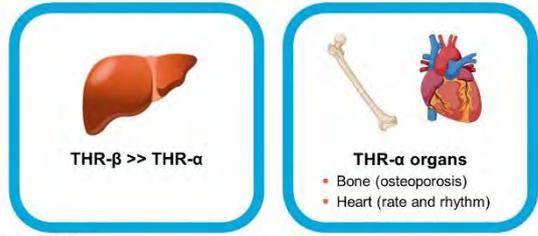
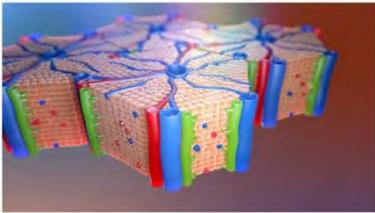
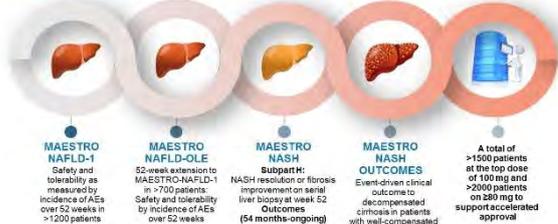


<p>5.</p>	<p>Differential Expression of THR-α and -β Receptor</p>  <p>THR-β >> THR-α</p> <p>THR-α organs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bone (osteoporosis) • Heart (rate and rhythm) 	<p>Ora, i recettori β dell'ormone tiroideo sono espressi proporzionalmente in quantità molto più elevate nel fegato rispetto ai recettori α dell'ormone tiroideo. I recettori α si trovano nelle ossa e nel cuore e danno origine alla tireotossicosi, che a pensarci bene è osteoporosi e tachicardia.</p> <p>NOTA: Quindi, quando pensiamo di sfruttare questo percorso come terapia per la steatoepatite non alcolica (NASH), vogliamo che riduca il contenuto di lipidi intraepatici, diminuisca l'infiammazione e, idealmente, la fibrosi, poiché la fibrosi è la causa principale degli scarsi risultati per la NASH. Vogliamo agire in modo mirato sul fegato, senza avere effetti sull'asse ipotalamo-ipofisi. E vogliamo che la terapia sia selettiva per il recettore β per evitare gli effetti collaterali del THR-α sulle ossa e sul cuore.</p>
<p>6.</p>	<p>THR-β Mutations Show Increased Liver Fat</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resistance to thyroid hormone (RTH) is a syndrome of reduced responsiveness of target tissues to thyroid hormone¹ • Patients with RTH-β have increased liver fat compared with their unaffected family members²  <p>A. Wild-type THR in normal subject or patients with RTH</p> <p>B. Mutant THR in patients with RTH</p> <p>Liganded THR-RXR heterodimer</p> <p>Unliganded mutant THR-RXR heterodimer</p>	<p>Ora, la cosa interessante è che c'è una famiglia che vive nella regione portoghese delle Azzorre e che ha una mutazione che li rende resistenti all'ormone tiroideo β. Quando si confrontano i membri della famiglia che hanno la mutazione con i membri della famiglia che non ne sono portatori, si controlla il diabete, l'indice di massa corporea (IMC) e i fattori ambientali perché sono tutti sulla stessa isola. Quindi si controllano anche i fattori epigenetici. I soggetti portatori di questa mutazione presentano una maggiore quantità di steatosi epatica, il che evidenzia l'importanza della segnalazione dell'ormone tiroideo β nel fegato e la sua correlazione con la steatosi epatica.</p> <p>NOTA: I pazienti affetti da questa sindrome presentano un aumento del grasso epatico, valutato tramite CAP sull'elastografia transitoria, rispetto ai loro familiari non affetti, nonostante il controllo dell'IMC, abbiano tassi simili di resistenza all'insulina e vivano sulla stessa piccola isola con esposizione a fattori ambientali simili.</p>
<p>7.</p>	<p>THR-β Agonists: Mechanism of Action</p> 	<p>Ecco un video sul meccanismo d'azione. 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</p>

Una nuova era nella MASH: Come le terapie specifiche per le malattie stanno cambiando le regole del gioco e le migliori pratiche per l'integrazione clinica

		<p>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 acidi grassi liberi che vengono poi trasportati nei mitocondri per produrre ATP tramite la β-ossidazione. Il trattamento complessivo con l'agonista del THR-β è efficace nel ridurre il contenuto di grasso epatico e la fibrosi.</p>
8.	<p>Importance of THR-β Liver Specificity</p>  <p>Potential side effects in the absence of selectivity</p>	<p>Perfetto! Quindi, è proprio la specificità epatica dell'ormone tiroideo β che ci aiuta a evitare potenziali effetti collaterali su altri organi.</p>
9.	<p>First FDA-Approved Therapy for MASH,^a a THR-β Agonist</p>  <p><small>^aAs approved, resmetrom was not approved as a treatment for the treatment of non-alcoholic MASH</small></p>	<p>Ecco i dati relativi alla prima terapia per la MASH approvata dalla FDA: il resmetrom.</p>
10.	<p>Resmetrom: Phase 3 Program</p>  <p><small>All doses were given daily. Resmetrom was given once daily. OLE: open label extension. Reference: [1] et al. JAMA. 2023;329(13):1183-1192. Reported as the results of a phase 3 program only.</small></p>	<p>Penso che molte persone abbiano già visto questa cosa prima, ma il punto è che si tratta di un programma di fase 3 davvero solido. Quindi, a partire dal programma MAESTRO NAFLD, che ha valutato sicurezza e tollerabilità in oltre 1.200 pazienti di quel gruppo, 700 sono poi passati a un'estensione in aperto. MAESTRO-NASH è lo studio registrativo con i dati della biopsia epatica che ha portato all'approvazione accelerata. Questo studio è ancora in corso e cercheremo risultati correlati al fegato. E poi abbiamo lo studio MAESTRO-NASH OUTCOMES, che riguarda la cirrosi compensata ed è in corso. Quindi più di 2.000 pazienti hanno ricevuto la dose da 80 o 100 mg, per cui è stata richiesta l'approvazione accelerata.</p>

Una nuova era nella MASH: Come le terapie specifiche per le malattie stanno cambiando le regole del gioco e le migliori pratiche per l'integrazione clinica

<p>11.</p>	<p>Resmetrom: Phase 3 Program (cont)</p> <p>KEY ELIGIBILITY CRITERIA Presence of ≥3 metabolic risk factors NASH on biopsy (NAS ≥ 4 with ≥1 in each component) Fibrosis stage F1-F3 ≥8% hepatic fat by MR-PDFF</p> <p>DUAL PRIMARY ENDPOINT AT WEEK 52 MASH resolution (ballooning score=0, inflammation score=0/1, and ≥2-point reduction in NAS) with no worsening of fibrosis ≥1-stage improvement in fibrosis with no worsening of NAS</p>	<p>Per quanto riguarda lo studio registrativo, è possibile osservare che la popolazione di pazienti era notevolmente arricchita da 3 o più fattori di rischio metabolico. Sono stati randomizzati 1:1:1. Gli endpoint della biopsia epatica sono stati valutati a 52 settimane. Risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi e almeno 1 stadio di miglioramento della fibrosi senza peggioramento della MASH.</p>
<p>12.</p>	<p>Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH</p>	<p>Ma pensando a un approccio alla MASH, credo che uno dei temi di questo incontro sia proprio la necessità di avere una visione olistica, da un punto di vista incentrato sul fegato. Sì, siamo molto felici di vedere la risoluzione della MASH e il miglioramento della fibrosi, ma sappiamo che la causa principale di morte sono le malattie cardiovascolari. Quindi, idealmente, vorremmo vedere dei benefici lipidici e sappiamo che la resistenza all'insulina è una base critica di questa malattia. Quindi, la nomenclatura cambia e, idealmente, vorremmo vedere gli effetti anche su questo.</p>
<p>13.</p>	<p>Resmetrom[®]: THR-β, Oral, Once Daily</p> <p>Phase 3 results, 52 weeks</p> <p>Insulin Sensitivity No benefit reported</p> <p>MASH Resolution + NAS ≥2 Improvement without worsening of fibrosis Placebo: 10% (n=136) vs Resmetrom 80 mg: 26% (n=264) vs Resmetrom 100 mg: 30% (n=321)</p> <p>Fibrosis Improvement (≥1 stage) without worsening of MASH Placebo: 14% (n=180) vs Resmetrom 80 mg: 24% (n=240) vs Resmetrom 100 mg: 26% (n=273)</p> <p>Lipid Benefits Placebo: 0% (n=136) vs Resmetrom 80 mg: -14% (n=264) vs Resmetrom 100 mg: -16% (n=321)</p>	<p>Quindi ogni volta che presentiamo dati su questi farmaci, se disponibili, li condividiamo in tutti questi ambiti. Resmetrom, lo studio di fase 3 che è stato pubblicato sul <i>New England Journal of Medicine</i>: Biopsia a 52 settimane: credo che le persone ne siano ben consapevoli; risoluzione della MASH del 30% con la dose da 100 mg rispetto al 10% con il placebo; e poi risoluzione della fibrosi del 26% di 1 stadio rispetto al 14% con il placebo. Ciò che non è stato menzionato nel video, ma che è molto importante, è che il resmetrom aumenta anche l'espressione dei recettori LDL sugli epatociti e quindi riduce l'LDL. Non ci sono segnalazioni di benefici sulla sensibilità all'insulina.</p>
<p>14.</p>	<p>Resmetrom: MAESTRO-NASH Health-Related Quality of Life (HRQOL)</p> <p>Improved HRQOL with improvement of fibrosis or resolution of MASH with resmetrom at week 52.</p> <p>Mean (SD) Change, 0-100</p> <p>Work, Total CDQ24-NAS, Role limitations, Health distress*, Sleep, Limitations, Signs of liver disease, Total EQ5D*</p> <p>Legend: Responder (dark blue), Nonresponder (light blue), Placebo (red)</p>	<p>Questo è di fondamentale importanza. Questa diapositiva è di Michael Betel della Fatty Liver Alliance, che ha esaminato se la risposta istologica fosse correlata o meno a come si sentivano i pazienti. Sappiamo che siamo tutti preoccupati per come si sentono e come reagiscono i pazienti, così come lo è la FDA. Quindi, quando si esaminano i sondaggi sulla qualità della vita, in blu scuro ci sono coloro che hanno avuto una risposta istologica, in arancione quelli che hanno assunto placebo e in azzurro i non-responder. Si può osservare che, in base a diverse misurazioni della qualità della vita, si è riscontrato un miglioramento clinicamente significativo del benessere generale.</p>

Una nuova era nella MASH: Come le terapie specifiche per le malattie stanno cambiando le regole del gioco e le migliori pratiche per l'integrazione clinica

