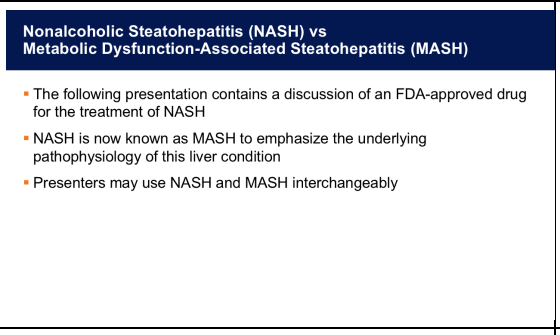
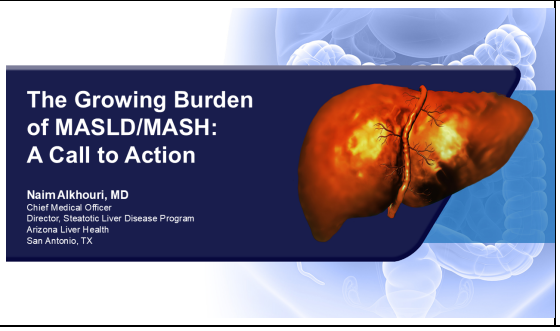
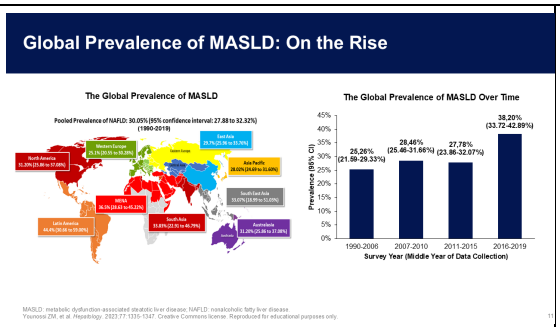
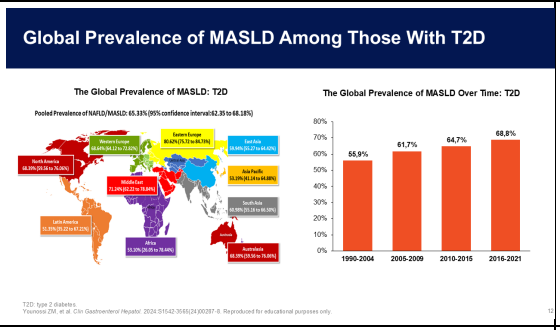
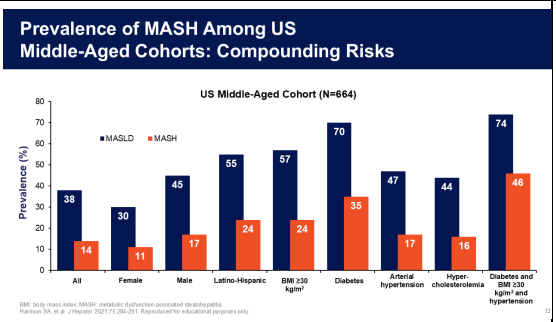
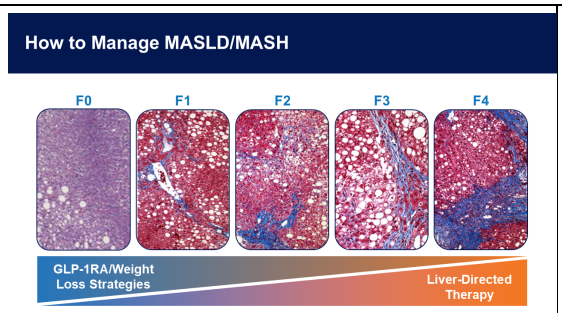
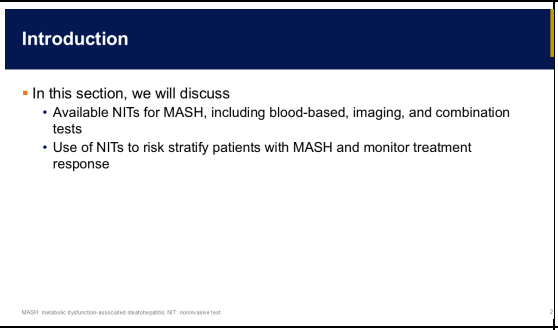
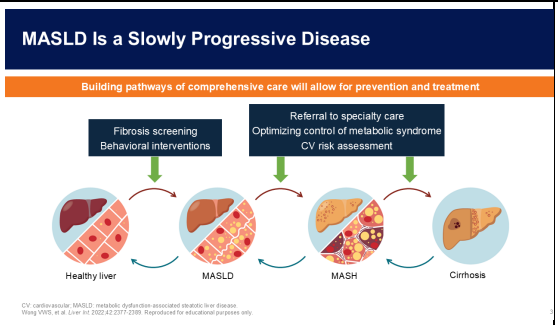
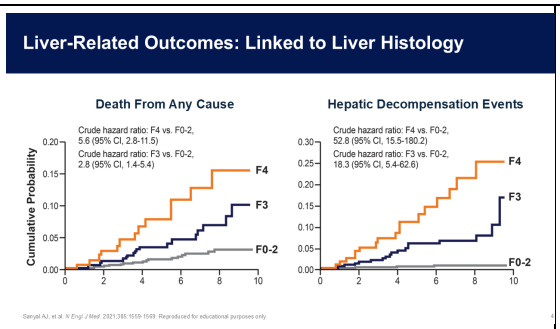
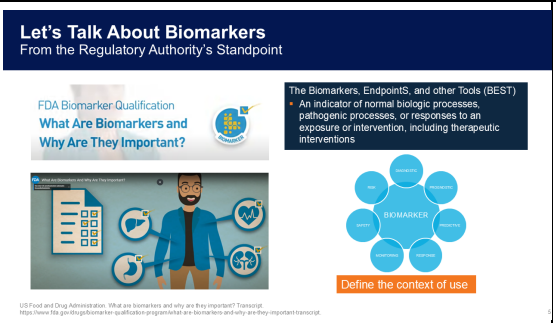
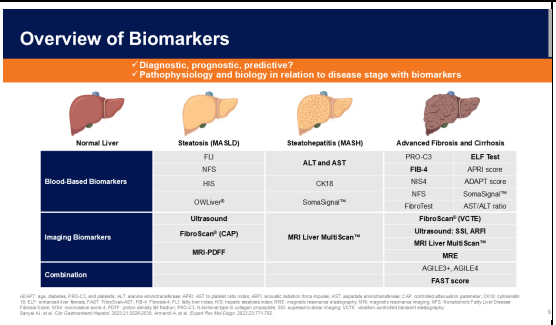
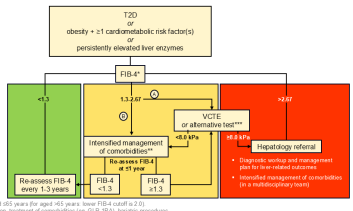
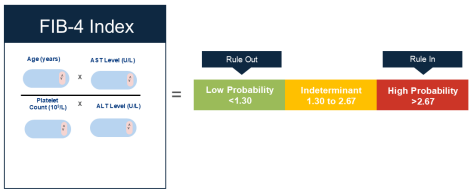
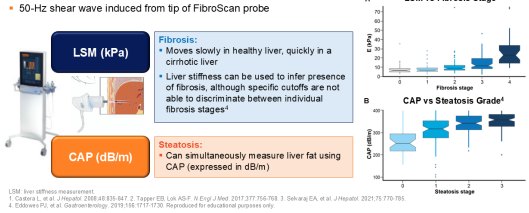
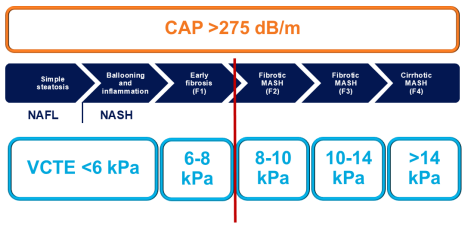
1		**[Naïm Alkhouri, MD, FAASLD]** Benvenuti a tutti. Sono il dottor Naïm Alkhouri, direttore sanitario presso Summit Clinical Research di San Antonio, Texas, Stati Uniti, e sono qui in visita in Europa. Benvenuti al nostro simposio "Una nuova era nella MASH: come terapie specifiche per ogni malattia stanno cambiando le regole del gioco." Sono felice di essere qui con voi nella splendida Berlino per partecipare all'incontro dell'UEG. Questa conferenza ha ribadito l'urgenza di affrontare la malattia epatica steatosica: servono screening mirati dei pazienti ad alto rischio, identificazione precoce della fibrosi significativa e avvio dei trattamenti adeguati. Questo sarà il tema principale di oggi.
2		Penso che tutti sappiano che la nomenclatura è cambiata. Ora si parla di steatosi epatica associata a disfunzione metabolica e di steatoepatite, quindi di MASLD e MASH.
3		Oggi sono affiancato da due stimati docenti e buoni amici, il professor Jörn M. Schattenberg, professore di medicina e direttore del dipartimento di medicina, primario di gastroenterologia presso l'Università del Saarland, e il professor Frank Tacke, direttore del dipartimento di epatologia e gastroenterologia presso l'Università Charité qui a Berlino. Grazie per la partecipazione.
4		Bene, cominciamo. "Il crescente onere di MASLD e MASH: un invito all'azione."

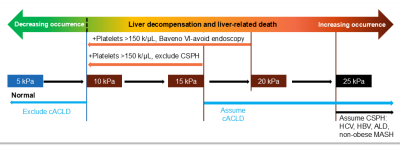
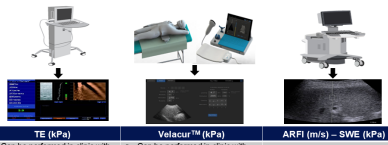
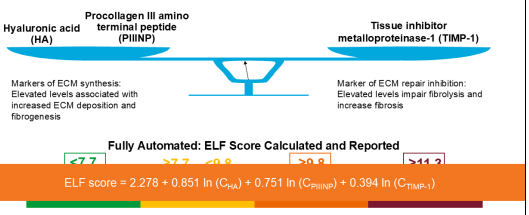
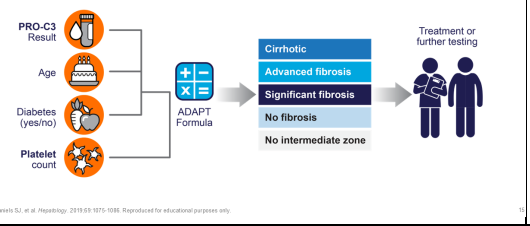
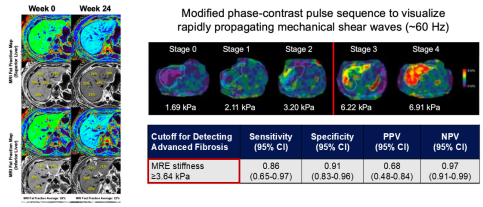
5		Si sa che la MASLD è la malattia epatica cronica più diffusa a livello globale e, secondo le stime effettuate tra il 1990 e il 2019, il 30% della popolazione mondiale è affetta da MASLD o MASH. In realtà, abbiamo dati che mostrano un progressivo aumento della prevalenza. Nel 1990 la prevalenza globale era di circa il 25%. E andando avanti fino al 2016-2019, le stime si aggirano intorno al 38%. Le regioni con la più alta prevalenza di MASLD a livello globale sono in realtà la regione MENA (Medio Oriente e Nord Africa) e l'America Latina. Fino al 44% dei latinoamericani potrebbe essere affetto da MASLD o MASH.
6		Il problema è ancora più grave nei pazienti affetti da diabete di tipo 2. Le stime globali sulla prevalenza della MASLD nei diabetici si aggirano intorno al 65%. Si registra un progressivo aumento della prevalenza della MASLD nei diabetici. Le stime più recenti attestano questa percentuale al 68%. Due terzi dei diabetici sono affetti da MASLD e devono assolutamente essere sottoposti a screening; inoltre, sono necessari accertamenti sui pazienti con fibrosi significativa e avanzata.
7		Questo è uno studio che ho condotto a San Antonio, in Texas, con il defunto Stephen Harrison, in cui abbiamo esaminato la coorte di mezza età che si rivolgeva all'ospedale militare di San Antonio, in Texas, con un'elevata integrazione di pazienti ispanici. Si presentano solo per una colonscopia di screening senza trascorsi noti di MASLD o di enzimi epatici elevati. Abbiamo offerto loro una RM-PDFF all'avanguardia per diagnosticare la MASLD. Se la RM evidenziava la MASLD, proponevamo una biopsia epatica perché volevamo determinare in modo prospettico la prevalenza della MASH e lo stadio della fibrosi. In questo studio abbiamo scoperto che nell'intera coorte il 38% era affetto da MASLD. Ancora più rilevante, il 14% presentava MASH, la forma più aggressiva che può evolvere in cirrosi e relative complicanze. Se si considerano i pazienti con diabete di tipo 2, fino al 35% saranno affetti da MASH. E se si considerano i pazienti con obesità, diabete di tipo 2 ed etnia ispanica, fino al 46% soffrono della forma aggressiva di MASH.

