



Ultral lyd elastografi av lever

Grunkurs i gastroenterologisk ultralyd 22.11.2022

Mette Vesterhus
Overlege Haraldsplass Diakonale Sykehus | Førsteamanuensis UiB




1

Hvorfor gjør vi elastografi av leveren?

- Karakterisere lesjon i lever/andre organer
 - Harde tumores ofte maligne, myke ofte benigne
 - Lesjoner i bryst, thyroidea, pankreas, prostata
- **Elastografi av lever – «leverstivhetsmåling»**
 - **Evaluere grad av fibrose / cirrhose**
 - Endring i inflammasjon under behandling?

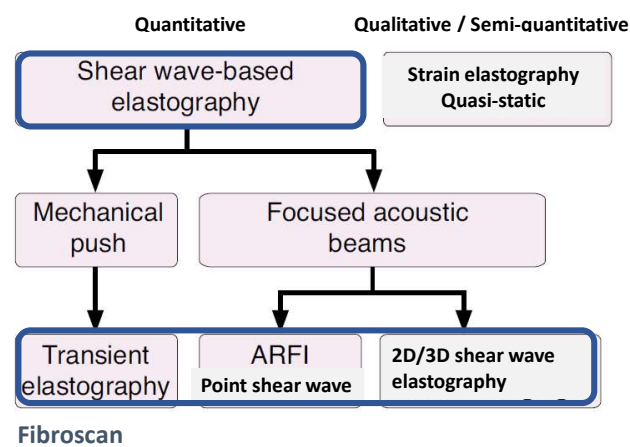
2

Agenda

- Ulike metoder
- Elastografi i praksis
- Cut-off-verdier
- Indikasjoner

3

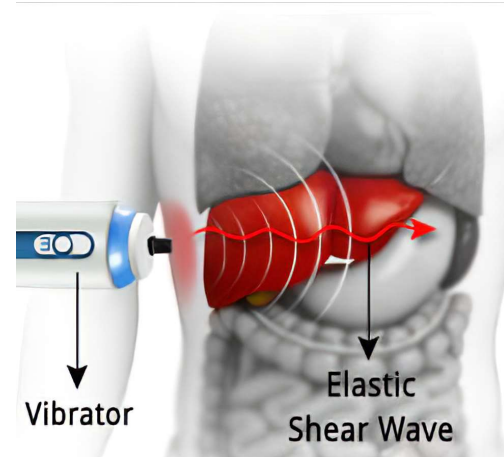
Ultralyd elastografi: Ulike metoder



4

Transient elastografi (TE) – Fibroscan®

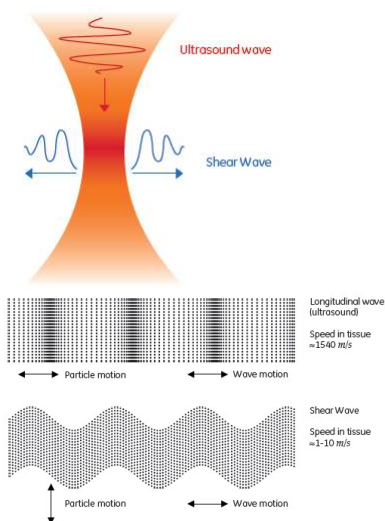
- Emitterer en **vibrasjonspuls**
 - Måler skjærebølgehastighet
 - Resultat oppgis i kPa (kalkulert)
- **Fordeler:**
 - Enkelt
 - Kvalitetssikring
 - **10 valide målinger**
 - **SR > 60 %** (success rate)
 - **IQR/M < 30 %** (v/median>7kPa)



M-probe
XL-probe(overvekt), S-probe (barn)

5

Point/2D shear wave elastografi



En akustisk “push pulse” genererer lokalisert vevsforskyvning, såkalte skjærebølger

→ **shear waves**

Måler skjærebølgehastigheten i **m/s**

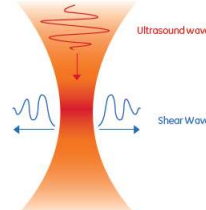
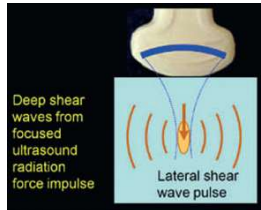
Resultat gis som m/s eller (kalkulert) **kPa**

Stiv lever -> høy skjærebølgehastighet

6

Point/2D shear wave elastografi

pSWE

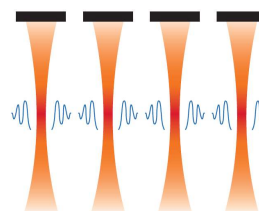
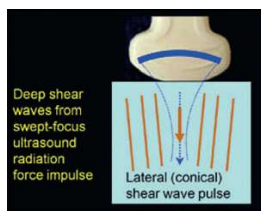
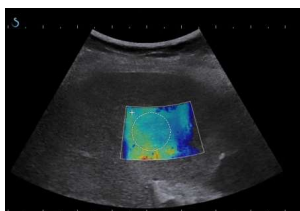


Kvalitetsindikatorer

Adekvat B-mode-bilde
ROI ≥ 10 mm under kapsel,
best ved 4-5 cm dybde

Median av 10 målinger
IQR/median $\leq 30\%$

2D-SWE



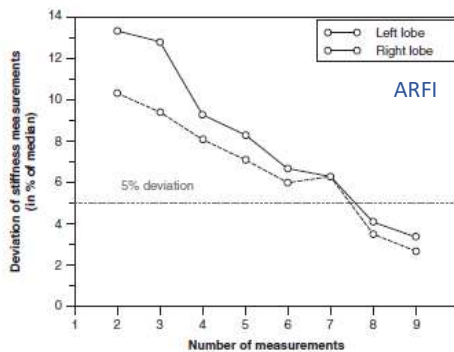
Adekvat B-mode-bilde
Stabilt elastogram
ROI ≥ 10 mm under kapsel
Analyseboks ≥ 15 (10) mm

