Metabolisk Dysfunktion-Associeret Steatotisk Leversygdom (MASLD): Diagnostik og behandling

Forfattere og korrespondance

Henning Grønbæk (tovholder), Lise Lotte Gluud, Konstantin Kazankov, Peter Thielsen, Mette Munk Lauridsen, Peter Holland-Fischer, Jens Meldgaard Bruun (Dansk Endokrinologisk Selskab og Dansk Selskab for Adipositasforskning).

Korrespondance: Lærestolsprofessor Henning Grønbæk, Lever-, Mave- og Tarmsygdomme, Aarhus Universitetshospital, Palle Juul-Jensens Boulevard 99, 8200 Aarhus N. E-mail: henngroe@rm.dk

Status

Diskuteret på Hindsgavl:	27.08 2016
Endelig guideline:	20.01 2017
Revideret guideline	26.06 2019
Guideline skal revideres senest:	21.04 2024
Revideret guideline Hindsgavl	14.09.2024

Afgrænsning af emnet

Denne guideline er revideret væsentligt og følger den nationale kliniske retningslinje for NAFLD 2019 [1] samt AASLD (2023) [2] og EASL (2016, 2024) [3, 4] Clinical Practice Guidelines fedtleversygdom og non-invasiv test for leversygdom, og er desuden opdateret med den nye nomenklatur (2023) for steatotisk leversygdom.

Denne guideline omhandler diagnosticering og behandling af *metabolisk dysfunktion associeret steatotisk leversygdom (MASLD).* Guidelinen omhandler ikke fedtleversygdom på baggrund af alkoholisk leversygdom eller anden sekundær fedtleversygdom. Der henvises til National Klinisk Retningslinje omhandlende tidlig opsporing og behandling af non-alkoholisk fedtleverbetændelse og non-alkoholisk steatohepatitis [1] og den tilhørende patientinformation (https://app.magicapp.org/).

Forkortelser

Steatotisk leversygdom (SLD), metabolisk dysfunktion associeret steatotisk leversygdom (MASLD), metabolisk dysfunktion associeret steatohepatitis (MASH), Non-alkoholisk fedtlever (NAFLD); ultralyd af lever og galdeveje (UL); fibrosis-4 score (FIB-4); aspartataminotransferase (ASAT); alaninaminotransferase (ALAT); gammaglutamyltransferase (GGT), metabolisk syndrom (MetS); Type 2 diabetes (T2D), hepatocellulært carcinom (HCC); NAFLD Activity Score (NAS); Steatosis Activity and Fibrosis score (SAF score).

Quick-guide

- Der er i 2023 kommet ny nomenklatur, der erstatter tidligere non-alkoholisk fedtleversygdom (NAFLD). Det overordnede begreb er steatotisk leversygdom (SLD). For at vise den tætte relation til det

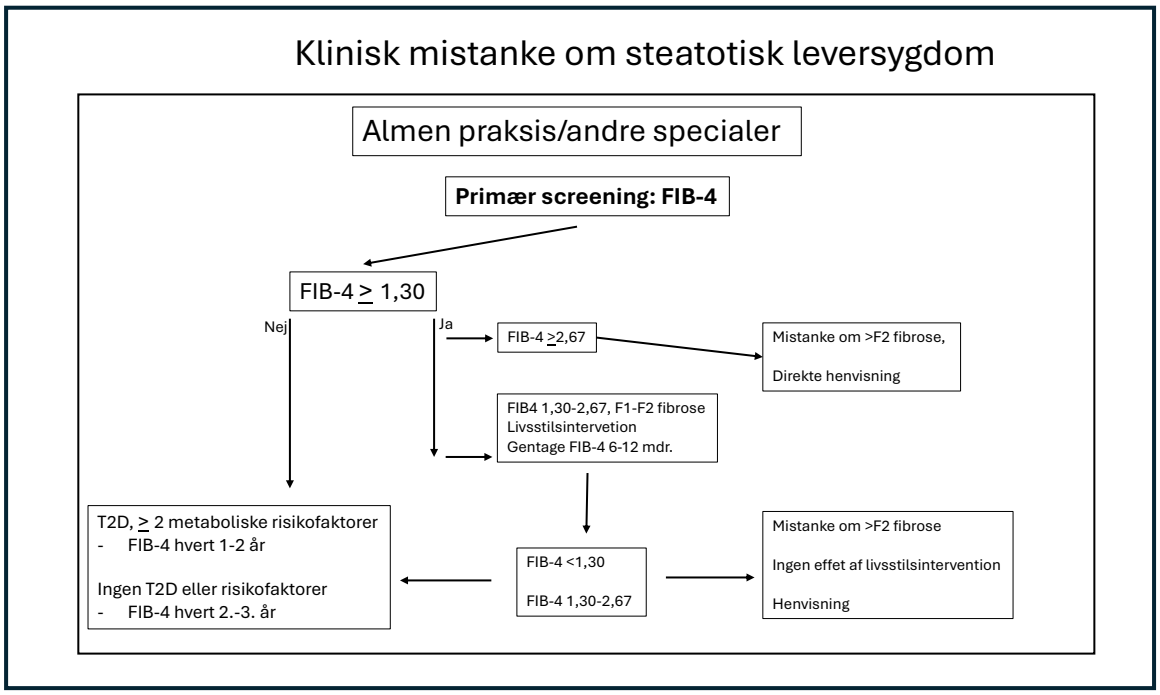
metaboliske syndrom (MetS) er den reviderede betegnelse metabolisk dysfunktion associeret steatotisk leversygdom (MASLD). Ved fund af steatohepatitis anvendes metabolisk dysfunktion associeret steatohepatitis (MASH). SLD omfatter således et spektrum fra *simpel* steatose over *steatohepatitis* med inflammation med eller uden fibrose og med risiko for udvikling af *cirrose. Hos patienter med MASLD og alkohol overforbrug anvendes betegnelsen met-ALD.*

- MASH med fibrose er associeret med øget leverrelateret morbiditet og mortalitet samt udvikling af primær leverkræft. MASLD og MASH er begge associeret med øget kardiovaskulær sygdom og død samt udvikling af type 2 diabetes (T2D) og ekstrahepatisk malignitet.

