

# Fibrosindex minskar behovet av leverbiopsi vid kronisk hepatit C



**JOHAN BJÖRKLUND**, med stud, Karolinska institutet, divisionen för medicin, infektionskliniken, 173, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge  
**SOO ALEMAN**, med dr, Karolinska institutet; ST-läkare, divisionen för medicin, Gastrocentrum Medicin, Karolinska universitets-

sjukhuset, Solna  
**OLA WEILAND**, professor, Karolinska institutet; överläkare, divisionen för medicin, infektionskliniken, 173, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge  
 ola.weiland@ki.se

Sedan länge har leverbiopsi utgjort etablerad standardmetod för att gradera leverfibros vid kronisk viral hepatit [1]. Gradering av leverfibros vid kronisk hepatit C är en viktig markör för hur avancerad sjukdomen är och hur prognosen ter sig, och det väsentligaste underlaget när man beslutar om huruvida antiviral behandling ska påbörjas eller inte [2]. Leverbiopsi är dock ett relativt kostsamt ingrepp, som är associerat med komplikationer som i ett fåtal fall kan vara livshotande [3-5]. Bedömningen av leverskadan försvåras av risken för urvalsfel med under- eller övergradering av fibrosen beroende på dess inhomogena distribution. Bedömningen av biopsin är också individberoende och kan variera stort mellan olika patologer [6]. Även biopsins storlek påverkar bedömningen [7].

Flera studier har gjorts för att hitta alternativ till leverbiopsi för bedömning av fibrosen, främst serummarkörer [8]. En annan relativt ny metod är Fibroscan, som mäter leverns elasticitet med hjälp av en vibrationsgenerator och ultraljud [9]. De enklaste serummarkörerna för bedömning av fibros är rutinanalyser som ALAT, ASAT, PK(INR) och trombocytantal (TPK). Dessa markörer har, i kombination med åldersfaktorn, visat sig kunna förutsäga höggradig fibros med stor säkerhet [8, 10]. Formler som bygger på dessa markörer, till exempel APRI (ASAT to platelet ratio index), GUCI (Göteborg University cirrhosis index) och FIB-4-poäng, har utvecklats så att de korrelerar med graden av fibros. Dessa formler är billiga att använda och medför inget urvalsfel som vid biopsier, dessutom kan komplikationsrisiker som kan finnas vid biopsier undvikas. Formlerna visar dock inte om det föreligger andra patologiska förändringar, till exempel järnöverskott eller steatohepatit [8, 10-12], och graden av inflammatorisk aktivitet kan inte heller bedömas. Målet med den här studien är att utvärdera och jämföra APRI-, GUCI- och FIB-4-metoderna för att se hur väl de korrelerar med avancerad respektive icke avancerad fibros i leverbiopsier hos patienter med kronisk hepatit C.

## METOD

Konsekutiva patienter med kronisk hepatit C som genomgått leverbiopsi på Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge mellan december 2005 och mars 2008 inkluderades retrospek-

»Gradering av leverfibros vid kronisk hepatit C är en viktig markör för hur avancerad sjukdomen är och hur prognosen ter sig ...«

tivt i studien. För att få ett tillräckligt antal patienter med fibros stadium 4 (cirros) inkluderades patienter från en terapi-studie bland cirrospatienter som biopserats före behandling mellan 1988 och 2003 på Karolinska sjukhuset [13]. Patienter som genomgått levertransplantation eller hade andra kroniska leversjukdomar uteslöts.

Leverbiopsierna utfördes ad modum Mengini med en nål på 1,6 mm i diameter [5]. Biopsifynden utvärderades av erfarna icke blindade leverpatologer utan att dessa var medvetna om att resultaten skulle användas i studien. Bedömningen gjordes enligt Ludwig och Batts med separat bedömning av fibrosstadium (F) och inflammationsgrad (A). A0 = ingen inflammation, A1 = minimal inflammation A2 = lindrig inflammation, A3 = moderat inflammation, A4 = kraftig inflammation, F0 = ingen fibros, F1 = portal fibros, F2 = periportal fibros, F3 = septal fibros, F4 = cirros [14].

