

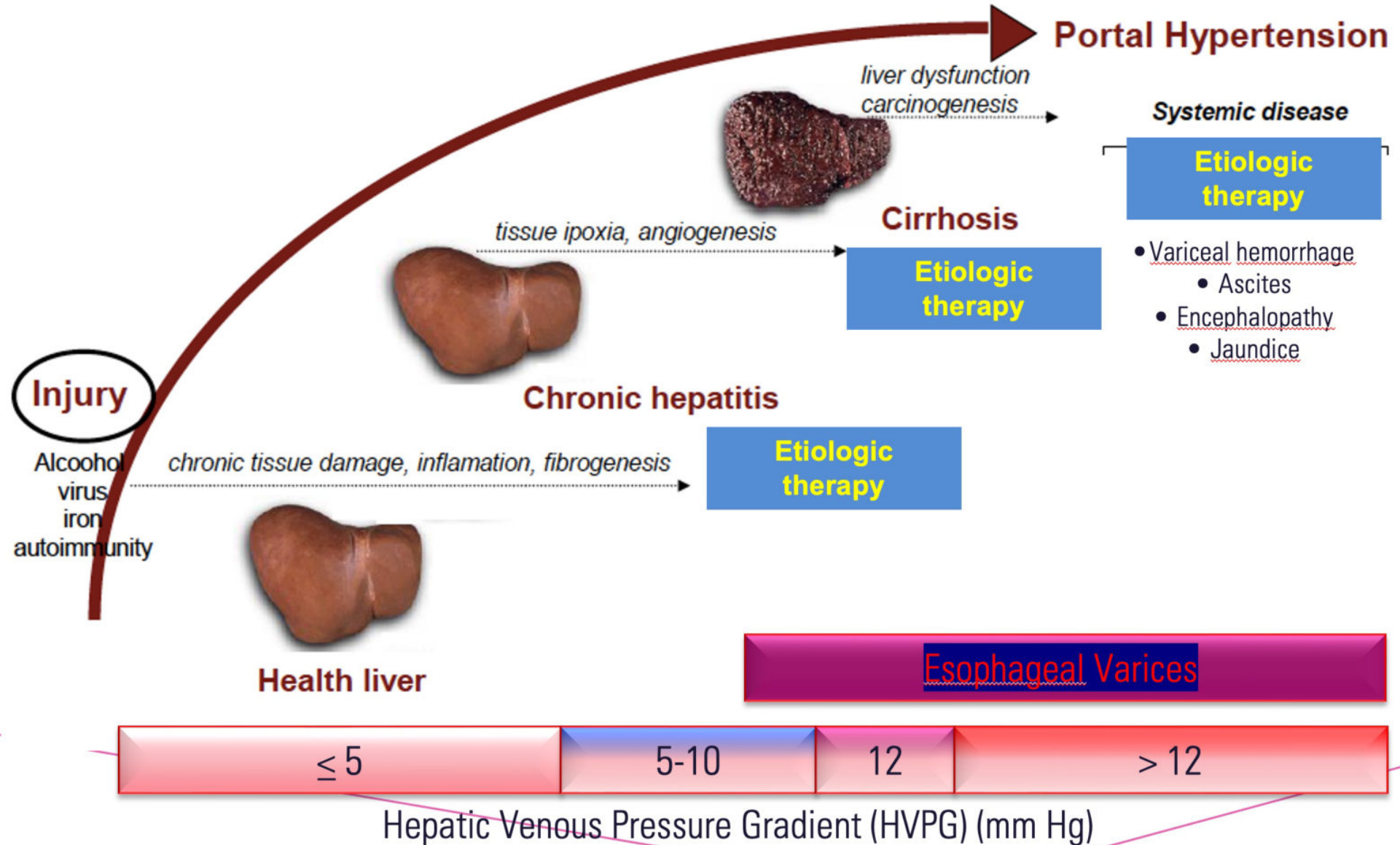
**LE EPATITI VIRALI SONO IN VIA
DI ERADICAZIONE? LA MAFLD
SARÀ LA NUOVA REGINA
DELL'EPATOLOGIA? UNO
SGUARDO AL NUOVO
SCENARIO DELLA LOTTA ALLE
MALATTIE EPATICHE E DELLE
NUOVE TERAPIE.**

