

A májbetegségek súlyosságának és prognózisának nem invazív vizsgálmódszerei

Pár Gabriella dr.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs

Az *Orvosi Hetilap* alapítója, Markuszovszky Lajos halálának 130. évében a Szerkesztőség felkérésére készített tanulmány.

A májfibrosis a krónikus májbetegségeknek olyan strukturális és funkcionális elváltozása, amely a cirrhosis és a májjal kapcsolatos mortalitás kockázatának legfontosabb prognosztikai tényezője. Bár a májbiopszia hagyományosan a fibrosisértékelés „arany standardja”, annak invazív sajátossága, mintavételi problémái és az általa nyújtott információ statikus volta miatt az utolsó két évtizedben a nem invazív fibrosismarkerek a májbetegség súlyosságának és kimenetelének megítélésében a biopszia alternatívái lettek. Ezek a szérumbiológiai próbák, az elasztográfiák és a képalkotó eljárások, amelyek a klinikai képpel együtt értékelve hasznosak lehetnek a fibrosis diagnosztikájában és stádiumának megállapításában. A dolgozat a klinikai tapasztalatok és a legújabb nemzetközi ajánlások alapján áttekinti a nem invazív fibrosismutatók előnyeit és hátrányait különböző etiológiájú hepatológiai kórképekben és kompenzált előrehaladott krónikus májbetegségben.

Orv Hetil. 2023; 164(22): 847–858.

Kulcsszavak: májfibrosis, nem invazív fibrosispróbák, szérumbiológiai próbák, elasztográfiák, kompenzált előrehaladott krónikus májbetegség

Non-invasive tests for evaluation of the severity and prognosis of liver diseases

Liver fibrosis is part of the structural and functional alterations in chronic liver diseases, and it is the most important prognostic factor of the risk of developing cirrhosis, liver-related complications and mortality. Although liver biopsy has traditionally been considered as the (gold standard) reference method for evaluation of fibrosis, owing to its invasiveness, sampling variability, and the static nature of information it yields, non-invasive fibrosis markers became alternatives for assessment of the severity and outcome of liver diseases during the last two decades. Serum biochemical tests, elastographies and imaging methods are available for the diagnosis and staging of fibrosis. The present paper reviews the advantages and disadvantages of these tests in hepatopathy of different etiologies, and in compensated advanced chronic liver disease, on the ground of clinical experiences and the newest international guidelines.

Keywords: liver fibrosis, non-invasive fibrosis tests, serum markers, elastographies, compensated advanced chronic liver disease

Pár G. [Non-invasive tests for evaluation of the severity and prognosis of liver diseases]. Orv Hetil. 2023; 164(22): 847–858.

(Beérkezett: 2023. február 26.; elfogadva: 2023. március 17.)

Rövidítések

2D-SWE = (bidimensional shear-wave elastography) kétdimenziós nyíróhullám-elasztográfia; AASLD = (American Association for the Study of Liver Diseases) Amerikai Májkutató Társaság; ALP = (alkaline phosphatase) alkalikus foszfatáz;

ALT = alanin-aminotranszferáz (GPT); APRI = az aszpartát-aminotranszferáz/thrombocyta hányados indexe; ARFI imaging = (acoustic radiation force impulse imaging) akusztikus lökéshullámon alapuló képalkotás; AST = aszpartát-aminotranszferáz (GOT); cACLD = (compensated advanced chronic

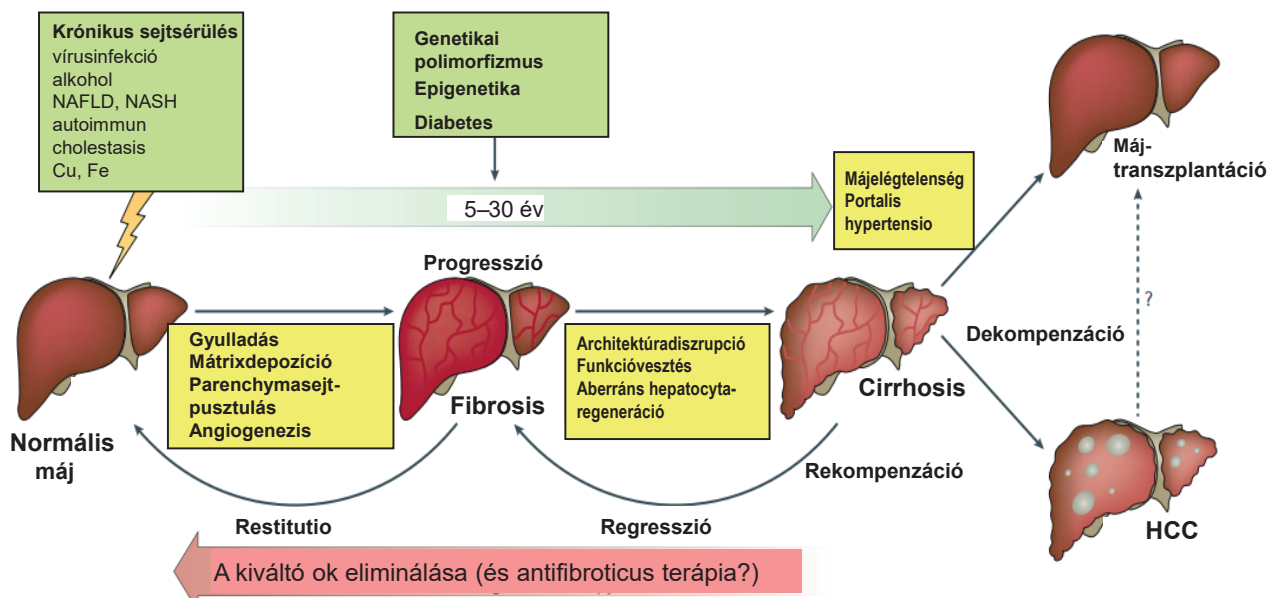
liver disease) kompenzált előrehaladott krónikus májbetegség; CAP = (controlled attenuation parameter) kontrollált elnyelési mutató; CSPH = (clinically significant portal hypertension) klinikailag jelentős portalis hipertensio; CT = (computed tomography) komputertomográfia; DNS = dezoxiribonukleinsav; EASL = (European Association for the Study of the Liver) Európai Májkutató Társaság; ELF = (enhanced liver fibrosis) fokozott májfibrosis; FAST = FibroScan-AST; FIB4 = (fibrosis index based on 4 factors) 4 tényezős alapuló fibrosisindex (életkor, thrombocyta, GOT, GPT); FLI = (fatty liver index) zsírmájindex; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; HBV = hepatitis B-vírus; HCC = hepatocellularis carcinoma; HCV = hepatitis C-vírus; HVPg = (hepatic venous pressure gradient) hepaticus vénásnyomás-gradiens; INR = (international normalized ratio) nemzetközi normalizált ráta; kPa = kilopascal; LSM = (liver stiffness measurement) májtömötségmérés; MAFLD = (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease) metabolikus diszfunkcióval társult zsírmájbetegség; MRE = (magnetic resonance elastography) mágneses-rezonancia elasztográfia; MRI = (magnetic resonance imaging) mágneses-rezonancia-képalkotás; NAFLD = (non-alcoholic fatty liver disease) nem alkoholos zsírmájbetegség; NAS = (NAFLD activity score) NAFLD-aktivitás pontszáma; NASH = (non-alcoholic steatohepatitis) nem alkoholos steatohepatitis; NFS = (NAFLD fibrosis score) a NAFLD-fibrosis pontszáma; P = Paquet; PBC = primer biliaris cholangitis; PDFF = (proton density fat fraction) protondenzitás-zsírfrakció; pSWE = (point shear-wave elastography) pontszerű nyíróhullám-elasztográfia; RNS = ribonukleinsav; SAF = steatosis, aktivitás és fibrosis; SAFE = (sequential algorithm for fibrosis evaluation) szekvenciális algoritmus a fibrosis értékelésére; SSM = (spleen stiffness measurement) léptömötségmérés; TIMP1 = (tissue inhibitor of metalloproteinase 1) a metalloproteináz-1 szöveti inhibitora; UDCA = (ursodeoxycholic acid) ursodeoxikólsav

Májbetegségekben a prognózis és a betegség súlyosság meghatározó tényezője a májfibrosis, amely a májbetegség egyik alapvető strukturális és funkcionális eltérése. Az előrehaladott fibrosis és a cirrhosis a dekompenzáció, a mortalitás és a hepatocellularis carcinoma megnövekedett kockázatával jár [1].

A fibrosis a sejtkárosításra fellépő védekezési reakció, amelyben az extracelluláris mátrix-lerakódás a laesio körülhatárolását és a gyógyulást szolgálja. Ha azonban a sejtkárosítást kiváltó okok (vírusinfekció, alkohol, autoimmun vagy metabolikus diszfunkció stb.) tartósan fennállnak, és krónikus gyulladást váltanak ki, a fibrosis progrediál, a kötőszövet a működő májparenchyma rovására terjeszkedik, az architektúra és az érrendszer disztorziója, továbbá a hepatocytaregeneráció és a májfunkció károsodása, majd évtizedek alatt a cirrhosis kialakulása a következmény. Ugyanakkor a fibrosis dinamikus folyamat: a kórok eliminálása a kötőszövet-szaporulat csökkenésével és restitutio ad integrummal is járhat [1, 2].

