

# Elastografi ved ALD og NAFLD

John Willy Haukeland

Overlege, PhD

Gastromedisinsk avdeling ,OUS Ullevål

# Disposisjon

- Fortolkning av nye modaliteter
  - Nye studier (mot histologi og leverrelaterte endepunkt)
  - Sammenlignende studier mot etablert modalitet (f.eks fibroscan)
- Forståelse av Cut-off-verdier og AUROC
- Elastografi ved ALD
- Elastografi ved NAFLD
- Betydning av faste

# Hvordan kan nye metoder valideres?

- Separate studier for ulike etiologier og ulike plattformer for å predikere:
  - Fibrosegrad
  - Portal hypertensjon
  - Leverrelaterte komplikasjoner og død
- Sammenlignende studier med annen metode
  - Hvem har best AUROC?
  - Hvordan ligger verdiene i forhold til hverandre?

## Ultrasound Shear Wave Elastography for Liver Disease. A Critical Appraisal of the Many Actors on the Stage

Sonografische Scherwellen-Elastografie bei Lebererkrankungen. Eine kritische Bewertung angesichts der vielen Darsteller auf der Bühne



F. Piscaglia<sup>1</sup>



V. Salvatore<sup>1</sup>



L. Mulazzani<sup>1</sup>



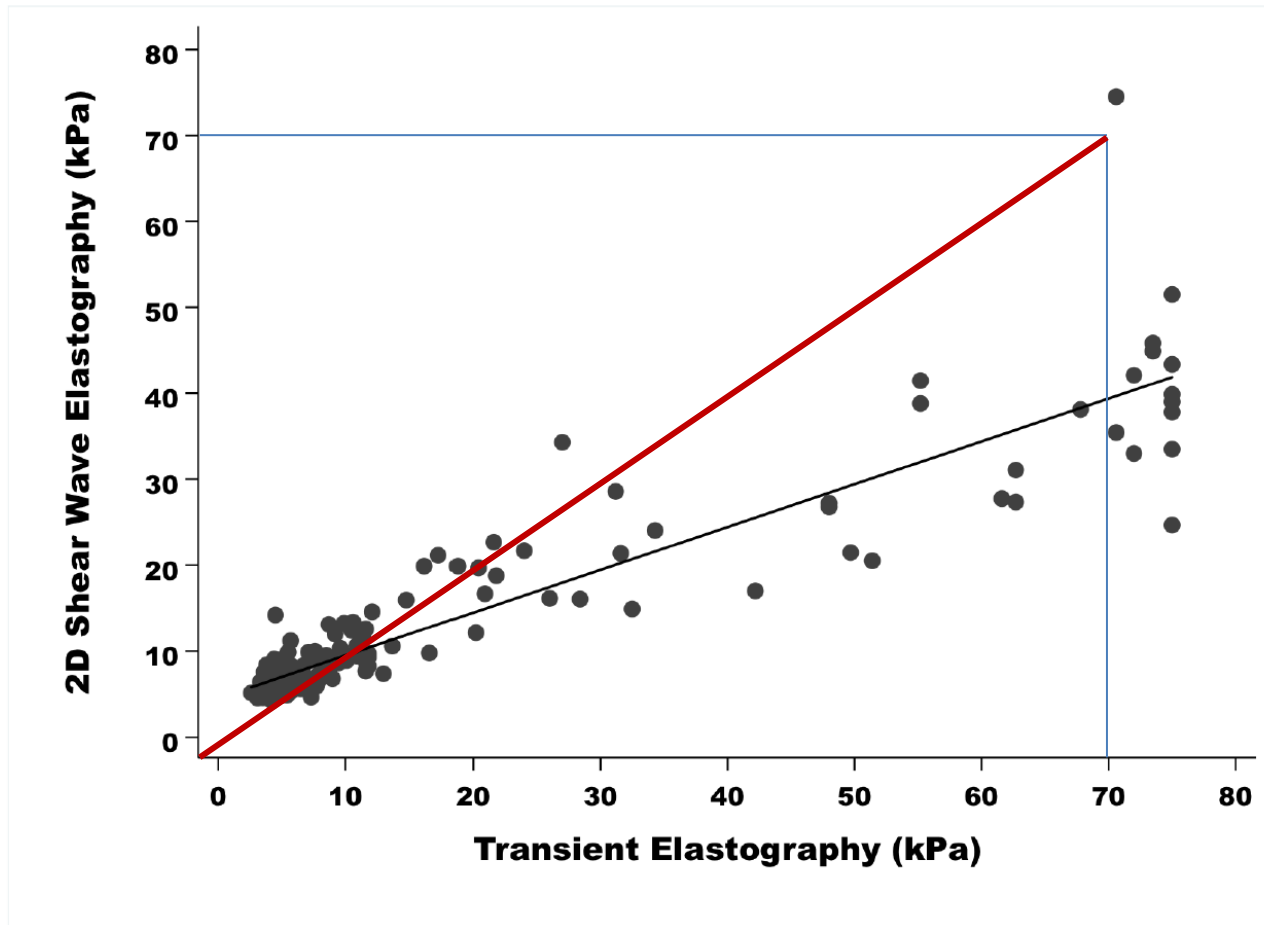
V. Cantisani<sup>2</sup>



C. Schiavone<sup>3</sup>

1. Resultat fra en metode kan ikke overføres til en annen. Det er behov for sammenlignende studier
2. Fremtidige studier med biopsi som gullstandard vil være biased
3. Operatør kan påvirke resultatet ved å velge «farge som passer» i ROI
4. Mangelfullt utviklet kvalitetskriterier
5. Feilkilder (steatose, alder, transaminaser m.fl) er ikke avklart

# 2D-SWE vs TE ved ALD (n=199)



Correlation coefficient  $\rho = 0.84$ ,  $P < 0.001$

Cut-off verdier for sikker cirrhose (Ishak  $\geq 5$ )  
**Høy** pretest sannsynlighet (36%)

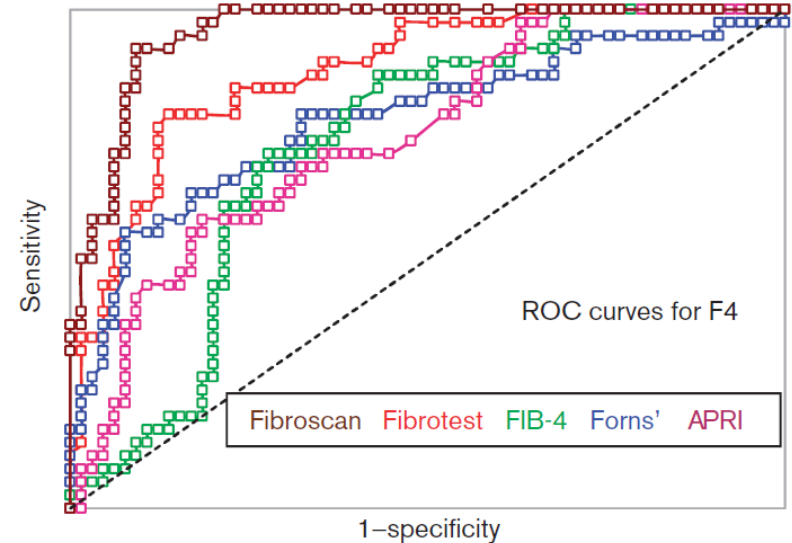
	Sensitivitet	Spesifisitet	PPV	NPV
TE (19,7 kPa)	96	85	68	99
2D-SWE (16,4 kPa)	93	88	73	97

Cut-off verdier for sikker cirrhose (Ishak  $\geq 5$ )  
**Lav** pretest sannsynlighet (4%)

	Sensitivitet	Spesifisitet	PPV	NPV
TE (18,8 kPa)	100	97	59	100
2D-SWE (15,8 kPa)	100	96	49	100

