

# Tidlig opsporing og behandling af non-alkoholisk fedtleversygdom og non-alkoholisk steatohepatitis.

NATIONAL KLINISK RETNINGSLINJE

Sara Heebøll | Julie Pildal | Lise Lotte Gluud  
Hovedforfattere

## Arbejdsgruppens medlemmer er udpeget af specialerne:

### Dansk Gastroenterologisk og Hepatologisk Selskab (DSGH)

Lise Lotte Gluud, Hvidovre Hospital.

Henning Grønbæk, Aarhus Universitets Hospital.

Anders E Junker, Hvidovre Hospital

Juliana JV Grandt, Hvidovre Hospital.

Anne Grith Blok, kommunikations specialist, Hvidovre Hospital.

### Dansk Endokrinologisk Selskab (DES)

Julie Pildal, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital.

Jens Meldgaard Bruun, Steno Diabetes Center, Aarhus Universitets Hospital.

Sara Heebøll, Århus Sygehus

Robin Christensen, Statistiker, DES/DSGH, Bispebjerg og Frederiksberg Hospitaler.

### Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM)

Anneli Sandbæk, Steno Diabetes Center, Aarhus Universitets Hospital.

Christina Friis, Institut for Folkesundhed, Almen Praksis. Aarhus Universitet.

### Dansk Pædiatrisk Selskab (DPS)

Vibeke Brix Christensen, Rigshospitalet.

### **Hovedforfatter**

Sara Heebøll, Julie Pildal og Lise Lotte Gluud er hovedforfattere. Henning Grønæk, Jens Meldgård Bruun, Vibeke Brix Christensen, Anneli Sandbæk, Anders E Junker, Juliana JV. Grandt, Robin Christensen (for detaljer se punktet Arbejdsgruppen)

### **Kontaktperson**

Julie Pildal

julie.pildal@regionh.dk

### **Sponsorer / Finansiering**

Denne nationale kliniske retningslinje er udarbejdet med midler bevilliget under Finansloven 2017 til udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer i perioden 2017-2020.

### **Ansvarsfraskrivelse**

*De ansvarlige for denne nationale retningslinje skal indsætte ansvarsfraskrivelse.*

*Den skal som minimum indeholde følgende:*

*Denne NKR skal betragtes som vejledende og fritager ikke sundhedspersoner for individuelt ansvar for at træffe korrekte beslutninger vedrørende den individuelle patient, i samarbejde med og under hensyntagen til denne. De nationale kliniske retningslinjer er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde vil anden behandling end den anbefalede være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.*

# Indhold

Centrale budskaber .....	4
1 - Læsevejledning .....	7
2 - Indledning.....	9
3 - Bør man tilbyde tidlig opsporing af NAFLD til personer med metabolisk syndrom og/eller T2DM .....	10
4 - Hvilke af de følgende fire tests har de bedste diagnostiske egenskaber ift. at identificere NASH-fibrose: .....	14
5 - Kan Fibrosis-4 (Fib-4) anvendes til opsporing af fibrose blandt patienter med NAFLD? .....	15
6 - Kan NAFLD Fibrosis Score (NFS) anvendes til opsporing af fibrose blandt patienter med NAFLD? .....	20
7 - Kan transient elastografi (TE) anvendes til opsporing af fibrose blandt patienter med NAFLD? .....	24
8 - Kan ELF testen anvendes til opsporing af fibrose blandt patienter med NAFLD?.....	29
9 - Bør patienter med non-alkoholisk steatohepatitis (NASH) og fibrose tilbydes medicinsk behandling (PICO 6).....	32
10 - Bilag 1: Om fibroseprævalens til brug i Evidensprofiler .....	78
11 - Bilag 2: Implementering.....	79
12 - Bilag 3: Monitorering.....	80
13 - Bilag 4: Opdatering og videre forskning.....	81
14 - Bilag 5: Beskrivelse af anvendt metode.....	82
15 - Bilag 6: Fokuserede spørgsmål .....	83
16 - Bilag 7: Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer .....	87
17 - Bilag 8: Søgebeskrivelse .....	89
18 - Bilag 9: Evidensvurderinger .....	91
19 - Bilag 10: Arbejdsgruppen og øvrige bidragsydere .....	92
20 - Bilag 11: Begreber og forkortelser .....	93
21 - Patient præferencer .....	100
Referencer .....	103

## Centrale budskaber

### 1 - Læsevejledning

### 2 - Indledning

### 3 - Bør man tilbyde tidlig opsporing af NAFLD til personer med metabolisk syndrom og/eller T2DM

#### God Praksis (Konsensus)

Det er for nuværende ikke god praksis rutinemæssigt at opspore NAFLD blandt patienter med MetS og/eller type 2 diabetes, idet der er ikke gennemført studier, som kan vise om tidlig opsporing forbedrer patientrelevante effektmål.

Det udelukker ikke individuel udredning ved symptomer, tegn på leversygdom eller ved en individuelt vurderet særligt høj risiko for NASH fibrose, herunder blandt børn (se Rationale og Praktisk Info for tilstande associeret med høj risiko for fibrose).

### 4 - Hvilke af de følgende fire tests har de bedste diagnostiske egenskaber ift. at identificere NASH-fibrose:

### 5 - Kan Fibrosis-4 (Fib-4) anvendes til opsporing af fibrose blandt patienter med NAFLD?

#### Svag anbefaling

Overvej at anvende Fib-4 som et værktøj til vurdering af fibroserisiko hos NAFLD patienter i almen praksis og på ikke-hepatologiske afdelinger. Fib-4 < 1,45 vil sjældent forekomme hos NAFLD patienter med avanceret fibrose og kan vælges som tærskelværdi. Overvej da at henvise NAFLD patienter med Fib-4 > 1,45 til videre udredning, fx transient elastografi i hepatologisk regi.

Fib-4 kan ikke anvendes hos børn med NAFLD pga lav diagnostisk træfsikkerhed.

### 6 - Kan NAFLD Fibrosis Score (NFS) anvendes til opsporing af fibrose blandt patienter med NAFLD?

#### Svag anbefaling

Overvej at anvende NFS som et værktøj til vurdering af fibroserisiko til NAFLD patienter i almen praksis og på ikke-hepatologiske afdelinger. NFS < -1,455 vil sjældent forekomme hos patienter med NAFLD patienter med avanceret fibrose og kan vælges som tærskelværdi. Overvej da at henvise NAFLD patienter med NFS > -1,455 til videre udredning, fx en transient elastografi i hepatologisk regi.

NFS kan ikke anvendes hos børn med NAFLD pga lav diagnostisk træfsikkerhed.

## 7 - Kan transient elastografi (TE) anvendes til opsporing af fibrose blandt patienter med NAFLD?

### Svag anbefaling

Overvej at henvise voksne patienter med påvist NAFLD til transient elastografi (TE) mhp nærmere specialiseret vurdering og leverbiopsi ved forhøjet leverstivhed (LSM). På basis af nuværende studier foreslår vi, at man fastsætter LSM tærskelværdien omkring 8,0 kPa for M-proben, baseret på en lokal vurdering af den præsenterede evidens.

Anvend kun TE til triagering af pædiatriske og svært overvægtige NAFLD patienter efter nøje overvejelse, da den diagnostiske træfsikkerhed endnu er usikker.

## 8 - Kan ELF testen anvendes til opsporing af fibrose blandt patienter med NAFLD?

### Svag anbefaling

MOD

Anvend kun ELF test til identificering af NAFLD patienter i høj risiko for fibrose efter nøje overvejelse, da evidensen for rutinemæssig anvendelse på nuværende tidspunkt er lav.

## 9 - Bør patienter med non-alkoholisk steatohepatitis (NASH) og fibrose tilbydes medicinsk behandling (PICO 6)

### Overordnede anbefalinger vedrørende medicinsk behandling

#### Svag anbefaling

Overvej at tilbyde Vitamin E, pentoxifyllin eller obeticholsyre til voksne med NASH og fibrose.

Anvend kun pioglitazon efter nøje overvejelser, da alvorlige skadevirkninger ikke kan udelukkes og kun en formodet gavnlig effekt.

De øvrige behandlinger kan ikke anbefales (se venligst nedenstående afsnit).

Medicinsk behandling kan ikke anbefales til børn.

---

*Medicinsk behandling kan overvejes som supplement til livsstilsintervention til voksne med NASH og fibrose.*

- 10 - Bilag 1: Om fibroseprævalens til brug i Evidensprofiler**
- 11 - Bilag 2: Implementering**
- 12 - Bilag 3: Monitorering**
- 13 - Bilag 4: Opdatering og videre forskning**
- 14 - Bilag 5: Beskrivelse af anvendt metode**
- 15 - Bilag 6: Fokuserede spørgsmål**
- 16 - Bilag 7: Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer**
- 17 - Bilag 8: Søgebeskrivelse**
- 18 - Bilag 9: Evidensvurderinger**
- 19 - Bilag 10: Arbejdsgruppen og øvrige bidragsydere**
- 20 - Bilag 11: Begreber og forkortelser**
- 21 - Patient præferencer**

## 1 - Læsevejledning

Retningslinjen er bygget op i to lag:

### 1. Lag - Anbefalingen

#### Stærk anbefaling for (Grøn)

Der gives en stærk anbefaling for, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention

#### Stærk anbefaling imod (Grøn + Rød)

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Der anvendes også en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nytteløs.

#### Svag/betinget anbefaling for (Gul)

Der gives en svag/betinget anbefaling for interventionen, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved interventionen, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende. Denne anbefaling anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

#### Svag/betinget anbefaling imod (Gul + Rød)

Der gives en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når det vurderes, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Denne anbefaling anvendes også, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelige at afgøre. Ligeledes anvendes den også, når det vurderes, at patientens præferencer varierer.

#### God praksis (Grå)

God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, og bygger således på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Da der er tale om faglig konsensus, er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de evidensbaseret er stærke eller svage.

Se bilag "Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer" for mere information

### 2. Lag – Grundlaget for anbefalingen

Klik på anbefalingen, hvis du vil vide mere om grundlaget for anbefalingen

**Evidensprofilen:** De samlede effektestimater samt referencer til studierne.

**Sammenfatning:** Overblik over samt kort gennemgang af den tilgrundliggende evidens

#### Kvaliteten af evidensen:

Høj: Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt

Moderat: Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes

Lav: Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt

Meget lav: Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

**Nøgleinformation:** Kort beskrivelse af gavnlige og skadelige virkninger, kvaliteten af evidensen og overvejelser om patientpræferencer.

**Rationale:** Beskrivelse af hvorledes de ovenstående elementer blev vægtet i forhold til hinanden og resulterede i den aktuelle anbefalings retning og styrke.

**Praktiske oplysninger:** Praktisk information vedrørende behandlingen og oplysninger om eventuelle særlige patientovervejelser.

**Adaption:** Såfremt anbefalingen er adapteret fra en anden retningslinje, findes her en beskrivelse af eventuelle ændringer.

**Diskussion:** Hvis du er logget ind som bruger, kan du her komme med kommentarer til specifikke anbefalinger.

**Referencer:** Referenceliste for anbefalingen.

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baseres på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

For en hurtig og informativ introduktion til GRADE anbefales følgende artikel G.Goldet, J.Howick. Understanding GRADE: an introduction. Journal of Evidence-Based Medicine 6 (2013) 50-54. Se også: <http://www.gradeworkinggroup.org>.

Desuden henvises der til Sundhedsstyrelsens [metodehåndbog](#) for en overordnet introduktion til metoden bag udarbejdelsen af de Nationale Kliniske Retningslinjer.



## 2 - Indledning

### Formål

Formålet med de nationale kliniske retningslinje (NKR) er, at sikre en evidensbaseret indsats af ensartet høj kvalitet på tværs af landet, medvirke til hensigtsmæssige patientforløb og vidensdeling på tværs af sektorer og faggrupper samt prioritering i sundhedsvæsenet.

Nærværende NKR indeholder alene konkrete handlingsanvisninger indenfor udvalgte, velafgrænsede kliniske problemstillinger (dvs. hvad der skal gøres og hvem er det relevant for). Den har ikke som primært formål at afklare visitation og organisering af indsatsen (hvem der skal tilbyde indsatsen) eller samfundsøkonomiske konsekvenser (hvad er den afledte effekt på ressourcerne og er disse til stede).

Nedenfor ses en kort beskrivelse af formålet med denne NKR. Supplerende information vedrørende baggrunden fremgår af vedhæftede bilag, som primært indeholder information vedrørende valg af undersøgte diagnostiske metoder.

### Afgrænsning af patientgruppe

Non-alkoholisk fedtleversygdom (NAFLD) er en tilstand der strækker sig fra simpel steatose til non-alkoholisk fedtleverbetændelse (NASH) med inflammation og varierende grader af fibrose fra ingen fibrose (F0) til cirrose (F4). Denne NKR omhandler både voksne og børn, med NAFLD. Anbefalinger for voksne vedrører patienter med NASH og fibrose, mens der for børn er søgt indhentet information om patienter med NAFLD eller NASH (med eller uden fibrose).

### Målgruppe/brugere

Denne retningslinje henvender sig til læger og sygeplejersker indenfor flere specialer herunder både gastroenterologi, hepatologi, endokrinologi, pædiatri og almen medicin.

Sekundært henvender retningslinjen sig til læger, som er involveret i diagnosticering af NAFLD blandt patienter med anden sygdom især blandt patienter med type 2 diabetes eller metabolisk syndrom. Viden om evidensbaseret praksis indenfor opsporing, diagnosticering og behandling af NAFLD skal øge opmærksomheden på en rationel tilgang til denne store patient kategori.

### Emneafgrænsning

Den nationale kliniske retningslinje indeholder handlingsanvisninger for udvalgte og velafgrænsede kliniske problemstillinger ('punktnedslag i patientforløbet'). Disse problemstillinger er prioriteret af den faglige arbejdsgruppe som de områder, hvor det er vigtigst at få afklaret evidensen. De nationale NKR beskæftiger sig således med udvalgte dele af tidlig opsporing, udrednings/diagnosticering og behandling af voksne med NASH og fibrose samt børn med NAFLD eller NASH.

### Patientperspektivet

I denne retningslinje er patientperspektivet repræsenteret ved at der er foretaget interviews af personer med NAFLD. De involverede patienter repræsenterer leverforeningen, adipositasforeningen og diabetesforeningen. Der er endvidere udfærdiget en patientinformation med hovedkonklusionerne af nærværende NKR.

### 3 - Bør man tilbyde tidlig opsporing af NAFLD til personer med metabolisk syndrom og/eller T2DM

#### Definition af metabolisk syndrom (MetS) og NAFLD (Non-alkoholisk fedtlever sygdom).

Definitionen af metabolisk syndrom (MetS) er: Øget abdominalomfang samt 2 ud af flg.: forhøjet faste blodsukker, hyperkolesterolemie og hypertension. Begrebet MetS anvendes primært i forskningsmæssig sammenhæng. Klinisk anvendes MetS normalt ikke som diagnose, men hvis en patient er diagnosticeret med en komponent af MetS, vil vedkommende ofte blive undersøgt for de øvrige.

Non-alkoholisk fedtleversygdom (NAFLD) er en tilstand der strækker sig fra simpel benign steatose til non-alkoholisk fedtleverbetændelse (NASH) med inflammation og varierende grader af fibrose: Fra ingen fibrose (F0) til cirrose (F4). Cirrose er irreversibel og associeret med en række komplikationer, som det er hensigten at undgå ved diagnostisk og behandling af tidligere stadier.

#### Forekomst af MetS, Type 2 Diabetes (T2DM) og NAFLD.

MetS ses hos 5-50% af den danske befolkning, afhængigt af hvilken af de fem mest udbredte definitioner, der anvendes. Ca. 250.000 danskere har type 2 diabetes, hvilket øger risikoen for, at NAFLD er til stede. [6]. Mange patienter med MetS og T2DM kan have non-alkoholisk fedtleversygdom (NAFLD), men der findes ingen sikre estimater af hvor mange. En meta-analyse af studier baseret på billeddiagnostik giver dog et estimat af forekomsten af NAFLD i befolkningen på verdensplan: ca. 25% (95% CI, 22.10-28.65) [2], mens andre studier tyder, at mellem 1/3 og 2/3 af patienter med T2DM har NAFLD [7][8][9][10]. Tilsvarende ses en øget forekomst af NAFLD blandt patienter i hele spektret fra overvægt til svær adipositas. En opgørelse over patienter, der blev opereret for svær adipositas har vist, at over 95% havde NAFLD [14][15].

#### Forekomst af NASH og NASH fibrose, samt sygdomsforløb.

Forekomsten af NASH og NASH fibrose i baggrundsbefolkningen er vanskeligere at estimere, fordi diagnosen forudsætter leverbiopsi. Prognosen er relateret til graden af fibrose [52]. Kohorte studier af T2DM patienter viser, at 2-25% har NAFLD med avanceret fibrose ( $\geq$ F3), dog afhængigt af de anvendte inklusionskriterier, diagnostiske metoder og af hvilken sektor undersøgelsen er foregået i [105][106][107][108][109][110]. En skotsk befolkningsundersøgelse af T2DM patienter viste at 2,2% havde betydende leversygdom (primært cirrose, konstateret ved transient elastografi (TE) og bekræftet ved leverbiopsi) [106]. Yderligere 1,6% af patienterne udviklede betydende leversygdom (primært NAFLD-associeret cirrose, variceblødning og hepatocellulært carcinom (HCC)) i de følgende 5,6 år. Undersøgelser fra diabetesklinikker i hospitalssektoren viser en højere forekomst af fibrose, fx havde 21% af 557 malaysiske T2DM patienter avanceret fibrose vurderet ved transient elastografi [109]. I den subgruppe af patienter som fik foretaget leverbiopsi på mistanke om avanceret fibrose, var F3-4 fibrose til stede hos 40% [109].

Et svensk retrospektivt kohorte studie af 646 patienter med biopsi-verificeret NAFLD, diagnosticeret på 3 universitetshospitaler, fandt en overdødelighed af lever-relaterede sygdomme på 7.9% for patienter med NASH og mindst F2 fibrose (n=227) i forhold til 1.4% blandt 6.345 køns- og aldersmatchede kontroller [19]. Gruppen af patienter med NAFLD uden avanceret fibrose (n=419) havde ikke øget dødelighed. I løbet af den gennemsnitlige opfølgning på 20 år udviklede 7,9% af NAFLD-patienterne cirrose og 1.4% udviklede HCC mod hhv. 2.2 og 0.3% af kontrollerne.

I en stort amerikansk befolkningsundersøgelse (NHANES) fandt man hhv. ultralyds-verificeret NAFLD hos 34% og en høj risiko for avanceret fibrose hos 3,2 % af befolkningen, vurderet ved fx NAFLD fibrosis score (NFS) [12]. Desuden fandt man en overdødelighed hos patienter med høj NFS (HR 1.69, CI 1.09- 2.63) [12]. NASH associeret leversygdom, cirrose og HCC, er vurderet til at blive den næst hyppigste årsag til levertransplantation i USA [13].

Blandt børn og unge med NAFLD har ca. 15% avanceret fibrose ( $\geq$ F3) ved diagnosen og kan have et aggressivt forløb [21]. Et pædiatrisk kohortestudie har vist, at børn med NAFLD har signifikant kortere overlevelse og en 14-fold øget risiko for død eller levertransplantation (absolut risiko på hhv 4 versus 0.29 ud af 66 børn) sammenlignet med en alders- og kønsmatchet population [16].

#### Mulig risiko for overdiagnostik.

Nogle studier tyder dog på, at der også er en risiko for overdiagnostik af NAFLD. Overdiagnostik er diagnostisk af en tilstand som, hvis den ikke var blevet diagnosticeret, ikke ville have forårsaget nogen symptomer eller skade i løbet af patientens levetid. Skønt der de seneste 20 år har været en 27-fold øgning i antallet af kontakter til det britiske sygehusvæsen pga NAFLD, reflekteres det kun i en 3-fold øgning i mortalitet som en registreret følge af NAFLD [18]. Andre studier har fundet, at NAFLD-patienter sjældent dør af leversygdom men af konkurrerende lidelser. For eksempel blev 4083 patienter med ultralyds-verificeret NAFLD fulgt med en median follow up tid på 15 år. Heraf døde 779 patienter, men det var kun 2,4%, der døde af en leversygdom, hvorimod 37,5% døde af kardiovaskulær sygdom og 21,5% af malignitet, der ikke var relateret til leversygdom [12].

#### Økonomisk byrde.

Håndtering af NAFLD sygdomsspektret er estimeret til i USA at komme til at koste over 650 milliarder kroner årligt [17]. Og selvom fedme er mere udbredt i USA, og der er andre forbehold at tage, så siger det noget om størrelsesordenen af økonomiske udfordring, der kan være udsigt til. Det ligger imidlertid udenfor NKR-konceptet at foretage nærmere økonomiske vurderinger.

#### Eksisterende nationale og internationale retningslinjer vedr. tidlig opsporing af NAFLD.

Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi (DSGH) har indtil nu lænet sig af det toneangivende europæiske hepatologisk specialeselskab [3]; European Association for the Study of Liver Disease (EASL) [4]. Sidstnævnte anbefaler tidlig opsporing af NAFLD blandt patienter med MetS og T2DM. Det ville i givet fald overvejende være praktiserende læger og endokrinologer, der ville skulle lave den

indledende opsporing. Imidlertid mangler både Dansk Endokrinologisk Selskab og Dansk Selskab for Almen Medicin en retningslinje for håndtering af NAFLD. Derfor er det vigtigt at opnå fælles fodslag mellem de tre ovennævnte specialer og tillige med det pædiatriske speciale, som også håndterer patienter med NAFLD.

Imidlertid er der ikke international konsensus om at anbefale tidlig opsporing blandt patienter med Mets og/eller T2DM. Således anbefaler det toneangivende amerikansk specialeselskab (American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)) [23] ikke rutinemæssig tidlig opsporing af NAFLD blandt ovennævnte patientgrupper. Et stort internationalt samarbejde om de pædiatriske patienter anbefaler screening af børn i høj risiko (særligt overvægtige) ud fra rationale, at vi kan behandle NAFLD med vægttab [21] [11]. Der anføres ingen evidens for effekt af tidlig opsporing. Den eneste reelt GRADE-baserede retningslinje, vi har fundet, er den britiske guideline fra National Institute of Health and Care Excellence (NICE). I den anbefales tidlig opsporing blandt børn, mens der ikke bliver taget stilling til tidlig opsporing af NAFLD blandt voksne med MetS og/eller T2DM[40].

*Der er således delvist modstridende internationale retningslinjer og manglende danske tværfaglige og tværsektorielle retningslinjer vedr. tidlig opsporing blandt den meget store gruppe af patienter med metaboliske syndrom og/eller type 2 diabetes. Vi har derfor ønsket at afklare spørgsmålet om, hvorvidt man bør tilbyde tidlig opsporing af NAFLD blandt personer med metabolisk syndrom og/eller T2DM.*

#### **Typer af studier, der kan indgå i vurderingen af spørgsmålet om tidlig opsporing af NAFLD.**

Patienter, der bliver tilbudt tidlig opsporing selvom de ikke har symptomer på NAFLD, bør kunne forvente, at tilbuddet gives, fordi vi er rimeligt sikre på, at de dermed vil have en større chance for enten at leve længere eller bedre. Sundhedsstyrelsen kræver således som minimum kohortestudier og helst randomiserede kliniske studier som forudsætning for en GRADE baseret anbefaling af tidlig opsporing i NKR-regi.

Vi har således alene søgt efter randomiserede kliniske studier og kohorte studier, hvori den ene gruppe tilbydes tidlig opsporing, mens den anden ikke gør.

#### **God Praksis (Konsensus)**

Det er for nuværende ikke god praksis rutinemæssigt at opspore NAFLD blandt patienter med MetS og/eller type 2 diabetes, idet der er ikke gennemført studier, som kan vise om tidlig opsporing forbedrer patientrelevante effektmål.

Det udelukker ikke individuel udredning ved symptomer, tegn på leversygdom eller ved en individuelt vurderet særligt høj risiko for NASH fibrose, herunder blandt børn (se Rationale og Praktisk Info for tilstande associeret med høj risiko for fibrose).

#### **Praktiske Oplysninger**

Hvis der foretages tidlig opsporing af NAFLD blandt personer med MetS og/eller T2DM, skal de initialt udredes i almen praksis samt i hospitalsregi (endokrinologi eller pædiatri). Relevante cases med initiale positive tests skal viderehenvises til gastroenterologiske specialafdelinger med henblik på definitiv udredning med videre.

#### **Nøgleinformationer**

##### **Gavnlig og skadelige virkninger**

##### **Gavnlig effekt:**

Hos patienten med NAFLD eller NASH fibrose: Identifikation af sygdom, der kan behandles med livsstilsintervention og evt. farmakologisk. Diagnosen kan motivere til at iværksætte livsstilsændringer i form af øget fysisk aktivitet, kostomlægning og herved opnå vægttab. Diagnosen kan betyde øget opmærksomhed ift. at forebygge hjertekarsygdom. Begge dele er dog på forhånd indiceret blandt patienter med MetS og/eller T2DM, og der er ikke undersøgt om påvisning af NAFLD vil øge patienternes compliance.

Hos patienten uden NAFLD eller NAFLD uden fibrose: Undersøgelse kan betyde mindre sandsynlighed for betydende sygdom og dermed evt. mindre bekymring hos den enkelte patient.

##### **Skadelige effekter:**

Hos patienten med NAFLD eller NASH fibrose: Tidlig opsporing og videre udredning kan introducere bekymring om alvorlig sygdom og sygeliggørelse hos patienten, som i mange tilfælde vil være ubegrundet, da evidensen tyder på, at de fleste ikke udvikler leverrelaterede sygdomme. Der er en betydelig risiko for overdiagnostik (se under afsnittet "baggrund for valg af spørgsmål").

Overdiagnostisk gavner ikke patienten, men kan skade patienten ifm unødigt invasiv diagnostik og kontrolforløb. Invasive undersøgelser såvel som farmakologisk behandling er forbundet med en vis risiko for bivirkninger og komplikationer.

##### **Kvaliteten af evidensen**

Vi fandt ingen relevant evidens fra randomiserede kliniske studier eller kohorte studier. Anbefalingerne er derfor forslag til god

klinisk praksis ud fra arbejdsgruppens erfaringer og ræsonnementer.

### Patientpræferencer

Ud fra interviews med patienter fra Lever-, Adipositas- og Diabetesforeningerne forventer vi variation i patient præferencer, og lægen bør nøje gennemgå ovenstående forhold med patienten, hvis tidlig opsporing overvejes. Se det separate afsnit om patient præferencer.

## Rationale

Der hverken ikke gives evidensbaseret anbefaling for eller imod tidlig opsporing af NAFLD blandt risikopatienter, men en god klinisk praksis anbefaling. Denne er baseret på diskussion i arbejdsgruppen. Især hensynet til nedenstående forhold tungt:

1. risiko for overdiagnosticering og evt. overbehandling af en stor gruppe individer med MetS og/eller T2DM.
2. den høje forekomst af betydende NAFLD blandt patienter med T2DM.
3. fraværet af træfsikker non-invasiv diagnostik af betydende NAFLD – men viden om, at der forskes intensivt i bedre diagnostiske tests.
4. fraværet af effektive godkendte behandlingsmuligheder for betydende NAFLD – men viden om, at der forskes intensivt i behandling af NAFLD

Vi fraråder således generel tidlig opsporing af NAFLD, herunder NASH blandt patienter med MetS og/eller T2DM. Dels vil identifikation af NAFLD uden fibrose ikke vil have klinisk konsekvens for den enkelte patient. Dels kræver diagnostik af NASH fibrose en leverbiopsi. Dels ved vi ikke om patienter har gavn af diagnose eller behandling på sigt, jf. resultatet af nærværende litteraturgennemgang. Dette udelukker ikke individuel udredning ved symptomer eller tegn på leversygdom, - eller ud fra en individuel vurdering af særligt høj risiko.

En række studier har peget på følgende som risikofaktorer for progression i sværhedsgrad af NAFLD mod NASH fibrose

- Type 2 diabetes mellitus
- HOMA-IR større end 10
- Forhøjet LDL
- Hypertension
- Positiv FIB-4.

-tiltagende abdominal omfang

Hvorimod flg. var associerede med regression af fibrose:

- fald i HBa1c (også blandt personer uden diabetes)
- intet behov insulinbehandling

Disse studier er imidlertid af så ringe metodologisk kvalitet, dvs. så dårligt beskyttet mod bias, at det er tvivlsomt i hvilket omfang, man kan stole på dem. Et alvorligt problem er, at studierne er præget en meget lav re-biopsi frekvens, der ikke har været præ-specificeret, men derimod har været drevet formodede tegn på forværring så som vægtøgning og forhøjede lever enzymer. Der er således en høj risiko for attrition og detection bias. En del af de studier, der indgår i et systematiske review, som ovenstående risikofaktorer er udledt af, er kun tilgængelige som summary estimates fra upublicerede studier, hvorfor det ikke er muligt at vurdere risiko for bias for disse.(NICE full guideline)

Således afstår arbejdsgruppen at give anvisninger på, hvornår det kan være rimeligt at gøre en undtagelse fra den generelle god klinisk praksis om at undlade rutinemæssig tidlig opsporing, men vil samtidigt ikke udelukke, at det i individuelle tilfælde kan være rimeligt at gøre et forsøg på tidlig opsporing af NASH fibrose

Hvis vi med tiden får bedre muligheder for non-invasiv diagnostik og behandling af NASH fibrose, kan billedet ændre sig til fordel for generel tidlig opsporing af risikopatienter.

NAFLD synes at være en progressiv tilstand hos den pædiatriske population. Vi anbefaler, at man overvejer tidlig opsporing af NASH fibrose med non-invasive undersøgelser hos børn og unge jf PIRO 2-5. Rationalet for denne anbefaling er en erfaring for, at børnene via deres forældre i højere grad kan formå til ændre livsstil, herunder vægttab, hvis der påvises leverpåvirkning. Jf PICO 6 anbefaler vi heller ikke farmakologisk behandling af børn. Effekt og omkostningerne ved denne opsporing er ikke belyst.

---

## Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med metabolisk syndrom og/eller T2DM  
**Intervention:** Tidlig opsporing af NAFLD  
**Sammenligning:** Vanlig praksis

### Sammenfatning

Efter grundig litteratursøgning- og gennemgang (se søgestrategi og flowchart) har vi hverken fundet randomiserede studier eller kohorte studier, der undersøger effekten af tidlig opsporing blandt højrisikopatienter med MetS og/eller type 2 diabetes på en følgende endepunkter: risiko for cirrose, kardiovaskulær sygdom, hepatocellulær carcinom (HCC), bivirkninger (til tidlig opsporing) eller livskvalitet.

Fraværet af evidens er skyldes formentlig flere forhold, herunder at udvikling af betydende NASH fibrose tager mange år og at antallet af inkluderede personer bør være meget højt for at få tilstrækkelig statistisk styrke. Desuden kan følgende have betydning: 1) fravær af gode screeningsmetoder/biomarkører, 2) manglende enighed om non-invasiv diagnostisk metode, 3) fravær af godkendt eller effektiv farmakologisk behandling af betydende NAFLD, 4) usikker effekt af behandlinger, 5) manglende kendskab til NAFLD, idet erkendelse først er vokset frem i takt med fedmeepidemien i slutningen af det 20. århundrede. Vi er ikke bekendte med planlagte eller igangværende klinisk randomiserede studier af effekten af screening for NAFLD i befolkningen eller højrisikogrupper.

Efter grundig litteratursøgning- og gennemgang (se søgestrategi og flowchart) har vi hverken fundet randomiserede studier eller kohorte studier, der undersøger effekten af tidlig opsporing blandt højrisikopatienter med MetS og/eller type 2 diabetes på en følgende endepunkter: risiko for cirrose, kardiovaskulær sygdom, hepatocellulær carcinom (HCC), bivirkninger (til tidlig opsporing) eller livskvalitet.

Fraværet af evidens er skyldes formentlig flere forhold, herunder at udvikling af betydende NASH fibrose tager mange år og at antallet af inkluderede personer bør være meget højt for at få tilstrækkelig statistisk styrke. Desuden kan følgende have betydning: 1) fravær af gode screeningsmetoder/biomarkører, 2) manglende enighed om non-invasiv diagnostisk metode, 3) fravær af godkendt eller effektiv farmakologisk behandling af betydende NAFLD, 4) usikker effekt af behandlinger, 5) manglende kendskab til NAFLD, idet erkendelse først er vokset frem i takt med fedmeepidemien i slutningen af det 20. århundrede.

## 4 - Hvilke af de følgende fire tests har de bedste diagnostiske egenskaber ift. at identificere NASH-fibrose:

Formålet med nærværende afsnit er at undersøge diagnostiske metoder til vurdering af patienter, der mistænkes for non-alkoholisk fedtlever (NAFLD) enten efter billeddiagnostiske undersøgelser eller blodprøver. Det vil typisk dreje sig om patienter der enten som led i udredning eller tilfældigt har fået påvist steatose ved en billeddiagnostisk undersøgelse eller har fået konstateret forhøjede leverenzymen uden anden forklaring. Som ovenfor anført anbefales ikke systematisk tidlig opsporing af NAFLD.

Skønt forekomsten af NAFLD i den vestlige verden er høj, er både morbiditet og mortalitet som følge af NAFLD lav [18]. Ren steatose menes at være en godartet tilstand, mens der fortsat er en vis usikkerhed om risikoen forbundet med NASH[2][20]. Patienter med NASH fibrose har en risiko for cirrose [24] og hjertekarsygdom og en øget mortalitet [2][19][20][52][22]. Det er derfor vigtigt at erkende tilstedeværelsen af især avanceret fibrose hos en NAFLD patient for at kunne tilbyde et specialiseret rådgivnings- og monitoreringsforløb foruden en intensiv non-farmakologisk indsats. Desuden bør man overveje at tilbyde disse patienter farmakologisk behandling efter gældende praksis hvis de ikke responderer på livsstilsintervention, jf PICO 6 [3][23].

Der er enighed om, at leverbiopsi er den mest valide metode til diagnosticering af leverfibrose. Imidlertid er leverbiopsi både en invasiv og dyr metode. Det er derfor god praksis at man forud for beslutningen om leverbiopsi nøje vurderer om patienten reelt er i risiko for at have leverfibrose. Leverenzymen og ultralydsscanning er ofte misvisende [4]. Anvendelsen af andre supplerende non-invasive metoder er under udvikling og på nuværende tidspunkt er der ikke enighed om hvilke non-invasive metoder, her betegnet biomarkører, der bør anvendes.

Vi har her valgt at undersøge anvendelse af biomarkører til diagnosticering af avanceret fibrose (defineret som F3-4 fibrose) hos voksne NAFLD patienter i primær-, sekundær og tertiærsektoren. Vi har desuden valgt at undersøge om biomarkører kan anvendes til at identificere alle grader af fibrose hos børn med NAFLD, ud fra en antagelse om at børn med tidligt indsættende fibrose er i betydelig risiko for at udvikle cirrose. I litteraturen findes en række non-invasive tests til diagnosticering af leverfibrose hos voksne og børn med NAFLD. Vi har udvalgt 4 tests, som opfylder et eller flere af følgende kriterier: 1. anbefales eller fremhæves som valide i eksisterende guidelines og/eller 2. er almindeligt udbredt og/eller 3. er nemme at anvende.

