

# Leverfibrose kan vurderes ved ikkeinvasiv ultralydelastografi

Peter Thielsen<sup>1</sup>, Rune Wilkens<sup>2</sup>, Søren Rafael Rafaelsen<sup>3</sup> & Peer Brehm Christensen<sup>4</sup>

Leverfibrose er et resultat af en længerevarende skadelig påvirkning af leveren. Fibrose er en dynamisk proces, der kan progredierte til cirrose, der er forbundet med øget morbiditet og mortalitet. Modsat kan fibrose regrediere, hvis den udløsende årsag behandles rettidigt [1]. Det er derfor vigtigt at kunne påvise fibrose og cirrose med henblik på prognose, overvågning af senkomplikationer og behandling. Leverfibrose og kompenseret cirrose er imidlertid ofte asymptomatisk. Almindelig B-mode-ultralydskanning er upræcis til detektion af fibrose, og kun med en sensitivitet nær 80% kan man detektere cirrose [2].

Leverbiopsi er guldstandard til vurdering af fibrosegraden. Der findes flere histologiske scorings-systemer. I Danmark er METAVIR [3] den mest anvendte, hvor graden af fibrose inddeles i F0-F4 (Tabel 1).

Ved en optimal leverbiopsi udtages der kun 1/50.000 af levervævet – typisk fra højre leverlap. Fibrose har ofte en heterogen fordeling, hvilket giver risiko for prøvetagningsfejl.

I et studie med 124 patienter med kronisk hepatitis C tog man laparoskopiske biopsier fra både højre og venstre leverlap og fandt  $\geq 1$  fibrosegrads forskel i lapperne hos 33% [4]. Intra- og interobservatørvariation kan medføre diskrepans i op til 20% af biopsierne, selv om en fibrosegradsforskel accepteres [5, 6]. Leverbiopsi er derfor ikke en perfekt guldstandard, men en omkostningstung, invasiv procedure, der er

forbundet med sjældne, men alvorlige komplikationer (hos 1:2.500). Biopsi har ringe patientaccept, er smertefuld hos op til 84% [4] og er således ikke velegnet til løbende monitorering af fibroseudvikling.

## ELASTOGRAFI

Elastografi er en ikkeinvasiv metode, hvor man ved en forstærket impuls genererer en meget lille og kortvarig bølge i vævet (*shear wave*) (Figur 1). Ved transient elastografi (TE) frembringes vævsbølgen af en mekanisk impuls på huden i form af et transducertryk induceret af proben. Ved *acoustic radiation force impulse* (ARFI)-elastografi fremkaldes vævsbølgen af en almindelig ultralydprobe, der udsender en sekvens af hurtige fokuserede impulser. Den perpendikulært fremkaldte vævsbølges hastighed (*shear wave velocity* (SWV)) måles med ultralydbølger i et prædefineret område og er proportional med vævets stivhed. Høj SWV og lille vævsdisplacering er associeret med stift væv. Modsat er lav SWV med stor vævsdisplacering associeret med eftergiveligt væv [7].

ARFI-resultatet udtrykker hastigheden i m/s, mens TE omsætter hastigheden til stivhed i kPa via Youngs modulus ( $\rho$ ) i formlen  $E(\text{kPa}) = \rho V(\text{m/s})^2$  [8].

Elastografi har især været anvendt ved kronisk hepatitis C-virusinfektion (HCV). Ved HCV er fibrosedannelsen ofte udtalt, og graden af inflammation er begrænset. Begge disse forhold øger den diagnostiske præcision ved elastografi. Endvidere er behandlingsindikationen ved HCV fortsat fibrosegrad  $\geq F2$ , hvorfor en præcis evaluering af fibrosegraden er vigtig forud for en omkostnings- og bivirkningstung antiviral behandling.

Flere fysiologiske forhold kan give falsk forhøjet elastografiresultater: Leverens stivhed er størst tæt ved kapslen ( $< 1$  cm) og subkapsulære målinger bør derfor undgås [9]. Andre potentielle fejlkilder er leverinflammation (bedømt ved forhøjet niveau af alanin-amino-transferase), kolestase, fødeindtagelse samt højresidig hjerteinsufficiens, der alle medfører øget stivhed uden at være udtryk for fibrosedannelse [10].

