguarda le raccomandazioni sullo stile di vita per MASH, vogliamo sempre adottare un approccio incentrato sul paziente. Iniziamo cambiando lo stile di vita, concentrandoci sull'attività fisica e su un'alimentazione sana. Disponiamo di una revisione sistematica che ha incluso 17 studi di coorte che dimostrano una diminuzione della mortalità complessiva e della mortalità cardiovascolare in base al numero di passi che si fanno ogni giorno. E sembra che il numero magico sia 8000 passi al giorno. Questo dovrebbe essere il nostro obiettivo per i pazienti affetti da MASLD e MASH. Vogliamo anche modificare la dieta e ridurre o eliminare il consumo di alcol e il fumo, ridurre lo sciroppo di mais ad alto contenuto di fruttosio, il caffè fa bene al fegato, ma il caffè nero, senza zucchero, senza panna e seguire una dieta mediterranea. E poi vogliamo trattare ogni comorbilità che coesiste con la MASLD, tra cui l'obesità, e ottimizzare la gestione del diabete di tipo 2, della dislipidemia, dell'ipertensione e dell'apnea notturna ostruttiva.</p>
<p>9.</p>	<p><b>You Cannot Out-Exercise the Fork!</b></p>	<p>E un messaggio chiave per i nostri pazienti è che non si può compensare con l'esercizio fisico ciò che si mangia. Non si possono bruciare abbastanza calorie solo facendo esercizio fisico. Quindi, bisogna mangiare sano.</p>
<p>10.</p>	<p><b>Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH</b></p>	<p>Appare chiaro che per i pazienti affetti da MASH è necessario un approccio olistico della gestione terapeutica. E l'attenzione non dovrebbe essere rivolta solo ai risultati epatici, come la risoluzione della MASH e la regressione della fibrosi, ma dobbiamo anche migliorare i componenti della sindrome metabolica, tra cui la dislipidemia, la sensibilità all'insulina, e indurre la perdita di peso.</p>
<p>11.</p>	<p><b>Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH (cont)</b></p> <p><b>Liver-targeted therapies allow for a faster and stronger effect on fibrosis</b></p>	<p>C'è bisogno anche di terapie mirate al fegato, soprattutto nei pazienti con fibrosi F2-F3, perché, come sapete, l'attenzione dovrebbe essere rivolta al tentativo di arrestare la progressione della fibrosi verso la cirrosi. Ma sarebbe ancora meglio se riuscissimo effettivamente a invertire la fibrosi.</p>

Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia

12.	<p><b>How to Manage MASLD/MASH</b></p> 	<p>Ecco come concepiamo la gestione della MASLD e in particolare della MASH. Se si ha un paziente senza fibrosi significativa, F0-F1, l'attenzione dovrebbe essere rivolta alla perdita di peso, sia tramite un intervento sullo stile di vita sia tramite farmaci per l'obesità, come gli agonisti del recettore GLP-1. Ma man mano che si passa agli stadi F2 e F3-F4, è qui che abbiamo bisogno di terapie mirate al fegato che abbiano effetti antifibrotici comprovati.</p>
13.	<p><b>THR-β Agonists and Other Disease-Specific Therapies Poised to Change the Paradigm</b></p> <p>Elisabetta Bugianesi, MD, PhD Professor, Division of Gastroenterology Department of Medical Sciences University of Torino Torino, Italy</p> 	<p>Questa è stata solo un'introduzione all'argomento. E ora vorrei passare la parola alla dottoressa Bugianesi per parlare degli agonisti del THR-β e di altre terapie specifiche per determinate malattie.</p> <p><b>Elisabetta Bugianesi, MD, PhD</b> Grazie a voi e all'organizzatore.</p>
14.	<p><b>Select Drugs With Phase 2b or Phase 3 (Interim) Results</b></p> 	<p>Iniziamo subito dagli agenti orali con resmetirom.</p>
15.	<p><b>Resmetirom: Mechanism of Action</b></p> <p>Resmetirom is a THR-β agonist</p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thyroid hormone<sup>3</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Important in maintaining metabolic homeostasis</li> <li>• Acts via THR-β on the liver and kidneys</li> <li>• In the liver, impacts de novo lipogenesis and cholesterol metabolism and promotes oxidation of FAs</li> </ul> </li> <li>• In clinical trial patients, resmetirom has been found to<sup>4</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lower liver fat</li> <li>• Resolve NASH</li> <li>• Lower LDL cholesterol</li> <li>• Lower TG</li> </ul> </li> </ul>	<p>Resmetirom è un agonista del recettore β dell'ormone tiroideo. Questo recettore agisce sul fegato e sui reni, ma principalmente nel fegato, influenzando sul metabolismo del colesterolo attraverso la lipogenesi de novo e promuovendo l'ossidazione degli acidi grassi liberi. Ma il meccanismo principale di resmetirom in realtà è quello di migliorare e ripristinare la salute mitocondriale, che è molto, molto importante in tutte le malattie metaboliche dovute alla resistenza all'insulina. E lo vedrete.</p>
16.	<p><b>THR-β Agonists: Mechanism of Action</b></p>  <p>THR: thyroid hormone receptor</p>	<p><b>Video</b></p> <p>Gli agonisti del recettore β dell'ormone tiroideo, o agonisti del THR-β, sono piccole molecole progettate per agire specificamente nel fegato. Questi agenti entrano nel nucleo all'interno dell'epatocita e si legano al THR-β per attivare l'espressione del gene bersaglio, che media diverse vie metaboliche. Innanzitutto, la mitofagia potenziata rimuove i mitocondri danneggiati, mentre la biogenesi mitocondriale genera nuovi organuli. Allo stesso tempo, la riduzione delle forme reattive dell'ossigeno, o ROS (Reactive Oxygen Species), limita il danno mitocondriale e l'accumulo di lipidi a catena lunga tossici. Infine, l'aumento della lipofagia genera</p>

Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia

		<p>acidi grassi liberi che vengono poi trasportati nei mitocondri per produrre ATP tramite la <math>\beta</math>-ossidazione. Il trattamento complessivo con l'agonista del THR-<math>\beta</math> è efficace nel ridurre il contenuto di grasso epatico e la fibrosi.</p>
17.	<p><b>Resmetirom: Phase 3 Program</b></p>  <p>MAESTRO NAFLD-1: Safety and tolerability as measured by incidence of AEs over 52 weeks in &gt;1300 patients.</p> <p>MAESTRO NAFLD-OLE: 52-week extension to MAESTRO NAFLD-1 in &gt;700 patients. Safety and tolerability by incidence of AEs over 52 weeks.</p> <p>MAESTRO NASH: Subject H: NASH resolution or fibrosis improvement on serial liver biopsy at week 52. Outcomes (34 months – ongoing).</p> <p>MAESTRO NASH OUTCOMES: Event-driven clinical outcomes to decompensated cirrhosis in patients with well-compensated NASH cirrhosis.</p> <p>A total of &gt;1500 patients at the top dose of 100 mg and &gt;2000 patients on 80 mg to support accelerated approval.</p>	<p><b>Elisabetta Bugianesi, MD, PhD</b></p> <p>Pertanto il programma di fase 3 di resmetirom comprende in realtà numerosi studi per un totale di oltre 1500 pazienti alla dose massima di 100 mg e oltre 2000 pazienti alla dose di almeno 80 mg, per supportare l'approvazione accelerata. Tra questi studi, naturalmente, conoscete lo studio MAESTRO-NASH, quello che ha portato all'approvazione condizionata di resmetirom come terapia mirata al fegato per la MASH e la fibrosi F2 e F3.</p>
18.	<p><b>Resmetirom: MAESTRO-NASH Primary Endpoints</b></p> <p>Liver biopsy (ITT) at week 52</p>  <p>NASH Resolution: Placebo (n=318) 9.7%, Resmetirom 80 mg (n=316) 25.9% (p &lt; .0001), Resmetirom 100 mg (n=321) 29.9% (p &lt; .0001).</p> <p>Fibrosis Improvement (≥1 Stage): Placebo (n=318) 14.2%, Resmetirom 80 mg (n=316) 34.2% (p = .0002), Resmetirom 100 mg (n=321) 35.9% (p &lt; .0001).</p>	<p>Ecco lo studio MAESTRO-NASH. C'erano 2 endpoint primari. E questi sono i risultati dell'analisi intention-to-treat. Il primo è la risoluzione della NASH, che è stata raggiunta nel 30% dei pazienti con dosaggi elevati di resmetirom pari a 100 mg, rispetto al 9,7% nel gruppo placebo. Analogamente, è stato ottenuto un miglioramento della fibrosi di almeno uno stadio nel 26% dei pazienti trattati con la dose più elevata di resmetirom, rispetto al 14% del gruppo placebo.</p>
19.	<p><b>Resmetirom: MAESTRO-NASH Secondary Endpoint</b></p> <p>Key secondary endpoint LDL cholesterol at week 24 (ITT)</p>  <p>LDL cholesterol at week 24: Placebo (n=318) 0.1%, Resmetirom 80 mg (n=316) -13.6% (p &lt; .0001), Resmetirom 100 mg (n=321) -16.3% (p &lt; .0001).</p>	<p>Ora, resmetirom ha anche effetti favorevoli sul profilo lipidico, diminuisce il rischio cardiovascolare diminuendo il colesterolo LDL, e questo già nella fase iniziale alla settimana 24. Al dosaggio più elevato, il colesterolo LDL si riduce del 16%.</p>
20.	<p><b>Resmetirom: MAESTRO-NASH Health-Related Quality of Life (HRQOL)</b></p> <p>Improved HRQOL with improvement of fibrosis or resolution of MASH with resmetirom at week 52</p>  <p>Mean (SD) Change in Score: Work, Total QOL, Health-related quality of life, Sleep, Loneliness, Signs of liver disease, Total EQOL. Legend: Responder, Nonresponder, Placebo.</p>	<p>Non solo, resmetirom è anche in grado di migliorare la qualità della vita correlata alla salute. Confrontando i pazienti che hanno risposto al trattamento (la barra scura) con i pazienti che non hanno risposto al trattamento (la barra blu) e con il placebo (la barra arancione), si nota che nel complesso si è verificato un miglioramento della qualità della vita correlata alla salute nei pazienti che hanno risposto al trattamento. Il miglioramento principale si è verificato nell'ambito del disagio emotivo e legato alla salute e del sonno.</p>

Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia

<p>21.</p>	<p><b>Resmetrom: MAESTRO-NASH Safety</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AE (%)</th> <th>Resmetrom 80 mg (n=322)</th> <th>Resmetrom 100 mg (n=323)</th> <th>Placebo (n=321)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Serious AEs</td> <td>10.9</td> <td>12.7</td> <td>11.5</td> </tr> <tr> <td>Study discontinuation for AEs</td> <td>2.8</td> <td>7.7</td> <td>3.4</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>27</td> <td>33.4</td> <td>15.6</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>22.0</td> <td>19.9</td> <td>12.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>Resmetrom was well tolerated and phase 3 data, the most common AEs reported with greater frequency in the resmetrom groups vs placebo were:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Excess of generally mild and transient diarrhea</li> <li>Generally mild nausea at the beginning of therapy</li> </ul>	AE (%)	Resmetrom 80 mg (n=322)	Resmetrom 100 mg (n=323)	Placebo (n=321)	Serious AEs	10.9	12.7	11.5	Study discontinuation for AEs	2.8	7.7	3.4	Diarrhea	27	33.4	15.6	Nausea	22.0	19.9	12.5	<p>Resmetrom è molto ben tollerato. Gli effetti avversi più comuni si verificano all'inizio della terapia. Diarrea generalmente lieve e transitoria.</p>																												
AE (%)	Resmetrom 80 mg (n=322)	Resmetrom 100 mg (n=323)	Placebo (n=321)																																															
Serious AEs	10.9	12.7	11.5																																															
Study discontinuation for AEs	2.8	7.7	3.4																																															
Diarrhea	27	33.4	15.6																																															
Nausea	22.0	19.9	12.5																																															
<p>22.</p>	<p><b>Lanifibranor: Mechanism of Action</b></p> <p>Lanifibranor is a pan-PPAR (PPAR <math>\alpha/\delta/\gamma</math>) agonist</p> <p>PPARs<sup>1</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nuclear receptors with key regulatory functions in metabolism, inflammation, and fibrogenesis</li> <li>In clinical trial patients, lanifibranor has been found to affect<sup>2</sup>:             <ul style="list-style-type: none"> <li>Steatosis</li> <li>Inflammation</li> <li>Liver fibrosis</li> <li>Macrophage activation (improved in preclinical models)</li> </ul> </li> </ul>	<p>Ma passiamo a un'altra molecola attualmente in fase di sperimentazione: lanifibranor. Lanifibranor è un agonista pan-PPAR <math>\alpha</math>, <math>\delta</math> e <math>\gamma</math>. Sappiamo che i PPAR sono recettori nucleari con funzioni regolatrici fondamentali nel metabolismo, nell'infiammazione e nella fibrogenesi. In particolare, i componenti <math>\alpha</math> migliorano la steatosi. I componenti <math>\delta</math> diminuiscono l'attività dei macrofagi infiltrati e riducono la produzione di citochine pro-infiammatorie, mentre i componenti <math>\gamma</math> agiscono sulla fibrogenesi e diminuiscono la produzione di TGF-<math>\beta</math> e collagene 1.</p>																																																
<p>23.</p>	<p><b>Lanifibranor: Phase 2b NATIVE Trial</b></p> <p>Primary Endpoint: Reduction of <math>\geq 2</math> points of SAF Activity Score and No Worsening of Fibrosis</p> <p>Secondary Endpoint: Improvement of <math>\geq 1</math> Stage of Fibrosis and No Worsening of NASH</p> <p>Secondary Endpoint: Resolution of NASH and No Worsening of Fibrosis</p>	<p>Questi sono i risultati dello studio NATIVE di fase 2b. L'endpoint primario era la riduzione di almeno 2 punti del punteggio di attività SAF. E si può osservare che questo obiettivo è stato raggiunto con il dosaggio più elevato, lanifibranor 1200 mg, con una percentuale di risposta del 49% rispetto al 27% del placebo. L'endpoint secondario era il miglioramento di almeno 1 stadio della fibrosi. Ancora una volta ottenuto nel 42% dei pazienti trattati con lanifibranor ad alto dosaggio, rispetto al 24% del placebo, e risoluzione del peggioramento della fibrosi della NASH, con risultati simili nel 45% dei pazienti trattati con il dosaggio più elevato rispetto al 19% del placebo.</p>																																																
<p>24.</p>	<p><b>Lanifibranor: NATIVE Trial Safety</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Most Frequent AEs, n (%)</th> <th>Lanifibranor 1200 mg (n=83)</th> <th>Lanifibranor 800 mg (n=83)</th> <th>Placebo (n=81)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>10 (12)</td> <td>8 (10)</td> <td>1 (1)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>11 (13)</td> <td>3 (4)</td> <td>8 (10)</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>7 (8)</td> <td>8 (10)</td> <td>3 (4)</td> </tr> <tr> <td>Weight gain</td> <td>7 (8)</td> <td>8 (10)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Peripheral edema</td> <td>7 (8)</td> <td>5 (6)</td> <td>2 (2)</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>7 (8)</td> <td>4 (5)</td> <td>4 (5)</td> </tr> <tr> <td>Abdominal pain</td> <td>5 (6)</td> <td>4 (5)</td> <td>4 (5)</td> </tr> <tr> <td>Dizziness</td> <td>6 (7)</td> <td>2 (2)</td> <td>3 (4)</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>6 (7)</td> <td>1 (1)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Constipation</td> <td>5 (6)</td> <td>3 (4)</td> <td>6 (7)</td> </tr> <tr> <td>Increase in aminotransferase levels</td> <td>3 (4)</td> <td>5 (6)</td> <td>1 (1)</td> </tr> </tbody> </table>	Most Frequent AEs, n (%)	Lanifibranor 1200 mg (n=83)	Lanifibranor 800 mg (n=83)	Placebo (n=81)	Diarrhea	10 (12)	8 (10)	1 (1)	Fatigue	11 (13)	3 (4)	8 (10)	Nausea	7 (8)	8 (10)	3 (4)	Weight gain	7 (8)	8 (10)	0 (0)	Peripheral edema	7 (8)	5 (6)	2 (2)	Headache	7 (8)	4 (5)	4 (5)	Abdominal pain	5 (6)	4 (5)	4 (5)	Dizziness	6 (7)	2 (2)	3 (4)	Anemia	6 (7)	1 (1)	0 (0)	Constipation	5 (6)	3 (4)	6 (7)	Increase in aminotransferase levels	3 (4)	5 (6)	1 (1)	<p>Lanifibranor è abbastanza ben tollerato, con un po' di diarrea e un po' di affaticamento. Si verifica un certo aumento di peso, che in media è di 2,5 kg, ma è comunque inferiore rispetto a pioglitazone.</p>
Most Frequent AEs, n (%)	Lanifibranor 1200 mg (n=83)	Lanifibranor 800 mg (n=83)	Placebo (n=81)																																															
Diarrhea	10 (12)	8 (10)	1 (1)																																															
Fatigue	11 (13)	3 (4)	8 (10)																																															
Nausea	7 (8)	8 (10)	3 (4)																																															
Weight gain	7 (8)	8 (10)	0 (0)																																															
Peripheral edema	7 (8)	5 (6)	2 (2)																																															
Headache	7 (8)	4 (5)	4 (5)																																															
Abdominal pain	5 (6)	4 (5)	4 (5)																																															
Dizziness	6 (7)	2 (2)	3 (4)																																															
Anemia	6 (7)	1 (1)	0 (0)																																															
Constipation	5 (6)	3 (4)	6 (7)																																															
Increase in aminotransferase levels	3 (4)	5 (6)	1 (1)																																															
<p>25.</p>	<p><b>Metabolic Effects of GLP-1RAs</b></p> <p><b>Liver</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hepatic glucose production<sup>1</sup></li> <li>Hepatic insulin sensitivity<sup>1</sup></li> <li>De novo lipogenesis<sup>1</sup></li> <li>Steatosis<sup>1</sup></li> </ul> <p><b>Heart and vessels</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cardioprotection<sup>1</sup></li> <li>Vascular protection<sup>1</sup></li> </ul> <p><b>Brain</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Body weight<sup>1</sup></li> <li>Food intake<sup>1</sup></li> <li>Satiety<sup>1</sup></li> </ul> <p><b>Pancreas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Glucagon secretion<sup>1</sup></li> <li><math>\beta</math>-cell function<sup>1</sup></li> <li>Insulin biosynthesis<sup>1</sup></li> </ul> <p><b>GI tract</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gastric emptying<sup>1</sup></li> </ul> <p><b>Kidneys</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Renoprotection<sup>1</sup></li> <li>Nephroprotection<sup>1</sup></li> </ul> <p><b>Muscles</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Insulin sensitivity<sup>1</sup></li> </ul>	<p>Passiamo ora all'agonista del recettore GLP-1. Ormai tutti conoscete gli effetti di questi eccellenti farmaci pleiotropici. Il meccanismo principale è centrale nel cervello, dove modifica il comportamento. Oltre a ciò, il farmaco ha anche un effetto cardioprotettivo e un effetto nefroprotettivo.</p>																																																

<p>26.</p>	<p><b>Semaglutide: Phase 2b Trial</b></p> <p><b>Primary Endpoint: Resolution of NASH With No Worsening of Liver Fibrosis</b></p> <p>OR 2.21 (95% CI 1.06-7.56) OR 6.87 (95% CI 2.03-17.63) OR 1.96 (95% CI 0.86-4.51)</p> <p><b>Secondary Endpoint: Improvement in Liver Fibrosis With No Worsening of NASH</b></p> <p>OR 1.42 (95% CI 0.62-3.29) OR 1.42 (95% CI 0.62-3.29)</p>	<p>Questi sono quindi i risultati della sperimentazione di fase 2b per semaglutide, in cui 4 dosi diverse (0,1, 0,2 e 0,4 mg somministrate per via sottocutanea una volta al giorno) sono state confrontate con il placebo e, per l'endpoint primario di risoluzione della NASH hanno ottenuto un tasso di risposta del 60% con le dosi elevate di semaglutide, rispetto al 17% nel placebo. Ma per il miglioramento di almeno 1 stadio della fibrosi, sebbene il tasso di risposta fosse piuttosto alto, pari al 43%, non si è riusciti a ottenere una differenza significativa con il gruppo placebo, in cui il tasso di risposta era del 33%.</p>																																																																											
<p>27.</p>	<p><b>Semaglutide: Phase 2b Trial Safety</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AEL, n (%)</th> <th>Semaglutide 0.1 mg (n=57)</th> <th>Semaglutide 0.2 mg (n=59)</th> <th>Semaglutide 0.4 mg (n=56)</th> <th>Placebo (n=58)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Any AE</td> <td>72 (86)</td> <td>78 (97)</td> <td>79 (89)</td> <td>67 (84)</td> </tr> <tr> <td>GI AE</td> <td>51 (64)</td> <td>68 (77)</td> <td>55 (69)</td> <td>36 (45)</td> </tr> <tr> <td>AE from any SOC</td> <td>24 (29)</td> <td>29 (37)</td> <td>34 (42)</td> <td>8 (11)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>13 (16)</td> <td>17 (22)</td> <td>18 (22)</td> <td>3 (4)</td> </tr> <tr> <td>Decreased appetite</td> <td>16 (20)</td> <td>18 (22)</td> <td>18 (22)</td> <td>4 (5)</td> </tr> <tr> <td>Dyspepsia</td> <td>23 (29)</td> <td>22 (28)</td> <td>16 (20)</td> <td>11 (14)</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>14 (18)</td> <td>17 (22)</td> <td>12 (15)</td> <td>2 (2)</td> </tr> <tr> <td>Stomach pain</td> <td>7 (9)</td> <td>5 (6)</td> <td>10 (12)</td> <td>7 (9)</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>7 (9)</td> <td>10 (13)</td> <td>10 (12)</td> <td>8 (10)</td> </tr> <tr> <td>Upper respiratory tract infection</td> <td>11 (14)</td> <td>15 (19)</td> <td>10 (12)</td> <td>12 (15)</td> </tr> <tr> <td>Abdominal pain</td> <td>8 (9)</td> <td>4 (5)</td> <td>7 (9)</td> <td>7 (9)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>7 (9)</td> <td>8 (10)</td> <td>7 (9)</td> <td>7 (9)</td> </tr> <tr> <td>Abdominal distension</td> <td>9 (11)</td> <td>8 (10)</td> <td>6 (7)</td> <td>3 (4)</td> </tr> <tr> <td>Dyspepsia</td> <td>4 (5)</td> <td>9 (12)</td> <td>4 (5)</td> <td>5 (6)</td> </tr> </tbody> </table>	AEL, n (%)	Semaglutide 0.1 mg (n=57)	Semaglutide 0.2 mg (n=59)	Semaglutide 0.4 mg (n=56)	Placebo (n=58)	Any AE	72 (86)	78 (97)	79 (89)	67 (84)	GI AE	51 (64)	68 (77)	55 (69)	36 (45)	AE from any SOC	24 (29)	29 (37)	34 (42)	8 (11)	Diarrhea	13 (16)	17 (22)	18 (22)	3 (4)	Decreased appetite	16 (20)	18 (22)	18 (22)	4 (5)	Dyspepsia	23 (29)	22 (28)	16 (20)	11 (14)	Nausea	14 (18)	17 (22)	12 (15)	2 (2)	Stomach pain	7 (9)	5 (6)	10 (12)	7 (9)	Headache	7 (9)	10 (13)	10 (12)	8 (10)	Upper respiratory tract infection	11 (14)	15 (19)	10 (12)	12 (15)	Abdominal pain	8 (9)	4 (5)	7 (9)	7 (9)	Fatigue	7 (9)	8 (10)	7 (9)	7 (9)	Abdominal distension	9 (11)	8 (10)	6 (7)	3 (4)	Dyspepsia	4 (5)	9 (12)	4 (5)	5 (6)	<p>Conoscete tutti gli effetti collaterali di questi farmaci. Quindi nausea e alcuni effetti gastrointestinali. Ma in ogni caso sono abbastanza ben tollerati e sicuramente ampiamente utilizzati.</p>
AEL, n (%)	Semaglutide 0.1 mg (n=57)	Semaglutide 0.2 mg (n=59)	Semaglutide 0.4 mg (n=56)	Placebo (n=58)																																																																									
Any AE	72 (86)	78 (97)	79 (89)	67 (84)																																																																									
GI AE	51 (64)	68 (77)	55 (69)	36 (45)																																																																									
AE from any SOC	24 (29)	29 (37)	34 (42)	8 (11)																																																																									
Diarrhea	13 (16)	17 (22)	18 (22)	3 (4)																																																																									
Decreased appetite	16 (20)	18 (22)	18 (22)	4 (5)																																																																									
Dyspepsia	23 (29)	22 (28)	16 (20)	11 (14)																																																																									
Nausea	14 (18)	17 (22)	12 (15)	2 (2)																																																																									
Stomach pain	7 (9)	5 (6)	10 (12)	7 (9)																																																																									
Headache	7 (9)	10 (13)	10 (12)	8 (10)																																																																									
Upper respiratory tract infection	11 (14)	15 (19)	10 (12)	12 (15)																																																																									
Abdominal pain	8 (9)	4 (5)	7 (9)	7 (9)																																																																									
Fatigue	7 (9)	8 (10)	7 (9)	7 (9)																																																																									
Abdominal distension	9 (11)	8 (10)	6 (7)	3 (4)																																																																									
Dyspepsia	4 (5)	9 (12)	4 (5)	5 (6)																																																																									
<p>28.</p>	<p><b>Twincretin as a Potential Therapeutic for Management of MASLD</b></p>	<p>Passiamo ora a twincretina. E ora passiamo alla twincretina come potenziale terapia per la gestione della MASLD. Finora sono stati testati 2 tipi di twincretina: gli effetti combinati di GLP-1 e GIP, che nel complesso è un agonista del recettore GIP più potente, e gli effetti del glucagone GLP, dove gli effetti sul fegato per la riduzione della steatosi epatica sono maggiori rispetto alla perdita di peso.</p>																																																																											
<p>29.</p>	<p><b>Dual GIP and GLP-1RA Tirzepatide: Phase 2b Trial</b></p> <p>Subcutaneous doses were administered once weekly for 52 weeks</p> <p><b>Primary Endpoint: Resolution of MASH With No Worsening of Liver Fibrosis</b></p> <p>Risk difference 34 (95% CI 17-50) Risk difference 46 (95% CI 29-62) Risk difference 53 (95% CI 37-69)</p> <p><b>Secondary Endpoint: Improvement in Liver Fibrosis With No Worsening of MASH</b></p> <p>Risk difference 25 (95% CI 5-46) Risk difference 22 (95% CI 1-42)</p>	<p>Ecco quindi i risultati della fase 2b dello studio clinico randomizzato, controllato per tirzepatide, agonista duale del recettore GIP e GLP-1. Si nota il 62% di tasso di risposta per la risoluzione della MASH con il dosaggio più elevato, 15 mg, somministrato una volta alla settimana per via sottocutanea, rispetto al 10% del placebo, e per il miglioramento della fibrosi epatica sono saliti al 51%. Ma ancora una volta, questo non è stato sufficiente perché il tasso di risposta al placebo era del 30%, quindi non era significativamente diverso nell'analisi intention-to-treat.</p>																																																																											
<p>30.</p>	<p><b>Dual GCGR/GLP-1RA Survodutide: Phase 2b Trial</b></p> <p>Subcutaneous doses were administered once weekly for 48 weeks</p> <p><b>Primary Endpoint: Histologic Improvement in MASH With No Worsening of Fibrosis</b></p> <p><math>p &lt; .001</math> for the quadratic dose-response curve as best-fitting model</p> <p><b>Secondary Endpoint: Improvement in Liver Fibrosis With No Worsening of MASH</b></p>	<p>Risultati simili li abbiamo riscontrati nello studio di fase 2b sull'agonista del recettore del glucagone GLP survodutide, ancora una volta si è ottenuto un tasso di risposta fino al 62% per il miglioramento istologico della MASH, rispetto al 14% del placebo, e fino al 36% per il miglioramento della fibrosi epatica, rispetto al 22% del placebo. Di nuovo, non significativo.</p>																																																																											

Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia

<p>31.</p>	<p><b>FGF21 Has Potential to Be Mainstay of Therapy in MASH</b></p> <p><b>FGF21-Mediated Interorgan Communication</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Endogenous metabolic hormone that regulates energy expenditure and glucose and lipid metabolism<sup>1</sup></li> <li>Reduces liver fat by action within liver and from periphery<sup>1</sup></li> <li>Impacts liver fibrosis via metabolic pathway and upregulation of adiponectin<sup>1</sup></li> <li>Native FGF21 has a short half-life of &lt;2 hours<sup>2</sup></li> </ul> <p><small>DAI: Dixon et al. <i>Nat Rev Gastroenterol Hepatol</i> 2015; 11: 181-192. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.181. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Ma un'altra molecola sta diventando centrale per questa malattia: si tratta del fattore di crescita dei fibroblasti 21, che ha il potenziale di diventare un pilastro della terapia della MASH. Si tratta di un ormone metabolico endogeno che regola il dispendio energetico, il metabolismo del glucosio e dei lipidi ed è in grado di ridurre il grasso epatico e la fibrosi epatica attraverso il percorso metabolico e l'upregulation dell'adiponectina. L'unico problema con l'FGF21 nativo è che ha un'emivita breve, inferiore a 2 ore.</p>																														
<p>32.</p>	<p><b>Efruxifermin: Phase 2b HARMONY Trial</b></p> <p><b>Efruxifermin is a long-acting FGF21 analog</b></p> <p><b>Primary Endpoint: Fibrosis Improvement Both Efruxifermin Doses Achieved Statistical Significance Week 96</b></p> <p><b>Key Secondary Endpoint: NASH Resolution Both Efruxifermin Doses Achieved Statistical Significance Week 96</b></p> <table border="1"> <caption>Primary Endpoint: Fibrosis Improvement (Week 96)</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>n</th> <th>Percentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>34</td> <td>24%</td> </tr> <tr> <td>Efruxifermin 28 mg</td> <td>28</td> <td>48%</td> </tr> <tr> <td>Efruxifermin 50 mg</td> <td>28</td> <td>75%</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <caption>Key Secondary Endpoint: NASH Resolution (Week 96)</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>n</th> <th>Percentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>34</td> <td>24%</td> </tr> <tr> <td>Efruxifermin 28 mg</td> <td>28</td> <td>62%</td> </tr> <tr> <td>Efruxifermin 50 mg</td> <td>28</td> <td>57%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Hansen SA, et al. <i>Gastroenterology</i> 2022; 162:100-110. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.10.002.</small></p>	Group	n	Percentage	Placebo	34	24%	Efruxifermin 28 mg	28	48%	Efruxifermin 50 mg	28	75%	Group	n	Percentage	Placebo	34	24%	Efruxifermin 28 mg	28	62%	Efruxifermin 50 mg	28	57%	<p>Attualmente sono in fase di sperimentazione analoghi dell'FGF21 a lunga durata d'azione. Stiamo parlando di efruxifermin, il risultato dello studio HARMONY di fase 2b. Un tasso di risposta elevato, fino al 75%, per l'endpoint primario che questa volta era il miglioramento della fibrosi, significativamente diverso dal tasso di risposta del 24% riscontrato nel placebo. L'endpoint secondario in questo caso era la risoluzione della NASH. E ancora fino al 62% con efruxifermin 28 mg, rispetto al 24% con placebo.</p>						
Group	n	Percentage																														
Placebo	34	24%																														
Efruxifermin 28 mg	28	48%																														
Efruxifermin 50 mg	28	75%																														
Group	n	Percentage																														
Placebo	34	24%																														
Efruxifermin 28 mg	28	62%																														
Efruxifermin 50 mg	28	57%																														
<p>33.</p>	<p><b>Pegzofermin: Phase 2b ENLIVEN Trial</b></p> <p><b>Pegzofermin is a long-acting Fc FGF21 fusion protein</b></p> <p><b>21-Point Fibrosis Improvement Week 24</b></p> <p><b>NASH Resolution Week 24</b></p> <table border="1"> <caption>21-Point Fibrosis Improvement (Week 24)</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>n</th> <th>Percentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>48</td> <td>7%</td> </tr> <tr> <td>Pegzofermin 16 mg QW</td> <td>14</td> <td>32%</td> </tr> <tr> <td>Pegzofermin 30 mg QW</td> <td>86</td> <td>36%</td> </tr> <tr> <td>Pegzofermin 44 mg Q2W</td> <td>51</td> <td>27%</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <caption>NASH Resolution (Week 24)</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>n</th> <th>Percentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>48</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>Pegzofermin 16 mg QW</td> <td>14</td> <td>37%</td> </tr> <tr> <td>Pegzofermin 30 mg QW</td> <td>86</td> <td>23%</td> </tr> <tr> <td>Pegzofermin 44 mg Q2W</td> <td>51</td> <td>25%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>DOI: 10.1053/j.gastro.2021.10.002. Copyright © 2022 Elsevier Inc. All rights reserved. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Group	n	Percentage	Placebo	48	7%	Pegzofermin 16 mg QW	14	32%	Pegzofermin 30 mg QW	86	36%	Pegzofermin 44 mg Q2W	51	27%	Group	n	Percentage	Placebo	48	2%	Pegzofermin 16 mg QW	14	37%	Pegzofermin 30 mg QW	86	23%	Pegzofermin 44 mg Q2W	51	25%	<p>Dati simili sono stati osservati anche con pegzofermina. Qui si vede che per il miglioramento della fibrosi si è raggiunto un tasso di risposta del 27% rispetto al 7% del placebo, e per la risoluzione della NASH, fino al 37% rispetto al 2% del placebo.</p>
Group	n	Percentage																														
Placebo	48	7%																														
Pegzofermin 16 mg QW	14	32%																														
Pegzofermin 30 mg QW	86	36%																														
Pegzofermin 44 mg Q2W	51	27%																														
Group	n	Percentage																														
Placebo	48	2%																														
Pegzofermin 16 mg QW	14	37%																														
Pegzofermin 30 mg QW	86	23%																														
Pegzofermin 44 mg Q2W	51	25%																														
<p>34.</p>	<p><b>EASL-EASD-EASO Treatment Guidelines</b></p> <p><b>MASH-targeted</b></p> <p><b>MASLD/MASH without cirrhosis (F0-F3)</b></p> <p><b>MASLD/MASH with compensated cirrhosis (F4)</b></p> <p><b>Preferred pharmacologic options for treating comorbidities</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>T2D</th> <th>Dyslipidemia</th> <th>Obesity</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <p>GLP-1RA (eg, semaglutin, liraglutide, dulaglutide) and coagonists (eg, tirzepatide)</p> <p>SGLT2 inhibitors (eg, empagliflozin, dapagliflozin)</p> <p>Metformin<sup>3</sup></p> <p>Insulin (in case of decompensated cirrhosis)</p> </td> <td> <p>Statins</p> </td> <td> <p>GLP-1RA (eg, semaglutin, liraglutide) and coagonists (eg, tirzepatide)</p> <p>Bariatric interventions (special caution in case of compensated cirrhosis)</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p><small>10.1016/j.jhep.2021.04.017. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of MASLD. EASL-EASD-EASO Treatment Guidelines. Copyright © 2021 European Association for the Study of Liver. EASL-EASD-EASO Treatment Guidelines. Copyright © 2021 European Association for the Study of Liver. HCC: hepatocellular carcinoma. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.04.017. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	T2D	Dyslipidemia	Obesity	<p>GLP-1RA (eg, semaglutin, liraglutide, dulaglutide) and coagonists (eg, tirzepatide)</p> <p>SGLT2 inhibitors (eg, empagliflozin, dapagliflozin)</p> <p>Metformin<sup>3</sup></p> <p>Insulin (in case of decompensated cirrhosis)</p>	<p>Statins</p>	<p>GLP-1RA (eg, semaglutin, liraglutide) and coagonists (eg, tirzepatide)</p> <p>Bariatric interventions (special caution in case of compensated cirrhosis)</p>	<p>Ma riassumiamo cosa suggeriscono le linee guida europee in merito al trattamento dei pazienti con MASH. Allora, i farmaci mirati al fegato dovrebbero essere somministrati solo ai pazienti con MASH e fibrosi da F2 a F3. Pertanto, se approvato a livello locale, il resmetirom sarà il farmaco mirato al fegato per il trattamento del MASH con fibrosi F2, F3. Ma non è stato testato sulla cirrosi, quindi non dovrebbe ancora essere somministrato a chi soffre di cirrosi. Poi dobbiamo ottimizzare la terapia delle comorbidità. Innanzitutto il diabete di tipo 2. Quindi qui abbiamo l'agonista del recettore GLP-1 e il coagonista. Abbiamo inibitori di SGLT2. Ma non abbiamo alcuna prova istologica che questi farmaci possano migliorare il danno epatico. Abbiamo metformina e insulina che dovrebbe essere somministrata solo in caso di cirrosi scompensata. La statina per la dislipidemia dovrebbe essere somministrata senza problemi a tutti i pazienti. E per l'obesità, ovviamente, abbiamo l'agonista del</p>																								
T2D	Dyslipidemia	Obesity																														
<p>GLP-1RA (eg, semaglutin, liraglutide, dulaglutide) and coagonists (eg, tirzepatide)</p> <p>SGLT2 inhibitors (eg, empagliflozin, dapagliflozin)</p> <p>Metformin<sup>3</sup></p> <p>Insulin (in case of decompensated cirrhosis)</p>	<p>Statins</p>	<p>GLP-1RA (eg, semaglutin, liraglutide) and coagonists (eg, tirzepatide)</p> <p>Bariatric interventions (special caution in case of compensated cirrhosis)</p>																														



Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia

		<p>recettore GLP-1 e il coagonista. E in casi selezionati è previsto l'intervento bariatrico, che deve essere utilizzato con particolare cautela nei casi di cirrosi compensata.</p>
35.		<p>E ora cedo la parola al mio co-presidente, il Prof. Michael Trauner, per un intervento sulla necessità di migliorare la diagnosi nell'era della terapia specifica per ogni malattia. Michael.</p> <p><b>Michael Trauner, MD</b> Grazie mille, dottoressa Elisabetta.</p>
36.		<p>Avete sentito che stiamo mirando a pazienti con fibrosi F2, F3. Quindi come possiamo diagnosticare in modo non invasivo questi pazienti? Voglio accompagnarvi in questo viaggio dei nuovi test non invasivi, che sono ora disponibili per selezionare i pazienti con fibrosi F2, F3 e anche identificare quelli che non vogliamo trattare al momento con resmetimom, perché gli studi sono ancora in corso e potrebbero essere necessari aggiustamenti del dosaggio, ovvero i pazienti con cirrosi.</p>
37.		<p>Quindi penso che siamo tutti consapevoli che la biopsia epatica non è fattibile per una malattia comune, come abbiamo sentito. Quindi la biopsia epatica è invasiva, ha una certa morbilità e persino mortalità. E direi che l'accettazione da parte dei pazienti e anche dei medici curanti è limitata. Abbiamo la variabilità del campionamento, il problema dei costi e, forse cosa più importante, solo un numero limitato di epatologi che interpretano queste biopsie e anche di patologi ed epatologi che le eseguono.</p>
38.		<p>Da tutto ciò si evince chiaramente che dobbiamo passare a una strategia non invasiva. E qui torna molto utile il fatto che la fibrosi è in realtà il fattore prognostico più importante e determinante, come avete sentito. Ed è in questo spazio di fibrosi F2, F3 che in realtà la prognosi dei pazienti cambia: la mortalità correlata al fegato aumenta di 6 volte nella fibrosi F3. E naturalmente i pazienti con F4 affetti da cirrosi epatica andranno incontro a eventi correlati al fegato.</p>

Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia

<p>39.</p>	<p><b>Clinical Outcomes Related to Fibrosis: What to Expect</b></p>	<p>E questo è anche ben rappresentato da questo studio. Sulla destra si vedono gli eventi di scompenso epatico, che, ovviamente, sono più frequenti nella fibrosi F3 e F4. Pochi o nessun evento in F0-F2. Ma in realtà sul lato sinistro si vede che anche la morte per qualsiasi causa è influenzata dal grado di fibrosi. Il fegato, il fegato fibrotico, sembra essere un fulcro centrale, che determina anche gli esiti extraepatici. Questo è molto importante da tenere a mente anche in termini di comunicazione interorgano in questa malattia sistemica.</p>
<p>40.</p>	<p><b>Stepwise Progression vs Continuous Spectrum of MASLD/MASH</b></p>	<p>Quindi ora abbiamo una nuova visione della MASLD/MASH che non possiamo più categorizzare. Ci sono diverse categorie di MASH e non-MASH per le quali è richiesta una biopsia epatica. Monitoriamo costantemente la fibrosi epatica come facciamo per altre malattie. Ciò può essere fatto in modo non invasivo con FibroScan o test non invasivi per aiutare a determinare quali pazienti necessitano effettivamente di una terapia intensificata, come la farmacoterapia, che inizia con la categoria F2, F3.</p>
<p>41.</p>	<p><b>Availability and Cost</b></p>	<p>Quali sono quindi i nostri strumenti? Da un lato, abbiamo i biomarcatori sierici, i marcatori indiretti della fibrosi come FIB-4 o i marcatori diretti della fibrosi come ELF. Disponiamo delle misurazioni della rigidità epatica tramite elastografia. Sia FibroScan che altri metodi basati sugli ultrasuoni come ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) o la più costosa elastografia RM. E la disponibilità di questi test, ovviamente, è inversamente proporzionale ai costi, ma certamente i biomarcatori sierici e sempre più anche il FibroScan sono ampiamente disponibili.</p>
<p>42.</p>	<p><b>Imaging Techniques Can Assess Both Fibrosis and Steatosis</b></p> <p>Ultrasound-based imaging (VCTE, FibroScan™) can assess both steatosis and fibrosis<sup>1,2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Designed to explore a 3-cm<sup>3</sup> volume of liver tissue</li> <li>50-Hz shear wave induced from tip of FibroScan probe</li> </ul>	<p>Con FibroScan è possibile non solo misurare la rigidità epatica, che è strettamente correlata agli stadi istologici della fibrosi, ma anche, in una certa misura, valutare la steatosi mediante CAP, che è anch'essa correlata al grado di steatosi.</p>
<p>43.</p>	<p><b>Evaluation of MASLD in Primary Care</b></p>	<p>Quindi, quando si esaminano gli algoritmi di valutazione per la MASLD nell'assistenza primaria, sembrano tutti più o meno uguali. Sia che si osservino le linee guida EASL, AGA o AASLD. Si riduce sempre allo stesso paradigma per cui vogliamo confermare o escludere la fibrosi avanzata, ovvero la fibrosi F3 o fibrosi significativa, la fibrosi F2. E qui, da un lato, abbiamo FIB-4, dove i pazienti con un valore al di sotto di 1,3 sono sostanzialmente nell'area verde. Si tratta di pazienti che possono essere</p>

		<p>gestiti nell'ambito delle cure primarie e che necessitano di terapie metaboliche e di cambiamenti dello stile di vita. E poi d'altra parte abbiamo lo spazio rosso con un FIB-4 superiore a 2,67. Si tratta di pazienti che presentano un rischio molto elevato di fibrosi avanzata. E nel mezzo abbiamo questa area intermedia, semaforo arancione tra 1,3 e 2,67, dove i pazienti necessitano di un secondo test, che sarebbe, ad esempio, un'elastografia transitoria per determinare se possiamo di nuovo escludere o confermare la fibrosi avanzata. Ma abbiamo ancora questa popolazione indeterminata con possibile fibrosi avanzata. Utilizzando questa strategia di 2 test consecutivi, è effettivamente possibile limitare il numero di pazienti che necessitano di una valutazione epatica specializzata al 4%. Quindi, con questo algoritmo il 95% dei pazienti può essere gestito nell'assistenza primaria.</p>
44.	<p><b>Diagnostic Algorithm for Prediction of Fibrosis Risk in MASLD</b></p> <p><small>TE: transient elastography Fibrosis: F: Fatty liver elastometry; 2021;148:116-127; Davydenko T, et al. Hepatol Commun. 2019;3:1320-1331. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Si riduce sempre allo stesso paradigma per cui vogliamo confermare o escludere la fibrosi avanzata, ovvero la fibrosi F3 o fibrosi significativa, la fibrosi F2. E qui, da un lato, abbiamo FIB-4, dove i pazienti con un valore al di sotto di 1,3 sono sostanzialmente nell'area verde. Si tratta di pazienti che possono essere gestiti nell'ambito delle cure primarie e che necessitano di terapie metaboliche e di cambiamenti dello stile di vita. E poi d'altra parte abbiamo lo spazio rosso con un FIB-4 superiore a 2,67. Si tratta di pazienti che presentano un rischio molto elevato di fibrosi avanzata. E nel mezzo abbiamo questa area intermedia, semaforo arancione tra 1,3 e 2,67, dove i pazienti necessitano di un secondo test, che sarebbe, ad esempio, un'elastografia transitoria per determinare se possiamo di nuovo escludere o confermare la fibrosi avanzata. Ma abbiamo ancora questa popolazione indeterminata con possibile fibrosi avanzata. Utilizzando questa strategia di 2 test consecutivi, è effettivamente possibile limitare il numero di pazienti che necessitano di una valutazione epatica specializzata al 4%. Quindi, con questo algoritmo il 95% dei pazienti può essere gestito nell'assistenza primaria.</p>



Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia

<p>45. <b>Diagnostic Algorithm for Prediction of Fibrosis Risk in MASLD (cont)</b></p> <p><b>NIAs</b></p> <p>Test 1: Absence of advanced fibrosis (green), Unclear result (grey), Presence of advanced fibrosis (red)</p> <p>Test 2: Absence of advanced fibrosis (green), Unclear result (grey), Presence of advanced fibrosis (red)</p> <p>Test 3: Absence of advanced fibrosis (green), Unclear result (grey), Presence of advanced fibrosis (red)</p> <p><small>© 2023 American Gastroenterology Association. All rights reserved. For personal use only. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>E il principio è semplicemente che attraverso questa applicazione consecutiva di test non invasivi, si limita questa zona intermedia grigia o zona arancione come era nella diapositiva precedente.</p>
<p>46. <b>Guidelines Consensus: EASL-EASD-EASO</b></p> <p><b>FIB-4</b></p> <p>Obesity +1 cardiometabolic risk factor(s) or Persistently elevated liver enzymes</p> <p>FIB-4 &lt; 1.3: No advanced fibrosis. Re-assess FIB-4 every 1-3 years.</p> <p>FIB-4 1.3-2.0: Intermediate management of comorbidity.</p> <p>FIB-4 2.0-2.67: Advanced management of comorbidity.</p> <p>FIB-4 &gt; 2.67: Refer to hepatology referral.</p> <p><small>© 2023 American Gastroenterology Association. All rights reserved. For personal use only. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>E fondamentalmente lo stesso principio viene applicato anche dalle recenti linee guida EASL, in base alle quali ci concentriamo sulle popolazioni ad alto rischio, sui pazienti con diabete, sui fattori di rischio cardiometabolico e sugli enzimi epatici persistentemente elevati per valutare la fibrosi con FIB-4. E poi si hanno gli stessi valori 1,3, 2,67 con le categorie che ho menzionato, o il secondo test in questa categoria di zona intermedia con controllo delle vibrazioni, elastografia transitoria, FibroScan, o test alternativi come ELF per un'ulteriore valutazione.</p>
<p>47. <b>Liver Health Check in T2D</b></p> <p><b>Refer for specialist review</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnosis of cirrhosis</li> <li>HCC surveillance</li> <li>ENITN screening</li> </ul> <p><small>© 2023 American Gastroenterology Association. All rights reserved. For personal use only. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>E il diabete? Abbiamo sentito dire che nei pazienti con diabete si è riscontrata una prevalenza ancora più elevata di MASH e fibrosi avanzata. Le linee guida attuali, in realtà anche quelle dell'EASD, raccomandano di sottoporre a screening o valutazione della fibrosi i pazienti con diabete, ma non dicono con quale frequenza ciò dovrebbe essere fatto. E in effetti, da questa pubblicazione si evince una raccomandazione molto interessante di effettuare controlli annuali con i valori limite, che abbiamo menzionato, ovvero il test FIB-4 o, ancora, il test ELF, che potrebbe essere più ampiamente disponibile come test di laboratorio. In sostanza, i pazienti con un ELF pari o superiore a 9,8 e una rigidità epatica superiore a 8 kPa dovrebbero essere indirizzati a cure epatologiche specialistiche per lo screening dell'epatocarcinoma (HCC) e dell'ipertensione portale. Aggiungerei che anche qui è possibile applicare i criteri di Baveno VII.</p>
<p>48. <b>Rising to the Need to Improve Diagnosis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Urgency to improve noninvasive diagnosis to promote access to disease-specific therapy</li> <li>Practical strategies to diagnose and stratify liver disease without biopsy</li> <li>Selecting patients who should be treated (F2/F3)</li> <li>Excluding patients who should not be treated (F4)</li> </ul>	<p>Quindi, come selezionare i pazienti con F2, F3?</p>