8	**Fibrosis Drives Outcomes in MASLD** Liver-Related Mortality Liver-Related Mortality Rate Ratio F2-F3: ~10-17x higher risk of liver-related mortality	Numerosi studi mostrano che lo stadio della fibrosi, valutato con biopsia o test non invasivi, è il principale fattore prognostico per identificare i pazienti a rischio di cirrosi e gravi esiti epatici. Si tratta di eventi scompensanti quali ascite, encefalopatia e sanguinamento da varici. Questo punto di inflessione inizia con la fibrosi F2. L'obiettivo è quindi trovare pazienti con F2 e F3 e sottoporli al trattamento appropriato per prevenire la progressione verso la cirrosi. Infatti, quando si è affetti da cirrosi, si verifica un aumento esponenziale delle patologie epatiche e un aumento del carcinoma epatocellulare.
9	**Leading Causes of Mortality in MASLD** PRELHIN study: 619 MASLD cases (median follow-up 12.6 [range, 0.3-35.1] y) Cardiovascular Disease 38% Non-Liver Malignancy 19% Liver Disease 8% Hepatocellular Carcinoma 1% Liver Transplantation <1% Infections 8% Other 18% / Unknown 8% 26% Cumulative survival (%) Follow-up (years)	Questi dati sono tratti dallo studio PRELHIN condotto dal defunto Paul Angulo della Mayo Clinic, che esamina le cause di mortalità in una popolazione affetta da MASLD. E, come nella popolazione generale, la causa principale di mortalità sono le malattie cardiovascolari, seguite da neoplasie non epatiche. La scoperta principale è che nei pazienti con MASLD e MASH, la malattia epatica è la terza causa di mortalità. Nella popolazione generale, le malattie epatiche sono in genere al nono posto negli Stati Uniti. Questi pazienti progrediscono più rapidamente e molti purtroppo muoiono per malattie epatiche o richiedono un trapianto di fegato. Inoltre, nello studio è stato dimostrato chiaramente che lo stadio della fibrosi era il fattore prognostico più importante.
10	**Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH** Insulin Sensitivity MASH Resolution Holistic Management Approach Fibrosis Improvement Lipid Benefits	Quando si parla di gestione della MASH, serve un approccio olistico. Dobbiamo puntare ai risultati epatici – risoluzione della MASH e miglioramento della fibrosi – senza dimenticare la sindrome metabolica e l'eventuale beneficio lipidico. Possiamo migliorare la sensibilità all'insulina? Questo è molto importante nelle fasi iniziali della malattia.
11	**Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH (cont)** Liver-targeted therapies allow for a faster and stronger effect on fibrosis	Non va inoltre tralasciata la necessità di una terapia mirata al fegato. Ciò diventa ancora più importante man mano che i pazienti progrediscono verso una fibrosi più avanzata. Dobbiamo intervenire direttamente sul fegato per invertire la fibrosi, integrando la terapia con modifiche dello stile di vita e altri farmaci che ne potenzino l'effetto.

12		Nello spettro della MASH distinguiamo quattro stadi di fibrosi, con lo stadio 4 che corrisponde alla cirrosi. L'intervento sullo stile di vita e i farmaci mirati alla perdita di peso e alla resistenza all'insulina sono molto importanti nelle fasi iniziali dello spettro della malattia. Con il passaggio a fibrosi significativa e avanzata, in attesa di future terapie mirate per la cirrosi, è essenziale puntare su agenti antifibrotici che, insieme agli interventi sullo stile di vita, possano favorire la regressione della fibrosi. Questo è il mio invito all'azione. Vorrei ora invitare il professor Schattenberg a spiegarci come usare test non invasivi per identificare i pazienti ad alto rischio.
13		**[Jörn M. Schattenberg, MD]** Grazie, Naïm, e grazie a tutti voi per essere qui durante la pausa pranzo. Questo è un argomento molto importante e sono molto felice di continuare a parlarne. Hai mostrato quanto sia alta la prevalenza della malattia, e ovviamente non tutti questi pazienti devono arrivare nello studio del gastroenterologo. Dobbiamo concentrarci sull'identificazione e la selezione dei pazienti a rischio, per prevenire cirrosi, carcinoma e scompenso. Il mio ruolo è migliorare screening e diagnosi, e vi guiderò in questo percorso.
14		Parlerò dei cosiddetti test non invasivi, o NIT, disponibili, basati su esami del sangue e su diagnostica per immagini. Per aumentarne la precisione utilizziamo delle combinazioni. Mostrerò anche un po' di dati riguardo a un trattamento approvato. L'EMA ha dato una risposta favorevole. Da due settimane in Germania è disponibile un farmaco che dovrebbe arrivare presto anche nei vostri Paesi europei.
15		Riflettiamo ancora una volta sulla MASLD. Questa è una malattia che non ucciderà il paziente da un giorno all'altro. È una malattia a lenta progressione ma, come tutte le malattie metaboliche, provoca danni a un organo bersaglio, in questo caso il fegato. È la forma di steatoepatite che porta alla formazione di cicatrici nel fegato e, nelle fasi avanzate, alla sostituzione del tessuto epatico con fibre, con conseguente perdita di funzionalità. Nelle fasi iniziali si effettua lo screening della fibrosi e si adottano interventi comportamentali a scopo preventivo. Tuttavia, è necessario utilizzare i sistemi di riferimento nazionali per identificare i pazienti con steatoepatite, la forma infiammatoria e fibrosante, così da poterli gestire e trattare in modo adeguato. Anche nel campo della cirrosi, esistono raccomandazioni per lo screening e il follow-up in questi pazienti.

16		Come mostrato dal professor Alkhouri, lo stadio della fibrosi è – come in molte altre malattie epatiche e anche nella MASLD – il principale indicatore di mortalità nei nostri pazienti. Si tratta di dati provenienti da studi prospettici condotti su pazienti negli Stati Uniti e pubblicati su una delle più prestigiose riviste mediche. Si può osservare che gli stadi istologici di fibrosi F3 e F4 mostrano un aumento della mortalità cumulativa per tutte le cause. Ciò vale anche per gli eventi epatici, ma questi pazienti presentano spesso altre cause di morte, come malattie cardiovascolari e tumori che possono svilupparsi anche al di fuori del fegato. Come comunità scientifica, siamo riusciti a superare la sola istologia epatica per definire meglio lo stadio della malattia in questi pazienti.
17		Per questo motivo sono aumentate le interazioni con le autorità regolatorie, inclusa la FDA, che hanno definito linee guida sull'uso dei biomarcatori per diagnosticare e stratificare questi pazienti. I biomarcatori disponibili sono numerosi e molto diversi tra loro. Come medici tendiamo a semplificare il contesto d'uso. Un biomarcatore può essere sviluppato per una specifica popolazione, ma non è necessariamente lo stesso impiegato per valutare la risposta al trattamento. Vi consiglio di dare un'occhiata ai criteri BEST. La FDA ha risolto la questione. Oggi parlerò dei biomarcatori diagnostici e prognostici.
18		Questo diagramma mostra i diversi contesti d'uso o condizioni target utili per identificare i pazienti. Esistono alcuni biomarcatori per la steatosi e noi medici utilizziamo gli ultrasuoni nella pratica quotidiana. È una questione importante. Esistono tecniche più avanzate per quantificare il grasso. Sviluppare un biomarcatore capace di rilevare in modo specifico l'infiammazione epatica nella MASH è stato impegnativo. Le nostre transaminasi mostrano una certa correlazione, anche se non perfetta. E, dato il peso dello stadio della fibrosi sulla sopravvivenza dei pazienti, l'attenzione si è concentrata soprattutto sui marcatori fibrotici. Parlerò brevemente di quelli evidenziati in grassetto.

