

# Mätning av leverelasticitet kan differentiera hög- och lågradig fibros

Ny metod kan minska behovet av leverbiopsi vid kronisk hepatit C



ANN WEJDMARK, med kand  
OLA WEILAND, professor, över-  
läkare ola.weiland@ki.se; båda  
Karolinska institutet, infek-

tionskliniken, Karolinska uni-  
versitetssjukhuset Huddinge,  
Stockholm

Leverbiopsi utgör alltså standardmetod för att utvärdera graden av fibros hos patienter med kronisk hepatit C. Korrekt gradering av fibrosen är en av de viktigaste markörerna för beslutet om antiviral behandling och bedömning av prognosen. Det finns dock ett antal nackdelar med leverbiopsi, varför andra metoder för bedömning av fibrosstadium behövs. Leverbiopsi är ett invasivt ingrepp som är associerat med vissa komplikationer som blödning och smärta samt obehag för patienten [1]. Dessutom finns vissa urvalsfel vid bedömningen av biopsin, eftersom endast en 50 000-del av levern undersöks; fibrosen kan felgraderas beroende på att den kan vara inhomogent fördelad i parenkymet. Bedömningen av biopsin kan variera mellan olika patologer, eftersom bedömningen är individberoende [2].

Flera studier har därför gjorts för att hitta alternativ till leverbiopsi, främst med utnyttjande av serummarkörer. De enklaste markörerna är rutinblodprov som ALAT, ASAT, PK(INR) och TPK. Olika fibrosindex uträknade med dessa markörer har visat sig kunna förutsäga fibrosgraden med ganska stor sannolikhet [3].

En annan icke-invasiv metod som utvecklats under de senaste åren är Fibroscan, som mäter leverns elasticitet med hjälp av ultraljud. Denna metod har visat sig kunna diagnostisera cirros med högre träffsäkerhet än biokemiska markörer [4]. Metoden är snabb, enkel och har hög reproducerbarhet [5]. Den kan däremot inte mäta inflammationsgraden, som är en betydelsefull faktor för bedömning om behandlingsindikation föreligger eller inte. Metoden är dock särskilt lämpad för värdering av fibrosstadium vid kronisk hepatit C, och i text Frankrike har den i kombination med ett fibrosindex ersatt biopsi för bedömning av behandlingsbehov vid kronisk hepatit C.

Mätvärden kan vara svåra att få hos patienter med högt BMI och hos dem med små revbensmellanrum, och metoden fungerar inte vid ascites [6].

»Denna metod har visat sig kunna diagnostisera cirros med högre träffsäkerhet än biokemiska markörer...«

Syftet med studien var att värdera hur mätning av leverelasticitet med Fibroscan kan skilja mellan hög- och lågradig fibros vid kronisk hepatit C. Dessutom studerades hur leverelasticitetsmätning står sig i jämförelse med leverbiopsi och GUCI-index (Göteborg University cirrhosis index).

## MATERIAL OCH METOD

**Patienter.** Under maj 2009 gjordes en retrospektiv genomgång av de cirka 500 patienter med kronisk hepatit C som genomgått undersökning av leverelasticitet med metoden Fibroscan under perioden juni 2008–april 2009 på infektionskliniken vid Karolinska universitetssjukhuset Huddinge i Stockholm. Patienter med hepatit B-virusinfektion eller annan kronisk leversjukdom än hepatit C uteslöts, liksom patienter som inte genomgått leverbiopsi inom 2 år före leverelasticitetsundersökningen. Totalt inkluderades 62 patienter.

**Leverbiopsi.** Leverbiopsierna utfördes ad modum Menghini med en nål med diameter 1,6 mm. Biopsierna utvärderades av leverpatologer utan vetskap om denna studie. Alla biopsier utvärderades enligt Ludwig och Batts, där fibrosstadium (F) och inflammationsgrad (A) separeras: A0 = ingen inflammation, A1 = minimal inflammation, A2 = mild inflammation; A3 = moderat inflammation, A4 = kraftig inflammation, F0 = ingen fibros, F1 = portal fibros, F2 = periportal fibros, F3 = septal fibros, F4 = cirros [7].