Az 1. ábra a krónikus májbetegség természetrajzát, a fibrosist kiváltó okokat és a regresszió lehetőségét illusztrálja. Ezeket a folyamatokat tükrözhetik a fibrosis nem invazív jelzői, amelyek kulcsszerepet játszanak a korai felismerésben és ezáltal a progresszió megelőzésében [2].

A fibrosis hagyományos vizsgálóeszköze (referenciamódszere) a májbiopszia [3]. A fibrosistádiumok meghatározására több pontozási rendszert is javasoltak, például a METAVIR vagy az Ishak score, ezenkívül már több, komputeralapú morfometriás mérést szolgáló automata módszert is kidolgoztak [1]. A biopszia azon-



1. ábra A krónikus májbetegség természetrajza: a fibrosis dinamikus folyamata [2]

HCC = hepatocellularis carcinoma; NAFLD = nem alkoholos zsírmájbetegség; NASH = nem alkoholos steatohepatitis

ban invazív, ritkán súlyos szövődményekkel és a betegek averziójával is járhat, szűrő- és követési vizsgálatokra nem alkalmas. Nem tükrözi a fibrogenézissel kapcsolatos dinamikus változásokat, a progressziót és regressziót, a minta a máj tömegének csak 1/50 000-ed részét képviseli, ugyanakkor a fibrosis nem homogén eloszlású a májban [4]. A májbiopszia említett korlátai miatt az utolsó két évtizedben előtérbe kerültek a fibrosis értékelésére szolgáló nem invazív módszerek, amelyek egyben támogatást nyújtanak a májbetegség súlyosságát és prognózisát illetően [5–11]. E téren az aktuális irányelveket az Európai Májkutató Társaság (EASL) legutóbb 2021-ben ismertette [6], a fibrosisdiagnosztika és a portális hipertensio egyénre szabott ellátásának témájával pedig ugyanekkor a Baveno VII. konszenzus is foglalkozott [12].

A dolgozat a korábbi megfigyelések és az újabb nemzetközi ajánlások alapján tárgyalja a különböző nem invazív vizsgálóeljárások szerepét a májbetegségek súlyosságának és prognózisának megítélésében.

Nem invazív módszerek a fibrosis értékelésében

A fibrosis diagnosztikájában „biológiai” (szérumbiomarkerek) és „fizikai” megközelítéssel (a májtömöttség mérésén) alapuló elasztográfiák, valamint képalkotó eljárások képviselik a *nem invazív tesztek*, amelyek jól kiegészítik egymást. A szérumbiomarkerek – nem feltétlenül májspecifikus – olyan vérkémi mutatók, amelyek *közvetve* kapcsolatosak a fibrosistáddal. A *májtömöttség mérése* (*liver stiffness measurement – LSM*) a parenchyma intrinszik fizikai sajátosságát tükrözi. Mind-

ezek hangsúlyozottan nem a diagnózis felállítására, nem egy konkrét fibrosistáddal (például F2) megállapítására, *hanem sokkal inkább a szignifikáns (F≥2), illetve az előrehaladott (F3/4) fibrosis* kizárására (vagy megerősítésére) szolgálnak [6, 9, 10].

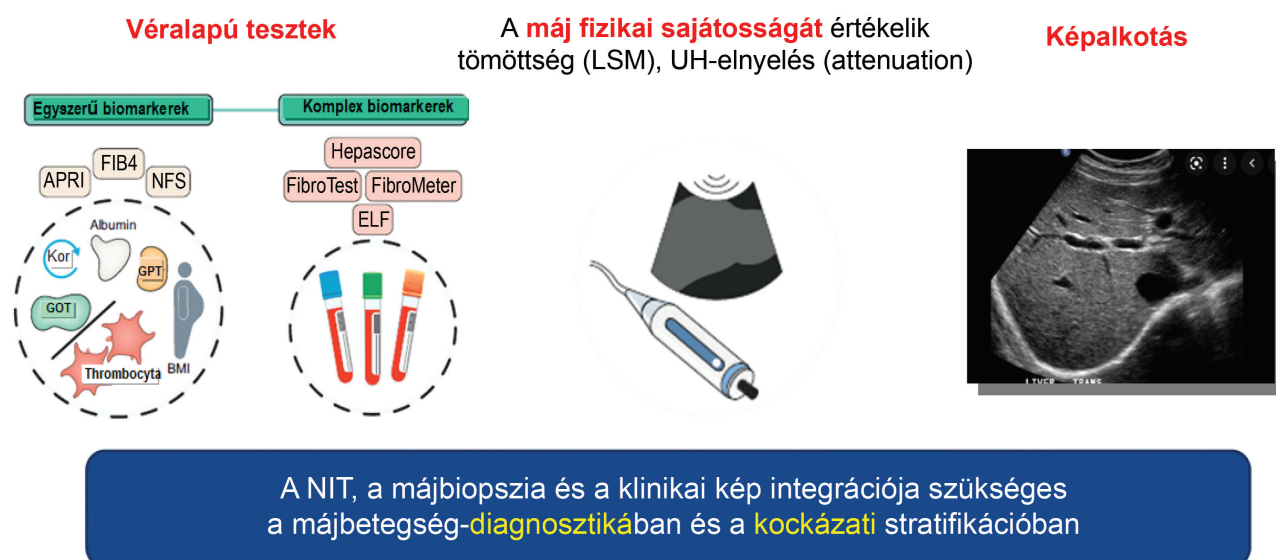
A 2. ábra a fibrosis nem invazív vizsgálómódszereit szemlélteti [6].

a) Szérumbiomarkerek

Az *indirekt markerek* „rutinpróbák”, mint a protrombin-index, a thrombocytaszám, az aszpartát-aminotranszferáz (AST v. GOT)/alanin-aminotranszferáz (ALT v. GPT) arány, a májparenchyma-funkciót vagy a necrosis súlyosságát mutatják, de közvetve utalhatnak a stádiumra is.

A *direkt mutatók* a májban az extracelluláris mátrix lerakódását és eltávolítását tükrözik. Közöttük a legismertebbek a glikoproteinek (hialuronsav, laminin és YKL-40), a kollagének (prokollagén-III peptid és IV. típusú kollagén), valamint a kollagenázok és inhibitoraik (mátrixmetalloproteináz-3, valamint a metalloproteináz-1 szöveti inhibitora, TIMP1).

A *nem védett szérumbiomarkerek* között a legegyszerűbb, legolcsóbb és a legjobban validált az *aszpartát-aminotranszferáz/thrombocyta hányados indexe (APRI)*: a szignifikáns fibrosist (F≥2) kizárja a ≤0,5 és megerősíti az ≥1,5 APRI-érték [13]. Az Egészségügyi Világszervezet korábban ezt javasolta szűrésre az alacsony jövedelmű országokban, ahol a tranziens elasztográfia nem érhető el. Mára azonban az e célból leginkább ajánlott és használt mutató a *FIB4 score*, amely életkor, GOT/thrombocyta hányados, GPT alapján online kalkulátorral



2. ábra

A fibrosis vizsgálatára szolgáló nem invazív tesztek [6]

APRI = az aszpartát-aminotranszferáz/thrombocyta hányados indexe; BMI = testtömegindex; ELF = fokozott májfibrosistesz; GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; LSM = májtömöttségmérés; NFS = nem alkoholos zsírmájbetegség fibrosis pontszám; NIT = nem invazív teszt; UH = ultrahangvizsgálat

is számítható ($\leq 1,3$ az alsó és $\geq 2,67$ a felső határérték) [14]. Nem védett formula a *Forns-index* (thrombocyta, GGT, életkor, koleszterin) és a *Lok-index* (thrombocyta, GOT/GPT arány, INR) [6, 9].

Szabadalom által védett és a legjobban validált *bio-marker* a *FibroTest* (életkor, nem, α -2-makroglobulin, GGT, apolipoprotein-A1, haptoglobin, szérumbilirubin alapján) és az egyre inkább használt *enhanced liver fibrosis* (ELF) score (hialuronsav, prokollagén-III peptid, TIMP1 és életkor alapján) [15]. Említhető még a *Hepa-score* (bilirubin, GGT, hialuronsav, α -2-makroglobulin, életkor és nem) és a *FibroMeter* (thrombocytaszám, protrombin, GOT, α -2-makroglobulin, hialuronsav, karbamid és életkor alapján) [6, 9, 11].

Nem alkoholos zsírmájban (NAFLD) elfogadott és validált, a nemzetközi ajánlásokban is szereplő nem védett formula a *NAFLD fibrosis score* (NFS) életkor, testtömegindex, GOT, GPT, thrombocyta, albumin alapján, értékelése: $\leq 1,455 = F0/F2$, $>0,675 = F3/4$ fibrosistádium [6, 16–18].

A direkt és indirekt mutatók mérési eredményei kombinálhatók, és az így képzett *indexek* szerepelhetnek a fibrosisdiagnosztikában.

Az 1. táblázat a fibrosis szérumbiomarkereit mutatja.

Újabban kifejlesztett szérummarkerek, amelyeket első sorban NAFLD-ben vizsgáltak, még nem validáltak, a klinikai gyakorlatban csak egy részük kezd elterjedni. Ezek a *PRO-C3* (kollagén neoantigén, az aktív fibrogenezist jelzi); a *NIS4* (miR34a-5p, alfa-2-makroglobulin, YKL-40 és glikált hemoglobin alapján); a *Mac-2-kötő protein glikán* (M2BPGi), a *szérum-autotoxin* (ATX, a sejtmigrációban, az angiogenezisben, a thrombocytá-aggregációban és a sebgyógyulásban vesz részt) és a *tromboszpandin-2* [11].