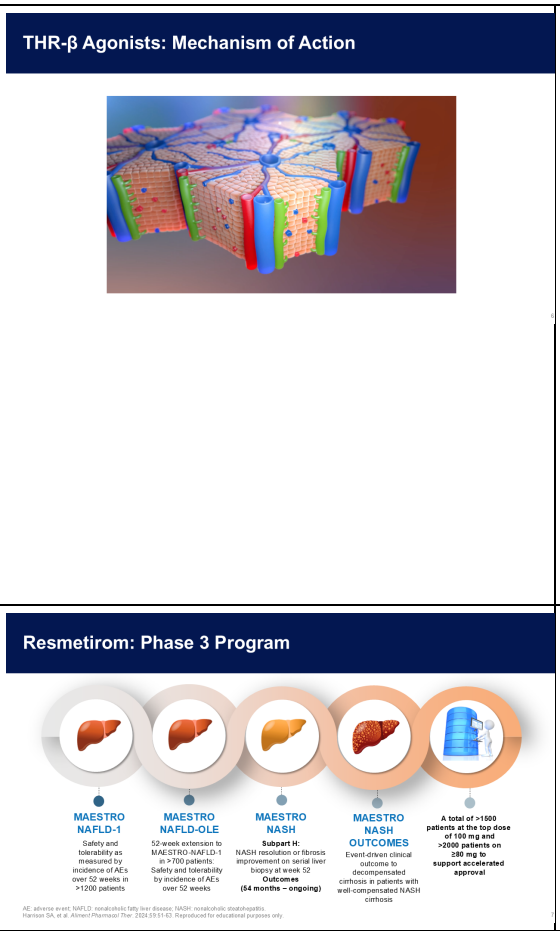
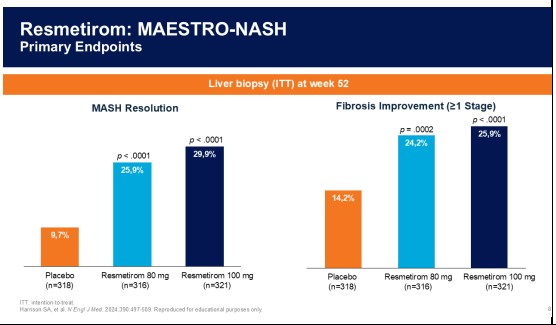
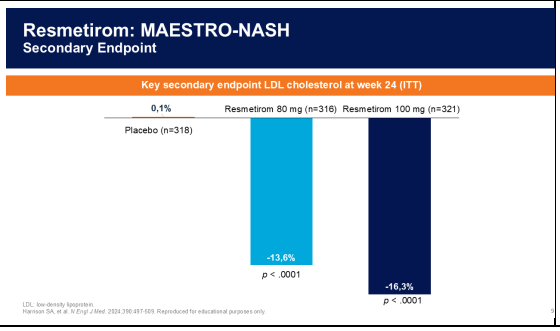
19	**Guidelines Consensus: EASL-EASD-EASO 2024** 	Le linee guida EASL, sviluppate anche grazie al contributo fondamentale del professor Tacke, qui con noi, raccomandano con fermezza l'impiego dei test sequenziali. Identifichiamo i pazienti in base al rischio metabolico, ad esempio diabete di tipo 2 o obesità con fattori di rischio cardiometabolico. Viene utilizzato un test molto semplice, il FIB-4, per stratificare l'intera popolazione in base al rischio di malattia epatica: basso rischio, alto rischio oppure uno stadio intermedio o indeterminato, nel quale potrebbe essere utile una gestione aggiuntiva.
20	**FIB-4** Identification of Advanced Fibrosis 	Il FIB-4 è un test datato ma robusto, biologicamente plausibile ed economico, non perfetto ma utile come strumento di stratificazione del rischio. Basandosi su età, AST, ALT e piastrine, permette di escludere un'ampia quota di pazienti che non presentano malattia epatica avanzata. La sua capacità decisionale è limitata, ma serve per classificare il rischio.
21	**Limitations of FIB-4 in Certain Populations** 	Alcuni punti deboli del FIB-4 derivano dall'inclusione dell'età nel calcolo. È importante tenere conto dell'età perché il momento dell'esposizione al danno, cioè all'infiammazione epatica da disfunzione metabolica, è rilevante. Nei pazienti più anziani può essere necessario applicare soglie diverse. I pazienti con diabete di tipo 2 presentano un rischio e una prevalenza più elevati di malattia. Anche in questo caso, il test è meno preciso, rendendo utile l'impiego di test sequenziali.
22	**Imaging Techniques Can Assess Both Fibrosis and Steatosis** Ultrasound-based imaging (VCTE, FibroScan™) can assess both steatosis and fibrosis[1-4] • Designed to explore a 3-cm³ volume of liver tissue • 50-Hz shear wave induced from tip of FibroScan probe 	È disponibile e necessario un test di secondo livello, e le linee guida raccomandano l'uso di metodologie elastografiche a questo scopo. Una delle tecniche che vi mostro qui è la VCTE, o FibroScan. Si tratta di un semplice test point-of-care che quantifica la fibrosi in base alla rigidità del fegato. Nella parte superiore si può vedere che la discriminazione degli stadi della fibrosi, soprattutto quelli avanzati, è accurata, e si può utilizzare l'attenuazione degli ultrasuoni per quantificare la steatosi epatica.
23	**FibroScan: Identification of Significant Fibrosis** 	Per semplificare, possiamo considerare le malattie metaboliche del fegato come uno spettro continuo fino alla cirrosi, associato a diversi valori soglia. Questi valori non sono identici. Le malattie epatiche formano un continuum, così come i test che le valutano. Sconsiglio quindi di applicare un singolo valore soglia a uno stadio istologico preciso, anche se il metodo resta un valido strumento di stratificazione del rischio, soprattutto se usato in sequenza.

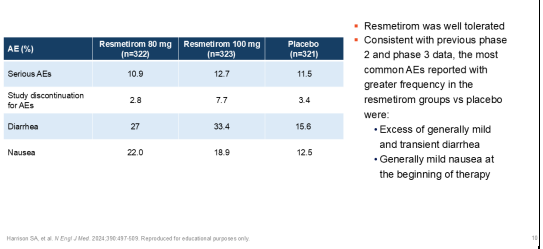
24	**Algorithm for Noninvasive Assessment of Clinically Significant PHTN** Baveno VII consensus in PHTN • HVPG values >5 mm Hg indicate sinusoidal PHTN • In patients with MASH-related cirrhosis, HVPG ≥10 mm Hg is strongly associated with the presence of clinical signs of PHTN[a]  [a]Note that these signs can also be present in a small proportion of patients with HVPG values <10 mm Hg. ALD: alcohol-related liver disease; cACLD: compensated advanced chronic liver disease; CSPH: clinically significant portal hypertension; HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; HVPG: hepatic venous pressure gradient; IV: independent variable; PHTN: portal hypertension. Adapted for educational purposes only from de Franchis R, et al. *J Hepatol*. 2022;76:959-974.	Sono stati condotti studi prospettici per valutare l'utilità di questi test elastografici. I criteri di Baveno per la stratificazione del rischio di ipertensione portale, così come il concetto di malattia epatica cronica avanzata – compensata con incrementi di 5 kPa – risultano validi, e la mortalità inizia ad aumentare oltre i 10 kPa. Sulla base dei dati pubblicati, riteniamo che l'elastografia consenta di stratificare il rischio dei pazienti e di definire valori prognostici.
25	**Available Ultrasound-Based Radiologic Tests**  TE (kPa) / Velacur™ (kPa) / ARFI (m/s) – SWE (kPa) Advantages: Can be performed in clinic with real-time results / Can be performed in clinic with real-time results / Can be integrated into a conventional ultrasound Disadvantages: Increased failure rate with obesity; Expensive device; Cutoff values with XL probe are slightly different from M probe / More time consuming than TE (although time can be reduced significantly with training); Limited availability / Increased failure rate with obesity; Cutoff values for advanced fibrosis vary significantly SSW: supersonic shear wave.	Vi ho mostrato la VCTE; esistono diversi dispositivi a ultrasuoni in grado di valutare la rigidità epatica, il fenomeno fisico alla base dell'elastografia, come il FibroScan. Ma sono disponibili anche altre tecniche, come Velacur, l'elastografia ARFI o ShearWave, che possono essere integrate negli ecografi presenti in ambulatorio. Ritengo che questo sia un punto chiave che ogni gastroenterologo può utilizzare nella stratificazione del rischio dei propri pazienti.
26	**ELF Test**  ECM: extracellular matrix. Arpino V, et al. *Matrix Biol*. 2015;44-46:247-254. Rosenberg WMC, et al. *Gastroenterology*. 2004;127:1704-1713.	Oltre all'imaging, esistono altri potenziali biomarcatori ematici. Nel Regno Unito il test ELF è stato definito come esame di seconda linea per l'invio in epatologia. Si basa su tre peptidi strettamente correlati alla fibrosi. La formula è complessa, ma il risultato finale è un punteggio ELF. Non è necessario preoccuparsi della formula. Come altri test, stratifica il rischio nella popolazione, dalla malattia lieve fino a un'alta probabilità di scompenso futuro, ed è molto pratico quando disponibile. Gli stadi avanzati della malattia si osservano con un punteggio ELF superiore a 9,8.
27	**ADAPT: Age, Presence of Diabetes, PRO-C3, Platelet Count** PRO-C3 as part of ADAPT for the assessment of liver fibrosis severity  Daniels SJ, et al. *Hepatology*. 2019;69:1075-1086. Reproduced for educational purposes only.	La buona notizia è che un numero crescente di sviluppatori sta identificando marcatori diretti della fibrosi. Un altro esempio è il punteggio ADAPT, che utilizza il collagene PRO-C3 insieme a età, diabete e conta piastrinica – tutti fattori biologici associati alla malattia epatica avanzata – per identificare i pazienti con fibrosi avanzata.
28	**MRI-PDFF (Steatosis) and MRE (Fibrosis)**  Cutoff for Detecting Advanced Fibrosis / Sensitivity (95% CI) / Specificity (95% CI) / PPV (95% CI) / NPV (95% CI) MRE stiffness ≥3.64 kPa / 0.86 (0.65-0.97) / 0.91 (0.83-0.96) / 0.68 (0.48-0.84) / 0.97 (0.91-0.99) NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value. Loomba R, et al. *Hepatology*. 2014;60:1920-1928. Noureddin M, et al. *Hepatology*. 2013;58:1644-1654. Reproduced for educational purposes only.	Se consideriamo i test di fascia alta basati sulla RM, il professor Alkhouri ha riferito di aver condotto uno studio di popolazione utilizzando questa tecnologia. Questo è relativamente semplice in ambito di ricerca, ma più complesso nella pratica clinica. Tuttavia, la RM-PDFF, che quantifica il grasso epatico (sul lato destro di questa immagine), o l'elastografia a RM, che misura la rigidità tramite RM, è disponibile e viene impiegata soprattutto negli studi di fase 2a e 2b.

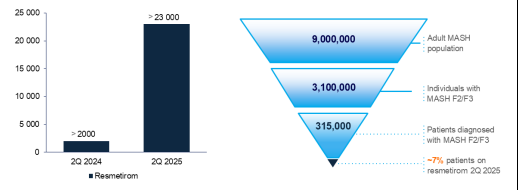
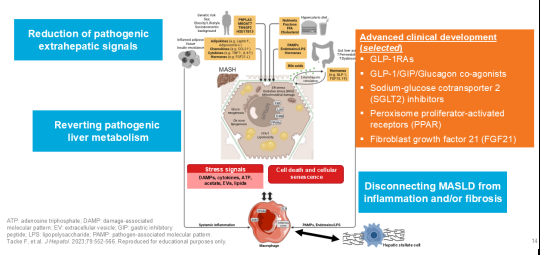
29	**Composite Scores for At-Risk MASH** **FAST** = CAP + AST + LSM (VCTE) - Rule-in: **≥0.67** - Rule-out: **≤0.35** - Grey-zone: 0.35-0.67 **MAST** = PDFF + AST + LSM (MRE) - Rule-in: **>0.242** - Rule-out: **<0.165** - Grey zone: 0.165-0.242 **MEFIB** = LSM (MRE) + FIB-4 - Rule-in: **MRE ≥3.3 kPa + FIB-4 ≥1.6** - Rule-out: **MRE <3.3 kPa + FIB-4 <1.6** - Grey-zone: Neither rule-in nor rule-out	È possibile aumentare l'accuratezza dei singoli test combinando, ad esempio, l'elastografia ecografica con gli enzimi epatici, il cosiddetto punteggio FAST. Oppure, se si ha accesso alla RME, si possono usare gli stessi parametri – quantificazione del grasso e rigidità tramite RM, insieme all'AST – per calcolare il punteggio MAST. Un'ulteriore opzione è il MEFIB. Si tratta di combinazioni di imaging e biomarcatori che identificano i pazienti con infiammazione e fibrosi epatica, utili per arricchire le popolazioni negli studi clinici e potenzialmente anche per monitorare e selezionare i pazienti da trattare.
30	**Proposed Algorithm for Selecting Patients for Treatment Using NITs: AASLD Guidance** MASLD Not recommended • Cirrhosis, including LSM via VCTE >20 kPa or MRE >5 kPa • Concomitant active liver disease • Excess alcohol use (>20/30 g/d in women/men) • Active thyroid disease Recommended Imaging-based NILDA: VCTE: LSM 8-15 kPa[a]; MRE: LSM 3.1–4.4 kPa[a] Liver histology: MASH with F2-F3[b] May be used • Individualized decisions by a specialist experienced in liver fibrosis for: • LSM values outside the recommended ranges • Other NILDA data consistent with F2-F3[c]	Come dobbiamo identificare i pazienti da trattare? Qui vi mostro le raccomandazioni dell'AASLD. Anche l'associazione tedesca di gastroenterologia ha pubblicato una dichiarazione di consenso sull'uso dei test non invasivi per selezionare i pazienti idonei alla terapia. L'unico trattamento attualmente disponibile in Germania è il resmetirom. Secondo l'etichetta, non è raccomandato in presenza di cirrosi, quindi è necessario escluderla. È raccomandato nei pazienti con stadi istologici epatici F2 e F3. Come detto all'inizio, non basiamo più la valutazione sugli stadi istologici. Ci concentriamo invece sui NIT, utilizzando la rigidità epatica. È possibile impiegare la RME, come previsto dalle linee guida. Nella pratica clinica, tuttavia, è più spesso disponibile l'elastografia transitoria, che cerchiamo di utilizzare al meglio nei pazienti senza cirrosi, perché in questa popolazione il beneficio è maggiore, pur dovendo sempre escludere la cirrosi.
31		La domanda importante è anche per quanto tempo curare i pazienti. Esistono alcuni NIT che attualmente utilizziamo per valutare la risposta al trattamento farmacologico.