P. TARQUINI

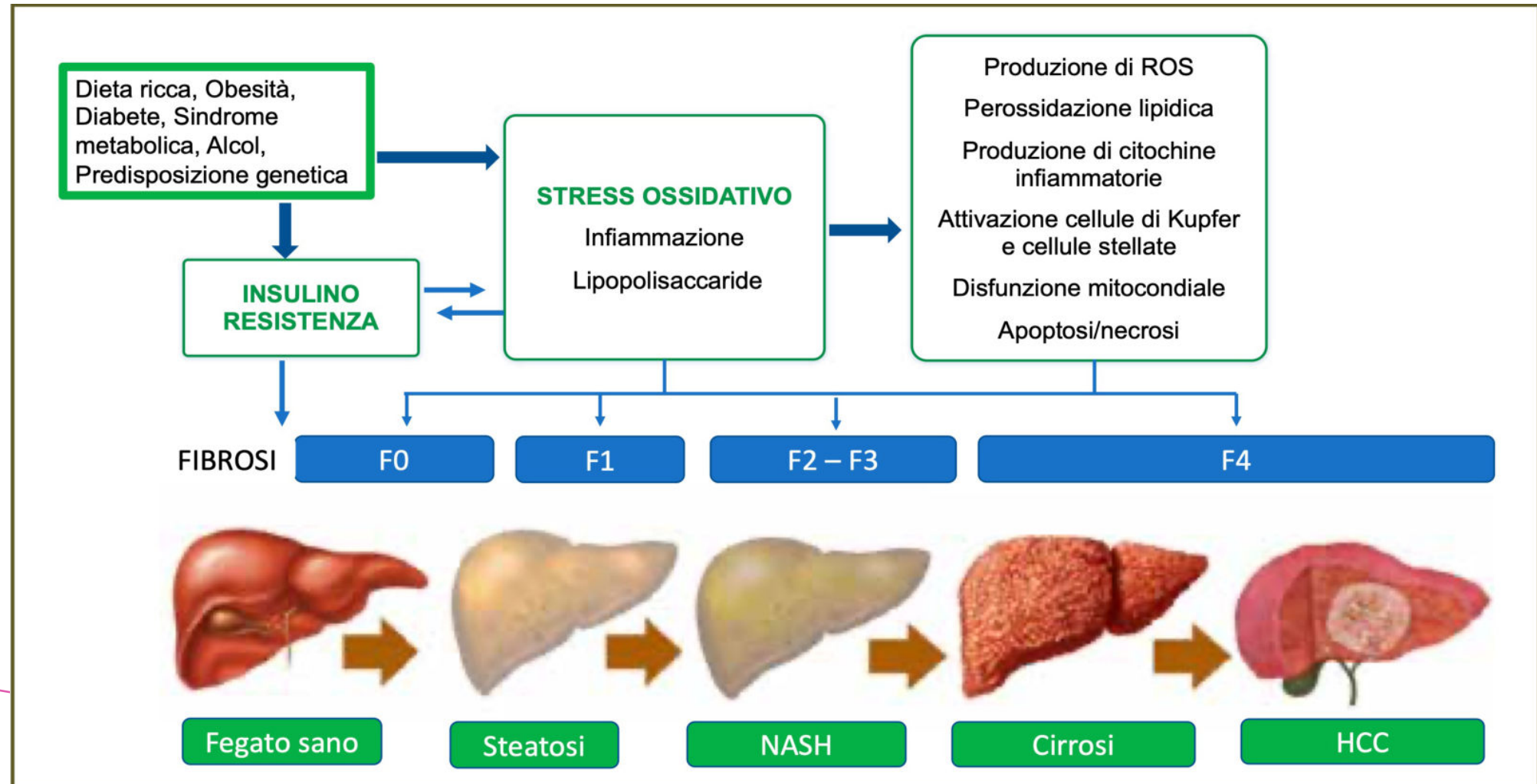
EPATOLOGO-INFETTIVOLOGO. TERAMO



The course of chronic liver disease



STEATOSI E CIRROSI



Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study

Lancet Gastroenterol Hepatol
2022

The Polaris Observatory HCV Collaborators*

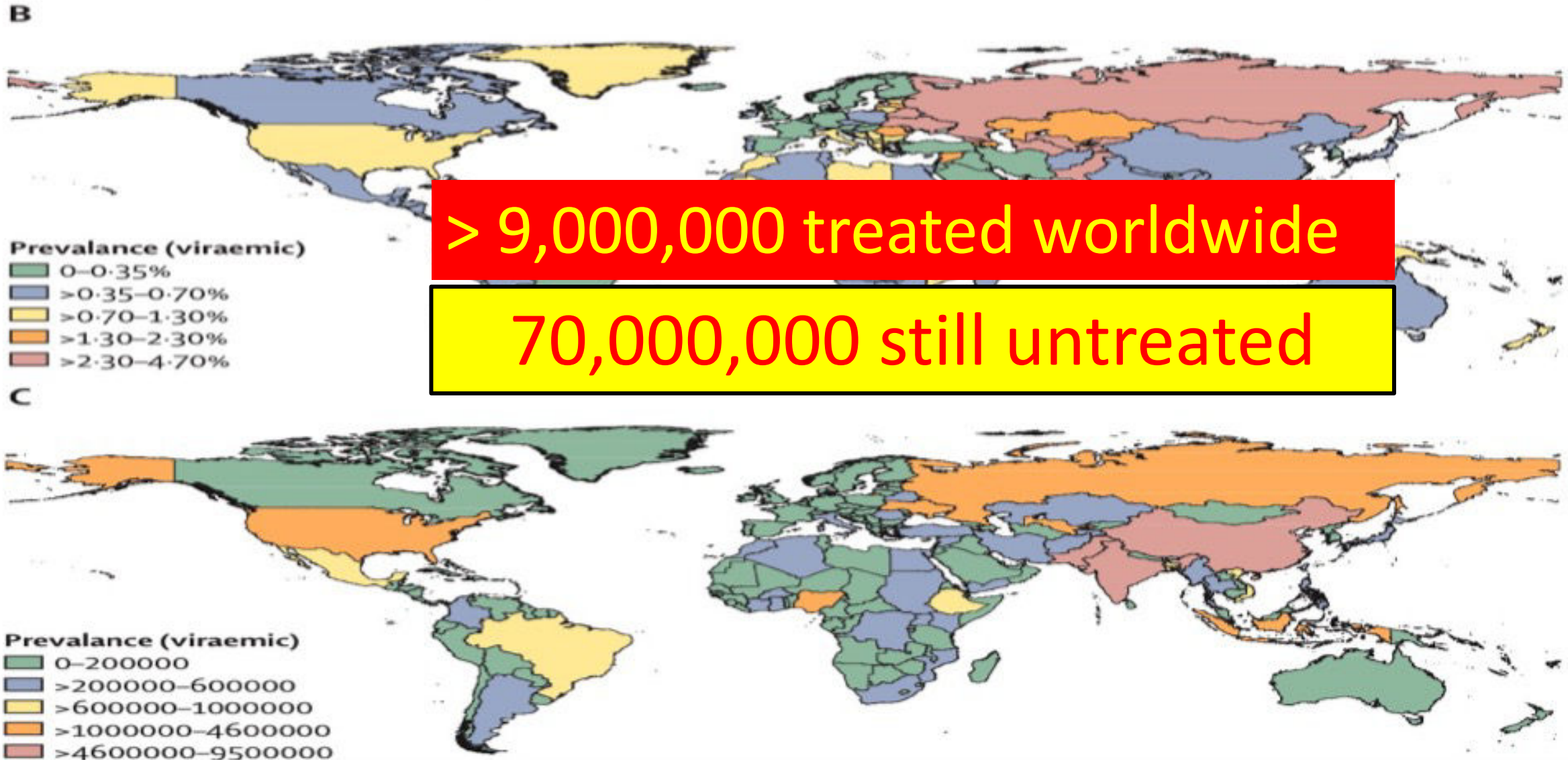


Figure 1: Country-level and territory-level HCV prevalence estimates (beginning of 2020)



Home

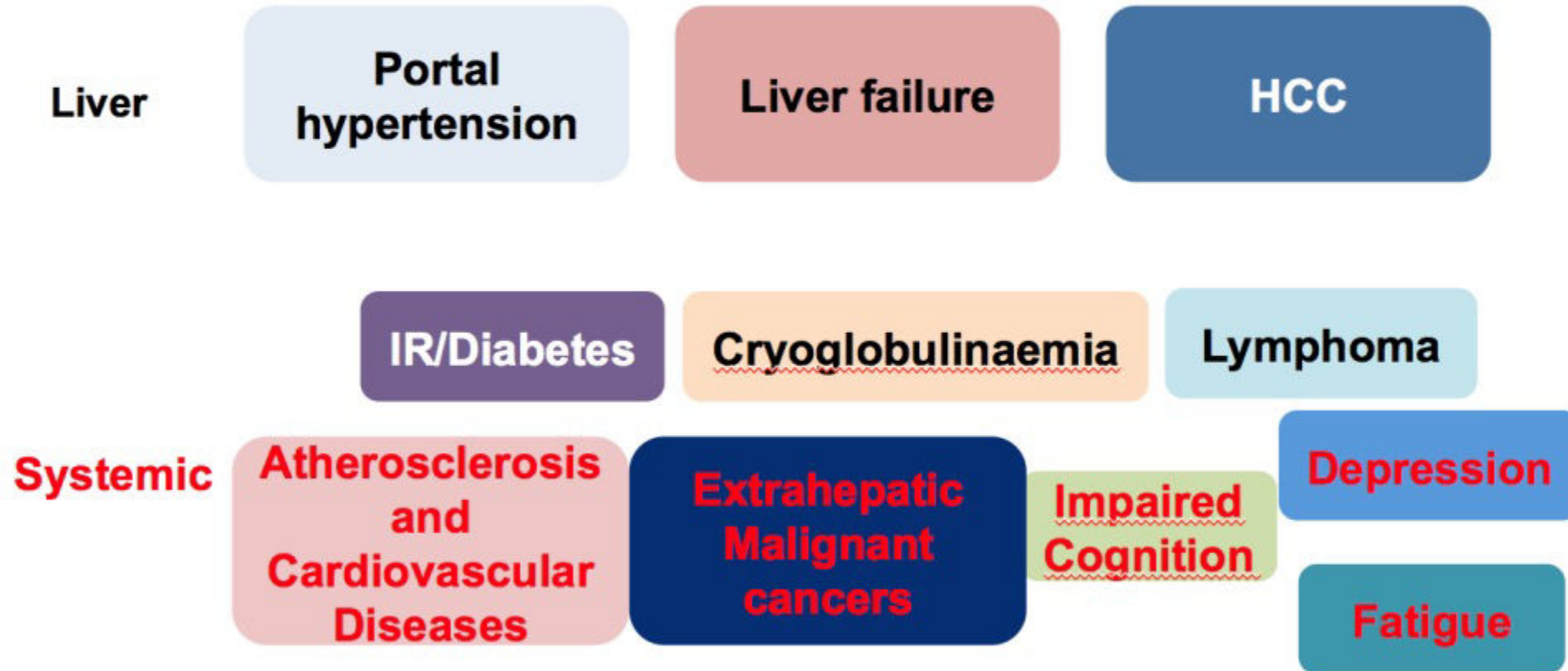
Screening gratuito per l'epatite C

Lunedì, 7 Marzo, 2022

Via libera allo screening gratuito per la prevenzione del virus dell'epatite C (HCV) riservato ai nati tra il 1969 e il 1989.

- Lo screening dovrebbe riguardare in primis la coorte: 1968-1987 con picco di prevalenza di HCV+ a 50 anni (soprattutto PWID e portatori di tatuaggi/piercing fatti all'inizio degli anni 2000)

Hepatitis C: beyond the liver....

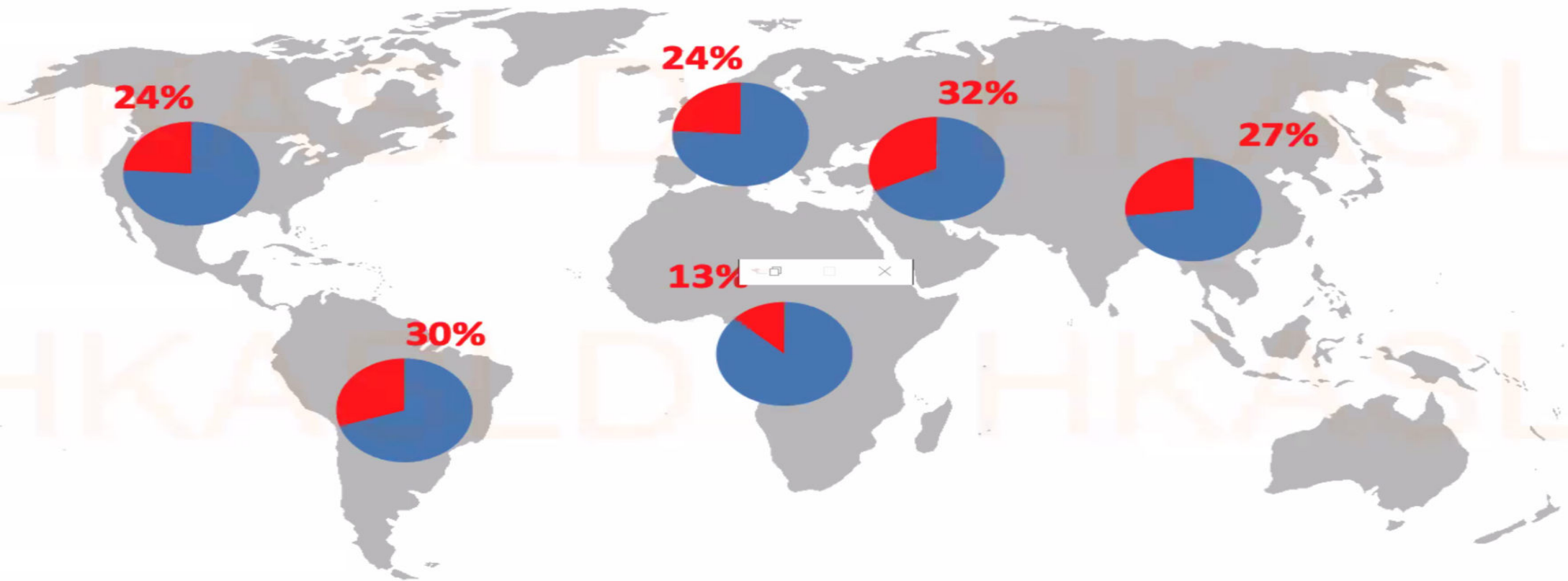


Please cite this article as: Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP, Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C, *Gastroenterology* (2015), doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.035.