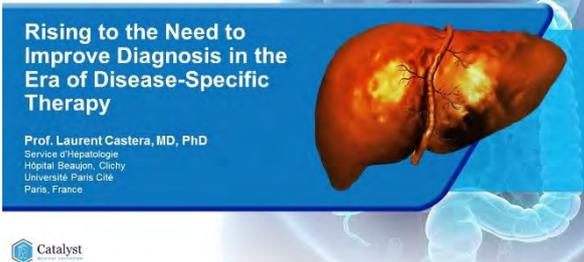
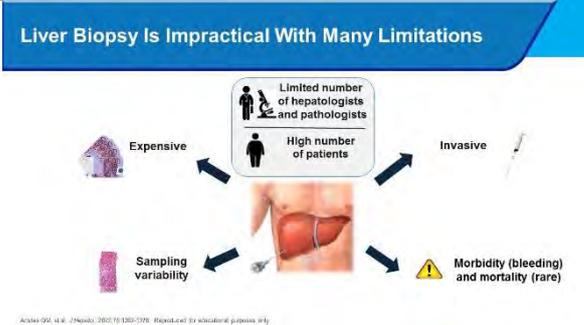
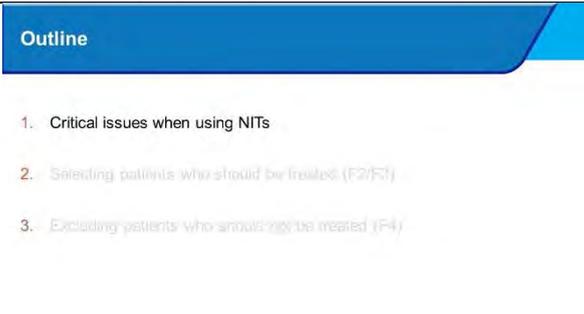
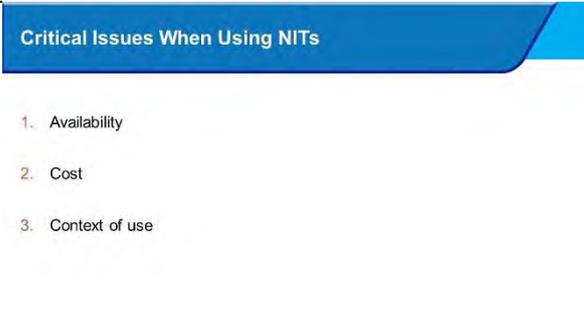
<p>15.</p>	<p>GLP-1 RA and SGLT2 Inhibitor Therapy: No Impact on Biopsy Responses to Resmetirom</p> <p> <ul style="list-style-type: none"> Patients with T2D on resmetirom + SGLT2 inhibitor or GLP-1RA therapy had equivalent liver biopsy responses to patients with T2D not on these therapies There were no differences in safety or tolerability in patients with T2D treated with a combination of GLP-1 RA + resmetirom </p>	<p>Ora, circa il 15% dei pazienti è entrato nello studio in trattamento con un GLP-1. Quella era la dose per il diabete di 1 mg. Dovevano assumerlo per 6 mesi prima della valutazione per l'ammissione e non potevano avere una perdita di peso superiore al 5% prima di entrare nello studio. La domanda è quindi: l'aggiunta o la presenza di entrambi i farmaci influisce sull'endpoint istologico? Mi concentrerò sui pannelli degli endpoint della fibrosi sulla destra, dove potete vedere che anche se si assumeva o meno un GLP-1, non c'era alcuna differenza nella risposta della biopsia. Un caso simile è avvenuto con SGLT2. Quindi, indipendentemente dal fatto che si stia assumendo un GLP-1 a quella dose di 1 mg o un SGLT2, non c'è stato alcun impatto sulla risposta istologica al resmetirom.</p>																																																																								
<p>16.</p>	<p>Liver Biopsy Responses: Impact of Weight Loss</p> <p> <ul style="list-style-type: none"> Weight loss $\geq 5\%$ observed in about 22% of patients on resmetirom (12% on placebo) increased the percentage of patients with fibrosis improvement (41%) and NASH resolution (57%) on liver biopsy and maintained the difference from placebo with similar weight loss </p>	<p>Inoltre, non è stata riscontrata alcuna differenza significativa negli effetti collaterali. E ora, che dire della perdita di peso in sé? Quindi il 22% dei pazienti trattati con resmetirom ha effettivamente avuto una perdita di peso di almeno il 5%. E se consideriamo coloro che hanno perso peso, questo è stato indipendente dai GLP-1. In caso di perdita di peso, i pazienti con miglioramento della fibrosi sono aumentati al 41% e quelli con risoluzione della MASH alla biopsia sono aumentati al 57%, sottolineando l'importanza della consulenza sui cambiamenti dello stile di vita anche quando si è in terapia farmacologica.</p>																																																																								
<p>17.</p>	<p>Resmetirom: Phase 3 Safety Results</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patients (%)</th> <th>Placebo (n=324)</th> <th>Resmetirom 80 mg (n=322)</th> <th>Resmetirom 100 mg (n=323)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AE</td> <td>298 (92.0)</td> <td>296 (91.9)</td> <td>296 (91.6)</td> </tr> <tr> <td>Grade 1: mild</td> <td>77 (24.0)</td> <td>73 (22.7)</td> <td>68 (20.4)</td> </tr> <tr> <td>Grade 2: moderate</td> <td>109 (33.6)</td> <td>103 (32.0)</td> <td>103 (31.6)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3: severe</td> <td>52 (16.2)</td> <td>43 (13.4)</td> <td>47 (14.5)</td> </tr> <tr> <td>AE leading to discontinuation</td> <td>86 (27.4)</td> <td>124 (38.5)</td> <td>134 (41.5)</td> </tr> <tr> <td>AE leading to discontinuation</td> <td>37 (11.5)</td> <td>35 (10.9)</td> <td>41 (12.7)</td> </tr> <tr> <td>Death</td> <td>1 (0.3)</td> <td>1 (0.3)</td> <td>2 (0.6)</td> </tr> <tr> <td>AEs affecting >10% of patients in any group</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dizziness</td> <td>50 (15.6)</td> <td>87 (27.0)</td> <td>108 (33.4)</td> </tr> <tr> <td>COVID-19</td> <td>66 (20.4)</td> <td>69 (21.4)</td> <td>54 (16.7)</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>40 (12.5)</td> <td>71 (22.0)</td> <td>81 (25.0)</td> </tr> <tr> <td>Asthenia</td> <td>40 (12.5)</td> <td>46 (14.3)</td> <td>36 (11.2)</td> </tr> <tr> <td>Back pain</td> <td>38 (11.8)</td> <td>35 (10.9)</td> <td>27 (8.4)</td> </tr> <tr> <td>Urinary tract infection</td> <td>27 (8.4)</td> <td>33 (10.2)</td> <td>27 (8.4)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>25 (7.7)</td> <td>33 (10.2)</td> <td>26 (8.0)</td> </tr> <tr> <td>Pruritus</td> <td>22 (6.8)</td> <td>26 (8.1)</td> <td>37 (11.5)</td> </tr> <tr> <td>Vomiting</td> <td>17 (5.3)</td> <td>28 (8.7)</td> <td>35 (10.8)</td> </tr> </tbody> </table>	Patients (%)	Placebo (n=324)	Resmetirom 80 mg (n=322)	Resmetirom 100 mg (n=323)	AE	298 (92.0)	296 (91.9)	296 (91.6)	Grade 1: mild	77 (24.0)	73 (22.7)	68 (20.4)	Grade 2: moderate	109 (33.6)	103 (32.0)	103 (31.6)	Grade 3: severe	52 (16.2)	43 (13.4)	47 (14.5)	AE leading to discontinuation	86 (27.4)	124 (38.5)	134 (41.5)	AE leading to discontinuation	37 (11.5)	35 (10.9)	41 (12.7)	Death	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	AEs affecting >10% of patients in any group				Dizziness	50 (15.6)	87 (27.0)	108 (33.4)	COVID-19	66 (20.4)	69 (21.4)	54 (16.7)	Nausea	40 (12.5)	71 (22.0)	81 (25.0)	Asthenia	40 (12.5)	46 (14.3)	36 (11.2)	Back pain	38 (11.8)	35 (10.9)	27 (8.4)	Urinary tract infection	27 (8.4)	33 (10.2)	27 (8.4)	Fatigue	25 (7.7)	33 (10.2)	26 (8.0)	Pruritus	22 (6.8)	26 (8.1)	37 (11.5)	Vomiting	17 (5.3)	28 (8.7)	35 (10.8)	<p>Per quanto riguarda gli eventi avversi, diarrea e nausea erano più comuni nei gruppi di trattamento. Questi di solito si verificano entro le prime 4 settimane e scompaiono entro circa 12 settimane.</p>
Patients (%)	Placebo (n=324)	Resmetirom 80 mg (n=322)	Resmetirom 100 mg (n=323)																																																																							
AE	298 (92.0)	296 (91.9)	296 (91.6)																																																																							
Grade 1: mild	77 (24.0)	73 (22.7)	68 (20.4)																																																																							
Grade 2: moderate	109 (33.6)	103 (32.0)	103 (31.6)																																																																							
Grade 3: severe	52 (16.2)	43 (13.4)	47 (14.5)																																																																							
AE leading to discontinuation	86 (27.4)	124 (38.5)	134 (41.5)																																																																							
AE leading to discontinuation	37 (11.5)	35 (10.9)	41 (12.7)																																																																							
Death	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)																																																																							
AEs affecting >10% of patients in any group																																																																										
Dizziness	50 (15.6)	87 (27.0)	108 (33.4)																																																																							
COVID-19	66 (20.4)	69 (21.4)	54 (16.7)																																																																							
Nausea	40 (12.5)	71 (22.0)	81 (25.0)																																																																							
Asthenia	40 (12.5)	46 (14.3)	36 (11.2)																																																																							
Back pain	38 (11.8)	35 (10.9)	27 (8.4)																																																																							
Urinary tract infection	27 (8.4)	33 (10.2)	27 (8.4)																																																																							
Fatigue	25 (7.7)	33 (10.2)	26 (8.0)																																																																							
Pruritus	22 (6.8)	26 (8.1)	37 (11.5)																																																																							
Vomiting	17 (5.3)	28 (8.7)	35 (10.8)																																																																							
<p>18.</p>	<p>EASL-EASD-EASO Treatment Guidelines</p>	<p>Anche EASL-EASD-EASO hanno adottato linee guida lungimiranti per il trattamento. Come sapete, non è ancora stato approvato dall'EMA, ma hanno specificato che, se approvato a livello locale, la prima terapia mirata al MASH dovrebbe essere il resmetirom per la fibrosi F2/F3. E naturalmente vogliamo pensare alla gestione aggressiva delle altre comorbidità, e dedicheremo del tempo a parlarne nelle discussioni sui casi. Gestione aggressiva del diabete, della dislipidemia con statine e dell'obesità, gestita sia a livello farmacologico sia chirurgico.</p>																																																																								

Una nuova era nella MASH: Come le terapie specifiche per le malattie stanno cambiando le regole del gioco e le migliori pratiche per l'integrazione clinica

<p>19.</p>	<p>Other THR-β Agonists in Development</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Drug Candidate</th> <th>Study Stage</th> <th>Endpoints</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VK2809</td> <td>Phase 2 Biopsy-confirmed MASH (N=249)</td> <td>12-week reduction of liver fat content 52-week biopsy data presented at AASLD</td> </tr> <tr> <td>TERN-501</td> <td>Phase 2 Presumed MASH (N=162)</td> <td>12-week reduction of liver fat content Results available^a</td> </tr> <tr> <td>ALG-055009</td> <td>Phase 2 Presumed MASH (N=100)</td> <td>12-week reduction of liver fat content Data presented at AASLD TLM 2024</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>The large, randomized, placebo-controlled, double-blind study of liver steatosis (VK2809) in patients with biopsy-confirmed MASH (N=249) is currently recruiting. (ClinicalTrials.gov: NCT0472399) (www.vk2809.com) (www.vk2809.com) (www.vk2809.com)</small></p>	Drug Candidate	Study Stage	Endpoints	VK2809	Phase 2 Biopsy-confirmed MASH (N=249)	12-week reduction of liver fat content 52-week biopsy data presented at AASLD	TERN-501	Phase 2 Presumed MASH (N=162)	12-week reduction of liver fat content Results available ^a	ALG-055009	Phase 2 Presumed MASH (N=100)	12-week reduction of liver fat content Data presented at AASLD TLM 2024	<p>Quali sono gli altri agonisti THR-β in fase di sviluppo? Presenterò i dati su VK2809 e ALG-055009 che sono stati presentati al Liver Meeting di recente, nel novembre 2024. Lo studio TERN-501 ha segnalato una riduzione del contenuto di grassi epatici in 12 settimane, ma il programma è sospeso o in attesa.</p>
Drug Candidate	Study Stage	Endpoints												
VK2809	Phase 2 Biopsy-confirmed MASH (N=249)	12-week reduction of liver fat content 52-week biopsy data presented at AASLD												
TERN-501	Phase 2 Presumed MASH (N=162)	12-week reduction of liver fat content Results available ^a												
ALG-055009	Phase 2 Presumed MASH (N=100)	12-week reduction of liver fat content Data presented at AASLD TLM 2024												
<p>20.</p>	<p>VK2809: THR-β Oral, Once Daily or Once Every Other Day</p> <p>Phase 2b results, 52 weeks</p> <p>MASH Resolution without worsening of fibrosis: Placebo (n=71) 28%, VK2809 1 mg qd (n=71) 71%, VK2809 2.5 mg qd (n=71) 65%, VK2809 5 mg qd (n=71) 63%, VK2809 10 mg qd (n=71) 75%.</p> <p>Fibrosis Improvement (≥1 stage) without worsening of MASH: Placebo (n=71) 34%, VK2809 1 mg qd (n=71) 57%, VK2809 2.5 mg qd (n=71) 44%, VK2809 5 mg qd (n=71) 52%, VK2809 10 mg qd (n=71) 57%.</p> <p>Lipid Benefits: Placebo (n=71) -4%, VK2809 1 mg qd (n=71) -8%, VK2809 2.5 mg qd (n=71) -31%, VK2809 5 mg qd (n=71) -17%, VK2809 10 mg qd (n=71) -34%.</p> <p><small>LDL since 8th week; TG since 2nd week after 2nd dose. (ClinicalTrials.gov: NCT0472399) (www.vk2809.com) (www.vk2809.com) (www.vk2809.com)</small></p>	<p>Quindi VK2809 è anche un agonista THR-β. Può essere assunto una volta al giorno oppure a giorni alterni; i loro studi, della durata di 52 settimane, sono stati pubblicati su The Liver Meeting. Non hanno mostrato una vera e propria dipendenza dalla dose, ma almeno un miglioramento del 75% nella risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi alla dose più elevata. Come previsto, hanno riscontrato anche una riduzione dell'LDL, benefici sui lipidi e un miglioramento della fibrosi del 57% con le 2 dosi più elevate di 5 e 10 mg a giorni alterni rispetto al 34%.</p>												
<p>21.</p>	<p>ALG-055009: THR-β Oral, Once Daily</p> <p>Phase 2a results, 12 weeks</p> <p>Liver Fat Reduction ≥30%: Placebo (n=20) 10%, ALG-055009 0.7 mg qd (n=20) 28%, ALG-055009 0.7 mg bid (n=20) 33%, ALG-055009 0.7 mg qd (n=20) 70%, ALG-055009 0.7 mg bid (n=20) 59%.</p> <p>Fibrosis Improvement (≥1 stage) without worsening of MASH: Placebo (n=20) No benefit reported, ALG-055009 0.7 mg qd (n=20) No benefit reported, ALG-055009 0.7 mg bid (n=20) No benefit reported, ALG-055009 0.7 mg qd (n=20) No benefit reported, ALG-055009 0.7 mg bid (n=20) No benefit reported.</p> <p>Lipid Benefits: Placebo (n=20) -4%, ALG-055009 0.7 mg qd (n=20) -12%, ALG-055009 0.7 mg bid (n=20) -33%, ALG-055009 0.7 mg qd (n=20) -16%, ALG-055009 0.7 mg bid (n=20) -12%.</p> <p><small>(ClinicalTrials.gov: NCT0472399) (www.vk2809.com) (www.vk2809.com) (www.vk2809.com)</small></p>	<p>ALG-055009 ha solo un risultato di fase 2a. Quindi hanno avuto solo una riduzione del grasso epatico, ma inutile dire che hanno riscontrato una riduzione del 70% del grasso epatico con la dose da 0,7 mg. Allo stesso modo, i benefici sui lipidi e aspettiamo di vedere ulteriori dati.</p>												
<p>22.</p>	<p>Injectable Drug Candidates in Phase 2b/3 Development</p> <p>INJECTABLE</p> <table border="1"> <tr> <td>Semaglutide</td> <td>Efruxifermin</td> </tr> <tr> <td>Survodutide</td> <td>Pegozafermin</td> </tr> <tr> <td>Tirzepatide</td> <td></td> </tr> </table>	Semaglutide	Efruxifermin	Survodutide	Pegozafermin	Tirzepatide		<p>Per quanto riguarda i farmaci iniettabili candidati, la fase 2b di sviluppo è rappresentata dal GLP-1RA, noto anche come agonista del recettore del glucagone, e dalla famiglia GIP, a cui si aggiunge la famiglia FGF21.</p>						
Semaglutide	Efruxifermin													
Survodutide	Pegozafermin													
Tirzepatide														
<p>23.</p>	<p>Semaglutide: GLP-1RA Subcutaneous, Once Weekly</p> <p>Phase 3 results, 72 weeks</p> <p>MASH Resolution without worsening of fibrosis: Placebo (n=260) 34%, Semaglutide 2.4 mg (n=260) 63%.</p> <p>Fibrosis Improvement (≥1 stage) without worsening of MASH: Placebo (n=260) 23%, Semaglutide 2.4 mg (n=260) 37%.</p> <p>Lipid Benefits: Placebo (n=260) 1.00, Semaglutide 2.4 mg (n=260) 0.83, Placebo (n=260) 0.98, Semaglutide 2.4 mg (n=260) 1.03.</p> <p><small>(ClinicalTrials.gov: NCT0472399) (www.vk2809.com) (www.vk2809.com) (www.vk2809.com)</small></p>	<p>Quindi semaglutide. Questa è stata ovviamente la grande novità presentata al Liver Meeting da Phil Newsom nei dati della fase 3 della sperimentazione ESSENCE di 72 settimane con risoluzione della MASH del 63% rispetto al 34%, leggera diminuzione dei trigliceridi e leggero aumento dell'HDL. Quindi buoni benefici per i lipidi. Miglioramento della fibrosi del 37% rispetto al miglioramento del 23% della sensibilità all'insulina, come previsto.</p>												