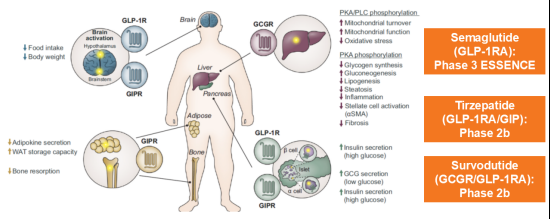
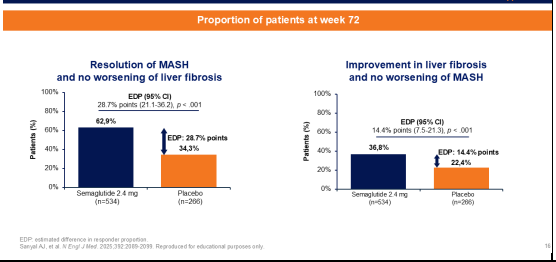
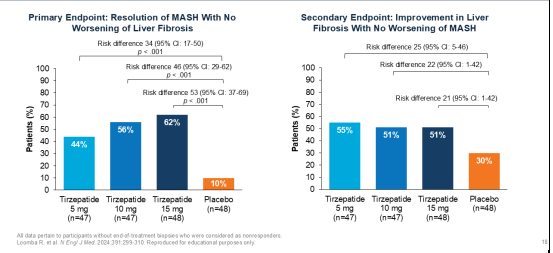
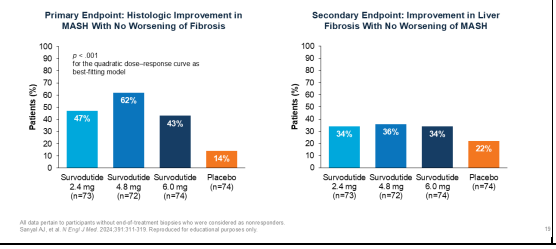
32	**Biomarkers to Assess Treatment Response** Liver Fat Fraction (MRI-PDFF) ▪ ≥5% absolute/≥30% relative reduction associated with improvement in NAS ALT/AST ▪ ≥17 U/L reduction predicts histologic response ELF/cT1/LSM ▪ ELF reduction by 0.5 from baseline ▪ cT1: >80 ms reduction from baseline or change in category ▪ LSM decrease by 25%–30% from baseline Baseline fat fraction 18.8% Week 16 fat fraction 8.3% ΔcT1 = 80 ms Alkhouri N, et al. *J of Hepatol.* 2020;82:439-445. Loomba R, et al. *Gastroenterology.* 2019;156:88-96.e5. Harrison SA, et al. *Lancet.* 2019;394:2012-2024. Reproduced for educational purposes only.	I dati disponibili provengono dallo studio MAESTRO-NASH, che ha seguito i pazienti per un anno per valutare la risposta al trattamento. Questo è un aspetto importante. Da questo e da altri studi emerge che riduzioni nella RM-PDFF superiori al 30%, con conseguente calo della steatosi epatica, si associano a un miglioramento istologico. Si nota che quando le transaminasi diminuiscono, lo fanno anche AST, ALT e altri biomarcatori. Ho citato l'ELF, alcune tecniche di imaging RM, cT1 e le misurazioni di rigidità. Penso che in questa sessione apprenderemo di più dal professor Alkhouri, che condividerà la sua esperienza pratica.
33	**Summary: Proposed Algorithm for Patient Follow-up Using NITs** Assess safety and efficacy 3 months Start resmetirom Confirm safety ▪ Routine DILI parameters ▪ Tolerability Worsening of NITs[a] STOP No change in NITs[a] Consider continuing, add-on, or alternate approach Treatment monitoring ▪ ALT ▪ VCTE ▪ PDFF Assess treatment response ▪ ALT >17 IU/L and/or >20% improvement[a] or normalization ▪ VCTE ≥30% drop in LSM ▪ MRI-PDFF ≥30% in liver fat Continue Assess response to therapy 6 months 12 months [a]ALT improvement should be accompanied by improvement in imaging (≥30 reduction in MRI-PDFF). If no improvement in ALT, ≥30% reduction in PDFF can still be predictive of response. VCTE alone may be inadequate to assess treatment response. DILI: drug-induced liver injury. Noureddin M, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22:2367-2377. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only.	Per questo motivo tralascerò questa diapositiva riassuntiva. Ciò implica che, in assenza di benefici per il paziente, il trattamento andrebbe sospeso. Tuttavia, anche con NIT stabili, potrebbero esistere vantaggi individuali. Credo che ne discuteremo a breve con il professor Alkhouri.
34	**Summary** ▪ NITs have replaced liver biopsy in managing patients with non-cirrhotic MASLD ▪ Guidelines recommend FIB-4 followed by a second NIT ▪ Imaging and blood-based tests for MASLD helps with: • Staging • Prediction • Treatment response ▪ The context of use and accuracy of testing varies	In sintesi, ritengo fondamentale riconoscere che i NIT hanno sostituito la biopsia epatica. Raccomandiamo test sequenziali che utilizzano stratificatori di rischio diagnostici a basso costo, come il FIB-4. Questi test possono basarsi sulla diagnostica per immagini o su analisi del sangue. È inoltre fondamentale ricordare che tali test sono stati sviluppati per un preciso contesto d'uso e oggi guidano l'identificazione dei pazienti. Grazie, e con questo credo che possiamo passare alla prossima presentazione. È un onore invitare Frank Tacke, responsabile delle linee guida, che parlerà della terapia ormonale e delle attuali opzioni di trattamento. Frank.
35	**The New Treatment Paradigm With THR-β Agonists and Other Disease-Specific Therapies** Frank Tacke, MD, PhD, MHBA Professor of Medicine Director, Department of Hepatology and Gastroenterology Charité – Universitätsmedizin Berlin Berlin, Germany	**[Frank Tacke, MD, PhD, MHBA]** Grazie mille. Mi chiamo Frank Tacke. Vi do il benvenuto a Berlino. Ma permettetemi di ricordare che non ci troviamo esattamente nel centro della città. Quindi prendetevi il tempo necessario e scoprite la vita notturna berlinese. Vorrei parlarvi delle evidenze scientifiche attuali riguardo alle opzioni terapeutiche per MASLD/MASH. Il professor Schattenberg ha già illustrato che l'attenzione è rivolta ai pazienti con steatoepatite e fibrosi significativa. Naturalmente, uno stile di vita sano resta fondamentale, ma oggi disponiamo anche di opzioni terapeutiche.

36	**EASL-EASD-EASO Treatment Guidelines** Preferred pharmacologic options for treating comorbidities MASH-targeted / T2D / Dyslipidemia / Obesity MASLD/MASH without cirrhosis (F0-F3): ? MASLD/MASH with compensated cirrhosis (F4): Check indication for liver transplantation in case of decompensation or HCC GLP-1RA (eg, semaglutide, liraglutide, dulaglutide) and co-agonists (eg, tirzepatide) SGLT2 inhibitors (eg, empagliflozin, dapagliflozin) Metformin[a] Insulin (in case of decompensated cirrhosis) Statins GLP-1RA (eg, semaglutide, liraglutide) and co-agonists (eg, tirzepatide) Bariatric interventions (special caution in case of compensated cirrhosis) [a]If glomerular filtration rate is >30 mL/min. EASL: European Association for the Study of the Liver; EASD: European Association for the Study of Diabetes; EASO: European Association for the Study of Obesity; GLP-1RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HCC: hepatocellular carcinoma; MASH: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; SGLT2: sodium-glucose cotransporter 2. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guideline Panel. *J Hepatol*. 2024;81:492-542. Reproduced for educational purposes only.	Ed è esattamente ciò che indicano le linee guida. Le linee guida europee sono state elaborate da tre associazioni: EASL (epatologia), EASD (diabetologia) ed EASO (obesità). E qui risulta evidente che la scelta preferenziale della co-medicazione per gestire le comorbilità è cruciale. Ad esempio, l'impiego degli agonisti del recettore GLP-1 per diabete o obesità, poiché apportano benefici anche nella MASLD/MASH, probabilmente grazie al loro effetto sul peso. Ma fino a poco tempo fa non disponevamo di terapie realmente specifiche mirate alla MASH.
37	**EASL-EASD-EASO Treatment Guidelines** Preferred pharmacologic options for treating comorbidities MASH-targeted / T2D / Dyslipidemia / Obesity MASLD/MASH without cirrhosis (F0-F3): *If locally approved:* Resmetirom in F2/F3 fibrosis MASLD/MASH with compensated cirrhosis (F4): Check indication for liver transplantation in case of decompensation or HCC GLP-1RA (eg, semaglutide, liraglutide, dulaglutide) and co-agonists (eg, tirzepatide) SGLT2 inhibitors (eg, empagliflozin, dapagliflozin) Metformin[a] Insulin (in case of decompensated cirrhosis) Statins GLP-1RA (eg, semaglutide, liraglutide) and co-agonists (eg, tirzepatide) Bariatric interventions (special caution in case of compensated cirrhosis) [a]If glomerular filtration rate is >30 mL/min. EASL: European Association for the Study of the Liver; EASD: European Association for the Study of Diabetes; EASO: European Association for the Study of Obesity; GLP-1RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HCC: hepatocellular carcinoma; MASH: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; SGLT2: sodium-glucose cotransporter 2. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guideline Panel. *J Hepatol*. 2024;81:492-542. Reproduced for educational purposes only.	Da due settimane in Germania la situazione è cambiata, perché abbiamo il resmetirom, un agonista specifico del recettore β dell'ormone tiroideo che possiamo usare nella fibrosi F2 e F3.
38	**Evidence on the Role of Liver Hypothyroidism** Hypothalamus, TRH, Pituitary, TSH, Thyroid, via vasculature, T3+T4, Liver Normal Liver: DIO1, T4, T3, DIO3, rT3 Injured Liver: DIO1, T4, T3, rT3, DIO3 ▪ Hypothyroidism is associated with higher MASLD incidence ▪ During MASH progression, reduction of DIO1 and increase of DIO3 DIO1: deiodinase type 1; DIO3: deiodinase 3; TRH: thyrotropin-releasing hormone; TSH: thyroid-stimulating hormone. Karim G, Bansal MB. *touchREV Endocrinol*. 2023;19:68-78. Bano A, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:3204-3211. Bahiec BN, et al. *Endocrinology*. 2014;155:4591-4601. Brunetroppi E, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;153:2698-2706. Brunetroppi E, et al. *Mol Metab*. 2021;53:101306. Reproduced for educational purposes only.	Quindi qual è l'obiettivo di tutto questo? Sappiamo che l'ipotiroidismo è legato a una maggiore incidenza di MASLD, ma esiste anche un fenomeno di ipotiroidismo locale a livello epatico.
39	**Differential Expression of THR-α and -β Receptor** **THR-β >> THR-α** impacts de novo lipogenesis, cholesterol metabolism and promotes oxidation of FAs **THR-α organs** ▪ Bone (osteoporosis) ▪ Heart (rate and rhythm) FA: fatty acid; THR: thyroid hormone receptor.	Nel fegato, gli ormoni tiroidei agiscono tramite il recettore β dell'ormone tiroideo, mentre molti effetti sistemici della tiroide, come sudorazione, tachicardia o perdita ossea, sono invece mediati dal recettore α. Quindi, qual è l'azione del resmetirom, un agonista del recettore β dell'ormone tiroideo specifico per il fegato? Per questo abbiamo preparato un breve video, perché probabilmente riesce a spiegarlo meglio di chiunque altro. Diamo un'occhiata al fegato.

