

Behandling af nonalkoholisk fedtleversygdom

Sara Heebøll^{1,2}, Hendrik Vilstrup¹ & Henning Grønbaek¹

STATUSARTIKEL

1) Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
2) Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2018;180:V12170933

Nonalkoholisk fedtleversygdom (NAFLD) blev defineret i 1980 [1] og er ved at udvikle sig til en af vor tids store kliniske udfordringer. Forekomsten stiger, da NAFLD er tæt relateret til fedme, det metaboliske syndrom (MS) og type 2-diabetes (T2DM).

NAFLD er som regel en fredelig sygdom, men patienterne har øget risiko for at udvikle T2DM. Ved den alvorlige form af NAFLD, nonalkoholisk steatohepatitis (NASH), er der øget risiko for udvikling af leversygdom med fibrose, cirrose og hepatocellulært karcinom (HCC) samt kardiovaskulær sygdom. NASH-cirrose er i dag den næsthypigste årsag (ca. 10%) til levertransplantation i USA [2].

I erkendelse af problemets omfang udgav de tre europæiske selskaber for levermedicin, adipositas og diabetes en fælles guideline for den kliniske håndtering af NAFLD i 2016 [3], og Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi (DSGH) har udarbejdet en dansk vejledning [4]. Fælles for disse er en mere aktiv tilgang til udredning af NAFLD for at identificere de patienter, der har et særligt behandlingsbehov. Den europæiske guideline anbefaler: »In subjects with obesity or metabolic syndrome (MS), screening for NAFLD by liver enzymes and/or ultrasound should be part of routine work-up. In high-risk individuals (age > 50 years, T2DM, MS) case finding of advanced disease is advisable« [3]. Dette kan tolkes som en opfordring til universel screening af alle overvægtige personer, hvilket har medført en velbegrunderet modreaktion [5-7]. Hvor, hvordan og hvorfor skal man løfte denne opgave, når vi fortsat mangler kapacitet, gode diagnostiske værktøjer og effektive behandlinger, og der er sparsom evidens for, at en proaktiv tilgang nytter.

I denne artikel gennemgår vi kort de vigtigste diag-

nostiske metoder til identifikation af patienterne med NASH samt behandlingsmulighederne. Farmakologisk behandling er ikke påvist at være effektiv, men de senere års forskning begrundet en vis optimisme.

HVORNÅR SKAL MAN HAVE MISTANKE OM NONALKOHOLISK FEDTLEVERSYGDOM OG NONALKOHOLISK STEATOHEPATITIS?

Ligesom man gør i den europæiske guideline, foreslås der i DSGH's guideline, at man screener patienter med MS og T2DM for NAFLD i håb om at identificere patienter, som har NASH og bør udredes pga. sygdommens særlige risikoprofil. Det skal pointeres, at der endnu ikke er evidens for, at tidlig opsporing forebygger betydelige leversygdom eller kardiovaskulær sygdom, og der er heller ikke evidens for, hvilken diagnostisk metode der er bedst. Man kender heller ikke de sundhedsøkonomiske konsekvenser af tidlig opsporing, men det forventes, at disse spørgsmål i de kommende år vil blive afklaret af forskningen.

NAFLD inkl. NASH er i al væsentlighed asymptomatisk, hvorfor særligt alment praktiserende læger, internmedicinere, kirurger og pædiatere bør have mistanke om diagnosen hos relevante patientgrupper. Det anbefales at følge DSGH's diagnostiske flowskema (Figur 1) og således screene patienter med MS og/eller diabetes for NAFLD. Risikoen for NASH øges, desto flere elementer af MS, der er til stede.

Ved tilfældigt fund af steatose anbefales en diagnostisk indsats mhp. påvisning af NASH såvel som screening for MS og T2DM [3].

Udredning af NAFLD bør inkludere oplysninger om alkohol- og medicinforbrug, kortlægning af komponenter i det MS, måling af levertal og ultralydskanning af leveren. Patienter med NAFLD inkl. NASH kan have normale leverenzymniveauer, og derfor bør man ikke kun have mistanke om NAFLD hos patienter med forhøjede levertal.

