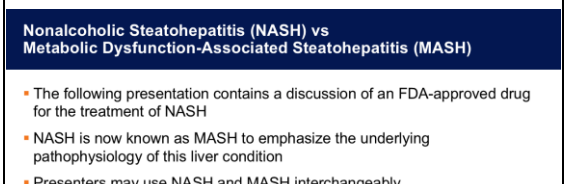
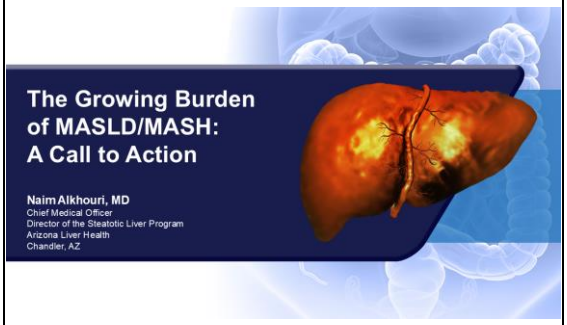
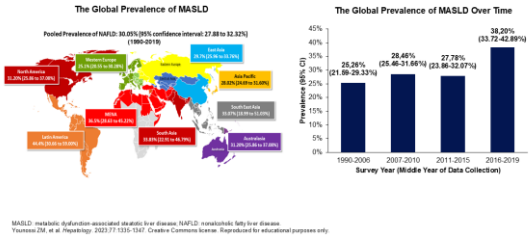
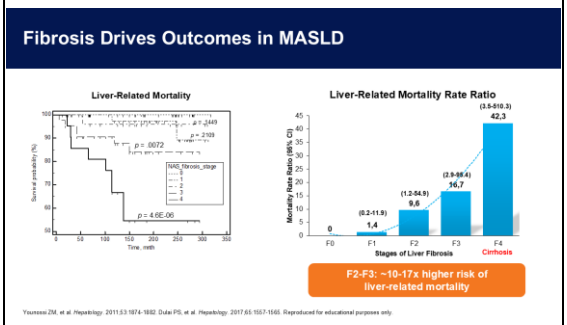
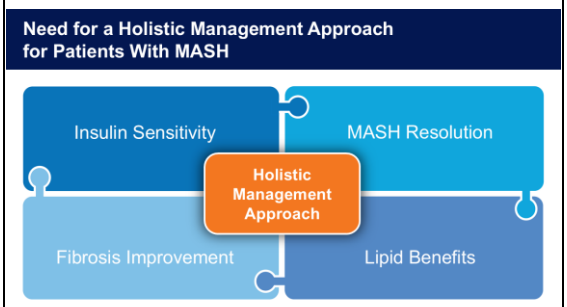
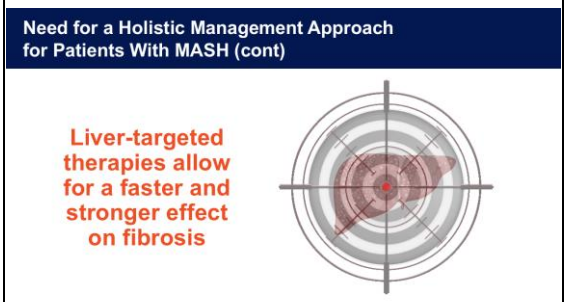
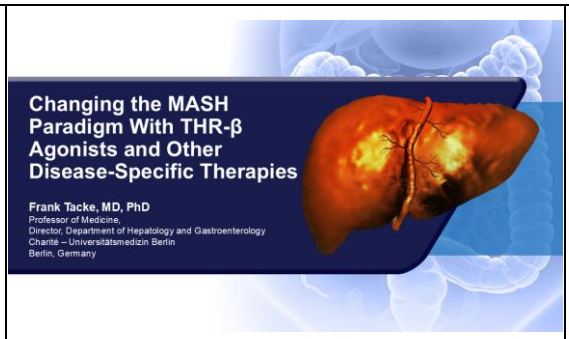
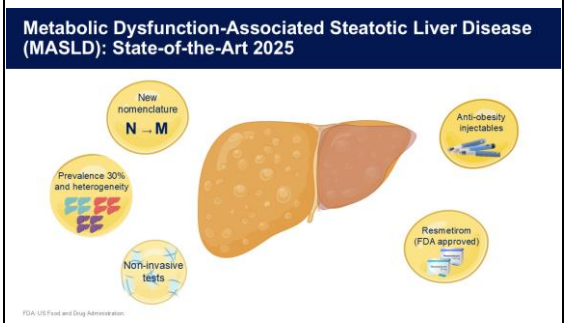
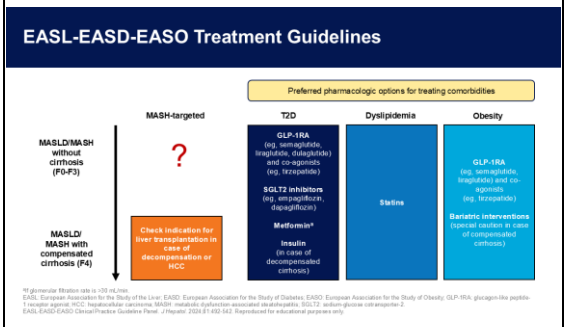
1.		**[Naim Alkhouri, MD, FAASLD]** Sono il dott. Naim Alkhouri, direttore sanitario presso l'Arizona Liver Health di Phoenix, Arizona, negli Stati Uniti. La sessione è intitolata "Una nuova era nella MASH: Come le terapie specifiche per le malattie stanno cambiando le regole del gioco e le migliori pratiche per l'integrazione clinica."
2.		La seguente presentazione contiene una discussione su un farmaco approvato dalla FDA per il trattamento della NASH (steatoepatite non alcolica). Questa è l'etichetta della FDA negli Stati Uniti. Qui lo chiameremo resmetirom. So che non è ancora stato approvato in Europa, ma spero che questa estate sarà disponibile per Voi. La NASH è ora nota come MASH (steatoepatite associata a disfunzione metabolica), ma quando abbiamo progettato lo studio MAESTRO-NASH che ha portato all'approvazione da parte della FDA, abbiamo utilizzato la vecchia terminologia, quindi potreste vedere che i relatori useranno NASH e MASH in modo intercambiabile.
3.		

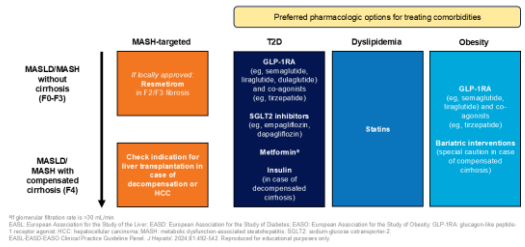
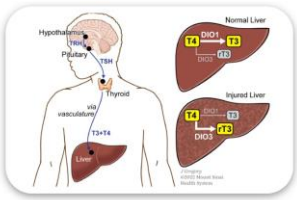
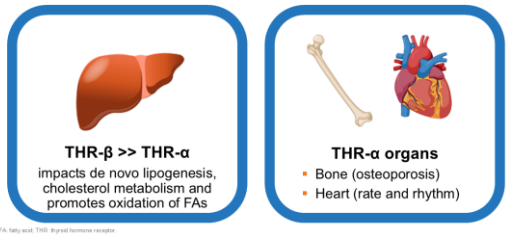
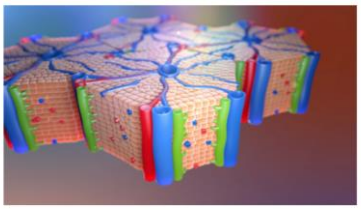
4.	**Overview and Target Audience** **This activity is jointly provided by AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare and Catalyst Medical Education, LLC.** **This activity is supported by an educational grant from Madrigal Pharmaceuticals.** **ACTIVITY OVERVIEW –** Mitigating disease progression in MASH has been challenging due to a lack of disease-specific therapies. With FDA approval of the first MASH-specific therapy, and several other agents in advanced stages of development comes, a new era of disease management. This activity will explore the mechanism of action and efficacy of these novel therapies, including thyroid hormone receptor-β (THR-β) agonists, along with data on late-stage investigational therapies. Experts will also focus on case-based scenarios that discuss considerations for disease staging and assessment through non-invasive tests to ensure pharmacological management is tailored to the individual needs of each patient. **TARGET AUDIENCE –** This initiative is intended for hepatology and gastroenterology healthcare providers, as well as other specialty clinicians involved in the management of patients with MASLD/MASH.	
5.	**Learning Objectives** Upon successful completion of this activity, participants should be better able to: ▪ **Describe** the mechanistic and clinical rationale for THR-β agonists as a means of treating MASLD/MASH ▪ **Evaluate** the evidence on THR-β agonists, and other disease-specific therapy classes, considering efficacy, safety/tolerability, and PROs ▪ **Identify** best practices for facilitating and documenting an accurate, non-invasive, and timely diagnosis of MASLD/MASH to support access to disease-specific therapy ▪ **Develop** guideline-aligned management paradigms for MASLD/MASH that incorporate pharmacotherapy tailored to individual clinical scenarios	
6.	**Agenda** ▪ The Growing Burden of MASLD/MASH: A Call to Action ▪ Changing the MASH Paradigm with THR-b Agonists and Other Disease-specific Therapies ▪ Rising to the Need to Improve Diagnosis in the Era of Disease-Specific Therapy ▪ Integrating MASLD/MASH-Specific Therapy into Guideline-Aligned Real-World Practice ▪ Q&A and Closing Remarks	
7.	**Accreditation & Credit Designation Statements** **Criteria for Success** Certificates of completion will be awarded based on the participant's attendance and submission of the activity evaluation/claim credit form. You must participate in the entire activity to receive credit. There is no fee to participate in this activity. If you have questions about this activity, please contact AKH Inc. at tbrignoni@akhcme.com. AKH Credit provided by AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare In support of improving patient care, this activity has been planned and implemented by AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare and Catalyst Medical Education, LLC. AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare is jointly accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME), the Accreditation Council for Pharmacy Education (ACPE), and the American Nurses Credentialing Center (ANCC), to provide continuing education for the healthcare team. **Physicians** AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare designates this live activity for a maximum of 1.0 *AMA PRA Category 1 Credit(s)™*. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. **Type of Activity:** Application-based **Fee Information:** There is no fee for this educational activity	

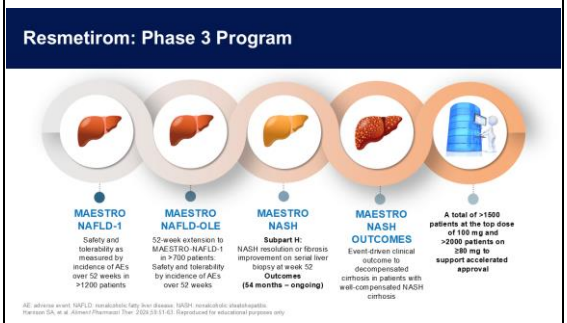
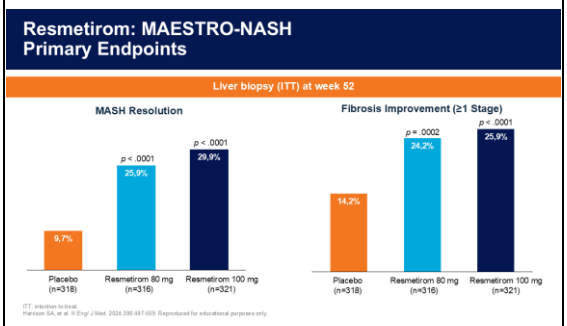
8.	**Disclosures** **Disclosure** It is the policy of AKH Inc. to ensure independence, balance, objectivity, scientific rigor, and integrity in all of its continuing education activities. The author must disclose to the participants any significant relationships with ineligible companies whose products or devices may be mentioned in the activity or with the commercial supporter of this continuing education activity. Identified conflicts of interest are mitigated by AKH prior to accreditation of the activity. AKH planners and reviewers have no relevant financial relationships to disclose. **Naim Alkhouri, MD, FAASLD**, has disclosed the following relevant financial relationships: Advisor - 89bio, Akero, Boehringer Ingelheim, Echosens, Fibronostics, Gilead Sciences, Histoindex, Intercept Pharmaceuticals, Ipsen, Madrigal Pharmaceuticals, NorthSea Therapeutics, Novo Nordisk, Perspectum, Pfizer, and Regeneron; Researcher - 89bio, Akero Therapeutics, Arbutus Biopharma, AstraZeneca, BioAge, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Corcept Therapeutics, Galectin Therapeutics, Genentech, Gilead Sciences, Healio, Hepagene Therapeutics, Intercept Pharmaceuticals, Inventiva Pharma, Ionis Pharmaceuticals, Ipsen, Lilly, Madrigal Pharmaceuticals, Merck, NGM Biopharmaceuticals, Noom, NorthSea Therapeutics, Novo Nordisk, Perspectum, Pfizer, PharmaNN, Poxel, Regeneron, Viking Therapeutics, and Zydus; Speaker - AbbVie, AstraZeneca, Echosens, Gilead Sciences, Intercept Pharmaceuticals, Ipsen, Madrigal Pharmaceuticals, and Perspectum. **Laurent Castera, MD, PhD**, has disclosed the following relevant financial relationships: Consultant - Boehringher Ingelheim, Boston Pharmaceutical, Echosens, Gilead, GSK, Madrigal, MSD, Novo Nordisk, Pfizer, Sagimet, Siemens Healthineers; Speaker - AstraZeneca, Echosens, Gilead, Inventiva, Madrigal, and Novo Nordisk. **Prof. Dr. med. Frank Tacke, MD, PhD, MHBA**, discloses the following financial relationships: Consultant - Intuitive **STAFF/REVIEWERS** Louis Settembrino, CHCP, Catalyst Medical Education, LLC, President and CEO: has disclosed no financial relationships. Dorothy Caputo, MA, BSN, RN, AKH Lead Nurse Planner/Reviewer, has no financial relationships to disclose. Trish Brignoni, AKH Director Operations & Compliance, has no financial relationships to disclose. Stephanie S. Wenick, MPhil, Medical Writer, has served as a consultant medical writer for REGENXBIO, Inc. AKH and Catalyst Medical Education, LLC Planners and Reviewers, has no financial relationships to disclose. All of the relevant financial relationships listed for these individuals have been mitigated.	
9.	**Disclaimer** This course is designed solely to provide the healthcare professional with information to assist in his/her practice and professional development and is not to be considered a diagnostic tool to replace professional advice or treatment. The course serves as a general guide to the healthcare professional, and therefore, cannot be considered as giving legal, nursing, medical, or other professional advice in specific cases. AKH Inc. specifically disclaim responsibility for any adverse consequences resulting directly or indirectly from information in the course, for undetected error, or through participant's misunderstanding of the content. If you would like to opt out from future communications from AKH please send an email to optout@akhcme.com with your information with "Opt Out" in the subject line. **Disclosure of Unlabeled Use and Investigational Product** This educational activity may include discussion of uses of agents that are investigational and/or unapproved by the FDA. Please refer to the official prescribing information for each product for discussion of approved indications, contraindications, and warnings.	
10.		Bene, cominciamo. "Il crescente peso di MASLD e MASH: un invito all'azione."
11.	**Global Prevalence of MASLD: On the Rise**  MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease. Younossi ZM, et al. Hepatology. 2023;77:1335-1347. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only.	Penso che sappiamo tutti che la MASLD è la malattia epatica più diffusa a livello mondiale. Colpisce circa il 30% della popolazione adulta, con la prevalenza più elevata in America Latina (fino al 44% degli adulti), seguita da Medio Oriente e Nord Africa (regione MENA, fino al 36% degli adulti è affetto da MASLD). E sfortunatamente la prevalenza a livello globale è in aumento nel tempo. Quindi, le stime più recenti contano che la MASLD colpisca effettivamente il 38% della popolazione adulta. Disponiamo anche di dati su bambini e adolescenti e si stima che