40		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, 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.
41		Tutto ciò sembra fantastico, ma diamo un'occhiata ai dati. Confermano davvero la logica scientifica alla base di queste premesse? Qui si può osservare l'ampio programma di studi che ha portato all'approvazione del resmetirom per la MASH con fibrosi F2 e F3. Lo studio probabilmente più importante è stato il MAESTRO-NASH, perché in questo caso i pazienti hanno eseguito due biopsie epatiche, una prima del trattamento e una dopo un anno di terapia con resmetirom.
42		Si è osservato un aumento significativo della percentuale di pazienti con risoluzione della MASH dopo un anno, insieme a un miglioramento della fibrosi di almeno uno stadio, elemento cruciale per l'epatologo. Qui sono visibili differenze rilevanti tra le due dosi valutate.
43		È importante sottolineare che il resmetirom esercita anche effetti benefici sui livelli di colesterolo, e qui si osserva una riduzione del colesterolo LDL.

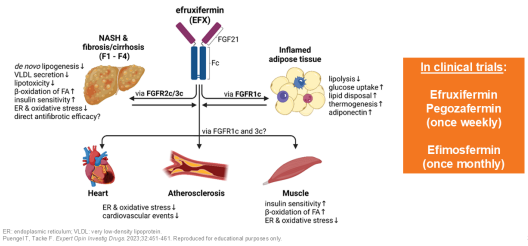
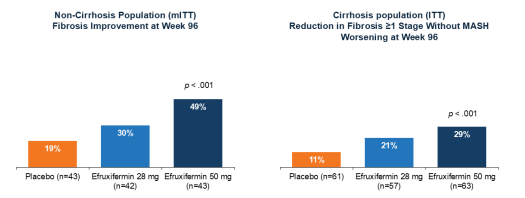
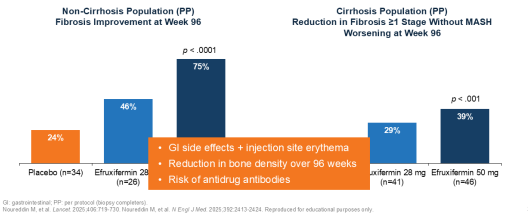
44	**Resmetirom: MAESTRO-NASH Safety**
	
	• Resmetirom was well tolerated
	• Consistent with previous phase 2 and phase 3 data, the most common AEs reported with greater frequency in the resmetirom groups vs placebo were:
	  • Excess of generally mild and transient diarrhea
	  • Generally mild nausea at the beginning of therapy
	Harrison SA, et al. *N Engl J Med.* 2024;390:497-509. Reproduced for educational purposes only.
		Dai dati di sicurezza del programma di fase 3 emerge che il farmaco risulta complessivamente ben tollerato. Si osserva infatti un numero relativamente basso di eventi avversi gravi, paragonabile a quello del placebo. Gli effetti indesiderati più rilevanti riportati negli studi sono diarrea e nausea. Siamo molto curiosi di ascoltare da Naïm Alkhouri come sia stato impiegato finora negli Stati Uniti.

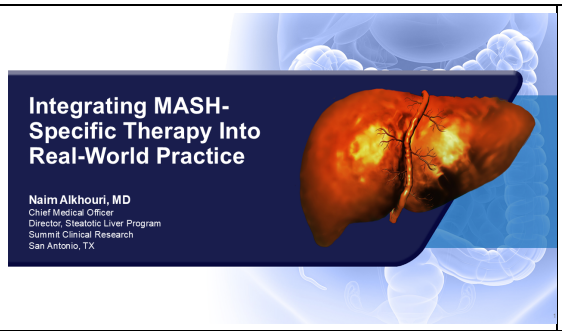
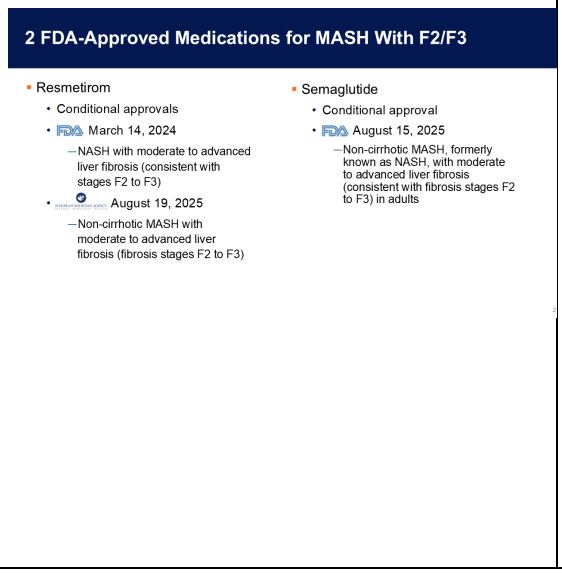
45	**Current Utilization of Disease-Directed Therapy in the United States** ~7% of eligible patients with MASH are receiving treatment with resmetirom  Foran Claims Data; Clearview Analysis; figure adapted for educational purposes only from Fishman J, et al. *Adv Ther.* 2024;41:4172-4190.	Se guardiamo dall'Europa agli Stati Uniti, vediamo che l'assunzione del farmaco in questi Paesi è piuttosto elevata. Attualmente solo una quota limitata dei pazienti idonei lo utilizza, e tra poco ascolteremo le esperienze di Naïm.
46	**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. NCT04177056. ClinicalTrials.gov. NCT06142122. ClinicalTrials.gov. NCT06342947.	Resmetirom non è l'unico agonista del recettore β tiroideo in fase di sviluppo, e diverse altre aziende stanno portando avanti programmi che non hanno ancora ottenuto approvazione. Credo comunque che approfondiremo l'impiego di questi agonisti e capiremo se alcuni composti offrano maggiori vantaggi rispetto ad altri.
47	**Therapeutic Strategies Against Steatohepatitis and Fibrosis**  ATP: adenosine triphosphate; DAMP: damage-associated molecular pattern; EV: extracellular vesicle; GIP: 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.	Se consideriamo come integrare questi nuovi farmaci nel trattamento della steatoepatite e della fibrosi, credo che disponiamo di molecole e strategie che agiscono su segnali patogeni esterni al fegato. Ritengo che la perdita di peso, tramite interventi nutrizionali o agonisti del recettore GLP-1, rappresenti uno dei meccanismi più efficaci nella MASLD/MASH. Con gli agonisti del recettore β dell'ormone tiroideo abbiamo il primo farmaco che interviene direttamente sul metabolismo epatico. In realtà non esistono molte terapie che agiscono sull'infiammazione o sulla fibrosi. Al momento, non siamo quindi in grado di modulare il metabolismo per ottenere effetti favorevoli sulle conseguenze metaboliche del danno, cioè steatoepatite e fibrosi.

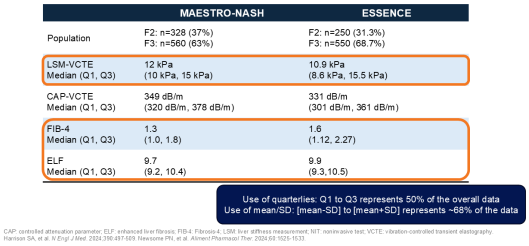
48	**Metabolic Effects of GLP-1RAs and Co-agonists** 	Vorrei sottolineare che gli agonisti del recettore GLP-1, utilizzati come farmaci anti-obesità, rivestono un ruolo importante anche nella gestione dei pazienti con MASLD/MASH. Abbiamo dati clinici di fase 3 sulla semaglutide, un trattamento per l'obesità valutato anche nella MASH. Sono inoltre disponibili risultati di fase 2 sulla tirzepatide, agonista dei recettori GLP-1 e GIP, e attualmente è in studio l'approccio che combina agonismo GLP-1 e glucagone, come nel caso della survodutide.
49	**Semaglutide: Phase 3 Trial** **Subcutaneous Doses Were Administered Once Weekly for 72 Weeks** FDA Conditional Approval Proportion of patients at week 72 	Per quanto riguarda la semaglutide, i dati di fase 3 hanno portato all'approvazione della FDA per il trattamento della MASH. Si osserva che la risoluzione della malattia senza peggioramento della fibrosi è stata raggiunta significativamente più spesso dopo 1,5 anni; gli studi con resmetirom si basavano invece su un'istologia a 1 anno. È stato inoltre documentato un miglioramento della fibrosi epatica.
50	**Semaglutide: Phase 3 Trial Safety** Safety analysis set (1195 participants) See table below	Naturalmente, la semaglutide mostra i ben noti effetti gastrointestinali, in particolare nausea, diarrea, stitichezza e vomito, che in questo gruppo ad alto dosaggio sono stati rilevati più spesso rispetto al placebo.
51	**Dual GIP and GLP-1RA Tirzepatide: Phase 2b Trial** **Subcutaneous Doses Were Administered Once Weekly for 52 Weeks** 	Considerando la tirzepatide, già approvata per il trattamento dell'obesità in Europa e negli Stati Uniti, i dati dopo un anno di terapia indicano che la risoluzione della MASH e il miglioramento della fibrosi sono stati ottenuti significativamente più spesso in questa fase iniziale dello studio con diverse dosi del farmaco.
52	**Dual GCGR/GLP-1RA Survodutide: Phase 2b Trial** **Subcutaneous Doses Were Administered Once Weekly for 48 Weeks** 	Dati simili sono stati ottenuti per l'agonista del recettore del glucagone e del GLP-1, la survodutide, valutato in uno studio clinico di fase 2. Non è emersa una chiara relazione dose-risposta, probabilmente perché alle dosi più alte alcuni partecipanti sono tornati alla dose inferiore, influenzando i risultati. Sono comunque evidenti effetti rilevanti sulla MASH e una chiara tendenza al miglioramento della fibrosi.

AE, n (%)

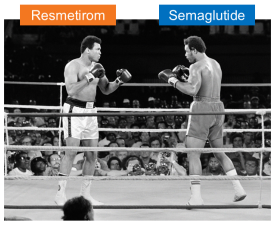
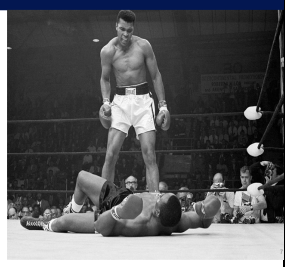
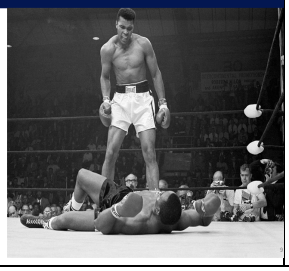
AE, n (%)	Semaglutide 2.4 mg (n=800)	Placebo (n=395)
All AEs	690 (86.2)	315 (79.7)
Fatal AEs	3 (0.4)	6 (1.5)
Serious AEs	107 (13.4)	53 (13.4)
AEs leading to trial discontinuation	21 (2.6)	13 (3.3)
AEs affecting ≥10% of participants		
Nausea	**290 (36.2)**	**52 (13.2)**
Diarrhea	**215 (26.9)**	**48 (12.2)**
Constipation	**178 (22.2)**	**33 (8.4)**
Vomiting	**149 (18.6)**	**22 (5.6)**
COVID-19	134 (16.8)	74 (18.7)
Decreased appetite	**112 (14.0)**	**11 (2.8)**

