

Nem invazív fibrosisdiagnosztika hepatitis C-vírus-infekcióban: szerepe a kezelés indikációjában, követésében és a prognózis megítélésében

Pár Alajos dr. ■ Vincze Áron dr. ■ Pár Gabriella dr.

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

A krónikus hepatitis C-vírus-infekció okozta necroinflammatio májfibroszra és cirrhoszra hajlamosít, ami a végstádiumú májbetegség szövődményeihez vezet. A fibrosisstádium ismerete alapvető fontosságú mind az antivirális terápia indikálásában és a kórlefolrás alatti követésben, mind a prognózis előrejelzésében. Mivel a fibrosisdiagnosztikában „aranystandarnak” tekintett májbiopszia invazív és ismétlésének is korlátai vannak, előtérbe kerültek a fibrosisstádium meghatározását szolgáló nem invazív módszerek. A szérumbiomarkerek és a fizikai megközelítésen (a májtömöttség vizsgálatán) alapuló elasztográfiás eljárások, valamint ezek kombinációs algoritmusai képviselik azokat az eljárásokat, amelyek egyre inkább beépülnek a kezelési irányelvekbe, és alkalmazásuk révén csökkenthető a májbiopszia igénye. A dolgozat áttekintést ad a fibrosisdiagnosztika nem invazív módszereiről, azok szerepéről az antivirális kezelés elkezdésében, a terápias válasz monitorozásában és a prognózis megítélésében krónikus hepatitis C-vírus-infekcióban szenvedő betegekben. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(21), 855–861.

Kulcsszavak: hepatitis C-vírus, fibrosis, nem invazív eljárások, kezelés, követés, prognózis, szérumbiomarkerek, elasztográfia

Non-invasive diagnostic methods of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection: their role in treatment indication, follow-up and assessment of prognosis

Chronic hepatitis C virus infection associated with necroinflammation predisposes to liver fibrosis and cirrhosis, which lead to severe end-stage complications. Staging of fibrosis is of basic importance for the indication of antiviral treatment, for monitoring the response and predicting the prognosis of patients with hepatitis C virus related liver disease. Since liver biopsy, the „gold standard” diagnosis of fibrosis is invasive and it has some other limitations, non-invasive methods have been developed and widely used in the clinical practice. Serum biomarkers and physical approaches measuring liver stiffness by elastography as well as combination algorithms have been gradually been integrated into guidelines resulting in a reduction of the need for liver biopsy. The authors review these non-invasive fibrosis markers and discuss their role in the indication of treatment, follow-up, and assessment of prognosis of patients with chronic hepatitis C virus infection.

Keywords: hepatitis C virus, fibrosis, non-invasive assessment, treatment, follow-up, prognosis, serum biomarkers, elastography

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]. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(21), 855–861.

(Beérkezett: 2015. március 21.; elfogadva: 2015. április 14.)

Rövidítések

ALT = alanin-aminotranszferáz; AMA = antimitochondriális antitest; APRI = alanin-aminotranszferáz/thrombocyt hányadosindex; ARFI = acoustic radiation force impulse; AST = aszpartát-aminotranszferáz; CSPH = klinikailag szignifikáns portalis hipertensio; GOT = glutaminsav-oxálcetsav-tranzamináz; GPT = glutaminsav-piroszölösav-tranzamináz; DAA = direkt ható antivirális szer; DAMP = danger-associated molecular patterns; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; HCC = hepatocellularis carcinoma; HCV = hepatitis C-vírus; HSC = hepaticus stellatumsejt; HVPG = hepaticus vénásnyomás-gradiens; NPV = negatív prediktív érték; LS = (liver stiffness) májtömöttség; LSPR = májtömöttség-lépátmérő/thrombocyt hányados; P = Paquet; peg-IFN = pegilált interferon; PPV = pozitív prediktív érték; P/R = pegilált interferon plusz ribavirin; PSR = thrombocytaszám/lépátmérő hányados; SS = (spleen stiffness) léptömöttség; SVR = (sustained virological response) tartós virológiai válasz; TE = tranzien elasztográfia; TGF- β = transzformáló növekedési faktor béta; TLR = toll-like receptor.