Udredning i almen praksis og på ikke-gastroenterologiske/hepatologiske afdelinger og henvisning

- MASLD er stærkt associeret med overvægt, T2D og MetS. Der er ikke evidens for systematisk tidlig opsporing af MASLD men udredning på individuel basis, kan overvejes hos personer med kardiometaboliske risikofaktorer og T2D.
- Fibrosis Score-4 (FIB-4) bør være målt inden henvisning til udredning på specialafdeling. Der er ikke indikation for viderehenvisning af patienter med normal FIB-4 og normale leverenzymer.
- Anvend FIB-4 til vurdering af graden af fibrose ved klinisk mistanke om MASLD. Ved FIB-4 > 1,30 anbefales livsstilsintervention i 6-12 mdr. Hvis værdierne fortsat er forhøjede overvejes henvisning til gastromedicinsk specialafdeling. Ved FIB-4 ≥ 2,67 kan direkte henvisning overvejes da det indikerer svær fibrose.
- Overvej at henvise patenter med MASLD og betydende fibrose (>F2) baseret på måling af FIB-4 til specialafdeling efter vurdering af differentialdiagnoser inklusive alkoholoverforbrug, viral hepatitis og medicin.
- Man kan overveje at viderehenvise patienter med ALAT forhøjelse og normal FIB-4, dog primært såfremt anden leversygdom end MASLD mistænkes.

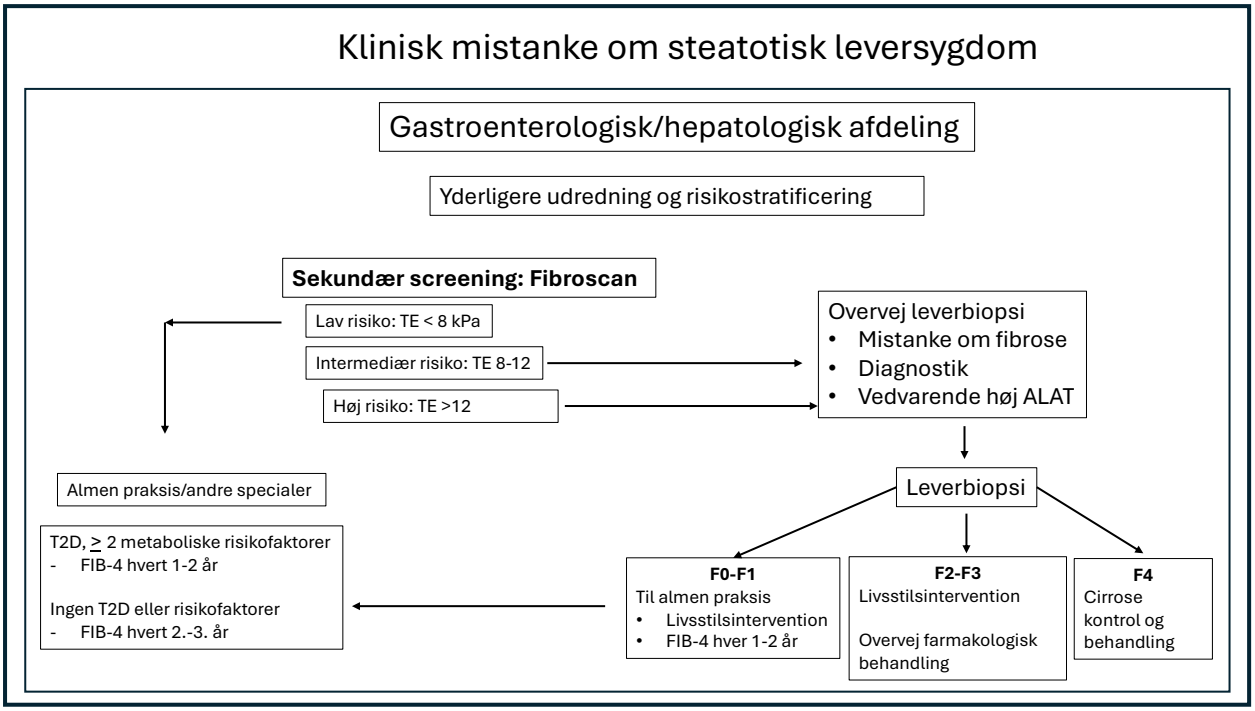
Fig 1: Flow chart for udredning af steatotisk leversygdom i almen praksis samt specialafdeling



Udredning på specialafdeling

- Konfirmatorisk FIB-4 og leverstivhedsmåling (elastografi) benyttes til at vurdere fibrosegraden på specialafdeling.
- FIB-4 > 1,30 og leverstivhed > 8 kPa indikerer en øget risiko for fibrose (>F2)
- Systematisk vurdering af differentialdiagnoser bør gennemføres.
- Leverbiopsi er ikke altid indiceret, men nødvendig for at diagnosticere MASH og vurdere fibrosegrad og differentialdiagnoser.
- Der er ikke evidens for screening for HCC blandt personer med MASLD uden cirrose. For personer med MASLD og cirrose følges anbefalinger for patienter med cirrose.

Fig 2: Flow chart for udredning af steatotisk leversygdom i almen praksis samt specialafdeling



Behandling

- Livsstilsintervention anbefales til alle patienter med **MASLD**. Et vægttab ≥ 10 %, som kan vedholdes, kan have en gavnlig effekt på fibrosegrad, mens mindre vægttab kan have gavnlig effekt på inflammation **(**>7 % og steatose (>3-5 %).
- Der findes i Danmark endnu ingen godkendt medicinsk behandling af MASLD men der er flere præparater i afprøvning.
- Det er vigtigt at komorbiditeter diagnosticeres særligt MetS og kardiovaskulær sygdom. Behandling af komponenterne af MetS og risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom (SCORE2) er vigtig og følger gældende retningslinjer.
- Bariatrisk kirurgi – kan overvejes under indikationer for bariatrisk kirurgi. MASLD er ikke en selvstændig indikation.

Tabel 1. Evidensniveau		EL	RG
Henvisning og initial udredning af MASLD	Der er ikke evidens for systematisk tidlig opsporing af MASLD men udredning på individuel basis, kan overvejes hos personer med kardiometaboliske risikofaktorer og T2D.	3b	C
	Det er god praksis, at der i primærsektoren foretages vurdering af de hyppigste differentialdiagnoser inklusive alkohol, medicin og viral hepatitis.	3b	C
	FIB-4 score skal anvendes i den initiale vurdering inden stillingtagen til viderehenvisning (Flow chart 1).	2b	B
Videre udredning af MASLD og MASH på specialafdeling	Konfirmatorisk FIB-4 og leverstivhedsmåling (fibroscan) benyttes til at vurdere fibrosegraden på specialafdeling. Leverbiopsi kan overvejes ved mistanke om MASLD med signifikant fibrose (>F2).	2b	B
	Systematisk vurdering af differentialdiagnoser bør gennemføres	1b	A
Behandling af MASLD og MASH	Livsstilsintervention mhp. vægttab er hjørnestenen i behandling af MASLD. Nogle patienter med MASH kan opnå forbedring af både inflammation og fibrose ved et vægttab på > 7-10 % af kropsvægt.	2b	A
	Medicinsk behandling kan overvejes til patienter med MASH og signifikant fibrose (> F2). Effekten af behandling er vist på ændringer i histologi (MASH resolution), men der er ingen dokumentation for effekten på fibrose, kliniske effektmål (cirrose, død, leverkræft). Der kan derfor ikke gives klare anbefalinger vedr. valg af præparat. Behandlingen er en specialistopgave.	1b	A
Anden behandling	Behandling af T2D, hypertension, hyperlipidæmi, overvægt og iskæmisk hjertesygdom anbefales efter gældende nationale retningslinjer til alle med MASLD.	1B	A