53	**Rationale for FGF21 Analogues**  ER: endoplasmic reticulum; VLDL: very low-density lipoprotein. Puengel T, Tacke F. *Expert Opin Investig Drugs*. 2023;32:451-461. Reproduced for educational purposes only.	Un farmaco o una classe di farmaci che vorrei menzionare sono gli agonisti del recettore FGF21 o analoghi dell'FGF21. FGF21 è un ormone prodotto dal fegato con numerosi effetti metabolici benefici sull'organismo, anche sul sistema cardiovascolare. Attualmente diversi composti sono in fase di sperimentazione clinica. Ciò che risulta davvero interessante è che le nuove molecole o formulazioni permettono somministrazioni settimanali o persino mensili. E dai dati davvero straordinari di alcuni studi emergono risultati a 24 settimane che mostrano un miglioramento della fibrosi di circa il 20%.
54	**Efruxifermin: Phase 2b HARMONY and SYMMETRY Trials** Efruxifermin is a long-acting FGF21 analog  mITT: modified intention-to-treat. Noureddin M, et al. *Lancet*. 2025;406:719-730. Noureddin M, et al. *N Engl J Med*. 2025;392:2413-2424. Reproduced for educational purposes only.	Ora disponiamo anche di dati a 96 settimane, quindi dopo 2 anni di trattamento. Osservando il lato sinistro, uno studio ha valutato l'efruxifermina nella popolazione non cirrotica. E guardando il lato destro, i dati a 96 settimane mostrano un miglioramento della fibrosi nella popolazione cirrotica, con pazienti che regrediscono dalla cirrosi alla fibrosi. È davvero straordinario.
55	**Efruxifermin: Phase 2b HARMONY and SYMMETRY Trials (cont)** Efruxifermin is a long-acting FGF21 analog  GI: gastrointestinal; PP: per protocol (biopsy completers). Noureddin M, et al. *Lancet*. 2025;406:719-730. Noureddin M, et al. *N Engl J Med*. 2025;392:2413-2424. Reproduced for educational purposes only.	Se questa è l'analisi ITT, esaminando i protocolli (cioè i pazienti con due biopsie disponibili) si nota un effetto sul miglioramento della fibrosi che sembra intensificarsi nel tempo. Questo ci rende molto fiduciosi nell'impiego di farmaci antifibrotici o con effetto sulla fibrosi: trattamenti più prolungati potrebbero infatti offrire benefici ancora maggiori. Tra gli effetti collaterali specifici degli analoghi dell'FGF21 figurano disturbi gastrointestinali e riduzione della densità ossea, che richiedono quindi un attento monitoraggio.
56	**Summary** ▪ Resmetirom is a THR-β agonist and the first FDA/EMA approval of a MASH-specific therapy • Liver-specific mechanism of action • Increases mitochondrial capacity for β oxidation • Increases lipophagy • Increases cholesterol clearance • Reduces inflammation and fibrosis ▪ Many other MASH-specific drugs are in development • Semaglutide improves MASH resolution without worsening of fibrosis and improves fibrosis without worsening of MASH (FDA approval) • Co-incretin mimetics, SGLT2 inhibitors, FGF21 analogues, and pan-PPAR agonists in trials • Need more phase 3 data around other investigational agents • New updates are needed to better distinguish between MASLD, MetALD, and ALD ALD: alcohol-related liver disease; MetALD: metabolic dysfunction and alcohol-related liver disease.	Lasciatemi riassumere. Resmetirom è il primo farmaco approvato da FDA ed EMA ed è ora disponibile anche in Europa come terapia mirata per la MASH, con molteplici effetti benefici sul fegato: aumenta la capacità mitocondriale di β-ossidazione, lipofagia ed eliminazione del colesterolo, e riduce infiammazione e fibrosi. Sono numerosi i farmaci attualmente in sviluppo e abbiamo esaminato alcuni dati clinici su semaglutide e mimetici delle coincretine. Servono ulteriori evidenze di fase 3 su questi agenti. Sappiamo inoltre che alcuni pazienti non presentano solo MASLD, ma anche MetALD. È quindi necessario identificare quali terapie sono particolarmente rilevanti per questa sottoclasse di pazienti. A questo proposito, sono molto lieto che Naïm Alkhouri condividerà con noi alcuni casi su come impiegare questi farmaci nella pratica clinica. Grazie.

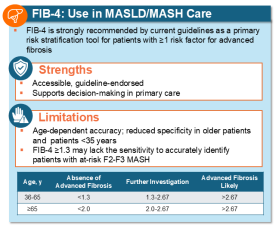
57		**[Naïm Alkhouri, MD, FAASLD]** Grazie mille. È stata una panoramica meravigliosa dell'intero percorso terapeutico. Nei prossimi minuti cercherò di aiutarvi a integrare nella vostra pratica tutto ciò di cui si è parlato. Renderemo tutto questo interattivo. Abbiamo preparato un sondaggio con alcune domande, vi preghiamo di partecipare.
58		Tutto è cambiato per noi nel marzo 2024, quando la FDA ha approvato il resmetirom come prima terapia mirata al fegato per i pazienti con MASH e fibrosi F2 o F3. Questo ha trasformato profondamente la nostra pratica clinica, il dialogo con i pazienti e la possibilità di offrire loro la speranza che questa malattia sia reversibile e che possiamo realmente rallentarne la progressione, almeno sulla base dei dati attualmente disponibili dallo studio MAESTRO-NASH. E poi, naturalmente, il resmetirom è stato approvato di recente in Europa, e ora è disponibile anche in Germania. Da quanto ho capito, può già essere prescritto. La semaglutide è stata approvata negli Stati Uniti il 15 agosto di quest'anno. Negli Stati Uniti disponiamo quindi di due farmaci approvati dalla FDA. Entrambi sono indicati per i pazienti con MASH e fibrosi F2 o F3.

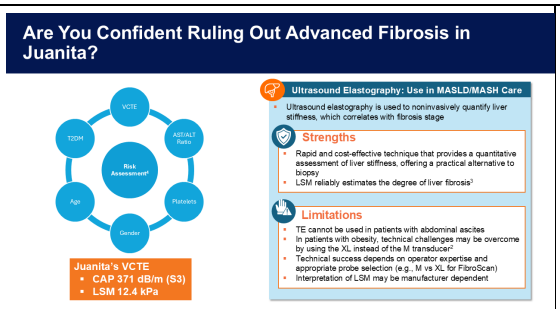
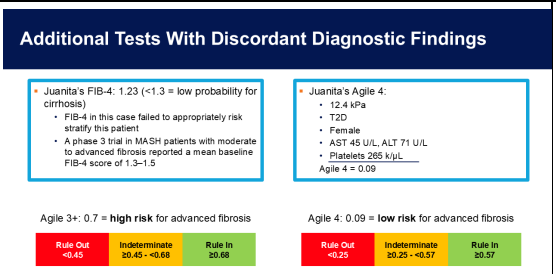
59	**Comparison of Overall Baseline NITs**  CAP: controlled attenuation parameter; ELF: enhanced liver fibrosis; FIB-4: Fibrosis-4; LSM: liver stiffness measurement; NIT: noninvasive test; VCTE: vibration-controlled transient elastography. Harrison SA, et al. *N Engl J Med*. 2024;390:497-509. Newsome PN, et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024;60:1525-1533	Selezioniamo i pazienti in clinica utilizzando test non invasivi. Non eseguiamo biopsie, anche se i dati dello studio presentato derivavano da due biopsie effettuate all'inizio e dopo 52–72 settimane di trattamento. Di seguito trovate un riepilogo dei dati NIT degli studi MAESTRO-NASH ed ESSENCE, che mostra come le informazioni condivise dal professor Schattenberg aiutino a identificare la popolazione ideale trattata nello studio clinico. L'elastografia transitoria consente di valutare la rigidità del fegato. Come mostrato nello studio MAESTRO-NASH, la mediana era di 12 kPa con un intervallo interquartile tra 10 e 15 kPa. In MAESTRO-NASH abbiamo richiesto una rigidità epatica minima di 8,5 kPa. Per questo motivo il valore di cut-off inferiore risultava leggermente più alto. Nello studio ESSENCE, la rigidità epatica mediana era 10,9, con un intervallo tra 8,5 e 15,5. Questo è in linea con quanto raccomandato dalle linee guida. Il range ottimale è infatti compreso tra 8 e 15 kPa. Vorrei anche evidenziare che in entrambi gli studi il valore FIB-4 era più basso. Ciò implica che basarsi solo sul FIB-4 porterebbe a escludere molti pazienti. Nello studio MAESTRO-NASH, il FIB-4 mediano era 1,3. Questo indica che metà dei pazienti con MASH confermata da biopsia e stadio F2 o F3 avevano un FIB-4 sotto 1,3. È un dato importante da considerare. Nello studio ESSENCE, la mediana era 1,6. Passiamo infine al punteggio ELF, un parametro ampiamente usato negli Stati Uniti. La mediana variava tra 9,7 e 9,9, con un range compreso tra 9 e 10,5. Questo suggerisce che il limite di 7,7 raccomandato da alcune linee guida potrebbe essere troppo basso. Per questo motivo inizio il trattamento quando l'ELF è pari o superiore a 9.

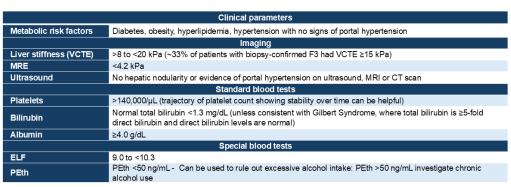
60	**Proposed Algorithm for Patient Selection Using NITs**  **Red Light: DO NOT TREAT** VCTE ≥20 kPa[a] **OR** MRE ≥5 kPa[a] **OR** ELF ≥11.3[a] **Yellow Light: TREAT with CAUTION** VCTE 15.1-19.9 kPa **OR** MRE 4.3-4.9 kPa **OR** ELF score 10.5-11.3 **OR** **AND** no evidence of PHTN **Green Light: TREAT** VCTE ≥8-15 kPa **OR** MRE ≥3.1-4.2 kPa **OR** ELF score 9.2-10.4 **OR** FAST, MAST, MEFIB **AND** no evidence of PHTN [a]If biopsy is performed and liver histology demonstrates stage 2 or 3 disease, treatment is appropriate, as long as there is no clinical or imaging evidence of PHTN (eg, ascites apparent on imaging, gastroesophageal varices, history of hepatic encephalopathy). FAST: FibroScan-AST; MAST: magnetic resonance imaging AST; MEFIB: MRE combined with FIB-4; MRE: magnetic resonance elastography; PHTN: portal hypertension. Noureddin M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22:2267-2277. Chen VL, et al. Hepatology. 2025;81:312-320. Image from jingtree.com.	Credo che abbiamo già incontrato un valore simile. Questo rappresenta, in sostanza, il modello "a semaforo" per selezionare i pazienti candidabili alla terapia farmacologica. La zona verde si basa su una rigidità epatica compresa tra 8 e 15 kPa. Sono stati definiti punti di cut-off anche per l'elastografia RM e per l'ELF. La zona rossa indica invece i pazienti che non dovremmo trattare con resmetirom o semaglutide, poiché è probabile che abbiano cirrosi quando la rigidità epatica supera 20 kPa o la RM elastografica supera 5 kPa. E poi abbiamo la zona gialla. In questo caso, la rigidità epatica è compresa tra 15 e 20 kPa. Molti di questi pazienti avranno fibrosi F3, ma alcuni presenteranno cirrosi. È quindi fondamentale eseguire un'ecografia addominale completa, verificare che il fegato sia regolare, che non ci sia splenomegalia e che la conta piastrinica sia normale, così da poter considerare anche per loro una terapia mirata al fegato.
61	**Real-World Evidence With Resmetirom (N=669): Baseline Characteristics/NITs** ▪ A total of 97 patients (14.5%) were diagnosed via liver biopsy ▪ The majority 608 (90.9%) were assessed using transient elastography ▪ 111 (16.6%) had ELF testing ▪ **38% on statin, 18% of GLP-1RA** AST: aspartate aminotransferase; HDL: high-density lipoprotein; IQR: interquartile range. Alkhouri N, et al. EASL Congress 2025. Poster SAT-439. **Parameter** Age, median (IQR), years 57 (47-67) Sex (male), n (%) 242 (41.6) T2D (yes), n (%) 335 (50.1) Hypertension (yes), n (%) 340 (50.8) Low HDL 219 (55.6) Elevated triglycerides 209 (47.2) Obesity, n (%) 476 (82.4) BMI, kg/m^2 36 (32-41) LSM, median (IQR), kPa 10.9 (8.9-13.6) CAP, dB/m 322 (296-352) ELF score, median (IQR) 9.9 (9.5-10.6) FIB-4 Index 1.27 (0.82-1.87) AST, U/L 35 [24-52] ALT, U/L 42 [27-66] Platelet, x10^3/µL 241 (198-301)	Questa è l'evidenza concreta raccolta negli Stati Uniti in sei centri accademici, dove dopo l'approvazione della FDA abbiamo trattato 669 pazienti. In questa popolazione, circa il 14% aveva una biopsia precedente. Abbiamo rivisto i tre anni precedenti e considerato per il trattamento chiunque avesse una biopsia con F2 o F3. Per questo motivo vi invito oggi, in Germania, a riconsiderare i pazienti con F2 e F3 sottoposti a biopsia negli ultimi anni. Tuttavia, la grande maggioranza dei pazienti trattati, ritenuti idonei e approvati dalle assicurazioni, è stata selezionata tramite elastografia transitoria. Il 91% dei pazienti ha soddisfatto i criteri di elastografia tra 8 e 15 kPa e per il 15% circa è stato eseguito anche il test ELF. Vorrei inoltre evidenziare che il resmetirom può essere usato insieme alle statine senza difficoltà. Occorre solo considerare il dosaggio della statina, dato che il 38% dei pazienti di questa coorte reale ne assumeva una e il 18% arrivava già con una dose stabile di GLP-1. E nonostante ciò, presentavano comunque MASH con F2 o F3. Abbiamo quindi aggiunto il resmetirom al trattamento con GLP-1. La tabella mostra le caratteristiche dei pazienti. Mi ha colpito quanto fossero simili allo studio MAESTRO-NASH, incluse le misurazioni della rigidità epatica e il test ELF. Questo conferma la validità dei punti di cut-off dei NIT nel mondo reale.

