



“

25% van de Belgische bevolking heeft niet-alcoholische levervetting. Ongeveer 9 tot 25 percent van de patiënten met ontsteking ontwikkelt cirrose over een periode van 10 tot 20 jaar.

Prof. dr. Geert Robaeys,
Gastro-enterologie

Niet-alcoholische leververvetting is wereldwijd de meest voorkomende leveraandoening

Niet-alcoholische leververvetting (NAFLD) is de meest voorkomende chronische leveraandoening. Niet-alcoholische steatohepatitis kan leverfibrose, -cirrose en hepatocellulair carcinoom veroorzaken. Risicofactoren zijn het metabool syndroom en individuele componenten. Een levensstijlaanpassing is de primaire behandeling.

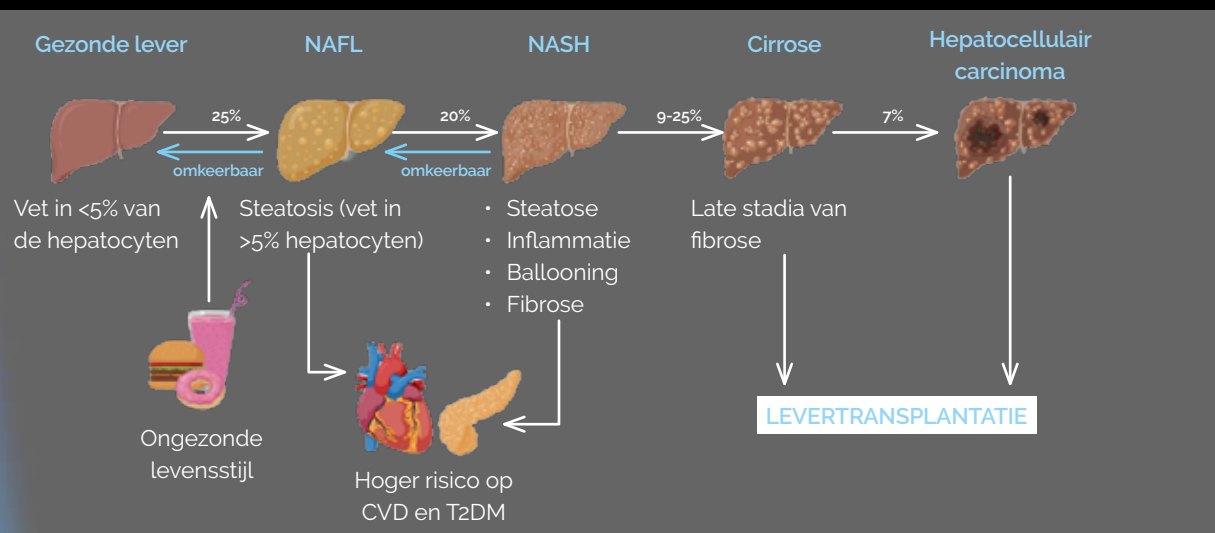
"Momenteel wordt slechts een minderheid van de risicopatiënten geïdentificeerd en behandeld. Ondanks het klinische belang en de socio-economische impact op de gezondheidszorg, is er nog te weinig kennis over de gevolgen van NAFLD bij artsen en in de algemene populatie. Ook een gestandaardiseerd zorgpad ontbreekt in België", aldus gastro-enteroloog prof. dr. Geert Robaey.

Niet-alcoholische leververvetting, of 'non-alcoholic fatty liver' (NAFL), wordt gedefinieerd als meer dan vijf procent vetophoping in de hepatocyten of wanneer het levergewicht voor meer dan vijf procent uit vet bestaat, met uitsluiting van een klassieke oorzaak (Tabel 1). Leververvetting kan leiden

tot de leverziekte NAFLD, gekenmerkt door een chronische ontsteking (niet-alcoholische steatohepatitis (NASH)), fibrosevorming, levercirrose en de ontwikkeling van een hepatocellulair carcinoom (Figuur 1). Het spectrum van niet-alcoholische leververvetting NAFLD omvat verschillende klinische entiteiten met betrekking tot de lever die ook buiten de lever consequenties hebben (Figuur 1). De aanwezigheid van NAFLD correleert enerzijds met een verhoogd risico op het ontwikkelen van type 2 diabetes en hart- en vaatziekten, en anderzijds met het verergeren van deze aandoeningen. Deze extra-hepatische complicaties zijn verantwoordelijk voor een belangrijk deel van de morbiditeit en de mortaliteit van NAFLD. NAFLD wordt

vaak toevallig gevonden tijdens een echografie van het abdomen of bij een onderzoek naar de oorzaak van verhoogde leverenzymwaarden.

