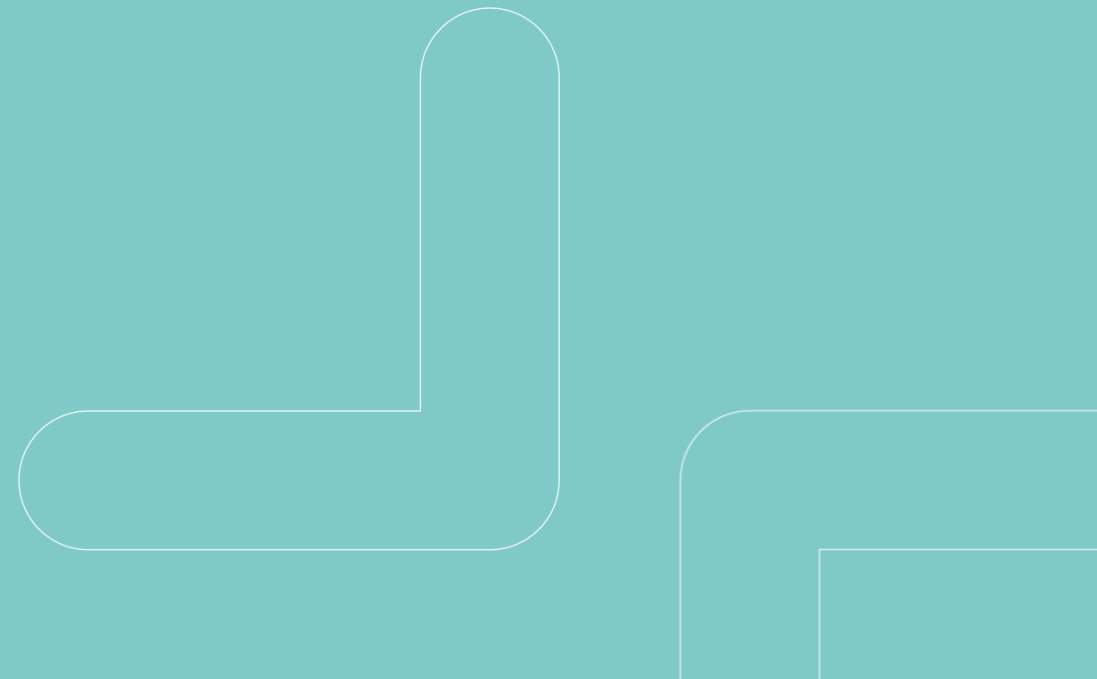


De stille leverziekte – leversteatose in de dagelijkse praktijk

Inge Brands, MDL-arts
Monique Noordman, PA MDL

Geen belangenverstrengeling



Terminologie

> Nieuw

- > **MASLD / MAFLD**
- > “Metabole-disfunctie geassocieerde Steatotic/Fatty Leverziekte”

- > **MASH**
- > “Metabole-disfunctie geassocieerde Steatohepatitis”

> Oud

- > **NAFLD**
- > “Non Alcoholic Fatty Liver Disease”

- > **NASH**
- > “Non Alcoholic Steatohepatitis”



Definitie

MASLD

“Leververvetting bij **aanwezigheid** van risicofactoren:”

- › Of BMI > 25
- › Of diabetes mellitus II
- › Of 2 van de volgende:
 - › Buikomtrek (m 102 cm ; v 88 cm)
 - › Hypertensie
 - › Dislipidemie
 - › Prediabetes
 - › “High sensitive CRP level” (CRP > 19)

NAFLD

“Leververvetting bij **afwezigheid** van overmatig alcohol gebruik”