A világon jelenleg 170–185 millióra becsülik a hepatitis C-vírus- (HCV-) fertőzöttek számát [1, 2]. A HCV-infekció globális jelentősége ma egyre inkább előtérbe kerül, mivel a súlyos késői következményekkel járó HCV-infekció az esetek 75%-ában nem diagnosztizált [3]. Az Amerikai Egyesült Államokban ez az arány 50%, és eddig ott kevesebb mint a felismert esetek 20%-át kezelték. Az is kiderült, hogy az 1945–1965 között születettek („baby boom”: az 50–70 év közöttiek) a népesség 27%-át jelentik, de ebben a populációban található a HCV-fertőzöttek 75%-a. Ezért az Amerikai Egyesült Államokban általános HCV-szűrő programot hirdettek erre a korosztályra [4].

A HCV-szűrés költséghatékonyasága elfogadott, lényeges, hogy ezt antivirális terápia kövesse, a HCV okozta morbiditás és mortalitás csak így módon csökkenthető [5]. Ebből a szempontból fontos a májbetegség kifejlődésében meghatározó *fibrosis* megelőzése, korai felismerése. A fibrosisstádium ismerete alapvető, mint látni fogjuk, mind a terápia indikálásában, mind a prognózis tekintetében [6].

A HCV-infekció okozta *fibrosis patogenezisében* a kórokozó direkt és indirekt hatásaival kell számolni. HCV direkt fibrogenetikus hatását képviselik a stellatumsejteket (HSC) aktiváló NS3, NS4 enzimek, míg az E2 burokprotein proinflammatorikus utakon hat, gyulladást választ indukál. A HCV-core oxidatív stresszt, toll-like receptor-2- (TLR-2-) és TGF- β -aktivációt okoz. A HCV által kiváltott immunválasz indirekt úton indít fibrogenézist, a thrombocytákból (PDGF), a Kupffer-sejtekből és egyéb sejtekből származó citokinek (TGF- β , EGF, VEGF), kemokinek és az IL-6 révén [6].

A fibrogenézis az első lépés a HCV okozta krónikus májbetegség progressziójában. Fibrosis nélküli HCV-fertőzöttek 25%-ában fejlődik ki cirrhosis 20 év alatt, septális fibrosis esetén ez már 10 év alatt kialakul [7].

A széles körben alkalmazható szűrővizsgálatok jelentősége a fibrosis korai felismerésének alapja, így egyre nagyobb hangsúlyt kapnak a fibrosis értékelésre szolgáló *nem invazív* vizsgálatok.

A májfibrosis nem invazív diagnosztikája már számos hazai közlemény tárgyát képezte [8, 9, 10, 11]. Dolgozatunkban ez utóbbi említettekre is hivatkozva, a fibrosisdiagnosztikával kapcsolatban elsősorban az antivirális terápia vonatkozásaival foglalkozunk. Nem térünk ki a májbiopszia tárgyalására, utalunk *Schaff Zsuzsának* az *Orvosi Hetilap*ban megjelent dolgozatára [12].

A fibrosis fokának meghatározása krónikus HCV-infekcióban két szempontból jelentős: egyrészt a METAVIR F \geq 2 stádium *szignifikáns fibrosisra* utal, ami lényeges az antivirális terápia indikációját tekintve, míg a METAVIR F4 stádium a *cirrhosis* jelzi, figyelmeztet a portalis hipertensio és a hepatocellularis carcinoma (HCC) irányában szükséges monitorozásra [6], egyben a prioritást jelentheti az IFN-mentes DAA-kezelésre [2].

