

# Controlled attenuation parameter er en ny metode til screening for ikkealkoholisk fedtleversygdom

Jacob Søholm<sup>1</sup>, Maja Sofie Thiele<sup>2</sup> & Peer Brehm Christensen<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Infektionsmedicinsk Afdeling Q, Odense Universitetshospital  
2) Afdeling for Medicinske Mavetarmsygdomme, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2017;179:V05170414

Forekomsten af ikkealkoholisk fedtleversygdom (NAFLD) er stigende pga. fedmeepidemien, og prævalensen af NAFLD er ca. 30% i den vestlige verden. Forekomsten af ikkealkoholisk fedtleverbetændelse (NASH) er væsentligt lavere, men ikke ubetydelig: 3% i den generelle befolkning og op til tredjedele af diabetikere og svært overvægtige kan have NASH [1]. NAFLD ses også hos 7% af normalvægtige, ofte hos yngre kvinder, der ikke har forhøjet leverenzymniveau, men dog stadig kan have progressiv sygdom [2].

## DEFINITION

NAFLD er karakteriseret ved ophobning af fedt i leveren, defineret som biopsiverificeret steatose i > 5% af hepatocytterne og udelukkelse af alkoholindtag på  $\geq 30$  g/dag for mænd og  $\geq 20$  g/dag for kvinder samt andre årsager til steatose, herunder bl.a. kronisk hepatitis C, behandling med steatoseinducerende medicin, såsom glykokortikoider og methotrexat, tyndtarmsresektion eller parenteral ernæring [3]. NAFLD inddeles i simpel steatose og NASH, der er karakteriseret ved steatose i kombination med hepatocyt-ballooning og lobulær inflammation [3]. Steatose i leveren gradueres i steatosegraderne S0-S3, der beskriver procentdelen af fedtholdige hepatocytter; S0: < 5%, S1: 5-33%, S2: > 33-66% og S3: > 66% [4].

## IKKEALKOHOLISK FEDTLEVERSYGDOM, DET METABOLISKE SYNDROM OG KARDIOVASKULÆR SYGDOM

Overvægt og insulinresistens er de to vigtigste risikofaktorer for udvikling af NAFLD. NAFLD forekommer derfor ofte som led i det metaboliske syndrom (Mets): ca. en tredjedel af patienterne med NAFLD har Mets, og

90% har mindst en af de metaboliske risikofaktorer (abdominalfedme, dyslipidæmi, arteriel hypertension og glukoseintolerans eller diabetes) [5].

Patienter med NAFLD er desuden i øget risiko for at få type 2-diabetes og hjerte-kar-sygdom, selv når der er kontrolleret for øvrige metaboliske risikofaktorer. NAFLD er derfor snarere en ekstra metabolisk risikofaktor end en simpel følgetilstand af Mets og overvægt. Kardiovaskulære events er den hyppigste dødsårsag hos patienter med NAFLD, og tilstedeværelse af NAFLD giver en fordobling af risikoen for død af hjerte-kar-sygdomme [6, 7].

## IKKEALKOHOLISK FEDTLEVERSYGDOM OG KRONISK LEVERSYGDOM

NAFLD er en risikofaktor for udvikling af kronisk lever-sygdom. Patienter med NAFLD er i lav risiko for at progredierte levermæssigt, idet patienter med simpel steatose i gennemsnit kun stiger én fibrosegrad på 14 år. NASH kan derimod føre til hurtigere udvikling af fibrose, cirrose og hepatocellulært karcinom [8]. I gennemsnit tager det en patient med NASH syv år at progredierte én fibrosegrad. Både den overordnede dødelighed og den leverrelaterede dødelighed korrelerer med graden af leverfibrose [9, 10]. Faktorer, der prædikerer for fund af fibrose ved indeksbiopsien, er alder > 50 år, højt BMI, type 2-diabetes, metabolisk syndrom og forhøjet leverenzymniveau [3, 6].

## UDREDNING FOR IKKEALKOHOLISK FEDTLEVER-SYGDOM

Ifølge de danske retningslinjer for behandling af NAFLD bør man få mistanke om NAFLD ved forhøjede leverenzymniveauer, eller hvis en abdominal UL-skanning rejser mistanke om steatose [11]. Det anbefales at screene patienter med insulinresistens eller metabolisk syndrom for NAFLD med UL-skanning af leveren. Omvendt bør patienter med NAFLD screenes for komponenter af Mets.

