

EASL 2025 debrief

Στεατωτική νόσος ήπατος

Deutsch Melanie

Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα

Β΄ Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ

ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»

SLD = ALD + MetALD + MASLD

- **ALD/MetALD**

- Basic 19
- Clinical 47

- **MASLD**

- Clinical, not therapy 88
- Diagnosis/NIT's 120
- Experimental 109
- Therapy 48

- **Late breakers 4**

2 Oral στο Plenary

Γενικές παρατηρήσεις:

- Πολυκεντρικές μελέτες η μελέτες από μεγάλα data bases
- Νεότερα δεδομένα από μελέτες που παρουσιάστηκαν σε προηγούμενα συνέδρια
- Παρουσίαση + άμεση δημοσίευση σε σημαντικά περιοδικά
- Πολύ χρόνο για Networking.....
- Ωραίο το Amsterdam



ALD + MetALD

OS-034 Corticosteroids are ineffective in individuals with severe alcohol-associated hepatitis and early spontaneous improvement: a multicenter randomized controlled trial

C. Moreno et al Πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη – 10 Νοσοκομεία στο Βέλγιο από Φεβ 2018- Μαιος 2024

Ένα % ασθενών με βαριά ΑΗ – άμεση βελτίωση μετα την εισαγωγή
 ? Να τους χορηγηθεί κορτιζόνη ή αναμονή ??

- 69 ασθενείς >18 ετών με βαριά κατάχρηση αλκοόλ , πρόσφατη έναρξη ικτέρου, βιοψία με βαριά ΑΗ και mDF ≥ 32 στη εισαγωγή
- Με αυτόματη μείωση χολερυθρίνης > 10% ημέρες 5 μετα την εισαγωγή.



- 28 ημέρες
- Corticosteroids (CS) (methylprednisolone 32 mg/d).
- Placebo (P).

Parameter	Corticosteroid (CS)	Placebo (P)
Number of participants	38	31
Age	52 ± 8	51 ± 10
Male (%)	76%	63%
Total bilirubin (mg/dL)	7.4 (5.1–10.8)	9.3 (6.0–17.6)
INR	1.64 (1.48–1.80)	1.70 (1.48–1.98)
mDF at admission	44 (37–57)	45 (40–58)
MELD score	21 (19–23)	21 (19–24)

Parameter	Corticosteroid (CS)	Placebo (P)	p-value
Decrease in bilirubin level (%)	31 ± 15%	27 ± 11%	Not significant
Lille score at day 7 of treatment	0.18 (0.07–0.30)	0.18 (0.07–0.40)	$p > 0.9$
3-month survival probability (%)	83 (72–96)	82 (69–98)	$p = 0.88$
1-month survival probability (%)	95 (88–100)	94 (85–100)	$p = 0.85$
Probability of infection (%)	48%	36%	$p = 0.41$

- Ηλικία και Lille score σημαντική συσχέτιση με επιβίωση στις 3 μήνες
- **Σύσταση για αναμονή 5 ημερών πριν την έναρξη κορτικοστεροειδών**

LB-P024 Metabolic dysfunction- and alcohol associated steatotic liver disease is associated with higher risk of advanced fibrosis and mortality than metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: data from a large global biopsy proven cohort

Z Younossi –40 ώρες

Σκοπός :

Σύγκριση κλινικής εικόνας και έκβασης ασθενών με (αποδεδειγμένη με βιοψία) MASLD vs MetALD

Μέθοδος :

εντάχτηκαν 8808 άτομα που ανέφεραν στοιχεία χρήσης αλκοόλ (ερωτηματολόγιο)

MetALD = χρήση αλκοόλ **20-50h/30-60g/ημέρα** γυναίκες/άνδρες

Αποτελέσματα:

Μέση ηλικία 49(SD 14)έτη, 50% άνδρες, 43% ΣΔ, BMI 33(SD 8) kg/m², 67% παχύσαρκοι, 46% ΑΥ, 55% υπερλιπιδαιμία

Ινωση: >F2 44% , >F3 26%, κίρρωση 9%

11% έκαναν χρήση αλκοόλ (<50/60g) → 170 ασθενείς με MetALD

MetALD vs MASLD

	MetALD	MASLD
Από Ευρωπαϊκή χώρα	75%	32%
Μέση ηλικία	57	49
Άνδρες	68%	50%
ΑΥ	64%	46%
Καρδιαγγειακά νοσήματα	16%	5%
Σημαντική ίνωση	57%	44%
Κίρρωση	16%	8%
Συνολική θνησιμότητα (παρακολούθηση 4.9 χρόνια)	11%	2%
	HR 4,93(95%CI 2,8-8,7;p<0,0001)	