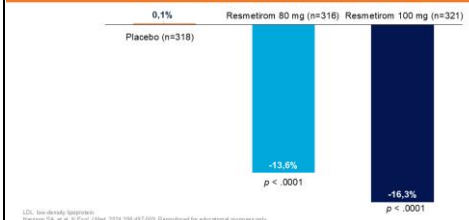
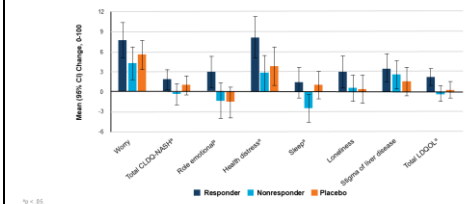
		la MASLD colpisca circa il 10% dei bambini.
12.		La fibrosi rilevata dalla biopsia indice è il più importante fattore predittivo degli esiti e disponiamo di diversi studi che dimostrano che i pazienti con fibrosi F2-F3 presentano un rischio reale di progressione a cirrosi nel corso della loro vita e di sviluppare complicanze precedenti correlate alla cirrosi. Lo stadio della fibrosi può predire la mortalità complessiva, la mortalità correlata al fegato e gli esiti avversi maggiori a carico del fegato. In una revisione sistematica, i pazienti con fibrosi F2-F3 presentavano un rischio di mortalità correlata al fegato da 10 a 17 volte maggiore. Ecco perché quando sviluppiamo nuove terapie, dividiamo gli studi clinici in quelli sulla MASH e sulla fibrosi F2-F3, e uno degli obiettivi principali di questi studi è prevenire la progressione verso la cirrosi. E poi abbiamo molte sperimentazioni sulla cirrosi che stiamo conducendo separatamente. E qui ci occupiamo della prevenzione delle conseguenze a carico del fegato, come lo sviluppo di ascite, sanguinamento da varici ed encefalopatia. Ma credo che il messaggio chiave che intendete trasmettere oggi sia la necessità di conoscere lo stadio della fibrosi in ogni paziente affetto da MASLD. La stadiazione è quindi fondamentale perché ha importanti implicazioni prognostiche e, in base allo stadio della fibrosi, l'algoritmo di trattamento cambierà.

13.		Appare chiaro che per i pazienti affetti da MASH è necessario un approccio olistico della gestione terapeutica. Come epatologi ci concentriamo sempre sui risultati epatici, quindi negli studi clinici riferiamo sulla risoluzione del MASH e sul miglioramento della fibrosi di 1 stadio. Ma con ogni approccio terapeutico dobbiamo analizzare ogni componente della sindrome metabolica e vedere cosa succede al peso. Stiamo facendo perdere peso ai pazienti? Esistono farmaci che non influiscono sul peso. Esistono farmaci molto efficaci per indurre la perdita di peso. Cosa succede alla sensibilità all'insulina? Stiamo riducendo l'HbA_{1c}, aiutando a prevenire il diabete e il prediabete e ottenendo un beneficio lipidico? E dobbiamo guardare i trigliceridi, il colesterolo LDL, il colesterolo HDL. Quindi, ancora una volta, occorre tenere d'occhio il quadro generale e non possiamo essere così miopi e concentrarci solo sui risultati relativi al fegato.
14.		C'è sicuramente bisogno di terapie mirate al fegato. Disponiamo di farmaci in grado di trattare diversi aspetti della sindrome metabolica. Ma, sicuramente, nei pazienti con F2 e F3, avere terapie mirate al fegato è una grande necessità, e sono contento che negli Stati Uniti abbiamo un farmaco approvato dalla FDA che dovrebbe arrivare presto in Europa. Ma abbiamo bisogno di più farmaci che possano funzionare indipendentemente come monoterapia, ma anche potenzialmente come terapia combinata con altri farmaci.

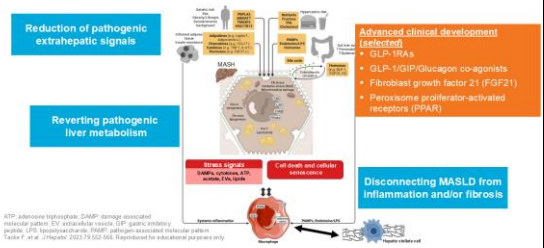
15.		**[Prof. Dott. med. Frank Tacke, MD, PhD, MHBA]** Sarò felice di discutere con voi di come le nuove terapie che si profilano all'orizzonte potrebbero cambiare il nostro approccio specifico alla MASLD e alla MASH.
16.		
17.		E, a titolo di promemoria, a che punto siamo attualmente con le nostre linee guida? Sappiamo quindi che la base di qualsiasi approccio terapeutico nella MASLD (steatosi epatica associata a disfunzione metabolica)/MASH è un intervento sullo stile di vita, che prevede una dieta sana, la riduzione del peso in caso di sovrappeso e obesità, l'astinenza dall'alcol e l'esercizio fisico. E dobbiamo gestire le comorbilità in modo ottimale, il che significa che i pazienti con diabete di tipo 2 trarranno beneficio dalle terapie di riduzione del peso, come gli agonisti del recettore GLP-1 e gli inibitori SGLT2. La dislipidemia deve essere trattata con statine. L'obesità può trarre beneficio dalla farmacoterapia o da interventi bariatrici. Ma ciò che finora era e rimane aperto in Europa è se possiamo offrire ai pazienti con malattie a rischio una terapia mirata alla MASH.

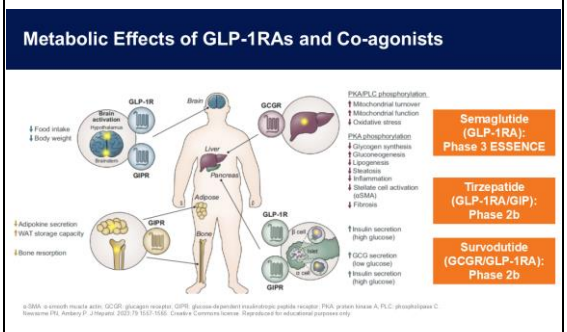
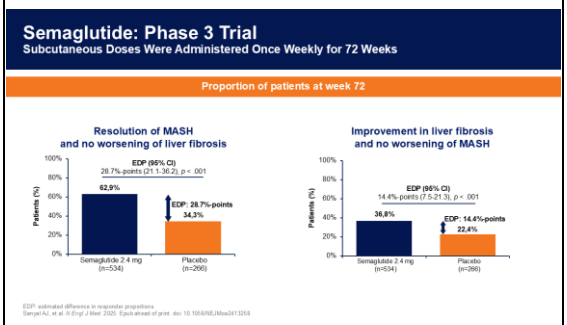
18.	**EASL-EASD-EASO Treatment Guidelines** 	Per questo motivo, le linee guida raccomandano di utilizzare (se approvato a livello locale) il resmetirom nella fibrosi F2-F3.
19.	**Evidence on the Role of Liver Hypothyroidism**  ▪ Hypothyroidism is associated with higher MASLD incidence ▪ During MASH progression, reduction of DIO1 and increase of DIO3	E perché? Negli ultimi decenni abbiamo raccolto numerose prove del fatto che nella MASLD è presente un ipotiroidismo associato, ma abbiamo anche una carenza locale di ormone tiroideo attivo nel fegato dovuta ad alcuni cambiamenti nel metabolismo dell'ormone tiroideo nel fegato.
20.	**Differential Expression of THR-α and -β Receptor** 	Sappiamo ormai che alcune delle azioni benefiche nel fegato sono strettamente legate all'agonismo del recettore β dell'ormone tiroideo, ovvero all'aumento della lipogenesi de novo, al metabolismo del colesterolo o all'attivazione di determinati fattori di trascrizione che promuovono l'ossidazione degli acidi grassi. D'altro canto, alcuni degli effetti più sistemici, come la tachicardia e la perdita di densità ossea, sono in realtà correlati all'azione del recettore α dell'ormone tiroideo.
21.	**THR-β Agonists: Mechanism of Action** 	Ed è questo in un certo senso il concetto di resmetirom. Questa è una piccola animazione sul funzionamento di resmetirom che vorremmo condividere con voi. **[Animazione]** Gli agonisti del recettore β dell'ormone tiroideo, o agonisti del THR-β, sono piccole molecole progettate per agire

		specificamente nel fegato. Questi agenti entrano nel nucleo all'interno dell'epatocita e si legano al THR-β per attivare l'espressione del gene bersaglio, che media diverse vie metaboliche. Innanzitutto, la mitofagia potenziata rimuove i mitocondri danneggiati, mentre la biogenesi mitocondriale genera nuovi organuli. Allo stesso tempo, la riduzione delle forme reattive dell'ossigeno, o ROS (Reactive Oxigen 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.
22.		**[Prof. Dott. med. Frank Tacke, MD, PhD, MHBA]** Penso che il trucco sia che il resmetirom in realtà agisce sul fegato, quindi si accumula lì e attiva specificatamente la via del recettore β dell'ormone tiroideo. E questo è stato dimostrato in numerosi studi, di cui ne riportiamo qui una breve panoramica. Quindi, alla fine, più di 1.500 pazienti sono stati trattati con la dose più alta e più di 2.000 con la dose più bassa. Quindi disponiamo di molti dati sulla sicurezza e sull'efficacia.
23.		Ma i dati di efficacia più rilevanti derivano dallo studio MAESTRO-NASH, che ha testato il beneficio istologico. Quando si inizia la terapia con resmetirom a 80 o 100 mg, dopo 1 anno si osserva che la risoluzione del MASH è stata raggiunta in modo statisticamente significativo più frequentemente nel gruppo trattato con

