

Nicht invasive Beurteilung des Leberfibrosestadiums mit der transienten Elastografie (FibroScan): Aktueller Stand und Perspektiven

Transient Elastography (FibroScan) for the Non-Invasive Assessment of Liver Fibrosis: Current Status and Perspectives

Authors

M. Friedrich-Rust, S. Zeuzem

Affiliation

Medizinische Klinik I, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main

Schlüsselwörter

- Leber
- Leberfibrose
- nicht invasive Fibrosemarker
- FibroScan
- Elastografie

Key words

- liver
- liver fibrosis
- non-invasive marker of fibrosis
- FibroScan
- elastography

Zusammenfassung

Die Kenntnis des Leberfibrosestadiums ist für die Einschätzung von Prognose und Verlauf und zur Beurteilung der Therapieindikation bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen von entscheidender Bedeutung. Die Leberbiopsie gilt immer noch als „Gold“-Standard zur Beurteilung des Leberfibrosestadiums. Allerdings ist die Leberbiopsie eine invasive Methode, deren diagnostische Genauigkeit durch Intra- und Inter-Beobachter-Variabilität und Variabilität der Proben eingeschränkt ist. In den letzten Jahren wurden vermehrt nicht invasive Marker und Verfahren zur Beurteilung des Leberfibrosestadiums evaluiert. Der FibroScan (Echosens, Frankreich) ist ein eigens zur Messung der Lebersteifheit (Liver Stiffness) entwickeltes Gerät, welches sich das Prinzip der transienten Elastografie zunutze macht. Inzwischen (Januar 2007) gibt es 20 Originalpublikationen und 76 Abstracts, in welchen der FibroScan bei verschiedenen Lebererkrankungen evaluiert wurde. Die vorliegende Arbeit gibt eine Übersicht über die bisher publizierten Daten. Die besten Ergebnisse des FibroScans finden sich für die Unterscheidung einer Leberzirrhose versus keiner Leberzirrhose. Durch die Kombination vom FibroScan mit Serumfibrosemarkern kann die diagnostische Genauigkeit auch für die Diagnose einer signifikanten Fibrose (Metavir $F \geq 2$) weiter optimiert werden. Ersten Studienergebnissen zufolge scheint der FibroScan auch zur Beurteilung des Therapieansprechens nach einer antiviralen Therapie bei chronischer Hepatitis C Verwendung zu finden. Daneben haben weitere Studien gezeigt, dass die FibroScan-Untersuchung auch zur Einschätzung des Auftretens von Komplikationen einer Leberzirrhose herangezogen werden kann.

Abstract

A precise staging of the degree of liver fibrosis is important for the estimation of prognosis, surveillance and treatment decision in patients with chronic liver diseases. At present, liver biopsy is still the reference standard for the assessment of liver fibrosis. However, it is an invasive method associated with patient discomfort and in rare cases with serious complications. In addition, the accuracy of liver biopsy is limited due to intra- and interobserver variability and sampling errors. Non-invasive markers and methods for the assessment of liver fibrosis have been intensively evaluated in many studies. The FibroScan (Echosens, France) uses the transient elastography principle for the measurement of liver stiffness. At present (January 2007), studies evaluating the FibroScan in a wide range of liver diseases have been published in 20 full papers and 76 abstracts. The present review gives an overview of the current literature. The best results are reported for the differentiation between cirrhosis and no cirrhosis. With the combination of FibroScan and non-invasive serum fibrosis markers, the accuracy for the diagnosis of significant fibrosis (Metavir $F \geq 2$) can be further improved. According to recent data the FibroScan can also be useful for the evaluation of treatment response in patients receiving antiviral treatment for chronic hepatitis C. In addition, several studies have shown, that the FibroScan can be applied to estimate the risk of complications associated with liver cirrhosis.

received 13.12.2006

accepted 20.2.2007

Bibliography

DOI 10.1055/s-2007-963008
 Z Gastroenterol 2007; 45:
 387–394 © Karl Demeter
 Verlag im Georg Thieme Verlag
 KG Stuttgart · New York ·
 ISSN 0044-2771

Correspondence

Dr. Mireen Friedrich-Rust
 Medizinische Klinik I, Klinikum
 der Johann Wolfgang Goethe-
 Universität
 Theodor-Stern-Kai 7
 60590 Frankfurt am Main
 Tel.: ++49/69/63 01 52 12
 Fax: ++49/69/63 01 47 80
 Mireen.Friedrich-Rust@kgu.de

Einleitung

Die Kenntnis des Leberfibrosestadiums ist für die Einschätzung von Prognose und Verlauf sowie zur Beurteilung der Therapieindikation bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen von entscheidender Bedeutung [1–4]. Die Leberbiopsie gilt immer noch als „Gold“-Standard zur Beurteilung des Leberfibrosestadiums. Allerdings ist die Leberbiopsie eine invasive Methode, assoziiert mit Unannehmlichkeiten für den Patienten und in seltenen Fällen auch schweren Komplikationen [5–10]. Die diagnostische Genauigkeit der Leberbiopsie ist durch Intra- und Inter-Beobachter-Variabilität und Probenfehler eingeschränkt [11–18]. So haben Studien in 10–28% von konsekutiven perkutanen Leberbiopsien einen Unterschied von mindestens einem Fibrosestadium aufgezeigt [17, 18] und laparoskopische Studien haben eine Diskrepanz von mindestens einem Fibrosestadium in 33% der Biopsien aus dem rechten und linken Leberlappen nachgewiesen [14]. In einer Studie von Bedossa et al. [11] an über 10 000 virtuellen Leberbiopsien aus 17 Leberresektaten (Unterteilung der Leberresektate unter dem Mikroskop in optische Felder, die von der Fläche der Leberstanzzyylinder unterschiedlicher Länge entsprechen) konnte eine korrekte Diagnose des Fibrosestadiums in nur 65% der Biopsien mit einer Länge von mindestens 15 mm und in 75% der Biopsien mit einer Länge von mindestens 25 mm gestellt werden. Die optimale Biopsielänge würde 40 mm betragen, diese wird jedoch auch an hepatologischen Zentren nur in der Minderheit der Biopsien erreicht [19].

In den letzten Jahren wurden vermehrt nicht invasive Marker und Verfahren zur Evaluation des Leberfibrosestadiums jeweils unter Verwendung der Leberbiopsie als Referenzstandard untersucht. Die unterschiedlichen Ansätze beinhalten indirekte und direkte Serumfibrosemarker, Kombinationsmarker, neuere Verfahren, wie die Glycomics und Proteomics (Massenspektroskopie von Glykoprotein- und Proteinmustern im Serum), radiologische Verfahren und nicht zuletzt die transiente Elastografie (FibroScan) [20–35].