62	**The Big Fight/The Rumble in the Jungle** Resmetirom Semaglutide 	Negli Stati Uniti siamo ora davanti a un confronto importante. Disponiamo di due farmaci approvati dalla FDA: resmetirom e semaglutide. Come medici, dobbiamo valutare e stabilire quale sia la prima opzione più appropriata. E, come vi ho mostrato, è possibile aggiungere resmetirom a un regime stabile di GLP-1. Vi presenterò alcuni casi clinici. Ci saranno alcune domande. Non esiste una risposta univoca. Sono molto curioso di vedere come risponderete.
63	**Fight 1** ▪ 56-year-old woman ▪ Past medical history of T2D for 12 years • Treated with dulaglutide for the past 5 years ▪ BMI 29.1 kg/m^2 ▪ HbA_{1c} 6.4% ▪ FibroScan • **LSM 11.3 kPa c/w F3** fibrosis • CAP 362 dB/m c/w S3 steatosis 	Questo è il confronto numero 1 o il paziente numero 1. Abbiamo una paziente di 56 anni con diabete di tipo 2 da 12 anni. Negli ultimi 5 anni è stata trattata con un GLP-1, nello specifico dulaglutide. È riuscita a perdere peso. L'IMC è sceso a 29,1 kg/m^2. L'HbA_{1c} è sotto controllo per una persona con diabete. La rigidità epatica misurata però è risultata pari a 11,3 kPa. Questo valore è compatibile con una fibrosi F2-F3 e il punteggio CAP indica una steatosi significativa. Si tratta quindi di una paziente diabetica in terapia con GLP-1, con buon controllo glicemico e un IMC in fascia sovrappeso ma non obesa.
64	**Question** How would you treat this patient? A. Resmetirom B. Semaglutide C. Resmetirom + semaglutide D. Neither treatment	Una domanda per voi: come trattereste questa paziente? Iniziereste a darle resmetirom? Passereste da dulaglutide a semaglutide? Fareste sia resmetirom che semaglutide o nessuno dei due trattamenti? Passiamo al voto. Vedo che la maggior parte di voi ha scelto di iniziare la terapia con resmetirom per questa paziente. Concordo, perché ha già assunto un GLP-1. Il diabete è ben controllato e potrebbe trattarsi di una paziente con fibrosi F3. Per questo inizierei con una terapia mirata al fegato, considerando l'uso precedente di GLP-1, per poi rivalutare ed eventualmente pensare a un cambio di GLP-1.
65	**Fight 2** ▪ 53-year-old man ▪ Past medical history of HTN, OSA, and obesity (BMI 39.2 kg/m^2) ▪ Presents with incidental finding of hepatosplenomegaly on ultrasound ▪ FibroScan • **LSM 8.6 kPa** c/w F2 fibrosis • CAP 371 dB/m c/w S3 steatosis HTN: hypertension; OSA: obstructive sleep apnea 	Ecco il caso numero 2: un uomo di 53 anni con ipertensione, apnea ostruttiva del sonno e obesità di classe II, IMC 39,2 kg/m^2, presenta un riscontro incidentale di epatosplenomegalia all'ecografia. La rigidità epatica è di 8,6 kPa, compatibile con una possibile fibrosi F2 precoce, e il CAP è elevato a 371 dB/m.

66	**Question** How would you treat this patient? A. Resmetirom B. Semaglutide C. Resmetirom + semaglutide D. Neither treatment	La domanda per voi: come trattereste questa paziente? Resmetirom, semaglutide, entrambi gli agenti o nessuno dei due? **[Jörn M. Schattenberg, MD]** In questo caso l'epatosplenomegalia crea confusione. O si trattava solo di un fegato aumentato di volume? **[Naïm Alkhouri, MD, FAASLD]** A volte vediamo segnalazioni simili, con una splenomegalia di circa 12,5 cm. Ma è vero che la splenomegalia fa sempre pensare alla cirrosi. Tuttavia, con questo valore di kPa, intorno a 12,5 cm, di solito non mi allarmo. Ma se supera i 14 cm, mi preoccupo sempre di splenomegalia. È un'osservazione importante, anche se a volte tendiamo a sovrastimare il problema. Vediamo cosa vi è venuto in mente. Considerando il maggiore carico metabolico, l'IMC più elevato e la malattia in fase iniziale, molti di voi hanno scelto di iniziare con semaglutide, mentre altri hanno ritenuto valido anche il resmetirom. Alcuni di voi hanno optato per una terapia combinata. Anche in questo caso non esiste una risposta univoca. Dobbiamo infatti valutare le preferenze del paziente, come l'uso di un'iniezione o di una compressa, e l'eventuale esposizione precedente al GLP-1. Questi sono tutti elementi da considerare. E condivido questa scelta.
67	**Fight 3** ▪ 53-year-old man ▪ Past medical history of T2D (HbA_{1c} 7.4% on metformin) and obesity (BMI 34.2 kg/m²) ▪ Presents with incidental finding of hepatosplenomegaly on ultrasound ▪ FibroScan at baseline: • LSM 10.9 kPa c/w F3 fibrosis • CAP 371 dB/m c/w S3 steatosis ▪ After 1 year of treatment with semaglutide: BMI 32.8 kg/m² and HbA_{1c} 6.1% ▪ **VCTE** • **LSM 13.6 kPa** • CAP 326 dB/m • Add resmetirom 	Ora il caso numero 3: un uomo di 53 anni con una storia di diabete di tipo 2. La sua HbA_{1c} è del 7,4%, trattata solo con metformina e non perfettamente controllata. È ancora obeso, con un IMC di 34,2 kg/m². Secondo il dottor Schattenberg, presenta epatomegalia e una rigidità epatica FibroScan di 10,9 kPa, compatibile con un possibile stadio iniziale F3, oltre a un punteggio CAP di 371 dB/m. Il paziente è stato trattato dal suo endocrinologo con semaglutide. Dopo 1 anno di terapia, l'IMC è diminuito e l'HbA_{1c} è sotto ottimo controllo. Un messaggio chiave di oggi è questo: quando si avvia una terapia con GLP-1, come semaglutide, è fondamentale rivalutare la situazione dopo un anno. Anche con perdita di peso e miglior controllo glicemico, non tutti ottengono una risposta fibrotica. In questo paziente l'elastografia transitoria ha mostrato un aumento della rigidità epatica da 10,9 a 13,6 kPa, mentre il CAP è diminuito, suggerendo una possibile riduzione della steatosi. Questo è importante perché la perdita di peso ha ridotto l'IMC solo in minima parte, senza produrre una risposta ottimale.

68	**Question** How would you treat this patient? A. Add resmetirom B. Add resmetirom and continue semaglutide C. Neither treatment	La domanda per voi: come trattereste questa paziente? Aggiungereste resmetirom e sospendereste la semaglutide a causa del peggioramento della fibrosi, oppure aggiungereste resmetirom alla semaglutide, adottando quindi una doppia terapia? Oppure nessuno dei due trattamenti. Passiamo al voto. Ottimo, nessuno ha scelto di interrompere la semaglutide, dato il miglior controllo glicemico ottenuto, ma ritengo che questo sia il paziente ideale a cui aggiungere resmetirom oltre alla semaglutide, perché la semaglutide non ha prodotto una risposta fibrotica e serve una terapia mirata al fegato.
69	**Juanita** ▪ 61-year-old Hispanic woman with T2D and obesity ▪ Presents for elevated liver enzymes ▪ Family history: mother died from MASH-cirrhosis complications ▪ Laboratory tests • ALT 71 U/L • AST 45 U/L • Platelets 265 k/µL ▪ Abdomen US: smooth liver with normal spleen size ▪ FIB-4 index: 1.23 ▪ Current Medications • GLP-1 RA for T2D  FIB-4: Use in MASLD/MASH Care ▪ FIB-4 is strongly recommended by current guidelines as a primary risk stratification tool for patients with ≥1 risk factor for advanced fibrosis Strengths ▪ Accessible, guideline-endorsed ▪ Supports decision-making in primary care Limitations ▪ Age-dependent accuracy; reduced specificity in older patients and patients <35 years ▪ FIB-4 ≥1.3 may lack the sensitivity to accurately identify patients with at-risk F2-F3 MASH Age, y / Absence of Advanced Fibrosis / Further Investigation / Advanced Fibrosis Likely 36-65 / <1.3 / 1.3-2.67 / >2.67 ≥65 / <2.0 / 2.0-2.67 / >2.67	Ora, infine, ho un caso più lungo da presentarvi per mostrare come monitorare la risposta al trattamento. Questa è Juanita, una donna ispanica di 61 anni con diabete di tipo 2 e obesità. Ha enzimi epatici elevati e una storia familiare rilevante: la madre è morta per complicanze della cirrosi MASLD. Gli esami mostrano ALT a 71 U/L, AST a 45 U/L e conta piastrinica normale a 265 k/µL. Si esegue un'ecografia addominale completa. L'esame mostra un fegato liscio, una milza normale e un FIB-4 pari a 1,23, quindi inferiore a 1,3. Ha assunto GLP-1 per il diabete. Cosa faremmo ora? Si potrebbe pensare di rassicurarla perché il FIB-4 è sotto 1,3 e rivederla tra due anni. Ma il messaggio che voglio dare è: no, per favore non fatelo. Questa paziente ha una probabilità pre-test molto alta di avere una malattia significativa. È ispanica e ha diabete di tipo 2. Ha enzimi epatici elevati. E ha una storia familiare di cirrosi MASH. Quindi, ribadisco, questo è un caso in cui il FIB-4 non è affidabile. E farei comunque un altro test. Il valore soglia di 1,3 è stato infatti sviluppato per escludere la fibrosi avanzata, non la fibrosi significativa come F2 o F3. Come indicato nelle linee guida EASL del professor Tacke, esiste un punto di cut-off più basso per il FIB-4, tra 0,7 e 0,9, se si vuole escludere F2 o superiore. Quindi, in una paziente come questa, eseguirei un ulteriore test. Non mi fermerei al FIB-4. Tenete presente che anche questo FIB-4 è borderline.