1. táblázat | Szérumbiomarkerek a fibrosisdiagnosztikában

APRI (az aszpartát-aminotranszferáz/thrombocyta hányados indexe) (GOT, thrombocyta)
BARD score (BMI, GOT, GPT, diabetes)
FIB4 (életkor, GOT, GPT, thrombocyta)
ELF- (enhanced liver fibrosis) teszt hialuronsav, prokollagén-III peptid, a metalloproteináz szöveti inhibitora (TIMP)
FibroScan-AST (FAST) score (LSM, CAP, GOT)
FibroMeter (kor, thrombocyta, protrombin, GOT, alfa-2-makroglobulin, hialuronsav, urea)
HepaScore (kor, nem, bilirubin, GGT, hialuronsav, alfa-2-makroglobulin)
Forns-index (kor, thrombocyta, GGT, koleszterin)
GLOBE (kor, bilirubin, ALP, albumin, thrombocyta)
NAFLD fibrosis score (NFS) (kor, BMI, diabetes, GOT, GPT, thrombocyta, albumin)
UK-PBC (alap: albumin és thrombocyta, és 12 hónap UDCA-kezelés után: bilirubin, GOT, GPT, ALP)

ALP = alkalikus foszfatáz; BMI = testtömegindex; CAP = kontrollált elnyelési mutató; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; LSM = májtömöttségmérés

A *szérumbiomarkerek előnye*, hogy hozzáférhetőek, elterjedt vizsgálatokon alapulnak, jól reprodukálhatók. Hátrányuk a májspecificitás hiánya, kritikus interpretációt igényelnek, számos komorbid állapot befolyásolja az értékeket. Álpozitív lehet (a bilirubin miatt) a *HepaScore* Gilbert-kórban vagy hemolízis okozta hyperbilirubinaemiában, az akut hepatitis kóros eredményt adhat az *APRI score*, a *Forns-index*, a *FIB4*- vagy a *FibroMeter* teszt esetén, mivel ezekben az indexekben a GPT-szint szerepel [9].

b) Májtömöttségmérés (liver stiffness measurement – LSM): elasztográfiák

Tranziens elasztográfia (FibroScan)

Az eljárással a hazai irodalom is foglalkozott, beleértve a saját tapasztalatokat is [19–24], ezért a technikai részletek ismertetésétől eltekintünk. Röviden: a készülék a májszövetben alacsony frekvenciájú elasztikus hullámokat kelt, és a lökeshullám terjedési sebességét méri. Ez a sebesség annál nagyobb, minél tömöttebb a májszövet, vagyis minél kifejezettebb a fibrosis. A vizsgált májszövet térfogata 100-szorosa a biopsziával nyerhetőnek. Az eljárás egyszerű, 5 percet vesz igénybe, ambulánsan végezhető, könnyen megtanulható. Az eredménynek legalább 10 értékelhető mérésen kell alapulnia. Az LSM eredményét kilopascalban (kPa) kapjuk, az értékek 2,5 kPa és 75 kPa között változnak. A tranziens elasztográfia általában a 7,1 és 8,7 kPa közötti érték esetén jelzi a mérsékelt, azaz $F \geq 2$ fibrosist, 12,5–14,5 kPa felett a cirrhosist. A FibroScan-vizsgálat 85–95%-os pontossággal mutatja ki a cirrhosist és 57–90%-os pontossággal az $F \geq 2$ fibrosist. A tranziens elasztográfia szenzitivitása és specificitása cirrhosisban 83%, illetve 89%, $F \geq 2$ fibrosisban 79% és 78% [8, 11]. *Papastergiou és mtsai* szerint az elasztográfia pontosabb a cirrhosis előrejelzésében, mint a szérummarkerek [8]. A jelentős ($F \geq 2$) fibrosis kizárására ma nemzetközileg elfogadott határértékek a <8 kPa (negatív prediktív érték 90%), illetve a jelentős fibrosis megerősítésére a >12 kPa (pozitív prediktív érték 76%) határérték [9].

A FibroScan-vizsgálat sikertelen aránya 5%-ban, a vizsgálat az esetek 16–20%-ában nem értékelhető. Álpozitív lehet az érték akut gyulladás, cholestasis, májpangás, étkezés, alkohol hatására. A vizsgálat előtt legalább 3 óráss éhezés szükséges. Az elasztográfia enyhe fibrosis kimutatására szuboptimális, az egyes stádiumok között nem tesz különbséget [9].

Acoustic radiation force impulse (ARFI) (point shear-wave elastography, pSWE)

Hagyományos ultrahangkészülékhez integrálható. Pontossága megfelel a FibroScanének, de szűkebb a mérési tartomány (0,5–4,4 m/s), ami korlátozza a 'cut-off' értékek (vágóértékek) definiálását. Kisebb volumenű (10 mm hosszú és 6 mm széles) májszövetet vizsgál,

mint a tranziens elasztográfia, viszont előnye, hogy az operátor meg tudja választani a pontos lokalizációt [25].

Bidimensional shear-wave elastography (2D-SWE)

Különösen nagy (1 m/s) sebességgel végzi a folyamatos méréseket egy megválasztott terület több pontjáról, így csaknem 'real-time' (valós idejű) képet ad a transzducer mozgása során [26].

Mágnesesrezonancia-elasztográfia (MRE)

Érzékenyebb, pontosabb a FibroScannél az F_{≥2} stádium meghatározásában, de az F3/4 fibrosist illetően már elhanyagolható a különbség. Előnye, hogy az egész májtömeget vizsgálja. *Gidener és mtsai* szerint a diagnózis idején mért MRE-érték előre jelzi a progressziót, a dekompenzáció vagy a transzplantáció kockázatát [27]. Hátránya, hogy drága, nehezen hozzáférhető és időigényes, ezért egyelőre csak kutatási célokra, klinikai gyógyszervizsgálatokban használják.

Kombinációs algoritmusok

A különböző *szérummarkerek*, *indexek* és az *elasztográfia* egymás után végzett, ún. szekvenciális *kombinációi* növelik a diagnózis pontosságát [6, 9]. Az F_{≥2} fibrosis kizárására általában az elasztográfia és a szérummarkerek egyformán megfelelőek, a diagnosztikus érzékenység növelhető, ha *két független módszert* kombinálnak. A *Sebastiani és mtsai* által kidolgozott, ún. SAFE biopsziaal-

goritmus az APRI és a FibroTest alapján az F_{≥2} fibrosis kizárásához vagy megerősítéséhez szükséges biopsziák számát 50%-kal, a cirrhosisra vonatkozóan 80%-kal csökkentette [28]. Magunk korábban hasonló algoritmust dolgoztunk ki *APRI és a FibroScan* használatával, ennek alapján 47,8%-ban csökkenthető lenne a biopsziaigény az F_{≥2} stádium megítéléséhez [18]. *Boursier és mtsai* [29] NAFLD-ben írtak le szekvenciális kombinációt a FIB4 és az ELF-teszt alkalmazásával az F3/4 fibrosis diagnózisára. *Srivastava és mtsai* tanulmányában steatosisos vagy GPT-emelkedést mutató egyénekben szintén a FIB4 (cut-off 1,3–3,25) és az ELF (cut-off 9,5) vizsgálatával 80%-kal csökkenthető volt az F3/4 gyanújával hepatológiai szakellátásra küldöttek száma [30].

Primer biliaris cholangitisben validált index a GLOBE (életkor, bilirubin, ALP, albumin, thrombocyta) [31] és az UK-PBC score (alap: albumin és thrombocyta, és 12 hónap UDCA-terápia után bilirubin, ALP, GOT vagy GPT alapján) [32]. Mindkét nem invazív teszt kitűnő prediktora az 5–10 éves túlélésnek primer biliaris cholangitisben [11].

c) Képzalkotók

Ultrahangvizsgálat: a steatosis igazolásában – 20–30% feletti májzsírtartalom esetén – 85%-os szenzitivitású és 95%-os specificitású. Gyakori a „focal sparing”, ún. helyi megkíméltség az ultrahangvizsgálati leleten, mely alapján

2. táblázat | A fibrosis nem invazív vizsgálóeljárásai: előnyök és hátrányok [6]

Előnyök

Szérummarkerek	Tranziens elasztográfia	pSWE – point shear-wave elastography	2D-SWE – bidirectional shear-wave elastography	MR-elasztográfia
<ul style="list-style-type: none"> • Reprodukálhatók • Széles körben elérhetők • Nem drágák • Jól validáltak • Ambulánsan elvégezhetők • Prognosztikai értékük lehet 	<ul style="list-style-type: none"> • Széles körben használt • Jól validált technika • Gyors, betegágnál is végezhető • Jól definiált minőségi kritériumok • Reprodukálható • Prognosztikai értékük lehet kompenzált cirrhosisban 	<ul style="list-style-type: none"> • Kombinálható reguláris ultrahanggal megfelelő szoftver esetén • A vizsgálandó lokalizáció kiválasztható • Ascites, obesitas esetén is alkalmazható • Prognosztikai értékű cirrhosisban 	<ul style="list-style-type: none"> • Kombinálható ultrahanggal • A vizsgálandó lokalizáció kiválasztható • Valós idejű mérés • Pontos diagnózist ad a szignifikáns fibrosizról és a cirrhosisról • Prognosztikai értékű cirrhosisban 	<ul style="list-style-type: none"> • Reguláris MR-készülékkel • A teljes májat vizsgálja • A korai (F0/F1) fibrosisstádiumok pontos vizsgálatára is alkalmas