Mit den klassischen bildgebenden Verfahren (Sonografie, Computertomografie [CT], Magnetresonanztomografie [MRT]) kann zwar eine Leberzirrhose mit hoher Spezifität diagnostiziert werden, eine Differenzierung zwischen den einzelnen Fibrosestadien gelingt allerdings bisher nur unzureichend. Doppler-Sonografie-Studien haben bei Vorliegen einer Leberfibrose häufiger einen biphasischen Fluss in der rechten Lebervene aufgezeigt, eine Differenzierung zwischen den Fibrosestadien war allerdings ebenfalls nicht möglich [36–39].

Mehrere Studien haben die Lebervenen-Transitzeit der Kontrastmittel Sonovue und Levovist zur Beurteilung der Leberfibrose und Leberzirrhose untersucht und eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Diagnose einer Leberzirrhose aufgezeigt. Auch die Unterscheidung einer geringen (Metavir F1) von einer ausgeprägten Leberfibrose/-zirrhose (Metavir F3, 4) konnte mit hoher Sensitivität und Spezifität erzielt werden; für die Unterscheidung einer geringen (Metavir F1) von einer klinisch signifikanten Fibrose (Metavir F2) ist diese Methode laut aktueller Datenlage nicht ausreichend geeignet [40, 41].

In den letzten Jahren am intensivsten evaluiert ist der FibroScan (Echosens, Frankreich), ein eigens zur Messung der Lebersteifheit (Liver Stiffness) entwickeltes Gerät. Inzwischen gibt es 20 Originalpublikationen [31, 32, 35, 42–58] und 76 Abstracts, in welchen der FibroScan bei verschiedenen Lebererkrankungen evaluiert wurde. In der vorliegenden Übersichtsarbeit möchten wir einen Überblick über den aktuellen Stand der Forschung geben.

Transiente Elastografie – das Prinzip

Die Untersuchung der Leber erfolgt durch einen rechten Interkostalraum an der typischen Leberpunktionslokalisation. Durch ein auf einem Ultraschallkopf montierten Vibrationsgenerator wird eine Vibration ins Lebergewebe ausgesandt. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der dadurch erzeugten Welle in der Leber wird mittels Ultraschallsignalen gemessen. Aus der Ausbreitungsgeschwindigkeit (V) und der Dichte der Leber (p) lässt sich die Steifheit des Lebergewebes (E) in kPa berechnen. Folgende Formel wird für diese Berechnung herangezogen: $E = 3pV^2$. Je schneller die Ausbreitungsgeschwindigkeit, umso höher die Steifheit des Lebergewebes in kPa (♣ Abb. 1). Die Steifheit des Lebergewebes wird dem Untersucher für jede einzelne Messung während der Untersuchung vom Gerät angezeigt. Zeitgleich berechnet das Gerät den Median aller bisher durchgeführten Messungen an einem Patienten. Es müssen standardmäßig 10 erfolgreiche Messungen pro Patient durchgeführt werden. Eine FibroScan-Untersuchung ist nur verwertbar, wenn die Untersuchung mit einer Erfolgsrate von mindestens 60% durchgeführt werden konnte. Die Erfolgsrate berechnet sich aus der Zahl der erfolgreichen Messungen dividiert durch die Zahl der gesamten durchgeführten Messungen. Eine Gesamt-Erfolgsrate von mindestens 60% wird in 90–96% der Untersuchungen erzielt. Eine Untersuchung dauert ca. 5–10 Minuten.

Die Darstellung eines B-Bildes zur Beurteilung des Leberparenchyms ist mit dem FibroScan nicht möglich. Mit der M-Mode-(Time-Motion-Mode-)Technik kann Lebergewebe von anderen Geweben, insb. Darm und Lunge, unterschieden werden. Auch größere Gefäße, welche bei der Untersuchung gemieden werden sollten, können hiermit identifiziert werden. Eine erfolgreiche Messung ist nur im Lebergewebe möglich, eine Messung über anderen Organen führt zu einer Fehlmessung.

Studien haben eine Korrelation der gemessenen Steifheit des Lebergewebes mit dem Fibrosestadium aufgezeigt und entsprechende Schwellenwerte zur Interpretation der Ergebnisse anhand des jeweiligen Studienkollektivs gebildet [31, 32, 35].

Während ein Leberstanzbiopsiezyylinder nur ein Areal von 1:25 000–1:50 000 der gesamten Leber repräsentiert, umfasst der im Rahmen der FibroScan-Untersuchung beurteilte Gewebeyylinder ein Areal von 1:500 des Lebergewebes.

Reproduzierbarkeit und Fehlerquellen

Studien haben eine hohe Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der FibroScan-Untersuchungen mit hoher Intra-Beobachter- (96–98%) und Inter-Beobachter- (89–98%) Übereinstimmung aufgezeigt [59, 60]. Die Durchführung der FibroScan-Untersuchung kann leicht erlernt werden und benötigt nur wenige Übungsstunden unter Anleitung [59, 61].

Bei Vorhandensein von Aszites ist eine Messung bei fehlender Übertragung der Vibration auf das Lebergewebe nicht möglich. Weitere Faktoren für ein Versagen der FibroScan-Messung bzw. einer Fehlmessung sind ein BMI > 28 kg/m², die Weite des Interkostalraums und eine unsachgemäße Positionierung des Schallkopfes [46, 59, 62, 63].

Eine FibroScan-Studie hat bei Patienten mit einer ALT > 200 U/l oder einer akuten Hepatitis 1,2–3-fach erhöhte FibroScan-Werte während des akuten Schubs im Vergleich zur Remissionsphase gezeigt [63, 64]. Somit scheint der FibroScan zur Beurteilung des Leberfibrosestadiums im Rahmen einer akuten Hepatitis