<p>49.</p>	<p><b>Suggested Cutoffs for F2-F3</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>NIT</th> <th>Suggested Cutoff Values</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELF</td> <td>9.2-10.4</td> <td>ELF 9.2-9.7: An additional NIT should corroborate likely stage 2 or 3 fibrosis to reduce the risk of misclassifying patients ELF 9.8-10.4: In the setting of MASLD may be used to identify patients for treatment with remission, when TE not available ELF 10.5-11.3: Additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (eg, LSM above threshold values for VCTE or MRE)</td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>10-15 kPa</td> <td>Due to the variability of the technique, it is recommended to follow the recommended best practices, including but not limited to: • Obtaining &gt;10 measurements • Achieving an interquartile range &lt;30% • Recommending the patient fasts for 3-3 hours prior to the measurement • Checking images to ensure the absence of rib echo</td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>15.1-20 kPa</td> <td>In the absence of laboratory, clinical, or imaging features of cirrhosis (also see patients who should not be treated with remission)</td> </tr> <tr> <td>MRE</td> <td>3.0-4.3 kPa</td> <td>If MRE 4.4-4.9 kPa, additional caution needed to exclude the presence of cirrhosis</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Neuberth M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;15(10):2023-2037. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	NIT	Suggested Cutoff Values	Comments	ELF	9.2-10.4	ELF 9.2-9.7: An additional NIT should corroborate likely stage 2 or 3 fibrosis to reduce the risk of misclassifying patients ELF 9.8-10.4: In the setting of MASLD may be used to identify patients for treatment with remission, when TE not available ELF 10.5-11.3: Additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (eg, LSM above threshold values for VCTE or MRE)	VCTE	10-15 kPa	Due to the variability of the technique, it is recommended to follow the recommended best practices, including but not limited to: • Obtaining >10 measurements • Achieving an interquartile range <30% • Recommending the patient fasts for 3-3 hours prior to the measurement • Checking images to ensure the absence of rib echo	VCTE	15.1-20 kPa	In the absence of laboratory, clinical, or imaging features of cirrhosis (also see patients who should not be treated with remission)	MRE	3.0-4.3 kPa	If MRE 4.4-4.9 kPa, additional caution needed to exclude the presence of cirrhosis	<p>Quali sono i limiti? In realtà per FibroScan abbiamo un intervallo di soglia compreso tra 10 e 15 kPa. È importante ottenere misurazioni di qualità sufficiente. Con ELF il limite è da 9,2 a 10,4. Quindi, quando siamo nell'intervallo inferiore a 9,7, da 9,2 a 9,7, potremmo voler effettuare un altro test di conferma, come il FibroScan. E questi sono in realtà dati che provengono tutti dallo studio MAESTRO. Dovrei aggiungere che in questo studio il FIB-4 non ha funzionato molto bene nel categorizzare la fibrosi F2 e F3. Quindi abbiamo bisogno di questi test aggiuntivi per valutare la popolazione target. E questo può essere fatto con ELF e FibroScan.</p>
NIT	Suggested Cutoff Values	Comments															
ELF	9.2-10.4	ELF 9.2-9.7: An additional NIT should corroborate likely stage 2 or 3 fibrosis to reduce the risk of misclassifying patients ELF 9.8-10.4: In the setting of MASLD may be used to identify patients for treatment with remission, when TE not available ELF 10.5-11.3: Additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (eg, LSM above threshold values for VCTE or MRE)															
VCTE	10-15 kPa	Due to the variability of the technique, it is recommended to follow the recommended best practices, including but not limited to: • Obtaining >10 measurements • Achieving an interquartile range <30% • Recommending the patient fasts for 3-3 hours prior to the measurement • Checking images to ensure the absence of rib echo															
VCTE	15.1-20 kPa	In the absence of laboratory, clinical, or imaging features of cirrhosis (also see patients who should not be treated with remission)															
MRE	3.0-4.3 kPa	If MRE 4.4-4.9 kPa, additional caution needed to exclude the presence of cirrhosis															
<p>50.</p>	<p><b>Composite Scores for At-Risk MASH</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>FAST = CAP + AST + LSM (VCTE)</b></p> <p><math>z = \frac{140 + 141 \cdot \ln(\text{CAP}) + 336 \cdot \ln(\text{AST}) + \text{CAP}^2 + 533 \cdot \ln(\text{AST}^2)}{147 + 143 + 137 \cdot \ln(\text{CAP}) + 129 \cdot \ln(\text{AST}) + \text{CAP}^2 + 533 + \ln(\text{AST}^2)}</math></p> <p>- Rule-in: <b>≥0.67</b></p> <p>- Rule-out: <b>≤0.35</b></p> <p>- Grey-zone: 0.35-0.67</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>MAST = PDFF + AST + LSM (MRE)</b></p> <p><math>z = \frac{12.27 + 7.67 \cdot \ln(\text{MRE}) + 0.037 \cdot \text{PDFF} + 3.53 \cdot \ln(\text{AST})}{147 + 143 + 137 \cdot \ln(\text{MRE}) + 129 \cdot \ln(\text{AST}) + \text{MRE}^2 + 533 + \ln(\text{AST}^2)}</math></p> <p>- Rule-in: <b>&gt;0.242</b></p> <p>- Rule-out: <b>&lt;0.165</b></p> <p>- Grey zone: 0.165-0.242</p> </div> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p><b>MEFIB = LSM (MRE) + FIB-4</b></p> <p>- Rule-in: <b>MRE ≥3.3 kPa + FIB-4 ≥1.6</b></p> <p>- Rule-out: <b>MRE &lt;3.3 kPa + FIB-4 &lt;1.6</b></p> <p>- Grey-zone: Neither rule-in nor rule-out</p> </div> <p><small>FIB-4: FibroScan AST; MASH: magnetic resonance imaging; AST: aspartate aminotransferase; CAP: controlled attenuation parameter; MRE: magnetic resonance elastography; PDFF: proton density fat fraction; Rule-in: patients who should be treated; Rule-out: patients who should not be treated; Grey-zone: patients who should be treated with caution. Neuberth M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;15(10):2023-2037. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Disponiamo anche di altri nuovi punteggi composti per l'identificazione di soggetti a rischio di MASH avanzata con elevata attività e fibrosi avanzata, come il punteggio FAST, ovvero la combinazione FibroScan e AST che unisce rigidità e CAP. Un principio simile è il punteggio MAST che utilizza la MR PDFF per la steatosi e l'elastografia RM insieme ad AST o anche un punteggio MRE FIB-4. E anche qui abbiamo quei limiti di esclusione e di inclusione, che possono aiutare a identificare la popolazione a rischio. Questa opzione non è ancora presente nelle linee guida. Ma probabilmente si andrà verso una direzione in cui quei punteggi avranno prestazioni migliori rispetto a FIB-4 e al FibroScan convenzionale.</p>															
<p>51.</p>	<p><b>Rising to the Need to Improve Diagnosis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Urgency to improve noninvasive diagnosis to promote access to disease-specific therapy</li> <li>Practical strategies to diagnose and stratify liver disease without biopsy</li> <li>Selecting patients who should be treated (F2/F3)</li> <li>Excluding patients who should not be treated (F4)</li> </ul>	<p>Quindi come escludere i pazienti con fibrosi epatica?</p>															
<p>52.</p>	<p><b>Cutoffs for Diagnosing Cirrhosis</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>NIT</th> <th>Cutoff</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELF</td> <td>≥11.3</td> <td>ELF ≥11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Imaging</b></td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>≥20 kPa</td> <td>LSM by VCTE ≥20 kPa is associated with cirrhosis, but for ruling out, cirrhosis optimal cut point is &lt;8 kPa</td> </tr> <tr> <td>MRE</td> <td>≥5 kPa</td> <td>LSM by MRE ≥5 kPa has a very good specificity (approaches 95%) for diagnosis of cirrhosis and is associated with increased risk of incident hepatic decompensation</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Neuberth M, et al. Hepatology. 2023;77:1017-1025.</small></p>	NIT	Cutoff	Comments	ELF	≥11.3	ELF ≥11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis	<b>Imaging</b>			VCTE	≥20 kPa	LSM by VCTE ≥20 kPa is associated with cirrhosis, but for ruling out, cirrhosis optimal cut point is <8 kPa	MRE	≥5 kPa	LSM by MRE ≥5 kPa has a very good specificity (approaches 95%) for diagnosis of cirrhosis and is associated with increased risk of incident hepatic decompensation	<p>Questo valore è sostanzialmente superiore a 11,3. Anche questi sono dati dello studio MAESTRO. Si tratta sostanzialmente di pazienti ad alto rischio di scompenso epatico. Si tratta di pazienti che al momento non vogliamo trattare o con un FibroScan superiore a 20 kPa. Penso che l'elastografia RM non sia molto diffusa, ma anche in questo caso abbiamo dei limiti.</p>
NIT	Cutoff	Comments															
ELF	≥11.3	ELF ≥11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis															
<b>Imaging</b>																	
VCTE	≥20 kPa	LSM by VCTE ≥20 kPa is associated with cirrhosis, but for ruling out, cirrhosis optimal cut point is <8 kPa															
MRE	≥5 kPa	LSM by MRE ≥5 kPa has a very good specificity (approaches 95%) for diagnosis of cirrhosis and is associated with increased risk of incident hepatic decompensation															

Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia

<p>53.</p>	<p><b>Summary: Proposed Algorithm for Patient Selection Using NITs</b></p>	<p>Grazie a ciò è possibile proporre un algoritmo per la selezione dei pazienti. Di nuovo, con questo algoritmo semaforico. In verde sono indicati i pazienti che devono essere trattati con il valore limite del FibroScan pari a 10-15 kPa. È possibile aumentare il valore fino a 19,9, ovvero vicino a 20 kPa. Sopra i 20 kPa si tratta sostanzialmente dello spazio cirrotico, se si è sicuri, o se si hanno altri indici come la conta piastrinica e nessuna evidenza di ipertensione portale su immagini o endoscopia per escludere la cirrosi. Quindi questi sono pazienti che possono essere presi in considerazione. Gli spazi verdi rappresentano i pazienti che dovrebbero essere curati e forse è qui che potrebbero entrare in gioco il FAST e il nuovo percorso che ho brevemente introdotto.</p>
<p>54.</p>	<p><b>Summary: Proposed Algorithm for Patient Follow-up Using NITs (cont)</b></p>	<p>Possiamo anche usare questi test non invasivi per monitorare i pazienti, e certamente quando le necessità peggiorano, potremmo prendere in considerazione l'interruzione del trattamento. D'altro canto, il miglioramento del FibroScan, e lo sappiamo da studi su altre malattie epatiche croniche avanzate, ad esempio, che un calo del 25%-30% è associato a una riduzione del rischio del 50% per gli esiti clinici. Quindi è sicuramente utile monitorare lo sviluppo di questi test non invasivi oltre agli enzimi epatici.</p>
<p>55.</p>	<p><b>Conclusions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MASLD is a highly prevalent, largely asymptomatic disease characterized by substantial inter-patient variability in disease severity and outcomes</li> <li>Biomarkers that may be considered include:             <ul style="list-style-type: none"> <li>Indirect and direct serum biomarkers</li> <li>Imaging biomarkers</li> </ul> </li> <li>At present, the staged application of available "simple panel" biomarkers (NFS, FIB-4) followed by a second NIT (eg. FibroScan, ELF, or MRE) helps to rule out patients who are unlikely to have significant disease</li> <li>The biomarker field is developing rapidly; thus, the objective assessment of biomarker performance for specific predefined contexts of use is important to understanding their utility</li> <li>Whilst the current NITs are imperfect, they are readily available and, if used correctly, are highly effective for identifying patients for treatment</li> <li>Patients with T2D might have specific features that warrant tailored appraisals to screening, referral, and monitoring</li> </ul>	<p>Quindi, senza ulteriori indugi, voglio riassumere. Come sapete, è un settore complesso. Abbiamo questi nuovi biomarcatori. Si sta sviluppando rapidamente. Stanno diventando disponibili nuovi punteggi. Miglioriamo le esigenze attuali. Non sono perfetti, ma possono già essere utilizzati nella pratica clinica e probabilmente anche per il diabete. Penso che anche questa sia una lezione che abbiamo imparato. Potremmo non solo dover modificare i nostri valori, ma anche sviluppare ulteriori test per stratificare meglio il rischio di questa popolazione.</p>
<p>56.</p>	<p><b>Integrating MASLD/MASH Therapy Into Practice</b></p>	<p>Quindi, senza ulteriori indugi, Naim, le lascio la parola: penso che ci proporrà alcuni casi entusiasmanti. Ci metterò un po' alla prova, noi e il pubblico. Giusto?</p> <p><b>Naim Alkhouri, MD, FAASLD</b></p> <p>Grazie mille per questa eccellente presentazione. Allora divertiamoci un po'. Ora vorrei chiedervi, alzando la mano, quanti di voi calcolano regolarmente il FIB-4 nella propria clinica? Vediamo. Solo 2 persone. Bene. Ci divertiamo un sacco qui, ok? Forse 4 o 5. E avete qualche calcolatore online o qualcosa sul vostro telefono che usate per calcolare FIB-4? In caso contrario, esiste un'app chiamata MDCalc che contiene il valore FIB-4; tutto ciò di cui avete bisogno</p>