A nem invazív fibrosisdiagnosztika a legutóbbi évtizedben fontos szerepet kapott az antivirális kezelés indikálásában, amióta a már említettek szerint egyre nyilvánvalóbb, hogy az eddigieknél szélesebb körben van szükség a HCV-szűrésre és az antivirális terápia kezdeményezésére. Ehhez pedig a HCV-RNS detektálásán (és a HCV-genotípus tisztázásán!) túl a fibrosisstádium ismerete is alapvető. A fibrosisdiagnosztikában „aranystandardnak” tartott májbiopszia populációs szűrővizsgálatokra nem alkalmas. A klinikumban a fibrosisdiagnózisra vonatkozó nem invazív vizsgálatok nem helyettesítik a biopsziát, de csökkentik a szükséges biopsziák számát [6, 13].

Nem invazív módszerek a fibrosis értékelésében

A fibrosisdiagnosztikában „biológiai” (szérumbiomarkerek) és „fizikai” megközelítéssel (a májtömöttség mérésén) alapuló eljárások képviselik a nem invazív módszereket, ezek egymást kiegészítik. Amíg a májtömöttség mérése a parenchyma intrinszik fizikai sajátosságát tükrözi, a szérumbiomarkerek – nem feltétlen májspecifikus – vércémiái mutatókon alapulnak, amelyek kapcsolatban lehetnek a fibrosisstádiummal.

Szérumbiomarkerek

Az úgynevezett *direkt mutatók* a májban az extracelluláris mátrix (ECM) lerakódását és eltávolítását tükrözik. Közöttük a legismertebbek a glikoproteinek (hialuronsav, laminin és YKL-40), kollagének (prokollagén-III peptid és IV. típusú kollagén), valamint a kollagenázok és inhibitoraik (mátrixmetalloproteáz, MMP-3 és a metalloproteáz-1 szöveti inhibitora, TIMP-1).

Az *indirekt markerek* rutinpróbák, mint a protrombin-index, thrombocytaszám, aszpartát-aminotranszferáz

(AST)/alanin-aminotranszferáz (ALT) arány, amelyek a parenchymafunkciót vagy a necrosis súlyosságát tükrözik, de közvetve utalnak a stádiumra is.

A direkt és indirekt markerek mérési eredményei kombinálhatók és az így képzett *indexek* szerepelhetnek a fibrosisdiagnosztikában. Közülük a legegyszerűbb, legolcsóbb és a legjobban validált az aszpartát-aminotranszferáz/thrombocytá hányadosindex (APRI). Szignifikáns fibrosist ($F \geq 2$) jelent a 0,5–1,5 és cirrhosist a $>1,5$ APRI-érték [14]. Ma a WHO ezt első vonalú fibrosisszűrőnek javasolja a szegény országokban, ahol a tranziens elasztográfia (TE) nem elérhető [2].

Leginkább ismert még a *Forns-index* (thrombocytá, GGT, életkor, koleszterin), a *Lok-index* (thrombocytá, AST/ALT arány, INR) és a *FIB-4* (életkor, AST/thrombocytá hányados, ALT). A szabadalom által védett formulák közül a legjobban validált a *Fibrotest* (α -2-makroglobulin, GGT, apolipoprotein-A1, haptoglobin, szérumbilirubin, életkor és nem), de ilyen még az *Enhanced liver fibrosis score* (ELF) (életkor, hialuronsav, MMP-3 és TIMP-1), a *Hepascore* (bilirubin, GGT, hialuronsav, α -2-makroglobulin, életkor és nem), valamint a *Fibrometer* (thrombocytaszám, protrombin, AST, α -2-makroglobulin, hialuronsav, karbamid és életkor) [6, 13].

A szérumbiomarkerek gyakorlati előnye, hogy hozzáférhetőek, elterjedt vizsgálatokon alapulnak, jól reprodukálhatók. Hátrányuk a májspecificitás hiánya, kritikus interpretációt igényelnek, számos komorbid állapot befolyásolja az értékeket. Például álpozitív lehet (a bilirubin miatt) a Fibrotest és a Hepascore Gilbert-kórban vagy hemolízis okozta hyperbilirubinaemiában, de az akut hepatitis is álpozitív eredményt adhat APRI-score, a Fornis-index, a FIB-4 vagy a Fibrometer teszt esetén, mivel ezekben a mutatókban az ALT-szint szerepel [13].

