

# Transient elastografi vid misstänkt leverfibros och levercirros

SBU ALERT-RAPPORT NR 2013-01 • 2013-03-13 • WWW.SBU.SE/ALERT



## Sammanfattning och slutsatser

Hepatit C är den vanligaste orsaken till fibrosutveckling i levern. Andra orsaker är hepatit B och alkoholmissbruk. Denna rapport har undersökt det vetenskapliga underlaget för transient elastografi för att undersöka graden av fibrosutveckling i levern.

### Slutsatser

- Undersökning av levern med transient elastografi är enklare, mindre riskfyllt och mindre smärtsamt än ett vävnadsprov, leverbiopsi. Men metoden är inte riktigt lika känslig och specifik och medför därför både lite fler falska alarm och missade fall än vävnadsprov. Detta gäller för leversjukdom orsakat av hepatit C, hepatit B, och alkoholbetingad fettlever. Inga säkra slutsatser kan dras om metodens användbarhet vid icke alkoholbetingad fettlever.
- Om man inte tar hänsyn till att metoden inte är riktigt lika känslig och specifik, verkar årliga undersökningar med transient elastografi vara ett billigare och mindre smärtsamt alternativ än leverbiopsi som görs vart tredje år. För att kunna beräkna metodens kostnadseffektivitet måste kostnaderna för undersökningarna sättas i relation till hur metodernas träffsäkerhet påverkar överlevnad, livskvalitet och framtida sjukvårdskostnader.

### Patientnytta/Evidensgraderade resultat

- Vid hepatit C finns det begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○) för att transient elastografi visar 81 procents sensitivitet och 83 procents specificitet för fibrosstadium 2, samt 86 procents sensitivitet och 89 procents specificitet för fibrosstadium 4.
- Vid hepatit B finns det begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○) för att transient elastografi visar 80 procents sensitivitet och 86 procents specificitet för fibrosstadium 2, samt 60 procents sensitivitet och 81 procents specificitet för fibrosstadium 4.
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○) avseende den diagnostiska tillförlitligheten för transient elastografi vid icke alkoholbetingad fettlever.
- Vid alkoholbetingad fettlever finns det begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○) för att transient elastografi visar 84 procents sensitivitet och måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○) för 90 procents specificitet för fibrosstadium 2, samt måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○) för 85 procents sensitivitet och 84 procents specificitet för fibrosstadium 4.
- Vid blandad etiologi (flera orsaker) finns det begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○) för att transient elastografi visar 78 procents sensitivitet och 84 procents specificitet för fibrosstadium 2, samt 74 procents sensitivitet och 88 procents specificitet för fibrosstadium 4.

### Gradering av styrkan i det vetenskapliga underlag som en slutsats grundas på görs i fyra nivåer enligt GRADE:

Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○). När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Evidensgraderingen enligt GRADE grundar sig i första hand på studier med hög eller medelhög kvalitet om sådana finns. Finns det både randomiserade kontrollerade studier (RCT) och observationsstudier av samma kvalitet grundar sig evidensgraderingen på RCT.



## Transient elastografi vid misstänkt leverfibros och levercirros

### Projektgrupp

- **Göran Liljegren**, docent, överläkare, Kirurgi, Universitetssjukhuset Örebro
- **Ylva Nilsagård**, med dr, Sjukgymnastik, Universitetssjukhuset Örebro
- **Renée Alvin**, med dr, Omvårdnad, Universitetssjukhuset Örebro

### Medicinska och hälsoekonomiska konsulter

- **Ann-Sofi Duberg**, med dr, överläkare, Infektion, Universitetssjukhuset Örebro
- **Nils Nylin**, med dr, överläkare, Medicin, Universitetssjukhuset Örebro
- **Lars Hagberg**, med dr, Samhällsmedicin, Örebro Läns Landsting

### Medverkande från SBU

- **Sofia Tranæus**, docent, projektledare, tranæus@sbu.se
- **Malin Höistad**, med dr, biträdande projektledare
- **Ingegerd Mejäre**, professor emerita, biträdande projektledare
- **Emelie Heintz**, med dr, hälsoekonom
- **Karin Rydin**, informationsspecialist
- **Anna Attergren Granath**, projektassistent
- **Therese Kedebring**, projektassistent

### Granskare

- **Per Stål**, docent, Medicin, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
- **Nils Albiin**, docent, Karolinska institutet, Stockholm

### Problembeskrivning

Vid kronisk leversjukdom utvecklas ofta fibros, eller ärrbildning i levern. Gemensamt för all fibrosutveckling oavsett etiologi är deposition av kollagen (extracellulär matrix), vilket leder till dysfunktion och distortion av levervävnadens arkitektur. Fibrosgraderingsmetoder för att identifiera graden av fibrosutveckling är en mycket viktig faktor vid val av behandlingsstrategi och bedömning av prognos. Sedvanlig fibrosdiagnostisering och fibrosgradering görs med leverbiopsi och histopatologisk bedömning som standardmetod [1,2]. Man kan utveckla leverfibros vid flertalet olika etiologier, såsom viral, autoimmun, ärftlig, metabol, toxisk eller alkoholrelaterad skada. Globalt är hepatit C den vanligaste orsaken till leverfibros, följt av hepatit B och alkoholmissbruk. Andra orsaker till fibrosutveckling i levern är t ex fettlever (steatos), icke alkoholrelaterad fettlever (NAFLD), autoimmun hepatit, primär biliär cirros, primär sklerose-

rande cholangit, hemokromatos, samt fibrosutveckling i levertransplantat pga kvarvarande virushepatit [3]. När fibrosen utvecklats till det svåraste stadiet, cirros, är leverns struktur förstörd. Levercirros kan i sin tur leda till leversvikt och hepatocellulär cancer. Cirka två tredjedelar av alla levertransplantationer i Sverige utförs pga av levercirros och/eller levercancer [4].

Leverbiopsi är en invasiv metod förenad med obehag och komplikationsrisker för patienten. Biopsiprovtagningen kräver att patienten observeras cirka fyra timmar efteråt för att kunna upptäcka eventuella komplikationer. Leverbiopsi utförs ofta utan ultraljud men ibland används ultraljud [1] så att blodkärl, gallgångar och andra kringliggande organ inte punkteras. Vid gradering av fibrosens utveckling i levervävnaden används etablerade skattningsskalor som METAVIR [5], Brunt [6], Scheuer [7], Ishak [8] m fl beroende på etiologi. Dessa skattningsskalor är baserade på histologiska fynd. Fibrosen stadiindelns i de flesta graderingsskalor från F=0 (normal) till F=4 (cirros), se Faktaruta 1. Fibrosstadium F2 motsvarar signifikant fibros, och är ett kännetecken på möjlig allvarlig utveckling av leversjukdom. Fibrosstadium F3 motsvarar en allvarlig leverskada, och fibrosstadium F4 motsvarar levercirros, den allvarligaste formen av fibros där leverarkitekturen är nedbruten [1].

Man har länge sökt alternativa och bättre metoder än leverbiopsi för att diagnostisera och gradera fibros. Problemen med biopsier är att de är invasiva vilket innebär viss komplikationsrisk, och att de endast ger en punkt-skattning av levern då en mycket liten volym av levern provtas [1,2]. Framför allt kan små biopsier ge felaktiga resultat. Biopsin bör vara minst 25 mm lång och 1,4 mm tjock för att vara tillförlitlig [1].

Icke invasiva alternativ till fibrosdiagnostik och stadiindelning har sedan en tid tagits fram, framför allt för att minska antalet leverbiopsier och ge en bedömning av en större del av levern. Patienter med kronisk hepatit kontrolleras regelbundet cirka en gång om året med klinisk undersökning och blodprovstagning, samt med leverbiopsi vart tredje till vart femte år pga risken för fibrosutveckling. Vidare finns det behov av alternativa metoder till de patienter där biopsi är kontraindicerat t ex patienter med svåra koagulationsdefekter.

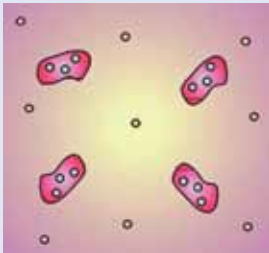
Transient elastografi är en icke invasiv metod som ger en skattning av fibrosutvecklingen i levervävnaden och som kan utföras vid upprepade tillfällen. FibroScan introducerades för knappt tio år sedan och fick sin CE-märkning 2007, varefter den kunde börja användas i rutinsjukvård. Metoden bygger på en mekanisk puls som utlöses på

### Faktaruta 1 Fibrosgradering vid leversjukdom enligt METAVIR.

Alla fibrosgraderingssystem baseras på att dela in fibrosstadierna i olika kategorier, baserade på mängden bildat kollagen (ärrbildning), och den progressiva nedbrytningen av levervävnaden.

Dessa fibrosgraderingssystem, METAVIR [5], Scheuer [7], Ishak [8] och Brunt [6], är alla baserade på histopatologiska fynd (kollagenfärgningar) från biopsier.

**F1**  
Portal fibros utan septa



**F2**  
Portal fibros med få septa



**F3**  
Septal fibros



**F4**  
Cirros



Modifierad från Aselah [14]. Licensvillkor:  
<http://gut.bmj.com/content/58/6/846.full.pdf+html> och <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.0>

hudens yta vilken fortplantas genom levern i form av en elastisk våg som mäts med en ultraljudstransducer [9]. Med utgångspunkt från vågens fortplantningshastighet beräknas leverns styvhet, eller elasticitet, som är ett mått på fibrosutvecklingen.

### Frågor och avgränsningar

- Med vilken diagnostisk säkerhet kan transient elastografi påvisa eller utesluta måttlig leverfibros (F2) enligt etablerad skattningsskala, med hänsyn tagen till fibrosens etiologi?
- Med vilken diagnostisk säkerhet kan transient elastografi påvisa eller utesluta cirros (F4) enligt etablerad skattningsskala?
- Vilka komplikationer och biverkningar kan undersökningen medföra?
- Vad kostar en undersökning med transient elastografi och är den kostnadseffektiv?

### Frågeställning enligt PICO

**Population:** Patienter med leverfibros efter hepatit B, hepatit C, alkoholmissbruk, icke alkoholrelaterad leverförfettning, samt efter levertransplantation.

**Intervention:** Utvärdering och uppföljning av fibrosutveckling i levern med transient elastografi.

**Jämfört med:** Leverbiopsi

**Effektmaßt:** Sensitivitet, specificitet, positivt prediktivt värde (PPV), negativt prediktivt värde (NPV), sannolikhetkvoter (LR) och/eller Receiver Operator Characteristic Curve (ROC-kurva) för testutfall och säkerhet.

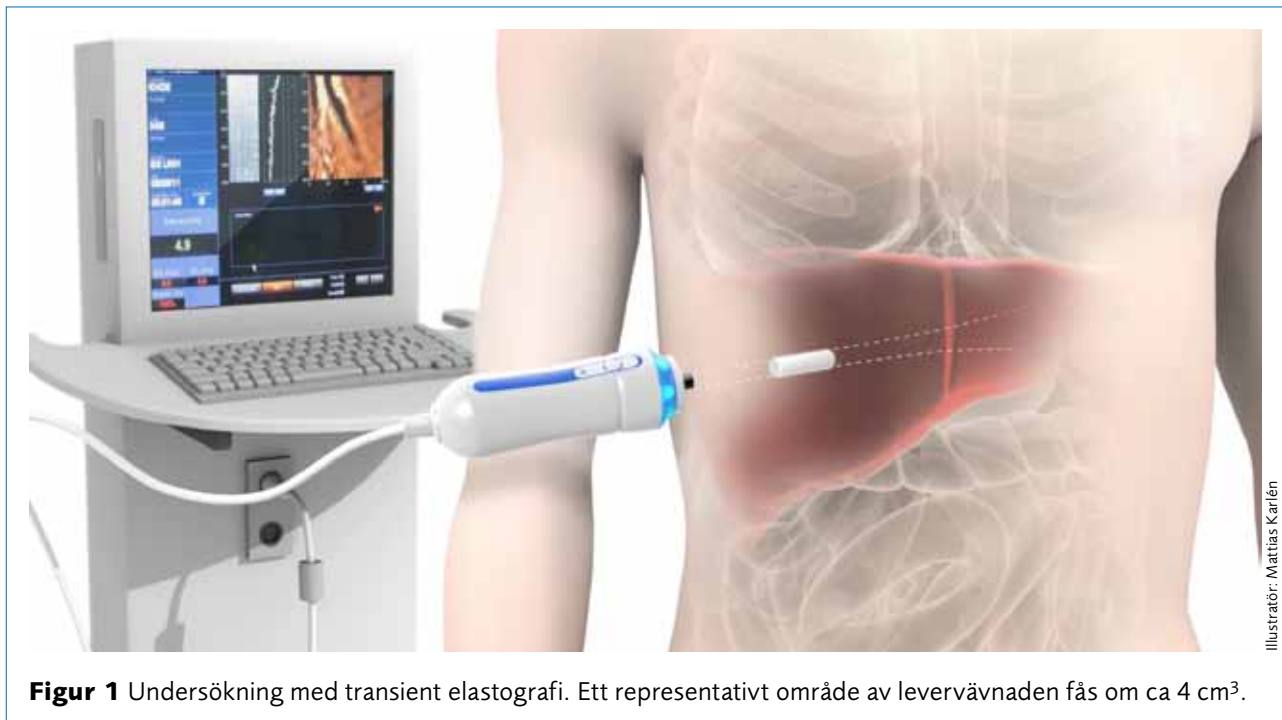
### Inklusions- och exklusionskriterier

Rapporten utvärderar prospektiva kliniska studier inkluderande minst 50 konsekutiva personer där den etablerade referensstandarderna leverbiopsi ingår och där effektmåten sensitivitet och specificitet anges.