EPA C: INFIAMMAZIONE SISTEMICA E STRESS OSSIDATIVO

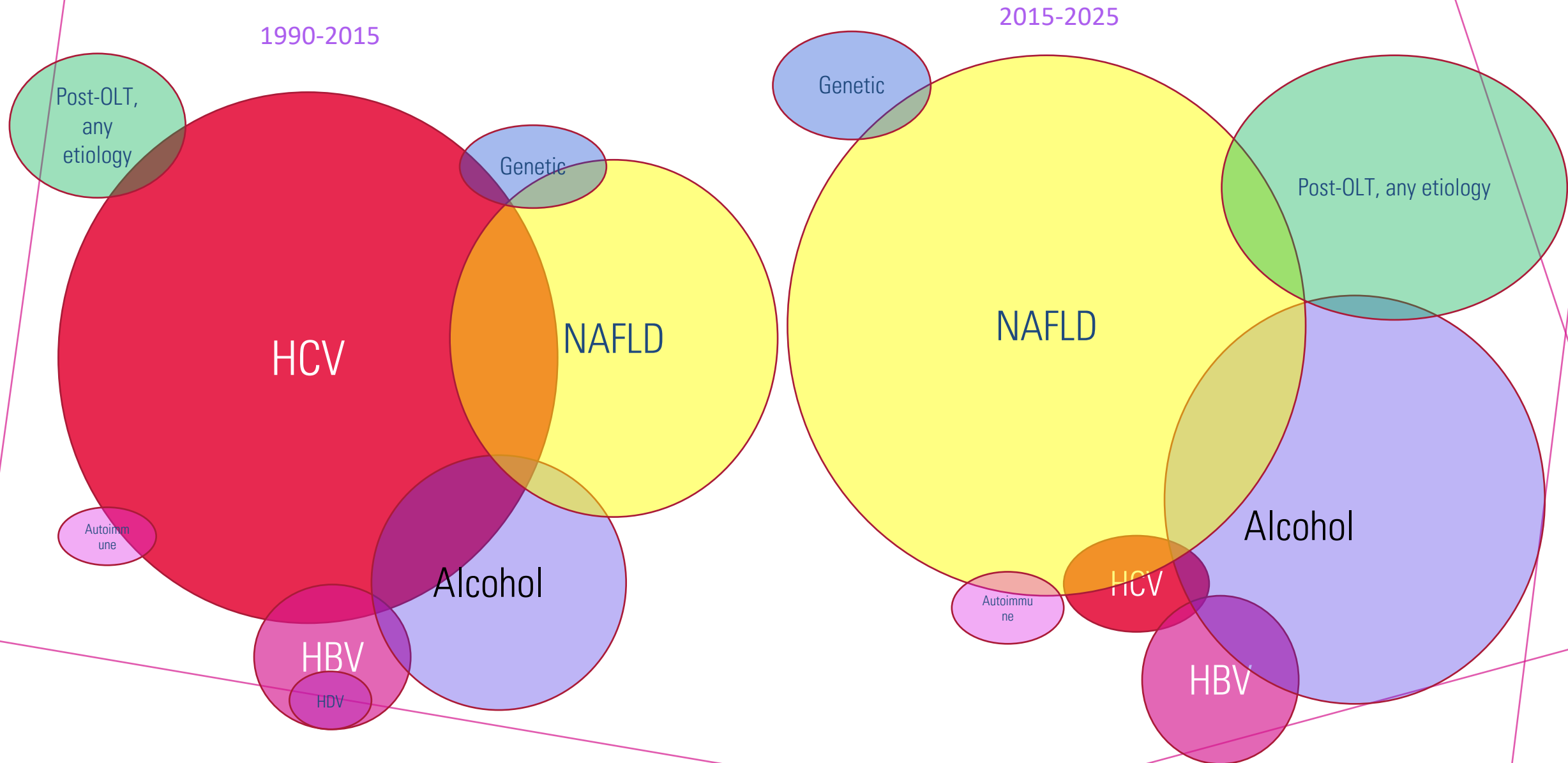
- Infiammazione della parete endoteliale
- Placche ateromasiche
- Aumento di frequenza di episodi cardio-cerebro-vascolari
- Insulino-resistenza: incidenza di diabete doppia e quattro volte nei cirrotici

25% of the global population has non-alcoholic fatty liver (NAFL)



Modified from Younossi et al. Hepatology 2016;64:73

The etiology of liver disease in the Western world is changing





- Andiamo verso una «pandemia» di NASH
- Rispetto alle cirrosi virali sono malati più anziani e complessi
- Necessario prevenire l'evoluzione: in Epatologia si può!

EPATO-STEATOSI

Negli ultimi 20 anni NAFLD/NASH: in discussione perché considerato:

- Inadeguato: stigmatizza e non trasmette la percezione di malattia importante
- Confondente: esclude l'alcol, ma ignora la vera causa della disfunzione metabolica
- Non riflettente:
 - le conoscenze sulla patologia: esclude le concause
 - i criteri diagnostici: esclusione – ignora le vere cause
 - i diversi profili di rischio: non adeguatamente considerati
 - lo spettro della malattia over time: classificazione istologica dicotomica

- I pazienti con diagnosi di NAFLD possono interpretare l'appellativo "**non-alcolico**" come una licenza a continuare a bere o di poter bere quantità «non-significative di alcolici»
- Uno studio su 58.927 partecipanti con NAFLD ha evidenziato che un **consumo leggero o moderato di alcol** è associato a un **peggioramento della fibrosi** rispetto all'assenza di consumo.
Chang Y, et al. *Hepatology*. 2019;69:64–75
- Uno studio prospettico di coorte su 9.559 partecipanti ha indicato che un **consumo modesto di alcol** aumenta significativamente il rischio di sviluppare la **cirrosi** se associato all'**obesità** .
Liu B, et al. *BMJ*. 2010;340:c912

LINEE GUIDA CONSUMO DI ALCOL MIN. SALUTE

• Less is better

- Le nuove indicazioni italiane definiscono a **basso rischio** un consumo di:
 - 2 unità alcoliche al giorno per gli uomini
 - 1 unità alcolica al giorno per le donne
 - 1 unità alcolica al giorno per le persone con più di 65 anni
 - zero unità di alcol sotto i 18 anni
-
- 1 unità alcolica corrisponde a **12 grammi di alcol puro** ed equivale a:
 - un bicchiere di vino (125 ml a 12°)
 - una lattina di birra (330 ml a 4,5°)
 - un aperitivo (80 ml a 38°)
 - un bicchierino di superalcolico (40 ml a 40°).



