



Nationell riktlinje

2020

På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förenings styrelse

Utredning och handläggning av fettlevversjukdom

Datum för fastställande:	2019-12-12
Datum för översyn:	2020-01-14
Datum för revidering:	2020-01-20

Arbetsgruppens ordförande:

Hannes Hagström, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
hannes.hagstrom@ki.se

Arbetsgruppens medlemmar:

Hanns-Ulrich Marschall, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
hanns-ulrich.marschall@gu.se

Mattias Ekstedt, Linköpings Universitetssjukhus, Linköping
mattias.ekstedt@liu.se

Introduktion

Denna text är en sammanfattning och tolkning till svenska förhållanden av European Association for the Study of the Liver (EASL) riktlinjer för icke-alkoholorsakad fettlevversjukdom (NAFLD) från 2016. Dessa riktlinjer som är utarbetade i samarbete med European Association for the Study of Diabetes (EASD) och European Association for the Study of Obesity (EASO) finns öppet tillgängliga (<https://easl.eu/publication/the-management-of-non-alcoholic-fatty-liver-disease-nafld/>)¹. Referenser finns i originalpublikationen. Viss relevant senare utförd forskning har tillförts detta dokument.

Definition

NAFLD definieras som att mer än 5% av hepatocyterna har fettinlagring vid en leverbiopsi. Då leverbiopsi inte utförs regelmässigt identifieras NAFLD oftast genom ultraljud, datortomografi eller magnetkamera, inte sällan som ett bifynd vid undersökning med annan frågeställning. För att kunna ställa diagnosen NAFLD krävs det att alkoholintaget inte överstiger 30 gram per dag för män eller 20 gram per dag för kvinnor. En enhet, cirka 10-12 gram ren alkohol, motsvarar ungefär 15 cl vin, 33 cl starköl, 50 cl folköl eller 4 cl starksprit. Dessutom krävs att ingen annan specifik leversjukdom kan identifieras samt att patienten inte medicinerar med läkemedel som kan ge fettlever eller leverskada, vanligast är systemiska kortikosteroider och metotrexat.

Prevalens

NAFLD är starkt associerat till fetma och typ 2 diabetes. Globalt uppskattas prevalensen av NAFLD till cirka 25%. Hos personer med typ 2 diabetes (T2D) ses NAFLD hos minst 55%. Det saknas prevalensdata från Sverige, men extrapolerat från den kända prevalensen av fetma (15%) och T2D (4%) kan prevalensen av NAFLD i Sverige uppskattas till 15-20%.

Diagnos

Ultraljud är förstahandsval för diagnos av NAFLD, eftersom detta ger kompletterande diagnostisk information. Hos en person med stegrade transaminaser med riskfaktorer för NAFLD (t.ex. fetma, T2D, hyperlipidemi) där man uteslutit annan leversjukdom behöver

ultraljud ej utföras rutinmässigt. En uppskattning av mängden av leverfett kan också göras med s.k. Controlled Attenuation Parameter (CAP) vilket finns tillgängligt på vissa Fibroscan™-maskiner. Detta kan ibland vara vägledande vid misstanke om NAFLD men tekniken är inte allmänt tillgänglig. En mer exakt uppskattning av leverfett kan erhållas genom magnetkameraundersökning (¹H-MRS). Denna teknik är av värde i kliniska prövningar och experimentella studier, men är dyrt och rekommenderas inte i klinisk vardag.

Det finns endast en svag korrelation mellan nivå av transaminaser och svårighetsgrad av NAFLD. Hos patienter med stegrade transaminaser bör dock annan leversjukdom aktivt uteslutas. Detta innebär anamnes avseende alkoholkonsumtion samt läkemedel och hereditet för leversjukdom, kompletterat med laboratorieparametrar: fosfatidyletanol, hepatitserologi, proteinelfores, lever-specifika antikroppar (ANA, glattmuskel-antikroppar och mitokondrieantikroppar), ferritin och järnmättnad, transglutaminasantikroppar, TSH, vid ålder <40 även ceruloplasmin.