Studier på patienter med akut leversjukdom, gallstas av olika etiologi, samt studier på barn och ungdomar har exkluderats.

### Beskrivning av den utvärderade metoden

Metoden bygger på att mäta leverns styvhet med en elastisk våg som fortplantas genom levervävnaden [9]. En ultraljudsprob sätts mot huden i övergången mellan bröstorg och buk så att ett representativt område av levern nås (Figur 1). En analysvolym på 1/400 av leverns volym erhålls (ca 4 cm<sup>3</sup>) att jämföra med 1/50 000 av leverns volym som erhålls vid biopsi. Med utgångspunkt från den elastiska vågens fortplantningshastighet beräknas leverstelheten uttryckt i kilopascal (kPa). När fibrosen i levern ökar, ökar styvheten. Normalvärdet för leverstyvhet hos friska individer är 5,5±1,6 kPa [10]. Stelhetsvärdet är något högre hos män än hos kvinnor, samt hos överviktiga och feta än hos normalviktiga. Övervikt och fetma försvårar genomförandet eftersom proben då kommer längre från leverytan. Det finns numera prober framtagna för överviktiga patienter. Är det subkutana fettlagret 5–6 cm när inte vågen in i levervävnaden så att en tillförlitlig mätning kan göras. Det samma gäller om det finns ett tjockt vätskeskikt mellan bukvägg och leveryta. Andra situationer när metoden är otillförlitlig är vid kraftig inflammation i levervävnaden och vid hinder i gallvägarna.



**Figur 1** Undersökning med transient elastografi. Ett representativt område av levervävnaden fås om ca 4 cm<sup>3</sup>.

### Relation till andra metoder

Histopatologisk undersökning med leverbiopsi är den sedvanliga metoden (referensstandard eller "gold standard") för diagnostisering och gradering av fibros och cirros i levern [1]. Ett eller flera vävnadsprover tas ( $\geq 20$ –25 mm,  $\geq 11$  kompletta portazoner [11]) ibland med ultraljudsledning. Histopatologisk undersökning av vävnadsprovet görs och fibrosen diagnostiseras och graderas enligt de etablerade skattningsskalorna, se Faktaruta 1 om fibrosgradering.

Övriga icke invasiva metoder för att följa fibrosutveckling i levern är serummarkörer och bilddiagnostik [12]. Bland serummarkörer (surrogatmarkörer) finns dels en kombination av olika markörer, som ALAT, ASAT, PK (INR) och trombocytantal (TPK), och dels kommersiellt tillgängliga test, varav Fibrotest är ett av de vanligaste. Bilddiagnostiska metoder som används är datortomografi (DT) och magnetkamera (MR). Vidare är även MR-elastografi under utveckling [13]. Nackdelen med DT är riskerna med röntgenstrålning, och med MR är nackdelen den högre kostnaden.

### Effektmått

Flera effektmått används för att beskriva diagnostiska metoders tillförlitlighet och prestanda. De innefattar sensitivitet, specificitet, positiva och negativa prediktiva värden, sannolikhetskvoter för negativt och positivt test, samt sammansatta mått för att beskriva metodens prestanda. Dessa begrepp förutsätter att man använder förutbestämda gränsvärden. Ett värde över ett visst gränsvärde indikerar en viss grad av sjukdom. I under-

sökningar med transient elastografi sätter man ett förutbestämt gränsvärde (i kPa) för de olika fibrosstadierna F2 till F4. Fibrosstadium F2 anses vara ett tydligt tecken på fibrosutveckling i levern [3].

### Målgrupp

Målgruppen för fibrosutredning med transient elastografi är patienter som drabbats av hepatit B eller C med risk för leverfibros, samt patienter med icke alkoholrelaterad leverförfettning. Utredningen görs för diagnos, uppföljning vid behandling och för övervakning av fibrosutvecklingen. Andra patientkategorier som metoden är användbar för är patienter med alkoholrelaterad fibrosutveckling i levern, autoimmun hepatit, primär biliär cirros, hemokromatos, primär skleroserande cholangit, hepatit av annan genes, samt patienter som är levertransplanterade.

### Diagnostisk tillförlitlighet

Tabell 1 listar de inkluderade studierna och deras karakteristika. Sex systematiska översikter identifierades varav en tillkom efter avslutad primär granskning [55], tre för hepatit av blandad etiologi [3,16,55], två för hepatit C varav en efter levertransplantation [11,17] och en för icke alkoholbetingad fettlever (NAFLD) [18].

Bland originalstudierna publicerade efter de systematiska översikterna var hepatit C den vanligaste etiologin vid fibrosundersökningar med transient elastografi följt av blandad etiologi, hepatit B och icke alkoholbetingad fettlever (NAFLD). Endast två originalstudier som berörde patienter med alkoholbetingad fettlever (ALD) påträffades [19,20].

**Faktaruta 2** Effektmått på diagnostisk tillförlitlighet.**Sensitivitet och specificitet**

Vid diagnostiska test kan testresultaten ge fyra olika utslag – sant positiva, sant negativa, falskt positiva och falskt negativa – beroende på om patienten är sjuk eller frisk.

		Referenstest (leverbiopsi)	
		Sjuk	Frisk
Indextest (transient elastografi)	Positivt testresultat	<b>A</b> Sant positiv (fastställer korrekt sjuka)	<b>B</b> Falskt positiv (falskt alarm)
	Negativt testresultat	<b>C</b> Falskt negativ (sjukdomsfall missas)	<b>D</b> Sant negativ (fastställer korrekt friska)

Testmetodens tillförlitlighet kan bedömas med hjälp av effektmåtten sensitivitet och specificitet. Man vill att testmetoden ska vara känslig, dvs reagera för alla med sjukdomen, och specifik, dvs bara reagera för de sjuka. Sensitivitet uttrycker sannolikheten för positivt testresultat när man har sjukdomen, medan specificitet uttrycker sannolikheten för negativt testresultat när man är frisk. Dessa räknas ut genom:

- **Sensitivitet** = Sjuka klassificerade som sjuka/alla sjuka =  $A/(A+C)$  dvs sant positiva
- **Specificitet** = Friska klassificerade som friska/alla friska =  $D/(B+D)$  dvs sant negativa

Om summan av sensitivitet och specificitet är 2, är testet perfekt, dvs träffsäkerheten är 100 procent. Om sensitivitet och specificitet vardera är mindre än 0,5 (träffsäkerhet <50 %) är testet inte bättre än slumpen. Ett bra diagnostiskt test har värden som ligger >0,80 för både sensitivitet och specificitet. Vid stark misstanke om en allvarlig åkomma är det viktigare med hög sensitivitet än hög specificitet. Man kan då acceptera fler falskt positiva resultat än många falskt negativa resultat. Omvänt kan det vara viktigare med hög specificitet t ex vid screening av en symptomfri population, då många falskt positiva fall kan leda till obefogad oro för sjukdom som vid senare utredning inte visar sig föreligga. Det betyder att vid ingen eller låggradig fibros (F0–1) när patienterna i regel är symptomfria är det viktigare med hög specificitet än hög sensitivitet. Vid misstanke om måttlig fibros (F2) och cirros (F4) ökar betydelsen av hög sensitivitet medan betydelsen av hög specificitet minskar.

**Prediktionsvärden**

Ett prediktionsvärde beskriver hur sannolikt det är att patienten har sjukdomen när testresultatet är positivt (positivt prediktionsvärde, PPV). På motsvarande sätt är man intresserad av att veta hur sannolikt det är att

patienten inte har sjukdomen om testresultatet är negativt (negativt prediktionsvärde, NPV).

- **PPV** = Antal sant positiva/antal positiva testresultat =  $A/(A+B)$
- **NPV** = Antal sant negativa/antal negativa testresultat =  $D/(C+D)$

En sjukdoms prevalens påverkar möjligheterna att förutsäga om patienten är sjuk eller frisk. Det positiva prediktionsvärdet sjunker om prevalensen är låg, medan det negativa prediktionsvärdet blir högre om prevalensen är låg. Skillnaden mellan en sjukdomsprevalens mellan primärvård och specialistvård gör att PPV och NPV kan se mycket olika ut i olika vårdmiljöer.

**Sannolikhetskvoter**

Sannolikhetskvoter ("likelihood ratios", LR) är ett sammanvägt mått på testets prestanda som väger in både sensitivitet och specificitet. Till skillnad från de prediktiva värdena så är sannolikhetskvoterna oberoende av sjukdomsprevalensen. Sannolikhetskvoter uttrycks i termer av odds. Ett odds är sannolikheten för att en viss händelse ska inträffa dividerad med sannolikheten att den inte ska inträffa. Oddskvoter redovisas som en sannolikhet för ett visst testresultat om man är sjuk dividerat med sannolikheten för samma testresultat om man är frisk. Man kan beräkna två olika sannolikhetskvoter, antingen positiv (LR+) eller negativ (LR–). För hög tillförlitlighet bör ett bra test ha LR+ >10 och/eller LR– <0,1. LR+ =1 eller LR– =1 innebär att testet inte ger någon vägledning.

- **LR+** = sensitivitet/(1-specificitet) = Oddset för att ett positivt test kommer från en sjuk person istället för en frisk. Ju högre LR+ värde desto högre är sannolikheten att personen har sjukdomen i fråga.
- **LR–** = (1-sensitivitet)/specificitet = Oddset för att ett negativt test kommer från en sjuk person istället för en frisk. Ju lägre LR– värde desto mindre är sannolikheten att personen har sjukdomen i fråga.

**ROC och AUROC**

"Receiver operating characteristics" (ROC) är en grafisk redovisning av testmetodens prestanda. Den anger sambandet mellan en testmetods sensitivitet och andel falskt positiva (1-specificitet). Genom att plotta sensitivitet mot 1-specificitet för varje gränsvärde får man en ROC-kurva. Med en ROC-analys kan man analysera en metods prestanda när man har flera möjliga nivåer för gränsdragning mellan "sjukt" och "friskt". Arean under ROC-kurvan (AUROC) uttrycker sannolikheten att en slumpmässigt vald person med sjukdomen har ett högre gränsvärde än en vald person utan sjukdomen. Ett diagnostiskt test har mycket god tillförlitlighet om AUROC är över 0,9 och god om AUROC är över 0,8 [15].

Flertalet av studierna var genomförda på enskilda specialiserade centra medan några få var multicenterstudier. Medelåldern för de studerade patienterna var omkring 50 år och cirka 60 procent var män och 40 procent var kvinnor. Referenstestet leverbiopsi var utfört med stor variation i de olika studierna, både avseende biopsins dimensioner (längd och antal portazoner), samt tid i förhållande till elastografiundersökningen (i vissa fall flera månader). METAVIR-klassificeringen [5] var den mest använda metoden för att bedöma histopatologiskt fibrosstadium. Andra klassificeringar som användes var Brunt [6], Scheuer [7] och Ishak [8]. De olika studierna använde en stor variation i gränsvärden i kPa för de olika fibrosgraderingarna (Tabell 2). De nedre gränsvärdena för METAVIR varierade för F2 mellan 6,8–9,7 kPa och för F4 mellan 8,4–19,5 kPa. För att få en översikt över studierna grupperades de så att alla undersökningar med testresultat mellan 6,5–12 kPa tillhör fibrosgruppen F2, medan alla med testresultat över 12 kPa tillhör fibrosgruppen F4.

