

# Metabole-disfunctie geassocieerde Steatotische Leverziekte (MASLD)

ijssel<sup>^</sup>land  
ziekenhuis

**Hier gaat het om u.**

Lisanne Plompen, MDL-arts en Juliette Wassink, Huisarts  
Duo Dagen 11 en 12 april 2024

# Disclosure sheet

## Vereniging Medische Staf

(Disclosure slide voor sprekers op nascholingsbijeenkomsten GAIA<sup>[1]</sup>)

Disclosure belangen spreker: Lianne Plompen  
Presentatie: MASLD

Geen potentiële belangenverstrengeling	X
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties <sup>1</sup>	Nvt
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sponsoring of onderzoeksgeld</li><li>• Honorarium of anderen (financiële) vergoeding</li><li>• Aandeelhouder</li><li>• Andere relatie, namelijk....</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•</li><li>•</li><li>•</li><li>•</li></ul>

<http://knmg.artsennet.nl/Opleiding-en-herregistratie/GAIA-accreditatie/Aanbieders-nascholing.htm>

# Leerdoelen

- Leren over prevalentie en risicofactoren van MASLD
- Kennis opdoen over de pathofysiologie van MASLD en hoe dit kan leiden tot cirrose en leverfalen
- Weten hoe middels diagnostische testen in de huisartsenpraktijk een inschatting van de aanwezigheid van MASLD fibrose gemaakt kan worden
- Handvatten krijgen over welke patiënten verwezen dienen te worden naar de MDL-arts
- Op de hoogte zijn van behandelopties (in de eerste lijn)

# Casus, wat zou u doen?

# Man, 58 jaar, blanco VG

Moeheid, daarom oriënterend lab

Drinkt geen alcohol, gebruikt geen medicatie

ALAT 74

Wat nu?

# Man, 58 jaar, blanco VG

Moeheid, daarom oriënterend lab

Drinkt geen alcohol, gebruikt geen medicatie

ALAT 74

Wat nu?

- a Herhalen lab na 3 maanden
- b Aanvullend lab
- c Echo abdomen
- d Verwijzing MDL-arts

# Man, 58 jaar, bekend met DM II

Moeheid, daarom oriënterend lab

Drinkt geen alcohol, gebruikt metformine

ALAT 74

Wat nu?

- a Herhalen lab na 3 maanden
- b Aanvullend lab
- c Echo abdomen
- d Verwijzing MDL-arts