## Fibrosmarkörer i serum

Serumprov togs i samband med leverbiopsin som en del av rutinmässig provtagning inför leverbiopsi. Dessa markörer användes sedan för att räkna ut poäng enligt tre system, APRI-poäng, GUCI-poäng och FIB-4-poäng (ULN avser det övre normalvärdet, upper limit of normal).

APRI beräknades enligt ekvationen:

$$\text{ASAT } (\mu\text{kat/l}) / \text{ASAT}_{\text{ULN}} (\mu\text{kat/l}) \times 100 / \text{TPK } (10^9/\text{l}) \text{ [8]}$$

GUCI beräknades enligt ekvationen:

$$\text{ASAT } (\mu\text{kat/l}) / \text{ASAT}_{\text{ULN}} (\mu\text{kat/l}) \times \text{PK(INR)} \times 100 / \text{TPK } (10^9/\text{l}) \text{ [12]}$$

FIB-4 beräknades enligt ekvationen:

$$\text{Ålder (år)} \times \text{ASAT } (\text{U/l}) / (\text{TPK } (10^9/\text{l}) \times \text{ALAT}^{1/2} [\text{U/l}]) \text{ [10]}. 1 \mu\text{kat/l} = 60 \text{ U/l}$$

De tre poängsystemens förmåga att skilja höggradig fibros från låggradig fibros (F3/F4 versus F0/F1/F2) jämfördes. Sensiti-

## SAMMANFATTAT

**Leverbiopsi** har länge utgjort etablerad standardmetod för att gradera leverfibros vid kronisk hepatit C. Leverbiopsi kan dock medföra komplikationer. Vi har utvärderat tre fibrosindex, APRI, GUCI och FIB-4, baserade på kemiska och hematologiska rutinanalyser bland 173 patienter med kronisk hepatit C som leverbiopserats.

**Med dessa enkla index** kunde höggradig fibros, fibrosstadium 3 och 4, förutsägas med hög säkerhet hos patienter med kronisk hepatit C. För dessa patienter skulle leverbiopsi ha kunnat undvikas.

**Vi föreslår att GUCI** utnyttjas kliniskt. Detta index ger högst PPV och väljer ut högst andel patienter med höggradig fibros bland utvärderade index. Detta skulle medföra en viss överdiagnostik, som sannolikt kan reduceras om en leverelasticitetsmätning med Fibroscan utförs parallellt. **I framtiden kan** förhoppningsvis en kombination av ett fibrosindex som GUCI, med parallell mätning av leverns elasticitet, ersätta leverbiopsi för flertalet patienter med höggradig fibros.

vitet, specificitet, positiva och negativa prediktiva värden (PPV respektive NPV) beräknades (Nyman et al, Omnistat-Omnirisk, Lasarettet, Trelleborg). De beslutsgränser för varje index som angetts vid beräkning av sensitivitet, specificitet, NPV och PPV i originalpublikationerna användes i studien [8, 10, 12]. Ett P-värde mindre än 0,05 ansågs vara statistiskt signifikant. Vid jämförelse av medelvärden användes genomgående icke-parametriska metoder, Wilcoxon's rangsummetest, och alla beräkningar gjordes med datorprogrammet JMP version 5.1 från SAS Institute.

## RESULTAT

Totalt inkluderades 173 patienter med hepatit C i studien, varav 60 procent män med medelåldern 49 år (17–71 år). 97 patienter (56 procent) hade låggradig fibros (F0/F1/F2) och 76 patienter (44 procent) höggradig fibros (F3/F4). Patienternas basala demografi, relaterat till om de hade låggradig eller höggradig fibros, anges i Tabell I.