Tabell 2 listar de inkluderade studiernas resultat. Den ur klinisk synpunkt önskvärda miniminivån på sensitivitet bedömdes vara 0,8 för både F2 och F4. Motsvarande nivå för specificitet bedömdes vara 0,9 för F2 respektive 0,8 för F4. Att en sensitivitet på 0,8 accepteras även för F4 motiveras med att man med transient elastografi gör upprepade undersökningar som kompenserar för en lägre sensitivitet. Att strikt hålla sig till dessa gränsvärden bedömdes dock vara för onyanserat ur ett kliniskt perspektiv då man i praktiken också väger in andra parametrar i bedömningen om fibros eller cirros föreligger eller ej. Fyndet vid transient elastografi vägs i praktiken samman med andra kliniska undersökningsfynd och resultat från blodprovstagning. Därför redovisas metodens användbarhet i Tabell 3 både dikotomt (ja=grön, röd=nej) med ett tredje kriterium, viss användbarhet (gul markering) då sensitivitet och specificitet är maximalt 10 procent lägre än det önskvärda gränsvärdet.

En stor variation i testets prestanda föreligger pga de olika gränsvärden som enskilda studier använt. De värden som presenteras vid blandad etiologi kan tolkas som en genomsnittlig effekt för metoden i klinisk praxis vid de vanligaste etiologierna. Metoden ger då ett något klarare besked vid cirros (F4) än vid måttlig fibros (F2). Några studier har rapporterat ett sammantaget mått på metodens prestanda (AUROC) och då varierar värdena mindre mellan studierna än då olika gränsvärden används.

Avsaknaden av uppgifter om antalet falskt positiva och falskt negativa fall i studierna gör det omöjligt att sammanfatta effektmåtten i en metaanalys. Istället framställs studiernas effektmått grafiskt för att ge en visuell uppfattning av metodens prestanda så som de redovisats i enskilda studier (Figur 2a–c).

## Systematiska översikter

### *Specifik etiologi*

En systematisk översikt med metaanalys [17] som utvärderat fyra studier med hepatit C som etiologi påträffades. Författarnas redovisade AUROC 0,81 (95 % KI, 0,78 till 0,84) för F2 och 0,95 (95 % KI, 0,87 till 0,99) för F4. Liksom i de två översikterna med blandad etiologi, drogs slutsatsen att transient elastografi har god diagnostisk tillförlitlighet för cirros (F4) men mindre bra för måttlig fibros (F2).

En systematisk översikt med sex inkluderade studier med icke alkoholrelaterad fettlever som etiologi identifierades [18]. Vid måttlig fibros (F2) var AUROC 0,84 medan resultat för F4 inte redovisades.

### *Blandad etiologi*

Två systematiska översikter påträffades som sammanlagt utvärderat 47 primärstudier [3,16]. Den mer omfattande systematiska översikten av Friedrich-Rust och medarbetare [3] redovisade det sammansatta måttet AUROC som effektmått på testets prestanda. För måttlig fibros (F2) var AUROC 0,84 (95 % KI, 0,82 till 0,86) och för cirros (F4) var AUROC 0,94 (95 % KI, 0,93 till 0,95). Författarna drog slutsatsen att transient elastografi hade mycket god diagnostisk tillförlitlighet för diagnos av cirros (F4) oavsett etiologi. Däremot var metoden mindre tillförlitlig för diagnos av måttlig fibros (F2), där bakomliggande etiologier medförde en hög variation i metodens tillförlitlighet. De bedömde att det behövs kompletterande diagnostiska verktyg (serumbiomarkörer eller biopsi) för att få ett tillförlitligt resultat vid måttlig fibros.

I översikten av Talwalkar och medarbetare [16] som utvärderat samma originalstudier som Friedrich-Rust drogs liknande slutsats, att transient elastografi hade bra diagnostisk tillförlitlighet vid cirros (F4), men mindre bra tillförlitlighet vid diagnostisering av måttlig fibros (F2). Vidare bedömdes att skillnaderna i de ingående diagnostiska gränsvärdena i kPa stod för en stor del av variationerna i testets tillförlitlighet. Efter den primära granskningen tillkom ytterligare en systematisk översikt med metaanalys av Tsochatzis och medarbetare [55]. Metaanalysen inkluderade 40 studier varav flertalet ingick i de föregående publikationerna. För måttlig fibros (F2) var sensitivitet 0,79 (95 % KI, 0,74 till 0,82) och specificitet 0,78 (95 % KI, 0,72 till 0,83). Vid cirros (F4) var sensitiviteten 0,83 (95 % KI, 0,79 till 0,86) och specificiteten 0,89 (95 % KI, 0,87 till 0,91). Således stämde resultaten överens med de primärt påträffade publikationerna.

**Table 1a** Characteristics and quality assessment of included systematic reviews on transient elastography.

Etiology	First author Year, ref	Population Gender (n studies)	Age	N Total	Liver Biopsy Length Portal zones Time interval	Quality	Comments
Hepatitis C	Shaheen 2007 [17]	Males: 55–72% (4 studies)	42–51 (range of means)	546		Moderate	Significant publication bias shown by funnel plot
	Cholongitas 2010 [11]	Hepatitis C after liver transplantation Gender: NR (5 studies)	55±6 (mean)	420		Low	Meta-analysis not performed
NAFLD	Musso 2010 [18]	Males: 42–65% (6 studies)	13–53 (range of means)	563	NR	Moderate	Quality assessment performed using STARD. One study included measures in children. Biopsy length criteria not reported. Biopsy results evaluated according to NASH Clinical Research Network. Heterogeneity not reported. Publication bias not reported
Mixed etiology	Talwalkar 2007 [16]	Hepatitis C: 38–100% Males: 27–63% (9 studies)	42–60 (range of means)	2 083	(16.5–20 mm)	Moderate	kPa cut-off levels for F2 and F4 not reported. Biopsy length not reported in 3 studies. Conflict of interest not reported. Publication bias not reported
	Friedrich- Rust 2008 [3]	Males: 43–72% (38 studies)	42–60 (range of means)	8 433	(16–33 mm)	Moderate	Publication bias not reported. Conflict of interest not reported. Biopsy length not reported in 3 studies
	Tsochatzis 2011 [55]	Gender: NR (40 studies)	29–63 (range of means)	7 723	Max 3 mo	High	Biopsy of >15 mm length and including >6 portal tracts was rated as acceptable reference standard

kPa = Kilopascal; mm = Millimeter; mo = Months; NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; NR = Not reported  
 Biopsy length: min, median or range (in millimeter). Time interval: Time between FibroScan and Biopsy

**Table 1b** Characteristics and quality assessment of included original studies on transient elastography.

Etiology	First author Year, ref	Population Gender (n studies)	Age	N Total	Liver Biopsy Length Portal zones Time interval	Quality	Fibro- Scan results Unclear in % of patients	Blinding between Fibro- Scan and biopsy results	Comments
Hepatitis C	Arena 2008 [21]	Males: 61%	51 mean	161	Min 25 mm Min 11 p.z. 1 d	Moderate	NR	Unclear	
	Masuzaki 2008 [27]	Males: 58.8%	68 mean	386	Median 16 mm Min 5 p.z. 2 w	Moderate	2%		Fibrosis scale NR. Biopsy results not sufficiently reported
	Sporea 2008 [29]	Males: 31%	50 mean	191	Min 20 mm Min 8 p.z. 1 d	Moderate		Unclear	Clinical data not reported
	Macías 2008 [26]	Males: 85%	42 median	222	Min 15 mm 1 y	Moderate	3%	Unclear	Availability of clinical data NR

The table continues on the next page



**Table 1b** Continued.

<b>Etiology</b>	<b>First author Year, ref</b>	<b>Population Gender (n studies)</b>	<b>Age</b>	<b>N Total</b>	<b>Liver Biopsy Length Portal zones Time interval</b>	<b>Quality</b>	<b>Fibro- Scan results Unclear in % of patients</b>	<b>Blinding between Fibro- Scan and biopsy results</b>	<b>Comments</b>
Hepatitis C	Lupsor 2008 [30]	Males: 35.5%	48 mean	324	Min 11 mm Min 11 p.z. 1 d	Moderate	2%	Unclear	
	Lupsor 2009 [31]	Males: 39.6%	49 mean	112	Min 11 mm Min 11 p.z. 1 d	Moderate	5%	Unclear	
	Castéra 2009 [22]	Males: 57%	52 mean	298	Min 10 mm Min 6 p.z. 1 d	Moderate	3%	Unclear	
	Kirk 2009 [25]	Hepatitis C with HIV coinfektion Males: 35%	49 median	192	Median 12 mm 11 p.z. Median 2 mo Max 1 y	Moderate	3%	Unclear	
	Cobbold 2010 [23]	Males: 66%	50 median	80	Min 10 mm 4 mo	Moderate	6%	Unclear	FibroScan test not sufficiently described
	Cross 2010 [24]	Males: 5%	49 median [43–54 range]	199	10 mm Min 10 p.z. 6 mo	Moderate	0.5%	Unclear	
	Morikawa 2010 [28]	Males: 42%	54 mean	101	Median 18 mm 1 w Biopsy allocation NR	Moderate	5%		Laparoscopy performed on 10 patients. Biopsy on patients undergoing laparoscopy NR
	Sánchez- Conde 2010 [32]	Males: 71%	42 mean [39–46 range]	105	Min 25 mm 6 mo	Moderate	2%	Unclear	
Hepatitis B	Marcellin 2008 [36]	Gender: NR	40 mean	202	Median 16 mm Min 10 p.z. Max 3 mo	Moderate	7%	Unclear	
	Miailhes 2009 [37]	Males: 83%	43 median [24–64 range]	62	Median 16 mm Median 15 p.z. Med 3 d Max 6 mo	Moderate	5%	Unclear	
	Kim do Y 2009 [34]	Males: 80.2%	40 mean	94	Min 10 mm Min 10 p.z. 1 d	High		NR	Dropouts NR
	Fung J 2010 [35]	Males: 62–78%	41 median [18–63 range]	187	NR 1 w	Moderate	16%	Unclear	Biopsy results not sufficiently reported
	Bonnard 2010 [33]	Gender: M/F 2.2/1	35 mean	59	Median 21 mm Med 4 mo Max 1 y	High	NR	NR	Dropouts NR Evaluation dis- crepancies NR
	Wong GLH 2010 [38]	Males: 87%	42 mean	82	Min 15 mm Min 6 p.z. 1 w	Moderate		Unclear	Dropouts NR

The table continues on the next page

**Table 1b** Continued.

<b>Etiology</b>	<b>First author Year, ref</b>	<b>Population Gender (n studies)</b>	<b>Age</b>	<b>N Total</b>	<b>Liver Biopsy Length Portal zones Time interval</b>	<b>Quality</b>	<b>Fibro-Scan results Unclear in % of patients</b>	<b>Blinding between Fibro-Scan and biopsy results</b>	<b>Comments</b>
NAFLD	Lupsor 2009 [31]	Males: 71%	42 median [20–69 range]	72	Min 11 mm Min 6 p.z. 1 d	Moderate	10%	Unclear	
ALD	Nahon 2008 [19]	Males: 76%	54 mean	147	Median 14 mm 1 d	High	10%		
	Nguyen-Khac 2008 [20]	Males: 74%	53 mean	103	Mean 12.2 mm Mean 8 p.z. 1 d	Moderate	2%	Unclear	
Mixed etiology, Chronic liver disease	Fraquelli 2007 [39]	Males: 58%	53 mean	200	Min 15 mm Min 12 p.z. 3 d	High	2%		
	Wong 2008 [46]	Males: 70%	48 mean	182	Min 15 mm Min 6 p.z. 4 w	Moderate	5%	Unclear	
	Obara 2008 [45]	Males: 48%	56 median [18–75 range]	133	Min 10 mm 6 mo	Moderate	5%	Unclear	
	Chang 2008 [43]	Males: 57%	49 median [20–79 range]	120	Median 15 mm Min 5 p.z. 1 d	Moderate	4%	Unclear	
	Wang 2009 [42]	Males: 62%	51 mean	364	1 d	High	2%		
	Degos 2010 [41]	Males: 69%	47 mean	1 839	Median 24 mm Mean 16 p.z. 1 mo	High	26%		
	Anastasiou 2010 [40]	Males: 62%	50 median [20–79 range]	76	Min 10 mm Mean 17 mm 1 d	High	7%		
	Gaia 2011 [44]	Males: 67%	46 median [18–76 range]	290	Min 20 mm Mean 4 mo Max 6 mo	Moderate	7%	Unclear	

ALD = Alcohol-related Liver Disease; d = Days, kPa = Kilopascal; mm = Millimeter; mo = Months; NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; NR = Not reported; p.z. = Portal zones; w = Weeks; y = Years

Biopsy length: min, median or range (in millimeter). Time interval: Time between FibroScan and Biopsy  
 Blinding: transient elastography and biopsy results evaluated independently

## Originalstudier

### Hepatit C

Tolv originalstudier (alla av medelhög kvalitet) med hepatit C som etiologi identifierades [21–32]. I dessa framkom att vid måttlig fibros (F2) varierade sensitiviteten mellan 0,76 och 0,87 (med undantag av en studie med låg sensitivitet) och specificiteten mellan 0,67 och 0,95. Vid cirros (F4) varierade sensitiviteten mellan 0,75 och 1,0 och specificiteten mellan 0,81 och 0,95 (Tabell 2 och Figur 2a). För sensitiviteten låg 10 av 14 värden över önskade minimivärden, vilket indikerar god klinisk användbarhet. För specificiteten låg 2 av 7 värden för F2, och samtliga för F4, över de bestämda minimivärdena. Detta visar på hög klinisk användbarhet för F4 (Tabell 3).

