

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

klinisk spørgsmål, hvorfor det sundhedsøkonomisk er umuligt at vurdere, om prisen for den helbredsmæssige gevinst ved at bruge den ene metode frem for den anden er rimelig. Som det ser ud i dag, er der trods ufuldstændig information indikationer for, at den mest effektive behandling samtidig er forbundet med de laveste samfundsmæssige omkostninger. Det sundhedsøkonomiske perspektiv på behandling af kronisk lænderygsmerter, som det ser ud i dag, støtter således anvendelsen af den bedste teknologi.

Korrespondance: *Rikke Søgaard*, Forsknings Hus, Aalborg Sygehus, DK-9000 Ålborg E-mail: rs@rikkesogaard.dk

Antaget: 21. januar 2008

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Christensen FB. Lumbar spinal fusion. *Acta Orthop Scand Suppl* 2004;75:2-43.
- Lipson SJ. Spinal fusion surgery – advances and concerns. *N Engl J Med* 2004;350:643-4.
- Soegaard R, Christensen FB. Health economic evaluation in lumbar spinal fusion: a systematic literature review anno 2005. *Eur Spine J* 2006;15:1165-73.
- Fritzell P, Hagg O, Jonsson D et al. Cost-effectiveness of lumbar fusion and nonsurgical treatment for chronic low back pain in the Swedish Lumbar Spine Study: a multicenter, randomized, controlled trial from the Swedish Lumbar Spine Study Group. *Spine* 2004;29:421-34.
- Rivero-Arias O, Campbell H, Gray A et al. Surgical stabilisation of the spine compared with a programme of intensive rehabilitation for the management of patients with chronic low back pain: cost utility analysis based on a randomised controlled trial. *BMJ* 2005;330:1239-45.
- Kuntz KM, Snider RK, Weinstein JN et al. Cost-effectiveness of fusion with and without instrumentation for patients with degenerative spondylolisthesis and spinal stenosis. *Spine* 2000;25:1132-9.
- Katz JN, Lipson SJ, Lew RA et al. Lumbar laminectomy alone or with instrumented or noninstrumented arthrodesis in degenerative lumbar spinal stenosis. *Spine* 1997;22:1123-31.
- Soegaard R, Bunge C, Christiansen T et al. Circumferential fusion is dominant over posterolateral fusion in a long-term perspective: cost-utility evaluation of a randomized, controlled trial in severe, chronic low back pain. *Spine* 2007;32:2404-14.
- Freeman BJ, Steele NA, Sach TH et al. Cost-effectiveness of two forms of circumferential lumbar fusion: a prospective, randomised, controlled trial. *Spine* 2007;32:2891-98.
- Soegaard R, Bunge CE, Christiansen T et al. Determinants of cost-effectiveness in lumbar spinal fusion using the net benefit framework: a 2-year follow-up study among 695 patients. *Eur Spine J* 2007;16:1822-31.

Fibroskanning til diagnostik af leverfibrose

Læge Belinda Klemmensen Mössner, professor Court Pedersen & afdelingslæge Peer Brehm Christensen

Odense Universitetshospital, Infektionsmedicinsk Afdeling Q

Leverfibrose er en kendt komplikation i forbindelse med mange kroniske leversygdomme. Diagnosen stilles ved histologisk undersøgelse af levervæv, hvor fibrosegraden i Danmark sædvanligvis inddeles efter Metavir-klassifikationen; hvor F0 er normalt væv, F1 portal fibrose, F2 et enkelt bindevævsseptum, F3 mange bindevævsseptum og F4 cirrose (regenerationsnoduli) [1, 2]. Cirrose af alle ætiologier er forbundet med betydelig overdødelighed som følge af komplikationer i form af blødende oesofagusvaricer, ascites, leversvigt og hepatocellulært karcinom.

Kronisk hepatitis giver typisk ingen eller uspecifikke symptomer og bliver ofte opdaget ved en tilfældig blodprøvekontrol. Levercirrose er ligeledes i mange tilfælde asymptomatisk og opdages ofte først, når komplikationerne indtræder.

Leverbiopsi

I internationale kliniske retningslinjer anbefales histologisk undersøgelse af levervæv som referencemetode til at diagnosticere og vurdere graden af fibrose med [3, 4].