		<p>è AST, ALT, conta piastrinica ed età. Vediamo, alzate la mano. Quanti di voi hanno l'app MyFibroScan, l'app per calcolare il punteggio FAST? Ok, abbiamo un po' di persone. Questa è un'altra app che vi consiglio vivamente di scaricare sul telefono. Si chiama app MyFibroScan. Aiuta con alcuni di questi punteggi che il Prof. Trauner vi ha mostrato. Bene. Quindi, analizziamo alcuni casi. Faremo alcune domande interattive.</p>
57.	<p><b>Case 1: Mrs. Sema</b></p> <p>Tina</p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>51-year-old White woman with history of HTN and obesity (BMI 47 kg/m<sup>2</sup>) presents for incidental finding of steatotic liver on ultrasound done for RUQ pain             <ul style="list-style-type: none"> <li>ALT 23 IU/L</li> <li>AST 18 IU/L</li> <li>Platelets 312 k/μL</li> </ul> </li> <li>Let's calculate the FIB4; get your phones out and open the MDCalc app → Search for FIB4</li> </ul> <p>Weakness</p>  <p><b>FIB4 = 0.61 (low &lt; 1.3) → Keep in primary care Consider semaglutide 2.4 mg/wk for obesity Repeat FIB4 in 2-3 years</b></p> <p><small>ALT: alanine transaminase; AST: aspartate aminotransferase; BMI: body mass index; FIB4: Fibrosis-4; HTN: hypertension; RUQ: right upper quadrant</small></p>	<p>Vi faremo votare su alcune di queste domande usando il QR code e l'app UEG. Quindi iniziamo con il primo caso. Si tratta della signora Sema, una donna caucasica di 51 anni. Anamnesi di ipertensione e obesità. Adora le cheesecake e purtroppo nel corso degli anni ha preso un po' di peso. Si presenta con un riscontro occasionale di fegato steatosico all'ecografia. I suoi valori di ALT e AST sono relativamente normali e la conta piastrinica è perfettamente nella norma, a 312 k/μL. Calcoliamo quindi il FIB-4. Se qualcuno ce l'ha sul proprio telefono e potesse darmi una risposta in tempi rapidi, sarebbe fantastico. Ma ho fatto il calcolo per voi ragazzi nella mia mente, faccio un FIB-4 mentale, quindi quando guardo ALT, AST, conta piastrinica normale, in un paziente relativamente giovane, so che probabilmente sarà basso e il FIB-4, quando lo avete calcolato, è 0,61. Quindi meno di 1,3. Questa è quindi considerata la zona verde, con bassa probabilità di avere una fibrosi significativa. Quindi questa è una paziente che si vuole tenere in cura presso un centro di assistenza primaria o in una clinica di endocrinologia. Non è necessario rivolgersi a una clinica di epatologia. Dovreste anche prendere in considerazione delle strategie per perdere peso, tra cui farmaci anti-obesità. Quindi si ripete il test FIB-4 ogni due anni per valutare la progressione.</p>
58.	<p><b>Case 2: Mrs. Bilirubina</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mrs. Bilirubina is a 61-year-old Hispanic woman with T2D, obesity (BMI 42 kg/m<sup>2</sup>), and dyslipidemia</li> <li>What's her pre-test probability of having at-risk MASH?</li> <li>Let's calculate her FIB4:             <ul style="list-style-type: none"> <li>AST 72 IU/L</li> <li>ALT 65 IU/L</li> <li>Platelets 188 k/μL</li> </ul> </li> </ul> <p><b>FIB4 = 2.90 (high &gt;2.67)</b></p> <p><small>MASH: metabolic dysfunction-associated steatopathy; T2D: type 2 diabetes</small></p>	<p>Il secondo caso è quello della signora Bilirubina. È una donna ispanica di 61 anni affetta da diabete di tipo 2, obesità con IMC elevato di 42 kg/m<sup>2</sup> e dislipidemia. Quindi qual è la sua probabilità pre-test di avere MASH a rischio? Direi alta, in base ai dati che vi ho mostrato, data l'etnia ispanica, la presenza di diabete di tipo 2, obesità di classe 3 e la presenza di sindrome metabolica. E potete vedere i suoi AST e ALT. In genere nella MASLD, l'ALT è più alto dell'AST. Quando si osserva che l'AST è più alto dell'ALT, ciò indica o una fibrosi avanzata o che il paziente sta mentendo e sta bevendo alcolici senza dirlo. La conta piastrinica è leggermente più bassa, pari a 188 k/μL. Calcoliamo quindi il FIB-4. E calcolando il FIB-4 si ottiene 2,9. Quindi è più di 2,67. Si tratta di una paziente ad alto</p>

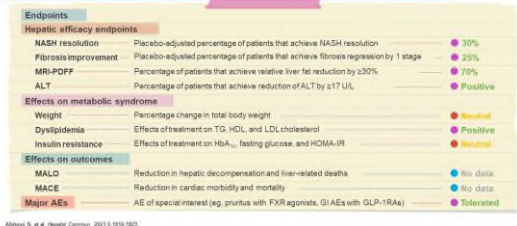
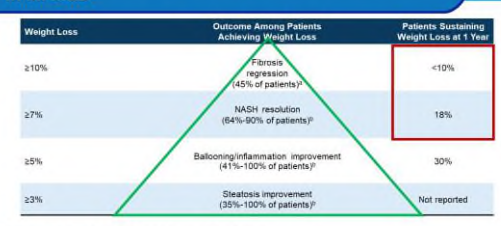
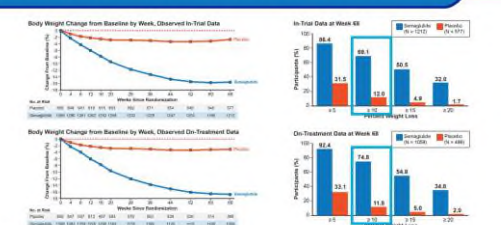
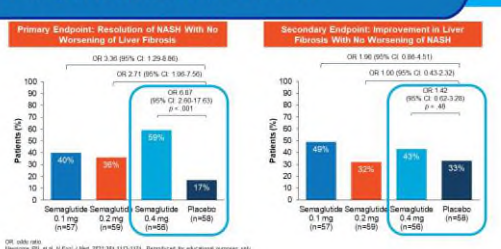
		<p>rischio alla quale consiglieri di consultare un epatologo. Non è necessario effettuare alcun test aggiuntivo. Anche in questo caso, la probabilità pre-test di avere MASH con fibrosi significativa è elevata. E calcoliamo il FIB-4 ed è superiore a 2,67.</p>
<p>59.</p>	<p><b>Question</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ What would you do next? <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Refer the patient to a specialist</li> <li>B. Order phosphatidylethanol (PEth) testing</li> <li>C. Work with the patient on weight loss strategies</li> <li>D. Continue to observe the patient, following up every 3 months</li> </ul> </li> </ul>	<p>E ora cosa fareste? Inviare la paziente a uno specialista; prescrivere un test PEth per valutare il consumo di alcol; collaborare con la paziente sulle strategie per perdere peso o continuare a tenere sotto osservazione la paziente, effettuando controlli ogni 3 mesi. In un certo senso vi ho già dato la risposta, ma vediamo se il sistema di voto funziona. Va bene, quindi penso che non ci sia una risposta corretta, ma avrei scelto la prima, ovvero indirizzare la paziente a uno specialista in base al valore FIB-4 pari a 2,9. Ma, sapete, alcuni di noi eseguono regolarmente il test PEth sui pazienti affetti da MASLD. E in effetti oggi abbiamo condiviso alcuni dati secondo cui il 10% dei pazienti sottoposti a sperimentazioni cliniche sulla MASH presenta prove di un consumo significativo di alcol. Naturalmente, perdere peso è sempre una buona idea.</p>
<p>60.</p>	<p><b>Case 2: Mrs. Bilirubina (cont)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Open the myFibroScan app → Interpretation</li> <li>▪ FibroScan: <ul style="list-style-type: none"> <li>- CAP 389 dB/m</li> <li>- LSM 10.5 kPa</li> </ul> </li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>FibroScan interpretation: S3 and F3</b></p> <p><small>CAP: controlled attenuation parameter; LSM: liver stiffness measurement</small></p>	<p>Bene. Quindi, se avete l'app MyFibroScan, sapete che abbiamo eseguito un FibroScan su questa paziente. Il punteggio CAP per la steatosi è risultato pari a 389. La rigidità epatica media è aumentata a 10,5 kPa. Come possiamo interpretare tutto questo? Inserendo questi numeri nell'app MyFibroScan, si otterrà un livello di steatosi di grado 3, ovvero steatosi grave e fibrosi di stadio 3.</p>
<p>61.</p>	<p><b>Case 2: Mrs. Bilirubina (cont)</b> <b>myFibroScan App → Scores → FAST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ myFibroScan app → Scores → FAST</li> <li>▪ To calculate FAST, you need: <ul style="list-style-type: none"> <li>- LSM 10.5 kPa</li> <li>- CAP 389 dB/m</li> <li>- AST 72 IU/L</li> </ul> </li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>FAST = 0.83 → High probability for at-risk MASH</b></p> <p><small>FAST: FIBroScanAST</small></p>	<p>Se si desidera aumentare il valore predittivo positivo e la sicurezza che la paziente abbia almeno una fibrosi F2 o superiore, è possibile calcolare il punteggio FAST spiegato in precedenza dal Prof. Trauner. Contiene il punteggio CAP per la steatosi, la rigidità epatica per la fibrosi e l'enzima epatico AST per l'attività della malattia. Quindi avete bisogno di queste 3 variabili che vi fornisco. E se calcoliamo il punteggio FAST, il risultato è 0,83. Un valore superiore a 0,67 è compatibile con MASH e almeno con una fibrosi significativa F2 o superiore. Quindi si tratta chiaramente di una paziente con MASH e almeno fibrosi F2.</p>