Een 'omvangrijk' probleem

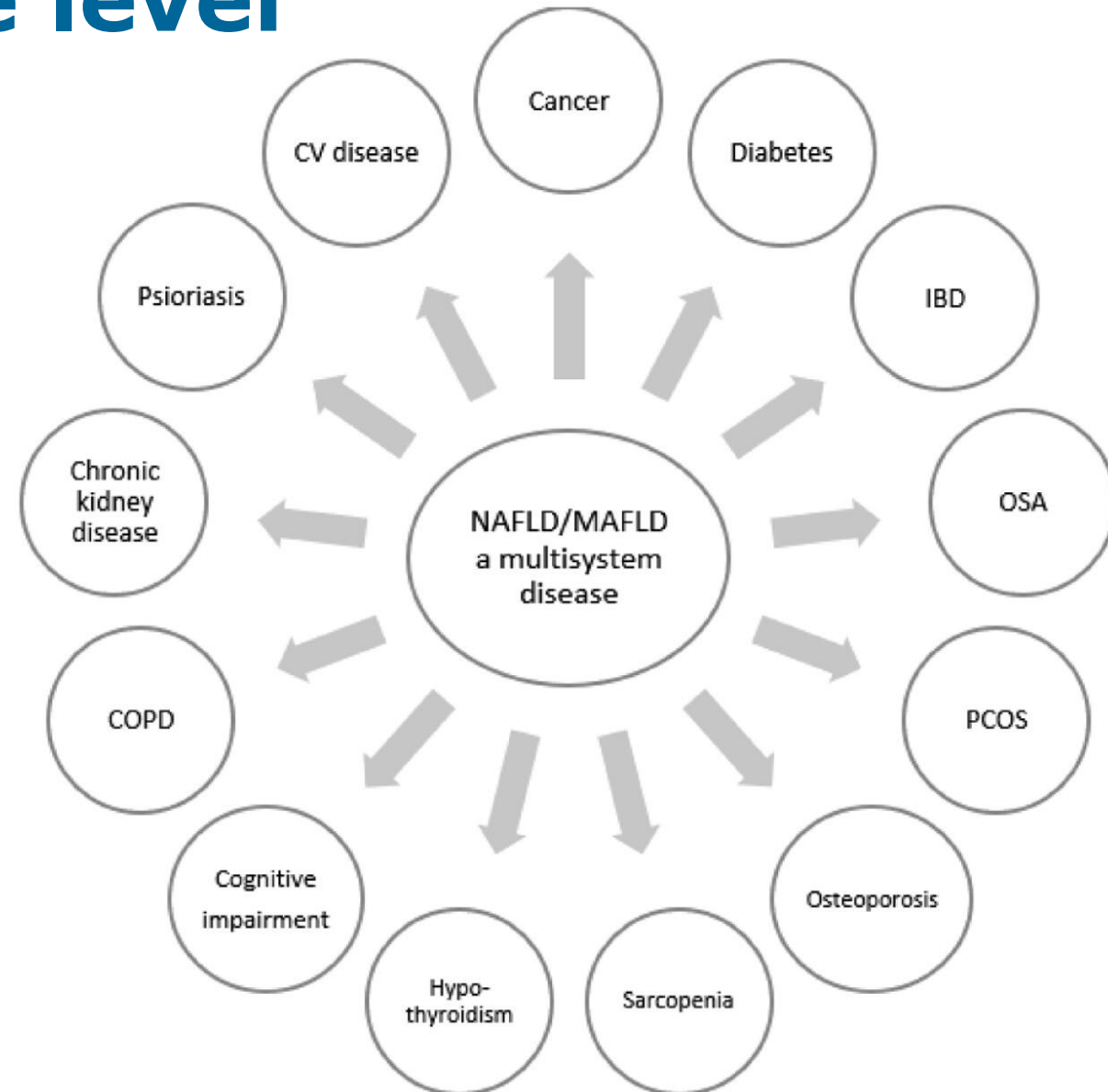


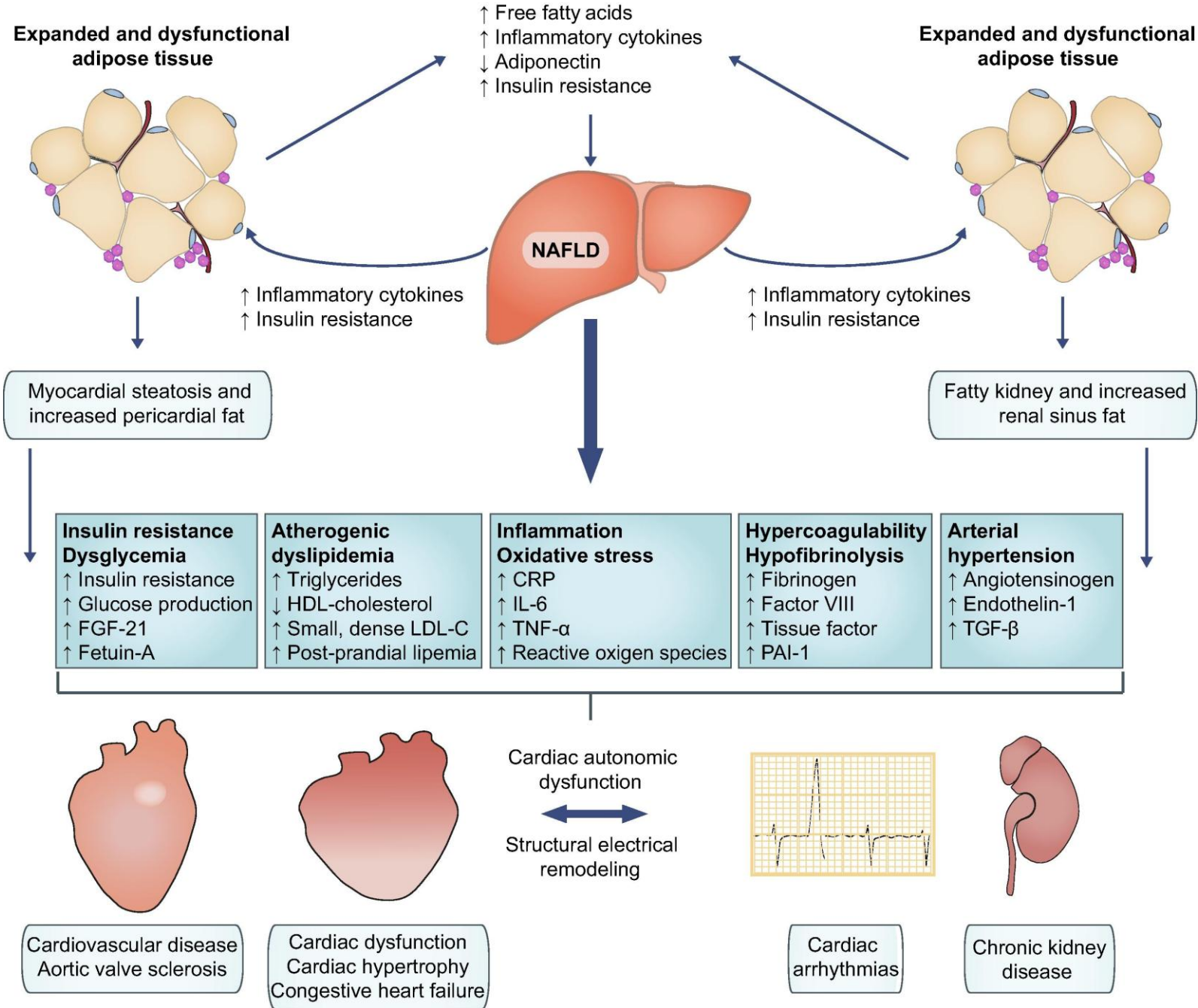
- › **MASLD**: de meest voorkomende en snelst toenemende leverziekte in Europa.
- › Prevalentie alg. populatie: 22-25%
- › Prevalentie risico groepen: 50-60%
 - › Overgewicht/obesitas (morbide obesitas >90%)
 - › DM type 2
 - › Metabool syndroom
- › Gezondheidskosten Europa €35 miljard
- › Indirecte kosten: €200 miljard



Betreft niet alleen de lever

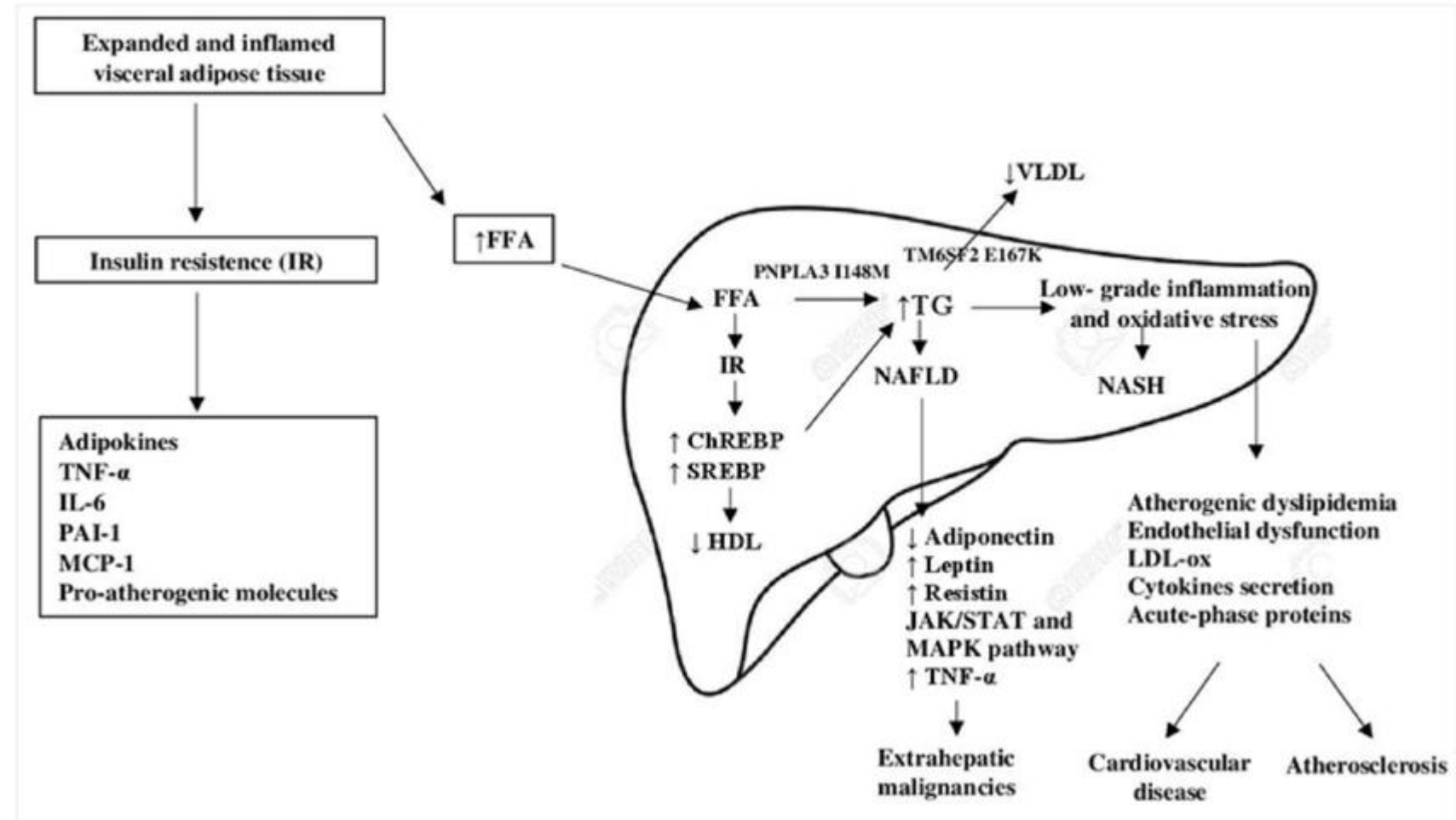
- › Multisysteem ziekte
- › Gezamenlijke risicofactoren:
 - › Dieet
 - › Comorbiditeit
 - › Genetische achtergrond