Ved leverbiopsi udtages et stykke væv svarende til ca. 1/50.000 af leveren, dette kan være problematisk, da forandringer (som cirrose) ikke er jævnt fordelt i leveren. En leverbiopsi bør være mindst 15 mm og indeholde ti portalrum for

at kunne bruges til gradering af leverfibrose. I et studie, hvor kirurgisk biopsi blev brugt som facitliste, blev kun 65% af 15 mm-leverbiopsier scoret korrekt i henhold til Metavir, dette blev øget til 75% ved en biopsilængde på 25 mm [5]. Overensstemmelsen for cirrosediagnosen ved gentagen biopsi eller samtidig biopsi fra flere steder i leveren og ved interobserverstudier er fundet at være 80% [6-8].

Leverbiopsi er en invasiv og tidskrævende procedure. De vigtigste bivirkninger er smerter (ca. en af tre), blødning (ca. en af 1.000) og død (ca. en af 10.000). Selv om biopsi anbefales som led i udredning af patienter med formodet fibrose eller cirrose, er der patienter, som af frygt for indgrebet ikke får udført en leverbiopsi, og derfor forbliver udiagnosticerede med risiko for suboptimal behandling.

Det har længe været forsøgt at finde alternative metoder til påvisning af leverfibrose. Det er ikke lykkedes at finde en enkelt serologisk markør for fibrose, ej heller ved at kombinere markører i forskellige scoringssystemer er det lykkedes at klassificere fibrose entydigt [9, 10]. Cirrose kan i nogle tilfælde påvises med ultralyd (UL)-skanning, computertomografi (CT) og magnetisk resonans (MR)-skanning, men UL-skanning har vist sig at være stærkt observatørafhængig, og CT/MR-skanning er begge resursekrævende og ikke tilstrækkeligt sensitive til diagnosticering af de tidlige stadier af fibrose [11].

Fibroskanning

Fibroskanning (*transient elastography*) er et nyt princip inden

Figur 1. En fibroskanner, hvor skærmbilledet ses opdelt i bl.a. et *m-mode*-ultralydbillede (gråt) og et billede af den elastiske bølges hastighed i leveren (orange). Endvidere ses det, hvorledes proceduren udføres med transduceren, der holdes vinkelret på huden over højre leverlap.



for fibrosediagnostik: Leverens elasticitet (stivhed) bestemmes ved måling af udbredelseshastigheden af en lavfrekvent trykbølge gennem vævet – jo stivere væv, jo hurtigere udbredelse (Figur 1).

En impulsgiver i transducerhovedet genererer vibrationer, som medfører elastiske bølger i leveren, spredningshastigheden af disse måles vha. ultralyd. Udbredelseshastigheden af de elastiske bølger omregnes til levervævet's stivhed efter følgende formel:

$$E = 3 \rho V_s^2 = 3 \rho \left(\frac{d}{t} \right)^2$$

hvor E er vævet's elasticitet, ρ er vævet's massefylde, og V er impulsens hastighed gennem vævet (*shear velocity*) udtrykt som d = afstanden tilbagelagt af deformeringsbølgen til tiden t.

Proceduren foretages med patienten liggende i rygleje med højre arm under hovedet i maksimal abduktion. Transduceren placeres vinkelret på huden over højre leverlap (typisk ved IC-rum 8-9, midtaksillærlijen). Ved hjælp af en indbygget *m-mode*-ultralydskanner lokaliseres et leverområde, som er ca. 6 cm tykt og uden store vaskulære strukturer eller costae. En trykbølge udløses, og hastigheden gennem vævet registreres. Hver måling tager ca. 20 sekunder og er følsom for placering af proben, afstanden mellem costa, subkutan fedtmængde og patientens respiration. Proceduren gentages, indtil der foreligger ti teknisk tilfredsstillende målinger, og resultatet angives som den mediane elasticitetskoefficient i kPa med interkvartil spændvidde (IQR) af målingerne. Undersøgelsen godkendes, hvis IQR højst udgør 25% af medianværdien, og mindst 50% af målingerne giver en elasticitetskoefficient. Med apparatet kan man måle 2-75 kPa, og måleudsikkerheden angives til 0,5 kPa. Normalt levervæv har en elasticitetskoefficient på 3-8 kPa, 8-12 kPa svarer til fibrose og >12 kPa til cirrose.