Man mangler desværre sensitive og specifikke non-invasive test til sikker identifikation af patienter med NASH og NASH-fibrose blandt de mange tilfælde af NAFLD. I stedet anbefales det, at man anvender sammensatte fibrosescorer, f.eks. FIB-4 eller NAFLD-fibrose score (NFS), til risikostratificering. FIB-4 og NFS er baserede på almindeligt tilgængelige biokemiske markører og patientkarakteristika og kan beregnes på gratis apps. I Tabel 1 gennemgås de mest anvendte og bedst validerede scorer. Vi foreslår henvisning til speciallægeved-

HØVEDBUDSKABER

- ▶ Nonalkoholisk fedtleversygdom og særligt nonalkoholisk steatohepatitis med fibrose er risikofaktorer for udvikling af alvorlig leversygdom, primær leverkræft samt kardiovaskulær sygdom.
- ▶ Som farmakologisk behandling kan man overveje E-vitamintilskud og evt. pioglitazon ved samtidig type 2-diabetes og under hensyntagen til bivirkninger. Evidensen er sparsom.
- ▶ Primær behandling er livsstilsintervention via kost og motion med henblik på at opnå vægttab og bedre insulinfølsomhed. Evidensen er sparsom.
- ▶ Nye mulige behandlinger er glukagonlignende peptid-1, farnesoid og af peroxisome proliferator-activated receptor γ -/δ-agonister samt bariatrisk kirurgi.

ring, når en patient har billeddiagnostisk verificeret steatose og intermediær/høj risiko for fibrose vurderet ved f.eks. FIB-4 eller NFS og/eller forhøjede levertal.

Håbet er, at man i fremtiden ikke »blot« vil tilbyde patienter med MS udredning og behandling af overvægt, hypertension, dyslipidæmi og diabetes, men også overveje et tilbud om måling af levertal, ultralydskanning af leveren og beregning af en leverfibrosiserisiko mhp. en bedre forebyggelse af kardiovaskulær, metabolisk og hepatologisk morbiditet og mortalitet.

HVORDAN UDREDES NONALKOHOLISK FEDTLEVERSYGDOM I SYGEHUSREGI?

DSGH anbefaler, at den kliniske indsats på specialafdelinger fokuseres på at identificere patienter med NASH og fibrose blandt dem med NAFLD (Figur 1).

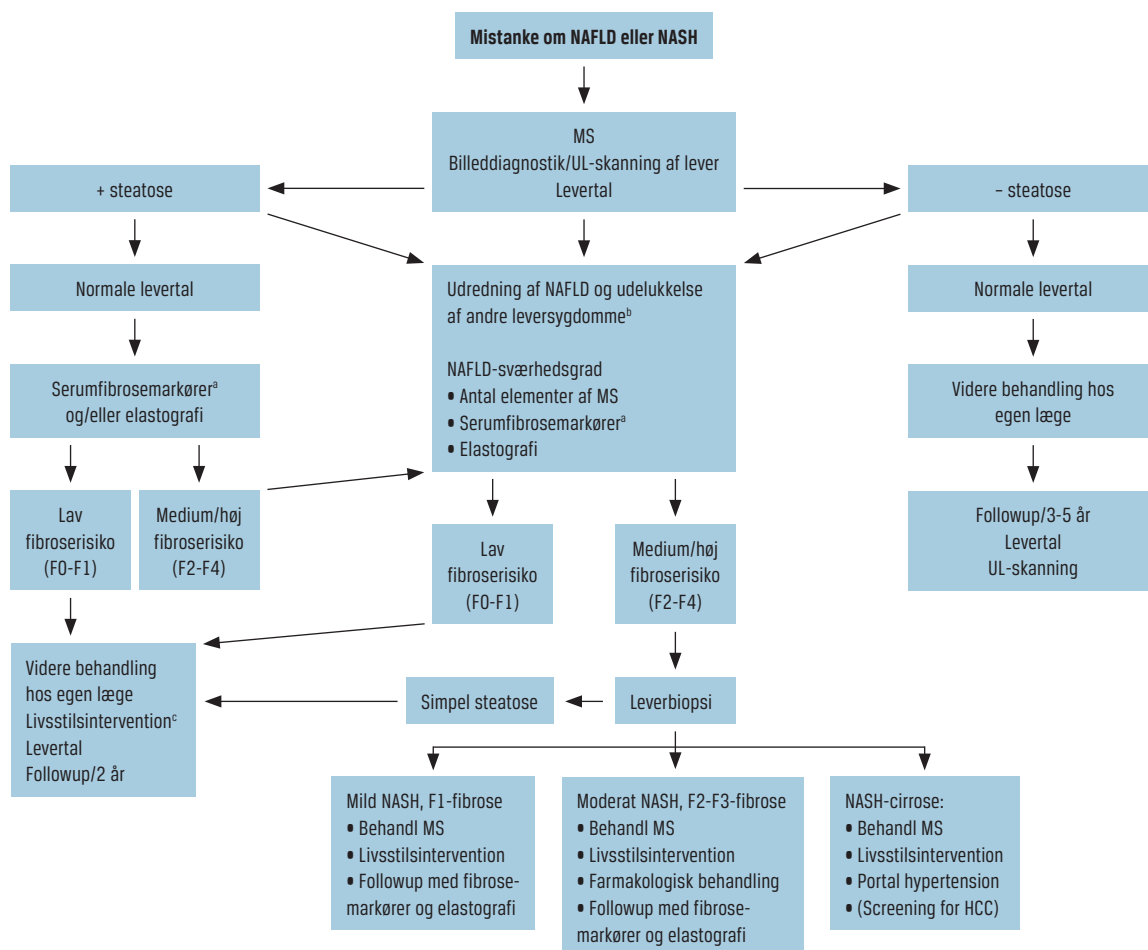
På specialafdelingen kan elastografi såvel som de