BIRRA
330 ml

4,5°

oppure



VINO
125 ml

12°

oppure



SUPERALCOLICO
40 ml

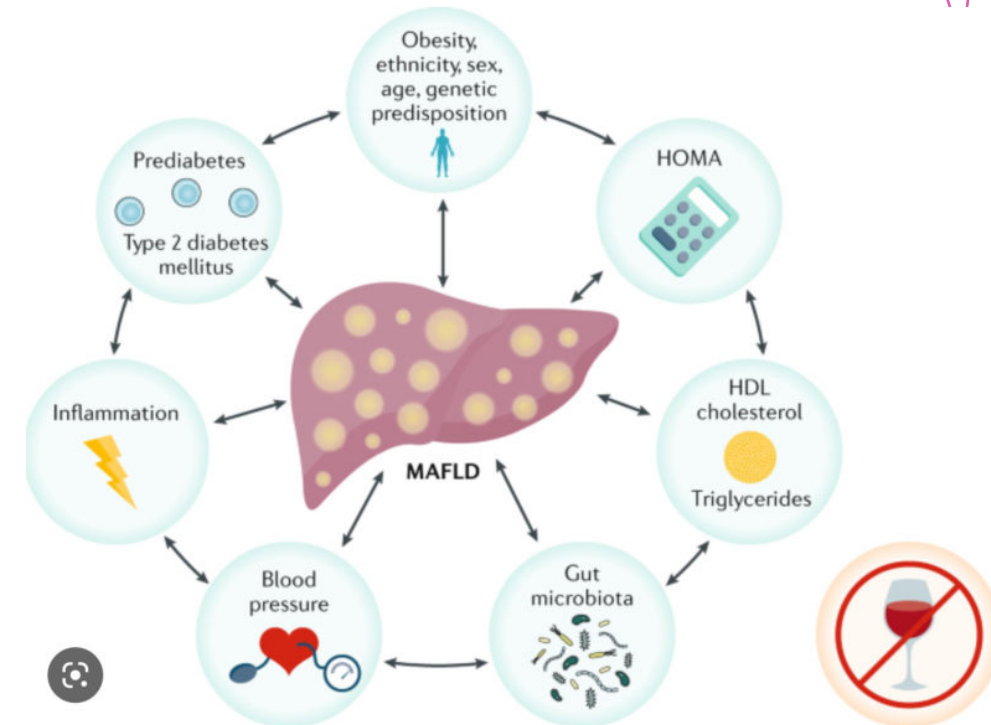
40°

- Quando la percezione della malattia o della diagnosi è confusa porta a banalizzare l'impatto clinico della malattia con scarsa aderenza ai trattamenti.
- E' STATO dimostrato che oltre il 95% dei soggetti con NAFLD non ha la consapevolezza di avere una malattia del fegato
- La maggior parte dei soggetti (>75%) non pensa di essere a rischio di sviluppare malattia epatica grave.

2020 una consensus tra un gruppo di esperti di 22 paesi ha proposto di sostituire l'acronimo "NAFLD" con "MAFLD» ossia Metabolic-dysfunction associated Fatty Liver Disease

"steatosi epatica associata a disfunzione metabolica" come termine generale più appropriato. L'acronimo MAFLD sposta i criteri di diagnosi da «esclusione» a «inclusione».

Eslam M. et al. Gastroenterology 2020;158:1999-2014
Eslam M. et al. J. Hepatol. 2020;73:2020-209



Hepatic Steatosis in adults
(Detected either by imaging, blood biomarkers/scores or by liver histology)

Overweight or obesity
(defined as BMI ≥ 25 kg/m² in Caucasians or BMI ≥ 23 kg/m² in Asians)

Lean/normal weight
(defined as BMI < 25 kg/m² in Caucasians or BMI < 23 kg/m² in Asians)

Type 2 diabetes mellitus
(According to international criteria)

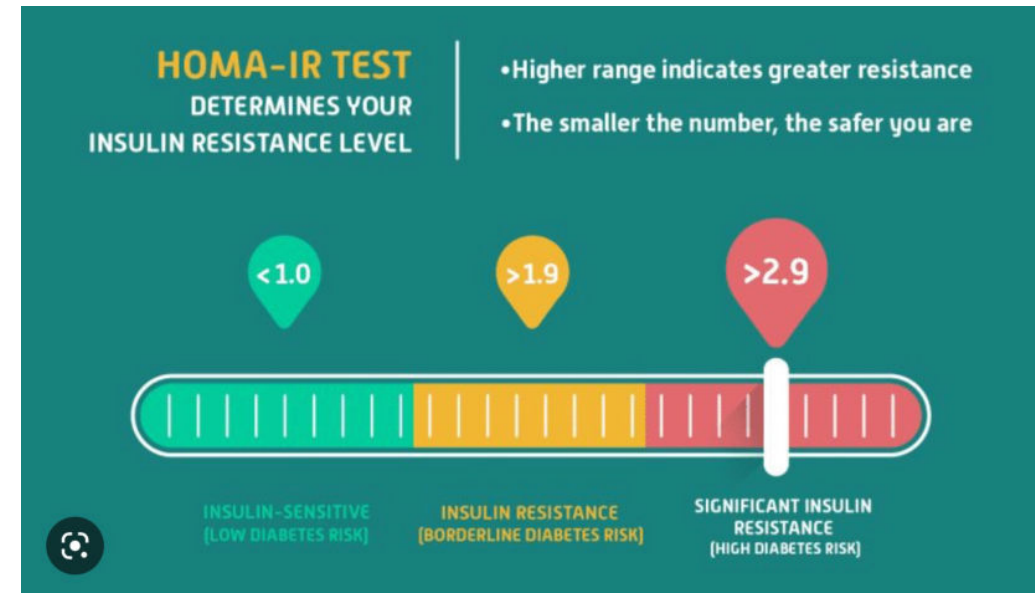
Presence of \geq two metabolic risk abnormalities:

- Waist circumference $\geq 102/88$ cm in Caucasian men and women (or $\geq 90/80$ cm in Asian men and women).
- Blood pressure $\geq 130/85$ mm Hg or specific drug treatment.
- Plasma triglycerides ≥ 150 mg/dL (≥ 1.70 mmol/L) or specific drug treatment.
- Plasma HDL-cholesterol < 40 mg/dL (< 1.0 mmol/L) for men and < 50 mg/dL (< 1.3 mmol/L) for women or specific drug treatment.
- Prediabetes (ie, fasting glucose levels 100 - 125 mg/dL (5.6 - 6.9 mmol/L), or 2-h post-load glucose levels 140 - 199 mg/dL (7.8 - 11.0 mmol) or HbA1c 5.7% - 6.4% (39 - 47 mmol/mol)).
- Homeostasis model assessment (HOMA) - insulin resistance score ≥ 2.5
- Plasma high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) level > 2 mg/L

MAFLD

HOMA TEST

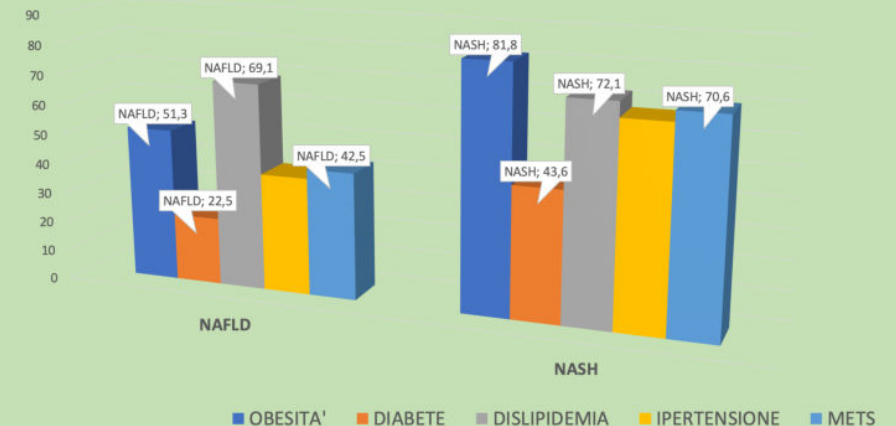
- **HOMA index è un indice per la valutazione della insulino resistenza.** Si ha insulino resistenza quando le cellule hanno minore capacità di risposta all'azione dell'insulina.
- Ci sono due formule per calcolare questo indice:
 - $(\text{glicemia} \times \text{insulinemia}) / 22.5$, laddove l'unità di misura della glicemia è in mmol/L, mentre per l'insulina è in mU/L
 - $(\text{glicemia a digiuno} \times \text{insulinemia a digiuno}) / 405$, laddove invece la glicemia viene espressa in milligrammi/dL.
- **Un soggetto adulto non è insulino resistente quando il test esprime valori compresi tra 0,23 e 2,5.** Nei bambini il valore di riferimento è di 3,6.
- Con valori alti risulterebbe necessario rivolgersi a un [dietologo](#), per ricalibrare l'alimentazione, e iniziare a dedicarsi all'[attività fisica](#).



- Nonostante il decorso sia spesso paucisintomatico e comporti pochi disturbi, si tratta di una patologia pericolosa. Sussiste infatti il rischio di contrarre ulteriori patologie metaboliche, come malattie cardiovascolari e diabete. La maggior parte dei decessi tra i pazienti con steatosi epatica sono dovuti a eventi cardiovascolari, come infarti del miocardio.
- Inoltre, una parte dei pazienti sviluppa una grave malattia del fegato con cirrosi epatica o carcinoma epatico. La percentuale di pazienti che sviluppano una malattia grave è bassa, nel complesso, ma aumenta significativamente con la durata della malattia e in presenza di steatoepatite. Dato l'elevato numero di persone che ne soffrono in tutto il mondo, nei prossimi anni questa patologia diventerà tuttavia la causa principale per i trapianti di fegato.

