

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V12200947

# Tidlig opsporing af alkoholrelateret leversygdom

Katrine Lindvig<sup>1, 2</sup>, Aleksander Krag<sup>1, 2</sup>, Maja Thiele<sup>1, 2</sup>

1) Center for Leverforskning, Afdeling for Medicinske Mavetarmsygdomme, Odense Universitetshospital, 2) Klinisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige fakultet, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger 2021;183:V12200947

### HOVEDBUDSKABER

- Patienter med alkoholrelateret cirrose diagnosticeres ofte sent i sygdomsforløbet trods 10-20 års asymptomatisk sygdomsprogression.
- Diagnostiske scorer baseret på rutineblodprøver kan forbedre opsporingen af patienter i primær praksis.
- Vi foreslår at genindføre aspartataminotransferasemålingen, da den indgår i fibrosis-4-scoren, og at udbrede brugen af leverstivhedsskanning og den patenterede enhanced liver fibrosis-test.

I Danmark er alkoholbrug medvirkende årsag til 6% af alle dødsfald [1]. Heraf dør hver femte af levercirrose, som er den hyppigste enkeltstående konsekvens af et overforbrug af alkohol [1]. Mere end 300.000 voksne danskere er i risiko for udvikling af alkoholrelateret, kronisk leversygdom, idet 6,9% på en gennemsnitsuge overskrider Sundhedsstyrelsens højrisikogrænser for alkoholindtag [1].

### PROBLEMSTILLINGEN

90% af alle med et kronisk alkoholoverforbrug har fedtlever, men færre udvikler low-grade-inflammatorisk leverpåvirkning, steatohepatitis. Hvis den inflammatoriske aktivitet fortsætter, vil 20-30% udvikle arvævsskade, leverfibrose. Leverfibrose diagnosticeres ved leverbiopsi og inddeles i fire stadier fra minimal fibrose til cirrose [2]. Udfordringen for tidlig opsporing af alkoholrelateret leversygdom er derfor, at et mindretal af patienterne i risikogruppen udvikler progressiv leverfibrose, og det sker først efter en lang asymptomatisk fase på 10-20 år. I en dansk biopsikontrolleret tværsnitsundersøgelse havde 6% af patienterne fra primærsektoren og kommunale alkoholbehandlingssteder svær fibrose eller tidlig cirrose på undersøgelsestidspunktet, og yderligere 24% havde moderat fibrose [3].

Desværre bliver langt over halvdelen af patienterne med alkoholrelateret levercirrose først diagnosticeret, når der opstår symptomer som ascites, variceblødning eller hepatisk encefalopati; på et tidspunkt hvor sygdommen er fremskreden, og overlevelsen er ringe [4, 5]. Dette på trods af, at omtrent halvdelen af alle patienter med alkoholrelateret cirrose forud for diagnosen har haft mindst én kontakt med sundhedsvæsenet på grund af alkoholbrug [6]. Tidlig diagnose kan formentlig forbedre prognosen, dels fordi alkoholophør har størst effekt på overlevelsen, hvis det sker, før der er udviklet cirrose [7], dels fordi fibrosediagnostik muligvis motiverer til alkoholophør. Således viste et studie med patienter med et skadeligt forbrug af alkohol, at 65% af dem, der havde tegn på fibrose i en blodprøve, reducerede deres alkoholforbrug, sammenlignet med 35% af dem, der ikke havde

tegn på leverskade [8]. Der mangler dog endnu sikker evidens for virkningen på patienternes prognose af tidlig opsporing.

## STRATEGIER FOR TIDLIG OPSPORING I PRIMÆR PRAKSIS OG BAGGRUNDSBEFOLKNINGEN

I dag er tilgangen til alkoholrelateret leversygdom i primær praksis rutineleverblodprøver og UL-skanning af leveren, inden henvisning til sekundærsektoren. Denne strategi er desværre unøjagtig pga. mange falsk positive og falsk negative resultater og derfor langt fra omkostningseffektiv [9] (Tabel 1).

**TABEL 1** Eksisterende diagnostiske test.

### Leverenzzymer

ALAT og ASAT frigives til blodet ved hepatocytiskade

Forhøjet ALAT-niveau er hverken sensitiv eller specifik idet niveauet falder hos mange alkoholpatienter med levercirrose [10]

ASAT er en lidt bedre markør med sensitivitet og specificitet på 78% og 62%

GGT- og basisk fosfatase-niveauerne stiger ofte ved alkoholudløst kolestatisk leverpåvirkning men kan hverken diagnosticere eller udelukke cirrose [11]

### Leverfunktionstal

Bilirubin-, INR- og trombocytniveau relaterer sig til leverens funktion og portal hypertension