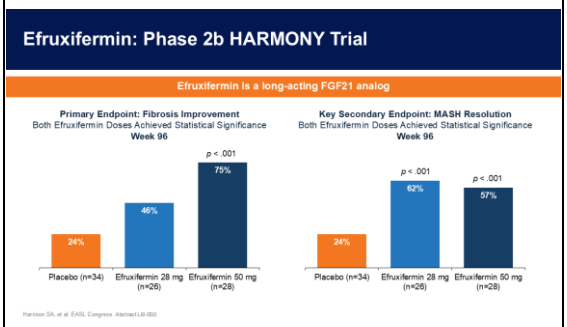
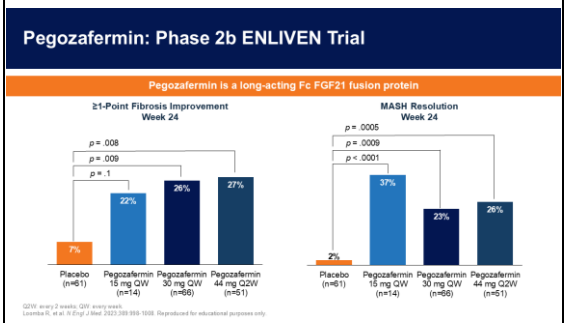
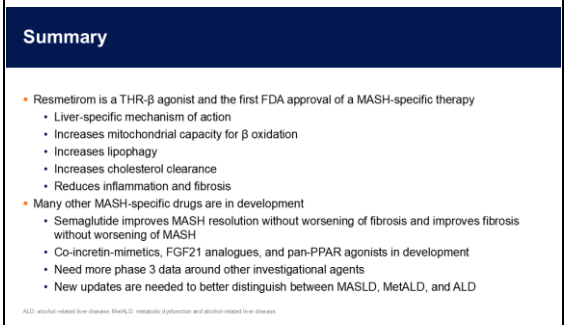
		resmetirom e anche il miglioramento della fibrosi (probabilmente il risultato più importante) è stato statisticamente significativo nei partecipanti trattati con resmetirom. Il delta rispetto al placebo è compreso tra il 14% e il 18%, quindi forse non è così alto come speravamo. D'altro canto, disponiamo di molti marcatori non invasivi che vanno nella giusta direzione.
24.	**Resmetirom: MAESTRO-NASH Secondary Endpoint** Key secondary endpoint LDL cholesterol at week 24 (ITT) 	Un esempio è il colesterolo LDL che sta diminuendo gradualmente. I valori dell'elastografia transiente e le misure non invasive della fibrosi stanno diminuendo. Esistono quindi numerose prove che dimostrano che i pazienti traggono beneficio da questo intervento.
25.	**Resmetirom: MAESTRO-NASH Health-Related Quality of Life (HRQOL)** Improved HRQOL with improvement of fibrosis or resolution of MASH with resmetirom at week 52 	Ci sono anche alcuni dati che dimostrano che i pazienti che rispondono migliorano o hanno anche un miglioramento della qualità della vita correlata alla salute (come potete vedere qui) per diverse aree che sono state testate nell'ambito della sperimentazione clinica di fase 3.

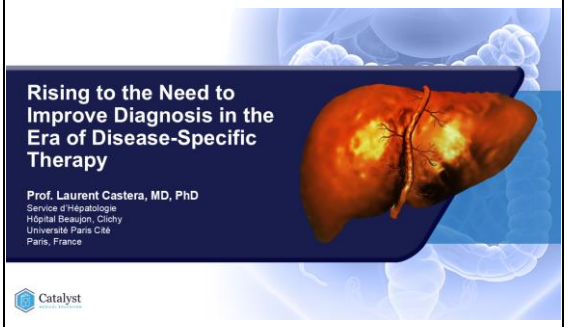
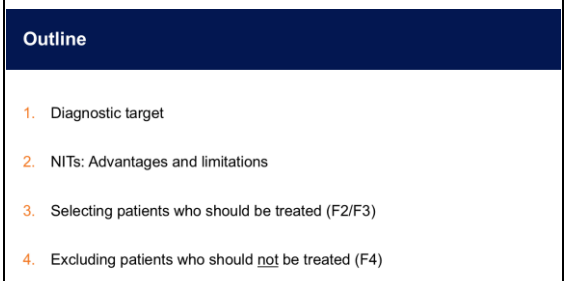
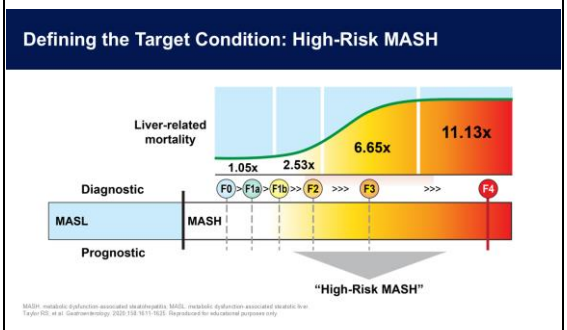
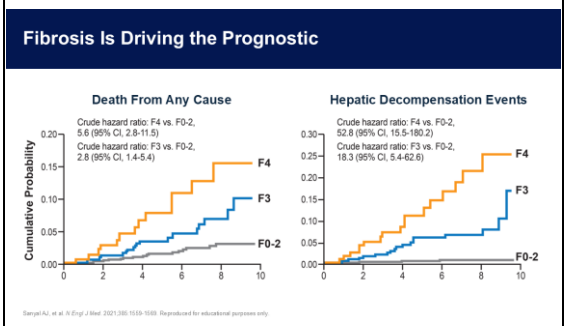
26.	**Resmetirom: MAESTRO-NASH Safety**
	AE (%) / Resmetirom 80 mg (n=322) / Resmetirom 100 mg (n=323) / Placebo (n=321)
	Serious AEs: 10.9 / 12.7 / 11.5
	Study discontinuation for AEs: 2.8 / 7.7 / 3.4
	Diarrhea: 27 / 33.4 / 15.6
	Nausea: 22.0 / 18.9 / 12.5
	• Resmetirom was well tolerated
	• Consistent with previous phase 2 and phase 3 data, the most common AEs reported with greater frequency in the resmetirom groups vs placebo were:
	  • Excess of generally mild and transient diarrhea
	  • Generally mild nausea at the beginning of therapy
		E la sicurezza? Immagino che impareremo da Naim come appare nella vita reale. I dati degli studi clinici sono molto convincenti. Quindi, ci sono alcuni effetti collaterali gastrointestinali, un numero molto basso di interruzioni dello studio a causa di effetti collaterali e, nel complesso, un numero basso di eventi avversi gravi.

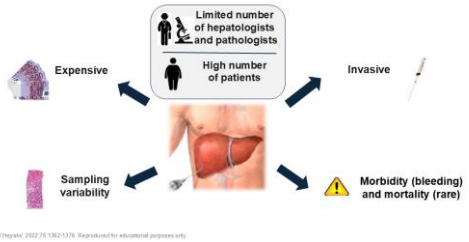
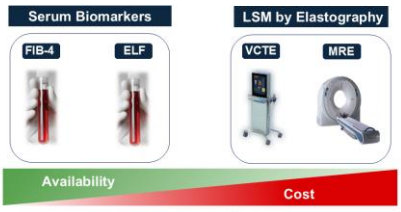
27.	**Other THR-β Agonists in Development** | Drug Candidate	Study Stage	Endpoints | |---|---|---| | VK2809 | Phase 2 Biopsy-confirmed MASH (N=248) | 12-week reduction of liver fat content 52-week biopsy data presented at AASLD | | TERN-501 | Phase 2 Presumed MASH (N=162) | 12-week reduction of liver 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 | [a]No longer in development. AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; TLM, The Liver Meeting. ClinicalTrials.gov. NCT04173868. ClinicalTrials.gov. NCT05615722. ClinicalTrials.gov. NCT06342947.	Resmetirom non è l'unico agonista del recettore β dell'ormone tiroideo in sviluppo. Abbiamo composti diversi provenienti da aziende diverse, in fasi diverse di sviluppo. Quindi, credo che possiamo aspettarci che questo campo venga ampliato in futuro e ci offra più opzioni.
28.	**Therapeutic Strategies Against Steatohepatitis and Fibrosis**  ATP, adenosine triphosphate; DAMP, damage-associated molecular pattern; EV, extracellular vesicle; GP, gastric inhibitory peptide; LPS, lipopolysaccharide; PAMP, pathogen-associated molecular pattern. Tacke F, et al. J Hepatol. 2023;79:552-566. Reproduced for educational purposes only.	Tuttavia, se pensiamo concettualmente a cosa fare con la terapia, credo che molti dei nostri sforzi attuali siano concentrati sulla riduzione dei segnali patogeni extraepatici. Ad esempio, se pensiamo a modificare l'alimentazione, a perdere peso, a usare l'agonista del recettore GLP-1, allora tutte queste azioni agiscono al di fuori del fegato. Al momento non disponiamo di farmaci in grado di disconnettere la MASLD dalle sue conseguenze (dall'infiammazione e dalla fibrosi), ma penso che con resmetirom abbiamo il primo farmaco che cerca di agire direttamente sul fegato e di invertire alcune delle caratteristiche patogene del metabolismo epatico. Ma non è l'unico. Immagino che emergano alcuni dati su come gli agonisti del recettore GLP-1 incretino-mimetici, i co-agonisti GLP-1/GIP/glucagone, possano funzionare. FGF21 (su cui abbiamo appena fatto una presentazione molto interessante nella sessione generale) e gli agonisti PPAR sono anch'essi sul tavolo. Vorrei solo evidenziare brevemente alcuni dei risultati ottenuti utilizzando questi farmaci in contesti di sperimentazione clinica.

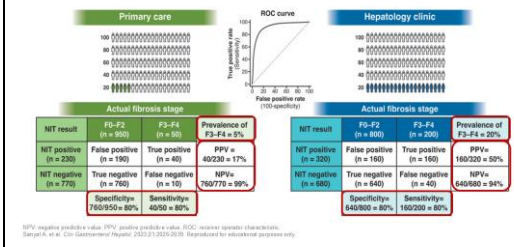
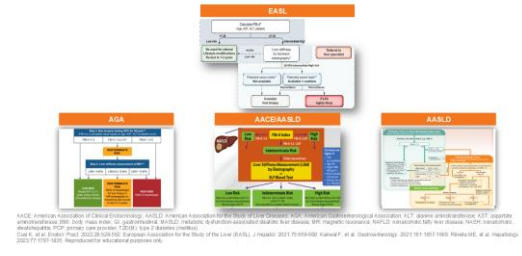
29.		Gli agonisti del recettore GLP-1, che sono già approvati nella pratica clinica, agiscono sull'intestino e rallentano la motilità gastrointestinale. Ma l'agonismo del recettore GLP-1 è attivo anche nel cervello, e anche nel pancreas, il che spiega alcuni degli effetti benefici. Ed è molto allettante ipotizzare che se si aggiunge l'agonismo del recettore del glucagone o l'agonismo del recettore GIP si avranno effetti più specifici anche sul tessuto adiposo o sul fegato. Ed ecco come appaiono i dati al momento: abbiamo semaglutide, il tradizionale agonista del recettore GLP-1 in fase 3 (studio clinico di fase 3 positivo per MASH); con tirzepatide, l'agonista del recettore GLP-1 clinicamente approvato; GIP, per il trattamento dell'obesità e del diabete di tipo 2 (con dati di fase 2b riguardanti MASH). E abbiamo, ad esempio, il survodutide o altri che potrebbero servire da esempio per l'agonista del recettore del glucagone GLP-1 nella sperimentazione di fase 2b.
30.		Quindi semaglutide. Credo che questi dati siano stati pubblicati dal *New England Journal of Medicine* la settimana scorsa, o forse il 30 aprile. Molto impressionante il risultato di 1,5 anni di trattamento, una popolazione con obesità e MASLD/MASH e fibrosi epatica rilevante. Osserviamo un numero maggiore, statisticamente significativo, di risoluzioni della MASH e un miglioramento della fibrosi epatica. Tuttavia, il delta rispetto al placebo è di circa il 14% per la semaglutide.

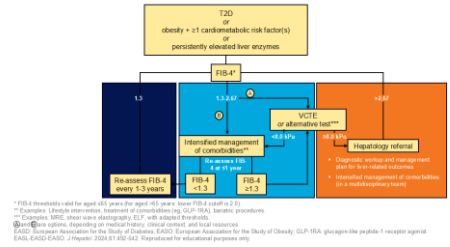
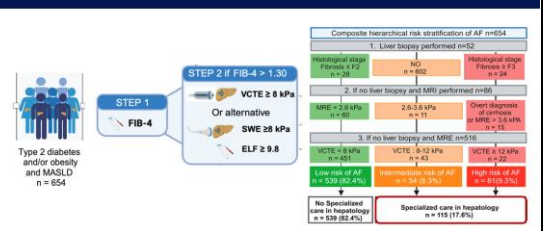
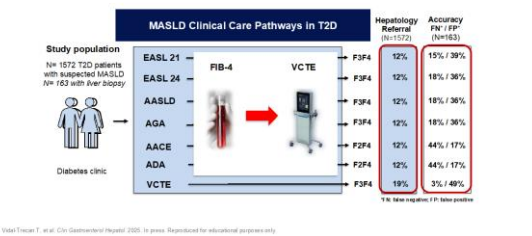
31.	**Semaglutide: Phase 3 Trial Safety** Safety Analysis Set (1195 participants) Sanyal AJ, et al. *N Engl J Med*. 2025. Epub ahead of print. doi: 10.1056/NEJMoa2413258	E con la semaglutide abbiamo gli effetti collaterali previsti, ovvero nausea, diarrea, stitichezza, quindi effetti collaterali correlati al tratto gastrointestinale (evidenziati in grassetto perché sono quelli statisticamente significativi in questa sperimentazione di fase 3).
32.	**Dual GIP and GLP-1RA Tirzepatide: Phase 2b Trial** Subcutaneous Doses Were Administered Once Weekly for 52 Weeks All data pertain to participants without end-of-treatment biopsies who were considered as nonresponders. Loomba R, et al. *N Engl J Med*. 2024;391:299-310. Reproduced for educational purposes only.	Disponiamo di dati sul tirzepatide, già approvato per il trattamento dell'obesità e del diabete di tipo 2. Questi sono i dati tratti dall'articolo pubblicato lo scorso anno sul *New England Journal of Medicine*. Come si può vedere, l'aggiunta di GLP-1 più GIP sembra aumentare il numero di pazienti che traggono beneficio dalla risoluzione della MASH (valutata dopo 1 anno di trattamento). Per quanto riguarda la fibrosi, il delta è di circa il 20% rispetto al placebo.
33.	**Dual GCGR/GLP-1RA Survodutide: Phase 2b Trial** Subcutaneous Doses Were Administered Once Weekly for 48 Weeks All data pertain to participants without end-of-treatment biopsies who were considered as nonresponders. GCGR: glucagon receptor Sanyal AJ, et al. *N Engl J Med*. 2024;391:311-319. Reproduced for educational purposes only.	Molto simili sono i dati relativi al survodutide, l'agonista del recettore del glucagone e del recettore del GLP-1, utilizzato come trattamento nella sperimentazione clinica di fase 2b per 1 anno o 48 settimane. Non si tratta di un effetto dose-dipendente, ma è stato dimostrato un miglioramento istologico del MASH, nonché un miglioramento della fibrosi epatica senza peggioramento della MASH.
34.	**Rationale for FGF21 Analogues** ER: endoplasmic reticulum Fuenger T, Tacke F. *Expert Opin Investig Drugs*. 2023;32:451-461. Reproduced for educational purposes only.	Altri farmaci che ricevono molta attenzione e/o meritano molta attenzione sono gli analoghi dell'FGF21. Un esempio potrebbe essere l'efruxifermina, altri potrebbero essere la pegozafermina, che derivano dal fegato e hanno effetti molto benefici non solo per il metabolismo epatico, ma anche per il tessuto adiposo e per il sistema cardiovascolare.