## 5 - Kan Fibrosis-4 (Fib-4) anvendes til opsporing af fibrose blandt patienter med NAFLD?

Fib-4 er et diagnostisk værktøj til fibrosevurdering og er sammensat af alder og almindeligt tilgængelig biokemi: trombocytal, alanin aminotransferase (ALAT) og aspartat aminotransferase (ASAT). Fib-4 blev oprindeligt udviklet til at konstatere fibrose hos patienter med hepatitis C virusinfektion (HCV) eller HIV/HCV co-infektion [25], men er siden valideret til brug blandt non-alkoholisk fedtlever (NAFLD) patienter.

### Svag anbefaling

Overvej at anvende Fib-4 som et værktøj til vurdering af fibroserisiko hos NAFLD patienter i almen praksis og på ikke-hepatologiske afdelinger. Fib-4 <1.45 vil sjældent forekomme hos NAFLD patienter med avanceret fibrose og kan vælges som tærskelværdi. Overvej da at henvise NAFLD patienter med Fib-4 >1,45 til videre udredning, fx transient elastografi i hepatologisk regi. Fib-4 kan ikke anvendes hos børn med NAFLD pga lav diagnostisk træfsikkerhed.

### Praktiske Oplysninger

Fib-4 beregnes ud fra formelen:

$FIB-4 = (\text{alder} \times ASAT) / (\text{trombocytter} \times \sqrt{ALAT})$ ,

og online kan man beregne Fib-4 på fx <http://gihep.com/calculators/hepatology/fibrosis-4-score>. Fib-4 er således nem at anvende i såvel almen praksis og hospitalsregi.

### Nøgleinformationer

#### Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

#### Konsekvenser af at have et falsk positiv (FP) testresultat

For nogle patienter er det psykisk belastende at blive informeret om, at de har en høj risiko for NAFLD med fibrose og - i givet fald - for udvikling af levercirrose og leverkræft. FP patienter risikerer at blive anbefalet en leverbiopsi, som kunne være undgået, hvis testen havde været negativ. Den estimerede risiko ved at leverbioptere NAFLD patienter med og uden fibrose kendes ikke. Imidlertid viser studier af patienter med cirrose, at leverbiopsi er forbundet med en risiko for smerter og at 1 af 500 kan få transfusionskrævende blødning [34]. Risikoen for død er minimal.

Livsstilsintervention anbefales til voksne og børn med NAFLD uanset fibrose status, mens medicinsk behandling kun overvejes ved NAFLD og leverfibrose [3]. Et FP testresultat vil ikke have behandlingsmæssig konsekvens, da medicinsk behandling ikke anbefales uden en diagnostisk leverbiopsi.

#### Konsekvenser af at have falsk negativ (FN) testresultat

Livsstilsintervention anbefales til voksne og børn med NAFLD uanset fibrose status og således også FN patienter. Imidlertid kan patienter med FN testresultat mangle relevant udredning og farmakologisk behandling. Et FN testresultat kan principielt medføre en falsk tryghed hos nogle patienter og måske nedsætte deres motivation for at gennemføre en relevant livsstilsintervention. Det er dog fortsat usikkert om monitorering og medicinsk behandling har en gavnlig effekt på langtidsprognosen hos patienter med NAFLD fibrose.

#### Konsekvenser af at have sandt positivt (SP) testresultat

Livsstilsintervention har effekt på NAFLD, inklusiv fibrose foruden patientens andre metabolisk risikofaktorer og livskvalitet [40]. Effekten af livsstilsintervention dog er usikker udenfor det klinisk kontrollerede studie-miljø, ligesom effekten af farmakologisk behandling på patienters prognose er usikker. Da vi således ikke med sikkerhed ved om, der er en gavnlig effekt af non-farmakologisk og farmakologisk behandling og monitorering af patienter med NAFLD uden cirrose kan der være tale om overdiagnosticering (se separat bilag). Der er god dokumentation for vigtigheden af at identificere NAFLD cirrose mhp adækvat monitorering og behandling [45].

SP patienter løber samme risiko ved at få bekræftet diagnosen med leverbiopsi som øvrige leverbiopterede patienter, ligesom de oplever den samme psykiske belastning ved at få stillet diagnosen [33].

#### Konsekvenser af at have sandt negativt (SN) testresultat

SN patienter kan blive beroliget og muligvis undgå monitorering, med mindre der er indikation herfor grundet co-morbiditet.

### Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Guidelines: Vi har inddraget information fra NICE guideline (2016), der er af høj kvalitet (vurderet ved AGREE-2) [40]. Resterende guidelines er af så lav kvalitet, at de ikke inkluderes.

Reviews: Resultaterne fra 34 primære studier er opsummerede i Xiao et al., der er et systematisk review af høj metodemæssig kvalitet (vurderet ved AMSTAR) [49]. Xiao vurderer, at de inkluderede diagnostiske studier har lav risiko for bias (moderat til høj QUADAS score), men der påvises en metodemæssig heterogenitet, som ikke kan forklares ved en regressionsundersøgelse af mulige faktors indvirken. Der er ikke fundet tegn på publikationsbias (funnel plots). Da Xiao's er det seneste store review og af metodologisk høj kvalitet baseres vores vurdering af evidens, inklusiv evidensprofiler, herpå.

Primære studier: I 2016-2018 er der publiceret yderligere 7 retrospektive tværnsitsstudier af meget lav til moderat kvalitet [26][27][28][29][30][31][32]. Der ses en vis inkonsistens i de rapporterede diagnostiske egenskaber, som ikke kan forklares alene ud fra de anvendte kohorter mv.

De diagnostiske studier udgår generelt fra specialiserede centre med en høj andel af patienter med avanceret fibrose (for Xiao et al. angives F3-4 til 24%, range 4-54%). Heraf følger, at der er risiko for en overestimering af den diagnostiske træfsikkerhed af Fib-4, idet den alene er testet i høj-prævalens kohorter. Evidensen må således siges at være indirekte for anvendelse af Fib-4 udenfor hepatologisk regi.

Kvaliteten af evidensen nedgraderes derfor pga risiko for bias, inkonsistens og indirekthed, og vores tiltro til estimater af den diagnostiske træfsikkerhed er derfor meget lav.

### Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Vi formoder at flertallet af NAFLD patienter vil ønske udredning for om det har betydende leversygdom og at alle vil ønske, at der foretages en grundig vurdering af deres risiko for leversygdom inden der tages stilling til en evt. leverbiopsi.

Fra et patientperspektiv har non-invasive biomarkører en høj værdi, såfremt resultatet er pålideligt. Der kan dog også være patienter, som på forhånd ved at de ikke ønsker behandling eller monitorering, og som derfor ikke ønsker tidlig opsporing med non-invasive biomarkører (eller anden metode). Hvis der er usikkerhed omkring fortolkningen af non-invasive biomarkører (risiko for falsk negativ eller falsk positiv) er det muligt at nogle patienter ønsker monitorering og klinisk kontrol samt supplerende undersøgelser, uanset hvad prøven viser.

## Rationale

Fib-4 som redskab i diagnostikken af avanceret fibrose er nem at bruge i alle sektorer.

Ved anvendelse af Fib-4 med en lav tærskelværdi (fx 1,24-1,45) i almen praksis og sektorer med en lav forekomst af avanceret fibrose opnås en høj negativ prædiktiv værdi (est. 0,99 (CI 0,98-0,99)), dog med en vis andel af falsk negative, nemlig 9 ud af 40 fibrose (F3-4) patienter blandt 1000 testede NAFLD patienter. Samlet set vil 300 ud af 1000 testede patienter blive henvist til videre udredning (FP = 269, SP = 31) ved brug af testen som stratificeringsværktøj i almen praksis.

Blandt diabetes patienter vil testen give sammenlignelige resultater. Således vil Fib-4 have en negativ prædiktiv værdi på 0,97 (CI 0,95-0,98) og over 22 ud af 100 patienter med avanceret fibrose blandt 1000 testede patienter. 330 diabetes patienter med NAFLD vil blive anbefalet videre udredning (FP = 251, SP = 78).

I hepatologisk regi har Fib-4 med lav tærskelværdi en lavere negativ prædiktiv værdi (0,91 (CI 0,89-0,93)) pga en højere prævalens af avanceret fibrose, og dermed vil testen være falsk negativ hos uacceptabelt mange; 53 ud af 250 patienter med avanceret fibrose blandt 1000 testede, hvis den bruges som enkeltstående test til selektering af patienter til leverbiopsi i levermedicinsk regi.


Ved høje tærskelværdier er den estimerede sensibilitet væsentlig lavere på 0,32 (CI 0,12-0,63), men med en ensartet høj specificitet på 0,96 (CI 0,88-0,98). Fib-4 med høj tærskelværdi vil dermed overse uacceptabelt mange patienter med avanceret fibrose i alle sektorer (se evidensprofil nedenfor).

Pædiatriske studier af Fib-4 viser alle ringe diagnostisk præcision.



**Should FIB-4 (low threshold) be used to diagnose advanced fibrosis in NAFLD patients?**

**Patient or population:** NAFLD patients  
**New test:** Fibrosis-4 (FIB-4) | **Cut-off value:** 1.24-1.45  
**Reference test:** Liver biopsy | **Threshold:** F3-4 fibrosis  
**Pooled sensitivity:** 0.78 (95% CI: 0.63 to 0.90) | **Pooled specificity:** 0.72 (95% CI: 0.66 to 0.88)

Test result	Number of results per 1,000 patients tested (95% CI)			Number of participants (studies)	Certainty of the Evidence (GRADE)	Comments
	Prevalence 4% Estimated prevalence in patients with incidental NAFLD.	Prevalence 10% Estimated prevalence in type 2 diabetic patients with NAFLD.	Prevalence 24% Estimated prevalence in NAFLD patients with many risk factors in tertiary centers.			
True positives	31 (25 to 36)	78 (63 to 90)	187 (151 to 216)	2759 (10)	 VERY LOW <sup>a,b,c</sup>	Based on summary sensitivity and specificity for detecting advanced fibrosis in NAFLD patients, as calculated by Xiao et al., 2017.
False negatives	9 (4 to 15)	22 (10 to 37)	53 (24 to 89)			
True negatives	691 (634 to 845)	648 (594 to 792)	547 (502 to 669)			
False positives	269 (115 to 326)	252 (108 to 306)	213 (91 to 258)			


CI: Confidence interval

**Explanations**

- a. Inconsistency due to variable reported AUROC, sensitivity and specificity in studies.
- b. Estimated diagnostic accuracy derived from tertiary centers with high number of patients with advanced fibrosis (risk of overestimation of the diagnostic performance of test). No studies in primary centers.
- c. Broad CI due to variable diagnostic accuracy in studies.

**Should FIB-4 (high threshold) be used to diagnose advanced fibrosis in NAFLD patients?**

**Patient or population:** NAFLD patients  
**New test:** Fibrosis-4 (FIB-4) | **Cut-off value:** >2.67  
**Reference test:** Liver biopsy | **Threshold:** F3-4 fibrosis  
**Pooled sensitivity:** 0.32 (95% CI: 0.12 to 0.63) | **Pooled specificity:** 0.96 (95% CI: 0.88 to 0.98)

Test result	Number of results per 1,000 patients tested (95% CI)			Number of participants (studies)	Certainty of the Evidence (GRADE)	Comments
	Prevalence 4% Estimated prevalence in patients with incidental NAFLD.	Prevalence 10% Estimated prevalence in type 2 diabetic patients with NAFLD.	Prevalence 24% Estimated prevalence in NAFLD patients with many risk factors in tertiary centers.			
True positives	13 (5 to 25)	32 (12 to 63)	77 (29 to 151)	1910 (6)	 VERY LOW <sup>a,b,c</sup>	Based on summary sensitivity and specificity for detecting advanced fibrosis in NAFLD patients, as calculated by Xiao et al., 2017.
False negatives	27 (15 to 35)	68 (37 to 88)	163 (89 to 211)			
True negatives	922 (845 to 941)	864 (782 to 882)	730 (669 to 745)			
False positives	38 (19 to 115)	36 (18 to 108)	30 (15 to 91)			

CI: Confidence interval

**Explanations**

- a. High risk of bias because all published studies are of low quality and all derive in tertiary centres with high number of patients with advanced fibrosis (risk of overestimation of the diagnostic performance of test).
- b. Inconsistency high due to variable reported AUROC, sensitivity and specificity in studies.
- c. Broad CI due to variable diagnostic accuracy in studies.

**Fokuseret Spørgsmål**

**Population:** NAFLD  
**Intervention:** Fib-4

**Sammenligning:** leverbiopsi

### Sammenfatning

Resultaterne fra 34 primære studier af Fib-4s træfsikkerhed er opsummerede i en meta-analyse af Xiao et al. [49]. I 2016-2018 er udgivet yderligere syv primære studier blandt voksne [35][26][28][29][30][31][32]. Tre primære studier tester Fib-4 blandt børn [37][48][53]. Detaljer fra relevante systematiske reviews og primære studier kan ses i "Oversigt over studier af Fib-4" nedenfor.

Fib-4 opnår et area under the receiver operating curve (AUROC) for diagnostik af avanceret (F3-4) fibrose på 0,83-0,84 i systematiske reviews, mens AUROC i de nye primære studier er mellem 0,58-0,90.

Der er udviklet nogenlunde præcise og alment accepterede tærskelværdier; således bør testresultater under en lav tærskelværdi på < 1.3-1.45 'afkræfte' avanceret fibrose, mens testresultater > 2.67-3.25 sandsynliggør avanceret fibrose.

Ved lave tærskelværdier er den samlede sensitivitet for avanceret fibrose moderat, fx angiver Xiao en sensitivitet på 0,78 (konfidensinterval (CI) 0,63-0,90) og en specificitet på 0,71 (CI 0,56-0,88) ved tærskelværdier 1,24-1,45 på basis af resultater fra 10 primære studier.

Ved høje tærskelværdier er den samlede sensitivitet for avanceret fibrose lav, fx angiver Xiao ved Fib-4 >2,76 en sensitivitet på 0,32 (0,12-0,63), mens specificitet er ensartet og høj på 0,96 (0,88-0,99).

NICE guideline har tilsvarende estimater.

Fib-4 er forsøgt kombineret med andre non-invasive tests i enkelte studier, fx Younes et al., hvor den bedste værdi blev fundet for Fib-4 blev kombineret med transient elastografi (TE) (Fib-4 >2,67 og LSM >9,6 kPa), med sensitivitet og specificitet for avanceret fibrose på hhv. 86% og 76%, og et AUROC på 0,88 (CI 0.82-0.92) [26].

Et systematisk review af Ooi et al. viser, at den diagnostiske træfsikkerhed er den samme for svært overvægtige personer som for de øvrige testede personer[46].

De tre pædiatriske Fib-4 studier rapporterer en ensartet uacceptabelt lav diagnostisk træfsikkerhed med AUROC 0,37-0,69 for både diagnostik af F2-4 og F3-4 fibrose og uden angivelse af tilhørende sensitivitet og specificitet.

### Oversigt over studier af Fib-4

Evidens	Forfatter	år	Antal patienter	F3-4%	AUROC (95% CI)	FIB-4 tærskel	Sensitivitet (95% CI)	Specificitet (95% CI)	Risiko for bias (QUADAS-2)	Kommentar
Guideline	NICE	2015	940 (4)			1.3	77% (56-91%)	68% (51-82%)		AGREE-2 vurderet
	NICE	2015	576 (1)			1.45	91% (81-96%)	64% (60-68%)		
	NICE	2015	56 (1)			1.51	71% (44-90%)	77% (61-98%)		
	NICE	2015	242 (1)			1.54	74% (60-85%)	87% (81-91%)		
	NICE	2015	235 (1)			1,659	89% (75-97%)	71% (64-77%)		
	NICE	2015	1050 (5)			2.67	45% (23-70%)	95% (88-98%)		
	NICE	2015	1101 (4)			3.25	38% (15-65%)	95% (87-99%)		
Systematisk review	Ooi	2018	2202 (10)		0.83±0.01	'low threshold'	78% (73-80%)	73% (70-75%)		AMSTAR vurderet
	Ooi	2018	1392 (7)		0.77±0.05	'high threshold'	36% 31-42%)	95% (94-96%)		
Systematisk review	Xiao	2017	2759 (10)		0.84	1.24-1.45	78% (63-90%)	71%		AMSTAR vurderet
	Xiao	2017	1533 (8)		0.84	1.51-2.24	77% (71-90%)	79%		
	Xiao	2017	1910 (6)		0.84	2.67	32% (12-63%)	96%		
	Xiao	2017	1890 (6)		0.84	3.25	37% (5-56%)	96%		
	Xiao	2017	543 (4)		0.84	5.31-10.62	68% (50-100%)	81%		
	Xiao	2017	439 (2)		0.84	1.92-2.48	76% (73-80%)	82%		
Prim. Studie	Jun	2017	328	18%	0.58 (0.51-0.66)	1.3	56%	56%	moderat	
Prim. Studie	Jun	2017	328	18%	0.58 (0.51-0.66)	2.67	22%	87%	moderat	
Prim. Studie	Lykiardopoulos	2016	158	24%	0.84 (0.79-0.92)	1.3	92% (78-98%)	60%	høj	Baseret på NKR gruppens egen beregning af diagnostisk træfsikkerhed ud fra publicerede data
Prim. Studie	Lykiardopoulos	2016	158	24%	0.84 (0.79-0.92)	2.67	30% (16-47%)	95%	høj	
Prim. Studie	Younes	2018	292	25%	0.71 (0.65-0.76)	2.67	21%	98%	høj	
Prim. Studie	Peleg	2017	153	21%	0.9	1.3	88%	60%	meget høj	
Prim. Studie	Kakisaka	2018	125	17%	0.78	1.62	73%	74%	meget høj	
Prim. Studie	Poynard	2018	574	26%	0.52 (0.47-0.58)				høj	
Prim. Studie	Shukla	2015	51	22%	0.83	2.64	73%	85%	høj	
<b>FIB-4 i kombination</b>										
Prim. Studie	Younes	2018	292	25%	0.9 (0.82-0.92)	TE > 9.6 kPa, FIB-4> 2.67	86%	76%	høj	
Prim. Studie	Younes	2018	292	25%	0.6 (0.54-0.66)	FIB-4> 2.67, NFS> 0.676	22%	97%	høj	
<b>Pædiatriske studier</b>										
Prim. Studie	Jackson	2018	146	Ca 25%	0.59 (0.48-0.7)				høj	
Prim. Studie	Alkhoury N, Mans	2014	242	15%	0.64				moderat	
Prim. Studie	Mansoor	2015	92	F3 24%	0.37 (0.23-0.50)				høj	
Prim. Studie	Mansoor	2015	92	F2 26% +F3 24%	0.69 (0.6-0.80)				høj	

## 6 - Kan NAFLD Fibrosis Score (NFS) anvendes til opsporing af fibrose blandt patienter med NAFLD?

NFS er en diagnostisk test for avanceret fibrose blandt patienter med NAFLD. Den er sammensat af alder, body mass index (BMI), trombocyt-tal, hyperglycæmi og ALAT/ASAT. NFS blev oprindeligt udviklet af Angulo et al (2007) til udelukkelse af fibrose risiko hos NAFLD patienter [39].

### Svag anbefaling

Overvej at anvende NFS som et værktøj til vurdering af fibroserisiko til NAFLD patienter i almen praksis og på ikke-hepatologiske afdelinger. NFS <-1,455 vil sjældent forekomme hos patienter med NAFLD patienter med avanceret fibrose og kan vælges som tærskelværdi. Overvej da at henvise NAFLD patienter med NFS >-1,455 til videre udredning, fx en transient elastografi i hepatologisk regi.

NFS kan ikke anvendes hos børn med NAFLD pga lav diagnostisk træfsikkerhed.

### Praktiske Oplysninger

NFS bestemmes ud fra let tilgængelige parametre og biokemi ud fra formelen:

$$\text{NAFLD fibrosis score} = -1.675 + (0.037 \cdot \text{alder [år]}) + (0.094 \cdot \text{BMI [kg/m}^2\text{]}) + (1.13 \cdot \text{IFG/diabetes [ja = 1, nej = 0]}) + (0.99 \cdot \text{ASAT/ALAT}) - (0.013 \cdot \text{trombocytter} [\times 10^9/\text{L}]) - (0.66 \cdot \text{albumin [g/dl]})$$

NFS kan beregnes online på diverse hjemmesider og apps, fx <https://www.mdcalc.com/naflid-non-alkoholic-fatty-liver-disease-fibrosis-score>

### Nøgleinformationer

#### Gavnlig og skadelig virkning

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

NFS er et diagnostisk værktøj baseret på almindelige tilgængelige oplysninger og biokemi og således nem at anvende i alle sektorer. Se redegørelsen af konsekvenser ved korrekt og fejl-diagnosticering under afsnit '5 - Kan Fibrosis-4...', Gavnlig og skadelig virkning.

#### Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Guidelines: Vi har inddraget information fra NICE guideline [40], som inddrager data fra i alt ca. 26 studier og er af høj kvalitet (AGREE-2 vurderet). Resterende guidelines er af så lav kvalitet, at de ikke inkluderes.

Reviews: Resultaterne fra 39 primære studier (9392 patienter) er opsummerede i Xiao et al [49]. Xiao vurderer, at de inkluderede studier har moderat til høj QUADAS score og dermed lav risiko for bias, men der påvises heterogenitet mellem resultaterne af de enkelte studier, som ikke kan forklares ved en regressionsundersøgelse af mulige faktoreres indvirken. Xiao identificerer ingen publikationsbias (funnel plots). Da Xiao's er det seneste store review og af metodologisk høj kvalitet baseres vores vurdering af evidens, inklusiv evidensprofiler, overvejende herpå.

Primære studier: I 2016-2018 er der publiceret yderligere 5 primære tværnsitsstudier med lav til moderat QUADAS vurdering [26][27][28][29].

I alt er der publiceret 2 studier af anvendelsen af NFS i pædiatriske populationer, begge med høj risiko for bias (QUADAS-2).

Også af de senest publicerede studier ses en vis inkonsistens i de rapporterede diagnostiske egenskaber, som ikke kan forklares alene ud fra de anvendte kohorter mv.

De diagnostiske studier er generelt tværnsits- og kohortestudier fra tertiære centre med en høj andel af patienter med avanceret fibrose. Heraf følger, at der er risiko for bias i form af en overestimering af den diagnostiske træfsikkerhed af NFS, idet den alene er testet i høj-prævalens kohorter. Evidensen må således siges at være indirekte for anvendelse af NFS udenfor hepatologisk regis.

Kvaliteten af evidensen nedgraderes derfor pga risiko for bias, inkonsistens og indirekthed og vores tiltro til estimater af den diagnostiske træfsikkerhed er derfor meget lav.

#### Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Se Patientpræferencer.

## Rationale

NFS som redskab i diagnostikken af avanceret (F3-4) fibrose er nemt at anvende i alle sektorer.

Ved anvendelse af NFS med en lav tærskelværdi (NFS > -1,455) i almen praksis og sektorer med lav forekomst af NAFLD patienter med avanceret fibrose opnås en høj negativ prædiktiv værdi (0,98 (CI 0,96-0,99)): Der vil der være relativt få falsk negative, nemlig 11 ud af 40 fibrose (F3-4) patienter blandt 1000 testede NAFLD patienter (se evidensprofiler nedenfor). Samlet set vil 279 ud af 1000 testede patienter blive henvist til videreudredning (FP = 250, SP = 29) ved brug af testen som hjælp til visitering af patienter i almen praksis. Blandt diabetes patienter vil testen give sammenlignelige resultater. Således vil NFS have en negativ prædiktiv værdi på 0,96 (CI 0,95-97) og overse 27 ud af 100 patienter med avanceret fibrose blandt 1000 testede diabetes patienter. 307 diabetes patienter med NAFLD vil blive anbefalet videre udredning (FP = 234, SP = 73).

I hepatologisk regi har NFS med lav tærskelværdi en lavere negativ prædiktiv værdi (0,90 (CI 0,87-0,91)) pga en højere prævalens af avanceret fibrose og samme sensitivitet (0,73 (CI 0,67-0,78)). Derfor vil testen give uacceptabelt mange falsk negative (57 ud af 250 patienter med avanceret fibrose blandt 1000 testede), hvis den bruges som enkeltstående test til selektion af patienter til transient elastografi/leverbiopsi i hepatologisk regi.

Ved høje tærskelværdier (fx NFS > 0,676) er den estimerede sensibilitet væsentlig lavere på 0,43 (CI 0,27-0,59) med en moderat specificitet på 0,88 (0,86-0,90). NFS med høj tærskelværdi vil dermed fejldiagnosticere uacceptabelt mange patienter i alle sektorer, såvel falsk negative som falsk positive.


### Should NFS (low threshold) be used to diagnose advanced fibrosis in NAFLD patients?

Patient or population: NAFLD patients

New test: NAFLD fibrosis score (NFS) | Cut-off value: -1.455

Reference test: Liver biopsy | Threshold: F3-4 fibrosis

Pooled sensitivity: 0.73 (95% CI: 0.23 to 0.96) | Pooled specificity: 0.74 (95% CI: 0.43 to 1.00)

Test result	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)			Number of participants (studies)	Certainty of the Evidence (GRADE)	Comments
	Prevalence 4% Estimated prevalence in patients with incidental NAFLD.	Prevalence 10% Estimated prevalence in type 2 diabetic patients with NAFLD.	Prevalence 24% Estimated prevalence in NAFLD patients with many risk factors in tertiary centers.			
True positives	29 (9 to 38)	73 (23 to 96)	175 (55 to 230)	3067 (10)	 VERY LOW <sup>a,b,c</sup>	Based on summary sensitivity and specificity for detecting advanced fibrosis in NAFLD patients, as calculated by Xiao et al, 2017.
False negatives	11 (2 to 31)	27 (4 to 77)	65 (10 to 185)			
True negatives	710 (413 to 960)	666 (387 to 900)	562 (327 to 760)	3067 (10)		
False positives	250 (0 to 547)	234 (0 to 513)	198 (0 to 433)			

CI: Confidence interval

### Explanations

a. Inconsistency due to variable reported AUROC, sensitivity and specificity in studies.

b. Estimated diagnostic accuracy derived from tertiary centers with high number of patients with advanced fibrosis (risk of overestimation of the diagnostic performance of test). No studies in primary centers.

c. Broad CI due to variable diagnostic accuracy in studies.

**Should NFS (high threshold) be used to diagnose advanced fibrosis in NAFLD patients?**

Patient or population: NAFLD patients  
 New test: NAFLD fibrosis score (NFS) | Cut-off value: 0.67-0.676  
 Reference test: Liver biopsy | Threshold: F3-4 fibrosis  
 Pooled sensitivity: 0.43 (95% CI: 0.08 to 1.00) | Pooled specificity: 0.88 (95% CI: 0.25 to 1.00)

Test result	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)			Number of participants (studies)	Certainty of the Evidence (GRADE)	Comments
	Prevalence 4% Estimated prevalence in patients with incidental NAFLD.	Prevalence 10% Estimated prevalence in type 2 diabetic patients with NAFLD.	Prevalence 24% Estimated prevalence in NAFLD patients with many risk factors in tertiary centers.			
True positives	17 (3 to 40)	43 (8 to 100)	103 (19 to 240)	3896 (14)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b,c</sup>	Based on summary sensitivity and specificity for detecting advanced fibrosis in NAFLD patients, as calculated by Xiao et al. 2017.
False negatives	23 (0 to 37)	57 (0 to 92)	137 (0 to 221)			
True negatives	845 (240 to 960)	792 (225 to 900)	669 (190 to 760)	3896 (14)	-	
False positives	115 (0 to 720)	108 (0 to 675)	91 (0 to 570)			

CI: Confidence interval

**Explanations**

- a. Inconsistency due to variable reported AUROC, sensitivity and specificity in primary studies.  
 b. Estimated diagnostic accuracy derived from specialized hepatological centers with a high number of patients with advanced fibrosis (risk of overestimation of the diagnostic performance of test). No studies in primary centers.  
 c. Broad CI due to variable diagnostic accuracy in studies.

**Fokuseret Spørgsmål**

**Population:** NAFLD  
**Intervention:** NAFLD fibrosis score  
**Sammenligning:** leverbiopsi

**Sammenfatning**

Resultater fra 39 primære studier, der undersøger NFSs diagnostiske træfsikkerhed, er opsummerede i Xiao et al. fra 2017[49]. I 2016-2018 er der udgivet yderligere 5 primære studier blandt voksne[35][29][27][26]. To primære studier tester NFS blandt børn[36][53]. Detaljer fra Xiao's og andre relevante systematiske reviews og primære studier kan ses i "Oversigt over studier af NFS" nederst.

Der er generelt tale om tværsnitsstudier, der undersøger AUROC, sensibilitet og specificitet af NFS ved hhv lave og høje tærskelværdier blandt NAFLD patienter i levermedicinsk regis og med histologisk bekræftet diagnose.

NFS opnår en AUROC på 0,79-0,84 i systematiske reviews, mens AUROC i de nye primære studier falder mellem 0,57-0,79.

Ved lave tærskelværdier har NFS en moderat diagnostisk træfsikkerhed for avanceret fibrose, fx angiver Xiao en sensitivitet på 0,73 (CI 0,23-0,96) og en specificitet på 0,74 (CI 0,43-1,0) ved tærskelværdien >-1,455 på basis af resultater fra 10 primære studier.

Ved høje tærskelværdier er den samlede sensibilitet for avanceret fibrose lav, fx angiver Xiao ved NFS 0,676 en sensitivitet på 0,43 (CI 0,08-1,0), mens specificitet er 0,88 (CI 0,25-1,0).

Øvrige systematiske reviews og NICE guideline har tilsvarende, eller bedre, estimater.

NFS er forsøgt kombineret med andre non-invasive tests i enkelte studier, fx Younes et al. [26], hvor NFS blev kombineret med TE (LSM >9.6 kPa, NFS >0.676), med sensibilitet og specificitet for avanceret fibrose på hhv. 0,74 og 0,84, og et AUROC på 0,86 (CI 0.80-0.91).

Ooi et al. viser, at den diagnostiske træfsikkerhed er den samme for svært overvægtige personer som for de øvrige testede personer[46].

De to pædiatriske studier rapporterer en ensartet lav, diagnostisk træfsikkerhed med AUROC 0,52-0,60 uden angivelse af tilhørende sensitivitet og specificitet.

## Oversigt over studier af NFS

Evidens	Forfatter	år	Antal patienter (studier)	F3-4%	AUROC (95% CI)	NFS tærskel	Sensitivitet (95% CI)	Specificitet (95% CI)	Risiko for bias (QUADAS-2)	Kommentar
Guideline	NICE	2015	56 (1)			-2.16	76% (50-93%)	69% (52-83%)		AGREE-2 vurderet
Guideline	NICE	2015	2576 (11)			-1,455	77% (62-89%)	73% (57-86%)		
Guideline	NICE	2015	3039 (13)			0,676	41% (20-64%)	95% (90-98%)		
Guideline	NICE	2015	235 (1)			0,735	68% (51-82%)	88% (83-92%)		
Systematisk review	Ooi	2018	3388 (17)		0.795±0.02	low threshold (NFS < 1.455, 1.31 or unstated)	79% (76-81%)	62% (60-64%)		AMSTAR vurderet
Systematisk review	Ooi	2018	2733 (13)		0.813±0.053	high threshold (NFS > 0.676 or unstated)	60% (57-64)	92% (91-94%)		
Systematic review	Xiao	2017	106 (2)		0.84	-26.93 - -2.16	81% (78-83%)	70% (56-88%)		AMSTAR vurderet
Systematisk review	Xiao	2017	3057 (10)		0.84	-1,455	73% (23-96%)	74% (43-100%)		
Systematisk review	Xiao	2017	963 (5)		0.84	-1.31-0,156	78% (69-86%)	72% (60-83%)		
Systematisk review	Xiao	2017	197 (1)		0.84	-0,014	80%	81%		F4 cirrosis
Systematisk review	Xiao	2017	3896 (14)		0.84	0,676	43% (8-100%)	88% (25-100%)		
Systematisk review	Xiao	2017	235 (1)		0.84	0,735	68%	88%		
Primær studie	Jun	2017	328	18%	0.64 (0.56-0.72)	Low (-1.455)	53%	67%	moderat	
Primær studie	Jun	2017	328	18%	0.64 (0.56-0.72)	0,676	9%	98%	moderat	
Primær studie	Lykiardopoulos	2016	149	24%	0.79 (0.72-0.89)	-1,455	83% (67-94%)	42% (32-51%)	høj	
Primær studie	Lykiardopoulos	2016	149	24%	0.79 (0.72-0.89)	0,676	38% (22-55%)	94% (88-97%)	høj	
Primær studie	Tapper	2016	169	18%	0.77 (0.63-0.97)	-1,455	63%	70%	høj	
Primær studie	Tapper	2016	169	18%	0.77 (0.63-0.97)	0,676	19%	95%	høj	
Primær studie	Younes	2018	292	25%	0.64 (0.58-0.70)	0,676	13%	99%	høj	
<b>NFS + anden modalitet</b>										
Primær studie	Younes	2018	292	25%	0.86 (0.80-0.91)	TE > 9.6 kPa, NFS> 0.676	74%	84%	høj	TE + NFS
Primær studie	Younes	2018	292	25%	0.60 (0.54-0.66)	FIB-4> 2.67, NFS> 0.676	22%	97%	høj	NFS+ FIB-4
<b>Kun AUC</b>										
Primær studie	Poynard	2018	574	26%	0.57 (0.51-0.63)				høj	
<b>Pædiatriske studier</b>										
Primær studie	Mansoor	2015	92	F2-3 50%	0.55 (0.44-0.67)				moderat	F2-4
Primær studie	Mansoor	2015	92	F3 24%	0.52 (0.39-0.66)				høj	F3-4
Primær studie	Alkhourri	2014	242	F3-4 15%	0.6				høj	F3-4

## 7 - Kan transient elastografi (TE) anvendes til opsporing af fibrose blandt patienter med NAFLD?

'Vibration-controlled transient elastography' (TE) er en ultralydbaseret elastografisk metode til fibrosevurdering, og det mest udbredte (og undersøgte) apparat er Fibroscan® (Echosens, Frankrig). Her får man et mål for leverens stivhed (liver stiffness measurement, LSM), målt i kPa. Echosens definerer ikke nogen tærskelværdi for, hvornår man skal mistænke avanceret fibrose, men dette har været genstand for en række undersøgelser, og metoden har vundet stor udbredelse på især klinikker med hepatologiske specialepatienter.

### Svag Anbefaling

Overvej at henvise voksne patienter med påvist NAFLD til transient elastografi (TE) mhp nærmere specialiseret vurdering og leverbiopsi ved forhøjet leverstivhed (LSM). På basis af nuværende studier foreslår vi, at man fastsætter LSM tærskelværdien omkring 8,0 kPa for M-proben, baseret på en lokal vurdering af den præsenterede evidens.