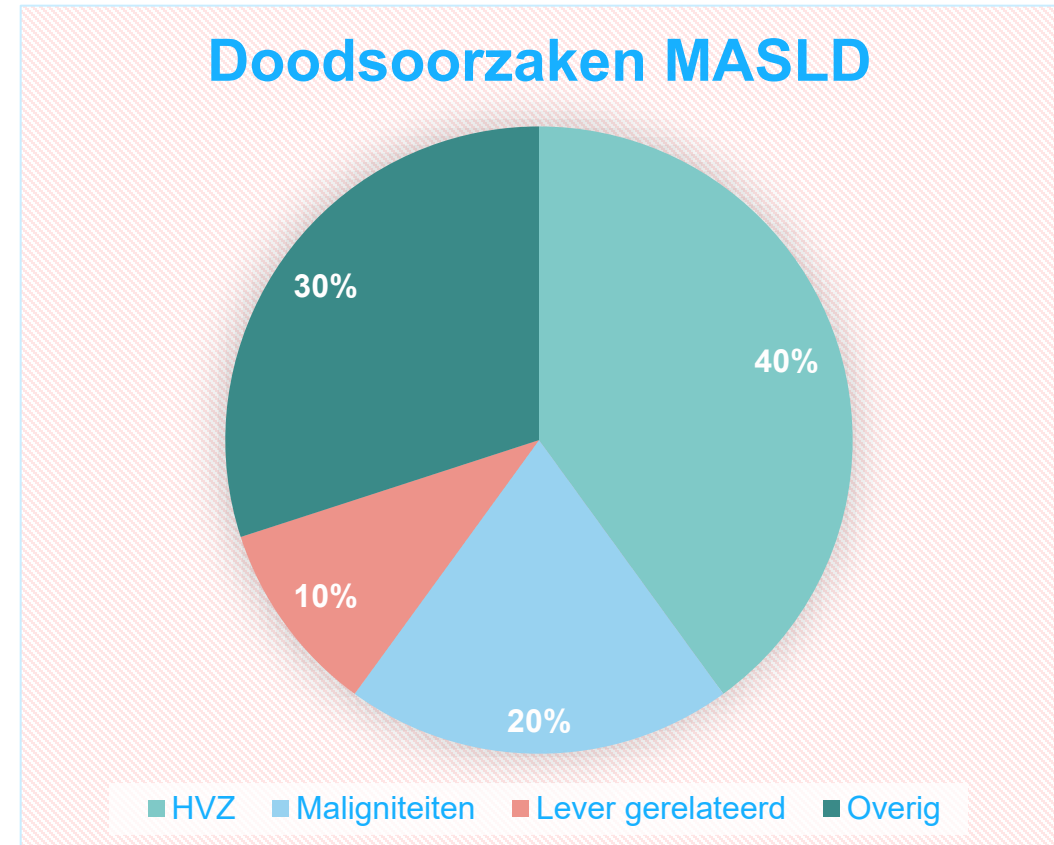
Betreft niet alleen de lever

- Maar ook MASLD als onafhankelijke risicofactor



Betreft niet alleen de lever

- › Doodsoorzaken MASLD
 - › Cardiovasculair event: 40%
 - › Extrahepatische maligniteiten: 20%
 - › Eindstadium leverziekte en HCC: 10%



Identificatie hoog risico leverpatiënten



Identificatie hoog risico leverpatiënten

<https://www.mdcalc.com/calc/2200/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis>

- › Fib-4-score:
 - › Leeftijd
 - › ASAT
 - › ALAT
 - › Trombocyten
- › Normale Fib-4 score (< 1,3) sluit met 95% zekerheid significante fibrose uit.
- › Afwijkende Fib-4-score toont (> 1,3) geeft 50% kans op significante fibrose.

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

years

AST

Aspartate aminotransferase

Norm: 15 - 41

U/L

ALT

Alanine aminotransferase

Norm: 1 - 35

U/L

Platelet count

Norm: 150 - 350

× 10³/μL ⇄

Result:

Please fill out required fields.

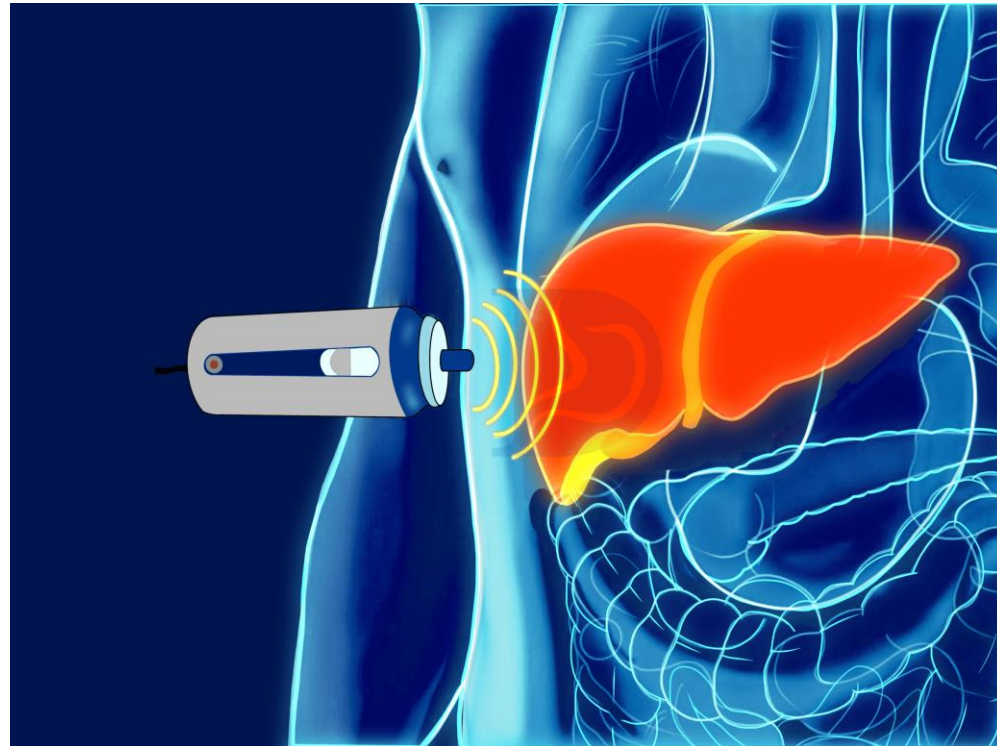


Identificatie hoog risico leverpatiënten

Fibroscan

- › Zendt een geluidsgolf door de lever
- › Meet de snelheid in m/sec
- › Zet deze om in leverstijfheid/druk (kpa)