I henhold til Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford

Se endvidere National Klinisk Retningslinje omhandlende tidlig opsporing og behandling af MASLD og MASH [1] samt internationale guidelines (AASLD [2])

Tabel 2 Forslag til paraklinisk udredning af patienter med formodet MASLD efter henvisning til specialafdeling

Alle patienter	
Basisprøver	ALAT, ASAT, basisk fosfatase, INR, bilirubin, albumin, trombocytter, ferritin, HbA1c, lipidstatus, TSH, Transglutaminase, IgA
Mistanke om differentiel diagnostik (*bør være udført i almen praksis)	
Hæmokromatose*	Jernmætning (og evt. gentest)
Viral hepatitis*	Anti-HCV og HbsAg (hvis ikke foreligger fra egen læge)
Autoimmun leversygdom* (autoimmun hepatitis, primær biliær cholangitis)	IgG, IgM, IgA og ved transaminasemi og/eller forhøjede værdier kontrol af glatmuskelcelleantistof, anti-mitokondrie antistof
Sjældnere leversygdomme associeret med SLD	Ferroxidase (Wilson), dry blood spot (LAL-D), alfa 1 antitrypsin mangel, A-/hypo-betalipoproteinæmi.

Indledning

Definitioner

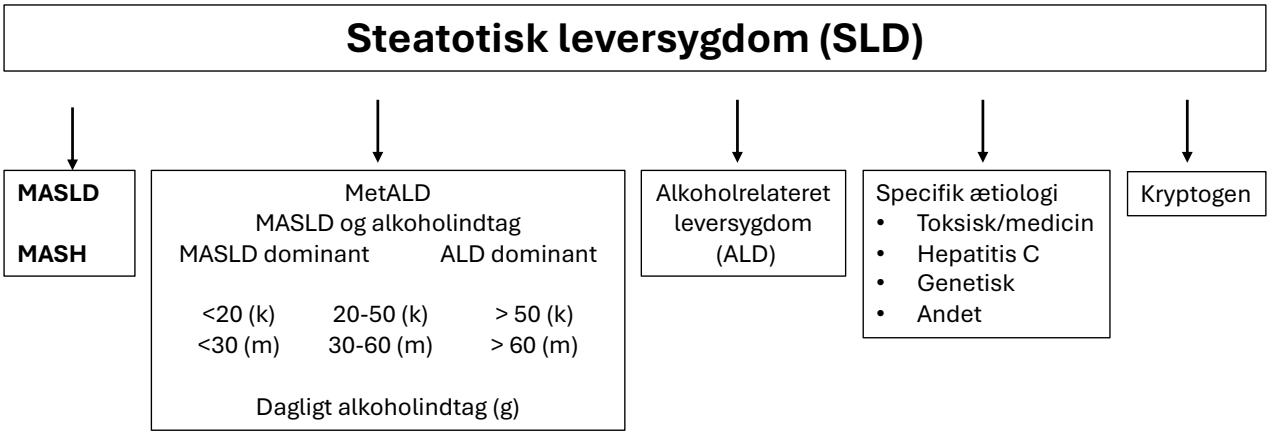
MASLD omfatter to kliniske enheder, der skelnes histologisk [2-4].

1) MASLD med simpel steatose (> 5 %) uden eller med let inflammation i leveren

2) MASH med steatose, hepatocyt ballooning og inflammation samt varierende grader af fibrose

Steatotisk leversygdom (SLD) dækker over MASLD og MASH samt andre årsager til steatose herunder alkoholoverforbrug (ALD), farmaka (prednisolon, tamoxifen m.fl.), kronisk hepatitis C (HCV) og andre sygdomme karakteriseret ved risiko for steatose (f.eks. Wilson). I den nye definition af SLD indgår også patienten med MASLD med alkoholoverforbrug, disse betegnes met-ALD og her større risiko for progression af leversygdom. (Figur 2)

Figur 3: Opdeling af steatotisk leversygdom.



MASLD er den hyppigste leversygdom i vestlige lande og afficerer ca. 30 % af verdens befolkning [5]. MASLD uden fibrose har en god leverelateret prognose, mens MASH med inflammation og fibrose har øget leverrelateret morbiditet og mortalitet samt risiko for udvikling af primær leverkræft (HCC) [6-8]. Forekomsten af MASLD følger prævalensen af det MetS og syndromets komponenter; inklusive taljemål, type T2D, hypertension og dyslipidæmi [9], og ses med stigende alder. Patienter med MASLD har en øget risiko for hjertekarsygdom og for kardiovaskulær død, hvilket kun delvist er drevet af den øgede forekomst af risikofaktorer i MetS blandt patienterne [5]. MASLD hos normalvægtige eller let overvægtige ses sjældent i de vestlige lande [10] men er hyppigere blandt asiater.

Risikoen for udvikling af hepatocellulært carcinom (HCC) ved MASH varierer fra 0,25% til 7,6% over 5 år [5]. Et amerikansk studie fandt at ca. 60% af HCC tilfælde optræder ved MASLD (med eller uden cirrose), og at MASLD er den næst hyppigste indikation for HCC-relateret levertransplantation [11]. Den samlede risiko er dog lav, og der er ikke evidens for systematisk HCC screening [12] hos MASLD patienter uden cirrose.

De kliniske tegn og symptomerne på MASLD er enten fraværende eller uspecifikke med træthed og ømhed under højre kurvatur [13]. Mistanken opstår derfor typisk ved tilfældigt opdaget steatose påvist ved ultralydsskanning eller påvirkede levertal (transaminasæmi). Den objektive undersøgelse er upåfaldende medmindre patienten har cirrose.