# Definitie en epidemiologie

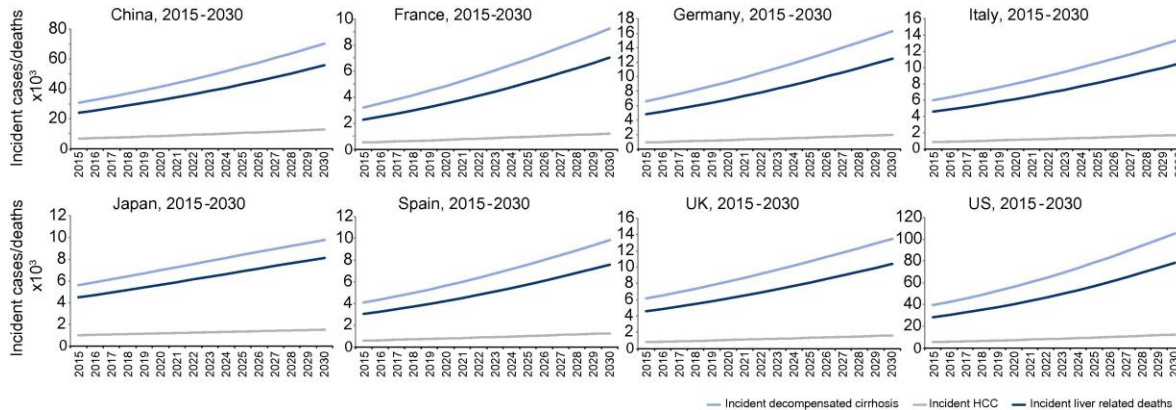


# Definitie

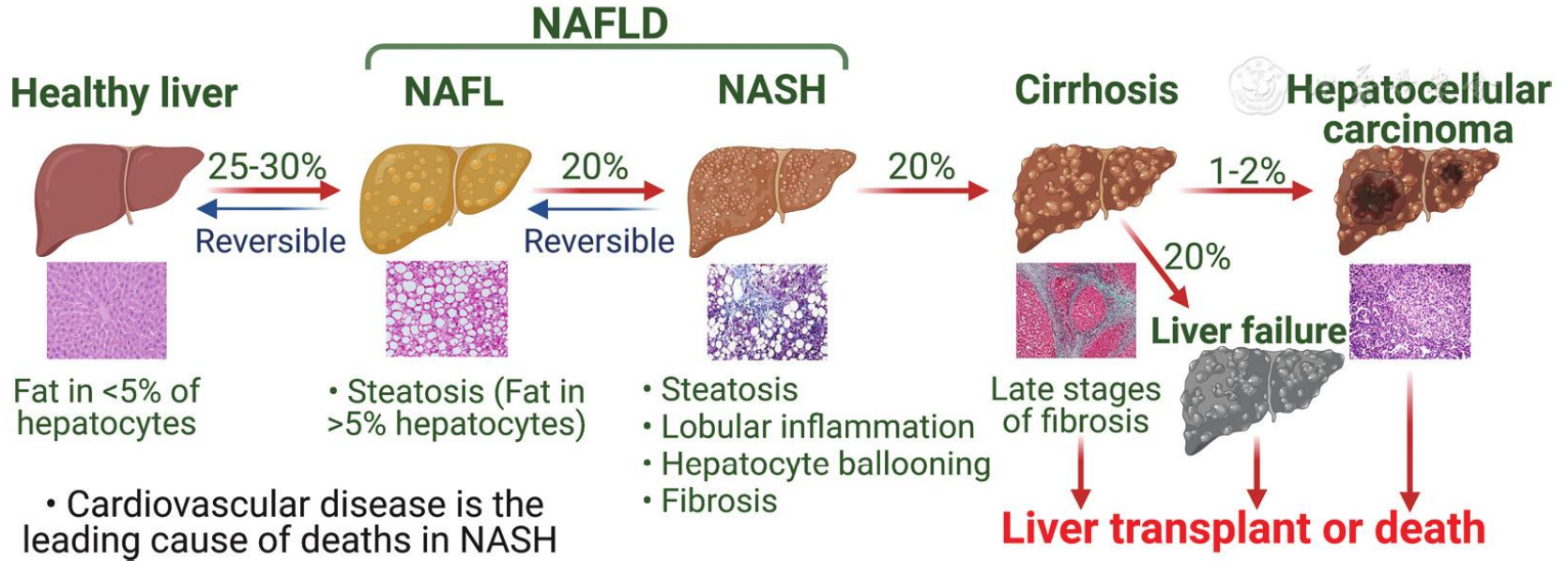
- MASLD/MASH is nieuwe naam voor NAFLD/NASH
- MASLD
  - Aanwezigheid van leververvetting ( $> 5\%$ ) bij beeldvormend of histopathologisch onderzoek, zonder alternatieve oorzaak als overmatig alcoholgebruik (mannen:  $\geq 3$  EH/dag; vrouwen:  $\geq 2$  EH/dag), het gebruik van bepaalde medicatie of andere oorzaken
  - MASLD omvat het spectrum van steatose tot actieve ziekte (steatohepatitis), wat kan leiden tot MASLD-fibrose en – uiteindelijk – cirrose en MASLD-geassocieerd HCC
- MASH
  - Aanwezigheid van steatose in combinatie met ontsteking, 'ballooning' van hepatocyten en/of fibrose bij histopathologisch onderzoek

# Epidemiologie

- Prevalentie MASLD in Nederland is 22-25%
- Bij risicogroepen (obesitas, metabool syndroom en DM II) prevalentie tot 50-60%
- Verhoogd risico op atherosclerotische cardiovasculaire events
- Prevalentie MASH in Nederland is ~3%
- MASH kan progressie vertonen naar MASH-fibrose, cirrose en hepatocellulair carcinoom



