



Nationell riktlinje

2020

På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förenings styrelse

Utredning och handläggning av metabolt associerad steatotisk leversjukdom (MASLD, tidigare NAFLD)

Datum för fastställande: 2019-12-12

Datum för översyn: 2023-11-26

Arbetsgruppens ordförande:

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

Arbetsgruppens medlemmar:

Anna Cederborg, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Mattias Ekstedt, Linköpings Universitetssjukhus, Linköping

Johan Vessby, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Kristina Önerhag, Skånes Universitetssjukhus, Malmö

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 (tidigare non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD, men nyligen omdöpt till MASLD; metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease¹) från 2016, med uppdatering 2021, och American Association for the Study of the Liver (AASLD) rekommendationer på samma område^{2,3}. De Europeiska riktlinjerna är utarbetade i samarbete med European Association for the Study of Diabetes (EASD) och European Association for the Study of Obesity (EASO). Referenser finns i originalpublikationerna. Viss relevant senare utförd forskning har tillförts detta dokument.

Definition

MASLD definieras som att mer än 5% av hepatocyterna har fettinlagring vid en leverbiopsi, i kombination med minst en metabol riskfaktor (Tabell 1). Då leverbiopsi inte utförs regelmässigt identifieras MASLD oftast genom ultraljud, datortomografi eller magnetkamera, inte sällan som ett bifynd vid undersökning med annan frågeställning. För att kunna ställa diagnosen MASLD krävs det att alkoholintaget inte överstiger 30 gram per dag för män eller 20 gram per dag för kvinnor i medelmängd över tid. En enhet, cirka 10-12 gram ren alkohol, motsvarar ungefär 15 cl vin, 33 cl starköl, 50 cl folköl eller 4 cl starksprit. Utöver detta krävs att ingen annan leversjukdom kan identifieras, samt att patienten inte medicinerar med läkemedel som antas kunna ge fettlever eller leverskada - vanligen systemiska kortikosteroider eller metotrexat.

Tabell 1 – kriterier för att ställa diagnosen MASLD, minst en av fem tillsammans med leversteatos på radiologisk metod eller biopsi.

- BMI ≥ 25 kg/m² (23 för personer med Asiatisk bakgrund) eller midjemått > 94 cm (män) 80 cm (kvinnor)
- Fastande serumglukos ≥ 5.6 mmol/L eller 2-timmar icke-fastande glukos ≥ 7.8 mmol/L eller HbA1c ≥ 39 mmol/L, eller känd typ 2 diabetes, eller pågående behandling för typ 2 diabetes
- Blodtryck $\geq 130/85$ mmHg eller behandling för högt blodtryck
- Plasma triglycerider ≥ 1.70 mmol/L eller blodfettssänkande behandling
- Plasma HDL-kolesterol ≤ 1.0 mmol/L (män), ≤ 1.3 mmol/L (kvinnor) eller blodfettssänkande behandling

Prevalens

MASLD är starkt associerat till fetma och typ 2 diabetes. Globalt uppskattas prevalensen av sjukdomen till cirka 38%⁴. Hos personer med typ 2 diabetes (T2D) ses MASLD hos minst 55%⁵. Det saknas prevalensdata från Sverige, men extrapolerat från den kända prevalensen av fetma (15-20%) och T2D (5-6%) kan prevalensen av MASLD i Sverige uppskattas till 15-20%.

Diagnos

Ultraljud är förstahandsval för diagnos av MASLD, eftersom detta även ger kompletterande diagnostisk information. Hos en person med stegrade transaminaser och samtida riskfaktorer för MASLD (se Tabell 1), där man uteslutit annan leversjukdom, behöver ultraljud ej utföras rutinmässigt såvida inte misstanke på annan sjukdom föreligger, t.ex. vid stegrade ALP-nivåer. [Se specifika riktlinjer från SGF kring utredning av patologiska leverprover för detaljer.](#)

Controlled Attenuation Parameter (CAP) är en relativt ny teknik för att diagnosticera leversteatos, CAP finns tillgängligt på vissa elastografimaskiner (Fibroscan™). Tekniken behöver ytterligare validering men kan vara vägledande vid misstanke om MASLD. I dagsläget finns CAP endast på ett fåtal sjukhus i Sverige. 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 MASLD. Hos patienter med stegrade transaminaser bör annan leversjukdom aktivt uteslutas. Detta innebär anamnes avseende alkoholkonsumtion och läkemedel, hereditet för leversjukdom samt kompletterande av laboratorieparametrar: fosfatidyletanol, hepatitserologi, proteinelfores, lever-specifika antikroppar (ANA, glattmuskel-antikroppar och mitokondrieantikroppar), ferritin, järnmättnad, transglutaminasantikroppar, TSH och (vid ålder <40) ceruloplasmin.