MASLD uden bidrag fra alkohol er defineret ved alkoholindtag < 30 g/dag for mænd og < 20 g/dag for kvinder sv.t. 3 genstande/dag for mænd og 2 genstande/dag for kvinder. En tilstand hvor MASLD er til stede med samtidigt dagligt indtag af alkohol (ca. 3-6 genstande for mænd og 2-5 genstande for kvinder) har betegnelsen Met-ALD; i denne gruppe vil der være personer hvor MASLD er den dominerende drivkraft bag forandringerne i leveren, og andre hvor alkoholrelateret leversygdom (ALD) bidrager mest, og denne fordeling kan skifte over tid [14, 15].

Der findes ingen validerede non-invasive metoder til diagnosticering af MASLD. ALAT, ASAT og GGT kan være forhøjet, men er normal hos ca. 80 % af patienter med steatose [12].

Viderehenvisning af patienter til specialafdeling

Der er ikke indikation for systematisk tidlig opsporing af MASLD. Vurdering kan foretages på individuel basis blandt personer med en øget risiko og en eller flere kardiometaboliske risikofaktorer inklusive overvægt, hjertekarsygdom og type 2 diabetes.

Ved mistanke om MASLD tages screenings blodprøver i form af FIB-4 og levertal forud for henvisning til specialafdeling (Tabel 3). Ved FIB-4 ≥ 2,67 kan direkte henvisning overvejes, da det giver mistanke om svær fibrose/cirrose. Ved FIB-4 > 1,3 anbefales livsstilsintervention i 6-12 mdr. Hvis værdierne fortsat er forhøjede, overvejes henvisning til specialafdeling. I de fleste regioner er det muligt at bestille FIB-4 direkte. Alternativt kan anvendes beregning via hjemmesider f.eks. https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4.

I vurdering af om der er indikation for viderehenvisning tages højde for alder idet der er større risiko for falsk positive værdier ved en alder over 65 år og falsk negative for patienter under 35 år.

Tabel 3. Fibrose scores.

FIB-4	(alder(år) × ASAT)/(blodplader[10^9/l] X√ALAT)	https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4

Udredning på specialafdeling

Viderehenvisning af patienter til specialafdeling kan overvejes ved MASLD og mistanke om klinisk betydende fibrose eller ved behov for vurdering af differential diagnoser. Henvisningen bør således forudgås af kontrol af levertal og FIB-4 [16]. Det er vigtigt at vurdere de hyppigste differentialdiagnoser inden henvisningen herunder risiko for alkoholbetinget leversygdom, viral hepatitis og medikamenter.

Efter henvisning på specialafdeling vurderes risiko for fibrose hvilket kan indebære FIB-4 og vurdering af leverstivhed ved elastografi. Parallelt hermed vurderes det om patienten har tegn på MetS eller andre leversygdomme (Tabel 1). MASH forekommer hyppigere hos patienter med MetS, herunder T2D [17, 18]. Det er således god praksis at vurdere om patienten har komorbiditeter inklusive kardiovaskulær sygdom, T2D og obstruktiv søvnapnø såfremt anamnesen giver mistanke herom.

Subjektivt/anamnese: Under optagelse af sygehistorien er det vigtigt at få klarlagt tilstedeværelsen af risikofaktorer for leversygdom, da disse kan have betydning for om der er indikation for leverbiopsi, kontrolhyppighed og behandlingstilbud. Det er vigtigt at få afdækket alkoholforbruget. Et forbrug på indtil 2-5 genstande for kvinder og 3-6 genstande per dag for mænd tilsiger, at patienten kan have MetALD i stedet for MASLD, mens et højere forbrug kan være foreneligt med diagnosen ALD. Hos kvinder vurderes menopausestatus og polycystisk ovariesyndrom (PCOS) der begge øger risikoen for MASLD [2]. Eventuel brug af tamoxifen, korticosteroider, amiodaron, irinotecan og floururacil bør noteres da disse øger risikoen for

SLD. Bemærk desuden, at nogle antidepressive og antipsykotika kan forårsage rapid vægtøgning og dermed MASLD.

Objektivt: Den objektive undersøgelse bør omfatte måling af taljemål, højde og vægt (BMI) samt blodtryksmåling. Det vurderes om der er cirrosestigmata.

Biokemi: Foruden levertal og blodprøver til vurdering af differentialdiagnoser kontrolleres kardiometaboliske risikofaktorer (Tabel 1).

Billeddiagnostik: Det primære formål med billeddiagnostiske undersøgelser er vurdering af fibrosegrad og differential diagnostik.

Steatose kan påvises ved både fibroskanning (CAP værdi >280), UL, CT og MR [19]. Hvis billeddiagnostik ikke tyder på steatose bør der være ekstra fokus på supplerende differential diagnostik. For de enkelte modaliteter skal man være opmærksom på risiko for falsk negative der ved UL kan forekomme ved steatose <20%.

Fibrose*:* kan påvises ved vurdering af leverstivhed ved elastografi [20]. For Fibroskanning anbefales XL-probe ved BMI > 30 kg/m^2 [20]. Fibroscan <8 kPa udelukker med stor sandsynlighed avanceret fibrose. Værdier >12 kPa angiver en høj risiko for avanceret fibrose (F3-F4), dog med en del falsk positive fund i lav-risikopopulationer [1, 21]. Andre metoder inkluderer ”shear wave” elastografi med Acoustic-Radiation-Force-Impulse imaging (ARFI) og 2D-Shear Wave Elastography (SWE) [22, 23] og MR-elastografi [24]. Der foreligger ikke sikre grænseværdier for disse metoder. Formentlig er MR-elastografi den mest nøjagtige metode men den har ikke plads i rutine diagnostik grundet pris og udbredelse samt mangel på scannere der kan anvendes ved højt BMI.