# Forståelse av cut-off-verdier

- Ved valg av cut-off-verdier ønsker man å
  - Maksimere AUROC
  - Vekte sensitivitet mot spesifitet slik det er ønskelig
- Prevalens av endepunktet i den aktuelle studien påvirker valg av cut-off
- PPV og NPV endres når prevalens av endepunktet endres



## Prediksjon av portal hypertensjon

	Pretest sannsynlighet 20%*			
	Sensitivitet	Spesifisitet	PPV	NPV
> 19 kPa	89	56	34	95

\* Platetall < 150 000

- Resultat må fortolkes

- Avhengig av prevalens

- Kvalitet av undersøkelsen

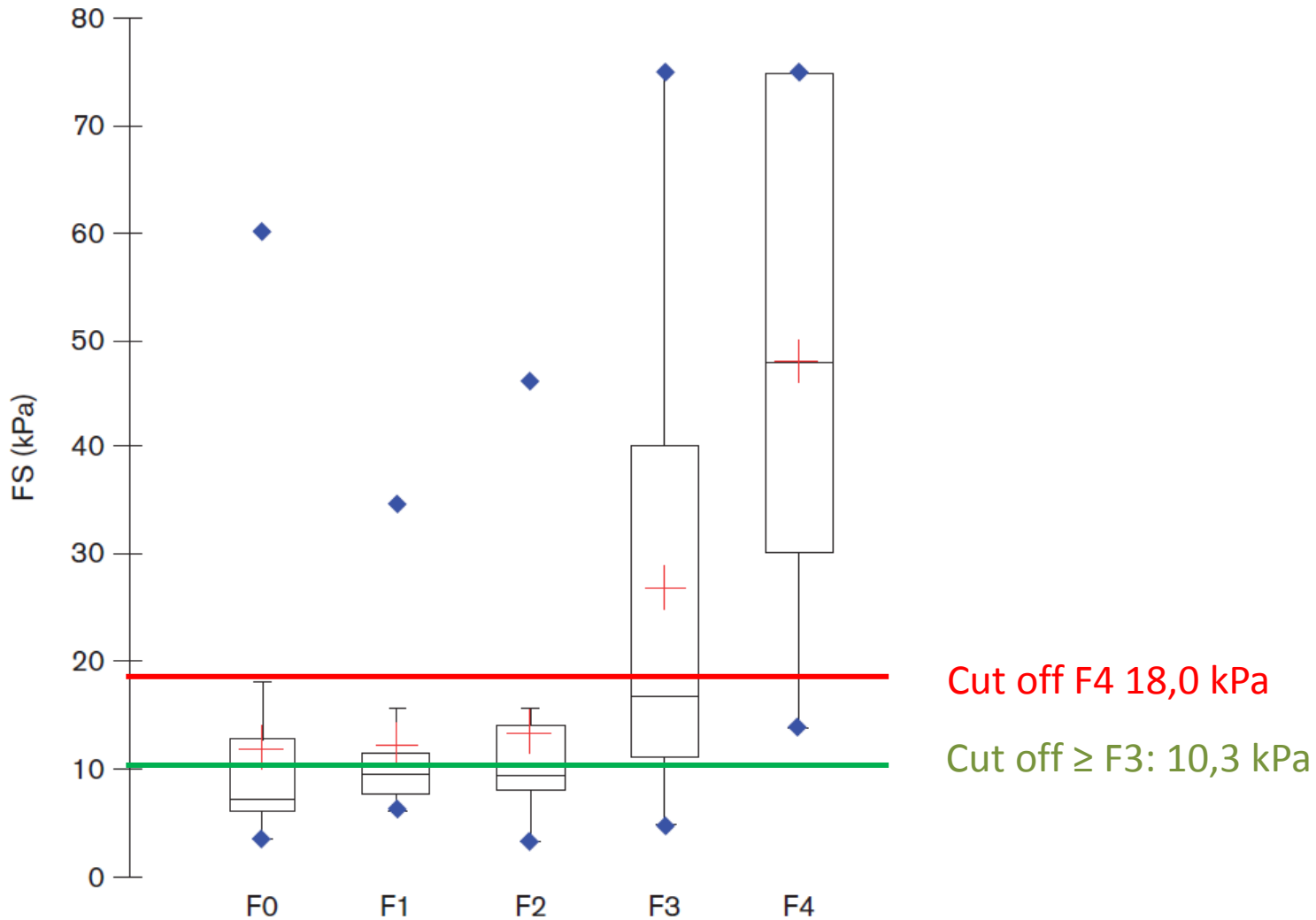
- Holde pusten
    - Måling passe dypt
    - Unngå kar