För att indentifiera patienter med s.k. metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH, tidigare 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, och stadiindelning därför önskas.

Prognos

Prognosen vid MASLD avseende utveckling av levercirros, leverrelaterade komplikationer samt total dödlighet är starkt förknippat med fibrosstadium. Personer med MASLD 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 MASLD 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 MASH har inte visats vara en oberoende riskfaktor för framtida skrumplever eller död ^{6,7}. Icke-invasiva sätt att gradera leverfibros, t.ex. Fibroscan, har visat sig ge samma information kring prognos som biopsi-verifierad leverfibros ⁸, och dessa kan - förutom att ge diagnostisk information - även användas som prognostiska instrument.

Uppföljning

I primärvård är icke-invasiva poängsystem (score) grunden för uteslutande av avancerad fibros (stadium 3-4). Det finns flera poängsystem, varav NAFLD fibrosis score och FIB-4 är de mest använda. FIB-4 kan sannolikt föredras eftersom det verkar fungera något bättre hos patienter med fetma och typ 2 diabetes ⁹, samt kräver färre parametrar för beräkning. FIB-4 finns tillgängligt på www.fib4.se. 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 är ett högt negativt prediktivt värde, vilket innebär att patienter som klassificeras som lågrisk har mycket låg risk att ha avancerad fibros. Däremot är det positiva prediktiva värdet sämre, vilket innebär att det vid intermediär eller hög risk inte är säkert att avancerad fibros föreligger. Osäkerheten blir ännu högre när poängsystemen används i populationer med låg förekomst av avancerad fibros, såsom till exempel inom primärvård. Dessa score har även en låg tillförlitlighet på personer under 35 år, och där bör alternativa metoder användas, såsom elastografi (se nedan). Observera också att ålder påverkar scoren i hög grad, varför andra gränser används för personer ≥ 65 år ¹⁰.

Hos patienter med misstänkt eller bekräftad MASLD beräknas först FIB-4. Om patienten kategoriserar 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 för hur ofta FIB-4 ska beräknas. Vi rekommenderar att omräkning görs vart tredje-femte år, förutsatt att metabola riskfaktorer kvarstår i samband med t.ex. årskontroll för