Vigtigheden af at diagnosticere NAFLD er, som nævnt, at opnå en tættere kontrol med metaboliske risikofaktorer med henblik på at nedbringe patientens risiko for kardiovaskulær død. Derudover bør man ved mangelrig NAFLD overveje at undersøge patienten for

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Ikkealkoholisk fedtleversygdom er et alvorligt sundhedsmæssigt problem, men de nuværende udredningsmetoder er behæftet med væsentlige begrænsninger.
- ▶ Med *controlled attenuation parameter* kan man opnå en objektiv og gradueret måling af leversteatose.
- ▶ *Controlled attenuation parameter* kan indgå i screening og behandling af patienter med ikkealkoholisk fedtleversygdom.

leverfibrose med en noninvasiv markør, f.eks. S-fibrosemarkører eller elastografi. Kun patienter, der har tegn til signifikant fibrose ud fra den initiale fibrosescreening, skal udredes for NASH med leverbiopsi [11]. De færreste patienter med NAFLD vil således have brug for at blive monitoreret og behandlet i et gastro-medicinsk ambulatorium.

### BILLEDDIAGNOSTISK UDREDNING

Både UL-skanning, CT og MR-skanning kan bruges til påvisning af steatose. MR-spektroskopi og kvantitativ MR-protondensitetfedtfraktion er begge meget sensitive og specifikke undersøgelser til detektering af steatose og betragtes som guldstandarderne inden for billeddiagnostisk udredning og kvantificering af steatose. Anvendelse af MR-skanning i klinikken begrænses dog af lav tilgængelighed og høj pris [12]. UL-skanning er den mest anvendte og den anbefalede metode til undersøgelse for steatose, da den er nemt tilgængelig, hurtig og billig. UL-skanning har både god sensitivitet (85%) og specificitet (93%) ved højere grader af steatose (> 20%) [13]. UL-skanning har dog flere svagheder. Kvaliteten af den enkelte skanning er operatørfølgende, og sensitiviteten falder ved lavere grader af steatose og hos svært overvægtige. Desuden foretages der kun semikvantitativ gradering af steatosegraden, hvilket gør UL-skanning dårlig til monitorering af patienter med NAFLD over tid [12]. Med CT uden kontrast kan man diagnosticere steatose, men den bruges ikke til screening for NAFLD, da den har lav sensitivitet ved steatose, < 30%, og udsætter patienten for ioniseret stråling [14].

### CONTROLLED ATTENUATION PARAMETER

*Controlled attenuation parameter* (CAP) er en ny metode til diagnosticering af steatose og foretages samtidig med måling af leverstivheden med den etablerede teknik, transient elastografi (TE).

Ved TE bestemmes stivheden af levervævet ved hjælp af en UL-probe med vibrator, der inducerer lavfrekvente vævsbølger i leveren. Hastigheden af vævsbølgerne, der er proportional med vævets stivhed, måles via UL-skanning, og resultatet opgøres i kilopascal.

Fedt i leveren dæmper udbredelsen af UL-bølger (*attenuation*). På B-mode-UL-skanning, hvor der vises et snit af vævet på skærmen, resulterer det i dårligt indblik til de dybereliggende dele af leveren [15]. Med CAP måler man dæmpningen af UL-signalet, der udsendes i forbindelse med måling af TE. Dæmpningen udtrykkes i decibel/meter (dB/m) og ligger i området 100-400 dB/m, hvor mere dæmpning er udtryk for højere grad af steatose [5].

TE med CAP-måling giver et kontinuert mål for både fibrose og steatose i samme seance. TE med CAP er derfor egnet som *point-of-care*-test, til diagnosticering

og risikostratificering af patienter for både steatose og fibrose samt til monitorering af udvikling af sygdom over tid og respons på behandling. Det er en hurtig, smertefri og brugervenlig undersøgelse, som også ikke-lægeligt sundhedspersonale hurtigt kan oplæres i [5].

Man har i en række studier undersøgt, hvor god CAP er til brug ved diagnosticering af steatose hos leverbiopterede patienter [16-23]. I disse studier havde CAP en sensitivitet for detektering af  $\geq S1$  (defineret i studierne som > 10% steatose) på 64-91% og en specificitet på 64-94%. Skæringsværdierne for  $\geq S1$  varierede dog meget mellem de enkelte studier (214-289 dB/m). Tilsvarende var der en stor spredning i skæringsværdierne for  $\geq S2$  og  $S3$ .