### Hepatit B

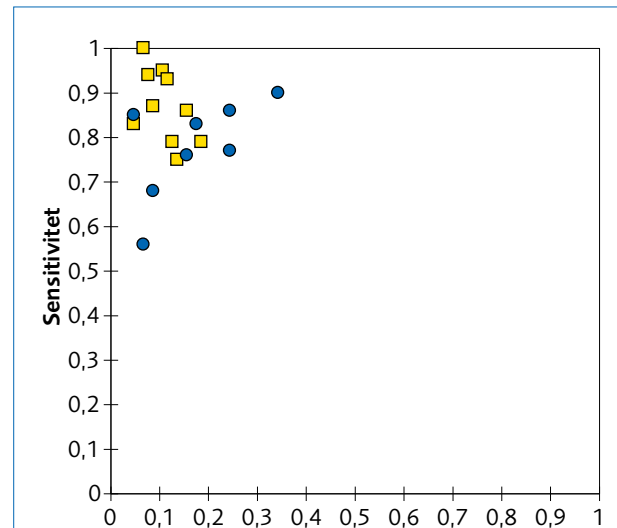
För hepatit B kunde sex originalstudier identifieras [33–38]. Vid måttlig fibros (F2) varierade sensitiviteten mellan 0,70–0,81 och specificiteten varierade mellan 0,82–0,85. De ingående studiernas gränsvärden för cirros varierade stort vilket försvårar tolkningen av den kliniska användbarheten. Med gränsvärden för F4 mellan 10,3–18,2 kPa varierade sensitiviteten mellan 0,57–0,93. Endast en studie rapporterade resultat med satt gränsvärde >12 kPa, sensitiviteten var då 0,57 vilket är otillräckligt. Vid cirros (F4) varierade specificiteten mellan 0,78–0,97 (Tabell 2 och Figur 2b) och var således god. Studierna talar för att den kliniska användbarheten är begränsad vid F2 och F4 orsakad av hepatit B (Tabell 3).

I klinisk praxis vid virushepatit är det viktigt att upptäcka tidig eller latent cirros (F4) som ännu inte är symtomgivande. Detta för att besluta om kontrollprogram bestående av regelbundna gastrokopier för att upptäcka åderbräck på matstrupen och ultraljud för att tidigt upptäcka eventuell levercancer. När levercirros är upptäckt finns litet behov av uppföljning med transient elastografi utom för att följa effekt av antiviral behandling.

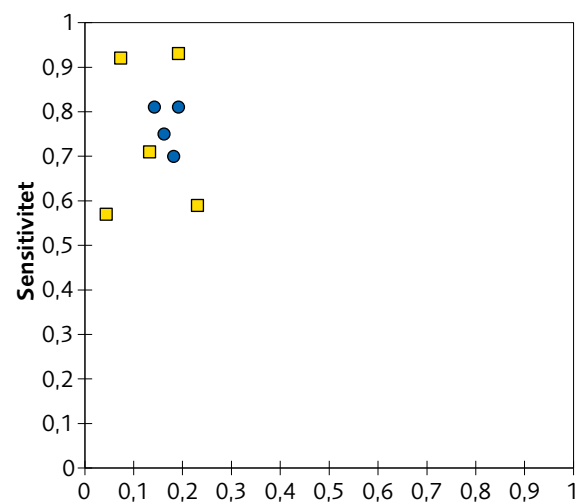
Hos patienter med måttlig fibros (F2) sätts ofta virushämmande behandling in för att förhindra ytterligare fibrosutveckling. Då är regelbunden undersökning med transient elastografi viktig. Metodens något lägre sensitivitet vid måttlig fibros kompenseras av att undersökningarna regelbundet upprepas.

### Alkoholbetingad fettlever (ALD) och icke alkoholbetingad fettlever (NAFLD)

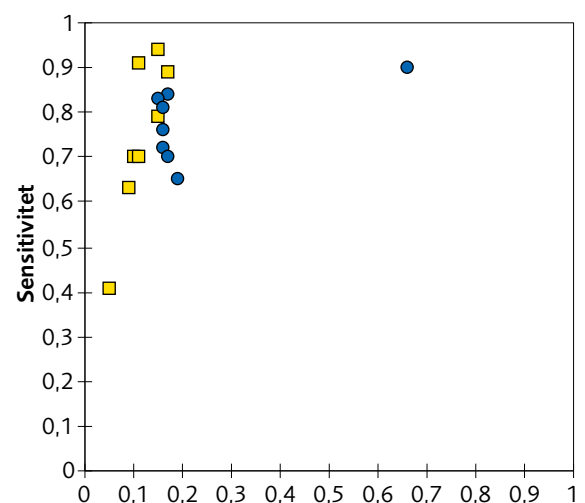
För ALD påträffades två originalstudier [19,20] där den ena använt METAVIR och den andra Brunt. Vid måttlig fibros (F2) varierade sensitiviteten mellan 0,80–0,87 och specificiteten mellan 0,89–0,91 (Tabell 2). För sensitivitet och specificitet låg båda studierna över kliniska minimivärden, vilket indikerar hög klinisk användbarhet (Tabell 3).



Figur 2a Hepatit C. 1-Specificitet ■ F=4 ● F≥2



Figur 2b Hepatit B. 1-Specificitet ■ F=4 ● F≥2



Figur 2c Blandad etiologi. 1-Specificitet ■ F=4 ● F≥2

Figur 2a–c Plottade värden för sensitivitet och specificitet för inkluderade originalstudier.

Värden för sensitivitet och specificitet från respektive studie återfinns i Tabell 2.

Vid cirros varierade sensitiviteten mellan 0,84–0,86, och specificiteten mellan 0,83–0,84 (Tabell 2). För sensitivitet och specificitet låg båda studierna över bestämda minimivärden, vilket indikerar god klinisk användbarhet (Tabell 3).

För icke alkoholbetingad fettlever identifierades en originalstudie med måttlig kvalitet [31]. Vid måttlig fibros (F2) var sensitiviteten 0,67 och specificiteten 0,84 (Tabell 2). Både sensitivitet och specificitet låg under minimivärdena vilket visar på tveksam klinisk användbarhet, medan man vid högre fibrosgrad (F3 Brunt) fann god sensitivitet och specificitet; 1,0 respektive 0,97 (Tabell 3).

Vid dessa tillstånd är tidigt insatt förebyggande behandling med alkoholrestriktion respektive diet avgörande för sjukdomens fortsatta förlopp. Ofta bekräftas sjukdomen med en leverbiopsi och upprepade undersökningar med transient elastografi spelar här en mindre roll.

#### **Blandad etiologi**

Åtta originalstudier identifierades. Fyra bedömdes ha hög kvalitet [39–42] och fyra medelhög kvalitet [43–46]. Vid måttlig fibros (F2) varierade sensitiviteten mellan 0,65 och 0,90 samt specificiteten mellan 0,34 och 0,85. Vid cirros (F4) varierade sensitiviteten mellan 0,41 och 0,94 samt specificiteten mellan 0,83 och 0,95 (Tabell 2 och Figur 2c). För sensitivitet låg 6 av 14 studier under det bestämda gränsvärdet, vilket indikerar tveksam klinisk användbarhet. För specificitet för F2 låg alla resultat under 0,9 men över 0,8 vilket visar på tveksam klinisk användbarhet (Tabell 3). För F4 var samtliga resultat över det önskade gränsvärdet på 0,8 vilket visar en acceptabel tillförlitlighet för att utesluta cirros.

#### **Kartläggning av användningen i Sverige**

SBU tillfrågade under hösten 2011 verksamma kliniker inom hepatologi, gastroenterologi och infektion om användningen av transient elastografi, via en enkät. Syftet var att kartlägga hur transient elastografi används i vården. Enkäten skickades till 835 läkare, och svarsfrekvensen blev 35 procent. I huvudsak gav praxisundersökningen följande resultat:

Transient elastografi för mätning av fibros i levern används endast vid de större sjukhusen i Sverige (Karolinska Universitetssjukhuset i Solna och Huddinge, Södersjukhuset,

Danderyds sjukhus, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Skånes universitetssjukhus Malmö/Lund, Akademiska sjukhuset i Uppsala, Sjukhuset i Gävle, Universitetssjukhuset i Linköping samt Vrinnevisjukhuset i Norrköping). Ingen klinik hade använt transient elastografi längre än fem år (FibroScan-apparaturen har funnits på marknaden i cirka tio år). Universitetssjukhuset i Örebro och Helsingborgs lasarett planerade att köpa in utrustningen. Av de kliniker som använde transient elastografi var 64 procent infektionskliniker, 30 procent hepatologi/gastroenterologiheter, och 5 procent något övrigt (t ex internmedicin, kirurgi). De kliniker som inte använde transient elastografi använde i stället leverbiopsi kombinerat med bilddiagnostik (ultraljud, DT eller MR) och serummarkörer.

Av de kliniker som använde transient elastografi var de vanligaste indikationerna kronisk hepatit C och hepatit B, följt av alkoholrelaterad leverfibros, icke alkoholbetingad fettlever, autoimmun hepatit, primär biliär cirros, hemokromatos, primär skleroserande cholangit, samt hepatit av annan genes. Dock användes transient elastografi mycket sällan efter levertransplantation. De gränsvärden som användes för F2 var cirka 7 kPa, medan det var mer varierande för F4 (mellan 12 kPa till >17 kPa) där de flesta (95 procent) inte visste vad de skulle använda för gränsvärden. Transient elastografi ansågs inte vara lämpligt vid fetma, hos gravida, vid akut hepatit, kolestatiska sjukdomar, hjärtsvikt, eller för patienter med pacemaker. Prober för patienter med fetma uppgavs endast finnas tillgängliga vid Karolinska Universitetssjukhuset i Solna och vid Skånes universitetssjukhus i Malmö.

Färre än 10 procent av de patienter som undersöktes med transient elastografi blev vidareremitterade till kompletterande biopsi, dock uppgav några få att uppemot 50 procent av de undersökta patienterna kunde bli remitterade till kompletterande leverbiopsi. Det är oklart hur många undersökningar som totalt görs per år i Sverige, men upp till 100–300 undersökningar per år utfördes vid Karolinska, Sahlgrenska och Linköpings universitetssjukhus. Åtta procent av de tillfrågade uppgav att de genomgått en formaliserad utbildning. Endast 3 procent av dem som besvarat enkäten angav att det fanns rutiner för kvalitetssäkring av metoden. Den låga svarsfrekvensen kan eventuellt förklaras av att de som inte använder metoden inte svarat på enkäten.

