**SDN Richtlijn IFALD (gebaseerd op ESPEN richtlijn 2023 en position paper ESPEN-HAN/CIF 2018**); indien afwijkend wordt vermeld: ”voorstel”

**Inleiding**

Er is op dit moment geen uniforme definitie voor IFALD: veelgebruikte definities zijn (Tabone et al)

IFALD niet geclassificeerd: Luman Een van gGT, AF, ALT, AST >= 1.5 ULN na > 6 mnd TPV

IFALD cholestase: Cavicchi >1.5ULN van 2 van gGT, AF, geconjugeerd bili >= 6 mnd

IFALD steatose: AAR Index: AST/ALT ratio < 1 als AST en ALT > ULN

IFALD fibrose: APRI index: APRI = [((AST/ULN AST) x 100)/PLT 109/L)] > 0.88

 FIB-4 index: Leeftijd (jr) x AST/[PLT (109) x ALT ½]; fibrose > 2.67

IFALD survival: MESIF score (Koelfat en Huijbers)

 (12.05 x citrulline)) + (12.09 x FGF19) + (3.29 x frequentie TPV/wk)

 3 - <= 20: low risk 20-40 intermediate > 40 high risk

Survival 5-yr 80% 58% 14%

IFALD betreft leverlijden gerelateerd aan darmfalen, maar ook aan gebruik van TPV en wordt medebepaald door leverfunctiestoornissen als gevolg van andere factoren: met name sepsis en ontsteking, gebrek aan enterale voeding, een korte resterende dunne darm, afwezigheid van continuïteit met het colon. Voor wat betreft TPV gaat het daarnaast om overvoeden (mn glucose en vetten) en de samenstelling waarbij niet meer dan 1 gram vet/kg/dag wordt geadviseerd en liefst vetemulsies met een lage n-6/n-3 ratio, dus niet alleen op soja basis. Twee reviews (Kirk 2022 en Ahmed 2021) evalueerden effecten van vetemulsies op klinische en laboratorium parameters en concluderen dat gemengde vetemulsies goed worden verdragen. Emulsies met olijfolie en/of visolie laten minimale verbeteringen zien in leverfuncties en FA profiel zonder effect op inflammatie waarbij geen van allen superieur is. Ook cyclisch geven van TPV werkt preventief. Andere primaire leverpathologie (viraal, auto-immuun) of hepatotoxische factoren (alcohol, medicatie) of biliaire obstructie (biliaire stenen of sludge) moet worden uitgesloten.

Hogere TPV behoefte en lage enterale intake lijken bijdragend aan het ontstaan van IFALD zoals blijkt uit het positieve effect van herstel van de enterohepatische kringloop (BA-FGF19-FXR as). Een laag plasma citrulline bij short bowel door een geringe resterende enterocytenmassa en FGF 19 zijn geassocieerd met cholestase en lagere overleving.

**Diagnose en surveillance IFALD**

IFALD wordt gekenmerkt door verstoorde leverfuncties en/of radiologische en/of histologische afwijkingen bij een IF patient in afwezigheid van een onderliggende parenchymateuze leveraandoening (bv viraal, autoimmuun) of door hepatotoxische factoren (alcohol, medicatie) of biliaire obstructie. PA is niet vereist voor de diagnose en de beslissing tot het verrichten van een leverbiopt moet op individuele basis worden genomen en afgezet tegen risico’s (mn bloeding): histologisch wordt bij IFALD steatose, portale inflammatie; portaal oedeem, ductopenie en portale/perivenulaire fibrose gevonden. Elastografie (Fibroscan) correleert vooral met cholestase > fibrose; FGF 21 met steatose

* leverfuncties: initieel maandelijks; in stabiele fase a 4 mnd : voorstel: a 6 maanden indien stabiel goed (binnen ULN 2x en zonder geelzucht (bili direct < 20 umol/l)
* Bij afwijkende waarden overweeg beeldvorming (echo, MRCP)
* Uitsluiten hepatotoxische noxe, virale hepatitis, metabole oorzaak (a1 antitrypsine deficientie; M. Wilson, hemochromatose)
* Echo lever: jaarlijks: voorstel: op indicatie of a jaar?
* Elastografie (Fibroscan): voorstel: bij polibezoek a 6 mnd (stijging kan wijzen op portale hypertensie / cirrose)
* Overweeg leverbiopt bij verhoogd geconjugeerd bilirubine zonder biliaire afwijkingen of bij toename geelzucht ondanks afname sepsis of bij kenmerken van een chronische leverziekte

Ter discussie: wanneer / met welke criteria heeft transplantatiecentrum behoefte aan een leverbiopt vanuit een verwijzend centrum om fibrose / cirrose uit te sluiten wanneer een darmtransplantatie in beeld komt of houdt men dit liever in eigen beheer?