Proceduren er noninvasiv, uden risici eller bivirkninger og kan gennemføres hos 95% af patienterne med viral hepatitis. Dens begrænsning er diagnostik hos adipøse patienter (*body mass index* (BMI) > 30), hvor det subkutane fedtlag kan hindre impulsen i at »nå ind til« leveren. Af samme grund kan patienter med ascites over leveren ikke skannes, hvilket for patienter med parenkymatøs leverlidelse mest er et teoretisk problem, da de så pr. definition har inkompenseret levercirrose.

Apparatet er indtil videre kun markedsført af et enkelt firma (Echosens) og koster ca. 600.000 kr.

Leverbiopsi versus fibroskanning

Fibroskannings (elastiometri) diagnostiske sensitivitet og specificitet er valideret ved sammenligning med histologi, hvor vævet er opnået ved leverbiopsi. Overensstemmelsen udtrykkes i de fleste foreliggende undersøgelser som arealet under kurven (AUC) bestemt i en *receiver operating curve* (ROC): afskæringsværdien varieres fra 0 til ∞ og for hver afskæringsværdi udregnes den sandt positive og den falsk positive fraktion. Perfekt overensstemmelse har et AUC på 1,0. Hvis overensstemmelsen er helt tilfældig er AUC 0,5. Fordelen ved ROC-analysen er, at den er mindre afhængig af prævalensen af positive fund end angivelse af positive og negative prædiktive værdier og derfor er bedre egnet til sammenligning mellem forskellige studier [12].

Gennemgående for studierne er, at der findes god overensstemmelse for diagnosticering af cirrose, med AUROC >0,90 for alle studierne (Tabel 1). Det skal dog bemærkes, at afskæringsværdien i de enkelte studier svinger 11,8-17 kPa. Jo højere afskæringsværdi, jo lavere sensitivitet og højere specificitet. Det er undtagelsen, at forfatterne har angivet, hvordan de har fundet frem til den valgte afskæringsværdi.

Reproducerbarhed

I et nyligt publiceret studie af *Fraquelli et al* har man undersøgt inter/intraobservatorvariansen af fibroskanning [19].

Studiet var prospektivt og indkluderede 200 konsekutive patienter, der havde parenkymatøs leverlidelse og på grund af forbigående eller persisterende forhøjet alaninaminotransferase fik foretaget leverbiopsi. Alle patienter blev skannet af to observatører samme dag, som der blev foretaget leverbiopsi, og igen højst tre dage senere af begge undersøgere. *Inter class correlation coefficient* (ICC) mellem de to observatører var 0,98. Der blev fundet reduceret interobservator-ICC ved BMI >25, steatose og lavere fibrosegrader (F0-1). Intraobservator-ICC var 0,98 for begge observatører.

Som konklusion blev det fundet, at fibroskanning er en brugervenlig og reproducerbar metode, men det noteres, at forsigtighed bør udvises i den kliniske hverdag med at bruge fibroskanning som surrogat for leverbiopsi, da reproducerbarheden hos visse patientgrupper er signifikant reduceret i undersøgelsen

Disse resultater er i overensstemmelse med resultaterne af

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Sammenligning mellem fibroskanning og leverbiopsi ved fibrosediagnostik. F angiver fibrosegraden i henhold til Metavir-klassifikationen.

Reference	Ætiologi	Antal	Afskæring F ≥ 2	AUROC F ≥ 2	Afskæring F ≥ 4	AUROC F ≥ 4
<i>Castera et al</i> [13]	HCV	183	7,1	0,83	12,5	0,95
<i>Coco et al</i> [14]	HCV HBV	228	8,3	0,932	14	0,957
<i>Colletta et al</i> [15]	HCV	40	8,7			
<i>de Ledinghen et al</i> [16]	HCV (hiv)	72	4,5	0,72	11,8	0,97
<i>Erhardt et al</i> [17]	HCV 25% blandet	147			13	0,94
<i>Foucher et al</i> [18]	HCV 55% blandet	711	7,2	0,8	17,6	0,96
<i>Fraquelli et al</i> [19]	HCV 78% blandet	195	7,9	0,86	11,9	0,90
<i>Ganne-Carrie et al</i> [20]	Kompenseret CLD	1.007			14,6	0,95
<i>Sandrin et al</i> [21]	HCV	67	7,6	0,88	14	0,99
<i>Ziol et al</i> [22]	CHC	251	8,74	0,76	14,52	0,93