- › 3 uur nuchter
- › Meet intercostaal thv het xyfoïd en axillair
- › 10 metingen
- › M-probe / XL-probe





> Live presentatie Fibroscan

Monique Noordman, PA-MDL

Identificatie hoog risico leverpatiënten

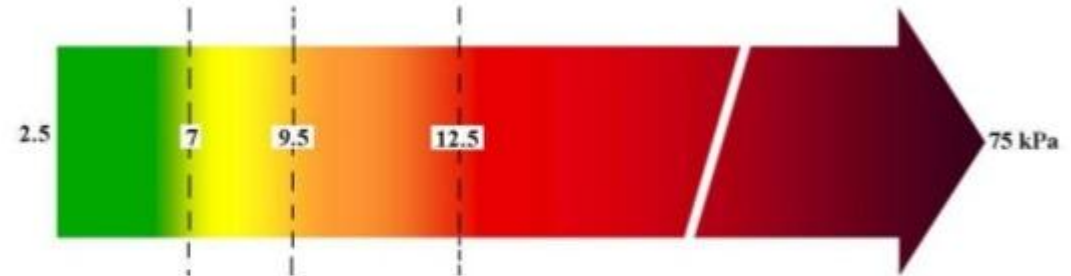
Advanced fibrose aantonen:

- > 7.4 kPa 49%
- > 9,1 kPa 60%
- > 12.1 kPa 70%**

Advanced fibrose uitsluiten:

- < 7.4 kPa 93%**
- < 9,1 kPa 89%
- < 12,1 kPa 82%

Liver stiffness cut-offs in chronic liver diseases



Matavir	F0-F1	F2	F3	F4
---------	-------	----	----	----

Fibrosis	Mild	Sign	Severe	Cirrhosis
----------	------	------	--------	-----------

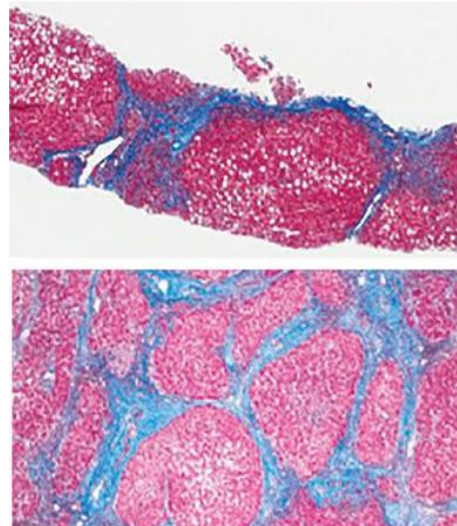


Terminologie fibrose / cirrose

Oud

› Gebaseerd op histologische mate van fibrose:

- › F0 "Normaal"
- › F1 "Mild"
- › F2 "Significant"
- › F3 "Advanced"
- › F4 "Cirrose"



Nieuw

› Gebaseerd op niet-invasieve diagnostiek / kliniek:

- › ACLD "advanced chronic liver disease"
- › Met of zonder CSPH "clinically significant portal hypertension"



Definitie ACLD en CSPH

Fibroscan

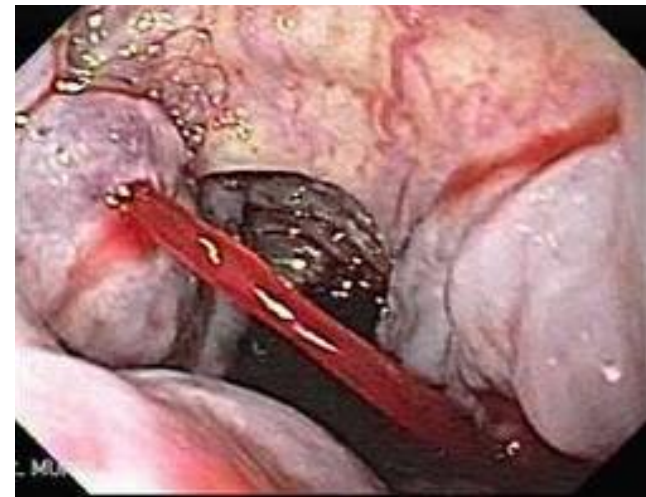
- › **ACLD**: advanced chronic liver disease
 - › Fibroscan <10 kPa ACLD uitgesloten
 - › Fibroscan 10-15 kPa suggestief voor ACLD
 - › Fibroscan > 15 kPa ACLD aangetoond

- › **CSPH**: clinically significant portal hypertension
 - › Fibroscan ≤ 15 kPa en $\geq 150 \times 10^9/L$ CSPH uitgesloten
 - › Fibroscan ≥ 25 kPa CSPH aangetoond



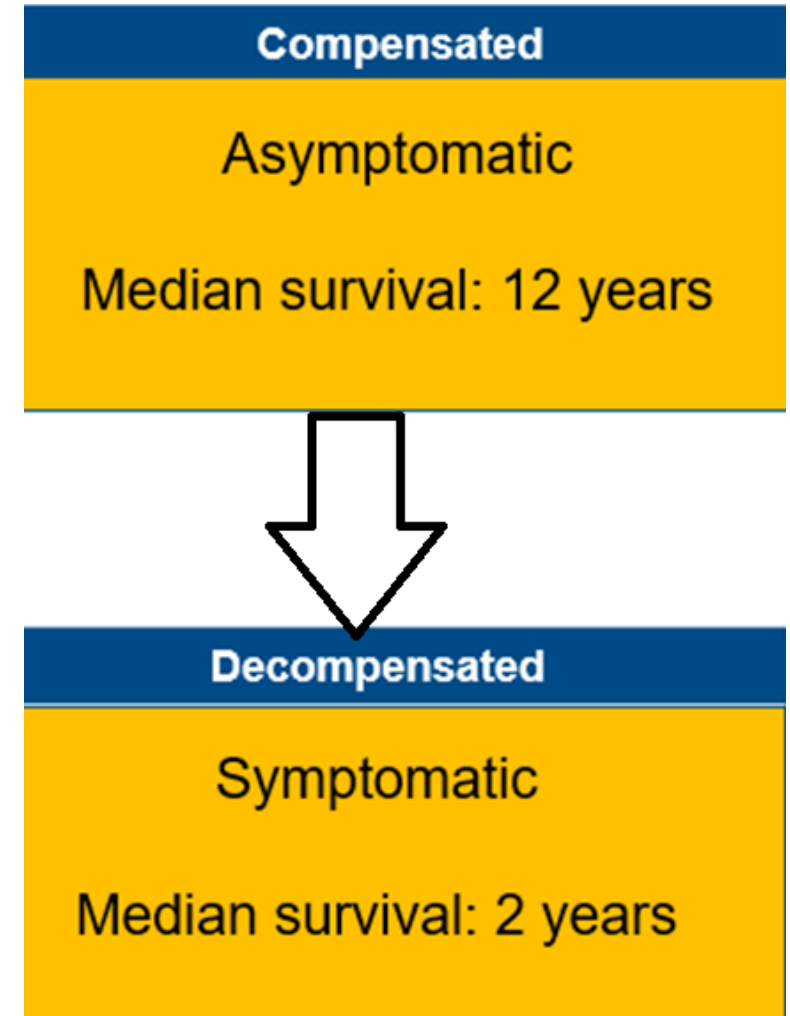
Waarom nieuwe definitie?