# Progression of MASLD



# Diagnostiek

# Identificatie MASLD-fibrose

- >5% steatose is basisvoorwaarde voor diagnose MASLD
- Echter mate van leverfibrose heeft als enige prognostische waarde
  - Lever-gerelateerde morbiditeit/mortaliteit en all-cause mortaliteit
- Gouden standaard voor diagnose MASLD/MASH is leverbiopt
  - Mate van steatose / fibrose en uitsluiting andere leverziekten
  - Complicaties, pijn, tijdrovend, risico sampling error en interobserver variabiliteit
- Hoge prevalentie MASLD icm nadelen leverbiopt vraagt om non-invasieve diagnostiek

# Niet-invasieve diagnostiek MASLD fibrose

- Progressie van MASLD/MASH fibrose is langzaam proces en verloopt asymptomatisch
- Niet-invasieve fibroseparameters voor MASLD-fibrose hebben prognostische waarde
  - MASLD fibrose uitsluiten bij patiënten die geen controle nodig hebben
  - Patiënten met (hoog risico op) MASLD fibrose vroeg diagnosticeren
- Deze kunnen tevens gebruikt worden voor follow-up en evaluatie behandeling
- Niet-invasieve fibroseparameters voor MASLD-fibrose
  - FIB-4
  - ELF test
  - LSM

# Niet-invasieve fibroseparameters

- FIB-4
  - Leeftijd, ASAT, ALAT, trombocyten
- ELF test
  - Matrix turnover eiwitten (hyaluronic acid, procollagen III amino-terminal peptide, tissue inhibitor matrix metalloproteinase 1)
- LSM
  - Echografische techniek
  - Mate van leverelasticiteit/stijfheid
  - Fibroscan®

# Niet-invasieve fibroseparameters

- **FIB-4**
  - **Leeftijd, ASAT, ALAT, trombocyten**
- ELF test
  - Matrix turnover eiwitten (hyaluronic acid, procollagen III amino-terminal peptide, tissue inhibitor matrix metalloproteinase 1)
- **LSM**
  - **Echografische techniek**
  - **Mate van leverelasticiteit/stijfheid**
  - **Fibroscan®**



# FIB-4

## Afkapwaarden

- <1.3 laag risico (gevorderde) fibrose
- ≥2.67 hoog risico (gevorderde) fibrose

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST Level (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}} = \text{Yellow bar}$$

Indien FIB-4 <1.3 is kans op fibrose verwaarloosbaar

FIB-4 ≥2.67 is reden voor aanvullend onderzoek bij MDL-arts

In het grijze gebied (FIB-4 1.3-2.67) advies 2<sup>e</sup> test inzetten, voorkeur Fibroscan®

# FIB-4

## Afkapwaarden

- <1.3 laag risico (gevorderde) fibrose
- ≥2.67 hoog risico (gevorderde) fibrose

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST Level (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}} = \text{Result}$$

Hoge specificiteit (91%) = terecht uitsluiten significante fibrose

Cave onderdiagnostiek fibrose bij afkapwaarde <1.3 bij DM II

Bij hoge leeftijd daalt specificiteit sterk = veel fout-positieve uitslagen

>65 jaar afkapwaarde FIB-4 van 2.0 om significante fibrose uit te sluiten

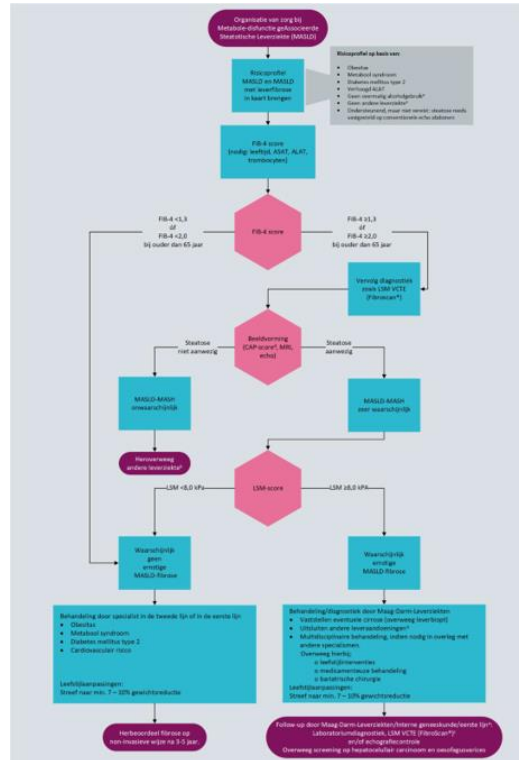
# Fibroscan®

[FibroScan® non-invasive liver assessment \(youtube.com\)](#)