HCV = hepatitis C-virus; CLD = *chronic liver disease* = kronisk leversygdom;

CHC = *chronic hepatitis C* = kronisk hepatitis C-virus; AUROC = arealet under *receiver operating curve*.

flere tidligere, mindre undersøgelser. For alle studier er det dog et problem, at målingerne ophobes i en stor gruppe meget lave skanningsværdier fra raske personer og en mindre gruppe meget høje målinger fra patienter med cirrose. Dette vil i sig selv give meget høje ICC-værdier, mens overensstemmelsen i det kritiske interval 8-12 kPa ikke kan vurderes ud fra den foreliggende litteratur.

Diskussion

Fibroskanning er ud fra den foreliggende litteratur brugbar til diagnostik af fibrose hos patienter med parenkymatøse leverlidelser. Den er noninvasiv, kan foretages ambulant, hurtigt og billigt (når først maskinen er anskaffet) og muliggør gentagne målinger med korte intervaller hos den enkelte patient. Den kan også anvendes hos patienter med påvirket koagulation eller andre kontraindikationer for leverbiopsi. Da leverens stivhed afhænger af den samlede mængde kollagen i vævet, og denne tiltager eksponentielt frem mod cirrose, er det som forventet cirrose, der påvises mest pålideligt. Pålideligheden synes at være så stor, at fibroskanning formentlig vil kunne anvendes til screening for cirrose i risikogrupper.

Derimod er påvisningen af de lettere grader af fibrose (F1-F2) mindre sikker, og her vil metoden formentlig kræve videreudvikling eller kombination med andre fibrosediagnostika, for at man kan opnå tilstrækkelig sikkerhed. Metoden giver ingen oplysninger om fibrosens lokalisation, herunder påvisning af bindevævssepta. Dette kan have klinisk betydning, idet tilstedeværelse af bindevævssepta i dag indgår som en behandlingsindikation ved kronisk virushepatitis. Metoden kan ikke bruges til ætiologisk diagnostik, og parenkymatøse forandringer som f.eks. interfasehepatitis, alkoholisk hepatitis, forandringer i galdevejsepitel etc. kan ikke påvises.

Metoden er derimod velegnet til at følge forløbet med, når først diagnosen er stillet.

Ud over til patienter med viral hepatitis er metoden fundet anvendelig ved alkoholisk leversygdom, nonalkoholisk steatohepatitis, medicininduceret leverskade med videre [20, 23, 24]. Det er dog muligt, at man må anvende forskellige afskæringsværdier afhængigt af ætiologi. Således er det rapporteret,

at patienter med hepatitis B-cirrose synes at have lavere skanningsværdier end patienter med alkoholisk cirrose [20].

Som ved al ny diagnostik må man dog afvente, at metoden bliver yderligere afprøvet i store og uselektede patientpopulationer, før dens endelige plads i diagnostikken af leversyge patienter kan fastlægges.

På Infektionsmedicinsk Afdeling på Odense Universitets-hospital er metoden gennem de seneste seks måneder blevet afprøvet på godt 600 patienter. Vi forventer, at metoden inden for få år vil indgå som rutineundersøgelse af patienter med parenkymatøs leverlidelse og nedbringe behovet for leverbiopsi væsentligt hos denne gruppe af patienter. Der vil dog stadig være grund til at foretage biopsier i en række tilfælde: Patienter, der ikke kan skannes, eller hos hvem resultatet ligger i gråzonen, patienter hvor der er diskrepans mellem

Faktaboks

Leverfibrose er en velkendt komplikation i forbindelse med mange kroniske leversygdomme.

Fibroskanning er en ny diagnostisk metode, hvor fibrosegraden vurderes ud fra leverens stivhed.

Leverens elasticitet (stivhed) bestemmes ved måling af udbredelseshastigheden af en lavfrekvent trykbølge gennem vævet – jo stivere væv, jo hurtigere udbredelse.

Fibroskanning kan foretages ambulant, er noninvasiv, hurtig og muliggør gentagne målinger med korte intervaller.