Hátrányok

Szérummarkerek	Tranziens elasztográfia	pSWE – point shear-wave elastography és 2D-SWE – bidirectional shear-wave elastography	MR-elasztográfia
<ul style="list-style-type: none"> • Nem májspecifikus • Álpozitív eredmény FIB4 és NFS esetén >65 év felett • Álpozitív eredmény lehet gyulladási állapotokban • A védett tesztek magas ára 	<ul style="list-style-type: none"> • Speciális eszközt igényel • Korlátozottabban használható, mint a szérummarkerek, például obesitas, ascites esetén • Álpozitív: akut hepatitis, cholestasis, májpangás, étkezés, alkoholfogyasztás 	<ul style="list-style-type: none"> • Álpozitív: akut hepatitis, cholestasis, májpangás, étkezés, alkoholfogyasztás 	<ul style="list-style-type: none"> • Nem használható vasraktározás esetén • MR-készülék igényel • Időigényes, drága

2D-SWE = kétdimenziós nyíróhullám-elasztográfia; FIB4 = 4 tényezőn alapuló fibrosisindex (életkor, thrombocyta, GOT, GPT); MR = mágneses rezonancia; NFS = a NAFLD- (nem alkoholos zsírmájbetegség) fibrosis pontszáma; pSWE = pontosított nyíróhullám-elasztográfia

az epehólyag közelében, szemben a máj többi elzsírosodott területével, ép a májszövet. A májfelszín göbössége előrehaladott fibroszra utalhat. Az ultrahangvizsgálat fontos szerepet kap cirrhosisban: a 6 havonta ajánlott hepatocellularis carcinoma szűrés szuverén eszköze [8, 9, 12].

Komputertomográfia (CT) és mágnesesrezonancia-képalkotás (MRI) a fibrosis kórismézésére nem javasolt, ha azonban egyéb okból készül ilyen vizsgálat, *tágult kollerálisok* keresendők, mert azok jelezhetik a portális hipertenziót, cirrhosist [6, 12].

A 2. táblázat a nem invazív vizsgáloeljáráások előnyeit és hátrányait foglalja össze [6].

A nem invazív tesztek alkalmazásai a gyakorlatban, különböző kórképekben

a) Szűrővizsgálatok az alapellátásban, endokrinológiai (diabetológiai) szakrendelésen

Az általános népességben kockázatelemzés nélkül fibrosis irányában történő szűrés nem indokolt [6]. Ha azonban felvetődik a *májbetegség kockázatának gyanúja*, keresni kell a *rizikófaktorokat* (metabolikus diszfunkció, diabetes, alkohol, vírusinfekció), és ettől függően már javasolt szűrővizsgálatokat kezdeni, például dyslipidaemiás egyénekben, elhízottakban, diabeteses betegekben. A cél: azonosítani a speciális ellátást igénylő májbetegket és korai szakban felismerni a prognózist meghatározó fibrosist. Jellemző az előrehaladott májbeteg *késői diagnosztizálása*: a cirrhotikus esetek 75%-a dekompenzált stádiumban kerül kórismézésre, a májrakos betegek 78%-a már csak palliatív kezelést kaphat [4].

Canivet és Boursier szerint e téren 3 kérdés tisztázandó: kit kell szűrni, milyen módszerekkel és milyen lépésekben. Legfőképpen a leggyakoribb májbetegségnek, a *nem alkoholos zsírmájnak* a kockázati tényezőit kell figyelembe venni, a diabetest és a metabolikus szindróma egyéb komponenseit, másodsorban pedig az *alkoholfogyasztást* (heti 14–21 ital, napi 20–30 g alkoholfogyasztás felett).

Hepatológiai szakrendelést igényel, ha a betegen cirrhosis jelei észlelhetők, vagy ha HBV-, illetve HCV-infekcióra vagy autoimmun betegségre utaló adat derül ki a kórelőzmény felvételekor [4]. Az EASL 2016 óta fibrosis irányában szűrést javasol *diabetesben* [16, 17], ahogy az AASLD *steatosisban is* [18]; a legújabb amerikai irányelvek a *NASH-cirrhosisos* betegek elsőfokú hozzátartozóit is említik [33].

A szűrővizsgálatokat illetően elsőként a vérképben a *thrombocyta*-, valamint a májpróbák közül a *GOT*- és a *GPT*-értékek adhatnak támpontot, ezekből (online kalkulátorral) egyszerűen kiszámítható a már említett *FIB4-index* [14]. A *FIB4 <1,3* értéke 90%-os valószínűséggel kizárja az *F≥2* fibrosist, és ha nincs egyéb kockázati tényező, további teendő nincs, kontroll 3 évente ajánlott.

A *≥2,67* *FIB4*-érték 76%-os pozitív prediktív értékkel jelentős fibroszra utal. Az *≥1,3–2,67* közötti „szürkezőnás” *FIB4* esetén hepatológiai konzílium és elasztográfia vagy más validált nem invazív vizsgálat, például az *ELF*-teszt [15] jelenti a következő lépést.

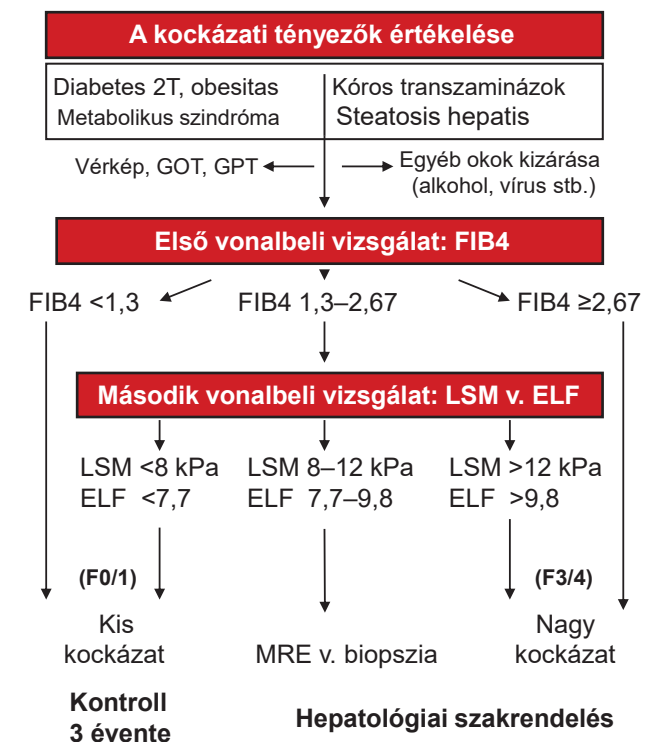
A NAFLD fibrosis score (NFS) *≤-1,45* érték esetén 90% a negatív prediktív érték és *≥0,676* esetén 40% a pozitív prediktív érték *F≥2* fibroszra vonatkozóan.

A FibroScan-elasztográfia a fibrosztesztet második vonalát képviseli: amennyiben a májtömöttség *<8 kPa* 85%-os érzékenységgel kizárja, a *>12 kPa* 90%-os specifitással támogatja az *F3/4* fibrosist. A *8–12 kPa* közötti „szürkezőnás” érték esetén MRE vagy májbiopszia javasolt.

Az *ELF*-teszt 9,8 cut-off érték 90%-os negatív prediktív értékű és 90%-os pozitív prediktív értékkel alkalmas a jelentős fibrosis kizárására, illetve megerősítésére.

A már említett kombinált szekvenciális vizsgálatok növelik a szűrés hatékonyságát. Akkor egyértelmű a nem invazív tesztek eredménye, ha *két különböző típusú fibrosismarker* lelete összhangban van (konkordancia). Az EASL által az alapellátás és a diabetológiai szakrendelés számára javasolt algoritmusban is először a *FIB4*, majd a FibroScan szerepel (3. ábra) [6, 18].

Algoritmus NAFLD-ben a fibrosis kockázat vizsgálatára



3. ábra

A fibroszvizsgálat algoritmus az alapellátásban és diabetológiai szakrendelésen [6, 18]

2T = kettes típusú; ELF = fokozott májfibroszteszt; FIB4 = 4 tényezőn alapuló fibrosisindex (életkor, thrombocyta, GOT, GPT); GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; LSM = májtömöttségmérés; MRE = mágnesesrezonancia-elasztográfia

Összegezve: az általános populáció *kockázati csoportjaiban* végzett fibrosisszűrő vizsgálatokkal kapcsolatban lényeges az alapellátásban részt vevőkben tudatosítani a sokáig tünetmentes krónikus májbetegségek időben történő felismerésének fontosságát és azonosítani az intervencióra szorulókat, másrészt csökkenteni a speciális ellátási szint felesleges igénybevételét.

b) Alkoholos májbetegség

Az alkohol a fibrosissal járó májbetegség gyakori oka, amelyet sokszor fiatalokban is későn diagnosztizálnak, amikor már előrehaladott a kórfolyamat. Fontos ezért az anamnézisben az alkoholfogyasztás tisztázása és a fibrosiskockázat vizsgálata. Alkoholos májbetegben, ha a FIB4 >1,3, a továbbiakban elasztográfia vagy egyéb validált vizsgálat (például ELF-teszt) végzése javasolt. Ezek révén a jelentős fibrosis kizárható az előző fejezetben felsoroltak szerint, míg a FibroScan >12–15 kPa értéke F3/4 fibrosissra utal. Az elasztográfia lelete a gyulladás miatt álpozitív lehet alkoholos hepatitisben. Alkoholos májbetegben először észlelt kóros májtömöttségérték esetén, különösen, ha a GOT a normálérték >2×-ese, 1 hét absztinencia után kontroll-elasztográfia szükséges [6].

c) Nem alkoholos zsírmájbetegség (NAFLD) és nem alkoholos steatohepatitis (NASH)

A NAFLD az obesitas és az inzulinrezisztencia talaján kialakuló krónikus májbetegség; globális prevalenciája a felnőtt lakosság 25–30%-a, közel 2 milliárd embert érint, egyre gyakoribb a gyermekek között is a megbetegedés [34]. Progresszív formája a NASH, fibrosissal vagy a nélkül a NAFLD-betegek együtödében fordul elő, és együtt jár a cardiovascularis betegség, az általános és májeredetű mortalitás megnövekedett kockázatával [35].