## Förmåga att differentiera patienter

Enkla kemiska och hematologiska rutinmarkörer var korrelerade med fibrosgraden, men överlappning mellan låg- och höggradig fibros var frekvent. Samtliga poängsystem, APRI, GUCI och FIB-4, kunde skilja mellan låg- och höggradig fibros bättre än rutinmarkörer, men med fortsatt överlappning ( $P < 0,0001$ ) (Tabell I, Figur 1). Att PK(INR) stiger och trombocyt nivåerna sjunker vid försämrad leverfunktion är väl känt. Det avspeglas också i vår analys, där trombocyt nivåerna är signifikant lägre hos patienter med höggradig fibros än hos dem med låggradig ( $P < 0,0001$ ). Ålder ingår som en variabel i FIB-4-poängs-

stemet och var den enda variabel som inte skilde signifikant mellan låg- och höggradig leverfibros.

## Prediktion av höggradig fibros med poängsystem

Genom att använda de beslutsgränser som angetts i artiklarna där APRI, GUCI och FIB-4 ursprungligen användes har sensitivitet, specificitet, PPV och NPV uttryckta som procenttal för respektive poäng beräknats (Tabell II) [8, 10, 12].

Med olika beslutsgränser kunde låg- och höggradig fibros förutsägas med olika sensitivitet, specificitet, PPV och NPV hos den enskilde patienten. Om hänsyn togs till alla fyra värden var GUCI bäst på att förutsäga höggradig fibros med beslutsgränsen 1,11. Beslutsgränsen för GUCI medförde ett PPV på 85 procent och ett NPV på 78 procent för att förutsäga höggradig fibros, och det omfattade i vår studie 35 procent av patienterna. Specificitet och sensitivitet låg på 91 respektive 67 procent för att förutsäga höggradig fibros. Detta motsvarade i vår studie upptäckt av 61 respektive 76 patienter med höggradig fibros, varav 9 var felklassificerade. Motsvarande siffor för APRI var 34 respektive 76 patienter med 4 felklassificerade, och för FIB-4 23 respektive 76 patienter med 1 felklassificerad.

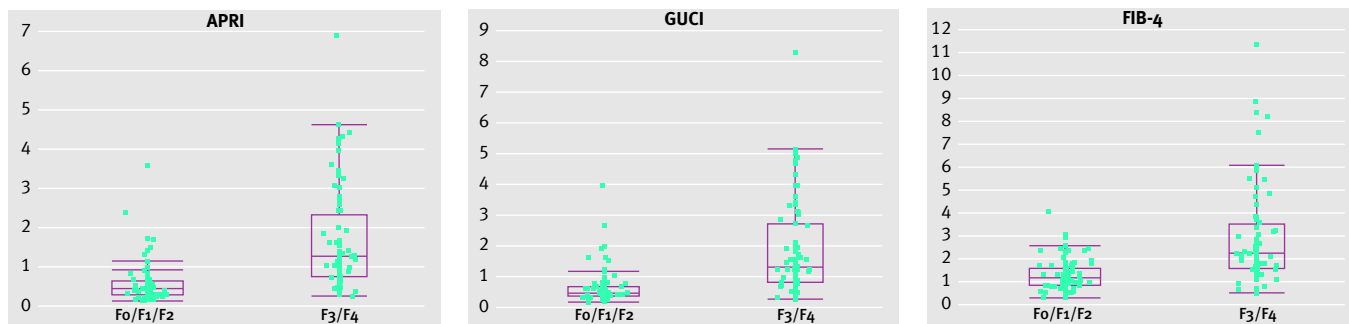
## DISKUSSION

Målet med vår studie var att hitta enkla formler som utgår från kemiska och hematologiska rutinmarkörer för att förutsäga om låg- eller höggradig fibros föreligger hos patienter med kronisk hepatit C, där leverbiopsi utgör etablerad standardmetod. Vi har jämfört tidigare publicerade system som APRI, GUCI och FIB-4 för att se vilket av dessa som i störst utsträckning kan påvisa höggradig fibros med godtagbar känslighet och spe-

**TABELL I. Patientkarakteristika fördelade på alla infekterade med hepatit C (HCV) och låg- respektive höggradig fibros.**