A májtömöttség (liver stiffness – LS) mérése

A *tranziens elasztográfiával* (TE) már a hazai irodalom is bőven foglalkozott, beleértve saját tapasztalatokat is [8, 9, 10, 11], ezért a technikai részletektől eltekintünk. Röviden: a készülék a májszövetben alacsony frekvenciájú elasztikus hullámokat kelt, és a lökéshullám 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 (a henger 1 cm széles és 4 cm hosszú). Maga az eljárás egyszerű, gyors, 5 percet vesz igénybe, ambulánsan végezhető, könnyen megtanulható. Az eredménynek legalább 10 értékelhető mérésen kell alapulnia. A májtömöttség értékét (liver stiffness – LS) kilopascalban kapjuk, az értékek 2,5 kPa és 75 kPa között változnak, a 7,1 és 8,7 kPa közötti LS jelzi a szignifikáns ($F \geq 2$) fibrosist, 12,5–14,5 kPa felett a cirrhosist [15, 16]. *Castera* szerint a 2,5 és 7,0 kPa közötti LS

esetén a fibrosis feltehetően enyhe vagy nincs, 13 kPa felett valószínű a cirrhosis [13].

A TE 85–95%-os pontossággal mutatja ki a cirrhosist, és 57–90%-os pontossággal a szignifikáns ($F \geq 2$) fibrosist. A TE szenzitivitása és specificitása cirrhosisban 0,83 és 0,89, fibrosisban 0,79 és 0,78 [12]. *Papastergiou és mtsai* szerint a TE pontosabb a cirrhosis előrejelzésében, mint a szérummarkerek [17]. A TE az esetek 16–20%-ában nem értékelhető, az LS-eredményt befolyásolja az akut gyulladás, cholestasis, májpangás, étkezés [6, 12].

Az *acoustic radiation force impulse* (ARFI) technika előnye, hogy hagyományos ultrahangkészülékhez integrálható. Pontossága megfelel a TE-nek, de szűkebb a mérési tartomány (0,5–4,4 m/s), ami korlátozza a cutoff értékek definiálását. Egyébként kisebb volumenű (10 mm hosszú és 6 mm széles) májszövetet vizsgál, mint a TE, viszont az operátor meg tudja választani a lokalizációt [13, 18].

A *supersonic shear imaging* (SSI) különösen nagy (1 m/s) sebességgel végzi a folyamatos méréseket egy megválasztott terület több pontjáról, így csaknem real-time képet ad a transzducer mozgatása során [19].

A *mágneses rezonancia (MR) elasztográfia* érzékenyebb, pontosabb a TE-nél, különösen az $F \geq 2$ stádium meghatározásában. Előnye, hogy az egész májtömeget vizsgálja, hátránya, hogy a vizsgálat drága, nehezen hozzáférhető és időigényes [13, 17, 19, 20].

Kombinációs algoritmusok

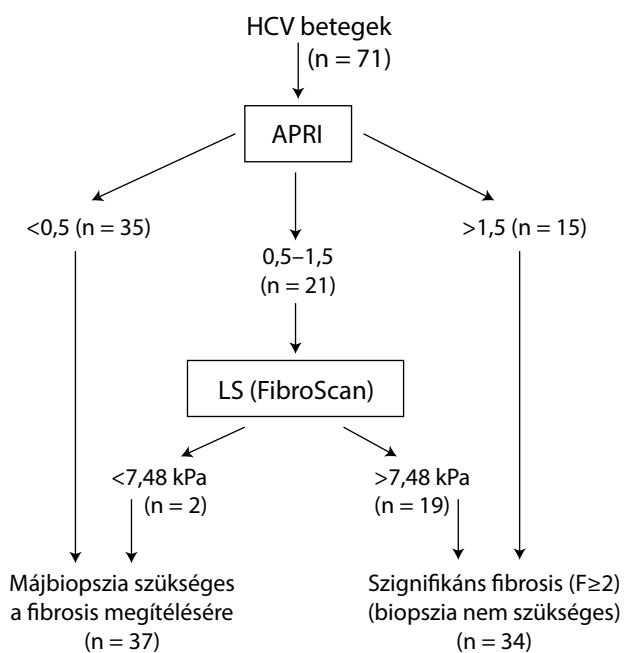
A különböző szérummarkerek, indexek kombinációi növelik a diagnózis pontosságát. *Sebastiani és mtsai* által kidolgozott úgynevezett SAFE biopsy algoritmus az APRI és a Fibrotest alapján az $F \geq 2$ fibrosis megítéléséhez szükséges biopsziák számát 50%-kal, a cirrhosisra vonatkozóan 80%-kal csökkentette [15]. Magunk hasonló algoritmust dolgoztuk ki *APRI és FibroScan* használatával: 47,8%-ban lehetett csökkenteni a biopsziaigényt $F \geq 2$ stádium megítéléséhez [11] (1. ábra).