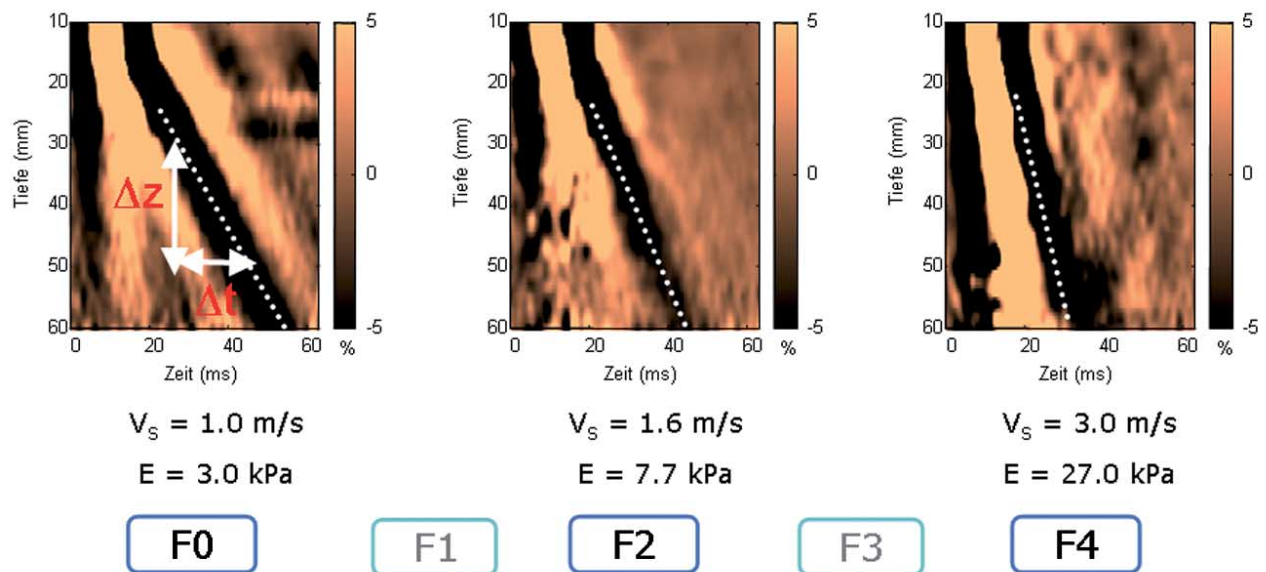


Abb. 1 Ausbreitung der durch die Vibration entstandenen Welle in die Tiefe der Leber über die Zeit bei Patienten mit unterschiedlichen Fibrosestadien.

oder einem akuten Schub einer chronischen Hepatitis nicht verwertbar zu sein. Möglicherweise kommt es im Rahmen eines akuten Schubes oder einer akuten Infektion durch Entzündung, Ödem und Kapselspannung zu einer reversibel erhöhten Dichte und Steifigkeitszunahme des Lebergewebes, die sich in den erhöhten FibroScan-Werten widerspiegelt. Interessant wären hier jedoch Studien, welche den Nutzen des FibroScans unabhängig vom Fibrosestadium als Prognose- und Verlaufparameter im Rahmen eines akuten Schubes einer chronischen Hepatitis, einer akuten Hepatitis oder bei akuten cholestatischen Lebererkrankungen untersuchen. Solche Studien könnten zeigen, ob aus der Dynamik der Messwerte des FibroScans ein klinischer Nutzen, z.B. durch vorzeitiges Erkennen der Progression der Erkrankung, getroffen werden kann.

Aktuelle Studien bei Patienten mit nicht alkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD) haben entgegen früherer Studien gezeigt, dass eine erfolgreiche FibroScan-Messung bis zu einem BMI von 40 kg/m² möglich ist und auch bei dieser Patientengruppe zur Beurteilung des Leberfibrosestadiums herangezogen werden kann [65–69]. Die FibroScan-Messungen korrelieren nicht mit dem Ausmaß der Steatose.

Studien an gesunden Probanden haben signifikant höhere FibroScan-Messwerte bei Männern im Vergleich zu Frauen aufgezeigt ($5,2 \pm 0,7$ vs. $4,5 \pm 1$ kPa, $p < 0,01$) [70, 71]. Ob dies jedoch auch Einfluss bei der Untersuchung von Patienten mit Lebererkrankungen hat, muss noch weiter untersucht werden.

Dass eine fehlende Übereinstimmung von nicht invasiven Fibrosemarkern mit der Leberhistologie in Bezug auf das Fibrosestadium nicht immer den nicht invasiven Verfahren zuzuschreiben ist, wurde in einer Studie unter Verwendung des FibroTests (Biopredictive, Frankreich) als nicht invasiven Fibrosemarker gezeigt. Eine fehlende Übereinstimmung wurde definiert als Unterscheidung um mindestens 2 Fibrosestadien. Dies war der Fall bei 63 von 537 Patienten (11,7%). Diese Diskordanz konnte mit hoher Wahrscheinlichkeit in 5% der Fälle der Leberbiopsie und in 2% dem FibroTest zugeordnet werden ($p = 0,03$), die restlichen 4,7% konnten nicht sicher eingeordnet werden [19]. Die Autoren schlossen daraus, dass die Leberbiopsie zu ei-

ner Unterschätzung der diagnostischen Genauigkeit der nicht invasiven Marker führt. Dass dies möglicherweise auch zur Unterschätzung der diagnostischen Genauigkeit des FibroScans beiträgt, wurde in einer weiteren Studie gezeigt. Hierbei wurde die Diskordanz zwischen dem biochemischen Fibrosekombinationsmarker FibroTest und dem FibroScan in Bezug zur Leberhistologie analysiert. Diskordanz wurde definiert als die Unterscheidung des Leberfibrosestadiums mit dem FibroScan und dem FibroTest um mindestens 2 Fibrosestadien. Da in die Berechnung des FibroTests die Laborparameter Haptoglobin, Apoprotein A1, Alfa-2-Makroglobulin, Bilirubin und GGT eingehen, kann es durch Erkrankungen, die zu einer Veränderung dieser Werte führen, zu Fehlmessungen des FibroTests kommen. In der genannten Studie wurde daher das Vorliegen einer Hämolyse, einer akuten Entzündung oder eines Morbus Gilbert-Meulengracht als Faktoren für eine Fehlmessung des Fibrotest gewertet. Faktoren für die Fehlmessung des FibroScans wurden definiert als: < 10 valide Messungen oder Erfolgsrate $< 60\%$. Bei kleiner Biopsielänge und Fragmentation des Leberstanzylinders wurde die Diskordanz der schlechten Interpretationsmöglichkeit der Leberbiopsie zugeschrieben. Eine fehlende Übereinstimmung des Fibrosestadiums, gemessen mit dem FibroScan und dem FibroTest, trat in 62 von 219 Patienten (26%) auf, wobei 12,4% der Fehlmessungen dem FibroTest, 6,8% dem FibroScan und 1% der unzureichenden Leberhistologie zugeschrieben wurden [72]. Die restlichen 5,8% waren keinem dieser Verfahren sicher zuzuordnen.