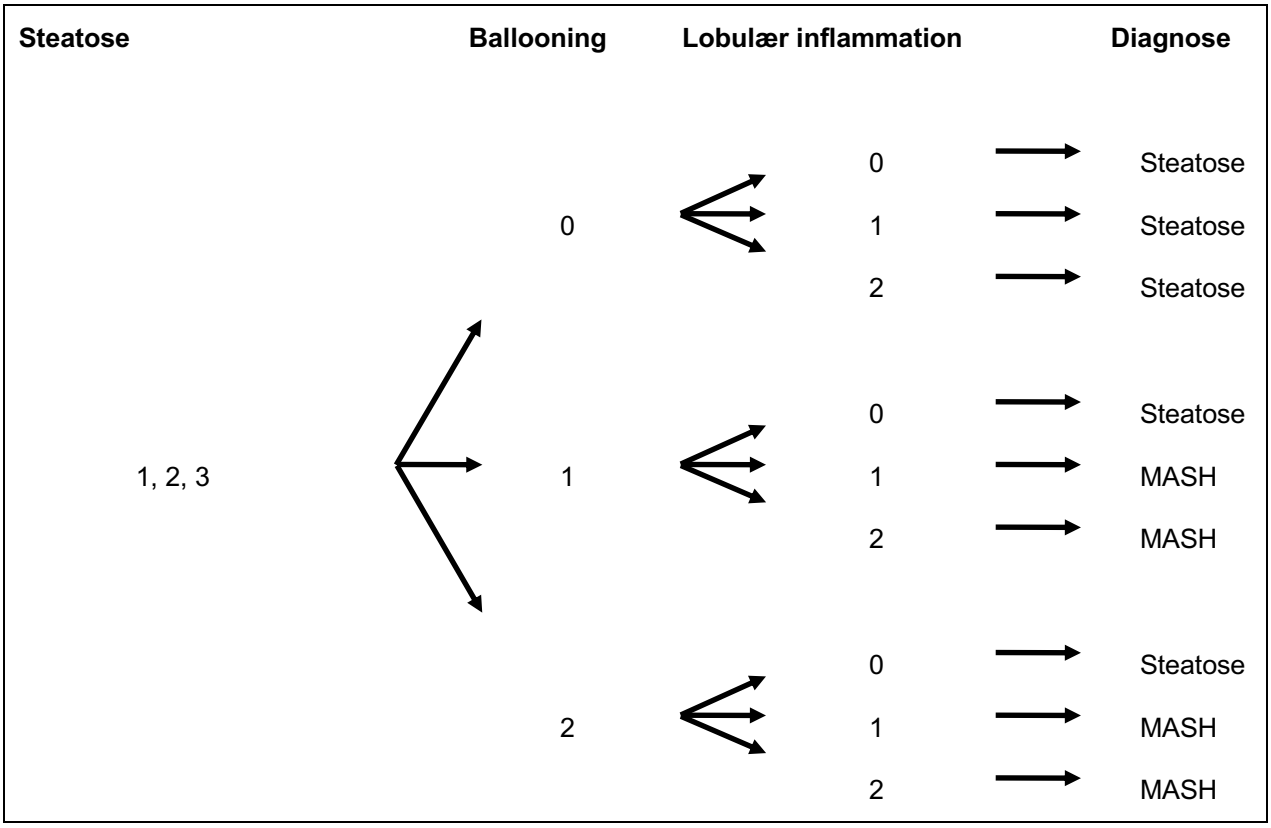
Histologi: **Leverbiopsi** er nødvendig for at stille diagnosen MASH med eller uden fibrose og bør overvejes hvis man mistænker anden eller konkurrerende årsager til høj FIB-4/leverstivhed end MASLD, eller hvis man ønsker histologisk vurdering til brug i monitorering af behandlingsrespons. Steatose inddeles i graderne 0 (< 5%), 1 (5-33%), 2 (33-66%) og 3 (> 66%) [25]. Den histologiske undersøgelse kan også kvantificere hepatocyt ballooning og inflammation samt fibrosegrad, der inddeles fra grad F0 til F4 (cirrose) [26]. Disse variable indgår i sammensatte scores som NAFLD Activity Score (NAS) [26] (Tabel 4) og ”Steatosis, Activity and Fibrosis” (SAF) score [27] (Figur 4). Fibrosegraden angives ved Kleiner klassifikationen [25, 27].

Tabel 4. NAS score

Karakteristika	Score	Vurdering
Steatose	0	< 5 %
	1	5-33 %
	2	> 33-66 %

	3	> 66 %
Lobulær Inflammation	0	Ingen foci
	1	< 2 foci/200x
	2	2-4 foci/200x
	3	> 4 foci/200x
Ballooning	0	Ingen
	1	Få balloonerede celler
	2	Mange celler/prominent ballooning

Figur 4. SAF score



Kliniske rekommandationer 1

Udenfor specialafdeling:

- Der er ikke indikation for systematisk tidlig opsporing af MASLD. Man kan på individuel basis vurdere, om der er indikation for udredning hos risikopatienter med en eller flere kardiometaboliske risikofaktorer.

Differentialdiagnoser bør vurderes inklusive alkohol, medicin og viral hepatitis. Der skal foreligge en risikovurdering for fibrose ved måling af FIB-4 inden evt. henvisning til specialafdeling.

- Henvisning kan overvejes ved forhøjet FIB-4 (>1,3) og manglende effekt af livsstilsændring. Ved alder >65 år kan man overveje risiko for falsk positive værdier og værdien 2 er anført som nedre grænseværdi i nogle retningslinjer. Der er risiko for falsk negativ FIB-4 hos unge under 35. Ved FIB-4 > 2,67 overvejes direkte henvisning til specialafdeling da der er en høj risiko for avanceret fibrose/cirrose.

På specialafdeling:

- Vurderes fibrosegrad med konfirmatorisk FIB-4 og leverstivhedsmåling med elastografi og der tages stilling til differential diagnostik. Udredning af kardiometaboliske komorbiditeter overvejes. Leverbiopsi er ikke altid indiceret, men kan være nødvendig for at stille den endelige diagnose og differentialdiagnoser.

Ikke-medicinsk behandling

Livsstilsintervention i form af kostændringer og øget fysisk aktivitet med henblik på vægttab og bedret metabolisk kontrol er hjørnestenen i behandlingen af alle patienter med MASLD. Vægttab med kostomlægning alene [28] eller kombineret med fysisk træning har en gavnlig effekt på histologiske forandringer [29, 30]. Det er vist, at et vægttab på 3-5 % reducerer steatose, mens vægttab ≥ 7 % medfører regression af fibrose hos ca. 50 % af patienter og vægttab ≥ 10 % medfører regression af fibrose hos 81 % af patienterne [30]. Vægttab er også associeret med en bedre livskvalitet. Der er ikke dokumentation for effekten på kliniske effektmål som cirroseudvikling og død.

Der findes ingen klar evidens for hvilken form for kostomlægning, der har bedst effekt. Flere diæter kan overvejes inklusive den såkaldte middelhavsdiæt, som synes at reducere risiko for kardiovaskulære komplikationer [31] [32] eller en hypokalorisk diæt, som betyder et energiunderskud på 2100-4200 kJ/dag (500-1000 kcal/dag) [33].

Epidemiologiske studier viser mindre risiko for fibroseudvikling hos personer som drikker 3 kopper kaffe (uafhængigt af koffein) eller mere dagligt [34]. Forbruget af fødevarer med højt indhold af fruktose, mættede fedtsyrer og kolesterol bør begrænses.

Fysisk træning bestående af konditions- eller styrketræning har en positiv effekt på fedtindholdet i leveren [35]. Effekten kan ses uafhængigt af vægttab [35, 36]. Den største effekt ses hos patienter som trænede mere end 5 gange om ugen og > 150 min/uge [37].