I en nyligt publiceret metaanalyse forsøgte man at finde de optimale skæringsgrænser og at identificere de kovariate, der påvirker resultaterne af CAP-målingen [24]. I 19 studier med 2.735 forsøgspersoner med individuelle data (537 med NAFLD) sammenlignede man CAP med histologi, og i de fleste af de studier, der indgik i analysen, defineredes  $S1$  som > 10%. Endvidere ekskluderede man patienter med BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>, medmindre der var en dokumenteret afstand mellem huden og leverkapslen på < 25 mm, hvilket er den rekommanderede målegrænse for undersøgelsen. Man fandt, at de optimale skæringsgrænser var 248 dB/m for  $\geq S1$ , 268 dB/m for  $\geq S2$  og 280 dB/m for  $S3$ . Sensitiviteten for detektering af  $\geq S1$  var 69% og specificiteten var 82%. Faktorer, der påvirkede CAP-værdien, var NAFLD som årsag til steatose, type 2-diabetes og højt BMI. Graden af fibrose havde ingen signifikant indflydelse på CAP-værdien.

I et studie, hvor man direkte sammenlignede CAP med UL-skanning med hensyn til at sondre mellem  $S0$  og  $S1$  (defineret som 5% steatose), kunne man med CAP stille den korrekte diagnose hos 81 ud af 124 patienter med  $S1$  (65,3%), hvorimod man med UL-



Elastografi og *controlled attenuation parameter*.

skanning kun diagnosticerede 22 ud af de 124 patienter (17,7%) [25].

Hos 5-10% af patienterne er det ikke muligt at opnå et godkendt skanningsresultat med en standardmedium (M)-probe. I et stort studie med 5.323 deltagere kunne 7,7% af deltagerne ikke skannes. Uafhængige risikofaktorer herfor var alder > 55 år, kvindeligt køn, tilstedeværelse af det metaboliske syndrom og højt BMI. Kun 0,5% af de yngre mænd uden metabolisk syndrom kunne ikke skannes, mens det var tilfældet hos 33% af de ældre kvinder med diabetes og hypertension [26]. Dette skyldes, at der hos disse patienter er en øget afstand mellem proben og leveren pga. subkutan fedt [27]. Der er derfor udviklet en »XL-probe«, der måler et dybereliggende område (35-75 mm vs. 25-65 mm) og bruger en lavere UL-frekvens (2,5 MHz mod 3,5 MHz på M-proben) for at øge ultralydens mulighed for at penetrere dybere ind i vævet. XL-proben har dog først været til rådighed fra 2015 [28]. Da de fleste studier af CAP til dato er foretaget med M-proben, er patienter med adipositas og høj risiko for NAFLD formentlig underrepræsenterede i den foreliggende litteratur. Et grundlæggende problem ved en ny teknik som CAP er, at der endnu kun er lavet meget få longitudinelle studier og endnu færre med hårde endepunkter som cirrose og død. I de foreliggende studier af prognosen ved NAFLD (med 16,3 års medianopfølgningstid hos 848 patienter) var der ingen prædiktiv værdi af en basal steatosescore for overlevelse eller udvikling af cirrose, modsat hvis man fandt fibrose i en biopsi ved *baseline* [9, 10]. I et andet studie har man dog påvist en positiv sammenhæng mellem graden af steatose og fibrose hos patienter med kronisk leversygdom, idet forværring af steatosegraden over tid hos en gruppe patienter med hepatitis C var en uafhængig risikofaktor for udvikling af fibrose [29].

Steatose kan også ændre sig inden for uger med terapeutisk intervention [30], og her vil CAP kunne bruges til monitorering af et behandlingsrepons, hvilken enten ikke er muligt eller praktisk med de nuværende metoder som UL-skanning eller biopsitagning.

Det er brug for flere studier med længere opfølgningstid, før CAP's endelige placering i NAFLD-diagnosticering og behandling kan afgøres. I den forbindelse er det også en hindring, at det kun er det firma, som udviklede CAP (Echosens), der har markedsført metoden, mens den endnu ikke er tilgængelig med de konkurrerende elastografiteknikker (*shear-wave*, *acoustic radiation force impulse*-elastografi mv.).

## KONKLUSION

NAFLD er et stigende sundhedsproblem, især fordi sygdommen er tæt associeret med kardiovaskulær sygdom og død. Formentlig kan NAFLD betragtes som en metabolisk risikofaktor på linje med abdominalfedme, arte-

riel hypertension, dyslipidæmi og glukoseintolerans. UL-skanning er den anbefalede metode til diagnosticering af fedtlever, men den er semikvantitativ, operatøraftængig og ikke god, når man skal finde patienter med lavere grader af steatose. TE med CAP er en nem og hurtig undersøgelse, der med en høj grad af reproducerbarhed giver mulighed for at diagnosticere, risikostratificere og monitorere patienter med NAFLD, selv ved lavere grader af steatose. CAP og TE findes p.t. på gastromedicinske og infektionsmedicinske specialafdelinger, men kan på længere sigt blive udbredt til mere generel screening og behandlingsmonitorering hos denne store patientgruppe, hvis de nuværende høje priser for apparaturet falder. CAP har således potentiale til brug ved noninvasiv screening for og monitorering af leversteatose, på samme måde som TE hos de fleste patienter har erstattet biopsi til diagnostik af leverfibrose.

