



Federatie
**Medisch
Specialisten**

MASLD/MASH

Inhoudsopgave

| | |
|---------------------------------------|-----|
| MASLD/MASH | 1 |
| Inhoudsopgave | 2 |
| Startpagina - MASLD/MASH | 3 |
| Identificatie MASLD-fibrose | 5 |
| Leefstijlinterventies | 39 |
| Medicamenteuze behandeling | 56 |
| Bariatrische chirurgie | 74 |
| Cardiovasculair Risicomanagement | 94 |
| Monitoren progressie van leverfibrose | 103 |
| HCC-surveillance | 114 |
| Organisatie van Zorg | 124 |

Startpagina – MASLD/MASH

Waar gaat deze richtlijn over?

De richtlijn geeft adviezen over de diagnostiek, behandeling en follow-up van patiënten met Metabole-disfunctie geassocieerde Steatotische Leverziekte (MASLD), voorheen bekend als niet-alcoholische leververvetting of wel Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD).^{*} De prevalentie van MASLD in Nederland bedraagt 22-25% en dit loopt op tot 50-60% in risicogroepen, met name patiënten met overgewicht/obesitas, metabool syndroom en diabetes mellitus type 2. Metabole-disfunctie geassocieerde Steatohepatitis (MASH), voorheen Non Alcoholic Steatohepatitis (NASH), het actieve en potentieel progressieve stadium van MASLD, komt naar schatting op grond van de internationale vakliteratuur bij 3% van de Nederlanders voor. MASH kan progressie vertonen naar MASH-fibrose en vervolgens tot cirrose en hepatocellulair carcinoom (HCC).

De huidige richtlijn bevat de volgende onderwerpen:

- Identificatie MASLD-fibrose
- Leefstijlinterventies
- Medicamenteuze behandeling
- Bariatrische chirurgie
- Cardiovasculair risicomanagement
- Monitoring progressie van leverfibrose
- HCC-surveillance
- Organisatie van zorg

^{*}Na het afronden van de conceptrichtlijn werd er een wijziging in de terminologie aangekondigd (MASLD en MASH i.p.v. NAFLD en NASH). Om de consistentie te waarborgen, worden in alle modules de termen MASLD en MASH gehanteerd, ook in de bespreking van de literatuur.

Afbakening van de richtlijn

Deze richtlijn richt zich op de diagnostiek, behandeling en follow-up van volwassen patiënten met MASLD/MASH in de tweede en derde lijn. De volgende definities worden hierbij gehanteerd:

- MASLD wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van leververvetting (> 5%) bij beeldvormend of histopathologisch onderzoek, zonder alternatieve oorzaak als overmatig alcoholgebruik (mannen: ≥ 3 EH/dag; vrouwen: ≥ 2 EH/dag), het gebruik van bepaalde medicatie of andere oorzaken. MASLD omvat het spectrum van steatose, tot actieve ziekte, in casu steatohepatitis, wat kan leiden tot MASLD-fibrose en – uiteindelijk – cirrose en MASLD-geassocieerd HCC.
- MASH wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van steatose in combinatie met ontsteking, ‘ballooning’ van hepatocyten en/of fibrose bij histopathologisch onderzoek.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is geschreven voor zorgverleners in de tweede of derde lijn, die betrokken zijn bij de behandeling van volwassenen met MASLD/MASH.

Voor patiënten

MASLD is een afkorting van Metabole-disfunctie geassocieerde Steatotische Leverziekte (MASLD), voorheen bekend als *non-alcoholic fatty liver disease*: niet-alcoholische leververvetting. Met deze overkoepelende term wordt zowel het stadium leververvetting als het actieve stadium leververvetting met ontsteking bedoeld. Voor het stadium van leververvetting met ontsteking wordt de afkorting MASH gebruikt.

Bij leververvetting hoopt er meer dan 5% vet op in de levercellen. De leververvetting kan overgaan in een leverontsteking. Hierdoor raken de levercellen beschadigd. In deze fase zijn er vaak nog geen klachten. De leverontsteking kan vervolgens leiden tot littekenweefsel in de lever. Dat noemen we leverfibrose. Dit kan ertoe leiden dat er levercirrose ontstaat: volledige verlittekening van de lever. De lever functioneert dan niet meer goed: het bloed kan moeilijker door de lever heen en de productie- en afvalstofverwerkingsfuncties van de lever nemen af. Patiënten kunnen dan klachten hebben, zoals vermoeidheid, gewichtsverlies, infecties en bloedingen.

Meer informatie over MASLD/MASH is te vinden op Thuisarts:

[volgt nog]

Meer informatie over (leven met) MASLD/MASH is te vinden op de website van de patiëntenvereniging:

<https://www.leverpatientenvereniging.nl/>

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm- en Leverartsen (NVMDL). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de maag-darm-leverartsen, internisten, pathologen, huisartsen, verpleegkundigen en diëtisten. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door inbreng van de Nederlandse Leverpatiënten Vereniging.

Toepassen

- [Stroomschema bij module organisatie van zorg](#)
- [Implementatieplan](#)

Status van de richtlijn

In het onderhoudsplan (zie Verantwoording) heeft de werkgroep aangegeven wat het uiterste jaar is voor beoordeling van actualiteit van de modules.

Verantwoording

Publicatiedatum : 04-04-2024

Beoordeeld op geldigheid: 19-03-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Identificatie MASLD-fibrose

Uitgangsvraag

Hoe kan MASLD-fibrose het beste worden geïdentificeerd middels niet-invasieve diagnostiek?

Aanbeveling

Pas de volgende niet-invasieve diagnostiek toe bij patiënten met een risico op MASLD-fibrose:

- Stap 1: Bepaal het risicoprofiel van de te onderzoeken patiënt; denk daarbij aan overgewicht/obesitas, metabool syndroom, DM2, leeftijd
- Stap 2. Sluit secundaire oorzaken van leververvetting uit zoals medicatie en andere leverziekten
- Stap 3: Gebruik de FIB-4 om leverfibrose (<F2) uit te sluiten; overweeg verwijzing bij FIB-4>2,67
- Stap 4: Zet vervolgdagnostiek in zoals de ELF-test of VCTE LSM bij*:
 - patiënten met een afwijkende FIB-4 suggestief voor ≥F2 (FIB-4 > 1,3 tot 65 jaar, FIB-4 > 2,0 ouder dan 65 jaar)
 - patiënten zonder een afwijkende FIB-4, maar waarbij op grond van het risicoprofiel toch aanvullende diagnostiek noodzakelijk is

Opmerking:

- Herhaal bij twijfel over de uitslag van de VCTE-LSM het onderzoek na drie maanden waarbij de patiënt nuchter is gedurende langere tijd (> vier uur);
- Voer bij twijfel over (bijkomende) aanwezigheid van andere leveraandoeningen of oorzaken van leververvetting een leverbiopsie uit.

* Fibrose niet waarschijnlijk bij ELF < 7,7 en VCTE-LSM < 8,0 kPa.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Op basis van de geïncludeerde studies (Vali, 2020; Mózes, 2022; Han, 2021) is er een redelijke mate van zekerheid over de diagnostische accuratesse van FIB-4 en de ELF-test voor de identificatie van significante leverfibrose (F2) alsook de diagnostische accuratesse van FIB-4, de ELF-test, LSM VCTE (FibroScan®) en ALAT/ASAT voor de identificatie van ernstige leverfibrose en cirrose (F3-4) bij patiënten met MASLD, gebruikmakend van leverbiopsie als referentiestandaard. Geen van de geïncludeerde studies rapporteerde gegevens over de diagnostische accuratesse van de LSM VCTE (FibroScan®) voor de identificatie van significante leverfibrose (F2). De levertesten ALAT en ASAT hebben voor nu geen waarde in de diagnostiek van MASLD/MASH fibrose, mede gezien de brede differentiaaldiagnose en het specifieke karakter. Uit de studieresultaten blijkt dat zowel de gerapporteerde sensitiviteit, specificiteit (cruciale uitkomstmaten) als positief en negatief voorspellende waarde (belangrijke uitkomstmaten) van de FIB-4, ELF-test en LSM VCTE (FibroScan®), sterk variëren naar gelang de gehanteerde afkapwaarden. Bij de keuze van de afkapwaarden moet daarom rekening gehouden worden met het bijbehorende risico op foutieve diagnoses.

Daarnaast zijn de voorspellende waarden sterk afhankelijk van de prevalentie van MASLD-fibrose in de populatie.

Voor de identificatie van ernstige leverfibrose wordt bij een MASLD-fibrose prevalentie van 30% een relatief hoge sensitiviteit, namelijk $\geq 90\%$ gezien bij een afkapwaarde van 0.88 voor FIB-4, 7.7 voor de ELF-test en 7.4 kPa voor de LSM VCTE (FibroScan®). De hoogste specificiteit wordt gezien bij de volgende (gecombineerde bovenste en onderste grenzen van) afkapwaarden: voor LSM VCTE (FibroScan®) $<7,1$, $\geq 14,1$ (90%) en <10 ; ≥ 15 kPa (94%), voor FIB-4 $<1,3$; $\geq 3,25$ (95%) en ELF-test van 11,30 (96%).

De bewijskracht van de gevonden resultaten wordt met name beperkt vanwege het risico op bias. De overall bewijskracht van de literatuur voor deze module is redelijk. Voor geen van de onderzochte niet-invasieve testen is de sensitiviteit én specificiteit $\geq 80\%$.

Er zijn geen studies gevonden die de diagnostische accuratesse van FIB-4, ELF-test en LSM VCTE (FibroScan®) vergeleken met de diagnostische accuratesse van transaminase bepalingen (ALAT, ASAT) voor het detecteren van MASLD-leverfibrose. Gezien de eerder benoemde aspecificiteit van deze leverenzymen bij MASLD/MASH wordt dit nu door de werkgroep als niet relevant bevonden.

Lopende cohortstudies zullen in de nabije toekomst een duidelijker beeld geven van de diagnostische waarde van de niet-invasieve testen voor MASLD-fibrose in verschillende (risico)populaties. Daarnaast worden ook nieuwe niet-invasieve testen ontwikkeld.

De prevalentie van MASLD-fibrose in de te onderzoeken doelgroep zoals bijvoorbeeld patiënten met DM2, heeft een grote invloed op de test resultaten. Het is bekend dat een lagere prevalentie samengaat met een lagere positief voorspellende waarde van de gebruikte testen. Daarom zijn grote cohortstudies nodig om een beter inzicht te krijgen in de prevalentie van MASLD-MASH om de diagnostische accuratesse te optimaliseren ten aanzien van de MASLD-fibrose diagnostiek. Een studie bij 561 patiënten met DM2 uit de eerste lijn en endocrinologische polikliniek, toonde de aanwezigheid van MASLD aan bij 70% en fibrose bij 21% (LSM $\geq 7,0$ kPa) van de patiënten, onderzocht met LSM-VCTE gecombineerd met FIB-4. Bij 6% werd significante fibrose (F2: LSM $\geq 8,2$ kPa) en bij 9% ernstige fibrose/cirrose gediagnosticeerd (F3-4: LSM $\geq 9,7$ kPa). De niet-invasieve test resultaten kwamen overeen met de uitkomsten van de LSM en de leverbiopsie, die werd uitgevoerd bij patiënten met aanwijzingen voor fibrose (LSM $\geq 7,0$ kPa) (Lomonaco, 2021). Deze resultaten zijn vergelijkbaar met een prospectieve studie bij 501 patiënten met DM2 van ≥ 50 jaar waarbij een MASLD-prevalentie van 65% werd gevonden met significante fibrose (F2: $\geq 8,8$ kPa met LSM VCTE (FibroScan®) en $\geq 3,63$ kPa met MR elastografie) bij 14% en cirrose bij 6% van deze patiënten werd aangetoond. Deze studie vond eveneens een hogere prevalentie van MASLD, significante fibrose en cirrose van respectievelijk 72,6%, 18,2% en 7,5% in de subpopulatie van patiënten met DM2 én obesitas (Ajmera, 2023). Dit zijn twee studies waar retro- en prospectief de prevalentie met niet-invasieve diagnostiek in een welomschreven populatie is onderzocht. Hoewel de afkapwaarden niet in beide studies gelijk waren tonen de studies de hoge MASLD-prevalentie en mate van leveraantasting.

Nederlands onderzoek in het grote Lifelines cohort (N = 167.729) toonde een MASLD prevalentie aan van 22% (van den Berg, 2017). In het bevolkingsonderzoek te Rotterdam (Ommoord studie) werd in een oude populatie (N = 2811) met gemiddelde leeftijd van $76,4 \pm 6,0$ jaar een MASLD prevalentie van 35,1 % gevonden (Koehler, 2012). Bij onderzoek in verschillende etnische groepen in Amsterdam (Helius cohort) werd een MASLD-prevalentie gevonden van 27,3% (Van Dijk, 2022). De Nederlandse prevalentie data komen overeen met de globale prevalentie (Perumpail, 2017. Younossi, 2016).

In het diagnostisch algoritme (zie stroomdiagram) adviseert de werkgroep, als eerste stap in de MASLD-fibrose diagnostiek, om een niet-invasieve test te gebruiken met een hoge sensitiviteit, met als belangrijkste doel om patiënten met MASLD-fibrose op te sporen. Bij voorkeur is de test laagdrempelig in te zetten doordat deze makkelijk beschikbaar en goedkoop is. Bij patiënten met afwijkende waarden of patiënten waarbij op basis van het risicoprofiel getwijfeld wordt aan de uitslag, kan er aanvullende diagnostiek worden ingezet.

Hieronder geeft de werkgroep een aantal overwegingen mee voor de onderzochte niet-invasieve testen: FIB-4, ELF-test en LSM VCTE (FibroScan®). Vervolgens is een aanbeveling opgesteld ten aanzien van de stappen die gezet dienen te worden om patiënten met MASLD-fibrose te identificeren.

FIB-4

De meest gebruikte, in de literatuur beschreven afkapwaarden voor de FIB-4 zijn: $<1,3$, te interpreteren als een laag risico op het hebben van (gevorderde) leverfibrose en $\geq 2,67$ als een hoog risico op de aanwezigheid van (gevorderde) leverfibrose.

Uit de meta-analyse van Mózes werd een sensitiviteit voor FIB-4 om ernstige fibrose aan te tonen berekend van 90% bij afkapwaarde van 0.88, 69% bij 1.44 en 38% bij 2.31. De specificiteit voor de genoemde afkapwaarden waren respectievelijk 39%, 70% en 90% (Mózes, 2022). Wat betreft de positief voorspellende waarde werd bij de afkapwaarde 0.88, 1.44 en 2.31 respectievelijk 39%, 50% en 62% gevonden en voor de negatief voorspellende waarden 90%, 84% en 77% respectievelijk bij een prevalentie van 30% gevorderde fibrose. Er is een hoge negatieve voorspellende waarde om gevorderde fibrose uit te sluiten.

De studie onderzocht de verschillende gecombineerde afkapwaarden. Hierbij is de sensitiviteit en specificiteit respectievelijk 54% en 91% met een PPV en NPV van respectievelijk 72% en 82% (zie Tabel 1). Verandering van de afkapwaarde naar $<0,88 - \geq 2,31$ verhoogt de sensitiviteit naar 80% en daarbij daalt de specificiteit naar 79%. Bij deze waarden zijn de PPV en NPV respectievelijk 62 en 91%. Hiermee stijgt het aantal personen met een correcte diagnose maar ook het aantal onterecht gediagnostiseerden. Opvallend is dat in veel onderzoeken de afkapcriteria $<1,3 - \geq 2,67$ wordt gebruikt en niet de gecombineerde afkapwaarden die gepaard gaan met een hogere sensitiviteit ($<0,88 - \geq 2,31$). De afkapwaarde met hoge specificiteit wordt door veel onderzoekers gebruikt omdat de nadruk ligt op het terecht uitsluiten van significante fibrose ($>F2$). De werkgroep adviseert om de afkapwaarde met de hoogste sensitiviteit en specificiteit te kiezen voor de populatie waarin MASLD-fibrose wordt onderzocht waarbij rekening gehouden moet worden met een aantal aspecten zoals de leeftijd. Dus, bij een FIB-4 $< 1,3$ is de kans op fibrose verwaarloosbaar en bij FIB-4 $\geq 2,67$ reden voor aanvullend onderzoek bij de MDL-arts. Bij waarden tussen $<1,3 - \geq 2,67$, het zogenaamde grijze gebied, wordt geadviseerd om een tweede test in te zetten om fout negatieven op te sporen. De keuze is afhankelijk van de beschikbaarheid van de LSM-VCTE (FibroScan®). In het geval dat dit diagnosticum niet beschikbaar is dan wordt aangeraden om de ELF test uit te voeren. Leeftijd is een variabele in de FIB-4 en heeft effect op de interpretatie van de uitslag zoals door McPherson in een stratificatie analyse werd aangetoond. In de groep tussen 35-65 jaar werd een AUROC berekend van 0,84. De specificiteit daalde sterk boven de 65 jaar naar 35% met als gevolg veel fout positieve uitslagen. De optimale afkapwaarde voor ≥ 65 jaar werd berekend en gevalideerd waarbij $<2,0$ de diagnostische effectiviteit verbeterde naar een sensitiviteit van 77% en specificiteit naar 70% (McPherson, 2017). Voor patiënten ouder dan 65 jaar is dan ook het advies om FIB-4 van 2,0 aan te houden om significante fibrose uit te sluiten. De

huidige richtlijn is geen aanbeveling voor de pediatrie en adolescentie populatie. De studies die zijn gebruikt in de analyses hanteerden leeftijd van minimaal 18 jaar als inclusiecriteria. Daarnaast lijkt de FIB-4 bij patiënten met DM2 een onderschatting te geven van de kans op fibrose (Blank, 2020).

ELF-test

Als tweede diagnostische stap kan gekozen worden voor de ELF test, een gepatenteerde test met algoritme dat is ontwikkeld door Siemens. In centra zonder de mogelijkheid om een LSM VCTE meting te verrichten is dit een goed alternatief in de diagnostiek. De uitslagen van deze test kunnen met de meest gebruikte afkapwaarden als volgt geïnterpreteerd worden: < 7,70 betekent een lage kans op (gevorderde, F2) leverfibrose met een hoge sensitiviteit van 93%, maar lage specificiteit van 34%, bij een prevalentie van MASLD-fibrose van 30% om fibrose uit te sluiten (zie Tabel 1). Bij een score van 9,8 is er een sensitiviteit van 65%, een specificiteit van 86%. Bij een score van >10,5 is er een sensitiviteit en specificiteit voor gevorderde fibrose (>F3-4) van respectievelijk 51% en 93%, waarbij de positief en negatief voorspellende waarde respectievelijk 75% en 81% bedraagt.

Bij het gebruik van deze test is het belangrijk om bij het interpreteren van de uitkomst rekening te houden met patiëntkarakteristieken en het feit dat de ELF-test nog niet op grote schaal in Nederland geïmplementeerd is, onder andere wegens assaykosten en organisatie van laboratoria.

VCTE-LSM(FibroScan®)

De meest gebruikte, beste beschikbare en best gevalideerde methode voor de VCTE-LSM is de FibroScan®. Hiermee kan op een zeer betrouwbare wijze gevorderde MASLD-fibrose gediagnosticeerd worden bij meer dan 12 kPa (F3-F4: AUC 95%). Een score < 8.0 kPa impliceert dat er waarschijnlijk geen sprake is van gevorderde MASLD-fibrose. In de literatuur wordt er bij een (gecombineerde) afkapwaarde van <7.9 - ≥9.6 kPa een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 84% en 78% gerapporteerd, bij een MASLD-fibrose prevalentie van 30%. De PPV en NPV zijn respectievelijk 62% en 92% (zie Tabel 1).

Voordelen en nadelen niet-invasieve diagnostiek

De prevalentie en ernst van MASLD-MASH nemen toe, ook in Nederland. De niet-invasieve diagnostiek heeft als voordeel dat op een snelle, patiëntvriendelijke manier, de aanwezigheid van leverfibrose kan worden opgespoord, zowel in de eerste als tweede lijn. Het vinden van de patiënten met het grootste risico op het ontwikkelen van leverfibrose door 'case finding' in de genoemde populaties maakt dat therapeutische opties mogelijk zijn om regressie van leververvetting, fibrose en ontsteking te verkrijgen waarbij gewichtsreductie een belangrijke pijler in de behandeling is door middel van leefstijlaanpassing. De ontwikkeling van fibrose is een langzaam progressief proces over jaren. In hoog risico groepen zoals patiënten met DM2 en/of obesitas kan de fibrogenese sneller verlopen met de ontwikkeling van cirrose en/of HCC en is follow up onderzoek geïndiceerd (zie module HCC surveillance). Na uitvoering van non-invasieve fibrosediagnostiek kan er alsnog een indicatie bestaan voor leverbiopsie, zoals twijfel over de diagnose of de mate van fibrose. Het histologische onderzoek kan eveneens geïndiceerd zijn om secundaire leversteatose veroorzaakt bijvoorbeeld door hepatitis C, medicatie of auto immuun aandoeningen zoals AIH uit te sluiten (Liebe, 2021). Voor een goede beoordeling van het leverbiopt is de voorkeur dat het wordt afgenomen met een 16G naald en tenminste 15 mm lang is (bij voorkeur 20-25 mm). Na de juiste voorbehandeling (aansnijden en kleuring) van

het biopt is het mogelijk een uitspraak te doen over de diagnose, mate van ontsteking en fibrosering. De nadelen van het leverbiopt zijn de belasting voor de patiënt, de (kleine) kans op complicaties zoals een nabloeding (<1%) en de kans op sampling error en 'interobserver variability' bij de patholoog.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Het belangrijkste doel van de niet-invasieve diagnostiek is om enerzijds MASLD-fibrose uit te sluiten bij patiënten met milde vormen van MASLD en anderzijds ernstige leverfibrose tijdig op te pikken bij patiënten met ernstige stadia van MASLD. Daarmee worden zowel patiënten geïdentificeerd die geen controle of behandeling nodig hebben alsook patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van ernstig leverlijden ('case finding'). Het voordeel van de inzet van niet-invasieve testen is dat deze snel en eenvoudig uit te voeren zijn, zonder grote belasting voor de patiënt. Patiënten met een verhoogd risico op ernstige MASLD zoals patiënten met DM2, hebben de mogelijkheid om op een snelle en veilige manier geïnformeerd te worden over de aanwezigheid en mate van de leverbeschadiging. De verkregen informatie geeft de patiënt en de zorgverlener de mogelijkheid een behandeling te starten of aan te passen. Daarnaast is er de mogelijkheid om tijdens follow-up het interventieproces te volgen en eventueel bij te stellen. De behandelopties worden in de modules over leefstijlinterventies en medicamenteuze behandeling besproken. Een ander voordeel van deze niet-invasieve testen is hun uitstekende inpasbaarheid in jaarcontroles voor aandoeningen die zeer vaak samen optreden met MASLD zoals DM2 en hart- en vaatziekten. Het is belangrijk om de voor- en nadelen van deze diagnostiek met de patiënt te bespreken en hen mee te laten beslissen over het follow-up traject. Veel patiënten die in de tweede lijn behandeld worden of verwezen zijn, kunnen na een eenvoudige uitleg, een bloedafname aangevuld met echo en VCTE-LSM (FibroScan®) krijgen. De bloedafname is vaak een redelijk goed uitvoerbare procedure en kan op elke locatie worden gedaan. De echo en LSM VCTE (FibroScan®) zijn eenvoudige handelingen die relatief weinig tijd in beslag nemen. Een punt van aandacht is de eigen bijdrage dat de patiënt moet betalen uit hun eigen risico en dit dient te worden besproken.

Kosten (middelenbeslag)

Het doel van het vroegtijdig opsporen van MASLD-fibrose is preventie van ernstig leverlijden en kostenreductie.

In een prospectieve studie in 3,012 patiënten werd de effectiviteit van een diagnostisch algoritme met twee non-invasieve MASLD-fibrosetesten onderzocht. In deze studie werd een twee-traps serologische diagnostiek naar MASLD-fibrose verricht (FIB-4 gevolgd door ELF). Patiënten met ernstige MASLD-fibrose (groter of gelijk aan F3) werden 5 keer beter gediagnostiseerd, en patiënten zonder ernstige MASLD-fibrose werden 81% minder vaak verwezen naar de hepatoloog ten opzichte van standaardzorg (Srivastava, 2019). Het tweeledige effect van dit onderzoek onderstreept het belang van het gebruik van een protocollaire aanpak met non-invasieve leverfibrosetesten in de detectie van MASLD-fibrose.

Gezien het feit dat MASLD-MASH onderdeel is van metabole disregulatie met systemische effecten zal vroege detectie van MASLD-fibrose ook een preventief effect kunnen hebben op het ontstaan en verergeren van de zogenaamde extra-hepatische aandoeningen zoals bijvoorbeeld DM2. Deze chronische leefstijl-gerelateerde aandoeningen vormen een substantieel aandeel van de kosten die o.a. medische, medicamenteuze en socio-economische aspecten omvatten. In een kostenanalyse studie, uitgevoerd in Duitsland, het Verenigd Koninkrijk, Italië en Frankrijk, werd berekend dat de MASLD-gerelateerde kosten tussen €345 en €1115 per patiënt per jaar bedroegen (Witkowsky 2022). Voor de Nederlandse setting is in

een cohort van patiënten met ongecompliceerde MASLD tussen 18 en 70 jaar berekend dat de kosten voor drie maanden €1424,17 bedroegen (van de Ven, 2019). Deze kostenberekeningen omvatten de kosten gemaakt door (para)medische handelingen, medicatie en ziekteverzuim. De beschreven kosten zijn naar alle waarschijnlijkheid een onderschatting, aangezien uitgaven die samenhangen met ziekteverzuim, medicatie, follow up onderzoeken en socio-economische aspecten niet zijn meegenomen. Niettemin zijn kosteneffectiviteitsstudies belangrijk om de besparing van vroegdiagnostiek en preventie in MASLD-MASH te bepalen voor toekomstig niet-invasieve diagnostiek. Uitgebreide epidemiologische studies zullen in de toekomst meer duidelijkheid hierover geven. Concluderend, een (vroegtijdige) opsporing van MASLD-MASH fibrose met co- morbiditeit zal kunnen bijdragen aan preventie van voortschrijdende ziekte en reductie van de kosten.

Er is nog geen uniformiteit over de terugbetaling van de niet-invasieve testen. De VCTE-LSM (zoals de FibroScan®) wordt in sommige ziekenhuizen afgerekend als een abdominale echografie. Overleg met verschillende partijen is lopende om een vergoeding te bepalen. Omdat er geen terugbetaling is voor de ELF-test betekent het dat dit uit eigen afdelingsbudget moet worden bekostigd. De FIB-4 is als de benodigde parameters (leeftijd, ASAT, ALAT en trombocyten) beschikbaar zijn, snel te berekenen zonder enige additionele kosten.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De niet-invasieve diagnostiek, is haalbaar voor de tweede lijn in een groot aantal ziekenhuizen die beschikken over VCTE-LSM zoals bijvoorbeeld de FibroScan®. Leverbiopten voor de verfijning van de diagnostiek en uitsluiting van andere leveraandoeningen kunnen uitgevoerd worden in de meeste ziekenhuizen. De biopten kunnen - als het gaat over diagnostische twijfel - worden bekeken in een online panel van experts onder leiding van de afdeling pathologie van het Amsterdam UMC ("Dutch Liver Pathology Panel", DLPP). De kosten van het leverbiopt zijn relatief hoog, gezien korte dag opname, echogeleide punctie en afhandeling op de afdeling pathologie. Dit maakt de uitvoering van leverbiopten op grote schaal niet mogelijk.

Belemmerende factoren

Er zijn weinig belemmerende factoren ten aanzien van de uitvoerbaarheid van de FIB-4. De bloedafname is eenvoudig uitvoerbaar bij personen die bereid zijn om geprikt te worden. Het betreft een beperkte bloedafname en dit is in eerste en tweede lijn nagenoeg overal uitvoerbaar.

Zoals eerder benoemd is een leeftijd > 65 jaar een factor om rekening mee te houden bij deze bepaling. Hetzelfde geldt voor een leeftijd < 35 jaar. Een ander aspect is de onderdiagnostiek van fibrose bij een afkapwaarde van < 1,3 bij patiënten met DM2. Boursier (2022) concludeerde dat patiënten met langer bestaande DM2 een grotere kans hebben op fibrose en dat de FIB-4 geen goede accurate test was. Dit werd bevestigd door andere onderzoekers (Gracen, 2022 en Kim, 2022) en pleit voor het uitvoeren van een tweede aanvullende test zoals de VCTE-LSM.

In tegenstelling tot de FIB-4 is de ELF-test niet volledig zelfstandig uit te voeren, want de gepatenteerde test wordt commercieel aangeboden en kan slechts in een beperkt aantal laboratoria worden uitgevoerd met geleverde apparatuur en media. Om het gebruik te vergroten zal de uitvoerbaarheid van de ELF-test beter toegankelijk moeten worden.

De VCTE-LSM meting wordt uitgevoerd in centra die de FibroScan® of een echoapparaat met een VCTE-LSM module hebben. De resultaten van de VCTE-LSM zijn goed interpreteerbaar en gevalideerd (zie boven, Vali,

2020; Mózes, 2022; Han, 2021). Centra in de tweede lijn die niet beschikken over een VCTE-LSM kunnen patiënten verwijzen naar een ander centrum. Kosten kunnen in rekening gebracht worden door het centrum waar het onderzoek wordt uitgevoerd. Of de ziektekostenverzekeraar de kosten vergoedt, hangt af van de nomenclatuur die gebruikt wordt. De kosten voor de aanschaf van een FibroScan® zijn substantieel. Er wordt gewerkt aan een lease optie waarbij per meting een vaste prijs zal berekend worden. Met de ziektekostenverzekeraar zal uiteindelijk overeengekomen moeten worden hoe de financiering van de FibroScan® zal verlopen in de tweede en ook eerste lijnzorg.

Het is eenvoudig om een VCTE-LSM uit te voeren en deze handeling kan na een korte instructie in de praktijk gebracht worden. Er is bij ongeveer 3% van de patiënten een onvolledige of niet goed uitvoerbare meting. De belangrijkste oorzaken zijn krappe intercostale ruimte, ascites, obesitas en moeilijke positionering van de patiënt. Het VCTE-LSM onderzoek is minder betrouwbaar indien de patiënt niet ten minste drie uur nuchter is (risico op fout-verhoogde uitslag). Het wisselen van M- naar XL-probe kan helpen om het onderzoek alsnog te doen slagen, waarbij de interpretatie van de waarden licht verschillen per probe.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de diagnostische procedure

De mate van leverfibrose is de belangrijkste indicator voor de ernst van MASLD/MASH. Er zijn diverse niet-invasieve testen beschikbaar om MASLD-fibrose te identificeren dan wel uit te sluiten, zoals de FIB-4, ELF-test, VCTE-LSM (FibroScan®) en ALAT/ASAT. De diagnostische waarde van levertestafwijkingen (ALAT/ASAT) in het kader van het opsporen van MASLD-fibrose is beperkt. De diagnostische waarde van de FIB-4 voor het identificeren van MASLD-fibrose is beperkt om de mate en ernst van fibrose/cirrose aan te tonen. Deze test lijkt voornamelijk vooral geschikt om MASLD-fibrose uit te sluiten waarbij de afkapwaarde voor ≥ 65 jaar verschilt van de leeftijd tussen 35-65 jaar. Deze test is laagdrempelig in te zetten, vanwege de lage kosten en goede beschikbaarheid. Daarom is de aanbeveling om de FIB-4 als eerste stap in te zetten. De MASLD-fibrose prevalentie verschilt afhankelijk van de groep waarin getest wordt. Het wordt aangeraden om in de beoordeling van de uitslag rekening te houden met aspecten die belangrijk zijn voor de ernst en progressie van fibrose zoals overgewicht/obesitas, metabool syndroom en DM2.

Voor aanvullende diagnostiek kan gebruik gemaakt worden van de VCTE-LSM (FibroScan®). Indien er geen directe beschikbaarheid is van de mogelijkheid om een LSM VCTE met bijvoorbeeld de FibroScan® uit te voeren dan kan het best gekozen worden om een ELF-test te doen. Het nadeel van de ELF test zijn de voornamelijk beperkte implementatie in Nederland en de nog nader af te spreken kosten.

Een leverbiopsie wordt geadviseerd in die gevallen waarbij er onduidelijkheid is over de mate van ontsteking (MASH) en fibrose enerzijds en analyse van bijkomende schade aan de lever, bijvoorbeeld door alternatieve oorzaken van leversteatose (bepaalde genotypes hepatitis C, medicamenteuze beschadiging) of andere vormen van leverontsteking, of als er auto immuun aandoeningen zijn zoals AIH.

Onderbouwing

Achtergrond

Hoewel $> 5\%$ steatose een basisvoorwaarde is voor de diagnose MASLD, is alleen van de aanwezigheid en mate van leverfibrose bij MASLD aangetoond dat het prognostische waarde heeft, zowel voor levergerelateerde morbiditeit en mortaliteit als voor 'all-cause' mortaliteit. Voornamelijk is de gouden standaard voor MASLD-MASH diagnostiek het leverbiopt. Met een biopt kan zowel de mate van vervetting alsook de

ernst van de eventuele ontsteking en de fibrose graad bepaald worden. Tevens is het leverbiopt belangrijk om andere leverziekten zoals auto immuun hepatitis (AIH) en andere onderliggende leverziekten met of bij steatose uit te sluiten.

De relatief hoge prevalentie van MASLD, voornamelijk in de populatie met overgewicht, obesitas, metabool syndroom, diabetes mellitus, hart- en vaatziekten, vraagt echter om een andere diagnostische aanpak dan het invasieve leverbiopt, dat een klein maar belangrijk risico heeft op complicaties, zoals pijn en nabloeding. Daarnaast is het tijdrovend, relatief kostbaar en brengt het een risico met zich mee op 'sampling error' en 'inter-observer' variabiliteit, zeker bij de zogenaamde grensgevallen. Voor de prognostische cruciale inschatting van de aanwezigheid en mate van leverfibrose bij MASLD-MASH gaat daarom de voorkeur uit naar betrouwbare, niet-invasieve, eenvoudigere en goedkopere methoden. Inmiddels zijn verschillende niet-invasieve diagnostische methoden ontwikkeld waarmee de aanwezigheid en mate van leverfibrose in het geval van MASLD-MASH kan worden bepaald. Progressie van MASLD/MASH fibrose is in het algemeen een langzaam proces. Met niet-invasieve fibroseparameters kan follow-up verricht worden en kan het effect van behandelingen zoals leefstijlinterventies over de tijd gevolgd worden. Er verschijnen steeds meer publicaties die de prognostische waarde van deze niet-invasieve fibroseparameters aantonen in verschillende populaties.

De meest gebruikte en best gevalideerde niet-invasieve bloedonderzoeken voor MASLD-fibrose zijn: de Fibrosis-4 index (FIB-4), berekend met een formule uit de parameters leeftijd, ASAT, ALAT en trombocyten en de Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test, bepaald aan de hand van matrix turnover eiwitten 'hyaluronic acid' (HA), 'procollagen III amino-terminal peptide' (PIIINP), en 'tissue inhibitor matrix metalloproteïnase' 1 (TIMP-1)). De mate van leverelasticiteit/stijfheid ('liver stiffness measure': LSM) als afgeleide van leverfibrose, kan worden bepaald met een gevalideerde, eenvoudig uit te voeren echografische techniek: vibration-controlled transient elastography (VCTE), waarbij FibroScan® de meest gebruikte en best gevalideerde methode is. De diagnostische eigenschappen van de genoemde testen voor MASLD-MASH fibrose zullen in deze module worden besproken.

Conclusies / Summary of Findings

Part 1. FIB-4

Conclusions

Area under the curve

| | |
|---------------------------|---|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of FIB-4 for identifying advanced fibrosis (F3-F4) and significant fibrosis (F2) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported AUCs for identifying advanced fibrosis (F3-F4) and significant fibrosis were 0.76 and 0.68 respectively.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022; Han, 2021</i></p> |
|---------------------------|---|

Sensitivity

| | |
|------------------------------|--|
| <p>Moderate GRADE</p> | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of FIB-4 for identifying advanced fibrosis (F3-F4) and significant fibrosis (F2) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>For advanced fibrosis (F3-F4), the reported sensitivity ranged from 34% to 90%, using various cut-offs.</p> <p>For significant fibrosis (F2), the reported sensitivity was 0.42.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022; Han, 2021</i></p> |
|------------------------------|--|

Specificity

| | |
|------------------------------|--|
| <p>Moderate GRADE</p> | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of FIB-4 for identifying advanced fibrosis (F3-F4) and significant fibrosis (F2) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>For advanced fibrosis (F3-F4), the reported specificity ranged from 39% to 95%, using various cut-offs.</p> <p>For significant fibrosis (F2), the reported specificity was 0.93.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022; Han, 2021</i></p> |
|------------------------------|--|

Positive predictive value

| | |
|------------------------------|--|
| <p>Moderate GRADE</p> | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of FIB-4 for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported positive predictive values at a prevalence rate of MASLD-fibrosis of 30% ranged from 39% to 79%, using various cut-offs.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|------------------------------|--|

Negative predictive value

| | |
|------------------------------|--|
| <p>Moderate GRADE</p> | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of FIB-4 for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported negative predictive values at a prevalence rate of MASLD-fibrosis of 30% ranged from 77% to 90%, using various cut-offs.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|------------------------------|--|

Part 2. ELF-test

Conclusions

Area under the curve

| | |
|---------------------------|---|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of ELF-test for identifying advanced fibrosis (F3-F4) and significant fibrosis (F2) in patients with (suspected) MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported AUCs for identifying advanced fibrosis (F3-F4) and significant fibrosis (F2) were 0.83 and 0.81 respectively.</p> <p><i>Source: Vali, 2020</i></p> |
|---------------------------|---|

Sensitivity

| | |
|---------------------------|---|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of ELF-test for identifying advanced fibrosis (F3-F4) and significant fibrosis (F2) in patients with (suspected) MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>For advanced fibrosis (F3-F4), the reported sensitivity ranged from 0.36 to 0.93, using various cut-offs.</p> <p>For significant fibrosis (F2), the reported sensitivity ranged from 0.17 to 0.97, using various cut-offs.</p> <p><i>Source: Vali, 2020</i></p> |
|---------------------------|---|

Specificity

| | |
|---------------------------|---|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of ELF-test for identifying advanced fibrosis (F3-F4) and significant fibrosis (F2) in patients with (suspected) MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>For advanced fibrosis (F3-F4), the reported specificity ranged from 0.34 to 0.96, using various cut-offs.</p> <p>For significant fibrosis (F2), the reported specificity ranged from 0.10 to 0.99, using various cut-offs.</p> <p><i>Source: Vali, 2020</i></p> |
|---------------------------|---|

Positive predictive value

| | |
|------------------------------|---|
| <p>Moderate GRADE</p> | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of ELF-test for identifying advanced fibrosis (F3-F4) and significant fibrosis (F2) in patients with (suspected) MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>For advanced fibrosis (F3-F4), the reported positive predictive values at a prevalence rate of MASLD-fibrosis of 5-10% ranged from 0.07 to 0.52, using various cut-offs.</p> <p>For significant fibrosis (F2), the reported positive predictive values at a prevalence rate of MASLD-fibrosis of 5-10% ranged from 0.05 to 0.66, using various cut-offs.</p> <p><i>Source: Vali, 2020</i></p> |
|------------------------------|---|

Negative predictive value

| | |
|------------------------------|---|
| <p>Moderate GRADE</p> | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of ELF-test for identifying advanced fibrosis (F3-F4) and significant fibrosis (F2) in patients with (suspected) MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>For advanced fibrosis (F3-F4), the reported negative predictive values at a prevalence rate of MASLD-fibrosis of 5-10% ranged from 0.93 to 0.99, using various cut-offs.</p> <p>For significant fibrosis (F2), the reported negative predictive values at a prevalence rate of MASLD-fibrosis of 5-10% ranged from 0.91 to 0.98, using various cut-offs.</p> <p><i>Source: Vali, 2020</i></p> |
|------------------------------|---|

Part 3: LSM VCTE (FibroScan®)

Conclusions

Area under the curve

| | |
|------------------------------|---|
| <p>Moderate GRADE</p> | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of LSM VCTE (FibroScan®) for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported AUC for identifying advanced fibrosis was 0.85.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|------------------------------|---|

Sensitivity

| | |
|---------------------------|---|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of LSM VCTE (FibroScan®) for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported sensitivity ranged from 55% to 90%, using various cut-offs.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|---------------------------|---|

Specificity

| | |
|---------------------------|---|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of LSM VCTE (FibroScan®) for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported specificity ranged from 60% to 94%, using various cut-offs.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|---------------------------|---|

Positive predictive value

| | |
|---------------------------|--|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of LSM VCTE (FibroScan®) for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported positive predictive values at a prevalence rate of MASLD-fibrosis of 30% ranged from 49% to 81%.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|---------------------------|--|

Negative predictive value

| | |
|---------------------------|--|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of LSM VCTE (FibroScan®) for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported negative predictive values at a prevalence rate of MASLD-fibrosis of 30% ranged from 82% to 93%.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|---------------------------|--|

Part 4. Sequential combination of NITs (algorithm combining FIB-4 and LSM VCTE)

Conclusions

Area under the curve (AUC)

| | |
|----------------|--|
| - GRADE | <p>None of the included studies reported on the outcome measure AUC for identification of advanced fibrosis (F3-F4) using sequential combination of tests.</p> <p><i>Source: -</i></p> |
|----------------|--|

Sensitivity

| | |
|-----------------------|---|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of sequential combination of FIB-4 and LSM VCTE (FibroScan®) for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported sensitivity at a prevalence rate of MASLD-fibrosis of 30% ranged from 66% to 80%, using various cut-offs.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|-----------------------|---|

Specificity

| | |
|-----------------------|---|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of sequential combination of FIB-4 and LSM VCTE (FibroScan®) for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported specificity at a prevalence rate of MASLD-fibrosis of 30% ranged from 81% to 86%, using various cut-offs.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|-----------------------|---|

Positive predictive value

| | |
|-----------------------|--|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of sequential combination of FIB-4 and LSM VCTE (FibroScan®) for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported positive predictive values at a prevalence rate of MASLD-fibrosis of 30% ranged from 62% to 66%, using various cut-offs.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|-----------------------|--|

Negative predictive value

| | |
|---------------------------|--|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of sequential combination of FIB-4 and LSM VCTE (FibroScan®) for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported negative predictive values at a prevalence rate of MASLD-fibrosis of 30% ranged from 86% to 91%, using various cut-offs.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|---------------------------|--|

Part 5: ALAT and ASAT

Conclusions

Area under the curve

| | |
|---------------------------|--|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of ALAT/ASAT for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported AUC for identifying fibrosis was 0.64.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|---------------------------|--|

Sensitivity

| | |
|---------------------------|---|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of ALAT/ASAT for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported sensitivity ranged from 16% to 90%, using various cut-offs.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|---------------------------|---|

Specificity

| | |
|---------------------------|---|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of ALAT/ASAT for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported specificity ranged from 25% to 90%, using various cut-offs.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|---------------------------|---|

Positive predictive value

| | |
|---------------------------|--|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of ALAT/ASAT for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported positive predictive values at a prevalence rate of MASLD-fibrosis of 30% ranged from 34% to 41%.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|---------------------------|--|

Negative predictive value

| | |
|---------------------------|--|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of ALAT/ASAT for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported negative predictive values at a prevalence rate of MASLD-fibrosis of 30% ranged from 71% to 85%.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|---------------------------|--|

Samenvatting literatuur

Description of studies

Mózes (2022) performed an individual patient data (IPD) meta-analysis in adults (≥ 18 years) with MASLD to evaluate the diagnostic performance of liver stiffness measurement by vibration controlled transient elastography (LSM VCTE) and Fibrosis-4 Index (FIB-4) as screening tests to identify advanced fibrosis. Data from 37 studies were pulled into a cohort of 5,735 unique patients with MASLD proven by biopsy. Median age (IQR) was 54 (NR) years. In total, 45% of the patients were women, 33% had diabetes and 43% had BMI ≥ 30 kg/m². Advanced fibrosis (F3–4) and cirrhosis (F4) were the target conditions of interest. Overall, 30% of the patients had advanced fibrosis and 11% of the patients had cirrhosis. The quality of the studies was assessed with the QUADAS-2 tool. The index test of interest for diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis was LSM VCTE (performed with FibroScan® (Echosens, France)), which was compared to liver histology (reference standard). The diagnostic accuracy of FIB-4 was computed where data were available. Patients underwent both liver biopsy and LSM VCTE within six months of each other.

Han (2021) conducted a systematic review and meta-analysis to evaluate the diagnostic accuracy of FIB-4 as a screening test to identify advanced fibrosis (F3-F4) and significant fibrosis (F2) in patients with MASLD. They searched PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, Korean Medical Database and Korean Studies Information Service System up to October 2020. 36 studies were eligible for inclusion in this systematic review. Data of 14,992 patients were included. Mean age (\pm SD) was 48.6 \pm 6.13 years. In total, 36.2% of the patients had diabetes. The prevalence of significant and advanced fibrosis in the study population was not reported. The quality of the studies was assessed with the QUADAS-2 tool and the QUIPS tool. The index test of interest was FIB-4, which was compared to liver histology (reference standard). The timing between liver biopsy and FIB-4 was not reported.

Vali (2020) performed a systematic review and meta-analysis to evaluate the diagnostic accuracy of the ELF-test to identify fibrosis in patients with (suspected) MASLD. They searched Medline, PubMed, Embase, Science Citation Index and Central, up to December 2019. 17 studies were eligible for inclusion in this systematic review. Data of 5,366 patients ≥ 18 years with paired liver histology and index biomarker data were included. Different algorithms have been developed for ELF-test, by Guha (2008) and by Siemens. To convert all thresholds to those of the Siemens algorithm, the following regression equation was used: (Siemens results = (Guha results + 8.6498)/0.8854). The target conditions were MASH (with or without fibrosis) and staging of liver fibrosis. The mean age of the patients ranged from 42 to 60 years. Four studies included patients with suspected MASLD, two studies included morbidly obese patients and 11 studies included patients with biopsy proven MASLD. The prevalence of advanced fibrosis ranged from 18% to 71%. The quality of the studies was assessed with the QUADAS-2 tool. The index test of interest was ELF-test, which was compared to liver histology (reference standard). The timing between liver biopsy and ELF-test was not consistently reported.

Results

Results are described per outcome measure for each NIT separately. Because of the absence of relevant studies, no conclusions could be drawn on the diagnostic performance of LSM VCTE (FibroScan®), FIB-4 and ELF-test for identification of fibrosis in adult patients at risk of MASLD, compared to ALAT and ASAT blood tests (comparator tests in PICO).

Part 1. FIB-4

Area under the curve (AUC)

In the IPD meta-analysis by Mózes (2022), FIB-4 had an AUC (95%CI) of 0.76 (0.74 to 0.77) for identifying advanced fibrosis. In the meta-analysis by Han (2021), the AUC (95%CI) of FIB-4 for advanced fibrosis (F3-F4) was 0.76 (0.74 to 0.81). For significant fibrosis (F2), the AUC (95%CI) was 0.68 (0.65 to 0.76).

Sensitivity

In the IPD meta-analysis by Mózes (2022), FIB-4 for identification of advanced fibrosis had a sensitivity (95%CI) of 90% (88 to 91), 69% (67 to 72) and 38% (36 to 41), using cut-offs of 0.88, 1.44 and 2.31. Mózes (2022) also calculated sensitivity when using various paired cut-offs ('rule-in' and 'rule-out' cut-offs for advanced fibrosis), which were adapted from the literature. Results are also reported in Table 1. In the meta-analysis by Han (2021), the pooled sensitivity (95%CI) of FIB-4 for identification of advanced fibrosis was 0.42 (0.33 to 0.51). The pooled sensitivity (95%CI) of FIB-4 for identification of significant fibrosis was 0.42 (0.16 to 0.73). Overall, sensitivity ranged from 34% to 90%. The highest sensitivity (90%) was reported when using cut-off of 0.88 (Table 1).