Weitere Studien sind notwendig, um diesen Zusammenhang genauer zu evaluieren. Eine Standardisierung und Optimierung des Referenzstandards Leberbiopsie wäre im Rahmen von Studien wünschenswert, um die tatsächliche diagnostische Aussagekraft des FibroScans bestimmen zu können, z.B. eine laparoskopische Biopsie aus dem rechten und linken Leberlappen von jeweils mindestens 20 mm Länge (Gesamtlänge 40 mm).

Studien zur Beurteilung des Leberfibrosestadiums

Inzwischen (Januar 2007) gibt es 20 Originalpublikationen [31, 32, 35, 42–58] und 76 Abstracts, die auf internationalen Kongressen (EASL, AASLD, DDW) präsentiert wurden, welche den FibroScan bei verschiedenen Lebererkrankungen (chronische Hepatitis C [HCV], chronische Hepatitis B [HBV], HIV/HCV-Koinfektion, PSC [primär sklerosierende Cholangitis], PBC [primär biliäre Zirrhose], NASH [nicht alkoholische Steatohepatitis], ASH [ethyltoxische Lebererkrankung], AIH [Autoimmunhepatitis], Hämochromatose, HCV nach Lebertransplantation etc.) evaluiert haben. **Tab. 1** zeigt nur die ausgewählten Originalpublikationen, bei denen die diagnostische Genauigkeit mittels AUROC (area under the receiver operating characteristic curve) für die unterschiedlichen Fibrosestadien angegeben wurde. Die ROC-Kurve zeichnet die Sensitivität versus 1-Spezifität für alle möglichen Schwellenwerte eines Verfahrens auf. Ein Verfahren ist umso besser, je näher sich die AUROC Werte 1 annähern. Die besten Ergebnisse des FibroScans finden sich für die Unterscheidung einer Leberzirrhose (Metavir F=4) versus keiner Leberzirrhose (F0, F1, F2, F3). Von besonderer Relevanz für den klinischen Alltag ist die Diagnose einer klinisch relevanten Fibrose, definiert als Metavir F ≥ 2. Hier berichten die Autoren der Studien sehr unterschiedliche Ergebnisse.

Eine erste Studie zeigt, dass die FibroScan-Untersuchung möglicherweise auch zur Diagnostik der Leberfibrose bei Kindern angewendet werden kann, wobei es hier gerade bei jüngeren Kindern durch den engen Interkostalraum zur Überschätzung des Fibrosestadiums kommt [73]. Spezielle Sonden für die Untersuchung von Kindern sind derzeit in Entwicklung.

Kombination von FibroScan mit Serumfibrosemarkern

Ähnlich wie der FibroScan haben auch die biochemischen Fibrosemarker die besten Ergebnisse zur Differenzierung einer Zirrhose versus keiner Zirrhose aufgezeigt und nur moderate Ergebnisse für die Differenzierung von keiner/geringer Fibrose (F0, 1) und einer signifikanten Fibrose (F2, 3, 4). Daher war es nahe liegend, in weiteren Studien die Kombination von FibroScan mit Serumfibrosemarkern zur Beurteilung des Leberfibrosestadiums zu untersuchen [32, 74–77]. Die Ergebnisse der ersten drei publizierten Studien, bei welchen die AUROC-Werte für die unterschiedlichen Fibrosestadien nach Metavir sowohl für den FibroScan alleine als auch für die Kombination mit biochemischen Fibrosemarkern angegeben wurden, sind in **Tab. 2** zusammengefasst [32, 74, 75]. Insbesondere für die Diagnose einer signifikanten Fibrose konnte durch die Kombination von FibroScan mit Serumfibrosemarkern die diagnostische Genauigkeit weiter verbessert werden (AUROC 0,80–0,88).

Castera et al. [32] konnten in ihrer Studie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C zeigen, dass bei Übereinstimmung des FibroScans und des FibroTests in Bezug auf das Fibrosestadium dieses Fibrosestadium auch in 84–95% durch die Leberbiopsie bestätigt wurde. Die Autoren schlagen demnach folgendes Vorgehen vor: Bei Übereinstimmung von FibroScan und FibroTest kann auf eine Leberbiopsie verzichtet und eine differenzierte Prüfung der Therapieindikation unter Berücksichtigung des nicht invasiv bestimmten Fibrosestadiums gestellt werden. Stimmen die Ergebnisse des FibroScans und FibroTests nicht überein, so ist eine Leberbiopsie zur weiteren Diagnostik sinnvoll.

Studie	N°	Lebererkrankung	AUROC	AUROC	AUROC
			F ≥ 2 (%)	F ≥ 3 (%)	F = 4 (%)
Sandrin et al. Ultrasound Med Biol 2003	67/91	HCV	88	91	99
Ziol et al. Hepatology 2005	251/327	HCV, HCV/HIV, HCV/HBV	79	91	97
Castera et al. Gastroenterology 2005	183/193	HCV	83	90	95
Foucher et al. Gut 2005	354/758	HCV, HBV, HCV/HIV, PBC, NASH, ASH, andere	80	90	96
De Ledinghen et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2006	72/77	HCV/HIV	72	91	97
Corpechot et al. Hepatology 2006	95/101	PBC, PSC	92	95	96
Carrion et al. Liver Transpl 2006	151/169	HCV post LTX	90	93	98
Gomez-Domiguez et al. Aliment Pharmacol Ther 2006	94/103	HCV, PBC, AIH, ASH	74	72	94
Ganne-Carrie et al. Hepatology 2006	1 007/1 257	HCV, HBV, NASH, ASH, PBC, PSC, andere			95
Erhardt et al. DMW 2006	135/147	HCV, HBV, PSC, PBC, AIH, NASH, ASH, andere		91	94

Tab. 1 Diagnostische Genauigkeit (AUROC) des FibroScans

Autor, Publikation, Jahr	N°	Diagnose	Test	AUROC F ≥ 2 (%)	AUROC F ≥ 3 (%)	AUROC F = 4 (%)
Castera et al. Gastroenterology 2005	182	HCV	FibroScan (FS)	83	90	95
			FibroTest (FT)	85	90	87
			APRI	78	84	83
			Kombi. FS + FT	88	95	95
			Kombi. FS + APRI	84	91	95
			Kombi. FS + FT + APRI	88	95	95
Castera et al. AASLD 2005	111	HCV	FibroScan (FS)	82	90	93
			FibroTest (FT)	84	92	88
			Glycomics	73	82	84
			Kombi. FS + FT	87	96	95
			Kombi. FS + Glycomics	85	93	95
Foucher et al EASL 2005	363	HCV, HBV, HCV/HIV, PBC, NASH, ASH, andere	FibroScan (FS)	79	89	95
			AST/ALT ratio	63	67	78
			PT	64	73	84
			Hyaluronsäure	73	76	90
			APRI	76	80	79
			Forns-Index	78	81	89
			FibroTest (FT)	77	86	88
			Kombi. FS + FT	80	89	94
			Kombi. FS + Forn-Index	81	84	95

Tab. 2 Evaluation der Kombination von FibroScan mit Serumfibrinogenmarkern zur Beurteilung des Leberfibrosestadiums (AST = Aspartat-Aminotransferase, ALT = Alanin-Aminotransferase, PT = Prothrombinzeit, APRI = Aspartate aminotransferase to platelet ratio index, FS = FibroScan, FT = FibroTest, Kombi. = Kombination von ...)

