



UMC Utrecht

# NASH: De bedreiging voor de toekomst ?

**Saskia van Mil**

22-03-2017

Moleculair bioloog



Cursorisch onderwijs in maag-darm-leverziekten, 22 maart 2017





UMC Utrecht

# NASH: De bedreiging voor de toekomst ?

Ja

Nee





UMC Utrecht

**NASH: In Nederland, hoeveel mensen hebben deze leverziekte?**





UMC Utrecht

**NASH: In Nederland, hoeveel mensen hebben deze leverziekte?**



# Definitives CPG 2016

NAFLD: excessive hepatic fat accumulation, defined by the presence of steatosis in >5% of hepatocytes associated with insulin resistance (IR)

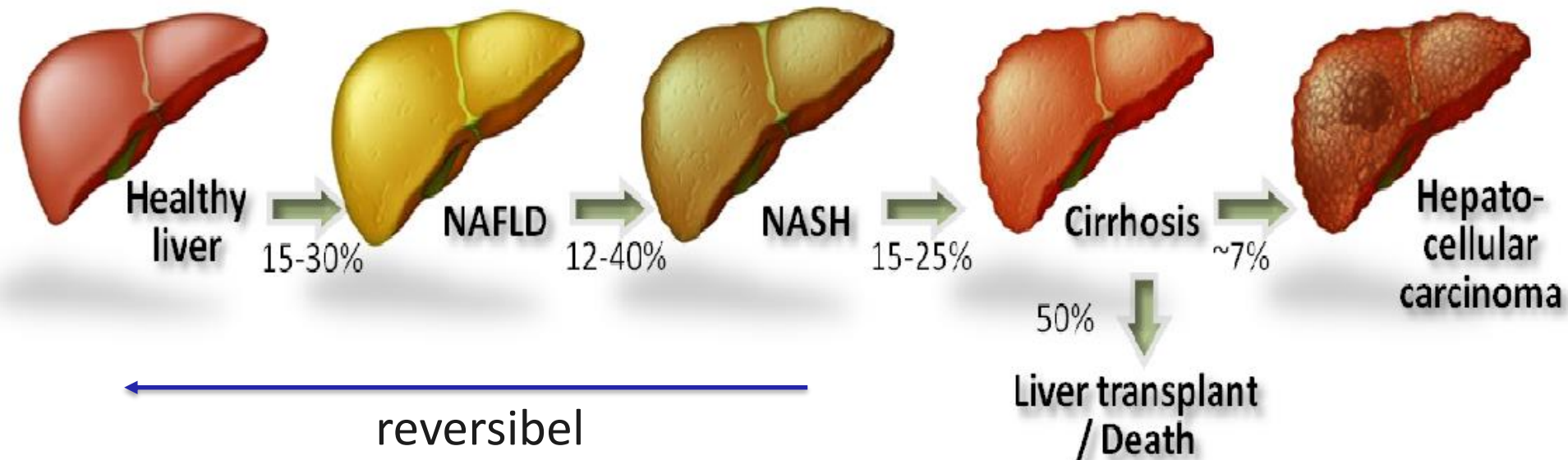
NAFLD includes two pathologically distinct conditions with different prognoses:

1. non-alcoholic fatty liver (NAFL)
2. non-alcoholic steatohepatitis (NASH); spectrum of disease severity, including fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma

The definitive diagnosis of NASH requires a liver biopsy.