Specificity

In the IPD meta-analysis by Mózes (2022), FIB-4 for ruling out advanced fibrosis had a specificity (95%CI) of 39% (37 to 41), 70% (69 to 72) and 90% (89 to 91), using cut-offs of 0.88, 1.44 and 2.31 respectively. Mózes (2022) also calculated specificity when using various paired cut-offs ('rule-in' and 'rule-out' cut-offs for advanced fibrosis), which were adapted from the literature. Results are also reported in Table 1.

In the meta-analysis by Han (2021), the pooled specificity (95%CI) of FIB-4 for ruling out advanced fibrosis was 0.93 (0.91 to 0.95). The pooled specificity (95%CI) of FIB-4 for ruling out significant fibrosis was 0.93 (0.56 to 0.99).

Overall, specificity ranged from 39% to 95%. The highest specificity (95%) was reported when using a paired cut-off of <1.3 ('rule-out'), ≥ 3.25 ('rule-in') (Table 1).

Positive predictive value (PPV)

Mózes (2022) calculated indicative FIB-4 PPV for the range of MASLD-fibrosis prevalences (5%–50%) reported in the primary studies included in the SR (Table 2). The PPV for a prevalence of advanced fibrosis of 30%, was 39%, 50% and 62%), using cut-offs of 0.88, 1.44 and 2.31 respectively. Mózes (2022) also calculated PPV when using various paired cut-offs, which were partly adapted from the literature. Results are also reported in Table 2. Overall, PPV ranged from 39% to 79%. The highest PPV was reported when using paired cut-off of <1.3, ≥ 3.25 .

Negative predictive value (NPV)

Mózes (2022) calculated indicative FIB-4 NPV for the range of MASLD-fibrosis prevalences (5%–50%) reported in the primary studies included in the SR (Table 2). The NPV for a prevalence of advanced fibrosis of 30%, was 90%, 84% and 77%, using cut-offs of 0.88, 1.44 and 2.31 respectively. Mózes (2022) also calculated NPV when using various paired cut-offs ('rule-in' and 'rule-out' cut-offs for advanced fibrosis), which were adapted from the literature. Results are also reported in Table 2. Overall, NPV ranged from 77% to 90%. The highest NPV was reported when using a cut-off of 0.88.

Level of evidence of the literature

Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and area under the curve

The level of evidence for systematic reviews of diagnostic accuracy studies starts at high. The level of evidence for the outcome measures sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and area under the curve for FIB-4 was downgraded by one level to moderate, because of risk of bias (most of the studies had high risk of bias, mainly due to not reporting and/or exclusion of technical failures from the analysis, downgraded one level).

Conclusions

Area under the curve

| | |
|---------------------------|---|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of FIB-4 for identifying advanced fibrosis (F3-F4) and significant fibrosis (F2) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported AUCs for identifying advanced fibrosis (F3-F4) and significant fibrosis were 0.76 and 0.68 respectively.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022; Han, 2021</i></p> |
|---------------------------|---|

Sensitivity

| | |
|-----------------------|--|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of FIB-4 for identifying advanced fibrosis (F3-F4) and significant fibrosis (F2) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>For advanced fibrosis (F3-F4), the reported sensitivity ranged from 34% to 90%, using various cut-offs.</p> <p>For significant fibrosis (F2), the reported sensitivity was 0.42.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022; Han, 2021</i></p> |
|-----------------------|--|

Specificity

| | |
|-----------------------|--|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of FIB-4 for identifying advanced fibrosis (F3-F4) and significant fibrosis (F2) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>For advanced fibrosis (F3-F4), the reported specificity ranged from 39% to 95%, using various cut-offs.</p> <p>For significant fibrosis (F2), the reported specificity was 0.93.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022; Han, 2021</i></p> |
|-----------------------|--|

Positive predictive value

| | |
|-----------------------|--|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of FIB-4 for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported positive predictive values at a prevalence rate of MASLD-fibrosis of 30% ranged from 39% to 79%, using various cut-offs.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|-----------------------|--|

Negative predictive value

| | |
|-----------------------|--|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of FIB-4 for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported negative predictive values at a prevalence rate of MASLD-fibrosis of 30% ranged from 77% to 90%, using various cut-offs.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|-----------------------|--|

Part 2. ELF-test

Area under the curve (AUC)

Vali (2020) reported on the AUC for detecting significant ($\geq F2$) and advanced (F3-F4) fibrosis. The AUC (95%CI) for detecting advanced fibrosis based on a multiple thresholds model using homogenized thresholds was 0.83 (0.71 to 0.90). The AUC (95%CI) for detecting significant fibrosis was 0.81 (0.66 to 0.89), based on a meta-analysis of five studies.

Sensitivity

Vali (2020) reported on sensitivity of the ELF-test for identification of significant ($\geq F2$) and advanced fibrosis (F3-F4), using various cut-offs. For identification of advanced fibrosis, results are reported in Table 1. Sensitivity ranged from 0.36 to 0.93, using various cut-offs. Highest sensitivity was reported when using the cut-off of 7.70. The sensitivity (95%CI) for detecting advanced fibrosis based on a multiple thresholds model using homogenized thresholds was 0.73 (0.60 to 0.83).

For identification of significant fibrosis, results are reported in Table 3. Sensitivity ranged from 0.17 to 0.97, using various cut-offs. Highest sensitivity was reported when using the cut-off of 7.70.

Specificity

Vali (2020) reported on specificity of the ELF-test in ruling out significant ($\geq F2$) and advanced fibrosis (F3-F4), using various cut-offs. For identification of advanced fibrosis, results are reported in Table 1. Specificity ranged from 0.34 to 0.96, using various cut-offs. Highest specificity was reported when using the cut-off of 11.30. The specificity (95%CI) for ruling out advanced fibrosis based on a multiple thresholds model using homogenized thresholds was 0.80 (0.68 to 0.88).

For identification of significant fibrosis, results are reported in Table 3. Specificity ranged from 0.10 to 0.99, using various cut-offs. Highest specificity was reported when using the cut-off of 11.30.

Positive predictive value (PPV)

Vali (2020) calculated PPV for the range of different MASLD-fibrosis prevalences, using various cut-offs. For advanced fibrosis, results are reported in Table 2. At lower prevalence levels such as 5% or 10%, the PPV ranged from 0.07 to 0.82, using various cut-offs. Highest PPV was reported when using the cut-off of 11.30. For identification of significant fibrosis, results are reported in Table 4. At lower prevalence levels such as 5% or 10%, the PPV ranged from 0.05 to 0.66, using various cut-offs. Highest PPV was reported when using the cut-off of 11.30.

Negative predictive value (NPV)

Vali (2020) calculated NPV for the range of different MASLD-fibrosis prevalences, using various cut-offs. For advanced fibrosis, results are reported in Table 2. At lower prevalence levels such as 5% or 10%, the NPV ranged from 0.93 to 0.99, using various cut-offs. Highest NPV was reported when using the cut-off of 7.70. For significant fibrosis, results are reported in Table 4. At lower prevalence levels such as 5% or 10%, the NPV ranged from 0.91 to 0.98, using various cut-offs. Highest NPV was reported when using the cut-off of 7.70.

Level of evidence of the literature

Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and area under the curve

The level of evidence for systematic reviews of diagnostic accuracy studies starts at high. The level of evidence for the outcome measures sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value

and area under the curve for the ELF-test was downgraded to moderate because of risk of bias (most of the studies had high risk of bias, mainly with regard to patient selection, index test or flow and timing, downgraded one level).

Conclusions

Area under the curve

| | |
|---------------------------|---|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of ELF-test for identifying advanced fibrosis (F3-F4) and significant fibrosis (F2) in patients with (suspected) MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported AUCs for identifying advanced fibrosis (F3-F4) and significant fibrosis (F2) were 0.83 and 0.81 respectively.</p> <p><i>Source: Vali, 2020</i></p> |
|---------------------------|---|

Sensitivity

| | |
|---------------------------|---|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of ELF-test for identifying advanced fibrosis (F3-F4) and significant fibrosis (F2) in patients with (suspected) MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>For advanced fibrosis (F3-F4), the reported sensitivity ranged from 0.36 to 0.93, using various cut-offs.</p> <p>For significant fibrosis (F2), the reported sensitivity ranged from 0.17 to 0.97, using various cut-offs.</p> <p><i>Source: Vali, 2020</i></p> |
|---------------------------|---|

Specificity

| | |
|---------------------------|---|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of ELF-test for identifying advanced fibrosis (F3-F4) and significant fibrosis (F2) in patients with (suspected) MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>For advanced fibrosis (F3-F4), the reported specificity ranged from 0.34 to 0.96, using various cut-offs.</p> <p>For significant fibrosis (F2), the reported specificity ranged from 0.10 to 0.99, using various cut-offs.</p> <p><i>Source: Vali, 2020</i></p> |
|---------------------------|---|

Positive predictive value

| | |
|-----------------------|---|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of ELF-test for identifying advanced fibrosis (F3-F4) and significant fibrosis (F2) in patients with (suspected) MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>For advanced fibrosis (F3-F4), the reported positive predictive values at a prevalence rate of MASLD-fibrosis of 5-10% ranged from 0.07 to 0.52, using various cut-offs.</p> <p>For significant fibrosis (F2), the reported positive predictive values at a prevalence rate of MASLD-fibrosis of 5-10% ranged from 0.05 to 0.66, using various cut-offs.</p> <p><i>Source: Vali, 2020</i></p> |
|-----------------------|---|

Negative predictive value

| | |
|-----------------------|---|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of ELF-test for identifying advanced fibrosis (F3-F4) and significant fibrosis (F2) in patients with (suspected) MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>For advanced fibrosis (F3-F4), the reported negative predictive values at a prevalence rate of MASLD-fibrosis of 5-10% ranged from 0.93 to 0.99, using various cut-offs.</p> <p>For significant fibrosis (F2), the reported negative predictive values at a prevalence rate of MASLD-fibrosis of 5-10% ranged from 0.91 to 0.98, using various cut-offs.</p> <p><i>Source: Vali, 2020</i></p> |
|-----------------------|---|

Part 3: LSM VCTE (FibroScan®)

Area under the curve (AUC)

In the IPD meta-analysis by Mózes (2022), LSM VCTE had AUC (95%CI) of 0.85 (0.84 to 0.86) for identifying advanced fibrosis (F3-F4).

Sensitivity

In the IPD meta-analysis by Mózes (2022), LSM VCTE had a sensitivity (95%CI) of 90% (89 to 91), 77% (75 to 79) and 55% (52 to 57), for identifying advanced fibrosis, using cut-offs of respectively 7.4 kPa, 9.1 kPa and 12.1 kPa (Table 1). Mózes (2022) also calculated sensitivity when using various paired cut-offs, which were partly adapted from the literature. Results are also reported in Table 1. Overall, sensitivity ranged from 55% to 90%. Highest sensitivity was reported when using cut-off of 7.4 kPa.

Specificity

In the IPD meta-analysis by Mózes (2022), LSM VCTE had a specificity (95%CI) of 60% (59 to 61), 78% (76 to 79) and 90% (89 to 91) for ruling out advanced fibrosis, using cut-offs of respectively 7.4 kPa, 9.1 kPa and 12.1 kPa (Table 1). Mózes (2022) also calculated specificity when using various paired cut-offs, which were partly adapted from the literature. Results are also reported in Table 1. Overall, specificity ranged from 60% to 94%. Highest specificity was reported when using cut-off of <10 kPa, ≥15 kPa.

Positive predictive value (PPV)

Mózes (2022) calculated indicative LSM VCTE PPV for the range of MASLD-fibrosis prevalences (5%–50%) reported in the primary studies included in the SR (Table 2). The PPV for a prevalence of advanced fibrosis of 30%, was 49%, 60% and 70%, using cut-offs of 7.4 kPa, 9.1 kPa and 12.1 kPa respectively. Mózes (2022) also calculated PPV when using various paired cut-offs, which were partly adapted from the literature. Results are also reported in Table 2. Overall, PPV ranged from 49% to 81%. The highest PPV was reported when using a paired cut-off of <10 kPa ('rule-out'), ≥ 15 kPa ('rule-in').

Negative predictive value (NPV)

Mózes (2022) calculated indicative LSM VCTE NPV for the range of MASLD-fibrosis prevalences (5%–50%) reported in the primary studies included in the SR (Table 2). The NPV for a prevalence of advanced fibrosis of 30%, was 93%, 89% and 82%, using cut-offs of 7.4 kPa, 9.1 kPa and 12.1 kPa respectively. Mózes (2022) also calculated NPV when using various paired cut-offs ('rule-in' and 'rule-out' cut-offs for advanced fibrosis), which were adapted from the literature. Results are also reported in Table 2. Overall, NPV ranged from 82% to 93%. Highest NPV was reported when using cut-off of <7.4 kPa, ≥ 12.1 kPa or 7.4 kPa.

Level of evidence of the literature

Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and area under the curve

The level of evidence for systematic reviews of diagnostic accuracy studies starts at high. The level of evidence for the outcome measures sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and area under the curve for LSM VCTE (FibroScan®) was downgraded to moderate, because of risk of bias (most of the studies had high risk of bias, mainly due to not reporting and/or exclusion of technical failures from the analysis, downgraded one level).

Conclusions

Area under the curve

| | |
|---------------------------|---|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of LSM VCTE (FibroScan®) for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported AUC for identifying advanced fibrosis was 0.85.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|---------------------------|---|

Sensitivity

| | |
|---------------------------|---|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of LSM VCTE (FibroScan®) for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported sensitivity ranged from 55% to 90%, using various cut-offs.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|---------------------------|---|

Specificity

| | |
|---------------------------|---|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of LSM VCTE (FibroScan®) for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported specificity ranged from 60% to 94%, using various cut-offs.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|---------------------------|---|

Positive predictive value

| | |
|---------------------------|--|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of LSM VCTE (FibroScan®) for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported positive predictive values at a prevalence rate of MASLD-fibrosis of 30% ranged from 49% to 81%.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|---------------------------|--|

Negative predictive value

| | |
|---------------------------|--|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of LSM VCTE (FibroScan®) for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported negative predictive values at a prevalence rate of MASLD-fibrosis of 30% ranged from 82% to 93%.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|---------------------------|--|

Part 4. Sequential combination of NITs (algorithm combining FIB-4 and LSM VCTE)

Area under the curve (AUC)

None of the included studies reported on the outcome measure AUC for identification of advanced fibrosis using sequential combination of NITs.

Sensitivity

Mózes (2022) reported the sensitivity for FIB-4 + LSM VCTE sequential combination for identification of advanced fibrosis. Sensitivity ranged from 66% to 80%, using various cut-offs (Table 1). Highest sensitivity was reported when using cut-off of <0.88 , ≥ 2.31 and <7.4 kPa, ≥ 12.1 kPa.

Specificity

Mózes (2022) reported the specificity for FIB-4 + LSM VCTE sequential combination in ruling out advanced fibrosis. Specificity ranged from 81% to 86%, using various cut-offs (Table 1). Highest specificity was reported when using cut-off of <1.3 , ≥ 2.67 and <8.0 kPa, ≥ 10.0 kPa.

Positive predictive value (PPV)

Mózes (2022) reported the PPV for FIB-4 + LSM VCTE sequential combination at a prevalence of advanced fibrosis of 30%, which ranged from 62% to 66%, using various cut-offs (Table 2). Highest PPV was reported when using cut-off of <1.3 , ≥ 2.67 and <7.9 kPa, ≥ 9.6 / <8.0 , ≥ 10.0 kPa.

Negative predictive value (NPV)

Mózes (2022) reported the NPV for FIB-4 + LSM VCTE sequential combination at a prevalence of advanced fibrosis of 30%, which ranged from 86% to 91%, using various cut-offs (Table 2). Highest NPV was reported when using cut-off of <0.88 , ≥ 2.31 and <7.4 kPa, ≥ 12.1 kPa.

Level of evidence of the literature

Area under the curve (AUC)

None of the included studies reported on the outcome measure AUC for identification of advanced fibrosis using sequential combination of NITs.

Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value

The level of evidence for systematic reviews of diagnostic accuracy studies starts at high. The level of evidence for the outcome measures sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value for sequential combination of NITs (algorithm combining LSM VCTE and FIB-4) was downgraded to moderate, because of risk of bias (most of the studies had high risk of bias, mainly due to not reporting and/or exclusion of technical failures from the analysis, downgraded one level).

Conclusions

Area under the curve (AUC)

| | |
|----------------|--|
| - GRADE | <p>None of the included studies reported on the outcome measure AUC for identification of advanced fibrosis (F3-F4) using sequential combination of tests.</p> <p><i>Source: -</i></p> |
|----------------|--|

Sensitivity

| | |
|---------------------------|---|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of sequential combination of FIB-4 and LSM VCTE (FibroScan®) for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported sensitivity at a prevalence rate of MASLD-fibrosis of 30% ranged from 66% to 80%, using various cut-offs.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|---------------------------|---|

Specificity

| | |
|---------------------------|---|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of sequential combination of FIB-4 and LSM VCTE (FibroScan®) for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported specificity at a prevalence rate of MASLD-fibrosis of 30% ranged from 81% to 86%, using various cut-offs.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|---------------------------|---|

Positive predictive value

| | |
|---------------------------|--|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of sequential combination of FIB-4 and LSM VCTE (FibroScan®) for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported positive predictive values at a prevalence rate of MASLD-fibrosis of 30% ranged from 62% to 66%, using various cut-offs.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|---------------------------|--|

Negative predictive value

| | |
|---------------------------|--|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of sequential combination of FIB-4 and LSM VCTE (FibroScan®) for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported negative predictive values at a prevalence rate of MASLD-fibrosis of 30% ranged from 86% to 91%, using various cut-offs.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|---------------------------|--|

Part 5: ALAT and ASAT

Area under the curve (AUC)

In the IPD meta-analysis by Mózes (2022), ALAT/ASAT had AUC (95%CI) of 0.64 (0.62 to 0.65) for identifying advanced fibrosis (F3-F4).

Sensitivity

In the IPD meta-analysis by Mózes (2022), ALAT/ASAT had a sensitivity (95%CI) of 90% (87 to 91), 75% (73 to 77), and 16% (14 to 18), for identifying advanced fibrosis, using cut-offs of respectively 0.64, 0.51 and 1.34 (Table 1).

Specificity

In the IPD meta-analysis by Mózes (2022), ALAT/ASAT had a specificity (95%CI) of 25% (23 to 26), 47% (45 to 48) and 90% (89 to 91), for identifying advanced fibrosis, using cut-offs of respectively 0.64, 0.51 and 1.34 (Table 1).

Positive predictive value (PPV)

Mózes (2022) calculated indicative ALAT/ASAT PPV for the range of MASLD-fibrosis prevalences (5%–50%) reported in the primary studies included in the SR (Table 2). The PPV for a prevalence of advanced fibrosis of 30%, was 34%, 38% and 41%, using cut-offs of 0.51, 0.64 and 1.34 respectively.

Negative predictive value (NPV)

Mózes (2022) calculated indicative ALAT/ASAT NPV for the range of MASLD-fibrosis prevalences (5%–50%) reported in the primary studies included in the SR (Table 2). The NPV for a prevalence of advanced fibrosis of 30%, was 85%, 81% and 71%, using cut-offs of 0.51, 0.64 and 1.34 respectively.

Level of evidence of the literature

Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and area under the curve

The level of evidence for systematic reviews of diagnostic accuracy studies starts at high. The level of evidence for the outcome measures sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and area under the curve for ALAT/ASAT was downgraded to moderate, because of risk of bias (most of the studies had high risk of bias, mainly due to not reporting and/or exclusion of technical failures from the analysis, downgraded one level).

Conclusions

Area under the curve

| | |
|---------------------------|--|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of ALAT/ASAT for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported AUC for identifying fibrosis was 0.64.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|---------------------------|--|

Sensitivity

| | |
|---------------------------|---|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of ALAT/ASAT for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported sensitivity ranged from 16% to 90%, using various cut-offs.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|---------------------------|---|

Specificity

| | |
|---------------------------|---|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of ALAT/ASAT for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported specificity ranged from 25% to 90%, using various cut-offs.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|---------------------------|---|

Positive predictive value

| | |
|---------------------------|--|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of ALAT/ASAT for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported positive predictive values at a prevalence rate of MASLD-fibrosis of 30% ranged from 34% to 41%.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|---------------------------|--|

Negative predictive value

| | |
|---------------------------|--|
| Moderate GRADE | <p>There is moderate certainty about the diagnostic accuracy of ALAT/ASAT for identifying advanced fibrosis (F3-F4) in patients with MASLD, using liver biopsy as a reference standard.</p> <p>The reported negative predictive values at a prevalence rate of MASLD-fibrosis of 30% ranged from 71% to 85%.</p> <p><i>Source: Mózes, 2022</i></p> |
|---------------------------|--|

Tabel 1: Diagnostic accuracy of several non-invasive tests for identifying patients with advanced MASLD-fibrosis (F3-F4), adapted from Han (2021), Mózes (2022) and Vali (2020).

| | <i>Cut-off 1</i> | <i>Cut-off 2</i> | <i>Cut-off 3</i> | <i>Cut-off 4</i> | <i>Cut-off 5</i> | <i>Cut-off 6</i> | <i>Cut-off 7</i> | <i>Cut-off 8</i> | <i>Cut-off 9</i> | <i>Cut-off 10</i> |
|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|
| LSM VCTE (kPa) N=5489 | | | | | | | | | | |
| | <u><9.9,</u> <u>≥11.4*</u> | <u><7.1,</u> <u>≥14.1*</u> | <u><10,</u> <u>≥15*</u> | <u><7.9,</u> <u>≥9.6*</u> | <u><7.4,</u> <u>≥12.1*</u> | <u>7.4</u> | <u>9.1</u> | <u>12.1</u> | - | - |
| Sensitivity (%) | 69 (67–71) | 83 (80–86) | 59 (57–61) | 84 (82–87) | 84 (81–87) | 90 (89–91) | 77 (75–79) | 55 (52–57) | | |

| | | | | | | | | | | |
|--|---|---|--|---------------|-------------|-------------|-----------------------------|------------------------------|-------------|-------------|
| Specificity (%) | 86 (85–88) | 90 (88–92) | 94 (93–96) | 78 (76–80) | 87 (85–88) | 60 (59–61) | 78 (76–79) | 90 (89–91) | | |
| Misclassified (%) | 17 (16–19) | 7 (6–8) | 12 (11–13) | 17 (16–19) 10 | 10 (9–11) | 31 (31–32) | 22 (22–23) | 21 (20–21) | | |
| Indeterminate (%) | 7 (6–8) | 39 (37–40) | 18 (17–19) | 13 (12–14) | 31 30–33) | | | | | |
| PPV** | 68 | 78 | 81 | 62 | 73 | 49 | 60 | 70 | | |
| NPV** | 87 | 93 | 84 | 92 | 93 | 93 | 89 | 82 | | |
| FIB-4 N=5393 | | | | | | | | | | |
| | <u><1.3,</u> <u>≥2.67*</u> | <u><1.3,</u> <u>≥3.25*</u> | <u><0.88,</u> <u>≥2.31*</u> | <u>0.88</u> | <u>1.44</u> | <u>2.31</u> | <u>1.02-</u> <u>1.45</u> | <u>1.515-</u> <u>2.09</u> | <u>2.67</u> | <u>3.25</u> |
| Sensitivity (%) | 54 (52–56) | 44 (42–46) | 80 (76–83) | 90 (88–91) | 69 (67–72) | 38 (36–41) | 69 (59–77) | 74 (58–85) | 34 (27–42) | 39 (22–59) |
| Specificity (%) | 91 (89–92) | 95 (93–96) | 79 (77–81) | 39 (37–40) | 70 (69–72) | 90 (89–91) | 64 (57–71) | 80 (72–86) | 95 (92–96) | 95 (93–97) |
| Misclassified (%) | 12 (11–13) | 10 (9–11) | 10 (9–11) | 46 (46–47) | 30 (30–31) | 26 (25–26) | | | | |
| Indeterminate (%) | 34 (33–35) | 39 (37–40) | 52 (50–53) | | | | | | | |
| PPV** | 72 | 79 | | 39 | 50 | 62 | | | | |
| NPV** | 82 | 80 | | 90 | 84 | 77 | | | | |
| FIB-4 & LSM VCTE (kPa) N=5159 | | | | | | | | | | |
| | <u><0.88,</u> <u>≥2.31 &</u> <u><7.4,</u> <u>≥12.1</u> | <u><1.3,</u> <u>≥2.67 &</u> <u><7.9,</u> <u>≥9.6</u> | <u><1.3,</u> <u>≥2.67 &</u> <u><8.0,</u> <u>≥10.0</u> | | | | | | | |
| Sensitivity (%) | 80 (77–83) | 67 (64–69) | 66 (63–68) | | | | | | | |
| Specificity (%) | 81 (79–83) | 85 (84–87) | 86 (84–87) | | | | | | | |
| Misclassified (%) | 16 (14–17) | 19 (18–21) | 19 (18–20) | | | | | | | |
| Indeterminate (%) | 18 (17–19) | 5 (4–5) | 5 (4–6) | | | | | | | |
| PPV** | 62 (60–65) | 66 (64–68) | 66 (64–68) | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|-------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--|--|--|--|--|
| NPV** | 91 (90–92) | 86 (85–87) | 86 (85–87) | | | | | | |
| ELF-test | | | | | | | | | |
| N=NR | | | | | | | | | |
| | <u>7.7</u> | <u>9.8</u> | <u>10.51</u> | <u>11.30</u> | | | | | |
| Sensitivity (%) | 93 (82–98) | 65 (49–77) | 51 (31–70) | 36 (15–63) | | | | | |
| Specificity (%) | 34 (13–65) | 86 (77–92) | 93 (85–96) | 96 (90–99) | | | | | |
| Misclassified (%) | | | | | | | | | |
| Indeterminate (%) | | | | | | | | | |
| PPV* | 38 | 66 | 75 | 81 | | | | | |
| NPV* | 92 | 85 | 81 | 78 | | | | | |
| ALAT/ASAT | | | | | | | | | |
| N=5434 | | | | | | | | | |
| | <u>0.51</u> | <u>0.64</u> | <u>1.34</u> | | | | | | |
| Sensitivity (%) | 90 (87–91) | 75 (73–77) | 16 (14–18) | | | | | | |
| Specificity (%) | 25 (23–26) | 47 (45–48) | 90 (89–91) | | | | | | |
| Misclassified (%) | 56 (56–57) | 45 (45–46) | 32 (32–33) | | | | | | |
| Indeterminate (%) | | | | | | | | | |
| PPV** | 34 | 38 | 41 | | | | | | |
| NPV** | 85 | 81 | 71 | | | | | | |

*Also available, diagnostic accuracy of isolated cut-offs from literature (see supplemental tables Mózes, 2022).

**PPV and NPV at 30% prevalence of advanced fibrosis. Part of the cut-offs were derived from literature. PPV = Positive predictive value, NPV = Negative predictive value.

Table 2: Indicative positive predictive value and negative predictive value for several levels of prevalence of advanced fibrosis, adapted from Mózes (2022) and Vali (2020).

| Cut-offs | Prevalence of advanced fibrosis* | | | |
|---------------------|----------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| | 5% | 10% | 20% | 30% |
| | PPV/NPV (%) | PPV/NPV (%) | PPV/NPV (%) | PPV/NPV (%) |
| LSM VCTE | | | | |
| 7.4 kPa | 11/99 | 20/98 | 36/96 | 49/93 |
| 9.1 kPa | 16/98 | 28/97 | 47/93 | 60/89 |
| 12.1 kPa | 22/97 | 38/95 | 58/89 | 70/82 |
| <7.4 kPa, ≥12.1 kPa | 25/99 | 42/98 | 62/96 | 73/93 |
| <9.9 kPa, ≥11.4 kPa | 21/98 | 35/96 | 55/92 | 68/87 |
| <7.1 kPa, ≥14.1 kPa | 30/99 | 48/98 | 67/95 | 78/93 |
| <10 kPa, ≥15 kPa | 34/98 | 52/95 | 71/90 | 81/84 |
| <7.9 kPa, ≥9.6 kPa | 17/99 | 30/98 | 49/95 | 62/92 |
| FIB-4 | | | | |
| 0.88 | 7/99 | 14/97 | 27/94 | 39/90 |
| 1.44 | 11/98 | 20/95 | 37/90 | 50/84 |
| 2.31 | 17/97 | 30/93 | 49/85 | 62/77 |
| <1.3, ≥2.67 | 24/97 | 40/95 | 60/89 | 72/82 |
| <1.3, ≥3.25 | 32/97 | 49/94 | 69/87 | 79/80 |
| ELF-test | | | | |
| 7.7 | 7/99 | 14/98 | 26/95 | 38/92 |
| 9.8 | 20/98 | 34/96 | 54/91 | 66/85 |
| 10.51 | 26/97 | 43/94 | 63/88 | 75/81 |
| 11.30 | 34/97 | 52/93 | 71/86 | 81/78 |
| AST/ALT | | | | |
| 0.51 | 6/98 | 12/96 | 23/91 | 34/85 |
| 0.64 | 7/97 | 14/94 | 26/88 | 38/81 |
| 1.34 | 8/95 | 15/91 | 29/81 | 41/71 |

*Also available, indicative PPV and NPV at higher levels of prevalence of advanced fibrosis (see supplemental tables Mózes, 2022 and Vali, 2020). Part of the cut-offs were derived from literature. PPV = Positive predictive value, NPV = Negative predictive value.

Table 3: Diagnostic accuracy of several non-invasive tests for identifying patients with significant MASLD-fibrosis (F3-F4), adapted from Han (2022) and Vali (2020).

| | <i>Cut-off 1</i> | <i>Cut-off 2</i> | <i>Cut-off 3</i> | <i>Cut-off 4</i> |
|-----------------------------|------------------|---------------------|-------------------|---------------------|
| LSM VCTE | | | | |
| Not reported | | | | |
| FIB-4 | | | | |
| | <i>Pooled</i> | <i>0.66 to 0.89</i> | <i>1.4 to 1.9</i> | <i>2.67 to 3.25</i> |
| Sensitivity (%) | 42 (16–73) | 69 (55–80) | 65 (53–75) | 6 (2–22) |
| Specificity (%) | 93 (56–99) | 61 (44–76) | 66 (51–79) | 98 (94–100) |
| Misclassified (%) | | | | |
| Indeterminate (%) | | | | |
| PPV* | | | | |
| NPV* | | | | |
| FIB-4 & LSM VCTE | | | | |
| Not reported | | | | |
| ELF-test | | | | |
| | <i>7.7</i> | <i>9.8</i> | <i>10.51</i> | <i>11.30</i> |
| Sensitivity (%) | 97 (88-99) | 57 (40-73) | 35 (22-50) | 17 (9-29) |
| Specificity (%) | 10 (3-26) | 89 (73-96) | 97 (89-99) | 99 (96-100) |
| Misclassified (%) | | | | |
| Indeterminate (%) | | | | |
| PPV* | 32 | 69 | 81 | 88 |
| NPV* | 88 | 83 | 78 | 74 |
| ALAT/ASAT | | | | |
| Not reported | | | | |

*PPV and NPV at 30% prevalence of advanced fibrosis. Part of the cut-offs were derived from literature. PPV = Positive predictive value, NPV = Negative predictive value.

Table 4: Indicative positive predictive value and negative predictive value for several levels of prevalence of significant fibrosis, adapted from Mózes (2022) and Vali (2020).

| Prevalence of significant fibrosis* | | | | |
|-------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Cut-offs | 5% | 10% | 20% | 30% |
| | PPV/NPV (%) | PPV/NPV (%) | PPV/NPV (%) | PPV/NPV (%) |
| LSM VCTE | | | | |
| Not reported | | | | |
| FIB-4 | | | | |
| Not reported | | | | |
| ELF-test | | | | |
| <u>7.7</u> | 5/98 | 11/97 | 21/93 | 32/88 |
| <u>9.8</u> | 22/98 | 37/95 | 57/89 | 69/83 |
| <u>10.51</u> | 35/97 | 53/93 | 72/86 | 81/78 |
| <u>11.30</u> | 48/96 | 66/91 | 82/83 | 88/74 |
| ALAT/ASAT | | | | |
| Not reported | | | | |

*Also available, indicative PPV and NPV at higher levels of prevalence of advanced fibrosis (see supplemental tables Mózes, 2022 and Vali, 2020). Part of the cut-offs were derived from literature. PPV = Positive predictive value, NPV = Negative predictive value.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the additional diagnostic value of LCM VCTE (FibroScan®), Fibrosis-4 Index for liver fibrosis (FIB-4) and Enhanced Liver Fibrosis test (ELF) for detection of advanced liver fibrosis (F3-4), compared to alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) blood tests in adults at risk for MASLD, using liver biopsy with histology as a reference standard?

P (patients): Adults at risk for MASLD-fibrosis

I (Index test): FIB-4, ELF-test or LSM VCTE (measured with FibroScan®)

C (Comparator): AST, ALT blood test

R (Reference): Histologically scored MASLD-fibrosis

O (Outcomes): Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and area under the curve (AUC)

T/S (Timing/setting): Secondary care

Relevant outcome measures

The guideline development group considered sensitivity (to rule out MASLD-fibrosis, first step in proposed diagnostic pathway) and specificity (to identify MASLD-fibrosis, second step in proposed diagnostic pathway) as critical outcome measures for decision making; and area under the curve (AUC), positive predictive value and negative predictive value as important additional outcome measures.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until the 4th of July 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search was broad and consequently resulted in many hits. Therefore, results were restricted to systematic reviews (SR). The search identified 99 SRs investigating the diagnostic accuracy of Non-invasive test (NITs) in patients with MASLD. 28 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 25 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and three SRs were included.

Results

Three SRs investigating the diagnostic performance of individual NITs and sequential combination of NITs were included in the analysis of literature (Mózes, 2022; Han, 2021 and Vali, 2020). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Publicatiedatum : 04-04-2024

Beoordeeld op geldigheid : 19-03-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Ajmera, V., Cepin, S., Tesfai, K. et al (2023). A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. *Journal of Hepatology*, 78(3), 471-478.
- van den Berg, E. H., Amini, M., Schreuder, T. C. et al (2017). Prevalence and determinants of non-alcoholic fatty liver disease in lifelines: A large Dutch population cohort. *PLoS One*, 12(2), e0171502.
- Blank, V., Petroff, D., Beer, S. et al (2020). Current NAFLD guidelines for risk stratification in diabetic patients have poor diagnostic discrimination. *Scientific reports*, 10(1), 18345.
- Boursier, J., Hagström, H., Ekstedt, M. et al (2022). Non-invasive tests accurately stratify patients with NAFLD based on their risk of liver-related events. *Journal of hepatology*, 76(5), 1013-1020.
- Davyduke, T., Tandon, P., Al?Karaghoul, M., Abraldes, J. G., & Ma, M. M. (2019). Impact of implementing a FIB?4 first strategy on a pathway for patients with NAFLD referred from primary care. *Hepatology communications*, 3(10), 1322-1333.
- van Dijk, A. M., Vali, Y., Mak, A. L. et al (2022). Noninvasive tests for nonalcoholic fatty liver disease in a multi?ethnic population: The HELIUS study. *Hepatology communications*.
- Gracen, L., Hayward, K. L., Irvine, K. M., Valery, P. C., & Powell, E. E. (2022). Low accuracy of FIB-4 test to identify people with diabetes at low risk of advanced fibrosis. *Journal of Hepatology*, 77(4), 1219-1221.
- Graupera, I., Thiele, M., Serra-Burriel, M. et al & Investigators of the LiverScreen Consortium. (2022). Low accuracy of FIB-4 and NAFLD fibrosis scores for screening for liver fibrosis in the population. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 20(11), 2567-2576.
- Han, S., Choi, M., Lee, B. et al (2022). Accuracy of Noninvasive Scoring Systems in Assessing Liver Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut and Liver*, 16(6), 952-963.
- Kim, R. G., Deng, J., Reaso, J. N. et al (2022). Noninvasive Fibrosis Screening in Fatty Liver Disease Among Vulnerable Populations: Impact of Diabetes and Obesity on FIB-4 Score Accuracy. *Diabetes Care*, 45(10), 2449-2451.
- Koehler, E. M., Schouten, J. N., Hansen, B. E. et al (2012). Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study. *Journal of hepatology*, 57(6), 1305-1311.
- Kumari, B., Kumar, R., Sharma, S. et al (2021). Diagnostic Accuracy of FIB-4 and FIB-5 Scores as Compared to Fibroscan for

Assessment of Liver Fibrosis in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Cureus*, 13(8).

Lee, J., Vali, Y., Boursier, J. et al (2021). Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: a systematic review. *Liver International*, 41(2), 261-270.

Liebe, R., Esposito, I., Bock, H. H. et al (2021). Diagnosis and management of secondary causes of steatohepatitis. *Journal of Hepatology*, 74(6), 1455-1471.

Lomonaco, R., Godinez Leiva, E. et al (2021). Advanced liver fibrosis is common in patients with type 2 diabetes followed in the outpatient setting: the need for systematic screening. *Diabetes Care*, 44(2), 399-406.

McPherson, S., Hardy, T., Dufour, J. F. et al (2017). Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. *The American journal of gastroenterology*, 112(5), 740.

Mózes, F. E., Lee, J. A., Selvaraj, E. A. et al (2022). Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut*, 71(5), 1006-1019.

Perumpail, B. J., Khan, M. A., Yoo, E. R. et al (2017). Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology*, 23(47), 8263.

Srivastava, A., Gailer, R., Tanwar, S. et al (2019). Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*, 71(2), 371-378.

Sharma, C., Cococcia, S., Ellis, N. et al (2021). Systematic review: Accuracy of the enhanced liver fibrosis test for diagnosing advanced liver fibrosis and cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 36(7), 1788-1802.

Vali, Y., Lee, J., Boursier, J., Spijker, R. et al (2020). Enhanced liver fibrosis test for the non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with NAFLD: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hepatology*, 73(2), 252-262.

Younossi, Z. M., Blissett, D., Blissett, R. et al (2016). The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*, 64(5), 1577-1586.

Leefstijlinterventies

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van leefstijl interventie programma's bij de behandeling van volwassenen met MASLD/MASH?

Aanbeveling

Adviseer aan alle patiënten met MASLD/MASH (ook zonder obesitas) een intensief leefstijlprogramma dat als doel heeft: minstens 7-10% gewichtsverlies, vermindering van steatose en insuline-resistentie. Dit leefstijlprogramma (zoals een gecombineerde leefstijlinterventie) dient te bestaan uit:

- een gezond onbewerkt (mediterraan en koolhydraatbeperkt) dieet; bij voorkeur onverzadigd vet in plaats van verzadigd vet en vezelrijk;
- beperking van toegevoegde suikers en met name fructose (vruchtensappen en frisdrank);
- toename van lichaamsbeweging conform de beweegnorm;
- alcoholconsumptie sterk afraden: zo nodig doorverwijzen voor professionele begeleiding bij stoppen met drinken van alcohol.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de effectiviteit van leefstijlinterventies bij volwassenen met MASLD/MASH. Als cruciale uitkomstmaten voor de besluitvorming zijn het verminderen van steatose, MASH, fibrose, verminderen van MASLD, cirrose en hepatocellulair carcinoom (HCC) bij MASLD meegenomen. Daarnaast werden kwaliteit van leven en gewichtsverlies als belangrijke uitkomstmaten onderzocht. Op basis van de 28 geïnccludeerde RCTs (n=1942), zijn we onzeker over het effect van verschillende leefstijlinterventies op de (cruciale) uitkomstmaten steatose, MASH, fibrose, verminderen van MASLD, cirrose, hepatocellulair carcinoom bij MASLD (zeer laag GRADE). De bewijskracht van de resultaten wordt voornamelijk beperkt door het hoge risico op bias in de studies en ernstige imprecisie. Door een gebrek aan onderzoeksgegevens is er geen uitspraak mogelijk over het effect van specifieke leefstijl interventies in vergelijking met geen interventie/andere leefstijlinterventies op de uitkomstmaat MASLD/MASH. Er is dus sprake van een kennislacune.

Risicogroepen

MASLD, vetstapeling (>5%) in de lever, dient bij voorkeur in een vroeg stadium te worden verminderd om inflammatie en fibrosevorming, cirrose en HCC te voorkomen. Patiënten met overgewicht/obesitas en/of metabool syndroom, diabetes mellitus type 2 (DM2) en andere metabole co-morbiditeit hebben een hoog risico op het ontwikkelen van MASLD/MASH. Met name postmenopauzale vrouwen en mensen met een voornamelijk inactieve leefstijl en eenzijdig dieet met een hoge vet- en fructose-inname hebben een verhoogd risico (Duarte, 2019). Door het (overmatig) gebruik van glucose en fructose in combinatie met een vetrijk dieet neemt de opslag van triglyceriden in de levercellen toe, vergeleken met alleen een vetrijk dieet (hoge inname van verzadigd vet en cholesterol) (Francque, 2021).

Daarnaast heeft een ongezond leefpatroon vaak een onvoldoende gebalanceerd eetpatroon en voorziet niet bij iedereen volledig in de behoefte van vitaminen en vezels.

Consumptie van intensief bewerkte voedsel ('ultra processed food') en maaltijden met een hoge glycemische index, zorgen voor een hogere gemiddelde 24uurs bloedglucose en insuline concentraties dan onbewerkte maaltijden met een lage glycemische index (Ivanovsky-Wajcman, 2021). Chronische hyperglycemie en hyperinsulinisme, geïnduceerd door de hoge glycemische load aan koolhydraten kan een aantal fysiologische en hormonale veranderingen teweegbrengen. Chronisch hyperinsulinisme speelt een sleutelrol in de ontwikkeling van het metabool syndroom en ook in die van MASLD (Cordain, 2005). Het metabool syndroom wordt gedefinieerd volgens de Internationale Diabetes Federatie als obesitas (buikomvang ≥ 94 cm voor mannen en ≥ 80 cm voor vrouwen en minimaal 2 van de volgende factoren: serum triglyceride ≥ 1.70 mmol/L of specifieke behandeling voor deze afwijking in vetten; serum High Density Lipoprotein (HDL) cholesterol < 1.03 mmol/L voor mannen en < 1.29 mmol/L voor vrouwen of specifieke behandeling voor deze afwijking in cholesterol, systolische bloeddruk ≥ 130 mm Hg of diastolische bloeddruk ≥ 85 mm Hg of behandeling voor verhoogde bloeddruk, nuchtere bloedglucose ≥ 5.6 mmol/L of eerder gediagnosticeerde DM2. Alle componenten van overgewicht en het metabool syndroom correleren met de hoeveelheid levervet. De hoeveelheid levervet neemt toe bij patiënten met metabool syndroom en DM2, onafhankelijk van overgewicht (Kotronen et al., 2009). Waarschijnlijk is de mate van insulineresistentie ook gecorreleerd aan de ontwikkeling van steatose naar MASH en de ontwikkeling van fibrose (Ryan, 2013).

Leefstijlinterventies

Intensieve leefstijlveranderingen, gebaseerd op aanpassing van het eetpatroon en toename van lichamelijke activiteit, zijn net als bij obesitas en DM2, de eerstelijnsbehandeling van MASLD/MASH (Marchesini, 2022; Bischoff, 2020; Buzzetti, 2021). Buzzetti (2021) concludeert dat er nog aanzienlijke onduidelijkheden zijn over het effect van leefstijlinterventie op MASLD. Daarentegen heeft Vilar-Gomez (2015) geconcludeerd dat gewichtsverlies een bewezen effectieve behandeling voor het gehele ziektespectrum van MASLD is. En dat gewichtsverlies van 7-10% zorgt voor een verbetering van het lipidenpectrum, verlaging van de leverenzymen, vermindering van de hoeveelheid levervet en -ontsteking. Bij een gewichtsreductie van $>10\%$ vermindert ook de hoeveelheid littekenweefsel (fibrose) (Vilar-Gomez, 2015). Ook Ezpeleta (2023) concludeert op basis van een RCT onder 80 patiënten, verdeeld in 4 groepen, dat dieetaanpassing en dieetaanpassing gecombineerd met toename van lichamelijke activiteit een gunstig effect heeft op het gewicht, de mate van leververvetting, vetmassa, lichaamsomtrek en de insulinesensitiviteit bij mensen met MASLD (Ezpeleta, 2023). Meerdere richtlijnen (respectievelijk Italiaanse, Europese (ESPEN), Amerikaanse (AASLD) en Europese (EASL)) duiden het belang van gewichtsverlies met behulp van dieetaanpassingen en lichamelijke activiteit aan in de behandeling van MASLD (Marchesini, 2022; Bischoff, 2020; Chalasani, 2018; Francque, 2021).

Voeding

Voedingsinterventies hebben een centrale prognostische en therapeutische rol bij de behandeling van patiënten met leverziekten (Bischoff, 2020).

In de afgelopen decennia is een groot aantal dieetinterventies ontwikkeld. Daarbij wordt gestreefd naar een energiereductie onafhankelijk van de macronutriëntsamenstelling, vermindering van de intake van bewerkte en industriële suikers, en verhoging van het activiteitsniveau. Daarnaast geeft een mediterraan dieet ook

goede resultaten op steatose en insulinegevoeligheid (Marchesini, 2022; Bischoff, 2020; Duarte, 2019; Francque, 2021).

In de systematic review van Buzzetti is sprake van een lage bewijskracht van de resultaten met betrekking tot de effectiviteit van de verschillende dieetinterventies op uitkomstmaten zoals steatose, fibrose, cirrose, HCC en kwaliteit van leven (Buzzetti, 2021). Er is onvoldoende duidelijkheid over de beste dieetinterventie. Buzzetti (2021) heeft echter een aantal studies niet opgenomen, omdat deze niet voldeden aan de inclusiecriteria, maar die blijken toch waardevolle gegevens te leveren, zoals bijvoorbeeld de RCT van Promrat (2010). Buzzetti (2021) heeft deze studie geëxcludeerd vanwege de vergelijking van leefstijlaanpassingen gecombineerd met beweging versus gestructureerd onderwijs (controlegroep) in plaats van twee verschillende interventies. 31 patiënten met overgewicht of obesitas en MASH deden mee. De uitkomsten na acht weken waren gebaseerd op geblindeerde leverbiopten en gaven een daling in de NASH Activity Score (NAS) na 48 weken van 4,4 naar 2,0 in de interventiegroep en van 4,9 naar 3,5 in de controlegroep ($P=0,05$). Deelnemers die meer dan 7% gewichtsverlies hadden bereikt, werden vergeleken met degenen die minder dan 7% gewicht hadden verloren. De eerste groep had een significante verbetering van de steatose ($-1,36$ vs $-0,41$, $p<0,001$), lobulaire ontsteking ($-0,82$ vs $-0,24$, $p=0,03$), "ballooning" ($-1,27$ vs $-0,53$, $p=0,03$) en NAS ($-3,45$ vs $-1,18$, $p<0,001$). Dit onderzoek laat zien dat gewichtsverlies door dieetinterventie kan leiden tot histologische reducties van MASH.