Patienternas fibros indelades i låg- och höggradig definierad som fibrosstadium F0–F2 respektive F3–F4.

**Fibrospöäng.** Serumprov togs i samband med undersökningen av leverelasticitet för bestämning av ASAT, PK(INR) och TPK med rutinmässiga metoder. Dessa markörer användes sedan för att räkna ut fibrosindexet GUCI.

GUCI beräknades enligt formeln:

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

**Leverelasticitet.** Leverelasticiteten bestämdes med transient elastografi, sk Fibroscan, en icke-invasiv metod som mäter leverns elasticitet med hjälp av en vibrationsgenerator

## SAMMANFATTAT

**Leverbiopsi** är standardmetod för fibrosbedömning, men icke-invasiva metoder är på frammarsch.

**Retrospektivt** studerades patienter med kronisk hepatit C, som genomgått biopsi inom 2 år före mätning av leverelasticitet med metoden Fibroscan.

**Låg- och höggradig** fibros definierades som fibrosstadium F0–F2 respektive F3–F4. Fibrosindexet GUCI bestämdes med hjälp av ASAT, PK(INR) och TPK.

**Totalt inkluderades** 62 patienter med kronisk respektive efter behandling utläkt kronisk hepatit C.

**Mätning av** leverelasticitet kunde skilja mellan låg- och höggradig fibros med stor statistisk signifikans och liten överlappning,  $P < 0,001$ . **Metoden kan** därför ersätta biopsi för bedömning av fibrosstadium hos majoriteten av patienter med kronisk hepatit C.

och ultraljud [8]. Kort förklarar placeras undersökningsproben mellan revbenen i höjd med höger leverlob. Vibratorn alstrar en stötvåg, vars hastighet genom leverparenkymet är proportionell mot leverns stelhet. Hastigheten mäts med ultraljudsteknik. Man gör minst 10 godkända mätningar på samma punkt. Programvaran räknar sedan ut elasticitetsvärdet uttryckt i kPa som ett medianvärde med ett spridningsmått, interkvartilavstånd (IQR), som utgör de centrala 50 procentilerna. Minst 60 procent av mätningarna ska vara lyckade, och IQR-värdet ska inte överstiga 30 procent av medianvärdet för att undersökningen ska anses vara adekvat [8].

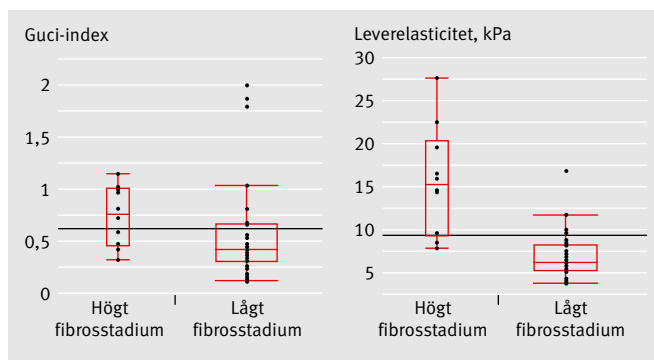
**Genotyp och virusmängd.** Genotyp och virusmängd bestämdes med rutinmässiga metoder. Virusmängden beräknades som basalt virus-RNA före behandling. Ingen virusmängd bestämdes hos de transplanterade patienterna.

## RESULTAT

### Patientkaraktäristika

Totalt inkluderades 62 patienter i studien: 43 män (69 procent) och 19 kvinnor. Medelåldern var 53 år (29–72 år). Totalt 31 patienter hade kronisk hepatit C, 6 hade utläkt hepatit C, och 25 hade hepatit C-återfall efter levertransplantation. Totalt hade 43 patienter (69 procent) låggradig fibros (F0–F2), och 19 patienter (31 procent) hade höggradig fibros (F3–F4). Patienternas basala demografi uppdelat på kronisk hepatit C, utläkt infektion och återfall efter levertransplantation kan ses i Tabell I.