Median av 3-5 målinger (?)
Oppgi IQR

7

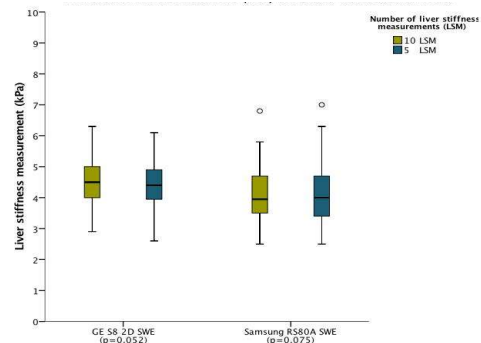
Kvalitetsindikatorer: Antall målinger

Medianverdi av 5 malinger: $>8\%$ avvik
Median av 8 malinger: $<5\%$ avvik



Karlas et al., Scand J Gastroenterol. 2011

Ingen signifikant forskjell mellom 5 og 10 målinger for 2D- eller pSWE hos friske voksne

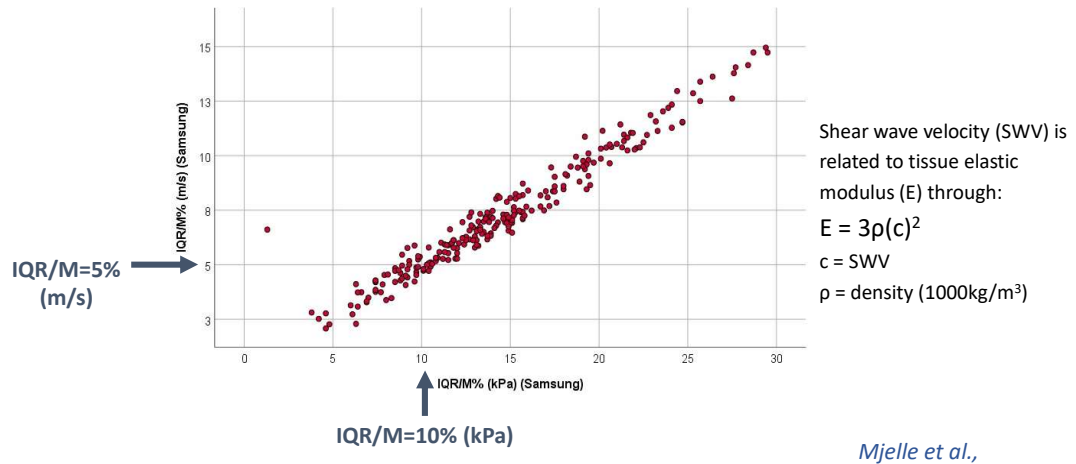


Mulabecirovic et al., PLOS one 2018

8

Spredningsmålet IQR/M (%)

IQR/M \geq 30% gjelder for måleverdier i kPa – tilsv. måling i m/s gir halve IQR/M%



9

Agenda

- Ulike metoder
- Elastografi i praksis
- Cut-off-verdier
- Indikasjoner

10

Faktorer som påvirker leverstivhetsmålinger

- **Inflammasjon** (ALAT/ASAT > 5 x ULN)
- **Cholestase** ekstra-/ intrahepatisk, bilirubin
- **Høyre hjertesvikt**
- **Matinntak**

Andre årsaker enn fibrose til økt leverstivhet

- Etiologi av leversykdommen
- Kjønn – menn > kvinner (?)
- Rase – europeere > asiater
- BMI > 30 (usikre målinger?)

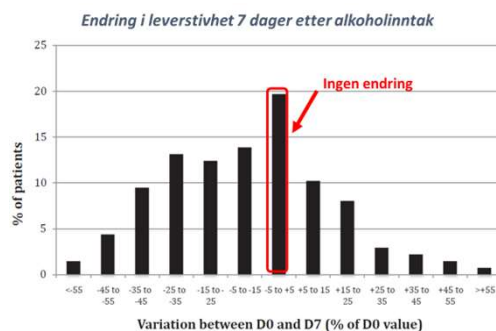
Kan påvirke cut-off-verdier

Utstyr (metode, plattform, probe)

11

Faktorer som påvirker leverstivhetsmålinger

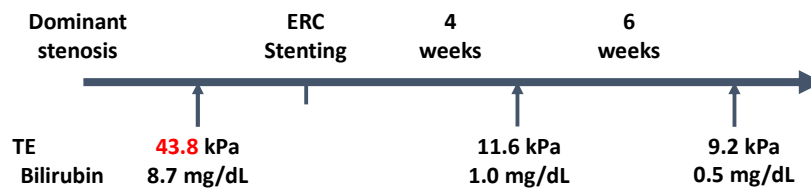
- **Inflammasjon** (ALAT/ASAT > 5 x ULN)
- **Cholestase** ekstra-/ intrahepatisk, bilirubin
- **Høyre hjertesvikt**
- **Matinntak**



12

Faktorer som påvirker leverstivhetsmålinger

- **Inflammasjon** (ALAT/ASAT > 5 x ULN)
- **Cholestase** ekstra-/ intrahepatisk, bilirubin
- **Høyre hjertesvikt**
- **Matinntak**