Het systematische review van Houttu (2021) op basis van acht RCT's beschrijft daarnaast dat het mediterrane dieet en ook het hypocalorische dieet dat hoog in onverzadigd vet is, zorgt voor vermindering van steatose en transaminasen. Het mediterrane dieet is daarbij gelinkt aan een verlaagd risico op hart- en vaatziekten door de gunstige effecten van het gebruik van plantaardige olie, noten en zaden, die weinig verzadigd vet en veel onverzadigd vet en vezels bevatten. Het mediterrane dieet verbetert de leverparameters, ook als er geen sprake van gewichtsverlies is, maar succesvol behandelen en volhouden vereist dat de patiënten gemotiveerd zijn. De studies hadden een duur van zes weken tot zes maanden en de precieze samenstelling van het mediterrane dieet in de diverse studies is niet beschreven. Omdat er veel verschillen bestaan tussen het mediterrane dieet uit de diverse landstreken is niet duidelijk welke versie het meest gunstig is voor patiënten met MASLD.

Een andere meta-analyse op basis van RCT's, van Kawaguchi (2021) vond ook dat het mediterrane dieet de hoeveelheid levervet en de insuline-resistentie (HOMA-IR) significant verminderde bij deelnemers met MASLD, ten opzichte van de controlegroep en onafhankelijk van gewichtsverlies of hoeveelheid visceraal vet. De elastografisch gemeten leverstijfheid als non-invasieve proxy voor leverfibrose werd slechts in twee studies onderzocht, wat onvoldoende gegevens opleverde. De BMI, de buikomtrek en ALT daalden niet. In deze studie bestond het mediterrane dieet uit een hoge inname van plantaardige producten en olijfolie, en een lage inname van melkproducten.

Het langdurig volgen van het mediterrane dieet gecombineerd met een koolhydraatbeperking, vergeleken met een isocalorisch vetbeperkt dieet, verlaagt het levervet meer dan het volgen van enkel een vetbeperkt dieet. Deze RCT (Gepner, 2019), waaraan 278 participanten deelnamen, duurde 18 maanden en het mediterrane koolhydraatbeperkte dieet bestond voor max. 40 gram koolhydraten per dag in de eerste twee maanden en daarna werd de hoeveelheid koolhydraten opgehoogd naar 70 gram per dag. Verder was het rijk aan eiwit en onverzadigd vet. Het voordelige effect boven een vetbeperkt dieet was gemedieerd door de afname in levervet. Een vermindering van levervet was onafhankelijk geassocieerd met verbeterde

leverparameters (gGT, ALT, Chol/HDL, TG/HDL, glucose, HbA1c en insuline). Een beperkt gewichtsverlies gaf onvoldoende de significante effecten van leefstijl op atherogene en diabetogene vetdepots weer (vetmassa op de romp; wat positief wordt gecorreleerd aan CVD en DM2) Het mediterrane koolhydraatbeperkte dieet mobiliseert specifieke ectopische vetdepots, daarbij heeft lichaamsbeweging een onafhankelijke bijdrage aan visceraal vetweefsel (Gepner, 2019).

Tevens vond Yurtdas, (2022) in een kleine RCT met 44 deelnemers dat het volgen van mediterrane dieet gedurende 12 weken zorgde voor een verlaging van de ernst van MASH, van transaminasen (AST en ALT) en van de insuline resistentie en stijging van het anti-oxidant niveau in het bloed en afname van CRP, vergeleken met de controlegroep (vetbeperkt dieet). Beide diëten waren effectief, maar het mediterrane dieet was effectiever. Door het volgen van het mediterrane dieet kan ook de oxidatieve stress en inflammatie verminderd worden bij patiënten met MASLD.

Bijkomend overmatig alcoholgebruik.

Een bourgondische of Westerse leefstijl gaat vaak samen met het gebruik van een overmatige (regelmatig teveel) of excessieve (af en toe extreem veel; binge-drinken) hoeveelheid alcohol, wat naast het proces van MASLD/MASH kan resulteren in extra en progressieve schade aan de lever en andere orgaansystemen. Er is in dat geval sprake van een combinatiebeeld: MASLD in combinatie met alcoholische leverziekte (Aberg, 2020). Er is sprake van overmatig alcoholgebruik bij meer dan 21 glazen per week voor mannen en meer dan 14 glazen per week voor vrouwen (Nederlands Instituut voor Gezondheidsbevordering en Ziektepreventie). Bij langdurig overmatig alcoholgebruik treedt steatose en steatohepatitis op: *alcoholische* steatohepatitis. Hierbij is er beschadiging van de levercellen op doordat alcohol wordt afgebroken in de lever, waarbij acetaldehyde (toxisch en kankerverwekkend) en azijnzuur vrijkomt. De Gezondheidsraad adviseert om geen of hooguit 1 glas alcohol per dag te drinken, vanwege de negatieve gezondheidseffecten. Indien er sprake is van een leveraandoening wordt alcoholconsumptie sterk afgeraden. ([Dossier+Alcohol+-+Achtergronddocument+bij+Richtlijnen+goede+voeding+2015.pdf](#), [Alcohol \(bier, wijn en sterke drank\) | Voedingscentrum](#))

Lichaamsbeweging

De toename van spiermassa en afname van vetmassa door verhoging van enkel de lichamelijke activiteit heeft een positief effect op de hoeveelheid steatose en leverinflammatie, zonder dat er sprake hoeft te zijn van gewichtsvermindering. Meerdere studies hebben aangetoond dat ook enkel toename van lichamelijke activiteit de metabole response verbetert en levervet vermindert, wat zou kunnen leiden tot verbetering van MASLD, onafhankelijk van gewichtsverlies (Sargeant, 2018). Toename van lichamelijke activiteit is gerelateerd aan snelle verbetering van de insulinesensitiviteit en verhoging van het vetmetabolisme, al blijft meer onderzoek naar de complexe mechanismen nodig. Zonder dat er sprake is van gewichtsverlies, verandert de lichaamssamenstelling; er doet zich een afname van vetmassa en toename van spiermassa en spierkracht voor. Door toename van lichamelijke activiteit neemt het visceraal en subcutaan vetweefsel af, wat verbetering van de metabole gezondheid veroorzaakt. De insulinegevoeligheid en metabole activiteit in het levervetweefsel neemt toe waardoor de totale hoeveelheid vet in het plasma en in de lever afneemt, evenals de mate van inflammatie. Door beweging verandert ook de samenstelling van de darmflora waardoor een grotere hoeveelheid van verscheidene metaboliëten worden uitgescheiden zoals korte keten vetzuren, ethanol, galzuren, choline en endotoxinen (Houttu, 2020). Echter is er ook bij deze studies sprake van een grote variatie in type beweging, duur, soort en frequentie.

Recente literatuur suggereert dat laag-intensieve training en weerstandstraining onvoldoende effect hebben op MASLD (MacLean, 2018). In de systematische review van Houttu (2022) wordt op basis van de vergelijking van 24 RCT's geconcludeerd dat toename van lichaamsbeweging leidt tot vermindering van steatose, gemeten met MRI (Magnetic Resonance Imaging)/MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy). Lichaamsbeweging; matige intensiteit continue training (MICT) en hoge intensiteit interval training (HIIT) vergeleken met een controlegroep laten een significant lagere hoeveelheid levervet zien, vastgesteld met MRS, met een gemiddeld verschil (MD) van -5,19 (95% CI: -7,33 tot -3,04, $p < 0,001$) en -3,41 (95% CI: -4,74 tot -2,08, $p < 0,001$), voor respectievelijk MICT en HIIT (Houttu, 2022).

Algemene internationale richtlijnen, zoals van de Europese en Amerikaanse, adviseren 150 minuten beweging per week in 2 of 3 sessies, waarbij zowel conditie- als krachttraining wordt geadviseerd. De Gezondheidsraad adviseert middels de Nederlandse algemene beweegrichtlijn (2017) 2,5 uur per week matig intensief bewegen (wandelen, fietsen en/of zwemmen zonder te zweten of buiten adem te raken), 2x per week bot- en spierversterkende activiteiten en stilzitten zoveel mogelijk te voorkomen. Ouderen wordt geadviseerd ook 1x per week balansoefeningen te doen. De intensiteit van bewegen kan worden weergegeven in 'Metabolic Equivalent of Task' (MET) waarden, waarbij een MET van 3 tot 5,9 geldt als matig intensief (zie: [Bewegen | Voedingscentrum](#)),

Leefstijlinterventie in de praktijk

Doordat MASLD/MASH nog een onder gediagnosticeerde aandoening is, wordt nu veelal een leefstijlinterventie aangeboden aan patiënten met overgewicht of obesitas en/of DM2 en/of hart- en vaatandoeningen. Deze patiënten kunnen afzonderlijk of in groepsverband begeleiding krijgen bij het aanpassen van de leefstijl naar een gezonder eet- en bewegingspatroon, voldoende slaap, reductie van de hoeveelheid stress en stoppen met het drinken van alcohol en roken. Deze begeleiding wordt gegeven door coaches zoals fysiotherapeuten, diëtisten, leefstijlcoaches, personal coaches en daarbij is ook begeleiding van een psycholoog mogelijk. Multidisciplinaire aanpak heeft de voorkeur vanwege het afstemmen van de persoonlijke behandelstrategieën en behandeldoelen. Patiënten met MASLD/MASH hebben net als patiënten met overgewicht, DM2 of hart- en vaatandoeningen een metabole dysfunctie, waardoor zij naar verwachting ook meer baat hebben bij multidisciplinaire begeleiding.

Sinds enkele jaren is het ook mogelijk om deel te nemen aan een Gecombineerde Leefstijl Interventie (GLI) programma. Een GLI programma, bestaande uit gerichte aandacht voor voeding, beweging en gedragsverandering, en heeft als doel blijvende gedragsverandering met oog op gezonde leefstijl op lange termijn. Dit is geïnitieerd door de Rijksoverheid, wordt vergoed door de zorgverzekeraars gedurende 2 jaar en wordt gegeven door een multidisciplinair team van speciaal daarvoor opgeleide coaches uit diverse vakgebieden (personal trainer, gewichtsconsulent, diëtist, fysiotherapeut, oefentherapeut, psycholoog) (Van Erk, 2019). Deelnemers hebben obesitas ($BMI > 30$) of overgewicht ($BMI > 25$) en een verhoogd risico op een andere aandoening. Momenteel zijn vier programma's erkend: "de Bewegingkuur", "Slimmer", "Cool" en "Samen sportief in beweging". De deelnemer kan afhankelijk van beschikbaarheid en eigen voorkeur kiezen voor een bepaald programma. Deelnemers met DM2 kunnen ook in aanmerking komen voor "Keer diabetes 2 om", waarbij onder andere wordt uitgegaan van een vezelrijk dieet zonder toegevoegde suikers (koolhydraatbeperkt dieet), en verhoging van de activiteit (<https://keerdiabetesom.nl>).

Waarden en voorkeuren van patiënten

Patiënten willen een effectieve leefstijlinterventie die past in hun leefsituatie. Daarnaast ontvangen zij graag goede informatie over de kansen op succes. De voordelen van leefstijlaanpassing die patiënten kunnen ervaren zijn: aanleren van een gezond eetpatroon, verbetering van de voedingsstatus, verbeterd metabool profiel, lager risico op hart- en vaatziekten, DM2 en levercelkanker (HCC) (Francque, 2021), veranderende lichaamssamenstelling, en ook een veranderd zelfbeeld. Nadelen bij leefstijlaanpassing zijn het maken van andere (onbekende) productkeuzes, smaakverandering (meer vezels, minder zout en suiker), en meer moeite doen om een gezonde maaltijd te bereiden en minder gemaksvuodsel te kiezen, en mogelijk duurdere productkeuze. Daarnaast vraagt het doorzettingsvermogen om vol te houden, mede vanwege fysiologische/hormonale processen in het lichaam. Prioritering van de uitkomstmaten is per persoon verschillend, zoals verminderen van de insuline-resistentie en hoeveelheid levervet, inflammatie, fibrose en cirrose; afhankelijk van de ziekte ernst. Er is grote onzekerheid over de waarde die individuele patiënten hechten aan de voor- en nadelen, het psychologische aspect speelt daarin zeker mee.

Als er sprake is van co-morbiditeit is de urgentie tot leefstijlaanpassing hoger. Hoe meer ziektebeelden met een metabole component, hoe hoger het risico op complicaties, des te groter het belang van aanpassing van de leefstijl, zodat de gezondheid van de patiënt uiteindelijk weer kan verbeteren.

Kosten

Indien de MASLD/MASH in een vroeg stadium wordt opgespoord, is de ziekte reversibel. (Vroege) diagnostiek en behandeling in de eerste lijn heeft beperkte kosten ten opzichte van een verder gevorderd stadium MASLD. Dieetbegeleiding is een goedkope interventie om effectief de glucose- en vetmetabolismieroutes te reguleren die betrokken zijn bij de progressie van MASLD (Kawaguchi, 2021). En zoals eerder beschreven, verhogen van de activiteit zorgt voor vermindering van steatose en insuline-resistentie, afname van vetmassa en toename van spiermassa. Het starten van een leefstijltraject is relatief goedkoop als het vergeleken wordt met late(re) diagnostiek en intensieve medische behandeling. Onderzoek op basis van een schatting van levenslange kosten en uitkomsten van een klinische interventie van 165 patiënten met MASLD en niet goed gereguleerde DM2, wees uit dat een multidisciplinaire, holistische leefstijlinterventie een klinisch effectieve en potentieel kosteneffectieve manier is om deze complexe patiëntengroep te begeleiden (Moolla, 2019).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Aanvaardbaarheid

Er zijn in principe geen bezwaren voor het starten met leefstijlinterventies.

Volwassenen met obesitas en DM2 hebben een verhoogd risico op MASLD/MASH vanwege de onderliggende metabole aandoening. Zij komen vaak al in aanmerking voor leefstijlinterventie vanwege co-morbiditeit(en).

Haalbaarheid

- Barrières:
 - Het volhouden van leefstijlverandering is moeilijk: velen vallen na korte of langere tijd terug in het oude leefpatroon.
 - Het is nodig dat de behandelaar en patiënt elkaar goed kunnen begrijpen/verstaan (subgroep: patiënten met een migratieachtergrond / met een taalbarrière).

- Het is nodig dat er 'chemie' bestaat tussen de behandelaar en de patiënt; soms valt het aan te bevelen om over te stappen naar een andere behandelaar.
- Leefstijlverandering is gedragsverandering. Degene die de verantwoording heeft gekregen over de begeleiding dient begeleiding te geven in de juiste fase van gedragsverandering van de patiënt (ontkenning, erkenning, verkenning, actie, volhouden en terugval), wil de interventie slagen (Evers, 2022).
- Er is voldoende tijd nodig om motiverende gespreksvoering toe te kunnen passen, taakdelegatie kan nodig zijn om dit goed in te richten in de praktijkvoering.
- In Nederland is er niet voor iedereen gelijke toegang tot de gezondheidszorg (health equity); een personal coach is niet voor iedereen betaalbaar. Gecombineerde Leefstijl Interventie (GLI) is niet in alle woonplaatsen/steden beschikbaar en de invulling daarvan verschilt per gezondheidscentrum, de diëtist wordt voor 3 uur vergoed in het basispakket; voor vergoeding van fysiotherapie en psychologie is een aanvullende verzekering nodig.
- Voorwaarden voor de haalbaarheid;
 - Betrokken professionals (huisarts, medisch specialist, physician assistant, verpleegkundig specialist, verpleegkundige, diëtist, fysiotherapeut, psycholoog, personal coach en gewichtsconsulent) hebben voldoende (medische) kennis en kunde betreft MASLD/MASH, psychologische kennis en inlevingsvermogen.
 - Er is een optimale samenwerking en afstemming tussen de betrokken professionals (zeker met oog op de vergoeding door zorgverzekeraars). Door met meerdere disciplines samen te werken en duidelijke afspraken te maken tussen zorgverleners (eerste en tweede lijn), zijn er korte lijnen en is makkelijker om snel met elkaar te overleggen.
 - Eenduidigheid in informatievoorziening naar de patiënt omtrent adviezen bij MASH/MASLD en praktische handvatten om aan de slag te gaan met leefstijlinterventies.

Implementatie

- Vergoeding van leefstijlinterventie is minimaal. De vergoeding voor zorgprofessionals die patiënten begeleiden met leefstijlinterventies in de eerste lijn, is uitermate laag; zij moeten voldoen aan voorwaarden met betrekking tot het patiëntendossier, scholing, praktijkvoering, en declaratie. Fysiotherapie en psychologie wordt niet vergoed door de zorgverzekeraars, en diëtetiek maar 3 uur per jaar. Hierdoor zullen minder mensen gebruik maken van deze professionals. Indien de deelnemer mee doet met een GLI-programma, wordt de vergoeding pas na 2 jaar deelname uitgekeerd aan de behandelaar en is er een vereiste groepsgrootte van 20 personen. Uitkering van kosten door de zorgverzekeraar geschiedt alleen nadat de deelnemers het traject volbracht hebben.
- Gezonde voedingsmiddelen kunnen duur zijn; voldoende bestedingsbudget voor boodschappen en sportbenodigdheden is van essentieel belang. Daarnaast is het ook mogelijk om te denken aan goedkopere alternatieven zoals wandelen, fietsen, zwemmen, hond uitlaten en sporten in de buitenlucht.
- In iedere regio is er mogelijkheid voor het volgen van leefstijlinterventieprogramma's en er zijn voldoende leefstijlcoaches werkzaam.

Rationale/balans tussen de argumenten voor en tegen

Leefstijl heeft een grote rol in het ontstaan van MASLD/MASH en aanpassing van de leefstijl is dan ook de eerste behandelstrategie van keuze. Bijkomend voordeel is dat gezonder eten en meer bewegen vrijwel geen bijwerkingen hebben, maar er juist voor zorgen dat deelnemers zich fitter en energieverer voelen. Om langdurige leefstijlaanpassing te bewerkstelligen is gedragsverandering nodig. Leefstijlinterventie bestaat uit verandering van het ongezonde leefpatroon. Uit de literatuuranalyse kwam naar voren dat er sprake is van een zeer lage bewijskracht van de resultaten met betrekking tot de effectiviteit van de verschillende leefstijlinterventies op MASLD-uitkomstmaten steatose, fibrose, cirrose, HCC en kwaliteit van leven (Buzzetti, 2021). Er is onvoldoende duidelijkheid over welke interventie de beste is. Ondanks deze teleurstellende uitkomsten is uit andere literatuur bekend dat zelfs een langdurige gewichtsvermindering van 5% betekenisvolle klinische verbetering geeft van de triglyceriden en de bloedglucose. Of het langdurig volhouden van een isocalorisch mediterraan dieet of een hypocalorisch dieet met onverzadigd vet ook gunstige uitkomsten heeft op steatose en transaminasen moet worden aangetoond in grote cohort studies. Maar over het algemeen wordt in de behandeling van MASLD/MASH gestreefd naar een gewichtsverlies van minstens 7-10% vanwege het gunstige effect op steatose en fibrose. Dit kan bereikt worden met diverse diëten die meestal een reductie van de energie-inname inhouden. Ook toename van lichamelijke activiteit (zowel krachttraining als cardio-training) lijkt effectief in het verminderen van levervet en het verlagen van de risico's op de andere metabole ziekten zoals hart- en vaatziekten, DM2 en obesitas. Gezien de toenemende prevalentie en toename van ernstige stadia van MASLD/MASH en het belang van leefstijlaanpassing in het tegengaan hiervan, dient een intensief leefstijlprogramma beschikbaar en toegankelijk te zijn voor elke patiënt met MASLD/MASH. De werkgroep doet hiertoe een sterke aanbeveling omdat de lage bewijskracht van Buzzetti (2021) in dit geval goed verklaarbaar is vanwege kleine aantallen studies per vergelijking, grote verschillen tussen vergelijkingen; grote verschillen in patiëntengroepen, dieetinterventies (type, duur, en inhoud) en beweeginterventies (type, duur, soort en frequentie), verschil in looptijd van de onderzoeken, verschillen in uitkomstmaten, en matig tot hoog risico op bias. Daarbij is het volksgezondheidsbelang zeer groot en bestaat er tot op heden geen farmacotherapie voor patiënten met MASLD/MASH, wat de urgentie verhoogt. De aanbeveling is tot stand gekomen door de gegevens uit de studies te combineren met de ervaringen vanuit de huidige praktijk van ondersteuning en zorg voor volwassenen met obesitas en DM2, waarvan bekend is dat zij ook een hoog risico hebben op MASLD/MASH vanwege de onderliggende metabole aandoening.

Onderbouwing

Achtergrond

MASLD (Metabole-disfunctie geAssocierede Steatotische Leverziekte) en MASH (Metabole-disfunctie geAssoceerde Steatohepatitis) zijn net als overgewicht/obesitas voornamelijk het gevolg van overvoeding, een inactieve leefstijl met gebrek aan lichaamsbeweging. Genetische factoren kunnen een rol spelen in een beperkt aantal patiënten in de ontwikkeling van MASLD. Het aanpassen van de leefstijl is de eerste aangewezen stap in de behandelstrategie van MASLD/MASH.

De belangrijkste onderdelen van de leefstijlverandering zijn een gevarieerd vezelrijk eetpatroon volgens de Richtlijnen Goede Voeding en het verhogen van de lichamelijke activiteit, gericht op gewichtsverlies waardoor ook de hoeveelheid levervet vermindert. Er bestaan vele verschillende diëten, in het algemeen berustend op een beperking van de calorie-inname. Dat kan door het veranderen van de balans in vetten, eiwitten en koolhydraten. Een voorbeeld is het mediterraan dieet, dat bestaat uit ruim gebruik van groente en fruit, vis,

gevoelste, noten, zaden en olijfolie. Naast de combinatie van aanpassing van het eetpatroon en de dagelijkse activiteit, is het ook mogelijk om een van beiden te veranderen. Als ervoor gekozen wordt alleen de lichaamsactiviteit te verhogen dan kan daarmee ook de hoeveelheid levervet verminderen, onafhankelijk van de mate van gewichtsverlies. Hetzelfde geldt voor enkel aanpassing van het eetpatroon. Echter, de combinatie van aanpassing van het eetpatroon en de dagelijkse lichamelijke activiteit lijkt het meest effectief. Een grote groep patiënten verandert op eigen initiatief de leefwijze, anderen kunnen worden gestimuleerd of worden begeleid door één of meerdere coaches, zoals een personal coach, gewichtsconsulent, diëtist, fysiotherapeut of psycholoog, (GLI = gecombineerde leefstijl interventie).

In deze module wegen wij het bewijs voor deze belangrijke behandelmodaliteit voor MASLD/MASH.

Conclusies / Summary of Findings

MASH and weight loss

| | |
|---------------------|---|
| No GRADE | Buzzetti (2021) did not report on the outcome measure weight loss. In addition, none of the included studies reported on the outcome measure MASH. Therefore, no conclusion can be drawn on the effect of lifestyle interventions on those outcome measures in patients with MASLD. |
|---------------------|---|

Steatosis

| | |
|---------------------------|---|
| Very low GRADE | <p>The evidence is very uncertain about the effect of specific lifestyle interventions on the resolution of fatty liver disease in patients with MASLD, when 1) compared to other lifestyle interventions or 2) compared to no active intervention.</p> <p><i>Sources: Buzzetti, 2021 (Bacchi, 2013; Hickman, 2013; Wong, 2013; Dong, 2016; Rezende, 2016; Cheng, 2017; Misciagna, 2017; Roy, 2017; Chan, 2018; Properzi, 2018; Monica Dinu, 2017; Wang, 2008; Nourian, 2020)</i></p> |
|---------------------------|---|

Fibrosis

| | |
|---------------------------|--|
| Very low GRADE | <p>The evidence is very uncertain about the effect of specific lifestyle interventions on fibrosis (using the MASLD fibrosis score) in patients with MASLD, when 1) compared to other lifestyle interventions or 2) compared to no active intervention.</p> <p><i>Sources: Buzzetti, 2021 (Dong, 2016; Kaliora, 2016; Houghton, 2017; Oh, 2017; Katsagoni, 2018; Properzi, 2018)</i></p> |
|---------------------------|--|

Cirrhosis

| | |
|---------------------------|---|
| Very low GRADE | <p>The evidence is very uncertain about the effect of specific lifestyle interventions on cirrhosis in patients with MASLD, when 1) compared to other lifestyle interventions or 2) compared to no active intervention.</p> <p><i>Sources: Buzzetti, 2021 (Hickman, 2013; Wong, 2013; Axley, 2017; Misciagna, 2017; Monica Dinu, 2017; Schattenberg, 2017; Properzi 2018)</i></p> |
|---------------------------|---|

Hepatocellular carcinoma

| | |
|---------------------------|--|
| Very low GRADE | <p>The evidence is very uncertain about the effect of specific lifestyle interventions on hepatocellular carcinoma in patients with MASLD, when 1) compared to other lifestyle interventions or 2) compared to no active intervention.</p> <p><i>Sources: Buzzetti, 2021 (Hickman, 2013; Axley, 2017; Misciagna, 2017; Monica Dinu, 2017; Properzi 2018)</i></p> |
|---------------------------|--|

Quality of life

| | |
|---------------------------|---|
| Very low GRADE | <p>The evidence is very uncertain about the effect of specific lifestyle interventions on quality of life in patients with MASLD, when 1) compared to other lifestyle interventions or 2) compared to no active intervention.</p> <p><i>Sources: Buzzetti, 2021 (Properzi 2018)</i></p> |
|---------------------------|---|

Samenvatting literatuur

Description of studies

Buzzetti (2021) performed a systematic review and network meta-analysis to evaluate the role of different lifestyle interventions in the treatment of MASLD. The databases CENTRAL, MEDLINE, Embase, Science Citation Index Expanded, Conference Proceedings Citation Index - Science, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform and trial registers were searched until February 2021 to identify RCTs on the effectiveness of lifestyle interventions in people with MASLD. They included RCTs on (combinations of) several lifestyle interventions (e.g. supervised physical activity, rationed or special diets, general dietary advice, lifestyle modifications on sleep promotion) in patients with MASLD, irrespective of method of diagnosis, age, presence of diabetes and/or MASH. Buzzetti (2021) included 28 RCTs (N=1942) in their quantitative analysis. The follow-up of the studies ranged between 1 and 24 months. Network meta-analysis uses information from both direct and indirect comparisons between interventions. It is however important to consider that results which are (partly) based on indirect comparisons might be less reliable. Combined interventions were considered as separate nodes in the analysis. No active intervention was used as the reference. Random effect models and fixed models were applied to synthesize the data. In case of similar results, the fixed model is presented. If not, the random effects model is reported. Trials that could not be connected to the network, were excluded from the network meta-analysis and were only included in the direct pairwise meta-analysis. Results of both analyses are included in our literature analysis. Risk of bias was assessed following the guidance in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins 2011).

Results

MASH and weight loss

Buzzetti (2021) did not report on the outcome measure weight loss. Besides, none of the included studies reported on the outcome measure MASH.

Steatosis

Buzetti (2021) reported on the outcome measure resolution of fatty liver disease. The working group checked the definition of this outcome measure in all individual studies to determine whether this data can be translated to results on the outcome measure steatosis. In almost all studies resolution of fatty liver disease was defined as steatosis. Therefore, it was concluded that data on resolution of fatty liver disease as reported by Buzetti (2021) can be considered as data on the outcome measure steatosis. Steatosis was measured differently in the studies, by e.g. liver ultrasound or magnetic resonance spectroscopy.

Thirteen studies reported on the outcome measure resolution of fatty liver disease, which was defined as time to resolution of fatty liver disease at maximum follow-up (Wang, 2008; Bacchi, 2013; Hickman, 2013; Wong, 2013; Dong, 2016; Rezende, 2016; Cheng, 2017; Misciagna, 2017; Monica Dinu, 2017; Roy, 2017; Chan, 2018; Properzi, 2018; Nourian, 2020). The studies included fourteen interventions (aerobic exercise, calorie-restricted diet, dietary exercise plus exercise advice, resistance exercise, supervised aerobic exercise, fat-restricted diet, Mediterranean diet, dietary advice, aerobic exercise plus dietary advice, aerobic exercise plus calorie- and fat- restricted diet, supervised aerobic exercise plus calorie-restricted diet, Khorasan wheat-based diet, organic semi-wholegrain wheat-based diet, and no active intervention). The follow-up ranged between one and 24 months. Resolution of fatty liver disease occurred among 6.8% of the patients.

Network meta-analysis

Ten studies (Bacchi, 2013; Hickman, 2013; Wong, 2013; Dong, 2016; Rezende, 2016; Cheng, 2017; Misciagna, 2017; Roy, 2017; Chan, 2018; Properzi, 2018) including 853 patients were included in the network meta-analysis. The interventions included in the network meta-analysis were aerobic exercise, calorie-restricted diet, dietary exercise plus exercise advice, resistance exercise, supervised aerobic exercise, fat-restricted diet, Mediterranean diet, aerobic exercise plus dietary advice, supervised aerobic exercise plus calorie-restricted diet, and no active intervention. Results at maximum follow-up are shown in the bottom half of the Table 1. Hazard ratios (95%CI) ranged from 0.07 (0.00 to 564.53) to 15.71 (0.00 to 268337.29). Part of the presented differences were considered clinically relevant (HR>1.25). Those hazard ratios are indicated in grey.

Direct comparisons

Two of the three remaining studies were not included in the network meta-analysis, because of no events in both treatment groups (Wang, 2008 and Nourian, 2020). The study of Monica Dinu (2017) was not included in the network meta-analysis but could be included in the direct comparisons. The results on the direct comparisons are presented in the top half of Table 1. Hazard ratios (95%CI) ranged from 0.96 (0.22 to 4.28) to 7.48 (0.08 to 5831.33). Part of the presented differences were considered clinically relevant (>1.25/<0.8). Those hazard ratios are indicated in grey.

Table 1: Effect of lifestyle interventions on steatosis (HR, 95% CI) in patients with MASLD at maximal follow-up, adapted from Buzetti (2021).

| Steatosis (defined as resolution of fatty liver disease by Buzetti (2021)) | No active intervention | Aerobic exercise | Calorie restricted diet | Dietary and exercise advice | Resistance exercise | Supervised aerobic exercise | Fat restricted diet | Mediterranean diet |
|---|-------------------------------|--------------------------|--------------------------------|------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| No active intervention | - | - | 5.07 (1.22 to 37.41) | 6.90 (0.22 to 616.46) | - | 7.48 (0.08 to 5831.33) | - | 0.96 (0.24 to 4.28) |
| Aerobic exercise | 8.50 (0.00 to 159532.03) | - | 1.71 (0.18 to 16.40) | - | 1.04 (0.22 to 5.71) | - | - | - |
| Calorie restricted diet | 14.06 (0.03 to 13974.65) | 1.71 (0.00 to 1811.66) | - | - | - | 0.26(0.05 to 0.90) | - | - |
| Dietary and exercise advice | 7.49 (0.20 to 718.38) | 0.90 (0.00 to 29732.62) | 0.54 (0.00 to 1158.64) | - | - | - | - | - |
| Resistance exercise | 8.86 (0.00 to 1591201.58) | 1.05 (0.00 to 970.68) | 0.62 (0.00 to 9966.65) | 1.19 (0.00 to 250196.03) | - | - | - | - |
| Supervised aerobic exercise | 8.84 (0.07 to 6457.52) | 1.09 (0.00 to 20994.17) | 0.62 (0.00 to 610.33) | 1.14 (0.00 to 1954.72) | 1.01 (0.00 to 172818.99) | - | - | - |
| Fat restricted diet | 3.82 (0.00 to 55826.28) | 0.45 (0.00 to 215345.72) | 0.27 (0.00 to 19633.65) | 0.51 (0.00 to 11395.80) | 0.43 (0.00 to 1077333.97) | 0.43 (0.00 to 13835.60) | - | 0.26(0.00 to 0.91) |
| Mediterranean diet | 0.97 (0.00 to 835.47) | 0.11 (0.00 to 8982.20) | 0.07 (0.00 to 564.53) | 0.13 (0.00 to 226.56) | 0.11 (0.00 to 55826.28) | 0.11 (0.00 to 317.35) | 0.25 (0.00 to 224.30) | - |
| Aerobic exercise plus dietary advice | 4.83 (0.01 to 3893.25) | 0.57 (0.00 to 44801.64) | 0.34 (0.00 to 2654.47) | 0.65 (0.00 to 1090.07) | 0.55 (0.00 to 268337.29) | 0.55 (0.00 to 1611.63) | 1.27 (0.00 to 144350.55) | 5.03 (0.00 to 67507.9) |
| Supervised aerobic exercise plus calorie restricted diet | 15.47 (0.03 to 15914.72) | 1.88 (0.00 to 27173.57) | 1.08 (0.00 to 873.06) | 1.99 (0.00 to 4125.74) | 1.79 (0.00 to 242801.62) | 1.76 (0.00 to 697.15) | 3.94 (0.00 to 597195.61) | 15.71 (0.00 to 268337.9) |

For the net-work meta-analysis, estimates can be extracted by searching for the intervention in the rows in the first column (yellow color) vs the interventions in the column (blue color). For direct comparisons, this is

exactly the opposite. If a cell is empty, look at the rows in the interventions in white color and the column in the interventions in blue color and take the inverse of this number (i.e. 1/number for hazard ratio and change signs for mean differences). Hazard ratios that are considered clinically relevant are indicated in grey.

Liver fibrosis

None of the trials reported on the effects of lifestyle intervention on the outcome measure liver histology. However, six trials (N=491) reported on the non-invasive MASLD proxy NAFLD Fibrosis Score (NFS) (Dong, 2016; Kaliora, 2016; Houghton, 2017; Oh, 2017; Katsagoni, 2018; Properzi, 2018). NFS is used to classify the probability of fibrosis. A score of < -1.5 indicates low probability, > -1.5 to < 0.67 intermediate probability, and > 0.67 high probability. The follow-up of studies ranged from three to 24 months. Eleven treatments were compared with each other (aerobic exercise, dietary advice plus exercise advice, dietary advice, resistance exercise, fat restricted diet, Mediterranean diet, raisins plus dietary advice, Mediterranean diet plus dietary advice, Mediterranean diet plus dietary advice plus exercise advice, supervised aerobic exercise plus resistance exercise, and no active intervention).

Network meta-analysis

Two studies were included in the final network meta-analysis (Dong, 2016; Houghton, 2017). Dietary advice plus exercise advice, supervised aerobic exercise plus resistance exercise, and no active intervention were compared with each other in the network meta-analysis. Results at maximum follow-up are shown in the bottom half of the Table 2. Mean changes in fibrosis scores ranged from -0.02 (-0.57 to 0.54) to -0.52 (-1.51 to 0.47).

Direct comparisons

Four studies were excluded from the network meta-analysis as they could not be connected to the network (Kaliora 2016; Oh 2017; Katsagoni 2018; Properzi 2018). Therefore, those studies were only included in the direct comparisons. The results on the direct comparisons are presented in the top half of Table 2. Mean changes in fibrosis scores (95%CI) ranged from -0.02 (-0.58 to 0.54) to -0.52 (-1.50 to 0.46).

Table 2: Effect of lifestyle intervention on mean fibrosis score (95% CI) at maximum follow-up (3 or 24 months) in patients with MASLD, adapted from Buzetti (2021).

| Fibrosis score | No active intervention | Dietary advice plus exercise advice* | Supervised aerobic exercise and resistance exercise# |
|--|------------------------|--------------------------------------|--|
| No active intervention | | -0.02 (-0.58 to 0.54) | -0.52 (-1.50 to 0.46) |
| Dietary advice plus exercise advice* | -0.02 (-0.57 to 0.54) | | - |
| Supervised aerobic exercise and resistance exercise# | -0.52 (-1.51 to 0.47) | -0.50 (-1.63 to 0.64) | |

*Follow-up 24 months. # Follow-up 3 months. For the net-work meta-analysis, estimates can be extracted by searching for the intervention in the rows in the first column (yellow color) vs the interventions in the column (blue color). For direct comparisons, this is exactly the opposite. If a cell is empty, look at the rows in the

interventions in white color and the column in the interventions in blue color and take the inverse of this number (i.e. 1/number for hazard ratio and change signs for mean differences).

Cirrhosis

Seven studies reported on the outcome measure cirrhosis among 411 patients (Hickman, 2013; Wong, 2013; Axley, 2017; Misciagna, 2017; Monica Dinu, 2017; Schattenberg, 2017; Properzi, 2018). The follow-up of the studies ranged between three and twelve months. A total of ten different interventions were compared with each other (aerobic exercise, calorie-restricted diet, dietary advice, dietary advice plus exercise advice, dietary advice plus aerobic exercise, fat-restricted diet, Mediterranean diet, Khorasan wheat-based diet, organic semi- wholegrain-based diet, and no active intervention). In six studies, none of the 390 patients developed liver cirrhosis at maximum follow-up (Wong 2013; Axley 2017; Misciagna 2017; Monica Dinu 2017; Schattenberg 2017; Properzi 2018). In the study of Hickman (2013), 2/13 (15.4%) patients developed liver cirrhosis after a six months follow-up in the aerobic exercise group (Hickman 2013), compared to none of the patients in the calorie-restricted diet group.

Hepatocellular carcinoma

Five studies reported on the outcome measure HCC among 229 patients (Hickman, 2013; Axley, 2017; Misciagna, 2017; Monica Dinu, 2017; Properzi, 2018). The follow-up of the studies ranged between three and six months. In total, eight different interventions were compared to each other (aerobic exercise, calorie-restricted diet, dietary exercise plus exercise advice, fat-restricted diet, Mediterranean diet, Khorasan wheat-based diet, organic semi- wholegrain-based diet and no active intervention). None of the patients developed HCC.

Quality of life

One study reported on the outcome measure quality of life, which was measured with the Assessment of Quality of Life (AQoL)-8D questionnaire (Properzi, 2018). They compared Mediterranean diet and fat-restricted diet. After three months follow-up, the mean difference (95%CI) in quality of life between the two interventions was -2.89 (-7.25 to 1.41), which was in favor of the fat-restricted diet.

Level of evidence of the literature

The level of evidence is determined per comparison and outcome measure, using the GRADE methodology, and is based on results from RCTs and therefore starts at level high. Subsequently, the level of evidence was downgraded if there were relevant shortcomings in one of the several GRADE domains: risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, and publication bias.

MASH and weight loss

Buzzetti (2021) did not report on the outcome measure weight loss. Besides, none of the included studies reported on the outcome measure MASH.

Therefore, no conclusions can be drawn on the effect of lifestyle interventions on MASH and weight loss in patients with MASLD.

Steatosis and the resolution of fatty liver disease

The level of evidence for the outcome measure steatosis comes from RCTs and therefore started at high. The

level of evidence was downgraded to very low, because of risk of bias and imprecision. There was high risk of bias in the included studies (e.g. due to lack of (double) blinding, selective reporting, variation between studies on intervention, and duration of the follow-up, downgraded 2 levels). Furthermore, the effect estimate (95%CI) crossed the thresholds for clinical relevance (imprecision, downgraded 2 levels).

Fibrosis

The level of evidence for the outcome measure fibrosis comes from RCTs and therefore started at high. The level of evidence was downgraded to very low, because of risk of bias and imprecision. There was high risk of bias in the included studies (e.g. due to lack of (double) blinding, selective reporting, variation between studies on intervention, and duration of the follow-up, downgraded 2 levels). Furthermore, the effect estimate (95%CI) crossed the thresholds for clinical relevance (imprecision, downgraded 2 levels).

Cirrhosis

The level of evidence for the outcome measure cirrhosis comes from RCTs and therefore started at high. The level of evidence was downgraded to very low, because of risk of bias and serious imprecision. There was high risk of bias in the included studies (e.g. due to lack of (double) blinding, selective reporting, variation between studies on intervention, and duration of the follow-up, downgraded 2 levels). Furthermore, number of events was very low (serious imprecision, downgraded 2 levels).

Hepatocellular carcinoma

The level of evidence for the outcome measure hepatocellular carcinoma comes from RCTs and therefore started at high. The level of evidence was downgraded to very low, because of risk of bias and imprecision. There was high risk of bias in the included studies (e.g. due to lack of (double) blinding, selective reporting, variation between studies on intervention, and duration of the follow-up, downgraded 2 levels). Furthermore, there were no events in both study groups (serious imprecision, downgraded 2 levels).

Quality of life

The level of evidence for the outcome measure quality of life comes from RCTs and therefore started at high. The level of evidence was downgraded to very low, because of risk of bias and imprecision. There was high risk of bias in the included studies (e.g. due to lack of (double) blinding, downgraded 2 levels). Furthermore, the effect estimate (95%CI) crossed the thresholds for clinical relevance (imprecision, downgraded 2 levels).

Zoeken en selecteren

No systematic literature search was performed because a recent Cochrane systematic review (Buzetti, 2021) was published which matched the following research question: What are the (un)favorable effects of lifestyle intervention programs compared to usual care in adults with MASLD?

P (Patients): Patients diagnosed with MASLD, including patients with MASH and fibrotic stages of MASH (F1-F4)

I (intervention): Lifestyle programs (diet, exercise or diet + exercise)

C (Comparison): Usual care

O (Outcomes): Reduction of steatosis, MASH, fibrosis, resolution of fatty liver disease, cirrhosis, hepatocellular carcinoma, weight loss, health-related quality of life

Relevant outcome measures

The guideline development group considered reduction of steatosis, MASH, fibrosis, resolution of fatty liver disease, cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) as critical outcomes and health related quality of life and weight loss, as important outcome for decision making.

The working group did not define a minimal clinically (patient) important difference for all outcomes. Therefore, the default thresholds proposed by the international GRADE working group were used: a 25% difference in relative risk ($RR < 0.8$ or $RR > 1.25$) for dichotomous outcomes, and 0.5 standard deviations (SD) for continuous outcomes. However, for the outcome measure HCC, the working group defined a difference of at least 10% in relative risk as a clinically relevant difference ($RR < 0.91/RR > 1.10$).

Search and select (Methods)

No systematic search was performed, since the working group members recalled the recent Cochrane systematic review (Buzetti, 2021) which fulfilled our selection criteria. Therefore, this Cochrane systematic review was adopted.

Results

One systematic review was included in the literature analysis (Buzetti, 2021). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables. The risk of bias tables of the individual studies were adapted from Buzetti (2021).

Verantwoording

Publicatiedatum : 04-04-2024

Beoordeeld op geldigheid: 19-03-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Åberg, F., Puukka, P., Salomaa, V. et al (2020). Risks of light and moderate alcohol use in fatty liver disease: follow-up of population cohorts. *Hepatology*, 71(3), 835-848.

Bischoff, S. C., Bernal, W., Dasarathy, S. et al (2020). ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clinical nutrition*, 39(12), 3533-3562.

Buzetti, E., Linden, A., Best, L. M. et al (2021). Lifestyle modifications for nonalcohol-related fatty liver disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6).

Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E. et al (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 67(1), 328-357.

Cordain, L., Eaton, S. B., Sebastian, A. et al (2005). Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *The American journal of clinical nutrition*, 81(2), 341-354.

Duarte, S. M. B., Stefano, J. T., Vanni, D. S. et al (2019). Impact of current diet at the risk of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Arquivos de gastroenterologia*, 56, 431-439.

van Erk, M., van Winkelhof, M., van Land, K., & Kieft-de Jong, J. (2019). Wetenschappelijk bewijs leefstijlgeneeskunde. H. Molema (Ed.). *Lifestyle4Health*.

Evers, A., van Empelen, P., Adriaanse, M. et al (2022) Gedragsexpertise is de sleutel. *Lifestyle4Health*, geraadpleegd op 22

augustus 2022 via Lifestyle4Health-Gedragsexpertise-is-de-sleutel.pdf

Ezpeleta, M., Gabel, K., Cienfuegos, S. et al (2023). Effect of alternate day fasting combined with aerobic exercise on non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Cell Metabolism*, 35(1), 56-70.

Franque, S. M., Marchesini, G., Kautz, A. et al (2021). Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Reports*, 3(5), 100322.

Gepner, Y., Shelef, I., Komy, O. et al (2019). The beneficial effects of Mediterranean diet over low-fat diet may be mediated by decreasing hepatic fat content. *Journal of hepatology*, 71(2), 379-388.

Houttu, V., Boulund, U., Grefhorst, A. et al (2020). The role of the gut microbiome and exercise in non-alcoholic fatty liver disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 13, 1756284820941745.

Houttu, V., Bouts, J., Vali, Y. et al (2022). Does aerobic exercise reduce NASH and liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease? A systematic literature review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 2701.

Houttu, V., Csader, S., Nieuwdorp, M., Holleboom, A. G., & Schwab, U. (2021). Dietary interventions in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Nutrition*, 8, 716783.

Ivancovsky-Wajcman, D., Fliss-Isakov, N., Webb, M., Bentov, I., Shibolet, O., Kariv, R., & Zelber-Sagi, S. (2021). Ultra-processed food is associated with features of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 41(11), 26352645.

Kawaguchi, T., Charlton, M., Kawaguchi, A. et al (2021). Effects of Mediterranean diet in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis of randomized controlled trials. In *Seminars in Liver Disease* (Vol. 41, No. 03, pp. 225-234). Thieme Medical Publishers, Inc..

Kotronen, A., Peltonen, M., Hakkarainen, A. et al (2009). Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology*, 137(3), 865-872.

MacLean, C., Dillon, J., Babraj, J. A., & Vollaard, N. B. (2018). The effect of low volume sprint interval training in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *The Physician and Sportsmedicine*, 46(1), 87-92.

Marchesini, G., Bugianesi, E., Burra, P. et al (2022). Non-alcoholic fatty liver disease in adults 2021: A clinical practice guideline of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF), the Italian Society of Diabetology (SID) and the Italian Society of Obesity (SIO). *Digestive and Liver Disease*, 54(2), 170-182.

Moolla, A., Motohashi, K., Marjot, T. et al (2019). A multidisciplinary approach to the management of NAFLD is associated with improvement in markers of liver and cardio-metabolic health. *Frontline gastroenterology*, 10(4), 337-346.

Promrat, K., Kleiner, D. E., Niemeier, H. M. et al (2010). Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 51(1), 121-129.

Ryan, M. C., Itsiopoulos, C., Thodis, T. et al (2013). The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*, 59(1), 138-143.

Sargeant, J. A., Gray, L. J., Bodicoat, D. H. et al (2018). The effect of exercise training on intrahepatic triglyceride and hepatic insulin sensitivity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 19(10), 1446-1459.

Vilar-Gomez, E., Martinez-Perez, Y., Calzadilla-Bertot, L. et al (2015). Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, 149(2), 367-378.

Yurtdas, G., Akbulut, G., Baran, M., & Y?lmaz, C. (2022). The effects of Mediterranean diet on hepatic steatosis, oxidative stress, and inflammation in adolescents with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Pediatric Obesity*, 17(4), e12872.

Medicamenteuze behandeling

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van medicatie in de behandeling van volwassenen met MASH?

Aanbeveling

Overweeg eventueel een medicamenteuze behandeling in patiënten met MASH én fibrose waarbij leefstijlinterventies niet succesvol zijn gebleken. Leefstijlinterventies zijn de eerste keus behandeling, mede gezien de lage bewijsvoering voor de effectiviteit van medicamenteuze behandeling, onduidelijkheid over lange termijn resultaten en bijwerkingen en de beperkte opties van geschikte medicatie op dit moment.

Indien er gekozen wordt voor een medicamenteuze behandeling, overweeg dan het gebruik van pioglitazon of vitamine E. Schrijf geen vitamine E voor aan patiënten met MASH en diabetes mellitus type 2. Schrijf geen vitamine E of pioglitazon voor aan patiënten met levercirrose. Er zijn momenteel nog geen andere geschikte opties beschikbaar.

Bespreek de voor-en nadelen van de behandelingen met de patiënt.