In einer kürzlich publizierten Metaanalyse von nicht invasiven Serumfibrinogen-Kombinationsmarkern bei chronischer Hepatitis C konnte anhand festgelegter Kriterien (positiv prädiktiver Wert [PPV] > 90% und negativ prädiktiver Wert [NPV] > 95%) gezeigt werden, dass für die Diagnose einer signifikanten Fibrose (F ≥ 2) im Mittel 35% der Leberbiopsien durch Anwendung dieser Kombinationsmarker eingespart werden können [78]. Die Autoren konnten in Ihrer Studie interessanterweise keinen signifikanten Unterschied zwischen den sehr unterschiedlichen Kombinationsmarkern (FibroTest, APRI, Forn-Index, ELF, HOMA-IR, MMP1/PIIINP) aufzeigen [78]. Demzufolge muss in weiteren Studien evaluiert werden, welche Serumfibrinogenmarker in Kombination mit dem FibroScan die besten Ergebnisse liefern. Für die klinische Umsetzung sollten sicherlich auch die sehr unterschiedlichen Kosten dieser Tests mit berücksichtigt werden.

FibroScan zur Beurteilung des Therapieansprechens

Auch zur Beurteilung des Therapieansprechens nach einer antiviralen Therapie bei chronischer Hepatitis B und C findet der FibroScan Verwendung. Erste Studien, die auf internationalen hepatologischen Kongressen (EASL 2005 & 2006 und AASLD 2005 & 2006) vorgestellt wurden, haben eine Reduktion der FibroScan-Messwerte bei Patienten mit einem virologischen Ansprechen auf die Therapie berichtet [64, 79–84].

In einer Studie mit 85 Patienten mit chronischer Hepatitis C konnte bei allen behandelten Patienten ein Abfall der FibroScan-Werte nach Therapieende beobachtet werden. Dieser Abfall war jedoch in der Gruppe der Patienten mit virologischem Ansprechen zu Therapieende deutlich höher als in der Gruppe der Patienten ohne virologisches Ansprechen (–3,5 kPa vs. –0,8 kPa). Sechs Monate nach Therapieende wurde ein weiterer Abfall der FibroScan-Werte in der Gruppe der Patienten mit dauerhaftem virologischen Ansprechen beschrieben, aber ein leichter Anstieg in der Gruppe der Patienten ohne virologisches Ansprechen (Nonresponder) oder mit einem virologischen Rückfall (Relapser) [81].

FibroScan und Leberzirrhose

Studien haben gezeigt, dass die Messungen des FibroScans mit dem hepatischen Venendruckgradienten korrelieren und zur Beurteilung der Schwere einer Leberzirrhose verwendet werden können. Weitere Studien haben den FibroScan zur Abschätzung von Komplikationen der Leberzirrhose untersucht und retrospektiv Schwellenwerte mit einem NPV von > 90% für folgende Komplikationen der Leberzirrhose bestimmt: Vorliegen von Ösophagusvarizen Grad 1 (Cut-off 20 kPa, AUROC 77%), Ösophagusvarizen Grad 2/3 (Cut-off 27,5 kPa, AUROC 73% Cut-off 19 kPa, AUROC 83%), Child-Pugh-Stadium B/C (Cut-off 37,5 kPa, AUROC 90%) und hepatozelluläres Karzinom (HCC) (Cut-off 53,7 kPa, AUROC 71%) [35, 49, 85–92]. Bei Vorliegen von FibroScan-Werten unterhalb der entsprechenden Schwellenwerte könnte anhand dieser Studienergebnisse das Vorliegen der entsprechenden Komplikationen mit 90%iger Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Im Vergleich zu anderen nicht invasiven Methoden scheint der FibroScan hier überlegen zu sein [49]. In einer dieser Studien wurden zusätzlich retrospektiv folgende Informationen erhoben: Aszites bzw. Ösophagusvarizenblutung in der Anamnese. Auch hierfür wurden von den Autoren entsprechende Schwellenwerte mit einem NPV von > 90% gebildet (Cut-off 49,1 kPa, AUROC 89% und Cut-off 82,7 kPa, AUROC 88%) [90]. Ob dies auch eine klinisch relevante prognostische Bedeutung für das Auftreten von Aszites oder Ösophagusvarizenblutung hat, kann mit dieser Studie nicht beantwortet werden. Prospektive Studien sind notwendig, um die Validität des FibroScans für die Prädiktion von Komplikationen der Leberzirrhose zu untersuchen. Möglicherweise können mit dem FibroScan Patientengruppen selektioniert werden, die einer weiteren invasiven Diagnostik zugeführt werden sollten.

Klinische Anwendung und kritische Bewertung

Der FibroScan beruht auf dem Prinzip der transienten Elastografie und ist in der aktuellen Version ausschließlich zur Beurteilung des Leberfibrosestadiums entwickelt worden. Mit dem

FibroScan kann keine Aussage zur nekroinflammatorischen Aktivität, zum Ausmaß der Steatose und zur Ätiologie der Lebererkrankung getroffen werden.

Eine sonografische Beurteilung des Leberparenchyms ist mit dem FibroScan nicht möglich. Somit müssen die Ergebnisse des FibroScans in Zusammenschau mit dem Sonografiebefund sowie den klinischen und laborchemischen Untersuchungen bewertet werden.

Ähnlich wie bei anderen bisher evaluierten nicht-invasiven Methoden finden sich die besten Ergebnisse des FibroScans für die Unterscheidung einer Leberzirrhose (Metavir F4) versus keiner Leberzirrhose (F0, F1, F2, F3) mit diagnostischen Trefferquoten (AUROC) von 95 bis 99%. Bei V.a. einer Leberzirrhose ohne sonografische Zirrhosezeichen kann daher der FibroScan als diagnostisches Instrument mit hoher Spezifität und Sensitivität für die Diagnose einer Leberzirrhose herangezogen werden. Dies ist aktuell die einzige ausreichend durch Studien belegte klinische Routine-Anwendbarkeit des FibroScans.