- › Meestal wordt geen leverbiopsie verricht
- › Beter voorspelling risico op decompensatie:
 - › ascites
 - › varices bloeding
 - › hepatische encefalopathie
 - › (icterus)
 - › (portale gastropatie)
- › Fibroscan <10 kPa: < 1% risico op decompensatie < 3 jaar



Risico decompensatie

- › Progressieve leverziekte
- › Uitlokkende factoren
 - › Intercurrente infectie (viraal/bacterieel)
 - › Vena porta trombose
 - › HCC
 - › Bloeding
 - › Alcohol
 - › Chirurgie
- › Maar ook bij wankel evenwicht
 - › Obstipatie
 - › Dehydratie
 - › ...



Terug naar MASLD

- › Identificeren hoog-risico patiënten voor verwijzing
- › Behandeling en follow-up in de eerste lijn
- › Behandeling en follow-up in de tweede lijn



Identificeer risico patiënten

- › Identificeer risico patiënten
 - › overgewicht/obesitas, metabool syndroom, DM2
- › Verricht onderzoek bij mild verhoogde leverenzymen: (ASAT/ALAT < 2xULN, normaal bilirubine)
 - › Sluit focale leverziekten uit met echo
 - › Sluit hepatitis B en C uit met serologie
 - › Sluit hemochromatose uit met transferrine saturatie
- › FIB-4-score bepalen:



FIB-4 score

<https://www.mdcalc.com/calc/2200/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis>

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	<input type="text"/>	years
--	----------------------	-------

AST Aspartate aminotransferase	Norm: 15 - 41	U/L
--	---------------	-----

ALT Alanine aminotransferase	Norm: 1 - 35	U/L
--	--------------	-----

Platelet count	Norm: 150 - 350	$\times 10^3/\mu\text{L}$ ⇄
----------------	-----------------	-----------------------------

Result:
Please fill out required fields.



Identificeer mogelijke risico patiënten

- › Verwijs voor 1ste lijns Fibroscan bij FIB-4-score:
 - › Patiënten 18-65 jaar met FIB-4 > 1,3
 - › Patiënten > 65 jaar met FIB-4 > 2,0
- › Fibroscan < 8 kpa:
 - › fibrose niet waarschijnlijk, blijft in de eerste lijn
- › Fibroscan > 8 kpa:
 - › verwijzing poli MDL



Behandeling in de eerste lijn

Dieet

- › Koolhydraatbeperkt
- › Onverzadigd vet ipv verzadigd vet
- › Vezelrijk
- › Beperking toegevoegde suikers en fructose (vruchtensap, frisdrank)
- › Alcoholverbod (zo nodig verwijzen voor professionele begeleiding)



Behandeling in de eerste lijn

Lichaamsbeweging

Jeugd
4 tot 18 jaar



1 uur per dag
matig intensief bewegen

Matig intensief is als je ademhaling sneller wordt.

Hoeveel kan ik **bewegen**
om **gezond** te blijven?



3x per week
spier- en botversterkende
activiteiten

Zoals volleybal, dansen,
buiten spelen en fietsen.



2,5 uur per week
matig intensief bewegen

Verspreid het bewegen over
meerdere dagen.

Volwassenen
en ouderen



2x per week
spier- en botversterkende
activiteiten

Voor ouderen in combinatie
met balansoefeningen.



Follow-up in de eerste lijn

- › Fibroscan herhalen na 5 jaar.
- › Houdt rekening met:
 - › leeftijd
 - › levensverwachting
 - › progressieve ziekte
 - › comorbiditeiten



Behandeling en follow-up in de 2e lijn

- › Uitsluiten secundaire oorzaken steatose
- › Fibroscan 8-10 kpa
 - › Leefstijladviezen
 - › Fibroscan herhalen 2-3 jaar
 - › Tussentijds terug naar huisarts?
- › Fibroscan 10-15 kpa
 - › Leefstijladviezen
 - › Fibroscan jaarlijks
 - › Overweeg gastroscopie t.u.v. oesofagusvarices (bij trombo < 150)
 - › Overweeg HCC surveillance (bij fibroscan > 12 kpa)



Secundaire oorzaken van steatose

<p>Chronic HCV infection particularly frequent with genotype 3^{**,#}</p>	<p>Pregnancy-associated[#] Acute fatty liver of pregnancy HELLP syndrome</p>
<p>Nutritional/intestinal-related causes[#] Acute weight loss (bariatric surgery, fasting) Malnutrition Total parenteral nutrition Short bowel syndrome Intestinal failure-associated fatty liver disease[*] Small intestinal bacterial overgrowth, microbiome changes Coeliac disease Pancreatectomy</p>	<p>Environmental toxins^{#, §} Metals: lead, arsenic, mercury, cadmium Herbicides, pesticides Polychlorinated biphenyls Chloroalkenes: - perchloroethylene - trichloroethylene - vinyl chloride</p>
	<p>Rare genetic diseases^{**,#, §} (see Table 2)</p>
<p>Endocrine disorders Hypothyroidism (^{#, §}) Polycystic ovary syndrome (^{#, §}) Hypothalamic/pituitary dysfunction (e.g. by tumours, infections)^{*,#} Growth hormone deficiency^{*,#}</p>	<p>Drug-related^{*,#, §} cART in HIV (e.g. didanosine, stavudine, zidovudine), amiodarone, methotrexate, chemotherapy (e.g. irinotecan, 5-fluouracil), tamoxifen, corticosteroids, tetracyclines, valproic acid, amphetamines, acetylsalicylic acid</p>