ΣΔ, Υπερλιπιδαιμία, παχυσαρκία , χωρίς σημαντική διαφορά



Μετά από προσαρμογή για όλους τους παράγοντες (Cox model)

MetALD = ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για θάνατο από όλες της αιτίες

MASLD

LB2553 High prevalence of undiagnosed liver fibrosis in the adult European population driven by metabolic risk factors and alcohol consumption. results from the prospective liverscreen cohort in 30,541 subjects

P. Gines – Barcelona + 40 Ευρωπαϊκά Κέντρα

Σκοπός :

Ανέυρεση μη διαγνωσμένων ασθενών με προχωρημένη ηπατική ίνωση στον γενικό πληθυσμό
Συσχέτιση με μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου

Μέθοδος :

Μάιο 2018 - Δεκέμβρη 2024, εντάχτηκαν 30,541 άτομα > 40 χρονών χωρίς ιστορικό ηπατικής νόσου

NURSE:

- Δημογραφικά και κλινικά στοιχεία
- Βασικά εργαστηριακά
- Μέτρηση ηπατικής ακαμψίας (LSM) με Fibroscan®

Αν LSM ≥ 8 kPa, η/και ALT ≥ 1.5 ΑΦΤ – παραπομπή σε ηπατολογική μονάδα

Αποτελέσματα/Συμπέρασμα

Δημογραφικά

Μέση ηλικία	58 years
Γυναίκες	57%
Καυκάσιοί	89%

Επιπολασμός και προγνωστικοί παράγοντες για ηπατική ινώση

Metabolic risk factors and alcohol use

Metabolic risk factors	
Overweight / Obesity	40% / 26%
Dyslipidemia	53%
Arterial hypertension	35%
Type 2 diabetes (T2D)	10%
Alcohol use	
Hazardous consumption (SDU \geq 14-21/w or AUDIT-C \geq 5)	18%
High-risk consumption (SDU \geq 35-42/w or AUDIT-C \geq 8)	3.4%

Liver stiffness measurement (LSM)	
Prevalence of LSM \geq 8kPa	4.6%
Prevalence of LSM \geq 10 kPa / \geq 15 kPa	2.5% / 0.8%
Prevalence of LSM \geq 8kPa according to the number of metabolic risk factors (MRF)	1.3% (0 MRF), 2.3% (1 MRF), 5.2% (2 MRF), 9.8% (3 MRF) and 21.6% (4 MRF)
Prevalence of LSM \geq 8kPa according to the number of metabolic risk factors (MRF) + hazardous alcohol use	1.7% (0 MRF + alcohol), 4.5% (1 MRF + alcohol), 8.1% (2 MRF + alcohol), 14.9% (3 MRF + alcohol) and 28.5% (4 MRF + alcohol)
Strongest predictors of LSM \geq 8 kPa	Obesity (OR 3.8), T2D (OR 3.0), high-risk alcohol (OR 2.5)
Steatosis (CAP \geq 275 dB/m)	
LSM \geq 8 kPa with / without steatosis	8.8% vs 2.6%
Chronic liver disease diagnosis	
Main etiologies	MASLD, ALD, MetALD

In this large-scale European cohort, we found a *remarkably high prevalence of undiagnosed liver fibrosis* mainly related to steatotic liver disease driven by metabolic risk factors and/or high-risk alcohol consumption

GS-001 Diagnostic performance of imaging and serum based MASLD biomarkers: robust validation in the prospective LITMUS imaging study

- Ανάγκη ορισμού αξιόπιστων βιοδεικτων για την σωστή διάγνωση και σταδιοποηση MASLD.

Σκοπός : Χρήση της προοπτικής μελέτης «LITMUS Imaging Study» με σκοπό την αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας βιοδεικτων σε μια μεγάλη πολυκεντρική κοόρτη ασθενών (Ευρώπη και ΗΠΑ) με αποδεδειγμένη με βιοψία MASLD

Υπάρχει κανένας αρκετά καλός βιοδεικτης για να αντικαταστήσει την βιοψία ??????

Στόχοι:



- MASH
- At-risk MASH (MAS \geq 4 with at least grade 1 in each component and F \geq 2)
- Advanced fibrosis (F3-4)
- Cirrhosis (F4)

Evaluated biomarkers included:

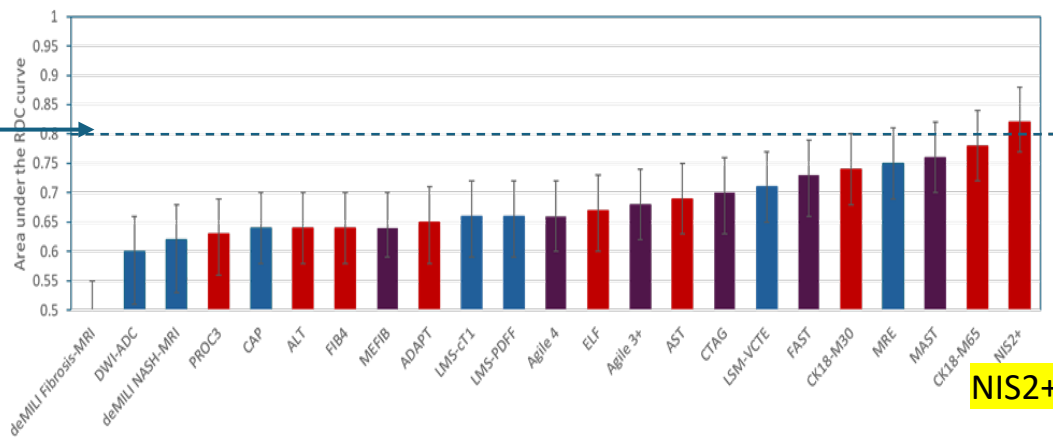
- US Elastography (VCTE and CAP)
 - MRI (MRE, cT1, PDFF, deMILI, DWI)
 - Blood based (FIB4, CK18-M30/65, PROC3)
 - Multimarker scores (ADAPT, ELF, NIS2+[®])
 - Composite scores (FAST, Agile 3+/4, MAST, cTAG, MEFIB)
- All biomarker analysis was blinded.



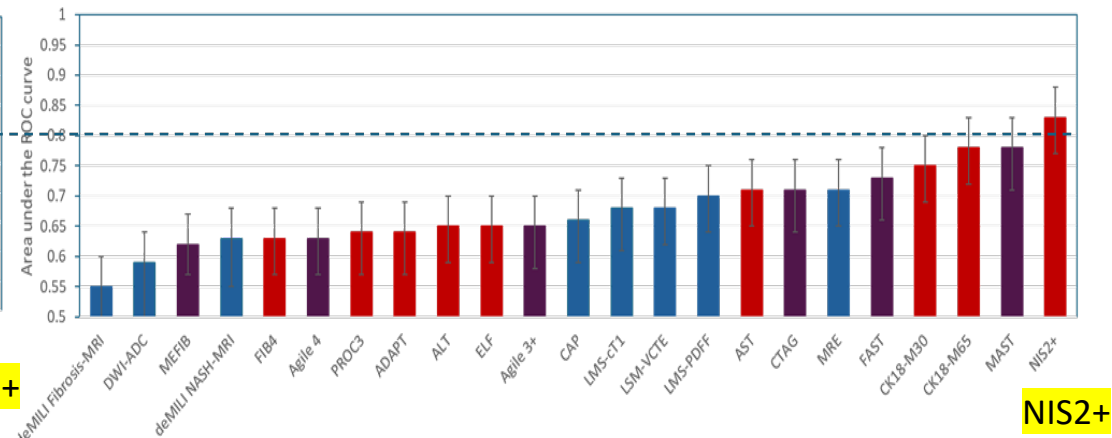
Minimum acceptable criterion (MAC): an AUC of 0.80 was established *a priori* as the minimum acceptable diagnostic performance criterion.

Αποτελέσματα (biopsy versus biomarkers)

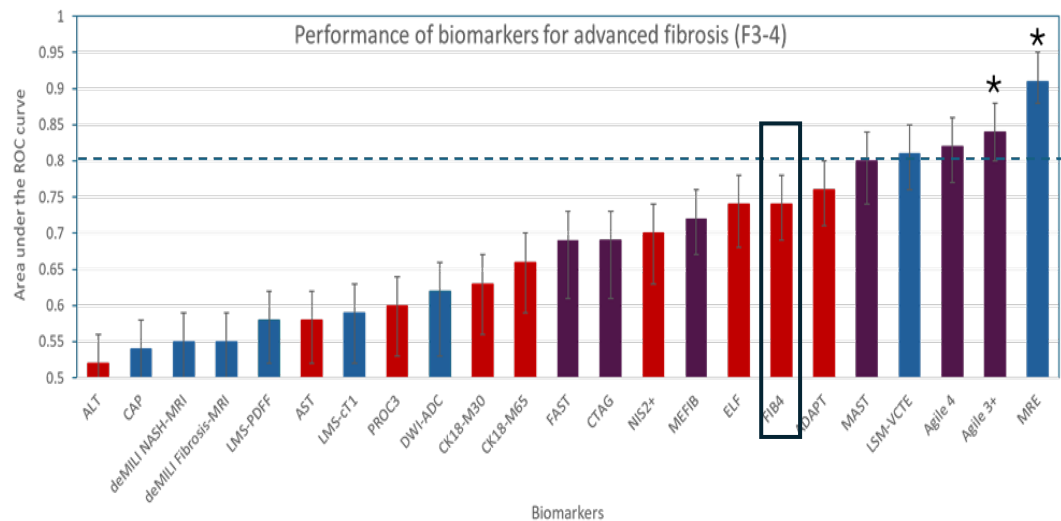
Performance of biomarkers for at risk MASH