Von besonderer Relevanz für den klinischen Alltag, insbesondere für die Frage therapeutischer Interventionen, ist die Diagnose einer signifikanten Fibrose, definiert als Metavir F \geq 2. In den bisher publizierten Studien wurden sehr unterschiedliche, zum Teil nur moderate Ergebnisse berichtet, sodass der FibroScan alleine für die Unterscheidung einer geringen Fibrose (Metavir F0, 1) von einer klinisch signifikanten Fibrose (F2) nicht ausreichend geeignet ist. Bessere Ergebnisse für die Diagnose einer klinisch signifikanten Fibrose werden mit der Kombination aus FibroScan und Serumfibrosemarkern erzielt. Welche Kombination hier am sinnvollsten ist und ob eine Kombination mit sonografiebasierten Verfahren (z.B. Lebervenen-Transitzeit) die diagnostische Treffsicherheit verbessert, muss in weiteren Studien evaluiert werden. Aufgrund limitierter Studiendaten verbleibt es ebenfalls unklar, ob mit dem FibroScan das Auftreten von Komplikationen einer Leberzirrhose eingeschätzt werden kann. Dies muss in weiteren prospektiven Studien untersucht werden.

Für Patienten mit einer Kontraindikation für eine Leberbiopsie (erhöhtes Blutungsrisiko, Antikoagulation) stellt der FibroScan ggf. in Kombination mit Serumfibrosemarkern bereits heute eine wichtige diagnostische Option dar.

Zu erwarten ist, dass der FibroScan wie auch Serumfibrosemarker als individueller Verlaufsparemeter für Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zunehmende Anwendung finden wird. Im Vergleich zur Leberpunktion kann die Fibroscan-Untersuchung wie auch die Messung biochemischer Fibrosemarker komplikationslos in kürzeren Intervallen (z.B. zeitgleich mit der Sonografie alle 6–12 Monate) durchgeführt werden, um die Dynamik der Fibroseentwicklung zu evaluieren. Weitere prospektive Studien mit histologischen Vergleichsuntersuchungen sind aber auch für diese Indikation zu fordern.

Weitere Elastografie-Verfahren

Andere Elastografie-Verfahren zur Beurteilung des Leberfibrosestadiums werden gegenwärtig evaluiert. In einer Pilotstudie unserer Arbeitsgruppe konnten mit der Realtime-Elastografie, welche in einem Ultraschallgerät (Hitachi EUB-8500) integriert und mit dem Routine-Ultraschallkopf durchgeführt werden kann, AUROC-Werte von 0,75 für die Diagnose einer signifikanten Fibrose erzielt werden [93]. In einer laufenden Studie erfolgt der-

zeit ein direkter Vergleich der Realtime-Elastografie (Hitachi) mit der transienten Elastografie (FibroScan, Echosens).

Erste Ergebnisse der MRT-Elastografie der Leber haben ebenfalls vielversprechende Ergebnisse als quantitative Methode zur nichtinvasiven Beurteilung der Leberfibrose aufgezeigt. Hiermit können laut Angaben der Autoren noch deutlich größere Areale der Leber untersucht werden als mit dem FibroScan [94]. Eine aktuell vorgestellte Studie hat bei 54 Patienten mit chronischer Hepatitis C die diffusionsgewichtete MRT mit dem FibroScan verglichen. Hierbei konnten mit der MRT-Elastografie im Vergleich zum FibroScan identische AUROC-Werte für die Diagnose einer schweren Fibrose (Metavir F \geq 3) (0,92 vs. 0,92), aber niedrigere AUROC-Werte für die Diagnose einer signifikanten Fibrose (Metavir F \geq 2) (0,79 vs. 0,87) erzielt werden [95]. Zukünftige Studien werden zeigen, ob diese Verfahren eine Alternative zum FibroScan in der Beurteilung des Leberfibrosestadiums darstellen können.

Literatur

- 1 Zeuzem S. Standard treatment of acute and chronic hepatitis C. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 714–719
- 2 Fleig WE, Krummenerl P, Lesske J et al. Diagnosis, progression and therapy of hepatitis C virus infection as well as viral infection in children and adolescents – results of an evidenced based consensus conference of the German Society for Alimentary Metabolic Disorders and and in cooperation with the Hepatitis Competence Network. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 703–704
- 3 Fleig WE, Krummenerl P, Lesske J. Criteria for the definition of acute and chronic hepatitis C. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 707–713
- 4 National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Management of hepatitis C 2002 (June 10–12, 2002). *Hepatology* 2002; 36: S3–S20
- 5 Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344: 495–500
- 6 Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology* 2000; 32: 477–481
- 7 Castera L, Negre I, Samii K et al. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. *Hepatology* 1999; 30: 1529–1530
- 8 Froehlich F, Lamy O, Fried M et al. Practice and complications of liver biopsy. Results of a nationwide survey in Switzerland. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1480–1484
- 9 Lindor KD, Bru C, Jorgensen RA et al. The role of ultrasonography and automatic-needle biopsy in outpatient percutaneous liver biopsy. *Hepatology* 1996; 23: 1079–1083
- 10 Perrault J, McGill DB, Ott BJ et al. Liver biopsy: complications in 1000 inpatients and outpatients. *Gastroenterology* 1978; 74: 103–106
- 11 Bedossa P, Dargere D, Paradise V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1449–1457
- 12 Bedossa P, Poynard T, Naveau S et al. Observer variation in assessment of liver biopsies of alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1988; 12: 173–178
- 13 Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP et al. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1986; 1: 523–525
- 14 Regev A, Berho M, Jeffers LJ et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2614–2618
- 15 Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P et al. Histopathological evaluation of liver fibrosis: quantitative image analysis vs semi-quantitative scores. Comparison with serum markers. *J Hepatol* 1998; 28: 439–446
- 16 Westin J, Lagging LM, Wejstal R et al. Interobserver study of liver histopathology using the Ishak score in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Liver* 1999; 19: 183–187
- 17 Baunsgaard P, Sanchez GC, Lundborg CJ. The variation of pathological changes in the liver evaluated by double biopsies. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 1979; 87: 51–57
- 18 Soloway RD, Baggenstoss AH, Schoenfield LJ et al. Observer error and sampling variability tested in evaluation of hepatitis and cirrhosis by liver biopsy. *Am J Dig Dis* 1971; 16: 1082–1086