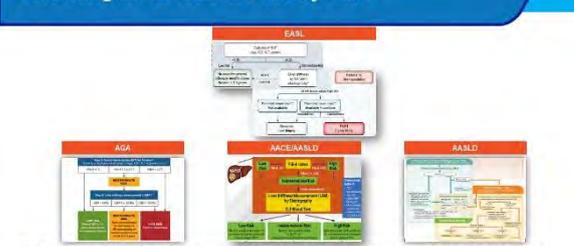
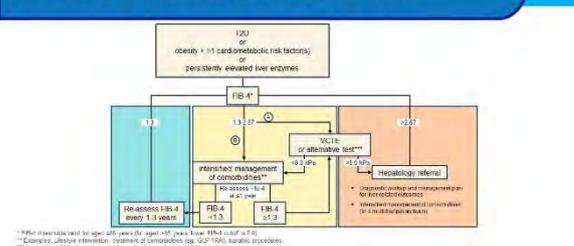
Una nuova era nella MASH: Come le terapie specifiche per le malattie stanno cambiando le regole del gioco e le migliori pratiche per l'integrazione clinica

<p>24.</p>	<p>Survodotide: Glucagon/GLP-1 Receptor Dual Agonist, Subcutaneous, Once Weekly</p> <p>Phase 2b results, 48 weeks</p> <p>© Black CVR et al. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 2019; 17: 802-813. Sargal A, et al. <i>N Engl J Med</i> 2019; 381: 111-119. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>E poi il survodotide, che ora ha anche il recettore del glucagone, espresso sugli epatociti. E in questo caso osserviamo la risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi in tutte le dosi testate, con una tendenza al miglioramento della fibrosi. E aspettiamo i dati della fase 3.</p>
<p>25.</p>	<p>Tirzepatide: GLP-1/GIP, Subcutaneous, Once Weekly</p> <p>Phase 2b results, 52 weeks</p> <p>©P-20202-018000-00000. Phase 2b et al. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2019; 101: 1184-1193. Corneil R, et al. <i>N Engl J Med</i> 2019; 381: 290-302. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Ora tirzepatide, la combinazione GIP con GLP-1. Risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi in tutte e 3 le dosi testate. Analogamente, si è registrato un trend verso un miglioramento della fibrosi a tutte le dosi testate e un miglioramento della sensibilità all'insulina.</p>
<p>26.</p>	<p>Efruxifermin (EFX): FGF21, Subcutaneous, QW</p> <p>Phase 2b results, 96 weeks</p> <p>©Mackin W. <i>Investigational medical assessment for interim reporting</i>. Hancock SA, et al. <i>FASEB J</i> 2019; 33: 10000. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>La famiglia FGF21. Come sapete è un ormone endogeno che ha moltissimi effetti su molti organi, tra cui effetti antifibrotici. E come potete vedere nel loro studio di 96 settimane: risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi sia con la dose da 28 sia da 50 mg, miglioramento tramite riduzione dei trigliceridi, miglioramento dell'HDL e miglioramento di 1 stadio di fibrosi del 75% rispetto al 24% nel placebo. E buoni benefici sulla sensibilità all'insulina, HOMA-IR e una riduzione del peptide C.</p>
<p>27.</p>	<p>Pegozafermin: FGF21, Subcutaneous, Once Weekly</p> <p>Phase 2b results, 24 weeks</p> <p>©2019, only 2 weeks; 2019, only week 24. Corneil R, et al. <i>N Engl J Med</i> 2019; 381: 995-1006. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Pegozafermin, classe simile di farmaci della stessa famiglia, risultati della fase 2b a sole 24 settimane. È possibile osservare che la risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi è statisticamente significativa a tutte le dosi testate, così come il miglioramento della fibrosi alle 2 dosi più elevate di 30 mg a settimana e 44 mg ogni 2 settimane.</p>
<p>28.</p>	<p>Oral Drug Candidates in Phase 2b Development</p> <p>ORAL AGENTS</p> <ul style="list-style-type: none"> Lanifibranor Denifanstat 	<p>E ora che dire dei nostri candidati orali?</p>

		<p>positivi. E per quanto riguarda i codici ICD, dobbiamo lavorarci di più, ma al momento non dovrebbe avere alcun impatto.</p>
34.		<p>E ora passerò la parola al mio collega Dr. Laurent Castera, che ci parlerà di NIT.</p> <p>[Professor Laurent Castera, MD, PhD] È un piacere per me parlare oggi di NIT.</p>
35.		<p>Quindi, come sapete, la biopsia epatica è un esame poco pratico e presenta numerose limitazioni. Non solo è invasivo, ma è anche soggetto a morbidità e mortalità, anche rara variabilità di campionamento ed è costoso. Di conseguenza, dato l'elevato numero di pazienti, il numero di epatologi e quello dei patologi è molto limitato. Abbiamo quindi bisogno di altri metodi ed è questo che ha alimentato i test non invasivi (NIT).</p>
36.		<p>Quindi, per farla breve, abbiamo biomarcatori sierici, FIB-4 ed ELF, che sono convalidati e rigidità epatica mediante elastografia, sia con elastografia transitoria a controllo di vibrazione, meglio conosciuta come FibroScan, sia con l'elastografia a risonanza magnetica (MRE).</p>
37.		<p>Quindi vorrei solo sottolineare alcuni aspetti critici quando si utilizzano i NIT che sono critici e che non bisogna dimenticare.</p>
38.		<p>In primo luogo, disponibilità, costo e contesto d'uso.</p>

<p>39.</p>	<p>Availability and Cost</p> <p><small>Shayd A. et al. Dig. Gastroenterol. Hepatol. 2023;17(12):2026-2037. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Ad esempio, i biomarcatori sierici sono ampiamente disponibili e hanno un costo ridotto rispetto, ad esempio, all'MRE.</p>
<p>40.</p>	<p>Impact of Fibrosis Prevalence on NIT Performance</p> <p><small>NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value; ROC: receiver operator characteristic curve. Shayd A. et al. Dig. Gastroenterol. Hepatol. 2023;17(12):2026-2037. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Contesto d'uso. Vi guiderò attraverso questa diapositiva e questa figura. Supponiamo di avere un test con buona specificità e sensibilità, entrambe pari all'80%. In base alla prevalenza, quindi se ci si trova in un contesto di assistenza primaria in cui la prevalenza (in altre parole la probabilità pre-test) è bassa (circa il 5%), si finisce con un valore predittivo negativo (VPN) molto alto (vicino al 100%) e un valore predittivo positivo (VPP) basso (17%). Utilizzando lo stesso test presso la clinica di epatologia, dove la prevalenza è molto più alta (tra il 20% e il 30%), si ottiene ancora un VPN elevato, ma il VPP non è perfetto, passa dal 17% al 50%. Quindi, tenetelo sempre a mente quando interpretate i NIT.</p>
<p>41.</p>	<p>Context of Use: Primary Care</p> <p><small>Shayd A. et al. Dig. Gastroenterol. Hepatol. 2023;17(12):2026-2037. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Per quanto riguarda l'assistenza primaria, ora è chiaro che il test FIB-4 è il test di scelta. È stato progettato per essere utilizzato in popolazioni con bassa prevalenza di fibrosi F2/F3, non per cure secondarie. Utile per escludere la forma 1.3, ma non per diagnosticare la forma F2/F3. E si dovrebbe adattare il limite anche all'età.</p>
<p>42.</p>	<p>Context of Use: Liver Clinics</p> <p><small>Shayd A. et al. Dig. Gastroenterol. Hepatol. 2023;17(12):2026-2037. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Per quanto riguarda gli altri, sono più adatti come secondo test (sia l'elastografia transiente controllata da vibrazioni (VCTE) sia MRE).</p>

Una nuova era nella MASH: Come le terapie specifiche per le malattie stanno cambiando le regole del gioco e le migliori pratiche per l'integrazione clinica