De har sensitiviteter < 50% men derimod høje specificiteter

Blodprøverne er derfor sjældent uden for normalen men når de er og man mistænker alkoholrelateret leversygdom er de gode indikatorer for cirrose [11]

### Algoritmer: kombinationen af flere variable forbedrer den diagnostiske nøjagtighed

FIB-4-score<sup>a</sup> er den bedst undersøgte algoritme:

FIB-4-score < 1,30 har en negativ prædiktiv værdi > 95% for cirrose i primær praksis hvor prævalensen af cirrose ≈ 5%

FIB-4-score ≥ 3,25 er forhøjet og bør føre til nærmere undersøgelser: positiv prædiktiv værdi 21% ved 5% cirroseprævalens [3]

FIB-4-score er mindre præcis hos patienter > 65 år eller < 35 år pga. risikoen for hhv. falsk høje og falsk lave værdier [12]

### Leverstivhed

Leverstivhed > 12-15 kPa har en sensitivitet på 86% og specificitet på 89-94% for diagnostik af svær fibrose og cirrose

Det svarer til en positiv prædiktiv værdi på 75% hvis prævalensen er 20% som i sekundærsektoren, mod 39% hvis prævalensen er 5% Omvendt har patienter med leverstivhed < 8 kPa med ≥ 98% negativ prædiktiv værdi ikke svær fibrose eller cirrose både ved 5% og 20% prævalens [3, 13]

ALAT = alaninaminotransferase; ASAT = aspartataminotransferase; FIB = fibrosis;

GGT = gammaglutamyltransferase; INR = international normaliseret ratio.

a) Metode til vurdering af fibroserisiko hos patienter,  $FIB-4-score = (alder \times ASAT-koncentration) / (trombocyt-koncentration \times \sqrt{ALAT-koncentration})$ .

Udfordringen for primærsektoren er at udvikle effektive strategier til udvælgelse af de patienter, som bør udredes nærmere i hepatologiske ambulatorier, og samtidig undgå fejl- og overdiagnostik.

## NYE DIAGNOSTISKE TEST

I nulkerne udviklede man nye diagnostiske test, som mere direkte afspejler fibrose og derfor har god diagnostisk nøjagtighed. Den bedst validerede og mest udbredte metode er transient elastografi foretaget med apparatur til

måling af transient elastografi (FibroScan) (Figur 1). Ved undersøgelsen angives leverstivheden i kilopascal, og en lav leverstivhed udelukker med stor sikkerhed svær fibrose eller cirrose, idet risikoen for falsk negative er negligerbar. Høj leverstivhed indikerer høj risiko for cirrose, men dog skal man være opmærksom på risikoen for falsk positive, f.eks. ved inflammatorisk aktivitet i leveren, levervenestase, galdestase og nyligt fødeindtag [3, 13]. Apparatet til måling af transient elastografi koster desuden > 800.000 kr., hvorfor de indtil videre overvejende findes i hepatologiske ambulatorier. Den mest nøjagtige blodprøvebaserede test, som er tilgængelig kommercielt, er enhanced liver fibrosis (ELF)-testen. I den kombineres tre enzymimmunanalyser: hyaluronsyre, vævsinhibitor af metalloproteinase 1, og N-terminale propeptid af kollagen III. En ELF-test under 10,5 har en sensitivitet på 75% og udelukker derfor svær fibrose og cirrose med 98% negativ prædiktiv værdi i en lavprævalent population. Men da ELF er betydeligt dyrere end rutineleverblodprøver, bruges den endnu kun i hospitalsambulatorier, f.eks. hvis et apparat til måling af transient elastografi ikke er tilgængeligt eller ved behov for en konfirmatorisk test [3].