## TRANSIENT ELASTOGRAFI

TE blev først markedsført i 2003 (Fibroscan) og er

## STATUSARTIKEL

- 1) Gastroenheden, Herlev Hospital
- 2) Diagnostisk Center, Regionshospitalet Silkeborg
- 3) Radiologisk Afdeling, Vejle Sygehus
- 4) Medicinsk Afdeling C, Infektionsmedicinsk Sektion, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V11130694



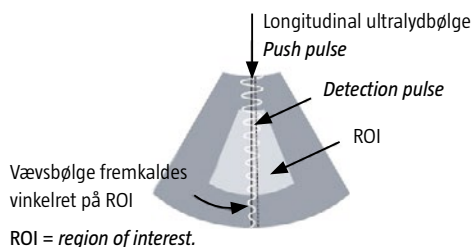
TABEL 1

Sammenlignende skæringsværdier for *acoustic radiation force impulse* (ARFI) og transient elastografi (TE) ved hepatitis C-virusinfektion.

METAVIR	ARFI, m/s	TE, kPa
F0 = normalt levervæv	< 1,3	< 7
F1 = portal fibrose (let fibrose)	–	–
F2 = fibrose med septae (signifikant fibrose)	> 1,3	> 7
F3 = fibrose med udtalte septae (svær fibrose)	–	–
F4 = cirrose	> 1,85	> 17

FIGUR 1

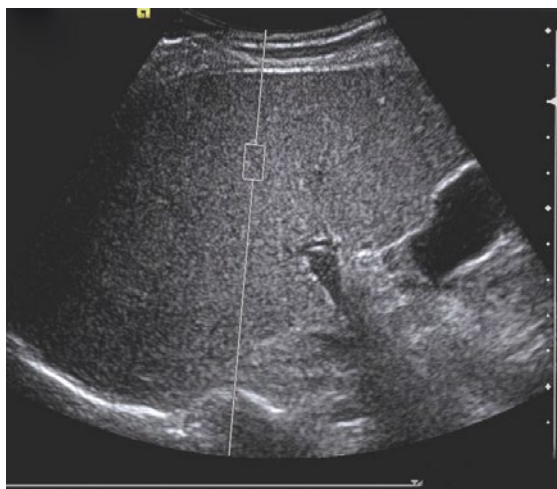
Princippet i *acoustic radiation force impulse*-elastografi. En forstærket longitudinal ultralydbølge (*push pulse*) medfører en vævsdisplacering (*shear wave*) vinkelret på den forstærkede ultralydbølge. Hastigheden af disse *shear waves* måles af en anden ultralydbølge (*detection pulse*) i et valgfrit område (*region of interest*).



ROI = *region of interest*.

FIGUR 2

Ultralydbillede af leveren fra en 67-årig kvinde med alkoholisk levercirrose. *Acoustic radiation force impulse*-måleboksen er placeret centralt i højre leverlap. Leverens hårdhed var 3,56 m/s, hvilket er foreneligt med cirrose. Gentagne målinger gav samme resultat med lille spredning. I tillæg fandtes der mindre mængde ascites og ektatisk vena portae.



den mest undersøgte elastografiske metode. TE er nu anbefalet som standardmetode til screening for leverfibrose i de europæiske og danske kliniske retningslinjer [11, 12] for behandling af kronisk hepatitis C. En metaanalyse med 50 studier med forskellige lever sygdomme viste, at brug af TE gav høj diagnostisk sikkerhed til detektion af cirrose (*area under receiver operating characteristic curve* (AUROC) > 0,94%) uafhængigt af underliggende ætiologi [13]. En diagnostisk metode defineres som perfekt, hvis AUROC er 1%, excellent hvis AUROC > 0,9%, og god hvis AUROC > 0,8%.