Anvend kun TE til triagering af pædiatriske og svært overvægtige NAFLD patienter efter nøje overvejelse, da den diagnostiske træfsikkerhed endnu er usikker.

### Praktiske Oplysninger

TE anvendes i dag på de fleste gastroenterologiske og nogle medicinske afdelinger til kvantificering af leverfibrosegrad, men er aktuelt ikke tilgængelig i primærsektoren.

Flere faktorer influerer på TE resultatet herunder overvægt og hjertesvigt. En række patienter, især svært overvægtige, vil ikke få et brugbart testresultat, idet undersøgelser viser for få valide målinger hos op mod 20% af patienterne [47][46].

### Nøgleinformationer

#### Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

TE er en non-invasiv undersøgelse og ikke omkostningstung for den enkelte patient, dog skal patienten være fastende (4 timer). Undersøgelsen udføres typisk af oplært personale og tager 5-20 minutter. Se redegørelsen af konsekvenser ved korrekt og fejl-diagnosticering under afsnit '5 - Kan Fibrosis-4...'. Gavnlig og skadelige virkninger.

#### Kvaliteten af evidensen

Lav

Guidelines: Vi har inddraget information fra NICE guideline [40], der inkluderer data fra i alt ca. 25 studier i en undersøgelse af høj kvalitet (AGREE-2 vurderet). Resterende guidelines er af så lav kvalitet, at de ikke inkluderes.

Reviews: Resultaterne fra 17 studier (2642 patienter) er opsummeret i Xiao et al., som vurderer at studierne til en vis grad beskyttet mod bias vurderet ved en moderat-høj QUADAS vurdering. Der er publiceret flere andre systematiske reviews, bla. [46][50][44]. Da Xiao's er det seneste store review og af metodologisk høj kvalitet baseres vores vurdering af evidens, inklusive evidensprofiler, herpå.

Primære studier: I 2016-2018 er der publiceret yderligere 6 primære tværsnitsstudier med en vis risiko for bias, vurderet ved QUADAS-2 [51][43][26][27][54][55]. Primærstudierne udgår alle fra tertiære centre med en høj andel af patienter med avanceret fibrose. Der findes ingen studier, der undersøger brugen af TE i andre populationer fx i almen praksis eller blandt risikopopulationer som diabetespatienter. Heraf følger at der er risiko for en overestimering af den diagnostiske træfsikkerhed af TE, idet den alene er testet i høj-prævalens kohorter. Evidensen må således siges at være indirekte for anvendelse af TE udenfor hepatologisk regi. AUROC er ensartet høj i de enkelte studier, mens sensitivitet og specificitet rapporteres med en vis grad af inkonsistens i publicerede studier. Flere af studierne er eksplorative, og tærskelværdier er ikke på forhånd fastlagt. Xiao et al påviser også en vis heterogenitet blandt studierne, som ikke kan forklares ved en undersøgelse af mulige faktorerens indvirken.

Ovenstående gælder også for de ganske få publicerede pædiatriske studier.

Kvaliteten af evidensen nedgraderes derfor pga inkonsistens og indirekthed og vores tiltro til estimater af den diagnostiske træfsikkerhed er derfor lav.

#### Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Se Patientpræferencer.



## Rationale

Ved anvendelse af en lav tærskelværdi (fx 7,6-8 kPa) opnås et lavt antal falsk negative, fx 4 ud af 40 patienter med avanceret fibrose blandt 1000 testede NAFLD patienter i almen praksis og 11 ud af 100 diabetes patienter med avanceret fibrose (Se evidensprofil nedenfor). Imidlertid er der en estimeret specificitet på 0,77 (0,66-0,90), hvilket vil betyde en høj andel af patienter med falsk positivt testresultat og derfor mange henvisninger/tilbud om leverbiopsi; 255 ud af 1000 NAFLD patienter i almen praksis vil have forhøjet LSM, 205 i en diabetesklinik og 386 ud af 1000 NAFLD patienter i hepatologisk regi.

Ved anvendelse af en højere tærskelværdi (9,6-11,4 kPa) falder sensitiviteten til 0,80 (CI 0,69-1,00), med en specificitet på 0,90 (CI 0,84-0,96). Man vil derfor overse fibrose hos 8 ud af 40 patienter med avanceret fibrose blandt 1000 testede NAFLD patienter i almen praksis og 52 ud af 250 patienter med avanceret fibrose blandt 1000 NAFLD patienter i hepatologisk regi. TE med høj tærskelværdi er derfor mindre egnet som enkeltstående undersøgelse pga (for) mange falsk negative testresultater.

TE med brug af XL-probe hos svært overvægtige fortsat skal bruges og tolkes med varsomhed og med en lavere diagnostisk tærskelværdi, men i øvrigt skal følge samme principper som TE med M-proben.

Der eksisterer kun data fra få pædiatriske studier, og der kan derfor endnu ikke gives nogen anbefaling af TE til børn. Studierne rapporterer imidlertid en høj AUROC, og vi vurderer at man med fordel kan udføre TE på pædiatriske NAFLD patienter og lade resultatet indgå i en samlet klinisk, biokemisk og billeddiagnostisk vurdering.

Should transient elastography with low threshold be used to diagnose advanced fibrosis in NAFLD patients?						
Patient or population: NAFLD patients						
New test: transient elastography (TE, M-probe)   Cut-off value : 7.6-8 kPa						
Reference test: Liver biopsy   Threshold : F3-4 (fibrosis)						
Pooled sensitivity: 0.89 (95% CI: 0.65 to 1.00)   Pooled specificity: 0.77 (95% CI: 0.66 to 0.90)						
Test result	Number of results per 1,000 patients tested (95% CI)			Number of participants (studies)	Certainty of the Evidence (GRADE)	Comments
	Prevalence 4% Estimated prevalence in patients with incidental NAFLD.	Prevalence 10% Estimated prevalence in type 2 diabetic patients with NAFLD.	Prevalence 24% Estimated prevalence in NAFLD patients with many risk factors in tertiary centers.			
True positives	36 (26 to 40)	89 (65 to 100)	213 (156 to 240)	1540 (9)	⊕⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>	Based on summary sensitivity and specificity of TE on detecting advanced fibrosis in NAFLD patients, as calculated by Xiao et al. 2017.
False negatives	4 (0 to 14)	11 (0 to 35)	27 (0 to 84)			
True negatives	741 (633 to 864)	695 (593 to 810)	587 (501 to 684)			
False positives	219 (96 to 327)	205 (90 to 307)	173 (76 to 259)			

CI: Confidence interval

### Explanations

a. Heterogeneity identified Xiao et al.  
 b. Estimated diagnostic accuracy derived from specialized hepatological centers with a high number of patients with advanced fibrosis (risk of overestimation of the diagnostic performance of test). No studies in primary centers.

**Should transient elastography with high threshold be used to diagnose advanced fibrosis in NAFLD patients?**

Patient or population: NAFLD patients

New test: transient elastography (TE, M-probe) | Cut-off value : 9,6-11,4 kPa

Reference test: Liver biopsy | Threshold : F3-4 fibrosis

Pooled sensitivity: 0,80 (95% CI: 0,69 to 1,00) | Pooled specificity: 0,90 (95% CI: 0,84 to 0,97)

Test result	Number of results per 1,000 patients tested (95% CI)			Number of participants (studies)	Certainty of the Evidence (GRADE)	Comments
	Prevalence 4% Estimated prevalence in patients with incidental NAFLD.	Prevalence 10% Estimated prevalence in type 2 diabetic patients with NAFLD	Prevalence 24% Estimated prevalence in NAFLD patients with many risk factors in tertiary centers.			
True positives	32 (28 to 40)	80 (69 to 100)	192 (166 to 240)	773 (5)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>	Based on summary sensitivity and specificity for detecting advanced fibrosis in NAFLD patients, as calculated by Xiao et al, 2017.
False negatives	8 (0 to 12)	20 (0 to 31)	48 (0 to 74)			
True negatives	863 (804 to 930)	809 (754 to 872)	683 (637 to 736)			
False positives	97 (30 to 156)	91 (28 to 146)	77 (24 to 123)	(0)	-	

CI: Confidence interval

**Explanations**

a. Estimated diagnostic accuracy derived from specialized hepatological centers with a high number of patients with advanced fibrosis (risk of overestimation of the diagnostic performance of test). No studies in primary centers.

b. Broad CI due to variable diagnostic accuracy in studies.

**Fokuseret Spørgsmål**

**Population:** NAFLD patients  
**Intervention:** transient elastografi  
**Sammenligning:** leverbiopsi

**Sammenfatning**

TEs træfsikkerhed til diagnosticering af hepatisk fibrose hos NAFLD patienter er sammenfattet i flere systematiske reviews, herunder Xiao et al. (2017)[49][50][44][46] foruden den britiske NICE guideline (2017)[40]. I 2016-2018 er der udgivet 6 yderligere primære studier[26][27][43][51][54][55]. Der er tale om evidens fra tværsnitstudier, der alle undersøger AUROC, sensibilitet og specificitet af TE (i alle tilfælde Fibroscan, proberne M, XL) ved forskellige tærskelværdier (range 7,6-12) blandt NAFLD patienter i tertiært regis og med histologisk bekræftet diagnose.

Desuden undersøges TEs (proberne S og M) diagnostiske træfsikkerhed i 2 pædiatriske studier fra 2013 [48][53], ligeledes med histologi som referencestandard.

Der er generel overensstemmelse mellem konklusionerne i de systematiske reviews. Der rapporteres AUROC for TE i de systematiske reviews på 0,82-0,92, baseret på metaanalyse af data fra primære studier. De 6 nye primære studier angiver AUROC indenfor dette spektrum.

Ved lave tærskelværdier er den estimerede sensibilitet for TE høj. På basis af 9 primære studier (1540 patienter) estimerer Xiao et al. fx sensibiliteten af TE til 0,89 (CI 0,65-1,0) ved en tærskelværdi på 7,6-8 kPa. Afhængig af den undersøgte population giver det et relativt lavt antal falsk negative testresultater, hvilket gør TE til en attraktiv test til afkræftelse af avanceret fibrose. Imidlertid vil brugen af TE med lav tærskelværdi betyde, at mange patienter med positivt testresultat (sandt og falsk positive) vil blive henvist til en afklarende leverbiopsi pga en relativt lav specificitet på 0,77 (CI 0,65-0,90).

Ved høje tærskelværdier opnås en høj specificitet, fx en estimerede specificitet på 0,90 (CI 0,84-0,97) med samtidig sensitivitet 0,80 (CI 0,69-1,00) ved en tærskelværdi på 9,6-11,4 [49]. Et højt tærskelniveau kan derfor anvendes til at styrke mistanken om avanceret fibrose hos en patient, men ikke til at udelukke avanceret fibrose.

Som foreslået af Musso et al. [52] har enkelte studier undersøgt den diagnostiske træfsikkerhed af TE i kombination med en anden test af høj specificitet, nemlig NFS eller Fib-4. Begge studier lykkedes med at øge at nedbringe mængden af potentielle leverbiopsier med en acceptabel diagnostisk træfsikkerhed [26][56].

XL-proben er udviklet for at imødekomme en høj 'failure-' og 'unreliable readings' rate blandt svært overvægtige patienter, og risikoen herfor nedsættes beviseligt ved brug af XL-proben [46]. XL-proben er ikke nær så velundersøgt, og der findes kun enkelte studier af den diagnostiske træfsikkerhed. De undersøgte tærskelværdier er 5.7-9.3 kPa, og studier viser at LSM generelt måles lavere ved brug af XL versus M-proben, hvorfor også tærskelværdi skal være lavere. Samlet estimerer Xiao et al. at sensitivitet og specificitet er hhv. 0,77 (0,69-0,83) og 0,74 (0,69-0,78).

De 2 små pædiatriske TE studier rapporterer en noget forskellig diagnostisk træfsikkerhed med AUROC på hhv. 0,87 og 1,0, sensibilitet på hhv. 0,72 og 1,0 og specificitet på 0,85 og 1,0 [53][48]. Optimal tærskelværdi kendes ikke.

#### **Oversigt over studier af TE**

Evidence niveau	Forfatter	År	Antal patienter	F3-4%	AUROC	TE probe og tærskel	Sensitivitet (95% CI)	Specificitet (95% CI)	Risiko for bias (QUADAS-2)	Komme
Guideline	NICE	2015	668		0.91 (0.66–1.00)	TE [M] at 8.7–9	82% (65–93%)	81% (67–92%)		AGREE-vurderet
			553			TE [M] at 9.6–9.9	78% (58–93%)	87% (74–95%)		
			50			TE [M] 10.2	100% (48–100%)	100% (92–100%)		
			72			TE [M] 10.4	100% (48–100%)	97% (90–100%)		
			120			TE [M] 11.2	70% (50–86%)	92% (85–97%)		
			110			TE [M] 12	89% (75–97%)	81% (70–98%)		
			184		0.85 (0.79–0.91)	TE [XL] 5.7	91% (80–97%)	54% (45–63%)		
			184			TE [XL] 7.2	78 (64–88)	78% (70–85%)		
			184			TE [XL] 9.3	57% (43–71%)	90 (84–95%)		
Systematic review	Ooi	2018	1002		0.86	Any TE [M] 7.6–12.5	83% (78–86%)	72% (69–75%)		AMSTAI vurderet
Systematisk review	Xiao	2017	1540			TE [M] 7.6–8	89% (65–100%)	77% (66–90%)		AMSTAI vurderet
			1157			TE [M] 8.7–9	83% (76–88%)	78% (63–88%)		
			773			TE [M] 9.6–11.4	80% (69–100%)	90% (84–97%)		
			579			TE [XL] 5.7–9.3	75% (57–91%)	74% (54–90%)		
Systematisk review	Hsu	2018	318	28%	0.84 (0.78–0.90)	TE [M og XL] 8.8	77%	78%		AMSTAI vurderet
Systematisk review	Jiang	2018	1753		0.92 (0.89–0.94)	TE [M og XL] unspecified	79% (69–87%)	89% (84–92%)		AMSTAI vurderet
			1753		0.96 (0.93–0.97)	TE [M og XL] unspecified	90% (73–97%)	91% (87–94%)		
Primær studie	Lee	2017	94	27.7%	0.87 (0.77–0.97)	TE [M] 8.0	83%	85%	moderat	
Primær studie	Lee	2017	94	27.7%	0.87 (0.77–0.97)	TE [M] 11.7	61%	90%		
Primær studie	Loong	2017	253	20%	0.94 (±0.02)	TE [M] 7.9	98% (88–100%)	76% (69–82%)	moderat	
Primær studie	Loong	2017	253	20%	0.94 (±0.02)	TE [M] 9.6	84% (70–92%)	87% (81–91%)		
Primær studie	Petta	2017	253	36%	0.81–0.92, afhængig af alder	TE [M] 10.1	74–81%, afhængig af alder	69–91%, afhængig af alder	lav	
Primær studie	Siddique	2018	393	32%	0.83 (0.79–0.87)	TE [M og XL] 6.5	90%	47%	høj	
Primær studie	Siddique	2018	393	32%	0.83 (0.79–0.87)	TE [M og XL] 12.2	52%	90%		
Primær studie	Siddique	2018	393	32%	0.83 (0.79–0.87)	TE [M og XL] 8.6	80%	74%		
Primær studie	Younes	2018	292	25%	0.82 (0.77–0.86)	TE [M] 9.6 kPa	64%	84%	meget høj	
Primær studie	Younes	2018	292	25%	0.88 (0.82–0.92)	TE 9.6 kPa + FIB-4 > 2.67	86%	76%		
Primær studie	Younes	2018	292	25%	0.86 (0.80–0.91)	TE 9.6 kPa + NFS > 0.676	74%	84%		
Primær studie	Tapper	2016	169	18%	0.93 (0.86–0.96)	TE 9.9	95%	77%	høj	
<b>Pædiatriske NAFLD patienter</b>										
Primær studie	Fitzpatrick	2013	37		0.87 (NAFLD specific)	TE [M] 6,9	72%	85%	meget høj	
Primær studie	Alkhour	2013	67	15%	1 (0.98–1.00)	TE [M] 19	100%	100%	meget høj	

## 8 - Kan ELF testen anvendes til opsporing af fibrose blandt patienter med NAFLD?

Enhanced liver fibrosis test (ELF), der måler cirkulerende ekstracellulære matrix komponenter, anbefales til triagering af NAFLD patienter i den britiske NICE guideline [40]. Patienter med en ELF > 10,51 anbefales viderehenvist til leverbiopsi.

Svag Anbefaling

MOD

Anvend kun ELF test til identificering af NAFLD patienter i høj risiko for fibrose efter nøje overvejelse, da evidensen for rutinemæssig anvendelse på nuværende tidspunkt er lav.

### Praktiske Oplysninger

ELF testen er blodprøver, der aktuelt kun kan analyseres på enkelte laboratorier i Danmark. Det er muligt at flere laboratorier vil kunne tilbyde testen i fremtiden.

ELF testen måler forekomsten af de cirkulerende ekstracellulære matrix komponenter

hyaluron syre (HA), amino-terminal propeptid type III procollagen (PIIINP) og tissue inhibitor of metallopro-teinase-1 (TIMP-1):

ELF score =  $2.494 + 0.846 \ln(\text{CHA}) + 0.735 \ln(\text{CPIIINP}) + 0.391 \ln(\text{CTIMP-1})$ .

### Nøgleinformationer

#### Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Se redegørelsen af konsekvenser ved korrekt og fejl-diagnosticering under afsnit '5 - Kan Fibrosis-4...'. Gavnlig og skadelige virkninger.

#### Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Guidelines: Vi har søgt at inddrage information fra NICE guideline [40]. Imidlertid angiver den ingen samlede estimater for de diagnostiske egenskaber af ELF, og der er publiceret studier siden NICE blev færdiggjort. Resterende guidelines er af så lav kvalitet, at de ikke inkluderes.

Systematiske reviews: Et systematisk review af høj kvalitet, som opsummerer data fra 2 primærstudier, er inkluderet [46].

Primære studier: Ialt inkluderes information fra 4 tværsnitsstudier af ELF testen blandt voksne og 1 blandt børn. Den metodologiske kvaliteten af studierne er lav til moderat (QUADAS-2 vurdering). Studierne er små, og der ses spredning i AUROC, sensitivitet og specificitet, hvilket både kan skyldes forskellige tærskelværdier og inklusionskriterier. De tidligere ELF studier anvender en anden formel for ELF score beregning, og resultater og tærkselværdier er derfor ikke sammenlignelige på tværs af studier. Kvaliteten af evidens er derfor nedgraderet pga unøjagtighed og inkonsistens. Endvidere nedgraderes på baggrund af patientinklusionskriterier, da undersøgelserne er foretaget på specialiserede centre, med en høj prævalens af NAFLD med avanceret fibrose og dermed risiko for overestimering af den diagnostiske træfsikkerhed.

Alt i alt vurderes vores tiltro til estimater af den diagnostiske træfsikkerhed at være meget lav.

#### Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker


Se Patientpræferencer.

### Rationale

De inkluderede studier viser generelt en høj AUROC for både børn og voksne. Imidlertid er der ikke tilstrækkelig stærk evidens til at kunne vurdere den diagnostiske gevinst, hvilket primært skyldes at de tilgængelige studier er små og inkluderer selekterede grupper af patienter med en høj prævalens af sygdommen. Vi kan således ikke anbefale ELF til opsporing af NAFLD med fibrose.

**Should ELF be used to diagnose advanced fibrosis in NAFLD patients?**

Population : NAFLD patients  
 New test: ELF (Enhanced Liver Function) | Cut-off value : Variable  
 Reference test : Liver biopsy | Threshold : F3-F4 fibrosis  
 Pooled sensitivity : 0.85 (95% CI: 0.75 to 0.92) | Pooled specificity : 0.92 (95% CI: 0.87 to 0.95)

Test result	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)			Number of participants (studies)	Certainty of the Evidence (GRADE)	Comments
	Prevalence 4% Estimated prevalence in patients with incidental NAFLD.	Prevalence 10% Estimated prevalence in type 2 diabetic patients with NAFLD	Prevalence 24% Estimated prevalence in NAFLD patients with many risk factors in tertiary centers.			
True positives	34 (30 to 37)	85 (75 to 92)	204 (180 to 221)	248 (2)	 VERY LOW <sup>a,b,c,d</sup>	Based on summary sensitivity and specificity on detecting advanced fibrosis in NAFLD patients, as calculated by Ooi et al. 2016.
False negatives	6 (3 to 10)	15 (8 to 25)	36 (19 to 60)			
True negatives	879 (836 to 910)	824 (784 to 853)	696 (662 to 720)	248		
False positives	81 (50 to 124)	76 (47 to 116)	64 (40 to 98)	(2)		


CI: Confidence interval

**Explanations**

- a. High risk of bias because published studies are few and of very low - moderate quality (QUADAS-2).
- b. Inconsistency high due to variable reported AUROC, sensitivity and specificity in studies.
- c. Estimated diagnostic accuracy derived from a tertiary center with high number of patients with advanced fibrosis (risk of overestimation of the diagnostic performance of test). No studies in primary centers.
- d. Broad confidence intervals (95% CI) due to few and small studies and variable diagnostic accuracy in studies.

**Should ELF be used to diagnose advanced fibrosis in pediatric NAFLD patients?**

Patient or population : pediatric NAFLD patients  
 Setting :  
 New test: ELF (Enhanced Liver Function) | Cut-off value: 10.51  
 Reference test : Liver biopsy | Threshold : F3-F4 fibrosis  
 Single study sensitivity : 1.00 (95% CI: 0.63 to 1.00) | Single study specificity : 0.98 (95% CI: 0.93 to 1.00)

Test result	Number of results per 1.000 patients tested (95% CI)		Number of participants (studies)	Certainty of the Evidence (GRADE)	Comments
	Prevalence 4% Estimated incidence of advanced fibrosis in obese children.	Prevalence 12% Estimated incidence of advanced fibrosis in children with NAFLD.			
True positives	40 (25 to 40)	120 (76 to 120)	121 (1)	 LOW <sup>a,b</sup>	Based on summary sensitivity and specificity on detecting advanced fibrosis in pediatric NAFLD patients, Nobili et al. 2017.
False negatives	0 (0 to 15)	0 (0 to 44)			
True negatives	941 (893 to 960)	862 (818 to 880)	121		
False positives	19 (0 to 67)	18 (0 to 62)	(1)		

CI: Confidence interval

**Explanations**

- a. High risk of bias because only one published study of moderate quality, derived in a tertiary center with high number of patients with advanced fibrosis (risk of overestimation of the diagnostic performance of test).
- b. Risk of imprecision because of only one published study

**Fokuseret Spørgsmål**

Population: NAFLD  
 Intervention: ELF test

**Sammenligning:** leverbiopsi**Sammenfatning**

NICE guideline angiver ingen samlede estimater af ELF's diagnostiske egenskaber og bliver alene benyttet som kilde til litteratur før 2015[40], hvorfra vi inkluderer 2 tværnsnitsstudier blandt voksne NAFLD patienter og 1 blandt pædiatriske NAFLD patienter. Ooi et al. opsummerer samme 2 studier i et systematisk review og et poolet estimat af ELF's AUROC, sensitivitet og specificitet blandt voksne [46]. Vores litteraturgennemgang afslørede yderligere 2 nye tværnsnitsstudier blandt voksne NAFLD patienter. De 4 tværnsnitsstudier inkluderer hver 56-192 NAFLD patienter med histologisk bekræftet diagnose og med en andel af patienter med F3-4 fibrose på 18-30%. Samlet set ses en acceptable AUROC med et range på 0,78-0,95 for identificering af avanceret fibrose. De 2 tidligste studier, Guha et al. (2008[57]) og Dvorak et al (2014[58]), opnår en høj diagnostisk træfsikkerhed med AUROC på ca. 0,97, men ved benyttelse af en tidligere ELF algoritme og dermed usammenlignelige tærskelværdier. Disse opsummeres af Ooi et al. (2016 [46]) til en sensitivitet på 0,85 (CI 0,72-0,92) og en specificitet på 0,92 (CI 0,87-0,95). Den diagnostiske træfsikkerhed er lavere i 2 nyere studier[29][59], som i øvrigt ikke adskiller sig fra de øvrige ift kohortens størrelse, sammensætning eller studiets kvalitet.

Det pædiatriske studie tæller 112 børn med gennemsnitsalder på 13 år, og 7,2% har avanceret fibrose. For F2-4 fibrose estimeres den optimale tærskelværdien til 10,18 og for avanceret fibrose (F3-4) til 10,51 for pædiatriske NAFLD patienter. Hermed opnår studiet en AUROC >0,98 for pædiatriske patienter og en sensitivitet og specificitet for konstatering af ≥F2 fibrose på hhv 0,94 og 0,93 og ≥F3 fibrose på hhv. 1,0 og 0,98.

**Oversigt over studier af ELF**

Evidens	Forfatter	år	Antal patienter	F3-4%	AUROC	ELF tærskel	Sensitivitet (95% CI)	Specificitet (95% CI)	Risiko for bias (QUADAS-2)	kommentar
<b>Voksne NAFLD patienter</b>										
Syst. review	Ooi	2016	248		0,96 (±0,04)	variabel	85% (75-92%)	92% (87-95%)		AMSTAR, se bilag Inkluderer Guha og Dvorak
Prim. Studie	Miele	2017	82	18%	0,948 (0,88-1)	≥9,8	87% (69-104%)	93% (86-99%)	høj	
Prim. Studie	Lykiardopoulos	2016	158	24%	0,78 (0,70-0,89)	≥9,8	63% (46-78%)	80% (71- 87%)	høj	Baseret på NKR gruppen egen beregning af diagnostisk træfsikkerhed ud fra publicerede data
<b>Pædiatriske NAFLD patienter</b>										
Prim. Studie	Nobili	2009	112	7%	0,99 (0,97-1,00)	10,51	100% (63-100%)	98% (93-100%)	moderat	

## 9 - Bør patienter med non-alkoholisk steatohepatitis (NASH) og fibrose tilbydes medicinsk behandling (PICO 6)

### Fokuseret spørgsmål 6

Bør medicinsk behandling anvendes som supplement til livsstilsintervention til patienter med non-alkoholisk steatohepatitis (NASH) og fibrose?

#### Baggrund for valg af spørgsmål

NASH er en sygdom, som er stærkt associeret med overvægt og type 2 diabetes. Sygdommen spænder i sværhedsgrad fra simpel steatose over NASH med tiltagende fibrose til cirrose. Cirrose betragtes som en irreversibel tilstand mens de tidligere stadier er potentielt reversible. Flere patienter kan, især i de tidlige stadier, opnå reduktion af steatose og fibrose ved livsstilsintervention bestående af diæt og motion. Imidlertid er det vanskeligt at opretholde vedvarende livsstilsændring og der er flere patienter, som ikke har tilstrækkelig effekt af livsstil alene. Derfor kan medicinsk behandling overvejes som supplement. På baggrund af risiko for progression til cirrose, overvejes medicinsk behandling primært til patienter med fibrose.

NASH er behæftet med en overdødelighed som følge af risiko for alvorlige hjertekarsygdomme, cirroseudvikling og hepatocellulært carcinom. På den anden side kan den medicinske behandling være behæftet med alvorlige bivirkninger herunder potentielt livstruende. Vi har derfor valgt at belyse det fokuserede spørgsmål ved at undersøge effektmålene hjertekarsygdom, cirroseudvikling og alvorlige bivirkninger. Endvidere har vi som indikator for cirrose udvikling valgt at belyse effekten af medicinsk behandling på fibrosegrad og inflammation i leveren vurderet ud fra det histologiske score NAS.

### Overordnede anbefalinger vedrørende medicinsk behandling

#### Svag Anbefaling

Overvej at tilbyde Vitamin E, pentoxifyllin eller obeticholsyre til voksne med NASH og fibrose.

Anvend kun pioglitazon efter nøje overvejelser, da alvorlige skadevirkninger ikke kan udelukkes og kun en formodet gavnlig effekt.

De øvrige behandlinger kan ikke anbefales (se venligst nedenstående afsnit).

Medicinsk behandling kan ikke anbefales til børn.

*Medicinsk behandling kan overvejes som supplement til livsstilsintervention til voksne med NASH og fibrose.*

### Praktiske Oplysninger

Behandlingen af voksne og børn med non-alkoholisk steatohepatitis (NASH) bør tilrettes individuelt under hensyntagen til om patienten har type 2 diabetes eller andre konkurrerende sygdomme.

### Nøgleinformationer

#### Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

#### Resultat af parvise meta-analyser

Ingen af de undersøgte behandlinger viste effekt på kliniske effektmål fraset Glitazoner, der sandlyngvis er associeret med en øget risiko for alvorlige bivirkninger.

Glitazoner, Vitamin E, pentoxifyllin og Obeticholsyre kan muligvis forbedre NAS score og fibrosegrad.

DPP4-hæmmere og Cencicrivroc kan muligvis forbedre NAS score i nogen grad, men vi ved ikke om det påvirker fibrose.

Vi er meget usikre på eller ved ikke om GLP1- receptor agoniter, UDCA, metformin, Ezetimibe, orlistat, Elafibranor, Aramchol,



Simtuzumab, Selonertib, L-ornithine L-aspartat påvirker NAS score eller fibrose.

#### Netværks meta-analyser

De statistiske kriterier for gennemførelse af netværks meta-analysen (NMA) var kun opfyldt for forbedring i NAS score.

Sammenlignet med placebo eller ingen intervention, fandt NMA at følgende behandlinger muligvis kan forbedre NAS score: glitazoner (Odds ratio 0,23; 95% Credibility Interval 0.13 til 0.42; P=0.0014), Vitamin E (0.32; 0.14 til 0.74; P=0.0172), Obeticholsyre (0.33; 0.15 til 0.71, P=0.0140), DPP4-hæmmere (0.22; 0.05 til 0.92; P=0.0413) og pentoxifyllin (0.19, 0.06 til 0.65; P=0.0173).

#### Forklaringer til effektmål:

De undersøgte kliniske effektmål var udvikling af cirrose, alvorlige kardiovaskulære events, alvorlige bivirkninger og frafald pga bivirkninger. Vi definerede enhver bivirkninger som enhver uønsket hændelse (også kaldet adverse event, AE) hos inkluderede patienter, uden at der nødvendigvis er sammenhæng med den givne behandling og alvorlige bivirkninger som AE der resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold.

#### Subgruppe analyser

På baggrund af det begrænsede antal forsøg og patienter, har det ikke været muligt at foretage subgruppe analyser til vurdering af behandlingseffekter blandt patienter med eller uden type 2 diabetes eller pædiatriske patienter.

#### Kvaliteten af evidensen

Kvaliteten af den samlede evidens er lav, primært som følge af en risiko for bias og utilstrækkelig statistisk styrke.

#### Patientpræferencer

Det forventes at der vil være stor variation i præferencer således at nogle patienter vil ønske konservativ behandling med livsstilsintervention alene mens andre vil ønske medicinsk behandling. Faktorer, som kan have indflydelse på patienternes præferencer inkluderer sværhedsgraden af deres sygdom, især fibrosegrad og bivirkninger til de mulige behandlinger. Fravær af symptomer til non-alkoholisk fedtlever vurderes også at have indflydelse på præferencer.

#### Andre overvejelser

Nærværende retningslinje beskæftiger sig ikke med vurdering af forskellige livsstilsinterventioner eller opfølgning af voksne og børn med non-alkoholisk steatohepatitis.

## Rationale

### Rationale for anbefalingen

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på at

- Glitazoner, vitamin E, obeticholsyre, ursodexycholsyre og pentoxifyllin havde effekt på fibrose og NAS score
- Glitazoner var associeret med en risiko for alvorlige skadevirkninger.
- DPP4-hæmmere og Cencicrivroc havde en mulig effekt på NAS score men ikke fibrose.
- GLP1- receptor agoniter, UDCA, metformin, Ezetimibe, orlistat, Elafibranor, Aramchol, Simtuzumab, Selonertib, L-ornithine L-aspartat havde ikke sikker effekt på hverken fibrose eller NAS score.

Tiltroen til evidensen var samlet set lav.

## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Patienter med non-alkoholisk steatohepatitis (NASH) og fibrose

**Intervention:** Medicinsk behandling

**Sammenligning:** Placebo/ingen behandling eller medicinsk behandling

## Sammenfatning

### Resultat af parvise meta-analyser

Ingen af de undersøgte behandlinger på kliniske effektmål fraset Glitazoner, der formentlig er associeret med en øget risiko for alvorlige bivirkninger. Der henvises til gennemgang fra Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) vedrørende gennemgang af skadevirkninger (<http://www.endocrinology.dk/index.php/nationale-rapporter-om-endokrinologiske-emner/1-diabetes-mellitus>)\*

Glitazoner, Vitamin E, pentoxifyllin og Obeticholsyre kan muligvis forbedre NAS score og fibrosegrad.

DPP4-hæmmere og Cencicrivroc kan muligvis forbedre NAS score i nogen grad, men vi ved ikke om det påvirker fibrose.

Vi er meget usikre på eller ved ikke om UDCA, metformin, Ezetimibe, orlistat, Elafibranor, Aramchol, Simtuzumab, Selonertib, L-ornithine L-aspartat påvirker NAS score eller fibrose.

### Netværks meta-analyser

De statistiske kriterier for gennemførelse af netværks meta-analysen (NMA) var kun opfyldt for forbedring i NAS score.

Sammenlignet med placebo eller ingen intervention, fandt NMA at følgende behandlinger muligvis kan forbedre NAS score:

glitazoner (Odds ratio 0,23; 95% Credibility Interval 0.13 til 0.42; P=0.0014), Vitamin E (0.32; 0.14 til 0.74; P=0.0172),

Obeticholsyre (0.33; 0.15 til 0.71, P=0.0140), DPP4-hæmmere (0.22; 0.05 til 0.92; P=0.0413) og pentoxyfillin (0.19, 0.06 til 0.65; P=0.0173).