## FIGUR 1 Leverstivhedsmåling med metoden transient elastografi.

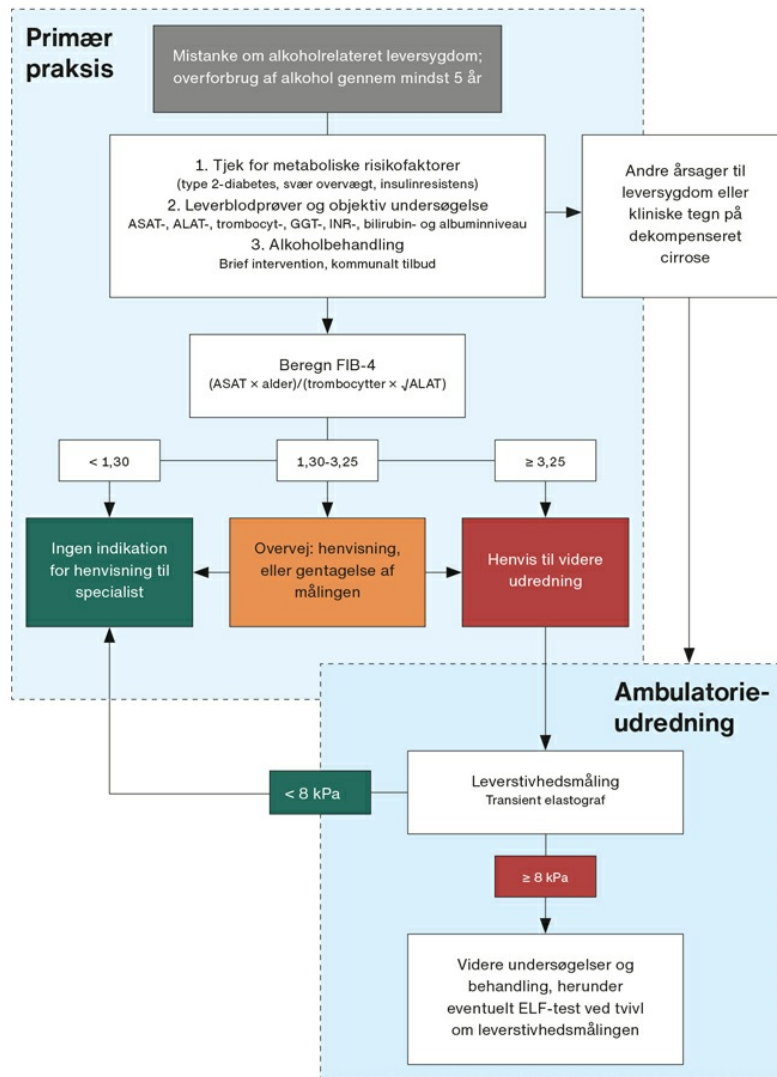
Modelfoto



### FREMIDENS OPSPORING AF ALKOHOLRELATERET LEVERSYGDOM

Første skridt til at forbedre opsporingen af alkoholrelateret leversygdom i primær praksis er at bruge algoritmer som fibrosis-4 (FIB-4) (Tabel 1 og Figur 2). De er nemme og billige, idet de på linje med enkeltblodprøver kan bestilles og beregnes automatisk i laboratoriesystemet. Det er dog en udfordring, at man i samtlige af disse scoresystemer benytter aspartataminotransferase (ASAT), som stort set er blevet udfaset.

**FIGUR 2** Forslag til systematisk opsporing af patienter med alkoholrelateret leversygdom i primær praksis. For at den foreslåede algoritme skal være effektiv kræver det dog, at følgende barrierer overvindes: Egen læge skal identificere, at patienten har et risikoforbrug af alkohol. Egen læge skal have kendskab til fibrosis (FIB)-4<sup>a</sup> og kunne fortolke resultatet. Egen læge skal henvise patienter med forhøjet FIB-4-niveau, og patienten skal være motiveret for henvisning. Henvisningen til sygehuset skal muliggøre, at patientens prognose og/eller livskvalitet forbedres.



ALAT = alaninaminotransferase; ASAT = aspartataminotransferase; ELF = enhanced liver fibrosis;  
FIB = fibrosis; GGT = gammaglutamyltransferase; INR = international normaliseret ratio; kPa = kilopascal.  
a) Metode til vurdering af fibrosiserisiko hos patienter.

Patienter, der er i risiko for at få alkoholrelaterede leverskader, bør også vurderes for metaboliske risikofaktorer. Insulinresistens er således den dominerende risikofaktor for leverfibrose hos mennesker med et overforbrug af alkohol [14], og i et skotsk populationsstudie har man påvist en relativ risiko på næsten 10 for leverrelateret død ved fedme samtidig med alkoholoverforbrug, hvilket er dobbelt så højt som summen af de relative risici ved BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> alene og overforbrug af alkohol alene [15].

Der er formentlig også en værdi i at følge udviklingen i FIB-4-niveau over tid i primærsektoren. Et svensk epidemiologisk studie viste, at personer, som steg fra et lavt FIB-4-niveau til højere værdier, havde mere end otte gange øget risiko for at udvikle cirrose [16]. Personer, som gentagne gange lå højt i FIB-4-niveau havde 17 gange

øget risiko for cirrose.