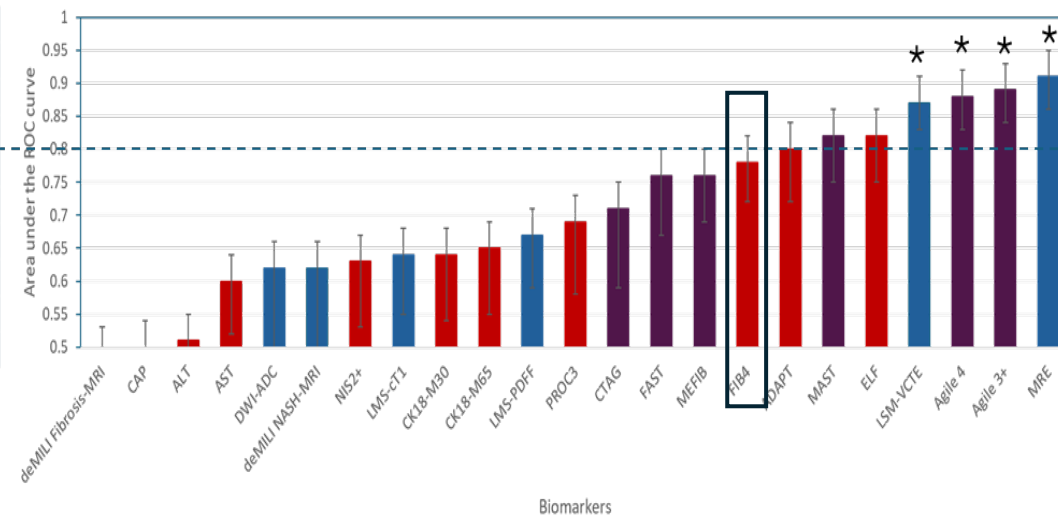
Performance of biomarkers for MASH



Performance of biomarkers for advanced fibrosis (F3-4)



Performance of biomarkers for cirrhosis (F4)



Κανένας βιοδεικτης δεν ξεπέρασε το MAC όσον αφορά “at risk MASH” και MASH (...NIS2+ ?)

Agile 3+ (AUC 0.89 (0.84-0.94)) και **MRE** (0.91 (0.88-0.95) – σημαντική αξιοπιστία για προχωρημένη ινωση

MRE (AUC 0.91 (0.86 – 0.95), **Agile 3+** (AUC 0.89 (0.84 – 0.94), **Agile 4** (AUC 0.88 (0.83-0.94) **LSM-VCTE** (AUC 0.87 (0.83- 0.92) – για κίρρωση

OS-011-YI Comparison of diagnostic accuracy and utility of 10 non-invasive tests for clinically significant liver disease among a general population with metabolic dysfunction

L. Van Kleef et al- Rotterdam study και NHANES – Screening 11.404 άτομα με μεταβολική διαταραχή (BMI 29, ΣΔ 16%, παχυσαρκία 32%) στον γενικό πληθυσμό

AST to platelet ratio (APRI), Cirrhosis Outcome Risk Estimator (CORE), fibrosis-4 index (FIB-4), Fibrotic NASH index (FNI), FORNS, Hepamet Fibrosis Score (HFS), LiverRisk score (LRS), Metabolic dysfunction associated fibrosis score-5 (MAF-5), NAFLD fibrosis score (NFS) steatosis associated fibrosis estimated (SAFE).

Πιο NIT είναι καλύτερο ??? για την διάγνωση σοβαρού ηπατικού νόσου

Ευρημα	%	Best NIT(s)	AUC / Sensitivity / Specificity	Notes
LSM ≥ 8 kPa (7.7%)	7.7	MAF-5	AUC: 0.80 Specificity: 62%	Highest AUC; better specificity & fewer referrals than FIB-4
		FIB-4	Specificity: 24%	Lower specificity;
LSM ≥ 12 kPa	2.2	MAF-5	AUC: 0.87	Superior performance
Advanced fibrosis (Agile 3+ ≥ 0.679)	4,3	MAF-5	AUC: 0.90	Best for detecting advanced fibrosis
MASH (FibroScan® AST score ≥ 0.35),	6.8	FNI, MAF-5	AUC: 0.93, 0.92	Both highly accurate
Cirrhosis (Agile 4 ≥ 0.565)	0,6	SAFE, NFS	AUC: 0.92, 0.91	Best for cirrhosis detection
Age 18-35 (top 20% NIT scores)		FIB-4, SAFE, NFS, FORNS, HFS	Sensitivity: <10%	Poor performance in young adults
		FNI	Sensitivity: 40%	Better in young population
		MAF-5	Sensitivity: 71%	Best in young adults

Αντικατάσταση του FIB-4 με καλύτερα test (MAF-5?)