- Andre kliniske parametre

- FIB4 etc
    - Ultralyd/CT
    - Potensielle feilkilder



# TE blant 135 pasienter med ALD (30% cirrhose)



# Cut-off-verdier for cirrhose 5 studier

F4

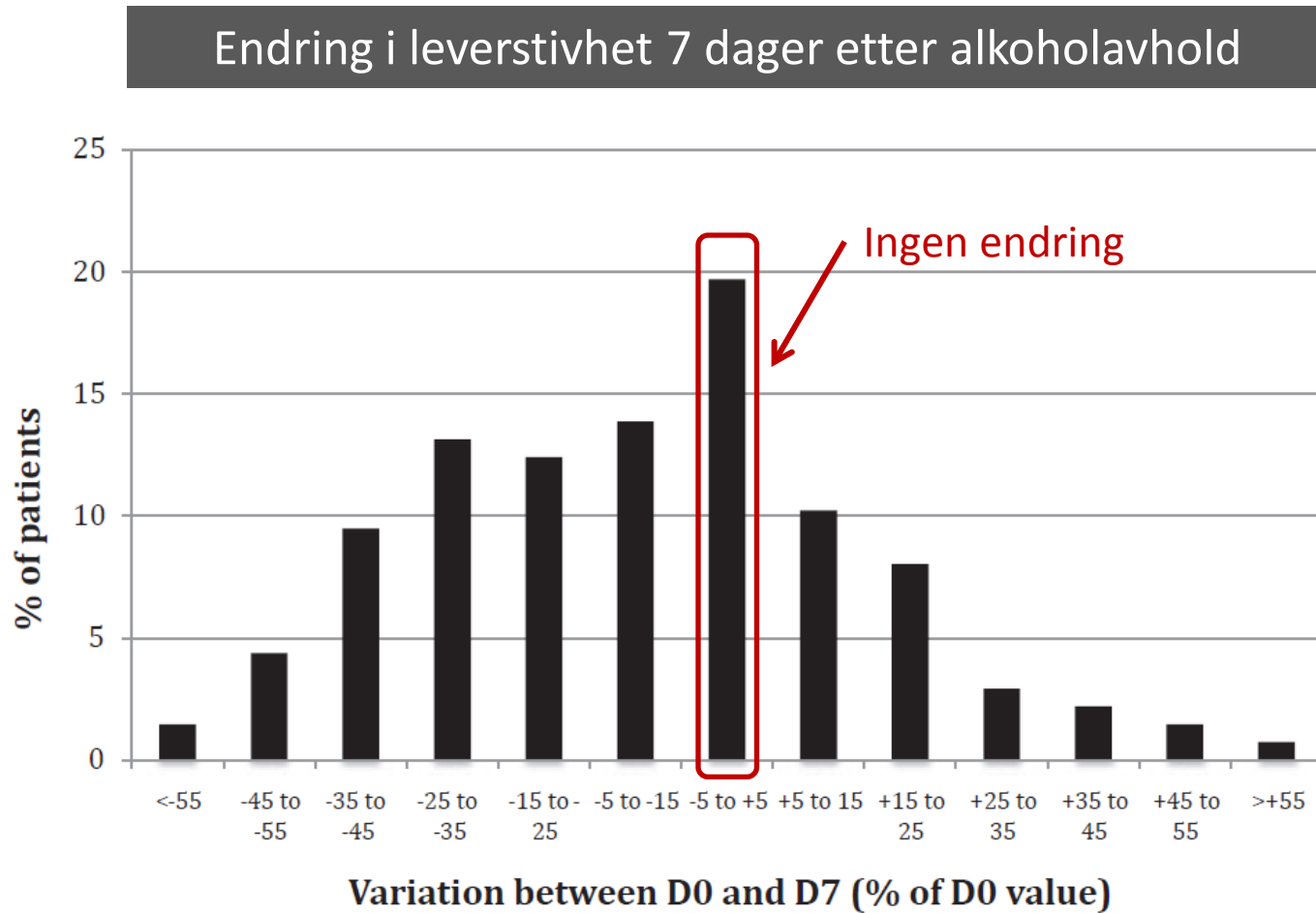
References	N	AUROC	Best LS cut-off (kPa)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Nguyen <i>et al.</i> [26]	103	0.92	19.5	85.7	84.2
Nahon <i>et al.</i> [25]	147	0.87	22.6	84	80
Janssens <i>et al.</i> [27]	49	0.86	21.1	75	80
Mueller <i>et al.</i> [24]	101	0.92	11.5	100	77
Kim <i>et al.</i> [28]	45	0.97	25.8	90	87