sammensatte scorer anvendes til at identificere patienter med hhv. lav eller høj risiko for betydende fibrose. Elastografi er særligt velegnet til udelukkelse af fibrose eller bekræftelse af cirrose. Tilbud om leverbiopsi bør ske ved høj fibrosiserisiko og i øvrigt bero på individuel vurdering hos patienter med intermediær risiko.

HVEM SKAL BEHANDLES FOR NONALKOHOLISK FEDTLEVERSYGDOM - OG HVOR?

Patienter med NAFLD bør tilbydes hjælp til livsstilsintervention såvel som optimering af eventuel antihypertensiv, lipidsænkende og antidiabetisk behandling. Selvom statiner og metformin ikke afhjælper NASH, er der evidens for, at præparaterne modvirker udviklingen af HCC [8, 9]. Ansvaret for behandling af MS påhviler primært de alment praktiserende læger, og patienter, der har NAFLD med lav risiko for NASH/

FIGUR 1



Diagnostisk flowdiagram for nonalkoholisk fedtleverssygdom efter Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologis skema [4].

HCC = hepatocellulært karcinom; MJ = metabolisk syndrom; MS = metabolisk syndrom; NAFLD = nonalkoholisk fedtleverssygdom; NASH = nonalkoholisk steatohepatitis.

a) Followup består i måling af levertal og øvrige metaboliske parametre, status på MS, UL-skanning af lever og fibrosemarkører/scorer.

b) Se vejledning i [4].

c) Behandlingen af NAFLD hos egen læge består i livsstilsintervention.

fibrose, bør følges og behandles i almen praksis.

Mens livsstilsintervention er førstevalgsbehandling, bør også farmakologisk behandling overvejes, hvis der er betydende NASH-fibrose (\geq F2) eller øget risiko for udvikling heraf. I den seneste europæiske guideline anbefales det således, at patienter med NASH og risikofaktorer for progression (> 50 år, T2DM, transaminasæmi, betydelig inflammation i biopsi) vurderes mhp. farmakoterapi, og behandlingen bør initieres på en specialafdeling.

HVOR GODT VIRKER LIVSSTILSINTERVENTION?