# NAFLD spectrum



# NAFLD prevalentie

In US/West Europa	30%
Overgewicht	58%
Morbide obese	90%

Progressie naar NASH: 25%-30%

In Nederland

5.7 miljoen mensen met overgewicht,

1,4 miljoen mensen met obesitas

90% NAFLD

waarvan 25-30% NASH, **2-3% van de NL bevolking**

Urgent! Awareness



# Risico factoren / Associaties

## **Dieet:**

Hoog calorisch dieet

Te veel verzadigde vetten

refined carbohydrates

Gezoete dranken

Hoog fructose dieet

## **Genetisch:**

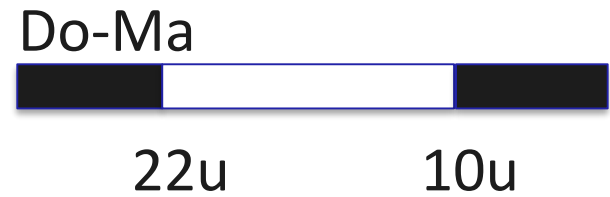
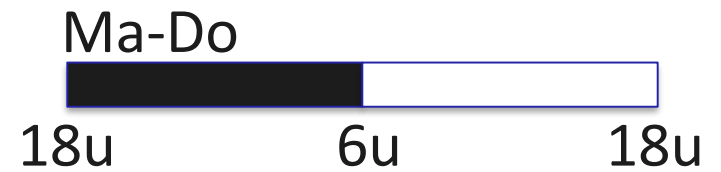
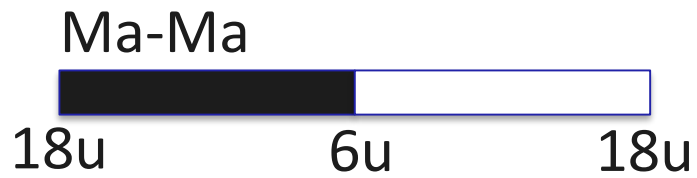
*PNPLA3* I148M en *TM6SF2* E167K variants zijn geassocieerd met steatose en een verhoogd risico op progressie naar NASH

+ ? Casus

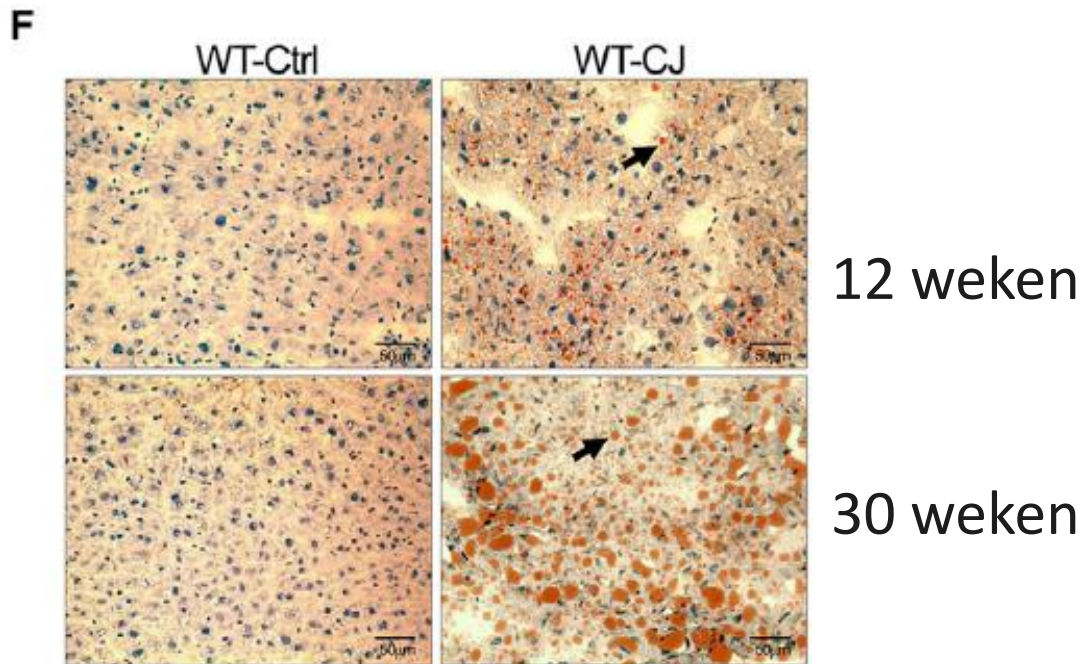
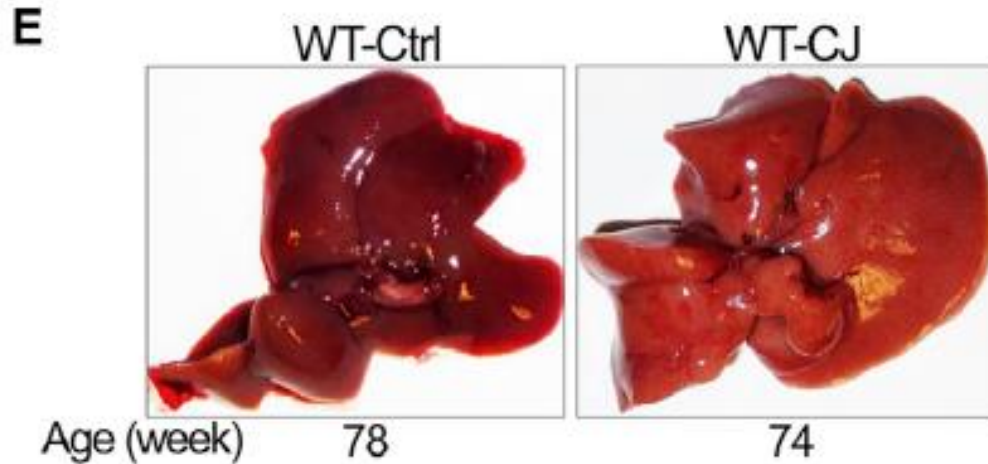