**Table 2** Outcome results of included studies on transient elastography.

First author Year, ref Etiology	Fibrosis Level* F≥2 6.5–12 kPa F=4 >12 kPa	Sensitivity Mean (CI 95%) [range]	Specificity Mean (CI 95%) [range]	PPV Mean (CI 95%) [range]	NPV Mean (CI 95%) [range]	LR+ Mean (CI 95%) [range]	LR– Mean (CI 95%) [range]	AUROC Mean (CI 95%) [range]
<b>SYSTEMATIC REVIEWS</b>								
Shaheen 2007 [17] Hepatitis C	METAVIR F≥2 7.1–8.8 kPa	0.64 (0.50; 0.76)	0.87 (0.80; 0.91)			4.9	0.41	0.83 (0.03; 1.0)
	METAVIR F=4 12.5–14.8 kPa	0.86 (0.8; 0.9)	0.93 (0.9; 0.10)			12.3	0.15	0.95 (0.87; 0.99)
Cholongitas 2010 [11] Hepatitis C (after trans- plantation)	METAVIR F≥2 Scheuer F≥2 Ishak F≥3 7.9–10.1 kPa	0.86 [0.7–0.9]	[0.8–0.9]	0.80 [0.6–0.9]	0.90 [0.6–0.9]	[3.34–10.0]	[0.07–0.53]	0.88 [0.8–0.9]
	Scheuer F=4 Ishak F5–6 10.5–26.5 kPa	[0.9–1.0]	[0.6–0.10]	[0.2–0.8]	[0.9–1.0]	[2.8–50.0]	[0.0–0.08]	[0.9–1.0]
Musso 2010 [18] NAFLD	FIBROS F≥2 6.7–9.0 kPa	0.79	0.76			3.3	0.27	0.84 (0.79; 0.90)
	FIBROS F≥3 8.7–15.8 kPa	0.94	0.95			18.8	0.06	0.94 (0.86; 0.99)
Talwalkar 2007 [16] Mixed etiology	METAVIR F≥2 kPa NR	0.70 (0.67; 0.73)	0.84 (0.81; 0.87)			4.2 (2.4; 7.2)	0.31 (0.22; 0.43)	
	METAVIR F=4 kPa NR	0.87 (0.84; 0.90)	0.91 (0.89; 0.92)			11.7 (7.9; 17.1)	0.14 0.10; 0.20)	
Friedrich- Rust 2008 [3] Mixed etiology	FIBROS F≥2 5.0–8.8 kPa							0.84 (0.82; 0.86)
	FIBROS F=4 11.7–17.6 kPa							0.94 (0.93; 0.95)
Tsochatzis 2011 [55] Mixed etiology	F≥2 4.5–10.8 kPa	0.79 (0.74; 0.82)	0.78 (0.72; 0.83)					
<b>ORIGINAL STUDIES</b>								
Arena 2008 [21] Hepatitis C	METAVIR F≥2 7.8 kPa	0.83	0.82	0.83	0.79	4.58	0.20	NR
	METAVIR F=4 14.8 kPa	0.94	0.92	0.73	0.98	11.27	0.07	NR
Masuzaki 2008 [27] Hepatitis C	F=4 15.9 kPa	0.79	0.81	0.87	0.69	4.15	0.26	0.87 (0.83; 0.90)
Sporea 2008 [29] Hepatitis C	METAVIR F≥2 7.2 kPa	0.56	0.93	0.98	0.29	8.1	0.46	NR
Macías 2008 [26] Hepatitis C	METAVIR F≥2 ≥9 kPa	0.87	0.67	0.85	0.71	2.6	0.19	0.86 (0.78; 0.93)
Lupsor 2008 [30] Hepatitis C	METAVIR F≥2 7.4 kPa	0.76 (0.70; 0.82)	0.84 (0.75; 0.90)	0.90	0.65	4.64	0.29	0.86 (0.82; 0.90)
	METAVIR F=4 11.85 kPa	0.87 (0.77; 0.94)	0.91 (0.87; 0.94)	0.72	0.96	9.41	0.14	0.94 (0.91; 0.96)
Lupsor 2009 [31] Hepatitis C	METAVIR F≥2 >8.1 kPa	0.85 (0.74; 0.93)	0.95 (0.84; 0.99)	0.97	0.80	18.2	0.16	0.96 (0.91; 0.99)
	METAVIR F=4 13.1 kPa	0.95 (0.83; 0.99)	0.89 (0.80; 0.96)	0.81	0.97	9.24	0.05	0.97 (0.92; 1.0)

The table continues on the next page

**Table 2** Continued.

First author Year, ref Etiology	Fibrosis Level* F $\geq$ 2 6.5–12 kPa F=4 >12 kPa	Sensitivity Mean (CI 95%) [range]	Specificity Mean (CI 95%) [range]	PPV Mean (CI 95%) [range]	NPV Mean (CI 95%) [range]	LR+ Mean (CI 95%) [range]	LR– Mean (CI 95%) [range]	AUROC Mean (CI 95%) [range]
Castéra 2009 [22] Hepatitis C	METAVIR F=4 $\geq$ 12.5 kPa	0.83	0.95	0.85	0.95	16.6	0.18	NR
	METAVIR F=4 $\geq$ 14.6 kPa	0.71	0.98	0.90	0.92	35.5	0.29	NR
Kirk 2009 [25] Hepatitis C	METAVIR F $\geq$ 2 $\geq$ 9.3 kPa	0.86 (0.76; 0.93)	0.75 (0.67; 0.83)	0.67 (0.56; 0.77)	0.90 (0.83; 0.95)	3.4	0.19	0.81 (0.75; 0.86)
	METAVIR F=4 $\geq$ 12.3	0.75 (0.60; 0.86)	0.86 (0.79; 0.91)	0.64 (0.50; 0.77)	0.91 (0.85; 0.95)	5.4	0.29	0.81 (0.74; 0.87)
Cobbald 2010 [23] Hepatitis C	Ishak F>2 8.0 kPa	0.90	0.65	0.68	0.89	2.6	0.15	0.82 (0.71; 0.92)
	Ishak F>4 10.0 kPa	0.79	0.87	0.61	0.94	6.1	0.24	0.90 (0.81; 0.99)
Cross 2010 [24] Hepatitis C	Ishak $\geq$ F3 8.9 kPa	0.74	0.88	0.85	0.78	6.3	0.3	0.89 (0.83; 0.94)
	Ishak $\geq$ F5 10.05 kPa	0.93	0.88	0.68	0.98	7.4	0.07	0.97 (0.94; 0.99)
Morikawa 2010 [28] Hepatitis C	METAVIR F $\geq$ 3 13.3 kPa	0.90	0.87	0.74	0.95	6.9	0.11	0.95
	METAVIR F=4 16.3 kPa	0.86	0.84	0.50	0.97	5.7	0.16	0.95
Sánchez- Conde 2010 [32] Hepatitis C	METAVIR F $\geq$ 2 >7 kPa	0.77 (0.63; 0.90)	0.75 (0.63; 0.88)	0.70 (0.56; 0.84)	0.81 (0.70; 0.93)	3.12 (1.93; 5.0)	0.31 (0.18; 0.54)	NR
	METAVIR F=4 $\geq$ 14 kPa	1.0 (0.94; 1.0)	0.93 (0.88; 0.99)	0.57 (0.28; 0.87)	1.0 (0.99; 1.0)	15.3 (7.1; 33.2)	NR	NR
Marcellin 2008 [36] Hepatitis B	METAVIR F $\geq$ 2 7.2 kPa	0.70	0.83	0.80	0.73	4.0	0.36	NR
	METAVIR F=4 18.2 kPa	0.57	0.97	0.67	0.96	22.7	0.44	NR
Miaïlhes 2009 [37] Hepatitis B	METAVIR F=4 9.4 kPa	0.92	0.94	0.79	0.98	15.3	0.08	0.96 (0.92; 1.0)
Kim do Y 2009 [34] Hepatitis B	METAVIR F=4 10.3 kPa	0.59	0.78	0.68	0.72	2.7	0.52	0.80 (0.69; 0.92)
Fung 2010 [35] Hepatitis B	METAVIR F $\geq$ 2 9.4 kPa	0.81	0.82	NR	NR	4.5	0.23	0.87
	METAVIR F=4 11.3 kPa	0.93	0.82	NR	NR	5.1	0.09	0.89
Bonnard 2010 [33] Hepatitis B	METAVIR F $\geq$ 2 7.3 kPa	0.75	0.85	0.90	0.55	5.0	0.29	0.87 (0.79; 0.96)
	METAVIR F=4 11.0 kPa	0.71	0.88	0.71	0.88	5.9	0.33	0.88 (0.80; 0.97)
Wong 2010 [38] Hepatitis B	METAVIR F $\geq$ 3 a) at optl sens	0.81a	0.61a	0.71a	0.61a	2.07a	0.31a	NR
	METAVIR F $\geq$ 3 b) at optl spec	0.43b	0.87b	0.53b	0.82b	3.30b	0.65b	NR
Lupsor 2009 [31] NAFLD	Brunt F $\geq$ 2 6.8 kPa	0.67 (0.41; 0.87)	0.84 (0.71; 0.93)	0.60	0.88	4.25	0.40	0.79 (0.67; 0.88)
	Brunt F=3 10.4 kPa	1.0 (0.48; 1.0)	0.97 (0.81; 1.0)	0.71	1.0	32	NR	0.98 (0.91; 1.0)

*The table continues on the next page*

**Table 2** Continued.

<b>First author Year, ref Etiology</b>	<b>Fibrosis Level*</b> F $\geq$ 2 6.5–12 kPa F=4 >12 kPa	<b>Sensitivity</b> Mean (CI 95%) [range]	<b>Specificity</b> Mean (CI 95%) [range]	<b>PPV</b> Mean (CI 95%) [range]	<b>NPV</b> Mean (CI 95%) [range]	<b>LR+</b> Mean (CI 95%) [range]	<b>LR–</b> Mean (CI 95%) [range]	<b>AUROC</b> Mean (CI 95%) [range]
Nahon 2008 [19] ALD	Brunt F $\geq$ 3 11.60 kPa	0.87 (0.79; 0.92)	0.89 (0.74; 0.97)	0.96 (0.90; 0.98)	0.70 (0.55; 0.82)	8.1 (3.2; 20.4)	0.15	0.94 (0.90; 0.97)
	Brunt F=4 22.7 kPa	0.84 (0.75; 0.91)	0.83 (0.72; 0.91)	0.85 (0.76; 0.92)	0.82 (0.71; 0.90)	5.24 (3.03; 9.08)	0.19	0.87 (0.81; 0.93)
Nguyen- Khac 2008 [20] ALD	METAVIR F $\geq$ 2 7.8 kPa	0.80	0.91	0.93	0.70	8.9	0.21	0.91 (0.85; 0.98)
	METAVIR F $\geq$ 4 19.5 kPa	0.86	0.84	0.67	0.88	5.4	0.17	0.92 (0.87; 0.98)
Fraquelli 2007 [39] Mixed etiology	METAVIR F $\geq$ 2 7.9 kPa	0.72	0.84	NR	NR	4.5	0.33	0.86 (0.81; 0.89)
	METAVIR F=4 11.9 kPa	0.91	0.89	NR	NR	8.27	0.10	0.90 (0.85; 0.98)
Wong 2008 [46] Mixed etiology	METAVIR F=4 or Brunt $\geq$ 3 8.4 kPa	0.93	0.79	0.67	0.96	4.4	0.08	0.87 (0.81; 0.93)
	METAVIR F=4 or Brunt $\geq$ 3 13.4 kPa	0.41	0.95	0.77	0.78	8.2	0.62	0.89 (0.83; 0.94)
Obara 2008 [45] Mixed etiology	METAVIR F $\geq$ 2 9.5 kPa	0.84	0.83	0.84	0.91	6.56	0.19	0.94
	METAVIR F=4 17.2 kPa	0.94	0.85	0.55	0.98	6.26	0.07	0.94
Chang 2008 [43] Mixed etiology	METAVIR F $\geq$ 2 9.0 kPa	0.83	0.85	0.81	0.87	5.6	0.20	0.86 (0.78; 0.93)
	METAVIR F=4 16.0 kPa	0.89	0.83	0.32	0.99	5.1	0.13	0.92 (0.86; 0.99)
Wang 2009 [42] Mixed etiology	METAVIR F $\geq$ 2 9.5 kPa	0.70 (0.61; 0.77)	0.83 (0.77; 0.88)	0.75 (0.68; 0.81)	0.79 (0.74; 0.83)	4.0 (2.9; 5.7)	0.37 (0.28; 0.47)	0.82 (0.76; 0.87)
	METAVIR F=4 12 kPa	0.79 (0.67; 0.87)	0.85 (0.81; 0.89)	0.56 (0.48; 0.64)	0.94 (0.92; 0.97)	5.2 (3.9; 7.5)	0.24 (0.15; 0.39)	0.93 (0.87; 0.96)
Degos 2010 [41] Mixed etiology	METAVIR F=4 12.9 kPa	0.70 (0.63; 0.77)	0.90 (0.88; 0.92)	0.53 (0.47; 0.60)	0.95 (0.94; 0.96)	7.12 (5.8; 8.7)	0.33 (0.26; 0.41)	0.90 (0.87; 0.92)
Anastasiou 2010 [40] Mixed etiology	METAVIR F $\geq$ 2 9.7 kPa	0.81	0.84	0.71	0.90	5.06	0.23	0.87 (0.77; 0.99)
	METAVIR F=4 15.25 kPa	0.70	0.89	0.54	0.94	6.36	0.34	0.85 (0.71; 0.99)
Gaia 2011 [44] Mixed etiology	METAVIR F $\geq$ 2 7.7 kPa	0.65	0.81	0.77	0.70	3.4	0.43	0.76 (0.69; 0.82)
	METAVIR F=4 10.5 kPa	0.63	0.91	0.61	0.91	7.0	0.4	0.86 (0.80; 0.92)

[ ] = Range; **ALD** = Alcohol-related Liver Disease; **AUROC** = Area under ROC (Receiver Operating Characteristics) Random Effects Model; **CI** = Confidence interval; **kPa** = Kilopascal; **LR** = Likelihood ratio (for positive LR+ and negative LR– test); **NAFLD** = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; **NR** = Not reported; **PPV** = Positive predictive value; **NPV** = Negative predictive value

CI presented if stated in the study.