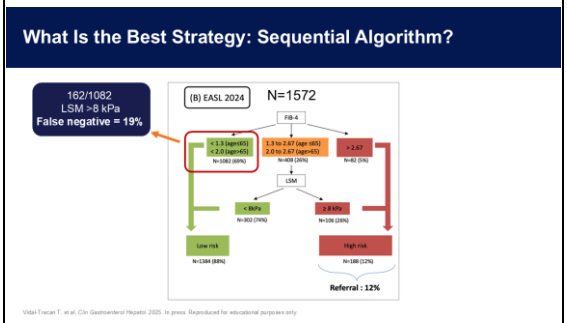
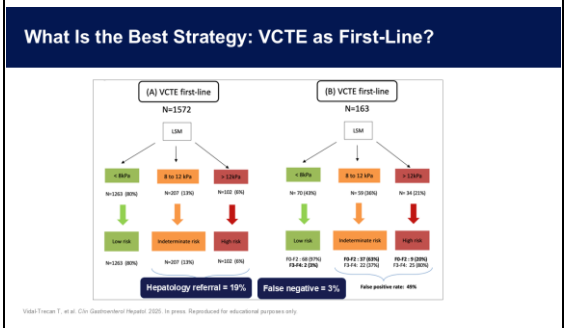
35.		Abbiamo appena visto nella sessione generale i dati relativi alla popolazione affetta da cirrosi. Si tratta dei dati a 96 settimane per la popolazione senza cirrosi (F2-F3) dello studio HARMONY, in cui abbiamo osservato nei pochi pazienti sottoposti a biopsia dopo 2 anni di trattamento che l'osservazione iniziale dopo 24 settimane di miglioramento della fibrosi epatica era in realtà molto, molto più elevata se si osservano i dati dopo 2 anni.
36.		Tutto ciò è molto incoraggiante e, per completezza, voglio mostrare anche i dati sulla pegozafermina e sull'analogo FGF21 a lunga durata d'azione. In questo caso, i dati sono disponibili dopo 24 settimane, ovvero dopo solo 0,5 anni di trattamento e con un miglioramento statisticamente significativo della fibrosi e della risoluzione della MASH, il che è molto incoraggiante.
37.		Numero di farmaci attualmente in fase di sperimentazione. Quindi saremo molto interessati a conoscere le Vostre idee su come combinarli e come utilizzarli. Resmetirom sarà il primo agonista THR-β approvato in Europa, auspicabilmente molto presto (approvato per la prima volta dalla FDA). È specifico per il fegato e aumenta molte delle caratteristiche metaboliche che vogliamo modificare nella MASLD/MASH. Ma ci sono altri farmaci per la MASH in fase di sviluppo che ritengo dovremmo monitorare attentamente. Semaglutide, credo che l'estensione dell'indicazione sia stata presentata. Sono attualmente in fase di sviluppo i co-incretino-mimetici, gli analoghi dell'FGF21 e gli agonisti pan-PPAR. Attendiamo sicuramente ulteriori dati clinici di fase 3. E credo che un aspetto che non abbiamo ancora affrontato è in che

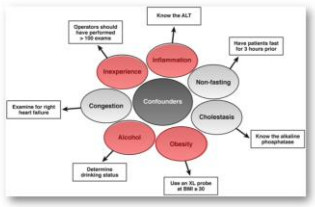
		misura i pazienti affetti da MetALD e ALD trarrebbero beneficio da questi farmaci, e forse anche questo è uno spunto di riflessione per una discussione futura. Grazie mille.
38.		**[Professor Laurent Castera, MD, PhD]** Questa sala ha un significato speciale per me perché prende il nome da Jean-Pierre Benhamou, il fondatore del nostro centro a Beaujon, a Clichy, in Francia.
39.		Quindi, questo è lo schema che seguirò: obiettivo diagnostico, vantaggi e limiti dei NIT, selezione dei pazienti da trattare (F2/F3), esclusione dei pazienti da non trattare (F4).
40.		Obiettivi diagnostici. Quindi, come sapete, MASL e MASH costituiscono un continuum prima di raggiungere lo stadio della cirrosi. E ciò su cui ci stiamo concentrando, ovviamente, è la cosiddetta MASH ad alto rischio, ovvero la NAS uguale o superiore a 4 e la fibrosi F2/F3. E sappiamo che la mortalità correlata al fegato aumenterà.
41.		E la fibrosi è chiaramente alla base della prognosi. Ciò è già stato dimostrato in precedenza in termini di decessi per qualsiasi causa e di eventi di scompenso epatico.

42.	**Liver Biopsy Is Impractical With Many Limitations** 	
43.	**Outline** 1. Diagnostic target 2. NITs: Advantages and limitations 3. Selecting patients who should be treated (F2/F3) 4. Excluding patients who should not be treated (F4)	Quali sono quindi i vantaggi e i limiti dei NIT?
44.	**Available NITs** 	Sono ben noti. Tra i biomarcatori sierici abbiamo il punteggio FIB-4 e quello ELF. Si tratta di una punteggio inventato da Siemens. Per quanto riguarda la misurazione della rigidità del fegato mediante elastografia, la tecnica pionieristica è la VCTE (meglio conosciuta come FibroScan o elastografia RM).
45.	**Critical Issues When Using NITs: Availability and Cost** 	L'uso dei NIT presenta dei problemi critici: in primo luogo, disponibilità, costo e contesto d'uso. E naturalmente, il FIB-4 è economico e ampiamente disponibile, ad esempio rispetto all'MRE. Ma il costo è inversamente proporzionale alla disponibilità in generale.

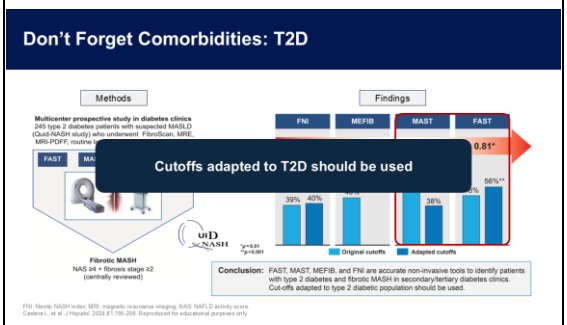
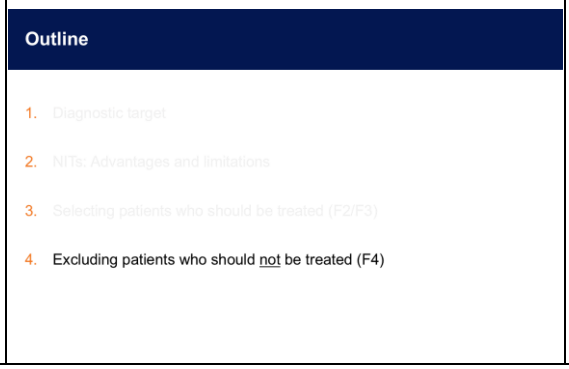
46.	**Critical Issues When Using NITs: Context of Use** 	
47.	**Context of Use: Primary Care** Serum Biomarkers LSM by Elastography FIB-4 • Use in populations with low prevalence of F2/F3 fibrosis • Not for secondary care • Useful to rule out (<1.3) but not to diagnose F2/F3 • Adapt cutoff to age (<2.0 for >65 years)	Contesto d'uso. Naturalmente, è importante anche l'ambiente in cui si intende utilizzare questo marcatore. Cure primarie, ed è qui che entra in gioco il FIB-4, che dovrebbe essere utilizzato in popolazioni con bassa prevalenza di fibrosi F2/F3, e dovrebbe principalmente escludere la fibrosi F2/F3 ma non diagnosticarla. Inoltre, è necessario adattare il limite all'età (che fa parte della formula) a meno di 2 per i pazienti di età superiore ai 65 anni.
48.	**Context of Use: Liver Clinics** Serum Biomarkers LSM by Elastography ELF VCTE MRE	E gli altri esami, ovviamente, il VCTE e l'MRE, sono per la clinica del fegato.
49.	**Screening for MASLD in Primary Care** 	Quindi, per lo screening nell'assistenza primaria, ora disponiamo di molti algoritmi. Il primo è stato pubblicato nel 2021, quindi 4 anni fa, da EASL. Non entrerò nei dettagli, ma come potete vedere è stato seguito da molti altri, tra cui AGA, AACE/AASLD, poi AASLD e, più di recente, l'algoritmo EASL-EASD-EASO.

50.	**Guidelines Consensus: EASL-EASD-EASO** 	Quindi, la filosofia e il concetto consistono nell'avere un algoritmo sequenziale nelle popolazioni a rischio a partire da FIB-4. E poi si propone un secondo test, e non ne parlerò nei dettagli, ovviamente, del limite, ma avremo un piccolo caso clinico per illustrarlo.
51.	**Implementing Screening in Diabetology** 	Naturalmente, il diabete di tipo 2 è uno dei principali fattori di rischio. E questi sono nuovi dati che consentono di individuare le persone affette da diabete. Ci troviamo in una clinica di diabetologia, quindi non ci troviamo in un ambiente come quello delle cure primarie. Questo è uno studio condotto dalla mia collega Cyrielle Caussie in Francia, a Lione. Ha cercato di applicarlo nella nostra clinica, ma anche in altre cliniche per il diabete in Francia, il FIB-4, seguito da VCTE con un limite raccomandato per ELF o elastografia a onde di taglio. Dopodiché i pazienti venivano indirizzati a cure specialistiche. Per farla breve, sembra un po' complicato. Si finisce per essere indirizzati a cure specialistiche (circa il 18%). Se foste nelle cure primarie e controllaste i pazienti anche quelli con un fattore di rischio pari a zero, la percentuale sarebbe al di sotto del 5%.
52.	**Comparison of Algorithms in Diabetology** 	Si tratta di dati del nostro gruppo, attualmente in fase di stampa e che dovrebbero essere pubblicati a breve. Quindi, abbiamo un'ampia coorte di pazienti con diabete di tipo 2, di cui 1.500 con diagnosi conclusa, e un sottogruppo con biopsia epatica. Fondamentalmente, esaminiamo l'efficacia di tutti gli algoritmi consigliati, tra cui EASL 21/24, AASLD, AGA, AACE e ADA. E come potete vedere, la percentuale di indirizzamenti a epatologia è di circa il 12% per tutti gli algoritmi. E poi

		esaminiamo l'accuratezza in termini di falsi negativi e falsi positivi nel sottogruppo di pazienti sottoposti a biopsia epatica. Come potete vedere, quando si usa F3/F4 come endpoint, ci sono più falsi positivi e falsi negativi, ma usando questo algoritmo si ha comunque circa il 20% di falsi negativi.
53.		Ora vorrei concentrarmi sulle ultime raccomandazioni dell'EASL per le grandi coorti. La domanda è: cosa succede se il FIB-4 è inferiore a 1,3 (o inferiore a 2 nelle persone con più di 65 anni?) Si suppone che questi pazienti siano a basso rischio, ma se si osserva il risultato della rigidità epatica nella sottopopolazione, ci si rende conto che quasi il 20% ha una rigidità epatica superiore a 8 kPa. Quindi, ci sarebbe un falso negativo e questi pazienti non verrebbero rilevati utilizzando l'algoritmo in questo contesto.
54.		E se si considera un altro approccio, poiché la probabilità pre-test, quindi la prevalenza, la prevalenza attesa è molto più elevata in questa popolazione. Un'altra possibilità è quella di utilizzare come prima linea un test secondario come il VCTE. Ed è proprio questo che abbiamo fatto, e come potete vedere il numero di indirizzanti a epatologia aumenterebbe a quasi il 20% anziché al 12%. E i tassi di falsi negativi che vi ho mostrato erano intorno al 20%, poi sono scesi al 3% a scapito di un tasso più elevato di falsi positivi, con cui abbiamo a che fare in quanto specialisti.