Livsstilsintervention er effektiv i behandlingen af NAFLD [10], men støder mod de velkendte komplianceproblemer [11]. Et opnået vægttab på $\geq 7\%$ af kropsvægten reducerer de histologiske NASH-forandringer, men også et mindre vægttab reducerer graden af steatose. Vægttab $\geq 10\%$ medfører regression af fibrose hos flertallet af patienterne [12]. Ligeledes medfører så godt som alle former for fysisk aktivitet og træning reduktion i diverse NASH-parametre, hvilket åbner op for en individualiseret tilgang til træning hos patienter med NAFLD. Ud over de positive effekter på leverskade medfører vægttab ofte bedre livskvalitet hos patienter med NAFLD [13]. Effekten af livsstilsinterventioner på NAFLD/NASH er således dokumenteret i kontrollerede forsøg, men effekten af intenderet livsstilsomlægning i et »real-life setting« er kun sparsomt belyst.

HVORDAN KAN MAN BEHANDLE NONALKOHOLISK STEATOHEPATITIS FARMAKOLOGISK?

Der er endnu ingen officielt godkendte lægemidler til behandling af NASH trods intensiv forskning [3, 4]. Derfor er det vanskeligt at give specifikke behandlingsrekommendationer. Fælles for de nuværende præpara-

ter (E-vitamin og pioglitazon) er, at de har vist sparsom effekt på NASH og tvivlsom effekt på fibrose. Det bør også bemærkes, at alle studier har været for korte til at vise effekt på »hårde« endepunkter såsom cirrose eller død, og derfor er »bløde« endepunkter, især histologi, nu et alment accepteret endepunkt, til trods for at den kliniske relevans ikke er afklaret.

Nyligt afprøvede stoffer i fase 2-studier er liraglutid, obeticholsyre (OCA) og elefibranor, og resultater fra disse tyder på bedre histologisk respons. Desuden er et stort antal andre præparater under afprøvning, f.eks. antidiabetiske præparater og lægemidler med specifikke antiinflammatoriske, antiapoptotiske eller antifibrotiske effekter [14].

E-vitamin

E-vitamin modvirker oxidativt stress, der synes at spille en rolle i NASH-patogenesen. I PIVENS-studiet med 247 nondiabetiske patienter med NASH fandt man, at patienter, der var i E-vitaminbehandling (800 IE/dag i 96 uger), hyppigere opnåede bedring i den histologiske score (men ikke fibrose) end placebobehandlede patienter (43% vs. 19%) [15]. I en metaanalyse drog man samme konklusion [16]. Derfor anbefaler DSGH og den europæiske guideline, at man overvejer E-vitaminbehandling af patienter med NASH. E-vitamin handles i håndkøb som kapsler (500-525 IE/kapsel), og der gives en kapsel to gange dagligt. Dog bekymrer det, at indtag af højdosis-E-vitamin synes at øge mortaliteten og risikoen for prostatacancer [17, 18].

Pioglitazon

Midlet pioglitazon er et antidiabetikum, der bedrer insulinfølsomheden i fedtvæv ved aktivering af *peroxisome proliferator-activated* receptor (PPAR)- γ . Effekten

TABEL 1

Oversigt over udvalgte nonalkoholisk fedtleversygdom-fibroserisikoscorer^a.

Fibrosescore	Parametre	Cut-offs: risiko for signifikant fibrose	AUC (SD) ^b	Tilgængelighed
FIB-4	Alder, ALAT, ASAT, trombocytaltal	Ingen risiko: $< 1,3$ Intermediær risiko: 1,3-2,67 Høj risiko ^c : $> 2,67$	0,80 (0,76-0,85)	http://gihep.com/calculators/hepatology/fibrosis-4-score/
NAFLD-fibrosescore	Alder, BMI, DM/insulinresistens, ALAT/ASAT, trombocytaltal, albuminniveau	Ingen risiko: $< -1,455$ Intermediær risiko: -1,455-0,675 Høj risiko ^d : $> 0,675$	0,84 (0,81-0,88)	http://naflidscore.com/index.php
Enhanced Liver Fibrosis	Hyaluronsyre, TIMP1, PIIINP	-	0,90	Forhandles af Siemens
Fibrometer, NAFLD	Fasteglukoseniveau, ASAT, ALAT, ferritinniveau, vægt, alder	-	0,94	Patenteret, se www.fibrometer.com