\* Fibrosis cut-off values used in each study indicated; cut-off values categorized by SBU as F $\geq$ 2 6.5–12 kPa and F=4 >12 kPa.

a) = At optimal sensitivity.

b) = At optimal specificity.

**Tabell 3** Sammanfattande resultattabell (GRADE) för transient elastografi som metod för diagnostik av leverfibros (F2) och levercirros (F4).

Fibrosstadium	Effektmått	Antal patienter (antal studier); antal set med värden	Medel (95% KI)	Kliniskt relevanta minimivärden	Bedömning i tre nivåer	GRADE	Kommentarer
Gränsvärden: F>2 6,5–12 kPa F=4 >12 kPa							
<b>HEPATIT C</b>							
F2	Sensitivitet	2 371 (12); 12	0,81 (0,76; 0,87)	0,80	1	⊕⊕○○	-1 studiekvalitet -1 överensstämmelse
	Specificitet	2 371 (12); 12	0,83 (0,77; 0,88)	0,90	2	⊕⊕○○	-1 studiekvalitet -1 överensstämmelse
F4	Sensitivitet	2 371 (12); 9	0,86 (0,80; 0,92)	0,80	1	⊕⊕○○	-1 studiekvalitet -1 överensstämmelse
	Specificitet	2 371 (12); 9	0,89 (0,86; 0,93)	0,80	1	⊕⊕○○	-1 studiekvalitet -1 överensstämmelse
<b>HEPATIT B</b>							
F2	Sensitivitet	803 (6); 7	0,80 (0,72; 0,88)	0,80	1	⊕⊕○○	-1 studiekvalitet -1 överensstämmelse
	Specificitet	803 (6); 7	0,86 (0,82; 0,89)	0,90	2	⊕⊕○○	-1 studiekvalitet -1 överensstämmelse
F4	Sensitivitet	803 (7); 3	0,60 (0,45; 0,75)	0,80	3	⊕⊕○○	-1 studiekvalitet -1 överensstämmelse
	Specificitet	803 (7); 3	0,81 (0,66; 0,96)	0,80	1	⊕⊕○○	-1 studiekvalitet -1 överensstämmelse
<b>NAFLD</b>							
F2	Sensitivitet	72 (1); 2	0,84 (0,67; 1,00)	0,80	-	⊕○○○	-1 studiekvalitet -2 precision
	Specificitet	72 (1); 2	0,90 (0,84; 0,97)	0,90	-	⊕○○○	-1 studiekvalitet -2 precision
F4	Sensitivitet	-	-	-	-	⊕○○○	Inga studier
	Specificitet	-	-	-	-	⊕○○○	Inga studier
<b>ALD</b>							
F2	Sensitivitet	250 (2); 2	0,84 (0,77; 0,90)	0,80	1	⊕⊕○○	-1 studiekvalitet -1 precision
	Specificitet	250 (2); 2	0,90 (0,88; 0,92)	0,90	1	⊕⊕⊕○	-1 studiekvalitet
F4	Sensitivitet	250 (2); 2	0,85 (0,83; 0,87)	0,80	1	⊕⊕⊕○	-1 studiekvalitet
	Specificitet	250 (2); 2	0,84 (0,83; 0,84)	0,80	1	⊕⊕⊕○	-1 studiekvalitet
<b>BLANDAD</b>							
F2	Sensitivitet	3 402 (8); 9	0,78 (0,71; 0,85)	0,80	2	⊕⊕○○	-1 överensstämmelse -1 överförbarhet
	Specificitet	3 402 (8); 9	0,84 (0,82; 0,87)	0,90	2	⊕⊕○○	-1 överensstämmelse -1 överförbarhet
F4	Sensitivitet	3 402 (8); 6	0,74 (0,59; 0,89)	0,80	2	⊕⊕○○	-1 överensstämmelse -1 överförbarhet
	Specificitet	3 402 (8); 6	0,88 (0,84; 0,91)	0,80	1	⊕⊕○○	-1 överensstämmelse -1 överförbarhet

1 = Medelvärdet över kliniskt önskvärt minimivärde; 2 = Medelvärdet ≤ 10 procentenheter under kliniskt önskvärt minimivärde; 3 = Medelvärdet >10 procentenheter under kliniskt önskvärt minimivärde; **ALD** = Alcohol-related Liver Disease; **KI** = Konfidensintervall; **kPa** = Kilopascal; **NAFLD** = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease



## Ekonomiska aspekter

### Interventionskostnader

Enligt praxisundersökningen som riktade sig till kliniker som behandlar hepatit ligger kostnaden per undersökning med transient elastografi på cirka 2 000 kronor när patienter undersöks inom specialistöppenvården. Kostnaden för en leverbiopsi är enligt landstingens prislister cirka 10 000 kronor [47–49]. Det är emellertid oklart om kostnaden för påföljande komplikationer ingår i dessa kostnader. Komplikationer uppstår vid cirka 3 procent av biopsiundersökningarna och medför i regel en eller ett par dagars observation på sjukhus. Enligt egna beräkningar gjorda inom ramen för rapporten ligger kostnaden för en leverbiopsi utan komplikationer på cirka 7 000 kronor (baserat på prislister från Universitetssjukhuset Örebro).

### Kostnadseffektivitet

#### Systematisk översikt av litteraturen

Litteratursökningen identifierade två studier som har utvärderat om undersökning med transient elastografi är kostnadseffektiv jämfört med leverbiopsi. Den första studien riktades till patienter med hepatit C [50] och bedömdes ha medelhög kvalitet. Relevansen för svenska förhållanden kan emellertid diskuteras då den gäller amerikanska förhållanden och inte tar hänsyn till att vissa av patienterna som undersöks med transient elastografi i vissa fall kan behöva följas upp med leverbiopsi. I studien beräknades kostnaden per undersökning med transient elastografi och leverbiopsi vara 131 respektive 1 255 amerikanska dollar (cirka 900 respektive 9 000 kronor) [50]. Studiens slutsats är att transient elastografi i jämförelse med leverbiopsi är kostnadsbesparande på kort sikt men att besparingarna bör sättas i relation till långsiktiga konsekvenser som försämrad hälsa och ökade sjukvårdskostnader som en följd av att patienterna kan bli feldiagnostiserade. Den andra studien är en ekonomisk rapport [51] utifrån ett brittiskt hälso- och sjukvårdsperspektiv och bedömdes ha medelhög kvalitet. Studiens modell visade att biopsi jämfört med transient elastografi resulterade i en kostnad per vunnen korrekt diagnostiserad fibros på 2 627 brittiska pund för fibrosstadiet 2 till 4 och 33 839 pund (cirka 26 000 respektive 340 000 kronor) för enbart stadiet 4. Deras slutsats är att kostnaden per korrekt diagnostiserad fibros med biopsi är hög jämfört med transient elastografi, speciellt för fibrosstadiet 4.

#### Kostnadsanalys

Då det saknas en ekonomisk utvärdering av transient elastografi utifrån svenska förhållanden bedömdes det relevant att göra en egen beräkning av kostnadseffektiviteten av transient elastografi jämfört med leverbiopsi. Att beräkna de långsiktiga effekterna på kvalitetsjusterade

levnadsår (QALY) och kostnader är emellertid svårt utan tillgång till data från studier med lång uppföljning. Istället genomfördes en kortsiktig kostnadsanalys av metoden och dess antaganden testades i känslighetsanalyser. Grundanalysen gjordes med följande antaganden:

1. Läkemedelsbehandling och blodprover används i samma utsträckning oavsett om leverbiopsi eller transient elastografi används som uppföljningsmetod.
2. Analysen har ett hälso- och sjukvårdsperspektiv och inkluderar overheadkostnader på 18 procent av hälso- och sjukvårdskostnaderna.
3. Leverbiopsi utförs vart tredje år till en kostnad av cirka 10 000 kronor per gång och komplikationer antas uppstå vid 3 procent av provtagningarna. Dessa antas utöver ordinarie observationstid leda till två dagars observation på sjukhus till en kostnad av cirka 5 000 kronor per vård dag (personlig kommunikation med sjukhusstaben, Universitetssjukhuset Örebro).
4. Undersökningen med transient elastografi görs vid det årliga ordinarie återbesöket. Tidsåtgången för undersökningen beräknas vara 10 minuter och den kan utföras av en sjuksköterska i samband med läkarbesöket eller av en läkare under själva besöket. I analysen användes ett genomsnitt av kostnaden för en sjuksköterska och en läkare. Ytterligare ett antagande gjordes om att 5 procent av undersökningarna behöver göras om vid ett separat besök med en uppskattad tidsåtgång på 30 minuter. För att inte underskatta tidsåtgången multiplicerades personaltiden med två.
5. Tio procent av patienterna behöver genomgå kompletterande undersökning med leverbiopsi efter undersökningen med transient elastografi, se avsnittet om praxisundersökningen.
6. Inköpskostnad för transient elastografi är 900 000 kronor<sup>1</sup> och apparaturen avskrivs på fem år med 4 procent kalkylränta. Underhållskostnader är 60 000 kronor per år<sup>1</sup>. Antal undersökningar vid en normalstor länsklinik beräknas uppgå till 700 per år.

Med ovanstående antaganden beräknas kostnaden bli cirka 1 700 kronor per patient och år för transient elastografi och 3 400 kronor för leverbiopsi (Tabell 4). Med dessa antaganden skulle ett införande av transient elastografi ge en kostnadsbesparing på cirka 1 700 kronor per patient och år.

<sup>1</sup> Enligt faktiskt avtal med leverantör.

I ovanstående beräkning har hänsyn inte tagits till att metoderna har olika diagnostisk träffsäkerhet. Eftersom transient elastografi kommer att utföras med tätare intervall än leverbiopsi, kan det argumenteras för att det tätare intervallet kompenserar för dess lägre träffsäkerhet. Till exempel kommer en person som felaktigt får en negativ diagnos efter en undersökning med transient elastografi fortfarande ha en viss sannolikhet att fibrosen istället upptäcks vid de två nästkommande årens undersökningar medan leverbiopsin görs först efter tre år. Enligt resultaten från den kliniska översikten har transient elastografi på patienter med en blandad etiologi i fibrosstadie 4 en sensitivitet på 74 procent och en specificitet på 88 procent. Det innebär att om prevalensen av fibrosstadie 4 är 15 procent [16] kommer transient elastografi på 1 000 patienter att felaktigt klassificera 39 patienter ( $1\,000 \times 0,15 \times 0,26$ ) som friska och felaktigt klassificera 102 patienter som sjuka ( $1\,000 \times 0,85 \times 0,12$ ). Om undersökningen upprepas de två nästkommande åren skulle emellertid antalet patienter som felaktigt klassificeras som sjuka och friska under dessa år kunna reduceras (i bästa fall ner till 3 respektive 1 fall). För resonemanget om den tätare undersökningsfrekvensens kompensation i träffsäkerhet saknas emellertid vetenskapligt underlag och siffrorna bör tolkas med försiktighet. Förmodligen ligger den korrekta siffran någonstans mellan dessa två scenarion. På 1 000 patienter antas därför antalet patienter som felaktigt klassificeras som friska och sjuka ligga på max 39 respektive 102 fall. Dessa siffror kan sättas i relation till att användningen av transient elastografi istället för biopsi på kort sikt beräknas spara cirka 1,65 miljoner kronor per 1 000 patienter.

Ett ökat antal falskt positiva fall kan leda till att patienter oroas i onödan, att de blir föremål för ytterligare utredningar innan ett friande test erhålls och i värsta fall att de behandlas i onödan, vilket då leder till ökade hälso- och sjukvårdskostnader. Ett ökat antal falskt negativa fall kan istället leda till att patienter utsätts för onödigt lidande, ökade behandlingskostnader när sjukdomen väl blir fastställd, och i värsta fall att patienter avlider i brist

på tidig adekvat behandling. Å andra sidan kan de tätare undersökningsintervallen med transient elastografi också leda till tidigare diagnos av leverfibros och tidigare insatt läkemedelsbehandling, vilket i så fall är en möjlig fördel för transient elastografi som inte tagits med i analysen. Eftersom det är osäkert vilken frekvens av leverbiopsi som motsvarar årliga undersökningar med transient elastografi har en känslighetsanalys gjorts där leverbiopsi antas göras vart femte år. I det scenariot minskar kostnaden för leverbiopsi från 3 400 kronor till 2 060 kronor och kostnadsbesparingen av transient elastografi minskar då till cirka 370 kronor per patient och år.