Forklaringer til effektmål:

De undersøgte kliniske effektmål var udvikling af cirrose, alvorlige kardiovaskulære events, alvorlige bivirkninger og frafald pga bivirkninger. Vi definerede enhver bivirkninger som enhver uønsket hændelse (også kaldet adverse event, AE) hos inkluderede patienter, uden at der nødvendigvis er sammenhæng med den givne behandling og alvorlige bivirkninger som AE der resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Placebo eller medicinsk behandling	Medicinsk behandling		
<b>Udvikling af cirrose</b> Mindst 6 måneder	1			<b>Meget lav</b> Der var for få som udviklede cirrose til at vi kunne bedømme om medicinsk behandling gør en forskel <sup>2</sup>	Kvaliteten af evidens varierede fra meget lav til moderat (primært lav). Der henvises til de enkelte parvise sammenligninger og vedhæftede netværks meta-analyse for yderligere information.
9 Kritisk					
<b>Alvorlig kardiovaskulær sygdom</b>	3			<b>Meget lav</b> Der var for få patienter som oplevede kardiovaskulære bivirkninger til at vi kunne bedømme om medicinsk behandling gør en forskel <sup>4</sup>	Der var for få som udviklede alvorlig alvorlig kardiovaskulær sygdom til at vi kunne bedømme om medicinsk behandling gjorde en forskel.
9 Kritisk					
<b>Alvorlige</b>				<b>Lav</b>	Glitazoner øger

<p><b>bivirkninger</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>5</p>	<p>Der var for få som udviklede alvorlige skadevirkninger til at vi kunne bedømme om medicinsk behandling gør en forskel. Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision<sup>6</sup></p>	<p>formentlig risikoen for alvorlige bivirkninger. Vi er usikre på om de øvrige medicinske behandlinger påvirker risikoen for alvorlige bivirkninger. Der henvises til de enkelte parvise sammenligninger og vedhæftede netværks meta-analyse for yderligere information.</p>
<p><b>Frafald pga bivirkninger (Withdrawal due to AE)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p><sup>7</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>Lav</b> Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision<sup>8</sup></p>	<p>Kvaliteten af evidens varierede fra meget lav til lav (primært lav). Der henvises til de enkelte parvise sammenligninger og vedhæftede netværks meta-analyse for yderligere information.</p>
<p><b>Forbedring af fibrose</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p><sup>9</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>Lav</b> Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision<sup>10</sup></p>	<p>Kvaliteten af evidens varierede fra meget lav til lav (primært lav). Der henvises til de enkelte parvise sammenligninger og vedhæftede netværks meta-analyse for yderligere information.</p>
<p><b>Forbedring af NAS score</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p><sup>11</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>Lav</b> Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision<sup>12</sup></p>	<p>Kvaliteten af evidens varierede fra meget lav til moderat (primært lav). Der henvises til de enkelte parvise sammenligninger og vedhæftede netværks meta-analyse for yderligere information.</p>

1. Systematisk oversigtsartikel [60]. **Baselinerisiko/ komparator::**
2. **Risiko for bias: Alvorlig**. Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Incomplete data and/or large loss to follow up ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig**. **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig**. **Upræcist effekttestimat: Alvorlig**. Wide confidence intervals, Low number of patients ; **Publikationsbias: Ingen betydelig**. Mostly commercially funded studies ;
3. Systematisk oversigtsartikel [60]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
4. **Risiko for bias: Meget alvorlig**. Manglende evidens ; **Inkonsistente resultater: Meget alvorlig**. Manglende evidens ; **Manglende overførbarehed: Meget alvorlig**. Manglende evidens ; **Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig**. Manglende evidens ; **Publikationsbias: Meget alvorlig**. Manglende evidens ;
5. Systematisk oversigtsartikel [60]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
6. **Risiko for bias: Alvorlig**. Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection

bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Incomplete data and/or large loss to follow up, Selective outcome reporting, Missing intention-to-treat analysis, Trials stopping earlier than scheduled, resulting in potential for overestimating benefits ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Alvorlig .** Wide confidence intervals, Low number of patients ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**

7. Systematisk oversigtsartikel [60] . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .

8. **Risiko for bias: Alvorlig .** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, resulting in potential for detection bias, Incomplete data and/or large loss to follow up ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Alvorlig .** Wide confidence intervals ;

9. Systematisk oversigtsartikel [60] . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .

10. **Risiko for bias: Alvorlig .** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Incomplete data and/or large loss to follow up ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Alvorlig .** Wide confidence intervals ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**

11. Systematisk oversigtsartikel [60] . **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .

12. **Risiko for bias: Alvorlig .** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Incomplete data and/or large loss to follow up ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Alvorlig .** Wide confidence intervals ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**

## Referencer

[60] Medical interventions for the treatment of non-alkoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis.

## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Patienter med NASH og fibrose

**Intervention:** DPP4 hæmmere (PICO 6a)

**Sammenligning:** Placebo eller ingen behandling

## Sammenfatning

Arbejdsgruppen identificerede 2 randomiserede kliniske forsøg, der sammenlignede DPP4-hæmmere versus placebo. De to studier fandt ingen effekt på kliniske effektmål, men DPP4-hæmmere kan muligvis reducere NAS score. Kvaliteten af evidensen var meget lav primært grundet utilstrækkelig opfølgning og statistisk styrke.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater Placebo eller ingen intervention	DPP4 hæmmere	Tiltro til estimerne (at de afspejler)	Sammendrag

				den sande effekt i populationen)
<p><b>Cirrose (Progression to cirrhosis)</b></p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Odds ratio 3.55 (CI 95% 0.12 - 105.82) Baseret på data fra 12 patienter i 1 studier.<sup>1</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>0</b> per 1.000</p> <p><b>0</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>0 færre</b> per 1.000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)</p>	<p><b>Lav</b> Due to very serious imprecision<sup>2</sup></p>	<p>Der var for få patienter som havde progression til cirrose til at vi med sikkerhed kan sige om DPP4 hæmmere har indflydelse på progression til cirrose.</p>
<p><b>Alvorlig kardiovaskulær sygdom (Major cardiovascular events)</b></p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Odds ratio Baseret på data fra 60 patienter i 2 studier.<sup>3</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>0</b> per 1.000</p> <p>CI 95%</p>	<p><b>Lav</b> Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision<sup>4</sup></p>	<p>Der var for få patienter som oplevede alvorlig kardiovaskulær sygdom til at vi med sikkerhed kan sige om DPP4 hæmmere havde indflydelse på outcome.</p>
<p><b>Alvorlige bivirkninger (Serious adverse events)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 7.22 (CI 95% 0.28 - 189.19) Baseret på data fra 60 patienter i 2 studier.<sup>5</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>0</b> per 1.000</p> <p><b>0</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>0 færre</b> per 1.000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)</p>	<p><b>Lav</b> Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision<sup>6</sup></p>	<p>Der var for få patienter som oplevede alvorlige bivirkninger til at med sikkerhed kan sige om DPP4 hæmmere har indflydelse på outcome.</p>
<p><b>Frafald pga bivirkninger (Withdrawal due to AE)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 3.55 (CI 95% 0.12 - 105.82) Baseret på data fra 60 patienter i 2 studier.<sup>7</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>0</b> per 1.000</p> <p><b>0</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>0 færre</b> per 1.000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)</p>	<p><b>Lav</b> Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision<sup>8</sup></p>	<p>Der var for få patienter som trak sig ud af studie grundet bivirkninger til at med sikkerhed kan sige om DPP4 hæmmere har indflydelse på outcome.</p>
<p><b>Antal med forbedring af fibrose (Reduction in fibrosis)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 0.28 (CI 95% 0.01 - 8.42) Baseret på data fra 12 patienter i 1 studier.<sup>9</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>167</b> per 1.000</p> <p><b>53</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>114 færre</b> per 1.000 (CI 95% 165 færre - 461 mere)</p>	<p><b>Lav</b> Due to very serious imprecision<sup>10</sup></p>	<p>DPP-4 hæmmere påvirker nok ikke ikke progression til cirrhose i væsentlig grad.</p>
<p><b>Antal med forbedring af NAS score (Improved NAS)</b></p>	<p>Odds ratio 3.73 (CI 95% 1.22 - 11.39) Baseret på data fra 60 patienter i 2 studier.<sup>11</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>233</b> per 1.000</p> <p><b>531</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>298 mere</b> per 1.000</p>	<p><b>Lav</b> Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision<sup>12</sup></p>	<p>Dpp4 hæmmere kan muligvis forbedre NAS score i nogen grad.</p>

6 Vigtig

( CI 95% 37 mere - 543 mere )

1. Systematisk oversigtsartikel [62] med inkluderede studier: Joy 2017. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
2. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Meget alvorlig .** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
3. Systematisk oversigtsartikel [62] med inkluderede studier: Joy 2017, Alam 2018. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
4. **Risiko for bias: Alvorlig .** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Missing intention-to-treat analysis ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Alvorlig .** Wide confidence intervals, Low number of patients ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
5. Systematisk oversigtsartikel [62] med inkluderede studier: Joy 2017, Alam 2018. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
6. **Risiko for bias: Alvorlig .** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Missing intention-to-treat analysis ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Alvorlig .** Wide confidence intervals, Low number of patients ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
7. Systematisk oversigtsartikel [62] med inkluderede studier: Joy 2017, Alam 2018. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
8. **Risiko for bias: Alvorlig .** Missing intention-to-treat analysis, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Alvorlig .** Wide confidence intervals, Low number of patients ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
9. Systematisk oversigtsartikel [62] med inkluderede studier: Joy 2017. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
10. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Meget alvorlig .** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
11. Systematisk oversigtsartikel [62] med inkluderede studier: Joy 2017, Alam 2018. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
12. **Risiko for bias: Alvorlig .** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Missing intention-to-treat analysis in the larger study (48 participants) ITT in the smaller study (12 participants) ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Alvorlig .** Low number of patients, Wide confidence intervals ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**

## Referencer

[61] Alam S, Ghosh J, Mustafa G, Kamal M, Ahmad N : Effect of sitagliptin on hepatic histological activity and fibrosis of nonalcoholic steatohepatitis patients: a 1-year randomized control trial.. Hepatic medicine : evidence and research 2018;10 23-31 [Pubmed Journal](#)

[62] DPP4-Inhibitors for the treatment of non-alkoholisk steatohepatitis (NASH) with fibrosis: a meta-analysis.

[79] Joy TR, McKenzie CA, Tirona RG, Summers K, Seney S, Chakrabarti S, Malhotra N, Beaton MD : Sitagliptin in patients with non-alkoholisk steatohepatitis: A randomized, placebo-controlled trial.. World journal of gastroenterology 2017;23(1):141-150 [Pubmed Journal](#)

## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Patienter med NASH og fibrose  
**Intervention:** GLP-1-receptoragonister (PICO 6b)  
**Sammenligning:** Placebo eller ingen behandling

## Sammenfatning

Arbejdsgruppen identificerede 1 randomiseret klinisk forsøg, der sammenlignede GLP-1 receptorantagonisten liraglutid versus placebo. Forsøget fandt ingen effekt på kliniske effektmål eller fibrosegrad. Kvaliteten af evidensen var meget lav primært grundet utilstrækkelig opfølgning og statistisk styrke.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Placebo eller ingen intervention	GLP-1 RA		
<b>Cirrose (Progression to cirrhosis)</b>  9 Kritisk	Odds ratio 0.32 (CI 95% 0.01 - 8.24) Baseret på data fra 52 patienter i 1 studier. <sup>1</sup> (Randomiserede studier)	<b>38</b> per 1.000  Forskel: <b>26 færre</b> per 1.000 (CI 95% 38 færre - 208 mere)	<b>12</b> per 1.000	<b>Moderat</b> Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias, Due to serious imprecision <sup>2</sup>	Vi er meget usikre på, om Liraglutid øger eller nedsætter risikoen for udvikling af cirrose
<b>Alvorlig kardiovaskulær sygdom (Major cardiovascular events)</b>  9 Kritisk	Baseret på data fra 0 patienter i 0 studier.	<b>0</b>			Vi fandt ingen studier der opgjorde alvorlig kardiovaskulær sygdom
<b>Alvorlige bivirkninger (Serious adverse events)</b>  6 Vigtig	Odds ratio 1 (CI 95% 0.13 - 7.69) Baseret på data fra 52 patienter i 1 studier. <sup>3</sup> (Randomiserede studier)	<b>77</b> per 1.000  Forskel: <b>0 færre</b> per 1.000 (CI 95% 66 færre - 314 mere)	<b>77</b> per 1.000	<b>Moderat</b> Due to serious risk of bias, Due to very serious imprecision., Due to serious imprecision <sup>4</sup>	Vi er meget usikre på, om Liraglutid øger eller nedsætter risikoen for alvorlige bivirkninger
<b>Frafald pga bivirkninger (Withdrawal due to AE)</b>	Odds ratio 2.08 (CI 95% 0.18 - 24.51) Baseret på data fra 52 patienter i 1 studier. <sup>5</sup> (Randomiserede studier)	<b>38</b> per 1.000  Forskel: <b>38 mere</b> per 1.000	<b>75</b> per 1.000	<b>Moderat</b> Due to serious imprecision, Due to serious publication bias,	Vi er meget usikre på, om Liraglutid øger eller nedsætter antallet af frafald pga bivirkninger

6 Vigtig		( CI 95% 31 færre - 454 mere )	Due to serious imprecision <sup>6</sup>
<b>Antal med forbedring af fibrose (Reduction in fibrosis)</b>	Odds ratio 2.3 (CI 95% 0.51 - 10.41) Baseret på data fra 52 patienter i 1 studier. <sup>7</sup> (Randomiserede studier)	<b>115</b> per 1.000	<b>230</b> per 1.000
6 Vigtig		Forskkel: <b>115 mere</b> per 1.000 ( CI 95% 53 færre - 460 mere )	<b>Moderat</b> Due to serious imprecision <sup>8</sup> Liraglutid kan muligvis øger antallet med forbedring af fibrose i nogen grad
<b>Antal med forbedring af NAS score (Improved NAS)</b>	Odds ratio 1.62 (CI 95% 0.53 - 4.95) Baseret på data fra 52 patienter i 1 studier. <sup>9</sup> (Randomiserede studier)	<b>538</b> per 1.000	<b>653</b> per 1.000
6 Vigtig		Forskkel: <b>116 mere</b> per 1.000 ( CI 95% 156 færre - 314 mere )	<b>Moderat</b> Due to serious imprecision <sup>10</sup> Liraglutid påvirker muligvis ikke antallet med forbedring af NAS score i væsentlig grad

1. Systematisk oversigtsartikel [63] med inkluderede studier: Armstrong 2016. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
2. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Alvorlig .** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
3. Systematisk oversigtsartikel [63] med inkluderede studier: Armstrong 2016. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
4. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Alvorlig .** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
5. Systematisk oversigtsartikel [63] med inkluderede studier: Armstrong 2016. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
6. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Alvorlig .** Low number of patients, Only data from one study, Wide confidence intervals ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
7. Systematisk oversigtsartikel [63] med inkluderede studier: Armstrong 2016. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
8. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Alvorlig .** Low number of patients, Only data from one study ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .** Mostly commercially funded studies ;
9. Systematisk oversigtsartikel [63] med inkluderede studier: Armstrong 2016. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
10. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Alvorlig .** Low number of patients, Only data from one study ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .** Mostly commercially funded studies ;

## Referencer

[63] GLP1- receptor agonists for the treatment of non-alkoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis.

[80] Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K, Abouda G, Aldersley MA, Stocken D,



Gough SC, Tomlinson JW, Brown RM, Hübscher SG, Newsome PN : Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alkoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study.. Lancet (London, England) 2016;387(10019):679-90 [Pubmed Journal](#)

## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Patienter med NASH og fibrose  
**Intervention:** UDCA (PICO 6c)  
**Sammenligning:** Placebo eller ingen behandling

## Sammenfatning

Arbejdsgruppen identificerede 2 randomiserede klinisk forsøg, der sammenlignede ursodeoxycholsyre (UDCA) versus placebo. Forsøgene fandt ingen effekt på kliniske effektmål eller fibrosegrad. Kvaliteten af evidensen var meget lav primært grundet utilstrækkelig opfølgning og statistisk styrke.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Placebo eller ingen behandling	UDCA		
<b>Cirrose (Progression to cirrhosis)</b>  9 Kritisk	Baseret på data fra 0 patienter i 0 studier.	<b>0</b>			Vi fandt ingen studier der opgjorde antallet med progression til cirrose
<b>Alvorlig kardiovaskulær sygdom (Major cardiovascular events)</b>  9 Kritisk	Odds ratio 0.46 (CI 95% 0.04 - 5.19) Baseret på data fra 366 patienter i 2 studier. <sup>1</sup> (Randomiserede studier)	<b>11</b> per 1.000  Forskæl: <b>6 færre</b> per 1.000 (CI 95% 11 færre - 44 mere)	<b>5</b> per 1.000	<b>Meget lav</b> Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision, Due to serious publication bias <sup>2</sup>	Vi er meget usikre på, om UDCA øger eller nedsætter risikoen for alvorlig kardiovaskulær sygdom
<b>Alvorlige bivirkninger (Serious adverse events)</b>	Odds ratio  Baseret på data fra 186 patienter i 1 studier. <sup>3</sup> (Randomiserede studier)	<b>0</b> per 1.000  CI 95%		<b>Meget lav</b> Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision, Due to serious	Der var for få patienter som oplevede alvorlige bivirkninger til at med sikkerhed kan sige om UDCA har indflydelse på outcome

6 Vigtig				publication bias <sup>4</sup>
<b>Frafald pga bivirkninger (Withdrawal due to AE)</b>	Odds ratio 1.16 (CI 95% 0.46 - 2.96) Baseret på data fra 366 patienter i 2 studier. <sup>5</sup> (Randomiserede studier)	<b>51</b> per 1.000	<b>58</b> per 1.000	<b>Lav</b> Due to serious risk of bias, Due to serious publication bias <sup>6</sup>
6 Vigtig		Forskel: <b>8 mere</b> per 1.000 (CI 95% 27 færre - 86 mere)		UDCA øger muligvis ikke frafaldet pga bivirkninger i væsentlig grad.
<b>Antal med forbedring af fibrose (Reduction in fibrosis)</b>	Odds ratio 1.33 (CI 95% 0.54 - 3.25) Baseret på data fra 180 patienter i 1 studier. <sup>7</sup> (Randomiserede studier)	<b>108</b> per 1.000	<b>138</b> per 1.000	<b>Meget lav</b> Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision, Due to serious publication bias <sup>8</sup>
6 Vigtig		Forskel: <b>31 mere</b> per 1.000 (CI 95% 47 færre - 174 mere)		Vi er meget usikre på, om UDCA øger eller reducerer antallet med forbedring af fibrose
<b>Antal med forbedring af NAS score (Improved NAS)</b>	Baseret på data fra 0 patienter i 0 studier.	<b>0</b>		Vi fandt ingen studier som opgjorde antallet med forbedring af NAS score
6 Vigtig				

1. Systematisk oversigtsartikel [64] med inkluderede studier: Leuschner 2010, Lindor 2004. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
2. **Risiko for bias: Alvorlig** . Incomplete data and/or large loss to follow up, (73 patients did not have second liver biopsy) Missing intention-to-treat analysis ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimater: Alvorlig** . Wide confidence intervals ; **Publikationsbias: Alvorlig** . Mostly commercially funded studies ;
3. Systematisk oversigtsartikel [64] med inkluderede studier: Leuschner 2010. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
4. **Risiko for bias: Alvorlig** . Sequence generation and concealment not described. ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimater: Alvorlig** . Wide confidence intervals, Only data from one study ; **Publikationsbias: Alvorlig** . Mostly commercially funded studies ;
5. Systematisk oversigtsartikel [64] med inkluderede studier: Leuschner 2010, Lindor 2004. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
6. **Risiko for bias: Alvorlig** . Incomplete data and/or large loss to follow up, Missing intention-to-treat analysis ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimater: Ingen betydelig** . Low number of patients ; **Publikationsbias: Alvorlig** . Mostly commercially funded studies ;
7. Systematisk oversigtsartikel [64] med inkluderede studier: Lindor 2004. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
8. **Risiko for bias: Alvorlig** . Sequence generation and concealment not described. ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimater: Alvorlig** . Only data from one study, Wide confidence intervals ; **Publikationsbias: Alvorlig** . Mostly commercially funded studies ;

## Referencer

[64] UDCA for the treatment of non-alkoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis.

[81] Leuschner UFH, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rössle M, Cordes H-J, Zeuzem S, Hein J, Berg T : High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.. Hepatology (Baltimore, Md.) 2010;52(2):472-9 [Pubmed Journal](#)

[82] Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, Lymp JF, Burgart L, Colin P : Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial.. Hepatology (Baltimore, Md.) 2004;39(3):770-8 [Pubmed](#)

## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Patienter med NASH og fibrose  
**Intervention:** Metformin (PICO 6d)  
**Sammenligning:** Placebo eller ingen behandling

## Sammenfatning

Arbejdsgruppen identificerede 2 randomiserede klinisk forsøg, der sammenlignede Metformin versus placebo. Forsøgene fandt ingen effekt på kliniske effektmål eller fibrosegrad. Kvaliteten af evidensen var meget lav primært grundet utilstrækkelig opfølgning og statistisk styrke

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Placebo eller ingen behandling	Metformin		
<b>Cirrose (Progression to cirrhosis)</b>  9 Kritisk	Baseret på data fra 0 patienter i 0 studier.	<b>0</b>			Vi fandt ingen studier der opgjorde antallet med progression til cirrose
<b>Alvorlig kardiovaskulær sygdom (Major cardiovascular events)</b>  9 Kritisk	Odds ratio  Baseret på data fra 55 patienter i 2 studier. <sup>1</sup> (Randomiserede studier)	<b>0</b> per 1.000	CI 95%	<b>Meget lav</b> Due to very serious risk of bias, Due to serious imprecision <sup>2</sup>	Der var for få patienter som oplevede alvorlig kardiovaskulær sygdom til at med sikkerhed kan sige om Metformin havde indflydelse på outcome

<p><b>Alvorlige bivirkninger (Serious adverse events)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 3.17 (CI 95% 0.12 - 83.17) Baseret på data fra 55 patienter i 2 studier.<sup>3</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>0</b> per 1.000</p> <p><b>0</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>0 færre</b> per 1.000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)</p>	<p><b>Meget lav</b> Due to very serious risk of bias, Due to serious imprecision<sup>4</sup></p> <p>Vi er meget usikre på, om Metformin øger eller reducerer risikoen for alvorlige bivirkninger</p>
<p><b>Frafald pga bivirkninger (Withdrawal due to AE)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 3.17 (CI 95% 0.12 - 83.17) Baseret på data fra 55 patienter i 2 studier.<sup>5</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>0</b> per 1.000</p> <p><b>0</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>0 færre</b> per 1.000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)</p>	<p><b>Meget lav</b> Due to very serious risk of bias, Due to serious imprecision<sup>6</sup></p> <p>Der var for få patienter som trak sig ud af studie grundet bivirkninger til at med sikkerhed kan sige om Metformin havde indflydelse på outcome</p>
<p><b>Antal med forbedring af fibrose (Reduction in fibrosis)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio Baseret på data fra 36 patienter i 1 studier.<sup>7</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>0</b> per 1.000</p> <p>CI 95%</p>	<p><b>Meget lav</b> Due to serious imprecision, Due to very serious risk of bias<sup>8</sup></p> <p>Der var for få patienter som havde forbedring af fibrose til at med sikkerhed kan sige om Metformin havde indflydelse på outcome</p>
<p><b>Antal med forbedring af NAS score (Improved NAS)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 19.24 (CI 95% 0.99 - 373.01) Baseret på data fra 36 patienter i 1 studier.<sup>9</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>0</b> per 1.000</p> <p><b>0</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>0 færre</b> per 1.000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)</p>	<p><b>Meget lav</b> Due to serious imprecision, Due to very serious risk of bias<sup>10</sup></p> <p>Der var for få patienter som havde forbedring af NAS score til at med sikkerhed kan sige om Metformin havde indflydelse på outcome</p>

1. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Uygun 2004, Shields 2009. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
2. **Risiko for bias: Meget alvorlig** . Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Missing intention-to-treat analysis ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimater: Alvorlig** . Low number of patients ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
3. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Uygun 2004, Shields 2009. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
4. **Risiko for bias: Meget alvorlig** . Concealment of allocation during randomization process not described , resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias in one of two studies., Missing intention-to-treat analysis ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimater: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller, få patienter ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
5. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Uygun 2004, Shields 2009. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
6. **Risiko for bias: Meget alvorlig** . Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Missing intention-

to-treat analysis ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Alvorlig .** Low number of patients ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**

7. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Uygun 2004. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .

8. **Risiko for bias: Meget alvorlig .** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Missing intention-to-treat analysis ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Alvorlig .** Kun et studie, få patienters ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**

9. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Uygun 2004. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .

10. **Risiko for bias: Meget alvorlig .** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Missing intention-to-treat analysis ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Alvorlig .** Få patienter, kun et studie ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**

## Referencer

[65] Metformin for the treatment of non-alkoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis.

[83] Shields WW, Thompson KE, Grice GA, Harrison SA, Coyle WJ : The Effect of Metformin and Standard Therapy versus Standard Therapy alone in Nondiabetic Patients with Insulin Resistance and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH): A Pilot Trial.. Therapeutic advances in gastroenterology 2009;2(3):157-63 [Pubmed Journal](#)

[84] Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, Yesilova Z, Gulsen M, Dagalp K : Metformin in the treatment of patients with non-alkoholic steatohepatitis.. Alimentary pharmacology & therapeutics 2004;19(5):537-44 [Pubmed](#)

## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Patienter med NASH og fibrose

**Intervention:** Glitazones (PICO 6e)

**Sammenligning:** Placebo eller ingen behandling

## Sammenfatning

Arbejdsgruppen identificerede 5 randomiserede kliniske forsøg, der sammenlignede glitazoner (pioglitazon og rosiglitazon) versus placebo. Forsøgene fandt ingen effekt på kliniske effektmål men at glitazoner muligvis reducerer fibrosegrad. På den anden side var der en høj risiko for alvorlige bivirkninger ved behandlingen. Kvaliteten af evidensen var meget lav primært grundet utilstrækkelig opfølgning og statistisk styrke.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater Placebo eller ingen behandling	Glitazones	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag

<p><b>Cirrose (Progression to cirrhosis)</b></p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Odds ratio 0.23 (CI 95% 0.05 - 1.1) Baseret på data fra 291 patienter i 3 studier.<sup>1</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>55</b> per 1.000</p> <p><b>13</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>42 færre</b> per 1.000 (CI 95% 52 færre - 5 mere)</p>	<p><b>Moderat</b> Due to serious imprecision<sup>2</sup></p> <p>Glitazoner nedsætter sandsynligvis udviklingen af cirrose i nogen grad</p>
<p><b>Alvorlig kardiovaskulær sygdom (Major cardiovascular events)</b></p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Odds ratio 0.86 (CI 95% 0.05 - 14.45) Baseret på data fra 456 patienter i 5 studier.<sup>3</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>4</b> per 1.000</p> <p><b>3</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>1 færre</b> per 1.000 (CI 95% 4 færre - 51 mere)</p>	<p><b>Moderat</b> Due to serious imprecision<sup>4</sup></p> <p>Der var for få patienter som oplevede alvorlig kardiovaskulær sygdom for at man med sikkerhed kan sige om Glitazoner har indflydelse på outcome.</p>
<p><b>Alvorlige bivirkninger (Serious adverse events)</b></p> <p>5 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 2.87 (CI 95% 0.9 - 9.17) Baseret på data fra 455 patienter i 5 studier.<sup>5</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>18</b> per 1.000</p> <p><b>49</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>32 mere</b> per 1.000 (CI 95% 2 færre - 126 mere)</p>	<p><b>Moderat</b> Due to serious imprecision<sup>6</sup></p> <p>Glitazoner øger sandsynligvis risikoen for alvorlige bivirkninger i nogen grad</p>
<p><b>Frafald pga bivirkninger (Withdrawal due to AE)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 0.6 (CI 95% 0.19 - 1.82) Baseret på data fra 293 patienter i 4 studier.<sup>7</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>55</b> per 1.000</p> <p><b>33</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>21 færre</b> per 1.000 (CI 95% 44 færre - 41 mere)</p>	<p><b>Moderat</b> Due to serious imprecision<sup>8</sup></p> <p>Glitazoner medfører sandsynligvis ingen eller en ubetydelig forskel i frafaldet pga bivirkninger</p>
<p><b>Antal med forbedring af fibrose (Reduction in fibrosis)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 1.79 (CI 95% 1.15 - 2.79) Baseret på data fra 456 patienter i 5 studier.<sup>9</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>202</b> per 1.000</p> <p><b>311</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>110 mere</b> per 1.000 (CI 95% 23 mere - 212 mere)</p>	<p><b>Moderat</b> Due to serious imprecision<sup>10</sup></p> <p>Glitazoner øger sandsynligvis antallet med forbedring af fibrose i nogen grad</p>
<p><b>Antal med forbedring af NAS (Improved NAS)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 3.24 (CI 95% 1.67 - 6.28) Baseret på data fra 240 patienter i 3 studier.<sup>11</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>292</b> per 1.000</p> <p><b>571</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>280 mere</b> per 1.000 (CI 95% 116 mere - 429 mere)</p>	<p><b>Moderat</b> Due to serious imprecision<sup>12</sup></p> <p>Glitazoner øger sandsynligvis antallet med forbedring af NAS score i nogen grad</p>

1. Systematisk oversigtsartikel [75] med inkluderede studier: Aithal 2008, Belfort 2006, Sanyal 2010. **Baselinerisiko/ komparator::**

Kontrolarm i reference brugt til interventionen .

2. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Alvorlig .** Low number of patients ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
3. Systematisk oversigtsartikel [75] med inkluderede studier: Aithal 2008, Belfort 2006, Cusi 2016, Ratziu 2008, Sanyal 2010. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
4. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Alvorlig .** Low number of patients ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
5. Systematisk oversigtsartikel [75] med inkluderede studier: Aithal 2008, Belfort 2006, Cusi 2016, Ratziu 2008, Sanyal 2010. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
6. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Alvorlig .** Low number of patients ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
7. Systematisk oversigtsartikel [75] med inkluderede studier: Aithal 2008, Belfort 2006, Cusi 2016, Ratziu 2008. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
8. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Alvorlig .** Low number of patients ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
9. Systematisk oversigtsartikel [75] med inkluderede studier: Cusi 2016, Ratziu 2008, Sanyal 2010, Aithal 2008, Belfort 2006. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
10. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Alvorlig .** Low number of patients ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**
11. Systematisk oversigtsartikel [75] med inkluderede studier: Aithal 2008, Cusi 2016, Ratziu 2008. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
12. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Alvorlig .** Low number of patients ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .**

## Referencer

[75] Glitazones for the treatment of non-alkoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis.

[85] Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, Austin AS, Freeman JG, Morgan L, Webber J : Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis.. *Gastroenterology* 2008;135(4):1176-84 [Pubmed](#) [Journal](#)

[86] Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldelli A, Tio F, Pulcini J, Berria R, Ma JZ, Dwivedi S, Havranek R, Fincke C, DeFronzo R, Bannayan GA, Schenker S, Cusi K : A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis.. *The New England journal of medicine* 2006;355(22):2297-307 [Pubmed](#)

[87] Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, Tio F, Hardies J, Darland C, Musi N, Webb A, Portillo-Sanchez P : Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial.. *Annals of internal medicine* 2016;165(5):305-15 [Pubmed](#) [Journal](#)

[88] Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, Podevin P, Lacorte J-M, Bernhardt C, Bruckert E, Grimaldi A, Poynard T : Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial.. *Gastroenterology* 2008;135(1):100-10 [Pubmed](#) [Journal](#)

[89] Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, Shiffman ML, Clore J, Mills AS : A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis.. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2004;2(12):1107-15 [Pubmed](#)

[90] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR : Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic

steatohepatitis.. The New England journal of medicine 2010;362(18):1675-85 [Pubmed Journal](#)

## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Patienter med NASH og fibrose  
**Intervention:** Ezetimibe (PICO 6f)  
**Sammenligning:** Placebo eller ingen behandling

## Sammenfatning

Arbejdsgruppen identificerede 1 randomiseret klinisk forsøg, der sammenlignede Ezetimibe versus placebo. Forsøgen fandt ingen effekt på kliniske effektmål eller fibrosegrad. Kvaliteten af evidensen var meget lav primært grundet utilstrækkelig opfølgning og statistisk styrke

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Placebo eller ingen behandling	Overall		
<b>Cirrose (Progression to cirrhosis)</b>  9 Kritisk	Odds ratio  Baseret på data fra 0 patienter i 0 studier. <sup>1</sup>	<b>0</b> per 1.000  CI 95%			Vi fandt ingen studier, der opgjorde udviklingen af cirrose
<b>Alvorlig kardiovaskulær sygdom (Major cardiovascular events)</b>  9 Kritisk	Odds ratio  Baseret på data fra 50 patienter i 1 studier. <sup>2</sup> (Randomiserede studier)	<b>0</b> per 1.000  CI 95%		<b>Meget lav</b> Due to serious publication bias, Due to very serious imprecision <sup>3</sup>	Der var for få patienter, som oplevede alvorlig kardiovaskulær sygdom til med sikkerhed at sige om Ezetimibe har indflydelse på outcome
<b>Frafald pga bivirkninger (Withdrawal due to AE)</b>  6 Vigtig	Odds ratio 0.32 (CI 95% 0.01 - 8.25) Baseret på data fra 50 patienter i 1 studier. <sup>4</sup> (Randomiserede studier)	<b>40</b> per 1.000  Forskel: <b>27 færre</b> per 1.000 ( CI 95% 40 færre - 216 mere )	<b>13</b> per 1.000	<b>Meget lav</b> Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias <sup>5</sup>	Vi er meget usikre på, om Ezetimibe øger eller nedsætter frafaldet pga bivirkninger



<p><b>Alvorlige bivirkninger (Serious adverse events)</b> 24 uger</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio</p> <p>Baseret på data fra 50 patienter i 1 studier.<sup>6</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>0</b> per 1.000</p> <p>CI 95%</p>	<p><b>Meget lav</b> Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias<sup>7</sup></p> <p>Der var for få patienter, som oplevede alvorlige bivirkninger til med sikkerhed at sige, om Ezetimibe har indflydelse på outcome</p>
<p><b>Antal med forbedring af fibrose (Reduction in fibrosis)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 0.88 (CI 95% 0.36 - 2.17) Baseret på data fra 0 patienter i 0 studier.<sup>8</sup></p>	<p><b>0</b> per 1.000</p> <p><b>0</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>0 færre</b> per 1.000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)</p>	<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde forbedringen af fibrose</p>
<p><b>Antal med forbedring af NAS score (Improved NAS)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 1 (CI 95% 0.25 - 4) Baseret på data fra 50 patienter i 1 studier.<sup>9</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>200</b> per 1.000</p> <p><b>200</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>0 færre</b> per 1.000 (CI 95% 141 færre - 300 mere)</p>	<p><b>Meget lav</b> Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias<sup>10</sup></p> <p>Vi er meget usikre på, om Ezetimibe øger eller nedsætter antallet med forbedring af NAS-score</p>

1. Systematisk oversigtsartikel [66]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. Systematisk oversigtsartikel [66] med inkluderede studier: Loomba 2015. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
3. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig .** Low number of patients, Only data from one study ; **Publikationsbias: Alvorlig .** Mostly commercially funded studies ;
4. Systematisk oversigtsartikel [66] med inkluderede studier: Loomba 2015. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
5. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig .** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study ; **Publikationsbias: Alvorlig .** Mostly commercially funded studies ;
6. Systematisk oversigtsartikel [66] med inkluderede studier: Loomba 2015. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
7. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig .** Low number of patients, Only data from one study ; **Publikationsbias: Alvorlig .**
8. Systematisk oversigtsartikel [66]. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
9. Systematisk oversigtsartikel [66] med inkluderede studier: Loomba 2015. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig .** Only data from one study, Low number of patients, Wide confidence intervals ; **Publikationsbias: Alvorlig .** Mostly commercially funded studies ;

## Referencer

[66] Ezetimibe for the treatment of non-alkoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis.