Momenteel is NAFLD wereldwijd de meest voorkomende leveraandoening, met een geschatte prevalentie van 25% bij volwassenen. Hierdoor zal NAFLD op korte termijn de belangrijkste oorzaak worden voor gecompliceerde leverziekten en hepatocellulair carcinoom, en daarmee de belangrijkste indicatie voor levertransplantatie. De invloed van NAFLD op levenskwaliteit, klinische relevantie, socio-economische gevolgen en de kosten voor het gezondheidssysteem zullen naar verwachting sterk toenemen.



Figuur 1: Het natuurlijk verloop van niet-alcoholische leververvetting. NAFL: niet-alcoholische vette lever, NASH: niet-alcoholische steatohepatitis, CVD: cardiovasculaire aandoeningen, T2DM: type 2 diabetes.

Er is momenteel nog onvoldoende kennis uit epidemiologisch onderzoek over het verloop van de aandoening alsook over het voorkomen in verschillende groepen van de bevolking. Men weet nog niet goed wie NASH ontwikkelt en waarom. NAFLD komt bovendien ook in toenemende mate voor bij kinderen met overgewicht en obesitas.

In het beginstadium van NAFLD zijn er weinig tot geen klachten. Soms vertonen patiënten algemene klachten als vermoeidheid, concentratiestoornissen, slecht slapen en verminderde lichaamsenergie. De ziekteprogressie is meestal langzaam en ongeveer 20% van de patiënten met NAFLD zal binnen drie tot zeven jaar NASH ontwikkelen. NASH is de progressieve vorm van NAFLD met beschadiging van de hepatocyten ('ballooning') en is vaak geassocieerd met een intralobulaire ontsteking. Risicofactoren om NASH te ontwikkelen zijn: ouder zijn dan 50 jaar, diabetes type 2 of insulineresistentie en BMI >30. Waarom iemand NASH ontwikkelt, kan verschillende oorzaken hebben: een erfelijke gevoeligheid, sneller dik worden, veelvuldig gebruik van gezoete dranken, weinig lichaamsbeweging, een veranderde samenstelling van de darmbacteriën, aanmaken van slechte vetten, produceren van schadelijke stoffen of het onvoldoende beschikken over beschermende stoffen als vitamine C. Door de vele factoren die van invloed zijn, verloopt de ontwikkeling van geneesmiddelen traag. Zolang de lever zich in het stadium van leververvetting

of ontsteking bevindt, staat het waarschuwingssignaal op oranje en kan de lever, bij tijdige ontdekking en behandeling, nog volledig herstellen.

Ongeveer 9% tot 25% van de personen met NASH ontwikkelt cirrose over een periode van tien tot twintig jaar. Na verloop van tijd leidt cirrose bij ongeveer 10 tot 20% tot complicaties. De meeste patiënten met leverontsteking en verlittekening overlijden aan hart- en vaatziekten, complicaties van diabetes en kwaadaardige ziektes.