- AST to platelet ratio (**APRI**)
- Cirrhosis Outcome Risk Estimator (**CORE**)- age, sex, BMI, AST, ALT, γ GT, cholesterol, platelet count, albumin, bilirubin, glucose, triglycerides.
- fibrosis-4 index (**FIB-4**)
- Fibrotic NASH index (**FNI**) – AST, HbA1c, HDL
- **FORNS** index - age, total cholesterol, γ GT, platelet count
- Hepamet Fibrosis Score (**HFS**)- age, sex, AST levels, albumin levels, HOMA
- LiverRisk score (**LRS**)- age, sex, AST, ALT, γ GT, cholesterol, platelet count
- Metabolic dysfunction associated fibrosis score-5 (**MAF-5**)- waist circumference, body mass index (BMI), diabetes, AST, platelet count
- NAFLD fibrosis score (**NFS**)- age, BMI, AST, ALT, platelet count, albumin, impaired fasting glucose/diabetes
- Steatosis associated fibrosis estimated (SAFE)- age, BMI, diabetes, AST,ALT, platelet count, and globulin
- CK18-M30/65 - cytokeratin 18 (M30 and M65) – apoptosis marker
- PROC3 – fibrosis marker
- **ADAPT** – age, diabetes, PROC3, platelets
- Enhanced liver Fibrosis **ELF** - hyaluronic acid (HA), procollagen III N-terminal peptide (PIIINP), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1(TIMP-1)
- **NIS2+[®]** - miR-34a-5p, YKL-40, α 2-macroglobulin, HbA1c
- **FAST** - FibroScan-AST
- **Agile 3+/4** - LSM - AST, ALT, platelet count, sex, diabetes status, age.
- **MAST** – MRI-AST
- **cTAG** – MRI- AST, glucose
- **MEFIB** – MRI-Fib-4
- **SomaSignal** tests – proteomics

Θεραπεία MASLD... τι νέα ???

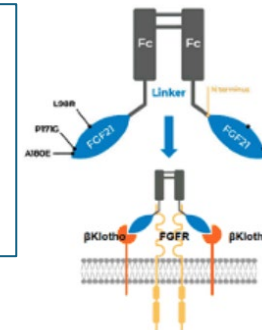
LB25112 Efruxifermin improves fibrosis in participants with compensated cirrhosis due to MASH: results of a 96-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial (SYMMETRY)

N. Nourredin et al.

181 ασθενείς με MASH κίρρωση (3 βιοψίες : screening, εβδ 36 και 96)

EFRUXIFERMIN υποδόρια 28 mg ή 50 mg / εβδομάδα vs PLACEBO για 96 εβδομάδες

? Βελτίωση της ινώσης τουλάχιστον 1 στάδιο (αντιστροφή κίρρωσης) χωρίς επιδείνωση MASH εβδ 36 και 96



Αποτελέσματα

Baseline

Age (mean)	61 yrs
Female (%)	67%
BMI (mean)	36 kg/m ²
T2D (%)	80%

Outcome	Placebo	EFX 28 mg	EFX 50 mg	p-value vs placebo
Cirrhosis reversal without MASH worsening				
Week 36 Completer (N = 154)	14%	22%	24%	ns
Week 96 Completer (N = 134)	15%	29%	39%	.131 (28 mg) .009 (50 mg)
Week 96 ITT (N = 181, missing = nonresponse)	11%	21%	29%	.194 (28 mg) .031 (50 mg)
MASH resolution at Week 96 (N = 106)	18%	59%	55%	<.001 (28 mg) .001 (50 mg)

Outcome	EFX
Non-invasive improvements	✓
ELF, LSM (fibrosis)	Improved
ALT, AST (liver injury)	Improved
HOMA-IR, C-peptide, lipoproteins	Improved
Adverse events	GI events ↑ (mild–mod, transient)



Synchrony Outcomes Φάση III

LB2593 Treatment with resmetirom for up to two years led to improvement in liver stiffness, fibrosis biomarkers, fibrosis scores and portal hypertension risk in 122 patients with compensated MASH cirrhosis

N. Alkhoury et al.

122 κίρρωτικοί ασθενείς από την μελέτη MAESTRO-NAFLD-1
Αποτελεσματικότητα RESMETIROM στα δυο χρόνια