Behandeling en follow-up in de 2e lijn

- › Fibroscan > 15 kPa (ACLD)
 - › Leefstijladviezen
 - › Fibroscan jaarlijks
 - › Halfjaarlijks HCC surveillance
 - › **Start carvedilol**
 - › Evt. gastroscopie t.u.v. significante varices (bij indicatie therapeutische antistolling, intolerantie carvedilol)
 - › Evalueer medicatie (geneemiddelenbijcirrose.nl)
 - › Stop NSAID's
 - › Stop benzodiazepines bij Child-Pugh B/C of pas dosis aan bij Child-Pugh A
 - › Stop/vervang ACE-i, AII-antagonisten bij Child-Pugh B/C

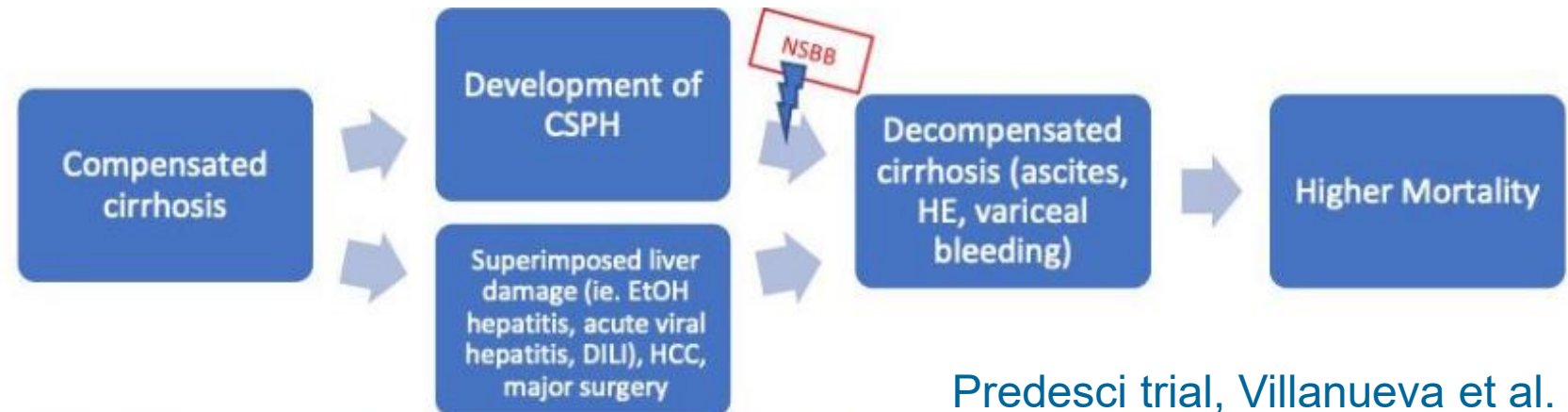
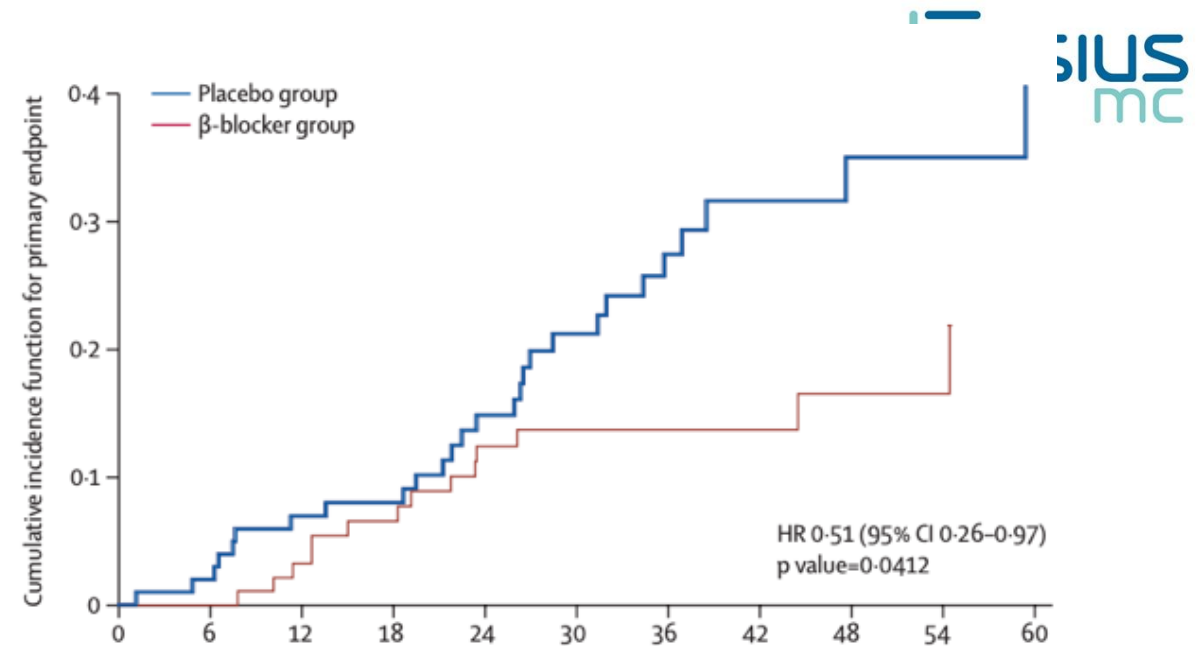


Carvedilol

> Voorkomen van decompensatie:

- > ascites
- > hepatische encefalopathie
- > bloedingen

A



Predesci trial, Villanueva et al.

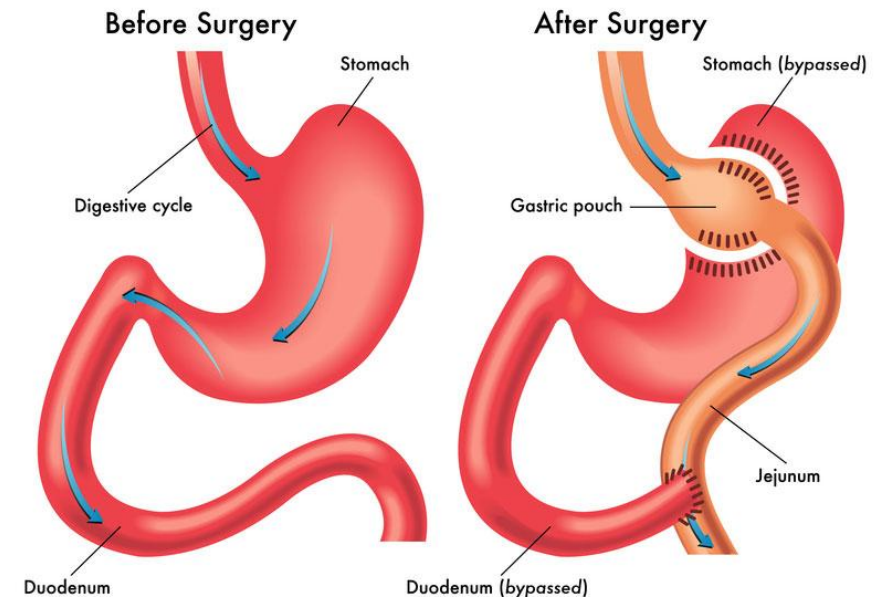
Aanvullende behandeling?

- › Bariatrische chirurgie bij MAFLD/MASH ?
 - › Bij BMI > 35 kg/m²
 - › Indien leefstijlinterventies onvoldoende effect

› Medicatie MASH ?