[91] Loomba R, Sirlin CB, Ang B, Bettencourt R, Jain R, Salotti J, Soaft L, Hooker J, Kono Y, Bhatt A, Hernandez L, Nguyen P, Nouredin M, Haufe W, Hooker C, Yin M, Ehman R, Lin GY, Valasek MA, Brenner DA, Richards L : Ezetimibe for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: assessment by novel magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomized trial (MOZART trial).. Hepatology (Baltimore, Md.) 2015;61(4):1239-50 [Pubmed Journal](#)

## Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med NASH og fibrose  
**Intervention:** Vitamin E (PICO 6g)  
**Sammenligning:** Placebo eller ingen behandling

## Sammenfatning

Arbejdsgruppen identificerede 3 randomiserede klinisk forsøg, der sammenlignede Vitamin E versus placebo. Forsøgene fandt ingen effekt på kliniske effektmål eller fibrosegrad. Kvaliteten af evidensen var lav primært grundet utilstrækkelig opfølgning og statistisk styrke

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater Placebo eller ingen behandling    Vitamin E (PICO 6h)		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<b>Cirrose (Progression to cirrhosis)</b>  9 Kritisk	Odds ratio 0.65 (CI 95% 0.11 - 4) Baseret på data fra 264 patienter i 3 studier. <sup>1</sup> (Randomiserede studier)	<b>21</b> per 1.000	<b>13</b> per 1.000	<b>Lav</b> Due to serious imprecision, Due to serious inconsistency <sup>2</sup>	Vitamin E nedsætter sandsynligvis ikke antallet der udvikling af cirrhose i betydelig grad
<b>Alvorlig kardiovaskulær sygdom (Major cardiovascular events)</b>  9 Kritisk	Odds ratio 3 (CI 95% 0.12 - 74.71) Baseret på data fra 264 patienter i 3 studier. <sup>3</sup> (Randomiserede studier)	<b>0</b> per 1.000	<b>0</b> per 1.000	<b>Moderat</b> Due to serious imprecision <sup>4</sup>	Der var for få patienter, som oplevede alvorlig kardiovaskulær sygdom til med sikkerhed at sige om Vitamin E har indflydelse på outcome.

<p><b>Alvorlige bivirkninger (Serious adverse events)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 0.66 (CI 95% 0.24 - 1.84) Baseret på data fra 264 patienter i 3 studier.<sup>5</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>71</b> per 1.000</p> <p><b>48</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>23 færre</b> per 1.000 (CI 95% 53 færre - 52 mere)</p>	<p><b>Moderat</b> Due to serious imprecision<sup>6</sup></p> <p>Vitamine E medfører sandsynligvis ingen eller en ubetydelig forskel i forekomsten af alvorlige bivirkninger</p>
<p><b>Frafald pga bivirkninger (Withdrawal due to AE)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 3 (CI 95% 0.12 - 74.71) Baseret på data fra 264 patienter i 3 studier.<sup>7</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>0</b> per 1.000</p> <p><b>0</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>0 færre</b> per 1.000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)</p>	<p><b>Moderat</b> Due to serious imprecision<sup>8</sup></p> <p>Der var for få patienter, som trak sig ud af studie grundet bivirkninger til med sikkerhed at sige om Vitamin E har indflydelse på frafald pga bivirkninger.</p>
<p><b>Antal med forbedring af fibrose (Reduction in fibrosis)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 1.66 (CI 95% 0.94 - 2.93) Baseret på data fra 216 patienter i 2 studier.<sup>9</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>290</b> per 1.000</p> <p><b>404</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>114 mere</b> per 1.000 (CI 95% 13 færre - 255 mere)</p>	<p><b>Lav</b> Due to serious imprecision, Due to serious inconsistency<sup>10</sup></p> <p>Vitamin E forbedrer sandsynligvis fibrose i nogen grad</p>
<p><b>Antal med forbedring af NAS score (Improved NAS)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 3.26 (CI 95% 1.72 - 6.2) Baseret på data fra 167 patienter i 1 studier.<sup>11</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>434</b> per 1.000</p> <p><b>714</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>280 mere</b> per 1.000 (CI 95% 135 mere - 392 mere)</p>	<p><b>Lav</b> Due to very serious imprecision<sup>12</sup></p> <p>Vitamin E kan muligvis forbedre NAS score i nogen grad</p>

1. Systematisk oversigtsartikel [76] med inkluderede studier: Dufour 2006, Harrison 2003, Sanyal 2010. **Baselinerisiko/komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
2. **Risiko for bias: Ingen betydelig** . Manglende intention-to-treat analysis. ITT kun gjort i det største studie af tre studier. ; **Inkonsistente resultater: Alvorlig** . På grund af kollaterale interventioner (UDCA) ; **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimater: Alvorlig** . Få patienter, brede konfidensintervaller. ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
3. Systematisk oversigtsartikel [76] med inkluderede studier: Dufour 2006, Harrison 2003, Sanyal 2010. **Baselinerisiko/komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
4. **Risiko for bias: Ingen betydelig** . Manglende intention-to-treat analysis. ITT kun gjort i det største studie af to studier. ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimater: Alvorlig** . Få patienter, brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
5. Systematisk oversigtsartikel [76] med inkluderede studier: Harrison 2003, Sanyal 2010, Dufour 2006. **Baselinerisiko/komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
6. **Risiko for bias: Ingen betydelig** . Manglende intention-to-treat analysis. ITT kun gjort i det største studie af tre studier. ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimater: Alvorlig** . **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
7. Systematisk oversigtsartikel [76] med inkluderede studier: Dufour 2006, Harrison 2003, Sanyal 2010. **Baselinerisiko/komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .

**komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .

8. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Alvorlig .** Få patienter, brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .** Delvist sponsoreret af medicinalfirma ;

9. Systematisk oversigtsartikel [76] med inkluderede studier: Harrison 2003, Sanyal 2010. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .

10. **Risiko for bias: Ingen betydelig .** Manglende intention-to-treat analysis. ITT kun gjort i det største studie af to studier. ;

**Inkonsistente resultater: Alvorlig .** På grund af kollaterale interventioner (UDCA) ; **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig .**

**Upræcist effektestimater: Alvorlig .** Få patienter, brede konfidensintervaller. ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .** Mostly commercially funded studies ;

11. Systematisk oversigtsartikel [76] med inkluderede studier: Sanyal 2010. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .

12. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Meget alvorlig .** Kun et studie, få patienter, brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .** Delvist sponsoreret af medicinalfirma ;

## Referencer

[76] Vitamin E for the treatment of non-alkoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis.

[90] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR : Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis.. The New England journal of medicine 2010;362(18):1675-85 [Pubmed Journal](#)

[98] Dufour J-F, Oneta CM, Gonvers J-J, Bihl F, Cerny A, Cereda J-M, Zala J-F, Helbling B, Steuerwald M, Zimmermann A : Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis.. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2006;4(12):1537-43 [Pubmed](#)

[99] Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S : Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis.. The American journal of gastroenterology 2003;98(11):2485-90 [Pubmed](#)

## Fokuseret Spørgsmål

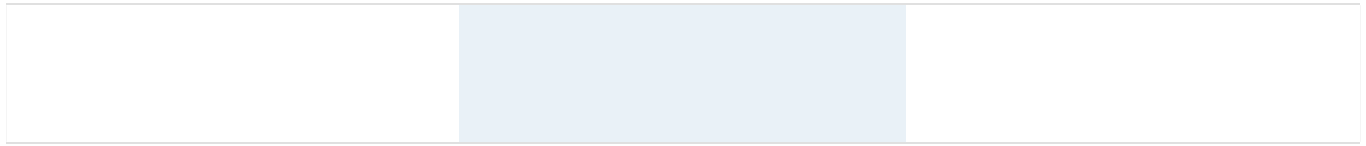
**Population:** Patienter med NASH  
**Intervention:** Pentoxifyllin (PICO 6h)  
**Sammenligning:** Placebo eller ingen behandling

## Sammenfatning

Arbejdsgruppen identificerede 3 randomiserede kliniske forsøg, der sammenlignede Pentoxifylline versus placebo. De tre studier fandt ingen effekt på kliniske effektmål, men Pentoxifylline kan muligvis reducere NAS score og fibrose. Kvaliteten af evidensen var meget lav primært grundet utilstrækkelig opfølgning og statistisk styrke.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater Placebo eller ingen behandling	Pentoxifyllin (PICO 6h)	Tiltro til estimerne (at de afspejler)	Sammendrag

			den sande effekt i populationen)	
<b>Cirrose (Progression to cirrhosis)</b>				Vi fandt ingen studier, der opgjorde udvikling af cirrose
9 Kritisk				
<b>Alvorlig kardiovaskulær sygdom (Major cardiovascular events)</b>	Odds ratio Baseret på data fra 120 patienter i 3 studier. <sup>1</sup> (Randomiserede studier)	<b>0</b> per 1.000  CI 95%		<b>Moderat</b> Due to serious imprecision <sup>2</sup> Der var for få patienter, som oplevede alvorlig kardiovaskulær sygdom til med sikkerhed at sige om Pentoxifyllin har indflydelse på outcome.
9 Kritisk				
<b>Alvorlige bivirkninger (Serious adverse events)</b>	Odds ratio 1.39 (CI 95% 0.05 - 37.38) Baseret på data fra 120 patienter i 3 studier. <sup>3</sup> (Randomiserede studier)	<b>0</b> per 1.000  Forskæl: <b>0 færre</b> per 1.000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)	<b>0</b> per 1.000	<b>Moderat</b> Due to serious imprecision <sup>4</sup> Der var for få patienter, som oplevede alvorlige bivirkninger til med sikkerhed at sige om Pentoxifyllin har indflydelse på outcome.
6 Vigtig				
<b>Frafald pga bivirkninger (Withdrawal due to AE)</b>	Odds ratio 1.39 (CI 95% 0.05 - 37.38) Baseret på data fra 120 patienter i 3 studier. <sup>5</sup> (Randomiserede studier)	<b>0</b> per 1.000  Forskæl: <b>0 færre</b> per 1.000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)	<b>0</b> per 1.000	<b>Moderat</b> Due to serious imprecision <sup>6</sup> Der var for få patienter, som trak sig ud af studie grundet bivirkninger til med sikkerhed at sige om Pentoxifyllin har indflydelse på frafaldet pga bivirkninger.
6 Vigtig				
<b>Forbedring af fibrose - Pentoxifylline vs. ingen behandling</b>	Odds ratio 1.57 (CI 95% 0.52 - 4.75) Baseret på data fra 90 patienter i 2 studier. <sup>7</sup> (Randomiserede studier)	<b>154</b> per 1.000  Forskæl: <b>68 mere</b> per 1.000 (CI 95% 68 færre - 310 mere)	<b>222</b> per 1.000	<b>Moderat</b> Due to serious imprecision <sup>8</sup> Pentoxifyllin forbedrer sandsynligvis fibrose i nogen grad.
<b>Forbedring af NAS - Pentoxifylline vs. ingen behandling</b>	Odds ratio 3.73 (CI 95% 1.36 - 10.25) Baseret på data fra 90 patienter i 2 studier. <sup>9</sup> (Randomiserede studier)	<b>179</b> per 1.000  Forskæl: <b>270 mere</b> per 1.000 (CI 95% 50 mere - 512 mere)	<b>448</b> per 1.000	<b>Moderat</b> Due to serious imprecision <sup>10</sup> Pentoxifyllin forbedrer sandsynligvis NAS-score i nogen grad



1. Systematisk oversigtsartikel [77] med inkluderede studier: Alam 2017, Van Wagner 2011, Zein 2011. **Baselinerisiko/komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
2. **Risiko for bias: Ingen betydelig** . Et open-label studie med 30 patienter og to blindede studier med i alt 85 patienter en samlet "risk of bias" lav vurdering ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller, få patienter ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
3. Systematisk oversigtsartikel [77] med inkluderede studier: Zein 2011, Alam 2017, Van Wagner 2011. **Baselinerisiko/komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
4. **Risiko for bias: Ingen betydelig** . Et open-label studie med 30 patienter og to blindede studier med i alt 85 patienter en samlet "risk of bias" lav vurdering ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Få patienter, brede konfidensintervaller, Wide confidence intervals, Low number of patients ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
5. Systematisk oversigtsartikel [77] med inkluderede studier: Alam 2017, Van Wagner 2011, Zein 2011. **Baselinerisiko/komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
6. **Risiko for bias: Ingen betydelig** . Et open-label studie med 30 patienter og to blindede studier med i alt 85 patienter en samlet "risk of bias" lav vurdering ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Få patienter, brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
7. Systematisk oversigtsartikel [77] med inkluderede studier: Alam 2017, Zein 2011. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
8. **Risiko for bias: Ingen betydelig** . Et open-label studie med 30 patienter og to blindede studier med i alt 85 patienter en samlet "risk of bias" lav vurdering , Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Brede konfidensintervaller, få patienter ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
9. Systematisk oversigtsartikel [77] med inkluderede studier: Alam 2017, Zein 2011. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
10. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Få patienter, brede kofidensintervaller ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .

## Referencer

[77] Pentoxifylline for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis.

[100] Alam S, Nazmul Hasan S, Mustafa G, Alam M, Kamal M, Ahmad N : Effect of Pentoxifylline on Histological Activity and Fibrosis of Nonalcoholic Steatohepatitis Patients: A One Year Randomized Control Trial.. Journal of translational internal medicine 2017;5(3):155-163 [Pubmed](#) [Journal](#)

[101] Van Wagner LB, Koppe SWP, Brunt EM, Gottstein J, Gardikiotes K, Green RM, Rinella ME : Pentoxifylline for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial.. Annals of hepatology 10(3):277-86 [Pubmed](#)

[102] Zein CO, Yerian LM, Gogate P, Lopez R, Kirwan JP, Feldstein AE, McCullough AJ : Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial.. Hepatology (Baltimore, Md.) 2011;54(5):1610-9 [Pubmed](#) [Journal](#)

## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Patienter med NASH og fibrose  
**Intervention:** Orlistat (PICO 6i)  
**Sammenligning:** Placebo eller ingen behandling

## Sammenfatning

Arbejdsgruppen identificerede ingen randomiseret klinisk forsøg, der sammenlignede Orlistat versus placebo.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Placebo eller ingen behandling	Orlistat (PICO 6i)		
<p><b>Cirrose (Progression to Cirrhosis)</b> mindst 6 måneder</p> <p>9 Kritisk</p>					Vi fandt ingen studier, der opgjorde udvikling af cirrose
<p><b>Alvorlig kardiovaskulær sygdom (Major cardiovascular events)</b> mindst 6 måneder</p> <p>9 Kritisk</p>					Vi fandt ingen studier, der opgjorde alvorlig kardiovaskulær sygdom
<p><b>Alvorlige bivirkninger (Serious adverse events)</b> mindst 6 måneder</p> <p>6 Vigtig</p>					Vi fandt ingen studier, der opgjorde alvorlige bivirkninger
<p><b>Frafald pga bivirkninger (Withdrawal due to AE)</b> mindst 6 måneder</p>					Vi fandt ingen studier, der opgjorde frafald pga bivirkninger

<p>6 Vigtig</p> <p><b>Forbedring af fibrose (Reduction in fibrosis)</b> mindst 6 måneder</p>		<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde forbedring af fibrose</p>
<p>6 Vigtig</p> <p><b>Forbedring af NAS (Improvement in NAS)</b></p>		<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde forbedring af NAS</p>

### Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med NASH og fibrose  
**Intervention:** Elafibranor (PICO 6j)  
**Sammenligning:** Placebo eller ingen behandling

### Sammenfatning

Arbejdsgruppen identificerede 1 randomiseret klinisk forsøg, der sammenlignede Elafibranor versus placebo. Kvaliteten af evidensen var meget lav primært grundet utilstrækkelig opfølgning og statistisk styrke.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater Placebo eller ingen behandling    Elafibranor (PICO 6j)	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p><b>Cirrose (Progression to cirrhosis)</b></p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Baseret på data fra 0 patienter i 0 studier.</p>	<p>0</p>	<p>Vi fandt ingen studier der opgjorde antallet med udvikling af cirrose</p>	



<p><b>Alvorlig kardiovaskulær sygdom (Major cardiovascular events)</b></p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Odds ratio</p> <p>Baseret på data fra 276 patienter i 1 studier.<sup>1</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>0</b></p> <p>per 1.000</p> <p>CI 95%</p>	<p><b>Meget lav</b></p> <p>Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias<sup>2</sup></p> <p>Der var for få patienter som oplevede alvorlig kardiovaskulær sygdom for at med sikkerhed kan sige om Elafibranor havde indflydelse på outcome</p>
<p><b>Alvorlige bivirkninger (Serious adverse events)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 1.38 (CI 95% 0.65 - 2.9)</p> <p>Baseret på data fra 276 patienter i 1 studier.<sup>3</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>120</b></p> <p>per 1.000</p> <p><b>158</b></p> <p>per 1.000</p> <p>Forskel: <b>38 mere</b> per 1.000 (CI 95% 39 færre - 163 mere)</p>	<p><b>Meget lav</b></p> <p>Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias<sup>4</sup></p> <p>Vi er meget usikre på om Elafibranor øger eller nedsætter forekomsten af alvorlige bivirkninger</p>
<p><b>Frafald pga bivirkninger (Withdrawal due to AE)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra 0 patienter i 0 studier.</p>	<p><b>0</b></p>	<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde frafaldet pga bivirkninger</p>
<p><b>Antal med forbedring af fibrose (Reduction in fibrosis)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra 0 patienter i 0 studier.</p>	<p><b>0</b></p>	<p>Vi fandt ingen studier der opgjorde antallet med forbedring af fibrose</p>
<p><b>Antal med forbedring af NAS score (Improved NAS)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 1.58 (CI 95% 0.68 - 3.66)</p> <p>Baseret på data fra 276 patienter i 1 studier.<sup>5</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>87</b></p> <p>per 1.000</p> <p><b>130</b></p> <p>per 1.000</p> <p>Forskel: <b>44 mere</b> per 1.000 (CI 95% 26 færre - 172 mere)</p>	<p><b>Meget lav</b></p> <p>Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias<sup>6</sup></p> <p>Vi er meget usikre på, om Elafibranor øger eller nedsætter antallet af patienter med forbedring af NAS score</p>

1. Systematisk oversigtsartikel [67] med inkluderede studier: Ratzu 2016. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
2. **Risiko for bias: Ingen betydelig** . Det er kun redegjort for det samlede antal "drop-outs", ikke for hver gruppe for sig., Incomplete data and/or large loss to follow up ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimater: Meget alvorlig** . Brede konfidensintervaller, kun et studie, få patienter ; **Publikationsbias: Alvorlig** . Sponsoret/ initieret af medicinalfirma ;
3. Systematisk oversigtsartikel [67] med inkluderede studier: Ratzu 2016. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .

4. **Risiko for bias: Ingen betydelig** . Det er kun redegjort for det samlede antal "drop-outs", ikke for hver gruppe. ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimater: Meget alvorlig** . Kun et studie, brede konfidensintervaller, få patienter. ; **Publikationsbias: Alvorlig** . Sponsoreret / initieret af medicinalfirma ;
5. Systematisk oversigtsartikel [67] med inkluderede studier: Ratzu 2016. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
6. **Risiko for bias: Ingen betydelig** . Det er kun redegjort for det samlede antal "drop-outs", ikke for hver gruppe for sig. ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimater: Meget alvorlig** . Brede konfidensintervaller, kun et studie, få patienter ; **Publikationsbias: Alvorlig** . Sponsoreret/ initieret af medicinalfirma ;

## Referencer

[67] Dual PPAR agonists for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis: a network meta-analysis.

[92] Ratzu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Lehert P, Serfaty L, Romero-Gomez M, Boursier J, Abdelmalek M, Caldwell S, Drenth J, Anstee QM, Hum D, Hanf R, Roudot A, Megnier S, Staels B, Sanyal A : Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\alpha$  and - $\delta$ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening.. *Gastroenterology* 2016;150(5):1147-1159.e5 [Pubmed Journal](#)

## Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med NASH og fibrose  
**Intervention:** Silymarin (PICO 6k)  
**Sammenligning:** Placebo eller ingen behandling

## Sammenfatning

Arbejdsgruppen identificerede 1 randomiseret klinisk forsøg, der sammenlignede Silymarin versus placebo. Studiet fandt ingen effekt på kliniske effektmål, men Silymarin kan muligvis øge forekomsten af alvorlige bivirkninger i nogen grad. Kvaliteten af evidensen var lav primært grundet utilstrækkelig opfølgning og statistisk styrke

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater Placebo eller ingen behandling    Silymarin (PICO 6k)		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<b>Cirrhose (Progression to cirrhosis)</b>  9 Kritisk	Odds ratio 0.33 (CI 95% 0.03 - 3.25) Baseret på data fra 99 patienter i 1 studier. <sup>1</sup> (Randomiserede studier)	<b>60</b> per 1.000	<b>20</b> per 1.000	<b>Lav</b> Due to very serious imprecision <sup>2</sup>	Silymarin påvirker muligvis ikke antallet med udvikling af cirrose i væsentlig grad
		Forskel: <b>39 færre</b> per 1.000 (CI 95% 58 færre - 112 mere)			

<p><b>Alvorlig kardiovaskulær sygdom (Major cardiovascular events)</b></p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Odds ratio 2.09 (CI 95% 0.18 - 23.77) Baseret på data fra 99 patienter i 1 studier.<sup>3</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>20</b> per 1.000</p> <p><b>40</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>21 mere</b> per 1.000 (CI 95% 16 færre - 307 mere)</p>	<p><b>Lav</b> Due to very serious imprecision<sup>4</sup></p> <p>Silymarin påvirker muligvis ikke risikoen for alvorlig kardiovaskulær sygdom i væsentlig grad</p>
<p><b>Alvorlige bivirkninger (Serious adverse events)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 1.57 (CI 95% 0.25 - 9.8) Baseret på data fra 99 patienter i 1 studier.<sup>5</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>40</b> per 1.000</p> <p><b>61</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>21 mere</b> per 1.000 (CI 95% 30 færre - 250 mere)</p>	<p><b>Lav</b> Due to very serious imprecision<sup>6</sup></p> <p>Silymarin kan muligvis øge forekomsten af alvorlige bivirkninger i nogen grad</p>
<p><b>Frafald pga bivirkninger (Withdrawal due to AE)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 1.02 (CI 95% 0.06 - 16.79) Baseret på data fra 99 patienter i 1 studier.<sup>7</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>20</b> per 1.000</p> <p><b>20</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>0 færre</b> per 1.000 (CI 95% 19 færre - 235 mere)</p>	<p><b>Lav</b> Due to very serious imprecision<sup>8</sup></p> <p>Silymarin påvirker muligvis ikke forekomsten af frafald pga bivirkninger i væsentlig grad</p>
<p><b>Antal med forbedring af fibrose (Reduction in fibrosis)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 4.54 (CI 95% 1.18 - 17.43) Baseret på data fra 99 patienter i 1 studier.<sup>9</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>60</b> per 1.000</p> <p><b>224</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>165 mere</b> per 1.000 (CI 95% 10 mere - 467 mere)</p>	<p><b>Lav</b> Due to very serious imprecision<sup>10</sup></p> <p>Silymarin påvirker muligvis ikke antallet med forbedring af fibrose i væsentlig grad</p>
<p><b>Antal med forbedring af NAS score (Improved NAS)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 0.96 (CI 95% 0.44 - 2.12) Baseret på data fra 99 patienter i 1 studier.<sup>11</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>540</b> per 1.000</p> <p><b>529</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>10 færre</b> per 1.000 (CI 95% 199 færre - 173 mere)</p>	<p><b>Lav</b> Due to very serious imprecision<sup>12</sup></p> <p>Silymarin påvirker muligvis ikke antallet med forbedring af NAS score i væsentlig grad</p>

1. Systematisk oversigtsartikel [68] med inkluderede studier: Wah Kheong 2017. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
2. **Risiko for bias: Ingen betydelig** . Det er ikke beskrevet om patologen, der vurderede leverhistologi var blindet . ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimater: Meget alvorlig** . Brede konfidensintervaller, kun et studie, få patienter ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** . Delvist sponsoreret af medicinalindustrien ;
3. Systematisk oversigtsartikel [68] med inkluderede studier: Wah Kheong 2017. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
4. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimater: Meget alvorlig** .

- Brede konfidensintervaller, kun et studie, få patienter ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** . Delvist sponsoreret af medicinalindustrien ;
5. Systematisk oversigtsartikel [68] med inkluderede studier: Wah Kheong 2017. **Baselinerisiko/ komparator:: Kontrolarm i reference brugt til interventionen** .
6. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Meget alvorlig** . Brede konfidensintervaller, få patienter, kun et studie ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** . Delvist sponsoreret af medicinalindustrien ;
7. Systematisk oversigtsartikel [68] med inkluderede studier: Wah Kheong 2017. **Baselinerisiko/ komparator:: Kontrolarm i reference brugt til interventionen** .
8. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Meget alvorlig** . Brede konfidensintervaller, kun et studie, få patienter ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** . Delvist sponsoreret af medicinalindustrien ;
9. Systematisk oversigtsartikel [68] med inkluderede studier: Wah Kheong 2017. **Baselinerisiko/ komparator:: Kontrolarm i reference brugt til interventionen** .
10. **Risiko for bias: Ingen betydelig** . Det er ikke beskrevet om patologen, der vurderede leverhistologi var blindet. ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Meget alvorlig** . Brede konfidensintervaller, kun et studie, få patienter ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** . Delvist sponsoreret af medicinalindustrien ;
11. Systematisk oversigtsartikel [68] med inkluderede studier: Wah Kheong 2017. **Baselinerisiko/ komparator:: Kontrolarm i reference brugt til interventionen** .
12. **Risiko for bias: Ingen betydelig** . Det er ikke beskrevet om patologen, der vurderede leverhistologi var blindet. ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effektestimater: Meget alvorlig** . Brede konfidensintervaller, kun et studie, få patienter ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** . Delvist sponsoreret af medicinalindustrien, , Mostly commercially funded studies ;

## Referencer

[68] Silymarin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis: a network meta-analysis.

[93] Wah Kheong C, Nik Mustapha NR, Mahadeva S : A Randomized Trial of Silymarin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2017;15(12):1940-1949.e8 [Pubmed Journal](#)

## Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med NASH og fibrose  
**Intervention:** Aramchol (PICO 6I)  
**Sammenligning:** Placebo eller ingen behandling

## Sammenfatning

Arbejdsgruppen identificerede 1 randomiseret klinisk forsøg, der sammenlignede Aramchol versus placebo. Kvaliteten af evidensen var meget lav primært grundet utilstrækkelig opfølgning og statistisk styrke

Outcome	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til	Sammendrag
---------	------------------------	-----------------	------------	------------

Tidsramme		Placebo eller ingen behandling	Aramchol (PICO 6I)	estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	
<b>Cirrose (Progression to cirrhosis)</b>  9 Kritisk	Odds ratio 0.55 (CI 95% 0.14 - 2.2) Baseret på data fra 247 patienter i 1 studier. <sup>1</sup> (Randomiserede studier)	<b>63</b> per 1.000	<b>35</b> per 1.000	<b>Meget lav</b> Due to serious publication bias, Due to very serious imprecision <sup>2</sup>	Vi er meget usikre på, om Aramchol øger eller nedsætter antallet af patienter der udvikling cirrose
<b>Alvorlig kardiovaskulær sygdom (Major cardiovascular events)</b>  9 Kritisk	Baseret på data fra 0 patienter i 0 studier.	<b>0</b>			Vi fandt ingen studier, der opgjorde alvorlig kardiovaskulær sygdom
<b>Alvorlige bivirkninger (Serious adverse events)</b>  6 Vigtig	Odds ratio 0.7 (CI 95% 0.26 - 1.86) Baseret på data fra 247 patienter i 1 studier. <sup>3</sup> (Randomiserede studier)	<b>125</b> per 1.000	<b>90</b> per 1.000	<b>Meget lav</b> Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias <sup>4</sup>	Vi er meget usikre på, om Aramchol øger eller nedsætter forekomsten af alvorlige bivirkninger
<b>Frafald pga bivirkninger (Withdrawal due to AE)</b>  6 Vigtig	Odds ratio 0.84 (CI 95% 0.17 - 4.17) Baseret på data fra 247 patienter i 1 studier. <sup>5</sup> (Randomiserede studier)	<b>42</b> per 1.000	<b>35</b> per 1.000	<b>Meget lav</b> Due to serious publication bias, Due to very serious imprecision <sup>6</sup>	Vi er meget usikre på, om Aramchol øger eller nedsætter frafald pga bivirkninger
<b>Antal med forbedring af fibrose (Reduction in fibrosis)</b>  6 Vigtig	Odds ratio 1.47 (CI 95% 0.62 - 3.53) Baseret på data fra 247 patienter i 1 studier. <sup>7</sup> (Randomiserede studier)	<b>146</b> per 1.000	<b>200</b> per 1.000	<b>Meget lav</b> Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias <sup>8</sup>	Vi er meget usikre på, om Aramchol øger eller nedsætter antallet med forbedring af fibrose
<b>Antal med forbedring af NAS score</b>	Baseret på data fra 0	<b>0</b>			Vi fandt ingen studier, der opgjorde forbedringen af NAS score

<p><b>(Improved NAS)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>patienter i 0 studier.</p>	
--	-------------------------------	--

1. Systematisk oversigtsartikel [69] med inkluderede studier: Ratzu 2018. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
2. **Risiko for bias: Ingen betydelig** . Kun abstrakt. Randomisering, blinding af randomiseringssekvens og personale er ikke beskrevet i detaljer. ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimater: Meget alvorlig** . Brede konfidensintervaller, kun et studie med få patienter ; **Publikationsbias: Alvorlig** . Initieret og sponsoreret af lægemiddelindustri ;
3. Systematisk oversigtsartikel [69] med inkluderede studier: Ratzu 2018. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
4. **Risiko for bias: Ingen betydelig** . Kun abstrakt. Randomisering, blinding af randomiseringssekvens og personale er ikke beskrevet i detaljer. ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimater: Meget alvorlig** . Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study ; **Publikationsbias: Alvorlig** . Initieret og sponsoreret af lægemiddelindustri ;
5. Systematisk oversigtsartikel [69] med inkluderede studier: Ratzu 2018. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
6. **Risiko for bias: Ingen betydelig** . Kun abstrakt. Randomisering, blinding af randomiseringssekvens og personale er ikke beskrevet i detaljer. ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimater: Meget alvorlig** . Brede konfidensintervaller, få patienter, kun et studie ; **Publikationsbias: Alvorlig** . Initieret af lægemiddelindustri ;
7. Systematisk oversigtsartikel [69] med inkluderede studier: Ratzu 2018. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
8. **Risiko for bias: Ingen betydelig** . Kun abstrakt. Randomisering, blinding af randomiseringssekvens og personale er ikke beskrevet i detaljer. ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig** . **Upræcist effektestimater: Meget alvorlig** . Brede konfidensintervaller, få patienter, kun et studie ; **Publikationsbias: Alvorlig** . Initieret af lægemiddelindustri ;

### Referencer

[69] Aramchol for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis.

### Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med NASH og fibrose  
**Intervention:** Cencicrivroc (PICO 6m)  
**Sammenligning:** Placebo eller ingen behandling

### Sammenfatning

Arbejdsgruppen identificerede 1 randomiseret klinisk forsøg, der sammenlignede Cencicrivroc versus placebo. Kvaliteten af evidensen var meget lav primært grundet utilstrækkelig opfølgning og statistisk styrke.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Placebo eller ingen behandling	Cencicrivroc (PICO 6m)		
<b>Cirrose (Progression to cirrhosis)</b>  9 Kritisk	Odds ratio 0.39 (CI 95% 0.07 - 2.04) Baseret på data fra 289 patienter i 1 studier. <sup>1</sup> (Randomiserede studier)	<b>35</b> per 1.000	<b>13</b> per 1.000	<b>Meget lav</b> Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias <sup>2</sup>	Vi er meget usikre på, om Cencicrivroc øger eller nedsætter antallet af patienter, der udvikler cirrose
<b>Alvorlig kardiovaskulær sygdom (Major cardiovascular events)</b>  9 Kritisk	Odds ratio  Baseret på data fra 289 patienter i 1 studier. <sup>3</sup> (Randomiserede studier)	<b>0</b> per 1.000	<b>0</b> per 1.000	<b>Meget lav</b> Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias <sup>4</sup>	Der var for få patienter som oplevede alvorlig kardiovaskulær sygdom til med sikkerhed at sige om Cencicrivroc har indflydelse på outcome
<b>Alvorlige bivirkninger (Serious adverse events)</b>  6 Vigtig	Odds ratio 1.66 (CI 95% 0.73 - 3.8) Baseret på data fra 289 patienter i 1 studier. <sup>5</sup> (Randomiserede studier)	<b>69</b> per 1.000	<b>109</b> per 1.000	<b>Meget lav</b> Due to serious publication bias, Due to very serious imprecision <sup>6</sup>	Vi er meget usikre på, om Cencicrivroc øger eller nedsætter forekomsten af alvorlige bivirkninger
<b>Frafald pga bivirkninger (Withdrawal due to AE)</b>  6 Vigtig	Odds ratio 1.13 (CI 95% 0.42 - 3) Baseret på data fra 289 patienter i 1 studier. <sup>7</sup> (Randomiserede studier)	<b>56</b> per 1.000	<b>62</b> per 1.000	<b>Meget lav</b> Due to serious publication bias, Due to very serious imprecision <sup>8</sup>	Vi er meget usikre på, om Cencicrivroc øger eller nedsætter frafaldet pga bivirkninger
<b>Antal med forbedring af fibrose (Reduction in fibrosis)</b>  6 Vigtig	Odds ratio 1.67 (CI 95% 0.93 - 3.01) Baseret på data fra 289 patienter i 1 studier. <sup>9</sup> (Randomiserede studier)	<b>160</b> per 1.000	<b>241</b> per 1.000	<b>Meget lav</b> Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias <sup>10</sup>	Vi er meget usikre på, om Cencicrivroc øger eller nedsætter af patienter med forbedring af fibrose
<b>Antal med forbedring af</b>	Odds ratio 0.82 (CI 95% 0.44 - 1.51) Baseret på data fra 289	<b>188</b>	<b>159</b>	<b>Lav</b> Due to serious	Cencicrivroc påvirker muligvis ikke forbedringen af NAS

<p><b>NAS score (Improved NAS)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>patienter i 1 studier.<sup>11</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p>per 1.000</p> <p>Forskel: <b>28 færre</b> per 1.000 (CI 95% 96 færre - 71 mere)</p>	<p>per 1.000</p>	<p>publication bias, Due to serious imprecision, Due to serious imprecision<sup>12</sup></p>	<p>score i væsentlig grad</p>
--	--	--	------------------	--	-------------------------------

1. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Friedman 2018. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
2. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig .** Brede konfidensintervaller, få patienter, kun et studie ; **Publikationsbias: Alvorlig .** Sponsoreret og initieret af lægemiddelindustrien ;
3. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Friedman 2018. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
4. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig .** Brede konfidensintervaller, kun et studie med få patienter ; **Publikationsbias: Alvorlig .** Initieret og sponsoreret af lægemiddelindustrien ;
5. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Friedman 2018. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
6. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig .** Kun et studie, få patienter, brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Alvorlig .** Initieret og sponsoreret af lægemiddelindustrien ;
7. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Friedman 2018. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
8. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig .** Brede konfidensintervaller, kun et studie med få patienter ; **Publikationsbias: Alvorlig .** Initieret og sponsoreret af lægemiddelindustrien ;
9. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Friedman 2018. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
10. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig .** Brede konfidensintervaller, kun et studie med få patienter ; **Publikationsbias: Alvorlig .** Sponsoreret og initieret af lægemiddelindustrien ;
11. Systematisk oversigtsartikel [70] med inkluderede studier: Friedman 2018. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
12. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Alvorlig .** Kun et studie med få patienter ; **Publikationsbias: Alvorlig .** Initieret og sponsoreret af lægemiddelindustrien ;

## Referencer

[70] Cenicrivroc for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis.