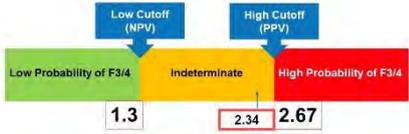
<p>43.</p>	<p>Screening for MASLD in Primary Care</p>  <p>AGA American Association of Gastrointestinal Endoscopy (AASLD) American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) American Gastroenterology Association (AGA) American Society of Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) American Society of Hepatology (ASH) American Society of Metabolic Medicine (ASMM) American Society of Parenteral Nutrition (ASPEN) American Society of Translational Research (ASTRO) American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTM) American Society of Travel Medicine (ASTM) American Society of Vascular Medicine (ASVM) American Society of Women's Health (ASWH) American Society of Zoonoses (ASZ) American Society of Zoonotic Diseases (ASZD) American Society of Zoonotic Infections (ASZI) American Society of Zoonotic Parasitology (ASZP) American Society of Zoonotic Virology (ASZV) American Society of Zoonotic Bacteriology (ASZB) American Society of Zoonotic Mycology (ASZM) American Society of Zoonotic Entomology (ASZE) American Society of Zoonotic Arachnology (ASZA) American Society of Zoonotic Invertebrate Zoology (ASZIZ) American Society of Zoonotic Botany (ASZB) American Society of Zoonotic Zoology (ASZZ) American Society of Zoonotic Ecology (ASZE) American Society of Zoonotic Evolutionary Biology (ASZEB) American Society of Zoonotic Systematics (ASZS) American Society of Zoonotic Taxonomy (ASZT) American Society of Zoonotic Nomenclature (ASZN) American Society of Zoonotic Classification (ASZC) American Society of Zoonotic Identification (ASZI) American Society of Zoonotic Distribution (ASZD) American Society of Zoonotic Biogeography (ASZBG) American Society of Zoonotic Conservation Biology (ASZCB) American Society of Zoonotic Environmental Biology (ASZEB) American Society of Zoonotic Evolutionary Systematics (ASZES) American Society of Zoonotic Molecular Biology (ASZMB) American Society of Zoonotic Population Biology (ASZPB) American Society of Zoonotic Systematic Zoology (ASZSZ) American Society of Zoonotic Taxonomic Zoology (ASZTZ) American Society of Zoonotic Zoogeography (ASZZG) American Society of Zoonotic Biogeography (ASZBG) American Society of Zoonotic Conservation Biology (ASZCB) American Society of Zoonotic Environmental Biology (ASZEB) American Society of Zoonotic Evolutionary Systematics (ASZES) American Society of Zoonotic Molecular Biology (ASZMB) American Society of Zoonotic Population Biology (ASZPB) American Society of Zoonotic Systematic Zoology (ASZSZ) American Society of Zoonotic Taxonomic Zoology (ASZTZ) American Society of Zoonotic Zoogeography (ASZZG)</p>	<p>Quindi, se eseguiamo lo screening per la MASLD nell'assistenza primaria, la buona notizia è che disponiamo di molti algoritmi, a partire dall'algoritmo EASL pubblicato nel 2021, ma molti altri algoritmi utilizzano la stessa filosofia.</p>																														
<p>44.</p>	<p>Guidelines Consensus: EASL-EASD-EASO</p>  <p>EASL European Association for the Study of Liver (EASL) EASD European Association of Gastroenterology and Hepatology (EASD) EASO European Association of Gastroenterology and Hepatology (EASO)</p>	<p>E di recente, l'anno scorso, le linee guida EASL-EASD-EASO. Quindi, per farla breve, dato che avete tutti molta familiarità con questo algoritmo, fondamentalmente si inizia con un primo test molto semplice e si usa un secondo test, e possiamo discutere il limite.</p>																														
<p>45.</p>	<p>Outline</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Clinical issues when using NITs 2. Selecting patients who should be treated (F2/F3) 3. Excluding patients who should not be treated (F4) 	<p>La domanda chiave ora è: come selezioneremo i pazienti da curare? Perché, sapete, l'etichetta non includeva la biopsia epatica.</p>																														
<p>46.</p>	<p>Package Insert: Baseline Disease Characteristics From the MAESTRO-NASH Trial With Resmetirom</p> <table border="1" data-bbox="255 1232 829 1478"> <thead> <tr> <th colspan="3">Eligible Patients: CAP ≥ 280 dB/m and LSM ≥ 8.5 kPa and platelets ≥ 140 k/μL</th> <th>Overall (N=888)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Liver biopsy</td> <td>Fibrosis stage, n (%)</td> <td>F2</td> <td>328 (37)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>F3</td> <td>560 (63)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Other assessments</td> <td>VCTE, kPa, median (Q1, Q3)*</td> <td></td> <td>12 (10, 15)</td> </tr> <tr> <td>CAP, dB/m, median (Q1, Q3)*</td> <td></td> <td>349 (320, 378)</td> </tr> <tr> <td>FIB-4, median (Q1, Q3)*</td> <td></td> <td>1.3 (1.0, 1.8)</td> </tr> <tr> <td>ELF, median (Q1, Q3)*</td> <td></td> <td>9.7 (9.2, 10.4)</td> </tr> </tbody> </table>	Eligible Patients: CAP ≥ 280 dB/m and LSM ≥ 8.5 kPa and platelets ≥ 140 k/ μ L			Overall (N=888)	Liver biopsy	Fibrosis stage, n (%)	F2	328 (37)		F3	560 (63)	Other assessments	VCTE, kPa, median (Q1, Q3)*		12 (10, 15)	CAP, dB/m, median (Q1, Q3)*		349 (320, 378)	FIB-4, median (Q1, Q3)*		1.3 (1.0, 1.8)	ELF, median (Q1, Q3)*		9.7 (9.2, 10.4)	<p>Ora vediamo questa tabella. Ma giusto per ricordarvi, quali erano i pazienti idonei nello studio MAESTRO-NASH: quindi, CAP di almeno 280 dB/m, rigidità epatica superiore a 8,5 kPa e piastrine superiori a 140 k/μL. Quindi due terzi dei pazienti sono affetti da F3 e un terzo da F2. E si può notare che la VCTE mediana era di 12 kPa, la CAP mediana era di quasi 250 dB/m, la FIB-4 mediana di 1,3 e la ELF mediana di 9,7.</p>						
Eligible Patients: CAP ≥ 280 dB/m and LSM ≥ 8.5 kPa and platelets ≥ 140 k/ μ L			Overall (N=888)																													
Liver biopsy	Fibrosis stage, n (%)	F2	328 (37)																													
		F3	560 (63)																													
Other assessments	VCTE, kPa, median (Q1, Q3)*		12 (10, 15)																													
	CAP, dB/m, median (Q1, Q3)*		349 (320, 378)																													
	FIB-4, median (Q1, Q3)*		1.3 (1.0, 1.8)																													
	ELF, median (Q1, Q3)*		9.7 (9.2, 10.4)																													
<p>47.</p>	<p>NIT Performance for F2, F3, and F4</p> <table border="1" data-bbox="255 1612 829 1792"> <thead> <tr> <th colspan="6">Meta-analyses</th> </tr> <tr> <th>NITs</th> <th>Studies (n)</th> <th>Patients (n)</th> <th>AUROC</th> <th>Sensitivity (%)</th> <th>Specificity (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELF</td> <td>5</td> <td>581</td> <td>0.81</td> <td>69</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>37</td> <td>2763</td> <td>0.83</td> <td>80</td> <td>73</td> </tr> <tr> <td>MRE</td> <td>6</td> <td>209</td> <td>0.91</td> <td>78</td> <td>89</td> </tr> </tbody> </table>	Meta-analyses						NITs	Studies (n)	Patients (n)	AUROC	Sensitivity (%)	Specificity (%)	ELF	5	581	0.81	69	80	VCTE	37	2763	0.83	80	73	MRE	6	209	0.91	78	89	<p>Quali sono le prestazioni di questo test per la diagnosi di fibrosi significativa? Quindi, ancora una volta, per farla breve, si vede che le prestazioni sono buone, con AUROC che varia da 0,81 a 0,91, ma è chiaro che il livello di evidenza è molto più alto per VCTE.</p>
Meta-analyses																																
NITs	Studies (n)	Patients (n)	AUROC	Sensitivity (%)	Specificity (%)																											
ELF	5	581	0.81	69	80																											
VCTE	37	2763	0.83	80	73																											
MRE	6	209	0.91	78	89																											

<p>48.</p>	<p>LSM (VCTE) Confounders With Risk of False-Positive Results</p> <p><small>Figure 18. Castera L, et al. J Hepatol. 2019;71(3):536-546.</small></p>	<p>Non dimenticate che quando si utilizza la rigidità del fegato, qualunque sia la tecnica, ci sono fattori confondenti con il rischio di risultati falsi positivi. Il principale, ovviamente, è l'infiammazione e la steatoepatite; l'inesperienza dell'operatore (questo vale per la VCTE); l'uso di alcol: ne discutiamo molto, ma è correlato all'infiammazione; e infine, l'obesità, ovviamente, è un fattore importante. E questo vale più per la VCTE che per l'MRE.</p>																		
<p>49.</p>	<p>VCTE vs MRE: Advantages and Pitfalls</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>VCTE</th> <th>Accuracy</th> <th>MRE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>• High (AUC 0.85-0.90)</td> <td>• Very high (AUC >0.90)</td> <td>• Lower (hundreds)</td> </tr> <tr> <td>• High (thousands)</td> <td>• Evidence</td> <td>• Limited</td> </tr> <tr> <td>• Widespread</td> <td>• Availability</td> <td>• 2-11 kPa</td> </tr> <tr> <td>• 2-75 kPa</td> <td>• Range</td> <td>• ?</td> </tr> <tr> <td>• BMI >40 kg/m²</td> <td>• Limitations</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><small>AUC: Area Under the Curve</small></p>	VCTE	Accuracy	MRE	• High (AUC 0.85-0.90)	• Very high (AUC >0.90)	• Lower (hundreds)	• High (thousands)	• Evidence	• Limited	• Widespread	• Availability	• 2-11 kPa	• 2-75 kPa	• Range	• ?	• BMI >40 kg/m ²	• Limitations		<p>Considerando solo i vantaggi e le insidie delle due tecniche, la precisione è elevata per entrambe, ma ancora più elevata per l'MRE rispetto alla VCTE. Il livello di evidenza è di migliaia di pazienti e centinaia per MRE. La disponibilità è ampia per VCTE, più limitata per MRE. Anche l'intervallo di valori è diverso, da 2 a 75 kPa per VCTE e da 2 a 11 kPa, il che significa che probabilmente si ha una maggiore granularità utilizzando VCTE, soprattutto nei pazienti con malattia grave (se, ad esempio, si vogliono esaminare gli eventi correlati al fegato). Come sapete, il limite principale della VCTE nella pratica è l'IMC. Quando è sopra i 35 kg/m², dovrebbe suonare un campanello d'allarme, ma quando è sopra i 40 kg/m², si dovrebbe essere molto cauti nell'interpretare i dati.</p>
VCTE	Accuracy	MRE																		
• High (AUC 0.85-0.90)	• Very high (AUC >0.90)	• Lower (hundreds)																		
• High (thousands)	• Evidence	• Limited																		
• Widespread	• Availability	• 2-11 kPa																		
• 2-75 kPa	• Range	• ?																		
• BMI >40 kg/m ²	• Limitations																			
<p>50.</p>	<p>Suggested Cutoffs for F2-F3</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 be corroborated 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 resmetrom, when TE is not available. If ELF 10.5-11.3, additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (eg, liver stiffness above threshold values for VCTE or MRE). 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 iQR <30% • Recommending the patient fasts for ≥3 hours prior to the measurement • Checking images to ensure the absence of rib echo</td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>10-15 kPa</td> <td></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 resmetrom)</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>ELF: ELF (Elastography) Index; NIT: Non-invasive Test; MASLD: Metabolic Associated Steatohepatitis; iQR: Interquartile Range; VCTE: Virtual Controlled Tissue Elastography; MRE: Magnetic Resonance Elastography.</small></p>	NIT	Suggested Cutoff Values	Comments	ELF	9.2-10.4	ELF 9.2-9.7: An additional NIT should be corroborated 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 resmetrom, when TE is not available. If ELF 10.5-11.3, additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (eg, liver stiffness above threshold values for VCTE or MRE). 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 iQR <30% • Recommending the patient fasts for ≥3 hours prior to the measurement • Checking images to ensure the absence of rib echo	VCTE	10-15 kPa		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 resmetrom)	MRE	3.0-4.3 kPa	If MRE 4.4-4.9 kPa, additional caution needed to exclude the presence of cirrhosis	<p>Per questioni di tempo non entrerò nei dettagli di questa diapositiva molto impegnativa. Solo per darvi un'idea del valore di cutoff consigliato per la diagnosi di F2/F3, ELF è compreso tra 9,2 e 10,4, VCTE tra 10 e 15 kPa e tra 15 e 20 kPa e MRE tra 3 e 4,3 kPa.</p>			
NIT	Suggested Cutoff Values	Comments																		
ELF	9.2-10.4	ELF 9.2-9.7: An additional NIT should be corroborated 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 resmetrom, when TE is not available. If ELF 10.5-11.3, additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (eg, liver stiffness above threshold values for VCTE or MRE). 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 iQR <30% • Recommending the patient fasts for ≥3 hours prior to the measurement • Checking images to ensure the absence of rib echo																		
VCTE	10-15 kPa																			
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 resmetrom)																		
MRE	3.0-4.3 kPa	If MRE 4.4-4.9 kPa, additional caution needed to exclude the presence of cirrhosis																		
<p>51.</p>	<p>Composite Scores for At-Risk MASH</p> <table border="1"> <tr> <td> <p>FAST = CAP + AST + LSM (VCTE)</p> <p>$\frac{1}{2} \ln \frac{1.05^{CAP} + 1.05^{AST} + 1.05^{LSM}}{1.05^{CAP} + 1.05^{AST} + 1.05^{LSM}}$</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rule-in: ≥0.67 - Rule-out: ≤0.35 - Grey zone: 0.35-0.67 </td> <td> <p>MAST = PDFF + AST + LSM (MRE)</p> <p>$\frac{1}{2} \ln \frac{1.05^{PDFF} + 1.05^{AST} + 1.05^{LSM}}{1.05^{PDFF} + 1.05^{AST} + 1.05^{LSM}}$</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rule-in: >0.242 - Rule-out: <0.165 - Grey zone: 0.165-0.242 </td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <p>MEFIB = LSM (MRE) + FIB-4</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rule-in: MRE ≥3.3 kPa + FIB-4 ≥1.6 - Rule-out: MRE <3.3 kPa + FIB-4 <1.6 - Grey zone: Neither rule-in nor rule-out </td> </tr> </table> <p><small>FAST: Fibrosis Assessment Score; CAP: Controlled Attenuation Parameter; AST: Aspartate Aminotransferase; LSM: Liver Stiffness Measurement; VCTE: Virtual Controlled Tissue Elastography; MRE: Magnetic Resonance Elastography; PDFF: Proton Density Fat Fraction; FIB-4: Fibrosis Index 4.</small></p>	<p>FAST = CAP + AST + LSM (VCTE)</p> <p>$\frac{1}{2} \ln \frac{1.05^{CAP} + 1.05^{AST} + 1.05^{LSM}}{1.05^{CAP} + 1.05^{AST} + 1.05^{LSM}}$</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rule-in: ≥0.67 - Rule-out: ≤0.35 - Grey zone: 0.35-0.67 	<p>MAST = PDFF + AST + LSM (MRE)</p> <p>$\frac{1}{2} \ln \frac{1.05^{PDFF} + 1.05^{AST} + 1.05^{LSM}}{1.05^{PDFF} + 1.05^{AST} + 1.05^{LSM}}$</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rule-in: >0.242 - Rule-out: <0.165 - Grey zone: 0.165-0.242 	<p>MEFIB = LSM (MRE) + FIB-4</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rule-in: MRE ≥3.3 kPa + FIB-4 ≥1.6 - Rule-out: MRE <3.3 kPa + FIB-4 <1.6 - Grey zone: Neither rule-in nor rule-out 		<p>Ok, solo brevi parole sul punteggio composto per MASH a rischio. Conosciamo il punteggio FAST, MAST e MEFIB.</p>														
<p>FAST = CAP + AST + LSM (VCTE)</p> <p>$\frac{1}{2} \ln \frac{1.05^{CAP} + 1.05^{AST} + 1.05^{LSM}}{1.05^{CAP} + 1.05^{AST} + 1.05^{LSM}}$</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rule-in: ≥0.67 - Rule-out: ≤0.35 - Grey zone: 0.35-0.67 	<p>MAST = PDFF + AST + LSM (MRE)</p> <p>$\frac{1}{2} \ln \frac{1.05^{PDFF} + 1.05^{AST} + 1.05^{LSM}}{1.05^{PDFF} + 1.05^{AST} + 1.05^{LSM}}$</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rule-in: >0.242 - Rule-out: <0.165 - Grey zone: 0.165-0.242 																			
<p>MEFIB = LSM (MRE) + FIB-4</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rule-in: MRE ≥3.3 kPa + FIB-4 ≥1.6 - Rule-out: MRE <3.3 kPa + FIB-4 <1.6 - Grey zone: Neither rule-in nor rule-out 																				