› Pioglitazon

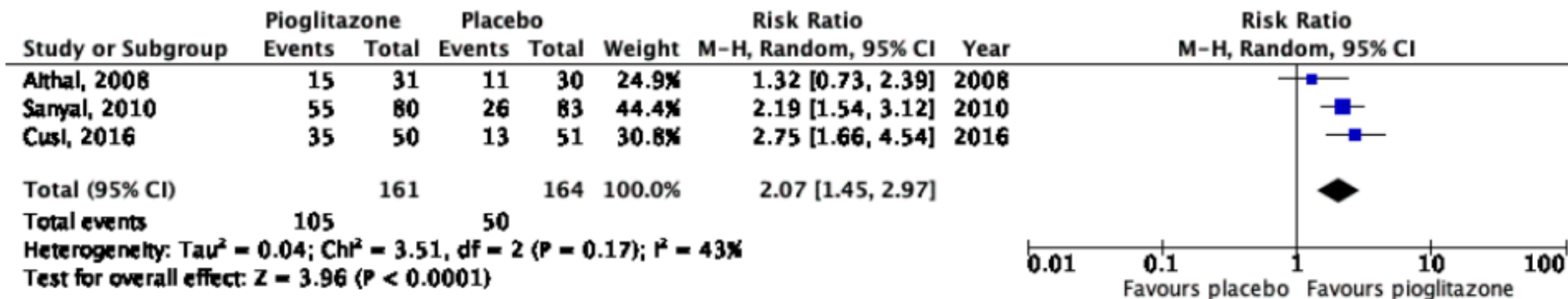
› Vitamine E



Aanvullende behandeling?

› Vitamine E en Pioglitazon

- › mogelijk vermindering fibrosegraad
- › effect op klinische uitkomsten, zoals decompensatie of HCC niet bekend



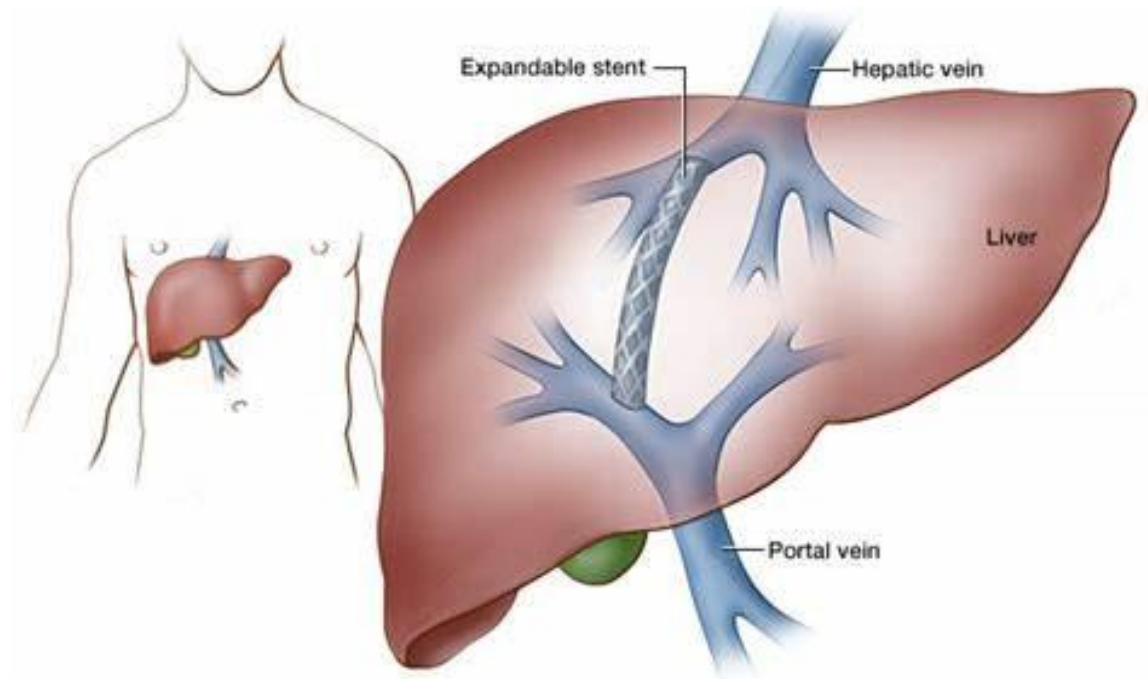
Aanvullende behandeling decompensatie

› Ascites

- › Natriumbeperkt dieet
- › Diuretica (furosemide en spironolacton)
- › TIPS

› Hepatische encefalopathie

- › Lactulose
- › Rifaximine



Levertransplantatie

- › Alle Nederlandse patiënten op 1 wachtlijst (per bloedgroep)
- › MELD-score bepaalt plaats op de wachtlijst
 - › Ideaal bij MELD > 12
 - › MELD > 20/25 voor reële kans
- › Soms exceptie punten:
 - › HCC
 - › Refractaire ascites

MELD Score (Model For End-Stage Liver Disease) (12 and older) ☆

Stratifies severity of end-stage liver disease, for transplant planning.

INSTRUCTIONS

Use in patients ≥12 years old. Note: As of January 2016, calculation of the MELD has changed. It now includes serum sodium level. See [OPTN's announcement](#).

When to Use ▾

Pearls/Pitfalls ▾

Why Use ▾

Dialysis at least twice in the past week
Or [CVVHD](#) for ≥24 hours in the past week