[94] Friedman SL, Ratzliff V, Harrison SA, Abdelmalek MF, Aithal GP, Caballeria J, Francque S, Farrell G, Kowdley KV, Craxi A, Simon K, Fischer L, Melchor-Khan L, Vest J, Wiens BL, Vig P, Seyedkazemi S, Goodman Z, Wong VW-S, Loomba R, Tacke F, Sanyal A, Lefebvre E : A randomized, placebo-controlled trial of cenicrivroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis.. Hepatology (Baltimore, Md.) 2018;67(5):1754-1767 [PubMed Journal](#)



## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Patienter med NASH og fibrose  
**Intervention:** Simtuzumab (PICO 6n)  
**Sammenligning:** Placebo eller ingen behandling

## Sammenfatning

Arbejdsgruppen identificerede 1 randomiseret klinisk forsøg, der sammenlignede Simtuzumab versus placebo. Kvaliteten af evidensen var meget lav primært grundet utilstrækkelig opfølgning og statistisk styrke.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Placebo eller ingen behandling	Simtuzumab (PICO 6n)		
<b>Cirrose (Progression to cirrhosis)</b>  9 Kritisk	Odds ratio 0.84 (CI 95% 0.41 - 1.7) Baseret på data fra 222 patienter i 1 studier. <sup>1</sup> (Randomiserede studier)	<b>203</b> per 1.000	<b>176</b> per 1.000	<b>Meget lav</b> Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias <sup>2</sup>	Vi er meget usikre på, om Simtuzumab øger eller nedsætter antallet af patienter, dermed udvikler cirrose
<b>Alvorlig kardiovaskulær sygdom (Majør cardiovascular events)</b>  9 Kritisk	Odds ratio  Baseret på data fra 222 patienter i 1 studier. <sup>3</sup> (Randomiserede studier)	<b>0</b> per 1.000	<b>0</b> per 1.000	<b>Meget lav</b> Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias <sup>4</sup>	Der var for få patienter som oplevede alvorlig kardiovaskulær sygdom til med sikkerhed at sige om Simtuzumab har indflydelse på outcome
<b>Alvorlige bivirkninger (Serious adverse events)</b>  6 Vigtig	Odds ratio 1.28 (CI 95% 0.64 - 2.56) Baseret på data fra 222 patienter i 1 studier. <sup>5</sup> (Randomiserede studier)	<b>189</b> per 1.000	<b>229</b> per 1.000	<b>Meget lav</b> Due to serious publication bias, Due to very serious imprecision <sup>6</sup>	Vi er meget usikre på, om Simtuzumab øger eller nedsætter forekomsten af alvorlige bivirkninger
<b>Frafald pga bivirkninger (Withdrawal due to AE)</b>	Odds ratio 0.87 (CI 95% 0.25 - 3.07) Baseret på data fra 222 patienter i 1 studier. <sup>7</sup> (Randomiserede studier)	<b>54</b> per 1.000	<b>47</b> per 1.000	<b>Meget lav</b> Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias <sup>8</sup>	Vi er meget usikre på, om Simtuzumab øger eller nedsætter frafaldet pga bivirkninger

<p><b>Antal med forbedring af fibrose (Reduction in fibrosis)</b></p> <p>Odds ratio 0.7 (CI 95% 0.35 - 1.42) Baseret på data fra 222 patienter i 1 studier.<sup>9</sup> (Randomiserede studier)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p><b>216</b> per 1.000</p> <p><b>161</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>54 færre</b> per 1.000 (CI 95% 128 færre - 65 mere)</p>	<p><b>Meget lav</b> Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias<sup>10</sup></p> <p>Vi er meget usikre på, om Simtuzumab øger eller nedsætter antallet af patienter med forbedring af fibrose</p>
<p><b>Antal med forbedring af NAS score (Improved NAS)</b></p> <p>Odds ratio 1.69 (CI 95% 0.75 - 3.79) Baseret på data fra 222 patienter i 1 studier.<sup>11</sup> (Randomiserede studier)</p> <p>6 Vigtig</p>	<p><b>122</b> per 1.000</p> <p><b>190</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>68 mere</b> per 1.000 (CI 95% 28 færre - 223 mere)</p>	<p><b>Meget lav</b> Due to serious publication bias, Due to very serious imprecision<sup>12</sup></p> <p>Vi er meget usikre på, om Simtuzumab øger eller nedsætter antallet med forbedring af NAS score</p>

1. Systematisk oversigtsartikel [71] med inkluderede studier: Harrison 2018. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
2. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig .** Brede konfidensintervaller, kun et studie med få patienter ; **Publikationsbias: Alvorlig .** Initieret og sponsoreret af lægemiddelindustrien ;
3. Systematisk oversigtsartikel [71] med inkluderede studier: Harrison 2018. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
4. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig .** Brede konfidensintervaller, kun et studie med få patienter ; **Publikationsbias: Alvorlig .** Initieret og sponsoreret af lægemiddelindustrien ;
5. Systematisk oversigtsartikel [71] med inkluderede studier: Harrison 2018. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
6. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig .** Brede konfidensintervaller, kun et studie med få patienter ; **Publikationsbias: Alvorlig .** Initieret af lægemiddelindustrien ;
7. Systematisk oversigtsartikel [71] med inkluderede studier: Harrison 2018. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
8. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig .** Brede konfidensintervaller, kun et studie med få patienter ; ; **Publikationsbias: Alvorlig .** Initieret og sponsoreret af lægemiddelindustrien ;
9. Systematisk oversigtsartikel [71] med inkluderede studier: Harrison 2018. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
10. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig .** Brede konfidensintervaller, kun et studie med få patienter ; **Publikationsbias: Alvorlig .** Initieret og sponsoreret af lægemiddelindustrien ;
11. Systematisk oversigtsartikel [71] med inkluderede studier: Harrison 2018. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
12. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig .** Brede konfidensintervaller, kun et studie med få patienter ; **Publikationsbias: Alvorlig .** Initieret og sponsoreret af lægemiddelindustrien ;

## Referencer

[71] Simtuzumab for the treatment of non-alkoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis.

[95] Harrison SA, Abdelmalek MF, Caldwell S, Shiffman ML, Diehl AM, Ghalib R, Lawitz EJ, Rockey DC, Schall RA, Jia C, McColgan BJ, McHutchison JG, Subramanian GM, Myers RP, Younossi Z, Ratziu V, Muir AJ, Afdhal NH, Goodman Z, Bosch J, Sanyal AJ : Simtuzumab Is Ineffective for Patients With Bridging Fibrosis or Compensated Cirrhosis Caused by Nonalcoholic Steatohepatitis.. Gastroenterology 2018;155(4):1140-1153 [Pubmed Journal](#)

## Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med NASH og fibrose  
**Intervention:** Selonsertib (PICO 6o)  
**Sammenligning:** Placebo eller ingen behandling

## Sammenfatning

Arbejdsgruppen identificerede 1 randomiseret klinisk forsøg, der sammenlignede Selonsertib versus placebo. Kvaliteten af evidensen var meget lav primært grundet utilstrækkelig opfølgning og statistisk styrke.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Placebo eller ingen behandling	Selonsertib (PICO 6o)		
<b>Cirrose (Progression to cirrhosis)</b>  9 Kritisk	Odds ratio 0.46 (CI 95% 0.04 - 4.89) Baseret på data fra 72 patienter i 1 studier. <sup>1</sup> (Randomiserede studier)	<b>100</b> per 1.000  Forskel: <b>51 færre</b> per 1.000 ( CI 95% 96 færre - 252 mere )	<b>48</b> per 1.000	<b>Meget lav</b> Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias <sup>2</sup>	Vi er meget usikre på, om Selonsertib øger eller nedsætter antallet af patienter, der udvikler af cirrose
<b>Alvorlig kardiovaskulær sygdom (Major cardiovascular events)</b>  9 Kritisk	Odds ratio 0.51 (CI 95% 0.02 - 13.43) Baseret på data fra 72 patienter i 1 studier. <sup>3</sup> (Randomiserede studier)	<b>0</b> per 1.000  Forskel: <b>0 færre</b> per 1.000 ( CI 95% 0 færre - 0 færre )	<b>0</b> per 1.000	<b>Meget lav</b> Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias <sup>4</sup>	Der var for få patienter som oplevede alvorlig kardiovaskulær sygdom til at med sikkerhed kan sige om Selonsertib havde indflydelse på outcome

<p><b>Alvorlige bivirkninger (Serious adverse events)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 2.01 (CI 95% 0.1 - 39.11) Baseret på data fra 72 patienter i 1 studier.<sup>5</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>0</b> per 1.000</p> <p><b>0</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>0 færre</b> per 1.000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)</p>	<p><b>Meget lav</b> Due to serious risk of bias, Due to serious publication bias, Due to very serious imprecision, Due to serious indirectness<sup>6</sup></p> <p>Vi er meget usikre på, om Selonsertib øger eller nedsætter forekomsten af alvorlige bivirkninger</p>
<p><b>Frafald pga bivirkninger (Withdrawal due to AE)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 2.01 (CI 95% 0.1 - 39.11) Baseret på data fra 72 patienter i 1 studier.<sup>7</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>0</b> per 1.000</p> <p><b>0</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>0 færre</b> per 1.000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)</p>	<p><b>Meget lav</b> Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias<sup>8</sup></p> <p>Vi er meget usikre på, om Selonsertib øger eller nedsætter frafaldet pga bivirkninger</p>
<p><b>Antal med forbedring af fibrose (Reduction in fibrosis)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 2.05 (CI 95% 0.4 - 10.52) Baseret på data fra 72 patienter i 1 studier.<sup>9</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>200</b> per 1.000</p> <p><b>338</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>139 mere</b> per 1.000 (CI 95% 109 færre - 525 mere)</p>	<p><b>Meget lav</b> Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision, Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias<sup>10</sup></p> <p>Vi er meget usikre på, om Selonsertib øger eller nedsætter antallet af patienter med forbedring af fibrose</p>
<p><b>Antal med forbedring af NAS score (Improved NAS)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 0.51 (CI 95% 0.13 - 2.01) Baseret på data fra 72 patienter i 1 studier.<sup>11</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>600</b> per 1.000</p> <p><b>433</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>167 færre</b> per 1.000 (CI 95% 437 færre - 151 mere)</p>	<p><b>Meget lav</b> Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias<sup>12</sup></p> <p>Vi er meget usikre på, om Selonsertib øger eller nedsætter antallet med forbedring af NAS score</p>

1. Systematisk oversigtsartikel [72] med inkluderede studier: Loomba 2018. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
2. **Risiko for bias: Alvorlig** . Beskrevet som "open label" ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarhed: Alvorlig** . Der var 6 gange flere patienter i interventionsgruppen end i kontrolgruppen ; **Upræcist effektestimater: Meget alvorlig** . Få data fra 1 studie med brede konfidensintervalle ; **Publikationsbias: Alvorlig** . Initieret og sponsoret af lægemiddelindustrien ;
3. Systematisk oversigtsartikel [72] med inkluderede studier: Loomba 2018. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
4. **Risiko for bias: Alvorlig** . Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarhed: Alvorlig** . Der var 6 gange flere patienter i interventionsgruppen end i kontrolgruppen ; **Upræcist effektestimater: Meget alvorlig** . Få data fra 1 studie med brede

- konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Alvorlig** . Initieret og sponsoret af lægemiddelindustrien ;
5. Systematisk oversigtsartikel [72] med inkluderede studier: Loomba 2018. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
6. **Risiko for bias: Alvorlig** . Studiet var "open label" ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Alvorlig** . Der var 6 gange flere patienter i interventionsgruppen end i kontrolgruppen ; **Upræcist effektestimater: Meget alvorlig** . Få data fra 1 studie med brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Alvorlig** . Initieret og sponsoret af lægemiddelindustrien ;
7. Systematisk oversigtsartikel [72] med inkluderede studier: Loomba 2018. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
8. **Risiko for bias: Alvorlig** . Studiet var "open label" ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Alvorlig** . Der var 6 gange flere patienter i interventionsgruppen end i kontrolgruppen ; **Upræcist effektestimater: Meget alvorlig** . Få data fra 1 studie med brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Alvorlig** . Initieret og sponsoret af lægemiddelindustrien ;
9. Systematisk oversigtsartikel [72] med inkluderede studier: Loomba 2018. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
10. **Risiko for bias: Alvorlig** . Studiet var "open label" ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Alvorlig** . Der var 6 gange flere patienter i interventionsgruppen end i kontrolgruppen ; **Upræcist effektestimater: Meget alvorlig** . Få data fra 1 studie med brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Alvorlig** . Initieret og sponsoret af lægemiddelindustrien ;
11. Systematisk oversigtsartikel [72] med inkluderede studier: Loomba 2018. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
12. **Risiko for bias: Alvorlig** . Studiet var "open label" ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Alvorlig** . Der var 6 gange flere patienter i interventionsgruppen end i kontrolgruppen ; **Upræcist effektestimater: Meget alvorlig** . Få data fra 1 studie med brede konfidensintervaller ; **Publikationsbias: Alvorlig** . Initieret og sponsoret af lægemiddelindustrien ;

## Referencer

[72] Selonsertib for the treatment of non-alkoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis.

[96] Loomba R, Lawitz E, Mantry PS, Jayakumar S, Caldwell SH, Arnold H, Diehl AM, Djedjos CS, Han L, Myers RP, Subramanian GM, McHutchison JG, Goodman ZD, Afdhal NH, Charlton MR : The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, phase 2 trial.. Hepatology (Baltimore, Md.) 2017; [Pubmed Journal](#)

## Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Patienter med NASH og fibrose
- Intervention:** LOLA (PICO 6p)
- Sammenligning:** Placebo eller ingen behandling

## Sammenfatning

Arbejdsgruppen identificerede ingen randomiseret klinisk forsøg, der sammenlignede LOLA versus placebo.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i	Sammendrag
		Placebo eller ingen behandling	LOLA (PICO 6p)		

			populationen)	
<b>Cirrose (Progression to cirrhosis)</b>				Vi fandt ingen studier, der opgjorde udviklingen af cirrose.
9 Kritisk				
<b>Alvorlig kardiovaskulær sygdom (Major cardiovascular events)</b>				Vi fandt ingen studier, der opgjorde alvorlig kardiovaskulær sygdom
9 Kritisk				
<b>Alvorlige bivirkninger (Serious adverse events)</b>				Vi fandt ingen studier, der opgjorde alvorlige bivirkninger
6 Vigtig				
<b>Frafald pga bivirkninger (Withdrawal due to adverse events)</b>				Vi fandt ingen studier, der opgjorde frafald pga bivirkninger
6 Vigtig				
<b>Antal med forbedring af fibrose (Reduction in fibrosis)</b>				Vi fandt ingen studier, der opgjorde forbedring af fibrose
6 Vigtig				
<b>Antal med forbedring af NAS score (Improvement in NAS)</b>				Vi fandt ingen studier, der opgjorde forbedring af NAS score

6 Vigtig		
----------	--	--

**Fokuseret Spørgsmål**

**Population:** Patienter med NASH og fibrose  
**Intervention:** Pentoxifyllin (PICO 6q)  
**Sammenligning:** Pioglitazone

**Sammenfatning**

Arbejdsgruppen identificerede 1 randomiseret klinisk forsøg, der sammenlignede Pentoxifylline versus Pioglitazone. Kvaliteten af evidensen var meget lav primært grundet utilstrækkelig opfølgning og statistisk styrke.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Pioglitazone	Pentoxifyllin (PICO 6q)		
<p><b>Cirrhose (Progression to cirrhosis)</b></p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Baseret på data fra 0 patienter i 0 studier.</p>	<b>0</b>		<p><b>Lav</b> Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision, Due to serious publication bias<sup>2</sup></p>	<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde udviklingen af cirrose</p>
<p><b>Alvorlig kardiovaskulær sygdom (Major cardiovascular events)</b></p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Odds ratio Baseret på data fra 60 patienter i 1 studier.<sup>1</sup> (Randomiserede studier)</p>	<b>0</b> per 1.000	CI 95%	<p><b>Lav</b> Due to very serious imprecision, Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision<sup>4</sup></p>	<p>Der var for få patienter som oplevede alvorlig kardiovaskulær sygdom til med sikkerhed at sige om Pioglitazone eller Pentoxifyllin har indflydelse på outcome</p>
<p><b>Alvorlige bivirkninger (Serious adverse events)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio Baseret på data fra 60 patienter i 1 studier.<sup>3</sup> (Randomiserede studier)</p>	<b>0</b> per 1.000	CI 95%	<p><b>Lav</b> Due to very serious imprecision, Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision<sup>4</sup></p>	<p>Der var for få patienter som oplevede alvorlige bivirkninger til med sikkerhed at sige om Pioglitazone eller Pentoxifyllin har indflydelse på outcome</p>

<p><b>Frafald pga bivirkninger (Withdrawal due to AE)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio</p> <p>Baseret på data fra 60 patienter i 1 studier.<sup>5</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>0</b></p> <p>per 1.000</p> <p>CI 95%</p>	<p><b>Lav</b></p> <p>Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision<sup>6</sup></p> <p>Der var for få patienter som trak sig ud af studiet grundet bivirkninger til med sikkerhed at sige om Pioglitazone eller Pentoxifyllin har indflydelse på outcome</p>
<p><b>Antal med forbedring af fibrose (Reduction in fibrosis)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra 0 patienter i 0 studier.</p>	<p><b>0</b></p>	<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde forbedring af fibrose</p>
<p><b>Antal med forbedring af NAS score (Improved NAS)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Baseret på data fra 0 patienter i 0 studier.</p>	<p><b>0</b></p>	<p>Vi fandt ingen studier, der opgjorde forbedring af NAS score</p>

1. Systematisk oversigtsartikel [73] med inkluderede studier: Sharma 2012. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
2. **Risiko for bias: Alvorlig** . Beskrevet som "open-label", ingen ITT. ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Et studie med få patienter ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
3. Systematisk oversigtsartikel [73] med inkluderede studier: Sharma 2012. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
4. **Risiko for bias: Alvorlig** . Beskrevet som "open-label", ingen ITT. ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Et studie med få patienter ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .
5. Systematisk oversigtsartikel [73] med inkluderede studier: Sharma 2012. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
6. **Risiko for bias: Alvorlig** . Beskrevet som "open-label", ingen ITT. ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Et studie med få patienter ; **Publikationsbias: Ingen betydelig** .

## Referencer

[73] Pentoxifylline or Pioglitazone for the treatment of non-alkoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis.

[97] Sharma BC, Kumar A, Garg V, Reddy RS, Sakhuja P, Sarin SK : A Randomized Controlled Trial Comparing Efficacy of Pentoxifylline and Pioglitazone on Metabolic Factors and Liver Histology in Patients with Non-alkoholic Steatohepatitis.. Journal of clinical and experimental hepatology 2012;2(4):333-7 [Pubmed Journal](#)



## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Patienter med NASH og fibrose  
**Intervention:** Pioglitazone (PICO 6r)  
**Sammenligning:** Vitamin E

## Sammenfatning

Arbejdsgruppen identificerede 1 randomiseret klinisk forsøg, der sammenlignede Pioglitazone versus Vitamin E. Kvaliteten af evidensen var meget lav primært grundet utilstrækkelig opfølgning og statistisk styrke.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Vitamin E	Pioglitazone (PICO 6r)		
<b>Cirrose (Progression to cirrhosis)</b>  9 Kritisk	Odds ratio 0.52 (CI 95% 0.05 - 5.84) Baseret på data fra 164 patienter i 1 studier. <sup>1</sup> (Randomiserede studier)	<b>24</b> per 1.000	<b>12</b> per 1.000	<b>Lav</b> Due to very serious imprecision <sup>2</sup>	Pioglitazone påvirker muligvis ikke udviklingen af cirrose i væsentlig grad
<b>Alvorlig kardiovaskulær sygdom (Major cardiovascular events)</b>  9 Kritisk	Odds ratio 3.19 (CI 95% 0.13 - 79.43) Baseret på data fra 164 patienter i 1 studier. <sup>3</sup> (Randomiserede studier)	<b>0</b> per 1.000	<b>0</b> per 1.000	<b>Lav</b> Due to very serious imprecision <sup>4</sup>	Der var for få patienter som oplevede alvorlig kardiovaskulær sygdom til med sikkerhed at sige om Pioglitazone har indflydelse på outcome
<b>Alvorlige bivirkninger (Serious adverse events)</b>  6 Vigtig	Odds ratio 0.19 (CI 95% 0.04 - 0.89) Baseret på data fra 164 patienter i 1 studier. <sup>5</sup> (Randomiserede studier)	<b>119</b> per 1.000	<b>25</b> per 1.000	<b>Lav</b> Due to very serious imprecision <sup>6</sup>	Pioglitazone kan muligvis nedsætte forekomst af alvorlige bivirkninger i nogen grad
<b>Frafald pga bivirkninger (Withdrawal due to AE)</b>  6 Vigtig	Odds ratio 0.28 (CI 95% 0.06 - 1.4) Baseret på data fra 164 patienter i 1 studier. <sup>7</sup> (Randomiserede studier)	<b>83</b> per 1.000	<b>24</b> per 1.000	<b>Lav</b> Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias <sup>8</sup>	Pioglitazone påvirker muligvis ikke frafaldet pga bivirkninger i væsentlig grad

<p><b>Antal med forbedring af fibrose (Reduction in fibrosis)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 0.98 (CI 95% 0.52 - 1.83) Baseret på data fra 164 patienter i 1 studier.<sup>9</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>393</b> per 1.000</p> <p><b>388</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>5 færre</b> per 1.000 (CI 95% 141 færre - 149 mere)</p>	<p><b>Lav</b> Due to very serious imprecision<sup>10</sup></p> <p>Pioglitazoner påvirker muligvis ikke antallet af patienter med forbedring af fibrose i væsentlig grad</p>
<p><b>Antal med forbedring af NAS score (Improved NAS)</b></p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 0.99 (CI 95% 0.5 - 1.95) Baseret på data fra 164 patienter i 1 studier.<sup>11</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>714</b> per 1.000</p> <p><b>711</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>2 færre</b> per 1.000 (CI 95% 159 færre - 116 mere)</p>	<p><b>Lav</b> Due to very serious imprecision<sup>12</sup></p> <p>Pioglitazone påvirker muligvis ikke antallet med forbedring af NAS score i væsentlig grad</p>

- Systematisk oversigtsartikel [74] med inkluderede studier: Sanyal 2010. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig .** Low number of patients, Only data from one study, Wide confidence intervals ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .** Mostly commercially funded studies ;
- Systematisk oversigtsartikel [74] med inkluderede studier: Sanyal 2010. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig .** Low number of patients, Only data from one study, Wide confidence intervals ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .** Mostly commercially funded studies ;
- Systematisk oversigtsartikel [74] med inkluderede studier: Sanyal 2010. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig .** Low number of patients, Only data from one study, Wide confidence intervals ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .** Mostly commercially funded studies ;
- Systematisk oversigtsartikel [74] med inkluderede studier: Sanyal 2010. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig .** Kun et studie med få patienter og bredekofidensintervallet ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .** Sponsoreret af lægemiddelindustrien ;
- Systematisk oversigtsartikel [74] med inkluderede studier: Sanyal 2010. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig .** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .** Mostly commercially funded studies ;
- Systematisk oversigtsartikel [74] med inkluderede studier: Sanyal 2010. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
- Inkonsistente resultater: Ingen betydelig . Manglende overførbarehed: Ingen betydelig . Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig .** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study, Low number of patients ; **Publikationsbias: Ingen betydelig .** Mostly commercially funded studies ;

## Referencer

[74] Vitamin E or Pioglitazone for the treatment of non-alkoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis.

[90] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR : Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis.. The New England journal of medicine 2010;362(18):1675-85 [PubMed Journal](#)

## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Patienter med nonalcoholisk steatohepatitis (NASH) og fibrose

**Intervention:** Obeticholsyre (PICO 6s)

**Sammenligning:** Placebo eller ingen behandling

## Sammenfatning

Arbejdsgruppen identificerede 1 randomiseret klinisk forsøg, der sammenlignede Obeticholsyre versus placebo. Studiet fandt ingen effekt på kliniske effektmål, men Obeticholsyre kan muligvis reducere NAS score. Kvaliteten af evidensen var meget lav primært grundet utilstrækkelig opfølgning og statistisk styrke.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Placebo eller ingen behandling	Obeticholsyre (PICO 6s)		
<b>Cirrose (Progression to cirrhosis)</b> mindst 6 måneder  9 Kritisk	Odds ratio 0.39 (CI 95% 0.08 - 2.07) Baseret på data fra 283 patienter i 1 studier. <sup>1</sup> (Randomiserede studier)	<b>35</b> per 1.000	<b>13</b> per 1.000	<b>Meget lav</b> Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias <sup>2</sup>	Vi er meget usikre på, om obeticholsyre acid øger eller nedsætter antallet at patienter der udvikler af cirrose
<b>Alvorlig kardiovaskulær sygdom (Major cardiovascular events)</b> mindst 6 måneder  9 Kritisk	Odds ratio 3.04 (CI 95% 0.31 - 29.62) Baseret på data fra 282 patienter i 1 studier. <sup>3</sup> (Randomiserede studier)	<b>7</b> per 1.000	<b>20</b> per 1.000	<b>Meget lav</b> Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias <sup>4</sup>	Vi er meget usikre på, om obeticholsyre øger eller nedsætter forekomsten af alvorlig kardiovaskulær sygdom

<p><b>Alvorlige bivirkninger (Serious adverse events)</b> mindst 6 måneder</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 1.01 (CI 95% 0.61 - 1.68) Baseret på data fra 283 patienter i 1 studier.<sup>5</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>303</b> per 1.000</p> <p><b>305</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>2 mere</b> per 1.000 (CI 95% 93 færre - 119 mere)</p>	<p><b>Meget lav</b> Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias<sup>6</sup></p> <p>Vi er meget usikre på, om obeticholsyre øger eller nedsætter risikoen for alvorlige bivirkninger</p>
<p><b>Frafald pga bivirkninger (Withdrawal due to AE)</b> mindst 6 måneder</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 5.07 (CI 95% 0.24 - 106.59) Baseret på data fra 282 patienter i 1 studier.<sup>7</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>0</b> per 1.000</p> <p><b>0</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>0 færre</b> per 1.000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)</p>	<p><b>Meget lav</b> Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias<sup>8</sup></p> <p>Vi er meget usikre på, om obeticholsyre øger eller nedsætter forekomsten af frafald pga bivirkninger</p>
<p><b>Forbedring af fibrose (Reduction in fibrosis)</b> mindst 6 måneder</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 2.22 (CI 95% 1.2 - 4.1) Baseret på data fra 283 patienter i 1 studier.<sup>9</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>134</b> per 1.000</p> <p><b>255</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>122 mere</b> per 1.000 (CI 95% 23 mere - 254 mere)</p>	<p><b>Lav</b> Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias, Due to serious imprecision<sup>10</sup></p> <p>Obeticholsyre kan i nogen grad muligvis forbedre fibrose</p>
<p><b>Forbedring af NAS score (Improvement in NAS)</b> mindst 6 måneder</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Odds ratio 2.84 (CI 95% 1.62 - 5) Baseret på data fra 283 patienter i 1 studier.<sup>11</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>162</b> per 1.000</p> <p><b>354</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>192 mere</b> per 1.000 (CI 95% 76 mere - 330 mere)</p>	<p><b>Lav</b> Due to very serious imprecision, Due to serious publication bias, Due to serious imprecision<sup>12</sup></p> <p>Obeticholsyre kan i nogen grad muligvis forbedre NAS score</p>

1. Systematisk oversigtsartikel [78] med inkluderede studier: Neuschwander-Tetri. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
2. **Risiko for bias: Ingen betydelig** . Trials stopping earlier than scheduled, resulting in potential for overestimating benefits ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig** . Brede konfidensintervaller, kun et studie, få patienter ; **Publikationsbias: Alvorlig** . Initieret og sponsoreret af lægemiddelindustrien ;
3. Systematisk oversigtsartikel [78] med inkluderede studier: Neuschwander-Tetri. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
4. **Risiko for bias: Ingen betydelig** . Trials stopping earlier than scheduled, resulting in potential for overestimating benefits ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig** . Brede konfidensintervaller, kun et studie, få patienter ; **Publikationsbias: Alvorlig** . Initieret og sponsoreret af lægemiddelindustrien ;
5. Systematisk oversigtsartikel [78] med inkluderede studier: Neuschwander-Tetri. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
6. **Risiko for bias: Ingen betydelig** . Trials stopping earlier than scheduled, resulting in potential for overestimating benefits ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig** .

- 
- Kun et studie, brede konfidensintervaller, få patienter. ; **Publikationsbias: Alvorlig** . Initieret og sponsoreret af lægemiddelindustrien ;
7. Systematisk oversigtsartikel [78] med inkluderede studier: Neuschwander-Tetri. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
8. **Risiko for bias: Ingen betydelig** . Trials stopping earlier than scheduled, resulting in potential for overestimating benefits ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Meget alvorlig** . Kun et studie, brede konfidensintervaller, få patienter. ; **Publikationsbias: Alvorlig** . Initieret og sponsoreret af lægemiddelindustrien ;
9. Systematisk oversigtsartikel [78] med inkluderede studier: Neuschwander-Tetri. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
10. **Risiko for bias: Ingen betydelig** . Trials stopping earlier than scheduled, resulting in potential for overestimating benefits ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Kun et studie, få patienter. ; **Publikationsbias: Alvorlig** . Initieret og sponsoreret af lægemiddelindustrien ;
11. Systematisk oversigtsartikel [78] med inkluderede studier: Neuschwander-Tetri. **Baselinerisiko/ komparator::** Kontrolarm i reference brugt til interventionen .
12. **Risiko for bias: Ingen betydelig** . Trials stopping earlier than scheduled, resulting in potential for overestimating benefits ; **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig** . **Manglende overførbarehed: Ingen betydelig** . **Upræcist effekttestimat: Alvorlig** . Kun et studie, få patienter. ; **Publikationsbias: Alvorlig** . Initieret og sponsoreret af lægemiddelindustrien ;

## Referencer

[78] Obeticholic Acid for the treatment of Non-alcoholic steatohepatitis (NASH).

[103] Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, Dasarathy S, Diehl AM, Hameed B, Kowdley KV, McCullough A, Terrault N, Clark JM, Tonascia J, Brunt EM, Kleiner DE, Doo E : Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial.. Lancet (London, England) 2015;385(9972):956-65 [Pubmed Journal](#)

## 10 - Bilag 1: Om fibroseprævalens til brug i Evidensprofiler

### OM PRÆVALENS AF AVANCERET F3-4 FIBROSE

Her anføres den evidens, som estimerer af NAFLD fibrose prævalens er baseret på og som er anvendt i udformningen af evidensprofiler under diagnostiske PICO 2-5.

Der findes ingen sikre estimerer af prævalensen af avanceret fibrose blandt NAFLD patienter, og konklusionerne nedenfor skal ses som vores usikre, men bedste bud. Særligt er prævalensen ukendt blandt NAFLD patienter i den primære sektor og blandt diabetes patienter. Der er ikke gjort en selvstændig eller systematisk litteratursøgning på spørgsmålet om fibroseprævalens, men guidelines (GRADE-baserede og ikke-GRADE-baserede) og systematiske reviews er læst mhp identifikation af prævalens estimerer. Der er desuden anvendt primærlitteratur (inkluderede og ekskluderede ift PICO 1-5), hvor denne har angivet fibrose prævalens blandt NAFLD patienter med diabetes.

#### Om prævalens af avanceret fibrose (F3-4) blandt voksne NAFLD patienter i primær sektor:

"On the basis of hepatic imaging, recent studies suggest that a quarter (95% confidence interval [CI]: 23.3–31.9%) of the general population in Asia has NAFLD, but the proportion of patients with advanced liver fibrosis diagnosed by transient elastography (TE) appears to be low (3.7% among NAFLD patients)" [104].

#### Om prævalens af avanceret fibrose (F3-4) blandt voksne NAFLD patienter med diabetes:

Tværsnitstudier af T2DM patienter viser, at 2-25% har avanceret fibrose (>F3), dog afhængigt af de anvendte inklusionskriterier og diagnostiske metoder [105][106][107][108][109][110].

#### Om prævalens af avanceret fibrose (F3-4) blandt voksne NAFLD patienter i tertiær sektor:

1. Fra de dataekstraherede kliniske tværsnitstudier i PICO2-5: F3-4 17-32% (se Sammenfatninger i de enkelte PICOer).
2. Xiao et al. angiver den gennemsnitlige prævalens af avanceret fibrose til 24% i alle inkluderede studier [49].
3. Guidelines (GRADE-baseret [40]) og ikke-GRADE-baserede [4][23]) angiver ingen estimerer herfor.

#### Konklusion:

Forsigtigt bud på prævalens af avanceret fibrose hos NAFLD patienten i almen praksis: 4%

Forsigtigt bud på prævalens af avanceret fibrose hos NAFLD pt med T2DM: 10%

Forsigtigt bud på prævalens af avanceret fibrose hos NAFLD patienter i tertiære centre (altså med mange risikofaktorer): 24%

#### Om prævalens af avanceret fibrose (F3-4) blandt børn med NAFLD

1. "A recent meta-analysis demonstrated the pooled mean prevalence of NAFLD to be 7.6% in children from general population studies and 34.2% in studies based on pediatric obesity clinics. Advanced fibrosis (bridging fibrosis and cirrhosis) was present in 11% of the referred children with NAFLD" [23].
2. NAFLD prevalence ranges from ... 29% to 38% in obese children (by studies of ALT elevation and an autopsy study)... Fifteen percent of children with NAFLD have stage 3 fibrosis or higher at diagnosis"[21].
3. Øvrige guidelines angiver ikke prævalens af avanceret fibrose hos børn.

#### Konklusion:

Svært overvægtige børn: ca 34% har NAFLD, hvoraf ca 12% har avanceret fibrose = 4% af svært overvægtige børn har avanceret fibrose.

Børn med konstateret NAFLD: 12% (11-15%) af børn med NAFLD har avanceret fibrose.

## 11 - Bilag 2: Implementering

**Regionerne og regionernes sygehuse** spiller en vigtig rolle i at understøtte implementeringen af den nationale kliniske retningslinje gennem formidling af retningslinjens indhold og ved at understøtte retningslinjens anvendelse i praksis. For at understøtte retningslinjens anvendelse lokalt er det hensigtsmæssigt, at den nationale kliniske retningslinje samstemmes med eller integreres i de forløbsbeskrivelser, instrukser og vejledninger, som allerede anvendes her. Regionerne bør således sikre, at de anbefalinger, som må være relevante for specialiserede afdelinger på sygehusniveau, indarbejdes i instrukser og vejledninger i den pågældende region.