- 19 Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2004; 50: 1344–1355
- 20 Callewaert N, Van Vlierberghe H, Van hecke A et al. Noninvasive diagnosis of liver cirrhosis using DNA-sequencer-based total serum protein glycomics. *Nat Med* 2004; 10: 429–434
- 21 Fornis X, Ampurdanes S, Llovet JM et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36: 986–992
- 22 Guechot J, Laudat A, Loria A et al. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen aminoterminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluates by ROC curve analysis. *Clin Chem* 1996; 42: 558–563
- 23 Hui AY, Chan HL, Wong VW et al. Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple noninvasive predictive model. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 616–623
- 24 Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1069–1075
- 25 Murawaki Y, Ikuta Y, Okamoto K et al. Diagnostic value of serum type IV collagen test in comparison with platelet count for predicting the fibrotic stage in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2001; 36: 399–406
- 26 Patel K, Muir AJ, McHutchison JG. Validation of a simple predictive model for the identification of mild hepatic fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 2003; 37: 1222–1223
- 27 Patel K, Lajoie A, Heaton S et al. Clinical use of hyaluronic acid as a predictor of fibrosis change in hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 253–257
- 28 Pohl A, Behling C, Oliver D et al. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3142–3146
- 29 Rosenberg WM. Rating fibrosis progression in chronic liver disease. *J Hepatol* 2003; 38: 357–360
- 30 Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518–526
- 31 Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 48–54
- 32 Castera L, Vergniol J, Foucher J et al. Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343–350
- 33 Bedossa P. Proteomics and pathology. *Ann Pathol* 2003; 1: S25–S26
- 34 Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004; 127: 1704–1713
- 35 Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (Fibroscan): a prospective study. *Gut* 2005; 55: 403–408
- 36 Aube C, Oberti F, Korali N et al. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30: 471–478
- 37 Bernatik T, Strobel D, Hahn EG et al. Doppler measurements: a surrogate marker of liver fibrosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 383–387
- 38 Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M et al. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection – analysis of 300 cases. *Radiology* 2003; 227: 89–94
- 39 Dietrich CF, Lee JH, Gottschalk R et al. Hepatic and portal vein flow pattern in correlation with intrahepatic fat deposition and liver histology in patients with chronic hepatitis C. *Am J Roentgenol* 1998; 171: 437–443
- 40 Lim AKP, Taylor-Robinson SD, Patel N et al. Hepatic vein transit times using a microbubble agent can predict disease severity non-invasively in patients with hepatitis C. *Gut* 2005; 54: 128–133
- 41 Lim AKP, Patel N, Eckersley R et al. Hepatic vein transit time of SonoVue: a comparative study with Levovist. *Radiology* 2006; 240: 130–135
- 42 Colletta C, Smirne C, Fabris C et al. Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases. *Hepatology* 2005; 42: 838–845
- 43 Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006; 43: 1118–1124
- 44 De Ledinghen V, Trimoulet P, Mannant PR et al. Outbreak of hepatitis C virus infection during sclerotherapy of varicose veins: Long-term follow-up of 196 patients (4535 patient-years). *J Hepatol* 2007; 46: 19–25
- 45 De Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41: 175–179
- 46 Foucher J, Castera L, Bernard PH et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 411–412
- 47 Gomez-Dominguez E, Mendoza J, Rubio S et al. Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 513–518
- 48 Kawamoto M, Mizuguchi T, Katsuramaki T et al. Assessment of liver fibrosis by a noninvasive method of transient elastography and biochemical markers. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4325–4330
- 49 Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* 2006; 45: 230–235
- 50 Laharie D, Zerbib F, Adhoute X et al. Diagnosis of liver fibrosis by transient elastography (FibroScan) and non-invasive methods in Crohn's disease patients treated with methotrexate. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1621–1628
- 51 Maida I, Nunez M, Rios MJ et al. Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiviral drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 177–182
- 52 Masaki N, Imamura M, Kikuchi Y et al. Usefulness of elastometry in evaluating the extents of liver fibrosis in hemophiliacs coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Hepatol Res* 2006; 35: 135–139
- 53 Saito H, Tada S, Nakamoto N et al. Efficacy of non-invasive elastometry on staging of hepatic fibrosis. *Hepatol Res* 2004; 29: 97–103
- 54 Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM et al. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705–1713
- 55 Yeh WC, Li PC, Jeng YM et al. Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28: 467–474
- 56 Carrion JA, Navasa M, Bosch J et al. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 1791–1798
- 57 Erhardt A, Lorke J, Vogt C et al. Transient elastography for diagnosing liver cirrhosis. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131: 2765–2769
- 58 Ganne-Carrie N, Ziol M, de LV et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006; 44: 1511–1517
- 59 Konate A, Boursier J, Reaud S et al. Liver stiffness measurement by transient elastography: predictive factors of accuracy, success and reproducibility. *Hepatology* 2006; 44 (Suppl 1): 452A
- 60 Fraquelli M, Rigamonti C, Conte D et al. Reproducibility of transient elastography (TE) in assessing hepatic fibrosis. *Hepatology* 2006; 44 (Suppl 1): 444A
- 61 Boursier J, Guilluy M, Gorea G et al. Liver stiffness measurement by transient elastography (FibroScan): is training necessary? *Hepatology* 2006; 44 (Suppl 1): 465A
- 62 Munteanu M, Ngo Y, De Torres M et al. Three-dimensional and metabolic variability of FibroScan (transient elastography) measures in healthy volunteers. *DDW* 2006; Abstract ID: 545
- 63 Coco B, Oliveri F, Colombatto B et al. Liver stiffness measured by transient elastography: the influence of biochemical activity. *J Hepatol* 2006; 44 (Suppl 2): S196A
- 64 Coco B, Oliveri F, Colombatto P et al. Monitoring liver stiffness: a new tool to measure liver fibrosis during therapy. *Hepatology* 2005; 42 (Suppl 1): 435 A
- 65 De Ledinghen V, Beaugrand M, Kelleher TB et al. Prediction of liver fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis (NASH): risk factors and diagnostic potential of liver elasticity using FibroScan. *J Hepatol* 2006; 44 (Suppl 2): S39 A
- 66 Takeda J, Yasuda T, Kimura M et al. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis using elastometry. *Hepatology* 2006; 44 (Suppl 1): 652A
- 67 Fukuzawa Y, Kizawa S, Ohashi T et al. Efficacy of non-invasive hepatic fibrosis quantified-evaluation by liver elasticity measurement in