Evalueer periodiek (bijv. na 3 of 6 maanden) de effecten van de behandeling en ga na of het veilig gecontinueerd kan worden.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

In totaal zijn vier RCT's gevonden die hebben gekeken naar de (on)gunstige effecten van medicamenteuze behandeling bij patiënten met MASH (stadia F1 t/m F4) vergeleken met placebo. Hiervan hebben drie studies de effecten van pioglitazon onderzocht en twee studies de effecten van vitamine E (één overlappende studie). Er zijn geen fase 3-studies gevonden met betrekking tot de effecten van obeticholzuur in patiënten met MASH. Voor de uitkomstmaten cirrose, HCC en decompensatie zijn eveneens geen studies gevonden.

De bewijskracht van de resultaten werd gelimiteerd door imprecisie en mogelijk risico op bias, vanwege onduidelijke rollen van de studie sponsors en de wijze van toekennen van de interventies. De studiepopulaties bevatten enkel patiënten met diabetes mellitus type 2 (DM2) of patiënten met DM2 werden juist geëxcludeerd. Het bewijs voor de cruciale uitkomstmaat fibrose was voor zowel pioglitazon als vitamine E afkomstig uit één kleine studie met enkel patiënten met DM. Hierdoor is de bewijskracht *zeer laag*. Voor de belangrijke uitkomstmaten steatose, MASH (middels de NAS-score) en adverse events is de bewijskracht laag. De algehele bewijskracht is zeer laag. Er is dus sprake van een kennislacune.

Chehrehgosha (2022) voerde een dubbel geblindeerde, placebo-gecontroleerde RCT uit naar het effect van onder andere pioglitazon (n=35) vergeleken met placebo (n=36) in patiënten met MASLD en DM2. Deze studie is niet opgenomen in de literatuuranalyse omdat in deze studie mogelijk ook patiënten zonder MASH zijn geïnccludeerd. In deze studie vond men in de pioglitazon groep na 24 weken een grotere verbetering in steatose op basis van de CAP score gemeten met een FibroScan[®] (T0: 313.14 ± 30.40 dB/m à T24: 296.73 ±

40.13 dB/m, $p < 0.001$) dan in de placebogroep (T0: 308.76 ± 30.59 à T24: 280.91 ± 34.52 , $p < 0.001$). Dit gold echter niet voor de uitkomstmaat fibrose, waar men in de placebogroep een groter verschil zag (T0: 7.49 ± 2.65 à T24: 7.17 ± 2.67 , $p = 0.27$) dan in de pioglitazon groep (T0: 6.48 ± 1.67 à T24: 6.42 ± 2.14 , $p = 0.80$). Er was een hoge drop-out in alle behandelgroepen. Daarnaast is er geen biopsie uitgevoerd om de status van MASLD te bepalen. Om deze redenen dienen de resultaten met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden.

De eerste keus therapie in patiënten met MASLD/MASH zijn leefstijlaanpassingen op het gebied van dieet en beweging. Er zijn enkele medicijnen onderzocht voor behandeling van patiënten met MASH in fase 3-studies, waaruit is gebleken dat pioglitazon en vitamine E overwogen kunnen worden in een selecte groep patiënten met MASH. Ondanks dat het gebruik van pioglitazon en vitamine E op korte termijn tot een reductie van steatose en necro-inflammatie in MASH zou kunnen leiden, zijn op de lange termijn de anti-fibrotische effecten onduidelijk. Tevens is het effect van vitamine E op MASH in patiënten met DM2 en levercirrose niet duidelijk. Ook zijn er onvoldoende gegevens over de effecten van pioglitazon bij patiënten met levercirrose. Conform andere richtlijnen (o.a. EASL en AASLD) adviseren wij om medicamenteuze therapie (pioglitazon of vitamine E) alleen te overwegen in patiënten met MASH en enige vorm van fibrose, aangezien beide geen verbetering van de mate van fibrose laten zien en er geen data beschikbaar zijn over de uitkomsten op de lange termijn (EASL, 2016 and Chalasani, 2018). Pioglitazon kan eventueel preferentieel worden gebruikt bij de behandeling van patiënten met DM, indien er ook sprake is van MASLD. De dagelijkse praktijk laat echter zien dat pioglitazon steeds minder wordt ingezet bij de behandeling van DM, mede door de komst van nieuwe medicatie zoals GLP1-agonisten die een gunstiger effect hebben op (over)gewicht en metabole factoren. Een fase 2b-studie in 320 patiënten met MASH liet gunstige effecten zien van semaglutide in patiënten met MASH, alhoewel ook in deze studie geen significante verbetering van de mate van fibrose werd gezien ten opzichte van placebo (Newsome, 2021). Momenteel zijn fase 3-studies nog gaande, waardoor wij bij het schrijven van de richtlijn het gebruik van GLP1-agonisten en combinatiepreparaten hiervan (nog) niet mee hebben genomen bij het opstellen van de definitieve adviezen.

Pioglitazon is geassocieerd met gewichtstoename in patiënten die reeds obesitas hebben. Tevens is er onduidelijkheid over het veilig gebruik van pioglitazon op lange termijn. Zo zijn er bijvoorbeeld in studies in andere populaties associaties gevonden tussen het gebruik van pioglitazon en blaaskanker (Lewis, 2011; Levin, 2015). Ook is het onduidelijk of thiazolidinediones veilig gebruikt kunnen worden in patiënten met een pre-existente cardiale voorgeschiedenis (Scherthaner, 2010). Verder geldt ook voor vitamine E dat er enige onduidelijkheid is over veilig gebruik op lange termijn, bijvoorbeeld gezien eerdere associaties (uit non-MASH studies) met gastro-intestinale bloedingen en prostaatcancer.

Tijdens het gebruik van vitamine E en pioglitazon in de behandeling van MASH adviseren wij periodiek (drie tot zes maandenlijks) te evalueren wat het effect is op verbetering van MASH, om daarmee verder gebruik te rechtvaardigen. Pragmatisch kan dan wellicht gevaren worden op verbetering van leverenzymafwijkingen, ondanks dat het werkelijke effect in studies is geëvalueerd middels histologie. Histologie verkrijgen in patiënten middels leverbiopsie is echter een invasieve procedure met bijkomende risico's. Hierdoor zou het gebruik van deze medicatie niet alleen minder goed ontvangen kunnen worden bij de patiënt, maar wordt ook de patiënt wellicht blootgesteld aan (onnodige) risico's. Wij adviseren derhalve te varen op indirecte parameters zoals leverenzymafwijkingen wellicht aangevuld met (jaarlijks) leverelasticiteit.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor aanvang van de medicamenteuze therapie is het verstandig om met de patiënt te bespreken dat het gebruik van pioglitazon en vitamine E off-label is in de behandeling van MASH en dat leefstijlaanpassingen de eerste keus behandeling is. Het is belangrijk om de voor- en nadelen van de medicamenteuze behandelingen met de patiënt te bespreken. Wij adviseren daarom om voorafgaand aan gebruik van vitamine E of pioglitazon te bespreken dat ondanks studies op korte termijn verbetering in MASH variabelen hebben laten zien, de lange termijn-effecten niet voldoende duidelijk zijn. Datzelfde geldt voor de mogelijke bijwerkingen op lange termijn. Gebruik van pioglitazon kan leiden tot een geringe gewichtstoename. Wij verwachten dat dit wordt gezien als een groot nadeel door zowel zorgverleners als patiënten aangezien de meeste patiënten met MASH reeds overgewicht hebben.

Kosten (middelenbeslag)

De geringe kosten van pioglitazon vormen geen belemmering voor de inzet van pioglitazon als behandeling van patiënten met MASH (www.medicijnkosten.nl).

Vitamine E (tocoferol) kan worden voorgeschreven door de behandelaar in de vorm van tocoferol drank. Deze wordt echter niet vergoed door de zorgverzekeraar. Hoewel de kosten niet hoog zijn, kan het wel een belemmering zijn voor de patiënt om vitamine E te gebruiken.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De werkgroep verwacht dat het gebruik van pioglitazon en vitamine E weinig ingezet zal gaan worden voor de behandeling van MASH. Dit heeft deels te maken met de onduidelijkheid over de effecten en bijwerkingen op lange termijn. Daarnaast is pioglitazon steeds minder vaak onderdeel van de behandeling van patiënten met DM2. Daarentegen worden bijvoorbeeld GLP1-agonisten steeds meer gebruikt door patiënten met DM2, mede omdat deze medicijnen ook een significant gewichtsverlies geven. Wij verwachten dat met de mogelijke inzet van GLP1-agonisten en combinatiepreparaten hiervan voor behandeling van MASH in de toekomst, het draagvlak om deze therapie ook in te zetten ter behandeling van MASH groter zal zijn bij zowel zorgverleners en patiënten. Momenteel zijn er ook andere mogelijkheden om de MASH populatie met obesitas (BMI > 35) te behandelen, zoals bijvoorbeeld bariatrische chirurgie. Wij verwachten derhalve dat de uiteindelijke populatie patiënten met MASH die behandeld wordt en zal worden met pioglitazon en/of vitamine E klein zal zijn.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Momenteel zijn er slechts enkele fase 3-studies bekend over de medicamenteuze behandeling van patiënten met MASH. In deze studies wordt de effectiviteit van pioglitazon en vitamine E bekeken. De aanbeveling is gebaseerd op deze fase 3-studies. Er zijn hierbij enkele kanttekeningen te plaatsen; de bewijskracht van de gevonden resultaten is laag tot zeer laag, de effectiviteit op lange termijn is niet bekend, en ook de lange termijn bijwerkingen zijn niet goed bestudeerd in patiënten met MASH. Vandaar dat de aanbeveling enigszins voorzichtig is geformuleerd, waarbij er op dit moment het gebruik van pioglitazon en vitamine E gerechtvaardigd is voor een selecte groep patiënten met MASH. Leefstijlinterventies blijven echter de eerste keus behandeling. Daarnaast is het van belang om de voor- en nadelen van de behandelingen met de patiënt te bespreken en de effectiviteit en veiligheid periodiek te evalueren. Er lopen momenteel diverse fase 3-

studies naar de effectiviteit van andere medicamenten – waaronder GLP-1 agonisten en schildklierreceptor agonisten– in de behandeling van patiënten met MASH. Naar verwachting is er dan een herziening nodig van onderstaande aanbevelingen.

Onderbouwing

Achtergrond

De behandeling van MASLD wordt gekenmerkt door leefstijladviezen, onder andere adviezen op gebied van gezonde voeding, beweging met uiteindelijk gewichtsverlies tot gevolg. Enkele medicamenteuze opties zijn onderzocht, maar bewijsvoering is gering en lange termijneffecten niet duidelijk. T.b.v. de voorliggende richtlijn wordt gezocht naar de toegevoegde waarde van behandeling met deze medicatie bij patiënten met MASLD. Hoewel er talrijke fase 2-studies zijn uitgevoerd en er diverse lopende fase 3-studies zijn, richten we ons alleen op medicatie waarvoor fase 3 studies zijn afgerond.

Conclusies / Summary of Findings

Part I: pioglitazone

Conclusions

Steatosis

| | |
|------------------|--|
| Low GRADE | <p>Pioglitazone may result in a reduction of steatosis when compared with placebo in patients with MASH.</p> <p><i>Sources: Aithal, 2008; Sanyal, 2010; Cusi, 2016</i></p> |
|------------------|--|

MASH (NAS-score)

| | |
|------------------|--|
| Low GRADE | <p>Pioglitazone may result in a decrease in NAS-score when compared with placebo in patients with MASH.</p> <p><i>Source: Sanyal, 2010; Cusi, 2016</i></p> |
|------------------|--|

Fibrosis

| | |
|-----------------------|---|
| Very low GRADE | <p>The evidence is very uncertain about the effect of pioglitazone on fibrosis compared with placebo in patients with MASH.</p> <p><i>Sources: Cusi, 2016</i></p> |
|-----------------------|---|

Cirrhosis, HCC, Decompensation

| | |
|-----------------|--|
| No GRADE | <p>None of the included studies reported on the outcome measures cirrhosis, HCC and decompensation. Therefore, no conclusion can be drawn on the effect of pioglitazone on the outcome measures cirrhosis, HCC and decompensation in patients with MASH.</p> |
|-----------------|--|

(serious) Adverse events

| | |
|------------------|--|
| Low GRADE | <p>Pioglitazone may result in little to no difference in (serious) adverse events compared with placebo in patients with MASH.</p> <p><i>Sources: Aithal, 2008; Sanyal, 2010; Cusi, 2016</i></p> |
|------------------|--|

Quality of life

| | |
|-----------------------|---|
| Very low GRADE | <p>The evidence is very uncertain about the effect of pioglitazone on quality of life compared with placebo in patients with MASH.</p> <p><i>Source: Sanyal, 2010</i></p> |
|-----------------------|---|

Part II: vitamin E

Conclusions

Steatosis

| | |
|------------------|--|
| Low GRADE | <p>Vitamin E may result in a reduction of steatosis when compared with placebo in patients with MASH.</p> <p><i>Source: Sanyal, 2010; Bril, 2019</i></p> |
|------------------|--|

MASH (NAS-score)

| | |
|------------------|--|
| Low GRADE | <p>Vitamin E may result in an decrease in NAS-score when compared with placebo in patients with MASH.</p> <p><i>Source: Sanyal, 2010; Bril, 2019</i></p> |
|------------------|--|

Fibrosis

| | |
|-----------------------|---|
| Very low GRADE | <p>The evidence is very uncertain about the effect of vitamin E on fibrosis compared with placebo in patients with MASH.</p> <p><i>Source: Bril, 2019</i></p> |
|-----------------------|---|

Cirrhosis, HCC, Decompensation

| | |
|-----------------|---|
| No GRADE | <p>None of the included studies reported on the outcome measures cirrhosis, HCC and decompensation. Therefore, no conclusion can be drawn on the effect of vitamin E on the outcome measures cirrhosis, HCC and decompensation in patients with MASH.</p> |
|-----------------|---|

(serious) Adverse events

| | |
|------------------|--|
| Low GRADE | <p>Vitamin E may result in little to no difference in (serious) adverse events compared with placebo in patients with MASH.</p> <p><i>Source: Sanyal, 2010; Bril, 2019</i></p> |
|------------------|--|

Quality of life

| | |
|-----------------------|--|
| Very low GRADE | <p>The evidence is very uncertain about the effect of vitamin E on quality of life compared with placebo in patients with MASH.</p> <p><i>Source: Sanyal, 2010</i></p> |
|-----------------------|--|

Part III: obeticholic acid

Conclusions

All outcome measures

| | |
|-----------------|--|
| No GRADE | <p>No phase 3-study could be included on the effect of obeticholic acid in patients with MASH. Therefore, no conclusions can be drawn on the effect of obeticholic acid on the outcome measures steatosis, MASH resolution, NAS, fibrosis, cirrhosis, HCC, decompensation, (serious) adverse events and quality of life in patients with MASH.</p> |
|-----------------|--|

Samenvatting literatuur

Description of studies

Aithal (2008) performed a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in the United Kingdom, in order to evaluate the effect of pioglitazone in the treatment of nondiabetic patients with MASH. The study included 74 nondiabetic adult patients with histology-proven MASH, which received either 30 mg pioglitazone (n = 37) or placebo (n = 37) once daily for 12 months. The follow period of the study was a total of twelve months. Both groups were also instructed to follow a hypocaloric diet of 500 Kcal and 30-40 minutes exercise for at least five days per week. The treatment groups did not differ with regard to mean age (range) (I: 52 (28-71) years vs. C: 55 (27-73) years), mean BMI±SD (I: 29.8±3.0 kg/m² vs. C: 30.8±4.1 kg/m²) and proportion of patients with fibrosis (I: 23 (74%) vs. C: 25 (83%)). However the proportion of males was higher in the intervention group (70%), compared to the control group (51%). The number of patients with cirrhosis was not reported. Primary outcomes were reductions in hepatocyte injury and fibrosis scores on histology.

Sanyal (2010) performed a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in the United States of America, in order to investigate whether pioglitazone and vitamin E could be a possible treatment for MASH. The study included 247 nondiabetic adult patient with MASH, confirmed by two pathologists. Patients received either 30 mg pioglitazone (Ia, n = 80), 800 IU vitamin E (Ib, n = 84) or placebo (C, n = 83) once daily for 96 weeks. The follow period of the study was a total of 120 weeks. In addition, all groups received recommendation about lifestyle changes and diet. The treatment groups did not differ with regard to mean age±SD (Ia: 47±12.6 years vs. Ib: 47±12.1 years vs. C: 45±11.2 years), mean BMI (Ia: 34±6 kg/m² vs. Ib: 34±7

kg/m² vs C: 35±7 kg/m²), proportion of patients with fibrosis (Ia: 69 (86%) vs. Ib: 70 (83%) vs. C: 67 (81%)), number of patients with cirrhosis (Ia: 1 vs. Ib: 1 vs. C: 3) or proportion of males (Ia: 41% vs. Ib: 38% vs. C: 42%). The primary outcome of the study was an improvement in histologic features of MASH.

Cusi (2016) performed a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in the United States of America, in order to determine the efficacy and safety of long-term pioglitazone treatment in adult patients with histology proven MASH and prediabetes or type 2 diabetes mellitus. Patients received either 30 mg pioglitazone (n = 50) or placebo (n = 51) once daily for 18 months. Pioglitazone dose was increased to 45 mg per day after two months. The follow period of the study was a total of 18 months. This was followed by an open-label phase in which both study groups received pioglitazone (not analyzed). All patients in both groups were instructed to follow a hypocaloric diet. After this study period, all patient received pioglitazone, but this part of the study is not included in our literature analysis. The treatment groups did not differ with regard to mean age±SD (I: 52±10 years vs. C: 49±11 years), mean BMI±SD (I: 34.3±4.8 kg/m² vs. C: 34.5±4.8 kg/m²), proportion of patients with fibrosis (I: 35 (70%) vs. C: 31 (61%)) or proportion of males (I: 72% vs. C: 69%). The number of patients with cirrhosis was not reported. The primary outcome was a reduction of at least two points in NAFLD Activity Score (NAS) without worsening of fibrosis.

Bril (2019) performed a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in the United States of America, in order to determine whether vitamin E, alone or combined with pioglitazone, improves histology in patients with type 2 diabetes mellitus and MASH. In our literature analysis, we focus on the comparison between vitamin E and placebo treatment. Next to this combination treatment, 68 adult (almost exclusively male) patients with type 2 diabetes mellitus and biopsy-proven MASH were assigned to take either 400 IU vitamin E (n = 36) or placebo (n = 32) twice daily for 18 months. The follow period of the study was a total of twelve months. All patients received education on lifestyle modification. The treatment groups did not differ with regard to mean age±SD (I: 60±9 years vs. C: 57±11 years), mean BMI±SD (I: 33.8±4.6 kg/m² vs. C: 33.6±4.0 kg/m²) or proportion of males (I: 91% vs. C: 94%). The proportion of patients with fibrosis or cirrhosis at baseline. was not reported. The primary outcome measure was a two-point reduction in NAS without worsening of fibrosis.

Part I: pioglitazone

Results

Cirrhosis, HCC, Decompensation

None of the included studies reported on the outcome measures cirrhosis, HCC and decompensation.

Steatosis

All studies reported on the outcome measure steatosis, which was defined as an improvement of ≥ 1 on a 4-point scale, developed by Brunt (1999). In total, 105/161 (65%) patients in the intervention group showed improvement in steatosis, compared to 50/164 (30%) patients in the placebo group (Figure 1). The risk ratio (95%CI) is 2.07 (1.45 to 2.97), in favor of intervention group. This difference is considered clinically relevant. The studies by Aithal (2008) and Sanyal (2010) also reported the number of patients with deterioration of steatosis, which were 1/31 (3%) patients in the intervention group and 3/30 (10%) patients in the control group of the study by Aithal (2008). For the study by Sanyal (2010), these numbers were 3/80 (4%) and 17/83

(21%) respectively. For Sanyal (2010), the risk ratio (95%CI) is 0.18 (0.06 to 0.60), in favor of the intervention group, which is considered clinically relevant.

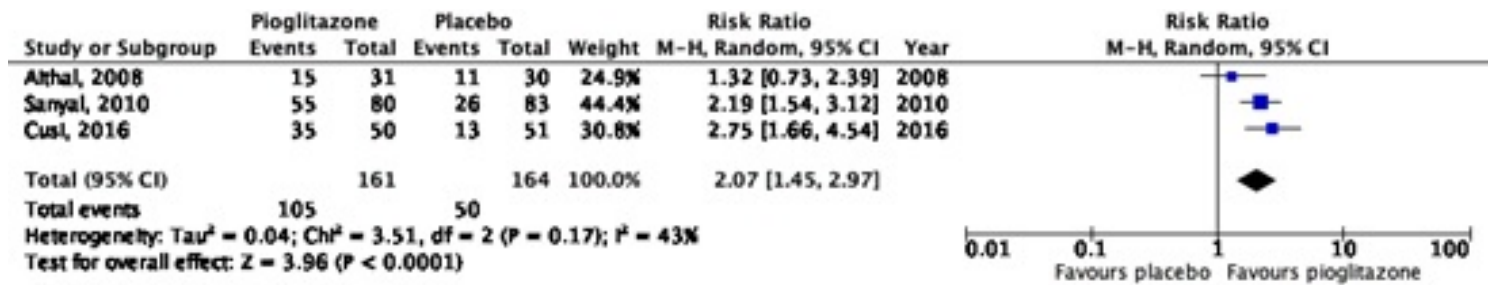


Figure 1. Forest plot of the comparison of pioglitazone vs. placebo on the reduction of steatosis in patients with MASH.

MASH (NAS-score)

Two studies reported on the outcome measure NAS-score, measured as percentage of patients with improvement (reduction) ≥ 2 points on the scale by Brunt (1999), without worsening of fibrosis (Sanyal, 2010; Cusi, 2016). In the study of Sanyal (2010), improvement of NAS-score occurred in 65/80 (81%) patients in the intervention group, compared to 41/83 (50%) patients in the control group. The risk ratio (95%CI) is 1.64 (1.29 to 2.09), in favor of the intervention group, which is considered clinically relevant. In the study of Cusi (2016), improvement of NAS-score occurred in 29/50 (58%) patients in the intervention group, compared to 9/51 (7%) patients in the control group. The risk ratio (95%CI) is 3.29 (1.74 to 6.22), in favor of the intervention group, which is considered clinically relevant. The study of Sanyal (2010) also reported the number of patients with deterioration of NAS-score, which were 7/80 (9%) patients in the intervention group and 26/83 (31%) patients in the control group. The risk ratio (95%CI) is 0.28 (0.13 to 0.61), in favor of the intervention group, which is considered clinically relevant.

In addition, the studies by Sanyal (2010) and Cusi (2016) also reported on MASH resolution. Sanyal (2010) reported MASH resolution as absence of MASH after 96 weeks. MASH resolution occurred in 38/80 (47%) patients in the intervention group, compared to 17/83 (21%) patients in the control group. The risk ratio (95%CI) is 2.32 (1.43 to 3.76), in favor of intervention group. This difference is considered clinically relevant. Cusi (2016) defined MASH resolution as absence of MASH (measured by biopsy) after 18 months of therapy in patients with definite MASH at baseline. MASH resolution occurred in 26/50 (71%) patients in the intervention group, compared to 10/51 (19%) patients in the control group. The risk ratio (95%CI) is 2.65 (1.43 to 4.91), in favor of intervention group. This difference is considered clinically relevant.

Fibrosis

One study reported on the outcome measure fibrosis, without deterioration of MASH. This outcome was defined as an improvement of ≥ 1 on a 4-point scale, developed by Brunt (1999)(Cusi, 2016). Fibrosis improved in 20/50 (40%) patients in the intervention group, compared to 13/51 (25%) patients in the control group. The risk ratio (95%CI) is 1.57 (0.88 to 2.80) in favor of the intervention group, which is considered clinically relevant.

Two other studies also reported on fibrosis as an improvement of ≥ 1 on a 4-point scale, developed by Brunt

(1999). However, in both studies it was not reported whether MASH deteriorated. In the study by Aithal (2008), fibrosis improvement was observed in 9/31 (29%) patients in the intervention group, compared to 6/30 (20%) patients in the control group. The risk ratio (95%CI) is 1.45 (0.59 to 3.58) in favor of the intervention group, which is considered clinically relevant. The study by Sanyal (2010) reported fibrosis improvement in 35/80 (44%) patients in the intervention group, compared to 26/83 (31%) patients in the control group. The risk ratio (95%CI) is 1.40 (0.93 to 2.09) in favor of the intervention group, which is considered clinically relevant. Besides, the studies of Aithal (2008) and Sanyal (2010) also reported the number of patients with deterioration of fibrosis. For the study of Aithal (2008), deterioration of fibrosis took place in 0/31 (0%) patients in the intervention group and 6/30 (20%) patients in the control group. For the study of Sanyal (2010), these numbers were 14/80 (17%) patients and 18/83 (22%) patients respectively. For Sanyal (2010), the risk ratio (95%CI) is 0.81 (0.43 to 1.51), in favor of the intervention group, which is not considered clinically relevant.

(serious) Adverse events

All studies reported on the outcome measure (serious) adverse events. These adverse events varied widely between studies, study groups and within study groups (Table 1). Aithal (2008) reported a total of 19 adverse events in the intervention group (n = 37), compared to 30 adverse events in the control group (n = 37). Sanyal (2010) reported a total of 43 adverse events in the intervention group (n = 80), compared to 50 adverse events in the control group (n = 83). The study of Cusi (2016) reported 118 adverse events in the intervention group (n = 50), compared to 120 events in the control group (n = 51). Details of the adverse events can be found in Table 1 and the original articles of the individual studies. No effect measures have been calculated due to absence of data on the number of patients in which the reported adverse events took place.

Table 1. Reported adverse effects (plus categories) of included studies which investigated the effect of pioglitazone in patients with MASH.

| Study | Adverse events |
|--------------|---|
| Aithal, 2008 | <p><i>Intervention (pioglitazone):</i> Digestive system (n = 5), skin (n = 4), head/neck (n = 3), nervous system (n = 2), musculoskeletal (n = 4), genitourinary system (n = 1)</p> <p><i>Control:</i> Digestive system (n = 9), skin (n = 5), head/neck (n = 1), cardiorespiratory system (n = 5), nervous system (n = 6), musculoskeletal (n = 4)</p> |
| Sanyal, 2010 | <p><i>Intervention (pioglitazone):</i> Mild (n = 25), moderate (n = 16), severe (n = 2)</p> <p><i>Control:</i> Mild (n = 20), moderate (n = 20), severe (n = 10)</p> |
| Cusi, 2016 | <p><i>Intervention (pioglitazone):</i> Mild events: 91 (details in original article) Severe events: Cardiovascular (n = 12), gastrointestinal (n = 1), endocrinologic (n = 5), neurologic (n = 3) gynecologic (n = 1), urologic (n = 1), hematologic (n = 2), other (n = 2)</p> <p><i>Control:</i> Mild events: 95 (details in original article) Severe events: Cardiovascular (n = 5), gastrointestinal (n = 2), endocrinologic (n = 10), neurologic (n = 4), urologic (n = 1), hematologic (n = 1), other (n = 3)</p> |

Quality of life

One study reported on the outcome measure quality of life, measured as mean change in SF-36 score for the physical and the mental component (Sanyal, 2010). For the physical component, the mean change was -0.9 and -0.3 for respectively the intervention group (n = 80) and the control group (n = 83). For the mental component, the mean change was -1.9 and +0.4 for respectively the intervention and the control group. No standard deviations were reported in the study.

Level of evidence of the literature

Steatosis

The level of evidence regarding the outcome measure steatosis came from RCT's and therefore started as high. The level of evidence was downgraded to low, because of study limitations (risk of bias) and number of included patients (imprecision). There was risk of bias (unclear allocation concealment, unclear role of funding source and per protocol analysis in one study (Aithal, 2008), downgraded one level). Furthermore, the optimal information size (OIS) was not reached (imprecision, downgraded one level).

MASH (NAS-score)

The level of evidence regarding the outcome measure MASH (NAS-score) came from RCT's and therefore started as high. The level of evidence was downgraded to low because of study limitations (risk of bias) and of number of included patients (imprecision). There was risk of bias (unclear allocation concealment and unclear

role of funding source, downgraded one level). Furthermore, the effect estimate (95%CI) crossed one of the thresholds for clinical relevance (imprecision, downgraded one level).

Fibrosis

The level of evidence regarding the outcome measure fibrosis came from a RCT and therefore started as high. The level of evidence was downgraded to very low because of applicability (indirectness) and number of included patients (imprecision). The study included only patients with type 2 diabetes mellitus (indirectness, downgraded one level). Furthermore, only one small study could be included in the analysis (imprecision, downgraded two levels).

Cirrhosis, HCC, Decompensation

None of the included studies reported on the outcome measures cirrhosis, HCC and decompensation.

Adverse events

The level of evidence regarding the outcome measure adverse events came from RCT's and therefore started as high. The level of evidence was downgraded to low because of study limitations (risk of bias) and of number of included patients (imprecision). There was risk of bias (unclear allocation concealment and unclear role of funding source, downgraded one level). Furthermore, the optimal information size (OIS) was not reached (imprecision, downgraded one level).

Quality of life

The level of evidence regarding the outcome measure quality of life came from a RCT and therefore started as high. The level of evidence was downgraded to very low because of study limitations (risk of bias) and of number of included patients (imprecision). There was risk of bias (unclear allocation concealment and unclear role of funding source, downgraded one level). Furthermore, the evidence came only from one small study (serious imprecision, downgraded two levels).

Conclusions

Steatosis

| | |
|------------------|--|
| Low GRADE | <p>Pioglitazone may result in a reduction of steatosis when compared with placebo in patients with MASH.</p> <p><i>Sources: Aithal, 2008; Sanyal, 2010; Cusi, 2016</i></p> |
|------------------|--|

MASH (NAS-score)

| | |
|------------------|--|
| Low GRADE | <p>Pioglitazone may result in a decrease in NAS-score when compared with placebo in patients with MASH.</p> <p><i>Source: Sanyal, 2010; Cusi, 2016</i></p> |
|------------------|--|

Fibrosis

| | |
|-----------------------|---|
| Very low GRADE | <p>The evidence is very uncertain about the effect of pioglitazone on fibrosis compared with placebo in patients with MASH.</p> <p><i>Sources: Cusi, 2016</i></p> |
|-----------------------|---|

Cirrhosis, HCC, Decompensation

| | |
|-----------------|--|
| No GRADE | <p>None of the included studies reported on the outcome measures cirrhosis, HCC and decompensation. Therefore, no conclusion can be drawn on the effect of pioglitazone on the outcome measures cirrhosis, HCC and decompensation in patients with MASH.</p> |
|-----------------|--|

(serious) Adverse events

| | |
|------------------|--|
| Low GRADE | <p>Pioglitazone may result in little to no difference in (serious) adverse events compared with placebo in patients with MASH.</p> <p><i>Sources: Aithal, 2008; Sanyal, 2010; Cusi, 2016</i></p> |
|------------------|--|

Quality of life

| | |
|-----------------------|---|
| Very low GRADE | <p>The evidence is very uncertain about the effect of pioglitazone on quality of life compared with placebo in patients with MASH.</p> <p><i>Source: Sanyal, 2010</i></p> |
|-----------------------|---|

Part II: vitamin E

Results

Steatosis

All studies reported on the outcome measure steatosis, which was defined as an improvement of ≥ 1 on a 4-point scale, developed by Brunt (1999). In the study of Sanyal (2010) 45/80 (54%) patients in the intervention group showed improvement of steatosis, compared to 26/83 (31%) patients in the control group. The risk ratio (95%CI) is 1.80 (1.24 to 2.61), in favor of intervention group. This difference is considered clinically relevant.

The study also reported the number of patients with deterioration of steatosis, which were 7/84 (8%) patients in the intervention group and 17/83 (21%) patients in the control group. The risk ratio (95%CI) is 0.41 (0.18 to 0.93), in favor of the intervention group, which is considered clinically relevant. For the study of Bril (2019) improvement of steatosis took place in 24/36 (68%) patients of the intervention group, compared to 15/32 (46%) patients of the control group. The risk ratio (95%CI) is 1.54 (1.01 to 2.35), in favor of the intervention group, which is considered clinically relevant.

MASH (NAS-score)

All studies reported on the outcome measure NAS-score, measured as percentage of patients with improvement (reduction) ≥ 2 points on the scale by Brunt (1999). In the study of Sanyal (2010), improvement of NAS-score occurred in 63/84 (75%) patients in the intervention group, compared to 41/83 (50%) patients from the control group. The risk ratio (95%CI) is 1.52 (1.18 to 1.95) in favor of intervention group, which is

considered clinically relevant. The study also reported the number of patients with deterioration of NAS-score, which were 9/84 (11%) patients in the intervention group and 26/83 (31%) patients in the control group. The risk ratio (95%CI) is 0.34 (0.17 to 0.69) in favor of the intervention group, which is considered clinically relevant. For the study by Bril (2019) improvement of NAS-score occurred in 13/36 (36%) patients in the intervention group, compared to 7/32 (22%) patients in the control group. The risk ratio (95%CI) is 1.65 (0.75 to 3.62) in favor of the intervention group, which is considered clinically relevant.

In addition, all studies also reported on MASH resolution. Sanyal (2010) reported MASH resolution as absence of MASH after 96 weeks. MASH resolution occurred in 30/84 (36%) patients in the intervention group, compared to 17/83 (21%) patients in the control group. The risk ratio (95%CI) is 1.74 (1.05 to 2.91), in favor of intervention group. This difference is considered clinically relevant. The study of Bril (2019) reported MASH resolution as absence of ballooning and inflammation, without worsening of fibrosis. MASH resolution occurred in 14/36 (40%) patients in the intervention group, compared to 5/32 (17%) patients in the control group. The risk ratio (95%CI) is 2.49 (1.01 to 6.14), in favor of intervention group. This difference is considered clinically relevant.

Fibrosis

One study reported on the outcome measure fibrosis with the criterium that deterioration of MASH was absent. This outcome was defined as an improvement of ≥ 1 on a 4-point scale, developed by Brunt (1999) (Bril, 2019). Improvement of fibrosis was observed in 19/36 (50%) patients in the intervention group, compared to 10/32 (30%) patients in the control group. The risk ratio (95%CI) is 1.69 (0.93 to 3.08) in favor of the intervention group, which is considered clinically relevant.

The study by Sanyal (2010) also reported on fibrosis as an improvement of ≥ 1 on a 4-point scale, developed by Brunt (1999). However, the criterium for no further deterioration of MASH in case of improvement of fibrosis, was not reported. In the study 34/84 (41%) patients in the intervention group showed improvement of fibrosis, compared to 26/83 (31%) patients in the control group. The risk ratio (95%CI) is 1.29 (0.86 to 1.95) in favor of intervention group, which is considered clinically relevant. The study also reported the number of patients with deterioration of fibrosis, which were 16/83 (19%) patients in the intervention group and 18/83 (22%) patients in the control group. The risk ratio (95%CI) is 0.89 (0.49 to 1.62), in favor of the intervention group, which is not considered clinically relevant.

Cirrhosis, HCC, Decompensation

None of the included studies reported on the outcome measures cirrhosis, HCC and decompensation.

(serious) Adverse events

All studies reported on the outcome (serious) adverse events. These adverse events varied widely between studies, study groups and within study groups (Table 2). Sanyal (2010) reported a total of 51 adverse events in the intervention group ($n = 84$), compared to 50 in the control group ($n = 83$). The study reports life-threatening (intervention: $n = 4$) and death (intervention: $n = 1$) separately. Bril (2010) reported a total of 51 adverse events in the intervention group ($n = 36$), compared to 48 events in the control group ($n = 32$). Details of the adverse events can be found in Table 2 and the original articles of the individual studies.

Table 2. Reported adverse effects (plus categories) of included studies which investigated the effect of vitamin E in patients with MASH.

| Study | Adverse events |
|--------------|---|
| Sanyal, 2010 | <p><i>Intervention (vitamin E):</i> Mild (n = 24), moderate (n = 19), severe (n = 7), life-threatening/disabling (n = 4), death (n = 1)</p> <p><i>Control:</i> Mild (n = 20), moderate (n = 20), severe (n = 10)</p> |
| Bril, 2019 | <p><i>Intervention (vitamin E):</i> Cardiovascular (n = 8 of which two died), gastrointestinal (n = 7), respiratory (n = 10), endocrinologic (n = 12), gynecologic (n = 1), infectious diseases (n = 2), urologic (n = 1), other (n = 10)</p> <p><i>Control:</i> Cardiovascular (n = 4), gastrointestinal (n = 10), respiratory (n = 8), endocrinologic (n = 8), gynecologic (n = 1), other (n = 7)</p> |

Quality of life

One study reported on the outcome measure quality of life, measured as mean change in SF-36 score for the physical and the mental component (Sanyal, 2010). For the physical component, the mean change was +0.4 and -0.3 for respectively the intervention group (n = 84) and the control group (n = 83). For the mental component, the mean change was -0.5 and +0.4 for respectively the intervention and the control group. No standard deviations were reported.

Level of evidence of the literature

Steatosis

The level of evidence regarding the outcome measure steatosis came from RCT's and therefore started as high. The level of evidence was downgraded to low, because of study limitations (risk of bias) and number of included patients (imprecision). There was risk of bias (unclear allocation concealment, unclear role of funding source and infrequent loss to follow-up, downgraded one level). Furthermore, the optimal information size (OIS) was not reached (imprecision, downgraded one level).

MASH (NAS-score)

The level of evidence regarding the outcome measure MASH (NAS-score) came from RCT's and therefore started as high. The level of evidence was downgraded to low because of study limitations (risk of bias) and of number of included patients (imprecision). There was risk of bias (unclear allocation concealment, unclear role of funding source and infrequent loss to follow-up, downgraded one level). Furthermore, the effect estimate (95%CI) crossed one of the thresholds for clinical relevance (imprecision, downgraded one level).

Fibrosis

The level of evidence regarding the outcome measure fibrosis came from an RCT and therefore started as

high. The level of evidence was downgraded to very low because of study limitations (risk of bias), applicability (indirectness) and of number of included patients (imprecision). There was risk of bias (infrequent loss to follow-up (attrition bias), downgraded one level). Furthermore, the study only included diabetic patients (indirectness, downgraded one level). Furthermore, only one small study could be included in the analysis (imprecision, downgraded two levels).

Cirrhosis, HCC, Decompensation

None of the included studies reported on the outcome measures cirrhosis, HCC and decompensation.

Adverse events

The level of evidence regarding the outcome measure adverse events came from RCT's and therefore started as high. The level of evidence was downgraded to low because of study limitations (risk of bias) and of number of included patients (imprecision). There was risk of bias (unclear allocation concealment, unclear role of funding source and infrequent loss to follow-up, downgraded one level). Furthermore, the optimal information size (OIS) was not reached (imprecision, downgraded one level).

Quality of life

The level of evidence regarding the outcome measure quality of life came from a RCT and therefore started as high. The level of evidence was downgraded to very low because of study limitations (risk of bias) and of number of included patients (imprecision). There was risk of bias (unclear allocation concealment and unclear role of funding source, downgraded one level). Furthermore, the evidence came only from one small study (serious imprecision, downgraded two levels).

Conclusions

Steatosis

| | |
|------------------|--|
| Low GRADE | <p>Vitamin E may result in a reduction of steatosis when compared with placebo in patients with MASH.</p> <p><i>Source: Sanyal, 2010; Bril, 2019</i></p> |
|------------------|--|

MASH (NAS-score)

| | |
|------------------|--|
| Low GRADE | <p>Vitamin E may result in an decrease in NAS-score when compared with placebo in patients with MASH.</p> <p><i>Source: Sanyal, 2010; Bril, 2019</i></p> |
|------------------|--|

Fibrosis

| | |
|-----------------------|---|
| Very low GRADE | <p>The evidence is very uncertain about the effect of vitamin E on fibrosis compared with placebo in patients with MASH.</p> <p><i>Source: Bril, 2019</i></p> |
|-----------------------|---|

Cirrhosis, HCC, Decompensation

| | |
|-----------------|--|
| No GRADE | None of the included studies reported on the outcome measures cirrhosis, HCC and decompensation. Therefore, no conclusion can be drawn on the effect of vitamin E on the outcome measures cirrhosis, HCC and decompensation in patients with MASH. |
|-----------------|--|

(serious) Adverse events

| | |
|------------------|---|
| Low GRADE | Vitamin E may result in little to no difference in (serious) adverse events compared with placebo in patients with MASH. <i>Source: Sanyal, 2010; Bril, 2019</i> |
|------------------|---|

Quality of life

| | |
|-----------------------|---|
| Very low GRADE | The evidence is very uncertain about the effect of vitamin E on quality of life compared with placebo in patients with MASH. <i>Source: Sanyal, 2010</i> |
|-----------------------|---|

Part III: obeticholic acid

Results

All outcome measures

None of the studies fulfilled the inclusion criteria.

Level of evidence of the literature

All outcome measures

No study could be included on the effect of obeticholic acid in patients with MASH. Therefore, no conclusions can be drawn on the effect of obeticholic acid on the outcome measures steatosis, MASH resolution, NAS, fibrosis, cirrhosis, HCC, decompensation, (serious) adverse events and quality of life in patients with MASH.

Conclusions

All outcome measures

| | |
|-----------------|---|
| No GRADE | No phase 3-study could be included on the effect of obeticholic acid in patients with MASH. Therefore, no conclusions can be drawn on the effect of obeticholic acid on the outcome measures steatosis, MASH resolution, NAS, fibrosis, cirrhosis, HCC, decompensation, (serious) adverse events and quality of life in patients with MASH. |
|-----------------|---|

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the (un)desirable effects of treatment with obeticholic acid, vitamin E, pioglitazon, compared with placebo or no treatment, in adults with MASH (F1-F4)?

P (patients): Adults with MASH (F1-F4)

I (intervention): Obeticholic acid, vitamine E, pioglitazon

C (comparison): Placebo, no medical treatment

O (outcomes): Steatosis, MASH, fibrosis, cirrhosis, HCC, decompensation, (serious) adverse events, quality of life

As is mentioned in the introduction, we focused the literature search and analysis on medical treatments that has been studied in patients with MASH, in Phase 3-studies.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered fibrosis as a critical outcome measure for decision making; and steatosis, MASH, cirrhosis, hepatocellular carcinoma (HCC), decompensation, (serious) adverse events, quality of life as an important outcome measure for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- MASH: based on histology (i.e. NAS Score)
- Fibrosis: improvement in fibrosis with no deterioration of MASH
- Other outcome measures: the working group used the definitions of the outcome measures as defined in the included studies.

The working group defined the GRADE standard limit of 25% difference for dichotomous outcomes ($RR < 0.8$ or > 1.25) and 0.5 SD for continuous outcomes as a minimal clinically (patient) important difference. For the outcome measure hepatocellular carcinoma a difference of at least 10% in relative risk was defined as a clinically (patient) important difference ($RR < 0.91/RR > 1.10$).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 16 June 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 325 unique hits. Studies were selected based on the following criteria: (systematic reviews of) \geq Phase-3 RCTs on the effects of treatment with obeticholic acid, vitamin E or pioglitazone in adults with MASH (F1-F4). 50 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 46 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and four studies were included.

Results

Four studies were included in the analysis of the literature: three studies on the effectiveness of pioglitazone (Aithal, 2008; Sanyal, 2010 and Cusi, 2016) and two on the effectiveness of vitamin E (Bril, 2019; Sanyal, 2010 about both pioglitazone and vitamin E). Important study characteristics and results are summarized in the evidence table. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias table.

Verantwoording

Publicatiedatum : 04-04-2024

Beoordeeld op geldigheid: 19-03-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de

Richtlijndatabase.

Referenties

- Aithal, G. P., Thomas, J. A., Kaye, P. V. et al (2008). Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, 135(4), 1176-1184.
- Bril, F., Biernacki, D. M., Kalavalapalli, S. et al (2019). Role of vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes care*, 42(8), 1481-1488.
- Bruno, T. M., Janney, C. G., Di Bisceglie, A. M., Neuschwander-Tetri, B. A., & Bacon, B. R. (1999). Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *The American journal of gastroenterology*, 94(9), 2467-2474.
- Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E. et al (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 67(1), 328-357.
- European Association for the Study of The Liver, & European Association for the Study of Diabetes (EASD). (2016). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obesity facts*, 9(2), 65-90.
- Cusi, K., Orsak, B., Bril, F. et al (2016). Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Annals of internal medicine*, 165(5), 305-315.
- European Association for the Study of The Liver, & European Association for the Study of Diabetes (EASD). (2016). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obesity facts*, 9(2), 65-90.
- Levin, D., Bell, S., Sund, R. et al & Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group and the Diabetes and Cancer Research Consortium. (2015). Pioglitazone and bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. *Diabetologia*, 58, 493-504.
- Lewis, J. D., Ferrara, A., Peng, T. et al (2011). Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes care*, 34(4), 916-922.
- Newsome, P. N., Buchholtz, K., Cusi, K. et al (2021). A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*, 384(12), 1113-1124.
- Sanyal, A. J., Chalasani, N., Kowdley, K. V. et al (2010). Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*, 362(18), 1675-1685.
- Schernthaler, G., & Chilton, R. J. (2010). Cardiovascular risk and thiazolidinediones what do meta-analyses really tell us?. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 12(12), 1023-1035.

Bariatrische chirurgie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van bariatrische chirurgie in de behandeling van patiënten met MASLD, en in het bijzonder van patiënten met MASH met ernstige leverfibrose?

Aanbeveling

Overweeg bariatrische chirurgie bij patiënten met MASLD/MASH en gevorderde of ernstige fibrose met een BMI > 35 kg/m² en bij wie leefstijlinterventies onvoldoende effect hebben gehad.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar het effect van bariatrische chirurgie bij patiënten met MASLD. Resolutie van MASH en ≥ 1 fibrosestadium afname en lever-gerelateerde complicaties waren gedefinieerd als cruciale uitkomstmaten. Er zijn voor deze vraag uitsluitend observationele studies gevonden, waarbij sprake is van heterogeniteit. Op basis van de beschikbare literatuur is de bewijskracht voor deze cruciale uitkomstmaten daarom beoordeeld als zeer laag, waardoor geen richting gegeven kan worden aan de besluitvorming.

Voor patiënten met obesitas en MASLD/MASH is momenteel alleen van leefstijlinterventies een positief effect op de lever en geassocieerde cardiometabole complicaties beschreven. Hoewel dieet en beweging leiden tot gewichtsreductie, is bekend dat minder dan 15% van de patiënten het gewichtsverlies kan vasthouden. Daarnaast leidt een gewichtsverlies van 3-5% tot afname van steatose, maar is gewichtsverlies van minstens 7-10% nodig om een afname in inflammatie en fibrose te realiseren. Daarom is leefstijlinterventie alleen waarschijnlijk onvoldoende om patiënten met progressieve MASLD/MASH met fibrose te behandelen. In aanvulling op leefstijlinterventies zijn er momenteel geen bewezen farmacotherapeutische behandelingsopties beschikbaar. Vanuit observationele studies is bekend dat bariatrische chirurgie aanhoudend klinisch effect heeft op het gewicht en het histologische spectrum van MASLD (steatose, inflammatie, levercelverval en fibrose). Daarom zou bariatrische chirurgie overwogen kunnen worden voor patiënten met obesitas en MASLD/MASH met gevorderde fibrose die at risk zijn voor het ontwikkelen van cirrose.

Er dient rekening gehouden te worden met eventuele complicaties van bariatrische chirurgie: directe complicaties zoals naadlekkage en wondinfectie, maar ook complicaties op de lange termijn, zoals malabsorptie, dumping en nesidioblastose. De risico's op beide vormen complicaties zijn laag (Gilmore, 1995; Seef, 2010). Er bestaat ook een MASLD-gerelateerde lange termijn complicatie, namelijk paradoxale progressie van MASLD/MASH na bariatrische chirurgie. In de meta-analyse van Lee (2019) werd dit tot in 12% van de patiënten beschreven. In de controleconditie, namelijk geen bariatrische chirurgie ondanks progressieve MASLD-stadia met fibrose, kan levercirrose, hepatocellulair carcinoom en lever-gerelateerde mortaliteit optreden. Dit zijn relatief zeldzame eindstadia maar ernstig en toenemend in incidentie door de toename van MASLD en progressieve/ernstige stadia van dit ziektebeeld.