**For almen praksis** indebærer det, at anbefalinger fra den nationale kliniske retningslinje indarbejdes i regionernes forløbsbeskrivelser for non-alkoholisk fedtlever og non-alkoholisk steatohepatitis. Således vil de evidensbaserede relevante anbefalinger indgå i de patientvejledninger, som alment praktiserende læger allerede anvender, og som forholder sig til organisering i øvrigt i den pågældende region. Forløbsbeskrivelserne kan med fordel indeholde et link til den fulde nationale kliniske retningslinje.

**De faglige selskaber er en vigtig aktør i at udbrede kendskabet til retningslinjen.** Den nationale kliniske retningslinje omtales på de relevante faglige selskabers hjemmeside med et link til den fulde version af retningslinjen. Her tænkes særligt på Dansk Selskab for Gastroenterologi og hepatologi, Dansk Endokrinologisk Selskab, Dansk Selskab for Almen Medicin og Dansk Pædiatrisk Selskab. Retningslinjen vil blive præsenteret på årsmøder i regi af de faglige selskaber og på lægedage. Information vil også blive formidlet via medlemsblade og elektroniske nyhedsbreve.

Retningslinjens indhold formidles til patienterne idet der er udarbejdet et lægmandsresume af de overordnede konklusioner; Folderen foreslås viderefornidlet via Diabetesforeningen, Dansk Adipositas Selskab og Leverforeningen.

Implementering af den nationale kliniske retningslinje for tidlig opsporing og behandling af non-alkoholisk fedtleversygdom og non-alkoholisk steatohepatitis er som udgangspunkt et regionalt og kommunalt ansvar. Dog ønsker Sundhedsstyrelsen at understøtte implementeringen. I foråret 2014 publicerede Sundhedsstyrelsen således en værktøjskasse med konkrete redskaber til implementering. Den er tilgængelig som et elektronisk opslagsværk på [www.sst.dk](http://www.sst.dk). Værktøjsskassen bygger på evidensen for effekten af interventioner, og den er tænkt som en hjælp til lederen eller projektlederen, der lokalt skal arbejde med implementering af forandringer af et vist omfang.

Foruden den fulde retningslinje anbefales udgives en kort version på 1 A4-ark. Den korte version gengiver retningslinjens anbefalinger og centrale budskaber, med angivelse af evidensgraduering og anbefalingens styrke.

## 12 - Bilag 3: Monitorering

### Proces- og effektindikatorer

Nærværende NKR har ikke fundet stærk evidens for tidlig opsporing, diagnosticering eller behandling af non-alkoholisk fedtlever (NAFLD) eller non-alkoholisk steatohepatitis (NASH) med fibrose hos voksne eller børn og unge. Imidlertid har gennemgang af litteraturen vist flere studier som tyder på at sygdommen er udbredt og at prævalensen vil stige. Den identificerede evidens tyder på at hjælpemidler til stratificering og risikovurdering af patienter med NASH i nogle tilfælde kan anvendes selvom der ikke er god dokumentation for optimale grænseværdier.

Der er usikker evidens for effekten af medicinsk behandling. Imidlertid er der stor forskningsaktivitet indenfor området og senere opdateringer af nærværende NKR vil muligvis komme til en anden konklusion. Derfor mener vi at monitorering af forekomsten af patienter med diagnosen NASH og leverfibrose eller cirrose vil være relevant. Vi ønsker desuden at monitorere antallet af patienter med NASH og leverfibrose eller cirrose som udvikler alvorlig hjertekarsygdom eller hepatocellulært carcinom samt det antal, der har brug for levertransplantation.

### Datakilder

Landspatientregisteret og Sygesikringsregisteret.



## 13 - Bilag 4: Opdatering og videre forskning

### Opdatering

Opdatering af nærværende guideline planlægges gennemført om tre år. Baggrunden for valget af opdatering om tre år inkluderer overvejelser vedrørende vigtigheden af sufficient opfølgningstid.

### Videre forskning

Arbejdsgruppen anbefaler forskning til besvarelse af følgende spørgsmål:

1. **Hvilke non-invasive tests kan anvendes til tidlig opsporing af non-alkoholisk steatohepatitis (NASH) of fibrose hos børn og voksne?** Kontrollerede studier tyder på at forekomsten af NASH med fibrose er stigende. Sygdommen kan medføre cirrhosis og alvorlige hjertekarsygdomme. Leverbiopsi betragtes som den gyldne standard til at stille diagnosen, men kan ikke anvendes til tidlig opsporing. Der er brug for præcise og omkostningseffektive tests til tidlig opsporing af NASH med fibrose hos voksne og børn.
2. **Hvad er omkostningseffektiviteten af medicinsk behandling af voksne med NASH og fibrose?** NASH med fibrose kan progredierte til cirrose og er associeret med en øget risiko for alvorlige hjertekarsygdomme. En række randomiserede kliniske forsøg tyder på, at medicinsk behandling muligvis har en ganglig effekt på udvikling af cirrose mens der ikke er fundet holdepunkter for en effekt på hjertekarsygdomme. Derfor anbefales gennemførelse af randomiserede kliniske forsøg til vurdering af effekten af medicinsk behandling på udvikling af cirrose og hjertekarsygdomme hos voksne med NASH og fibrose.
3. **Hvad er omkostningseffektiviteten af medicinsk behandling af børn med NASH og fibrose?** Kontrollerede studier tyder på at børn med NASH har en høj risiko for at progredierte til udvikling af avanceret fibrose. Randomiserede kliniske forsøg tyder på, at medicinsk behandling muligvis har en ganvlig effekt på progression af fibrose hos voksne. Derfor anbefales gennemførelse af randomiserede kliniske forsøg til vurdering af effekten af medicinsk behandling på udvikling af fibrose hos børn med NASH.

## 14 - Bilag 5: Beskrivelse af anvendt metode

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Se også: <http://www.gradeworkinggroup.org>

Sundhedsstyrelsen har udarbejdet en metodehåndbog for nationale kliniske retningslinjer som kan tilgås via [www.sst.dk](http://www.sst.dk). Metodehåndbogen indeholder en beskrivelse af den metodiske tilgang og processen for udarbejdelse af evidensbaserede nationale kliniske retningslinjer.

## 15 - Bilag 6: Fokuserede spørgsmål

### Fokuseret spørgsmål 1:

Blandt patienter med MetS og/eller T2DM vil tidlig opsporing af NAFLD reducere forekomsten af NAFLD relaterede komplikationer?

P: Personer med metabolisk syndrom inkl. patienter med type 2 diabetes (IDF kriterier\*)

I: Tidlig opsporing af NAFLD (diagnostik ved blodprøver evt. suppleret med objektive fund som f.eks. BMI)\*\*.

C: Vanlig praksis (Usual care), (ikke tidlig opsporing).

O: Cirrose, alvorlig kardiovaskulær sygdom, hepatocellulært carcinom, alvorlige bivirkninger til opsporingen jf GCP og livskvalitet

OUTCOME	KRITISK/VIGTIG
Cirrose	Kritisk
Alvorlig kardiovaskulær sygdom (iskæmisk hjertesygdom, akut coronar syndrom, arytmi, hjertesvigt, hjerteklapsygdom, cardiomyopati)	Kritisk
Hepatocellulært carcinom	Vigtig
Alvorlige bivirkninger som defineret i GCP (inklusive all-cause mortality)	Vigtig
Livskvalitet	Vigtig

\*Der søges på metabolisk syndrom som defineret af forfatterne i de tilgrundliggende studier, men nedgraderes evt. for indirekthed, hvis andre definitioner ligger for langt fra IDF). Planlagt subgruppe analyse voksne versus børn og unge under 18 år (>5 og <18 år).

IDF definition: for a person to be defined as having the metabolic syndrome they must have: Central obesity (defined as waist circumference\*\* with ethnicity specific values) plus any two of the following four factors: Raised triglycerides  $\geq 150$  mg/dL (1.7 mmol/L) or specific treatment for this lipid abnormality, Reduced HDL cholesterol < 40 mg/dL (1.03 mmol/L) in males < 50 mg/dL (1.29 mmol/L) in females or specific treatment for this lipid abnormality. Raised blood pressure systolic BP  $\geq 130$  or diastolic BP  $\geq 85$  mm Hg or treatment of previously diagnosed hypertension, Raised fasting plasma glucose (FPG)  $\geq 100$  mg/dL (5.6 mmol/L), or previously diagnosed type 2 diabetes If above 5.6 mmol/L or 100 mg/dL, OGTT is strongly recommended but is not necessary to define presence of the syndrome

\*\* If BMI is  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, central obesity can be assumed and waist circumference does not need to be measured.

\*\*\*Blodprøver evt. suppleret med kliniske data som f.eks. BMI vil være den direkte intervention. Eksempler på dette kan være dem, som bliver vurderet i PIRO 2-4: ELF, NFS eller FIB-4.

Andre interventioner vil også blive vurderet, der vil således blive søgt med forskellige søgeord for "tidlig opsporing". Vi er interesseret i at overveje alle tests, men vil næppe komme med anbefalinger om at lave tidlig opsporing på 5-50% af den voksne befolkning, hvis testen kræver henvisning til f.eks. UL, anden billeddiagnostik eller fibroscanning. Realistisk set vil det, der kunne komme på tale nok være blodprøver evt. kombineret med objektive fund hos pt-en, men vi vil gerne tage andre tests modaliteter med i søgningen og i lighed med ovenstående diskutere evt. nedgradering for indirekthed. hvis vi f.eks. finder noget for billeddiagnostik.

### Fokuseret spørgsmål 2:

Blandt personer med NAFLD, hvilken sensitivitet, specificitet og AUROC har Fibrosis-4 (Fib-4) versus leverbiopsi ift. at identificere NASH-relateret fibrose.

P: Patienter med NAFLD,

I: Index test: Fib-4

R: Reference test: Leverbiopsi (hvoraf nogle vil have fibrose og andre ikke)

O: Sensitivitet og specificitet, AUC under ROC kurve (AUROC)(C-statistic).

Outcomes - Diagnostisk korrekthed	Kritisk/Vigtig
Sensitivitet	Kritisk

Specificitet	Kritisk
Sandt positive	Kritisk
Falsk positive	Kritisk
Sandt negative	Kritisk
Falsk negative	Kritisk

**Fokuseret spørgsmål 3:**

Blandt personer med NAFLD, hvilken sensitivitet, specificitet og AUROC har NAFLD Fibrosis Score (NFS) versus leverbiopsi ift. at identificere NASH-relateret fibrose.

P: Patienter med NAFLD,

I: Index test: NFS

R: Reference test: Leverbiopsi (hvoraf nogle vil have fibrose og andre ikke)

O: Sensitivitet og specificitet, AUC under ROC kurve (AUROC)(C-statistic).

Outcomes – Diagnostisk korrekthed	Kritisk/Vigtigt
Sensitivitet	Kritisk
Specificitet	Kritisk
Sandt positive	Kritisk
Falsk positive	Kritisk
Sandt negative	Kritisk
Falsk negative	Kritisk

**Fokuseret spørgsmål 4:**

Blandt personer med NAFLD, hvilken sensitivitet, specificitet og AUROC har transient elastografi (TE) versus leverbiopsi ift. at identificere NASH-relateret fibrose.

P: Patienter med NAFLD,

I: Index test: TE

R: Reference test: Leverbiopsi (hvoraf nogle vil have fibrose og andre ikke)

O: Sensitivitet og specificitet, AUC under ROC kurve (AUROC)(C-statistic).

Outcomes – Diagnostisk korrekthed	Kritisk/Vigtigt
Sensitivitet	Kritisk
Specificitet	Kritisk
Sandt positive	Kritisk
Falsk positive	Kritisk

Sandt negative	Kritisk
Falsk negative	Kritisk

**Fokuseret spørgsmål 5:**

Blandt personer med NAFLD, hvilken sensitivitet, specificitet og AUROC har ELF testen versus leverbiopsi ift. at identificere NASH-relateret fibrose.

P: Patienter med NAFLD,

I: Index test: ELF test

R: Reference test: Leverbiopsi (hvoraf nogle vil have fibrose og andre ikke)

O: Sensitivitet og specificitet, AUC under ROC kurve (AUROC)(C-statistic).

Outcomes – Diagnostisk korrekthed	Kritisk/Vigtigt
Sensitivitet	Kritisk
Specificitet	Kritisk
Sandt positive	Kritisk
Falsk positive	Kritisk
Sandt negative	Kritisk
Falsk negative	Kritisk

**Fokuseret spørgsmål 6: Har medicinsk behandling gavnlige eller skadelige effekter på patienter med non-alkoholisk steatohepatitis (NASH) og fibrose sammenlignet med placebo eller ingen intervention?**

Bør medicinsk behandling anvendes til patienter med NASH og fibrose?

Population

Patienter med NASH og fibrose

Intervention

Medicinsk behandling

Sammenligning

Placebo eller ingen medicinsk behandling

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Cirrhose	Mindst 6 måneder	Kritisk
Alvorlig kardiovaskulær sygdom	Behandlingsafslutning	Kritisk
Alvorlige bivirkninger	Behandlingsafslutning	Vigtig
Antal med forbedring af fibrose	Behandlingsafslutning	Vigtigt

Antal med forbedring af NAS score	Behandlingsafslutning	Vigtigt
Frafald pga bivirkninger	Behandlingsafslutning	Vigtigt

## 16 - Bilag 7: Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

### Formulering af evidensbaserede anbefalinger:

En anbefaling kan enten være for eller imod en given intervention. En anbefaling kan enten være stærk eller svag/betinget. Ved evidens vælges en af følgende fire typer af anbefalinger

#### Stærk anbefaling for (Grøn)

Der gives en stærk anbefaling for, når der er pålidelig evidens, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne.

Det er klart, at fordelene opvejer ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention

Ordlyd: *Giv/brug/anvend...*

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.

Stor gavnlige effekt og ingen eller få skadevirkninger.

Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartet til fordel for interventionen.

#### Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ønske interventionen.

Langt de fleste klinikere vil tilbyde interventionen.

#### Stærk anbefaling imod (Grøn+Rød)

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er der er høj tiltro til, der viser, at de samlede ulemper er klart større end fordelene. Det samme gælder, hvis der er stor tiltro til, at en intervention er nyttesløs.

Ordlyd: *Giv ikke/brug ikke/anvend ikke/undlad at...*

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.

Der er stor tiltro til, at interventionen ikke gavner, eller at den gavnlige effekt er lille.

Der er stor tiltro til, at interventionen har betydelige skadevirkninger.

Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen.

#### Implikationer:

De fleste patienter vurderes ikke at ville ønske interventionen.

Klinikeren vil meget sjældent tilbyde interventionen.

#### Svag anbefaling for (Gul)

Der gives en svag anbefaling for intervention en, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at skadevirkningerne er få eller fraværende. Der er større mulighed for variation i individuelle præferencer.

Ordlyd: *Overvej at...*

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:

Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter.

Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.

Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

#### Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ønske interventionen, men nogen vil afstå.

Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

### **Svag anbefaling imod (Gul+Rød)**

Der gives en svag anbefaling imod interventionen, når ulemperne ved interventionen vurderes at være større end fordelene, men hvor man ikke har høj tiltro til de estimerede effekter. Den svage anbefaling imod, anvendes også hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Ordlyd: *Anvend kun ... efter nøje overvejelse, da den gavnlige effekt er usikker og/eller lille, og der er dokumenterede skadevirkninger såsom...*

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter. Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.

Skadevirkningerne vurderes at være marginalt større end den gavnlige effekt.

Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

### Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ville afstå fra interventionen, men nogen vil ønske den.

Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

### **Formulering af anbefaling ved mangel på evidens:**

#### **God praksis anbefaling (Grå)**

God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, og bygger således udelukkende på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Da der udelukkende er tale om faglig konsensus, er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de evidensbaseret er stærke eller svage

De to typer af anbefalinger til god praksis anbefalinger

Ordlyd:

For:

*Det er god praksis at overveje...*

Imod:

*Det er ikke god praksis rutinemæssigt at...*



## 17 - Bilag 8: Søgebeskrivelse

Litteratursøgningen til denne kliniske retningslinje er foretaget i henhold til metodehåndbogen for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer. Databaserne er udvalgt til søgning efter nationale kliniske retningslinjer som defineret i metodehåndbogen. Der henvises til vedhæftede [søgeprotokol](#).

Der er foretaget tre systematiske søgninger som anført følgende [søgeprotokol](#):

1) En søgning efter kliniske retningslinjer og guidelines (guidelines-søgningen); 2) en opfølgende søgning efter sekundærlitteratur (systematiske reviews og metaanalyser); 3) en søgning efter supplerende primærlitteratur.

Hvor der ikke er fundet sekundær litteratur, er der udelukkende søgt primærstudier, hvis ikke andet er angivet.

### Generelle søgetermer

#### 1) Guidelines-søgningen

Den systematiske søgning efter kliniske retningslinjer og guidelines blev foretaget maj 2018 i følgende informationskilder:

Databaser	Interface	Fund	Dato for søgning
G-I-N International	g-i-n.net	1	28.05.2018
NICE (UK)	nice.org.uk	15	28.05.2018
National Guideline Clearinghouse (USA)	guideline.gov	12	28.05.2018
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	sign.ac.uk	0	30.05.2018
HTA Databasen (CRD database)	crd.york.ac.uk	10	30.05.2018
SBU, Sverige	sbu.se	2	28.05.2018
Socialstyrelsen, Sverige	socialstyrelsen.se	0	28.05.2018
Helsedirektoratet, Norge	helsedirektoratet.no	6	28.05.2018
Folkehelseinstituttet, Norge	www.fhi.no/sys/ks/	0	28.05.2018
Netpunkt	netpunkt.dk	9	28.05.2018
Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi	www.dsgh.dk	11	28.05.2018
Medline	OVID	129	31.05.2018
EMBASE	OVID	452	31.05.2018

#### 2) Søgning efter systematiske reviews og metaanalyser

Den opfølgende søgning efter systematiske reviews og metaanalyser for hvert enkelt fokuseret spørgsmål i databaserne Medline, Embase, Cochrane Library, Clinicaltrials.gov blev gennemført oktober 2018.

For detaljer, se [søgeprotokol](#) for søgningen efter sekundærlitteratur og flowcharts.

DATABASE	INTERFACE	DATO FOR SØGNING
----------	-----------	------------------

Medline	OVID	01-10-2018
EMBASE	OVID	01-10-2018
The Cochrane library	Internettet	01-10-2018
ClinicalTrials.com	Internettet	01-10-2018

## 2) Søgning efter primære studier

Søgningen blev foretaget i databaserne Medline, Embase, the Cochrane Library og Clinicaltrials.gov. Der blev identificeret 489 RCT'er, kohorte-studier og follow-up studier samt anden primærlitteratur. For detaljer, se søgeprotokol for søgningen efter primærlitteratur og flowcharts.

DATABASE	INTERFACE	DATO FOR SØGNING
Medline	OVID	25-10-2018
EMBASE	OVID	25-10-2018
The Cochrane library	Internettet	25-10-2018
ClinicalTrials.com	Internettet	25-10-2018

## Flowcharts

Flowcharts for udvælgelse af studier til alle fokuserede spørgsmål, og søgeprotokollen kan tilgås her:

[Søgeprotokol](#)

[Flowchart retningslinjer](#)

[Flowchart tidlig opsporing NAFLD ved MetS/T2DM systematiske reviews og primær litteratur](#)

[Flowchart fibrosis-4 \(FIB-4\): systematiske reviews og primær litteratur](#)

[Flowchart NAFLD Fibrosis Score \(NFS\): systematiske reviews og primær litteratur](#)

[Flowchart Transient Elastografi \(TE\): systematiske reviews og primær litteratur](#)

[Flowchart Enhanced Liver Fibrosis \(ELF\)-test: systematiske reviews og primær litteratur](#)

[Flowchart for medicinsk behandling af avanceret NASH fibrose: systematiske reviews og primær litteratur](#)

## 18 - Bilag 9: Evidensvurderinger

Risiko for bias-vurderinger og analyser, samt beskrivelse af in- og ekskluderede studier, kan tilgås nedenfor. Arbejdsgruppens AMSTAR- og AGREE vurderinger kan ligeledes tilgås nedenfor.

### AGREE vurderinger

- [AGREE](#)

### Fokuseret spørgsmål 1: Bør man tilbyde tidlig opsporing af NAFLD til personer med metabolisk syndrom og/eller T2DM

Her var der ingen systematiske reviews eller studier, ifa. kohorte studier eller randomiserede kliniske trials, der sammenlignede en gruppe, hvor der blev foretaget klinisk opsporing med en anden gruppe, som ikke gjorde. Der er derfor hverken AMSTAR eller GRADE vurderinger for dette spørgsmål

### Fokuserede spørgsmål 2 til 5. Kan ELF-test, TE, NFS eller FIB-4 anvendes til opsporing af fibrose blandt patienter med NAFLD.

- [AMSTAR](#) (Den pdf. fil, der linkes til, deler et excell ark op i tre sider. Der er derfor også forsøgt vedhæftet en version ifa. et excell ark). Der er også mulighed for at få et bedre overblik over filen ved at tilgå den som det vedhæftede excell ark i MAGIC versionen af retningslinien.[122]
- Risiko for Bias er vurderet ved QUADAS. De øvrige GRADE komponenter er vurderet i Summary of Findings tabeller under "Rationale" for anbefalingerne. Årsagen til nedgraderinger f.eks. inkonsistens mellem de forskellige studier, er anført i fodnoter til Summary of findings tabeller.
- Excell ark med samlet data ekstraktion af "study characteristics", QUADAS vurderinger og diagnostiske karakteristika mv. er vedhæftet i MAGIC versionen af retningslinjen. Det har ikke været muligt at linke til en pdf. fil grundet dokumenternes størrelse.[123]

### Fokuseret spørgsmål 6: Bør medicinsk behandling anvendes til patienter med non-alkoholisk steatohepatitis (NASH) og fibrose?

- RevMan filer med Risk of bias assessments

## 19 - Bilag 10: Arbejdsgruppen og øvrige bidragsydere

### Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen for den nationale kliniske retningslinje for tidlig opsporing og behandling af non-alkoholisk fedtleversygdom og non-alkoholisk steatohepatitis består af følgende personer:

- Julie Pildal udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab (DES); Bispebjerg og Frederiksberg Hospital.
- Lise Lotte Gluud, udpeget af Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi (DSGH); Hvidovre Hospital.
- Henning Grønnebæk, udpeget af DSGH; Aarhus Universitetshospital.
- Jens Meldgaard Bruun, udpeget af DES; Aarhus Universitetshospital, STENO Diabetes Center Aarhus.
- Vibeke Brix Christensen, udpeget af Dansk Pædiatrisk Selskab (DPS); Rigshospitalet.
- Anneli Sandbæk, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM); STENO Diabetes Center Aarhus.
- Christina Friis, udpeget af DSAM; Institut for Folkesundhed; Forskningsenheden for almen praksis, Aarhus.
- Anders E Junker, udpeget af DSGH; Hvidovre Hospital
- Sara Heebøll, udpeget af DES; Aarhus Universitetshospital.
- Anne Grith Blok, udpeget af DSGH; Hvidovre Hospital.
- Juliana JV Grandt, udpeget af DSGH; Hvidovre Hospital.
- Robin Christensen, Statistiker, Udpeget af DES/DSGH, Bispebjerg og Frederiksberg Hospitaler.

### Referencegruppe, patienter

Patient referencegruppens opgave har været at kommentere på valg og formulering af PIROs og PICO's samt den endelige retningslinje, herunder at kommentere på patientpræferencer. Følgende patienter repræsenterer Diabetesforeningen, Leverforeningen og Adipositasforeningen har deltaget:

- Lone mcColaugh
- Kirsten Børgesen
- Bjarne Lynderup
- MSJ
- Mayanne Dam
- MJ
- Anni Pelsen
- Anne-Dorte May

### Referencegruppe, øvrige deltagere

- Helene Sognerup, Aarhus Universitets Bibliotek. informations specialist (opgave har været at udfærdige litteratursøgninger)
- Cilius Esmann Fonvig, Odense Universitetshospital, udpeget af DPS (opgave har været at kommentere på det faglige indhold i retningslinjen)

### Habilitetsforhold

Habilitetsforhold fremgår af [Lægemiddelstyrelsens liste over apotekere, læger, sygeplejersker og tandlæger med tilknytning til virksomheder](#):

### Peer review og høring

Denne nationale kliniske retningslinje har forud for udgivelsen været i høring blandt følgende høringsparter:

- Specialeselskaberne DES, DSAM, DSGH og DPS
- Sundhedsstyrelsen
- Sundhedsministeriet
- Danske Regioner

Retningslinjen vil desuden i samme periode peer reviewet af:

- Maja Thiele, Udpeget af DSGH, Odense Universitetshospital.
- Cilius Esmann Fonvig, Odense Universitetshospital, udpeget af DPS
- John Brodersen, Københavns Universitet, Institut for Folkesundhed-Almen Praksis, Udpeget af DSAM
- xx, DES

## 20 - Bilag 11: Begreber og forkortelser

95% CI	95% Konfidensinterval
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
Absolut effekt	Effekten af en given intervention målt i absolutte tal. Hvis risikoen for at dø af en sygdom f.eks. er 3 per 1,000 og en behandling nedsætter denne risiko til 2 per 1,000, er den absolutte effekt 1 per 1,000. Den tilsvarende relative effekt er en 33% reduktion af dødeligheden, hvilket kan synes mere imponerende, men kan give et misvisende indtryk af den virkelige effekt. Derfor foretrækkes det normalt at præsentere absolutte frem for relative effekter. Bemærk, at den absolutte effekt vil variere med hyppigheden (prævalensen) af et givent udfald, selvom den relative effekt er konstant. Dette kan have betydning, f.eks. ved vurdering af behandlings relevans i forskellige subgrupper af patienter.
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation. Værktøj til kvalitetsvurdering af guidelines.
AMSTAR	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews. Værktøj til kvalitetsvurdering af systematiske oversigtsartikler.

AUC	area under curve
AUROC	area under the receiver operating cherecteristics. En grafisk fremstilling af en diagnostisk tests evne til at klassificere korrekt, afhængigt af den valgte tærskelværdi. XY plot, hvor X er er sensitiviteten og Y er 1-specificiteten.
Baseline risiko	Ved dikotome udfald ("enten-eller" udfald) betegner det risikoen for et givet udfald ved forsøgets begyndelse. Ved kontinuerte udfald ("udfald målt på en skala") betegner det en gennemsnitlig målt værdi ved forsøgets begyndelse. Et relateret begreb, assumed risk, findes i Summary of Findings tabellen, hvor det betegner risikoen for et givet udfald i forsøgets kontrolgruppe, eller en risiko i en kontrolgruppe hentet fra f.eks. befolkningsstatistik eller observationelle studier.
Bias	Bias er systematiske fejl i et studie, der fører til over- eller underestimering af effekten
Blinding	Blinding indebærer, at det under forsøget er ukendt hvilken gruppe en deltagerne er fordelt til. Flere parter kan være blindet, f.eks. deltageren, behandleren, den der vurderer udfald, og den der analyserer data.

Confounding                      En confounder er et fænomen, som kan mudre et forskningsresultat således, at man drager ukorrekte konklusioner om sammenhænge mellem årsag og virkning.

DDP4 hæmmere                      Dipeptidyl peptidase 4 hæmmere, også kendt som gliptiner

EASL                                      European Association for the Study of Liver Disease.

Fib-4                                      Fibrosis 4

FN    falsk negativ. Testresultat som viser at sygdom ikke er til stede hos sygt individ.

FP	falsk positiv. Testresultat som viser at sygdom er til stede hos rask individ.
GLP-1 receptor agonister	Glucagon-like peptide 1 receptor agonister
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system er et internationalt brugt systematisk og transparent system til at vurdere kvaliteten af evidens og til at give anbefalinger. GRADE-processen starter med fokuserede spørgsmål, hvor også alle de kritiske og vigtige outcome er specificerede. Efter at evidensen er identificeret, giver GRADE eksplicite kriterier, hvormed man kan vurdere tiltroen til evidensen fra meget lav til høj. Kriterierne er: risiko for bias, inkonsistens, unøjagtighed, overførbare samt risikoen for publikations bias. Graderingen af evidensen sker i to etaper. Først graderes tiltroen til estimerne af effekten for de enkelte outcome. Herefter graderes den samlede evidens for det fokuserede spørgsmål.
Hazard ratio (HR)	Betegner en ratio mellem to rater af udfald. Hvis raten af dødsfald i en interventionsgruppe for eksempel er 10 per 100, mens den er 20 per 100 i kontrolgruppen, er hazard ratio 2. Angives normalt med et sikkerhedsinterval (konfidensinterval).
HCC	Hepatocellulært carcinom. Leverkræft.
HCV	hepatitis c virus
Heterogenitet	Inkonsistens i mellem resultater fra forskellige studier. Måles f.eks ved $I^2$ , se nedenfor
HIV	human immunodeficiency virus
$I^2$	Angiver den procentdel af variansen i en meta-analyse som skyldes heterogenitet. Heterogenitet udtrykker forskelle i resultaterne i de inkluderede studier. Hvis $I^2$ er høj (>50%) kan det være et udtryk for de inkluderede studier viser forskellige resultater
Incidente	Ny begivenhed eller hændelse. Forstås som optrædende for første gang
Intervention	Den behandling/indsats man vil komme med en anbefaling vedrørende.
Klinisk relevant	Et resultat er klinisk relevant, hvis størrelsen af estimatet er relevant for patienterne.



LSM	liver stiffness measurement
LOLA	L-ornithin L-aspartet
Mean Difference (MD)	Den gennemsnitlige forskel mellem to grupper.
Metaanalyse	En statistisk metode til at sammenfatte resultaterne af individuelle videnskabelige forsøg, til et overordnet estimat af størrelsen på behandlingseffekter. Behandlingseffektens samlede størrelse kan angives på forskellig måde, for eksempel som en relativ risiko, en odds ratio, eller en standardiseret, gennemsnitlig forskel mellem grupperne (SMD).
MetS	Metabolisk syndrom. Er en samling risikofaktorer, som øger risikoen for kardiovaskulær sygdom <sup>3</sup> Dyslipidæmi Hypertension Nedsat glukosetolerance Central overvægt/fedme
NAFLD	non-alkoholic fatty liver disease
NAFLD	NAFLD Fibrosis Score
NASH	Nonalkoholisk steatohepatitis
NPV	negativ prædiktiv værdi. Mål for hvor mange af de negative, der er sandt negative. Beregnes $d/(c+d)$ , hvor d er antal sandt negative og c er antal falsk negative.
NICE	National Institute for Health and Care Excellence. Britisk initiativ til udarbejdelse af evidensbaserede behandlingsvejledninger.
Outcome	Udfald. Forhold, man ønsker at måle en effekt på f.eks. smerte, livskvalitet eller død. Outcome vurderes som enten kritiske eller vigtige for at kunne give en anbefaling. De kritiske outcome er styrende for anbefalingen.
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. Kvalitetsvurdering af primære diagnostiske studier.
PPV	Positiv prædiktiv værdi. Mål for hvor mange af de positive, der er sandt positive. Beregnes $a/(a+b)$ , hvor a er antal sandt positive og b er antal falsk negative.
PICO	De fokuserede spørgsmål udgør grundlaget for den efterfølgende udarbejdelse af litteratursøgningsstrategi, inklusions- og eksklusionskriterier, fokus ved læsning af litteratur, samt formulering af anbefalinger. De fokuserede spørgsmål specificerer patientgruppen, interventionen og effekter. Dette afspejles i akronymet PICO (Population, Intervention, Comparison and Outcomes). For yderligere beskrivelse henvises til NKR metodehåndbogen.

PIRO	PIRO Fokuserede spørgsmål omhandler diagnostiske test afspejles i akronymet PIRO (Population, Index test, Reference standard and Outcome). For yderligere beskrivelse henvises til NKR metodehåndbogen.
Population	Målgruppen for anbefalingen.
Prospektivt kohortestudie	Et studie, som omhandler en afgrænset gruppe af personer som følges gennem et afgrænset tidsinterval
Prævalens	Andelen af en population med en bestemt tilstand
Randomiserede forsøg	Studier hvor forsøgsdeltagere fordeles tilfældigt mellem to eller flere grupper, der får forskellig (eller ingen) behandling. Den tilfældige fordeling skal sikre, at de to studiegrupper bliver så ens, at den eneste variation mellem grupperne udgøres af, hvilken behandling personerne tilbydes
RCT	Forkortelse for randomiseret forsøg, kommer af randomised controlled trial
Relativ effekt	Se under Absolut effekt.
Relativ risiko (RR)	Betegner en ratio mellem to rater af udfald. Hvis raten af dødsfald i en interventionsgruppe fx er 10 pr. 100, mens den er 20 pr. 100 i kontrolgruppen, er den relative risiko 2. Angives normal med et sikkerhedsinterval.
SN	sandt negativ. Testresultat som viser at sygdom ikke er til stede hos rask individ.
SP	sandt positiv. Testresultat som viser at sygdom er til stede hos sygt individ.
Sensitivitet	Andelen af de syge, der er korrekt identificerede som syge (sandt positive). Opgøres som decimaltal i intervallet 0,00 til 1,00 eller som procent i intervallet 0 til 100 %
Statistisk signifikant	Statistisk signifikans betegner, om estimatet af en behandlingseffekt er tilstrækkeligt præcist til, at man vil anse det for usandsynligt, at resultatet er fremkommet ved en tilfældighed. Oftest benytter man et konfidensinterval på 95 % omkring effekttestimatet, hvilket vil sige, at det sande effekttestimat vil være inkluderet i konfidensintervallet i 95 af 100 forsøg udført på samme måde. Denne grænse er valgt ud fra en konvention, ikke en naturlov, og der er derfor ikke tale om et egentligt videnskabeligt bevis for en effekt, hvis et resultat er statistisk signifikant – der er tale om en sandsynliggørelse.
Standardiseret gennemsnitlige forskel (SMD)	Kommer af standardised mean difference. For outcome, der bliver målt med forskellige skalaer i de inkluderede studier, for eksempel smerte målt på en 10 punktsskala i et studie og på en 7 punktsskala i et andet studie, er det nødvendigt at standardisere for at kunne lave en meta-analyse. Enheden bliver nu standardafvigelse i stedet for de enheder skaler oprindeligt brugte, eksempelvis point på en given skala. Som en tommelfingerregel kan resultater under 0,3 tolkes som en lille effekt, 0,3 til 0,8 som en mellem effekt og over 0,8 som en stor effekt
Specificitet	Andelen af de raske, der er korrekt identificerede som raske (sandt negative). Opgøres som decimaltal i intervallet 0,00 til 1,00 eller som procent i intervallet 0 til 100 %
Standard Deviation (SD)	Standardafvigelse
Standard Error (SE)	Standardfejil

T2DM	type 2 diabetes mellitus
TAU	Treatment as usual, dvs. vanlig behandling
TE	transient elastografi. Ultralydbaseret metode til måling af leverens elasticitet.
UDCA	Ursodeoxycholsyre

## 21 - Patient præferencer

### KVALITATIVE INTERVIEWS

Som led i udviklingen af NKR og patientvejledning for "Tidlig opsporing og behandling af non-alkoholisk fedtleversygdom og non-alkoholisk steatohepatitis" er der blevet gennemført en række kvalitative interviews blandt patienter, som er blevet rekrutteret via Adipositasforeningen, Diabetesforeningen og Leverforeningen. Valget af den kvalitative metode er baseret på ønsket om at få en dybere forståelse af de forhold den interviewede udtaler sig om i dialogen, i at få de specielle og særlige forhold frem og i at forstå verden set med patientens øjne.