A NAFLD patofiziológiájában szereplő mechanizmusok ismerete alapján 2020-ban 22 ország szakértőiből álló nemzetközi fórum a NAFLD helyett a „*metabolikus diszfunkcióval járó zsírmájbetegség*” (MAFLD) terminust javasolta, ennek nemzetközi elfogadása ma még vita tárgya [36].

Ma a NAFLD-betegek többségét az alapellátásban és az endokrinológiai, illetve a diabetes-szakrendeléseken látják, de ezek nagy része nem igényel speciális hepatológiai ellátást. Az Amerikai Gasztroenterológiai Társaság – az Amerikai Diabetes Társasággal és az Amerikai Endokrin Társasággal közösen – 2021 novemberében multidiszciplináris fórumon útmutatást dolgozott ki a NAFLD-betegek kockázatbecslésére és kezelésére. A *szűrés első lépcsőjeként a fibrosisrizikónak kitettek azonosítása* szerepel (diabetes, metabolikus szindróma, steatosis és kóros transzamináz alapján), a *második lépcső* a részletes hepatológiai anamnézis, *alkoholexpozíció, vírus, autoimmun betegség stb. tisztázása* a megfelelő alapvizs-

gálatokkal, a *harmadik lépcső* a *szűrés az egyszerű fibrosis-markerekkel* (FIB4, APRI), és a *negyedik szint* a második vonalbeli elasztográfia (LSM), *ELF-teszt* és *MRE* alkalmazása [5].

A *steatosis* vizsgálatára NAFLD-ben a szérumtesztek nem adnak több információt, mint az ultrahang. Bár több indexet is leírtak (például SteatoTest, Hepaticus Steatosis Index stb.) [8], közülük a legismertebb a *zsírmájindex* (*fatty liver index, FLI*: testtömegindex, derék-bőség, triglicerid és GGT alapján online kalkulátorral számítható, 0–100 határértékek mellett a <20 érték kizárja, a >60 érték megerősíti a steatosist) [37].

A *kontrollált elnyelési mutató* (*controlled attenuation parameter – CAP*) [38] a FibroScanhez adaptálható, kvantitatív zsírmeghatározásra alkalmas. Az eredményt decibel/méterben (dB/m) kapjuk, a >275 dB/m CAP-érték 90%-os érzékenységgel jelzi a steatosist. Mivel nem általános az elérhetősége, első vonalbeli vizsgálatra az EASL nem javasolja [38].

A *mágnesesrezonancia-képalakítás-protondenzitás-zsírfrakció* (MRI-PDFF) vizsgálat pontos mennyiségi *zsírtartalom*-meghatározásra szolgál, drága, így főként kutatási célokra, gyógyszervizsgálatokra használják [39].

A *fibrosist* illetően NAFLD-betegben a FIB4 <1,3 (65 évnél idősebbekben <2,0), az NFS ≤1,45, a FibroScan által mért májtömöttség (LSM) <8 kPa és a védett ELF score <9,8 érték a jelentős fibrosist *kizárja*. Ezek a próbák a kórfolyamat kimenetelének követésére is alkalmasak, ismétlésüket 3 évente javasolják NAFLD-ben. *Kanwal és mtsai* szerint a FIB4 >2,67 érték 60–80%-os pozitív prediktív értékkel, a FibroScan >12 kPa érték 76–88%-os pozitív prediktív értékkel valószínűsítette a klinikailag szignifikáns fibrosist diabetológiai, illetve hepatológiai ambulancián. A nagy rizikójú betegek (LSM >12 kPa, illetve FIB4 >2,67) hepatológiai szakellátásra utalását javasolják. FIB4 1,6–2,67 érték esetén elasztográfia ajánlott. Az így kiszűrt, alacsony és magas cut-off értékek közé eső, 8–12 kPa májtömöttségű, ún. „szürkezónás” betegek számára is hepatológiai kivizsgálást, *májbiopsziát vagy MRE-t* javasolnak. Ugyanakkor biopsziával igazolt NAFLD-ben prospektív vizsgálat szerint MRE >3,3 kPa és FIB4 >1,6 esetén 97% a pozitív prediktív érték ≥F2 stádiumot illetően, ezért az utóbbi esetben nem tartják szükségesnek a biopsziát rizikóstratifikációra [5].

A FIB4 és az NFS NAFLD-betegekben jól validált tesztek, az F3/4 kizárásában 90%-os a negatív prediktív érték, de megbízhatóságuk csökken obesitas és diabetes esetén. Az MRE-t a *fibrosis* stádiumának pontos meghatározására NAFLD-ben eddig főként klinikai kutatásokhoz használták.

A *NASH diagnózisa májbiopsziát igényel*. Hisztológiai-
lag az aktivitás a *NAS score* (steatosis, gyulladás és ballonképződés) [40], míg a súlyosság a *SAF score* (steatosis, aktivitás és fibrosis) [41] alapján állapítható meg. Az AASLD szerint a gyulladásos aktivitás nem invazív

markereként tekinthető a 6–12 hónapon át fennálló kóros (>30 IU/l) GOT-érték [33].

A FibroScan-AST (FAST) score (az LSM, a CAP- és a GOT-értékek alapján) az olyan progresszív NASH-betegek azonosításában nyújt segítséget, akiknek magas a NAFLD-aktivitási pontszámuk ($NAS \geq 4$), és $F \geq 2$ fibrosz is van. A FAST score cut-off értékei: $\leq 0,35$ és $> 0,67$, ezek 90%-os szenzitivitással és specificitással kizárják, illetve támogatják a nagy aktivitású és fibrosissal járó NASH-t [7].

A legújabb amerikai ajánlásban a NASH-cirrhosis kritériumaként FIB4: $\geq 3,48$, védett ELF score: $\geq 11,3$, FibroScan: ≥ 20 kPa, MRE: ≥ 5 kPa értékek szerepelnek, míg kizárja a cirrhosist, ha FIB4: $< 1,67$, ELF: $< 7,7$, FibroScan: < 10 kPa és MRE: < 3 kPa [33].

Előrehaladott (F3/4) NAFLD-eredetű fibrosisban *Mózes és mtsai* a FIB4 és a FibroScan szekvenciális kombinációját alkalmazták. A cirrhosis diagnózisához magas felső cut-off értékek (FIB4 $> 3,48$, illetve LSM > 10 kPa), a fibrosis *kizárásához alacsony cut-off értékek* (FIB4 $< 1,3$ és LSM < 8 kPa) egymás utáni használatát javasolják [42].

A NAFLD-kezelés hatásának le méréséhez a *biopszia mellett* a gyógyszerkutatásokban az MRI-PDFF (steatosis) és az MRE (fibrosis) *együttes* elvégzése egyre inkább általános. Metaanalízis szerint (346 betegben) MRI-PDFF-fel kimutatott $>30\%$ -os májzsírtartalom-csökkenés hisztológiailag a NASH-aktivitás és a fibrosistádium javulásával járt [43]. Mások ezt nem tudták megerősíteni [44], ezért e téren további vizsgálatok szükségesek [6, 33].

d) Krónikus vírushepatitisek

Hepatitis B-vírus (HBV)

Krónikus HBV-infekcióban a fibrosistádium ismerete alapvető a terápia indikációjában. Az *F3/4 fibrosisú HBsAg-pozitív* beteg – a HBV-DNS-szinttől függetlenül – tartós nukleotidanalóg-kezelést igényel. A nem invazív vizsgálatok a kórlefolyás alatt idült B-hepatitisben ismételhetők, a kezelésre kapott válasz, a fibrosis fokának változása ezáltal jól monitorozható. A nukleotidanalóg antivirális terápia által elért *tartós víruszsuppresszió* (HBV-DNS-negativitás) a fibrosis regressziójával járhat, ezt biopsziával is igazolták, amit elasztográfia is tükrözött [45].

Az *F3-fibrosisú* HBV-beteg negatívvá vált HBV-DNS esetén is (a cirrhosishoz hasonlóan) 6 havonta kontrollálandó ultrahangvizsgálattal hepatocellularis carcinoma irányában [6].