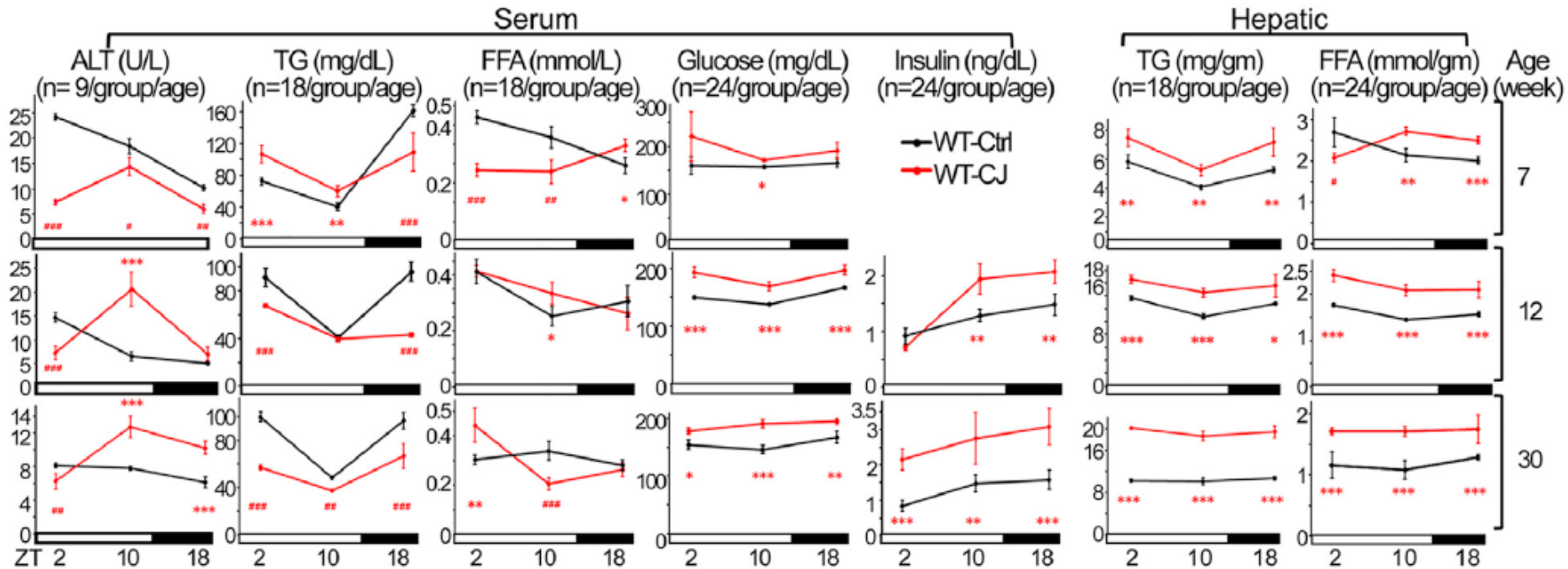
# Casus



# Casus



# Casus

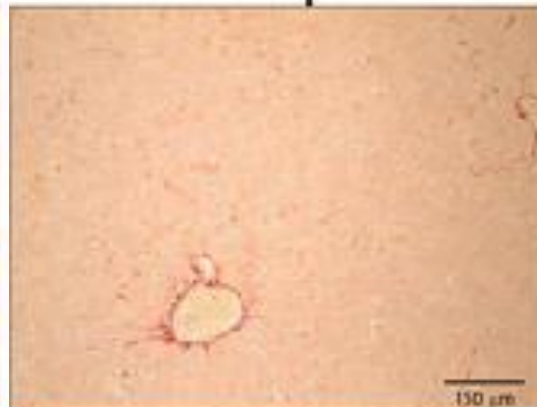
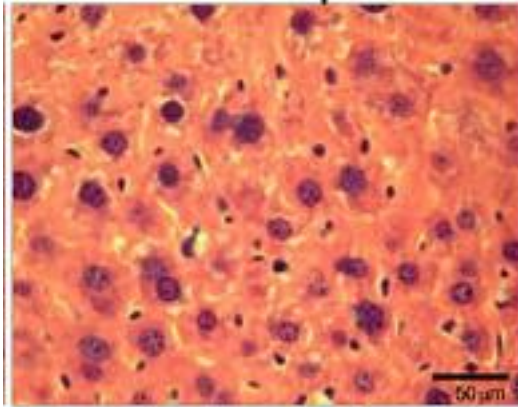


# Casus

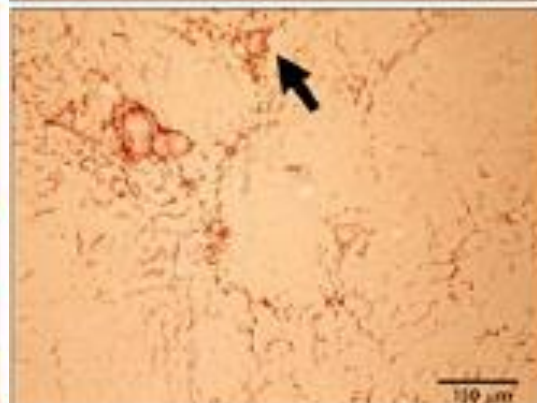
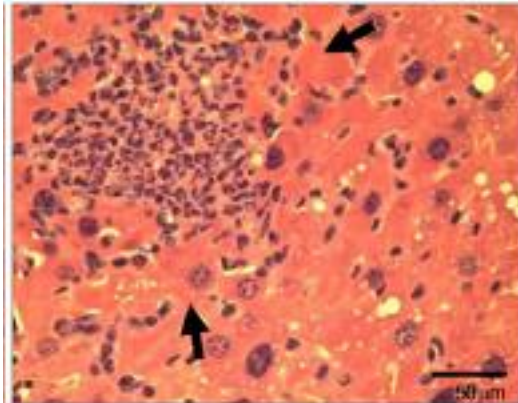
Infiltraten

Fibrose

CNTR



CJ

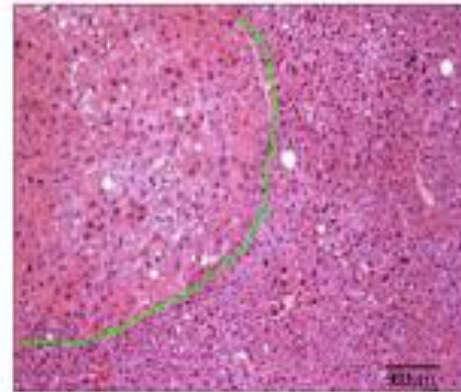


80

80

B

WT-CJ



Age (week) 90



Conclusie: ook verstoring van biologische klok is een risico factor

# Diagnose NAFL vs NASH

## Lever biopt

NAFL: steatose

steatose + lobulaire/portale inflammatie – ballooning hepatocytes

steatose + ballooning hepatocytes - lobulaire/portale inflammatie

NASH: steatose + lobulaire/portale inflammatie + ballooning hepatocytes

**Urgent: non-invasieve biomarkers nodig voor accurate diagnose en om effecten van therapie te kunnen monitoren.**



# Therapie

## Dieet en levensstijl aanpassingen

5% reductie in gewicht vermindert steatose en verhoogd insuline gevoeligheid

## Medicijnen

Op dit moment geen FDA/EMA-goedgekeurde medicijnen.