De transplanterade patienterna hade högre andel höggradig fibros (56 procent) än patienter med kronisk hepatit C (48 procent) och patienter med utläkt infektion (0 procent). Detta avspeglade sig tydligt när leverelasticiteten och GUCI-index mättes. Vi fann att medelvärdet på leverelasticiteten (kPa) var 13,0 hos de transplanterade, 10,1 hos dem med kronisk hepatit C och 5,2 hos dem med utläkt infektion ( $P < 0,003$ , Wilcoxon's rangsummetest). Motsvarande medelvärde för GUCI-



**Figur 1.** Två olika metoders förmåga att skilja mellan höggradig och låggradig leverfibros (illustrerat med låddiagram) hos patienter med kronisk hepatit C: till vänster GUCI (Göteborg University cirrhosis index); till höger mätning av leverelasticitet.

index var 1,77, 0,69 och 0,30 hos dem med kronisk infektion, de transplanterade respektive dem med utläkt infektion ( $P < 0,003$ , Wilcoxon's rangsummetest).

### Förmåga att skilja patienter med låg- och höggradig fibros

**GUCI-index.** Hos patienter med kronisk och utläkt hepatit C kunde GUCI-index skilja mellan låg- och höggradig fibros med viss överlappning ( $P = 0,04$ ) (Figur 1, diagrammet till vänster). Medianvärdet för GUCI-index hos dem med höggradig fibros var 0,77 och hos dem med låggradig 0,42. Den 25:e–75:e percentilen var mellan 0,46 och 1,02 hos dem med höggradig fibros och mellan 0,31 och 0,66 hos dem med låggradig fibros.

**Fibroscan.** Fibroscan kunde med stor statistisk signifikans skilja mellan låg- och höggradig fibros hos patienter med kronisk och utläkt hepatit C med mindre överlappning ( $P < 0,0001$ ) (Figur 1, diagrammet till höger). Medianvärdet för leverelasti-

**TABELL I.** Patientkaraktäristika uppdelat i alla fall av hepatit C (HCV), kronisk infektion och utläkt infektion samt transplanterade patienter. (GUCI = Göteborg University cirrhosis index.)

	Alla HCV	Kronisk HCV	Utläkt HCV	Transplanterade patienter
Antal, n (procent)	62 (100)	31 (50)	6 (9,7)	25 (40,3)
Andel män, n (procent)	43 (69)	21 (67,7)	3 (50)	19 (76)
Ålder, år (variationsvidd)	53,3 (29–71)	51,6 (29–71)	47,5 (31–56)	56,8 (49–67)
<i>HCV-genotyp, n (procent)</i>				
1	41 (66,1)	23 (74,2)	2 (33,3)	16 (64)
2	6 (9,7)	3 (9,7)	1 (16,7)	2 (8)
3	11 (17,7)	3 (9,7)	2 (33,3)	6 (24)
4	3 (4,8)	2 (6,5)	0 (0)	1 (4)
HCV-RNA $\times 10^3$ , medelvärde (variationsvidd)	3 085 (0–15 600)	3 724 (201–5 600)	0 (0–0)	–
TPK $\times 10^9$ , medelvärde (variationsvidd)	178 (33–383)	206 (74–383)	269 (238–303)	121 (33–241)
ASAT, medelvärde (variationsvidd), $\mu\text{kat/l}$	0,97 (0,27–3,39)	0,82 (0,37–2,25)	0,53 (0,27–1,21)	1,26 (0,37–3,39)
<i>Fibrosstadium enligt biopsi, n (procent)</i>				
F0	1 (1,6)	1 (3,2)	0 (0)	0 (0)
F1	17 (27,4)	6 (19,3)	5 (83,3)	6 (24)
F2	25 (40,3)	14 (45,2)	1 (16,7)	10 (40)
F3	16 (25,8)	7 (22,6)	0 (0)	9 (36)
F4	3 (4,8)	3 (9,7)	0 (0)	0 (0)
GUCI, medelvärde (variationsvidd)	1,03 (0,13–4,96)	0,69 (0,15–2,00)	0,30 (0,13–0,66)	1,77 (0,25–4,96)
Leverelasticitet enligt Fibroscan, medelvärde (variationsvidd), kPa	10,8 (3,7–30,8)	10,1 (3,7–27,7)	5,2 (3,9–6,4)	13,0 (4,9–30,8)
Låg-/höggradig fibros (andel höggradig fibros, (procent))	43/19 (31)	21/10 (48)	6/0 (0)	16/9 (56)