55.	**Outline** 1. Diagnostic target 2. NITs: Advantages and limitations 3. Selecting patients who should be treated (F2/F3) 4. Excluding patients who should not be treated (F4)	E ora, che dire dei pazienti che dovrebbero essere curati?
56.	**Package Insert: Baseline Disease Characteristics From the MAESTRO-NASH Trial With Resmetirom** **Eligible Patients**: **CAP** ≥280 dB/m and **LSM** ≥8.5 kPa and **platelets** ≥140 k/µL Assessment of Baseline Disease Severity — Overall (N=888) Liver biopsy — Fibrosis stage, n (%) — F2: 328 (37); F3: 560 (63) Other assessments — VCTE, kPa, median (Q1, Q3)[a]: 12 (10, 15); CAP, dB/m, median (Q1, Q3)[a]: 349 (320, 378); FIB-4, median (Q1, Q3)[a]: 1.3 (1.0, 1.8); ELF, median (Q1, Q3)[a]: 9.7 (9.2, 10.4)	Quindi consentitemi solo di ricordarVi che la caratteristica delle popolazioni MAESTRO-NASH era due terzi dei pazienti F3 e quando guardate i NIT, che CAP era intorno a 350 dB/m, FIB-4 1,3, ELF (questi sono i valori mediani) 9,7 e rigidità del fegato intorno a 12 kPa. Ma questi pazienti sono stati selezionati sulla base di CAP e LSM e della conta piastrinica.
57.	**NIT Performance for F2, F3, and F4** 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	Quindi, per quanto riguarda la prestazione nel catturare F2, F3, F4 abbiamo una meta-analisi. E chiaramente tra i diversi marcatori, il livello di evidenza più elevato riguarda il VCTE. Come potete vedere, gli AUROC sono abbastanza simili (leggermente più alti con MRE), ma il numero di pazienti è inferiore.
58.	**LSM (VCTE) Confounders With Risk of False-Positive Results** 	Solo per ricordarvi che, qualunque sia la tecnica utilizzata, la rigidità del fegato è soggetta a risultati falsi positivi a causa di fattori confondenti quali infiammazione, inesperienza dell'operatore, alcol (che è sempre l'elefante nella stanza) e obesità. E questo è chiaramente un problema per il VCTE, probabilmente più che per l'MRE.

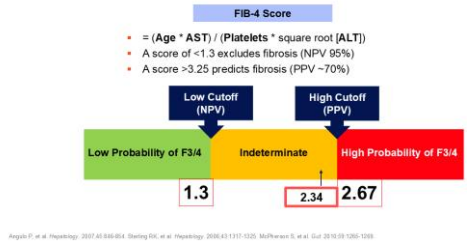
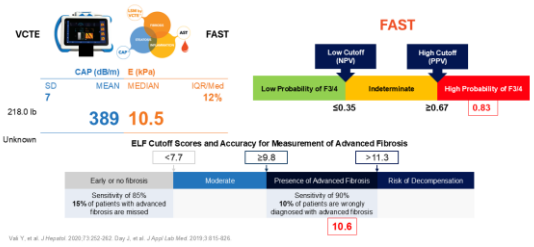
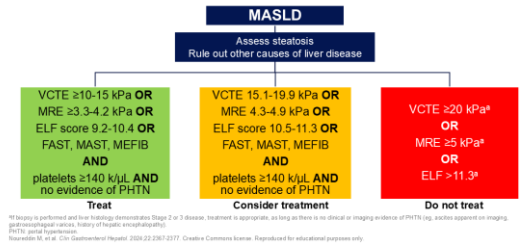
59.	**VCTE vs MRE: Advantages and Pitfalls** VCTE: • High (AUC 0.85-0.90) • High (thousands) • Widespread • BMI >40 kg/m² • Intermediate Accuracy / Evidence / Availability / Limitations / Cost MRE: • Very high (AUC >0.90) • Lower (hundreds) • Limited • ? • High AUC: area under the curve.	Vorrei solo ricordarvi i vantaggi e le insidie del VCTE rispetto all'MRE. Quindi alti rispetto a molto alti in termini di accuratezza; prove inferiori per l'MRE; disponibilità limitata; limitazione: Quindi, avete visto che l'IMC probabilmente non è un grosso problema per l'MRE; e il costo dell'MRE è medio e alto.
60.	**Suggested Cutoffs for F2-F3** 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 resmetirom, 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) VCTE / 10-15 kPa / Due to the variability of the technique, it is recommended to follow the recommended best practices, including but not limited to: • Obtaining >10 measurements • Achieving an IQR <30% • Recommending the patient fasts for ≥3 hours prior to the measurement • Checking images to ensure the absence of rib echo VCTE / 15.1-20 kPa / In the absence of laboratory, clinical, or imaging features of cirrhosis (also see patients who should not be treated with resmetirom) MRE / 3.0-4.3 kPa / If MRE 4.4-4.9 kPa, additional caution needed to exclude the presence of cirrhosis IQR: interquartile range; TE: transient elastography Noureddin M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;22:2367-2377.	Questa è una diapositiva molto elaborata, ma vedo che nella Vostra pratica avete una certa familiarità con i valori limite raccomandati per ELF o VCTE, da 10 a 15 kPa o da 15 a 20 kPa. E l'MRE dovrebbe essere inferiore a 5 kPa. E questo lo puntualizzerò ancora una volta.
61.	**Composite Scores for At-Risk MASH** **FAST** = CAP + AST + LSM (VCTE) $\frac{e^{-1.65+1.07\times\ln(LS)+2.66\times10^{-8}\times CAP^3-63.3\times AST^{-1}}}{1+e^{-1.65+1.07\times\ln(LS)+2.66\times10^{-8}\times CAP^3-63.3\times AST^{-1}}}$ - Rule-in: **≥0.67** - Rule-out: **≤0.35** - Grey zone: 0.35-0.67 **MAST** = PDFF + AST + LSM (MRE) $\frac{e^{-12.17+7.07\log MRE+0.037\,PDFF+3.55\log AST}}{1+e^{-12.17+7.07\log MRE+0.037\,PDFF+3.55\log AST}}$ - Rule-in: **>0.242** - Rule-out: **<0.165** - Grey zone: 0.165-0.242 **MEFIB** = LSM (MRE) + FIB-4 - 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 FAST: FibroScan-AST; MAST: magnetic resonance imaging AST; MEFIB: MRE combined with FIB-4; PDFF: proton density fat fraction. Newsome PN, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5:362-373. Noureddin M, et al. J Hepatol. 2022;76:781-787. Jung J, et al. Gut. 2021;70:1946-1953.	Ok, solo qualche parola sul punteggio composito per MASH a rischio. Quindi, il FAST che è CAP più AST e LSM usando VCTE, il MAST che è un copia-incolla del FAST usando RM e il MEFIB che è MRE e FIB-4.
62.	**Summary of Performance** Score / AUC / N / At-Risk MASH / Rule-out Cutoff / Sensi-tivity / NPV / Grey Zone / Rule-in Cutoff / Speci-ficity / 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% CC: correctly classified. Stern C, Castera L. Clin Mol Hepatol. 2023;29(suppl):S196-S206.	Se si considerano le prestazioni, questo è solo un riassunto, non uno studio comparativo. Per riassumere, i limiti di valutazione sono 0,67 per FAST, 0,242 per MAST e MRE è una combinazione, è leggermente diverso. Il PPV è compreso tra 0,5 e 0,69, quindi accettabile, ma non eccezionale. E alla fine, naturalmente, ciò che conta è la percentuale di pazienti correttamente classificati veri positivi e veri negativi. E ancora una volta, si può vedere che è variabile.

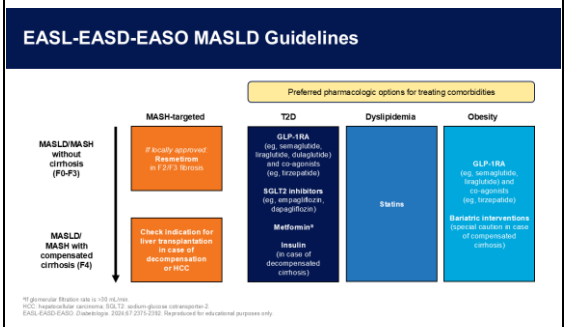
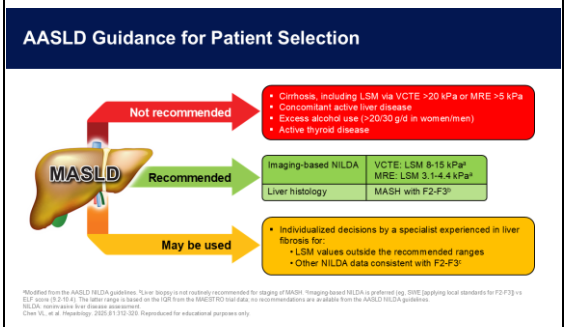
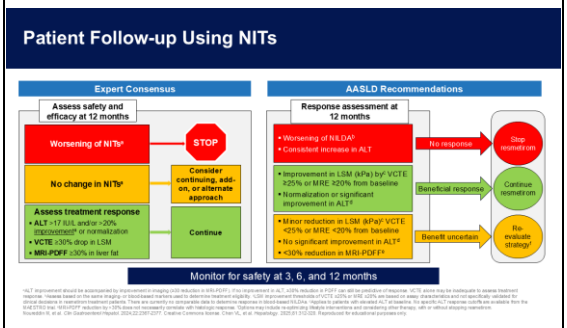
63.		Ciò che voglio sottolineare è che, se si utilizza il valore soglia originale, definito con una sensibilità del 90% e una specificità del 90%, si entra nella zona grigia. Quindi la zona grigia è importante. E vediamo come si traduce nella pratica. Si tratta quindi di un gruppo di circa 250 pazienti affetti da diabete di tipo 2 sottoposti a biopsia epatica, FibroScan, MRE, MRI-PDFF ed esami di routine. E se si effettua un confronto diretto in questa popolazione, si può notare che in termini di AUROC FAST, MAST supera MEFIB e FNI. FNI è più adatto all'assistenza primaria. Ma se si considerano i pazienti classificati correttamente, il valore è più alto per MAST, e il motivo è che la zona grigia è più piccola. Ma poi se si adatta il limite e si imposta un limite diverso con una sensibilità e specificità del 90% in questa popolazione, si ottiene l'opposto: FAST supera MAST in termini di classificazione corretta (56% e 38%). Quindi, questo deve essere adattato all'ambiente e anche alla popolazione del Vostro studio, questo è importante.
64.		

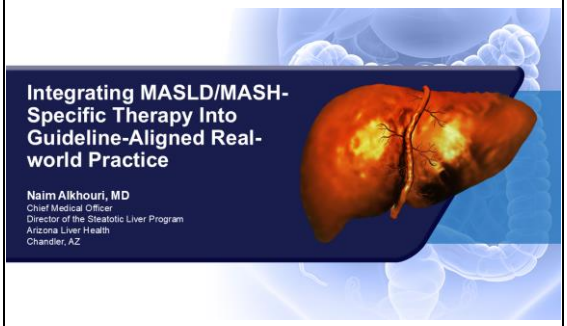
65.	**Cutoffs for Diagnosing Cirrhosis** NIT / Cutoff / Comments **ELF** / ≥11.3 / ELF ≥11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis **Imaging** VCTE / ≥20 kPa / LSM by VCTE ≥20 kPa is associated with cirrhosis, but for ruling out, cirrhosis optimal cut 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 associated with increased risk of incident hepatic decompensation Rinella ME, et al. Hepatology. 2023;77:1797-1835.	Ma, cosa più importante nella pratica, quali sono i limiti per escludere la cirrosi? Perché, come sapete, l'etichetta è per F2/F3, quindi nella vostra pratica dovete escludere la cirrosi, e potete escludere con sicurezza la cirrosi se usate 11,3 per ELF, o 20 kPa (mi dispiace, non escludendo), confermando la cirrosi e un MRE di 5 kPa, allora ovviamente questo paziente dovrebbe essere escluso dal trattamento.