Även antagandena om kostnader som gjorts i beräkningarna medför en viss osäkerhet. Till exempel är det osäkert hur stor andel som behöver genomgå en leverbiopsi efter en undersökning med transient elastografi. I praxisundersökningen uppgav majoriteten av klinikerna att färre än 10 procent av undersökningarna med transient elastografi följdes upp med leverbiopsi, men den exakta siffran är okänd. I ovanstående analys sattes denna siffra till 10 procent, vilket för åtminstone vissa av dessa kliniker förmodligen är överskattat och därför undervärderar kostnadsbesparingen med transient elastografi. Andra kliniker uppgav emellertid att de gjorde leverbiopsi på så många som 10–50 procent eller till och med fler än 50 procent av de som undersökts med transient elastografi. I en nyligen genomförd analys av transient elastografi på patienter med misstänkt alkoholrelaterad leversjukdom antogs leverbiopsi göras på 20 procent av dem som undersökts med transient elastografi [52]. Om andelen patienter som undersökts med transient elastografi och som behöver följas upp med leverbiopsi går över 26 procent visar vår analys att den potentiella kostnadsbesparingen relaterad till transient elastografi försvinner.

Förutom högre sjukvårdskostnader medför komplikationerna som följer en leverbiopsi en risk att patienten får sänkt livskvalitet efter ingreppet och även en liten risk för att patienten avlider [2]. Dessutom medför leverbiopsin ett obehag för patienten när den genomförs [53]

**Table 4** Results in different scenarios.

Scenarios	Costs (SEK) Transient elastography	Costs (SEK) Liver biopsy	Change in costs (SEK)
Base-case scenario	1 695	3 399	1 704
Liver biopsy every 5 years	1 695	2 060	365
27% receiving liver biopsy after transient elastography	3 446	3 399	-47
Lower cost for liver biopsy (6 900 SEK)	1 385	2 376	991
Fewer complications after liver biopsy (1%)	1 675	3 333	1 658

och innebär att personen ligger kvar för observation på sjukhus och inte kan gå tillbaka till arbetet. Dessa konsekvenser har inte inkluderats i analysen, vilket innebär att nyttan av transient elastografi i detta hänseende skulle kunna vara underskattad.

#### *Slutsatser av analysen*

Utifrån den kortsiktiga kostnadsanalysen ger transient elastografi en lägre kostnad än leverbiopsi. Detta förutsätter emellertid att inte fler än en fjärdedel av patienterna som undersöks med transient elastografi behöver följas upp med leverbiopsi. I annat fall kan metoden istället innebära en högre kostnad. Oavsett bör dessa resultat sättas i relation till effekter på överlevnad och livskvalitet. Livskvalitet och överlevnad kan påverkas av såväl felaktiga diagnoser som av komplikationer som kan följa av en leverbiopsi. Om den tätare undersökningsfrekvensen med transient elastografi väger upp leverbiopsins bättre träffsäkerhet och därför inte resulterar i sämre behandling, kan transient elastografi ses som kostnadseffektiv jämfört med leverbiopsi. För detta finns i dagsläget emellertid otillräckligt vetenskapligt underlag.

#### **Konsekvensanalys**

Övergång till transient elastografi för diagnostik och uppföljning av fibros vid kronisk hepatit och andra kroniska leversjukdomar är en rimlig utveckling med hänsyn till de risker och obehag som referensmetoden leverbiopsi innebär. Transient elastografi har dock lägre träffsäkerhet vid lindrigare fibrosutveckling än vid cirros, varför behovet av kompletterande undersökning med leverbiopsi kommer att kvarstå. En del studier har försökt att skatta detta behov och har beräknat att cirka 80 procent av leverbiopsierna kan komma att undvaras om transient elastografi införs som förstahandsmetod [22,26,33,37]. Införandet av metoden kan reducera kostnaderna för sjukvården. Transient elastografi har fördelen att vara enkel och snabb att utföra och utan obehag för patienten. Införandet av transient elastografi för lämpliga indikationer medför även kortare köer till biopsier.

#### **Sjukvårdens struktur och organisation**

I Sverige handläggs patienter med den aktuella frågeställningen mestadels på internmedicinska klinker och infektionskliniker. I regel sker utredning på läns- och universitetssjukhus där antingen särskilda sektioner för medicinsk gastroenterologi eller specialister på leversjukdomar har huvudansvaret. Infektionskliniker finns endast på läns- och universitetssjukhus, och på de klinikerna tas dessa patienter oftast omhand av infektionsläkare med specialkunskaper på området. Det är ovanligt att patienter med kronisk hepatit omhändertas i primärvården. Frågan om den aktuella metodens användbarhet är således främst en specialistangelägenhet.

#### **Etiska aspekter**

Utredning och kontroll av patienter med kronisk hepatit C syftar till att säkerställa om en utläkning har skett eller om sjukdomen har övergått i en kronisk fas med risk för fibrosutveckling som i sin tur kan utvecklas till cirros med förhöjd risk att utveckla cancer. Vid misstanke om fibrosutveckling finns läkemedelsbehandling som dock har begränsad effekt och är behäftad med biverkningar vilket i kliniska studier medfört att upp till 15 procent av patienterna avbrutit sin behandling. Allvarliga CNS-effekter, särskilt depression, självmordstankar, beteendeförändringar, anemi och hudbiverkningar ses hos vissa patienter under läkemedelsbehandling mot hepatit C. Därför bör inte behandling påbörjas innan fibrosen nått en sådan grad att nyttan med behandlingen överstiger risker och obehag för patienten. Stora krav ställs på informationen till patienter med kronisk hepatit C för att rimliga krav på självbestämmande ska uppfyllas.

I kontrollprogrammet ingår i dag återkommande leverbiopsier vart tredje till femte år för att bedöma graden av fibros, och cirros. Den är förenad med obehag och vissa risker för patienten. Metoden är inte en perfekt referensmetod då den kan missa områden i levern med fibros och ge ett falskt negativt resultat. Provet representerar ett mycket litet stickprov av levervävnaden som helhet. Man kan således få falskt negativa resultat medan risken för ett falskt positivt resultat är försumbar under förutsättning att ett bra vävnadsprov erhållits.

De etiska aspekterna av att använda leverbiopsi i kontrollprogrammet jämförs här med transient elastografi. Den senare metoden är enklare att genomföra och innebär mindre risker och mindre smärta för patienten och stärker därför patientens livskvalitet. Transient elastografi är dessutom enklare att utföra för undersökaren men har något sämre prestanda än leverbiopsi varför både falskt positiva och falskt negativa resultat kommer att förekomma. Metoden ger mindre säkert resultat vid lågradig fibros än när det föreligger mer uttalad fibrosutveckling och cirros, vilket ställer särskilda krav på hur informationen inför undersökningen utformas.

Om patientnyttan bedöms vara likvärdig mellan leverbiopsi och transient elastografi är den senare metoden att föredra utifrån ett etiskt perspektiv genom att den stärker individens livskvalitet.

#### **Pågående forskning**

En kontroll på [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) visade att pågående studier undersöker prober för patienter med fetma, andra icke-invasiva metoder (t ex med magnetkamera), samt studier med Auoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Imaging.

## Metodik för den systematiska litteraturgenomgången

### Litteratursökning

Litteratursökningen har utförts i databaserna PubMed, Cochrane Library, International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) samt Centre for Reviews and Dissemination (CRD) t o m januari 2011.

### Kvalitetsgranskning

Abstrakten bedömdes av tre oberoende granskare avseende relevans. Artiklar till de abstrakt som minst en granskare bedömt som relevanta lästes i fulltext. Rekviderade fulltextartiklar granskades av samma personer oberoende av varandra. Eventuell oenighet i bedömningen löstes genom diskussion och vid behov av en fjärde granskare. Studier av låg kvalitet exkluderades. Se Figur 3 för fullständigt flödesschema av urvalsprocessen. Exkluderade studier redovisas i Tabell 5 med angiven exklusionsorsak.

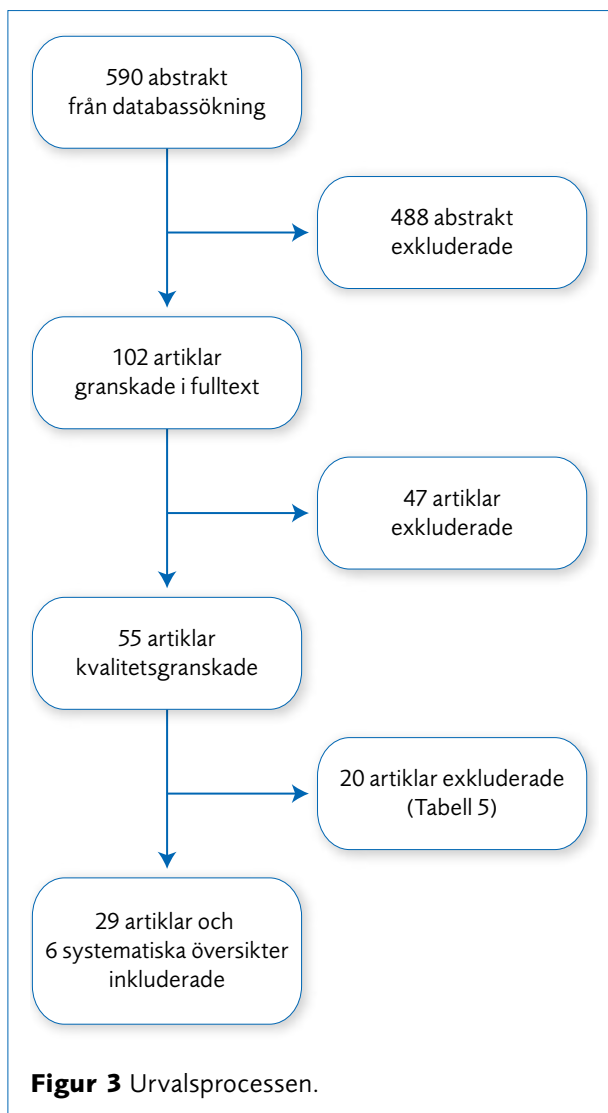
Enskilda studiers kvalitet och relevans graderades som hög, medelhög eller låg beroende på hur studierna uppfyllde krav uppställda enligt QUADAS [54]. Alla 14 kriterier i QUADAS tillmättes inte lika stor vikt. Störst vikt tillmättes frågor om tiden mellan index- och referenstest, om alla patienter genomgick referenstestet oberoende av resultatet av indextestet, samt om tolkningen av referens- och indextest gjordes oberoende av varandra. En samlad bedömning gjordes av varje bedömare oberoende av varandra varefter konsensus eftersträvades.

Följande data extraherades från studierna:

- studiedesign
- patientdata (antal, ålder, könsfördelning, land)
- inklusionskriterier av patienter i den aktuella studien
- indextest (transient elastografi)
- referenstest (leverbiopsi)
- effektmått (minst sensitivitet och specificitet)
- resultat (direkt extraherade eller omräknade).

## Bindningar och jäv

De sakkunniga och granskarna har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.



**Tabell 5** Exkluderade studier.

Författare År, referens	Exklusionsorsak
Berzigotti et al 2010 [56]	Annat fokus
Calès et al 2010 [57]	Annan metod
De Lédinghen et al 2010 [58]	Annat fokus
Friedrich-Rust et al 2009 [59]	Ej prospektiv
Friedrich-Rust et al 2010 [60]	Annat fokus
Goertz et al 2010 [61]	Annan metod
Ichino et al 2010 [62]	Annan metod
Kim et al 2009 [63]	Annan metod
Lee et al 2010 [64]	Låg kvalitet
Malik et al 2010 [65]	Låg kvalitet
Nitta et al 2009 [66]	Låg kvalitet
Petta et al 2009 [67]	Låg kvalitet
Posthouwer et al 2007 [68]	Ej prospektiv
Sebastiani et al 2009 [69]	Annan metod
Sporea et al 2008 [70]	Låg kvalitet
Sporea et al 2010 [71]	Ej prospektiv
Sporea et al 2011 [72]	Ej prospektiv
Wong et al 2008 [73]	Annat fokus
Wong et al 2009 [74]	Låg kvalitet
Yoneda et al 2010 [75]	Låg kvalitet

## Referenser

1. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD, American Association for the Study of Liver D. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49:1017-44.
2. Sebastiani G, Alberti A. How far is noninvasive assessment of liver fibrosis from replacing liver biopsy in hepatitis C? *J Viral Hepat* 2012;19 Suppl 1:18-32.
3. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134:960-74.
4. Karlsen TH. The Nordic Liver Transplant Registry. 2010.
5. 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.
6. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 2467-74.
7. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-20.
8. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-9.
9. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705-13.
10. Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008;48:606-13.
11. Cholongitas E, Tsochatzis E, Goulis J, Burroughs AK. Noninvasive tests for evaluation of fibrosis in HCV recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Transpl Int* 2010;23:861-70.
12. Rockey DC, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology* 2006;43:S113-20.
13. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, Manduca A, Grimm RC, Rossman PJ, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5: 1207-1213 e2.
14. Asselah T, Bieche I, Sabbagh A, Bedossa P, Moreau R, Valla D, et al. Gene expression and hepatitis C virus infection. *Gut* 2009; 58:846-58.
15. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988;240:1285-93.
16. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1214-20.
17. Shaheen AA, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2589-600.
18. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617-49.
19. Nahon P, Kettaneh A, Tengher-Barna I, Zioli M, de Lédinghen V, Douvin C, et al. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2008;49:1062-8.
20. Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B, Decrombecque C, Robert B, Joly JP, et al. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28:1188-98.
21. Arena U, Vizzutti F, Abrandes JG, Corti G, Stasi C, Moscarella S, et al. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut* 2008;57:1288-93.
22. Castera L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, Bernard PH, Foucher J, Merrouche W, et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: compari-