Una nuova era nella MASH: Come le terapie specifiche per le malattie stanno cambiando le regole del gioco e le migliori pratiche per l'integrazione clinica

<p>52.</p>	<p>Summary of Performance</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Score</th> <th>AUC</th> <th>N</th> <th>At-Risk MASH</th> <th>Rule-out Cutoff</th> <th>Sensitivity</th> <th>NPV</th> <th>Grey Zone</th> <th>Rule-In Cutoff</th> <th>Specificity</th> <th>PPV</th> <th>CC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FAST</td> <td>0.85</td> <td>1026</td> <td>27%</td> <td><0.35</td> <td>0.89</td> <td>0.94</td> <td>30%</td> <td>>0.67</td> <td>0.49</td> <td>0.69</td> <td>60.3%</td> </tr> <tr> <td>MAST</td> <td>0.93</td> <td>244</td> <td>11.5%</td> <td><0.165</td> <td>0.89</td> <td>0.98</td> <td>18%</td> <td>>0.242</td> <td>0.90</td> <td>0.50</td> <td>72.5%</td> </tr> <tr> <td>MEFIB</td> <td>0.77</td> <td>563</td> <td>31.4%</td> <td>MRE <3.3 kPa and FIB-4 <1.6</td> <td>0.91</td> <td>0.93</td> <td>25%</td> <td>MRE ≥3.3 kPa and FIB-4 ≥1.6</td> <td>0.78</td> <td>0.55</td> <td>57.4%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>CC: copyright copyright Baker C, Caballeria J. Clin. Liver Dis. 2023;27(1):e100-108</small></p>	Score	AUC	N	At-Risk MASH	Rule-out Cutoff	Sensitivity	NPV	Grey Zone	Rule-In Cutoff	Specificity	PPV	CC	FAST	0.85	1026	27%	<0.35	0.89	0.94	30%	>0.67	0.49	0.69	60.3%	MAST	0.93	244	11.5%	<0.165	0.89	0.98	18%	>0.242	0.90	0.50	72.5%	MEFIB	0.77	563	31.4%	MRE <3.3 kPa and FIB-4 <1.6	0.91	0.93	25%	MRE ≥3.3 kPa and FIB-4 ≥1.6	0.78	0.55	57.4%	<p>E ancora il riassunto delle prestazioni. Come potete vedere, sono dotati di doppio cutoff e di una zona grigia. Quindi il limite di ammissione è 0,67 per FAST, 0,242 per MAST e MRE non è lineare, è una combinazione di FIB-4 e MRE. In fin dei conti, ciò che conta è che il PPV, come potete vedere, è ben lungi dall'essere perfetto: va da 0,5 a 0,7, ma la classificazione corretta varia sostanzialmente dal 57% al 72%. Quindi bisogna tenerne conto.</p>
Score	AUC	N	At-Risk MASH	Rule-out Cutoff	Sensitivity	NPV	Grey Zone	Rule-In Cutoff	Specificity	PPV	CC																																							
FAST	0.85	1026	27%	<0.35	0.89	0.94	30%	>0.67	0.49	0.69	60.3%																																							
MAST	0.93	244	11.5%	<0.165	0.89	0.98	18%	>0.242	0.90	0.50	72.5%																																							
MEFIB	0.77	563	31.4%	MRE <3.3 kPa and FIB-4 <1.6	0.91	0.93	25%	MRE ≥3.3 kPa and FIB-4 ≥1.6	0.78	0.55	57.4%																																							
<p>53.</p>	<p>Don't Forget Comorbidities: T2D</p> <p>Cutoffs adapted to T2D should be used</p> <p>Conclusion: FAST, MAST, MEFIB, and FNI are accurate non-invasive tools to identify patients with type 2 diabetes and fibrotic MASH in secondary/tertiary diabetes clinics. Cutoffs adapted to type 2 diabetic population should be used.</p> <p><small>© 2023 by the authors. Published by MDPI. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).</small></p>	<p>Vorrei solo richiamare la vostra attenzione sul fatto che non dovrete dimenticare le comorbidità, tra cui il diabete di tipo 2. Questi sono i risultati pubblicati lo scorso anno dalla coorte QUID-NASH. E ancora, confrontando i diversi test, si può notare che MAST e FAST hanno prestazioni migliori di MEFIB e anche di FNI. Ma questo non sorprende nel caso dell'FNI, poiché è destinato all'assistenza primaria. Ora, se si considera la percentuale di classificazioni corrette utilizzando i cutoff originali pubblicati in letteratura (che non riguardano la popolazione affetta da diabete di tipo 2 con un'elevata probabilità pre-test), si potrebbe pensare che il MAST abbia superato il FAST. Ora, se adattiamo il valore di cutoff all'impostazione, guarda cosa succede. Quindi è il contrario, FAST supera MAST in termini di pazienti classificati correttamente. Quindi non si deve dimenticare che il cutoff deve essere adattato al contesto. Penso che questo sia solo un esempio per il diabete di tipo 2, ma potrebbe applicarsi anche ad altri contesti.</p>																																																
<p>54.</p>	<p>Outline</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Critical issues when using NIT 2. Selecting patients who should be treated (F2/F3) 3. Excluding patients who should <u>not</u> be treated (F4) 	<p>Ora, come possiamo escludere i pazienti?</p>																																																
<p>55.</p>	<p>Cutoffs for Diagnosing Cirrhosis</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">Imaging</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 <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 also associated with increased risk of incident hepatic decompensation</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>© 2023 by the authors. Published by MDPI. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).</small></p>	NIT	Cutoff	Comments	ELF	≥11.3	ELF ≥11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis	Imaging			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 also associated with increased risk of incident hepatic decompensation	<p>E questo è ovviamente molto importante nella pratica perché l'etichetta è per F2/F3. Quindi, si vuole essere sicuri di escludere i pazienti con cirrosi, per i quali la mancanza di etichetta potrebbe essere dannosa. Quindi il limite di 11,3 per ELF, se si è oltre, e per VCTE sarebbe 20 kPa e 5 kPa, quindi è abbastanza facile ricordare il limite.</p>																																	
NIT	Cutoff	Comments																																																
ELF	≥11.3	ELF ≥11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis																																																
Imaging																																																		
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 also associated with increased risk of incident hepatic decompensation																																																

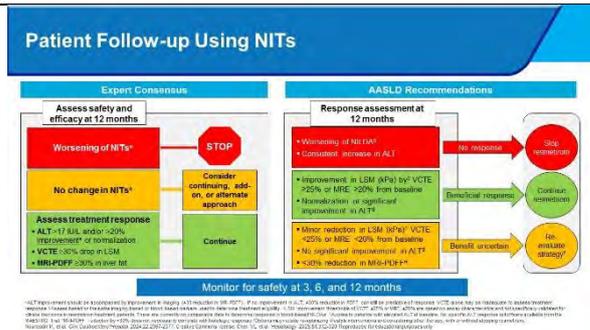
Una nuova era nella MASH: Come le terapie specifiche per le malattie stanno cambiando le regole del gioco e le migliori pratiche per l'integrazione clinica

<p>56.</p>	<p>Case 1: Senhor Diogo</p> <ul style="list-style-type: none"> 55-year-old man referred by his PCP due to abnormal liver biochemistry Medical history: T2D for 15 years, dyslipidemia for 2 years Family history: Mother had diabetes, and father had hypertension and IHD Social history: <ul style="list-style-type: none"> He exercises occasionally Mainly sedentary job Drinks 1 glass of wine every other night, smokes a pipe Prior examination: BMI 27 kg/m², BP 130/80 mm Hg Symptoms: Has some right upper quadrant discomfort Medications: Glucolazide 80 mg by mouth twice daily and fish oil; PCP stopped statin due to abnormal liver biochemistry <p><small>PCP: primary care physician; BMI: body mass index; IHD: ischemic heart disease; PCP: primary care physician</small></p>	<p>Si tratta del signor Diogo, un uomo di 55 anni indirizzato dal medico di base a causa di una biochimica epatica anomala. La sua storia clinica è di diabete di tipo 2 da 15 anni e di dislipidemia, più di recente, da 2 anni. Anamnesi familiare: la madre è affetta da diabete e il padre è affetto da ipertensione. La storia sociale è prevalentemente sedentaria: beve un bicchiere di vino a sere alterne e fuma la pipa. Il suo BMI è 27 kg/m², la sua pressione sanguigna è 13/8 mm Hg. Ha un leggero fastidio al quadrante superiore destro e la sua terapia include gliclazide 80 mg; il suo medico di base ha sospeso la statina a causa di una biochimica epatica anomala. Quindi questa è sicuramente una situazione comune che avete incontrato nella vostra pratica.</p> <p>NOTA: Il paziente deve continuare la terapia con statine.</p>																						
<p>57.</p>	<p>Case 1: Senhor Diogo (cont)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Laboratory Values</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALT</td> <td>99 IU/L</td> </tr> <tr> <td>AST</td> <td>72 IU/L</td> </tr> <tr> <td>Total bilirubin</td> <td>13.7 μmol/L (0.8 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>Albumin</td> <td>40 g/L (4.0 g/dL)</td> </tr> <tr> <td>Platelets</td> <td>170,000/μL</td> </tr> <tr> <td>Total cholesterol</td> <td>6.9 mmol/L (265 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>LDL</td> <td>4.75 mmol/L (184 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>HDL</td> <td>0.93 mmol/L (36 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>Triglyceride</td> <td>2.71 mmol/L (240 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>HbA_{1c}</td> <td>52 mmol/mol (6.9%)</td> </tr> </tbody> </table>  <p><small>HbA_{1c}: glycosylated hemoglobin; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein</small></p>	Laboratory Values		ALT	99 IU/L	AST	72 IU/L	Total bilirubin	13.7 μmol/L (0.8 mg/dL)	Albumin	40 g/L (4.0 g/dL)	Platelets	170,000/μL	Total cholesterol	6.9 mmol/L (265 mg/dL)	LDL	4.75 mmol/L (184 mg/dL)	HDL	0.93 mmol/L (36 mg/dL)	Triglyceride	2.71 mmol/L (240 mg/dL)	HbA _{1c}	52 mmol/mol (6.9%)	<p>Passiamo quindi ai valori di laboratorio. Per questioni di tempo, vorrei solo sottolineare che ovviamente c'è un ALT leggermente elevato, più alto dell'AST. La bilirubina è normale, le piastrine sono normali, ma si nota che il profilo lipidico è elevato, con trigliceridi, colesterolo, LDL elevati e HDL basso. L'HbA_{1c} è nella norma e il punteggio di rischio ASCVD è vicino al 20%, quindi questo paziente è chiaramente a rischio dato il suo diabete e il suo profilo lipidico.</p>
Laboratory Values																								
ALT	99 IU/L																							
AST	72 IU/L																							
Total bilirubin	13.7 μmol/L (0.8 mg/dL)																							
Albumin	40 g/L (4.0 g/dL)																							
Platelets	170,000/μL																							
Total cholesterol	6.9 mmol/L (265 mg/dL)																							
LDL	4.75 mmol/L (184 mg/dL)																							
HDL	0.93 mmol/L (36 mg/dL)																							
Triglyceride	2.71 mmol/L (240 mg/dL)																							
HbA _{1c}	52 mmol/mol (6.9%)																							
<p>58.</p>	<p>FIB-4 for Ruling Out Advanced (F3/4) Fibrosis</p> <p>FIB-4 Score</p> <ul style="list-style-type: none"> $\text{FIB-4 Score} = (\text{Age} \times \text{AST}) / (\text{Platelets} \times \text{square root}[\text{ALT}])$ A score of <1.3 excludes fibrosis (NPV 95%) A score >3.25 predicts fibrosis (PPV ~70%)  <p><small>Figure 1. JAMA. 2015;314:2536-2542. Copyright 2015 American Medical Association. All rights reserved. DOI: 10.1001/jama.2015.1185</small></p>	<p>Quindi, se si esaminano i risultati FIB-4, si scopre che il FIB-4 è intermedio.</p>																						
<p>59.</p>	<p>Additional NITs to Narrow Down the Indeterminate Zone</p>  <p>ELF Cutoff Scores and Accuracy for Measurement of Advanced Fibrosis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ELF Score</th> <th>Accuracy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><7.7</td> <td>15% of patients with advanced fibrosis are missed</td> </tr> <tr> <td>≥9.8</td> <td>10% of patients are strongly diagnosed with advanced fibrosis</td> </tr> <tr> <td>>11.3</td> <td>10.6</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>106. N. et al. Hepatology. 2018;71:252-267. DOI: 10.1002/hep.23740</small></p>	ELF Score	Accuracy	<7.7	15% of patients with advanced fibrosis are missed	≥9.8	10% of patients are strongly diagnosed with advanced fibrosis	>11.3	10.6	<p>Il punteggio FAST è elevato (0,83) e la rigidità del fegato è di 10,5 kPa.</p>														
ELF Score	Accuracy																							
<7.7	15% of patients with advanced fibrosis are missed																							
≥9.8	10% of patients are strongly diagnosed with advanced fibrosis																							
>11.3	10.6																							

Una nuova era nella MASH: Come le terapie specifiche per le malattie stanno cambiando le regole del gioco e le migliori pratiche per l'integrazione clinica