Senest foreslår forskningsgrupper i Europa, at man systematisk opsporer leversygdom blandt risikogrupper i den generelle befolkning [17]. Det kan f.eks. ske med bestemmelse af FIB-4-niveau først efterfulgt af konfirmatorisk ELF-test eller måling af leverstivhed, hvis FIB-4-niveaue er forhøjet. Et sådant program femdoblede i England antallet af patienter, der blev diagnosticeret med cirrose, samtidig med at det bevirkede en 81% reduktion i fejldiagnostik [18]. I fremtiden bør man måske endda undersøge samtlige patienter med ELF-test eller leverstivhedsmåling [18]. Begge strategier har i flere modeller vist sig at være omkostningseffektive [9, 19]. I en model, der var baseret på danske forhold, var den mest omkostningseffektive strategi ELF-test foretaget i primær praksis, fulgt af leverstivhedsmåling i foretaget i sekundærsektoren ved forhøjet ELF. Det kostede 1.202 kr. pr. patient og resulterede i en incremental cost-effectiveness ratio på 33.057-51.730 kr. pr. kvalitetsjusteret leveår.

## KONKLUSION

Opsporingen af alkoholrelateret leversygdom i det danske sundhedsvæsen halter. Blandt 300.000 danskere med et risikoforbrug af alkohol skal vi finde de 6%, som har behov for umiddelbar henvisning til ambulante hepatologisk udredning og behandling, samtidig med, at vi skal undgå fejl- og overdiagnostik. En god start vil være at genindføre måling af ASAT, for at kunne kombinere den med øvrige leverblodprøver i diagnostiske scorer.

**Korrespondance** *Maja Thiele*. E-mail: [Maja.thiele@rsyd.dk](mailto:Maja.thiele@rsyd.dk)

**Antaget** 26. januar 2021

**Publiceret på** [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk) 5. april 2021

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** *Ugeskr Læger* 2021;183:V12200947

## SUMMARY

### Early detection of alcohol-related liver disease

Katrine Lindvig, Aleksander Krag & Maja Thiele

*Ugeskr Læger* 2021;183:V09200673

Alcohol-related liver disease is the most common cause of cirrhosis, and patients are diagnosed at late stages of disease, with high mortality and limited treatment options. However, we have plenty of opportunities to detect alcohol-related liver disease earlier, as most patients have prior contacts with the healthcare system, as discussed in this review. Growing evidence supports algorithms of routine liver blood tests as first-line risk stratification tools, to select which patients could be referred to secondary care for accurate diagnostic testing with liver stiffness measurements or the enhanced liver fibrosis test.

## REFERENCER

1. Danskernes sundhed – den nationale sundhedsprofil. Sundhedsstyrelsen, 2017.
2. Lackner C, Tiniakos D. Fibrosis and alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2019;70:294-304.



3. Thiele M, Madsen BS, Hansen JF et al. Accuracy of the enhanced liver fibrosis test vs fibrotest, elastography and indirect markers in detection of advanced fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2018;154:1369-79.
4. Jepsen P, Ott P, Andersen PK et al. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675-82.
5. Fiolla AD, de Muckadell OBS, Lassen AT. Incidence, etiology and mortality of cirrhosis: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:702-9.
6. Askgaard G, Kjær MS, Tolstrup JS. Opportunities to prevent alcoholic liver cirrhosis in high-risk populations: a systematic review with meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:221-32.
7. Lackner C, Spindelboeck W, Haybaeck J et al. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2017;66:610-8.
8. Sheron N, Moore M, O'Brien W et al. Feasibility of detection and intervention for alcohol-related liver disease in the community: the Alcohol and Liver Disease Detection study (ALDDeS). *Br J Gen Pract* 2013;63:698-705.
9. Asphaug L, Thiele M, Krag A et al. Cost-effectiveness of non-invasive screening for alcohol-related liver fibrosis using real-world data from primary and secondary care patients. *Hepatology* 2020;71:2093-104.
10. Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1988;95:734-9.
11. Udell JA, Wang CS, Tinmouth J et al. Does this patient with liver disease have cirrhosis? *JAMA* 2012;307:832-42.
12. McPherson S, Hardy T, Dufour JF et al. Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2017;112:740-51.
13. Papatheodoridi M, Hiriart JB, Lupsor-Platon M et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease. *J Hepatol* (online 8. dec 2020).
14. Israelsen M, Juel HB, Detlefsen S et al. Metabolic and genetic risk factors are the strongest predictors of severity of alcohol-related liver fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* (online 4. dec 2020).
15. Hart CL, Morrison DS, Batty GD et al. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies. *BMJ* 2010;340:c1240.
16. Hagström H, Talbäck M, Andreasson A et al. Repeated FIB-4 measurements can help identify individuals at risk of severe liver disease. *J Hepatol* 2020;73:1023-9.
17. Ginès P, Graupera I, Lammert F et al. Screening for liver fibrosis in the general population: a call for action. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:256-60.
18. Srivastava A, Gailer R, Tanwar S et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2019;71:371-8.
19. Serra-Burriel M, Graupera I, Toran P et al. Transient elastography for screening of liver fibrosis: cost-effectiveness analysis from six prospective cohorts in Europe and Asia. *J Hepatol* 2019;71:1141-51.