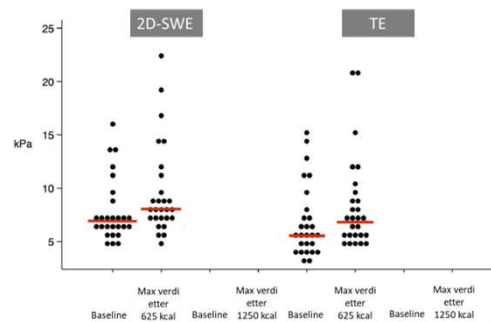


Ehlken et al., Gastroenterology 2014

13

Faktorer som påvirker leverstivhetsmålinger

- **Inflammasjon** (ALAT/ASAT > 5 x ULN)
- **Cholestase** ekstra-/ intrahepatisk, bilirubin
- **Høyre hjertesvikt**
- **Matinntak**



Thiele. PLOS one. 2017

14

Elastografi i praksis



Kontrollere før undersøkelsen

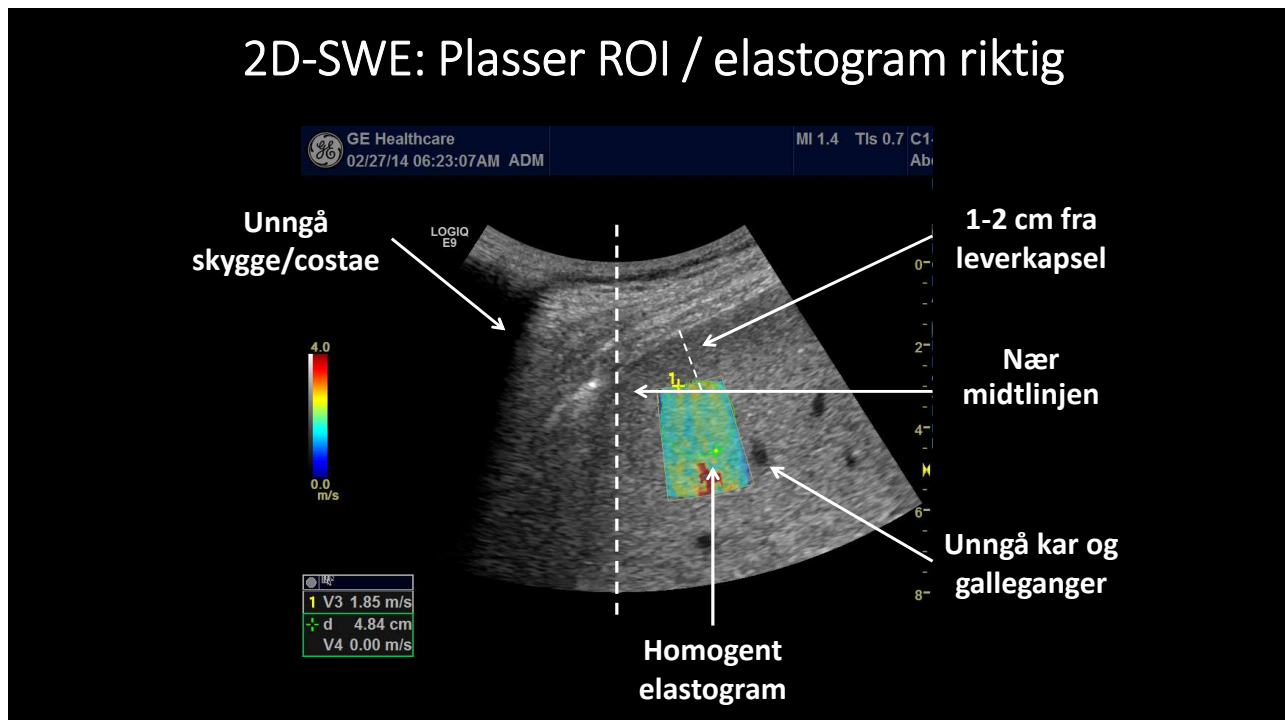
- Fastende > 3 timer
- Cholestase/ikterus?
- Aktivt alkoholmisbruk/aktiv hepatitt?
- Høyresidig hjertesvikt (leverstuvning)?

Undersøkelsen

- Stabilt, lett trykk på proben
- Avslappet puste-stopp
- Intercostalt høyre flanke, flatt ryggleie
- Dybde > 1-2 cm fra leverkapsel
- Godt B-mode-bilde/elastogram

15

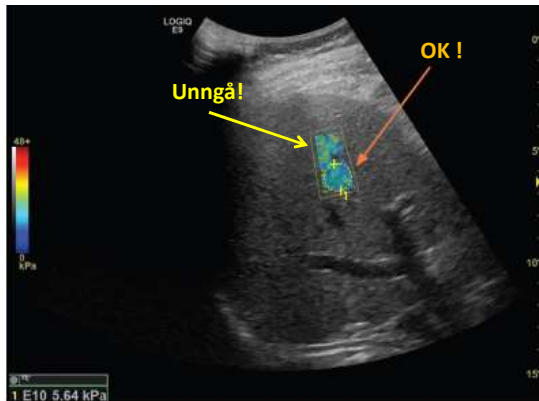
2D-SWE: Plasser ROI / elastogram riktig



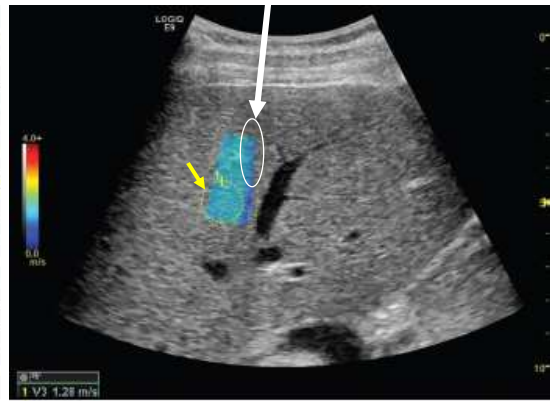
16

Plassering av ROI v/ 2D-shear wave elastografi

Plasser ROI i område med homogen farge – heterogen: dårlig kontakt??