# Betydning av pågående høyt alkoholinntak

	Abstinent ( <i>n</i> = 13)		Relapser ( <i>n</i> = 24)	
	Initial	Final	Initial	Final
Normal AST	8%	75%	8%	15%
AST (IU/L)	130 (39-374)	42 (15-118)	140 (16-472)	119 (17-749)
ALT (IU/L)	109 (34-387)	44 (13-163)	88 (18-266)	76 (9-329)
GGT (IU/L)	1414 (121-3405)	301 (17-1040)	874 (48-5749)	536 (53-1858)
<b>TE</b> (kPa)	15.5 (10.9-24.3)	11.7 (4.8-22.5)	11.7 (4-34.8)	13.5 (4.2-26.4)
Age, yr	48 ± 9		44 ± 10	
Sex (M/F)	11/2		4/20	

Median tid fra initial til final TE var 32,5 uker

# Betydning av pågående høyt alkoholinntak -



# Alkoholisk hepatitt er assosiert med høyere stivhet

- Utredning ALD (n=217)
- Alle pågående alkohol (> 80 g/dag)
- Foreslåtte cut-offs
  - $\geq$  F3: 12 kPa
  - $\geq$  F4: 15 kPa
- Uavhengige prediktorer av høy stivhet
  - Fibrosegrad
  - Alkoholisk hepatitt
  
  - Ikke steatose

# TE ved NAFLD for $\geq$ F2

Study	Probe	Cut-off (kPa)	Sensitivity	Specificity	Number of patients with liver biopsy
Fibrosis stage $\geq$ F2					
Imajo <i>et al</i> <sup>[83]</sup> (2016)	M	11.0	61.7	100	142
Pathik <i>et al</i> <sup>[84]</sup> (2015)	M	9.1	Not reported	Not reported	110
Yoneda <i>et al</i> <sup>[87]</sup> (2007)	M	6.65	81.8	91.2	67
Cassinotto <i>et al</i> <sup>[88]</sup> (2015)	M	6.2	$\geq$ 90	Not available	291
Wong <i>et al</i> <sup>[89]</sup> (2010)	M	7.0	88	74	246
Lupsor <i>et al</i> <sup>[90]</sup> (2010)	M	6.8	67	84	72
Yoneda <i>et al</i> <sup>[91]</sup> (2008)	M	6.65	88	74	97
Kumar <i>et al</i> <sup>[92]</sup> (2013)	M	7.0	78	79	205

CUT-off:  $\approx$  7,6 kPa (6,65 – 11,0 kPa)