## Klinische trials:

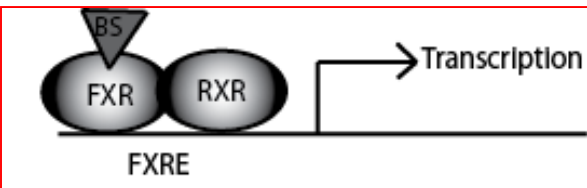
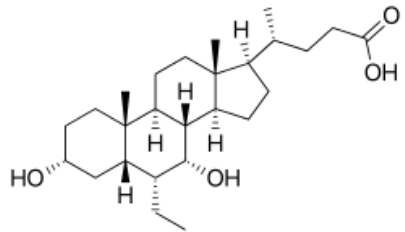
Compounds die insuline gevoeligheid verhogen, met anti-fibrotisch, anti-inflammatoire werking:

bv PPAR $\alpha/\delta$  agonisten en FXR agonisten



# FLINT trial, Phase II

Molecule: obeticholic acid



- Bile acid detoxification
- Bile acid export
- | Bile acid synthesis
- | Fatty acid synthesis
- Fatty acid body distribution
- | Gluconeogenesis
- Glycogen synthesis
- Insulin production/sensitivity
- *Amino acid breakdown and detoxification*
- | *Inhibits inflammation*



	Obeticholic acid	Placebo	Relative risks or mean changes from baseline* (95% CI) (obeticholic acid vs placebo)	p value*
<b>Primary outcome†</b>				
Number of patients at risk‡	110	109		
Patients with improvement	50 (45%)	23 (21%)	2.2 (1.4 to 3.3)	0.0002
<b>Changes from baseline in histological features</b>				
Number of patients with biopsy specimens at baseline and 72 weeks	102	98		
Resolution§ of definite non-alcoholic steatohepatitis	22 (22%)	13 (13%)	1.7 (0.9 to 3.2)	0.08
<b>Fibrosis¶</b>				
Patients with improvement	36 (35%)	19 (19%)	2.0 (1.2 to 3.4)	0.004
Change in score	-0.2 (1.0)	0.1 (0.9)	-0.3 (-0.6 to -0.1)	0.01
Total NAFLD activity score				
Change in score	-1.7 (1.8)	-0.7 (1.8)	-0.9 (-1.3 to -0.5)	<0.0001
<b>Hepatocellular ballooning</b>				
Patients with improvement	47 (46%)	30 (31%)	1.5 (1.0 to 2.1)	0.03
Change in score	-0.5 (0.9)	-0.2 (0.9)	-0.2 (-0.5 to 0.0)	0.03
<b>Steatosis</b>				
Patients with improvement	62 (61%)	37 (38%)	1.6 (1.2 to 2.2)	0.001
Change in score	-0.8 (1.0)	-0.4 (0.8)	-0.4 (-0.6 to -0.2)	0.0004
<b>Lobular inflammation</b>				
Patients with improvement	54 (53%)	34 (35%)	1.6 (1.1 to 2.2)	0.006
Change in score	-0.5 (0.8)	-0.2 (0.9)	-0.3 (-0.5 to -0.1)	0.0006
<b>Portal inflammation  </b>				
Patients with improvement	12 (12%)	13 (13%)	1.0 (0.5 to 2.2)	0.90
Change in score	0.2 (0.7)	0.2 (0.7)	0.0 (-0.1 to 0.2)	0.59





# Werkgroep NASH

Focus:

- Awareness
- Biomarkers
- Pathofysiologie → Therapie

Wie:

Hepatologen

Pathologen

Voedingsdeskundigen

Nederlandse Leverpatiënten Vereniging

Onderzoekers



# Werkgroep NASH – biomarkers voor NASH

MLDS gesponsord onderzoek:

‘Niet-alcoholische steatohepatitis: een snel groeiende epidemie waarvoor niet-invasieve biomarkers nodig zijn om de leverbiopsie als gouden standaard te vervangen.’

Bepalen van het lipidoom, metabooloom in het bloed en het microbioom in fecale samples van patiënten (histologisch) gezonde lever/NAFL/NASH



# Werkgroep NASH – biomarkers voor NASH

NASH werkgroep participeert ook in LITMUS

**Liver Investigation: Testing Marker Utility in Steatohepatitis**

15 bedrijven, 35 academische instellingen

Doel: non-invasieve biomarkers voor NAFLD

32 miljoen budget aangevraagd bij Innovative Medicine Initiative (IMI)

Inmiddels toegekend.



Samenvattend:

## NASH: De bedreiging voor de toekomst ?

Ja

Further reading: *EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of non-alcoholic fatty liver disease, JoH 2016*