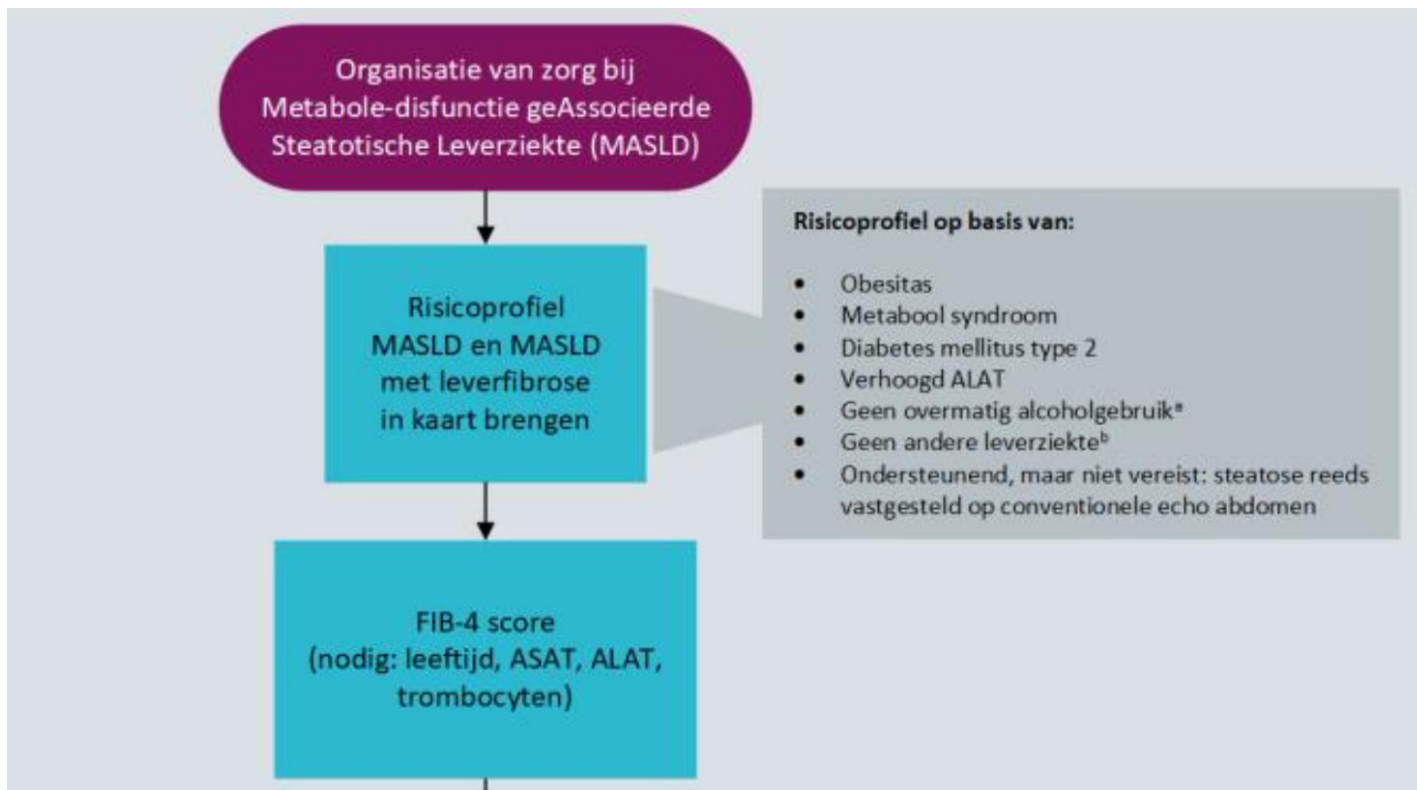
Bij score < 8.0 kPa waarschijnlijk geen gevorderde MASLD-fibrose (sens/spec 80-85%)