# TE ved NAFLD for $\geq$ F3

Study	Probe	Cut-off (kPa)	Sensitivity	Specificity	Number of patients with liver biopsy
Imajo <i>et al</i> <sup>[89]</sup> (2016)	M	11.4	85.7	83.8	142
Pathik <i>et al</i> <sup>[84]</sup> (2015)	M	12.0	90	80	110
Yoneda <i>et al</i> <sup>[87]</sup> (2007)	M	8.0	87.5	84.3	67
Cassinotto <i>et al</i> <sup>[88]</sup> (2015)	M	8.2	$\geq$ 90	Not available	291
Wong <i>et al</i> <sup>[89]</sup> (2010)	M	8.7	84	83	246
Lupsor <i>et al</i> <sup>[90]</sup> (2010)	M	10.4	100	97	72
Yoneda <i>et al</i> <sup>[91]</sup> (2008)	M	9.8	85	81	97
Kumar <i>et al</i> <sup>[92]</sup> (2013)	M	9.0	85	88	205

CUT-off:  $\approx$  10 kPa (8,2 – 12,0 kPa)

# TE ved NAFLD for $\geq$ F4

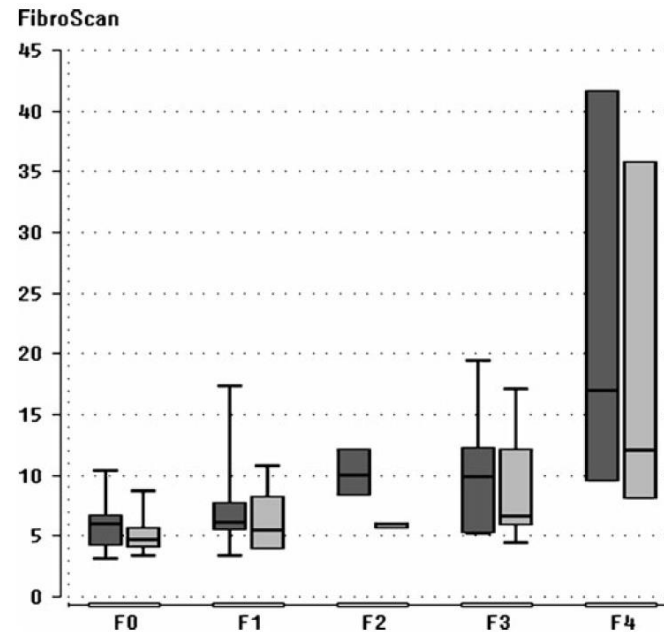
Study	Probe	Cut-off (kPa)	Sensitivity	Specificity	Number of patients with liver biopsy
Imajo <i>et al</i> <sup>[100]</sup> (2016)	M	14.0	100	75.9	142
Pathik <i>et al</i> <sup>[84]</sup> (2015)	M	20.0	90	80	110
Yoneda <i>et al</i> <sup>[87]</sup> (2007)	M	17.0	100	98.4	67
Cassinotto <i>et al</i> <sup>[88]</sup> (2015)	M	9.5	$\geq$ 90	Not available	291
Wong <i>et al</i> <sup>[89]</sup> (2010)	M	10.3	92	97	246
Yoneda <i>et al</i> <sup>[91]</sup> (2008)	M	17.5	100	97	97
Kumar <i>et al</i> <sup>[92]</sup> (2013)	M	11.8	90	88	205

CUT-off:  $\approx$  14 kPa (9,5 – 20 kPa)