**Preventie IFALD**

* Preventie sepsis
* Behoud dundarm (met name ileum) en colon continuïteit (BA/FGF19/FXR signaling)
* Behoud enterale intake en evt distaal geven voeding/chymus bij discontinuïteit
* Cyclisch geven TPV
* Vermijd overvoeden
* Beperk soya/n-6 lipiden tot < 1g/kg/d
* Vermijd hepatotoxische stoffen incl medicatie

**Behandelen IFALD**

* Stijging transaminasen en cholestase parameters tot 1,5 x ULN wanneer ontstaan na start TPV en zonder kliniek van andere oorzaak is compatibel met TPV gebruik als oorzaak en acceptabel tenzij wanneer geelzucht ontstaat (bili direct > 20 umol/l; cave Gilbert)
* Direct bili > 20 umol:
	+ uitsluiten lever/galsteenlijden/hepatotoxische noxe / inflammatie / overvoeden
	+ Stop vetemulsie / sporenelementen (ter preventie koper / mangaan stapeling)
	+ Vervolgen leverfunctie a 4 weken
	+ Herintroductie vet (evt andere emulsie met reductie n-6/n-3 ratio)
	+ Vervolgen leverfuncties
* Opnieuw evalueren van preventieve maatregelen
* Herstel continuïteit met colon mogelijk?
* Uitsluiten / behandelen inflammatie / infectie
* UItsluiten leverziekte / hepatotoxische middelen / galsteenlijden
* Geen bewijs UDCA, choline, taurine, carnitine
* Onvoldoende bewijs voor effect groeifactoren zoals GLP-2 (teduglutide, glepaglutide)
* Leverfalen: ITx (gecombineerd darm/lever)
* Onvoldoende bewijs voor vetvrije TPV als behandeling van TPV (? voorstel: eigen ervaring leert dat dit wel zo is vwb verhoogd bilirubine)

**Preventie van gal(blaas)steenlijden**

* Behoud van orale / enterale intake
* Indicaties voor cholecystectomie / endoscopische ingrepen zijn gelijk aan normale populatie
* Overweeg cholecystectomie bij IF pt bekend met galsteenlijden bij andere operatieve procedure mits laag complicatierisico en in overleg met patiënt

**Referenties**

 [Influence of different intravenous lipid emulsions on fatty acid status and laboratory and clinical outcomes in adult patients receiving home parenteral nutrition: A systematic review.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32758383/)

Ahmed S, Innes JK, Calder PC.Clin Nutr. 2021 Mar;40(3):1115-1122.

[The effects of different parenteral nutrition lipid formulations on clinical and laboratory endpoints in patients receiving home parenteral nutrition: A systematic review.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34864457/)

Kirk C, Haigh L, Thompson NP, Pearce M, Jones DE, Mathers JC.Clin Nutr. 2022 Jan;41(1):80-90.

[ESPEN guideline on chronic intestinal failure in adults - Update 2023.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37639741/)

Pironi L, Cuerda C, Jeppesen PB, Joly F, Jonkers C, Krznarić Ž, Lal S, Lamprecht G, Lichota M, Mundi MS, Schneider SM, Szczepanek K, Van Gossum A, Wanten G, Wheatley C, Weimann A. Clin Nutr. 2023 Oct;42(10):1940-2021.

[ESPEN practical guideline: Home parenteral nutrition.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36796121/) Pironi L, Boeykens K, Bozzetti F, Joly F, Klek S, Lal S, Lichota M, Mühlebach S, Van Gossum A, Wanten G, Wheatley C, Bischoff SC.Clin Nutr. 2023 Mar;42(3):411-430.

[Review article: diagnosis and management of intestinal failure-associated liver disease in adults.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31342540/)

Bond A, Huijbers A, Pironi L, Schneider SM, Wanten G, Lal S.Aliment Pharmacol Ther. 2019 Sep;50(6):640-653.

[Low circulating concentrations of citrulline and FGF19 predict chronic cholestasis and poor survival in adult patients with chronic intestinal failure: development of a Model for End-Stage Intestinal Failure (MESIF risk score).](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31075790/)

Koelfat KVK, Huijbers A, Schaap FG, van Kuijk SMJ, Lenicek M, Soeters MR, Wanten GJA, Olde Damink SWM.Am J Clin Nutr. 2019 Jun 1;109(6):1620-1629.

[Systematic Review: Noninvasive Assessments of Intestinal Failure-Associated Liver Disease in the Adult Population.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30937931/)

Huijbers A, Koggel LM, Bronkhorst C, Verheij J, Wanten GJA.JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2019 Jul;43(5):615-626.

[Clinical approach to the management of Intestinal Failure Associated Liver Disease (IFALD) in adults: A position paper from the Home Artificial Nutrition and Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30017241/)

Lal S, Pironi L, Wanten G, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Joly F, Kelly D, Staun M, Szczepanek K, Van Gossum A, Schneider SM; Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN).Clin Nutr. 2018 Dec;37(6 Pt A):1794-1797.

[Quantitative Ultrasound for Staging of Hepatic Steatosis in Patients on Home Parenteral Nutrition Validated with Magnetic Resonance Spectroscopy: A Feasibility Study.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26712418/)

Weijers G, Wanten G, Thijssen JM, van der Graaf M, de Korte CL. Ultrasound Med Biol. 2016 Mar;42(3):637-44.

[Parenteral Lipid Tolerance and Adverse Effects: Fat Chance for Trouble?](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26177663/)

Wanten GJ.JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2015 Sep;39(1 Suppl):33S-8S.

[No Clinical or Biochemical Evidence for Essential Fatty Acid Deficiency in Home Patients Who Depend on Long-Term Mixed Olive Oil- and Soybean Oil-Based Parenteral Nutrition.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25888677/)

Olthof ED, Roelofs HM, Fisk HL, Calder PC, Wanten GJ.JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016 Sep;40(7):982-8.

[Parenteral lipids: safety aspects and toxicity.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25471803/) Wanten GJ.World Rev Nutr Diet. 2015;112:63-70.

[Managing adult patients who need home parenteral nutrition.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21421667/) Wanten G, Calder PC, Forbes A.BMJ. 2011 Mar 18;342:d1447.

Intestinal failure-associated liver disease: Current challenges in screening, diagnosis, and parenteral nutrition considerations. Tabone T, Mooney P, Donnellan C. Nutr Clin Pract 2024;1-23