Representatieve prevalentiecijfers van NAFLD in België ontbreken. Extrapolerend vanuit vergelijkende populaties wordt het voorkomen van NAFLD in België geschat op ongeveer 25%. Voor een bevolking van ongeveer 11,5 miljoen mensen betekent dit dat ongeveer 2,87 miljoen mensen lijden aan leververvetting. Younossi et al. berekenden dat de kosten voor de gezondheidszorg tussen 354 en 1.163 euro per NAFLD-patiënt liggen per jaar. Voor België betekent dit een kost voor NAFLD tussen 1 en 3,3 miljard euro per jaar. Om een betere inschatting te krijgen over de prevalentie en kosten van NAFLD in België onder de totale populatie en in risicogroepen, is doctoraatstudente Leen Heyens, onder begeleiding van prof. dr. Geert Robaeyns samen met prof. Francque (Universiteit Antwerpen) en dr. Ger Koek (Universiteit Maastricht) een doctoraat gestart om dit te bepalen. De prevalentie van NAFLD in risicogroepen zoals type 2 diabetes en hart- en vaatziekten is namelijk veel hoger en wordt geschat tussen

50% en 75%. In een recente pilootstudie gepresenteerd op het jaarlijks Europees levercongres door doctoraatstudente Leen Heyens, waarbij 218 type 2 diabetespatiënten werden gescreend in ZOL, vond men bij 79% ernstige steatose (> 67% van de lever bestaat uit vet) terug (L. Heyens et al. 2020 J.Hep).

Diagnostiek

De diagnose van NAFLD is niet altijd eenvoudig. Gestoorde leverenzymen zijn niet specifiek voor NAFLD. De diagnose van NAFLD kan worden gesteld met behulp van verschillende technieken, zoals een echografie, maar een precieze inschatting van de letsels gebeurt aan de hand van leverhistologie. Een biopsie is nog steeds de gouden standaard voor de diagnose van NASH en om de mate van fibrose te bepalen. Echter kan men dit niet gebruiken in de dagelijkse praktijk omwille van de invasieve natuur van deze diagnostische methode. Als alternatief zijn er scores ontwikkeld om steatose en fibrose op te sporen. De scores worden berekend aan de hand van klinische gegevens, zoals de buikomtrek en de BMI, in combinatie met parameters uit het bloedonderzoek (o.a. leverenzymen, albumine en trombocyten). Online zijn er ook meerdere webapplicaties beschikbaar die toelaten om de scores eenvoudig te berekenen. In Figuur 2 wordt er een eenvoudige strategie voorgesteld, waarbij er gebruik gemaakt wordt van de FIB-4 (fibrose) en de FLI (steatose). Deze eenvoudige aanpak is goed om te gebruiken in de aangegeven groep patiënten met risicofactoren.

Andere oorzaken van leververvetting

Alcoholische leververvetting

- overmatig alcoholgebruik: mannen > 3 EH/dag vrouwen > 2 EH/dag

Medicatie-geïnduceerd:

- Methotrexaat
- Tamoxifen
- Glucocorticoïden
- Antiretrovirale middelen

Stapelingsziekte:

- Hemochromatose
- Ziekte van Wilson
(opstapeling van koper in de lever)

Metabole ziekten:

- Ziekte van Wolman
(opstapeling van triglyceriden in de lysosomen door een deficiëntie in lysosomaal zure lipase)
- Lipodystrofie
- Hypothyreoïdie

Voeding

- Snel gewichtsverlies
- Parenterale voeding
- Anorexie

Andere

- Hepatitis C
- Acute leververvetting tijdens zwangerschap
- Polycysteus ovariumsyndroom
- Auto-immune hepatitis

Behandeling

Tot op heden is er nog geen medicatie geregistreerd voor de behandeling van NAFLD. De behandeling focust op een aanpassing van de levensstijl omdat dit de basis is waaruit NAFLD ontstaat. Helaas heeft een vermagering bij ongeveer 10% tot 45% van de NAFLD-patiënten geen of onvoldoende effect op de histologie. Het is de verwachting dat verminderde inflammatie en fibrosevorming eveneens het risico op hepatische en extra-hepatische complicaties zal verlagen. Recent werd in meerdere internationale studies, waarin ook ZOL participeerde, vastgesteld dat het mogelijk is om de verlittekening en de vervetting van de lever tegen te gaan en terug te doen verminderen (Regenerate studie, lanifibranor in de Native studie). Op dit ogenblik worden ook in ZOL verschillende patiënten behandeld in internationale trials met nieuwe medicaties waarvan in vroege fase studies een gunstig effect op de evolutie van leververlittekening en -vervetting is aangetoond.