Med TE kan man ikke skelne præcist mellem signifikant (AUROC > 0,84%) og insignifikant fibrose (F2 versus F0-F1) [13]. De nuværende danske rekommandationer (for fibrosevurdering ved kronisk viral hepatitis) er derfor: Ved TE < 7 kPa er leveren med stor sandsynlighed normal, ved TE > 17 kPa har patienten cirrose, og ved TE 7-17 kPa kræves der yderligere undersøgelser. I klinisk praksis vil typisk 60-70% af patienterne have en leverstivhed < 7 kPa, 10-15% vil have en stivhed > 17 kPa, og 20-30% vil ligge imellem disse to skæringsværdier [14].

TE er limiteret af 5-15% inkonklusive målinger, hvor der enten ikke opnås noget resultat, eller hvor spredningen på de ti målinger, der udgør en valid undersøgelse, er for stor (interkvartil spændvidde (IQR/median) > 0,3). Dette har været associeret til et højt *body mass index* (> 30 kg/m<sup>2</sup>) og i mindre grad manglende erfaring hos undersøgerne (< 500 skanninger). En specialprobe til brug ved udtalt adipositas har dog forbedret succesraten til 95% [15, 16].

TE er evalueret under og efter antiviral terapi hos patienter med HCV. Et studie med 416 patienter viste et signifikant fald i leverstivhed under antiviral terapi, uafhængigt af det virologiske respons [17]. I et andet studie med 145 patienter var faldet i leverstivhed størst hos patienter med *sustained virological response* (SVR). Hos patienter uden SVR sås en stigning i leverstivhed efter endt behandling [18].

#### ACOUSTIC RADIATION FORCE IMPULSE

Det første studie om anvendelsen af ARFI-elastografi til ikkeinvasiv måling af leverfibrose kom i 2009 [19]. Der er i 2013 to producenter på markedet. ARFI-teknikken er integreret i et konventionelt ultralydapparat, og guidet af et almindeligt ultralydbillede kan operatøren placere en måleboks i et valgfrit område (ROI) på 6 mm × 10 mm (Figur 2), hvori SWV måles.

De fleste studier er udført med ROI placeret 2,5 cm under leverkapslen i højre leverlap, hvor man under suspenderet respiration og med patienten liggende kan undgå større blodkar og galdegange. Reproducerbarheden af SWV med en standardabdominalprobe er højest i en dybde på 5 cm [20]. Anvendte kvalitetskrav har været de samme, som gælder for TE: Ti valide målinger, hvor succesraten bør være over 60% og spredningen (IQR/median) < 30% [21] (Tabel 2). En fordel ved ARFI er, at ROI valgfrit kan placeres i en dybde på op til 8 cm, hvorved man undgår målinger i blodkar og galdegange. Ved brug af ROI er andelen af inkonklusive målinger væsentligt lavere, 0-2%, end uden [22]. Ved undersøgelse af raske personer er der høj inter- og intraobservatør-overensstemmelse (Cronbachs  $\alpha \geq 0,7$ ) af ARFI-må-





## FAKTABOKS

Ultralydbaseret elastografi er en velvalideret ikkeinvasiv metode til vurdering af leverfibrose.

Elastografi er især velegnet ved hepatitis C, hvor fibrose er dominerende og inflammation mindre udtalt.

Elastografi er bedst til diagnostik af fremskreden fibrose (METAVIR F3-F4).

Inden for ultralydbaseret elastografi er især transient elastografi (TE) anvendt. Nytilkommet er *acoustic radiation force impulse*-elastografi, der er ligeværdig med med TE, men samtidig giver mulighed for almindelig ultralyddiagnostik.

Leverbiopsi er fortsat guldstandard (men suboptimal) til vurdering af fibrose.

af cirroserelaterede komplikationer, overvågning af antiviral behandling, karakterisering af levertumorer og overvågning af lokalbehandling.

TE er i øjeblikket den mest udbredte metode til fibrosescreening både i Danmark og på verdensplan, men er limiteret af højt *body mass index*, ascites og atofisk højre leverlap.

Vurderet ud fra den foreliggende litteratur er ARFI ligeværdig med TE til ikkeinvasiv diagnosticering af levercirrose og med færre inkonklusive målinger ved *body mass index* > 30 kg/m<sup>2</sup>. ARFI kan erstatte TE som elastografisk modalitet, men har primært sin styrke i en opsætning, hvor operatøren ved samme konsultation kan benytte det konventionelle ultralydbillede.