Αποτελέσματα

Baseline

Age (mean ± SD)	61.3 ± 9.1 years
Female	56%
Hispanic	27%
BMI (mean ± SD)	35.3 ± 7.6 kg/m ²
Type 2 Diabetes (T2D)	65%
VCTE (kPa)	20.1 (17.1, 31.3)
CAP (dB/m)	327 (292, 370)
FIB-4	2.4 (1.7, 3.8)
MRE (kPa)	5.2 (4.4, 6.3)
ELF	10.7 (10.0, 11.5)
MRI-PDFF (%)	8.6 (6, 11.5)
Agile 3+	0.96 (0.89, 0.93)
Agile 4	0.64 (0.40, 0.84)

median, (Q1,Q3)

Resmetirom 80mg/d p.o. βελτίωσε στατιστικά σημαντικά

VCTE (mean change, year 1/2)	-6.1 (1.4) / -6.7 (1.3) kPa
MRE (mean change, year 2)	-0.57 (0.14) kPa
P3NP (mean change, year 2)	-1.6 (0.57) ng/mL
Agile 3+ / Agile 4	-0.06 (0.01) / -0.09 (0.02)
MRI-PDFF (% change)	-33%
ALT / AST / GGT (% change)	-25% / -21% / -45%
LDL / ApoB / Triglycerides (%)	-20% / -22% / -30%
VCTE response rates	
≥25% decrease (year 1 / 2)	46% / 52%
≥25% increase (year 1 / 2)	12% / 9%

CSPH (Baveno VII Criteria)	
Baseline CSPH (probable/definitive)	63%
Reversion from CSPH (year 1 / 2)	20% / 28% of CSPH+ no longer met criteria
Fibrosis reversion	
F4 to F3 transition at year 2	35% (of patients with confirmed F4 at baseline)

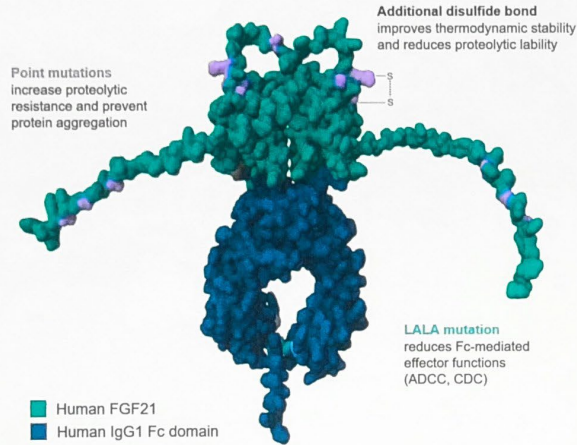


MAESTRO-NASH OUTCOMES, ongoing 845 MASH cirrhosis trial

Efimosfermin alfa (BOS-580): Long-acting, Once-monthly FGF21 Analogue with Extended Half-life and Balanced Pharmacological Activity

Fc-FGF21 analogue with enhanced stability

- ▶ Half-life of 21 days to support once-monthly dosing
- ▶ Balanced pharmacological activity through FGFR1c, 2c, and 3c and co-receptor, β -Klotho
- ▶ Manufactured in a mammalian cell line for human-like glycosylation
- ▶ In a Phase 2a study¹, efimosfermin treatment resulted in statistically significant reductions in liver fat, biomarkers of liver injury and fibrosis, and improved metabolic biomarkers, with a favorable safety profile in participants with phenotypic MASH after 12 weeks

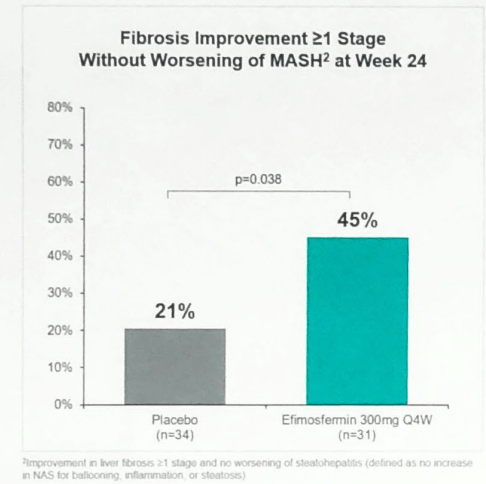
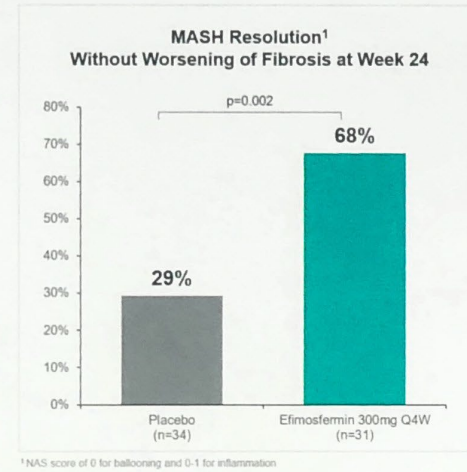