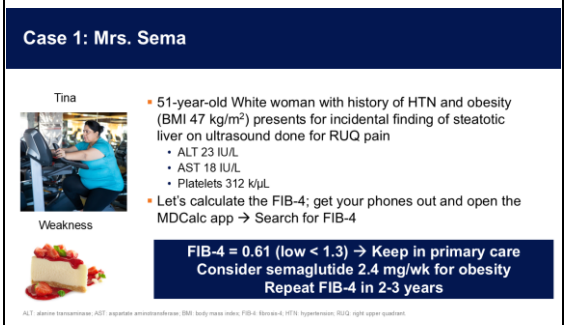
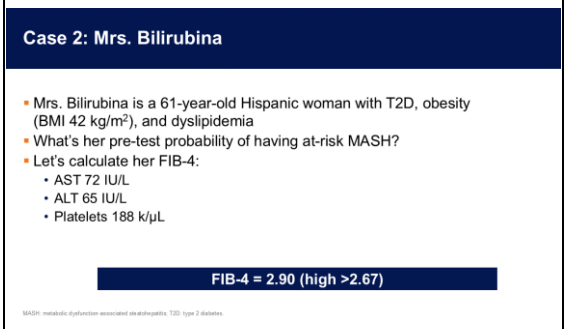
66.	**Case 1: Dhr. Vermeer**
	
	▪ 55-year-old man referred by his PCP due to abnormal liver biochemistry
	▪ **Medical history:** T2D for 15 years, dyslipidemia for 2 years
	▪ **Family history:** Mother had diabetes, and father had hypertension and IHD
	▪ **Social history:**
	  • He exercises occasionally
	  • Mainly sedentary job
	  • Drinks 1 glass of wine every other night, smokes a pipe
	▪ **Prior examination:** BMI 27 kg/m^2, BP 130/80 mm Hg
	▪ **Symptoms:** Has some right upper quadrant discomfort
	▪ **Medications:** Gliclazide 80 mg by mouth twice daily and fish oil; PCP stopped statin due to abnormal liver biochemistry
	
	BP: blood pressure; IHD: ischemic heart disease; PCP: primary care physician.
		Quindi, andiamo con un caso clinico. Si tratta di un uomo di 50 anni indirizzato dal suo medico di base a causa di risultati anomali degli esami del fegato. Soffre di diabete di tipo 2 da 15 anni, di dislipidemia da 2 anni e ha una storia familiare di diabete e ipertensione. E anche se ogni tanto fa esercizio fisico, il suo lavoro è per lo più sedentario. Beve un bicchiere di vino a sere alterne e fuma la pipa. Ha un IMC di 27 kg/m^2, pressione sanguigna 130/80 mm Hg, ha un certo fastidio al quadrante superiore destro, che non è molto specifico, e sta assumendo gliclazide 80 mg per via orale, olio di pesce e, come al solito, il medico ha interrotto la statina a causa di una chimica epatica anomala. Quindi penso che probabilmente ricordate la Vostra pratica, il tipo di pazienti che vedete.

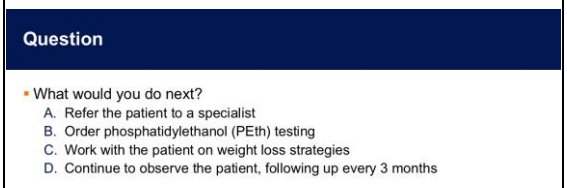
67.	**Case 1: Dhr. Vermeer (cont)** **Laboratory Values** ALT: 99 IU/L AST: 72 IU/L Total bilirubin: 13.7 µmol/L (0.8 mg/dL) Albumin: 40 g/L (4.0 g/dL) Platelets: 170,000/µL Total cholesterol: 6.9 mmol/L (265 mg/dL) LDL: 4.75 mmol/L (184 mg/dL) HDL: 0.93 mmol/L (36 mg/dL) Triglyceride: 2.71 mmol/L (240 mg/dL) HbA$_{1c}$: 52 mmol/mol (6.9%) **ASCVD Risk Score** ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; HbA$_{1c}$: glycosylated hemoglobin; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein.	I valori di laboratorio, ALT, sono elevati di circa 2 volte il limite superiore della norma, la bilirubina è nella norma, così come l'albumina, la conta piastrinica, il colesterolo sono un po' elevati, i trigliceridi sono anche loro elevati, l'HbA$_{1c}$ è 6,9% e il punteggio di rischio cardiovascolare è di circa il 20%.

68.	**FIB-4 for Ruling Out Advanced (F3/4) Fibrosis** 	Quindi, penso che sia arrivato il momento per Voi di votare, prima e dopo averVi mostrato il punteggio FIB-4. E questo ragazzo ha un punteggio di 2,34. Quindi, cosa fareste con lui?
69.	**Question** ▪ What would you do next? A. Order ELF B. Perform VCTE C. Order liver biopsy D. Continue to follow the patients with annual FIB-4	Ci sono diverse proposte: ordinereste un ELF, eseguireste un VCTE, ordinereste direttamente una biopsia epatica o continuereste a seguire il paziente con FIB-4 annualmente? Quindi, sì, la grande maggioranza, l'80%, ok, vota il VCTE. Ok, alcuni ordinano ELF.
70.	**Additional NITs to Narrow Down the Indeterminate Zone** 	E quindi ecco cosa è stato fatto. Come potete vedere, il CAP è 390 dB/m, quindi molto alto (ricordate che va da 100 a 400 dB/m), quindi questa è una steatosi grave. La rigidità del fegato è superiore a 10 kPa (10,5 kPa), il punteggio FAST è 0,83 e il punteggio ELF è 10,6. Quindi... cosa fareste con questo soggetto?
71.	**Expert Consensus Algorithm for Patient Selection Using NITs** 	Se si segue l'algoritmo, l'algoritmo del consenso, si può vedere che tutti i valori rientrano in quelli che ci si aspetterebbe per i pazienti che potrebbero essere idonei al trattamento. Sarà nella casella verde.

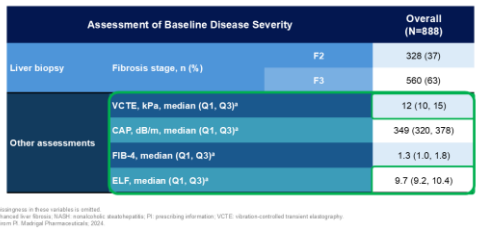
72.		E torniamo alle linee guida EASL-EASD-EASO già presentate dal dott. Frank. Questo ragazzo è leggermente sovrappeso (l'IMC era 27 kg/m^2) e ha il diabete ben controllato. Quindi, secondo me, sarebbe un buon candidato per iniziare il trattamento con resmetirom. Inoltre, per il diabete assumeva gliclazide e non assumeva alcun agonista del recettore GLP-1.
73.		Vorrei ricordarVi le linee guida dell'AASLD per la selezione dei pazienti. Quindi, sono leggermente diversi dai consigli degli esperti (e di questo parleremo più avanti), perché la rigidità del fegato è di 8 kPa invece di 10 kPa come raccomandato dal gruppo di esperti MASLD.
74.		Poi, naturalmente, voglio sottolineare ancora una volta che se si superano i 20 kPa e si manifesta rigidità epatica, non è possibile curare questi pazienti. Per quanto riguarda il follow-up del trattamento, il peggioramento dei NIT dovrebbe portare all'interruzione del trattamento. Altrimenti, se non ci sono cambiamenti, si può prendere in considerazione di continuare, aggiungere un altro farmaco o tentare un approccio alternativo. E per quanto riguarda la risposta al trattamento con ALT, un calo del 30% dell'LSM con VCTE o il 30% della MRI-PDFF nel grasso epatico, ovviamente si può continuare. E si può notare ancora una volta che i valori limite sono leggermente diversi tra la raccomandazione dell'AASLD e il consenso degli esperti. Quindi, anche di questo possiamo discutere e per favore non dimenticate di monitorare la sicurezza a 3, 6 e 12 mesi.

75.	**Conclusions** ▪ The biomarker field is developing rapidly • 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 • 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	Quindi, in conclusione, il campo dei biomarcatori si sta sviluppando rapidamente. La valutazione oggettiva delle prestazioni dei biomarcatori per un uso specifico e predefinito è importante per comprenderne l'utilità. L'applicazione graduale dei NIT disponibili aiuta a escludere i pazienti che difficilmente presentano una malattia significativa FIB-4 seguito da un secondo NIT (FibroScan, ELF o MRE in base alla disponibilità locale). I NIT sono facilmente reperibili e altamente efficaci per identificare i pazienti da sottoporre a trattamento; inoltre, i pazienti con diabete di tipo 2 potrebbero presentare caratteristiche specifiche che giustificano valutazioni personalizzate per screening, invio a centri specializzati e monitoraggio.
76.		**[Naim Alkhouri, MD, FAASLD]** Quindi, ho solo qualche caso da presentarVi alla fine, poi apriremo la sessione di domande e risposte. Ma parlerò dell'integrazione della terapia specifica per la MASH nella pratica clinica reale, allineata alle linee guida.
77.	**Useful Apps for Risk Stratification** myFibroScan AGA NASH App AGA MDCalc Healthcare company	Se non ne avete ancora una, Vi consiglio vivamente di scaricare queste app sul Vostro telefono. Una è l'app myFibroScan. Ed è questo che il professor Castera vi ha mostrato con il primo punteggio. In questo modo è possibile determinare la presenza di MASH a rischio. Lo utilizzo anche regolarmente per calcolare il punteggio denominato punteggio AGILE4. E questo può essere un modo molto utile per escludere la presenza di cirrosi. Ho anche un paio di app sul mio telefono che possono aiutarVi a calcolare l'indice FIB-4, tra cui l'app MDCalc.

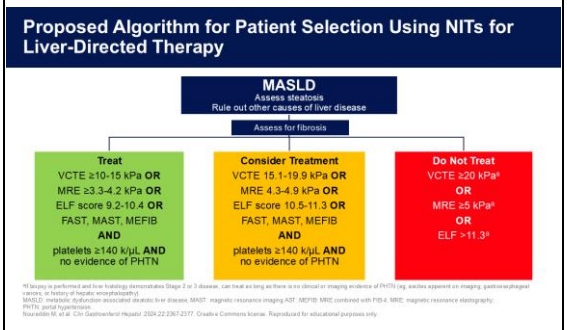
78.		Allora, ho un caso per voi, la signora Sema. È una donna bianca di 51 anni con una storia di ipertensione e obesità. Il suo IMC è tipico per gli Stati Uniti, ovvero 47 kg/m^2. Si presenta con un riscontro occasionale di fegato steatosico all'ecografia e i valori ALT/AST rientrano nell'intervallo normale. Si potrebbe sostenere che l'ALT potrebbe essere leggermente elevato per una donna, ma non si tratta comunque di un aumento significativo. La conta piastrinica è perfettamente corretta. Quindi, se calcoliamo il FIB-4, lo possiamo fare sul telefono. Posso dirlo senza usare la calcolatrice: calcolo mentalmente un FIB-4 e penso che sarà basso perché l'ALT è più alta dell'AST e la conta piastrinica è perfetta. Se calcoliamo il FIB-4 il risultato sarà 0,61. Quindi, questo è sicuramente inferiore a 1,3. Sulla base delle linee guida, si consiglia di continuare a seguire questa paziente nelle cure primarie. Non c'è motivo di indirizzarla a un epatologo o di sottoporla a un'elastografia transitoria. A questo punto, l'attenzione dovrebbe essere rivolta alla perdita di peso e, potenzialmente, all'uso di farmaci antiobesità con buona efficacia, come il semaglutide. Successivamente, il FIB-4 dovrebbe essere ripetuto ogni 2 o 3 anni.
79.		Il secondo caso è quello della signora Bilirubina. È una donna ispanica di 61 anni affetta da diabete di tipo 2, obesità con IMC elevato di 42 kg/m^2 e dislipidemia. Quindi, se si considera la probabilità pre-test di avere MASH a rischio, questa è molto alta, in base ai dati che il professor Castera ha mostrato per i pazienti con diabete di tipo 2. Sappiamo tutti che i pazienti ispanici presentano anche una maggiore prevalenza di MASL, ma anche una malattia più progressiva. E lei soffre di sindrome

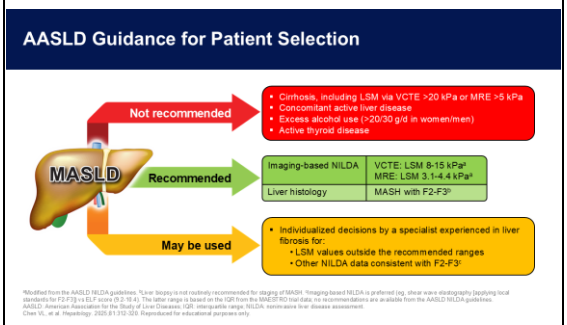
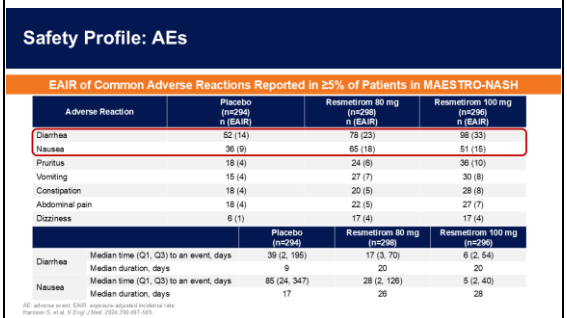
		metabolica ed è anziana, ha 61 anni. Quindi, quando si osserva il suo AST/ALT, come ci si aspetta, l'AST è più alto dell'ALT. Questo è sempre un campanello d'allarme per la fibrosi avanzata. Anche la conta piastrinica, pur essendo normale, si attesta comunque su valori bassi, ovvero 188 k/µL. Quindi, ancora una volta, un FIB-4 mentale sarà probabilmente alto. Facendo il calcolo, si ottiene 2,9. Quindi è più di 2,67.
80.		Allora, una domanda per voi ragazzi. Cosa fareste adesso? Indirizzereste questa paziente a uno specialista basandoti solo sul punteggio FIB-4? Richiedereste un test PEth per valutare il consumo di alcol? Lavorereste con la paziente sulle strategie per perdere peso? Oppure continuereste a tenere la paziente sotto osservazione e a effettuare controlli ogni 3 mesi? Andiamo al voto. Eccellente. Quindi, la maggior parte di voi, basandosi sul valore FIB-4 di 2,9, indirizzerebbe questa paziente a uno specialista. E, naturalmente, nella nostra clinica specialistica, eseguiremo un'elastografia transitoria o ELF per stratificare ulteriormente il rischio di questa paziente. Non penso che sia una cattiva idea fare il test PEth. E ora c'è un movimento nel settore per renderlo potenzialmente un test di routine per valutare il consumo di alcol, soprattutto con la nuova categoria di MetALD. E, naturalmente, dobbiamo lavorare con tutti i pazienti sulle strategie per perdere peso. Ma non vogliamo che questi pazienti rimangano nelle cure primarie se qualcuno con un ELF di 2,9 nel contesto del diabete deve essere visitato da specialisti.