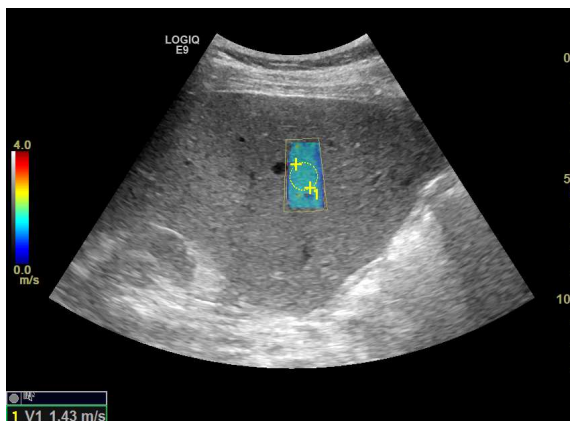
Unngå områder med vertikale linjer (bevegelsesartefakt)



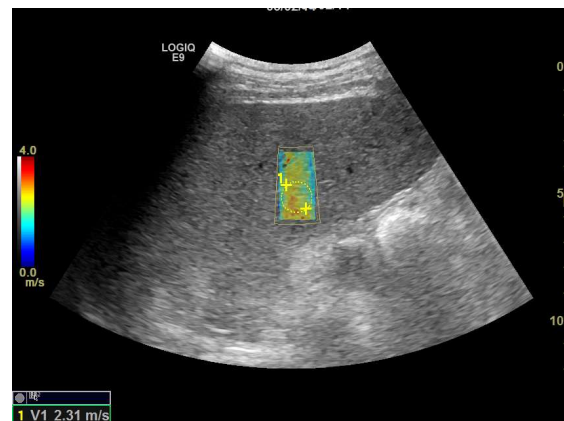
17

Elastogrammet gir en idé om fibrosegrad

HCV uten signifikant fibrose



HCV og cirrhose



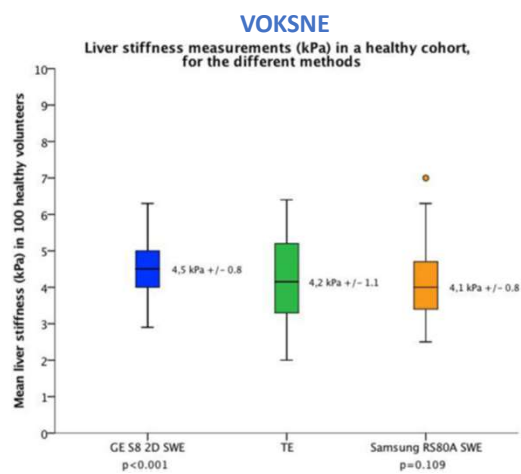
18

Agenda

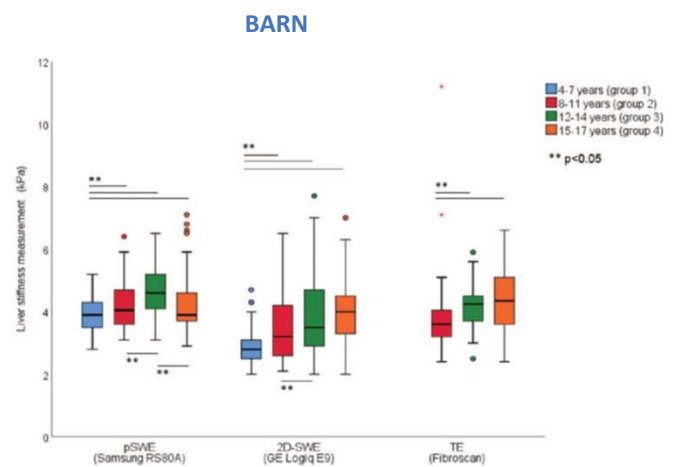
- Ulike metoder
- Elastografi i praksis
- Cut-off-verdier
- Indikasjoner

19

Norske normalverdier for flere plattformer



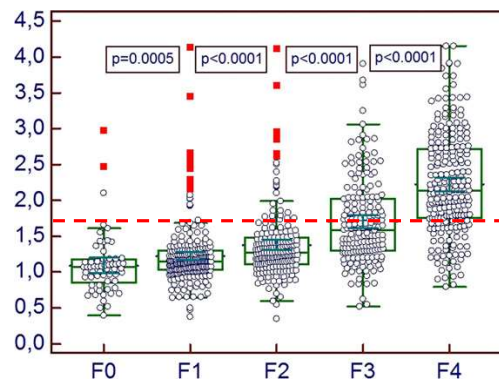
Mulabecirovic et al., PLOS one 2018



Mjelle et al., Jped Gastro Nutr 2019

20

Elastografi kan utelukke cirrhose (og sign.fibrose)



N= 914 HCV (10 sentra, 5 land)
ca 50:50 europeere/asiater

- Typisk «excellent» AUROC og NPV for F4 - utelukker cirrhose
- Kan ha rimelig god AUROC og NPV for F2 signifikant fibrose
- Skiller dårlig mellom intemediære stadier av fibrose
- Cut-off-verdier avhenger av utstyr og etiologi

21

Elastografi kan utelukke cirrhose (og sign.fibrose)

Table 4 Comparison of ARFI for different underlying liver diseases using a random effect meta-analysis