Hepatitis C-vírus (HCV)

Krónikus HCV-infekcióban a *direkt ható antivirális terápia* a fibrosistádiumtól függetlenül, *minden HCV-RNS-pozitív* betegben indokolt [46]. Ha a nem fibrosisos HCV-fertőzött beteg az antivirális kezelésre *tartós virológiai válasszal gyógyul*, és a FibroScannel mért LSM-érték 20 kPa alatt 20%-kal csökken vagy 10 kPa érték alá kerül,

az jelentős fibrosisregresszióra utal, és további kontroll nem szükséges. Ugyanakkor ha a beteg *kompensált előrehaladott krónikus májbetegségben* („korai cirrhosis”, F3/4) szenved, a víruseliminációt követően a residualis kockázatok követésére évente elasztográfia és ultrahangvizsgálati kontroll szükséges. A hepatocellularis carcinoma kockázata nem szűnik meg, csak mérséklődik tartós virológiai válasz után [6]. *Martinez és mtsai* krónikus C-hepatitisben a májtömötség szignifikáns csökkenését csak tartós virológiai válasz esetén észlelték, a kezelés előtti magas GPT- és májtömötségérték a regresszió független prediktora volt [47]. *Poynard és mtsai* FibroTest és elasztográfia alkalmazásával ismételt vizsgáltak F3-fibrosisú HCV-betegeket: a HCV eliminációjára 49%-ban észlelték a fibrosis regresszióját, de 12%-ban új cirrhosis jelentkezését is regisztrálták; 10 év után mindössze 5%-ban volt igazolható a cirrhosis regressziója, és 5% esélye volt a hepatocellularis carcinoma kialakulásának [48]. Saját vizsgálatunkban krónikus C-hepatitisben interferonalapú kezelésre tartós virológiai válasz esetén FibroScannel kimutatható volt az LSM-értékek jelentős csökkenése, míg a nem reagáló, illetve a nem kezelt HCV-betegekben a májtömötség fokozódása igazolódott [21, 23].

e) Autoimmun májbetegségek

Autoimmun hepatitis

A fibrosisregresszió megítélésére az elasztográfia a kórlefolyás alatt autoimmun hepatitisben is hasznos. A vizsgálatot azonban csak az immunszuppresszív kezelés által kiváltott *remisszió* (normális transzamináz- és IgG-értékek) után *6 hónappal* érdemes végezni, addig a FibroScannel mért májtömötségérték a gyulladással függ össze [6, 9].

Primer biliaris cholangitis

Ha a betegséget előrehaladott állapotban fedezik fel, kedvezőtlen a prognózis, és ebben a betegségben is a fibrosis a prediktora. Primer biliaris cholangitisben a *szérumalbumin* és *-bilirubin* a súlyosságot jelzi. A fibrosis-monitorozásra szérummarkerek vizsgálata nem alkalmas, e célból elasztográfia javasolt [10]. A >10 kPa érték differenciál a korai ($<F2$) és az előrehaladott (F3/F4) fibrosistádium között. A primer biliaris cholangitis kezelése (UDCA, fibrátok, budeszolid) alatt a fibrosis követésére, a kimenetel előrejelzésére az elasztográfia mellett a GLOBE és az UK-PBC score számítása ajánlott: mindegyik jó prediktora az 5–10 éves transzplantációmentes túlélésnek [6, 31, 32].

Primer szklerotizáló cholangitis

Primer szklerotizáló cholangitisben nem invazív vizsgálatoknak csak normális szérumbilirubin-értékű és epeúti stenosis nélküli betegben van értelme, mert álpozitivitás lehetséges, és ez vonatkozik az akut bakteriális infekciók, epeköves obstrukciók eseteire is. A FibroScan 90%-os érzékenységgű és 91%-os specificitású primer szklerotizáló cholangitisben, de az ELF-teszt is elfogadott a betegségben az F3/4 stádium és a prognózis megítélésére [6].

f) *Kompensált előrehaladott krónikus májbetegség (compensated advanced chronic liver disease, cACLD)*

A Baveno VI. konszenzuskonferencia a klinikailag jelentős portalis hipertensio (CSPH) (>10 Hgmm) kockázatának kitett betegek számára 2015-ben javasolta a *kompensált előrehaladott krónikus májbetegség (cACLD)* terminust mint a „korai cirrhosis” alternatív elnevezését [49]. A Baveno VII. konszenzus az ajánlásokat 2021-ben megújította [12]. A *cACLD* az előrehaladott F_≥3/4 *fibrosis* és a *cirrhosis* spektrumát foglalja össze *tünetmentes betegekben*, és azt tükrözi, hogy a súlyos *fibrosis* és a *cirrhosis* egy folyamat (continuum), amelyben klinikailag nehéz az F3- és F4-fibrosistádium elkülönítése [12].

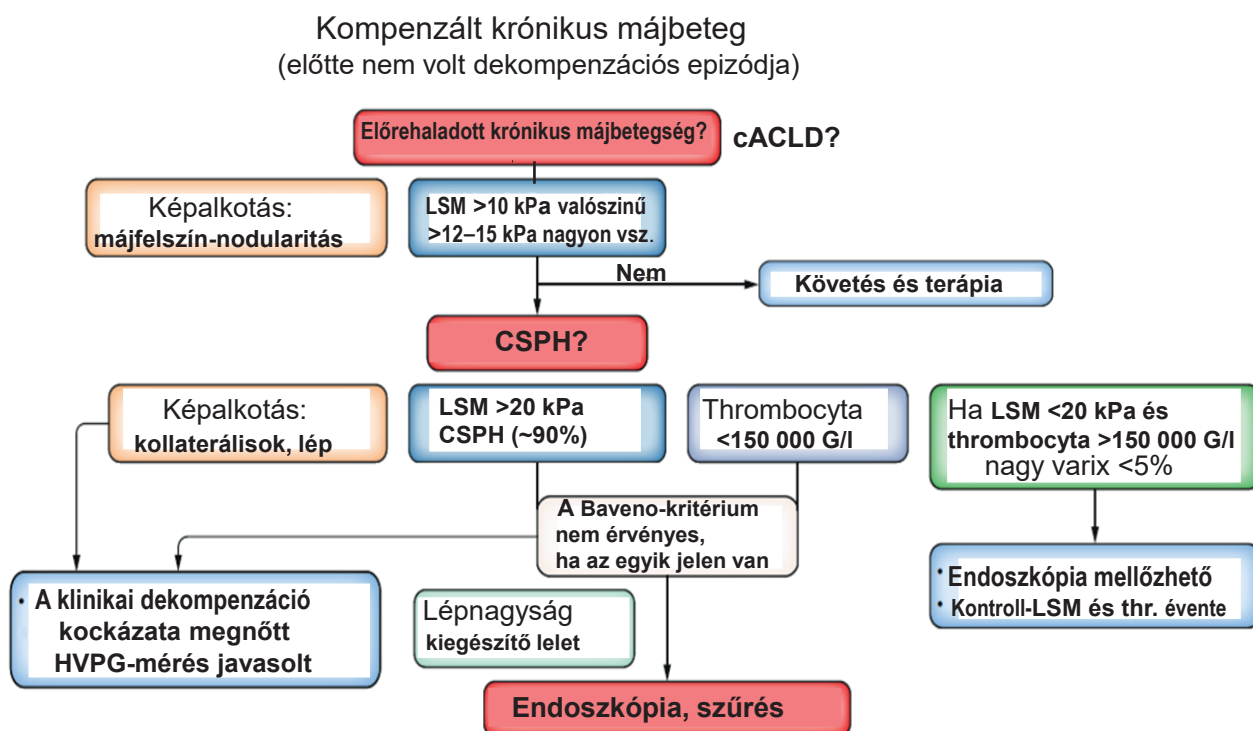
A *cACLD* diagnosztikájában az elasztográfia kulcsszerepet kap: ha a májtömöttség <10 kPa, a „korai cirrhosis” (*cACLD*) *kizárható*. Ez esetben a 3 éven belül bekövetkező dekompenzációnak 1% az esélye. A FibroScannel mért 10–15 kPa közötti májtömöttség *gyanús cACLD-re*, míg ≥10 kPa esetén a *fals pozitív eredmény kizárására elasztográfia éhgyomorra ismétlendő*, vagy egyéb nem invazív teszt elvégzése javasolt (a FIB4 >2,67 vagy az ELF >9,8 érték tekinthető pozitívnak). A májtömöttség FibroScannel mért ≥15 kPa értéke *nagyon gyanús cACLD-re*, >12–15 kPa esetén a *cACLD diagnózisa megállapítható*. Intermediér (köztes) májtömöttségértékek esetén eltérő típusú elasztográfiás vizsgálati módszer, például ARFI-pSWE vagy 2D-SWE javasolt [6, 12].

A májtömöttség szignifikáns csökkenését jelenti, ha (20 kPa alatt) 20%-ot mérséklődik, vagy ha 10 kPa alá csökken az érték. Ez egyúttal a dekompenzáció kockázatának csökkenését is tükrözi [6, 12].

A *klinikailag jelentős portalis hipertensio* (>10 Hgmm) *kizárható*, ha a májtömöttség <15 kPa, és a thrombocytaszám >150 G/l. A *klinikailag jelentős portalis hipertensio diagnózisa* és a dekompenzáció nagy kockázata *állapítható meg*, ha a májtömöttség >25 kPa; vagy 20–25 kPa közötti, és a thrombocytaszám <150 G/l; vagy a májtömöttség 15–20 kPa közötti, és a thrombocytaszám <110 G/l. Mindezek alapján *cACLD* esetén a FibroScan-vizsgálat a diagnózis felállításakor a májpróbák mellett fontos kiegészítő vizsgálat a klinikai dekompenzáció és a mortalitás kockázatának megítélésére. Ilyen betegekben a FibroScan évente javasolt [6, 12].