<p>60.</p>	<p>Expert Consensus Algorithm for Patient Selection Using NITs</p> <p><small>*If biopsy is performed and the histology demonstrates stage 2 or 3 disease, treatment is appropriate, as long as there is no fibrotic bridging evidence of PHTN (eg, ascites, splenomegaly, portal hypertension).</small></p> <p><small>Rezaei N, et al. J Clin Gastroenterol. 2024;22(2):155-177. Creative Commons license. Reprinted by permission of Wolters Kluwer Health.</small></p>	<p>Questa è la raccomandazione consensuale degli esperti pubblicata lo scorso anno in <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i>.</p>
<p>61.</p>	<p>Question</p> <p>▪ Would this patient be a good candidate for treatment with resmetivrom if available?</p> <p>A. No B. Yes C. Unsure</p>	<p>[Meena Bansal, MD, FAASLD] Bene, quindi se scansionassi quel codice QR, questo paziente sarebbe un buon candidato per il trattamento con resmetivrom, se disponibile? Sì. Ok, fantastico.</p> <p>[Professor Laurent Castera, MD, PhD] Questi sono punteggi incredibili. Giusto, l'84% è per il sì, l'8% per il no e ancora l'8% delle persone è indeciso. Ok, quindi chiudo la votazione e torno indietro.</p>
<p>62.</p>	<p>EASL-EASD-EASO MASLD Guidelines</p> <p><small>*If glucose > 160 mg/dL or HbA1c > 7.0%.</small></p> <p><small>HCC: hepatocellular carcinoma; SGLT2: sodium-glucose cotransporter 2.</small></p> <p><small>FAST: Fibrosis-4 score; MEFIB: MRE fibrosis index; MAST: MRE steatosis index.</small></p> <p><small>Rezaei N, et al. J Clin Gastroenterol. 2024;22(2):155-177. Creative Commons license. Reprinted by permission of Wolters Kluwer Health.</small></p>	<p>Questo è già stato dimostrato da Meena. Queste sono le linee guida recentemente fornite dall'EASL e resmetivrom (se approvato localmente perché non abbiamo ancora esperienza in Europa) dovrebbe essere preso in considerazione se si soffre di fibrosi F2/F3. Naturalmente se si soffre di diabete, si ricorre a una cura per il diabete.</p>
<p>63.</p>	<p>AASLD Guidance for Patient Selection</p> <p><small>*Based on the AASLD NILDA guidance. Liver biopsy is not routinely recommended for stages of MASLD. Imaging-based NILDA is preferred. (eg, shear wave elastography [SWE]) is available for F2-F3 or F4. LSM is the best test for F2-F3. The liver stage is based on the QEI from the SWE. The data on recommendations are available from the AASLD NILDA guidance.</small></p> <p><small>Rezaei N, et al. Hepatology. 2024;79(1):155-177. Creative Commons license. Reprinted by permission of Wolters Kluwer Health.</small></p>	<p>Per risparmiare tempo, andrò avanti e darò un'occhiata alle linee guida dell'AASLD per la selezione dei pazienti. Quindi, come ho già sottolineato, chiaramente non è raccomandato nei pazienti con sospetta cirrosi secondo i criteri che abbiamo menzionato o con concomitante malattia epatica attiva, consumo eccessivo di alcol; chiaramente raccomandato, e si vede che i valori limite non sono completamente coerenti, 8 kPa invece di 10 kPa nell'altra raccomandazione (algoritmo di Nouredin 2024) o istologia epatica; e può essere utilizzato, quindi si personalizzerà la decisione da parte di uno specialista esperto in malattie epatiche per valori LSM al di fuori dell'intervallo raccomandato o altri test NILDA coerenti con F2/F3.</p>

64.



Per quanto riguarda i follow-up, si tratta del consenso degli esperti e delle raccomandazioni dell'AASLD, e sono sostanzialmente allineati, il che è rassicurante. Naturalmente, se si verificasse un peggioramento dei NIT (possiamo discutere sulla definizione di peggioramento dei NIT), allora il trattamento dovrebbe essere interrotto. In caso contrario, in caso di risposta al trattamento, con VCTE si verifica un calo del 30%, con MRI-PDFF si verifica un calo del 30% del grasso epatico e un miglioramento dell'AST del 20%, quindi è necessario continuare il trattamento. Altrimenti, se non ci sono cambiamenti, si può prendere in considerazione di continuare, aggiungere un altro farmaco o un approccio alternativo. E queste sono fondamentalmente le due raccomandazioni, e di questo possiamo naturalmente discutere.

[Meena Bansal, MD, FAASLD]

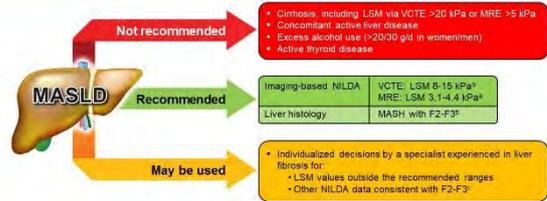
Sì, credo che potremmo anche discutere un po' del perché il caso che hai presentato è un po' il caso Goldilocks, giusto? Quindi il caso perfetto in cui la rigidità del fegato, tutti i NIT sono coerenti con la fibrosi F2/F3, non c'è chiaramente cirrosi, e poi quando si esaminano le altre comorbidità, il diabete è ragionevolmente ben controllato, sovrappeso (IMC 27 kg/m²), ma sapete, vale comunque la pena concentrarsi sulla fibrosi epatica qui e iniziare resmetirom. Penso che l'altro punto importante da sottolineare, che molti di voi potrebbero notare (io lo vedo sempre; sono curioso di sentire l'opinione di Mary), è che c'è una certa esitazione nell'iniziare la terapia con statine nei pazienti quando i loro enzimi epatici sono a questo livello di 80-90 UI/L (come questo paziente). Quindi spesso siamo noi a dover iniziare la cura con le statine. Direi di non aver paura della statina, e a questo paziente è stata interrotta in modo inappropriato la terapia con statina. Quindi non so se avete un commento a riguardo.

[Mary E. Rinella, MD]

È un malinteso molto comune che i pazienti come questi non dovrebbero essere in cura con statina. Voglio dire che se calcolo il rischio di ASCVD su tutti i miei pazienti ed è superiore al 7%, il paziente dovrebbe assumere una statina. La maggior parte dei pazienti affetti da questa malattia che vedrete dovrebbero comunque assumere una statina. E questa persona ha una dislipidemia mista, quindi possiamo aspettarci che resmetirom riduca anche l'LDL in questo paziente. Quindi si possono iniziare entrambe le terapie oppure aspettare, iniziare con resmetirom e poi aggiungere una statina, oppure fare il

		<p>contrario. Ma in definitiva, se si intende adottare un approccio mirato al fegato in questo particolare paziente, allora ci si dovrebbe concentrare su quello. Ma anche l'LDL dovrebbe calare con resmetirom.</p> <p>[Meena Bansal, MD, FAASLD] Sì, è un'ottima osservazione. Forse si dovrebbe valutare la situazione dopo 6 mesi di terapia con resmetirom, poi osservare i parametri lipidici e fare la propria scelta di conseguenza.</p> <p>[Mary E. Rinella, MD] L'avvertenza però è che non abbiamo ancora visto benefici cardiovascolari dimostrati. Non mi sorprenderebbe se un giorno li dimostreremo. Ma per essere onesti, nel caso delle statine questo è chiaramente dimostrato. Quindi non so se possiamo affermare con una certezza del 100% che non avremo bisogno di aggiungere anche la statina in seguito.</p> <p>[Meena Bansal, MD, FAASLD] Sì, e penso che circa il 45%, quasi il 50% dei pazienti arruolati nello studio MAESTRO-NASH assumessero una statina.</p> <p>[Mary E. Rinella, MD] Esattamente.</p> <p>[Professor Laurent Castera, MD, PhD] Vorresti quindi commentare la transaminasi? Perché questo è ciò che preoccupa il medico di base, ed è una situazione molto comune, ma noi specialisti sappiamo che non ci preoccupiamo delle transaminasi. Ma che dire della combinazione di statina e resmetirom?</p> <p>[Meena Bansal, MD, FAASLD] Sì, quindi nello studio, coloro che assumevano una statina di base hanno notato inizialmente un piccolo calo nei loro enzimi epatici, ma poi è passato. Quindi dobbiamo educare i nostri medici di base a non reagire in modo eccessivo a questo, a non controllarlo, davvero, non è necessario controllarlo dopo 1 mese. Non vi è alcuna raccomandazione di controllare gli enzimi epatici 4 settimane dopo aver iniziato la terapia con resmetirom. La gente pensa che sia ragionevole controllare dopo 3 mesi solo per essere sicuri che venga assunto, per dargli un'occhiata. Ma ancora una volta, non si sta cercando l'efficacia in quel momento. E non ci sono stati realmente eventi DILI segnalati. Mary, non so se hai altri commenti.</p>
--	--	---

Una nuova era nella MASH: Come le terapie specifiche per le malattie stanno cambiando le regole del gioco e le migliori pratiche per l'integrazione clinica

<p>65.</p>	<p>Conclusions</p> <ul style="list-style-type: none"> The biomarker field is developing rapidly <ul style="list-style-type: none"> The objective assessment of biomarker performance for specific, predefined use is important for understanding their utility Staged application of available NITs helps to rule out patients who are unlikely to have significant disease <ul style="list-style-type: none"> FIB-4 followed by a second NIT (eg, FibroScan, ELF, or MRE) NITs are readily available and are highly effective for identifying patients for treatment Patients with T2D might have specific features that warrant tailored appraisals to screening, referral, and monitoring 	<p>[Mary E. Rinella, MD] No, in effetti, penso che il prossimo caso che tratteremo metterà in evidenza che si tratta di un concetto molto semplice, ma penso che sia importante perché ritengo che sia un riflesso quando si inizia a dare un farmaco a qualcuno, osservare la chimica del suo fegato. Ma in questo caso particolare, non si dovrebbero prendere decisioni terapeutiche basate sulla valutazione precoce degli enzimi epatici. [Meena Bansal, MD, FAASLD] Possiamo fare un commento anche sulla tiroide e sulle differenze tra le linee guida ASLD e il parere degli esperti. Sapete, l'ipotiroidismo è associato alla MASLD. Come parte dell'iter diagnostico, prima ancora di arrivare a questo punto, il paziente probabilmente aveva un TSH.</p>
<p>66.</p>	<p>AASLD Guidance for Patient Selection</p> 	<p>Dovrebbero, sapete, gli epatologi spesso lo controllano durante gli accertamenti, ma circa il 15% dei pazienti assumeva levotiroxina in una terapia sostitutiva con ormone tiroideo quando è entrato nello studio. E quindi qui parlano di malattia tiroidea attiva. Ma ancora una volta, se si è eutiroidei durante il trattamento, non ci si aspetta che ciò cambi e non è necessario monitorarlo in modo specifico. Di nuovo, li si monitora, ma non hanno nulla a che fare con il resmetirom. [Mary E. Rinella, MD] Sì, penso che sia fuorviante dire ciò, perché solleva queste domande, giusto? Ma no, sono completamente d'accordo con te.</p>
<p>67.</p>	<p>Conclusions</p> <ul style="list-style-type: none"> The biomarker field is developing rapidly <ul style="list-style-type: none"> The objective assessment of biomarker performance for specific, predefined use is important for understanding their utility Staged application of available NITs helps to rule out patients who are unlikely to have significant disease <ul style="list-style-type: none"> FIB-4 followed by a second NIT (eg, FibroScan, ELF, or MRE) NITs are readily available and are highly effective for identifying patients for treatment Patients with T2D might have specific features that warrant tailored appraisals to screening, referral, and monitoring 	<p>[Professor Laurent Castera, MD, PhD] Ok, forse è il momento di passare alla conclusione e ascoltare cosa dirà Mary dopo. Quindi, penso che tu sia molto convinto che il campo dei biomarcatori si stia sviluppando rapidamente e che la valutazione oggettiva delle prestazioni dei biomarcatori per un uso specifico e predefinito sia importante per comprenderne l'utilità. L'applicazione graduale dei NIT disponibili aiuta ad escludere i pazienti che difficilmente presentano una malattia significativa e [dovrebbe essere] FIB-4 seguito da un secondo NIT (FibroScan, ELF o MRE). I NIT sono facilmente disponibili e molto efficaci nell'identificazione dei pazienti da sottoporre a trattamento. E i pazienti con diabete di tipo 2 che potrebbero presentare caratteristiche specifiche che giustificano approcci personalizzati allo screening, all'invio a un centro specializzato e al monitoraggio. Grazie mille per l'attenzione.</p>