Metanalisi di 86 studi con 8.515.831 pazienti di 22 nazioni

PREVALENZA DI COMORBIDITA' NELLA NAFLD E NELLA NASH



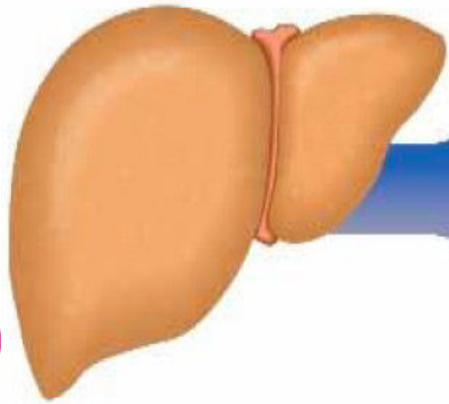
Causes of Death in 229 NAFLD Patients [n (%)] up to 33 years of follow-up

Cause of Death	Number of Patients (n = 96)
Cardiovascular disease	41 (43%)
Non-gastrointestinal malignancy	18 (19%)
Hepatocellular carcinoma	5 (5%)
Infection	5 (5%)
Gastrointestinal malignancy	4 (4%)
Cirrhosis	4 (4%)
Endocrine	3 (3%) _a
Respiratory	3 (3%)
Other	7 (7%)
Missing	6 (6%)

Inclusion criteria

- Overweight/obesity
- Metabolic dysfunctions
- Type 2 diabetes mellitus

Fatty Liver



MAFLD

Sensitivity... 93.9%
NPV..... 95.5%

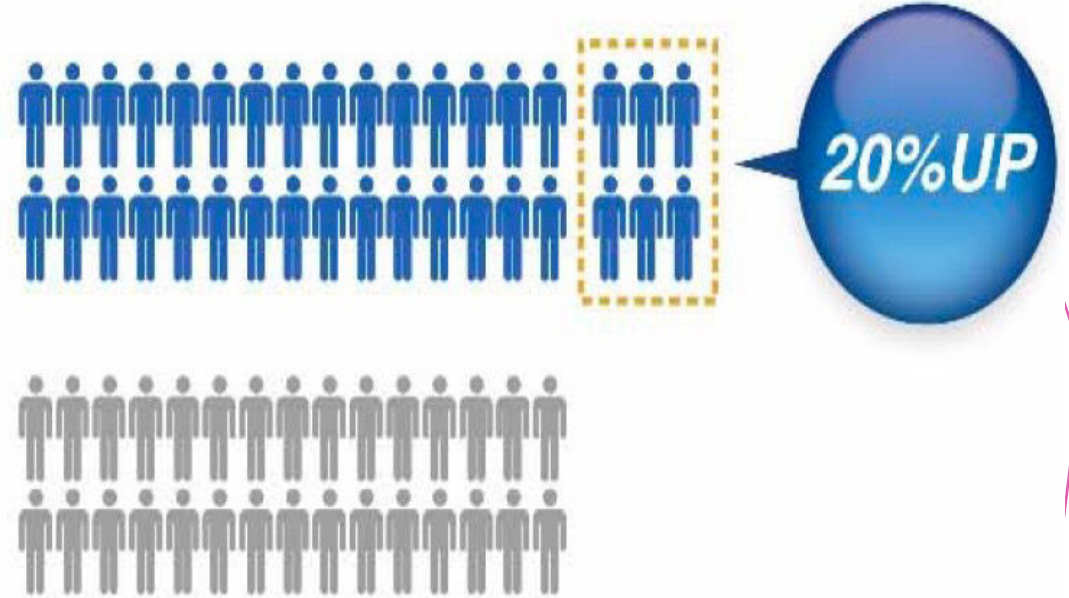
NAFLD

Sensitivity... 73.0%
NPV..... 86.2%

Exclusion criteria

- Alcoholic liver disease
- Viral hepatitis
- Autoimmune liver disease, etc.

《Significant Fibrosis》



TERAPIA STEATO-EPATITE

- Dieta ipocalorica-ipolipidica nell'eccesso ponderale + incremento attività fisica
- Vit. E unica terapia riconosciuta al momento che migliora l'istologia ma non la fibrosi
- Vitamina D riduce IR ed infiammazione tessuto adiposo (a new player?)
- Statine?

Cirrosi MALFD – non più cirrosi criptogenetica

I pazienti con cirrosi, con livelli bassi o non rilevabili di steatosi, che soddisfano i criteri diagnostici di MAFLD dovrebbero essere considerati come cirrosi correlata a MAFLD.

Il termine "cirrosi criptogenetica" in questo gruppo dovrebbe essere evitato.



- In pz. diabetici-obesi-anziani, la fibrosi può avanzare anche in assenza di citolisi epatica (ossia con transaminasi normali).
- Nella NASH si può avere l'ipertensione portale anche con fibrosi F3.
- Nel cirrotico la presenza di steatosi all'ecografica, rappresenta un fattore protettivo verso la progressione di malattia
- Viceversa nello scompenso epatico aumenta la fibrosi e si riduce la steatosi

FIB-4 SCORE

- FIB 4 è un punteggio basato su test di laboratorio (AST/ALT/Piastrine) che aiuta a stimare in modo non invasivo l'entità della fibrosi epatica (con studi su Epa C e NASH).
- I valori di cutoff diagnostico nell'Indice **FIB 4** producono un valore predittivo negativo pari al 94,7% con una sensibilità del 73,4% e un valore predittivo positivo dell'82,1% con una specificità del 98,2%.

MD CALC

Search "QT interval" or "QT" or "EKG"

Fibrosis-4 (FIB-4) Index for Liver Fibrosis ☆

Noninvasive estimate of liver scarring in HCV and HBV patients, to assess need for biopsy.

When to Use ▼ Pearls/Pitfalls ▼ Why Use ▼

Age
Use with caution in patients <35 or >65 years old, as the score has been shown to be less reliable in these patients
Norm: 0 - 0 years

AST
Aspartate aminotransferase
Norm: 15 - 41 U/L

ALT
Alanine aminotransferase
Norm: 1 - 35 U/L

Platelet count
Norm: 150 - 350 × 10⁹/L ↔

Result:
Please fill out required fields.

INTERPRETAZIONE DEL FIB-4:

< 1.45: minore probabilità di cirrosi

➤ 1.45 e < 3.25: indeterminato

➤ > 3.25: maggiore probabilità di cirrosi

A 3D anatomical illustration of a liver with cirrhosis. The liver is depicted with a highly textured, bumpy surface, characteristic of the disease. It is surrounded by a complex network of blood vessels, including the hepatic portal vein and the hepatic artery. The background is a warm, reddish-orange gradient, with several glowing, spherical particles or cells visible on the right side. The overall style is medical and scientific.

CIRROSI E SUE COMPLICANZE

L'encefalopatia epatica (HE) è una complicanza frequente, seria e talvolta difficile da gestire della malattia epatica allo stadio terminale. Può essere definita come una disfunzione cerebrale causata da insufficienza epatica e/o shunt porto-sistemico che produce uno spettro di anomalie neurologiche/psichiatriche che vanno da alterazioni subcliniche al coma⁽¹⁾.

CLASSIFICAZIONE DELL'ENCEFALOPATIA EPATICA⁽¹⁾

L'HE dovrebbe essere classificata sulla base di 4 elementi:

- 1. La condizione sottostante che porta a EE**
- 2. La gravità dell'alterazione mentale**
- 3. Il decorso temporale delle alterazioni mentali**
- 4. Presenza di eventi precipitanti e facilitanti**



Graduazione della gravità dell'encefalopatia epatica

Nascosta/Minima

Comportamento alterato non definibile e alterazioni psicometriche o neuropsicologiche ai test che valutano la velocità psicomotoria/funzioni cognitive o alterazioni neuropsicologiche senza evidenze cliniche di cambiamento mentale

Grado 1

Disattenzione, incapacità di applicazione, euforia, ansietà, incapacità ad eseguire operazioni aritmetiche semplici

Grado 2

Sonnolenza o apatia, disorientamento nel tempo o nello spazio, modificazione del carattere, comportamento anomalo

Grado 3

Semi-incoscienza, comportamento fortemente confuso e dissociato, conservata risposta agli stimoli

Grado 4

Coma, mancata risposta agli stimoli

CLASSIFICAZIONE DELL'ENCEFALOPATIA EPATICA

LINEE GUIDA DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO (AISF)


Tipo	Severità	Andamento nel tempo	Fattori facilitanti e precipitanti	Agenti abbassanti l'ammonio
A Insufficienza epatica acuta	Quantificazione/neuromonitoraggio è strettamente collegato all'esperienza delle ICUs che si occupano dei pazienti			
B Shunt porto sistemico (malattia epatica non significativa)	Minima [HE minima Grado 1 WH Grado 2 WH Conclamata Grado 3 WH Grado 4 WH (coma)	 Episodica Ricorrente (≥ attacchi di OHE nei 6 mesi) Persistente (demenza o simil-demenza)	No/Si (eventualmente riferire il fattore precipitante)	No/Si (per tutte le condizioni)
C Cirrosi epatica (sia insufficienza epatica che shunt porto-sistemico)				
D. Insufficienza epatica acuta in soggetti con insufficienza cronica				
		Area di ricerca Gestione differente, meccanismo e impatto prognostico		

Fig.2 Rif 1

*Tipo C: pazienti con ACLF (deterioramento acuto della funzionalità epatica in pazienti con malattia epatica cronica), tale situazione comporta una prognosi peggiore; sono necessarie ulteriori ricerche per definire le specifiche di questa entità (area grigia della figura).