### FORMÅL

Formålet med at inddrage patienter i arbejdet med udvikling af NKR og patientvejledning for "Tidlig opsporing og behandling af non-alkoholisk fedtleversygdom og non-alkoholisk steatohepatitis" har været at skabe et mere nuanceret vidensgrundlag om patienters præferencer, udfordringer, barrierer og motivation i forhold til deres sygdom og hverdagsliv. Ønsket er, at denne nye viden vil bidrage til en større forståelse for patientens perspektiv og at få indblik i patientens hverdagsliv og forstå den sammenhæng sygdommen indgår i, for derved fremadrettet at kunne tilbyde bedst mulige behandling af patienter med risiko for non-alkoholisk fedtlever sygdom (NAFLD)/non-alkoholisk steatohepatitis (NASH).

### PATIENTPRÆFERENCER

Patientpræferencerne går på tværs af de tre forskellige foreninger; Adipositasforeningen, Diabetesforeningen og Leverforeningen og formidler tanker, følelser og ønsker i forhold til PIRO og PICO spørgsmål.

Vi definerer Patientpræferencer jf. SST som de forhold i patientens liv, der afgør, hvad der vil være den bedste behandling for lige netop ham såvel som hans egen afvejning af, hvad der vægter mest for ham (fx at kunne beholde jobbet som lastbilchauffør, fremtidig risiko eller skadevirkninger her og nu). Tankegangen lægger op til en adskillelse af viden i to slags: en som er behandlerens og en som er patientens. Men i virkelighedens konsultationer benytter begge parter begge slags viden.

### FORLØB

På basis af information fra patientpanelet indsamlet via interviews er outcomes blevet kvalificeret og vægtet. Patientpanelet blev inviteret til at diskutere værdier og præferencer i formuleringen af anbefalingerne i retningslinjen. Og endelige er der i samarbejde med patientpanelet udviklet en brugerversion/patientvenlig version af den tilrettede retningslinje.

### SPØRGSMÅL, FREMTRÆDENDE SVAR OG CITATER

#### Spørgsmål 1

Vi vil undersøge om tidlig opsporing af NAFLD kan forhindre eller forsinke risikoen for NAFLD associerede sygdomme som fx skrumpeliver og hjertekarsygdom. Hvad synes du om det initiativ?

**Et fremtrædende svar som går igen på tværs af patientpanelet, er, at det er en rigtig god ide med tidlig opsporing.**

*"Yderst vigtigt initiativ, hvordan fanger man ellers patienterne, børnene og de unge. Det tidlige initiativ er vejen til forebyggelse", Lone Leverforeningen*

*"Super fint initiativ i forhold til de voksne. I forhold til børn og unge er jeg mere i tvivl. Man skal være forsigtig i forhold til løftede pegefingre. Tal med og informer forældre/voksne pårørende – risiko for stigmatisering – far med lempe i forhold til børn og unge, det er utrolig vigtigt. Og så tror jeg at man skal dele patienterne op i grupper, dem som forstår, og dem som ikke forstår. Børn og unge i denne zone har givet også forældre, der er i risiko. Stort og vigtigt kommunikationsarbejde. Det enkelte individ i centrum", Bjarne 51 år – Adipositasforeningen*

*"Både set ud fra et samfundsperspektiv og i forhold til den enkelte er det et rigtig godt initiativ. Meget af det handler jo også om vores levevis. Samfundet bruger mange penge som givet kunne bruges bedre, hvis vi blev konfronteret med risici tidligere i sygdomsforløbet. Konfrontationen kan i sagens natur være barsk, men jeg mener den er nødvendig", MJ 37 år Diabetesforeningen*

#### Spørgsmål 2

Vi ønsker at finde ud af om en række tests kan anvendes til tidlig opsporing af NASH-med arvæv (fibrose)

Hvad synes du om, at vi vil undersøge, hvilke tests der kan bruges til at finde ud af, hvem der har eller ikke har arvæv i leveren?

**Et fremtrædende svar som går igen på tværs af patientpanelet, er, at det er vigtigt at teste.**

*"Hvis man ikke åbner alle døre, kan man ikke få alle svar, hvis ønsket for øvrigt er at få alle svar", MSJ 59 år Adipositasforeningen*

*"Det giver super god mening at teste – vi bliver nødt til at teste for at finde frem til den bedst mulige løsning/behandling – nye data, helt naturligt, man bruger det jo også i alle mulige andre sygdomssammenhænge", MJ 37 år diabetesforeningen*

#### Spørgsmål 3

Vi ønsker at finde ud af hvilke behandlinger, der har gavnlige og/eller skadelige effekter ved behandling af fedtlever (Patienter med fedtlever med betændelse og arvæv, de patienter vi er bange for, kan udvikle skrumpeliver). Hvad synes du om det?

**Et fremtrædende svar som går igen på tværs af patientpanelet, er, at det er vigtigt at afklare, hvilke behandlinger, medicinske eller ikke medicinske, der tjener den enkelte patient bedst.**

*"Det er en rigtig god ide at finde ud af, hvilke behandlinger der er gode for den enkelte, men man bør vel også altid have et skarpt fokus på om personen for øvrigt lever sundt og godt, om der er behov for livsstilsændringer. Mange af os ved jo godt, hvor skoen halter", Kirsten 73 år Leverforeningen.*

#### Spørgsmål 4

Vi er interesserede i at undersøge om tidlig opsporing af NAFLD har psykiske konsekvenser. Kan der være psykiske konsekvenser, af at få at vide, at man var i øget risiko for skrumpelever og leverkræft.

**Et fremtrædende svar som går igen på tværs af patientpanelet, er, at man reagerer forskelligt, at det altid vil være ubehageligt at få at vide, at man fejler noget alvorligt. At det er meget væsentligt at tage de psykiske aspekter med i betragtning.**

*"Ja det er vigtig, fordi man overlader folk lidt til ingenting, hvis man udelader den psykiske del – man skal tænke på patienten som et helt menneske, ikke bare i forhold til de fysiske aspekter men også de psykiske. En læge er vant til at komme med slemme diagnoser hver dag, men patienten er ikke vant til at få en grim diagnose hver dag", Mayanne 42 år Adipositasforeningen*

*"Vigtigt at være opmærksom på, at med en grim besked kan der følge mange grimme tanker. Vigtigt at I som fagprofessionelle også tager bestik af situationen, får forklaret hvordan tingene hænger sammen og i øvrigt ikke udelukkende ser på den somatiske del men også de eventuelle psykologiske konsekvenser af en grim besked", MJ 37 år diabetesforeningen*

#### Spørgsmål 5

Er der noget du kunne tænke dig at give videre i guidelinen?

**Et fremtrædende svar som går igen på tværs af patientpanelet, er betydningen af information og kommunikation.**

*"Tror, der er rigtig mange af os, som slet ikke er klar over, hvor stor en betydning det har for vores helbred, hvis vi ikke aktivt går ind og tager ejerskab over vores krop. Siger nej tak til de flødeskumskager, og så for øvrigt får lettet rumpen. Der er rigtig meget, man skal sætte sig ind i, når man får konstateret, at man har en kronisk sygdom, det ved jeg fra mig selv, men det betyder jo ikke, at man skal læne sig tilbage i sofaen. Kom med i kampen, tag det seriøst", MJ 37 år Diabetesforeningen*

*"Guidance af diætist – hjælp til en kost, hvor leveren fungerer så optimalt som den kan – en leverrensende kost", Kirsten 73 år Leverforeningen.*

*"Giv os noget brugbar viden, som vi kan forholde os til skrevet i et sprog, vi forstår. Informer os om vigtigheden af at vi selv tager ansvar. Lever sundt får ordentlig kost og motionerer", Anne-Dorte Diabetesforeningen*

*"Link til leverforeningen. Vi vil meget gerne være med til at sprede viden. Kostvejledning til fedtleverpatienter kunne være gavnligt", Lone Leverforeningen*

*"Når man efter et check får at vide at det ser fint ud, så er der ikke tid til at tale med hverken den ene eller den anden. Det er super ærgerligt. Der bør være rum til en snak lige meget hvad", Anni 65 år, Diabetesforeningen*

*"Tal til mig, så jeg ikke føler mig belært. Væk med pegefinger. Tænk før du taler. Der er mange før dig, der ikke har taget min overvægt seriøst. Tag min overvægt seriøst. Spørg, Hvordan kan jeg hjælpe dig", Bjarne 51 år, Adipositasforeningen*

*"Jeg ville have været rigtig glad for at have fået en større viden om de risici, der er forbundet med fedme og diabetes 2 – Nu har jeg fedtlever, og det er bare ikke fedt"! Mayianne 42 år adipositasforeningen*

#### Spørgsmål 6

Falsk negativ/falsk positiv - Hvad mener/synes du, er acceptabelt? 2 ud af 3 gange?

**Et fremtrædende svar som går igen på tværs af patientpanelet, er, at det er vigtigt at teste selvom testresultat ikke er 100% korrekt.**

*"Vigtigt at teste, men også vigtigt at man kan stole på resultatet sådan nogenlunde, specielt, hvis det er falsk negativt", Kirsten 73 år, Leverforeningen*

*"Hvis man bliver informeret om, hvor stor sandsynligheden er for, at svaret er korrekt, så er det fint", Bjarne 51 år, Adipositasforeningen*

*"Det er godt, at der findes en test, der kan vise om man er syg, at den ikke er 100%, det er selvfølgelig ærgerligt, men hellere være 66% sikker på, at testen viser det korrekte svar end slet ikke at kunne teste. Og ved symptomer kan man jo altid teste en gang til", Mayianne 42 år adipositasforeningen*

#### Spørgsmål 7 - Tillægsspørgsmål

Livsstilsintervention; Mener du, at man bør tilbyde behandling sideløbende med livsstilsintervention, selvom det ikke er 100% at behandlingen virker?

**Et fremtrædende svar som går igen på tværs af patientpanelet, er at medicinsk behandling bør tilbydes sideløbende med livsstilsintervention**

*"Medicinsk behandling bør tilbydes, hvis man selv gør en ihærdig indsats og det ikke nytter/kun delvist virker", Lone Leverforeningen*

*"Det handler om at kunne behandle, i størst muligt omfang om at sikre at overvægt og diabetes ikke udvikler sig unødigt", Bjarne 51 år, Adipositasforeningen*

*"Hvis man har prøvet at ændre på sin livsstil, er det helt fint at blive tilbudt medicinsk behandling. Ved ikke, om jeg synes, det er OK, hvis man bliver ved med at spise flødeskumskager, er ligeglad med, hvad man spiser, og om man dyrker motion", Anni 65 år, Diabetesforeningen*

## Referencer

[1]

[2] 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 [Pubmed Journal](#)

[3] DSGH guideline: Non-alkoholisk fedtleversygdom (NAFLD): Diagnostik og behandling. 2017; [Link](#)

[4] , , : EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease.. Journal of hepatology 2016;64(6):1388-402 [Pubmed Journal](#)

[5]

[6] Sookoian S, Pirola CJ : Systematic review with meta-analysis: risk factors for non-alkoholic fatty liver disease suggest a shared altered metabolic and cardiovascular profile between lean and obese patients.. Alimentary pharmacology & therapeutics 2017;46(2):85-95 [Pubmed Journal](#)

[7] Byrne CD, Targher G : NAFLD: a multisystem disease.. Journal of hepatology 2015;62(1 Suppl):S47-64 [Pubmed Journal](#)

[8] Leite NC, Salles GF, Araujo ALE, Villela-Nogueira CA, Cardoso CRL : Prevalence and associated factors of non-alkoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus.. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver 2009;29(1):113-9 [Pubmed Journal](#)

[9] Prashanth M, Ganesh HK, Vima MV, John M, Bandgar T, Joshi SR, Shah SR, Rathi PM, Joshi AS, Thakkar H, Menon PS, Shah NS : Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus.. The Journal of the Association of Physicians of India 2009;57 205-10 [Pubmed](#)

[10] Fan N, Zhang L, Xia Z, Peng L, Wang Y, Peng Y : Sex-Specific Association between Serum Uric Acid and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Type 2 Diabetic Patients.. Journal of diabetes research 2016;2016 3805372 [Pubmed Journal](#)

[11] Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, Abrams SH, Scheimann AO, Sanyal AJ, Chalasani N, Tonascia J, Únalp A, Clark JM, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR, : Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial.. JAMA 2011;305(16):1659-68 [Pubmed Journal](#)

[12] Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM : Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States.. Hepatology (Baltimore, Md.) 2013;57(4):1357-65 [Pubmed Journal](#)

[13] Pais R, Barritt AS, Calmus Y, Scatton O, Runge T, Lebray P, Poynard T, Ratziu V, Conti F : NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges.. Journal of hepatology 2016;65(6):1245-1257 [Pubmed Journal](#)

[14] Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, Umemura A, Baba S, Obuchi T, Wakabayashi GO : Bariatric surgery and non-alkoholic Fatty liver disease: current and potential future treatments.. Frontiers in endocrinology 2014;5 164 [Pubmed Journal](#)

[15] Subichin M, Clanton J, Makuszewski M, Bohon A, Zografakis JG, Dan A : Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery.. Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric

Surgery 11(1):137-41 [Pubmed Journal](#)

[16] Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P : The natural history of non-alkoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years.. Gut 2009;58(11):1538-44 [Pubmed Journal](#)

[17] Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, Racila A, Hunt S, Beckerman R : The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe.. Hepatology (Baltimore, Md.) 2016;64(5):1577-1586 [Pubmed Journal](#)

[18] Rowe IA : Too much medicine: overdiagnosis and overtreatment of non-alkoholic fatty liver disease.. The lancet. Gastroenterology & hepatology 2018;3(1):66-72 [Pubmed Journal](#)

[19] Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, Kechagias S : Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD.. Journal of hepatology 2017;67(6):1265-1273 [Pubmed Journal](#)

[20] Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S : Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes.. Hepatology (Baltimore, Md.) 2006;44(4):865-73 [Pubmed](#)

[21] Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, Mouzaki M, Sathya P, Schwimmer JB, Sundaram SS, Xanthakos SA : NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN).. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition 2017;64(2):319-334 [Pubmed Journal](#)

[22] Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, Sebastiani G, Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Stal P, Wong VW-S, Kechagias S, Hultcrantz R, Loomba R : Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis.. Hepatology (Baltimore, Md.) 2017;65(5):1557-1565 [Pubmed Journal](#)

[23] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ : The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases.. Hepatology (Baltimore, Md.) 2018;67(1):328-357 [Pubmed Journal](#)

[24] 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 [Pubmed Journal](#)

[25] Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D, Nelson M, : Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection.. Hepatology (Baltimore, Md.) 2006;43(6):1317-25 [Pubmed](#)

[26] Younes R, Rosso C, Petta S, Cucco M, Marietti M, Caviglia GP, Ciancio A, Abate ML, Cammà C, Smedile A, Craxi A, Saracco GM, Bugianesi E : Usefulness of the index of NASH - ION for the diagnosis of steatohepatitis in patients with non-alkoholic fatty liver: An external validation study.. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver 2018;38(4):715-723 [Pubmed Journal](#)

[27] Tapper EB, Challies T, Nasser I, Afdhal NH, Lai M : The Performance of Vibration Controlled Transient Elastography in a US Cohort of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease.. The American journal of gastroenterology 2016;111(5):677-84 [Pubmed Journal](#)

[28] Poynard T, Munteanu M, Charlotte F, Perazzo H, Ngo Y, Deckmyn O, Pais R, Merrouche W, de Ledinghen V, Mathurin P, Ratziu V, : Diagnostic performance of a new noninvasive test for nonalcoholic steatohepatitis using a simplified histological reference.. European journal of gastroenterology & hepatology 2018;30(5):569-577 [Pubmed Journal](#)



[29] Lykiardopoulos B, Hagström H, Fredrikson M, Ignatova S, Stål P, Hultcrantz R, Ekstedt M, Kechagias S : Development of Serum Marker Models to Increase Diagnostic Accuracy of Advanced Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The New LINKI Algorithm Compared with Established Algorithms.. *PloS one* 2016;11(12):e0167776 [Pubmed Journal](#)

[30] Kakisaka K, Suzuki Y, Fujiwara Y, Abe T, Yonezawa M, Kuroda H, Ishida K, Sugai T, Takikawa Y : Evaluation of ballooned hepatocytes as a risk factor for future progression of fibrosis in patients with non-alkoholic fatty liver disease.. *Journal of gastroenterology* 2018;53(12):1285-1291 [Pubmed Journal](#)

[31] Shukla A, Kapileswar S, Gogtay N, Joshi A, Dhore P, Shah C, Abraham P, Bhatia S : Simple biochemical parameters and a novel score correlate with absence of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease.. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology* 2015;34(4):281-5 [Pubmed Journal](#)

[32] Peleg N, Issachar A, Sneh-Arbib O, Shlomai A : AST to Platelet Ratio Index and fibrosis 4 calculator scores for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alkoholic fatty liver disease.. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2017;49(10):1133-1138 [Pubmed Journal](#)

[33] Cook NS, Nagar SH, Jain A, Balp M-M, Mayländer M, Weiss O, Chatterjee S : Understanding Patient Preferences and Unmet Needs in Non-alkoholic Steatohepatitis (NASH): Insights from a Qualitative Online Bulletin Board Study.. *Advances in therapy* 2019;36(2):478-491 [Pubmed Journal](#)

[34] Ott P : [Percutaneous liver biopsy].. *Ugeskrift for læger* 2003;165(15):1571-3 [Pubmed](#)

[35] Jun DW, Kim SG, Park SH, Jin S-Y, Lee JS, Lee J-W, Kim MY, Choi DH, Cho YK, Yeon JE, Sohn JH, : External validation of the non-alkoholic fatty liver disease fibrosis score for assessing advanced fibrosis in Korean patients.. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2017;32(5):1094-1099 [Pubmed Journal](#)

[36] Mansoor S, Yerian L, Kohli R, Xanthakos S, Angulo P, Ling S, Lopez R, Christine C-K, Feldstein AE, Alkhouri N : The evaluation of hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver disease.. *Digestive diseases and sciences* 2015;60(5):1440-7 [Pubmed Journal](#)

[37] Jackson JA, Konomi JV, Mendoza MV, Krasinskas A, Jin R, Caltharp S, Mouzaki M, Vos MB : Performance of fibrosis prediction scores in paediatric non-alkoholic fatty liver disease.. *Journal of paediatrics and child health* 2018;54(2):172-176 [Pubmed Journal](#)

[38] Risiko for overdiagnostik af NAFLD. 2019;

[39] Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Therneau TM, Day CP : The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD.. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2007;45(4):846-54 [Pubmed](#)

[40] NICE guideline [NG49] Non-alkoholic fatty liver disease Assessment and management NICE guideline NG49. 2016;

[41]

[42]

[43] Lee MS, Bae JM, Joo SK, Woo H, Lee DH, Jung YJ, Kim BG, Lee KL, Kim W : Prospective comparison among transient elastography, supersonic shear imaging, and ARFI imaging for predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease.. *PloS one* 2017;12(11):e0188321 [Pubmed Journal](#)

- [44] Hsu C, Caussy C, Imajo K, Chen J, Singh S, Kaulback K, Le M-D, Hooker J, Tu X, Bettencourt R, Yin M, Sirlin CB, Ehman RL, Nakajima A, Loomba R : Magnetic Resonance vs Transient Elastography Analysis of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Pooled Analysis of Individual Participants.. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2019;17(4):630-637.e8 [Pubmed Journal](#)
- [45] NICE : NICE guideline [NG50] Cirrhosis in over 16s: assessment and management. 2016;
- [46] Ooi GJ, Mgaith S, Esllick GD, Burton PR, Kemp WW, Roberts SK, Brown WA : Systematic review and meta-analysis: non-invasive detection of non-alcoholic fatty liver disease related fibrosis in the obese.. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2018;19(2):281-294 [Pubmed Journal](#)
- [47] Castéra L, Foucher J, Bernard P-H, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, Couzigou P, de Lédinghen V : Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations.. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2010;51(3):828-35 [Pubmed Journal](#)
- [48] Fitzpatrick E, Quaglia A, Vimalasvaran S, Basso MS, Dhawan A : Transient elastography is a useful noninvasive tool for the evaluation of fibrosis in paediatric chronic liver disease.. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2013;56(1):72-6 [Pubmed Journal](#)
- [49] Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G : Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis.. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2017;66(5):1486-1501 [Pubmed Journal](#)
- [50] Jiang W, Huang S, Teng H, Wang P, Wu M, Zhou X, Ran H : Diagnostic accuracy of point shear wave elastography and transient elastography for staging hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis.. *BMJ open* 2018;8(8):e021787 [Pubmed Journal](#)
- [51] Loong TC-W, Wei JL, Leung JC-F, Wong GL-H, Shu SS-T, Chim AM-L, Chan AW-H, Choi PC-L, Tse Y-K, Chan HL-Y, Wong VW-S : Application of the combined FibroMeter vibration-controlled transient elastography algorithm in Chinese patients with non-alcoholic fatty liver disease.. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2017;32(7):1363-1369 [Pubmed Journal](#)
- [52] Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G : Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity.. *Annals of medicine* 2011;43(8):617-49 [Pubmed Journal](#)
- [53] Alkhoury N, Sedki E, Alisi A, Lopez R, Pinzani M, Feldstein AE, Nobili V : Combined paediatric NAFLD fibrosis index and transient elastography to predict clinically significant fibrosis in children with fatty liver disease.. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2013;33(1):79-85 [Pubmed Journal](#)
- [54] Siddiqui MS, Vuppalanchi R, Van Natta ML, Hallinan E, Kowdley KV, Abdelmalek M, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Dasarathy S, Brandman D, Doo E, Tonascia JA, Kleiner DE, Chalasani N, Sanyal AJ, : Vibration-Controlled Transient Elastography to Assess Fibrosis and Steatosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease.. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2019;17(1):156-163.e2 [Pubmed Journal](#)
- [55] Petta S, Wong VW-S, Cammà C, Hiriart J-B, Wong GL-H, Marra F, Vergniol J, Chan AW-H, Di Marco V, Merrouche W, Chan HL-Y, Barbara M, Le-Bail B, Arena U, Craxi A, de Ledinghen V : Improved noninvasive prediction of liver fibrosis by liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease accounting for controlled attenuation parameter values.. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2017;65(4):1145-1155 [Pubmed Journal](#)
- [56] Chan W-K, Nik Mustapha NR, Mahadeva S : A novel 2-step approach combining the NAFLD fibrosis score and liver stiffness measurement for predicting advanced fibrosis.. *Hepatology international* 2015;9(4):594-602 [Pubmed Journal](#)
- [57] Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, Kaye P, Burt AD, Ryder SD, Aithal GP, Day CP, Rosenberg WM :

Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers.. Hepatology (Baltimore, Md.) 2008;47(2):455-60 [Pubmed](#)

[58] Dvorak K, Stritesky J, Petrtyl J, Vitek L, Sroubkova R, Lenicek M, Smid V, Haluzik M, Bruha R : Use of non-invasive parameters of non- alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in daily practice--an exploratory case-control study.. PloS one 2014;9(10):e111551 [Pubmed Journal](#)

[59] Miele L, De Michele T, Marrone G, Antonietta Isgrò M, Basile U, Cefalo C, Biolato M, Maria Vecchio F, Lodovico Rapaccini G, Gasbarrini A, Zuppi C, Grieco A : Enhanced liver fibrosis test as a reliable tool for assessing fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease in a clinical setting.. The International journal of biological markers 2017;32(4):e397-e402 [Pubmed Journal](#)

[60] Medical interventions for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis.

[61] Alam S, Ghosh J, Mustafa G, Kamal M, Ahmad N : Effect of sitagliptin on hepatic histological activity and fibrosis of nonalcoholic steatohepatitis patients: a 1-year randomized control trial.. Hepatic medicine : evidence and research 2018;10 23-31 [Pubmed Journal](#)

[62] DPP4-Inhibitors for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis: a meta-analysis.

[63] GLP1- receptor agonists for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis.

[64] UDCA for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis.

[65] Metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis.

[66] Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis.

[67] Dual PPAR agonists for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis: a network meta-analysis.

[68] Silymarin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis: a network meta-analysis.

[69] Aramchol for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis.

[70] Cenicrivroc for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis.

[71] Simtuzumab for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis.

[72] Selonsertib for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis.

[73] Pentoxifylline or Pioglitazone for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis.

[74] Vitamin E or Pioglitazone for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis.

[75] Glitazones for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis.

[76] Vitamin E for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis.

[77] Pentoxifylline for the treatment of non-alkoholic steatohepatitis (NASH) with fibrosis.

[78] Obeticholic Acid for the treatment of Non-alkoholic steatohepatitis (NASH).

[79] Joy TR, McKenzie CA, Tirona RG, Summers K, Seney S, Chakrabarti S, Malhotra N, Beaton MD : Sitagliptin in patients with non-alkoholic steatohepatitis: A randomized, placebo-controlled trial.. World journal of gastroenterology 2017;23(1):141-150 [Pubmed](#) [Journal](#)

[80] Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K, Abouda G, Aldersley MA, Stocken D, Gough SC, Tomlinson JW, Brown RM, Hübscher SG, Newsome PN : Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alkoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study.. Lancet (London, England) 2016;387(10019):679-90 [Pubmed](#) [Journal](#)

[81] Leuschner UFH, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rössle M, Cordes H-J, Zeuzem S, Hein J, Berg T : High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.. Hepatology (Baltimore, Md.) 2010;52(2):472-9 [Pubmed](#) [Journal](#)

[82] Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, Lymp JF, Burgart L, Colin P : Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial.. Hepatology (Baltimore, Md.) 2004;39(3):770-8 [Pubmed](#)

[83] Shields WW, Thompson KE, Grice GA, Harrison SA, Coyle WJ : The Effect of Metformin and Standard Therapy versus Standard Therapy alone in Nondiabetic Patients with Insulin Resistance and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH): A Pilot Trial.. Therapeutic advances in gastroenterology 2009;2(3):157-63 [Pubmed](#) [Journal](#)

[84] Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, Yesilova Z, Gulsen M, Dagalp K : Metformin in the treatment of patients with non-alkoholic steatohepatitis.. Alimentary pharmacology & therapeutics 2004;19(5):537-44 [Pubmed](#)

[85] Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, Austin AS, Freeman JG, Morgan L, Webber J : Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis.. Gastroenterology 2008;135(4):1176-84 [Pubmed](#) [Journal](#)

[86] Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldelli A, Tio F, Pulcini J, Berria R, Ma JZ, Dwivedi S, Havranek R, Fincke C, DeFronzo R, Bannayan GA, Schenker S, Cusi K : A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis.. The New England journal of medicine 2006;355(22):2297-307 [Pubmed](#)

[87] Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, Tio F, Hardies J, Darland C, Musi N, Webb A, Portillo-Sanchez P : Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial.. Annals of internal medicine 2016;165(5):305-15 [Pubmed](#) [Journal](#)

[88] Ratzu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, Podevin P, Lacorte J-M, Bernhardt C, Bruckert E, Grimaldi A, Poynard T : Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial.. Gastroenterology 2008;135(1):100-10 [Pubmed](#) [Journal](#)

[89] Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, Shiffman ML, Clore J, Mills AS : A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis.. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2004;2(12):1107-15 [Pubmed](#)

[90] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR : Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis.. The New England journal of medicine 2010;362(18):1675-85 [Pubmed](#) [Journal](#)

[91] Loomba R, Sirlin CB, Ang B, Bettencourt R, Jain R, Salotti J, Soaft L, Hooker J, Kono Y, Bhatt A, Hernandez L, Nguyen P, Nouredin M, Haufe W, Hooker C, Yin M, Ehman R, Lin GY, Valasek MA, Brenner DA, Richards L : Ezetimibe for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: assessment by novel magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomized trial (MOZART trial).. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2015;61(4):1239-50 [Pubmed Journal](#)

[92] Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Leheret P, Serfaty L, Romero-Gomez M, Boursier J, Abdelmalek M, Caldwell S, Drenth J, Anstee QM, Hum D, Hanf R, Roudot A, Megnien S, Staels B, Sanyal A : Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\alpha$  and - $\delta$ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening.. *Gastroenterology* 2016;150(5):1147-1159.e5 [Pubmed Journal](#)

[93] Wah Kheong C, Nik Mustapha NR, Mahadeva S : A Randomized Trial of Silymarin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis.. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2017;15(12):1940-1949.e8 [Pubmed Journal](#)

[94] Friedman SL, Ratziu V, Harrison SA, Abdelmalek MF, Aithal GP, Caballeria J, Francque S, Farrell G, Kowdley KV, Craxi A, Simon K, Fischer L, Melchor-Khan L, Vest J, Wiens BL, Vig P, Seyedkazemi S, Goodman Z, Wong VW-S, Loomba R, Tacke F, Sanyal A, Lefebvre E : A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis.. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2018;67(5):1754-1767 [Pubmed Journal](#)

[95] Harrison SA, Abdelmalek MF, Caldwell S, Shiffman ML, Diehl AM, Ghalib R, Lawitz EJ, Rockey DC, Schall RA, Jia C, McColgan BJ, McHutchison JG, Subramanian GM, Myers RP, Younossi Z, Ratziu V, Muir AJ, Afdhal NH, Goodman Z, Bosch J, Sanyal AJ : Simtuzumab Is Ineffective for Patients With Bridging Fibrosis or Compensated Cirrhosis Caused by Nonalcoholic Steatohepatitis.. *Gastroenterology* 2018;155(4):1140-1153 [Pubmed Journal](#)

[96] Loomba R, Lawitz E, Mantry PS, Jayakumar S, Caldwell SH, Arnold H, Diehl AM, Djedjos CS, Han L, Myers RP, Subramanian GM, McHutchison JG, Goodman ZD, Afdhal NH, Charlton MR : The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, phase 2 trial.. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2017; [Pubmed Journal](#)

[97] Sharma BC, Kumar A, Garg V, Reddy RS, Sakhuja P, Sarin SK : A Randomized Controlled Trial Comparing Efficacy of Pentoxifylline and Pioglitazone on Metabolic Factors and Liver Histology in Patients with Non-alkoholic Steatohepatitis.. *Journal of clinical and experimental hepatology* 2012;2(4):333-7 [Pubmed Journal](#)

[98] Dufour J-F, Oneta CM, Gonvers J-J, Bihl F, Cerny A, Cereda J-M, Zala J-F, Helbling B, Steuerwald M, Zimmermann A : Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis.. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2006;4(12):1537-43 [Pubmed](#)

[99] Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S : Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis.. *The American journal of gastroenterology* 2003;98(11):2485-90 [Pubmed](#)

[100] Alam S, Nazmul Hasan S, Mustafa G, Alam M, Kamal M, Ahmad N : Effect of Pentoxifylline on Histological Activity and Fibrosis of Nonalcoholic Steatohepatitis Patients: A One Year Randomized Control Trial.. *Journal of translational internal medicine* 2017;5(3):155-163 [Pubmed Journal](#)

[101] Van Wagner LB, Koppe SWP, Brunt EM, Gottstein J, Gardikiotes K, Green RM, Rinella ME : Pentoxifylline for the treatment of non-alkoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial.. *Annals of hepatology* 10(3):277-86 [Pubmed](#)

[102] Zein CO, Yerian LM, Gogate P, Lopez R, Kirwan JP, Feldstein AE, McCullough AJ : Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial.. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2011;54(5):1610-9 [Pubmed Journal](#)

[103] Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, Dasarathy S, Diehl AM, Hameed B, Kowdley KV, McCullough A, Terrault N, Clark JM, Tonascia J, Brunt EM, Kleiner DE, Doo E : Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic

acid for non-cirrhotic, non-alkoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial.. *Lancet* (London, England) 2015;385(9972):956-65 [Pubmed Journal](#)

[104] Wong VW-S, Chan W-K, Chitturi S, Chawla Y, Dan YY, Duseja A, Fan J, Goh K-L, Hamaguchi M, Hashimoto E, Kim SU, Lesmana LA, Lin Y-C, Liu C-J, Ni Y-H, Sollano J, Wong SK-H, Wong GL-H, Chan HL-Y, Farrell G : Asia-Pacific Working Party on Non-alkoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 1: Definition, risk factors and assessment.. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2018;33(1):70-85 [Pubmed Journal](#)

[105] Kwok R, Choi KC, Wong GL-H, Zhang Y, Chan HL-Y, Luk AO-Y, Shu SS-T, Chan AW-H, Yeung M-W, Chan JC-N, Kong AP-S, Wong VW-S : Screening diabetic patients for non-alkoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study.. *Gut* 2016;65(8):1359-68 [Pubmed Journal](#)

[106] Morling JR, Fallowfield JA, Guha IN, Williamson RM, Ali M, Glancy S, Strachan MWJ, Price JF : Clinically significant chronic liver disease in people with Type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study.. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 2016;109(4):249-56 [Pubmed Journal](#)

[107] Prasetya IB, Hasan I, Wisnu W, Rumende CM : Prevalence and Profile of Fibrosis in Diabetic Patients with Non-alkoholic Fatty Liver Disease and the Associated Factors.. *Acta medica Indonesiana* 2017;49(2):91-98 [Pubmed](#)

[108] Sporea I, Mare R, Lupuşoru R, Sima A, Sirli R, Popescu A, Timar R : Liver Stiffness Evaluation by Transient Elastography in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Ultrasound-proven Steatosis.. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD* 2016;25(2):167-74 [Pubmed Journal](#)

[109] Lai L-L, Wan Yusoff WNI, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, Chan W-K : Screening for non-alkoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus using transient elastography.. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2018; [Pubmed Journal](#)

[110] Demir M, Deyneli O, Yılmaz Y : Screening for hepatic fibrosis and steatosis in Turkish patients with type 2 diabetes mellitus: A transient elastography study.. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology* 2018; [Pubmed Journal](#)

[111]

[112] Flowchart retningslinjer NKR NAFLD . Pulje NKR NAFLD 2019;

[113] Flowcharts for Enhanced Liver Fibrosis (ELF)-test. 2019;

[114] Flowchart retningslinjer. 2019;

[115] Flowchart tidlig opsporing NAFLD ved MetS\_T2DM. 2019;

[116] Flowchart fibrosis-4 (FIB-4). 2019;

[117] Flowchart NAFLD Fibrosis Score (NFS). 2019;

[118] Flowchart Transient Elastostografi (TE). 2019;

[119] Flowchart Medicinsk Behandling af NAFLD, PICO 6. 2019;

[120] AGREE vurderinger NKR NAFLD. 2019;

[121] AMSTAR vurderinger af systematiske reviews af diagnostiske tests. 2019;

[122] AMSTAR diagnostiske spørgsmål som excell fil.. 2019;

[123] Diagnostiske tests. Data ekstraktion og QUADAS vurdering mv.. 2019;