Een gevorderde leverziekte met portale hypertensie wordt gezien als een relatieve contra-indicatie voor

bariatrische chirurgie. Recente studies laten zien dat in een geselecteerde populatie patiënten met obesitas en gecompenseerde cirrose bariatrische chirurgie haalbaar lijkt (Ahmed, 2021). Een gedecompenseerde cirrose is een absolute contra-indicatie voor bariatrische chirurgie vanwege het verhoogd aantal postoperatieve complicaties, die gepaard gaan met een toegenomen mortaliteit. Patiënten met obesitas, cirrose en portale hypertensie bij wie bariatrische chirurgie wordt overwogen, dienen bij voorkeur verwezen te worden naar een bariatrisch centrum die een samenwerkingsverband heeft met een levertransplantatiecentrum.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De belangrijkste doelen van bariatrische chirurgie voor de patiënt zijn genezing dan wel reductie van MASLD/MASH en het voorkomen van aan MASLD/MASH gerelateerde complicaties op de langere termijn: levercirrose, hepatocellulair carcinoom en lever-gerelateerde mortaliteit. Dit zijn voordelen die de patiënt ziet, en hiernaast zijn gewichtsreductie en zich gezonder en energiever voelende belangrijke voordelen. Nadelen die patiënten zien, kunnen ook zwaar wegen: een ingrijpende en invasieve procedure aan intacte organen, met een kans op complicaties, een kans op geen effect en zelfs een kleine kans op progressie van de ziekte van de ingreep. De waarde die individuele patiënten hechten aan deze voor- en nadelen, is overigens niet systematisch onderzocht.

Patiënten met fibrotische MASH hebben naast obesitas vaak co-morbiditeiten zoals DM2, hypertensie en obstructief slaapapneu syndroom. Deze factoren zijn naast de BMI bestaande meewegende factoren voor de indicatiestelling bariatrische chirurgie. De aanwezigheid van een of meerdere van deze factoren kan de voorkeur van de patiënt met MASLD/MASH voor bariatrische chirurgie beïnvloeden.

Kosten (middelenbeslag)

Er zijn geen publicaties waarbij specifiek voor patiënten met MASH leverfibrose (stadium F1 of hoger) met een BMI > 35 kg/m² is gekeken naar kosteneffectiviteit (definitie: wanneer een interventie vergelijkbaar effectief is met lagere kosten in vergelijking met de controle interventie of hetzelfde kost maar effectiever is) of kostenbesparing (definitie: wanneer een interventie minder kost maar effectiever is dan de controle interventie). De studies die gedaan zijn naar kosteneffectiviteit van bariatrische chirurgie zijn heterogeen en hebben geen eenduidige uitkomst (o.a. Klebanoff, 2017 en Maciejewski, 2013).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Door de obesitas pandemie met de hierbij groeiende aantallen patiënten met MASLD is er in aanvulling op leefstijlinterventie een sterke behoefte aan alternatieve behandelingen om progressieve leverziekte en cardiometabole complicaties te voorkomen. In Nederland zijn er 18 bariatrische centra die zodanig zijn verdeeld over Nederland dat deze zorg voor iedere Nederlander in de eigen regio beschikbaar is. Er zijn daarnaast ook duidelijke richtlijnen beschikbaar over wanneer patiënten verwezen kunnen worden voor bariatrische chirurgie en er vergoeding mogelijk is. Argumenten waardoor men terughoudend zou kunnen zijn om bariatrische chirurgie te verrichten bij patiënten met MASLD is het ontbreken van grote vergelijkende studies met MASLD als eindpunt. Verder vraagt een patiënt met MASLD met gevorderde fibrose dan wel cirrose extra expertise die niet in elk centrum beschikbaar is. Om voor iedere patiënt met MASLD en een verhoogd risico op een eindstadium leverziekte gepaste zorg te bieden, is het noodzakelijk om te investeren

in het besef bij zorgverleners en patiënten dat obesitas kan leiden tot een chronische leveraandoening. Daarnaast is er behoefte aan een duidelijk (diagnostisch) zorgpad gericht op diagnostiek van MASLD bij obesitas en een behandelingsalgoritme voor deze categorie patiënten.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

MASLD/MASH is een progressieve leverziekte met mogelijk ernstige lever-gerelateerde complicaties en mortaliteit tot gevolg. Leefstijlinterventies zijn waarschijnlijk niet krachtig genoeg om patiënten met progressieve en ernstige stadia te kunnen stabiliseren dan wel te genezen. Er is nog geen bewezen of effectieve farmacotherapie voor ernstige, progressieve MASLD/MASH. Relatief kleine observationele studies met bariatrische chirurgie voor patiënten met MASLD/MASH tonen positieve behandel-effecten op histologisch niveau voor alle drie de ziektecomponent van MASLD/MASH: steatose, MASH-activiteit en fibrose. Deze laatste hangt sterk samen met levergerelateerde mortaliteit en all cause mortality. De complicatiesrisico's van bariatrische ingrepen zijn laag. Ondanks de nog lage bewijskracht van de onderliggende evidence, geven wij daarom een aanbeveling om bij een patiënt met BMI > 35 kg/m² met ≥F2 fibrose ten gevolge van MASLD/MASH bij wie progressieve leverschade optreedt ondanks goed uitgevoerde leefstijlinterventies en bij wie farmacotherapeutische behandeling in studieverband geen optie is, om bariatrische chirurgie te overwegen als behandeling van het ernstige stadium van MASLD/MASH.

Onderbouwing

Achtergrond

Voor patiënten met MASH en ernstige leverfibrose die niet verbeterd op leefstijlinterventies is er momenteel nog geen bewezen effectieve of geregistreerde farmacotherapie beschikbaar. Bariatrische chirurgie kan bij patiënten die aan de selectiecriteria voldoen, wel regressie en zelfs resolutie van MASH en fibrose induceren. Dit potentieel gunstige effect is mechanistisch plausibel: bariatrische ingrepen leiden tot snellere verzadiging en vermindering van insulineresistentie door toegenomen secretie van GLP-1 en PYY vanuit de dunne darm, tot toegenomen galzout-activatie van FXR waardoor lipogenese in de lever afneemt en afname van de inflammatie van perifere vetweefsel waarvoor de vetzuurflux naar de lever afneemt (Lefere, 2021). Mogelijk wordt deze behandeloptie voor MASH met fibrose nog te weinig toegepast. Er zijn echter ook data over 'paradoxale' progressie van MASH na bariatrische chirurgie. Daarnaast lijken de verschillende bariatrische procedures onvoldoende met elkaar vergeleken te zijn met betrekking tot het effect op MASH en MASH-fibrose.

Conclusies / Summary of Findings

Reduction of hepatic steatosis

| | |
|-----------------------|---|
| very low GRADE | <p>The evidence is very uncertain on the effect of bariatric surgery on biopsy proven reduction of steatosis, in patients with MASH and liver fibrosis.</p> <p><i>Agarwal, 2021; Cabré, 2019; Garg, 2018; Salman, 2020; Salman, 2021a and Lee, 2019</i></p> |
|-----------------------|---|

Resolution of MASH

| | |
|-----------------------|---|
| very low GRADE | <p>The evidence is very uncertain on the effect of bariatric surgery on biopsy-proven complete resolution of MASH features including lobular inflammation and ballooning degeneration, in patients with MASH and liver fibrosis.</p> <p><i>Agarwal, 2021; Esquivel, 2018; Cabré, 2019; Garg, 2018; Lassailly, 2020; Salman, 2020; Salman, 2021a; Salman, 2021b and Lee, 2019.</i></p> |
|-----------------------|---|

Resolution of MASLD-related liver fibrosis

| | |
|-----------------------|---|
| very low GRADE | <p>The evidence is very uncertain on the effect of bariatric surgery on biopsy-proven complete resolution of MASLD-related liver fibrosis, in patients with MASH and liver fibrosis.</p> <p><i>Agarwal, 2021; Esquivel, 2018; Cabré, 2019; Garg, 2018; Lassailly, 2020; Salman, 2020; Salman, 2021a; Salman, 2021b and Lee, 2019.</i></p> |
|-----------------------|---|

Liver-related (serious) adverse events

| | |
|-----------------------|--|
| very low GRADE | <p>The evidence is very uncertain on the effect of bariatric surgery on (serious) liver-related adverse events, in patients with MASH and liver fibrosis.</p> <p><i>Agarwal, 2021; Salman, 2020; Salman, 2021a; Salman, 2021b and Lee, 2019.</i></p> |
|-----------------------|--|

Samenvatting literatuur

Description of studies

Lee (2019) conducted a systemic review and meta-analysis evaluating the effects of bariatric surgery on MASLD in obese patients. Lee (2019) covers the literature until May 2018 and literature searches were conducted in MEDLINE, EMBASE, Web of Science, and Cochrane Central Register of Controlled Trials. Lee (2019) included only randomized controlled trials (RCTs) or observational studies examining the effect of bariatric surgery on MASLD. They included both single-arm studies (effect of bariatric surgery on MASLD status before and after surgery) or double-arm studies (bariatric surgery vs placebo or medical therapy). However, there were no double-arm studies identified. In total, 32 studies were included: 15 retrospective and 17 prospective cohort studies. In total, there is information on 3093 liver biopsies (the total number of included patients was not specified). There were no RCTs identified. All studies were single-arm studies examining the effect of bariatric surgery on MASLD before and after surgery with no comparators. Article quality of individual studies was assessed using the Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS) tool. Quality of evidence for estimates derived from meta-analyses were assessed by Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Outcomes were liver biopsy proven complete resolution of MASLD features (defined as the absence of histologic (biopsy) features of MASLD such as steatosis, inflammation, ballooning degeneration, and

fibrosis after bariatric surgery) and NAFLD activity score (NAS), which is a sum of the degree of steatosis (0-3), lobular inflammation (0-3) and hepatocyte ballooning (0-2). If a histopathologic grading system had a scale of 0 to 4, then 0 was considered to be complete resolution and 1 to 4 were categorized as disease.

Agarwal (2021) conducted a prospective cohort study assessing the impact of bariatric surgery on the course of MASLD. MASLD was assessed using paired liver biopsy (intra-operative and post-bariatric surgery at 1-year follow-up). Included were all consecutive patients undergoing bariatric surgery, as per the standard National Institute of Health (NIH) criteria. In total, 58 patients (70.7% females, mean age 39.9 ± 11.2 years, mean BMI ...) underwent paired liver biopsy. Laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG), laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB), and laparoscopic one anastomosis gastric bypass (OAGB) were the bariatric procedures performed. During bariatric surgery, a liver biopsy was taken from the left lobe of the liver under laparoscopic vision. A follow-up liver biopsy was taken 1 year post bariatric surgery. Liver stiffness measurement (LSM) and controlled attenuation parameter (CAP) measurements were performed with FibroScan[®] both pre- and post-bariatric surgery. Fibrosis was graded based on the absence of fibrosis (F0); mild fibrosis (F1); moderate fibrosis (F2); bridging fibrosis (F3); and cirrhosis (F4). Steatosis was graded based on the percentage of hepatocytes containing lipid droplets as S0: <5%; S1: 5%–33%; S2: 34%–66%; and S3 >66%. Lobular inflammation was graded as L0: none; L1: <2 foci/200 fields; L2: 2–4 foci/200 fields; and L3: >4 foci/ 200 fields. Hepatocyte ballooning was graded as B0: none; B1: few; and B2: prominent ballooning. The outcome was the assessment of change in grade of steatosis and stage of fibrosis 1-year post-bariatric surgery using both liver biopsy and FibroScan[®] elastography.

Cabré (2019) conducted a prospective cohort study assessing the modulation of hepatic indices of oxidative stress and inflammation in obese patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG). Included were 436 patients who attended an obesity clinic and underwent LSG for weight loss. A diagnostic intraoperative liver biopsy was obtained in a subcohort of 120 patients who agreed to a 1-year follow-up that included donation of blood samples and additional liver biopsies. Biopsies were performed by ultrasound-guided, percutaneous needle puncture. Patients were classified according to the NAS system. Values assigned were ≤ 2 for non-MASH, > 2 and ≤ 4 for probable MASH, and ≥ 5 for definite MASH. Fibrosis was staged as the absence of fibrosis (F0), mild to moderate fibrosis (F1 and F2), bridging fibrosis (F3) or cirrhosis (F4). Outcomes were change in steatosis grade, lobular inflammation, hepatocellular ballooning, fibrosis and cirrhosis pre- and post-bariatric surgery.

Esquivel (2018) conducted a prospective cohort study evaluating the evolution of MASLD in patients with obesity after 1 year of sleeve gastrectomy (SG). Included were patients between 18 and 70 years old with a BMI > 40 kg/m² or a BMI > 35 kg/m² with comorbidities. In total, 63 patients were included (mean age was 40 ± 10 years; 65% of the patients were female; mean initial weight was 129 ± 23 kg). Intraoperative liver biopsy was performed in 63 obese patients who underwent SG. Forty-three patients were again biopsied 1 year after surgery. The first hepatic biopsy was carried out during the SG, and the second one after 1 year by using percutaneous CT scan technique. Demographics, body mass index, percentage of excess weight loss, liver function tests, lipid panel, glucose panel, and histological changes of liver were prospectively analysed. Histological grades and stages of liver fibrosis were categorized by using the Brunt classification. Outcomes were changes in grade of steatosis, grade of steatohepatitis and grade of fibrosis. Patients were classified according to classified

according to Brunt classification.

Garg (2018) conducted a prospective cohort study assessing the utility of CAP for assessment of hepatic steatosis in morbidly obese individuals and evaluated the effect of bariatric surgery on hepatic steatosis and fibrosis. Included were consecutive patients with body mass index (BMI) >40 kg/m² or patients with BMI >35 kg/m² and associated co-morbidities undergoing bariatric surgery between October 2014 and June 2016. Baseline details of anthropometric data, laboratory parameters, FibroScan[®] (XL probe), and liver biopsy were collected. Follow-up liver biopsy was done at 1 year. MASLD was graded using the NAFLD activity score (NAS). $NAS \geq 5$ with or without fibrosis was considered as metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). Fibrosis was staged from 0 to 4: F0—the absence of fibrosis; F1—perisinusoidal or portal; F2—perisinusoidal and portal/periportal; F3—septal or bridging fibrosis; and F4—cirrhosis. Fibrosis with stage 2 or above was considered as significant fibrosis and fibrosis with stage 3 or above was considered advanced fibrosis. Outcomes were change in liver histology pre- and post-bariatric surgery.

Lassailly (2020) conducted a prospective study evaluating sequential liver samples, collected the time of bariatric surgery and 1 and 5 years later, to assess the long-term effects of bariatric surgery in patients with MASH. Included were patients >18 years of age with body mass index (BMI) >40 kg/m² or patients with BMI >35 kg/m² and associated co-morbidities undergoing bariatric surgery with biopsy-proven MASH, defined by the MASH clinical research network histologic scores. In total, 180 patients were included (mean age 46.7 ± 10.6 years; 66% female). The patients underwent bariatric surgery at a single centre in France and were followed for 5 years. Liver biopsies were systematically planned during the surgical procedure and approximately 1 and 5 years after surgery. The pathologists first diagnosed MASH, then determined the NAFLD Activity Score (NAS) and graded the severity of necroinflammatory activity using the Brunt's score. Liver fibrosis was assessed using Kleiner's fibrosis score, defined as follows: F0, normal; F1 stage is divided into 3 subclasses: 1a, mild pericellular fibrosis in zone 3, 1b, moderate pericellular fibrosis in zone 3, and 1c, portal fibrosis; F2, perivenular and pericellular fibrosis confined to zones 2 and 3, with or without portal or periportal fibrosis; F3, bridging or extensive fibrosis with architectural distortion and no clear-cut cirrhosis; and F4, cirrhosis. The primary endpoint was the resolution of MASH without worsening of fibrosis at 5 years. Secondary end points were improvement in fibrosis (reduction of >1 stage) at 5 years and regression of fibrosis and MASH at 1 and 5 years.

Salman (2020) conducted a prospective cohort study investigating the histological changes in MASLD that occur in obese patients 1-year post-laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) based on standardized NAS. Included were patients >18 years of age with body mass index (BMI) >40 kg/m² or patients with BMI >35 kg/m² and associated co-morbidities undergoing LSG. In total, 94 patients underwent a second liver biopsy (mean age 41.39 ± 7.64 years; 60% male). Intraoperative wedge liver biopsy was taken from all patients, with a follow-up liver biopsy at 12 months after the operation. NAS is a validated score that is used to grade disease activity in patients with MASLD. The NAS is the sum of the biopsy's individual scores for steatosis (0 to 3), lobular inflammation (0 to 3), and hepatocellular ballooning (0 to 2). Fibrosis is not included in the NAS. For statistical analyses, patients were grouped into the three different NAS groups (group 1 = NAS 0–2: probable no MASH; group 2 = NAS 3–4: borderline MASH; group 3 = NAS 5–8: probable MASH). Outcome was histological change (steatosis grade, hepatocyte ballooning, lobular inflammation, fibrosis stage) pre- and post-LSG.

Salman (2021a) conducted a prospective study evaluating the safety of laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) in cases that have compensated metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH)-related cirrhosis and its impact on fibrosis stage. Included were Child-A cirrhotic patients between 18 and 60 years of age with body mass index (BMI) >40 kg/m² or patients with BMI >35 kg/m² and associated co-morbidities undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG). In total, 70 patients completed follow-up (mean age 44.4 ± 5.6 years; 54% male). Patients underwent intraoperative wedge liver biopsy with F4 stage, and had a follow-up after 30 months with ultrasound-guided true-cut liver biopsy. NAFLD Activity Score (NAS) was determined using these biopsies. For statistical purposes, subjects were divided according to NAS into three subgroups (1: NAS 0–2, probable no MASH; 2: NAS 3–4, borderline MASH; 3: NAS 5–8, probable MASH). Importantly, fibrosis stage after 30 months was also staged (F0 = absent fibrosis; F1 = perisinusoidal or portal fibrosis; F2 = perisinusoidal and portal/ periportal fibrosis; F3 = septal or bridging fibrosis; and F4 = cirrhosis). The needle biopsies were taken at the same time point for each patient participating in the study. The primary outcome measure was the impact of LSG on fibrosis stage. Secondary outcome measures were the improvement of other features of steatohepatitis in addition to operation-related morbidity.

Salman (2021b) conducted a prospective study evaluating the effect of one-anastomosis gastric bypass (OAGB) on pathological liver changes in severely obese cases with MASLD. Included were patients between 18 and 60 years of age with body mass index (BMI) >40 kg/m² or patients with BMI >35 kg/m² and associated co-morbidities scheduled for OAGB. In total, 67 patients were included (mean age 44.4 ± 5.7; 52% male). Intraoperative liver biopsy was performed and follow-up biopsy was performed at 15 months. A single expert physician examined the liver biopsies (at first and 15 months postoperatively) using a light microscope or histological assessment guided by the NAS scoring system, which is a well-established method employed to describe the severity in MASLD cases. Cases were divided into the three NAS categories (Category 1: NAS = 0–2: probable no MASH; Category 2: NAS = 3–4: borderline MASH; and Category 3: NAS = 5–8: probable MASH). Outcomes were the effect of OAGB on MASH status and fibrosis severity.

Results

Reduction of hepatic steatosis

Lee (2019) included 32 observational studies with histologically characterized MASLD in patients undergoing bariatric surgery for obesity, of which, 25 reported hepatic steatosis (n=1329 patients). Lee 2019 found that 66% (95% CI 56% to 75%) of the patients had complete resolution of hepatic steatosis after bariatric surgery (Figure 1).

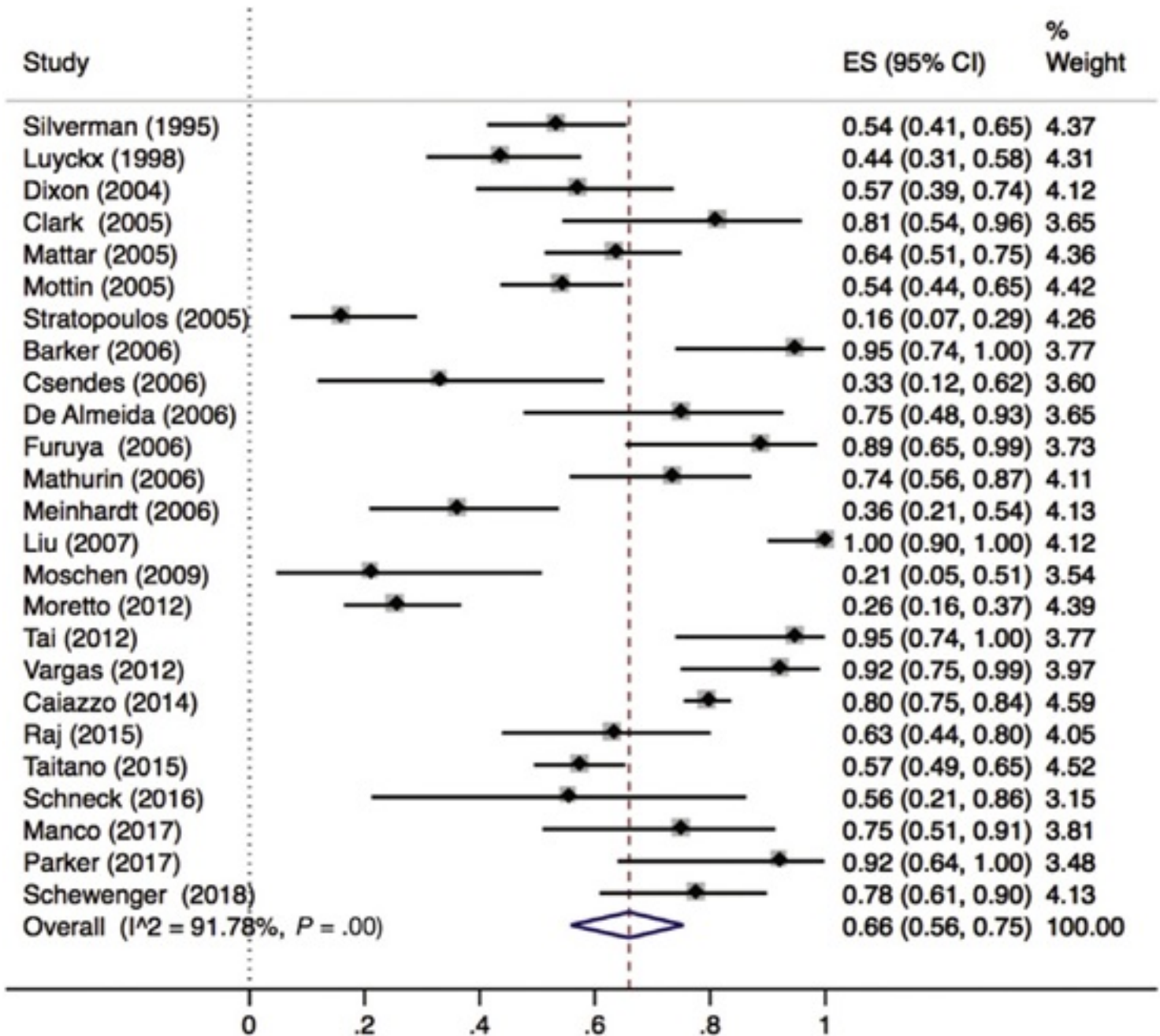


Figure 1. Proportion meta-analysis forest plot of biopsy-proven complete resolution of steatosis (adapted from Lee, 2019). ES, effect size.

Agarwal (2021) compared the proportion of steatosis pre- and post-bariatric surgery found that 42/58 (72.4%) patients had steatosis ≥ 1 pre-bariatric surgery compared to 11/58 (19.0%) patients at 12 months post-bariatric surgery. The RR was 0.26 (95% CI 0.15 to 0.46) in favor of bariatric surgery. Overall, 36/58 (60.2%) patients showed improvement in hepatic steatosis at 12 months post-bariatric surgery.

Cabr  (2019) compared the proportion of steatosis pre- and post-LSG found that 95/12 (79.2%) patients had steatosis ≥ 1 pre-LSG compared to 4/120 (3.3%) patients at 12 months post-LSG. The RR was 0.04 (95% CI 0.02 to 0.11) in favor of LSG.

Garg (2018) compared steatosis pre- and post-bariatric surgery and found that 2/32 (6.2%) patients showed worsening steatosis while 30/32 (93.8%) patients showed improvement or no change in steatosis. The RR was 0.07 (95% CI 0.02 to 0.26) in favor of bariatric surgery.

Salman (2020) compared the proportion of steatosis pre- and post-LSG found that 93/94 (98.9%) patients had steatosis ≥ 1 pre-LSG compared to 84/94 (89.4%) patients at 12 months post-LSG. The RR was 0.90 (95% CI 0.84 to 0.97) in favor of LSG.

Salman (2021a) compared the proportion of steatosis pre- and post-LSG found that 70/71 (98.6%) patients had steatosis ≥ 1 pre-LSG compared to 62/71 (87.3%) patients at 12 months post-LSG. The RR was 0.89 (95% CI 0.81 to 0.97) in favor of LSG.

In summary, there were 5 additional observational studies that reported on steatosis before and after bariatric surgery. The pooled RR was 0.27 (95% CI 0.12 to 0.63; Figure 2) in favor of bariatric surgery. This is a clinically relevant difference.

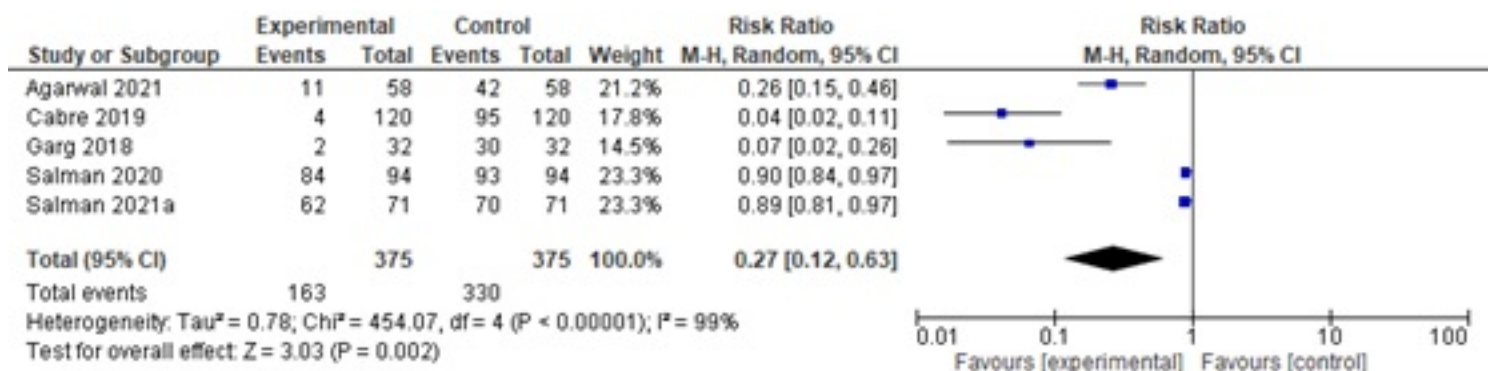


Figure 2. Forest plot showing the proportion of patients experiencing steatosis pre-bariatric surgery compared to post-bariatric surgery. Pooled risk ratio, random effects model.

Reduction of MASH

Lobular inflammation

Lee (2019) included 32 observational cohort studies (n=2925 patients) that reported on resolution of MASH. Of these 32 studies, 21 reported lobular inflammation (n=657 patients). Lee 2019 found that 50% (95% CI 35% to 64%) of the patients had complete resolution of lobular inflammation (Figure 3).

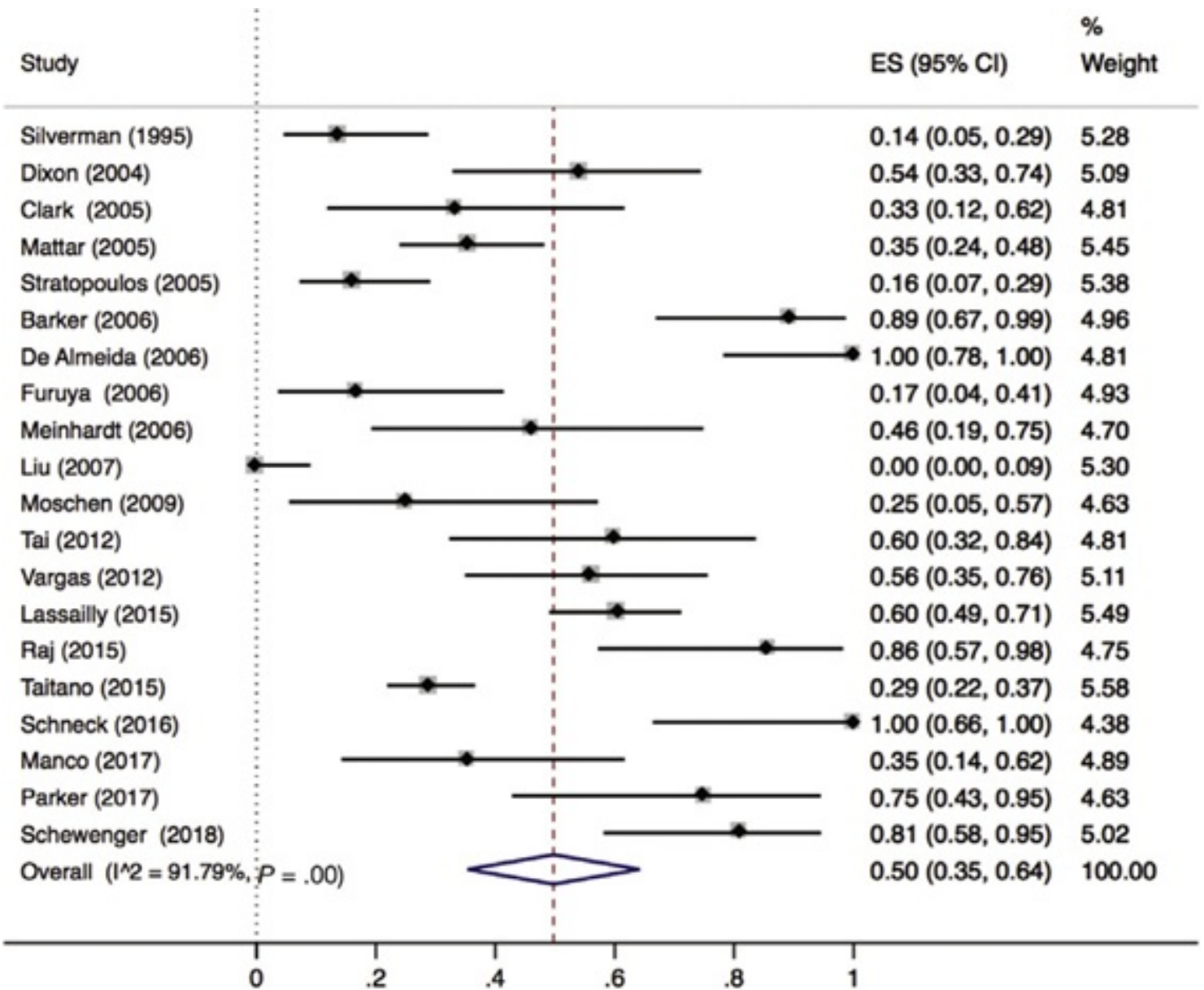


Figure 3. Proportion meta-analysis forest plot of biopsy-proven complete resolution of lobular inflammation (adapted from Lee, 2019). ES, effect size.

Agarwal (2021) compared the proportion of lobular inflammation pre- and post-bariatric surgery found that 47/58 (81.0%) patients had lobular inflammation ≥ 1 pre-bariatric surgery compared to 25/58 (43.1%) patients at 12 months post-bariatric surgery. The RR 0.53 (95% CI 0.39 to 0.73) in favour of bariatric surgery. Overall, 24/58 (41.4%) patients showed improvement in lobular inflammation at 12 months post-bariatric surgery.

Cabr  (2019) compared the proportion of lobular inflammation pre- and post-LSG found that 95/120 (79.2%) patients had lobular inflammation ≥ 1 pre-LSG surgery compared to 22/120 (18.3%) patients at 12 months post-LSG. The RR was 0.23 (95% CI 0.16 to 0.34) in favour of LSG.

Garg (2018) compared lobular inflammation pre- and post-bariatric surgery and found that 2/32 (6.2%) patients showed worsening lobular inflammation while 30/32 (93.8%) patients showed improvement or no change in lobular inflammation. The RR was 0.07 (95% CI 0.02 to 0.26) in favour of bariatric surgery.

Lassailly (2020) compared the proportion of lobular inflammation pre- and post-bariatric surgery found that 59/64 (92.2%) patients had lobular inflammation ≥ 1 pre-bariatric surgery compared to 26/64 (40.6%) patients at 5 years post-bariatric surgery. The RR was 0.44 (95% CI 0.32 to 0.60) in favour of bariatric surgery.

Salman (2020) compared the proportion of lobular inflammation pre- and post-LSG found that 83/94 (88.3%) patients had lobular inflammation ≥ 1 pre-LSG surgery compared to 50/94 (53.2%) patients at 12 months post-LSG. The RR was 0.60 (95% CI 0.49 to 0.74) in favour of LSG.

In summary, there were 5 additional observational studies that reported on lobular inflammation before and after bariatric surgery. The pooled RR was 0.37 (95% CI 0.23 to 0.59; Figure 4) in favour of bariatric surgery. This is a clinically relevant difference.

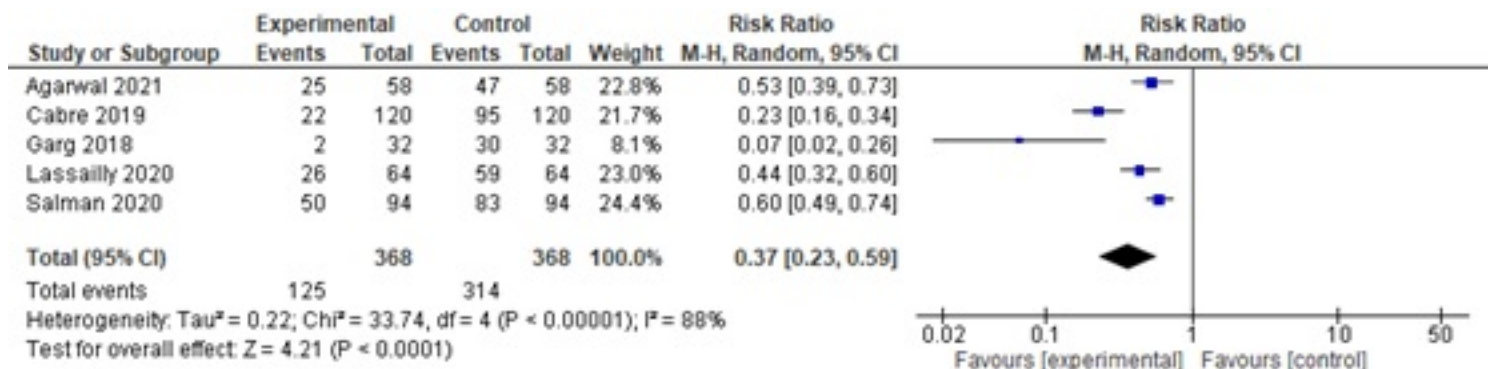


Figure 4. Forest plot showing the proportion of patients experiencing lobular inflammation pre-bariatric surgery compared to post-bariatric surgery. Pooled risk ratio, random effects model.

Ballooning degeneration of hepatocytes

Lee (2019) included 32 observational studies of which 15 studies reported ballooning degeneration of hepatocytes (n=320 patients). Lee 2019 found that 76% (95% CI 64% to 86%) of the patients had complete resolution of ballooning degeneration after bariatric surgery (Figure 5).

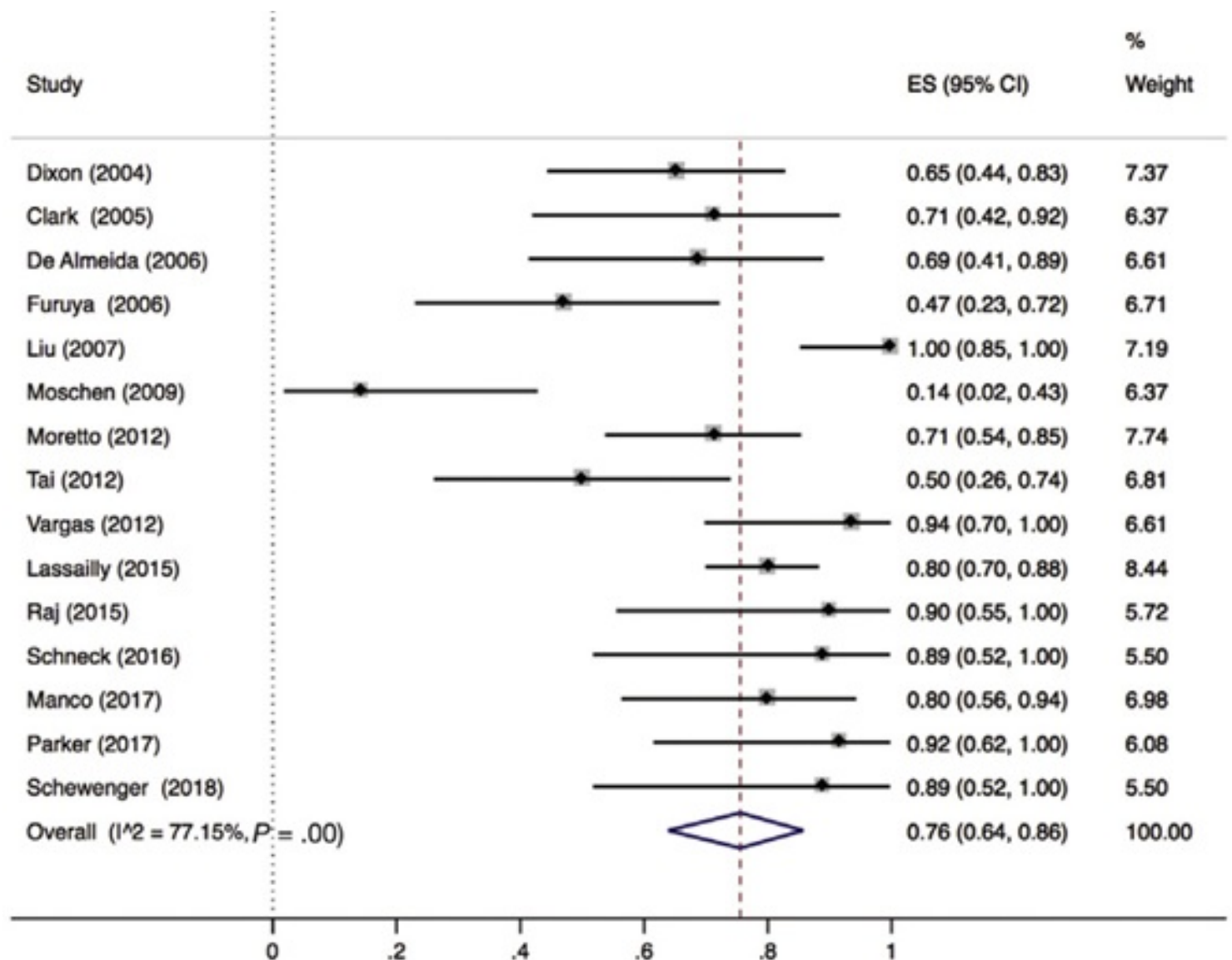


Figure 5. Proportion meta-analysis forest plot of biopsy-proven complete resolution of ballooning degeneration (adapted from Lee, 2019). ES, effect size.

Agarwal (2021) compared the proportion of ballooning pre- and post-bariatric surgery and found that 58/58 (100%) patients had ballooning ≥ 1 pre-bariatric surgery compared to 31/58 (53.4%) patients at 12 months post-bariatric surgery. The RR was 0.54 (95% CI 0.42 to 0.68) in favour of bariatric surgery. Overall, 30/58 (51.7%) patients showed improvement in ballooning at 12 months post-bariatric surgery.

Cabr  (2019) compared the proportion of ballooning pre- and post-LSG found that 71/120 (59.2%) patients had ballooning ≥ 1 pre-LSG compared to 21/120 (17.5%) patients at 12 months post-LSG. The RR was 0.30 (95% CI 0.20 to 0.45) in favour of LSG.

Garg (2018) compared ballooning pre- and post-bariatric surgery and found that 0/32 (0%) patients showed worsening ballooning while 32/32 (100%) patients showed improvement or no change in ballooning.

Lassailly (2021) compared the proportion of ballooning pre- and post-bariatric surgery found that 61/64 (95.3%) patients had ballooning ≥ 1 pre-bariatric surgery compared to 9/64 (14.1%) patients at 12 months post-bariatric surgery. The RR was 0.15 (95% CI 0.08 to 0.27) in favour of bariatric surgery.

Salman (2020) compared the proportion of ballooning pre- and post-LSG found that 90/94 (95.7%) patients had ballooning ≥ 1 pre-LSG compared to 66/94 (70.2%) patients at 12 months post-LSG. The RR was 0.73 (95% CI 0.64 to 0.84) in favour of LSG.

In summary, there were 5 additional observational studies that reported on ballooning degeneration before and after bariatric surgery. One study was excluded from pooled analyses because no RR could be calculated. The pooled RR of the remaining 4 observational studies was 0.38 (95% CI 0.20 to 0.72; Figure 6) in favour of bariatric surgery. This is a clinically relevant difference.

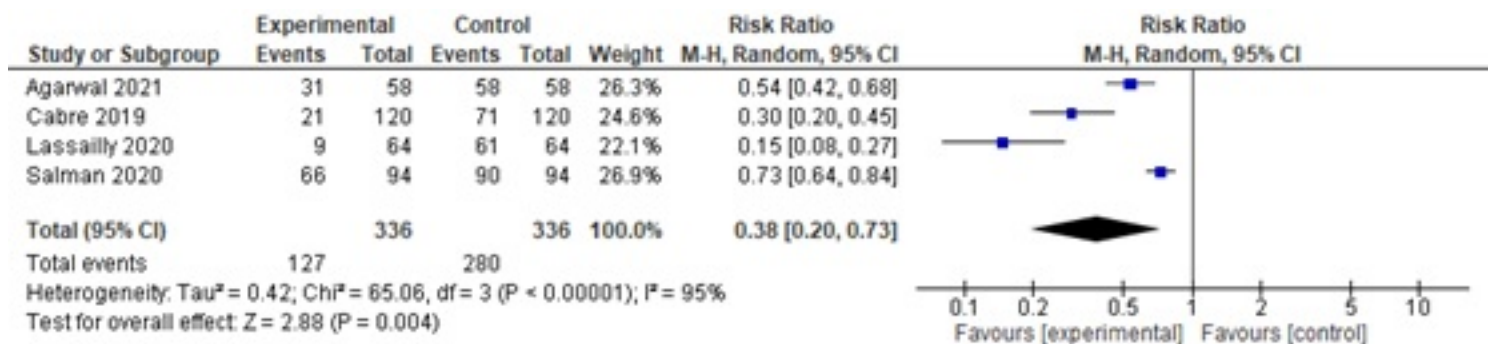


Figure 6. Forest plot showing the proportion of patients experiencing ballooning degeneration pre-bariatric surgery compared to post-bariatric surgery. Pooled risk ratio, random effects model.

MASH

Agarwal (2021) compared the proportion of MASH pre- and post-bariatric surgery and found that 3/58 (5.2%) patients showed MASH pre-bariatric surgery while 2/58 (3.4%) patients showed MASH post-bariatric surgery. The RR was 0.67 (95%CI 0.12 to 3.84) in favour of bariatric surgery.

Esquivel (2018) compared the proportion of MASH pre- and 12 months post-LSG and found that 3/ 43 (48.8%) patients showed MASH pre-LSG surgery while 0/43 (0%) patients showed MASH at 12 months post-LSG surgery meaning that in all patients, MASH resolved completely.

Garg (2018) compared the proportion of MASH pre- and post-bariatric surgery and found that 4/32 (1.25%) patients showed MASH pre-bariatric surgery while 1/32 (0.03%) patients showed MASH post-bariatric surgery. The RR was 0.25 (0.03 to 2.12) in favour of bariatric surgery.

Lassailly (2020) found that resolution of MASH with no worsening of fibrosis occurred in 54/64 patients with MASH (84.4%; 95% CI, 73.1%–92.2%) 5 years after bariatric surgery.

Salman (2020) compared the proportion of MASH pre- and post-LSG and found that 83/94 (88.3%) patients showed borderline or definite MASH pre-LSG while 49/94 (52.1%) patients showed borderline or definite MASH at 12 months post-LSG. The RR was 0.59 (95% CI 0.48 to 0.73) in favour of LSG.

Salman (2021a) compared the proportion of MASH pre- and post-LSG and found that 64/71 (90.1%) patients showed borderline or definite MASH pre-LSG while 7/71 (9.8%) patients showed borderline or definite MASH at 30 months post-LSG. The RR was 0.11 (95% CI 0.05 to 0.22) in favour of LSG.

Salman (2021b) compared the proportion of MASH pre- and at 15 months post-LSG and found that 62/71 (92.5%) patients showed borderline or definite MASH pre-LSG surgery while 34/67 (50.8%) patients showed borderline or definite MASH post-LSG surgery. The RR was 0.55 (0.43 to 0.70) in favour of LSG.

In summary, there were 6 observational studies that reported on MASH before and after bariatric surgery. One study was excluded from pooled analyses because no RR could be calculated. The pooled RR of the remaining 5 observational studies was 0.43 (95% CI 0.36 to 0.51; Figure 7) in favour of bariatric surgery. This is a clinically relevant difference.

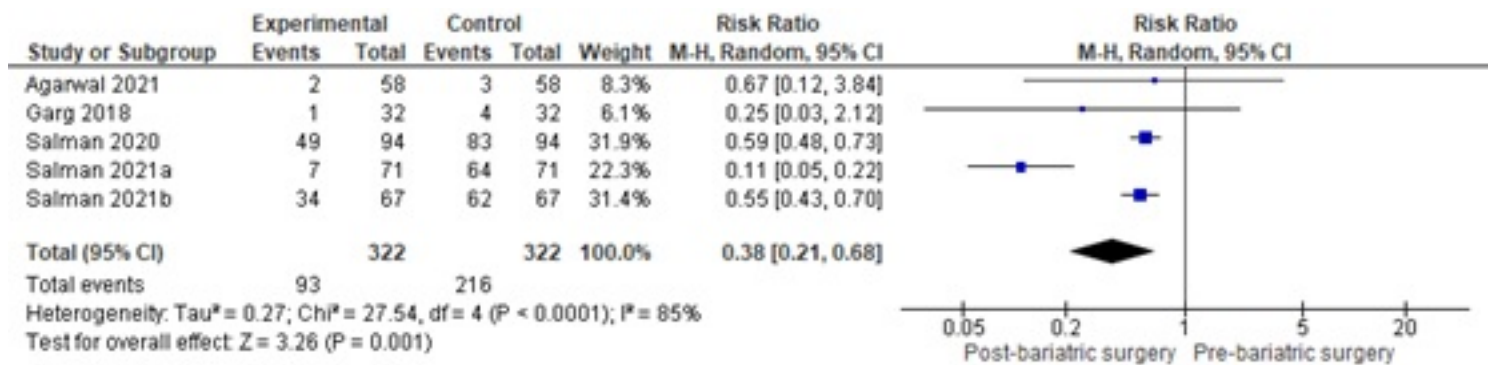


Figure 7. Forest plot showing the proportion of MASH pre-bariatric surgery compared to post-bariatric surgery. Pooled risk ratio, random effects model.