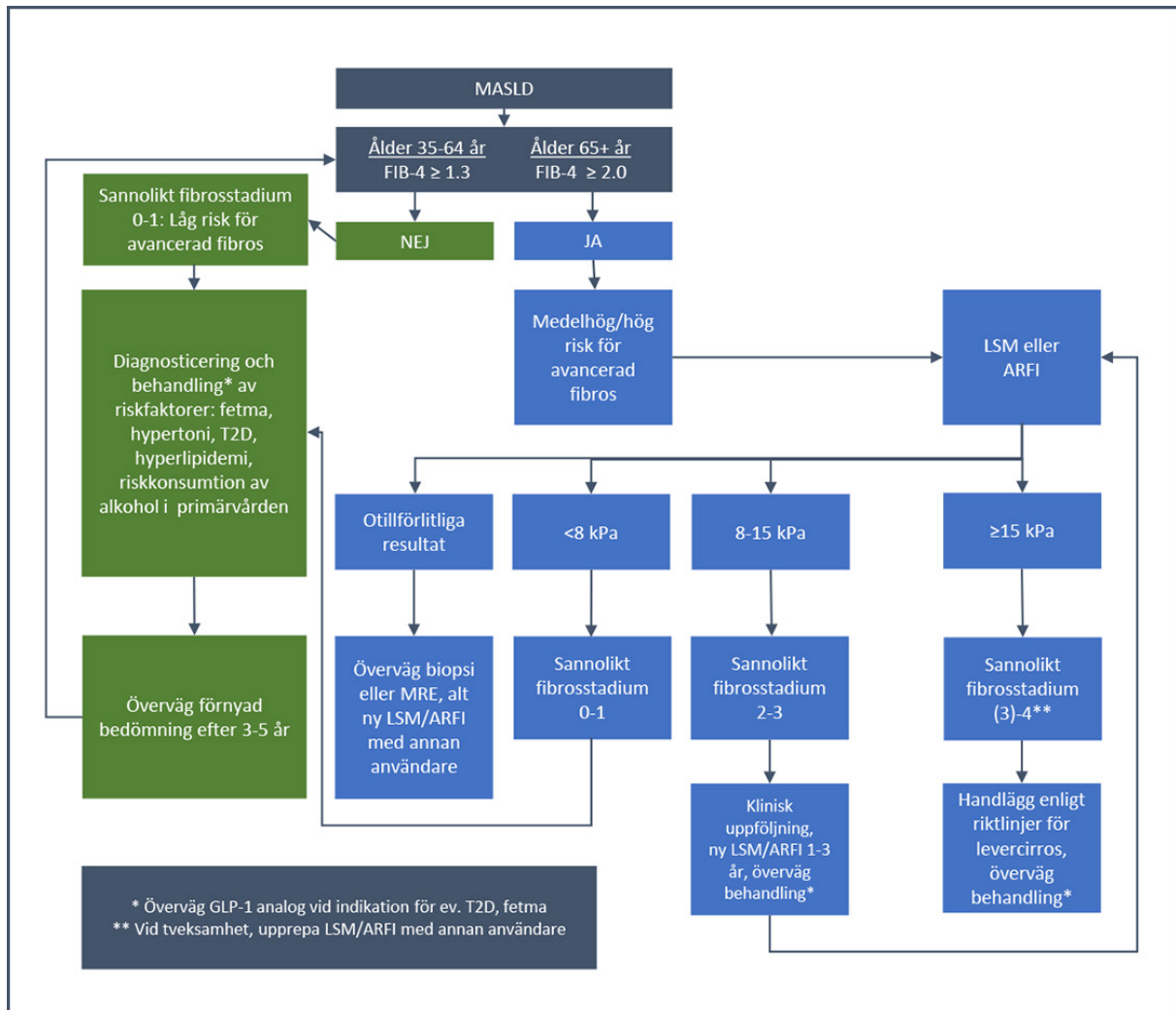
T2D/fetma¹¹. Hos de patienter med låg risk för avancerad fibros som uppnår en normalisering av vikt eller reverserar T2D kan sannolikt fortsatt provtagning avslutas.

Om patienten klassificeras som intermediär risk eller hög risk 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. Falskt förhöjda värden på elastografi är inte ovanliga, speciellt vid fetma och en oerfaren undersökare. 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 cirrosdiagnos inte kan fastslås (gråzonsvärden) kan man antingen överväga upprepad mätning med annan användare (eftersom falskt positiva mätningar förekommer) eller med annan modalitet, såsom magnetisk resonans elastografi (MRE) eller leverbiopsi. Arbetsgruppen rekommenderar att man aktivt överväger en andra undersökning med elastografi om den första undersökningen var patologisk (värden över 8 kPa) och av låg kvalitet, speciellt om riskfaktorer för suboptimal undersökning finns såsom oerfaren undersökare eller bukfetma. Man bör aktivt säkerställa att patienten fastat minst tre timmar inför elastografi, samt att andra orsaker till höga värden utesluts (t.ex. hjärtsvikt, kolestas, akut inflammation vid t.ex. hög nylig alkoholkonsumtion).

Om förutsättningar för viktnedgång anses finnas kan ny bedömning med elastografi göras efter ett-tre år, beroende på den kliniska bilden. Se nedanstående algoritm:

Algoritm för handläggning av patienter med MASLD

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



Screening av riskgrupper

I nuläget saknas evidens för att screening av specifika riskgrupper är gynnsam, Även om det finns en koppling mellan svårighetsgrad av det metabola syndromet och svårighetsgrad av MASLD saknas i nuläget vetenskapligt stöd för screening av specifika riskgrupper. Ju fler komponenter av metabola syndromet en individ har, desto högre är risken för framtida utveckling av skrumplever och levercancer¹². En ökad uppmärksamhet för att levern kan drabbas vid metabola syndromet är emellertid önskvärd eftersom risken för framtida cirros och levercancer ökar med antalet komponenter av det metabola syndromet¹². Vi rekommenderar därför att personer med fetma eller T2D testas med FIB-4 och handläggs enligt algoritmen ovan.