ALAT = alaninaminotransferase; ASAT = aspartataminotransferase; AUC = *area under the curve*; DM = diabetes mellitus; FIB-4 = Fibrosis-4 Index for Liver Fibrosis; NAFLD = nonalkoholisk fedtleversygdom; PIIINP = *amino-terminal propeptide of type III procollagen*; SD = standardafvigelse; TIMP = *tissue inhibitor of matrix metalloproteinase*.

a) Listen er ikke udtømmende men et forslag til, hvilke redskaber der kan benyttes til risikostratificering af patienter med NAFLD, et større udvalg kan ses i [3, 4].

b) Fra den oprindelige publikation [3].

c) F0-F2.

d) F3-F4.

af pioglitazon er undersøgt hos personer uden T2DM og patienter med T2DM og NASH [17, 18]. I PIVENS-studiet havde patienter, som var i pioglitazonbehandling (30 mg/dag), hyppigere bedring i den histologiske score, end placebobehandlede patienter havde (36% vs. 19%). Nogen sikker effekt på fibrose kunne dog ikke påvises i en senere metaanalyse [16].

Man kan derfor overveje *off-label* pioglitazonbehandling af især patienter med T2DM og NASH [3]. Pioglitazons bivirkningsprofil giver imidlertid anledning til bekymring; bl.a. ses der vægtøgning [19] og en øget risiko for blærecancer og frakturer [20, 21].

Liraglutid

Liraglutid er en glukagonlignende peptid (GLP)-1-analog, som påvirker glukose- og lipidmetabolismen. Der er indtil nu udført et enkelt 12-ugers randomiseret studie af liraglutids effekt hos 52 patienter uden T2DM, men med NASH [21]. Liraglutid medførte større resolution af NASH-forandringer end placebo (39% vs. 9%). Endvidere havde færre patienter i liraglutidgruppen end i placebogruppen progression af fibrose. Resultaterne af fase 2- og 3-studier af andre GLP-1-analoger afventes.

Obeticholsyre

OCA er en syntetisk galdesyre, som aktiverer farnesoid (FXR)-receptoren og dermed øger insulinsensitiviteten, hæmmer glukoneogenesen og sænker plasmatriglyceridniveauet. I FLINT-studiet med 283 patienter med NASH undersøgte man effekten af 72 ugers OCA-behandling i forhold til placebo. Studiet viste, at flere patienter havde større histologisk effekt af OCA, inklusive på fibrose, end placebo (45% versus 21%) [22]. Bivirkningerne var især hudkløe og dyslipidæmi. Resultater fra fase 3-studier af OCA og andre FXR-agonister afventes.

Elafibranor

Elafibranor er en såkaldt *dual*-PPAR- α/δ -agonist, der bl.a. bedrer glukose- og lipidmetabolismen hos patienter med T2DM. I GOLDEN-studiet med 276 patienter uden T2DM, men med NASH, havde flere patienter i højdosiselafibranorgruppen end i placebogruppen svind af NASH-forandringerne uden forværring af fibrose (20% vs. 11%) [23], dog blev det oprindelige primære endepunkt modificeret. Flere patienter med histologisk NASH-respons opnåede også en reduktion i fibrose. Elafibranor til NASH undersøges nu i fase 3-studier.

Bariatrisk kirurgi

Effekten af bariatrisk kirurgi på NAFLD og NASH tilskrives patienternes massive vægttab samt forbedrede insulinfølsomhed og er beskrevet i retrospektive og

prospektive kohortestudier. I det største studie med 381 morbidt fede patienter fandt man reduktion i steatose, *ballooning* og NASH (fra 27% til 14%) men ikke inflammation, og hos nogle patienter udvikledes der en let grad af fibrose efter fem år [24]. I to andre studier fandt man resolution af NASH hos op til 90%, men også en resolution af fibrose hos 60% [25, 26]. I et nyligt publiceret prospektivt studie fandt man forbedring i fibrose ved elastografi og ved forskellige noninvasive scorer [27].