»Dessutom möjliggör metoden att fibrosförlopp kan följas över tiden, vilket inte är lika lätt med leverbiopsi ...«

citet (kPa) hos dem med höggradig fibros var 15 och hos dem med låggradig 6,1. Den 25:e-75:e percentilen var mellan 9 och 20 hos dem med höggradig fibros och mellan 5,3 och 8,1 hos dem med låggradig.

Leverelasticiteten mätt med Fibroscan visade sig vara ett bättre sätt att differentiera mellan låg- och höggradig fibros än GUCI-index, eftersom Fibroscan-metoden ledde till mindre överlappning.

Även hos de patienter som blivit transplanterade kunde denna metod skilja mellan låg- och höggradig fibros (P < 0,001), vilket inte GUCI-index kunde.

**DISKUSSION**

Målet med vår studie var att utvärdera Fibroscans förmåga att skilja mellan hög- och låggradig fibros jämfört med GUCI-index och leverbiopsi.

Vår studie har visat att leverelasticitetsmätning med Fibroscan med stor säkerhet och liten överlappning kan differen-

tiera patienter med hög- och låggradig fibros. Metoden visade sig vara bättre än ett fibrosindex som GUCI-index för differentiering mellan avancerad och icke-avancerad fibros hos patienter med kronisk hepatit C.

Leverelasticitetsmätning var dock främst användbar och bäst på att skilja hög- från låggradig fibros hos patienter med kronisk hepatit C. I vårt begränsade material felklassificerades endast 2 av 10 med höggradig fibros med leverelasticitetsmätning och endast 3/27 (11 procent) med låggradig fibros enligt biopsin, om en brytpunkt på 9,5 kPa användes för att skilja hög- och låggradig fibros.

Som fibrosindex baserat på serummarkörer valde vi GUCI-index (Göteborg University cirrhosis index) [9]. En värdering av olika fibrosindex förmåga att förutsäga hög- och låggradig fibros hos patienter med kronisk hepatit C har nyligen publicerats i Läkartidningen [9]. Bland de jämförda fibrosindexen (APRI, GUCI och FIB-4) var GUCI bäst på att förutsäga höggradig fibros [9].

Tidigare studier har liksom vår visat att leverelasticitetsmätning med Fibroscan med stor säkerhet kan förutsäga höggradig fibros vid kronisk hepatit C. Följaktligen har Castera et al visat att när en brytpunkt på 9,5 kPa användes för att påvisa höggradig fibros kunde denna predikteras hos 87 procent med avancerad fibros enligt leverbiopsin [10]. Samma studie visade att leverelasticitetsmätning var överlägsen de olika biokemiska fibrosmarkörerna på att detektera cirros. Ännu bättre var kombinationen av leverelasticitetsmätning och ett kommersiellt fibrosindex, Fibrotest. Det är dock mer komplicerat att använda än GUCI, det är också dyrt och kräver en undersökning med elfores [10].