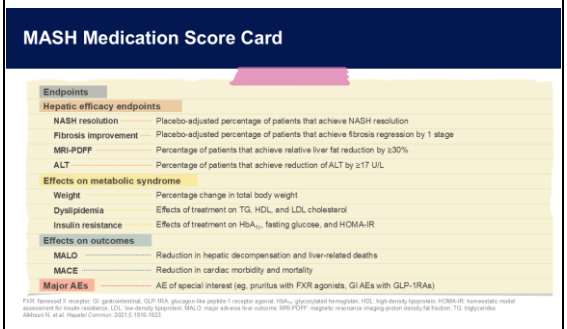
81.	**Case 2: Mrs. Bilirubina (cont)** ▪ Open the myFibroScan app → Interpretation ▪ FibroScan: • CAP 389 dB/m • LSM 10.5 kPa **FibroScan interpretation: S3 and F3** CAP: controlled attenuation parameter; LSM: liver stiffness measurement	Bene. Abbiamo quindi eseguito il FibroScan VCTE su questa paziente e il punteggio CAP è risultato pari a 389 dB/m e la rigidità del fegato è risultata pari a 10,5 kPa. Quindi, se si utilizza effettivamente l'interpretazione sull'app myFibroScan, si otterrà una steatosi grave e potenzialmente una fibrosi F3.
82.	**Case 2: Mrs. Bilirubina (cont)** **myFibroScan App → Scores → FAST** ▪ myFibroScan app → Scores → FAST ▪ To calculate FAST, you need: • LSM 10.5 kPa • CAP 389 dB/m • AST 72 IU/L **FAST = 0.83 → High probability for at-risk MASH** FAST: FibroScan-AST	E se si calcola il punteggio FAST in base a rigidità del fegato, CAP e AST, il punteggio FAST sarà pari a 0,83. Sto ribadendo molti dei punti evidenziati in precedenza dal professor Castera. Ma sapete, ancora una volta, abbiamo diverse linee di evidenza che suggeriscono che questa paziente ha MASH a rischio, tra cui FIB-4 superiore a 2,67, rigidità epatica compatibile con F2/F3, punteggio FAST compatibile con MASH a rischio.
83.	**Question** ▪ Is this patient a good candidate for treatment with resmetirom? A. No B. Yes C. Unsure	Pertanto, questa paziente è una buona candidata per il trattamento con resmetirom? Andiamo al voto. Bene, quindi ancora una volta, il 70% di Voi ha detto: sì, questa paziente è un buona candidata per resmetirom. Vorrei sentire le persone che hanno detto di no: quali sono le Vostre preoccupazioni? Vorremmo conoscere le Vostre opinioni in merito e saremo lieti di rispondere alle Vostre domande.
84.	**Case 2: Mrs. Bilirubina (cont)** ▪ Absolutely, the patient has T2D and metabolic syndrome with NITs indicating at-risk MASH ▪ How can you rule out the presence of cirrhosis? **FIB-4 <3.48** **LSM <20 kPa** **Platelets >150 k/µL** **Obtain ultrasound: Smooth liver surface and no splenomegaly** NIT: noninvasive testing	Bene. Quindi, secondo me, questa è una buona candidata. Questo è esattamente ciò che vogliamo vedere, non solo 1 NIT che indica un rischio di MASH, ma diversi NIT in un paziente con un'elevata probabilità pre-test di avere MASH a rischio. Come possiamo escludere che non sia affetta da cirrosi? Penso sia abbastanza facile. Il suo FIB-4 è inferiore a 3,48, che è il valore limite per la cirrosi. La rigidità del fegato

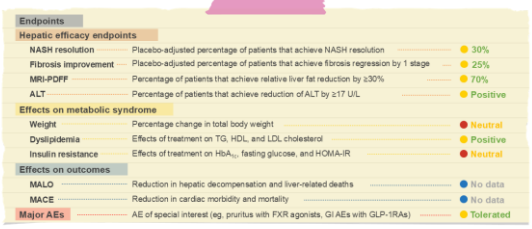
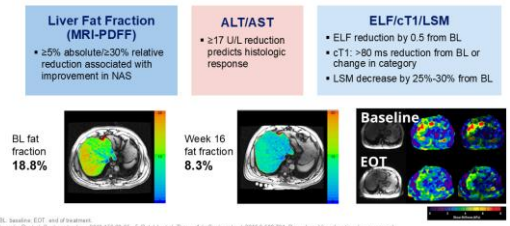
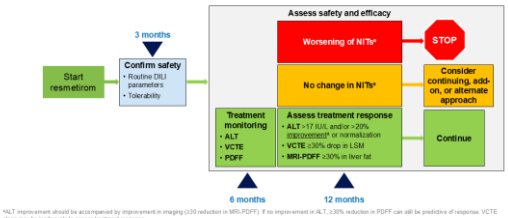
		è inferiore a 20 kPa. La conta piastrinica è superiore a 150 k/µL. Preferisco eseguire un'ecografia di base nei miei pazienti e accertarmi che il fegato abbia un contorno liscio e che non vi sia splenomegalia. E questo era il caso di questa paziente.
85.	**PI: Baseline Disease Characteristics From the MAESTRO-NASH Trial With Resmetirom**  [a]<5% missingness in these variables is omitted. ELF: enhanced liver fibrosis; NASH: nonalcoholic steatohepatitis; PI: prescribing information; VCTE: vibration-controlled transient elastography. Resmetirom PI. Madrigal Pharmaceuticals; 2024.	Ancora una volta, il professor Castera vi ha mostrato questa diapositiva, in cui vengono esaminati i limiti massimi che utilizziamo. Vorrei parlare un po' dell'esperienza negli Stati Uniti con l'uso di resmetirom e l'implementazione delle linee guida. Avevamo un poster qui al convegno e non potevo condividere le diapositive del poster. Ma dopo l'approvazione della FDA abbiamo trattato circa 650 pazienti con resmetirom nella vita reale. Quindi, nel giro di circa un anno, presso 6 centri accademici, abbiamo qualificato la maggior parte dei pazienti, l'86% in base all'elastografia transitoria. Avevamo a disposizione una biopsia storica in circa il 20% dei pazienti compatibili con F2/F3 e circa il 12% dei pazienti è stato sottoposto a un ulteriore test ELF. Ed è così che li abbiamo qualificati. E c'è stata una piccola sovrapposizione avendo più di una metodologia per qualificare i pazienti. Abbiamo anche scoperto che circa il 50% dei nostri pazienti negli Stati Uniti assumeva statine e all'inizio circa il 20% assumeva GLP-1, mentre ora siamo più vicini al 30% dei pazienti diabetici che assumono una dose stabile di GLP-1. E abbiamo aggiunto con successo resmetirom. Quindi, ancora una volta, nello studio MAESTRO-NASH avevamo il 15% dei pazienti in trattamento stabile con GLP-1, questi hanno avuto buoni risultati con resmetirom e non c'è stato alcun effetto sulla risposta al resmetirom. E ora nel mondo reale stiamo assistendo a una crescita fino al 30%. Nello studio MAESTRO-NASH, la

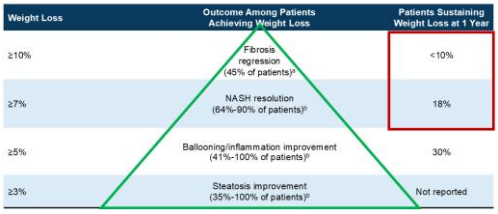
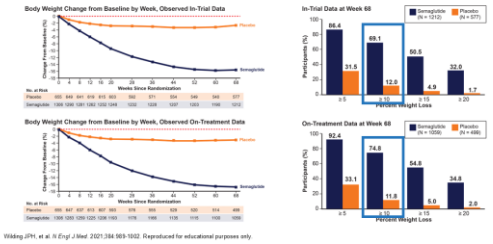
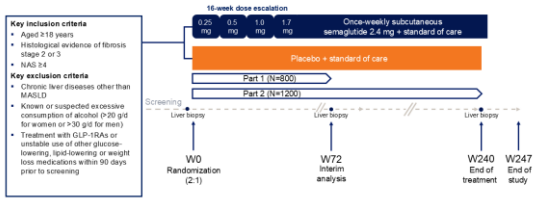
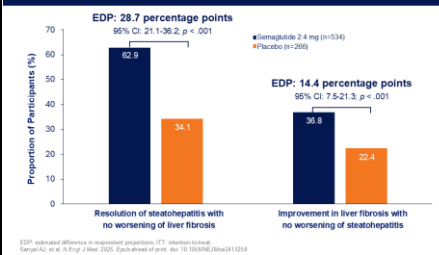
Assessment of Baseline Disease Severity		Overall (N=888)
Liver biopsy	Fibrosis stage, n (%) F2	328 (37)
	F3	560 (63)
Other assessments	VCTE, kPa, median (Q1, Q3)[a]	12 (10, 15)
	CAP, dB/m, median (Q1, Q3)[a]	349 (320, 378)
	FIB-4, median (Q1, Q3)[a]	1.3 (1.0, 1.8)
	ELF, median (Q1, Q3)[a]	9.7 (9.2, 10.4)

		dose più alta di semaglutide era pari a 1 mg. Semplicemente perché quella era la dose più alta approvata per il diabete. Ma ora abbiamo pazienti che vengono da noi con una dose di 2,4 mg per l'obesità, per il diabete la dose è 2 mg e altri agonisti doppi come il tirzepatide, il che ci rassicura sul fatto che la terapia di combinazione è accettabile per i pazienti in terapia con livelli stabili di GLP-1.
86.		Penso che tutti abbiamo visto l'algoritmo. Penso che abbiamo parlato del riquadro verde, dove, come sapete, è molto sicuro curare i pazienti con resmetirom. E in realtà non c'è da preoccuparsi troppo della cirrosi. Ma vorrei soffermarmi sul riquadro giallo. E questi sono in un certo senso i casi limite in cui non vorrei che perdeste l'opportunità di curare. Quindi, se si ha un'elastografia transitoria tra 15 e 20 kPa, abbiamo dati che mostrano che se si esegue una biopsia su questi pazienti, circa il 35% avrà cirrosi, ma il 60% avrà effettivamente F3. E potrebbero trarre beneficio dal trattamento con resmetirom. Lo stesso vale per il punteggio ELF. Quindi, penso che in questi casi la cosa da fare sia controllare la conta piastrinica e accertarsi che sia completamente normale. Eseguiamo un'ecografia e verifichiamo nuovamente la presenza di splenomegalia, per accertarci che sia assente. In caso di dubbi, è possibile calcolare altri punteggi, come il punteggio AGILE4. Ciò può escludere la presenza di cirrosi, se il valore è inferiore a 0,25. Se avete ancora dubbi, potete anche fare il test ELF. Ad esempio, se l'elastografia transitoria è compresa tra 15 e 20 kPa. Ma ancora una volta, la maggior parte dei pazienti sottoposti a biopsia non sarà affetta da cirrosi. E non voglio che perdiate l'occasione di curare un paziente F3. Ma

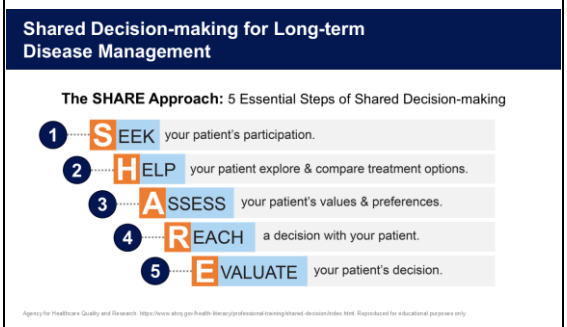
		ancora una volta, con cautela, perché a questo punto non dovremmo curare pazienti affetti da cirrosi. Lo studio sugli esiti MAESTRO-NASH è ancora in corso e prevediamo i risultati entro il 2027. Questi potrebbero estendere l'etichetta al trattamento dei pazienti affetti da cirrosi. Domani, nella sessione "Late breaker", presenterò anche i dati di 122 pazienti con cirrosi compensata che abbiamo trattato con resmetirom 80 mg. Restate sintonizzati. Ma sono dati molto promettenti. Il messaggio chiave è che la terapia è sicura e che i pazienti avrebbero compensato la cirrosi.
87.		Anche in questo caso, gli algoritmi presentano alcune sfumature. Da dove iniziereste? Penso che se si inizia il trattamento con un valore compreso tra 8 e 10 kPa, si rischia di trattare eccessivamente alcuni pazienti. Ma abbiamo sicuramente visto pazienti in MAESTRO-NASH tra 8 e 10 kPa che presentavano fibrosi di stadio F2 e F3. In realtà nello studio MAESTRO-NASH il kPa più basso consentito era 8,5 kPa. Quindi direi tra 8,5 e 10 kPa.
88.		Per quanto riguarda gli effetti avversi di resmetirom, i due più comuni di cui ho parlato con i miei pazienti prima ancora che assumessero la prima pillola sono la diarrea e la nausea. Solitamente iniziano dopo pochi giorni di trattamento. In genere sono lievi e autolimitanti e durano dalle 3 alle 4 settimane. E abbiamo delle strategie di mitigazione che possiamo attuare. Anche nel mondo reale stiamo assistendo a eventi avversi simili a quelli osservati nello studio MAESTRO-NASH. Tra gli altri eventi avversi che abbiamo osservato c'è anche il prurito. Ho avuto un paziente che ha sviluppato un'eruzione cutanea. Il tasso di