Bij score > 12.0 kPa diagnose gevorderde MASLD-fibrose (F3-F4: AUC 95%)

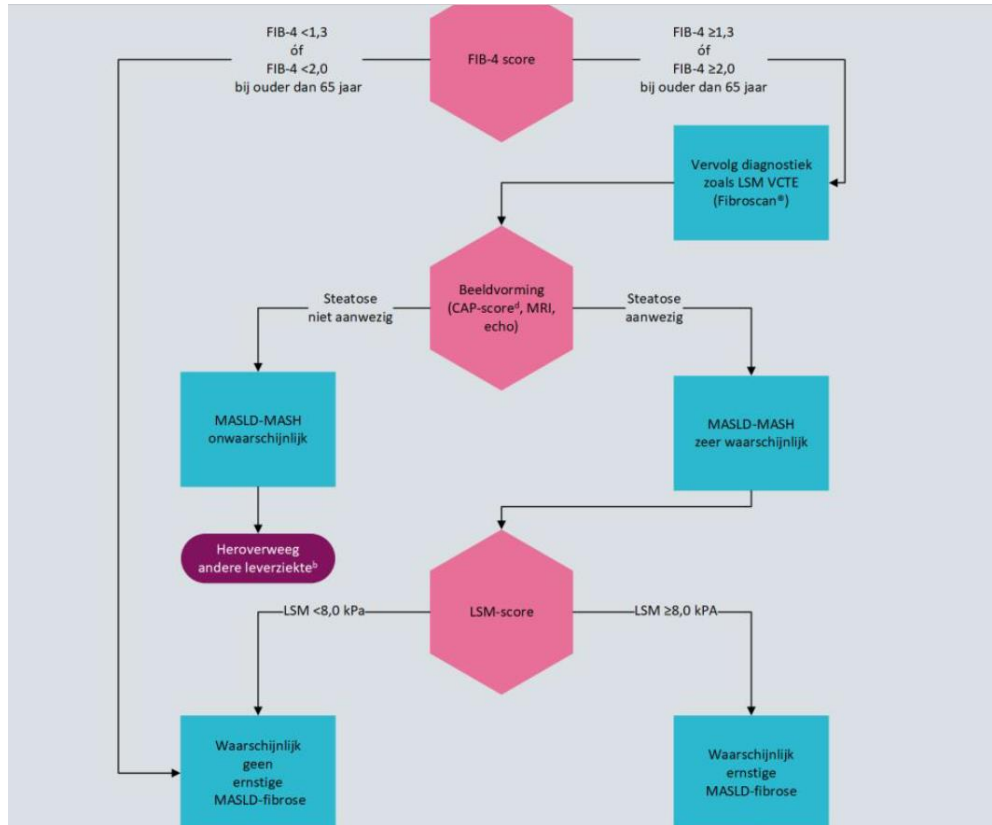
# Organisatie van zorg bij MASLD/MASH



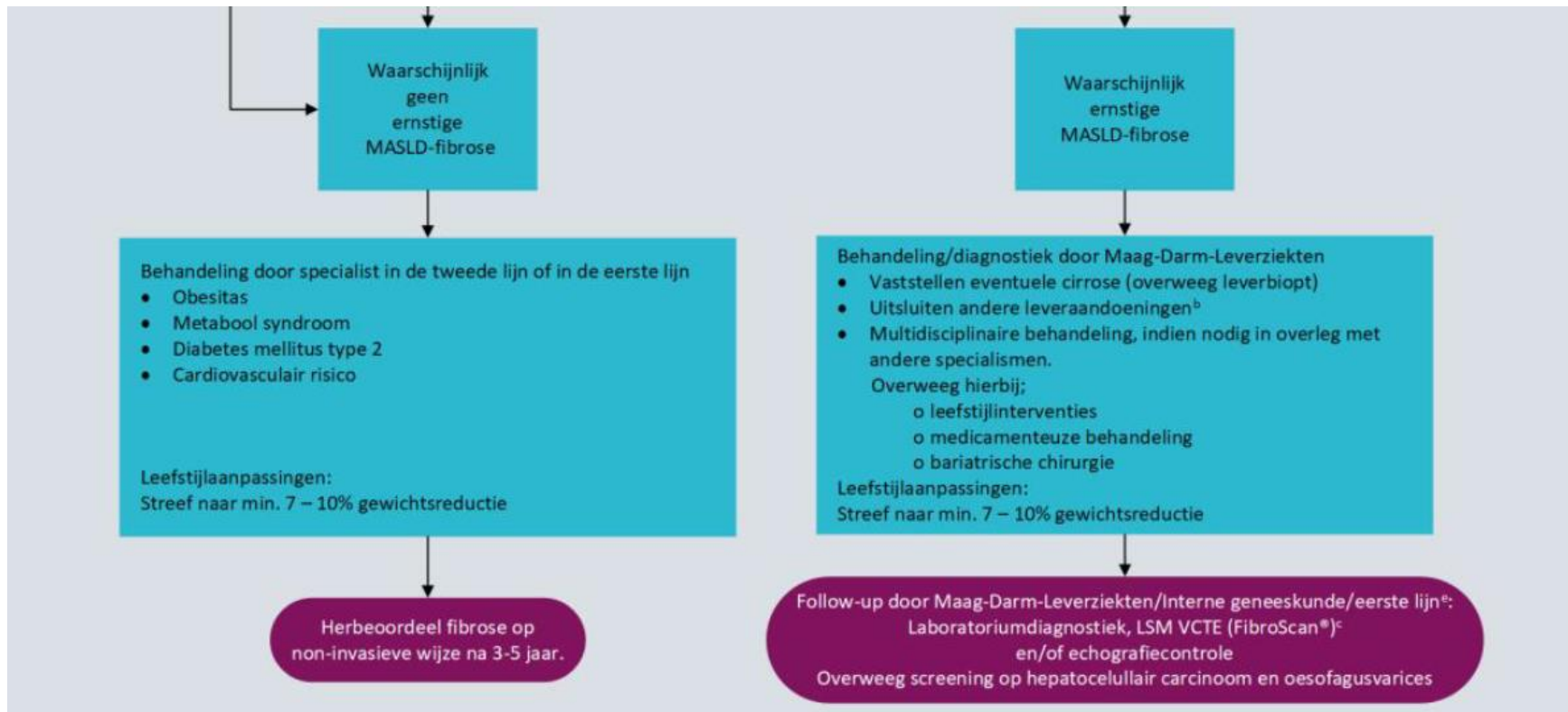
# Organisatie van zorg bij MASLD/MASH



# Organisatie van zorg bij MASLD/MASH



# Organisatie van zorg bij MASLD/MASH



# Implicaties voor de 1e lijn

- Meerderheid patiënten met MASLD bevindt zich in de huisartsenpraktijk
- Progressie naar fibrose verloopt asymptomatisch
- Leverchemie correleert slecht met fibrose

## Advies

- Inpassen FIB-4 in jaarcontrole voor aandoeningen die vaak samen met MASLD optreden zoals DM II en HVZ
- Verwijzing voor vervolgdagnostiek (Fibroscan®) indien FIB-4 > 1.3 of >2.0 (bij >65 jaar)



# Behandeling

# Behandeling MASLD zonder ernstige fibrose (FIB-4 <1.3 / LSM <8 kPa)

- Preventie!
- Leefstijlaanpassingen
  - Doel: Minstens 7-10% gewichtsreductie, vermindering van steatose en insuline-resistentie
  - Gezond onbewerkt (mediterraan en koolhydraatbeperkt) dieet
  - Beperking van toegevoegde suikers en met name fructose (vruchtensappen en frisdrank)
  - Toename van lichaamsbeweging conform de beweegnorm
  - Alcoholconsumptie sterk afraden: zo nodig doorverwijzen voor professionele begeleiding bij stoppen met drinken van alcohol
- Pas obesitas / DM / CVRM management toe
- Beoordeel leverfibrose na 3-5 jaar nogmaals
- Kan in 1<sup>e</sup> lijn