No

Yes

Creatinine

Cr >4.0 mg/dL is automatically assigned a value of 4.0

80

μmol/L ↔

Bilirubin

35

μmol/L ↔

INR

1.3

Sodium

138

mmol/L ↔

12 points

MELD Score (2016)*

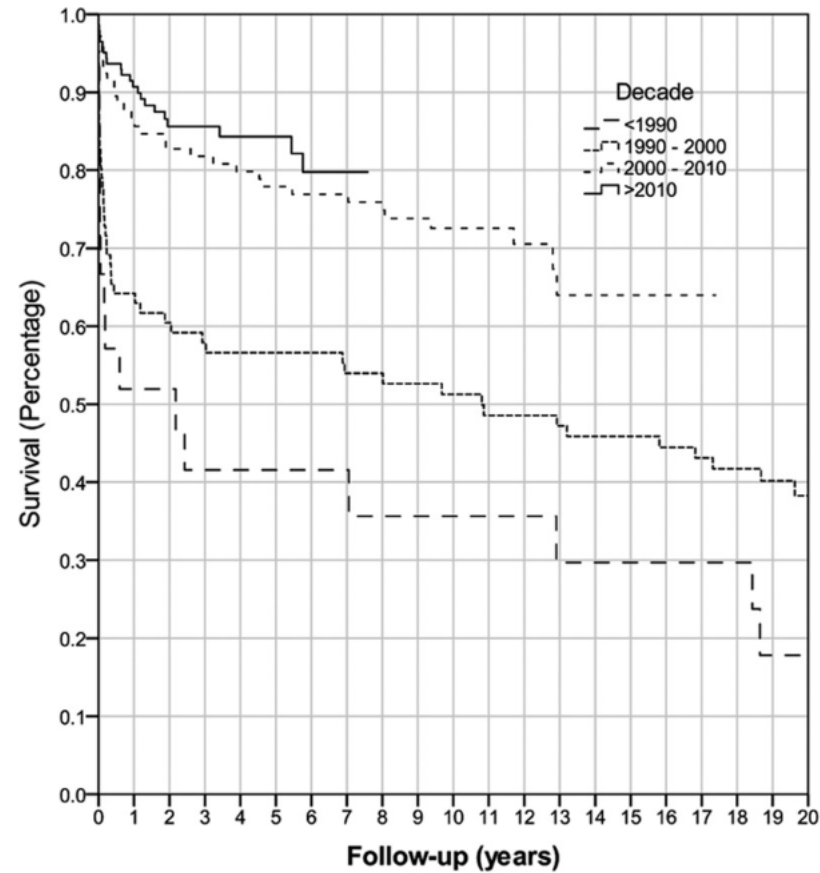
6.0%

Estimated 3-Month Mortality

Copy Results 📄

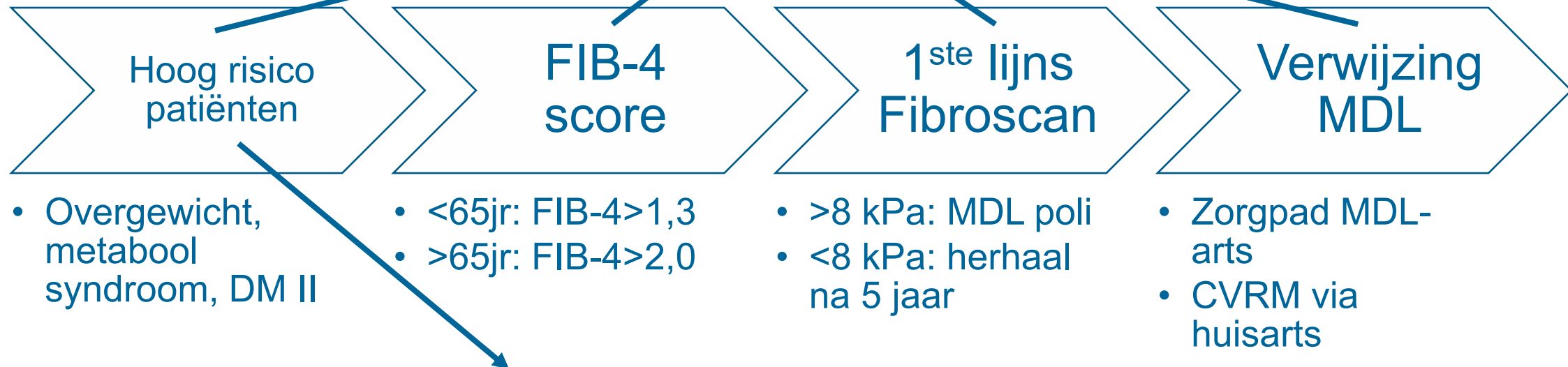
Next Steps »»»

Overleving na levertransplantatie



Samenvatting zorgpad MASLD Huisarts

- Adviseer leefstijlaanpassingen
- Obesitas, diabetes en CVRM-screening en management



Onderzoek bij verhoogd ASAT/ALAT < 2 ULN, normaal bilirubine:

- Echo lever/galwegen
- Hepatitis B/C serologie
- Transferrine saturatie (hemochromatose)



Samenvatting zorgpad MASLD MDL-arts

Fibroscan 8-10 kPa

- Uitsluiten overige oorzaken
- Leefstijladviezen
- Terugverwijzen huisarts
- Fibroscan herhalen 2-3 jr, oproep volgt

Fibroscan 10-15 kPa

- Uitsluiten overige oorzaken
- Leefstijladviezen
- Varices screening (trombocyten <150)
- HCC surveillance (fibroscan > 12 kPa)
- Fibroscan herhalen 1 jr

Fibroscan > 15 kPa

- Uitsluiten overige oorzaken
- Leefstijladviezen
- Carvedilol
- Medicatie aanpassen
- HCC surveillance
- Varices screening
 - Bij antistolling
 - Bij intolerantie carvedilol

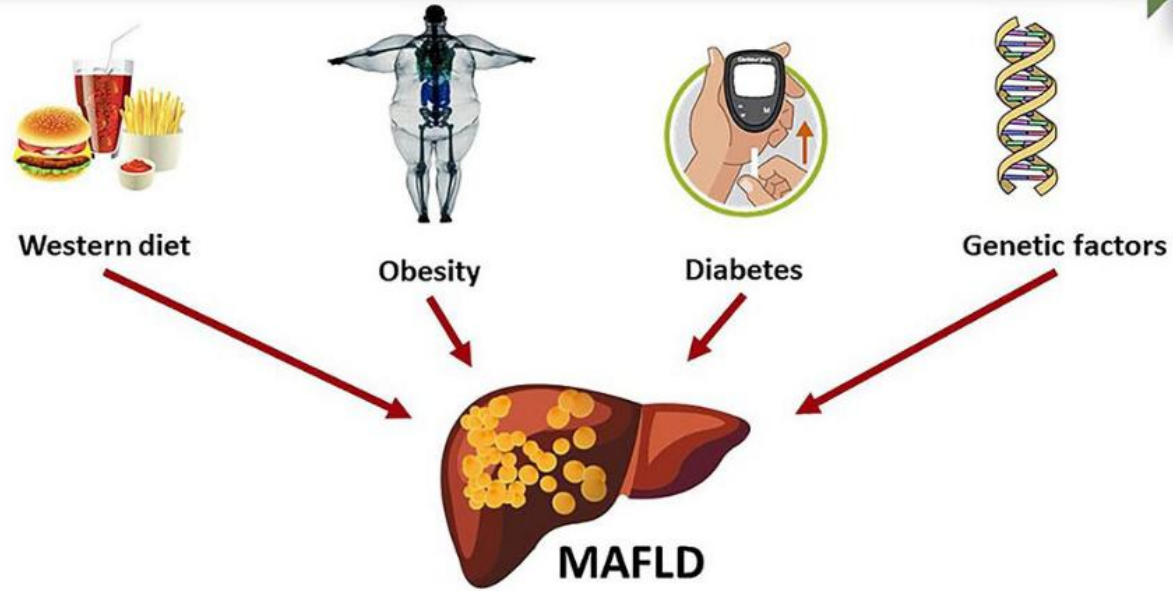


Take Home

- › MALFD is een groot en toenemend gezondheids- en maatschappelijk probleem.
- › Identificatie van laag- en hoog-risico leverpatiënten is mogelijk met niet- invasieve diagnostiek:
 - › Fib-4-score -> screening
 - › Fibroscan -> inschatting risico op geavanceerde leverziekte (CALD) en klinisch significante portale hypertensie (CSPH)
- › Doel is het voorkomen van decompensatie, HCC en vroegtijdig overlijden.
- › Dieet- en leefstijlaanpassingen blijven de basis van de behandeling.



Main risk factors for the development and progression of MAFLD



Lifestyle changes to improve and prevent MAFLD