**Kan ge felaktiga värden i vissa situationer**

Mätning av leverelasticitet i vår studie visade att transplanterade patienter med hepatit C-återfall har mer fibros än patienter med kronisk hepatit C som inte transplanterats och signifikant mer än patienter med läkt infektion, där alla våra patienter hade låggradig fibros. Vi kunde också se att patienter med utläkt infektion efter behandling hade förbättrat sitt fibrosstadium mätt med Fibroscan jämfört med fibrosstadiet före behandlingen påvisat med leverbiopsi [opubl data]. Detta stämmer väl med internationella erfarenheter, som vid långtidsuppföljning av patienter med utläkt hepatit C efter behandling visat att majoriteten förbättrat sitt fibrosstadium vid uppföljningsbiopsin [11].

I vår studie inkluderades både patienter som färdigbehandlats för sin hepatit C, patienter med pågående behandling och transplanterade patienter – en blandning som många kliniker träffar i sin vardag.

Undersökning av leverelasticitet med Fibroscan medför felaktiga värden i vissa situationer. Bland annat leder akut leversvikt [12], kolestas [13] och akut inflammation till ökad leverstelhet utan att höggradig fibros föreligger, och detta utgör en felkälla som undersökaren måste ta hänsyn till. Även högersidig hjärtsvikt kan öka leverstelheten. Vid dessa åkommor är leverelasticitetsmätning otillförlitlig för att bedöma fibrosstadiet. Leverförfettning däremot verkar inte påverka resultatet på samma sätt, om inte steatohepatit med inflammation föreligger [14].

**Minskat behov av leverbiopsier**

FibroScan kommer i framtiden att bli ett värdefullt instrument för värdering av fibrosstadiet hos patienter med kronisk hepatit C-infektion inför ställningstagande till behandling. Undersökningen kommer även att minska behovet av leverbiopsier. Detta kan möjligen också i viss mån gälla transplan-

**Annonsera efter läkare?**  
 En annons i Läkartidningen ger automatiskt en annons på vår jobbsajt **Karriär&Arbete**

Utmanande saklig **Läkartidningen**

terade patienter med hepatit C-recidiv efter transplantationen, vilket visats i en studie [15]. För transplanterade patienter gäller dock att biopsi inte kan undvikas för att avgöra om avstötning föreligger eller inte, en komplikation som är svår att skilja från hepatit C-recidiv.

## Fibrosförlopp kan följas över tiden

Sammanfattningsvis har vi funnit att elasticitetsmätning kan differentiera mellan hög- och lågradig fibros med stor säkerhet. Eftersom metoden är icke-invasiv har den många fördelar, t ex enkelhet och snabbhet. Dessutom möjliggör metoden att fibrosförlopp kan följas över tiden, vilket inte är lika lätt med leverbiopsi, som accepteras sämre och är dyrare och förknippat med fler komplikationer.

Vi är övertygade om att mätning av leverelasticitet kommer att ersätta leverbiopsi för gradering av leverfibros hos majoriteten av patienter med kronisk hepatit C.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

**Kommentera** denna artikel på [Lakartidningen.se](http://Lakartidningen.se)

### REFERENSER

- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001; 344(7):495-500.
- 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.
- Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-26.
- Castera L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, Bernard PH, Foucher J, Merrouche W, et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol*. 2009;50(1):59-68.
- Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut*. 2007;56(7):968-73.
- Sandrin L, Fourquet B, Hasque-noph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(12):1705-13.
- Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(12):1409-17.
- Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*. 2008;48(5):835-47.
- Björklund J, Aleman S, Weiland O. Fibrosindex minskar behovet av leverbiopsi vid kronisk hepatit C. *Lakartidningen*. 2009;106(14):1016-9.
- Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128(2):343-50.
- George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology*. 2009;49(3):729-38.
- Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Haussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology*. 2008;47(2):592-5.
- Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, Fonouni H, Mehrabi A, Buchler MW, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology*. 2008;48(5):1718-23.
- Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol*. 2008;48(4):606-13.
- Carrion JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12(12):1791-8.