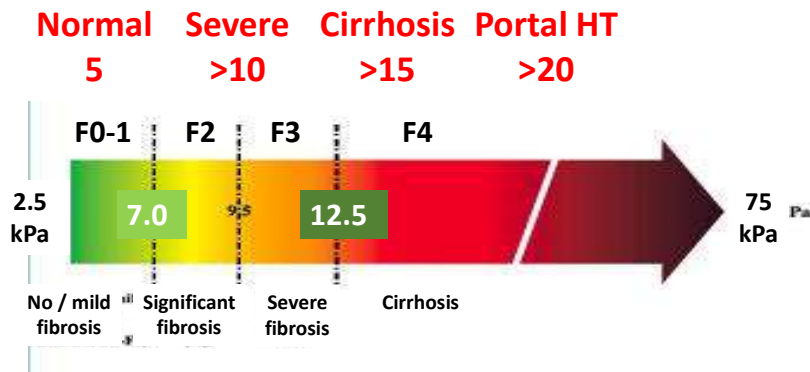
AUROC for	Fibrosis stage $F \geq 2$	Fibrosis stage $F \geq 3$	Fibrosis stage $F = 4$
All patients ($n = 518$)	0.87 (0.83, 0.92)	0.91 (0.86, 0.96)*	0.93 (0.89, 0.97)
HCV only ($n = 380$)	0.88 (0.83, 0.93)	0.90 (0.84, 0.97)*	0.92 (0.87, 0.98)*
HBV only ($n = 51$)	0.79 (0.63, 0.96)*	0.83 (0.70, 0.96)*	0.90 (0.79, 1.00)*
NASH only ($n = 77$)	0.86 (0.75, 0.96)*	0.86 (0.58, 1.00)*	0.94 (0.81, 1.00)

ARFI, Acoustic Radiation Force Impulse; AUROC, area under the ROC curve; HCV, chronic hepatitis C; HBV, chronic hepatitis B; NASH, nonalcoholic steatohepatitis. *For these classifications, heterogeneity between the studies was significant.

Meta-analysis
Friedrich-Rust *et al.*, J Viral Hepatitis 2012

22

Cut-off-verdier ved TE: Rule-of-5



23

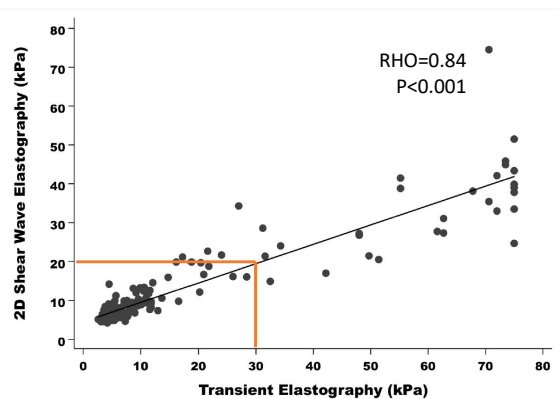
Cut-off-verdier er systemspecifikke

Table 2 Performance of point shear wave elastography (n = 98) and transient elastography (n = 101) in patients with chronic hepatitis C

Parameter	Method	F ≥ 2	F ≥ 3	F = 4
Cut-off in kPa	PSWE	5.7	5.8	7.2
	TE	6.9	7.3	9.3
AUC	PSWE	0.80 (0.71-0.87)	0.88 (0.80-0.94)	0.95 (0.89-0.99)
	TE	0.82 (0.73-0.89)	0.95 (0.88-0.98)	0.92 (0.85-0.97)
Sensitivity %	PSWE	62.0 (47.2-75.3)	85.2 (66.3-95.8)	90.0 (55.5-99.7)
	TE	62.7 (48.1-75.9)	89.9 (70.8-97.6)	90.0 (55.5-99.7)
Specificity %	PSWE	91.7 (80.0-97.7)	84.5 (74.0-92.0)	88.6 (80.1-94.4)
	TE	83.7 (70.3-92.7)	80.8 (69.9-89.1)	87.8 (79.2-93.7)
PPV %	PSWE	88.6 (73.3-96.8)	67.6 (49.5-82.6)	47.4 (24.4-71.1)
	TE	80.0 (64.1-91.1)	63.2 (45.7-78.4)	45.0 (23.1-78.5)
NPV %	PSWE	69.8 (57.0-80.8)	93.7 (84.7-98.3)	98.7 (93.1-100)
	TE	68.3 (55.0-79.7)	95.2 (86.5-99.0)	98.7 (93.2-100)

Ferraioli, WJG 2014

TE vs 2D-SWE



Thiele, Gastroenterology 2016

24

Agenda

- Ulike metoder
- Elastografi i praksis
- Cut-off-verdier
- Indikasjoner – «alle» kroniske leversykdommer

25

EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update²⁷

European Association for the Study of the Liver^{*}

Table 2. Advantages and disadvantages of the main non-invasive tests used to diagnose and stage liver fibrosis.