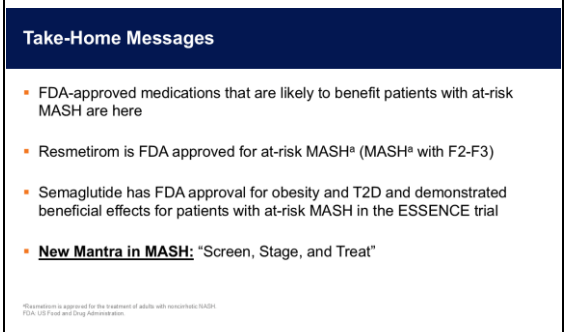
		interruzione nella pratica clinica è stato leggermente più alto rispetto a quello riscontrato durante la sperimentazione, ma ritengo che sia un dato tipico dei dati reali.
89.		Per quanto riguarda i diversi farmaci per la MASH, il professor Tacke ne ha menzionati molti che potrebbero essere disponibili prima della fine di questo decennio. Si tratta di un sistema che ho chiamato MASH Medication Score Card e che ho pubblicato qualche anno fa per fornirVi un quadro su come valutare diversi studi e diversi medicinali. Quindi, naturalmente, prenderemo in esame gli endpoint dell'efficacia epatica. Qual è stato il tasso di risoluzione della MASH? E assicuratevi di adattare la risposta al placebo. Qual è il tasso di miglioramento di uno stadio della fibrosi? Ma bisogna anche considerare i NIT in ogni sperimentazione, inclusi MRI-PDFF, ALT, ELF, PRO-C3. Ma poi bisogna guardare i risultati della sperimentazione in termini di effetti sul peso, sulla dislipidemia e sulla resistenza all'insulina. E questo avrà un ruolo significativo nel modo in cui selezioneremo i diversi agenti. Infine vorremmo vedere dati sui principali effetti avversi sul fegato. E questi dati al momento non esistono. Penso che il primo set di dati sarà lo studio sui risultati dello studio MAESTRO-NASH. E disponiamo di alcuni dati relativi a determinati agenti su eventi cardiaci avversi gravi. E questo è importante anche nel nostro processo decisionale. Per qualsiasi intervento è necessario anche considerare gli eventi avversi e talvolta si verificano eventi avversi di particolare interesse che potrebbero limitarne l'uso in determinate popolazioni.

90.	**Resmetirom Score Card**  Endpoints Hepatic efficacy endpoints NASH resolution — Placebo-adjusted percentage of patients that achieve NASH resolution — 30% Fibrosis improvement — Placebo-adjusted percentage of patients that achieve fibrosis regression by 1 stage — 25% MRI-PDFF — Percentage of patients that achieve relative liver fat reduction by ≥30% — 70% ALT — Percentage of patients that achieve reduction of ALT by ≥17 U/L — Positive Effects on metabolic syndrome Weight — Percentage change in total body weight — Neutral Dyslipidemia — Effects of treatment on TG, HDL, and LDL cholesterol — Positive Insulin resistance — Effects of treatment on HbA_{1c}, fasting glucose, and HOMA-IR — Neutral Effects on outcomes MALO — Reduction in hepatic decompensation and liver-related deaths — No data MACE — Reduction in cardiac morbidity and mortality — No data Major AEs — AE of special interest (eg, pruritus with FXR agonists, GI AEs with GLP-1RAs) — Tolerated	Ecco la scheda di punteggio di resmetirom. È possibile osservare il tasso di risoluzione della NASH, il miglioramento della fibrosi con la dose più elevata e gli effetti sulla dislipidemia e su altri parametri della sindrome metabolica. E stiamo ancora aspettando i dati sugli esiti epatici e cardiaci.
91.	**Biomarkers to Assess Treatment Response**  Liver Fat Fraction (MRI-PDFF) • ≥5% absolute/≥30% relative reduction associated with improvement in NAS ALT/AST • ≥17 U/L reduction predicts histologic response ELF/cT1/LSM • ELF reduction by 0.5 from BL • cT1: >80 ms reduction from BL or change in category • LSM decrease by 25%-30% from BL BL fat fraction 18.8% Week 16 fat fraction 8.3% Baseline EOT	Per quanto riguarda la valutazione dei biomarcatori per la risposta, credo che ne abbiamo discusso brevemente: la MRI-PDFF è in realtà un modo molto accurato per valutare la risposta al resmetirom e ha dimostrato di essere anche un buon modo per valutare la risposta con altri meccanismi d'azione. Anche la riduzione dell'ALT è importante e la soglia è di 17 unità di riduzione assoluta o del 20% rispetto al basale. Se si intende utilizzare la rigidità del fegato, la soglia è compresa tra il 25% e il 30%. Se si intende utilizzare l'ELF, il valore dovrebbe essere superiore a 0,5 unità. Esistono poi altre tecnologie, come la T1 corretta, in cui la soglia è una riduzione di 80 ms.
92.	**Summary: Proposed Algorithm for Patient Follow-up Using NITs (cont)**  Assess safety and efficacy 3 months Start resmetirom Confirm safety • Routine DILI parameters • Tolerability Worsening of NITs* STOP No change in NITs* Consider continuing, add-on, or alternate approach Treatment monitoring • ALT • VCTE • PDFF Assess treatment response • ALT >17 IU/L and/or >20% improvement* or normalization • VCTE ≥30% drop in LSM • MRI-PDFF ≥30% in liver fat Continue 6 months 12 months	E abbiamo discusso di come monitoreremo i pazienti. Quindi, per risparmiare tempo, salterò questa diapositiva. Ma ora negli Stati Uniti stiamo osservando anche alcuni dati del mondo reale, in particolare al punto di valutazione a 6 mesi, con, nella mia esperienza, una significativa riduzione di ALT/AST e steatosi e forse una leggera riduzione della rigidità epatica. Ma penso che ci vorranno più di 6 mesi.

93.	**Weight Loss Through Lifestyle Modification in MASLD** 	La perdita di peso attraverso lo stile di vita è, naturalmente, un aspetto importante nella gestione della malattia. Perdita di peso attraverso lo stile di vita: solo il 10% dei pazienti riesce a raggiungere una perdita di peso del 10%. Ecco perché abbiamo bisogno dei farmaci.
94.	**STEP 1: Effects of Once-Weekly Semaglutide** 	E abbiamo dati su semaglutide e tirzepatide che mostrano grande efficacia nel trattamento di individui obesi, con e senza diabete. Questi sono i dati dello studio Step 1 che mostrano una perdita di peso dal 16% al 17%. Ciò che volevo sottolineare è che se si considera la soglia del 10% che cerchiamo di ottenere nei nostri pazienti con MASH, questa può essere raggiunta nel 70-75% dei casi con semaglutide, una percentuale molto più alta rispetto allo stile di vita.
95.	**ESSENCE Phase 3 Trial: Semaglutide in At-Risk MASH** 	
96.	**ESSENCE: Primary Endpoints (ITT Population)** 	E credo che abbiamo visto i dati ESSENCE. Quindi, non li ripeterò, ma sono molto promettenti sia per la risoluzione della MASH sia per il miglioramento della fibrosi.

97.	**Case 3: Mr. Hefty** ▪ 29-year-old man with no significant past medical history; presents to your office for a free FibroScan test that you offer ▪ BMI is 46.3 kg/m^2 ▪ VCTE shows the following: • CAP 392 dB/m (S3) • LSM of 21 kPa (F4) with IQR of 27% ▪ You order laboratory tests: • AST 13 IU/L • ALT 21 IU/L • Platelets 401 k/µL ▪ What would you do next?	Allora, ho un ultimo caso per Voi, il signor Hefty. Si tratta di un uomo di 29 anni senza un'anamnesi significativa e si presenta a Voi per un FibroScan gratuito. Il suo IMC è di 46,3 kg/m^2. L'elastografia transitoria mostra un CAP di 392 dB/m e una rigidità epatica di 21 kPa, compatibili con la cirrosi se si consulta l'app myFibroScan. Tuttavia, ci sono diverse riserve. Numero 1, è giovane. La probabilità pre-test che sia affetto da cirrosi è bassa. Il suo IMC è molto alto, il che può influenzare l'accuratezza della misurazione della rigidità del fegato. E il suo IQR è vicino al 30%, il che indica che le misurazioni della rigidità del fegato erano sbagliate. Gli prescrivete gli enzimi epatici che risultano perfettamente normali, mentre la conta piastrinica è di 400.000/µL. Cosa fareste adesso? Anche questo è un caso reale. E lo vediamo nelle nostre cliniche. E l'ultima cosa che vorrei che qualcuno dicesse a un paziente di 29 anni che ha una cirrosi da MASH e che dobbiamo iniziare la sorveglianza per l'HCC. E ora facciamo un'EGD. Perché ancora una volta la probabilità del pre-test è molto bassa. E la qualità del FibroScan non è ideale. L'IMC è molto alto e anche la conta piastrinica è molto alta. Quindi non ha alcun senso.
98.	**Case 3: Mr. Hefty (cont)** ▪ FIB-4: 0.21 ▪ AGILE4: 0.01 ▪ ELF: 7.6 	Quello che possiamo fare è calcolare il FIB-4 e se il FIB-4 è pari a 0,2, significa che probabilmente il FibroScan non è accurato. Ma è possibile calcolare un AGILE4. E come potete vedere AGILE4 sarà 0,01. L'intervallo di AGILE4 va da 0 a 1. E più ci si avvicina a 1, più è probabile che si tratti di cirrosi. Il valore soglia per prevedere la presenza di cirrosi è 0,57; un valore inferiore a 0,25 può escludere la cirrosi. E questo paziente non ha alcuna possibilità di avere la cirrosi. Anche il suo ELF è 7,6. Quindi, ripeto, vorrei solo che interpretaste

		la rigidità del fegato e il contesto del paziente. Osservate il quadro clinico completo. Si tratta di un paziente di cui vorrei rassicurarVi: non è affetto da cirrosi. Ma se voglio essere sicuro al 100%, dovrei fare una biopsia epatica. Potrebbe avere un certo grado di fibrosi, ma dubito fortemente che possa avere la cirrosi.
99.		Voglio lasciarvi con questa diapositiva sul processo decisionale condiviso. Questo è ciò che abbiamo chiamato l'approccio SHARE. E mi piace mettere in pratica questo principio nella mia clinica. Quindi, prima di decidere di iniziare la terapia con resmetirom o altri interventi terapeutici, cercate la partecipazione del Vostro paziente, coinvolgetelo nel processo decisionale e aiutatelo a esplorare e confrontare le opzioni di trattamento. Non abbiamo parlato della chirurgia bariatrica, ma è un'altra opzione terapeutica molto efficace. E poi valutiamo i valori e le preferenze del nostro paziente e chiediamogli se per lui è importante o meno fare un'iniezione? Ha problemi con le iniezioni o con le pillole? Per quanto riguarda l'intervento sullo stile di vita, che tipo di dieta sarebbe più probabile che adottasse? E poi prendete una decisione con il paziente. Una volta presa una decisione, valutatela e rivalutatela periodicamente.
100.		Quindi, con questo vorrei solo lasciarvi con il nuovo mantra del 2025 riguardo alla MASH, che è "fate semplicemente qualcosa". È come la pubblicità della Nike, "fallo e basta". Ma questo è "fate semplicemente qualcosa". E il qualcosa è l'approccio delle 3 S. La S numero 1 è lo screening per MASLD e MASH e per tutte le popolazioni ad alto rischio, come i

		pazienti con diabete di tipo 2. Quindi, quando si identifica la MASLD, è necessario stabilire lo stadio della fibrosi nel 2025. Non è corretto dire a un paziente: "Ha il fegato grasso, perda peso. Ritorni. Vedremo cosa succederà." Questo non è accettabile nel momento in cui si fa la diagnosi. Probabilmente il paziente è stato affetto da MASLD per 15 anni e da MASH per 5-6 anni.
101.		Quindi è necessario stabilire lo stadio, è necessario conoscere lo stadio basale della fibrosi. Una volta identificata la condizione F2/F3, oggi negli Stati Uniti è possibile iniziare il trattamento con una terapia mirata alla MASH. E presto arriverà anche in Europa. Quindi, screening, stadiazione e start (inizio) del trattamento. Grazie per l'attenzione.