**30/
40%**

Pazienti cirrotici che sviluppano *encefalopatia epatica conclamata* nel corso della loro vita⁽²⁾

← IDENTIFICARE E TRATTARE I FATTORI PRECIPITANTI →

Identificare e correggere i fattori precipitanti l'encefalopatia epatica assume un'importanza cruciale⁽¹⁾.

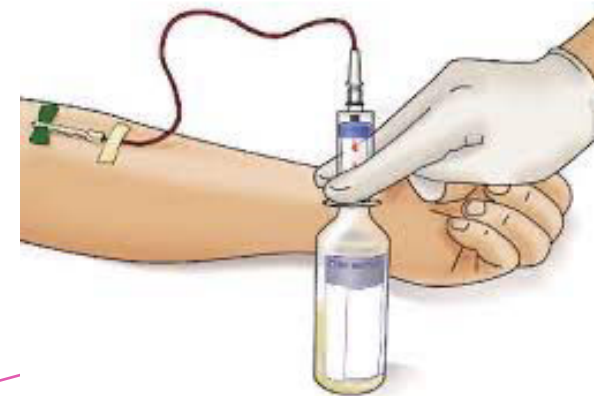
PRINCIPALI FATTORI PRECIPITANTI L'ENCEFALOPATIA EPATICA



Un eccesso di diuretici o l'utilizzo di farmaci sedativi possono essere fattori precipitanti l'encefalopatia epatica⁽³⁾.

SEPSI E' LA CAUSA PIU' FREQUENTE DI SCOMPENSO NEL CIRROTICO

- Patologia tempo-dipendente
- Eseguire n. 3 set di emocolture (n. 3 aerobi e n. 3 anaerobi, mettendo in ogni flac. 6-7 cc di sangue), anche con unico prelievo, anche senza febbre, ore 8. Il picco febbrile non rafforza molto la possibilità di isolamento
- Più importante è la quantità di sangue prelevato (minimo 30 ml) = criterio quantitativo emocolture

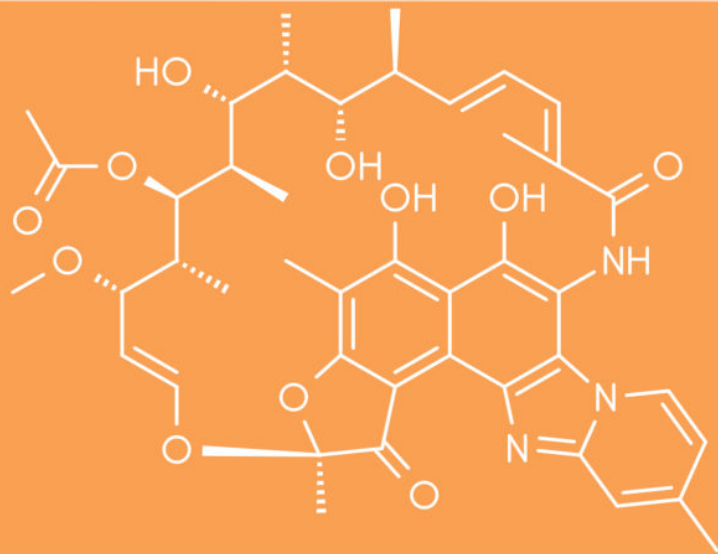


INIZIARE IL TRATTAMENTO EMPIRICO DELL'IPERAMMONIEMIA

Gli approcci farmacologici empirici più ampiamente utilizzati sono antibiotici non assorbibili (rifaximina) e disaccaridi non assorbibili (lattulosio)⁽¹⁾⁽²⁾.

RIFAXIMINA

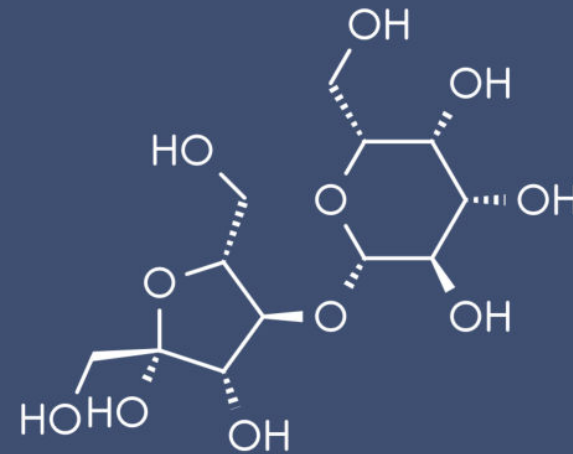
(Antibiotici non assorbibili)



Riduce i livelli di ammonio circolante grazie all'azione di modulazione del microbiota intestinale in favore di specie batteriche benefiche⁽⁴⁾.

LATTULOSIO

(Disaccaridi non assorbibili)

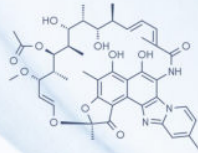


Acidifica il contenuto intestinale inibendo la produzione di ammoniaca da parte dei batteri intestinali e converte l'ammoniaca in ammonio non assorbibile prevenendone il passaggio nel sangue⁽³⁾.

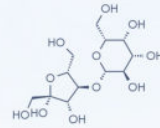
LINEE GUIDA AASLD/EASL

American Association for the Study of Liver Diseases/
European Association for the Study of the Liver

La profilassi secondaria dopo un episodio di encefalopatia epatica conclamata è raccomandato⁽⁷⁾.



RIFAXIMINA IN AGGIUNTA AL LATTULOSIO



È l'agente meglio documentato per mantenere la remissione nei pazienti che hanno già sperimentato uno o più attacchi di encefalopatia epatica conclamata durante il trattamento con lattulosio dopo l'episodio iniziale della malattia⁽⁷⁾.

Nuove cp da 550 mg : 1 x 2/die prescrivibile su prescrizione di centri ospedalieri o da specialisti: infettivologo, internista, gastroenterologo con piano terapeutico generico

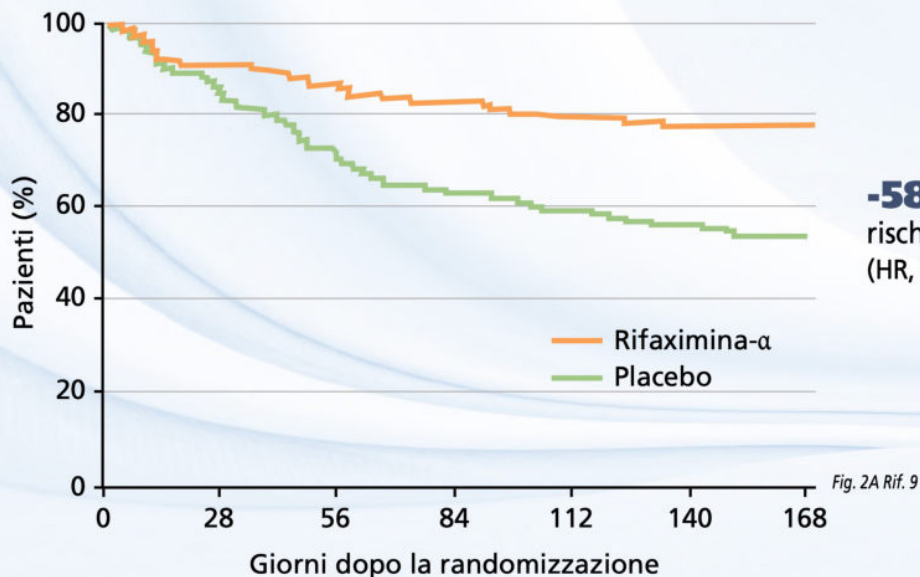
LINEE GUIDA AASLD/EASL

American Association for the Study of Liver Diseases/
European Association for the Study of the Liver