	Serum markers		Transient elastography	pSWE	2D-SWE
Advantages	Non-patented <ul style="list-style-type: none"> • Good reproducibility • High applicability (95%) • No cost and wide availability • Well validated • Can be performed in the outpatient clinic • Prognostic value of some has been validated for some aetiologies of chronic liver disease on population level 	Patented <ul style="list-style-type: none"> • Good reproducibility • High applicability (95%) • Well validated • Can be performed in the outpatient clinic • Prognostic value of some has been validated for some aetiologies of chronic liver disease 	<ul style="list-style-type: none"> • Most widely used and validated technique • Point-of-care (bedside; rapid, easy to learn) • Quality of care is high • Good reproducibility • High applicability (AUROC >0.9) • Prognostic value in compensated cirrhosis well validated 	<ul style="list-style-type: none"> • Can be performed in combination with regular ultrasound if the device is provided with adequate software • Performance equivalent to that of TE for advanced fibrosis and cirrhosis • Prognostic value in cirrhosis • High applicability for spleen stiffness measurement 	<ul style="list-style-type: none"> • Can be performed in combination with regular ultrasound if the device is provided with adequate software • Measures liver stiffness in real time • Good applicability • High performance for the diagnosis of significant fibrosis and cirrhosis • Prognostic value in compensated cirrhosis
Disadvantages	<ul style="list-style-type: none"> • Non-liver-specific • Performance not as good as TE and patented serum markers • False positive results with FIB-4 and NFS in case of age >65 yrs 	<ul style="list-style-type: none"> • Cost • Non-liver-specific • Performance not as good as TE for cirrhosis • False positive results in case of extrahepatic inflammatory conditions, profibrotic, extrahepatic disease and other (e.g. haemolysis, Gilbert syndrome) 	<ul style="list-style-type: none"> • Requires a dedicated device • ROI cannot be chosen • Applicability (>95%) lower than serum biomarker: (obesity, ascites, operator experience) • False positive in case of acute hepatitis, extrahepatic cholestasis, liver congestion, food intake and excessive alcohol intake 	<ul style="list-style-type: none"> • False positive in case of acute hepatitis, extrahepatic cholestasis, liver congestion, food intake and excessive alcohol intake 	<ul style="list-style-type: none"> • False positive in case of acute hepatitis, extrahepatic cholestasis, liver congestion, food intake and excessive alcohol intake

Høy prognostisk verdi for cirrhose

2D-SWE, bidimensional shear wave elastography; FIB-4, fibrosis-4; MRE, magnetic resonance elastography; MRI, magnetic resonance imaging; NFS, NAFLD fibrosis score; pSWE, point-shear wave elastography; TE, transient elastography.

26

Hepatitt C: Hva med leverstivhet post-SVR?

Statement

- Non-invasive scores and LSM by TE and other elastography methods are not accurate in detecting fibrosis regression after SVR in HCV patients diagnosed with cACLD prior to antiviral therapy (LoE 3).

Recommendations

- The routine use of non-invasive scores and LSM by TE and other elastography methods is currently not recommended to detect fibrosis regression after SVR in HCV patients (LoE 3; **strong recommendation**).
- Cut-offs of LSM by TE used in patients with untreated HCV should not be used to stage liver fibrosis after SVR (LoE 4; **strong recommendation**).

Statement

- In patients with cACLD previous to antiviral therapy for HCV, LSM post-SVR could be helpful to refine the stratification of residual risk of liver-related complications; yearly repetition of LSM can be carried out while we await confirmatory data (LoE 3).

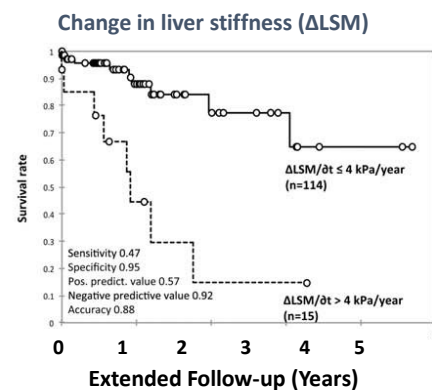
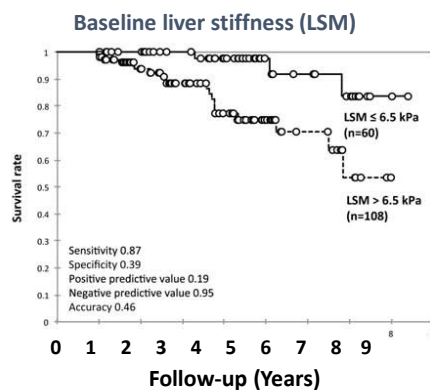
Recommendations

- Patients with cACLD previous to antiviral therapy for HCV should continue to be monitored for HCC and portal hypertension irrespective of the results of NITs post-SVR (LoE 3; **strong recommendation**).



27

Baseline leverstivhet og endring er prognostisk ved PSC (figuren) og PBC



LSM...should be used for risk stratification in PSC...and PBC
EASL CPG Noninvasive, JHEP 2021

PSC: Corpechot et al., Gastroenterology 2014
PBC: Corpechot et al., Hepatology 2012

28

Elastografi ved portal HT: Sparer gastroskopier

TE <10 kPa: Rule out cACLD (compensated advanced chronic liver disease)

TE >15 kPa: Probable cACLD

TE <20 kPa+ tpk ua: Variceal screen by endoscopy not needed

- Baveno VI: consensus in portal hypertension (position paper)

Franchis et al., J Hepatol 2015

- Independent validation -

Maurice et al., J Hepatol 2016

29

Oppsummering

- Elastografi bruker ultralyd til å måle leverstivhet som **uttrykk for fibrose**; resultat som m/s eller kPa
- **OBS feilkilder**, andre årsaker til økt leverstivhet
- **Sjekk kvalitet** på B-mode, elastogram, IQR/M
- **Oppgi system!** Cut-offverdier er systemspesifikke
- «Elastografi (Logic E10), hør: Median 6,2 kPa, IQR/M 15%. Normal. God kvalitet.»
- **Elastografi står sentralt i evaluering og oppfølging av alle pasienter med kroniske leversykdommer**



30

The EASL-Lancet Liver Commission: protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality

Tom H Karlsen*, Nick Sheron†, Shira Zelber-Sagi, Patrizia Carrieri, Geoffrey Dusheiko, Elisabetta Bugianesi†, Rachel Pryke†, Sharon J Hutchinson, Bruno Sangro†, Natasha K Martin, Michele Cecchini, Mae Ashworth Dora, Annalisa Belloni, Miquel Serra-Burriel, Cyril Y Ponsoen, Brittney Sheema, Alienor Lerouge, Marion Devaux, Nick Scott, Margaret Hellard, Henkjan J Verkade, Ekkehard Sturm, Giulio Marchesini, Hannele Yki-Jarvinen, Chris D Byrne, Giovanni Targhet, Aviad Tur-Sinai, Damon Barrett, Michael Ninburg, Tatjana Reic, Alison Taylor, Tim Rhodes, Carla Treloar, Claus Petersen, Christoph Schramm, Robert Flisiak, Marieta Y Simonova, Albert Pares, Philip Johnson, Alessandro Cucchetti, Isabel Graupera, Christos Lionis, Eliso Pose, Núria Fabrellas, Ann T Ma, Juan M Mendive, Vincenzo Mazzaferro, Harry Rutter, Helena Cortez-Pinto, Deirdre Kelly†, Robyn Burton, Jeffrey V Lazarus†, Pere Ginés†, Maria Butti†, Philip N Newsome†, Patrizia Burra*†, Michael P Manns*†

“...**Liver diseases** are generally **avoidable or treatable** if measures for prevention and **early detection** are properly implemented; achieving this would (...**save**) **the lives of ~300 000** people across Europe each year...”



Clinical Practice Guidelines



JOURNAL OF HEPATOLOGY

EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update*

European Association for the Study of the Liver*



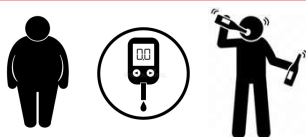
CASE-FINDING I RISIKOGRUPPER

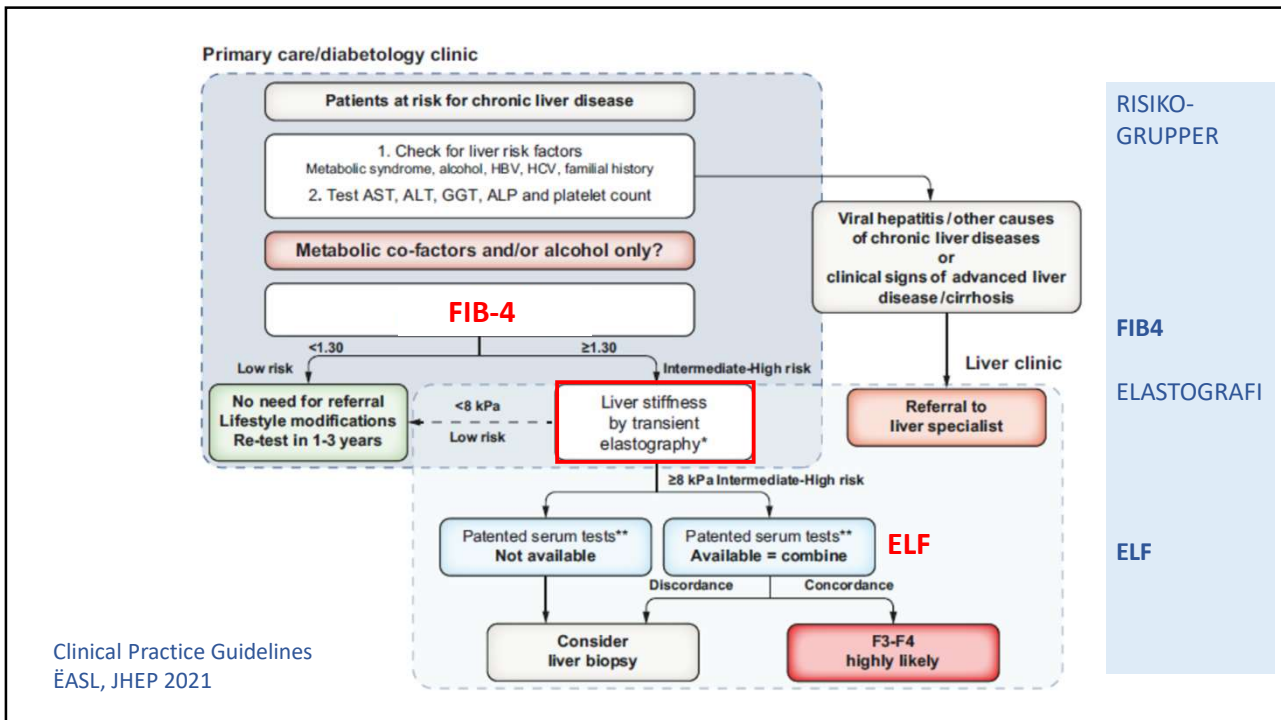
- Non-invasive fibrosis tests should be used for ruling out rather than diagnosing advanced fibrosis in low-prevalence populations (LoE 1, Strong recommendation).
- Non-invasive fibrosis tests should be preferentially used in patients at risk of advanced liver fibrosis (such as patients with metabolic risk factors and/or harmful use of alcohol) and not in unselected general populations (LoE 2, Strong recommendation).

Recommendations

In patients with NAFLD:

- The following NITs are recommended to rule-out advanced fibrosis in clinical practice (LoE 1, strong recommendation):
 - LSM by TE <8 kPa **TE**
 - Patented tests: ELF™ <9.8 or FibroMeter™ <0.45 or FibroTest® <0.48 **ELF**
 - Non-patented tests: FIB-4 <1.3 or NFS <-1.455 **FIB4**
- Upon referral of a patient with FIB-4 over 1.3, the use of TE and/or patented serum tests should be used to rule-out/in advanced fibrosis (see Fig. 1) (LoE 2, strong recommendation).