Theoretical model of efimosfermin alfa (BOS-580). ¹Loomba R et al. Poster LBP-22, EASL 2023. ADCC, Antibody-dependent Cellular Cytotoxicity, CDC, Complement-dependent Cytotoxicity, FGF21, Fibroblast growth factor 21, FGFR, Fibroblast growth factor receptor, IgG1, Immunoglobulin G1

3 | BOSTON
Pharmaceuticals

Source Data, Biopsy Analysis Set
Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by baseline fibrosis stage

Efimosfermin Once-monthly Achieved Statistically Significant MASH Resolution and Fibrosis Improvement



M. Nourredin AASLD 2024

OS-012

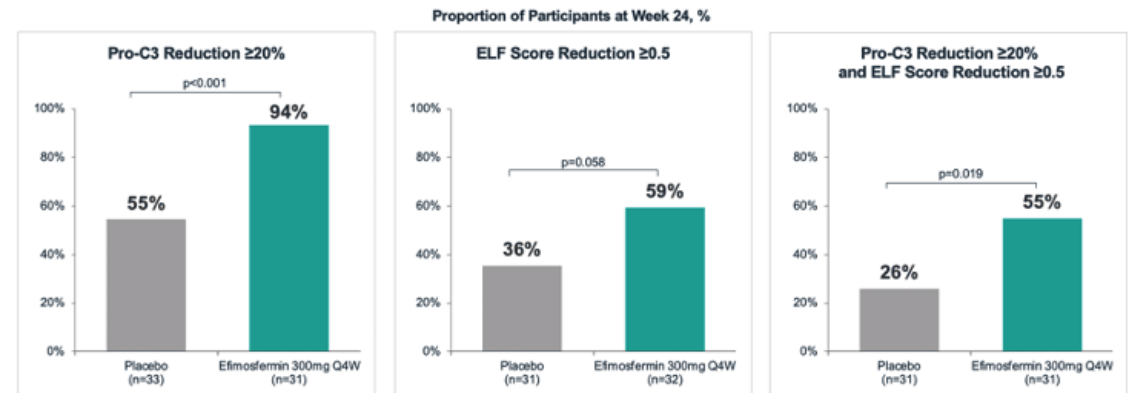
Efimosfermin Alfa Once-Monthly Treatment Improves Collagen Biomarker Profiles and Rapidly Induces Histological Fibrosis Regression in Subjects with MASH Stage F2-F3 Fibrosis in a 24-week Phase 2 Trial

Rohit Loomba, MD, MHS^c; Kris V. Kowdley, MD; Gerard Bain, PhD; Matthew D. Bryant, PharmD; Margaret James Koziele, MD; Mazen Nourredin, MD, MHS^c

84 ασθενείς – διπλές βιοψίες

– **ταχεία μείωση** κολλαγωνικών δεικτών εβδ 4,

Higher Proportion of Participants Achieved Meaningful Reductions in Non-Invasive Markers of Fibrosis with Once-Monthly Efimosfermin



FRI 333- Exercise partly protects against semaglutide-induced muscle loss in obese LDLR^{-/-}.Leiden mice

J A. Inia et al Einthoven Laboratory for experimental vascular medicine, LUMC, The Netherlands