För att indentifiera patienter med s.k. nonalcoholic steatohepatitis (NASH), vilket innebär inflammation kopplat till fettlinlagring, krävs leverbiopsi som uppvisar steatos, hepatocytballonering och lobulär inflammation. Leverbiopsi bör på grund av kostnad, tidsåtgång och viss risk för komplikationer sparas till de fall där annan leversjukdom inte går att utesluta, eller där man med icke-invasiva metoder finner en hög risk för avancerad fibros.

Prognos

Prognosen vid NAFLD avseende utveckling av levercirros och dess komplikationer samt total dödlighet är starkt förknippat med fibrosstadium i levern. Personer med NAFLD med fibrosstadium 0-1 har en god prognos, jämförbar med en normalbefolkning, medan patienter med signifikant fibros (fibrosstadium 2-4) har en i stigande ordning ökande risk för utveckling av allvarlig leversjukdom och död. Cirka fem procent av patienter med NAFLD utvecklar levercirros. En stor del av den kliniska handläggningen syftar till att identifiera fall med signifikant fibros som riskerar framtida utveckling av levercirros eller levercancer. Förekomst av NASH har inte visats vara en oberoende riskfaktor för framtida skrumplever eller död.

Uppföljning

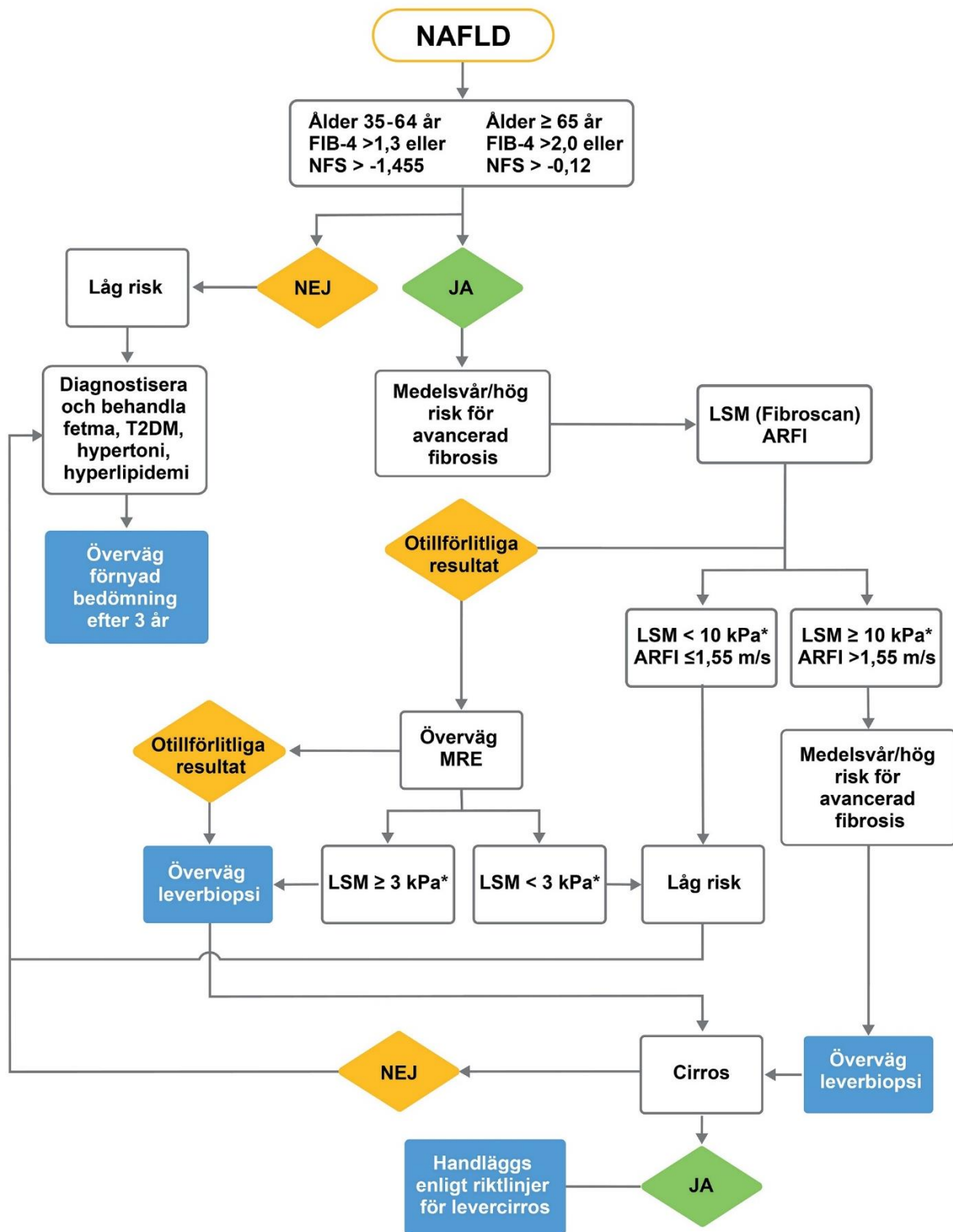
I primärvård är icke-invasiva scoringsystem grunden för uteslutande av avancerad fibros (stadium 3-4). Det finns flera scoringsystem, varav NAFLD fibrosis score och FIB-4 är de mest använda. Dessa är i princip likvärdiga. NAFLD fibrosis score kräver dock fler parametrar för beräkning. Scoringsystemen finns tillgängliga online (www.naflscore.com, FIB-4 tillgängligt på <http://gihep.com/calculators/hepatology/fibrosis-4-score/>). Båda systemen finns också tillgängliga i diverse mobilapplikationer.