33


Tidsskriftet
 DEN NORSKE LÆGEFORENING

Vi trenger en ny strategi for leversykdom

KRONIKK

METTE VESTERHUS
 E-post: mette.namdal.vesterhus@haadkpl.no
 Mette Vesterhus er spesialist i indremedisin og i fordøyelsesykdommer, overlege ved Gastroenterologisk seksjon, Haraldsplass Diakonale Sykehus og førsteamanuensis ved Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen. Hun er gjesteleder for Nasjonalt nettverk for autoimmune leversykdommer og styremedlem i Norsk gastroenterologisk forenings interessegruppe for leversykdommer. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt foredrags honorar fra Siemens Healthineers.

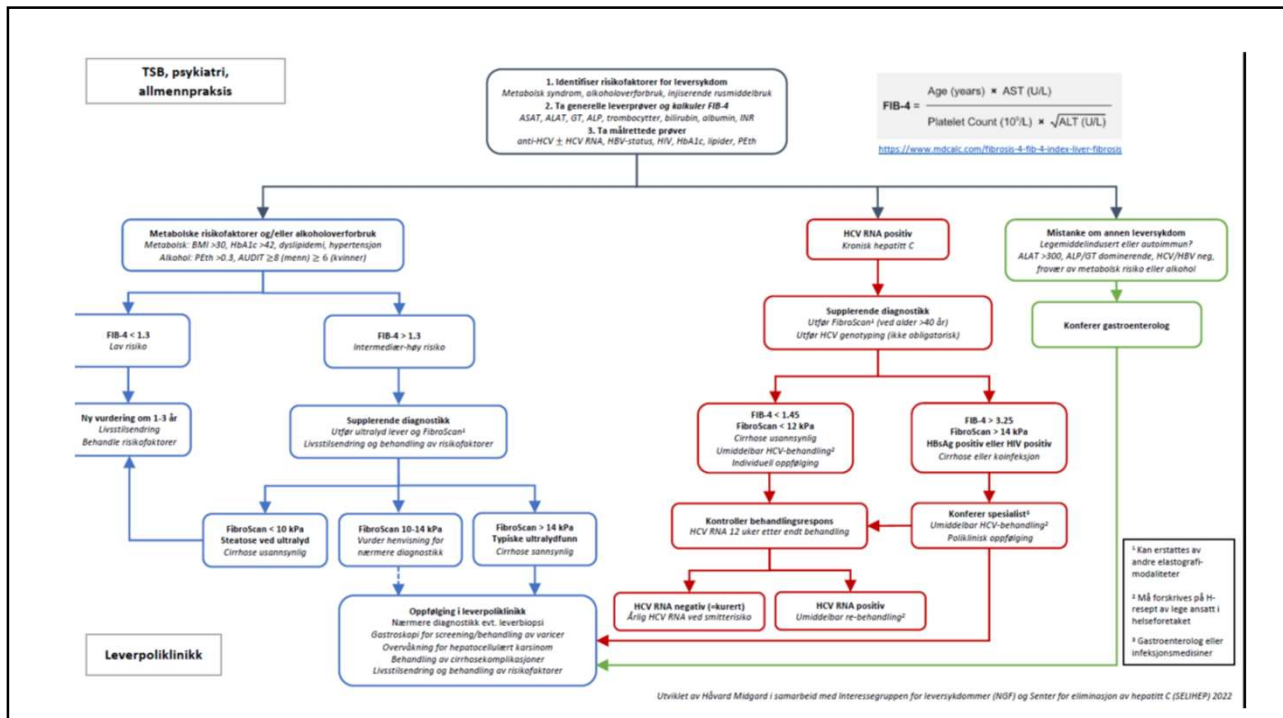
KRISTIN KAASEN JØRGENSEN
 Kristin Kaasen Jørgensen er spesialist i indremedisin og i fordøyelsesykdommer, overlege ved Gastroenterologisk avdeling og leder for Seksjon for leversykdommer på Akershus universitetssykehus. Hun er leder av Norsk gastroenterologisk forenings interessegruppe for leversykdommer og styremedlem i Nasjonalt nettverk for autoimmune leversykdommer. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SVEIN OSKAR FRIGSTAD
 Svein Oskar Frigstad er spesialist i indremedisin og i fordøyelsesykdommer og seksjonsoverlege ved Gastroenterologisk avdeling, Berum sykehus, Vestre Viken. Han er styremedlem i Nasjonalt nettverk for autoimmune leversykdommer. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt konsultasjonshonorar fra Tibbets Pharma, Janssen-Cilag, Takeda, Bristol Myers Squibb og Gilead samt foredrags honorar fra Pharmacosmos og Bristol Myers Squibb.

JOHN WILLY HAUKELAND
 John Willy Haukeland er spesialist i indremedisin og i fordøyelsesykdommer og overlege ved Gastroenterologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål. Han er styremedlem i Norsk gastroenterologisk forenings interessegruppe for leversykdommer. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TOM HEMMING KARLSEN
 Tom Hemming Karlsen er spesialist i indremedisin og i fordøyelsesykdommer, professor ved Universitetet i Oslo og overlege ved Avdeling for transplantasjonsmedisin, Seksjon for fordøyelsesykdommer, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet. Han er nestleder for Norsk senter for primær skleroserende kolagitt og har nylig ledet en EASL Lærer kommisjon for leversykdommer. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

34



35

HVA GJØR VI NÅ?

OPPGAVER

Innføre 2-steps fibrosetesting ved

- A) steatose
- B) forhøyede transaminaser
- C) case-finding ved T2DM, BMI>30, alkohol

For å gjøre dette, trenger vi:

- FIB4 ved alle kliniske laboratorier
- Elastografi – øke tilgjengelighet og kapasitet?
- ELF test etableres (Bærum sh)
- Nasjonale faglige retningslinjer

ARBEIDSGRUPPE

- Medlemmer fra NGFs interessegruppe for leversykdommer
- Relevante faglige foreninger



JUST DO IT.

36