Variabel	Alla HCV	Låggradig fibros Fo/F1/F2	Höggradig fibros F3/F4	P-värde
Patienter, antal (procent)	173 (100)	97 (56)	76 (44)	
Män, antal (procent)	104 (60)	53 (55)	51 (67)	0,10
Ålder vid biopsi, medel (variationsvidd)	49,1 (17–71)	48,0 (17–71)	50,6 (28–68)	0,14
ASAT, medel (variationsvidd) $\mu\text{kat/l}$	1,29 (0,30–5,13)	0,88 (0,30–4,03)	1,83 (0,61–5,13)	<0,000
ALAT, medel (variationsvidd) $\mu\text{kat/l}$	1,81 (0,18–8,85)	1,27 (0,18–8,85)	2,51 (0,73–7,04)	<0,0001
TPK, medel (variationsvidd), $10^9/\text{l}$	219 (80–442)	245 (138–442)	186 (80–418)	<0,0001
PK(INR), medel (variationsvidd)	1,05 (0,9–1,3)	1,04 (0,9–1,3)	1,07 (0,9–1,3)	0,01
Genotyp, antal (procent)				
HCV 1	130 (75)	76 (78)	54 (71)	
HCV 2	13 (8)	7 (7)	6 (8)	
HCV 3	25 (14)	11 (11)	14 (18)	
HCV 4	4 (2)	2 (2)	2 (3)	
HCV 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
HCV 6	1 (1)	1 (1)	0 (0)	
APRI, medel (variationsvidd)	1,06 (0,15–6,90)	0,58 (0,15–3,58)	1,68 (0,26–6,89)	<0,0001
GUCI, medel (variationsvidd)	1,15 (0,15–8,28)	0,61 (0,15–3,94)	1,83 (0,26–8,28)	<0,0001
FIB-4, medel (variationsvidd)	2,33 (0,31–11,36)	1,32 (0,31–4,03)	2,94 (0,55–11,36)	<0,0001
Fibros, antal (procent)				
Stadium 0	4 (2)	4 (4)	0 (0)	
Stadium 1	51 (29)	51 (53)	0 (0)	
Stadium 2	42 (24)	42 (43)	0 (0)	
Stadium 3	30 (17)	0 (0)	30 (39)	
Stadium 4	46 (27)	0 (0)	46 (61)	
Inflammation <sup>1</sup> , antal (procent)				
Grad 0	3 (2)	3 (3)	0 (0)	
Grad 1	75 (43)	71 (73)	4 (6)	
Grad 2	57 (33)	22 (23)	35 (50)	
Grad 3	28 (16)	1 (1)	27 (38)	
Grad 4	4 (2)	0 (0)	4 (6)	

<sup>1</sup> Data saknas för 6 patienter.



**Figur 1.** APRI-, GUCI- och FIB-4-värden hos hepatit C-infekterade patienter med lågradig (F0/F1/F2) eller höggradig (F3/F4) fibros i box plotdiagram. Alla poängsystem uppvisar korrelation med P-värde <0,0001.

cificitet. Samtliga patienter hade redan genomgått leverbiopsi som graderats för fibrosstadium enligt Ludwig och Batts [14].

Enskilda markörer i serum, som ASAT, ALAT, PK(INR) och trombocytnivåer, kunde grovt dela upp patienterna i låg- respektive höggradig fibros enligt gängse klinisk uppfattning. Överlappningen mellan låg- och höggradig fibros var dock mycket stor när bara enstaka markörer användes.

Genom att använda APRI, GUCI och FIB-4, som enkelt kan beräknas på basen av de enskilda kemiska och hematologiska markörerna med hjälp av lättanvända formler, förbättrades diskriminationen avsevärt. Olika beslutsgränser för APRI, GUCI och FIB-4 användes. Förebilden var tidigare publicerade studier som utvärderat respektive index [8, 10, 12].