Dessa score kategoriserar risken för att patienten ska ha avancerad fibros (stadium 3-4) i lågrisk, intermediär risk och hög risk. Fördelen med dessa score är ett högt negativt prediktivt värde, det vill säga att klassificeras patienten som lågrisk är det mycket sannolikt att avancerad fibros inte förekommer. Däremot är det positivt prediktiva värdet sämre vilket innebär att vid intermediär eller högrisk är det inte säkert att avancerad fibros föreligger och annan metodik krävs. Dessa score har även en låg tillförlitlighet på personer under 35 år, och där bör alternativa metoder användas. Observera också att ålder påverkar scoren i hög grad, varför andra gränser används för personer ≥ 65 år ².

Hos patienter med suspekt eller verifierad NAFLD beräknas först FIB-4. Om patienten kategoriseras som lågrisk är risken för förekomst av avancerad fibros och framtida allvarlig leversjukdom låg. Patienten kan då fortsätta att följas i primärvård. I nuläget saknas bra evidens kring hur ofta FIB-4 ska beräknas. Vi rekommenderar att omräkning görs vart tredje-femte år, om metabola riskfaktorer kvarstår, i samband med t.ex. årskontroll för T2D/fetma ³. Hos de patienter med låg risk för avancerad fibros som uppnår en normalisering av vikt eller reverserar T2D kan sannolikt fortsatt provtagning avslutas.

Om patienten klassificeras som intermediär risk eller högrisk bör patienten remitteras för icke-invasiv undersökning med elastografi. Det finns flera tillgängliga metoder (Fibroscan, ARFI, 2D-SWE, MRE), och anpassning till lokala förhållanden bör eftersträvas. Vid låg risk för avancerad fibros på elastografi kan patienten återremitteras till primärvård. Vid bekräftad cirros sker uppföljning enligt rutin för levercirros inkluderande surveillance beträffande esofagusvaricer och levercancer. Om det föreligger risk för avancerad fibros men cirrosdiagnosen inte kan fastslås (gråzonsvärden) kan man antingen överväga leverbiopsi alternativt råd kring viktning och ny bedömning med elastografi efter cirka ett år. Se nedanstående algoritm:

Algoritm för handläggning av patienter med NAFLD



LSM: liver stiffness measurement, * olika gränsvärden för Fibroscan och magnetresonans-elastografi

Screening av riskgrupper

I nuläget finns ingen evidens för att screening av specifika riskgrupper är gynnsamt, dock finns en klar koppling mellan svårighetsgrad av det metabola syndromet och svårighetsgrad av NAFLD. Ju fler komponenter en person har av metabola syndromet, desto högre är risken för framtida utveckling av skrumplever och levercancer ⁴. En ökad uppmärksamhet för att levern kan drabbas vid metabola syndromet är därför önskvärd. Vi rekommenderar att personer med svårbehandlad fetma eller T2D testas med NAFLD fibrosis score eller FIB-4 enligt ovan och handläggs enligt algoritmen ovan.