- son of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol* 2009;50:59-68.
23. Cobbold JF, Crossey MM, Colman P, Goldin RD, Murphy PS, Patel N, et al. Optimal combinations of ultrasound-based and serum markers of disease severity in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2010;17:537-45.
  24. Cross TJ, Calvaruso V, Maimone S, Carey I, Chang TP, Pleguezuelo M, et al. Prospective comparison of Fibrosan, King's score and liver biopsy for the assessment of cirrhosis in chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat* 2010;17:546-54.
  25. Kirk GD, Astemborski J, Mehta SH, Spoler C, Fisher C, Allen D, et al. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in persons with hepatitis C virus infection or HIV-hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2009;48:963-72.
  26. Macias J, Recio E, Vispo E, Rivero A, Lopez-Cortes LF, Rios MJ, et al. Application of transient elastometry to differentiate mild from moderate to severe liver fibrosis in HIV/HCV co-infected patients. *J Hepatol* 2008;49:916-22.
  27. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, et al. Comparison of liver biopsy and transient elastography based on clinical relevance. *Can J Gastroenterol* 2008;22:753-7.
  28. Morikawa H, Fukuda K, Kobayashi S, Fujii H, Iwai S, Enomoto M, et al. Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2011;46:350-8.
  29. Sporea I, Sirli R, Deleanu A, Tudora A, Curescu M, Cornianu M, et al. Comparison of the liver stiffness measurement by transient elastography with the liver biopsy. *World J Gastroenterol* 2008;14:6513-7.
  30. Lupșor M, Badea R, Stefanescu H, Grigorescu M, Sparchez Z, Serban A, et al. Analysis of histopathological changes that influence liver stiffness in chronic hepatitis C. Results from a cohort of 324 patients. *J Gastrointestin Liver Dis* 2008;17:155-63.
  31. Lupșor M, Badea R, Stefanescu H, Sparchez Z, Branda H, Serban A, et al. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results. *J Gastrointestin Liver Dis* 2009;18:303-10.
  32. Sanchez-Conde M, Montes-Ramirez ML, Miralles P, Alvarez JM, Bellon JM, Ramirez M, et al. Comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients and correlation with noninvasive serum markers. *J Viral Hepat* 2010;17:280-6.
  33. Bonnard P, Sombie R, Lescure FX, Bougouma A, Guiard-Schmid JB, Poynard T, et al. Comparison of elastography, serum marker scores, and histology for the assessment of liver fibrosis in hepatitis B virus (HBV)-infected patients in Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg* 2010;82:454-8.
  34. Kim do Y, Kim SU, Ahn SH, Park JY, Lee JM, Park YN, et al. Usefulness of FibroScan for detection of early compensated liver cirrhosis in chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2009;54:1758-63.
  35. Fung J, Lai CL, Chan SC, But D, Seto WK, Cheng C, et al. Correlation of liver stiffness and histological features in healthy persons and in patients with occult hepatitis B, chronic active hepatitis B, or hepatitis B cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1116-22.
  36. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Ledinghen V, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:242-7.
  37. Miaillhes P, Pradat P, Chevallier M, Lacombe K, Bailly F, Cotte L, et al. Proficiency of transient elastography compared to liver biopsy for the assessment of fibrosis in HIV/HBV-coinfected patients. *J Viral Hepat* 2011;18:61-9.
  38. Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chan HL. Development of a non-invasive algorithm with transient elastography (Fibroscan) and serum test formula for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1095-103.
  39. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007;56:968-73.
  40. Anastasiou J, Alisa A, Virtue S, Portmann B, Murray-Lyon I, Williams R. Noninvasive markers of fibrosis and inflammation in clinical practice: prospective comparison with liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:474-80.
  41. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol* 2010;53:1013-21.
  42. Wang JH, Changchien CS, Hung CH, Eng HL, Tung WC, Kee KM, et al. FibroScan and ultrasonography in the prediction of hepatic fibrosis in patients with chronic viral hepatitis. *J Gastroenterol* 2009;44:439-46.
  43. Chang PE, Lui HF, Chau YP, Lim KH, Yap WM, Tan CK, et al. Prospective evaluation of transient elastography for the diagnosis of hepatic fibrosis in Asians: comparison with liver biopsy and aspartate transaminase platelet ratio index. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:51-61.
  44. Gaia S, Carezzi S, Barilli AL, Bugianesi E, Smedile A, Brunello F, et al. Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 2011;54:64-71.
  45. Obara N, Ueno Y, Fukushima K, Nakagome Y, Kakazu E, Kimura O, et al. Transient elastography for measurement of liver stiffness measurement can detect early significant hepatic fibrosis in Japanese patients with viral and nonviral liver diseases. *J Gastroenterol* 2008;43:720-8.
  46. Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chum RH, Chan HK, et al. Assessment of fibrosis by transient elastography compared with liver biopsy and morphometry in chronic liver diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1027-35.
  47. Karolinska Universitetssjukhuset. Prislista för utomlänsvård. 2012.
  48. Södra Regionvårdsnämnden. Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen. 2012.
  49. Sydöstra Regionvårdsnämnden. Priser och ersättningar för Sydöstra sjukvårdsregionen. 2012.
  50. Carlson JJ, Kowdley KV, Sullivan SD, Ramsey SD, Veenstra DL. An evaluation of the potential cost-effectiveness of non-invasive testing strategies in the diagnosis of significant liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:786-91.
  51. Centre for Evidence-based Purchasing Er. Cost-effectiveness of ultrasound elastography in the assessment of liver fibrosis. NHS Purchasing and Supply Agency, London, CEP 08053 2009.
  52. Stevenson M, Lloyd-Jones M, Morgan MY, Wong R. Non-invasive diagnostic assessment tools for the detection of liver fibrosis in patients with suspected alcohol-related liver disease: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2012;16:1-174.
  53. Eisenberg E, Konopniki M, Veitsman E, Kramskay R, Gaitini D, Baruch Y. Prevalence and characteristics of pain induced by percutaneous liver biopsy. *Anesth Analg* 2003;96:1392-6.
  54. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:25.
  55. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011;54:650-9.
  56. Berzigotti A, Abralde JG, Tandon P, Erice E, Gilabert R, Garcia-Pagan JC, et al. Ultrasonographic evaluation of liver surface and transient elastography in clinically doubtful cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:846-53.
  57. Cales P, Boursier J, Bertrais S, Oberti F, Gallois Y, Fouchard-Hubert I, et al. Optimization and robustness of blood tests for liver fibrosis and cirrhosis. *Clin Biochem* 2010;43:1315-22.
  58. de Ledinghen V, Vergniol J, Foucher J, El-Hajji F, Merrouche W, Rigalleau V. Feasibility of liver transient elastography with FibroScan using a new probe for obese patients. *Liver Int* 2010;30:1043-8.
  59. Friedrich-Rust M, Schwarz A, Ong M, Dries V, Schirmacher P, Herrmann E, et al. Real-time tissue elastography versus FibroScan

- for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic liver disease. *Ultraschall Med* 2009;30:478-84.
60. Friedrich-Rust M, Rosenberg W, Parkes J, Herrmann E, Zeuzem S, Sarrazin C. Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis. *BMC Gastroenterol* 2010;10:103.
  61. Goertz RS, Zopf Y, Jugl V, Heide R, Janson C, Strobel D, et al. Measurement of liver elasticity with acoustic radiation force impulse (ARFI) technology: an alternative noninvasive method for staging liver fibrosis in viral hepatitis. *Ultraschall Med* 2010; 31:151-5.
  62. Ichino N, Osakabe K, Nishikawa T, Sugiyama H, Kato M, Kitahara S, et al. A new index for non-invasive assessment of liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2010;16:4809-16.
  63. Kim SU, Ahn SH, Park JY, Kang W, Kim do Y, Park YN, et al. Liver stiffness measurement in combination with noninvasive markers for the improved diagnosis of B-viral liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:267-71.
  64. Lee MH, Cheong JY, Um SH, Seo YS, Kim DJ, Hwang SG, et al. Comparison of surrogate serum markers and transient elastography (Fibroscan) for assessing cirrhosis in patients with chronic viral hepatitis. *Dig Dis Sci* 2010;55:3552-60.
  65. Malik R, Lai M, Sadiq A, Farnan R, Mehta S, Nasser I, et al. Comparison of elastography, serum markers and clinical signs for the diagnosis of compensated cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1562-8.
  66. Nitta Y, Kawabe N, Hashimoto S, Harata M, Komura N, Kobayashi K, et al. Liver stiffness measured by transient elastography correlates with fibrosis area in liver biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2009;39:675-84.
  67. Petta S, Camma C, V DIM, Calvaruso V, Enea M, Bronte F, et al. Insulin resistance is a major determinant of liver stiffness in non-diabetic patients with HCV genotype 1 chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:603-13.
  68. Posthouwer D, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K, VAN Erpecum KJ, DE Knecht RJ. Significant liver damage in patients with bleeding disorders and chronic hepatitis C: non-invasive assessment of liver fibrosis using transient elastography. *J Thromb Haemost* 2007;5:25-30.
  69. Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Pol S, Thomas DL, Mangia A, et al. SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;49:1821-7.
  70. Sporea I, Sirlin R, Deleanu A, Popescu A, Cornianu M. Liver stiffness measurement by transient elastography in clinical practice. *J Gastrointest Liver Dis* 2008;17:395-9.
  71. Sporea I, Sirlin R, Deleanu A, Tudora A, Popescu A, Curescu M, et al. Liver stiffness measurements in patients with HBV vs HCV chronic hepatitis: a comparative study. *World J Gastroenterol* 2010;16:4832-7.
  72. Sporea I, Sirlin RL, Deleanu A, Popescu A, Focsa M, Danila M, 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.
  73. Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, et al. Evaluation of alanine transaminase and hepatitis B virus DNA to predict liver cirrhosis in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B using transient elastography. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:3071-81.
  74. Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, et al. Metabolic syndrome increases the risk of liver cirrhosis in chronic hepatitis B. *Gut* 2009;58:111-7.
  75. Yoneda M, Suzuki K, Kato S, Fujita K, Nozaki Y, Hosono K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology* 2010;256:640-7.

### SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU Alert-rapporterna tas fram i samarbete med sakkunniga inom respektive ämnesområde, Socialstyrelsen, Läkemiddelsverket och Sveriges Kommuner och Landsting samt med en särskild rådsgrupp (Alerträdet).

Denna utvärdering publicerades år 2013. Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, begränsat eller motstridigt.

SBU Alert-rapport 2013-01 • ISSN 1652-7151 (webb)  
Rapporten kan beställas från SBU:  
Internet: [www.sbu.se](http://www.sbu.se) • Telefon: 08-412 32 00

### Alerträdet

Jan-Erik Johansson, Ordförande, Professor, Urologi  
Christel Bahtsevani, Dr Med Vet, Omvårdnad  
Lars Borgquist, Professor, Allmänmed, Hälsoekonomi  
Per Carlsson, Professor, Hälsoekonomi  
Björn-Erik Erlandsson, Professor, Medicinsk teknik  
Mårten Fernö, Professor, Experimentell onkologi  
Lennart Iselius, Docent, Allmänkirurgi, Klinisk genetik (repr SKL)  
Eva Lindström, Docent, Psykiatri  
Ylva Nilsagård, Med dr, Sjukgymnastik  
Viveca Odling, Professor, Gynekologi (repr LV)  
Jenny Rehnman, Fil dr (repr SoS)  
Anders Rydh, Docent, Med radiologi, Nuklearmedicin  
Lars Sandman, Professor, Etik  
Svante Twetman, Professor, Pedodonti, Kariologi

### SBU:s nämnds arbetsutskott

Susanna Axelsson, Jan Liliemark, Nina Rehnqvist,  
Måns Rosén, Sven Ohlman, Ewalotte Ränzlöv och  
Sofia Tranæus.

Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU  
Programchef: Sofia Tranæus, SBU  
Grafisk produktion: Elin Rye-Danjensen, SBU