# Betydning av XL-probe

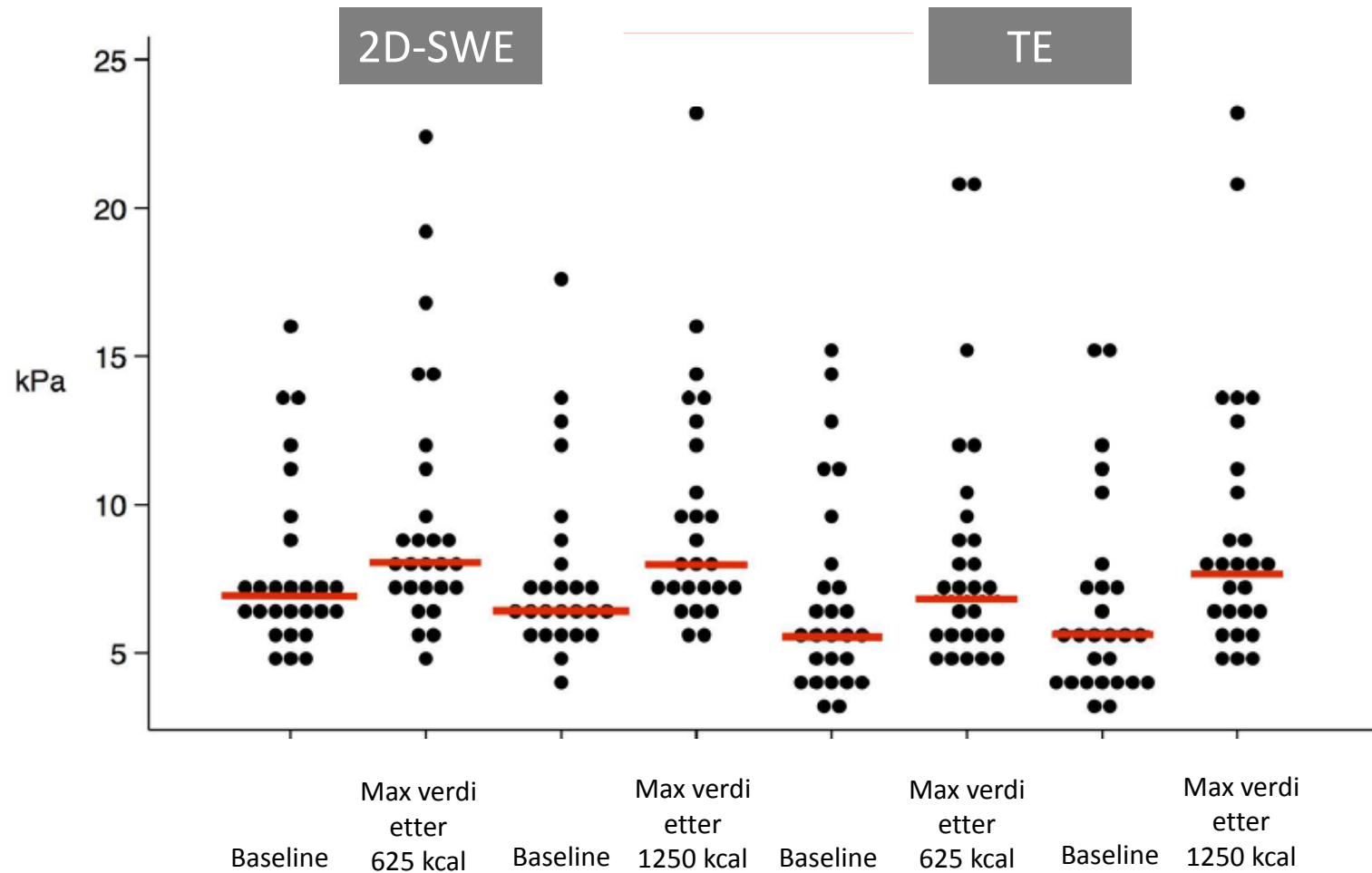
- N=50
- Mean BMI 29 kg/m<sup>2</sup>
- Mean TE
  - M-probe: 8,4 kPa
  - XL-probe: 6,9 kPa



# Betydning av XL-probe

	F0 n=47	F1 n=60	F2 n=29	F3 n=32	F4 n=25
M-probe	5,9	7,3	8,7	11,2	21,2
XL-probe	5,1	6,1	8,8	9,5	20,8

# Betydning av faste (Metavir F0-F3)



# Oppsummering

- Behov for sammenlignende studier mot etablert modalitet
- Cut-off-verdier må tolkes i forhold til *apriori* prevalens
- Cut-off verdier for F4 er høyere ved ALD, i hvert fall hvis personer med pågående alkoholinntak inkluderes
- XL-proben gir lavere verdier ved NAFLD
- Måltid gir forgigående økt verdi