Vægttab er meget vanskelig at opnå og vedligeholde og i kliniske studier opretholdes vægttabet kun hos ca. 10% efter 1 år [38, 39]. Patienter med MASLD har en meget forskellig parathed til livsstilsændringer og vægttab [40], og der er behov for en koordineret indsats fra pårørende og sundheds-personale for at opnå effekt.

Kliniske rekommandationer 2

- Livsstilsinterventioner i form af kostændringer og øget fysisk aktivitet med henblik på vægttab og bedret metabolisk profil er den primære behandlingen til alle patienter med MASLD.

- Et vægttab på 3-5% reducerer steatose, mens vægttab ≥ 7% medfører regression af fibrose hos 50% og vægttab ≥ 10% medfører regression af fibrose hos 81% af patienterne. Der er ikke dokumentation for effekten på kliniske effektmål.
- Der findes ingen klar evidens for hvilken kostomlægning eller fysisk træning, der har bedst effekt.

Medicinsk behandling

Der er endnu ikke nogen godkendt medicinsk behandling til MASLD i Danmark.

I en netværks-metaanalyse fra 2021 over randomiserede forsøg fandt man at lanifibranor, obeticholsyre, pioglitazon og E-vitamin var signifikant bedre end placebo til at opnå reduktion i fibrose ≥1 grad, mens semaglutid, liraglutid, E-vitamin plus pioglitazon, pioglitazon, lanifibranor og obeticholsyre var signifikant bedre end placebo med hensyn til at opnå NASH-resolution [41].
I den nylige AASLD guideline angives følgende mulige stoffer til behandling af MASH med fibrose:

- Semaglutid, en GLP-1 receptor analog, er vist at have en række gunstige metaboliske effekter herunder at sænke HbA1c hos patienter med type 2-diabetes, reducere kropsvægten med op mod 10-15%, hos personer med svær overvægt og reducere den kardiovaskulære morbiditet og mortalitet hos patienter med type 2-diabetes og høj kardiovaskulær risikoprofil. Semaglutid (2,4 mg/uge) kan overvejes ved godkendte indikationer (T2D/svær overvægt) hos patienter med MASH, da det giver en kardiovaskulær fordel og forbedrer MASH [42].

- Vitamin E (α-tocopherol,) virker som anti-oxidant og er primært undersøgt hos ikke-diabetiske MASH patienter [43, 44]. Hvis Vitamin E (800 IU/dag) medfører et fald i ALAT er dette associeret med forbedring i histologi [44] mens vitamin E seponeres, hvis der ikke ses et signifikant fald i ALAT [12]. *Bivirkninger*: Højdosis E vitamin behandling medfører en øget mortalitet [45] og en dosis på 400 mg/dag medfører muligvis en øget risiko for prostatacancer i populationsstudier [46].

- Pioglitazon, en peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-γ agonist, bedrer insulinfølsomheden i fedtvæv og reducerer frisætning af frie fedtsyrer til leveren. Pioglitazon er afregistreret i Danmark.

- De foreliggende data om semaglutid, pioglitazon og E-vitamin viser ikke sikker effekt på fibrose.

Resmetirom, en thyreoideareceptor beta-agonist, har i et nyligt fase III studie vist positive effekter på MASH fibrose og Resmetirom (80 og 100 mg) var bedre end placebo med hensyn til NASH-resolution og forbedring af leverfibrose >1 fibrosegrad [47]. Resmetirom er i 2024 godkendt af FDA i USA til MASH med F2-F3 fibrose og er under vurdering af EMEA med henblik på godkendelse i Europa.

Behandling af følgetilstande

Alle MASLD patienter bør tilbydes diagnostik og behandling efter vanlige danske retningslinjer af de hyppigst forekommende følgetilstande, som T2D, dyslipidæmi, hypertension og søvnapnø [12]. Da MASLD patienter

har øget risiko for kardiovaskulær sygdom bør MASLD patienter screenes med SCORE2 mhp risiko for kardiovaskulær behandling og behandles med statiner for hyperlipidæmi [48-50]. Især statin-behandling kan være gavnlig herunder nedsætte risikoen for HCC [51-53].

Kliniske rekommandationer om medicinsk behandling

- Ingen lægemidler har vist effekt på hårde kliniske endepunkter og anbefalinger om behandling af patienter med MASLD er vejledende.
- Følgetilstande som T2D, hypertension, hyperlipidæmi, iskæmisk hjertesygdom bør udredes og behandles efter vanlige retningslinjer.

Bariatrisk kirurgi

I Danmark anvendes bariatrisk kirurgi til patienter med svær overvægt, hvor der ikke har været tilstrækkelig effekt af ikke-kirurgiske behandlinger. Indikation for henvisning til vurdering til bariatrisk kirurgi er 1) BMI > 35 kg/m^2 og type 2 diabetes, svær regulerbar hypertension, dokumenteret søvnapnø, polycystisk ovariesyndrom eller symptomgivende artrose i underekstremiteterne eller 2) BMI > 40 kg/m^2 efter individuel lægefaglig vurdering. MASLD/MASH er ikke en godkendt indikation i Danmark [54]. Prospektive data på patienter med histologisk MASH som har fået udført bariatrisk kirurgi, har vist resolution af steatohepatitis og reduktion af fibrose [55]. Dette understøttes af et randomiseret studie, hvor man fandt at bariatrisk kirurgi er mere effektiv end livsstilsinterventioner og optimeret medicinsk terapi i behandlingen af NASH [56]. Der er ikke forskel på typen af bariatrisk kirurgi (Sleve og Roux-en-Y) i forhold effekt på MASLD [57]

Litteratursøgning

Litteratursøgning (April 2024): Søgeord: Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, metabolic dysfunction associated steatotic liver disease, metabolic dysfunction associated steatohepatitis, vitamin E, insulin sensitizers, pioglitazone, obeticholic acid, liraglutide, semaglutide, resmetirom, bariatric surgery.

Interessekonflikter

- LLG: Bevillinger og foredrag: Novo Nordisk, Alesion, Vingmed, Intercept, Norgine,
- HG: Research grants: Abbvie, Intercept, ARLA Food for Health, ADS AIPHIA Development Services AG. Consulting Fees: NOVO, Pfizer, Astrazeneca. Lecturer: AstraZeneca, EISAI. Data Monitoring Committee: CAMURUS AB
- JMB: Bevillinger og foredrag: ARLA, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Navamedic, Norgine, Novo Nordisk, Mundipharma, Sanofi Aventi
- KK: Foredrag: Norgine
- MML: Foredrag: Norgine
- PHF, PT: Ingen

Referencer

1. Heebøll S, Pildal J, Gluud LL, Grønbæk H, Junker AE, Grandt JJV, et al. Tidlig opsporing af non-alkoholisk fedtleversygdom og non-alkoholisk steatohepatitis - National Klinisk Retningslinje 2019. Available from: https://www.sst.dk/da/Opgaver/Patientforloeb-og-kvalitet/Nationale-kliniske-retningslinjer-NKR/NKR-udgivelser-efter-emne.

2. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology (Baltimore, Md). 2023;77(5):1797-835. Epub 20230317. doi: 10.1097/hep.0000000000000323. PubMed PMID: 36727674; PubMed Central PMCID: PMCPMC10735173.

3. European Association for the Study of the Liver . Electronic address eee, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O, European Association for the Study of the L. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). Journal of hepatology. 2024. Epub 20240605. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031. PubMed PMID: 38851997.

4. European Association for the Study of the Liver . Electronic address eee, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Journal of hepatology. 2016. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. PubMed PMID: 27062661.

5. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology (Baltimore, Md). 2016;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431. PubMed PMID: 26707365.

6. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2015;13(4):643-54 e1-9; quiz e39-40. doi: 10.1016/j.cgh.2014.04.014. PubMed PMID: 24768810; PubMed Central PMCID: PMCPMC4208976.

7. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2015;149(2):389-97 e10. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043. PubMed PMID: 25935633; PubMed Central PMCID: PMCPMC4516664.

8. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. Hepatology (Baltimore, Md). 2015;61(5):1547-54. doi: 10.1002/hep.27368. PubMed PMID: 25125077.

9. Yamazaki H, Tsuboya T, Tsuji K, Dohke M, Maguchi H. Independent Association Between Improvement of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Reduced Incidence of Type 2 Diabetes. Diabetes care. 2015;38(9):1673-9. doi: 10.2337/dc15-0140. PubMed PMID: 26156527.

10. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2011;34(3):274-85. Epub 2011/06/01. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x. PubMed PMID: 21623852.

11. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. Hepatology (Baltimore, Md). 2014;59(6):2188-95. doi: 10.1002/hep.26986. PubMed PMID: 24375711.

12. European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Journal of hepatology. 2016;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. PubMed PMID: 27062661.

13. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. NEnglJMed. 2002;346(16):1221-31.

14. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology (Baltimore, Md). 2023;78(6):1966-

86. Epub 20230624. doi: 10.1097/hep.0000000000000520. PubMed PMID: 37363821; PubMed Central PMCID: PMCPMC10653297.

15. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Journal of hepatology. 2023;79(6):1542-56. Epub 20230624. doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.003. PubMed PMID: 37364790.

16. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology (Baltimore, Md). 2006;43(6):1317-25. doi: 10.1002/hep.21178. PubMed PMID: 16729309.

17. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Hepatology. 2003;37(4):917-23.

18. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology (Baltimore, Md). 2012;55(6):2005-23. doi: 10.1002/hep.25762. PubMed PMID: 22488764.

19. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. Hepatology (Baltimore, Md). 2011;54(3):1082-90. doi: 10.1002/hep.24452. PubMed PMID: 21618575; PubMed Central PMCID: PMCPMC4197002.

20. Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. Hepatology (Baltimore, Md). 2010;51(3):828-35. doi: 10.1002/hep.23425. PubMed PMID: 20063276.

21. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology (Baltimore, Md). 2010;51(2):454-62. doi: 10.1002/hep.23312. PubMed PMID: 20101745.

22. Yoneda M, Suzuki K, Kato S, Fujita K, Nozaki Y, Hosono K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. Radiology. 2010;256(2):640-7. doi: 10.1148/radiol.10091662. PubMed PMID: 20529989.

23. Guibal A, Renosi G, Rode A, Scoazec JY, Guillaud O, Chardon L, et al. Shear wave elastography: An accurate technique to stage liver fibrosis in chronic liver diseases. Diagn Interv Imaging. 2016;97(1):91-9. doi: 10.1016/j.diii.2015.11.001. PubMed PMID: 26655870.

24. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, et al. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. Gastroenterology. 2016;150(3):626-37 e7. doi: 10.1053/j.gastro.2015.11.048. PubMed PMID: 26677985.

25. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. Hepatology (Baltimore, Md). 2012;56(5):1751-9. doi: 10.1002/hep.25889. PubMed PMID: 22707395.

26. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology (Baltimore, Md). 2005;41(6):1313-21. doi: 10.1002/hep.20701. PubMed PMID: 15915461.

27. Bedossa P, Consortium FP. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology (Baltimore, Md). 2014;60(2):565-75. doi: 10.1002/hep.27173. PubMed PMID: 24753132.

28. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. J Hepatol. 2012;56(1):255-66. Epub 2011/07/05. doi: 10.1016/j.jhep.2011.06.010. PubMed PMID: 21723839.

29. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology (Baltimore, Md). 2009.

30. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology. 2015;149(2):367-78 e5; quiz e14-5. Epub 2015/04/14. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005. PubMed PMID: 25865049.

31. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2013;59(1):138-43. Epub 2013/03/15. doi: 10.1016/j.jhep.2013.02.012. PubMed PMID: 23485520.

32. Kouvari M, Boutari C, Chrysohoou C, Fragkopoulou E, Antonopoulou S, Tousoulis D, et al. Mediterranean diet is inversely associated with steatosis and fibrosis and decreases ten-year diabetes and cardiovascular risk in NAFLD subjects: Results from the ATTICA prospective cohort study. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 2021;40(5):3314-24. Epub 20201107. doi: 10.1016/j.clnu.2020.10.058. PubMed PMID: 33234342.

33. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes--2014. Diabetes Care. 2014;37 Suppl 1:S14-80. Epub 2013/12/21. doi: 10.2337/dc14-S014. PubMed PMID: 24357209.

34. Chen YP, Lu FB, Hu YB, Xu LM, Zheng MH, Hu ED. A systematic review and a dose-response meta-analysis of coffee dose and nonalcoholic fatty liver disease. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 2019;38(6):2552-7. Epub 20181204. doi: 10.1016/j.clnu.2018.11.030. PubMed PMID: 30573353.

35. Keating SE, Hackett DA, Parker HM, O'Connor HT, Gerofi JA, Sainsbury A, et al. Effect of aerobic exercise training dose on liver fat and visceral adiposity. J Hepatol. 2015;63(1):174-82. Epub 2015/04/13. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.022. PubMed PMID: 25863524.