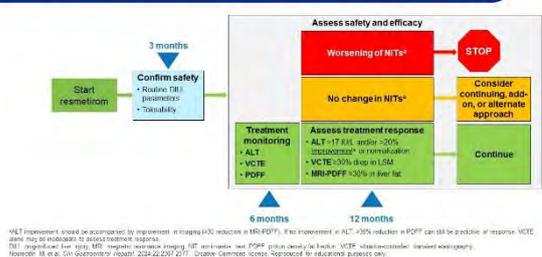
68.	<p>Case 2: Senhora Iris</p> <ul style="list-style-type: none"> 61-year-old Hispanic woman with T2D, obesity (BMI 42 kg/m²), and dyslipidemia who was referred for elevated liver chemistries and steatosis on imaging Current medications: <ul style="list-style-type: none"> Semaglutide 2.4 mg, stable for 6 months Metformin 500 mg BID Atorvastatin 40 mg 	<p>[Mary E. Rinella, MD] Ok, allora iniziamo con il nostro primo caso. Si tratta di una donna ispanica di 61 anni con diabete, obesità con un IMC di 42 kg/m², dislipidemia, che viene indirizzata per l'aumento delle caratteristiche chimiche del fegato e steatosi all'imaging, uno scenario molto tipico. Sta prendendo semaglutide alla dose di 2,4 mg. È rimasta stabile con questa dose per 6 mesi. Sta anche assumendo metformina e atorvastatina 40 mg.</p>
69.	<p>Case 2: Laboratory Data and Risk Stratification</p> <ul style="list-style-type: none"> Lab testing <ul style="list-style-type: none"> AST 55 IU/L ALT 62 IU/L Platelets 188 k/μL A1c 54 mmol/mol (7.1 %) Bilirubin 20.5 μmol/L (1.2 mg/dL) FIB-4 2.90 CAP 389 dB/m LSM 10.5 kPa FAST 0.83 	<p>Quindi la valutazione iniziale di laboratorio è AST 55 UI/L, ALT 62 UI/L. Nel nostro laboratorio, 30 UI/L è il limite superiore della norma, approssimativamente. Piastrine 188 k/μL, HbA_{1c} è 7,1%, bilirubina è 1,2 mg/dL e FIB-4 è elevato a 2,9. In un FAST, una CAP elevata e quindi una modesta rigidità epatica sono pari a 0,83. Avete qualche commento iniziale da fare prima di proseguire? C'è qualcosa di interessante da sottolineare?</p> <p>[Meena Bansal, MD, FAASLD] Sembra certamente compatibile con la fibrosi F2/F3. La conta piastrinica è buona, quindi è rassicurante. Il rapporto AST/ALT è favorevole.</p> <p>[Mary E. Rinella, MD] Oh, non riusciamo a sentire quello che stai dicendo. Ma essenzialmente Goldilocks. Abbiamo Goldilocks, proprio qui. Ecco Laurent, hai altri commenti a riguardo? Questo è un caso molto rapido.</p> <p>[Professor Laurent Castera, MD, PhD] Quindi bisogna essere cauti nel mettere in relazione l'IMC con la rigidità del fegato.</p> <p>[Mary E. Rinella, MD] Questo è un ottimo punto.</p> <p>[Professor Laurent Castera, MD, PhD] Fondamentalmente gli altri NIT sono abbastanza concordanti.</p>
70.	<p>Case 2: Senhora Iris (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> Resmetirom is started 4 weeks later she sees her PCP who checks her liver enzymes <ul style="list-style-type: none"> AST 68 IU/L ALT 75 IU/L Bilirubin 18.8 μmol/L (1.1 mg/dL) The PCP reaches out concerned about the liver enzymes 	<p>[Mary E. Rinella, MD] Sì. Quindi a questa paziente è stata somministrata la terapia con resmetirom e io... In realtà si tratta di un tipo di paziente molto comune. Circa la metà dei miei pazienti arriva già in trattamento con un GLP-1. Quindi questo è abbastanza tipico, almeno per quanto riguarda la mia pratica. E i pezzi singoli per i controlli del medico di base, gli esami chimici del fegato, e sono come sono qui. Quindi continuano ad essere elevati. In realtà sono un po' più elevati. Non so se i numeri sono stati invertiti, ma in ogni caso la bilirubina è più o meno la stessa e il medico di base è preoccupato dopo che avete fatto questo.</p>

71.	<p>Case 2: Senhora Iris (cont)</p> <p>What is the next best step in the management of this patient?</p> <ul style="list-style-type: none">A. Stop resmetirom immediatelyB. Continue resmetirom and monitor liver enzymes in 4 weeksC. Continue resmetirom and monitor liver enzymes in 2 months	<p>Quindi ora risponderemo. Va bene. Va bene. Interessante. Bene, sì, un po' lo è. Quindi è un bene che nessuno abbia detto "A". Perché in realtà non è necessario farlo. Indipendentemente dal fatto che si faccia la valutazione dopo 3 mesi o un po' più tardi, un po' prima. Penso che tutti vadano bene. Ma consigliamo 3 mesi come prima valutazione e, ancora una volta, ci si concentra soprattutto sulla sicurezza, come si farebbe con un nuovo farmaco. L'efficacia in realtà deve essere valutata dopo, o meglio, più avanti.</p> <p>[Meena Bansal, MD, FAASLD]</p> <p>E penso che questo sia il punto di cui stavamo parlando, ovvero che se si è in una fase basale e a volte si vede quel piccolo problema, le cose miglioreranno.</p> <p>NOTA:</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK603251 Resmetirom</p> <p>In un'alta percentuale di pazienti trattati con resmetirom si sono verificati lievi e transitori aumenti dell'aminotransferasi sierica, generalmente entro le prime 4 settimane di terapia. Questi aumenti sono in genere lievi, autolimitati e non associati a sintomi o ittero. Inoltre, questi primi cambiamenti erano solitamente seguiti da una diminuzione degli enzimi sierici, che spesso rientravano nei limiti della norma dopo 3-6 mesi. Questi miglioramenti negli enzimi epatici erano correlati in una certa misura alla diminuzione del grasso epatico e alle prove istologiche di steatoepatite. Dopo 52 settimane di trattamento, le biopsie epatiche hanno dimostrato la risoluzione della NASH nel 26%-30% dei pazienti. Non è noto se questi cambiamenti siano mantenuti o aumentino con la terapia successiva. La terapia non determina perdita di peso e i miglioramenti nell'istologia e nella fibrosi epatica potrebbero scomparire una volta interrotta la terapia.</p> <p>L'analisi dei test epatici di oltre 1.300 adulti affetti da NASH trattati con resmetirom a dosi di 80 o 100 mg al giorno per un massimo di 1 anno ha identificato 2 pazienti con danno epatico ritenuto almeno possibilmente dovuto a resmetirom. La latenza all'insorgenza iniziale è stata di 2 e 3 mesi (ALT 236 U/L e 578 U/L, ALP sconosciuta e 64 U/L, bilirubina 0,6 e 1,1 mg/dL). Entrambi i pazienti si sono ripresi completamente entro 1 o 2 mesi dall'interruzione del trattamento. Un paziente ha ripreso il trattamento e ha sviluppato nuovamente un danno epatico entro 28 giorni (ALT 3.226 U/L, ALP 140 U/L, bilirubina 10,9 mg/dL), più grave</p>
-----	--	--

dell'episodio iniziale, ma che si è risolto spontaneamente entro 2 mesi dall'interruzione. In entrambi i casi, restavano possibili altre diagnosi.

72.

Expert Consensus Algorithm for Patient Follow-up Using NITs



[Mary E. Rinella, MD]

Sì. Ecco quindi i consigli che abbiamo proposto. Una valutazione della sicurezza a 3 mesi e poi penso che si può davvero iniziare a ottenere una gestalt, una valutazione per quanto riguarda l'efficacia a 6 mesi, ma senza prendere una decisione in merito a cambiare trattamento per 12 mesi direi che sarebbe appropriato. Avete altri commenti da fare a riguardo, Meena o Laurent?

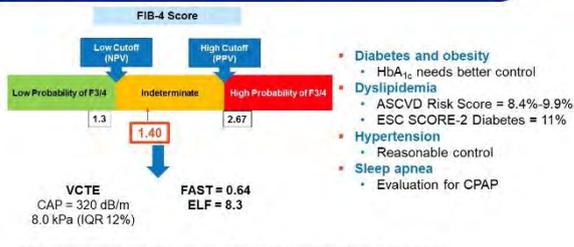
[Meena Bansal, MD, FAASLD]

No, sono d'accordo, sono d'accordo. Penso che, sai, ci sia... Stai solo monitorando il trattamento a 6 mesi, ma non stai ancora cercando una vera efficacia fino a 12 mesi.

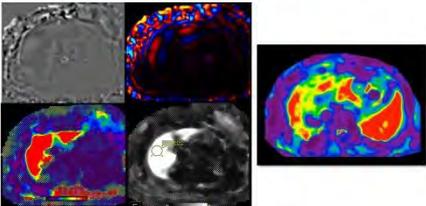
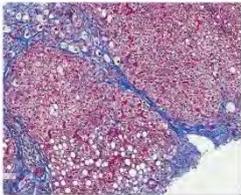
NOTA:

Valutazione della sicurezza e della risposta al trattamento con resmetivom. Le variazioni dei NIT a 3 mesi non sono state predittive in modo affidabile della risposta al trattamento nello studio MAESTRO-NASH, pertanto la valutazione a 3 mesi dovrebbe essere riservata alla conferma dell'assenza di DILI. La valutazione della risposta nei pazienti trattati con resmetivom non dovrebbe idealmente essere effettuata prima del termine dei 12 mesi. Sebbene un miglioramento del PDFF sia stato il fattore maggiormente predittivo della risposta, questo test potrebbe non essere eseguito di routine e vengono forniti altri parametri di riferimento per i NIT da considerare.

*Il miglioramento dell'ALT dovrebbe essere accompagnato da un miglioramento dell'imaging (riduzione ≥ 30 nella PDFF MRI). In assenza di miglioramenti nell'ALT, una riduzione $\geq 30\%$ del PDFF può comunque essere predittiva della risposta. La VCTE da sola potrebbe non essere sufficiente per valutare la risposta al trattamento. Sulla base di MAESTRO-NASH, i miglioramenti istologici possono verificarsi senza

		<p>corrispondenti cambiamenti nel VCTE o negli enzimi epatici, sottolineando l'importanza di prendere in considerazione la risonanza magnetica per immagini (PDFF MRI) o la biopsia epatica prima di etichettare i pazienti come non responsivi al trattamento.</p>
<p>73.</p>	<p>Case 3: Senhor Ronaldo</p> <ul style="list-style-type: none"> 48-year-old man with T2D, hypertension, and sleep apnea BMI 35 kg/m² Labs <ul style="list-style-type: none"> ALT 110 IU/L AST 74 IU/L A1C 58.5 mmol/mol (7.5%) Total cholesterol 7.57 mmol/L (293 mg/dL) HDL 1.47 mmol/L (57 mg/dL) LDL 4.86 mmol/L (188 mg/dL) BP 130/80 Non-smoker Current medications: albuterol, metformin, spironolactone 50 mg <p><small>© 2023 UpToDate, Inc. All rights reserved. 23 UpToDate, Inc.</small></p>	<p>[Mary E. Rinella, MD] Bene. Quindi ora la cosa comincia a complicarsi un po'. Questo è Ronaldo, paziente di 48 anni affetto da ipertensione diabetica e apnea notturna. L'IMC è 35 kg/m². Gli enzimi epatici sono leggermente più elevati. L'HbA_{1c} è 7,5%. Colesterolo totale 293 mg/dL. Livelli HDL 57 mg/dL. Il valore LDL è 188 mg/dL. Direi che la pressione sanguigna è al limite. Non fumatore, assume solo albuterolo, metformina e spironolattone, il che è notevole.</p>
<p>74.</p>	<p>Fibrosis Risk Stratification and Comorbidity Assessment</p>  <p>FIB-4 Score</p> <p>Low Cutoff (NPV) High Cutoff (PPV)</p> <p>Low Probability of F3/4 (1.3) Indeterminate (1.40) High Probability of F3/4 (2.67)</p> <p>Diabetes and obesity • HbA_{1c} needs better control</p> <p>Dyslipidemia • ASCVD Risk Score = 8.4%-9.9% • ESC SCORE-2 Diabetes = 11%</p> <p>Hypertension • Reasonable control</p> <p>Sleep apnea • Evaluation for CPAP</p> <p>VCTE CAP = 320 dB/m 8.0 kPa (IQR 12%)</p> <p>FAST = 0.64 ELF = 8.3</p> <p><small>ASCVD atherosclerotic cardiovascular disease; CAP Controlled Attenuation Parameter; ESC European Society of Cardiology; IQR interquartile range.</small></p>	<p>Bene. Quindi presenta un FIB-4 calcolato pari a 1,4. Perché non ci dici, Laurent, come potremmo interpretarli?</p> <p>[Professor Laurent Castera, MD, PhD] Penso che sia indeterminato.</p> <p>[Mary E. Rinella, MD] Sì.</p> <p>[Professor Laurent Castera, MD, PhD] Davvero. Penso che significhi che, ovviamente, hai bisogno di un secondo test. E vedi che l'ELF è 8,3, il FAST 0,64 e il VCTE è 8 kPa. Quindi, siamo in una sorta di zona grigia. Non siamo sicuri se si tratti di fibrosi significativa o avanzata.</p> <p>[Mary E. Rinella, MD] Giusto. Ma non ci sono prove concrete di una fibrosi molto significativa. Certamente. Si potrebbe sostenere che l'HbA_{1c}, ovvero il diabete, potrebbe essere controllato un po' meglio. Il paziente potrebbe, sapete, trarre giovamento da una ulteriore perdita di peso. Il punteggio di rischio ASCVD indicherebbe che il paziente trarrebbe beneficio anche dall'assunzione di statine e si avrebbe un miglior controllo dell'ipertensione e apnea notturna. Di nuovo, no. Fate il vostro dovere, ciò che si presume dovrete fare.</p>