PERSPEKTIVER

I de nye danske og europæiske guidelines opfordres der til en mere aktiv indsats i udredningen af NAFLD hos patienter med MS og T2DM, ligesom MS skal udredes og behandles ved tilfældigt fund af NAFLD. Det er vigtigt at få identificeret patienter med NASH for at forebygge udviklingen af hepatologisk, metabolisk og kardiovaskulær morbiditet. Diagnostiseringen af patienter med NASH/NASH-fibrose er fortsat udfordrende pga. manglen på gode noninvasive markører. Efter alt at dømme bliver en større diagnostisk indsats dog stadig vigtigere, fordi vi forventer bedre behandlingsmuligheder i den nære fremtid.

SUMMARY

Sara Heebøll, Hendrik Vilstrup & Henning Grønnebæk:

Treatment of non-alcoholic fatty liver disease

Ugeskr Læger 2018;180:V12170933

Non-alcoholic fatty liver disease and especially non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and fibrosis are associated with severe liver disease and increased cardiovascular risk. It is therefore important to identify patients with NASH fibrosis. Therapeutic options include life style intervention and pharmacological treatment with vitamin E and pioglitazone; however, evidence of effect is scarce for all options. New treatments are under investigation and include glucagon-like peptide-1, farnesoid receptor as well as peroxisome proliferator-activated receptor- α/δ agonists. Bariatric surgery may be an option in selected patients.

KORRESPONDANCE: Henning Grønnebæk. E-mail: henngroe@rm.dk

ANTAGET: 5. april 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 30. juli 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-8.
- Wong RJ, Aguilar M, Cheung R et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015;148:547-55.
- EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-402.
- Grønnebæk H, Thielsen P, Kazankov K et al. DSGH NBV: non-alkoholisk fedtleversygdom (NAFLD): diagnostik og behandling. www.dsgghdk/images/guidelines/pdfversion/NAFLD_NASH_guideline_2016.pdf (31. jan 2018).

5. Blond E, Disse E, Cuerq C et al. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease in severely obese people: do they lead to over-referral? *Diabetologia* 2017;60:1218-22.
6. Byrne CD, Targher G. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: is universal screening appropriate? *Diabetologia* 2016;59:1141-4.
7. Toplak H, Stauber R, Sourij H. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: guidelines, clinical reality and health economic aspects. *Diabetologia* 2016;59:1148-9.
8. Zhou YY, Zhu GQ, Wang Y et al. Systematic review with network meta-analysis: statins and risk of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016;7:21753-62.
9. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R et al. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2347-53.
10. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367-78.
11. Hill JO, Thompson H, Wyatt H. Weight maintenance: what's missing? *J Am Diet Assoc* 2005;105:S63-S66.
12. Glass LM, Dickson RC, Anderson JC et al. Total body weight loss of $\geq 10\%$ is associated with improved hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2015;60:1024-30.
13. Tapper EB, Lai M. Weight loss results in significant improvements in quality of life for patients with nonalcoholic fatty liver disease: a prospective cohort study. *Hepatology* 2016;63:1184-9.
14. Townsend SA, Newsome PN. Review article: new treatments in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:494-507.
15. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *New Eng J Med* 2010;362:1675-85.
16. Sawangjit R, Chongmelaxme B, Phisalprapa P et al. Comparative efficacy of interventions on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a PRISMA-compliant systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4529.
17. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL et al. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD007176.
18. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA* 2011;306:1549-56.
19. Musso G, Gambino R, Cassader M et al. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;52:79-104.
20. Tuccori M, Filion KB, Yin H et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ* 2016;352:11541.
21. Billington EO, Grey A, Bolland MJ. The effect of thiazolidinediones on bone mineral density and bone turnover: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2015;58:2238-46.
22. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:956-65.
23. Ratzliff V, Harrison SA, Francque S et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- α and - δ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology* 2016;150:1147-59.e5.
24. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology* 2009;137:532-40.
25. Taitano AA, Markow M, Finan JE et al. Bariatric surgery improves histological features of nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *J Gastrointest Surg* 2015;19:429-36.
26. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology* 2015;149:379-88.
27. Nickel F, Tapking C, Benner L et al. Bariatric surgery as an efficient treatment for non-alcoholic fatty liver disease in a prospective study with 1-year follow-up: BariScan Study. *Obes Surg* 2018;28:1342-50.