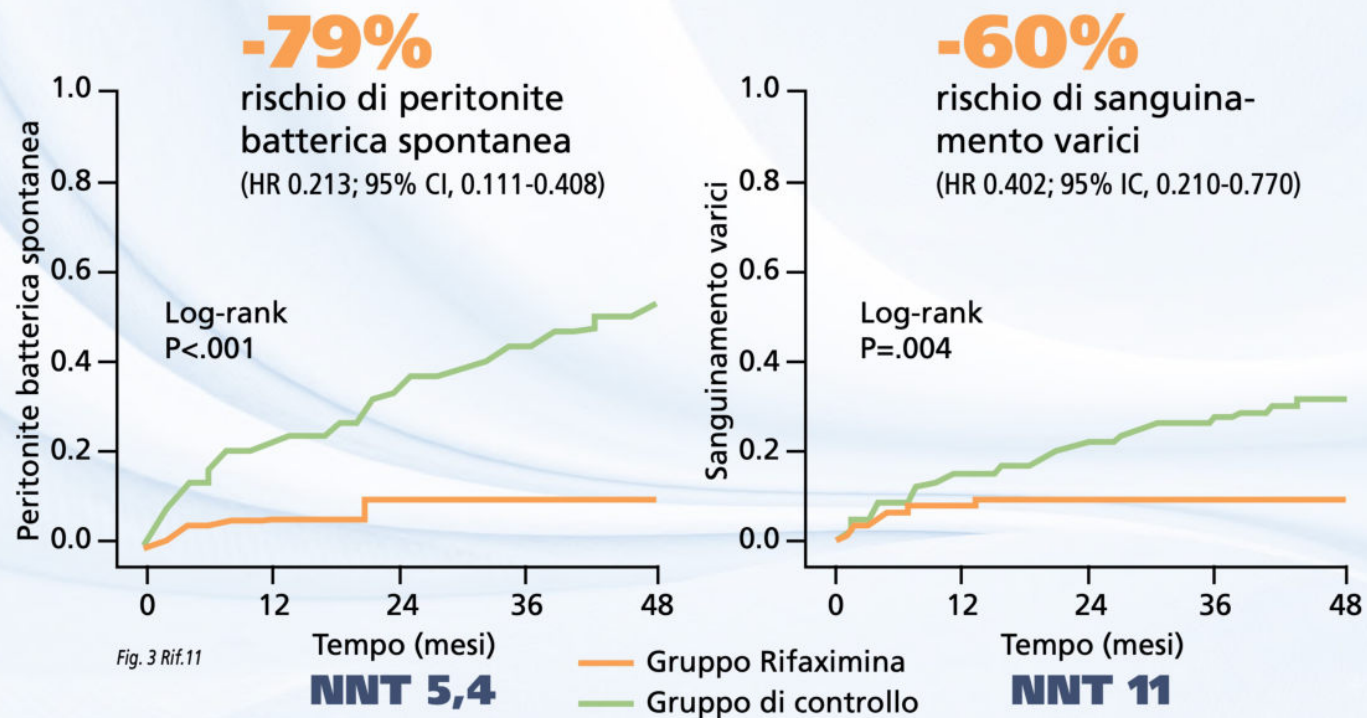
INTERRUZIONE DELLA TERAPIA DI PROFILASSI

C'è consenso quasi uniforme nel continuare il trattamento a tempo indeterminato dopo la risoluzione di un attacco di encefalopatia epatica acuta. Una volta che si raggiunge la soglia di encefalopatia epatica acuta, i pazienti sono ad alto rischio di episodi ricorrenti. Questo rischio sembra peggiorare in relazione al peggioramento della funzione epatica⁽⁷⁾.

RIFAXIMINA RIDUCE SIGNIFICATIVAMENTE IL RISCHIO DI UN NUOVO EPISODIO⁽⁹⁾



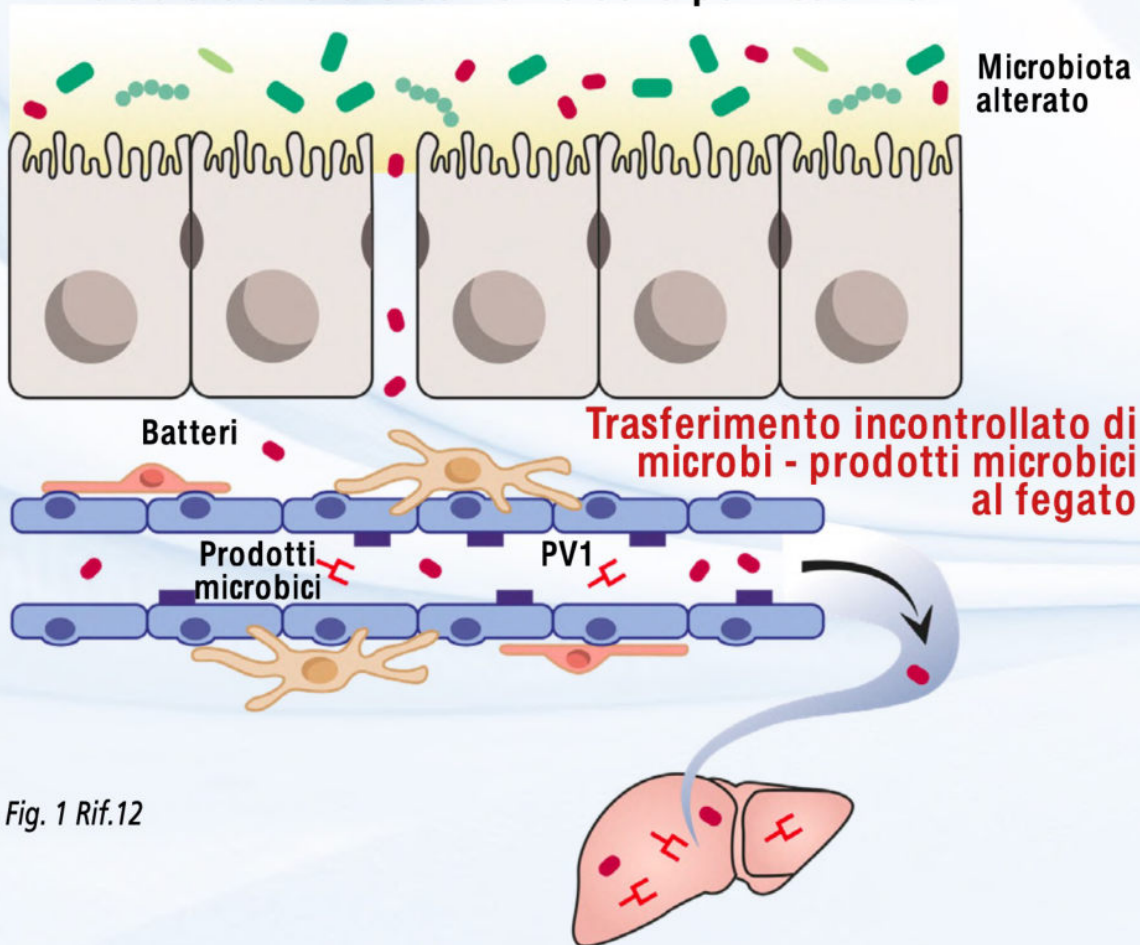
RIFAXIMINA RIDUCE IL RISCHIO DI COMPLICANZE NEL PAZIENTE CON EE⁽¹¹⁾



L'EFFICACIA DI RIFAXIMINA NEL RIDURRE IL RISCHIO DI COMPLICANZE PUÒ ESSERE RICONDOTTA ALLA SUA ATTIVITÀ DI MODULAZIONE DEL MICROBIOTA INTESTINALE⁽¹¹⁾

LA PREVALENZA DELLA SIBO NEI PAZIENTI CIRROTICI È ELEVATA 30-70%⁽¹¹⁾

Microbiota alterato-aumento della permeabilità



La sovracrescita batterica intestinale incrementa la permeabilità intestinale, la traslocazione, l'endotossinemia e le citochine pro-infiammatorie circolanti contribuendo allo sviluppo di ipertensione portale⁽¹¹⁾.

Fig. 1 Rif.12

ELEVATA PROBABILITÀ DI RECIDIVA⁽²⁾

Dopo un primo episodio di encefalopatia epatica conclamata, il rischio di incorrere in un nuovo episodio aumenta⁽²⁾.

66,6%

**Probabilità di avere
una recidiva nei 2
anni dalla dimissione
per encefalopatia
epatica
conclamata⁽⁵⁾**

93%

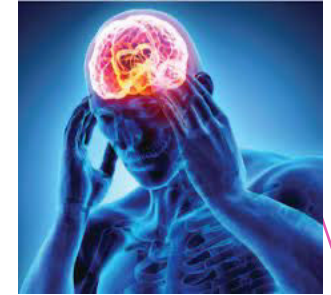
**Ri-ospedalizzazione
entro
1 anno⁽⁵⁾**

In uno studio condotto in 450 soggetti con encefalopatia epatica conclamata, il 66,6 % dei pazienti incorre in una ri-ospedalizzazione acuta o post-acuta nei 2 anni successivi alla dimissione, con circa il 93% delle ri-ospedalizzazioni nel corso del primo anno⁽⁵⁾.

ENCEFALOPATIA ACUTA

«Prevenzione delle Ospedalizzazioni»

**IL RUOLO DEL CAREGIVER
NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE
CON ENCEFALOPATIA EPATICA**



Trattamento

Il trattamento è finalizzato a:

- evitare la malnutrizione;
- garantire due evacuazioni morbide al giorno;
- migliorare la qualità della flora batterica intestinale;
- in caso di stitichezza provvedere a risolverla anche con microclisteri o clisteri evacuativi.