36. St GA, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Effect of a lifestyle intervention in patients with abnormal liver enzymes and metabolic risk factors. J GastroenterolHepatol. 2009;24(3):399-407.

37. Semmler G, Datz C, Reiberger T, Trauner M. Diet and exercise in NAFLD/NASH: Beyond the obvious. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2021;41(10):2249-68. Epub 20210821. doi: 10.1111/liv.15024. PubMed PMID: 34328248; PubMed Central PMCID: PMCPMC9292198.

38. Christiansen T, Bruun JM, Madsen EL, Richelsen B. Weight loss maintenance in severely obese adults after an intensive lifestyle intervention: 2- to 4-year follow-up. Obesity (Silver Spring). 2007;15(2):413-20. Epub 2007/02/15. doi: 10.1038/oby.2007.530. PubMed PMID: 17299115.

39. Hill JO, Thompson H, Wyatt H. Weight maintenance: what's missing? J Am Diet Assoc. 2005;105(5 Suppl 1):S63-6. Epub 2005/05/04. doi: 10.1016/j.jada.2005.02.016. PubMed PMID: 15867898.

40. Centis E, Moscatiello S, Bugianesi E, Bellentani S, Fracanzani AL, Calugi S, et al. Stage of change and motivation to healthier lifestyle in non-alcoholic fatty liver disease. Journal of hepatology. 2013;58(4):771-7. Epub 2012/12/04. doi: 10.1016/j.jhep.2012.11.031. PubMed PMID: 23201248.

41. Majzoub AM, Nayfeh T, Barnard A, Munaganuru N, Dave S, Singh S, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy of pharmacologic therapies for fibrosis improvement and resolution of NASH. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2021;54(7):880-9. Epub 20210825. doi: 10.1111/apt.16583. PubMed PMID: 34435378; PubMed Central PMCID: PMCPMC8711247.

42. Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, Jara M, Kjær MS, Krarup N, et al. Semaglutide 2·4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. The lancet Gastroenterology & hepatology. 2023;8(6):511-22. Epub 20230316. doi: 10.1016/s2468-1253(23)00068-7. PubMed PMID: 36934740; PubMed Central PMCID: PMCPMC10792518.

43. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. The New England journal of medicine. 2010;362(18):1675-85. Epub 2010/04/30. doi: NEJMoa0907929 [pii]10.1056/NEJMoa0907929. PubMed PMID: 20427778; PubMed Central PMCID: PMC2928471.

44. Hoofnagle JH, Van Natta ML, Kleiner DE, Clark JM, Kowdley KV, Loomba R, et al. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38(2):134-43. Epub 2013/05/31. doi: 10.1111/apt.12352. PubMed PMID: 23718573; PubMed Central PMCID: PMCPMC3775262.

45. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C. Antioxidant supplements and mortality. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. 2014;17(1):40-4. Epub 2013/11/19. doi: 10.1097/MCO.0000000000000009. PubMed PMID: 24241129.

46. Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA. 2011;306(14):1549-56. Epub 2011/10/13. doi: 10.1001/jama.2011.1437. PubMed PMID: 21990298; PubMed Central PMCID: PMCPMC4169010.

47. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. The New England journal of medicine. 2024;390(6):497-509. doi: 10.1056/NEJMoa2309000. PubMed PMID: 38324483.

48. Mellemkjær A, Kjær MB, Haldrup D, Grønbæk H, Thomsen KL. Management of cardiovascular risk in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Eur J Intern Med. 2023. Epub 20231125. doi: 10.1016/j.ejim.2023.11.012. PubMed PMID: 38008609.

49. Driessen S, Francque SM, Anker SD, Castro Cabezas M, Grobbee DE, Tushuizen ME, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and the heart. Hepatology (Baltimore, Md). 2023. Epub 20231225. doi: 10.1097/hep.0000000000000735. PubMed PMID: 38147315.

50. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J. 2021;42(25):2439-54. doi: 10.1093/eurheartj/ehab309. PubMed PMID: 34120177; PubMed Central PMCID: PMCPMC8248998.

51. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology (Baltimore, Md). 2010;52(1):79-104. Epub 2010/06/26. doi: 10.1002/hep.23623. PubMed PMID: 20578268.

52. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. J Hepatol. 2015;63(3):705-12. Epub 2015/05/20. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.006. PubMed PMID: 25980762.

53. Zhou YY, Zhu GQ, Wang Y, Zheng JN, Ruan LY, Cheng Z, et al. Systematic review with network meta-analysis: statins and risk of hepatocellular carcinoma. Oncotarget. 2016;7(16):21753-62. Epub 2016/03/05. doi: 10.18632/oncotarget.7832. PubMed PMID: 26943041; PubMed Central PMCID: PMCPMC5008320.

54. Gribsholt SB. Kirurgisk behandling af svær overvægt 2023 [updated 20-03-2023]. Available from: https://endocrinology.dk/nbv/andre-endokrinologiske-sygdomme/fedmekirurgi/.

55. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, Gnemmi V, Baud G, Verkindt H, et al. Bariatric Surgery Provides Long-term Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis and Regression of Fibrosis. Gastroenterology. 2020;159(4):1290-301.e5. Epub 20200615. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.006. PubMed PMID: 32553765.

56. Verrastro O, Panunzi S, Castagneto-Gissey L, De Gaetano A, Lembo E, Capristo E, et al. Bariatric-metabolic surgery versus lifestyle intervention plus best medical care in non-alcoholic steatohepatitis (BRAVES): a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet (London, England). 2023;401(10390):1786-97. Epub 20230421. doi: 10.1016/s0140-6736(23)00634-7. PubMed PMID: 37088093.

57. Seeberg KA, Borgeraas H, Hofso D, Smastuen MC, Kvan NP, Grimnes JO, et al. Gastric Bypass Versus Sleeve Gastrectomy in Type 2 Diabetes: Effects on Hepatic Steatosis and Fibrosis : A Randomized Controlled Trial. Ann Intern Med. 2022;175(1):74-83. Epub 20211130. doi: 10.7326/M21-1962. PubMed PMID: 34843380.

Appendiks:

Fibrose scores	Udregning og tolkning

Fibrosis 4 calculator (FIB-4)	FIB-4 $\cdot \frac{alder \cdot ASAT}{trombocyttal \cdot \sqrt{ALAT}}$
- resultat	• < 1,30: forudsiger **ingen** signifikant fibrose (F0-F2) • 1,30 og 2,67: gråzone • > 2,67: forudsiger signifikant fibrose (F3-F4)
Begge kan udregnes online på henholdsvis http://www.hcvonline.org/page/clinical-calculators/fib-4	