<p>75.</p>	<p>Case 3: Senhor Ronaldo (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Should we consider adding any additional therapy at this time? <ul style="list-style-type: none"> A. GLP-1RA B. Resmetirom (if available) C. GLP-1RA + statin D. Resmetirom (if available) + statin <p><small>© 2024 Wolters Kluwer All rights reserved. For personal use only. No distribution allowed.</small></p>	<p>E poi, credo, la domanda successiva è: cosa fareste? Giusto? Anche questo è uno scenario molto, molto comune. Quindi faremo, inizieremo a votare. Bene. Eventuali commenti o...</p> <p>[Meena Bansal, MD, FAASLD] Penso che la scelta "C" abbia sicuramente molto senso. Questa persona soffre di apnea notturna. Presenta anche altri fattori di rischio per l'obesità. Quindi, penso che un agonista del recettore GLP-1 abbia perfettamente senso. Anche il suo punteggio di rischio ASCVD è elevato. E in un paziente affetto da diabete, è sicuramente opportuno iniziare la terapia con una statina. E credo che torniamo alla stessa domanda. Si iniziano 2 terapie contemporaneamente solo a scopo di monitoraggio oppure si introducono gradualmente in modo da poterle monitorare e vedere l'impatto?</p> <p>[Professor Laurent Castera, MD, PhD] Anch'io sarei d'accordo.</p> <p>[Mary E. Rinella, MD] Sì. Voglio dire, si potrebbe introdurre prima l'una e poi l'altra, ma alla fine della giornata, penso che il paziente abbia davvero bisogno di assumere anche una statina oltre a un GLP-1, anche se, è noto, c'è un beneficio cardiovascolare anche con un GLP-1. Quindi questo sarebbe, a mio avviso, un caso molto valido a favore di una statina con o senza GLP.</p> <p>[Meena Bansal, MD, FAASLD] E penso che chiaramente con 8 kPa e quell'IMC è più probabile che non abbia una fibrosi significativa, ma questo può cambiare. Quindi, la chiave è il monitoraggio annuale dei cambiamenti longitudinali nel tempo. Come abbiamo visto in molti dati durante questo incontro, si tratta di quei cambiamenti longitudinali che portano a quei 10 kPa. Giusto? È lì che c'è un chiaro punto di svolta. Quindi vogliamo assolutamente effettuare una valutazione annuale della fibrosi.</p>
<p>76.</p>	<p>Case 4: Senhora Almeida</p> <ul style="list-style-type: none"> • 49-year-old woman with recently diagnosed T2D diabetes and untreated dyslipidemia • Former college athlete, eats a healthy diet, occasional alcohol • Medications: Metformin, semaglutide 1 mg/wk • Examination is normal except for BMI (40.2 kg/m²) • Laboratory results <ul style="list-style-type: none"> • AST 49 IU/L • ALT 49 IU/L • Total bilirubin 20.5 μmol/L (1.2 mg/dL) • Platelets 134 k/μL • INR 1.1 <p><small>© 2024 Wolters Kluwer All rights reserved. For personal use only. No distribution allowed.</small></p>	<p>[Mary E. Rinella, MD] Sì, è un paziente ad alto rischio. Ok, la prossima paziente ha 49 anni. Di nuovo, diabete, dislipidemia non trattata, era molto in forma ma ha preso parecchio peso, assume metformina, semaglutide 1 mgm e, come ho detto, è sovrappeso. Il rapporto AST/ALT è 1 e sono rispettivamente 49 UI/L. La bilirubina è 1,2 mg/dL, le piastrine sono 134 k/μL, l'INR è 1,1.</p>

<p>77.</p>	<p>Case 4: Senhora Almeida (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Risk stratification <ul style="list-style-type: none"> • FIB-4 2.56 • VCTE <ul style="list-style-type: none"> — LSM 19 kPa — CAP 220 dB/m — IQR 12% • ELF 9.9  <p><small>Image courtesy of Mary Rinella, MD</small></p>	<p>Naturalmente si escludono altre cause di malattia epatica. E si ha un FIB-4 di 2,56. La rigidità del fegato è elevata: 19 kPa e il valore ELF è 9,9. Hai qualche breve commento su cosa faresti ora o qualche idea? [Meena Bansal, MD, FAASLD] Il numero delle piastrine era nella parte bassa. Quindi ora sono un po' preoccupato per una malattia più avanzata. E se guardate, il CAP è in realtà piuttosto basso, giusto? E lo si vede nelle malattie epatiche più avanzate. Quindi sono preoccupato per la cirrosi per questa paziente. [Professor Laurent Castera, MD, PhD] Sì, condivido la tua preoccupazione. Sospetterei la cosiddetta NASH da burnout o cirrosi. [Mary E. Rinella, MD] Sì, sono d'accordo. Quindi, di fatto, si esegue un'immagine trasversale. Come potete vedere, il fegato è un po' nodulare e la milza è un po' generosa.</p>
<p>78.</p>	<p>Case 4: Senhora Almeida (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ MRE 5.5 kPa ▪ MRI-PDFF 16%  <p><small>Image courtesy of Mary Rinella, MD</small></p>	<p>Successivamente è stato eseguito un esame MRE su questa paziente e la rigidità del fegato era piuttosto elevata, con una rigidità di 5,5 kPa.</p>
<p>79.</p>	<p>Case 4: Senhora Almeida (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inflammation grade 2 ▪ Ballooning grade 1 ▪ Steatosis grade 2 ▪ Bridging fibrosis (Stage 3) ▪ HVPG 6 mm Hg  <p><small>H&PG, eosin, eosin, eosin, eosin Image courtesy of Mary Rinella, MD</small></p>	<p>[Meena Bansal, MD, FAASLD] Quindi, a questo punto, il punto è questo. Vedete qui che il PDFF è del 16%. Quindi, con un test molto più approfondito, è possibile vedere un fegato grasso, mentre il CAP non lo ha rilevato. [Mary E. Rinella, MD] Inoltre non è lo stesso giorno e tutto il resto. Ma sì, sono d'accordo. Ecco la biopsia. La cosa interessante di questa biopsia è che viene letta come uno stadio 3 con un NAS di 5. L'HVPG è appena al di sopra del limite superiore della norma. Quindi tecnicamente si tratta di ipertensione portale precoce. Personalmente, esaminerei questa biopsia e direi che il paziente è affetto da cirrosi. Punto. Anche senza la biopsia. Ma il problema, secondo me, in questo caso è che non è raro trovare una lettura che dice F3 quando in realtà non è F3. Ed è importante perché si devono usare tutti i dati che si hanno a disposizione, che si tratti di valutazione di laboratorio, esame obiettivo e test non invasivi per ottenere una sorta di gestalt su quale sia la risposta giusta per questa paziente. Quindi per questa paziente, come ho detto, non sono</p>

		<p>assolutamente d'accordo sul fatto che si tratti solo di uno stadio 3.</p>
80.	<p>Case 4: Senhora Almeida (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Summary <ul style="list-style-type: none"> • Bridging fibrosis (Stage 3), NAS 5 • VCTE 19 kPa • MRE 5.5 kPa • ELF 9.9 <p><small>MASH Research: Path and Disease Activity Score</small></p>	<p>Questo è una paziente che ha decisamente superato questo limite.</p>
81.	<p>Case 4: Senhora Almeida (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Is this patient a good candidate for resmetirom if available? <ul style="list-style-type: none"> A. No B. Yes C. Unsure 	<p>Voglio approfondire un po' questo argomento perché ne abbiamo ancora uno. Quindi, cosa fate con questa paziente? Sì, la risposta è corretta. Quindi, penso che, sapete, finché non ne sapremo di più e non ci sarà più nulla di intrinseco, non ci sarà una ragione importante per cui diremo: "Oh, non si può curare qualcuno con la cirrosi". Ma non abbiamo ancora le prove. E sono state sviluppate molte prove. Semplicemente non sono state lette. E non abbiamo questa raccomandazione. Questo non è riportato sull'etichetta ed è per questo che non lo si farebbe su questa particolare paziente.</p> <p>NOTA: Figura 1: Algoritmo proposto per la selezione dei pazienti mediante test non invasivi. Nei pazienti con MASLD (steatosi confermata all'imaging o sospettata dalla presenza di fattori di rischio cardiometabolico ed esclusione di altre cause di malattia epatica) il carico di fibrosi</p>

		<p>dovrebbe essere approssimato utilizzando i NIT, con l'obiettivo di prendere di mira quelli con fibrosi clinicamente significativa (F2 o F3) escludendo quelli che potrebbero avere cirrosi o ipertensione portale. Si dovrebbe prendere in considerazione la misurazione del fosfatidiletanolo (PEth) per identificare coloro che potrebbero avere MetALD o ALD. Sebbene il trattamento con resmetirom possa essere efficace in caso di consumo moderato o elevato di alcol, sono necessari ulteriori studi. Pertanto, si suggerisce di non trattare con resmetirom i pazienti con PeTH >200. Se la biopsia epatica è disponibile e dimostra fibrosi di stadio 2 o 3, i parametri basati sui NIT possono essere ignorati, a condizione che non vi siano evidenze cliniche o di imaging di ipertensione portale (vedere il testo per le specifiche).</p>																											
82.	<p>Considerations for NIT Identification of Advanced Liver Disease</p> <p>• Any of the following should raise suspicion for cirrhosis or liver dysfunction</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Test (serological or imaging)</th> <th>Result</th> <th>Cirrhosis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liver stiffness (VCTE or MRE)</td> <td>VCTE >20 kPa; MRE >5 kPa (apply Baveno VII criteria)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>FIB-4</td> <td>>2.7 (or > 3) (95% with FIB-4 ≥ 2.67 were F4 in MAESTRO program)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Platelets</td> <td><140,000/μl (consider corroborating evidence with NITs or biopsy if isolated thrombocytopenia and no other signs of liver disease)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ELF</td> <td>≥11.3 (at increased risk for poor clinical outcomes)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ultrasound</td> <td>Hepatic nodularity on imaging not otherwise explained (eg, nodular regenerative hyperplasia)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total Bilirubin</td> <td>>1.4 unless total bilirubin is predominantly indirect and ≥5-fold direct bilirubin consistent with Gilbert's syndrome</td> <td></td> </tr> <tr> <td>INR</td> <td>>1.4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Albumin</td> <td><3.8 (consider renal, cardiac causes)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Always Check PeTH</p> <p><small>©2020 by Elsevier. All rights reserved. For personal use only.</small></p>	Test (serological or imaging)	Result	Cirrhosis	Liver stiffness (VCTE or MRE)	VCTE >20 kPa; MRE >5 kPa (apply Baveno VII criteria)		FIB-4	>2.7 (or > 3) (95% with FIB-4 ≥ 2.67 were F4 in MAESTRO program)		Platelets	<140,000/μl (consider corroborating evidence with NITs or biopsy if isolated thrombocytopenia and no other signs of liver disease)		ELF	≥11.3 (at increased risk for poor clinical outcomes)		Ultrasound	Hepatic nodularity on imaging not otherwise explained (eg, nodular regenerative hyperplasia)		Total Bilirubin	>1.4 unless total bilirubin is predominantly indirect and ≥5-fold direct bilirubin consistent with Gilbert's syndrome		INR	>1.4		Albumin	<3.8 (consider renal, cardiac causes)		<p>[Mary E. Rinella, MD]</p> <p>Fondamentalmente, queste sono solo le altre cose a cui si dovrebbe pensare e di cui abbiamo già parlato nel corso della discussione. ELF molto elevati, superiori a 11,3, anomalie nella bilirubina. Questa è la bilirubina diretta, non solo quella totale. È necessario esaminare il fegato direttamente per vedere se ci sono segnali di compromissione epatica e qualsiasi altra prova di disfunzione o compromissione di sintesi. Questo dovrebbe davvero essere un segnale d'allarme che il paziente ha una funzionalità di sintesi compromessa. E quella non è la persona giusta per iniziare una nuova terapia farmacologica. L'altro punto importante è il PeTH. Abbiamo parlato molto di PeTH in questo incontro, ma è molto importante. Nella mia pratica lo controllo su ogni nuovo paziente che visito e, a seconda del livello che vedo o della storia clinica, potrei controllarlo di nuovo. È importante perché i pazienti che assumono molto alcol potrebbero avere una maggiore compromissione della funzione di sintesi ed essere a più alto rischio. E questi pazienti non vengono realmente testati, soprattutto se il livello di PeTH torna indietro, sicuramente sopra i 200.</p> <p>NOTA: Noureddin, Bansal e Rinella, in preparazione per la presentazione.</p> <p>Criteria clinici aggiuntivi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Qualsiasi storia di manifestazioni cliniche di scompenso epatico (ascite, varici, encefalopatia epatica) • Bilirubina elevata (assicurarsi che non vi siano sintomi di ittero, urine scure, feci
Test (serological or imaging)	Result	Cirrhosis																											
Liver stiffness (VCTE or MRE)	VCTE >20 kPa; MRE >5 kPa (apply Baveno VII criteria)																												
FIB-4	>2.7 (or > 3) (95% with FIB-4 ≥ 2.67 were F4 in MAESTRO program)																												
Platelets	<140,000/μl (consider corroborating evidence with NITs or biopsy if isolated thrombocytopenia and no other signs of liver disease)																												
ELF	≥11.3 (at increased risk for poor clinical outcomes)																												
Ultrasound	Hepatic nodularity on imaging not otherwise explained (eg, nodular regenerative hyperplasia)																												
Total Bilirubin	>1.4 unless total bilirubin is predominantly indirect and ≥5-fold direct bilirubin consistent with Gilbert's syndrome																												
INR	>1.4																												
Albumin	<3.8 (consider renal, cardiac causes)																												

Una nuova era nella MASH: Come le terapie specifiche per le malattie stanno cambiando le regole del gioco e le migliori pratiche per l'integrazione clinica

		<p>color argilla; prevalentemente bilirubina indiretta se si sospetta la sindrome di Gilbert)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andamento dell'albumina e delle piastrine • Risultati dell'esame obiettivo: eritema palmare, angioma a ragno, contrattura di Dupuytren
83.	<p>Shared Decision-making for Long-term Disease Management</p> <p>The SHARE Approach: 5 Essential Steps of Shared Decision-making</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 SEEK your patient's participation. 2 HELP your patient explore & compare treatment options. 3 ASSESS your patient's values & preferences. 4 REACH a decision with your patient. 5 EVALUATE your patient's decision. <p><small>Agency for Healthcare Quality and Research: http://www.ahrq.gov/handbook/clinical-decision-making-and-communication/ (2016). Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>[Meena Bansal, MD, FAASLD]</p> <p>Vorrei concludere con questo tipo di concetto di processo decisionale condiviso per la gestione della malattia a lungo termine, cercando la partecipazione del paziente. Ovviamente, un approccio incentrato sul paziente, comprendendone i valori e poi prendendo una decisione collettiva.</p>