Behandling och livsstiletsråd

En ohälsosam livsstil påverkar uppkomsten och progressionen av NAFLD. Bedömning av kostvanor och fysisk aktivitet är del av en fullständig bedömning av NAFLD. Strukturerade program för att uppnå livsstilsförändringar, inkluderande sund kost och regelbunden fysisk aktivitet, är lämpligt vid NAFLD. Patienter utan signifikant fibros bör endast få dietråd för en hälsosam kost och uppmanas till fysisk aktivitet. Ingen farmakoterapi är lämplig. Vid övervikt / fetma och NAFLD är målet en 7-10% viktminskning för de flesta livsstilsinterventioner, vilket resulterar i förbättring av leverenzymerna och histologi. Dietrekommendationer bör inkludera en begränsning av det totala kaloriintaget och att utesluta NAFLD-främjande komponenter (halvfabrikat och mat och drycker med tillsatt fruktos). Makronutrient-sammansättningen bör justeras enligt medelhavsdieten eller de nordiska näringsrekommendationerna. Både aerob träning och anaerob träning minskar leverfett. Valet av träning bör skraddarsys baserat på patienternas preferenser för att vara hållbara.

Alkoholkonsumtion är ett kontroversiellt område vid NAFLD. Det finns låg evidensgrad för att lågradig alkoholkonsumtion skulle vara skadligt. Vår rekommendation är att patienter med cirros helt avstår från alkohol, medan patienter utan cirros bör uppmanas begränsa intaget till svenska gränser (max 14 enheter för män, 9 för kvinnor per vecka, en enhet = 12 gram ren alkohol).

En rad läkemedel är under utprovning för behandling av NAFLD med signifikant fibros. I nuläget är ingen behandling godkänd, varför ingen rekommendation kan göras.

Statiner kan med säkerhet användas för att minska LDL-kolesterol och förebygga kardiovaskulär risk, men har inga säkra fördelar på leversjukdomen. Omega-3 och fleromättade fettsyror minskar både plasma- och leverlipider, men det finns inga data som stöder deras användning specifikt för NAFLD.

Bariatrisk (metabol) kirurgi minskar leverfett och fibros, och minskar sannolikt progression av NAFLD. Prospektiva data har visat en förbättring av histologisk skada, inklusive förbättring av fibros efter bariatrisk kirurgi.

Levertransplantation är en accepterad behandling av NASH-patienter med dekompenenserad leversjukdom, med jämförbar överlevnad jämfört med andra indikationer, trots en högre dödlighet i hjärt-kärlsjukdom. NASH-patienter med dekompenenserad leversjukdom och / eller HCC inom San Francisco-kriterier är kandidater för levertransplantation.

Komorbidity

Typ 2 diabetes, fetma, hypertoni, hyperlipidemi och andra delphenomen i metabola syndromet är mycket vanliga vid NAFLD. Alla personer med NAFLD bör därför screenas för delkomponenterna av MetS, oberoende av nivå på leverblodprover. Hos personer med NAFLD är screening för diabetes obligatoriskt, genom fastande eller slumpmässigt blodsocker eller HbA1c, och, om tillgängligt, med ett 75 g oralt glukostoleranstest i högriskgrupper. Detta görs lämpligen i primärvården.

Referenser

1. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-402.
2. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2017;112:740-751.
3. Hagstrom H, Talback M, Andreasson A, et al. Ability of Noninvasive Scoring Systems to Identify Individuals in the Population at Risk for Severe Liver Disease. *Gastroenterology* 2019.
4. Kanwal F, Kramer J, Li L, et al. Effect of Metabolic Traits on the Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Cancer in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2019.