A klinikailag szignifikáns portalis hipertensio *jelenlétét*, súlyosságát jelző, illetve a kezelésre bekövetkező hemodinamikai választ igazoló egyetlen *validált eljárás a hepaticus vénásnyomás-gradiens (HVPg) mérése*. A CSPH nem invazív diagnosztikájában fontos kiegészítő mutató a *léptömöttség mérése (spleen stiffness measurement, SSM)*: a <21 kPa léptömöttség *kizárja*, a >50 kPa érték megerősíti annak fennállását. A thrombocytopenia, a lépnagyság, valamint a hasi ultrahangvizsgálat során, CT-n vagy MRI-n észlelhető kollaterálisok is utalhatnak klinikailag szignifikáns portalis hipertensióra [12].

A 4. ábra a *cACLD*-betegek vizsgálatának algoritmusát mutatja [6].



4. ábra

Kompensált előrehaladott krónikus májbeteg (cACLD) vizsgálata [6]

cACLD = kompenzált előrehaladott krónikus májbetegség; CSPH = klinikailag jelentős portalis hipertensio; HVPg = hepaticus vénásnyomás-gradiens; LSM = májtömöttségmérés

g) *Gastroesophagealis varixok*

A klinikailag szignifikáns portalis hipertensio legfontosabb szövődménye a gastroesophagealis varixok kialakulása. Különösen nagy a varixvérzés kockázata >16 Hgmm portalis hipertensio esetén. *Kazemi és mtsai* említették először, hogy a FibroScan mérte májtömöttség a súlyos nyelőcső-varicositas prediktora lehet cirrhosisban: vizsgálataik szerint a 19 kPa májtömöttség pozitív prediktív értéke 47%, negatív prediktív értéke 93% volt a \geq *Paquet II. (PII) varixra* vonatkozóan [50]. Magunk is azt állapítottuk meg, hogy a FibroScan alkalmas mind a nyelőcső-varicositas *jelenlétének*, mind a vérzésveszéllyel járó \geq *PII súlyosságú* varicositasnak az előrejelzésére: 19,2 kPa LSM-érték felett 85% volt a \geq *PII súlyosságú* varixok kockázata, az elasztográfia szenzitivitása 95%, specificitása 70% volt [22].

Ma általánosan elfogadott a *Baveno VI. konszenzus szerinti ajánlás*: ha FibroScan az LSM <20 kPa, és a thrombocytaszám $>150\ 000$ G/l, kizárható a vérzés kockázatával járó nagy nyelőcsővarix jelenléte, ezért endoszkópia nem indokolt [49, 51]. E téren még az említett léptömöttségmérés (SSM) lehet megerősítő vizsgálat: az SSM >54 kPa a dekompenzáció prediktora. *Hasi CT* nem javasolt varixszűrésre, ha azonban egyéb okból készül CT, mód nyílik a varixra utaló kollaterálisok értékelésére [6, 12].

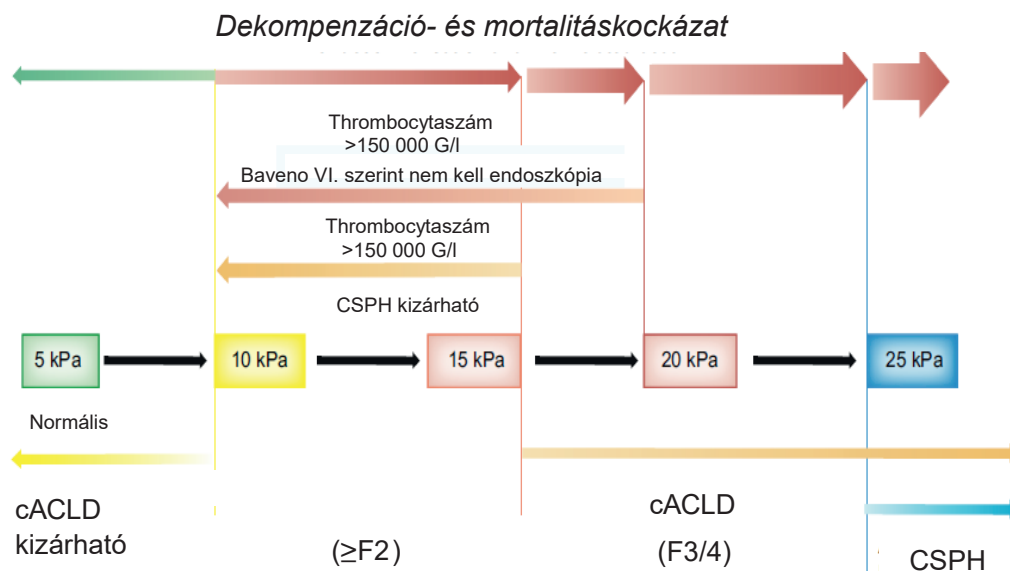
Az 5. ábra a tranziens elasztográfia, azaz a FibroScan vizsgálat „ötös” szabályát, a dekompenzáció és a mortalitás kockázata és az LSM-értékek közötti összefüggést szemlélteti a Baveno VII. konszenzus alapján [12].

h) *Rekompenzáció cirrhosisban*

Új fogalom a dekompenzált cirrhosis „rekompenzációja” [12]. Azon alapul, hogy a kórok eltávolítására a cirrhosis strukturális és funkcionális eltéréseinek legalább részleges regressziója következhet be. A rekompenzáció Baveno VII. szerinti kritériumai: a cirrhosis primer etiológiai tényezőjének tartós kiküszöbölése (HBV-szuppresszió, HCV-elimináció, alkoholabstinencia) után megszűnik az ascites, az encephalopathia, és 12 hónapon belül nem jelentkezik rekuráló varixvérzés, továbbá a májfunkciót jelző mutatók (albumin, INR, bilirubin) stabilan javulnak [12].

i) *Hepatocellularis carcinoma*

A cACLD-betegekben a dekompenzáció megelőzi a májsejtes carcinoma kialakulását és a mortalitást, a dekompenzáció a daganat prediktora. Az LSM nemcsak hogy előre jelezheti a cirrhosis dekompenzációját, de az LSM-érték-változások tükrözhetik a hepatocellularis carcinoma rizikójának növekedését is [11]. *Wong és mtsai* szerint HVB-pozitív cirrhosisos betegekben a májtömöttség, az életkor, az albumin- és HBV-DNS-szint (LSM-HCC score) alapján a májsejtes carcinomának kis és nagy kockázata állapítható meg, az intermedier (köztes) esetekben ELF-vizsgálattal további pontosítás lehetséges [52]. HBV-cirrhosisban az antivirális kezeléssel elért vírus (DNS)-szuppresszió [53], illetve HCV-cirrhosisban a HCV-RNS-negativitás [54] együtt járhat mind a



5. ábra

Az előrehaladott fibrosis és a portalis hipertensio nem invazív diagnózisa [12]. Az ábra a tranziens elasztográfia „ötös” szabályát (10–15–20–25 kPa), a dekompenzáció- és mortalitáskockázat és a májtömöttségértékek közötti összefüggést szemlélteti a Baveno VII. konszenzus alapján

cACLD = előrehaladott krónikus májbetegség (F3/F4); CSPH = klinikailag jelentős portalis hipertensio (>10 Hgmm)

Megjegyzések

Baveno VI. kritérium: <20 kPa májtömöttség és $>150\ 000$ G/l thrombocytaszám esetén kicsi ($<5\%$) a vérzésveszéllyel járó nyelőcsővarix kockázata, nem kell endoszkópia

CSPH kizárható: ha a májtömöttség <15 kPa LSM, és a thrombocytaszám >150 G/l

cACLD: ha a májtömöttség >15 kPa; CSPH: ha a májtömöttség >25 kPa

májtömötségetérték, mind a daganatkockázat csökkenésével. A HBV-pozitív „korai cirrhosisos” betegeknek dekompenzáció és carcinoma irányában évente történő szűrése javasolt a májpróbák és ultrahangvizsgálatok mellett elasztográfiával [6, 55].