Patientunderlagen i de tidigare publicerade arbetena skilde sig något från vår studies. Vi valde att inkludera samtliga biopsierade hepatit C-patienter utan strikta kriterier för exklusion [8, 10, 12]. Således exkluderades bara patienter som genomgått levertransplantation och patienter med annan samtidig virushepatit. I de tidigare studierna exkluderades även patienter som genomgått interferonbehandling och patienter med överkonsumtion av alkohol [8, 10, 12]. Detta medförde att vår patientgrupp mer liknar de patienter som kliniker utreder och eventuellt behandlar.

Patienterna var väl fördelade mellan de olika fibrosstadierna: 29 procent i stadium F1, 24 procent i F2, 17 procent i F3 och 27 procent i stadium F4. Patienter med avsaknad av fibros, F0, utgjorde endast 2 procent av materialet, vilket är rimligt eftersom få patienter med obetydlig leverskada biopsierats. Detta torde inte ha påverkat resultatet eftersom vi valde att analysera patienterna fördelade på två grupper: lågradig fibros motsvarande F0/F1/F2 och höggradig fibros motsvarande F3/F4. Patientmaterialet var också väl fördelat vad gäller ålder (17–71 år) och kön. Männen, som normalt alltid dominerar bland patienter med kronisk hepatit C-infektion, utgjorde 60 procent [15].

Våra resultat visar att samtliga studerade poängsystem kunde påvisa höggradig fibros vid de högre beslutsgränser som an-

getts i originalpublikationerna, med ett högt positivt prediktivt värde. Däremot skilde de sig avsevärt åt vad gäller andelen patienter som omfattades vid den valda beslutsgränsen. Störst andel patienter som berördes fann vi med GUCI. Det positivt prediktiva värdet var också relativt jämbördigt för de olika poängsystemen när den högre beslutsgränsen användes för att påvisa höggradig fibros. Med de valda övre beslutsgränserna kunde APRI påvisa höggradig fibros hos 20 procent av patienterna med 85 procents PPV, GUCI 85 procents PPV för 35 procent av patienterna och FIB-4 96 procents PPV för endast 13 procent av patienterna. FIB-4-index hade således högst PPV för att påvisa höggradig fibros när den övre beslutsgränsen användes, men till priset av att mindre än 15 procent av patienterna uppvisade sådana värden. Detta trots att 44 procent av våra patienter hade höggradig fibros enligt leverbiopsifynd. APRI och GUCI uppvisade nästan samma PPV för höggradig fibros, men skillnaden var stor i andelen patienter som uppvisade dessa värden; 20 respektive 35 procent.

GUCI befanns ge bästa sammantaget resultat för att påvisa höggradig fibros då det täckte in störst andel av våra patienter som hade höggradig fibros verifierad med leverbiopsi. Inkludering av PK(INR) i index tycks således ytterligare förbättra chansen att påvisa höggradig fibros eftersom APRI skiljer sig från GUCI endast genom att det inte inkluderar PK(INR).

Det är ur klinisk synvinkel viktigt att kunna identifiera patienter med höggradig fibros, framför allt dem med cirros. Dessa patienter är i stort behov av antiviral behandling och behöver regelbundna kontroller på grund av komplikationer i form av portal hypertension och leversvikt. Patienter med levercirros löper också ökad risk för att utveckla hepatocellulär cancer och behöver screenas regelbundet.

**»Det är ur klinisk synvinkel viktigt att kunna identifiera patienter med höggradig fibros, framför allt dem med cirros.«**

**TABELL II.** Sensitivitet, specificitet, positivt prediktivt värde (PPV) och negativt prediktivt värde (NPV) för att förutsäga höggradig fibros för poängsystemen APRI, GUCI och FIB-4 vid olika beslutsgränser. Procenttalet anger hur stor andel patienter den givna beslutsgränsen omfattar.