Komorbidity

Alla personer med MASLD bör aktivt screenas för delkomponenterna av MetS, oberoende av nivå på leverblodprover. Hos personer med MASLD är screening för typ 2 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.

Behandling och livsstilsråd

En ohälsosam livsstil påverkar uppkomst och progression av MASLD. Bedömning av kostvanor och fysisk aktivitet är del av en fullständig bedömning av MASLD. Ett strukturerat program för att uppnå livsstilsförändringar, inkluderande sund kost och regelbunden fysisk aktivitet, är lämpligt vid MASLD. Patienter utan signifikant fibros bör erbjudas de standardråd som finns i primärvård för att minska risken för sjukdomsprogress. Vid övervikt eller fetma och MASLD är målet en 7-10% viktninskning för de flesta livsstilsinterventioner, vilket resulterar i förbättring av leverenzymerna och histologi. Dietrekommendationer bör inkludera en begränsning av det totala kaloriintaget och att utesluta MASLD-främjande komponenter (halvfabrikat och mat och drycker med tillsatt socker). Makronutrient-sammansättningen bör justeras enligt medelhavsdieten eller de nordiska näringsrekommendationerna. Både aerob och anaerob träning minskar leverfett. För att råden gällande träning ska vara hållbara bör dessa skraddarsys baserat på patienternas preferenser. Alkoholkonsumtion är ett kontroversiellt område vid MASLD. Det finns låg evidensgrad för att låggradig alkoholkonsumtion skulle vara skadlig. Nationella riktlinjerna för levercirros rekommenderar att patienter med signifikant fibros (fibrosstadium 2 eller mer, motsvarande 8 kPa eller högre enligt Fibroscan) helt avstår från alkohol, även om evidensen för detta råd är svag. Alla patienter utan signifikant fibros bör uppmanas att begränsa intaget till svenska rekommendationer (max 10 enheter, en enhet = 12 gram ren alkohol). Alkoholkonsumtion

bör kvantifieras med blodprovet B-PEth minst en gång under utredningen för att fånga upp underrapporterad alkoholkonsumtion.

En rad läkemedel är under utprovning för behandling av MASLD med signifikant fibros. I nuläget är dock ingen behandling godkänd, varför ingen rekommendation kan göras. Hos patienter med typ 2 diabetes eller fetma som har indikationer för behandling med GLP-1-analog är förekomst och svårighetsgrad av MAFLD snarare en starkt indikation för denna behandlingsform ¹³.

Statiner kan med säkerhet användas för att minska LDL-kolesterol och förebygga kardiovaskulär risk, men har inga säkra fördelar på leversjukdomen. Statiner bedöms även säkert vid avancerad leversjukdom, inklusive cirros. Vid dekompenenserad levercirros bör dock dosen hållas ner (motsvarande max 20 mg simvastatin per dag) ¹⁴. Omega-3 och fleromättade fettsyror minskar både plasma- och leverlipider, men det finns inga data som stöder deras användning specifikt för MASLD.

Bariatrisk (metabol) kirurgi minskar leverfett och fibros, och minskar sannolikt progression av MASLD. Prospektiva data har visat en förbättring av histologisk skada, inklusive förbättring av fibros efter bariatrisk kirurgi ¹⁵.

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

Referenser

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol* 2023.
2. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-402.
3. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023;77:1797-1835.
4. Riazi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:851-861.
5. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019;71:793-801.
6. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61:1547-54.
7. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol* 2017;67:1265-1273.
8. Mózes FE, Lee JA, Vali Y, et al. Performance of non-invasive tests and histology for the prediction of clinical outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023.
9. Qadri S, Ahlholm N, Lønsmann I, et al. Obesity Modifies the Performance of Fibrosis Biomarkers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e2008-e2020.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Addendum. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl. 1):S49-S67. *Diabetes Care* 2023.
14. Pose E, Napoleone L, Amin A, et al. Safety of two different doses of simvastatin plus rifaximin in decompensated cirrhosis (LIVERHOPE-SAFETY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:31-41.
15. Lassailly G, Caizzo R, Buob D, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology* 2015;149:379-88; quiz e15-6.