Következtetés

A krónikus májbetegségekben a prognózis és a májeredetű mortalitás legfontosabb prediktora a májfibrosis, ennek értékelése ezért nagy jelentőségű a klinikai gyakorlatban. A fibrosisiagnosztika „arany standardja” a májbiopszia, amely az aktivitás és a stádium mellett esetenként az etiológiára is támpontot nyújthat. Mégis, a szövettan statikus képet ad a kórfolyamatról, egy vizsgálat nem tükrözheti a fibrosis dinamikáját, a progressziót vagy regressziót, az invazivitás miatt pedig korlátozott a sorozatos ismétlés lehetősége. Az utolsó két évtizedben ezért kerültek előtérbe e téren a *nem invazív vizsgálmódszerek*. A szérumbiomarkerek, elasztográfiák és képalkotó eljárások – és különösen ezek kombinációi – alkalmasnak bizonyulnak a máj fibrosisának és a májbetegség súlyosságának megítélésére, a hepatológiai intervenciót igénylő betegek azonosítására. Az eljárások nem egy konkrét fibrosisstádiumot állapítanak meg, hanem elsősorban a jelentős vagy az *előrehaladott fibrosis kizárására* vagy *megerősítésére szolgálnak*. Szerepük lehet a kezelés hatásának követésében, a *prognózis és a késői kockázatok* előrejelzésében is. Számos újabb, ígéretesnek látszó, nem invazív próba validálása még a jövő feladata.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A cikk végleges változatát a szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

Irodalom

- [1] Friedman SL, Pinzani M. Hepatic fibrosis 2022. Unmet needs and a blueprint for the future. *Hepatology* 2022; 75: 473–488.
- [2] Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, et al. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol.* 2014; 14: 181–194.
- [3] Schaff Z. The value of liver biopsy in chronic hepatitis. [A májbiopszia értéke krónikus hepatitisben.] *Orv Hetil.* 2011; 152: 856–858. [Hungarian]
- [4] Canivet CM, Boursier J. Screening for liver fibrosis in the general population. Where do we stand in 2022? *Diagnostics* 2023; 13: 91.
- [5] Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, et al. Clinical care pathway for the risk stratification and management of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2021; 161: 1657–1669.
- [6] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol.* 2021; 75: 659–689.
- [7] Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 362–373. Erratum: *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5: e3.
- [8] Papastergiou V, Tsochatzis E, Burroughs AK. Non-invasive assessment of liver fibrosis. *Ann Gastroenterol.* 2012; 25: 218–231.
- [9] European Association for Study of the Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015; 63: 237–264.
- [10] Siddiqui MS, Yamada G, Vuppalanchi R, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive fibrosis model to detect change in fibrosis stage. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17: 1877–1885.e5.
- [11] Heyens LJ, Busschots D, Koek GH, et al. Liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: from liver biopsy to non-invasive biomarkers in diagnosis and treatment. *Front Med.* 2021; 8: 615978.
- [12] De Francis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022; 76: 959–974. Erratum: *J Hepatol.* 2022 Apr 14. PMID: 35120736.
- [13] Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, et al. A simple non-invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518–526.
- [14] Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317–1325.
- [15] Vali Y, Lee J, Boursier J, et al. Enhanced liver fibrosis test for the non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2020; 73: 252–262.
- [16] European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64: 1388–1402.
- [17] Nádasdi Á, Somogyi A, Igaz P, et al. Non-alcoholic fatty liver disease – a summary and update based on the EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines of 2016. [Nem alkoholos zsírmájbetegség – a 2016. évi közös EASL–EASD–EASO klinikai ajánlás fényében.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 1815–1830. [Hungarian]
- [18] Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings. Co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract.* 2022; 28: 528–562.
- [19] Pár A, Pár G. Non-invasive fibrosis assessment in chronic hepatitis C: aspartate-aminotransferase to platelet ratio index (APRI) and transient elastography (FibroScan). [Nem invazív fibrosisiagnosztika krónikus C-hepatitisben: aszpartát-aminotranszferáz/thrombocyt hánadosindex (APRI) és tranziens elasztográfia (FibroScan).] *Orv Hetil.* 2010; 151: 1951–1955. [Hungarian]
- [20] Horváth G. New non-invasive tool for assessment of liver fibrosis: transient elastography (FibroScan). [A májfibrosis meghatározásának új, noninvazív módszere: tranziens elasztográfia (FibroScan).] *Orv Hetil.* 2011; 152: 860–865. [Hungarian]
- [21] Par G, Szinku Z, Haragh A, et al. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection is associated with regression of liver fibrosis assessed by transient elastography. *Z Gastroenterol.* 2014; 52: A50.

- [22] Pár G, Trosits A, Pakodi F, et al. Transient elastography as a predictor of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. [Tranziens elasztográfia mint a nyelőcső-varicositas prediktora májcirrhosisban szenvedő betegekben.] *Orv Hetil.* 2014; 155: 270–276. [Hungarian]
- [23] Pár A, Vincze Á, Pár G. Non-invasive diagnostic methods of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection: their role in treatment indication, follow-up and assessment of prognosis. [Nem invazív fibrosisdiagnosztika hepatitis C-vírus-infekcióban: szerepe a kezelés indikációjában, követésében és a prognózis megítélésében.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 855–861. [Hungarian]
- [24] Egresi A, Lengyel G, Hagymási K. Options of non-invasive assessment of liver fibrosis based on the clinical data. [A májfibrosis nem invazív jellemzésének lehetőségei a klinikai adatok tükrében.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 43–52. [Hungarian]
- [25] Sporea I, Bota S, Jurchis A, et al. Acoustic radiation force impulse and supersonic shear imaging versus transient elastography for liver fibrosis assessment. *Ultrasound Med Biol.* 2013; 39: 1933–1941.
- [26] Hermann E, de Lédinghen V, Cassinotto C, et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: an individual patient databased meta-analysis. *Hepatology* 2018; 67: 260–272.
- [27] Gidener T, Yin M, Dierkhising RA, et al. Magnetic resonance elastography for prediction of long-term progression and outcome in chronic liver disease: a retrospective study. *Hepatology* 2022; 75: 379–390.
- [28] Sebastiani G, Halfon P, Castera L, et al. SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009; 49: 1821–1827.
- [29] Boursier J, Guillaume M, Leroy V, et al. New sequential combinations of non-invasive fibrosis tests provide an accurate diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD. *J Hepatol.* 2019; 71: 389–396.
- [30] Srivastava A, Gailer R, Tanwars S, et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2019; 71: 371–378.
- [31] Lammers WJ, Hirschfeld GM, Corpechot C, et al. Development and validation of a scoring system to predict outcomes of patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 2015; 149: 1804–1812.e4.
- [32] Carbone M, Sharp SJ, Flack S, et al. The UK-PBC risk scores: derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2016; 63: 930–950.
- [33] Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023 March 17. Doi: 10.1097/HEP.0000000000000323. [Epub ahead of print] PMID: 36727674.
- [34] Tobisch B, Blatniczky L, Schusterova I, et al. Insulin resistance and its effects in children and adolescents. [Inzulínrezisztencia és következményei gyermek- és serdülőkorban.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 403–412. [Hungarian]
- [35] Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – a global public health perspective. *J Hepatol.* 2019; 70: 531–544.
- [36] Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020; 73: 202–209.
- [37] Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006; 6: 33.
- [38] Petroff D, Blank V, Newsome PN, et al. Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021; 6: 185–198.
- [39] Runge JH, Smits LP, Verheij J, et al. MR spectroscopy derived proton density fat fraction is superior to controlled attenuation parameter for detecting and grading hepatic steatosis. *Radiology* 2018; 286: 547–556.
- [40] Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011; 53: 810–820.
- [41] Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology* 2012; 56: 1751–1759.
- [42] Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut* 2022; 71: 1006–1019.
- [43] Stine JG, Munaganuru N, Barnard A, et al. Change in MRI-PDFF and histologic response in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a systemic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 19: 2274–2283.e5.
- [44] Bril F, Barb D, Lomonaco R, et al. Changes in hepatic fat content measured by MRI does not predict treatment induced histological improvement of steatohepatitis. *J Hepatol.* 2020; 72: 401–410.
- [45] Kim BK, Oh HJ, Park JY, et al. Early on treatment change in liver stiffness predicts development of liver related events in chronic hepatitis B patients receiving antiviral therapy. *Liver Int.* 2013; 33: 180–189.
- [46] European Association for the Study of the Liver. Corrigendum to EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series. *J Hepatol.* 2020; 73: 1170–1218.
- [47] Martinez SM, Foucher J, Combis JM, et al. Longitudinal liver stiffness assessment in patients with chronic hepatitis C undergoing antiviral therapy. *PLOS ONE* 2012; 7: e47715.
- [48] Poynard T, Moussalli J, Munteanu M, et al. Slow regression of liver fibrosis presumed by repeated biomarkers after virological cure in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2013; 59: 675–683.
- [49] De Franchis R, on behalf of the Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension. Report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015; 63: 743–752.
- [50] 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.
- [51] Szakács Z, Erőss B, Soós A, et al. Baveno criteria safely identify patients with compensated advanced chronic liver disease who can avoid variceal screening endoscopy: a diagnostic test accuracy meta-analysis. *Front Physiol.* 2019; 10: 1028.
- [52] Wong GL, Chan HL, Wong CK, et al. Liver stiffness-based optimization of hepatocellular carcinoma risk score in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2014; 60: 339–345.
- [53] Kim BS, Seo YS, Kim YS, et al. Reduced risk of hepatocellular carcinoma by achieving a subcirrhotic liver stiffness through antiviral agents in hepatitis B virus-related advanced fibrosis or cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 33: 503–510.
- [54] Ravaoli F, Conti F, Brilli S, et al. Hepatocellular carcinoma risk assessment by the measurement of liver stiffness variations in HCV cirrhotics treated with direct acting antivirals. *Dig Liver Dis.* 2018; 50: 573–579.
- [55] Hungarian Hepato-Pancreatico-Biliaris (HPB) Research Group. Complex treatment of hepatocellular carcinoma. Consensus conference, Budapest, April 24, 2021. [Magyar Hepato-Pancreatico-Biliaris (HPB) Kutatócsoport. A hepatocellularis carcinoma komplex kezelése. Konszenzuskonferencia, Budapest, 2021. április 24.] *Orv Hetil.* 2022; 162(Suppl 2): 2–31. [Hungarian]

(Pár Gabriella dr.,
Pécs, Ifjúság u. 13., 7624;
e-mail: par.gabriella@pte.hu)