Voor alle patiënten geldt dat vooreerst een gewichtsvermindering nodig is door meer te bewegen en minder ongezonde, hoogcalorische voeding op te nemen. Het mediterrane dieet wordt momenteel aanbevolen. Bij bestaande comorbiditeiten zoals hart- en vaatziekten en type 2-diabetes zal een goede oppuntstelling van deze ziektes, samen met een gewichtsvermindering, ook een verbetering geven van NAFLD.

Besluit

Niet-alcoholische leververvetting (NAFLD) zal een steeds grotere plaats innemen in de klinische praktijk en beperkt zich niet tot één medische discipline. De hepatische en extra-hepatische complicaties van NAFLD vragen een multidisciplinaire aanpak waarbij een verandering in de levensstijl centraal staat. Momenteel is er nog geen optimaal verwijzings- of screeningsalgoritme in België.

De Belgische Associatie voor de Studie van de Lever heeft in een recent geschreven richtlijn een voorstel gedaan voor het screenen op NAFLD in de algemene bevolking alsook in risicogroepen zoals diabetespatiënten en personen met hart- en vaatziekten. Het algoritme wordt weinig toege-

past gezien het feit dat NAFLD nog een 'onbekende' aandoening is voor veel (para)medici. Sinds kort zijn er in het kader van het doctoraat van Leen Heyens studies opgestart om dit algoritme te valideren en naar de klinische praktijk te brengen. Verder is er nog geen goed beeld van de socio-economische impact van NAFLD. Het is daarom belangrijk om eerst onderzoek te verrichten naar NAFLD in specifieke groepen, zoals bij personen met diabetes type 2 en hart- en vaatziekten en

personen met overgewicht en obesitas zoals momenteel gebeurt in ZOL onder leiding van prof. dr. Geert Robaeys en doctoraatstudente Leen Heyens. Het is evident dat leververvetting een bedreiging vormt voor de volksgezondheid en dat bewustwording een eerste stap is naar preventie. ■

Op 17 december 2020 vond een wetenschappelijke raad plaats over niet-alcoholische leververvetting.



Leen Heyens en prof. dr. Geert Robaeys tijdens een onderzoek met de Fibroscan

WIE

- Risicogroepen:
 - Diabetes type 2
 - Metabool syndroom
 - Obesitas
 - Cardiovasculaire aandoeningen
- Afwijkende leverwaarden en exclusie van overmatig alcoholgebruik

HOE

Risico-inschatting op basis van niet-invasieve scores:

- FIB-4
- NFS
- FLI
- NLF

RESULTAAT

POSITIEF

NEGATIEF

OPVOLGING

Doorverwijzing voor verder onderzoek met VTE™ en CAP™

Opnieuw screenen conform de BASL richtlijnen

Fig. 2: Algoritme voor NAFLD-diagnosestelling in de dagelijkse praktijk gebaseerd op de richtlijnen van de Belgische Associatie voor de Studie van de Lever (BASL).

VOOR DE HUISARTS

Indien u een patiënt heeft met een vermoeden van NAFLD of leverlijden, kan u onderstaand de eenvoudige FIB-4 test uitvoeren. Voor deze test heeft u recente waarden nodig van bloedplaatjes (trombocyten) en van de leverenzymen alanine aminotransferase (ALT) en aspartaat aminotransferase (AST).

www.mdcalc.com/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis

Indien de uitkomst van deze scoreberekening kleiner is dan 1,30, dan is er een klein risico op het ontwikkelen van leverlijden en is een doorverwijzing niet nodig. Indien de uitkomst groter is dan 1,30 is een doorverwijzing naar een leverarts voor verdere onderzoeken raadzaam.

Patiënten die verwezen worden ondergaan onder andere een FibroScan. Dit is een niet-invasief onderzoek om de stijfheid van de lever te meten om verlittekening (fibrose) aan te tonen en op te volgen of om vervetting van de lever te onderzoeken.



Bron: Tijdschrift voor Geneeskunde Niet-alcoholische leververvetting: een stand van zaken door L.Heyens, D. Busschots, C. Van Steenkiste, S. Francque, G.H. Koek en G. Robaey (2021).