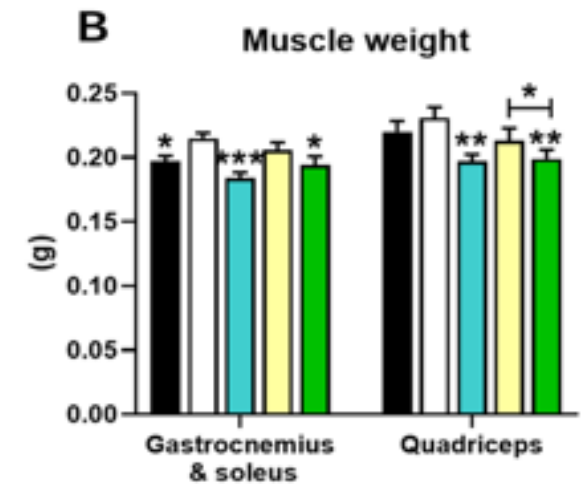
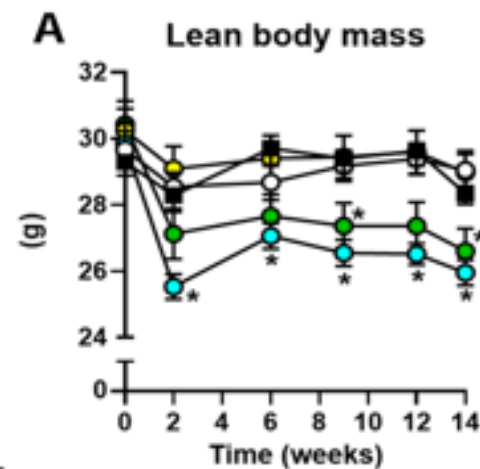
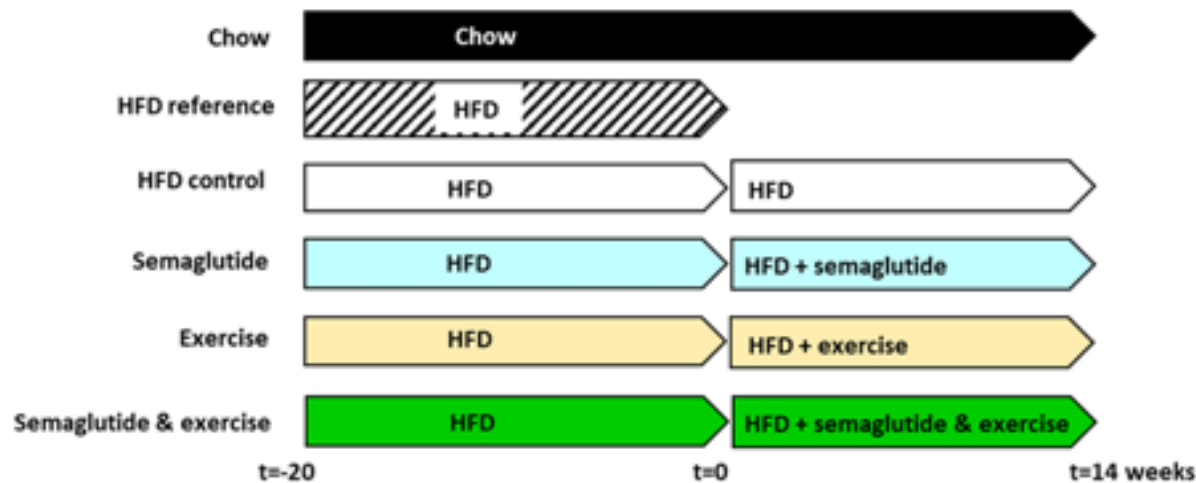
Σεμαγλουτίδη (αγωνιστής GLP-1) - απώλεια βάρους αλλά και ακούσια απώλεια μυϊκής μάζας



LDLR^{-/-}.Leiden mice
(n=8 chow mice;
n=15 HFD mice/grp)

Μελέτη σε παχύσαρκα ποντίκια με LDLR^{-/-}.Leiden

? εάν η άσκηση θα μπορούσε να μετριάσει την πιθανή απώλεια μυϊκής μάζας που σχετίζεται με τη σεμαγλουτίδη



Ο συνδυασμός σεμαγλουτίδης με άσκηση θα μπορούσε να αποτελέσει μια πιο αποτελεσματική στρατηγική για την προώθηση της υγιούς απώλειας βάρους, διατηρώντας παράλληλα τη μυϊκή μάζα.

Και άλλα πολλά

- **OS-013** Optimizing non-invasive screening to reduce biopsy screen failure in clinical trials for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease *SomaSignal best*
- **OS-017** Long-term air-pollution exposure is associated with metabolic dysfunction steatotic liver disease and liver fibrosis in the general population
- **OS-052** Chronic exposure to microplastics and nanoplastics exacerbates western diet-induced metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: the role of gut microbiota
- **OS-053-YI** Periodontitis drives steatotic liver disease progression via a microbiome-dependent oral-gut-liver circuit
- **OS-018** Impact of weekend warrior physical activity on all-cause mortality in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease
- **OS-010-YI** Informing management of patients at increased risk of hepatic decompensation by two-step non-invasive assessment - a multicentre cohort study of 12,950 patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)-*low FIB-4 (<1,3) annual risk 0,04% - exclusion*
- **OS-098** Direct effects of survodutide on liver endpoints *beyond weight loss*: insights from a phase 2 trial of the glucagon receptor/glucagon-like peptide-1 receptor dual agonist survodutide in people with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis and fibrosis
- **LBO-006** Belapectin at 2 mg/kg/LBW reduces varices development in MASH cirrhosis with portal hypertension: results from the NAVIGATE trial (*78εβδομ εμφάνιση κηρώων : 17% pla vs 10% BLP*)
- **OS-014-YI** Bariatric surgery identifies a protective amino acid in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (*glycin*)

Glycine rich foods