Reduction of liver fibrosis

Lee (2019) included 32 observational studies of which 22 studies reported liver fibrosis (n=619 patients). Lee 2019 found that 40% of patients (95% CI 29% to 51%) of the patients had complete resolution of fibrosis upon bariatric surgery (Figure 8).

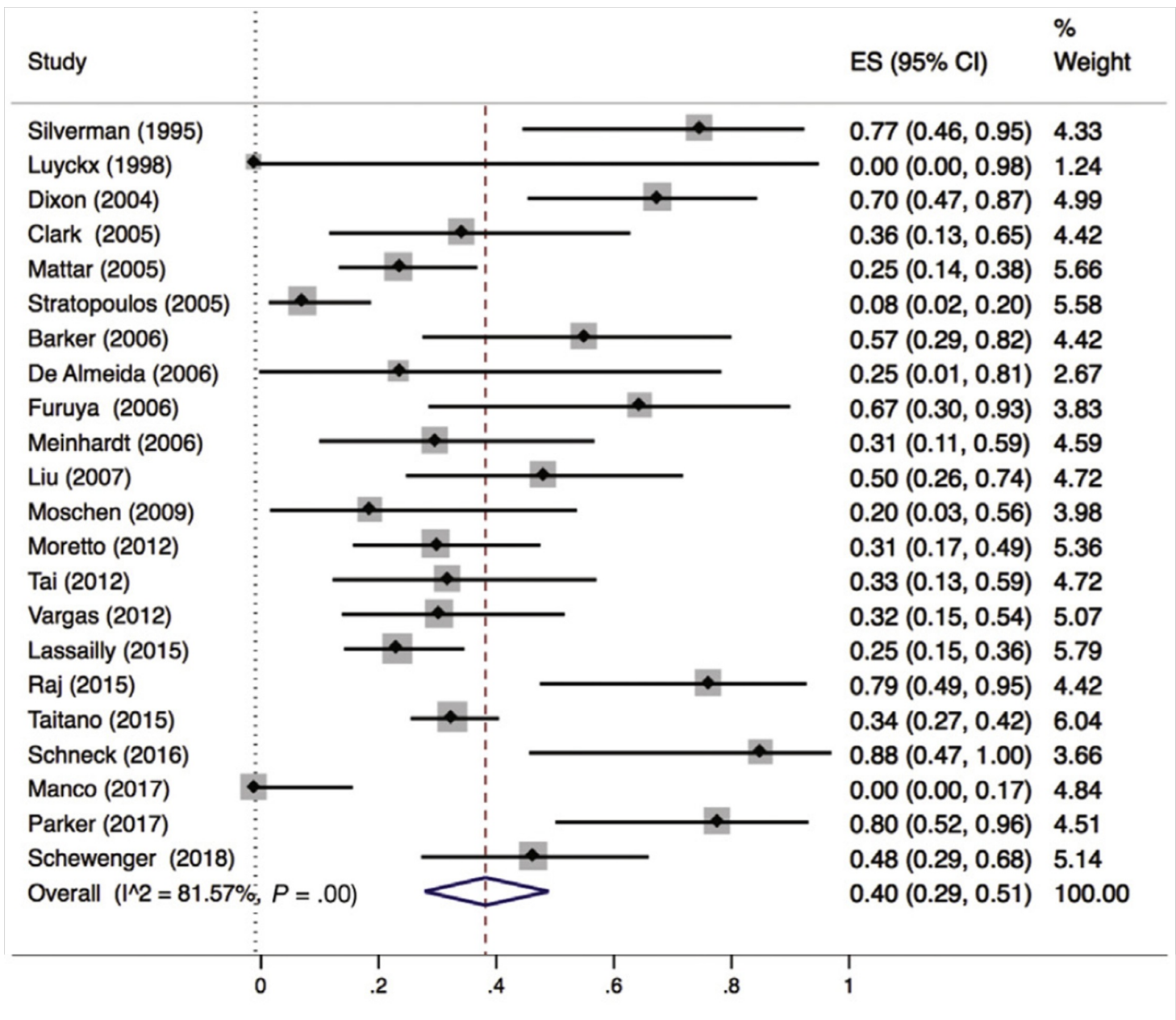


Figure 8. Proportion meta-analysis forest plot of biopsy-proven complete resolution of fibrosis (adapted from Lee, 2019). ES, effect size.

Agarwal (2021) compared the proportion of MASLD-related liver fibrosis pre- and post-bariatric surgery and found that 39/58 (67.2%) patients had fibrosis stage ≥ 1 pre-bariatric surgery compared to 20/58 (34.5%) patients at 12 months post-bariatric surgery. The RR was 0.51 (95% CI 0.34 to 0.76) in favour of bariatric surgery. Overall, 10/58 (17.2%) patients showed worsening fibrosis while 48/58 patients showed improvement or no change in fibrosis at 12 months post-bariatric surgery. The RR was 0.21 (95% CI 0.12 to 0.37) in favour of bariatric surgery.

Cabr  (2019) compared the proportion of MASLD-related liver fibrosis pre- and post-LSG found that 100/120 (80.0%) patients had fibrosis ≥ 1 pre-LSG compared to 65/120 (54.2%) patients at 12 months post-LSG. The RR was 0.65 (95% CI 0.54 to 0.78) in favour of LSG.

Esquivel (2018) compared MASLD-related liver fibrosis stages pre- and 12 months post-LSG. A second liver biopsy at 12 months was performed in only one of the patients with previous diagnosis of liver fibrosis, and showed fibrosis was resolved at 12 months after LSG.

Garg (2018) compared MASLD-related liver fibrosis stages pre- and post-bariatric surgery and found that 3/32 (10%) patients showed worsening fibrosis while 29/32 (90%) patients showed improvement or no change in fibrosis. The RR was 0.10 (95% CI 0.04 to 0.31) in favour of bariatric surgery.

Lassailly (2020) compared MASLD-related liver fibrosis stages pre- and post-bariatric surgery and found that 57/64 (89.1%) patients had fibrosis at baseline compared to 25/64 (39.1%) patients 5-years post-bariatric surgery. The RR was 0.44 (95% CI 0.32 to 0.60) in favour of bariatric surgery. Overall, 62.9% of patients with F1-F2 fibrosis showed resolution at 5 years post bariatric surgery compared to 45.5% with F3-F4 fibrosis at baseline.

Salman (2020) compared MASLD-related liver fibrosis stages pre- and post-LSG and found that 82/94 (89.1%) patients had fibrosis ≥ 1 at baseline compared to 55/94 (58.5%) patients 12 months post-LSG. The RR was 0.67 (95% CI 0.56 to 0.81) in favour of LSG.

Salman (2021b) compared MASLD-related liver fibrosis stages pre- and post-OAGB and found that 61/67 (91%) patients showed worsening fibrosis while 43/67 (64.2%) patients showed improvement in fibrosis at 15 months post-OAGB. The RR was 0.70 (95% CI 0.58 to 0.86) in favour of OAGB.

In summary, there were 7 additional observational studies that reported on MASLD-related liver fibrosis before and after bariatric surgery. One study was excluded from pooled analyses because no RR could be calculated. The pooled RR of the remaining 6 observational studies was 0.56 (95% CI 0.44 to 0.71; Figure 9) in favour of bariatric surgery. This is a clinically relevant difference.

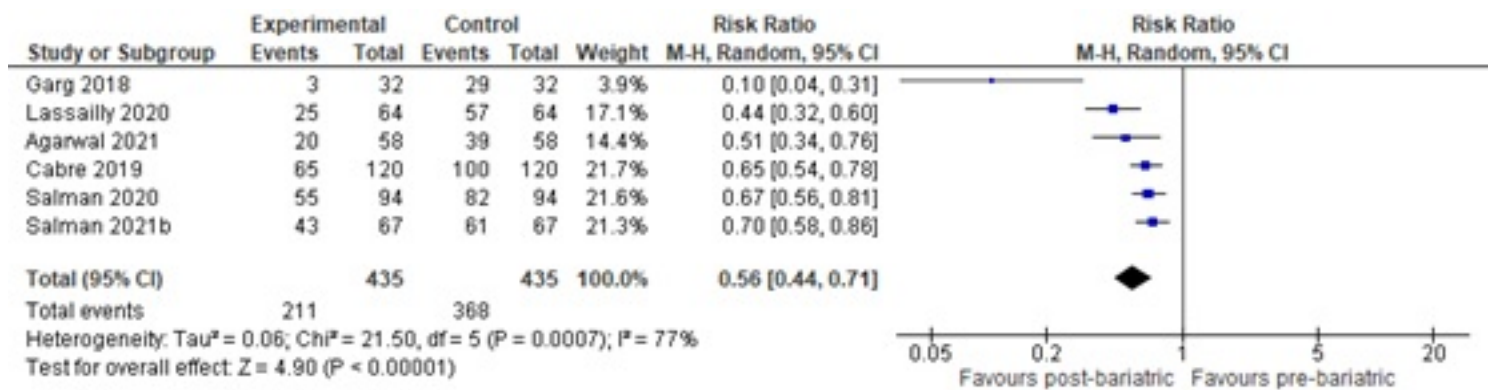


Figure 9. Forest plot showing the proportion of patients experiencing fibrosis pre-bariatric surgery compared to post-bariatric surgery. Pooled risk ratio, random effects model.

Liver-related (serious) adverse events

Lee (2019) included 32 observational studies of which 19 studies reported on postoperative worsening of MASLD (n=1231 biopsies). Lee (2019) concluded that development or worsening of MASLD-characteristics

occurred in 12% (95CI: 5% to 20%) of the patients (Figure 10).

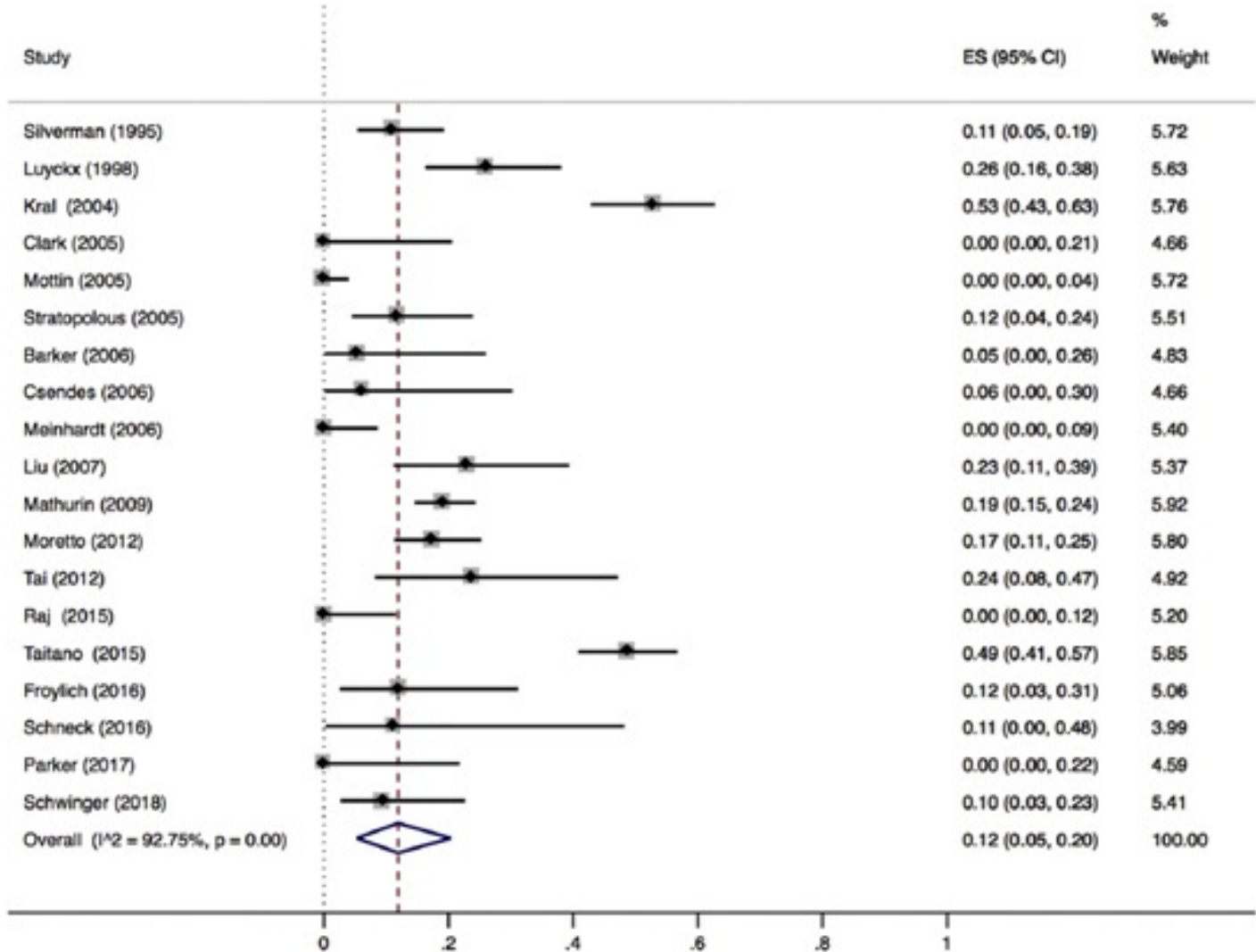


Figure 10. Proportion meta-analysis forest plot of postoperative histologic worsening of MASLD (adapted from Lee, 2019). ES, effect size.

Agarwal (2021) reported on postoperative worsening of MASLD-characteristics, including steatosis, lobular inflammation, ballooning and MASH. In total, 10/58 (17.2%) patients had worsening of MASLD-characteristics. Four (7%) patients had worsening of steatosis, five (8.6%) patients had worsening of lobular inflammation, one (1.7%) patient had worsening of ballooning, five (8.6%) patients had worsening of MASH and ten (17.2%) patients had worsening of fibrosis.

Salman (2020) reported on postoperative worsening of MASLD-characteristics. One patient of the 94 patients had worsening of steatohepatitis. At first, this patient had non-MASH and turned into borderline MASH at 1-year follow-up. None of the patients showed worsening of fibrosis stage.

Salman (2021a) reported on (serious) adverse events, including postoperative worsening of MASLD-characteristics. In total 3/71 (4.2%) patients had postoperative worsening of steatosis.

Salman (2021b) reported on postoperative worsening of MASLD-characteristics. None of the 67 patients had worsening of MASH grade.

Level of evidence of the literature

Reduction of hepatic steatosis, resolution of MASH features, resolution of MASLD-related fibrosis and (serious) adverse events

The level of evidence regarding the outcome measures reduction of hepatic steatosis, resolution of MASH features, resolution of MASLD-related fibrosis and liver-related (serious) adverse events came from observational studies and started as low. The level of evidence was downgraded by one level because of inconsistency (heterogeneity; downgraded one level) resulting in a very low level of evidence.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the effect of bariatric surgery on MASLD in obese patients, particularly on MASH with advanced fibrosis?

P (population): Patients with MASH and liver fibrosis (stage F1 or higher) and a BMI > 35 kg/m²

I (intervention): Bariatric surgery

C (control): (combined) lifestyle intervention, placebo or no treatment.

O (outcomes): Reduction of steatosis on follow-up liver biopsy, resolution of MASH on follow-up liver biopsy, or reduction of ≥1 stage liver fibrosis on follow-up liver biopsy, liver-related (serious) adverse events

Relevant outcome measures

The guideline development group considered resolution of MASH on follow-up liver biopsy, reduction of ≥1 stage liver fibrosis on follow-up liver biopsy and liver-related (serious) adverse events as critical outcome measure for decision making. Reduction of steatosis was considered as an important outcome measure for decision making.

A priori, the working group defined the outcome measures as listed above but in the literature analysis they used the definitions of the outcome defined in the included studies.

The working group defined the GRADE standard limit of 25% difference for dichotomous outcomes (RR <0.8 or >1.25) and 0.5 SD for continuous outcomes as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

Two different literature searches were performed. At first we searched for systematic reviews and after this we performed an additional search to supplement the selected review(s) with observational studies that were published after the search date of the selected review(s).

Search 1: Systematic reviews (SR)

- The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 25 Augustus 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The

systematic literature search resulted in 121 hits. First, systematic reviews (SR) and randomized controlled trials (RCTs) were selected evaluating the effects of bariatric surgery on MASLD in obese patients compared to a lifestyle intervention, placebo, or no treatment. Studies measuring outcomes ≥ 3 months follow-up were included. 22 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 21 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one SR study (Lee, 2019) was included.

Search 2: Observational studies

- The search strategy of the systematic review (Lee, 2019) was completed on May 2019. Therefore, we performed an additional search on observational studies in the databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) with relevant search terms between 1st of January 2019 until the 1st of November 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 265 hits. Studies measuring outcomes for periods of ≥ 3 months post bariatric surgery were included. 45 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 37 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 8 studies were included.

In total, 1 SR (search 1) and 8 observational studies (search 2) were included.

Results

Nine studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Publicatiedatum : 04-04-2024

Beoordeeld op geldigheid : 19-03-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Agarwal, L., Aggarwal, S., Yadav, R. et al (2021). Bariatric surgery in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): impact assessment using paired liver biopsy and fibroscan. *Obesity surgery*, 31(2), 617-626.

Ahmed, S., Pouwels, S., Parmar, C. et al (2021). Outcomes of bariatric surgery in patients with liver cirrhosis: a systematic review. *Obesity Surgery*, 31(5), 2255-2267.

Cabr e, N., Luciano-Mateo, F., Fern andez-Arroyo, S. et al (2019). Laparoscopic sleeve gastrectomy reverses non-alcoholic fatty liver disease modulating oxidative stress and inflammation. *Metabolism*, 99, 81-89.

Esquivel, C. M., Garcia, M., Armando, L. et al (2018). Laparoscopic sleeve gastrectomy resolves NAFLD: another formal indication for bariatric surgery?. *Obesity surgery*, 28(12), 4022-4033.

Garg, H., Aggarwal, S., Yadav, R. et al (2018). Utility of transient elastography (fibroscan) and impact of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in morbidly obese patients. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 14(1), 81-91.

Gilmore, I. T., Burroughs, A., Murray-Lyon, I. M. et al (1995). Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut*, 36(3), 437-441.

Klebanoff, M. J., Corey, K. E., Samur, S. et al (2019). Cost-effectiveness analysis of bariatric surgery for patients with

nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis. *JAMA network open*, 2(2), e190047-e190047.

Lassailly, G., Caiazzo, R., Ntandja-Wandji, L. C. et al (2020). Bariatric surgery provides long-term resolution of nonalcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis. *Gastroenterology*, 159(4), 1290-1301.

Lee, Y., Doumouras, A. G., Yu, J. et al (2019). Complete resolution of nonalcoholic fatty liver disease after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and Hepatology*, 17(6), 1040-1060.

Maciejewski, M. L., & Arterburn, D. E. (2013). Cost-effectiveness of bariatric surgery. *JAMA*, 310(7), 742-743.

Salman, M. A., Salman, A. A., Abdelsalam, A. et al (2020). Laparoscopic sleeve gastrectomy on the horizon as a promising treatment modality for NAFLD. *Obesity Surgery*, 30(1), 87-95.

Salman, M. A., Mikhail, H. M. S., Nafea, M. A. et al (2021). Impact of laparoscopic sleeve gastrectomy on fibrosis stage in patients with child-A NASH-related cirrhosis. *Surgical Endoscopy*, 35(3), 1269-1277.

Salman, M. A., Salman, A. A., Omar, H. S. et al (2021). Long-term effects of one-anastomosis gastric bypass on liver histopathology in NAFLD cases: A prospective study. *Surgical endoscopy*, 35(4), 1889-1894.

Seeff, L. B., Everson, G. T., Morgan, T. R. et al & HALTC Trial Group. (2010). Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 8(10), 877-883.

Cardiovasculair Risicomanagement

Uitgangsvraag

Gezien het verhoogde risico op hart- en vaatziekten bij patiënten met MASLD: in hoeverre kunnen statines veilig en effectief worden voorgeschreven bij patiënten met MASLD?

Aanbeveling

Behandel patiënten met MASLD en cardiovasculaire risicofactoren volgens de richtlijn CVRM, waarbij ook statines veilig voorgeschreven kunnen worden.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

In totaal zijn vijf studies gevonden die de veiligheid van statines (versus het niet gebruiken van statines) bij patiënten met MASLD hebben onderzocht. Van deze studies hebben er drie (twee retrospectieve cohortstudies, één RCT) indirect gekeken naar de aanwezigheid van leverenzymstoornissen bij statine versus niet-statine gebruikers, waarbij baseline en follow-up serum concentraties ALAT en ASAT werden gemeten. De twee overige studies (één retrospectieve cohortstudie en één RCT) hebben gekeken naar mortaliteit bij statine versus niet-statine gebruikers.

Voor de uitkomstmaten niet-fatale beroerte, niet-fataal hartinfarct, ziekenhuisopname wegens hartfalen en kwaliteit van leven zijn geen studies gevonden. De bewijskracht van de resultaten wordt gelimiteerd door veelal retrospectieve designs en door indirecte uitkomsten aan de hand van de baseline en follow-up serum leverenzymen concentraties. Hierdoor is de bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaat medicijn-geïnduceerde leverbeschadiging (hepatotoxiciteit) *zeer laag*. Ook voor de cruciale uitkomstmaat algehele mortaliteit en cardiovasculaire mortaliteit is de bewijskracht *zeer laag*, vanwege mogelijk gemiste data met betrekking tot overlijden en onzekere resultaten. De algehele bewijskracht is dan ook *zeer laag*.

Het is bekend dat statines kunnen leiden tot leverenzymstoornissen. Zorgverleners zijn over het algemeen dan ook terughoudend met het voorschrijven van statines voor patiënten met een chronische leverziekte vanwege het risico op hepatotoxiciteit, aangezien statines door de lever worden gemetaboliseerd door CYP450 isoenzymen. In 1-2% van de gevallen zorgen statines voor een significante stijging van de ALAT-waardes (3x ULN). Dit treedt over het algemeen op in het eerste jaar na het starten met een statine, is dosis-afhankelijk en herstelt over het algemeen spontaan, zowel bij het continueren van de statine als na het stoppen ervan. Het optreden van leverenzymstoornissen bij gebruik van statines in de praktijk blijkt dan ook mee te vallen (Chalasani, 2005; Hoofnagle, 2012; Pastori, 2022).

Verder suggereert preklinisch en klinisch onderzoek dat statines vetstapeling in de lever in het kader van MASLD, ontsteking en fibrose juist kan *vermindern* (Ayada, 2023; Ekstedt, 2007; Kargiotis, 2015; Pastori, 2022). De meeste data zijn afkomstig uit observationele en kleine prospectieve studies waarbij gebruik gemaakt wordt van biochemie (leverenzymen), steatose/fibrose scores en beeldvorming. Ook hebben kleine

studies relevante histologische verbeteringen van MASLD laten zien bij behandeling met statine. Deze potentiële therapeutische effecten van statines op MASLD zullen bevestigd moeten worden in grotere prospectieve placebo-gecontroleerde studies.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

MASLD komt vaak voor in combinatie met andere cardiovasculaire risicofactoren zoals dislipidemie, hypertensie, en DM2. In het kader van cardiovasculair risicomangement is er voor sommige categorieën patiënten met MASLD een indicatie voor een statine ter reductie van dislipidemie en daarmee preventie van hart- en vaatziekten en hieraan gerelateerde mortaliteit. Mogelijke nadelen voor de patiënt zijn het aantal in te nemen medicijnen en de mogelijke bijwerkingen die beschreven zijn bij het gebruik van een statine (zoals spierpijn). Verder moeten er meerdere patiënten behandeld worden om één cardiovasculaire complicatie te voorkomen. De voor- en nadelen zullen daarom met de patiënt besproken dienen te worden om tot een juiste afweging te komen of het wenselijk is om behandeling met een statine te starten.

Kosten (middelenbeslag)

Statines (generiek) hebben over het algemeen een lage prijs, vanaf enkele eurocenten per tablet. Kosten zullen dan ook niet zozeer een overweging zijn voor het voorschrijven van statines.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er is literatuur beschikbaar over de veiligheid van het voorschrijven van statines bij patiënten met MASLD. Ten aanzien van veiligheid van statines bij een chronische leverziekte zou meer informatie gegeven moeten worden aan zorgverleners. Statines worden mogelijk onvoldoende voorgeschreven bij patiënten met MASLD die daarvoor volgens de bestaande richtlijn CVRM wel een indicatie hebben (Blais, 2016; Ng, 2022). Zoals eerder beschreven is er vanuit veiligheid en kosten geen reden om patiënten met MASLD een statine te onthouden. Kennisoverdracht is belangrijk om indicatie en veiligheid van statines bij patiënten met MASLD onder de aandacht te brengen. Therapietrouw kan negatief beïnvloed worden door mogelijke bijwerkingen, het dagelijks innemen van medicatie en een niet direct zichtbaar individueel voordeel.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Dislipidemie is een klinisch relevant probleem bij patiënten met MASLD aangezien MASLD een verhoogd risico geeft op atherosclerotische hart- en vaatziekten, naast de risicofactoren van zowel MASLD als atherosclerotische hart- en vaatziekten, met name DM2. De meeste patiënten met MASLD overlijden niet aan complicaties van deze leverziekte maar aan hart- en vaatziekten, hoewel dit overlijdenspercentage ten gevolge van atherosclerotische hart- en vaatziekten bij patiënten met MASLD niet hoger ligt dan in de algemene bevolking (Lazo, 2011). Er zijn richtlijnen gestoeld op extensief bewijs die aanduiden dat statines een belangrijke rol hebben in cardiovasculair risicomangement bij patiënten met DM2, dislipidemie, hypertensie en obesitas. Aangezien deze risicofactoren geassocieerd zijn met MASLD, zou men op individuele basis moeten overwegen om patiënten met MASLD met een statine te behandelen. Hoewel er hepatotoxiciteit is beschreven bij gebruik van statines, is de ervaring dat dit niet frequent voorkomt, slechts beperkte transaminasestijging geeft en van tijdelijke aard is, zowel bij continueren of staken van de statine. Op basis van de literatuuranalyse zijn we onzeker over het effect van statines op het optreden van

leverenzymstoornissen. Daarom zijn er vanuit veiligheidsoverwegingen geen redenen om patiënten met een chronische leverziekte op basis van MASLD een statine te onthouden. Er zijn daarnaast biochemische en histologische aanwijzingen dat statines een positief effect kunnen hebben op MASLD.

Onderbouwing

Achtergrond

Patiënten met MASLD hebben een verhoogd risico op het krijgen van DM2 en hart- en vaatziekten. De klassieke cardiovasculaire risicofactoren zijn hypertensie, diabetes mellitus (type 2, vooral bij obesitas), dislipidemie en roken. Patiënten met MASLD hebben vaker atherogene dislipidemie. In het kader van behandeling van dislipidemie kunnen statines voorgeschreven worden. Statines zijn cholesterolverlagende medicijnen die ingrijpen op de synthese van cholesterol door de HMG-CoA reductase te remmen. Het is de vraag of statines veilig voorgeschreven kunnen worden bij MASLD in verband met beschreven hepatotoxiciteit. Een extra argument voor het voorschrijven van statines bij MASLD en verhoogd cardiovasculair risico zijn de aanwijzingen in de literatuur voor een positief effect van statines op biochemie (leverenzymen) en histologie bij MASLD (Ayada, 2023).

Conclusies / Summary of Findings

Drug-induced liver injury

| | |
|---------------------------|--|
| Very low GRADE | <p>The evidence is very uncertain about the effect of statin treatment on drug-induced liver injury (in terms of levels of ALAT and ASAT) compared with no statin treatment or placebo in adult patients with MASLD.</p> <p><i>Source: Ekstedt, 2021; Nelson, 2009; Domech, 2021</i></p> |
|---------------------------|--|

All-cause mortality

| | |
|---------------------------|--|
| Very low GRADE | <p>The evidence is very uncertain about the effect of statin treatment on all-cause mortality compared with no statin treatment in adult patients with MASLD.</p> <p><i>Source: Shahab, 2018; Ng, 2022</i></p> |
|---------------------------|--|

Cardiovascular mortality

| | |
|---------------------------|---|
| Very low GRADE | <p>The evidence is very uncertain about the effect of statin treatment on cardiovascular mortality compared with no statin treatment in adult patients with MASLD.</p> <p><i>Source: Shahab, 2018; Ng, 2022</i></p> |
|---------------------------|---|

Non-fatal stroke, non-fatal myocardial infarction, hospitalization due to heart failure and quality of life

| | |
|-----------------|--|
| No GRADE | <p>No evidence was found regarding the effect of statin treatment on non-fatal stroke, non-fatal myocardial infarction, hospitalization due to heart failure and quality of life compared to placebo/no treatment in adult patients with MASLD.</p> <p><i>Source: none</i></p> |
|-----------------|--|

Samenvatting literatuur

Description of studies

Ekstedt (2007) performed a retrospective cohort study in Sweden to evaluate the hepatic histology in patients with biopsy-proven MASLD with elevated liver enzymes that use statins, in comparison to non-statin users. Data from two Swedish hospitals to which patients with elevated liver enzymes were referred, was used for re-evaluation. Of the 68 patients included in the study, 25% (n = 17) were statin users, while 75% (n = 51) were non-statin users. The type, duration, and dose of statin use was not reported. Follow-up time ranged between 10.3 to 16.3 years. Study groups did not differ with respect to mean age (\pm SD) (I: 48.7 ± 9.1 vs. C: 46.3 ± 11.8), proportion of males (I: 71% vs. C: 71%) or proportion of patients with hypertension (I: 88% vs. C: 72%). However, compared to non-statin users, statin users were more often diabetic (I: 88% vs. C: 43%). Study outcomes include follow-up serum levels of alanine amino transferase (ALAT) and aspartate aminotransferase (ASAT).

Nelson (2009) performed a double-blind, randomized placebo-controlled trial in the United States to assess the utility of statin therapy in biopsy-proven patients with MASH and hyperlipidemia. A total of 16 patients was included in the trial, of which ten patients were allocated to the intervention group (40 mg simvastatin once daily) and six patients were allocated to the control group (placebo). Patients were followed for twelve months. Study groups did not differ with respect to mean age (I: 52.5 ± 13 vs. C: 52.6 ± 8.6) or proportion of males (I: 70% vs. C: 66%). However, compared to the control group, patients in the intervention group were more often diabetic (I: 60% vs. C: 16%) and had more often hypertension (I: 60% vs. C: 33%). Study outcomes include follow-up serum levels of ALAT and ASAT.

Shahab (2018) performed a retrospective cohort study in the United States to examine whether the use of lipid-lowering agents (LLAs) can affect mortality in patients with MASLD. A subgroup analysis was performed for statin users. A total of 2566 patients with MASLD (diagnosed via ultrasound images) was included in the study of which 1.4% (n = 35) were statin users, 3.2% (n = 81) were users of other LLAs and 95.4% (n = 2450) were patients without the use of any type of LLA. This last group will be further referred to as non-statin users. The type, duration, and dose of statin was not reported. For this literature review, the group of users of LLAs other than statins are not included. Mean follow-up time was 225 months. Statin users had on average a higher mean age (56.9 (SEM: 2.31) vs. 47.2 (SEM: 0.59)), and larger part of the group was male (65% vs. 52%), had diabetes (37% vs. 14%) or hypertension (48% vs. 34%), compared to non-statin users. It is unclear to what extent other medication was used in both study groups. Besides, it is unclear whether other LLAs were used in the group of statin users. Study outcomes include overall mortality and cardiovascular mortality.

Domech (2021) performed a double-blind randomized controlled trial in Cuba to investigate the efficacy and safety of abexol (mixture of beeswax alcohols) and atorvastatin in patients with MASLD. A total of 92 patients with MASLD (diagnosed via ultrasound images) were included in the trial, divided amongst four study groups

(Table 1). The groups receiving abexol (with or without atorvastatin) are not further considered in the current literature analysis. The atorvastatin group will be further referred to as the intervention group. Patients were followed for 24 weeks. Study groups did not differ with respect to mean age (I: 50 ± 11 vs. C: 52 ± 7), proportion of diabetic patients (I: 26% vs. C: 30%) or proportion patients with hypertension (I: 70% vs. C: 65%). However, the proportion of males was larger in the intervention group (I: 57% vs. C: 48%). Study outcomes include follow-up serum levels of ALAT and ASAT.

Table 1. Study groups of Domech (2020) with received interventions.

| Study arm | Intervention |
|---|---|
| Abexol-group ¹ | Abexol 50 mg, twice daily Placebo-atorvastatin, twice daily Diet + exercise |
| Atorvastatin-group | Atorvastatin 10 mg, twice daily Placebo-abexol, twice daily Diet + exercise |
| Combined therapy ¹ | Abexol 50 mg, twice daily Atorvastatin 10 mg, twice daily Diet + exercise |
| Control group | Placebo-atorvastatin, twice daily Placebo-abexol, twice daily Diet + exercise |
| ¹ Not further considered in the current literature analysis. | |

Ng (2022) performed a retrospective cohort study in the United States to evaluate the effect of statin treatment on mortality in patients with MASLD. The study included a total of 12539 patients with MASLD (diagnosed via ultrasound images) of which the data was retrieved from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Of these patients, 22% were statin users ($n = 2810$) and 78% were non-statin users ($n = 9728$). The type, duration, and dose of statin use was not reported. Mean follow-up time was approximately 190 months (based on data from the reported survival plot). Compared to non-statin users, statin users had on average a higher median age (IQR) (64 (57 to 73) vs. 49 (36 to 63) years), and larger part of the group was male (50% vs. 43%), had diabetes (49% vs. 19%) and/or hypertension (88% vs. 56%). It is unclear to what extent other medication, specifically with respect to cardiovascular disease management, was used. Study outcomes included long-term all-cause mortality, cardiovascular mortality, and cancer-related mortality.

Results

Drug-induced liver injury

None of the studies reported on the outcome measure drug-induced liver injury. However, three of the included studies reported follow-up levels of the liver enzymes ALAT and ASAT (Ekstedt, 2021; Nelson, 2009; Domech 2021). Study data on pre- and post-levels of ALAT and ASAT can be found in respectively Table 2. Calculated mean differences between baseline and follow-up levels of ALAT and ASAT can be found in Table 3.

Table 2. Baseline and follow-up levels of alanine aminotransferase (ALAT) and aspartate aminotransferase (ASAT) in statin versus non-statin users.

| Study | Serum ALAT-levels (U/l, SD) | | Serum ASAT-levels (U/l, SD) | | | |
|---------------|----------------------------------|---|--|----------------------------------|---|---|
| | Baseline | Follow-up | Baseline | Follow-up | | |
| Ekstedt, 2007 | I: 80 (48) C: 77 (46) | I: 63 (40) C: 61 (35) | I: 41 (15) C: 41 (19) | I: 36 (13) C: 35 (17) | | |
| Nelson, 2009 | I: 70.4 (29.6) C: 66.8 (31.2) | I: 49.5 (15.6) C: 75.3 (25.9) | I: 43.3 (14.8) C: 42.8 (13.5) | I: 36.5 (11.5) C: 49.3 (9.5) | | |
| Domech, 2021 | I: 57.4 (32.9) C: 48.3 (31.0) | 12 weeks: I: 36.7 (26.3) C: 38.1 (25.1) | 24 weeks: I: 41.0 (25.5) C: 45.2 (27.80) | I: 38.5 (21.1) C: 33.3 (13.8) | 12 weeks: I: 28.1 (18.8) C: 23.8 (11.9) | 24 weeks: I: 31.3 (20.5) C: 30.2 (14.8) |

Abbreviations: ALAT: alanine aminotransferase, ASAT: aspartate aminotransferase, U/l: units per liter, I: intervention (statin users), C: control, non-statin users.

Table 3. Mean differences between follow-up levels of alanine aminotransferase (ALAT) and aspartate aminotransferase (ASAT) in statin versus non-statin users.

| Study | Mean difference in follow-up liver enzyme levels (U/l, 95%CI) intervention minus placebo) ² | |
|---------------------------|--|--------------------------|
| | ALAT | ASAT |
| Ekstedt, 2007 | 2.00 (-19.30 to 23.30) | 1.00 (-6.74 to 8.74) |
| Nelson, 2009 | -25.80 (-48.67 to -2.93) | 1.10 (-9.23 to 11.43) |
| Domech, 2021 ¹ | -4.20 (-19.62 to 11.22) | -12.80 (-23.22 to -2.38) |

¹Data from levels after 24 weeks used for follow-up levels.

²Inverse variance, random effects model

Abbreviations: ALAT: alanine aminotransferase, ASAT: aspartate aminotransferase, U/l: units per liter, I: intervention (statin users), C: control, non-statin users.

All-cause mortality

Two studies reported on the outcome all-cause mortality (Shahab, 2018; Ng, 2022). Shahab (2018) reported on all-cause mortality defined as overall mortality. The unadjusted hazard ratio (HR (95%CI)) was 2.01 (0.96 to 4.21). When adjusted for possible confounders (demographic factors, comorbidities and metabolic components) in a multivariate analysis, the HR (95%CI) was 0.95 (0.37 to 2.44), in favor of statin users. **This difference is not considered clinically relevant.** Ng (2022) reported an adjusted HR (95%CI) of 0.87 (0.76 to 1.49) for all-cause mortality in favor of statin users. **This difference is considered clinically relevant.** **Confounders that were considered in this analysis include age, sex, race, BMI, diabetes, previous myocardial infarction, and FIB-4 score.**

Cardiovascular mortality

Two studies reported on the outcome cardiovascular mortality (Shahab, 2018; Ng, 2022). Shahab (2018)

reported an unadjusted HR (95%CI) of 3.80 (1.26 to 11.46) for cardiovascular mortality. When adjusted for possible confounders (demographic factors, comorbidities, and metabolic components) in a multivariate analysis, the HR (95%CI) was 1.20 (0.26 to 5.54) in favor of non-statin users. **This difference is considered clinically relevant.** Ng (2022) reported an adjusted sub distribution hazard ratio (SHR, 95%CI) of 1.14 (0.97 to 1.49), which was in favor of non-statin users. **This difference is considered clinically relevant. Confounders that were considered in this analysis include age, sex, race, BMI, diabetes, previous myocardial infarction, and FIB-4 score.**

Non-fatal stroke, non-fatal myocardial infarction, hospitalization due to heart failure and quality of life

None of the included studies reported on the outcome measures non-fatal stroke, non-fatal myocardial infarction, hospitalization due to heart failure and quality of life.

Level of evidence of the literature

Drug-induced liver injury

The level of evidence regarding the outcome measure drug-induced liver injury came from an observational study and therefore started as low. The level of evidence was downgraded to *very low*, because of study limitations (risk of bias due to possible residual confounding), applicability (indirectness due to absence of direct information on drug-induced liver injury, only baseline and follow-up levels of liver enzymes) and imprecision (overlap of the effect estimate (95%CI) with thresholds for clinical relevance).

All-cause mortality

The level of evidence regarding the outcome measure all-cause mortality came from observational studies and therefore started as *low*. The level of evidence was downgraded to *very low*, because of study limitations (risk of bias due to potential residual confounding and potential missed data on deaths) and imprecision (overlap of the effect estimate (95%CI) with thresholds for clinical relevance).

Cardiovascular mortality

The level of evidence regarding the outcome measure cardiovascular mortality came from observational studies and therefore started as *low*. The level of evidence was downgraded to *very low*, because of study limitations (risk of bias due to potential residual confounding and potential missed data on deaths) and imprecision (overlap of the effect estimate (95%CI) with thresholds for clinical relevance).

Non-fatal stroke, non-fatal myocardial infarction, hospitalization due to heart failure and quality of life

No evidence was found regarding the effect of statin treatment on non-fatal stroke, non-fatal myocardial infarction, hospitalization due to heart failure and quality of life compared to placebo/no statin treatment in adult patients with MASLD.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the (un)favorable effects of statin treatment in adult patients with MASLD, compared to placebo or no treatment?

P (patients): Adult patients with MASLD

I (intervention): Statin treatment

C (comparison): Placebo, no statin treatment

O (outcomes): Drug-induced liver injury, all-cause mortality, cardiovascular mortality, non-fatal stroke, non-fatal myocardial infarction, hospitalization due to heart failure, quality of life

Relevant outcome measures

The guideline development group considered drug-induced liver injury, all-cause mortality and cardiovascular mortality as critical outcome measures for decision making; and non-fatal stroke, non-fatal myocardial infarction, hospitalization due to heart failure and quality of life important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group did not define a minimal clinically (patient) important difference for all outcomes. Therefore, the default thresholds proposed by the international GRADE working group were used: a 25% difference in relative risk ($RR < 0.8$ or $RR > 1.25$) for dichotomous outcomes, and 0.5 standard deviations (SD) for continuous outcomes. However, for the outcome measures all-cause mortality and cardiovascular mortality the working group defined a difference of at least 10% in relative risk as a clinically relevant difference ($RR < 0.91/RR > 1.10$).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 26 September 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 482 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews, RCTs and comparative observational studies from 2005 until 2022. A total of 20 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 15 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and five studies were included.

Results

Five studies were included in the analysis of the literature (Ekstedt, 2007; Nelson, 2009; Shahab, 2018; Domech, 2020; Ng, 2022). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Publicatiedatum : 04-04-2024

Beoordeeld op geldigheid : 19-03-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Ayada, I., van Kleef, L. A., Zhang, H. et al (2023). Dissecting the multifaceted impact of statin use on fatty liver disease: A multidimensional study. *EBioMedicine*, 87, 104392.
- Blais, P., Lin, M., Kramer, J. R. et al (2016). Statins are underutilized in patients with nonalcoholic fatty liver disease and dyslipidemia. *Digestive diseases and sciences*, 61, 1714-1720.
- Chalasani, N. (2005). Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology*, 41(4), 690-695.
- Domech, C. R., Travieso, J. C. F., Guridi, Z. D. et al (2021). Comparative study of the effects of Abexol and atorvastatin in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical and Experimental Hepatology*, 7(1), 55-65.
- Ekstedt, M., Franzén, L. E., Mathiesen, U. L. et al (2007). Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *Journal of hepatology*, 47(1), 135-141.
- Hoofnagle, J. H. (2013). LiverTox: a website on drug-induced liver injury. In *Drug-Induced Liver Disease* (pp. 725-732). Academic Press.
- Lazo, M., Hernaez, R., Bonekamp, S. et al (2011). Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *Bmj*, 343.
- Nelson, A., Torres, D. M., Morgan, A. E., Fincke, C., & Harrison, S. A. (2009). A pilot study using simvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of clinical gastroenterology*, 43(10), 990-994.
- Ng, C. H., Teng, M. L., Chew, N. W. et al (2022). Statins decrease overall mortality and cancer related mortality but are underutilized in NAFLD: a longitudinal analysis of 12,538 individuals. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 16(9), 895-901.
- Shahab, O., Biswas, R., Paik, J. et al (2018). Among patients with NAFLD, treatment of dyslipidemia does not reduce cardiovascular mortality. *Hepatology communications*, 2(10), 1227-1234.

Monitoren progressie van leverfibrose

Uitgangsvraag

Wat is het optimale monitoringsinterval op fibroseprogressie voor volwassenen met MASLD zonder cirrose, dat wil zeggen fibrosestadium F0 t/m F3?

Aanbeveling

Monitor patiënten met MASLD en fibrosegraad 0-3 elke 3-5 jaar op progressie van leverfibrose op non-invasieve wijze. Overweeg bij patiënten met een verhoogd risico op fibroseprogressie zoals patiënten met bewezen MASH, patiënten met diabetes mellitus type 2 en bij patiënten met een ernstig fibrosestadium (F3) een korter interval.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Op basis van de literatuur kunnen er geen uitspraken gedaan worden over het beste interval voor monitoring op fibrose bij volwassenen met MASLD (F0-F3). Er zijn namelijk geen studies beschikbaar die de effectiviteit van verschillende monitoringsintervallen met elkaar vergelijken. Informatie over de snelheid van fibroseprogressie biedt geen direct bewijs, maar kan wel behulpzaam zijn bij het vaststellen van een monitoringsinterval. Uit de beschreven resultaten blijkt dat de snelheid van fibroseprogressie sterk varieert tussen de studies. Ook varieert dit naar het stadium van MASLD, bijvoorbeeld NAFL (is geïsoleerde steatose) versus MASH, en andere specifieke kenmerken zoals de aanwezigheid van lobulaire inflammatie in het leverbiopt en van het fibrosestadium. Bij de interpretatie van de data is het belangrijk om hier rekening mee te houden.

Zoals dat ook geldt voor bijvoorbeeld de surveillance op hepatocellulair carcinoom (HCC) is het relevant om naast de leeftijd ook de klinische conditie van de patiënt in de afweging voor het opstellen van een passend monitoringsinterval te betrekken. Zo zal bij de 35-jarige patiënt met MASH en F3-fibrose een korter interval passend zijn dan voor de 60-jarige patiënt met NAFL en F0-fibrose. Bij de afweging van de nadelen van een gemiste progressie naar cirrose tegen de voordelen van een minder frequente monitoring, om zo de optimale lengte van het monitoringsinterval te bepalen, spelen naast medisch-inhoudelijke ook ethische, financiële en maatschappelijke factoren een rol.

Omdat er op basis van de literatuur geen conclusie getrokken kan worden over het beste monitoringsinterval, heeft de werkgroep ook gekeken naar adviezen van andere (inter)nationale richtlijnen over dit onderwerp. Hoewel patiënten met MASH vaker fibrose ontwikkelen dan patiënten met NAFL wordt in de literatuur geen onderscheid gemaakt in het monitoringsadvies. Zowel de Italiaanse, Belgische en EASL-richtlijn adviseren een interval van 1-3 jaar (Marchesini, 2022; Francque, 2018; EASL, 2021). Hierbij wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van non-invasieve meetmethoden en combinaties hiervan, zoals FIB-4 test, Enhanced Liver Fibrosis (ELF)-test en transiënte elastografie. Er is momenteel onvoldoende informatie beschikbaar om adviezen te kunnen geven over hoe om te gaan met patiënten die na een aantal keren monitoring geen progressie laten zien. De verwachting is dat hierover in de komende jaren meer bekend zal worden.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het belang van patiënten is het voorkomen van cirrose, HCC en bijkomende complicaties van portale hypertensie, zoals ascites en slokdarmvarices. Zij zijn gebaat bij een effectief en toegankelijk monitoringsprogramma voor de mate van MASLD-gerelateerde fibrose. Zij willen hierover goede voorlichting en hebben soms aanmoediging nodig om bijvoorbeeld verandering van leefstijl vol te houden. De evaluatie kost meestal weinig tijd en moeite. De vervoerskosten en inkomensderving zijn voor de rekening van de patiënt. Derhalve zou het de beste optie zijn als de periodieke evaluatie van MASLD kan worden opgenomen in bestaande programma's zoals voor cardiovasculair risicomangement (CVRM) en DM2.