# Behandeling MASLD met ernstige fibrose

Hoeksteen behandeling bestaat eveneens uit leefstijlinterventies

- Gewichtsreductie en optimaliseren behandeling DM II / CVRM

Indien leefstijlinterventies niet succesvol

- Medicamenteuze behandeling
- Pioglitazon of vitamine E
- Overweeg bariatrische chirurgie bij BMI  $\geq 35$  en ernstige MASH fibrose

Follow-up

- Lab en Fibroscan®
- Indien cirrose ook screening op hepatocellulair carcinoom en oesophagusvarices

# Nieuwe behandeloptie in aantocht

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 8, 2024

VOL. 390 NO. 6

## A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis

S.A. Harrison, P. Bedossa, C.D. Guy, J.M. Schattenberg, R. Loomba, R. Taub, D. Labriola, S.E. Moussa, G.W. Neff, M.E. Rinella, Q.M. Anstee, M.F. Abdelmalek, Z. Younossi, S.J. Baum, S. Francque, M.R. Charlton, P.N. Newsome, N. Lanthier, I. Schiefke, A. Mangia, J.M. Pericàs, R. Patil, A.J. Sanyal, M. Nouredin, M.B. Bansal, N. Alkhouri, L. Castera, M. Rudraraju, and V. Ratzui, for the MAESTRO-NASH Investigators\*

# Resmetirom (Rezdiffra)

- Activatie  $THR\beta$ , een hormoonreceptor (vnl in lever), bevordert aanmaak mitochondriën en vergroten vermogen van hepatocyten om lipiden te verbranden
- N=966 patiënten met milde tot matige MASH
- 52 weken 1dd 80 mg of 1dd 100 mg resmetirom (oraal) of een placebo (naast GLI)
- Resultaten
  - MASH resolutie in 26-30% met resmetirom versus 10% met placebo
  - Verbetering van fibrose bij 24-26% in groep resmetirom vs 14% in placebogroep
  - Bijwerkingen: diarree en misselijkheid
- FDA goedkeuring (14/03/24), ligt ter beoordeling bij EMA

# Conclusie

# Conclusie

- Hoge prevalentie MASLD, met name in risicogroepen (obesitas, DM II, metabool syndroom)
- Progressie naar fibrose is langzaam proces en verloopt asymptomatisch
- Screening bij hoog-risico patienten middels FIB-4 mogelijk in huisartsenpraktijk
  - Advies inpassen in jaarcontrole DM II en HVZ
  - Vervolgdiagnostiek (Fibroscan®) indien FIB-4 > 1.3 of > 2.0 (bij > 65 jaar)
- Leefstijlinterventies belangrijkste behandeling MASLD (ongeacht fibrose-stadium)
- Medicamenteuze behandelopties voor MASLD fibrose worden in aankomende jaren verwacht, derhalve van belang patiënten met MASLD fibrose te identificeren

# Terug naar de casus



# Man, 58 jaar, bekend met DM II

Moeheid, daarom oriënterend lab

Drinkt geen alcohol, gebruikt metformine

ALAT 74

Wat nu?

- a Herhalen lab na 3 maanden
- b Aanvullend lab
- c Echo abdomen
- d Verwijzing MDL-arts

# Man, 58 jaar, bekend met DM II

## Aanvullend lab

Bilirubine 12, GGT 160, AF 140, ALAT 74, ASAT 92

Hb 8.7, trombocyten 200, normale nierfunctie

Geen aanwijzingen voor virale hepatitis/AIH/hemochromatose/A1AT-deficientie

## (Echo abdomen)

Verhoogd echoreflectiepatroon van de lever, passend bij steatosis hepatis)

U berekent de FIB-4 score → 3.10 punten

U verwijst patiënt naar de MDL-arts

# Wat als...

ASAT 46, ALAT 40

FIB-4 2.11

ASAT 46, ALAT 40, trombocyten 120

FIB-4 3.52

Patiënt 38 jaar ipv 58 jaar

FIB-4 2.03

# Discussie / vragen