- nonalcoholic steatohepatitis (NASH) – comparison of ultrasonic transient elastography and histopathological diagnosis. *Hepatology* 2006; 44 (Suppl 1): 649A
- 68 Fukuzawa Y, Ohashi T, Matsumoto E *et al.* Efficacy of non-invasive hepatic fibrosis quantification by liver elasticity measurement in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) – comparison of ultrasonic transient elastography and histopathological diagnosis. *DDW* 2006; Abstract ID: 539
- 69 Kelleher TB, MacFarlane C, De Ledingham V *et al.* Risk factors and hepatic elastography (FibroScan) in the prediction of hepatic fibrosis in non alcoholic steatohepatitis. *DDW* 2006; Abstract ID: 546
- 70 Corpechot C, El Naggar A, Poupon R. Gender and Liver: is the liver stiffness weaker in weaker sex? *Hepatology* 2006; 44: 513–514
- 71 Roulot D, Costes JL, Le Clesiau H *et al.* Liver stiffness values in subjects without known risk factor for chronic liver diseases. *Hepatology* 2006; 44 (Suppl 1): 490A
- 72 Castera L, Le Bail B, Foucher J *et al.* Prospective analysis of discordance between FibroScan and FibroTest when used in combination as first-line assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 42 (Suppl 1): 440A
- 73 De Ledingham V, Le Bail B, Rebouissoux L *et al.* FibroScan® is a new non-invasive method for the diagnosis of liver fibrosis in children: a prospective comparison with FibroSure®, and liver biopsy. *Hepatology* 2005; 42 (Suppl 1): 472A
- 74 Castera L, Van Hecke A, Trimoulet P *et al.* Independent validation and comparison with FibroScan, FibroTest and liver biopsy of clinical glycomics for the non invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 42 (Suppl 1): 436A
- 75 Foucher J, Vergniol J, Castera L *et al.* Fibrosis evaluation in chronic liver diseases: comparison of FibroScan® with liver biopsy, FibroTest®, Forns score, APRI, hyaluronan, prothrombin time, and AST/ALT ratio. *J Hepatol* 2005; 42 (Suppl 2): 78A
- 76 Le Tallec V, Le Bigot J, Gorea G *et al.* Combination of blood scores, doppler ultrasonography, and transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis. *Hepatology* 2006; 44 (Suppl 1): 453A
- 77 Farnan R, Heitor F, Nasser I *et al.* Optimization of the diagnosis of cirrhosis comparing clinical, biochemical and radiological features with liver stiffness by FibroScan. *Hepatology* 2006; 44 (Suppl 1): 276A
- 78 Parkes J, Guha IN, Roderick P *et al.* Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 44: 462–474
- 79 Coco B, Oliveri F, Colombatto P *et al.* Monitoring liver elasticity: a new tool to measure liver fibrosis during therapy. *J Hepatol* 2005; 42 (Suppl 2): 258A
- 80 De Ledingham V, Castera L, Foucher J *et al.* Evaluation of fibrosis regression using FibroScan in HCV responder patients. A prospective controlled study. *J Hepatol* 2006; 44 (Suppl 2): S210A
- 81 Grando-Lemaire V, De Ledingham V, Bourcier V *et al.* Liver stiffness measurement (LMS) as a tool to measure liver fibrosis in treated patients with chronic hepatitis C (CHC). *J Hepatol* 2006; 44 (Suppl 2): S214A
- 82 De Ledingham V, Castera L, Foucher J *et al.* Evaluation of fibrosis evolution using non-invasive methods according to sustained virological response in HCV patients. A pilot prospective controlled study. *Hepatology* 2006; 44 (Suppl 1): 337A
- 83 Serejo F, Marinho R, Costa A *et al.* Transient elastography (FibroScan®) in chronic hepatitis C. Will it modify the assessment and the follow-up of treated patients? *Hepatology* 2006; 44 (Suppl 1): 322A–323A
- 84 De Ledingham V, Foucher J, Castera L *et al.* Evaluation of fibrosis regression using non-invasive methods in very long-term follow-up of HCV responder patients. *Hepatology* 2006; 44 (Suppl 1): 317A
- 85 Foucher J, Castera L, Bernard PH *et al.* Assessment of cirrhosis and its severity by FibroScan and biochemical markers in alcoholic patients. *J Hepatol* 2006; 44 (Suppl 2): S39A
- 86 Morente A, Romero M, Barreiro P *et al.* Clinical manifestation of end-stage liver disease (ESLD) in patients with chronic viral hepatitis and advanced liver fibrosis assessed by elastography. *Hepatology* 2005; 42 (Suppl 1): 338A–339A
- 87 Kim JK, Kim HS, Park YN *et al.* Transient elastography: a new and useful non-invasive method in determination of endoscopic surveillance for esophageal varices in hepatitis B related compensated cirrhosis. *Hepatology* 2006; 44 (Suppl 1): 447A–448A
- 88 Nahon P, Kettaneh A, Lemoine M *et al.* Liver stiffness measurement (LSM) by FibroScan in cirrhotic patients with small hepatocellular carcinoma (HCC): retrospective study comparing 50 cases with 197 compensated Child-Pugh A cirrhotic patients without HCC. *Hepatology* 2006; 44 (Suppl 1): 513A
- 89 Bureau C, Metivier S, Peron JM *et al.* Prospective assessment of liver stiffness for the non-invasive diagnosis of portal hypertension. *Hepatology* 2006; 44 (Suppl 1): 467A–468A
- 90 Foucher J, Castera L, Adhoute X *et al.* Assessment of the severity of cirrhosis according to different values of FibroScan: a prospective study. *Hepatology* 2006; 44 (Suppl 1): 450A
- 91 Lemoine M, Katsahian S, Nahon P *et al.* Liver stiffness measurement is correlated with hepatic venous pressure gradient in patients with uncomplicated alcoholic and/or HCV related-cirrhosis. *Hepatology* 2006; 44 (Suppl 1): 204A
- 92 Khojkar A, Farnan R, MacFarlane C *et al.* Liver stiffness and biomarkers: correlation with cirrhosis, portal hypertension and hepatic synthetic function. *Hepatology* 2005; 42 (Suppl 1): 433A
- 93 Friedrich-Rust M, Ong MF, Herrmann E *et al.* Realtime-Elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *Am J Roentgenol* 2007; 188: 758–764
- 94 Rouviere O, Yin M, Dresner MA *et al.* MR elastography of the liver: preliminary results. *Radiology* 2006; 240: 440–448
- 95 Lewin M, Poujol-Robert A, Boelle PY *et al.* Diffusion-weighted MR imaging for the diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006; 44 (Suppl 1): 280A–281A