<p>62.</p>	<p><b>Question</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Is this patient a good candidate for treatment with resmetirom?             <ul style="list-style-type: none"> <li>A. No</li> <li>B. Yes</li> <li>C. Unsure</li> </ul> </li> </ul>	<p>Pertanto, questa paziente è una buona candidata per il trattamento con resmetirom, se fosse disponibile? Abbiamo 3 opzioni per voi ragazzi: No, sì o non sono sicuro. Andiamo di nuovo a votare. Vi diamo qualche secondo. Bene. Vediamo i risultati, se disponibili. Bene. Oh. Immagino che abbiamo fatto un buon lavoro nel convincervi che i pazienti con evidenza di MASH con fibrosi F2 o superiore con i NIT sono buoni candidati, quindi abbiamo detto sì al 100% a resmetirom.</p>																							
<p>63.</p>	<p><b>Case 2: Mrs. Bilirubina (cont)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Absolutely, the patient has T2D and metabolic syndrome with NITs indicating at-risk MASH</li> <li>How can you rule out the presence of cirrhosis?</li> </ul> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> <p>FIB4 &lt;3.48 LSM &lt;20 kPa Platelets &gt;150 k/μL Obtain ultrasound: Smooth liver surface and no splenomegaly</p> </div> <p><small>NIT: noninvasive testing</small></p>	<p>Bene, quindi la risposta è assolutamente sì. La paziente è affetta da diabete di tipo 2, sindrome metabolica e i risultati dei NIT indicano MASH a rischio. Ora, come si può escludere la presenza di cirrosi in questa paziente, visto che non vogliamo usare resmetirom su pazienti con cirrosi? E questi sono i NIT mostrati in precedenza. Quindi un valore di FIB-4 inferiore a 3,48 è solitamente utile per la cirrosi; rigidità epatica inferiore a 20 kPa. Assicuratevi che la conta piastrinica sia superiore a 150 k/μL. E poi solitamente preferisco sottoporre i miei pazienti affetti da MASLD a un'ecografia di base, se non ne hanno una. Assicuratevi che il contorno del fegato sia liscio e che non vi sia splenomegalia. Se si notano segni di ipertensione portale o qualsiasi cosa che suggerisca la cirrosi, allora dovremo attendere ulteriori dati su resmetirom come trattamento per la MASH cirrotica.</p>																							
<p>64.</p>	<p><b>PI: Baseline Disease Characteristics From the MAESTRO-NASH Trial With Resmetirom</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Assessment of Baseline Disease Severity</th> <th>Overall (N=888)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Liver biopsy</td> <td rowspan="2">Fibrosis stage, n (%)</td> <td>F2</td> <td>328 (37)</td> </tr> <tr> <td>F3</td> <td>560 (63)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Other assessments</td> <td>VCTE, kPa, median (Q1, Q3)<sup>a</sup></td> <td></td> <td>12 (10, 15)</td> </tr> <tr> <td>CAP, dB/m, median (Q1, Q3)<sup>a</sup></td> <td></td> <td>349 (320, 378)</td> </tr> <tr> <td>FIB4, median (Q1, Q3)<sup>a</sup></td> <td></td> <td>1.3 (1.0, 1.8)</td> </tr> <tr> <td>ELF, median (Q1, Q3)<sup>a</sup></td> <td></td> <td>9.7 (9.2, 10.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>NIT: noninvasive testing in steady state CAP: controlled attenuation parameter; Q1: quartile; Q3: quartile; VCTE: vibration-controlled transient elastography Source: P. Sarge Pharmaceuticals, 2023</small></p>	Assessment of Baseline Disease Severity			Overall (N=888)	Liver biopsy	Fibrosis stage, n (%)	F2	328 (37)	F3	560 (63)	Other assessments	VCTE, kPa, median (Q1, Q3) <sup>a</sup>		12 (10, 15)	CAP, dB/m, median (Q1, Q3) <sup>a</sup>		349 (320, 378)	FIB4, median (Q1, Q3) <sup>a</sup>		1.3 (1.0, 1.8)	ELF, median (Q1, Q3) <sup>a</sup>		9.7 (9.2, 10.4)	<p>Bene. Questi sono alcuni dei dati effettivamente condivisi dallo studio MAESTRO-NASH che ci hanno aiutato a stabilire i punti limite per i NIT per la selezione dei pazienti con fibrosi F2 e F3. E se si osserva la rigidità epatica, si vede che la mediana era di 12 kPa e l'intervallo interquartile era compreso tra 10 e 15. Ed è così che abbiamo ottenuto quella zona verde compresa tra 10 e 15 kPa come punto ottimale per il trattamento dei pazienti con resmetirom. E poi se si guarda il punteggio ELF, la mediana era 9,7 e l'intervallo interquartile era compreso tra 9,2 e 10,4. Un aspetto che voglio sottolineare è che nello studio MAESTRO-NASH la mediana FIB-4 era pari a 1,3. Quindi, se si utilizza il FIB-4 per selezionare i pazienti da sottoporre al trattamento, si perderanno il 50% dei pazienti che avranno un FIB-4 inferiore a 1,3. FIB-4 è quindi un ottimo strumento per le cliniche di assistenza primaria per selezionare i pazienti da indirizzare. Ma non è così. Non è questo il modo giusto per selezionare i pazienti da sottoporre a trattamento e per i pazienti visitati nelle cliniche di gastroenterologia ed epatologia.</p>
Assessment of Baseline Disease Severity			Overall (N=888)																						
Liver biopsy	Fibrosis stage, n (%)	F2	328 (37)																						
		F3	560 (63)																						
Other assessments	VCTE, kPa, median (Q1, Q3) <sup>a</sup>		12 (10, 15)																						
	CAP, dB/m, median (Q1, Q3) <sup>a</sup>		349 (320, 378)																						
	FIB4, median (Q1, Q3) <sup>a</sup>		1.3 (1.0, 1.8)																						
	ELF, median (Q1, Q3) <sup>a</sup>		9.7 (9.2, 10.4)																						

<p>65.</p>	<h3>Proposed Algorithm for Patient Selection Using NITs for Liver-Directed Therapy</h3> <p><b>MASLD</b> Assess Metabolic Rule out other causes of liver disease</p> <p>Assess for fibrosis</p> <p><b>Treat</b> VCTE <math>\leq 10-15 \text{ kPa}</math> OR MRE <math>\geq 3-4.2 \text{ kPa}</math> OR ELF score <math>9.2-10.4</math> OR FAST, MAST, MEFIB AND platelets <math>\geq 140 \text{ k}\mu\text{l}</math> AND no evidence of PHTN</p> <p><b>Consider Treatment</b> VCTE <math>15-19.9 \text{ kPa}</math> OR MRE <math>4.3-4.9 \text{ kPa}</math> OR ELF score <math>10.5-11.3</math> OR FAST, MAST, MEFIB AND platelets <math>\geq 140 \text{ k}\mu\text{l}</math> AND no evidence of PHTN</p> <p><b>Do Not Treat</b> VCTE <math>\geq 20 \text{ kPa}</math> OR MRE <math>\geq 5 \text{ kPa}</math> OR ELF <math>&gt; 11.3</math></p> <p><small>VCTE is performed and liver stiffness measurements Stage 2+3 disease, confirmed as long as there is no clinical or imaging evidence of cirrhosis (no splenomegaly, ascites, or history of hepatic decompensation). MRE is reported as absolute measured elastic liver disease MRE; magnetic resonance imaging AET; MREFB; MRE combined with FIB; MRE; magnetic resonance elastography. FAST: shear-wave elastography. PHTN: portal hypertension. Reference: W. S. et al. (2024) Gastroenterology 2024;156(4):1087-1096. Creative Commons license. Reprinted for educational purposes only.</small></p>	<p>Si tratta dello stesso algoritmo esaminato dal Prof. Trauner. Quindi non ripeterò questa cosa. Ma sappiate che abbiamo una zona verde. Abbiamo una zona gialla e una zona rossa. È possibile selezionare diversi biomarcatori, tra cui l'elastografia transitoria, l'elastografia RM o il punteggio ELF. Oppure è possibile utilizzare alcuni di questi biomarcatori combinati, come FAST e MAST.</p>
<p>66.</p>	<h3>Biomarkers to Assess Treatment Response</h3> <p><b>Liver Fat Fraction (MRI-PDFF)</b> • <math>\geq 5\%</math> absolute/<math>\geq 30\%</math> relative reduction associated with improvement in NAS</p> <p><b>ALT/AST</b> • <math>\geq 17</math> U/L reduction predicts histologic response</p> <p><b>ELF/cT1/LSM</b> • ELF reduction by 0.5 from BL • cT1: <math>&gt; 80</math> ms reduction from BL or change in category • LSM decrease by 25%-30% from BL</p> <p>BL fat fraction 18.8% Week 16 fat fraction 8.3%</p> <p>Baseline EOT</p> <p><small>BL: baseline; EOT: end of treatment; MRI-PDFF: magnetic resonance imaging-derived fat fraction. Laufer et al. Gastroenterology. 2019;156(6):1841-1849. doi:10.1053/j.gastro.2019.05.029</small></p>	<p>Disponiamo anche di biomarcatori per valutare la risposta al trattamento. Questo è ciò che abbiamo imparato dagli studi clinici. Ciò è stato convalidato in diversi studi, secondo cui se si osserva una riduzione e una MRI-PDFF, che è un modo per quantificare il grasso epatico con una riduzione relativa del 30% rispetto al basale, ciò predice la risposta istologica in termini di risoluzione della MASH e potenzialmente anche di regressione della fibrosi. Se consideriamo il miglioramento dell'ALT, comunemente utilizzato nelle nostre cliniche, una riduzione dell'ALT di 17 unità rispetto al basale o più tipicamente corrisponde a un miglioramento istologico. Anche una riduzione del punteggio ELF di 0,5 rispetto al basale può predire un miglioramento istologico e una riduzione della rigidità epatica. L'elastografia transitoria con una deviazione dal 25% al 30% rispetto al basale può predire la risposta istologica. Quindi, se inizio con un paziente con rigidità epatica di 10 kPa e poi lo tratto con resmetirom per 1 anno, il risultato ideale sarà che la rigidità epatica si ridurrà a meno di 7,5 kPa o più. Sarebbe una buona risposta. In genere, vorrei vedere una riduzione dell'ALT e quindi una riduzione del grasso epatico nel punteggio CAP o nella MRI-PDFF.</p>
<p>67.</p>	<h3>MASH Medication Score Card</h3> <p><b>Endpoints</b></p> <p><b>Hepatic efficacy endpoints</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>NASH resolution: Placebo-adjusted percentage of patients that achieve NASH resolution</li> <li>Fibrosis improvement: Placebo-adjusted percentage of patients that achieve fibrosis regression by 1 stage</li> <li>MRI-PDFF: Percentage of patients that achieve relative liver fat reduction by <math>\geq 30\%</math></li> <li>ALT: Percentage of patients that achieve reduction of ALT by <math>\geq 17</math> U/L</li> </ul> <p><b>Effects on metabolic syndrome</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Weight: Percentage change in total body weight</li> <li>Dyslipidemia: Effects of treatment on TG, HDL, and LDL cholesterol</li> <li>Insulin resistance: Effects of treatment on HbA<sub>1c</sub>, fasting glucose, and HOMA-IR</li> </ul> <p><b>Effects on outcomes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MALO: Reduction in hepatic decompensation and liver-related deaths</li> <li>MACE: Reduction in cardiac morbidity and mortality</li> </ul> <p><b>Major AEs</b> — AE of special interest (eg, pruritus with FXR agonists, GI AEs with GLP-1RAs)</p> <p><small>FXR: farnesyl X receptor; GLP-1RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA<sub>1c</sub>: glycated hemoglobin; HDL: high-density lipoprotein; HOMA-IR: homeostatic model assessment for insulin resistance; LDL: low-density lipoprotein; MACE: major adverse liver outcomes; TG: triglycerides. Johnson et al. Hepatology. 2023;76(2):252-262</small></p>	<p>Qualche anno fa ho scritto un articolo su come confronteremo i trattamenti per la MASH, dato che ne abbiamo sempre di più approvati dalla FDA e dall'EMA. E questo è ciò che io chiamo la scheda di valutazione dei farmaci per la MASH. Quindi quando prendiamo in esame questi farmaci è molto importante considerare gli endpoint di efficacia epatica. Qual è stato quindi il tasso di risoluzione della MASH, di miglioramento della fibrosi, di riduzione del grasso epatico e di miglioramento dell'ALT? Ma non possiamo essere così miopi e limitarci a considerare gli endpoint di efficacia epatica. Dobbiamo esaminare gli effetti di ciascun farmaco su ogni componente della sindrome metabolica. Il farmaco ideale dovrebbe anche aiutare a perdere peso, migliorare i lipidi e migliorare la resistenza all'insulina. E poi, alla fine, vorremmo vedere gli effetti dei farmaci sui risultati epatici, quelli che chiamiamo esiti epatici avversi maggiori, o MALO, come la progressione verso</p>

Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia

		<p>la cirrosi, lo scompenso con ascite, l'encefalopatia, e anche considerare i risultati cardiovascolari e la mortalità complessiva. E naturalmente dobbiamo tenere conto degli effetti avversi di ciascun farmaco.</p>
68.	<p><b>Resmetirom Score Card</b></p>  <p><b>Endpoints</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Hepatic efficacy endpoints</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>NASH resolution: Placebo-adjusted percentage of patients that achieve NASH resolution (30%)</li> <li>Fibrosis improvement: Placebo-adjusted percentage of patients that achieve fibrosis regression by 1 stage (25%)</li> <li>MRI-PDFF: Percentage of patients that achieve relative liver fat reduction by ≥30% (70%)</li> <li>ALT: Percentage of patients that achieve reduction of ALT by ≤17 U/L (Positive)</li> </ul> </li> <li><b>Effects on metabolic syndrome</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Weight: Percentage change in total body weight (Neutral)</li> <li>Dyslipidemia: Effects of treatment on TG, HDL, and LDL cholesterol (Positive)</li> <li>Insulin resistance: Effects of treatment on HbA<sub>1c</sub>, fasting glucose, and HOMA-IR (Positive)</li> </ul> </li> <li><b>Effects on outcomes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>MALD: Reduction in hepatic decompensation and liver-related deaths (No data)</li> <li>MACE: Reduction in cardiac morbidity and mortality (No data)</li> <li>Major AEs: AE of special interest (eg, pruritus with FXR agonists; GI AEs with GLP-1RAs) (Tolerated)</li> </ul> </li> </ul> <p><small>Alkhouri S, et al. Hepatol Commun. 2021;5:1010-1025.</small></p>	<p>Ecco qual è stato il punteggio ottenuto da resmetirom in base alla mia scheda. Si nota quindi il tasso di risoluzione della NASH, il miglioramento della fibrosi e la riduzione del grasso epatico. È neutro per quanto riguarda il peso e l'HbA<sub>1c</sub>. Ma aiuta in caso di dislipidemia. Abbiamo mostrato i dati con una riduzione del colesterolo LDL del 16% e dei trigliceridi del 22% rispetto al basale. Al momento non disponiamo di dati sugli effetti epatici o cardiaci e il medicinale è stato molto ben tollerato negli studi clinici.</p>
69.	<p><b>Weight Loss Through Lifestyle Modification in MASLD</b></p>  <p><b>Weight Loss</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>≥10%: Fibrosis regression (45% of patients)<sup>†</sup></li> <li>≥7%: NASH resolution (64%-90% of patients)<sup>†</sup></li> <li>≥5%: Ballooning/Inflammation improvement (41%-100% of patients)<sup>†</sup></li> <li>≥3%: Steatosis improvement (35%-100% of patients)<sup>†</sup></li> </ul> <p><b>Patients Sustaining Weight Loss at 1 Year</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;10%</li> <li>18%</li> <li>30%</li> <li>Not reported</li> </ul> <p><small>†Regression defined as a decrease of ≥1 point in the fibrosis score. *Depending on the degree of weight loss. Villalobos C. et al. Gastroenterology. 2016;150:307-316.</small></p>	<p>La perdita di peso è ancora molto importante. E in effetti nell'etichetta della FDA si raccomanda di usare resmetirom insieme a un intervento completo sullo stile di vita. Il nostro obiettivo per i nostri pazienti dovrebbe essere quello di perdere il 10% o più del loro peso corporeo totale. È stato dimostrato che ciò è associato alla risoluzione della NASH e alla regressione della fibrosi. Quindi, per una persona che pesa 113 kg, è necessario perderne 11. Purtroppo, anche negli studi clinici, solo il 10% dei pazienti riesce a perdere quel 10% del peso corporeo totale, il che lascia il 90% dei pazienti che ha bisogno di aiuto per perdere peso al di fuori dello stile di vita.</p>
70.	<p><b>STEP1: Effects of Once-Weekly Semaglutide</b></p>  <p><b>Body Weight Change from Baseline by Week, Observed to Total Data</b></p> <p><b>In-Trial Data at Week 68</b></p> <p><b>On-Treatment Data at Week 68</b></p>	<p>Abbiamo parlato del semaglutide e questi sono i dati dello studio STEP1 che ha portato all'indicazione per l'obesità. E vorrei solo sottolineare che con semaglutide e tirzepatide, circa il 70-75% dei pazienti perde effettivamente quel 10% di peso, il che è fantastico.</p>
71.	<p><b>Semaglutide: MASH Phase 2 Results</b></p>  <p><b>Primary Endpoint: Resolution of NASH With No Worsening of Liver Fibrosis</b></p> <p><b>Secondary Endpoint: Improvement in Liver Fibrosis With No Worsening of NASH</b></p>	<p>Ma come ha mostrato prima la dottoressa Bugianesi, non c'è stato alcun effetto sulla fibrosi. Quindi abbiamo riscontrato un miglioramento nella risoluzione della MASH solo con semaglutide. Ma almeno nella sperimentazione di fase 2b non è stato rilevato alcun segnale chiaro sulla fibrosi. Abbiamo quindi questo paradosso: con la semaglutide si perde il 10% del peso corporeo totale nella maggior parte dei pazienti. Ma almeno al momento non abbiamo dati convincenti che questo aiuti nella fibrosi epatica.</p>

72.	<p><b>Case 3: Mr. O'Liver Hardy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>63-year-old Hispanic man with history of diabetes for 20 years, dyslipidemia, and CAD</li> <li>He presents for elevated FIB4 that was calculated by his PCP             <ul style="list-style-type: none"> <li>AST 54 IU/L</li> <li>ALT 47 IU/L</li> <li>Platelets 134 k/<math>\mu</math>L</li> </ul> </li> <li>Let's calculate the FIB4</li> </ul> <div style="background-color: black; color: white; padding: 5px; text-align: center;"> <p>FIB4 = 3.70 (risk for cirrhosis &gt;3.48) FibroScan LSM 22 kPa (risk for cirrhosis &gt;20)</p> </div> <p><small>CAD: coronary artery disease; PCP: primary care physician</small></p>	<p>L'ultimo caso che ho è quello del signor O'Liver Hardy. Si tratta di un uomo ispanico di 63 anni con una storia di diabete di 20 anni, dislipidemia e malattia coronarica, quindi è già ad alto rischio. Presenta un livello elevato di FIB-4, calcolato dal suo medico di base. Il suo livello di AST è più alto dell'ALT e la conta piastrinica è bassa. Quindi sono già preoccupato che la sua malattia sia in stadio molto avanzato. Se calcoliamo il FIB-4, risulta 3,7. Quindi più di 3,48, che è il valore limite per la cirrosi. E abbiamo eseguito un'elastografia transitoria FibroScan che ha evidenziato una rigidità del fegato pari a 22 kPa. Quindi più di 20 kPa, che è il valore limite per la cirrosi. Si tratta di un paziente per il quale mi sento molto a mio agio nel diagnosticare la cirrosi da MASH. Non ho bisogno di fare una biopsia al fegato.</p>
73.	<p><b>Case 3: Mr. O'Liver Hardy (cont)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>myFibroScan app → Scores → AGILE4</li> <li>To calculate the AGILE4 score, you need:             <ul style="list-style-type: none"> <li>LSM 22 kPa</li> <li>AST 54 IU/L</li> <li>ALT 47 IU/L</li> <li>Platelets 134 k/<math>\mu</math>L</li> <li>Diabetes Yes</li> <li>Sex M</li> </ul> </li> </ul> <div style="background-color: black; color: white; padding: 5px; text-align: center;"> <p>AGILE4 = 0.74 → High probability for cirrhosis Ultrasound shows nodular liver with splenomegaly (16.6 cm)</p> </div>	<p>È anche possibile calcolare un punteggio chiamato AGILE4. Questo è un altro punteggio che si può calcolare nell'app MyFibroScan. Combina il FIB-4 più la rigidità epatica, quindi si ha rigidità epatica, piastrine, AST, ALT, presenza di diabete e sesso maschile rispetto a quello femminile. Se si calcola un AGILE4, questo sarà molto alto, pari a 0,74. Il valore limite per la cirrosi è 0,58. Ciò aumenta il valore predittivo positivo che il paziente sia affetto da cirrosi. Abbiamo anche fatto un'ecografia che mostra un fegato nodulare con splenomegalia.</p>
74.	<p><b>Question</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Is this patient a good candidate for resmetirom?             <ul style="list-style-type: none"> <li>A. No</li> <li>B. Yes</li> <li>C. Unsure</li> </ul> </li> </ul>	<p>Pertanto, questo paziente è un buon candidato per il trattamento con resmetirom? Andiamo a votare. No. Sì. Non sono sicuro. Ok, credo che ci sia 1 persona che vorrebbe ancora trattarlo. Mi piacerebbe molto sapere da Lei, chiunque Lei sia alla fine, perché pensa che il trattamento sia indicato a questo punto? Di nuovo, non stiamo dicendo che sappiamo per certo che resmetirom sia una cattiva idea nei pazienti con cirrosi, ma stiamo conducendo la sperimentazione di fase 3 chiamata MAESTRO-NASH. Quindi la risposta potrebbe cambiare nel giro di un paio d'anni. Ma almeno per il momento, questo non è riportato sull'etichetta della FDA e non sarà riportato su quella dell'EMA.</p>
75.	<p><b>Shared Decision-making for Long-term Disease Management</b></p> <p><b>The SHARE Approach: 5 Essential Steps of Shared Decision-making</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 <b>S</b>E EK your patient's participation.</li> <li>2 <b>H</b>ELP your patient explore &amp; compare treatment options.</li> <li>3 <b>A</b>SSESS your patient's values &amp; preferences.</li> <li>4 <b>R</b>EACH a decision with your patient.</li> <li>5 <b>E</b>VALUATE your patient's decision.</li> </ol> <p><small>Agency for Healthcare Quality and Research. <a href="https://www.ahrq.gov/health-literacy/professional-communication/shared-decision-making/">https://www.ahrq.gov/health-literacy/professional-communication/shared-decision-making/</a>. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Bene. La mia ultima diapositiva riguarda il processo decisionale SHARE per il successo a lungo termine con i nostri pazienti. Ecco l'approccio SHARE che si compone di 5 fasi che utilizziamo nelle nostre cliniche. Quindi, per prima cosa si deve verificare la partecipazione dei propri pazienti. Si vuole coinvolgere i pazienti. Volete aiutarli a esplorare e confrontare le opzioni di trattamento e ciò che funziona per loro. Volete valutare i loro valori e le loro preferenze. Se un paziente ha problemi con le</p>

		<p>iniezioni, probabilmente la terapia con semaglutide non è la soluzione giusta. Se un paziente non mangia carne, probabilmente seguire una dieta chetogenica non è una buona idea. Quindi è necessario valutare i suoi valori e le sue preferenze, per poi prendere una decisione insieme al paziente. Quindi, di nuovo, coinvolgerli nel processo decisionale. E poi vorrete valutare la decisione del vostro paziente.</p>
76.	<p><b>Take-Home Messages</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FDA-approved medications that are likely to benefit patients with at-risk MASH are here</li> <li>▪ Resmetrom is FDA-approved for at-risk MASH<sup>a</sup> (MASH<sup>a</sup> with F2-F3)</li> <li>▪ Semaglutide has FDA approval for obesity and T2D and may have beneficial effects for patients with at-risk MASH, especially those with earlier stage disease (F2 specifically)</li> <li>▪ <b>New Mantra in MASH:</b> "Screen, Stage, and Treat"</li> </ul> <p><small><sup>a</sup>Resmetrom is approved for the treatment of adults with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). FDA, US Food and Drug Administration</small></p>	<p>Quindi il messaggio che voglio trasmettere è che i farmaci approvati dalla FDA che potrebbero essere utili ai pazienti con MASH a rischio sono disponibili, almeno negli Stati Uniti, e dovrebbero arrivare anche in Europa l'anno prossimo. Resmetrom è approvato dalla FDA in caso di MASH a rischio, ovvero la MASH con fibrosi F2, F3; semaglutide è approvato dalla FDA per l'obesità e il diabete di tipo 2, 2 condizioni comuni di comorbidità nei pazienti con MASH. Quindi usatelo in modo appropriato. E ho un nuovo mantra per la MASH nel 2024, che è: "Fai semplicemente qualcosa". E questo dovrebbe includere lo screening di tutti i pazienti ad alto rischio, di tutti i pazienti affetti da diabete e di quelli affetti da sindrome metabolica. Quindi, quando si identifica il fegato grasso o MASLD, è necessario determinarne lo stadio. Non è corretto dire al paziente con MASLD di perdere peso e che lo terremo sotto controllo. È necessario conoscere lo stadio della fibrosi. E poi, quando si identificano i pazienti con MASH e fibrosi F2 o superiore, si inizia il trattamento. Oggi disponiamo di trattamenti efficaci.</p>