**KORRESPONDANCE:** Peter Thielsen, Gastroenheden, Herlev Hospital, Ringvejen 75, 2730 Herlev. E-mail: peter\_thielsen@hotmail.com

**ANTAGET:** 9. januar 2014

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 7. april 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Ellis EL, Mann D. Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. *J Hepatol* 2012;56:1171-80.
2. Berzigotti A, Castera L. Update on ultrasound imaging of liver fibrosis. *J Hepatol* 2013;58:2012-4.
3. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;24:289-93.
4. 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.
5. Grønbaek K, Christensen PB, Hamilton-Dutoit S et al. Interobserver variation in interpretation of serial liver biopsies from patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2002;9:443-9.
6. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD et al. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49:1017-44.
7. Palmeri ML, Frinkley KD, Zhai L et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging of the gastrointestinal tract. *Ultrasound Imaging* 2005;27:75-88.
8. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705-13.
9. Sporea I, Sirli RL, Deleanu A et al. Acoustic radiation force impulse elastography as compared to transient elastography and liver biopsy in patients with chronic hepatopathies. *Ultraschall Med* 2011;32(suppl 1):S46-52.
10. Goertz RS, Egger C, Neurath MF et al. Impact of food intake, ultrasound transducer, breathing maneuvers and body position on acoustic radiation force impulse (ARFI) elastometry of the liver. *Ultraschall Med* 2012;33:380-5.
11. Christensen PB, Clausen MR, Krarup H et al. Treatment for hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection – Danish national guidelines 2011. *Dan Med J* 2012;59:C4465.
12. EASL. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245-64.

13. Friedrich-Rust M, Ong M-F, Martins S et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:960-74.
14. Moessner BK, Jørgensen TR, Skamling M et al. Outreach screening of drug users for cirrhosis with transient elastography. *Addiction* 2011;106:970-6.
15. Mössner B, Pedersen C, Christensen PB. Fibroskanning til diagnostik af leverfibrose. *Ugeskr Læger* 2008;170:2453-6.
16. Castéra L, Foucher J, Bernard P-H et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010;51:828-35.
17. Vergniol J, Foucher J, Castéra L et al. Changes of non-invasive markers and FibroScan values during HCV treatment. *J Viral Hepat* 2009;16:132-40.
18. Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K et al. The longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *Antiviral Res* 2009;83:127-34.
19. Friedrich-Rust M, Romen D, Vermehren J et al. Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in NAFLD. *Eur J Radiol* 2012;81:e325-31.
20. Chang S, Kim M-J, Kim J et al. Variability of shear wave velocity using different frequencies in acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography: a phantom and normal liver study. *Ultraschall Med* 2012;34:260-5.
21. Bota S, Herkner H, Sporea I et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int* 2013;33:1138-47.
22. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M et al. Performance of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat* 2012;19:e212-9.
23. Jaffer OS, Lung PFC, Bosanac D et al. Acoustic radiation force impulse quantification: repeatability of measurements in selected liver segments and influence of age, body mass index and liver capsule-to-box distance. *Br J Radiol* 2012;85:e858-63.
24. Rizzo L, Calvaruso V, Cacopardo B et al. Comparison of transient elastography and acoustic radiation force impulse for non-invasive staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2112-20.
25. Nierhoff J, Chávez Ortiz AA, Herrmann E et al. The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2013;23:3040-53.
26. Forestier N, Gaus A, Herrmann E et al. Acoustic radiation force impulse imaging for evaluation of antiviral treatment response in chronic hepatitis C. *J Gastrointest Liver Dis* 2012;21:367-73.
27. Sporea I, Sirli R, Popescu A et al. Is it better to use two elastographic methods for liver fibrosis assessment? *World J Gastroenterol* 2011;17:3824-9.
28. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B et al. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology* 2012;56:2125-33.
29. Yin M, Chen J, Glaser K et al. Abdominal MR Elastography. *Top Magn Reson Imaging* 2009;20:79-87.