LATTULAC EPS 200 g granulato per soluzione rettale

[lattulosio](#)

Informazioni sulla prescrizione

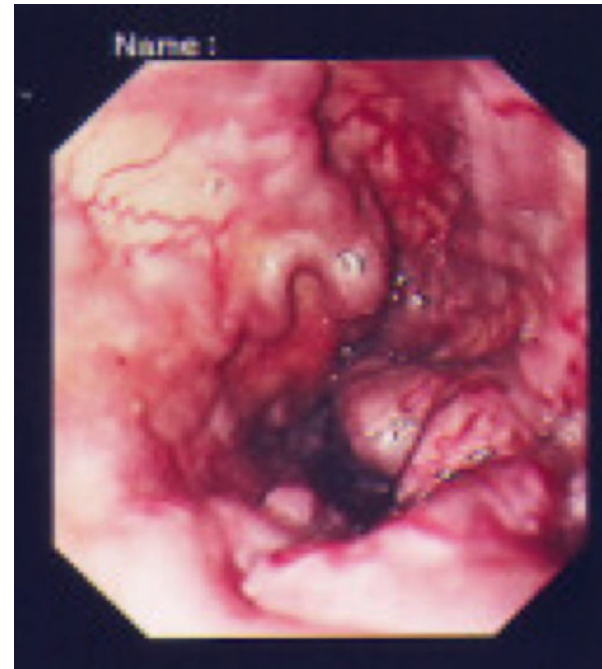
Classe

H - Classe H

Tipo di ricetta

M - RNRL - VENDIBILE AL PUBBLICO SU PRESCRIZIONE DI CENTRI OSPEDALIERI O DI SPECIALISTI ART.93 DL.VO 219/06

IPERTENSIONE PORTALE



RESEARCH ARTICLE | VOLUME 77, ISSUE 4, P1014-1025, OCTOBER 01, 2022



Purchase



Subscribe



Save



Sh

Carvedilol reduces the risk of decompensation and mortality in patients with compensated cirrhosis in a competing-risk meta-analysis

Càndid Villanueva • Ferran Torres • Shiv Kumar Sarin • ... Edilmar Alvarado • Jaume Bosch •

on behalf of the Carvedilol-IPD-MA-group and the Baveno Cooperation: an EASL Consortium • [Show all authors](#)

Published: May 31, 2022 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.05.021> •



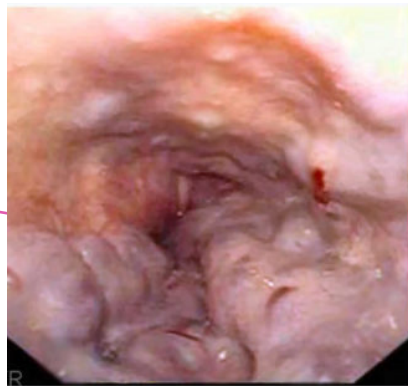
*UN PRECOCE INIZIO DI TERAPIA CON **CARVEDILOLO** REDUCE IL RISCHIO DI SCOMPENSO E MORTALITA' IN SOGGETTI CON CIRROSI COMPENSATA ED IPERTENSIONE PORTALE SIGNIFICATIVA, PRINCIPALMENTE RIDUCENDO IL RISCHIO DI ASCITE.*

DIAGNOSI DI IPERTENSIONE PORTALE

E' importante individuare pz. con Cirrosi compensata ed Ipertensione portale.

Markers di Ipertensione portale, sono:

- Riscontro di varici gastro-esofagee all'EGDS
- Collaterali porto-sistemici all'eco e/o inversione del flusso nella v. porta al doppler
- Una liver stiffness > 25 Kpa al Fibroscan o Elastografia ecografica



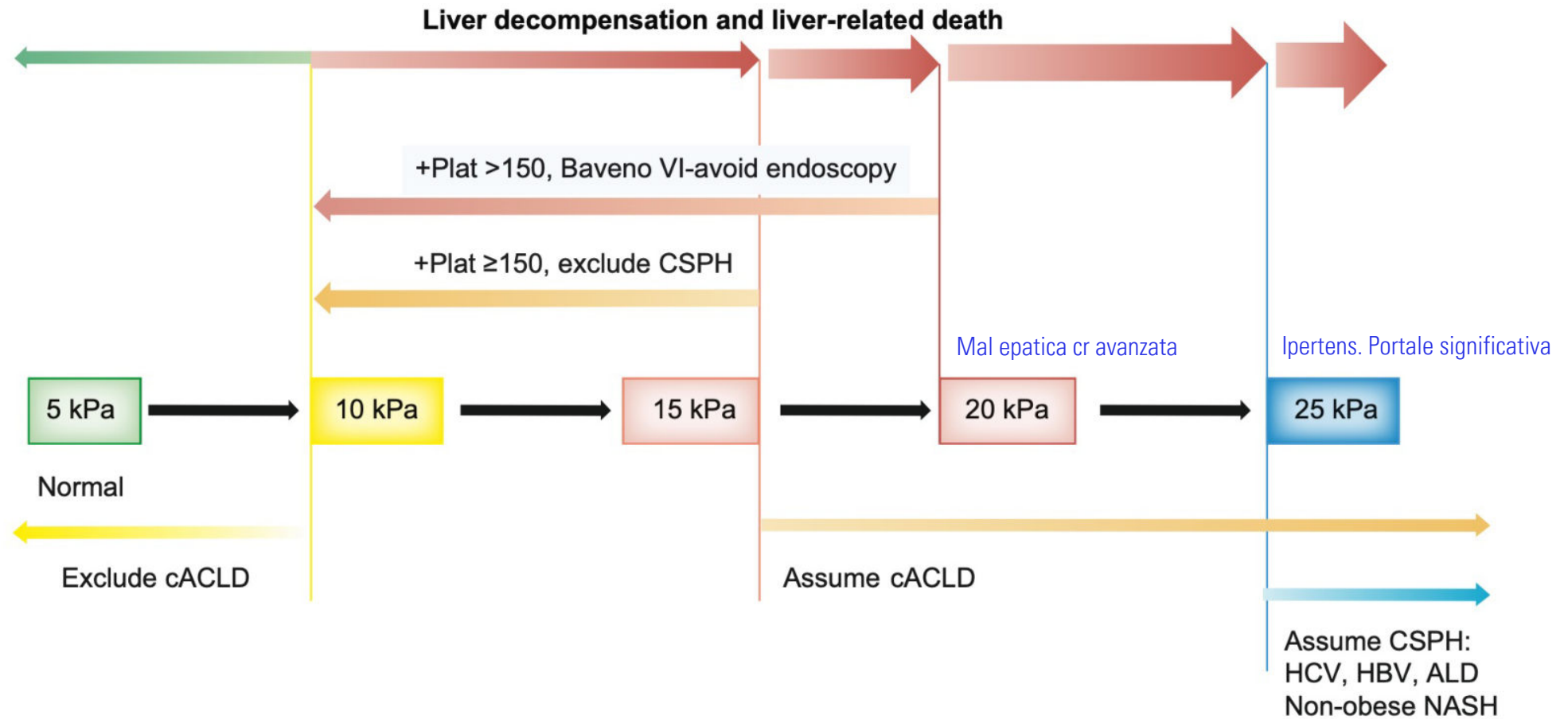


Fig. 1. Algorithm for the non-invasive determination of cACLD and CSPH. ALD, alcohol-related liver disease; cACLD, compensated advanced chronic liver disease; CSPH, clinically significant portal hypertension; NASH, non-alcoholic steatohepatitis.

STATINE E IPERTENSIONE PORTALE

- Nei soggetti con Cirrosi e dislipidemia, l'uso delle statine deve essere incoraggiato perché è dimostrato che abbassano la pressione portale nell' I.P. (A1) e migliorano la sopravvivenza globale.
- Nella Cirrosi Child B la dose delle statine deve essere bassa (Simvastatina max. 20 mg/die) e andrà controllata una tossicità epatica e muscolare.
- Nella Cirrosi Child C i benefici delle statine non sono accertati.

Liver Injury After SARS-CoV-2 Vaccination: Role of Corticosteroid Therapy and Outcome

Hepatology (Baltimore, Md.)

 Save  Recommend  Share  Get Topic Alerts

TAKE-HOME MESSAGE

- The authors evaluated 87 cases of liver injury that occurred after SARS-CoV-2 vaccination. The majority (59%) of the cases were attributed to the Pfizer-BioNTech vaccine. Liver injury occurred a median of 15 days after vaccination and was primarily hepatocellular in most cases, with 57% of patients showing features of immune-mediated hepatitis. Corticosteroids were more likely to be given in cases of more severe liver injury (grade 3–4) and to patients with immune-mediated hepatitis. Most patients who received corticosteroids had complete resolution, with only 1 patient requiring liver transplantation for acute liver failure.
- SARS-CoV-2 vaccination may be associated with liver injury. Corticosteroid therapy can be beneficial for patients with severe hepatitis or immune-mediated hepatitis.

– [Natasha von Roenn, MD](#)

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!