Kosten (middelenbeslag)

Het implementeren van een periodieke evaluatie op de aanwezigheid van fibrose bij mensen met MASLD zal het aantal patiënten met 'de novo' complicaties van cirrose door MASLD mogelijk doen verminderen en daarmee de kosten van de Nederlandse leverzorg. De periodieke evaluatie bestaat uit beperkt standaard bloedonderzoek en/of transiënte elastografie. Vanwege het frequente voorkomen van MASLD in de algemene bevolking kan dit een toename aan kosten met zich meebrengen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De hoofdbehandelaar van de patiënt met MASLD is verantwoordelijk voor de organisatie van monitoring van MASLD-gerelateerde fibrose. Voor het merendeel van de patiënten met MASLD is dat de huisarts(praktijk), hoewel patiënten met MASLD ook in de tweede lijn bij de MDL-arts, internist en cardioloog gezien worden. Voor adequate implementatie van deze module is het belangrijk dat zowel huisartsen als medisch specialisten in de tweede lijn zich bewust zijn van toenemende voorkomen en de toenemende ernst van MASLD, de risico's op de lange termijn en de wijze waarop deze aandoening gemonitord moet worden. Het opnemen van MASLD in richtlijnen en standaarden over DM2, obesitas en CVRM zou hierin een belangrijke rol kunnen spelen. Obesitas en DM2 zijn de belangrijkste risicofactoren voor MASLD. De behandelaar behoort deze risicofactoren optimaal te behandelen en de mensen met MASLD te begeleiden in hun streven naar een gezonde leefstijl om incidentie en progressie van MASLD zoveel mogelijk te beperken en terug te dringen. Aandachtspunten zijn gezonde voeding en een gezond gewicht, voldoende beweging en minder zitten en geen gebruik van alcohol. Ook de deelname aan de periodieke monitoring van MASLD-fibrose vraagt aandacht van de behandelaar. De behandelaar geeft informatie over de procedure en noodzaak van monitoring op zodanige wijze dat de patiënt het belang van deelname aan de monitoring inziet en daarvoor verantwoordelijkheid kan nemen. De behandelaar heeft kennis van de deelname en de resultaten van de fibrosemonitoring. De behandelaar heeft kennis van het advies dat uit de uitslag van de monitoring voortvloeit en het opvolgen van dat advies door de patiënt. Het merendeel van de patiënten met MASLD bevindt zich in de eerste lijn en zou middels een FIB-4 score kunnen worden gemonitord. Het standaard bloedonderzoek dat nodig is voor het berekenen van de FIB-4 score, is goed beschikbaar voor elke huisarts (zie module identificatie MASLD-fibrose). Transiënte elastografie zoals met een FibroScan® is meestal niet beschikbaar in de eerste lijn. Een FibroScan® is ook in de tweede lijn nog niet in elk ziekenhuis aanwezig.

Rationale/balans tussen de argumenten voor en tegen

Progressie van fibrose bij MASLD lijkt een traag proces, maar is afhankelijk van diverse factoren zoals de aanwezigheid van MASH, leeftijd en co-morbiditeit zoals DM2. Hoewel de beschikbare literatuur beperkt is, is het aannemelijk dat een graad toename van fibrose minimaal 5 jaar duurt. De commissie heeft mede in overweging genomen de aanbevelingen van internationale richtlijnen om een surveillance-interval van 3-5 jaar

aan te houden. Een voordeel hiervan is dat het niet nodig is de diagnose MASH middels een leverbiopt te stellen, gezien op grond van de literatuur hier een andere surveillance-interval zou kunnen worden aangehouden (zie internationale richtlijnen). Het is niet ondenkbaar dat in de komende tijd meer duidelijk wordt welke risicofactoren bijdragen aan progressie van fibrose bij MASLD en hoe deze optimaal non-invasief gemonitord kan worden. Anderzijds geeft deze aanbeveling ruimte om het interval in bepaalde gevallen te verkorten of te verlengen, afhankelijk van fibrosegraad, co-morbiditeit, leeftijd en vooral persoonlijke voorkeur van de patiënt. Dit betekent bijvoorbeeld dat de hoofdbehandelaar in overleg met de patiënt in het geval van F3 bij een 35-jarige vrouw met DM2 eerder surveillance verricht dan bij de man van 68 jaar met F0 zonder co-morbiditeit.

Onderbouwing

Achtergrond

Volwassenen met MASLD bij wie er nog geen sprake is van cirrose (= F4-stadium), dat wil zeggen fibrorestadium F0 tot en met F3, worden gemonitord op mogelijke progressie van het fibrorestadium. Dit kan worden gedaan met non-invasieve diagnostiek (dat wil zeggen: geen leverbiopt) zoals een FIB-4 test, ELF of transiënte elastografie, bijvoorbeeld FibroScan®. Het monitoren van mogelijke fibroseprogressie is belangrijk omdat het leverfibrose-stadium bij MASLD een voorspellende factor is voor complicaties, zoals cirrose, hepatocellulair carcinoom (HCC), portale hypertensie (varices en ascites) en tevens met levergerelateerde mortaliteit en all-cause mortality. Er is echter geen duidelijkheid over het optimale monitoringsinterval, wat leidt tot praktijkvariatie.

Conclusies / Summary of Findings

Progression rate of liver fibrosis in MASLD

| | |
|-----------------|--|
| No GRADE | <p>The fibrosis progression rate varied widely between the studies. Pooled effects ranged from 0.03 to 0.15 fibrosis stages/year.</p> <p>Fibrosis progression rate is different for 1) patients with NAFL and patients with MASH, 2) patients with MASH with inflammation at baseline and patients with MASH without inflammation at baseline, and 3) patients with fibrosis at baseline and patients without fibrosis at baseline.</p> <p><i>Source: Argo, 2009; Singh, 2015 and Roskilly, 2021</i></p> |
|-----------------|--|

Samenvatting literatuur

Description of studies

Argo (2009) performed a systematic review to identify predictors for the development of advanced liver fibrosis (F3-F4) in patients with MASH. They searched MEDLINE, PubMed and EMBASE for studies published between 1966 and 2008. Argo (2009) collected individual-level, primary data from ten longitudinal studies. Data of patients with biopsy-proven MASH were included when information on two liver biopsies was available, with at least one year interval between the liver biopsies. In total, data of 221 patients could be included. Important baseline characteristics are reported in Table 1. Argo (2009) reported also on liver fibrosis progression rate.

Singh (2015) performed a systematic review and meta-analysis in order to determine differences in liver fibrosis progression (rate) in patients with NAFL (equals isolated steatosis) versus MASH. They searched several databases until June 2013, including Ovid Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid Cochrane Database of Systematic Reviews, Web of Science, and Scopus. Only studies in which the time between paired liver biopsies was at least one year and studies containing sufficient information to estimate the liver fibrosis progression rate were included. Singh (2015) identified 11 observational studies (N=411), which were performed in adult patients with biopsy-proven MASLD. Important baseline characteristics are reported in Table 1. The quality of the studies was assessed using a modified Newcastle-Ottawa scale. Primary outcome measure was fibrosis progression rate, which was calculated as number of migrated stages in paired biopsies during the period between the biopsies.

Roskilly (2021) performed a systematic review on fibrosis progression rate in patients with MASH, who participated in the placebo group of RCTs. They searched several databases, including Medline, Embase and Cochrane Library, until January 2020. Roskilly (2021) included randomized placebo-controlled trials in adults with MASH, in which liver histology was an outcome measure and information on change in fibrosis based on repeated biopsy was available. In total, 35 RCTs were included, in which 1419/1709 (83%) patients had a repeated biopsy. The assessment of liver histology varied from evaluation by a single pathologist to multiple blinded pathologists. The median duration (range) of the trials was 48 (24 to 96) weeks. The quality of the studies was assessed using the Cochrane risk of bias tool. The outcome measure was fibrosis progression rate, which was calculated as mean change in fibrosis divided by the duration of the trial in years. This data was extracted as mean change in fibrosis or as proportions of participants that had progression or regression of fibrosis. If insufficient data were available, Roskilly (2021) assumed that reported fibrosis changes were by a single stage.

Table 1: Baseline characteristics of the studies included in the systematic reviews on fibrosis progression rate in patients with MASLD/MASH (Argo (2009), Singh (2015) and Roskilly (2021)).

| | Argo (2009) | Singh (2015) | Roskilly (2021) |
|--------------------------|-------------|--------------------------------|----------------------------------|
| N | 221 | 411 | 1419 |
| Age (years, mean) | 47.4±11.4 | 44 to 55 | 37.9 to 55.5* |
| Male (%) | 36.2 | 53 | NR |
| BMI (mean) | 31.8±5.3 | 27.4 to 37.7 kg/m ² | 26.2 to 46.8 kg/m ² * |
| Diabetes (%) ** | 79* | 49.9 | 0 to 100* |
| NAFL/MASH (%) | 0/100 | 36.5/63.5 | 0/100 |

*Data are presented as ranges of respectively mean age, mean BMI and proportion of patients with diabetes in the trials. **It was not reported whether this was defined as diabetes mellitus type 2 and/or type 1.

Results

Progression rate of liver fibrosis in MASLD

Argo (2009), Singh (2015) and Roskilly (2021) reported on the outcome measure fibrosis progression rate. The results of Argo (2009) and Singh (2015) are summarized in Table 2.

Table 2: Fibrosis progression rate (SD/95%CI) and time to progression (95%CI) in patients with MASLD/MASH, included in studies in Argo (2009), Singh (2015) and Roskilly (2021).

| Study | Population | Definition of progression | Fibrosis progression rate (stages/year \pm SD/95%CI) | Time to progression (years (95%CI)) |
|------------------------|---|---|---|-------------------------------------|
| Argo (2009) | MASH | Progression to F3 or F4 | 0.03 \pm 0.53 | NR |
| | MASH without inflammation on initial biopsy | Progression to F3 or F4 | NR | 13.4 (13.1 to 14.0) |
| | MASH with inflammation on initial biopsy | Progression to F3 or F4 | NR | 4.2 (3.2 to 5.9) |
| Singh (2015) | MASLD, with F0 at baseline | Progression of one fibrosis stage | 0.13 (0.07 to 0.18) | 7.7 (5.5 to 14.8) |
| | NAFL, with F0 at baseline | Progression of one fibrosis stage | 0.07 (0.02 to 0.11) | 14.3 (9.1 to 50.0) |
| | MASH, with F0 at baseline | Progression of one fibrosis stage | 0.14 (0.07 to 0.21) | 7.1 (4.8 to 14.3) |
| | MASLD, with F1 at baseline | Progression of one fibrosis stage | 0.10 (0.04 to 0.16) | 10 (6.2 to 25.0) |
| | NAFL, with F1 at baseline | Progression of one fibrosis stage | 0.15 (-0.09 to 0.40) | NR |
| | MASH, with F1 at baseline | Progression of one fibrosis stage | 0.08 (-0.01 to 0.17) | NR |
| | MASLD, with F0/F1 at baseline | Progression of one fibrosis stage | 0.12 (0.07 to 0.16) | 8.3 (6.2 to 14.3) |
| | NAFL, with F0/F1 at baseline | Progression of one fibrosis stage | 0.09 (0.04 to 0.14) | 11.1 (7.1 to 25.0) |
| | MASH, with F0/F1 at baseline | Progression of one fibrosis stage | 0.10 (0.03 to 0.17) | 10 (5.9 to 33.3) |
| Roskilly (2021) | MASH | Mean change in fibrosis or as proportion of participants that had progression of fibrosis | No pooled effect, but rate ranges from -0.64 (-0.85 to -0.43) to 0.43 (-0.13 to 0.99) stages/year | NR |

Argo (2009) reported on the time to progression to advanced fibrosis, which was defined as F3 or F4 on biopsy. In the entire cohort, mean progression rate (\pm SD) was 0.03 ± 0.53 stages/year. In total, 37.6% patients progressed to higher fibrosis stage, 41.6% remained stable and 20.8% improved in fibrosis stage. In the group patients with fibrosis progression ($n=83$), mean annual progression rate (\pm SD) was 0.41 ± 0.4 stages over a mean interval (\pm SD) of 5.9 ± 4.9 years.

In addition, Argo (2009) found that inflammation on the initial biopsy is a key predictor for developing advanced fibrosis. Therefore, they calculated the median time for progression to advanced fibrosis separately for the group with and without lobular pattern of inflammation on initial biopsy. The median time for progression to advanced fibrosis (95%CI) was respectively 4.2 (3.2 to 5.9) years and 13.4 (13.1 to 14.0) years in patients with and without inflammation on initial biopsy.

Singh (2015) reported on the outcome measure fibrosis progression rate in the entire cohort, but also separately for NAFL and MASH. Progression and improvement in fibrosis stage were defined as respectively an increase or decrease of at least one fibrosis stage compared to baseline.

Patients with MASLD

Eleven studies ($N=366$) provided information to estimate fibrosis progression rate in patients with MASLD. In total, 132/366 (36.1%) patients with MASLD had progression in fibrosis stage, 158/366 (46.2%) patients remained stable and 76/366 (20.8%) patients improved in fibrosis stage. The overall annual fibrosis progression rate (95%CI) in patients with baseline F0 ($n=131$) was 0.12 (0.07 to 0.18) stages. This corresponds to a mean progression (95%CI) of one fibrosis stage over 7.7 (5.5 to 14.8) years (Figure 1). The overall annual fibrosis progression rate (95%CI) in patients with baseline F1 ($n=119$) was 0.10 (0.04 to 0.16) stages. This corresponds to a mean progression (95%CI) of one fibrosis stage over 10 (6.2 to 25.0) years. In patients with baseline F0 or F1 ($n=250$), the overall annual fibrosis progression rate (95%CI) was 0.12 (0.07 to 0.16) stages, which corresponds to a mean progression (95%CI) of one fibrosis stage over 8.3 (6.2 to 14.3) years.

Patients with NAFL

Six studies ($N=133$) provided information to estimate fibrosis progression rate in patients with NAFL. In total, 52/133 (39.1%) patients with NAFL had progression in fibrosis stage, 70/133 (52.6%) patients remained stable and 11/131 (8.3%) patients improved in fibrosis stage. The overall annual fibrosis progression rate (95%CI) in patients with NAFL and baseline F0 ($n=81$) was 0.07 stages (0.02 to 0.12). This corresponds to a mean progression (95%CI) of one fibrosis stage over 14.3 (9.1 to 50.0) years (Figure 2). The overall annual fibrosis progression rate (95%CI) in patients with baseline F1 ($n=39$) was 0.15 (-0.09 to 0.40) stages. The corresponding time taken to progress by 1 fibrosis stage was not reported, since the lower limit of the 95%CI suggest that there could be net regression of fibrosis stage. In patients with baseline F0 or F1 ($n=120$), the overall annual fibrosis progression rate (95%CI) was 0.09 (0.04 to 0.14) stages, which corresponds to a mean progression (95%CI) of one fibrosis stage over 11.1 (7.1 to 25.0) years.

Patients with MASH

Seven studies ($N=116$) provided information to estimate fibrosis progression rate in patients with MASH. In total, 40/116 (34.5%) patients with MASH had progression in fibrosis stage, 45/116 (38.8%) patients remained stable and 31/116 (26.7%) patients improved in fibrosis stage. The overall annual fibrosis progression rate (95%CI) in patients with MASH and baseline F0 ($n=$) was 0.14 stages (0.07 to 0.22). This corresponds to a mean progression (95%CI) of one fibrosis stage over 7.1 (4.8 to 14.3) years (Figure 3). The overall annual fibrosis progression rate (95%CI) in patients with baseline F1 ($n=49$) was 0.08 (-0.01 to 0.17) stages. The

corresponding time taken to progress by 1 fibrosis stage was not reported, since the lower limit of the 95%CI suggest that there could be net regression of fibrosis stage). In patients with baseline F0 or F1 (n=70), the overall annual fibrosis progression rate (95%CI) was 0.10 (0.03 to 0.17) stages, which corresponds to a mean progression (95%CI) of one fibrosis stage over 10 (5.9 to 33.3) years.

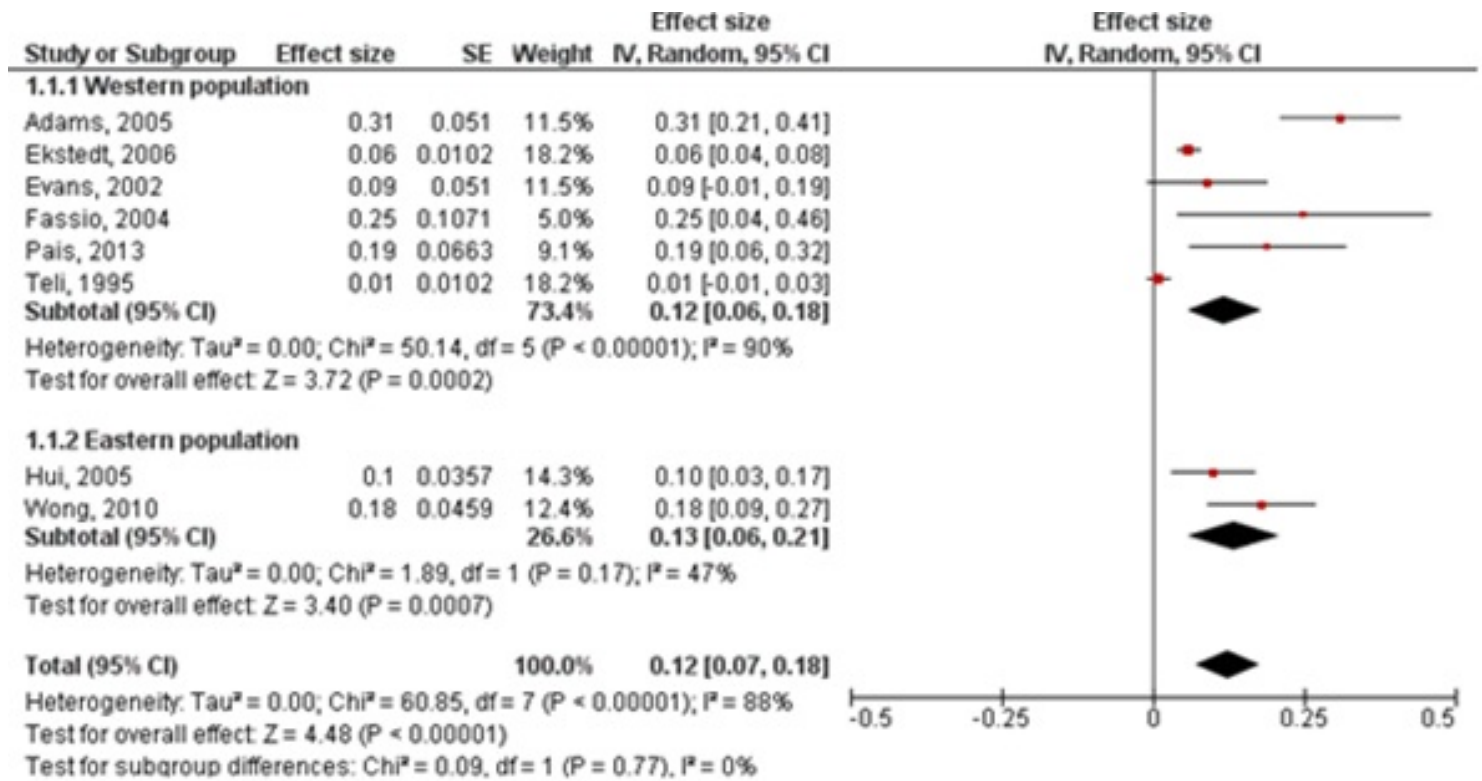


Figure 1: Fibrosis progression rate (95%CI) in patients with MASLD and F0 at baseline. Adapted from Singh (2015).

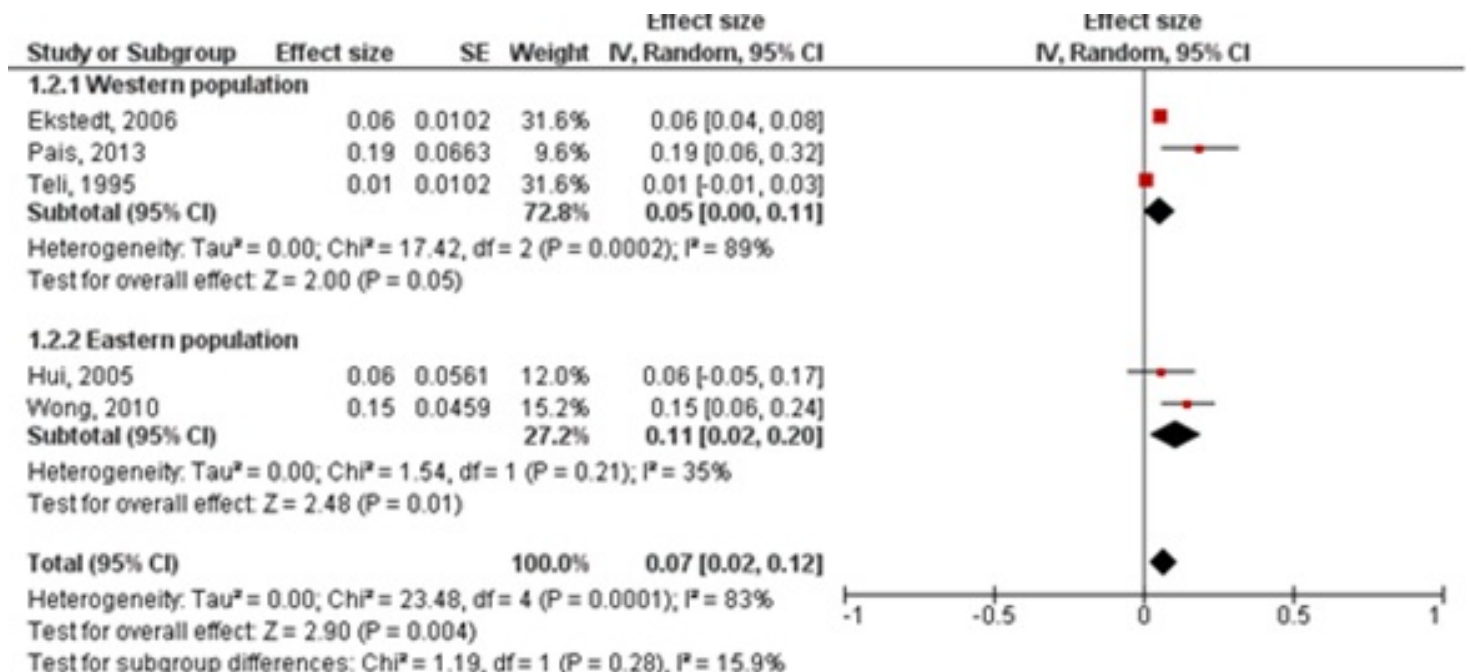


Figure 2: Fibrosis progression rate (95%CI) in patients with NAFL and F0 at baseline. Adapted from Singh (2015).

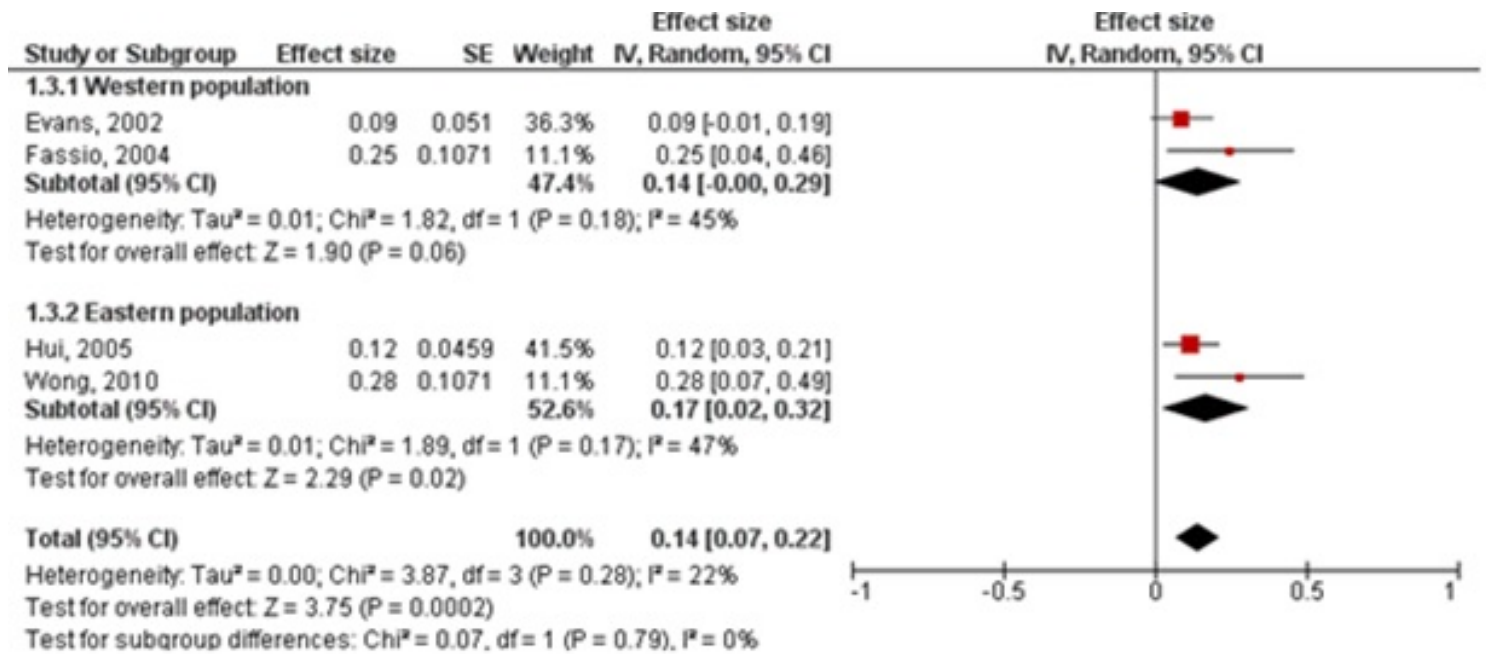


Figure 3: Fibrosis progression rate (95%CI) in patients with MASH and F0 at baseline. Adapted from Singh (2015).

Roskilly (2021) reported on the outcome measure fibrosis progression rate in placebo-treated participants with MASH in randomized placebo-controlled trials (Figure 4). The fibrosis progression rate in individual studies ranged from -0.64 (-0.85 to -0.43) to 0.43 (-0.13 to 0.99) stages/year. Since there is high heterogeneity between the studies, we decided not to report the pooled effect in our literature analysis.

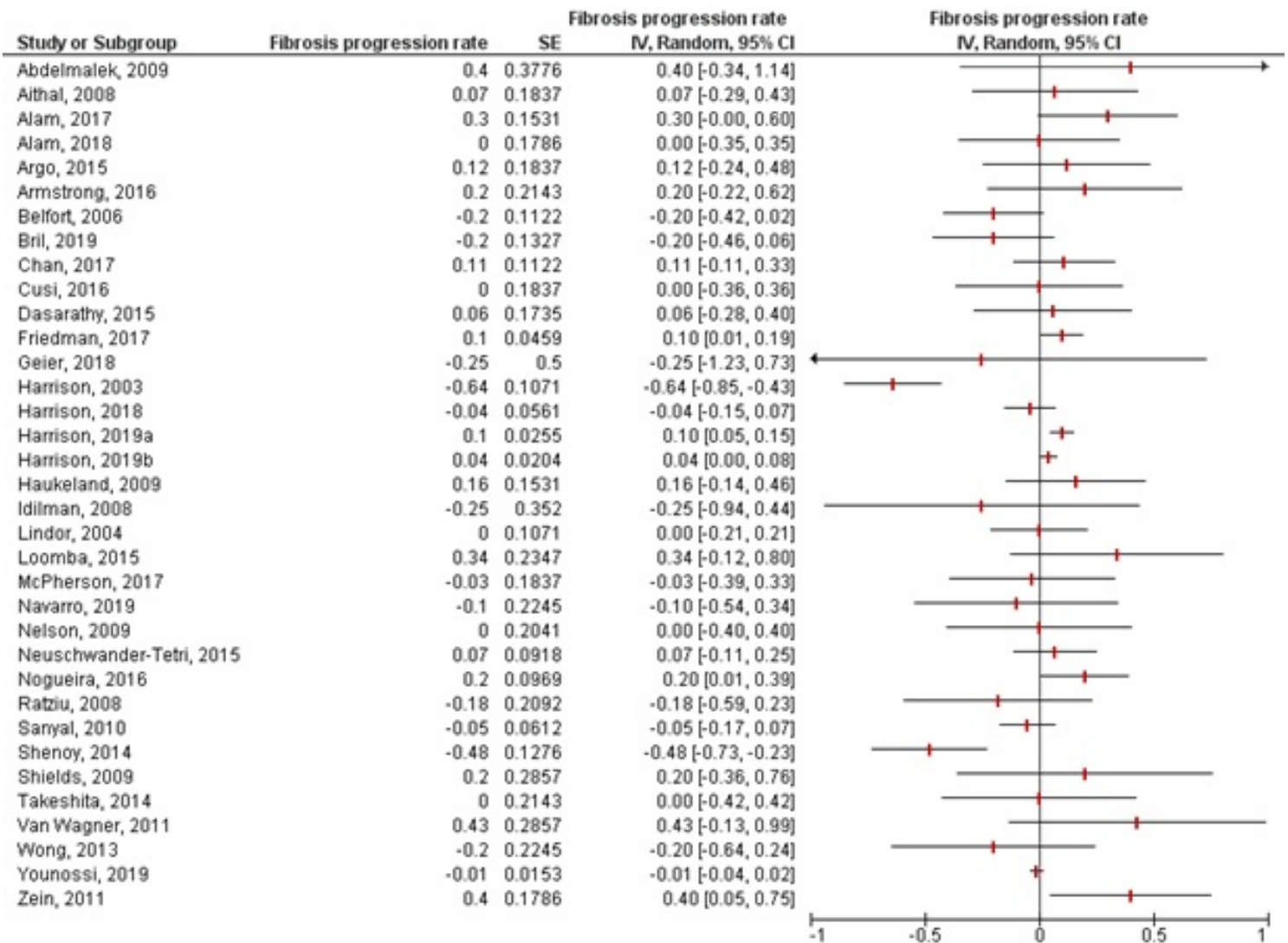


Figure 4: Fibrosis progression rate (95%CI) in placebo treated patients with MASH, included in trials in Roskilly (2021). Adapted from Roskilly (2021).

Level of evidence of the literature

Progression rate of liver fibrosis in MASLD

Since the evidence comes from observational, non-comparative studies, we did not perform a GRADE assessment. It is important to take the following issues into account, in interpreting the data:

- Risk of (selection) bias in the study of Roskilly (2021);
- Inconsistent results and heterogenous population;
- Assumption of Roskilly (2021): if insufficient data were available, they assumed that reported fibrosis changes were by a single stage;
- Serious imprecision: for some (subgroup) analyses, the number of patients is very low.

Zoeken en selecteren

In order to answer the clinical question on the optimal interval for monitoring of liver fibrosis in patients with MASLD, we preferably should have found studies in which the effectiveness of different intervals for fibrosis

monitoring is evaluated in patients with MASLD with F0-F3 fibrosis stage. However, these studies are not available yet. The working group decided to search for studies which provide information on fibrosis progression rate in adult patients with MASLD. Therefore, a systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the progression rate of liver fibrosis in adults with MASLD without cirrhosis, i.e. F0-F3?

P (patients): Adults with MASLD without cirrhosis (F0-F3)

O (outcome measure): Progression rate of liver fibrosis

Relevant outcome measures

The guideline development group considered progression rate of liver fibrosis in MASLD as a critical outcome measure for decision making.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 19 July 2022. The detailed search strategy is given under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 358 unique hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews on fibrosis progression rate in adults with MASLD without cirrhosis. 14 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, eleven studies were excluded, see the table with reasons for exclusion under the tab Methods, and three studies were included. Since those studies are non-comparative studies, we described the results of the studies and did not perform a GRADE assessment.

Results

Three studies were included in the analysis of the literature (Argo, 2009; Singh, 2015 and Roskilly, 2021). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Publicatiedatum : 04-04-2024

Beoordeeld op geldigheid : 19-03-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Argo, C. K., Northup, P. G., Al-Osaimi, A. M., & Caldwell, S. H. (2009). Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of hepatology*, 51(2), 371-379.

European Association for the Study of the Liver (2021). EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis 2021 update. *Journal of hepatology*, 75(3), 659-689.

Francque, S., Lanthier, N., Verbeke, L. et al (2018). The Belgian association for study of the liver guidance document on the management of adult and paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Gastroenterol Belg*, 81(1), 55-81.

Marchesini, G., Bugianesi, E., Burra, P. et al (2022). Non-alcoholic fatty liver disease in adults 2021: A clinical practice guideline of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF), the Italian Society of Diabetology (SID) and the Italian Society of Obesity (SIO). *Digestive and Liver Disease*, 54(2), 170-182.

- Singh, S., Allen, A. M., Wang, Z. et al (2015). Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 13(4), 643-654.
- Srivastava, A., Gailer, R., Tanwar, S. et al (2019). Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*, 71(2), 371-378.
- Roskilly, A., Hicks, A., Taylor, E. J. et al (2021). Fibrosis progression rate in a systematic review of placebo-treated nonalcoholic steatohepatitis. *Liver International*, 41(5), 982-995.

HCC-surveillance

Uitgangsvraag

In hoeverre zouden we patiënten met MASLD/MASH en F3 fibrose of F4 fibrose moeten surveilleren op HCC?

Aanbeveling

1. Overweeg surveillance voor hepatocellulair carcinoom door middel van beeldvorming met of zonder alfa-foetoproteïne elke zes maanden bij patiënten met een bewezen levercirrose (op basis van radiologische beeldvorming, elastografie of leverbiopt) ten gevolge van MASLD. Bespreek het volgende met de patiënt:
 - a. Deelname aan leverkankersurveillance is een keuze, omdat het nut onduidelijk is en het zowel voor- als nadelen kent;
 - b. Van de 1000 patiënten met een ernstige leverziekte op basis van MASLD hebben 10-15 patiënten leverkanker na een jaar;
 - c. Het is niet duidelijk of leverkankersurveillance leidt tot een betere behandeling van leverkanker of ervoor zorgt dat minder patiënten doodgaan door leverkanker;
 - d. Ongeveer 1-2 van de 10 mensen die deelnemen aan leverkankersurveillance zullen een keer “vals alarm” krijgen binnen drie jaar. Dit kan leiden tot stress en onnodige extra onderzoeken.
2. Verricht geen surveillance voor hepatocellulair carcinoom bij patiënten met MASLD of MASH zonder levercirrose (F0 – F3).
3. Verricht geen surveillance bij patiënten waarbij een behandeling voor hepatocellulair carcinoom geen gunstige bijdrage heeft op de levensverwachting zoals bij patiënten in een slechte algemene conditie en/of met een beperkte levensverwachting.

Voor verdere overwegingen en aanbevelingen ten aanzien van screening op HCC, ook bij andere patiëntenpopulaties, verwijzen we u naar de [module over HCC-surveillance uit de richtlijn Hepatocellulair carcinoom](#).

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is geen studie beschikbaar waarin de toegevoegde waarde van surveillance op HCC bij patiënten met MASLD (F3 fibrose of F4 cirrose) wordt onderzocht. Hierdoor is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over waarde van HCC-surveillance in het voorkomen van HCC gerelateerde mortaliteit, de detectie van HCC in een vroeg stadium of in een stadium wanneer curatieve behandeling nog mogelijk is. Ook is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het aantal mensen dat gescreend zou moeten worden om een sterfgeval te voorkomen. De overall bewijskracht is hiermee zeer laag. Er is duidelijk sprake van een kennislacune.

De internationale richtlijnen van de EASL (2016; 2018), AASLD (Chalasani, 2018; Heimbach, 2017) en APASL (Eslam, 2020; Omata, 2017) bevelen HCC-surveillance aan in patiënten met een levercirrose op basis van MASLD/MASH. De EASL richtlijn voor de behandeling van hepatocellulair carcinoom geeft daarnaast aan dat

HCC surveillance ook bij patiënten met gevorderde leverfibrose (F3) kan worden overwogen. Een recente "clinical practice update" van de AGA over HCC-surveillance bij patiënten met MASLD doet een vergelijkbare aanbeveling: bij patiënten met MASH en een gevorderde leverfibrose (F3) op basis van non-invasieve diagnostiek wordt geadviseerd om HCC-surveillance te overwegen (Loomba, 2020). Het bewijs voor HCC-surveillance bij chronische leverziekten in het algemeen is echter beperkt en grotendeels gebaseerd op onderzoek bij patiënten met chronische virale hepatitis.

Er zijn twee gerandomiseerde trials uitgevoerd naar de effectiviteit van HCC-surveillance bij patiënten met chronische virale hepatitis. In een Chinese studie van 18.920 patiënten met chronische hepatitis B leidde HCC-surveillance (echo abdomen en alfafoetoproteïne (AFP) elke 6 maanden) tot een lagere HCC gerelateerde mortaliteit in de interventiegroep (83,2 vs 131,5/ 100.000 patient years; RR 0,63 (95%CI 0,41 tot 0,98), Zhang et al 2004). De opzet van de studie kent echter ernstige beperkingen, hetgeen de uitkomst van de studie in twijfel trekt: deelnemers van de controlegroep waren niet op de hoogte van de studie en werden niet actief gevolgd, er zijn weinig baseline gegevens beschikbaar waardoor bijvoorbeeld onduidelijk is of het risico op HCC hetzelfde was voor de interventie- en de controlegroep, er is geen informatie over de manier van randomisatie, en er is een risico op informatiebias door de afwezigheid van blindering. In de tweede gerandomiseerde trial, die ook in China plaatsvond, werden patiënten met chronische hepatitis B gerandomiseerd naar HCC-surveillance (AFP elke 6 maanden, zo nodig gevolgd door een echo abdomen bij hoge AFP-waarden, n = 3712) of "standard of care" (n = 1869) (Chen, 2003). In de interventiegroep hadden minder patiënten HCC-stadium III (19,8% vs 41,0%; geen p-waarde vermeld), maar HCC-gerelateerde mortaliteit was gelijk in beide groepen (Kansagara, 2014).

Het overige bewijs voor effectiviteit van HCC-surveillance is gebaseerd op observationele studies. In deze studies werden hoofdzakelijk patiënten met levercirrose of chronische virale hepatitis geïnccludeerd. Voor de patiënten met levercirrose zijn deze studies recent samengevat in een meta-analyse (Singal, 2022). In deze studie was HCC-surveillance geassocieerd met een hogere kans op HCC-detectie in een vroeg stadium (OR 1,86; 95% CI 1,73 tot 1,98), een hogere kans op in opzet curatieve behandeling (OR 1,83; 95%CI 1,69 tot 1,97), en lagere kans op mortaliteit (HR 0,67; 95% CI 0,61 tot 0,72). Interpretatie van deze gegevens wordt echter beperkt door de kwaliteit van de geïnccludeerde studies: Analyse toonde een potentiële publicatiebias voor negatieve studies. Er was een grote mate van heterogeniteit tussen de verschillende studies, die in subanalyses ook niet kon worden geëlimineerd. Daarnaast worden observationele studies naar surveillance per definitie beperkt door het optreden van lead-time bias, length-time bias en overdiagnosis-bias.

In de referentielijst van deze meta-analyse worden twee studies genoemd die specifiek hebben gekeken naar de associatie tussen HCC-surveillance en klinische eindpunten bij patiënten met MASLD. Een studie is echter alleen als abstract gepubliceerd (Lo, 2016). De tweede studie betreft een Amerikaanse retrospectieve cohortstudie, waarin 99 patiënten in een tertiair centrum met een MASH cirrose en een HCC werden geïnccludeerd in de periode van 2000 tot en met 2017. De patiënten werden onderverdeeld in drie groepen. De "complete surveillance" groep waren de patiënten bij wie in de 2 jaar voor de diagnose HCC elke 6 maanden een echo abdomen ± AFP was verricht (n = 11). De "incomplete surveillance" groep had tenminste een echo abdomen gehad in de twee jaar voor de diagnose HCC (n = 37). In de "no surveillance" groep was geen enkele echo abdomen verricht in de twee jaar voor de HCC diagnose (n = 51). De "complete surveillance" groep had op moment van HCC diagnose een gemiddeld kleinere tumordiameter vergeleken

met de “incomplete surveillance” en “no surveillance” groep ($2,1 \pm 0,6$; $3,1 \pm 1,6$; en $4,9 \pm 4,1$ cm; $p=0,006$). Er was geen statistisch significant verschil in type behandeling ($p = 0,674$) of mortaliteit gedurende follow-up ($p = 0,468$) tussen de verschillende groepen (Aby, 2019). In de meta-analyse wordt verder nog een subanalyse verricht, waarbij de verschillende studies worden onderverdeeld op basis van het aandeel van patiënten met MASLD in elke studie (<10%, 10-20%, >20%). Tussen deze subgroepen waren er geen verschillen in de associaties tussen HCC-surveillance en HCC-detectie in een vroeg stadium (RR 1,86; 2,23 en 2,04) en de kans op in opzet curatieve behandeling (RR 1,79; 2,06 en 2,02). HCC-surveillance was ook geassocieerd met een lagere mortaliteit in de subgroepen met <10% MASLD en 10-20% MASLD. Studies met meer dan 20% patiënten met MASLD rapporteerden geen mortaliteitsdata met hazard ratio's en 95% betrouwbaarheidsintervallen, maar elke studie vermeldde wel een lagere mortaliteit in de groep die HCC-surveillance ontving.

Abdominale echografie wordt in de internationale richtlijnen aanbevolen als de primaire modaliteit voor HCC-surveillance. De sensitiviteit van een echo abdomen voor HCC-detectie is echter lager bij patiënten met overgewicht of een leverziekte op basis van een andere oorzaak dan chronische virale hepatitis. In een studie van 941 patiënten met een levercirrose werd bij 20% van de echo's geconcludeerd dat deze modaliteit niet geschikt was voor adequate HCC-surveillance. Een hoger BMI en MASH cirrose waren beide geassocieerd met een hogere kans op een inadequate echo (Simmons, 2017).

HCC-surveillance kan daarnaast leiden tot schade of nadeel op verschillende vlakken. Het kan een psychologische belasting geven in de vorm van somberheid of angst. Het kan leiden tot financiële of fysieke schade ten gevolge van fout-positieve uitslagen van een echo abdomen, waardoor aanvullende diagnostiek in de vorm van een CT, MRI of leverbiopt nodig is. Het kan verder in theorie ook leiden tot overdiagnose en overbehandeling van HCCs die nooit tot een klinisch gevolg zou hebben geleid, omdat een patiënt bijvoorbeeld eerder zou komen te overlijden aan een eindstadium leverziekte of een andere aandoening, zoals cardiovasculaire aandoeningen in het geval van patiënten met MASLD.

In de meta-analyse van Singal (2022) wordt ook gekeken naar fysieke surveillance gerelateerde schade. Het gaat hierbij specifiek over aanvullende diagnostiek bij patiënten met een fout-positieve uitkomst van een echo abdomen. Er zijn in deze meta-analyse vier studies geïnccludeerd met in totaal 2578 patiënten met levercirrose. Schade was in deze studies gedefinieerd als aanvullende diagnostische beeldvorming (mild tot matige schade) of een aanvullend diagnostisch leverbiopt (ernstig). Tijdens de follow-up van deze studies (18 tot 36 maanden) liep het aantal patiënten met surveillance gerelateerde schade uiteen van 8,8 tot 27,5%, waarbij het merendeel van de schade mild tot matig was. Data over het effect van HCC-surveillance op de kwaliteit van leven en de psychologische belasting voor patiënten zijn er niet.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Bij de keuze om te starten met HCC-surveillance moet het voordeel van geruststelling en potentiële gezondheidswinst opwegen tegen de belasting, mogelijke complicaties en de kans op overdiagnose. Levensverwachting, vitaliteit en comorbiditeit van de patiënt, hoe de patiënt in het leven staat en de voorkeuren van patiënt spelen een belangrijke rol in deze afweging. Richtlijnen laten ruimte voor een

betekenisvolle afweging van deze voor- en nadelen van HCC-surveillance. De keuze tot het starten, voortzetten of beëindigen van HCC-surveillance dient gemaakt te worden in gesprek met de individuele patiënt (Samen Beslissen).

De voorkeur van patiënten met betrekking tot HCC-surveillance is onderzocht in een Australische studie uit 2011. In deze studie werden 205 patiënten met levercirrose gevraagd deel te nemen aan een gerandomiseerde studie naar de effectiviteit van HCC-surveillance. Patiënten werden hiervoor uitgebreid geïnformeerd over de potentiële voor- en nadelen van HCC-surveillance. 204 (99,5%) patiënten weigerden uiteindelijk deelname aan deze studie, waarvan vervolgens 181 patiënten opteerden voor actieve surveillance middels een echo abdomen elke zes maanden en AFP-bepaling elke drie maanden (Poustchi, 2011).

Patiënten overschatten in het algemeen zowel de kans op overlijden ten gevolge van kanker als het nut van surveillance en screening. Zo schatten vrouwen de kans om te overlijden aan borstkanker twintig keer te hoog in en de absolute sterftereductie door screening meer dan honderd keer te hoog (Domenighetti, 2003). De volgende zaken dienen daarom met de patiënt te worden besproken, zodat een patiënt een geïnformeerde keuze kan maken over het al dan niet starten met HCC-surveillance:

- Deelname aan leverkankersurveillance is een keuze, omdat het nut onduidelijk is en het zowel voor- als nadelen kent;
- Van de 1000 patiënten met een ernstige leverziekte op basis van MASLD hebben 10-15 patiënten leverkanker na een jaar;
- Het is niet duidelijk of leverkankersurveillance leidt tot een betere behandeling van leverkanker of ervoor zorgt dat minder patiënten dood gaan door leverkanker;
- Ongeveer 1-2 van de 10 mensen die deelnemen aan leverkankersurveillance zullen een keer “vals alarm” krijgen binnen drie jaar. Dit kan leiden tot stress en onnodige extra onderzoeken.

HCC-surveillance is daarnaast alleen zinnig, indien vroegtijdige diagnose leidt tot een behandeling voor HCC die potentiële gezondheidswinst voor de patiënt oplevert. Er is echter geen onderzoek beschikbaar die deze patiëntengroep definieert. De AASLD-richtlijn geeft aan dat bij patiënten in een slechte algemene conditie en/of een beperkte levensverwachting ten gevolge van een belastende comorbiditeit het onwaarschijnlijk is dat HCC-surveillance overlevingswinst zal opleveren. HCC-surveillance moet bij deze patiënten daarom worden afgeraden. De AASLD-richtlijn beveelt specifiek bij patiënten met een gedecompenseerde levercirrose Child Pugh C die niet in aanmerking komen voor levertransplantatie, aan om af te zien van HCC-surveillance.

Kosten (middelenbeslag)

De huidige internationale richtlijnen en de meeste reviews over HCC-surveillance geven aan dat HCC-surveillance kosteneffectief is, indien het risico op HCC groter is dan 1.5% per jaar. Dit is terug te voeren op een simulatiestudie uit 1996 (Sarasin, 1996). Daarnaast wordt door de EASL-richtlijn voor de behandeling van hepatocellulair carcinoom aangegeven dat surveillance bij patiënten met gevorderde leverfibrose (F3) per individu moet worden afgewogen. Dit laatste heeft ongetwijfeld te maken met het feit dat bij patiënten met MASLD geassocieerde HCC in 15-30% er nog geen sprake is van een cirrose. Dit percentage ligt hoger vergeleken met andere oorzaken van een chronische leverziekte (Mittal, 2015 ; Kanwal, 2018; Gawrieh, 2019). Tevens ligt de grens voor kosteneffectiviteit van HCC-surveillance lager bij patiënten zonder levercirrose,

omdat er voor deze patiëntengroep meer curatieve behandelopties beschikbaar zijn dan voor patiënten met cirrose. De EASL-richtlijn voor de behandeling van HCC suggereert dat HCC-surveillance kosteneffectief is voor patiënten zonder cirrose, indien het risico op HCC groter is dan 0.2% per jaar. Dit is gebaseerd op de meningen van experts (EASL, 2018).