Fibroskanning kan anvendes hos patienter med påvirket koagulation eller andre kontraindikationer for leverbiopsi.

Påvisningen af de lettere grader af fibrose (F1-F2) ved fibroskanning er mindre sikker.

Metoden giver ingen oplysninger om fibrosens lokalisation eller påvisning af bindevævssepta.

Metoden kan ikke bruges til ætiologisk diagnostik.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

linik og skanningsresultat, patienter med leverpåvirkning af ukendt årsag, eller patienter hos hvem andre parametre end fibrose ønskes vurderet.

Korrespondance: *Belinda Klemmensen Mössner*, Infektionsmedicinsk Sektion, Medicinsk Afdeling C, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C.
E-mail: belinda.klemmensen@gmail.com

Antaget: 1. februar 2008

Interessekonflikter: *Peer Brehm Christensen* er medlem af *advisory board* for Roche a/s. Fibroscanner er stillet til rådighed af Roche a/s som et *unrestricted grant*.

Litteratur

2. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289-93.
5. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-57.
6. Regev A, Berho M, Jeffers LJ et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2614-8.
13. Castera L, Vergniol J, Foucher J et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-50.
14. Coco B, Oliveri F, Maina AM et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat* 2007;14:360-9.
15. Colletta C, Smirne C, Fabris C et al. Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases. *Hepatology* 2005;42:838-45.
19. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007;56:968-73.
20. Ganne-Carrie N, Ziol M, de Ledinghen V et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006;44:1511-7.
22. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48-54.
23. Melin P, Dacon A, Gauchet A et al. Interest of the fibroscan in the screening of cirrhosis in patients attending alcoholism consultation. *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):250.

Komplikationer ved brug af øjenproteser

Klinisk assistent Marie Louise Roed Rasmussen

Rigshospitalet, Øjenklinik 2061

Der lever 3.000-4.000 øjenamputerede mennesker i Danmark. Denne artikel giver et overblik over, hvad man som læge skal være opmærksom på ved patienters øjenproteser. Der er ikke publiceret nogen evidensbaserede undersøgelser om emnet. Data i artiklen er hentet fra et igangværende ph.d.-projekt.

Baggrund

Der benyttes i dag tre forskellige operative procedurer til fjernelse af et øje: evisceration, enukleation og exenteratio orbitae.

Evisceration er en teknik med fjernelse af indholdet i øjet, men hvor n. opticus og sclera efterlades. Enukleation er kirurgisk fjernelse af hele øjenæblet samt en del af n. opticus [1, 2].

For at kompensere for volumentabet efter fjernelsen af øjet, indopereres der ofte et implantat. Implantatet er dækket af bindevæv og konjunktiva og er syet fast til rectusmusklerne. De implantater, der oftest benyttes i dag, er fremstillet af hydroxyapatit eller medpore. Bindevæv og blodkar vokser i løbet af ca. seks måneder ind i implantatets hulrum [3]. Ved enukleation omskedes implantatet ofte med syntetiske materialer [1, 2]. Protesen placeres i konjunktivalhulen og kan tages ud og ind af den efter behov [1, 2] (**Figur 1**).

Exenteratio orbitae er en procedure, hvorved en del af øjenlåget og orbitas indhold fjernes [1]. Exenteratio orbitae er stærkt mutilerende og forhindrer anvendelse af en almindelig protese.

Årsager til at amputere et øje er oftest: smertende blindt øje, intraokulære maligne tumorer og traumer [4-6]. Årsagen til fjernelsen af øjet har ingen betydning for tilpasningen af protesen. Blinde, kosmetisk skæmmende, men ikke smertende øjne var tidligere en almindelig indikation for øjenamputation. I dag bliver disse øjne hovedsageligt behandlet med kosmetiske kontaktlinser eller skalproteser.

Typer af proteser

Der fremstilles i Danmark både proteser i glas og i plastik (akryl).

Tilpasningen af akrylprotesen forgår ved, at der tages et aftryk af konjunktivalhulen i silikone. Derved opnås der et *flush-fit* mellem protesen og konjunktivalhulens proteseleje, således at mest mulig bevægelighed fra implantatet overføres



Figur 1. Protese og implantat in situ.