Index	Beslutsgränser	Procent	Höggradig fibros (F3/F4)			
			Sensitivitet	Specificitet	PPV	NPV
APRI	>0,5	63,6	85,5	53,6	59,1	82,5
	>1,5	19,7	38,2	94,8	85,3	66,2
GUCI	>0,33	85,0	97,4	18,0	50,3	88,9
	>1,11	34,7	67,1	90,7	85,0	77,9
FIB-4	>1,45	57,2	89,5	68,0	68,7	89,2
	>3,25	13,3	28,9	99,0	95,7	64,0

Nyligen har mätning av leverns elasticitet börjat användas för att bedöma leverfibrosens omfattning. Undersökningen har visat sig medföra hög säkerhet när det gäller att urskilja patienter med cirros [9]. Genom att kombinera ett fibrosindex baserat på markörer i serum med mätning av leverns elasticitet, med hjälp av ultraljudsbaserade Fibroscan, kan en starkare korrelation med fibrosstadiet uppnås än om man använder metoderna var för sig [9]. Castera et al har tittat på APRI och Fibrotest i kombination med Fibroscan. Fibrotest är ett betydligt mer komplicerat index än de vi har beskrivit. Det bygger inte bara på rutinkemiska analyser utan kräver också elfores [9]. Fibrotest är dessutom licensbelagt, vilket innebär ökad kostnad för provtagningen. Genom att kombinera fibrotestets fibrosindex med Fibroscan uppnåddes ett AUROC (area under receiver operating characteristic curve) på 95 procent (konfidensintervall 0,91–0,97), vilket var bättre än vid användning av annat fibrosindex [9]. Med enbart GUCI kunde ett AUROC på 74 procent uppnås för att påvisa Ishak-fibros-poäng 3–6, vilket motsvarar Ludwig-Batts-poäng F3/F4 [12].

I vår studie kunde enkla index baserade på kemiska och hematologiska rutinanalyser påvisa höggradig fibros med ganska stor säkerhet hos en stor andel patienter med kronisk hepa-

»I vår studie kunde enkla index ... påvisa höggradig fibros med ganska stor säkerhet hos en stor andel patienter med kronisk hepatit C.«

tit C. För dessa patienter skulle leverbiopsi ha kunnat undvikas. Vi föreslår att GUCI utnyttjas kliniskt. GUCI ger högst PPV och väljer ut högst andel patienter med höggradig fibros bland de index som utvärderats. Detta skulle medföra en viss överdiagnostik, som sannolikt kan reduceras om en leverelasticitetsmätning utförs parallellt. I framtiden kan förhoppningsvis en kombination av fibrosindex som GUCI och mätning av leverns elasticitet med Fibroscan ersätta leverbiopsi för flertalet patienter med höggradig fibros.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

*Kommentera denna artikel på lakartidningen.se*

## REFERENSER

1. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004;39(4):1147-71.
2. Wejstal R, Alaeus A, Fischler B, Reichard O, Uhnö I, Weiland O. Chronic hepatitis C: updated Swedish consensus. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(8):445-51.
3. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology*. 2000;32(3):477-81.
4. Castera L, Negre I, Samii K, Buffet C. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. *Hepatology*. 1999;30(6):1529-30.
5. Weiland O, Broström C. Liverbiopsi med engångsinstrument. *Läkartidningen*. 1981;78:1543-4.
6. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(10):2614-8.
7. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol*. 2003;39(2):239-44.
8. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple non-invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-26.
9. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*. 2008;48(5):835-47.
10. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple non-invasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-25.
11. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32-6.
12. Westin J, Ydreborg M, Islam S, Alsiso A, Dhillon AP, Pawlotsky JM, et al. A non-invasive fibrosis score predicts treatment outcome in chronic hepatitis C virus infection. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:73-80.
13. Syed E, Rahbin N, Weiland O, Carlsson T, Oksanen A, Birk M, et al. Pegylated interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection in patients with Child-Pugh Class A liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(11):1378-86.
14. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(12):1409-17.
15. Hollander A, Glaumann H, Weiland O. Histological findings, genotype distribution and percentage of patients fulfilling the treatment criteria among patients with chronic hepatitis C virus infection in a single Swedish centre. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(2):164-7.