70		Quindi, quando si esaminano questi pazienti, occorre considerare il quadro generale. Qual è l'età? Hanno il diabete o no? Qual è il rapporto AST/ALT? Qual è la conta piastrinica? Esiste una storia familiare di cirrosi MASH? E incoraggio chi di voi opera nelle cliniche specialistiche e di epatologia gastrointestinale a eseguire l'elastografia transitoria su questi pazienti. L'elastografia transitoria non è perfetta. Ha dei limiti. Se i valori di AST e ALT sono molto alti, superiori a 200 U/L, non è consigliabile eseguire un'elastografia transitoria. Se un soggetto ha un IMC molto alto, superiore a 40 kg/m^2, ciò può influire sulla precisione dell'elastografia transitoria. Il messaggio chiave è quindi che questi NIT non devono essere interpretati in modo isolato. Occorre esaminare il quadro clinico, la probabilità pre-test e poi interpretare i NIT. Ma in questa paziente non mi fermerei a FIB-4. Farei l'elastografia transitoria. Ed è esattamente ciò che è stato fatto nel caso di Juanita. L'elastografia transitoria ha mostrato una rigidità epatica di 12,4 kPa. Non l'avremmo rilevata se ci fossimo limitati alle linee guida fermandoci al FIB-4. Questo valore è quindi compatibile con una fibrosi F3.
71		Potresti dirmi: sai cosa? Non sono convinto perché il FIB-4 è troppo basso. Ora ho un NIT discordante, quindi ho bisogno di un altro elemento. Si può considerare la biopsia epatica, ma abbiamo anche test aggiuntivi che aumentano il valore predittivo positivo della rigidità epatica. Uno di questi è l'Agile 3+. È stato sviluppato per prevedere la fibrosi F3 e F4. Include la rigidità epatica insieme a AST, ALT, conta piastrinica, età e presenza di diabete, con un punteggio da 0 a 1. Più il valore si avvicina a 1, maggiore è la probabilità di avere una fibrosi F3 o superiore. In questo caso abbiamo calcolato l'Agile 3+, che era 0,7, quindi superiore al limite di 0,6. Questo aumenta il valore predittivo positivo. Si potrebbe anche temere che la paziente abbia la cirrosi, soprattutto considerando la storia familiare. Quindi si vuole escludere la cirrosi. Vi ho mostrato che la conta piastrinica è normale. Non c'è splenomegalia, il fegato è regolare. Esiste però un punteggio chiamato Agile 4, sviluppato per escludere o confermare la cirrosi tramite due diversi cut-off. Calcolando l'Agile 4 in questa paziente, si ottiene un valore molto basso, pari a 0,09. Si tratta quindi di una paziente con F3 senza cirrosi che sarebbe certamente candidata a una terapia mirata al fegato.

72	**Ruling in Noncirrhotic MASH With Advanced Fibrosis (F3)** Clinical imaging and laboratory tests available to assist clinicians in accurately identifying patients likely to have noncirrhotic MASH with F3 fibrosis  Clinical parameters Metabolic risk factors: Diabetes, obesity, hyperlipidemia, hypertension with no signs of portal hypertension Imaging Liver stiffness (VCTE): >8 to <20 kPa (~33% of patients with biopsy-confirmed F3 had VCTE ≥15 kPa) MRE: <4.2 kPa Ultrasound: No hepatic nodularity or evidence of portal hypertension on ultrasound, MRI or CT scan Standard blood tests Platelets: >140,000/µL (trajectory of platelet count showing stability over time can be helpful) Bilirubin: Normal total bilirubin <1.3 mg/dL (unless consistent with Gilbert Syndrome, where total bilirubin is ≥5-fold direct bilirubin and direct bilirubin levels are normal) Albumin: ≥4.0 g/dL Special blood tests ELF: 9.0 to <10.3 PEth: PEth <50 ng/mL - Can be used to rule out excessive alcohol intake: PEth >50 ng/mL investigate chronic alcohol use	Quindi, ancora una volta, per escludere la fibrosi F3 e la cirrosi, occorre valutare il quadro clinico. Quanti anni ha la paziente? Quali sono i fattori di rischio metabolici? Il diabete è la malattia più importante. Poi è necessario guardare l'esame di diagnostica per immagini. Qual è la rigidità epatica? È disponibile un'ecografia? C'è splenomegalia? Il fegato è nodulare o no? Quindi consideriamo i test di imaging. Poi occorre valutare i normali esami di laboratorio. Qual è la conta piastrinica? Questa è la cosa più importante. Ma occorre anche controllare bilirubina e albumina, perché oggi i pazienti affetti da cirrosi non si trattano con resmetirom o semaglutide. Non abbiamo ancora questa indicazione. Se avete il punteggio ELF, può essere utile anche nei casi controversi. Ed è un semplice esame del sangue. Inoltre, negli Stati Uniti si ricorre spesso al test PET per escludere un consumo significativo di alcol. Assicuratevi quindi di trattare la popolazione corretta, cioè MASLD e MASH, non pazienti con ALD.
73	**Juanita (cont)** ▪ Based on Juanita's high pre-test probability of having at-risk MASH (Hispanic woman with obesity and T2D + family history of MASH cirrhosis) + VCTE showing LSM of 12.4 kPa + high AGILE3+ score + lack of evidence for cirrhosis • She is started on resmetirom 80 mg daily —Weight 179 lbs	Pertanto, in base all'elevata probabilità pre-test di Juanita di avere una malattia avanzata – dovuta al diabete, alla storia familiare, al VCTE compatibile con F3, all'alto punteggio Agile 3+ e all'assenza di cirrosi – le è stato prescritto resmetirom a 80 mg al giorno. Il dosaggio si basa sul peso corporeo, quindi se la paziente pesa meno di 100 kg (220 libbre) si inizia con 80 mg al giorno.

74	**Question** Juanita's primary care physician (PCP) checks her liver enzymes 4 weeks after starting resmetirom. The PCP observes that ALT has increased from 71 U/L to 91 U/L. What should you do next? A. Stop resmetirom due to lack of efficacy B. Increase resmetirom to 100 mg daily C. Order a PEth test D. Continue therapy	Il medico curante di Juanita, dopo aver iniziato il trattamento con resmetirom, ha deciso di ricontrollare gli enzimi epatici 4 settimane dopo l'avvio della terapia. È stato rilevato che l'ALT è aumentata da 71 a 91 U/L. Cosa dovremmo fare adesso? Dovremmo interrompere il trattamento con resmetirom a causa dell'aumento degli enzimi epatici? Dovremmo aumentare il resmetirom a 100 mg/giorno? Dovremmo fare un esame PET per valutare un eventuale consumo eccessivo di alcol? Oppure dovremmo continuare la terapia e ricontrollare gli enzimi epatici tra circa tre mesi? Passiamo al voto. **[Jörn M. Schattenberg, MD]** Grazie, Naïm. Mentre aspettiamo, puoi ricordarcelo? Ci sono 2 dosi e quali sono le raccomandazioni? **[Naïm Alkhouri, MD, FAASLD]** Se il peso è inferiore a 100 kg, la dose consigliata è 80 mg. Se il peso è superiore a 100 kg, la dose consigliata è 100 mg. Ecco come dosiamo il resmetirom. Bene, vediamo cosa vi è venuto in mente. Va bene, continua la terapia. Ho fatto questa domanda per sottolineare che è previsto un lieve aumento di ALT e AST quando si inizia la terapia con resmetirom, se il controllo viene fatto dopo 4 settimane. Riteniamo che ciò sia legato alla morte degli epatociti malati, al rilascio degli enzimi e a una fase di ristrutturazione del fegato. In genere entro 8 settimane gli enzimi tornano ai livelli iniziali. Entro la dodicesima settimana si osserva una riduzione degli enzimi epatici. Questo aumento è solitamente pari a 1,5 volte il valore di base. Quindi, se si parte da 60 U/L, si può arrivare fino a 90 U/L, ma non da 60 a 500 U/L; se ciò accadesse, il trattamento va interrotto immediatamente. Sarebbe infatti uno scenario molto preoccupante. Molto improbabile, ma è per questo che monitoriamo gli enzimi epatici.

75	**Resmetirom in MASH Cirrhosis: Sustained Reductions in Liver Stiffness (LSM) After 2-Year Treatment** After 2 years on resmetirom, >50% of patients achieved sustained ≥25% reduction in LSM by VCTE  ªPatients with confirmed F4 at baseline (liver biopsy, F4 and/or platelets <140/MRE ≥5 with VCTE ≥15) showed a transition from F4 to potential F3 at year 2 (VCTE <15 and ≥25% decrease from baseline). Alkhouri N, et al. EASL Congress 2025. Abstract LBO-002.	Infine, vorrei lasciarvi con questa slide di anticipazione. Ho detto di non curare i pazienti con cirrosi, ma abbiamo alcuni dati su pazienti cirrotici. Questo proviene da uno studio in aperto che ha trattato 122 pazienti con cirrosi MASH compensata con resmetirom 80 mg per un massimo di due anni, misurando la rigidità epatica. Abbiamo osservato una riduzione clinicamente significativa della rigidità epatica rispetto al basale, fino a 6,7 kPa. Sappiamo che ridurre la rigidità epatica di 5 kPa è clinicamente significativo. Abbiamo anche dimostrato che oltre il 50% dei pazienti ha ridotto la rigidità epatica del 30% o più rispetto al basale e che circa un terzo dei pazienti ha potenzialmente invertito la cirrosi raggiungendo una rigidità epatica inferiore a 15 kPa e una riduzione pari o superiore al 30%.
76	**Just Do Something About MASH**  Screen Stage Start Rx	Quindi il messaggio che voglio trasmettere è: fate qualcosa riguardo alla MASH. Lo sostengo da un anno e lo definisco l'approccio in tre punti. Il punto 1 è: sottoporre a screening tutti i pazienti ad alto rischio. Ciò include tutti i pazienti con diabete e tutti quelli con obesità o altri fattori di rischio metabolici. Una volta diagnosticata la MASLD, è necessario stadiare la malattia, punto due. Fin dal primo giorno, bisogna sapere se il paziente ha F2 o F3, perché possiamo trattare questi casi e potenzialmente invertire la malattia o rallentarne la progressione. Una volta identificati i pazienti con F2, F3, iniziare il trattamento, punto tre. E in Germania ora è disponibile un farmaco approvato dall'EMA, il resmetirom. Quindi identificate questi pazienti e avviateli al trattamento.
77	**Take-Home Messages** ▪ FDA-approved medications that are likely to benefit patients with at-risk MASH are here ▪ Resmetirom and semaglutide are FDA approved for at-risk MASHª (MASHª with F2-F3) ▪ Semaglutide has additional FDA approval for obesity and T2D ▪ **New Mantra in MASH:** "Screen, Stage, and Treat" ªResmetirom and semaglutide are approved for the treatment of adults with noncirrhotic NASH.	Per concludere, infine, oggi disponiamo di farmaci approvati dalla FDA per il trattamento della MASH a rischio, definita come MASH con fibrosi F2 o F3. Resmetirom è l'unico farmaco approvato in Europa. La FDA ha approvato di recente la semaglutide. Naturalmente, in Europa la semaglutide ha anche altre indicazioni, come l'obesità e il diabete. E il nuovo mantra è screening, stadiazione e trattamento. Grazie mille per l'attenzione.