De incidentie van HCC in patiënten met MASLD geassocieerde levercirrose is ongeveer 10-15 per 1000 persoonsjaren. In patiënten met MASLD zonder cirrose ligt dit veel lager en loopt het uiteen van 0,08 tot 0,63 per 1000 persoonsjaren (Ioannou, 2021). De incidentie van HCC bij patiënten met een histologisch bewezen MASH is lastiger in te schatten, omdat deze studies vaak gebaseerd zijn op een geselecteerde populatie bij wie een leverbiopt was verricht en gecontroleerd werd in een tertiair centrum. Dit leidt waarschijnlijk tot een overschatting van de gerapporteerde incidentie in deze studies. In een meta-analyse uit 2016 wordt de incidentie geschat op 5,29 (95% CI 0,75 tot 37,56) per 1000 persoonsjaren (Younossi, 2016). De incidentie van HCC ligt daarmee voor patiënten met MASLD zonder cirrose onder de drempel voor HCC-surveillance om kosteneffectief te kunnen zijn. Voor patiënten met een histologisch bewezen MASH zonder cirrose ligt de incidentie mogelijk boven de grens van 0,2% per jaar, maar heeft de geschatte incidentie een zeer ruim betrouwbaarheidsinterval en is er waarschijnlijk sprake van een overschatting van de incidentie op basis een geselecteerde studiepopulatie.

De kosteneffectiviteitsstudie naar HCC-surveillance uit 1996 gaat uit van een halfjaarlijkse echo abdomen en serum AFP. Abdominale echografie is ook nog steeds de primaire modaliteit die door de internationale richtlijnen wordt aanbevolen voor HCC-surveillance. Een kleine gerandomiseerde studie naar surveillance met CT-abdomen in 163 patiënten met levercirrose toonde geen verbetering in vroege HCC-detectie of HCC gerelateerde mortaliteit vergeleken met surveillance met echo abdomen, terwijl de kosten per gedetecteerde HCC wel significant hoger waren (\$ 57.383 vs \$ 17.041) (Pocha, 2013). Een Aziatische observationele studie in voornamelijk patiënten met een hepatitis B geassocieerde levercirrose toonde aan dat surveillance met een MRI wel een significant hogere sensitiviteit had dan surveillance met echografie voor vroege detectie van HCC (83,7% vs. 25,6%) (Kim, 2017). Aanvullende studies naar patiënten met MASLD en de kosteneffectiviteit zijn echter nodig, voordat de MRI kan worden aanbevolen als de standaard modaliteit voor surveillance. Een praktische beperking is verder de beschikbare radiologische capaciteit. MRIs met verkorte protocollen lijken ook een zeer acceptabele sensitiviteit te hebben en zouden hiermee een potentiële oplossing kunnen zijn voor de kosten en beperkte capaciteit (Willemssen, 2022).

Tumormarkers en biochemische markerpanels zijn vooralsnog niet geschikt voor HCC-surveillance. Het serum AFP is nog het meest onderzocht, als primaire test of in aanvulling op abdominale echografie. In combinatie met echografie leidt het tot een hogere sensitiviteit vergeleken met echografie alleen, maar dit gaat wel ten koste van de specificiteit (Tzartzeva, 2018). Andere panels zoals GALAD laten redelijke resultaten zien in fase II studies, maar dienen nog wel gevalideerd te worden in grotere fase III studies (Berhane, 2016).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Zowel de AASLD als de EASL-richtlijn beveelt HCC-surveillance aan in elke patiënt met een levercirrose (Child Pugh A/B), ongeacht de etiologie. De meeste zorgverleners in Nederland zullen deze aanbeveling naar verwachting ook volgen

Een recente meta-analyse daarentegen ziet dat bij minder dan 30% van de patiënten met een levercirrose

HCC-surveillance daadwerkelijk plaatsvindt. Zowel arts- als patiëntgerelateerde factoren spelen hierbij een rol. Patiënten met een levercirrose die niet bij een medisch specialist onder behandeling zijn, krijgen minder vaak adequate HCC-surveillance. HCC-surveillance lijkt ook minder vaak plaats te vinden bij patiënten met en alcoholische of MASLD geassocieerde levercirrose (Wolf, 2021).

In Nederland zullen de meeste patiënten met een bekende MASLD-levercirrose onder behandeling zijn bij een medisch specialist. Het identificeren van MASLD-patiënten met een levercirrose lijkt hier de meest beperkende factor te zijn. Hiervoor worden elders in de richtlijn aanbevelingen gedaan. Optimale informatievoorziening naar de patiënt en gezamenlijke besluitvorming kunnen verder de deelname aan HCC-surveillance verbeteren (Wolf, 2021).

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De internationale richtlijnen van de EASL, AASLD en APASL bevelen HCC-surveillance aan bij patiënten met een levercirrose ongeacht de etiologie. Deze aanbeveling wordt in het algemeen ook ondersteund en gevolgd door de meeste medisch specialisten. Het bewijs voor het nut van HCC-surveillance bij patiënten met een levercirrose of specifieke patiëntgroepen zonder levercirrose is echter van zeer lage bewijskracht. In het geval van MASLD is er zelfs geen studie beschikbaar waarin de toegevoegde waarde van surveillance op HCC bij patiënten met MASLD (F3 fibrose of F4 cirrose) wordt onderzocht. Er is daarom door de werkgroep ook gekeken naar de incidentie van HCC bij patiënten met MASLD. HCC-surveillance zou kosteneffectief zijn bij een risico op HCC $\geq 1,5\%$ per jaar bij patiënten met cirrose en $\geq 0,2\%$ per jaar bij patiënten zonder cirrose. De incidentie van HCC bij patiënten met een MASLD geassocieerde levercirrose ligt rond de 1,5%. Bij patiënten met MASLD zonder cirrose ligt de incidentie van HCC daarentegen beduidend onder de drempel voor HCC-surveillance om kosteneffectief te kunnen zijn. Voor patiënten met een histologisch bewezen MASH zonder cirrose ligt de incidentie mogelijk boven de grens van 0,2% per jaar, maar heeft de geschatte incidentie een zeer ruim betrouwbaarheidsinterval en is er waarschijnlijk sprake van een overschatting van de incidentie op basis een geselecteerde studiepopulatie.

De meest onderzochte en primaire modaliteit voor HCC-surveillance is abdominale echografie elke zes maanden. De sensitiviteit van echografie bij patiënten met MASLD-cirrose is echter lager vergeleken met patiënten met een andere chronische leverziekte. In specifieke gevallen kan daarom worden gekozen voor een andere beeldvormende modaliteit, alhoewel het nut en de kosteneffectiviteit hiervan verder onderzocht dient te worden. Hiervoor verwijzen we u naar de [module over HCC-surveillance uit de richtlijn Hepatocellulair carcinoom](#). In deze module wordt de Lirads echografie classificatie volgens het American College of Radiology (ACR) aanbevolen om een uitspraak te doen over de beoordeelbaarheid van het onderzoek. In geval van uitgesproken visualisatie score C dient er aanvullend MRI-onderzoek gedaan te worden.

Daarnaast moet patiënten in een slechte algemene conditie en/of met een beperkte levensverwachting worden afgeraden deel te nemen aan surveillance. Dit geldt bijvoorbeeld voor patiënten met een gedecompenseerde levercirrose Child Pugh C die niet in aanmerking komen voor levertransplantatie

Onderbouwing

Achtergrond

Kosteneffectiviteitsstudies suggereren dat surveillance op hepatocellulair carcinoom (HCC) effectief is bij patiënten met cirrose (F4) en een geschatte HCC-incidentie van meer dan 1,5% per jaar, ongeacht de etiologie van de cirrose. Voor patiënten zonder cirrose zou dit liggen op 0,2% per jaar. De EASL-richtlijn voor de behandeling van HCC geeft aan dat het nut van surveillance bij patiënten met gevorderde leverfibrose (F3) per individu moet worden afgewogen, terwijl voor specifieke onderliggende leveraandoeningen zoals chronische hepatitis C wordt aanbevolen dat zowel patiënten met gevorderde leverfibrose (F3) als cirrose (F4) in aanmerking komen voor HCC-surveillance. MASLD/MASH is ook een risicofactor voor het ontwikkelen van HCC. Opvallend is dat bij ongeveer 15-30% van de patiënten met MASH en een HCC, er nog geen sprake is van een levercirrose. De EASL HCC richtlijn geeft aan dat het nut van HCC-surveillance in non-cirrotische MASLD/MASH patiënten op dit moment nog onduidelijk is en dat hoog-risico patiëntgroepen voor het ontwikkelen van een HCC nog onvoldoende gedefinieerd zijn. Daarentegen is de aanbeveling om patiënten met MASLD/MASH met cirrose *en* ernstige fibrose in een HCC-surveillance programma op te nemen.

Het nut van HCC-surveillance in MASLD/MASH patiënten zonder cirrose, en meer specifiek in MASLD/MASH patiënten met ernstige leverfibrose (F3), is onduidelijk. Indien HCC-surveillance voor deze patiëntengroep wordt aanbevolen, leidt dit mogelijk tot onnodige diagnostiek en controle in de tweede lijn voor een significant aantal patiënten. Dit brengt tevens hogere kosten met zich mee zonder goede wetenschappelijke onderbouwing op dit moment.

Conclusies / Summary of Findings

Number needed to screen, hepatocellular carcinoma related mortality, detection of early-stage HCC and detection of HCC in stage when curative treatment is possible

| | |
|---------------------|--|
| No GRADE | No study could be included on the added value of surveillance for hepatocellular carcinoma in MASLD patients with F3 fibrosis or F4 cirrhosis. Therefore, it was not possible to draw a conclusion on the added value of surveillance for hepatocellular carcinoma in the prevention of hepatocellular carcinoma related mortality, nor on the number needed to screen to prevent one death, detection of early-stage HCC and detection of HCC in stage when curative treatment is possible. |
|---------------------|--|

Samenvatting literatuur

Description of studies

No study could be included on the added value of surveillance for hepatocellular carcinoma in MASLD patients with F3 fibrosis or F4 cirrhosis in preventing hepatocellular carcinoma related mortality, detection of early-stage HCC and detection of HCC in stage when curative treatment is possible.

Results

No study could be included on the added value of surveillance for hepatocellular carcinoma in MASLD patients with F3 fibrosis or F4 cirrhosis in preventing hepatocellular carcinoma related mortality, detection of early-stage HCC and detection of HCC in stage when curative treatment is possible.

Level of evidence of the literature

No study could be included on the added value of surveillance for hepatocellular carcinoma in MASLD

patients with F3 fibrosis or F4 cirrhosis in preventing hepatocellular carcinoma related mortality, detection of early-stage HCC and detection of HCC in stage when curative treatment is possible.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the added value of surveillance for hepatocellular carcinoma in MASLD patients with F3 fibrosis and F4 cirrhosis in preventing hepatocellular carcinoma related mortality?

P (Patients): MASLD patients with F3 fibrosis and F4 cirrhosis

I (Intervention): HCC surveillance

C (Comparison): No HCC surveillance

O (Outcomes): Number needed to screen, hepatocellular carcinoma related mortality, detection of early-stage HCC, detection of HCC in stage when curative treatment is possible

Relevant outcome measures

The guideline development group considered number needed to screen and hepatocellular carcinoma related mortality as critical outcome measures for decision making; and detection of early-stage HCC and detection of HCC in stage when curative treatment is possible as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures but used the definitions used in the studies.

For the outcome measures number needed to screen and hepatocellular carcinoma a difference of at least 10% in relative risk was defined as a clinically (patient) important difference ($RR < 0.91/RR > 1.10$). For the other outcome measures the working group defined the GRADE standard limit of 25% difference for dichotomous outcomes ($RR < 0.8$ or > 1.25) and 0.5 SD for continuous outcomes as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until November 30th 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews, RCTs or other comparative studies focusing on the added value of surveillance for hepatocellular carcinoma in MASLD patients with F3 fibrosis and F4 cirrhosis in preventing hepatocellular carcinoma related mortality. The systematic literature search resulted in 740 hits. Twenty-four systematic reviews and one RCT were initially selected based on title and abstract surveillance. After reading the full text, all 25 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and no study could be included. All individual studies did not meet our inclusion criteria.

Verantwoording

Publicatiedatum : 04-04-2024

Beoordeeld op geldigheid : 19-03-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Aby, E., Phan, J., Truong, E., Grotts, J., & Saab, S. (2019). Inadequate hepatocellular carcinoma screening in patients with nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis. *Journal of clinical gastroenterology*, 53(2), 142-146.
- Berhane, S., Toyoda, H., Tada, T. et al (2016). Role of the GALAD and BALAD-2 serologic models in diagnosis of hepatocellular carcinoma and prediction of survival in patients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 14(6), 875-886.
- Chalasanani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E. et al (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 67(1), 328-357.
- Chen, J. G., Parkin, D. M., Chen, Q. G. et al (2003). Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *Journal of medical screening*, 10(4), 204-209.
- Domenighetti, G., D'Avanzo, B., Egger, M. et al (2003). Womens perception of the benefits of mammography screening: population-based survey in four countries. *International journal of epidemiology*, 32(5), 816-821.
- Eslam, M., Sarin, S. K., Wong, V. W. S. et al (2020). The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatology international*, 14(6), 889-919.
- European Association for the Study of The Liver, & European Association for the Study of Diabetes (EASD). (2016). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obesity facts*, 9(2), 65-90.
- European Association For The Study Of The Liver. (2018). EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*, 69(1), 182-236.
- Gawrieh, S., Dakhoul, L., Miller, E. et al (2019). Characteristics, aetiologies and trends of hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis: a United States multicentre study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 50(7), 809-821.
- Ioannou, G. N. (2021). Epidemiology and risk-stratification of NAFLD-associated HCC. *Journal of hepatology*, 75(6), 1476-1484.
- Jepsen, P., & West, J. (2021). We need stronger evidence for (or against) hepatocellular carcinoma surveillance. *Journal of Hepatology*, 74(5), 1234-1239.
- Kansagara, D., Papak, J., Pasha, A. S. et al (2014). Screening for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: a systematic review. *Annals of internal medicine*, 161(4), 261-269.
- Kanwal, F., Kramer, J. R., Mapakshi, S. et al (2018). Risk of hepatocellular cancer in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 155(6), 1828-1837.
- Kim, S. Y., An, J., Lim, Y. S. et al (2017). MRI with liver-specific contrast for surveillance of patients with cirrhosis at high risk of hepatocellular carcinoma. *JAMA oncology*, 3(4), 456-463.
- Lo, S., Gane, E., Bartlett, A. and Orr, D. (2016) Clinical features and survival of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int*, 10, S437
- Loomba, R., Lim, J. K., Patton, H., & El-Serag, H. B. (2020). AGA clinical practice update on screening and surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: expert review. *Gastroenterology*, 158(6), 1822-1830.
- Mittal, S., El-Serag, H. B., Sada, Y. H. et al (2016). Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in United States veterans is associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 14(1), 124-131.
- Omata, M., Cheng, A. L., Kokudo, N. et al (2017). AsiaPacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatology international*, 11(4), 317-370.
- Pocha, C., Dieperink, E., McMaken, K. A. et al (2013). Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs. computed tomography randomised study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 38(3), 303-312.
- Poustchi, H., Farrell, G. C., Strasser, S. I. et al (2011). Feasibility of conducting a randomized control trial for liver cancer screening: is a randomized controlled trial for liver cancer screening feasible or still needed?. *Hepatology*, 54(6), 1998-2004.
- Sarasin, F. P., Giostra, E., & Hadengue, A. (1996). Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *The American journal of medicine*, 101(4), 422-434.
- Simmons, O., Fetzer, D. T., Yokoo, T. et al (2017). Predictors of adequate ultrasound quality for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 45(1), 169-177.
- Singal, A. G., Zhang, E., Narasimman, M. et al (2022). HCC surveillance improves early detection, curative treatment receipt,

and survival in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Journal of Hepatology*, 77(1), 128-139.

Tzartzeva, K., Obi, J., Rich, N. E., Parikh, N. D., Marrero, J. A., Yopp, A., ... & Singal, A. G. (2018). Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 154(6), 1706-1718.

Willemsen, F., de Lussanet de la Sablonière, Q., Bos, D. et al (2022). Potential of a Non-Contrast-Enhanced Abbreviated MRI Screening Protocol (NC-AMRI) in High-Risk Patients under Surveillance for HCC. *Cancers*, 14(16), 3961.

Wolf, E., Rich, N. E., Marrero, J. A., Parikh, N. D., & Singal, A. G. (2021). Use of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 73(2), 713-725.

Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D. et al (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 64(1), 73-84.

Zhang, B. H., Yang, B. H., & Tang, Z. Y. (2004). Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 130(7), 417-422.

Organisatie van Zorg

Uitgangsvraag

Op welke wijze dient de zorg voor patiënten met MASLD/MASH georganiseerd te worden?

Aanbeveling

Verwijzing naar de Maag-Darm-Leverziekten en/of Interne Geneeskunde

Patiënten met een VCTE-LSM (FibroScan®) <8 kPa/FIB-4 score <1,3/ELF <7,7:

- Adviseer leefstijlaanpassingen en pas obesitas, diabetes- en CVRM-management toe. Patiënten hoeven hiervoor niet verwezen te worden naar de Maag-Darm- Leverziekten;
- Beoordeel de leverfibrose na 3-5 jaar nogmaals.

Zie module 'Leefstijlinterventies', module 'Cardiovasculair risicomanagement' en module 'Monitoren progressie van leverfibrose'

Patiënten met een VCTE-LSM FibroScan® >8,0 kPa), met progressie ondanks leefstijlinterventies en patiënten met een indicatie voor bariatrische chirurgie:

- Verwijs door naar de Maag-Darm-Leverziekten voor verdere diagnostiek en eventuele behandeling. Voorsnog is behandeling niet voorbehouden aan de Maag-Darm-Leverziekten.
- Bepaal mede op basis van de complexiteit en co morbiditeit, zoals diabetes mellitus type 2 en dislipidemie, welke specialist(en) er nodig zijn.

Maak gebruik van het stroomschema (Figuur 1) van het zorgproces voor patiënten met MASLD (zorgpad met diagnostisch algoritme voor leverfibrose).

Multidisciplinaire zorg

- Vorm binnen of vanuit ziekenhuizen een multidisciplinair team dat gespecialiseerd is in MASLD/MASH en maak afspraken over taken/ verantwoordelijkheden in een zorgpad. Maak hierbij gebruik van het stroomschema (Figuur 1) van het zorgproces voor patiënten met MASLD (zorgpad met diagnostisch algoritme voor leverfibrose).
- Zorg voor goede communicatie en afstemming met huisartsen, GLI-organisaties en diëtisten in de regio. Leg afspraken vast.
- Overweeg de inzet van een verpleegkundig specialist/ physician assistant als regiebehandelaar.
- Geef de patiënt informatie omtrent:
 - Behandel mogelijkheden en leefstijlinterventies (beweging, voeding, GLI-programma's) en bespreek hierbij de voor- en nadelen van de beschikbare opties;
 - De Nederlandse Leverpatiënten Vereniging;
 - Het (mogelijke) beloop van het ziektebeeld, risico's en in hoeverre de ziekte nog reversibel is;
 - Wie de hoofdbehandelaar is voor welk deel van de zorg;

- Verwijsmogelijkheid naar een leefstijloket waar specifiek gekeken wordt welke leefstijlverandering voor de individuele patiënt haalbaar is en hoe deze ingezet kan worden, en met welke ondersteuning;
- eHealth tools/ apps, die ondersteuning geven in het inzicht verkrijgen in het voedingspatroon en beweging;

Behandeling en follow-up

- Bespreek met de patiënt het belang van leefstijlinterventie en gewichtsreductie. Dit is de eerste behandeling die geadviseerd wordt, naast diabetes- en CVRM-management. Zie module '[Leefstijlinterventies](#)', module '[Cardiovasculair risicomanagement](#)'
- Overweeg en bespreek zo nodig andere behandelmogelijkheden zoals bariatrische chirurgie, vitamine E, pioglitazon of medicatie in studieverband met de patiënt. Zie module '[Medicamenteuze behandeling](#)' en module '[Bariatrische chirurgie](#)'
- Verwijs de patiënt terug naar de huisarts als er sprake is van een MASLD-fibrose F0, F1 of F2 en de patiënt geen andere indicatie voor follow up heeft in de 2^e lijn. Geef daarbij advies voor diabetes- en CVRM-management en na 3-5 jaar monitoring op fibrose progressie. Zie module '[Cardiovasculair Risicomanagement](#)' en module '[Monitoren progressie van leverfibrose](#)'
- Overweeg bij patiënten met een verhoogd risico op fibroseprogressie zoals patiënten met bewezen MASH, patiënten met diabetes mellitus type 2 en bij patiënten met een ernstig fibrotestadium (F3) een korter interval. Zie module '[Monitoren progressie van leverfibrose](#)'.
- Overweeg HCC surveillance bij patiënten met een levercirrose op basis van MASLD. Zie module '[HCC-surveillance](#)'.

Mensen en middelen

- Betrokken professionals volgen minimaal 1x per 2 jaar een congres/ bijscholing omtrent MASLD/MASH.
- Zorg dat er een mogelijkheid is tot het verrichten van een VCTE-LSM (Fibroscan®). Mocht deze niet beschikbaar zijn, maak hierover dan afspraken met een ziekenhuis in de regio.

Overwegingen

In Figuur 1 is het stroomschema weergegeven voor de organisatie van zorg voor patiënten met MASLD/MASH. Hieronder worden de weergegeven stappen verder toegelicht en onderbouwd. Zoals ook op de startpagina bij deze richtlijn aangegeven, is deze module bedoeld voor zorgverleners in de tweede en derde lijn.

Stap 1: identificatie patiënt met risicoprofiel voor MASLD/MASH en mogelijk een ernstig stadium leverfibrose *Risicoprofiel MASLD/MASH*

- Obesitas of metabool syndroom of DM2 (cave 'lean' MASH met BMI <25 kg/m², met name bij Aziatische of Zuid-Amerikaanse achtergrond);
- Verhoogd ALAT en/of gamma GT. Voor beide geldt: ondersteunend maar niet vereist; de waarden

- kunnen zelfs bij ernstige stadia van MASLD in het referentiegebied vallen;
- Afwezigheid overmatig alcoholgebruik;
 - Geen andere leverziekten; zie stap 2.
 - Steatose reeds vastgesteld op beeldvorming zoals conventionele echo abdomen.

Toepassen van een diagnostisch algoritme voor patiënten met MASLD/MASH

Door toepassing van een diagnostische algoritme voor leverfibrose gekoppeld aan een klinisch zorgpad – een ontwikkeling die ook in andere Europese landen ingang vindt en met name in het Verenigd Koninkrijk recent effectief en doelmatig is gebleken, kan betere ‘case finding’ van ernstige gevallen van MASLD bereikt worden en tegelijkertijd reductie van onnodige verwijzingen van milde stadia naar de MDL-arts (Srivastava, 2019). Zie ook module [‘Identificatie MASLD-fibrose’](#)

Stap 2: Diagnostiek en stellen van de diagnose MASLD

Diagnostiek en stellen van de diagnose MASLD

Om MASLD bij de risicogroepen te diagnosticeren en de ernst ervan te bepalen, is het van belang dat huisartsen, internisten, cardiologen en reumatologen screenend onderzoek inzetten: leverlaboratorium, beeldvorming zoals bijvoorbeeld echo lever, uitsluiten andere leverziekten, en zo mogelijk een non-invasieve leverfibrosetest zoals de FIB-4 score, ELF en/of VCTE-LSM (FibroScan®).

Ondanks dat MASLD de meest voorkomende oorzaak is van leververvetting, is het van oorsprong/per definitie een diagnose per exclusionem en daarom is het van belang dat andere leverziekten worden uitgesloten. Het is kosteneffectief om dit in één keer te doen (Srivastava, 2019). Denk hierbij aan alcoholische hepatitis, drug-induced liver injury, hepatitis B en C, auto-immuunhepatitis, hemochromatose, alfa-1-antitrypsine-deficientie en bij patiënten < 40 jaar ook de ziekte van Wilson.

Stap 3: Beleid

Voor MASLD zijn er de volgende behandelmodaliteiten:

- leefstijlinterventie, de hoeksteen van de behandeling voor alle patiënten met MASLD
- voor patiënten met gevorderde stadia kan behandeling in trials met medicatie worden overwogen
- bij patiënten met ernstige/progressieve fibrotische MASLD en obesitas kan bariatrische chirurgie worden overwogen

Daarnaast is bij aanwijzingen voor MASLD-fibrose monitoring op progressie van de fibrose aangewezen. Zie module [‘Leefstijlinterventies’](#), module [‘Bariatrische chirurgie’](#) en module [‘Monitoren progressie van leverfibrose’](#).

Geen ernstige MASLD-fibrose – in de eerste of tweede lijn

Patiënten zonder ernstige MASLD-fibrose (FIB-4 score < 1.3, ELF < 7,7 en/of VCTE-LSM (FibroScan®) < 8.0 kPa) worden gestratificeerd als laag tot mild risico op ernstige MASLD-fibrose en hebben geen indicatie voor verwijzing naar de Maag-Darm-Leverziekten. Patiënten < 50 jaar hebben gedurende hun leven nog een aanzienlijke kans om ernstiger stadia van NALFD-fibrose te ontwikkelen. MASLD is in het algemeen een langzaam progressief proces. Deze progressiekans is verhoogd wanneer er tevens sprake is van (ernstig) overgewicht en/of DM2. Hun MASLD, overgewicht, DM2 en cardiovasculair risico kan door de huisarts of

internist worden gemanaged, in samenwerking met een diëtist en/of leefstijlcoach. Herbeoordeling op (het ontstaan van) gevorderde danwel ernstige leverfibrose wordt geadviseerd. Zie module '[Leefstijlinterventies](#)', module '[Cardiovasculair risicomangement](#)' en module '[Monitoren progressie van leverfibrose](#)'.

Ernstige MASLD-fibrose – bij het specialisme Maag-Darm-Leverziekten

Aanwijzingen voor gevorderde danwel ernstige MASLD-fibrose (FIB-4 > 2,67; ELF > 7,7; VCTE-LSM (Fibroscan®) >8.0 kPa), progressie van MASLD-fibrose ondanks leefstijlinterventies en eventuele kandidaten voor bariatrische chirurgie met als co-indicatie fibrotische MASLD zijn indicaties voor verwijzing naar de Maag-Darm-Leverziekten voor nader aanvullend onderzoek en behandeling en monitoring. Bij de behandeling van patiënten met MASLD is een multidisciplinaire aanpak gewenst, mede gezien de frequente aanwezigheid van comorbiditeit, zoals DM2 en dislipidemie.

Behandeling

Leefstijlinterventie

Leefstijlinterventie is aanbevolen bij alle patiënten met MASLD, ongeacht het stadium, en dient gericht te zijn op minstens 7-10% gewichtsreductie, vermindering van steatose en insuline-resistentie. Leefstijlinterventie kan eventueel in samenwerking met de diëtist/ leefstijlcoaching opgezet worden. Hierbij staat een pragmatische, op het individu afgestemde handwijze centraal waarbij aanpassingen van het eetpatroon en progressieve inspanningsbelasting worden gecombineerd. Hierbij moeten ook cardiometabole comorbiditeiten in acht worden genomen. Zie voor gedetailleerde overwegingen en verdere aanbevelingen de module '[Leefstijlinterventies](#)'

Medicamenteuze behandeling

Overweeg medicamenteuze behandeling in patiënten met MASH en leverfibrose waarbij leefstijlinterventies niet succesvol zijn gebleken. Leefstijlinterventies zijn de eerste keus behandeling, mede gezien de lage bewijsvoering voor de effectiviteit van medicamenteuze behandeling, onduidelijkheid over lange termijn resultaten en bijwerkingen en de beperkte opties van geschikte medicatie op dit moment.

Indien er gekozen wordt voor een medicamenteuze behandeling, overweeg dan het gebruik van pioglitazon of vitamine E.

Behandeling in klinische trials, met name bij falen leefstijlinterventie en progressief beeld, kan worden overwogen bij patiënten met MASLD-fibrorestadium F2-F3 (d.w.z. gevorderde respectievelijk ernstige fibrose).

Zie voor gedetailleerde overwegingen en verdere aanbevelingen de module '[Medicamenteuze behandeling](#)'

Bariatrische chirurgie

Overweeg bij obesitas en ernstige/ progressieve fibrotische MASLD bariatrische chirurgie; tot 60% van de patiënten heeft resolutie van MASH na gastric bypass (RYGB), inclusief resolutie fibrose. De richtlijn 'chirurgische behandeling van obesitas' geeft sinds 2021 aan dat bij een BMI \geq 35 kg/m² bariatrische chirurgie mogelijk is in het geval van belangrijke comorbiditeit, en dat ernstige/ progressieve fibrotische MASLD als zo'n comorbiditeit kan gelden. Er kan bij een BMI \geq 35 kg/m² en een MASLD-fibrose (VCTE-LSM (Fibroscan®) > 8,0 kPa) worden verwezen worden naar een chirurg met expertise bariatric. Zie voor overwegingen en verdere aanbevelingen de module '[Bariatrische chirurgie](#)'

Stap 4. Follow-up

Een deel van de patiënten met de diagnose MASLD/MASH zal onder controle blijven bij het specialisme Maag-Darm-Leverziekten. Bijvoorbeeld omdat er een verhoogd risico is op het ontwikkelen van levercirrose of het hepatocellulair carcinoom.

Bij een verhoogd risico wordt follow-up geadviseerd met onder andere laboratoriumonderzoek- en VCTE-LSM (FibroScan®). De inzet van een verpleegkundig specialist of een physician assistant kan een toegevoegde waarde hebben in de kwaliteit van de zorg qua behandeling en begeleiding. Afhankelijk van de gemaakte afspraken in het zorgpad kunnen deze collega's regiebehandelaar zijn.

Monitoring progressie MASLD

Monitor patiënten met MASLD en fibrosegraad 0-3 elke 3-5 jaar op progressie van leverfibrose op non-invasieve wijze. Overweeg bij patiënten met een verhoogd risico op fibroseprogressie zoals patiënten met bewezen MASH, patiënten met DM2 en bij patiënten met een ernstig fibrotestadium (F3) een korter interval. Zie voor overwegingen en verdere aanbevelingen de module 'Monitoren progressie van leverfibrose'

Surveillance hepatocellulair carcinoom

Overweeg surveillance voor hepatocellulair carcinoom door middel van beeldvorming met of zonder alfafoetoproteïne elke zes maanden bij patiënten met een bewezen levercirrose (op basis van radiologische beeldvorming, elastografie of leverbiopt) ten gevolge van MASLD.

Zie voor overwegingen en verdere aanbevelingen de module 'HCC-surveillance'

Criteria terugverwijzing naar huisarts

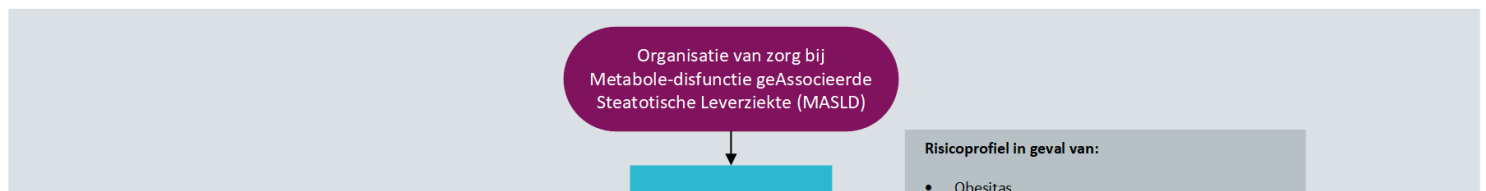
Patiënten met een laag risico die door de huisarts vervolgd kunnen worden, zijn:

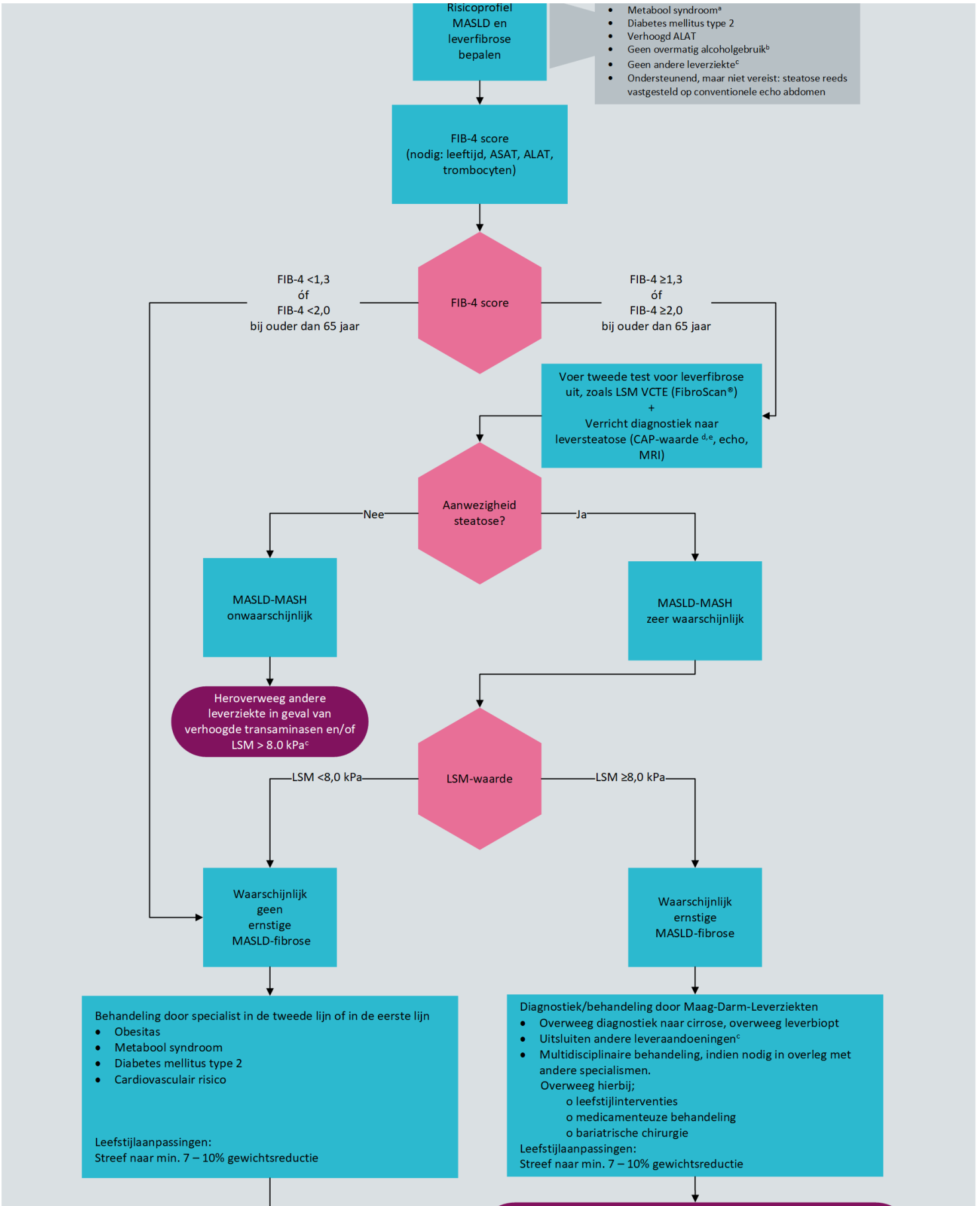
- VCTE LSM (FibroScan®) < 8,0 kPa, suggestief voor F0, F1, F2 (ongeacht de hoogte van de transaminasen)

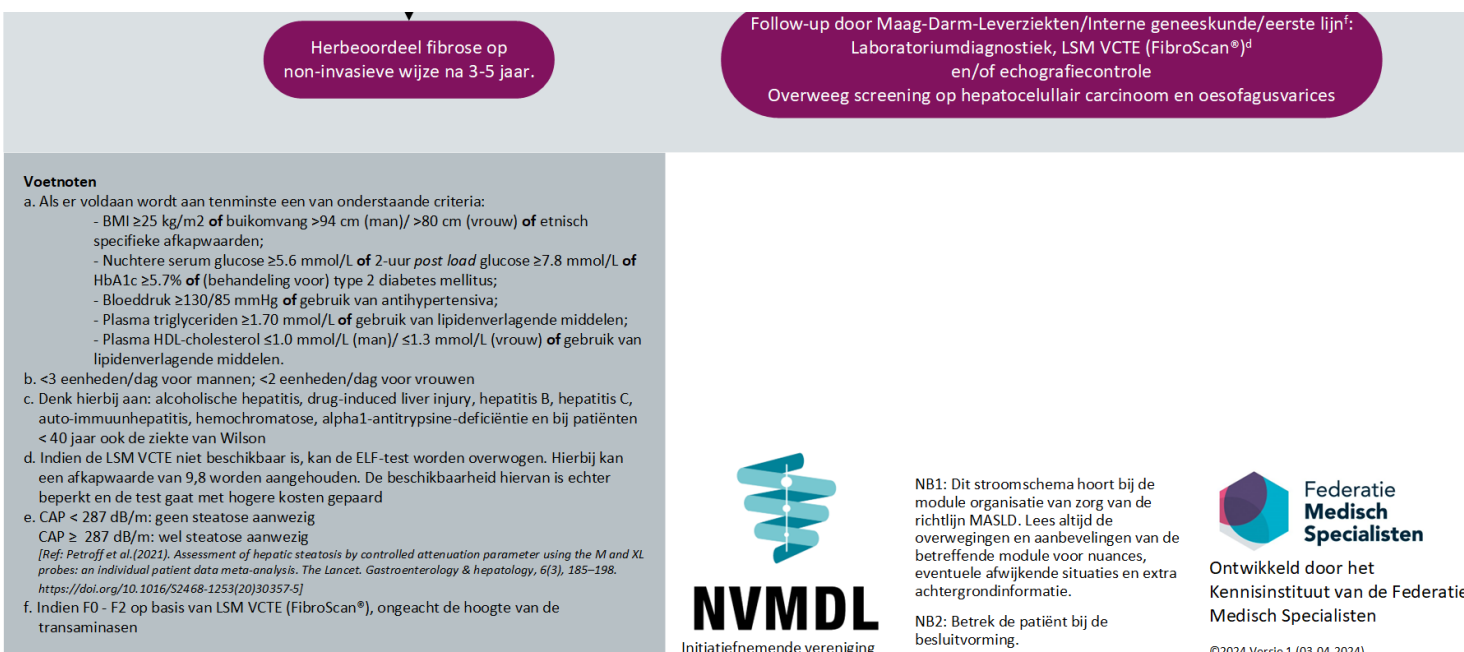
Adviseer in de ontslagbrief naar de huisarts:

- Management van obesitas, DM2 (als aanwezig) en cardiovasculair risico (CVRM). Zie module 'Cardiovasculair risicomangement'
- Monitoring op MASLD-fibroseprogressie. Zie module 'Identificatie MASLD-fibrose' en module 'Monitoren progressie van leverfibrose'
- De verwachting is dat vanaf medio 2026 meer medicatie beschikbaar is voor patiënten met MASLD-fibrose. Het advies is om te overwegen patiënten bij indicatie (vanaf F2-fibrose) dan opnieuw te verwijzen naar de 2^e lijn voor FibroScan.

Het advies is om dit eerst met de patiënt te bespreken voordat patiënt terugverwezen wordt naar de huisarts.







Figuur 1: Stroomschema organisatie van zorg voor patiënten met MASLD/MASH.

Coördinatie van multidisciplinaire zorg

Taakverdeling en verantwoordelijkheden, coördinatie van de zorg

Nadat een patiënt verwezen is naar de MDL-arts, kunnen er meerdere specialismen betrokken zijn bij de behandeling en begeleiding van de patiënt met MASLD/MASH (van Dijk, 2021). De voorkeur heeft een multidisciplinaire aanpak per ziekenhuis met behulp van lokaal vastgestelde zorgpaden/ protocollen met duidelijkheid wie waarvoor verantwoordelijk is.

Hierbij is het volgende van belang:

- Zorg dat er een zorgpad beschikbaar is in uw organisatie ter afstemming tussen Maag-Darm-Leverziekten en andere betrokken specialismen zoals interne geneeskunde, endocrinologie, vasculaire geneeskunde en cardiologie;
- Advies is om in de eerste lijn een coördinerende rol voor de praktijkondersteuner te overwegen, in aanvulling op het management van obesitas, DM2, dislipidemie en hypertensie;
- Verpleegkundig specialisten of physician assistants kunnen ingezet worden als regiebehandelaar in de zorg voor deze multimorbide patiënten;
- Maak afspraken met regionale diëtisten en GLI-coördinatoren ten aanzien van leefstijlinterventies gericht op MASLD. Een overzicht van GLI-centra in de regio is [hier](#) beschikbaar.

Informatievoorziening en besluitvorming

De eerste stap in het behandel- en begeleidingsproces is een optimale informatievoorziening aan de patiënt. Het is van belang dat de stappen die ondernomen worden, gericht zijn op een langdurige aanpassing van de leefstijl en aansluiten bij de voorkeuren en wensen van de individuele patiënt.

Overwegingen/ adviezen:

- Wijs de patiënt op de informatie van de Nederlandse Leverpatiënten Vereniging die beschikbaar is via

de website <https://www.leverpatientenvereniging.nl/> en op de informatie die beschikbaar is op Thuisarts.nl. www.thuisarts.nl

- Geef duidelijke voorlichting over het (mogelijke) beloop van het ziektebeeld, risico's en in hoeverre de ziekte nog reversibel is;
- Geef duidelijkheid over wie hoofdbehandelaar is voor welk deel van de zorg;
- Samen beslissen: bespreek voor- en nadelen van de interventies en mogelijkheden;
- Verwijs patiënt eventueel naar een leefstijlloket waar specifiek gekeken wordt welke leefstijlverandering voor de individuele patiënt haalbaar is en hoe deze ingezet kan worden, en met welke ondersteuning. Ook zijn er in gemeenten verschillende beweegprogramma's beschikbaar, welke inzichtelijk zijn gemaakt per gemeente op de website van de gemeente;
- Wijs de patiënt op eHealth tools/ apps, die ondersteuning geven in het inzicht verkrijgen in het voedingspatroon en beweging;

Mensen en middelen

Mensen

Om het gehele zorgproces voor de patiënt met MASLD/MASH goed in te richten en op elkaar aan te laten sluiten, is optimale samenwerking van belang. Zorgverleners die hierbij betrokken zijn, zijn o.a. de huisarts, medisch specialisten (MDL-arts/internist), verpleegkundig specialisten/ physician assistants, diëtisten en leefstijlcoaches.

Van de betrokken professionals wordt verwacht dat ze naast hun basaal beroepsvaardigheden, kennis en ervaring hebben op het gebied van MASLD/MASH, leefstijlinterventies, behandeling en follow-up.

Middelen

Het medisch behandelteam beschikt over de mogelijkheid om de volgende onderzoeken te verrichten of om patiënt hiervoor in de regio te kunnen verwijzen:

- Echografie;
- VCTE-LSM (FibroScan®) met CAP-meting;
- Laboratoriumonderzoek.

Patiënten worden behandeld op de plaats waar dit het beste gedaan kan worden (1^e lijn/ 2^e lijns zorg). Door de risico-inschatting wordt alleen bij patiënten met een hoog risico zorg in de 2^e lijn ('dure zorg') geleverd. Daarnaast draagt een multidisciplinaire aanpak bij aan een verlaging van de risico's die patiënten met MASLD/MASH hebben. Patiënten met een BMI >25 en een co-morbiditeit zoals MASLD/MASH en patiënten met een BMI van 30 of hoger, krijgen een volledige vergoeding van de GLI vanuit het basispakket van de zorgverzekering.

Onderbouwing

Achtergrond

MASLD heeft een hoge prevalentie in Nederland: 22-25% van de algemene volwassen bevolking (van Dijk, 2022). Bij risicogroepen loopt deze prevalentie op tot 50-60%, te weten patiënten met overgewicht/obesitas, metabool syndroom en diabetes mellitus type 2 (DM2, van den Berg, 2017). MASH, het actieve en potentieel progressieve stadium van MASLD, komt naar schatting op grond van de (inter)nationale vakliteratuur bij 3%

van de Nederlanders voor. MASH kan progressie vertonen naar MASH-fibrose en daarna cirrose en zelfs hepatocellulair carcinoom. Het is van belang patiënten met ernstige MASLD-gerelateerde fibrose tijdig te diagnosticeren, aangezien de opeenvolgende MASLD-fibrosestadia een sterke graduele samenhang vertonen met zowel lever-gerelateerde mortaliteit als met 'all-cause mortality' (Taylor, 2020; Dulai, 2017). De laatste jaren komen deze ernstige MASLD-stadia steeds meer voor (Estes, 2018).

Daarnaast treden bij patiënten met MASLD twee keer meer atherosclerotische cardiovasculaire events op (Stols-Goncalves, 2019). Patiënten met MASLD hebben dus vaak cardiometabole comorbiditeiten en lopen daarom bij verschillende medische disciplines. Patiënten en artsen merken progressie van MASLD echter onvoldoende op, omdat MASLD-progressie vaak asymptomatisch verloopt en omdat het bewustzijn van en de kennis over MASLD in de zorg en de implementatie van zorgpaden om voortschrijdende MASLD-stadia tijdig te detecteren, beperkt zijn (Lazarus, 2021). De huidige diagnostische benadering van MASLD varieert sterk, wat leidt tot zowel over- als onderdiagnostiek bij deze groep patiënten en te late detectie van vergevorderde stadia bij patiënten, dat wil zeggen als er al sprake is van ernstige MASLD-fibrose of zelfs MASLD-cirrose of MASLD-gerelateerd hepatocellulair carcinoom. Goede onderlinge samenwerking tussen de betrokken medische disciplines bij de diagnose, stadiëring en behandeling van MASLD is daarom aangewezen, conform de adviezen van (inter)nationale richtlijnen (Cusi, 2022; Marjot, 2020).

Gezien de toenemende prevalentie en ernst van MASLD/MASH is het van belang de zorg goed te organiseren middels een multidisciplinaire aanpak.

Verantwoording

Publicatiedatum : 04-04-2024

Beoordeeld op geldigheid: 19-03-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

van den Berg, E. H., Amini, M., Schreuder, T. C. et al (2017). Prevalence and determinants of non-alcoholic fatty liver disease in lifelines: A large Dutch population cohort. *PLoS One*, 12(2), e0171502.

Cusi, K., Isaacs, S., Barb, D. et al (2022). American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocrine Practice*, 28(5), 528-562.

van Dijk, A. M., Schattenberg, J. M., Holleboom, A. G., & Tushuizen, M. E. (2021). Referral care paths for non-alcoholic fatty liver disease: Gearing up for an ever more prevalent and severe liver disease. *United European Gastroenterology Journal*, 9(8), 903-909.

van Dijk, A. M., Vali, Y., Mak, A. L., Galenkamp, H., Nieuwdorp, M., van den Born, B. J., & Holleboom, A. G. (2022). Noninvasive tests for nonalcoholic fatty liver disease in a multi-ethnic population: The HELIUS study. *Hepatology communications*.

Dulai, P. S., Singh, S., Patel, J. et al (2017). Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 65(5), 1557-1565.

Estes, C., Razavi, H., Loomba, R., Younossi, Z., & Sanyal, A. J. (2018). Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*, 67(1), 123-133.

Lazarus, J. V., Anstee, Q. M., Hagström, H. et al (2021). Defining comprehensive models of care for NAFLD. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 18(10), 717-729.

Marjot, T., Moolla, A., Cobbold, J. F., Hodson, L., & Tomlinson, J. W. (2020). Nonalcoholic fatty liver disease in adults: current concepts in etiology, outcomes, and management. *Endocrine reviews*, 41(1), 66-117.

Stols-Gonçalves, D., Hovingh, G. K., Nieuwdorp, M., & Holleboom, A. G. (2019). NAFLD and atherosclerosis: two sides of the same dysmetabolic coin?. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 30(12), 891-902.

Taylor, R. S., Taylor, R. J., Bayliss, S. et al (2020). Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 158(6), 1611-1625.