## SUMMARY

Jacob Søholm, Maja Sofie Thiele & Peer Brehm Christensen: Controlled attenuation parameter is a novel technique in screening for non-alcoholic fatty liver disease  
Ugeskr Læger 2017;179:V05170414

Non-alcoholic fatty liver disease afflicts 30% of the population and is tightly linked to the metabolic syndrome and development of cardiovascular disease and chronic liver disease. Regular ultrasound is currently used in liver steatosis diagnosing, but it is operator-dependent, fails to detect lower grades of steatosis, and is unable to graduate the degree of steatosis. Controlled attenuation parameter is a novel, ultrasound-based technique to accurately detect and grade steatosis. Further studies are needed to establish cut-offs, before it can be implemented in clinical practice.

**KORRESPONDANCE:** Jacob Søholm. E-mail: Jacob.Soeholm@rsyd.dk  
**ANTAGET:** 19. september 2017

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 29. januar 2018

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

## LITTERATUR

- Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013;5:1544-60.
- Younossi ZM, Stepanova M, Negro F et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:319-27.
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-402.
- Kleiner DE, Brunt EM, van Natta M et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-21.
- Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N et al. Transient elastography (FibroScan) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - where do we stand? *World J Gastroenterol* 2016;22:7236-51.
- Caldwell S, Argo C. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010;28:162-8.
- Adams LA, Anstee QM, Tilg H et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut* 2017;66:1138-53.
- Singh S, Allen AM, Wang Z et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and

- meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:643-54.
9. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:389-97.
  10. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61:1547-54.
  11. Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi. Non-alkoholisk fedtleversygdom (NAFLD): diagnostik og behandling. [www.dsgh.dk/images/guidelines/pdfversion/NAFLD\\_NASH\\_guideline\\_2016.pdf](http://www.dsgh.dk/images/guidelines/pdfversion/NAFLD_NASH_guideline_2016.pdf) (17. maj 2017).
  12. Stern C, Castera L. Non-invasive diagnosis of hepatic steatosis. *Hepatology Int* 2017;11:70-8.
  13. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011;54:1082-90.
  14. Castera L, Vilgrain V, Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:666-75.
  15. Palmentieri B, de Sio I, La Mura V et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis* 2006;38:485-9.
  16. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:1825-35.
  17. de Ledinghen V, Vergniol J, Foucher J et al. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int* 2012;32:911-8.
  18. Shen F, Zheng RD, Mi YQ et al. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis in Chinese patients. *World J Gastroenterol* 2014;20:4702-11.
  19. Kumar M, Rastogi A, Singh T et al. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis: does etiology affect performance? *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1194-201.
  20. Myers RP, Pollett A, Kirsch R et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver Int* 2012;32:902-10.
  21. Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1470-6.
  22. Imajo K, Kessoku T, Honda Y et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography. *Gastroenterology* 2016;150:626-37.
  23. Lupsor-Platon M, Feier D, Stefanescu H et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter measured by transient elastography for the non-invasive assessment of liver steatosis: a prospective study. *J Gastrointest Liver Dis* 2015;24:35-42.
  24. Karlas T, Petroff D, Sasso M et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 2017;66:1022-30.
  25. Xu L, Lu W, Li P et al. A comparison of hepatic steatosis index, controlled attenuation parameter and ultrasound as noninvasive diagnostic tools for steatosis in chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis* 2017;49:910-7.
  26. de Ledinghen V, Vergniol J, Capdepon M et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: a prospective study of 5323 examinations. *J Hepatol* 2014;60:1026-31.
  27. Castera L, Foucher J, Bernard PH et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010;51:828-35.
  28. Sasso M, Audiere S, Kemgang A et al. Liver steatosis assessed by controlled attenuation parameter (CAP) measured with the XL probe of the FibroScan: a pilot study assessing diagnostic accuracy. *Ultrasound Med Biol* 2016;42:92-103.
  29. Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F et al. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. *Gut* 2003;52:288-92.
  30. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology* 2015;149:379-88.