Castéra és mtsai az úgynevezett bordeaux-i sémában a Fibrotest és FibroScan kombinációt alkalmazták, ez a cirrhosis diagnózisában bizonyult pontosabbnak, mint a SAFE biopsy algoritmus [21].

A nem invazív fibrosismarkerek alkalmazásai a klinikai gyakorlatban

A májbetegség stádiummeghatározása

Fontos annak megállapítása, hogy a beteg enyhe vagy előrehaladott májbetegségben szenved-e. A *szignifikáns fibrosis* ($F \geq 2$) azonosítására általában a TE és szérummarkerek egyformán megfelelők. A diagnosztikus érzékenység növelhető, ha két független módszert kombinálnak, például TE-t együtt szérummarker-vizsgálattal [15, 22]. *Papastergiou és mtsai* szerint a TE akár 90%-



1. ábra Algoritmus az APRI és TE kombinálásával a szignifikáns (F≥2) fibrosis megállapítására

APRI = GOT/thrombocytá hányados; TE = tranzien elasztográfia.
 0,5 alatti APRI és 7,48 kPa alatti LS esetén nem lehet kizárni a szignifikáns (F≥2) fibrosist, ezért a stádiummeghatározáshoz májbiopszia szükséges.
 1,5 feletti APRI és >7,48 kPa LS egyértelműen F≥2 stádiumra utal, ezért biopszia nem szükséges ennek bizonyítására

ban feleslegessé teheti a biopsziát. Az AST/ALT hányados (AAR), az APRI, a protrombin, a Fibrotest és thrombocytaszám közül a TE a legpontosabb indikátora a korai cirrhosisnak: 12,5 kPa alatt: 95%-ban kizárható, felette 85%-ban valószínűsíthető a diagnózis [17].

Az antivirális kezelés indikálása

A HCV-RNS, a gyulladási aktivitás (ALT, hisztológia) és/vagy fibrosis (a TE vagy biomarkerek) együtt jelentik a HCV-infekció antivirális kezelésének indikációját, de májbiopszia szükséges, ha a nem invazív vizsgálatok elmentmondásos eredményt adnak [13]. Jelenleg az általánosan elérhető IFN-alapú kettős vagy a proteázgátlóval kombinált hármas kezelés indokolt HCV-RNS-pozitív betegben gyulladási aktivitás (kóros GPT vagy szövet-tan) vagy F≥2 fibrosis esetén. Az IFN-mentes, nagy (>90%-os), tartós virológiai gyógyulási arányt (SVR) eredményező, direkt ható antivirális szerek (DDA) adására még egy ideig csak az előrehaladt, F3–F4 fibrosisos/cirrhosisos betegek élveznek prioritást [2, 23]. Mindez tükrözi a fibrosisdiagnosztika jelentőségét a HCV-terápia megválasztásában. Amennyiben minden felnőtt HCV-beteg kapna antivirális kezelést, költséghatékonysági szempontból már nem lenne jelentősége a fibrosisstádiumok megkülönböztetésének [24].

A terápiás válasz monitorozása

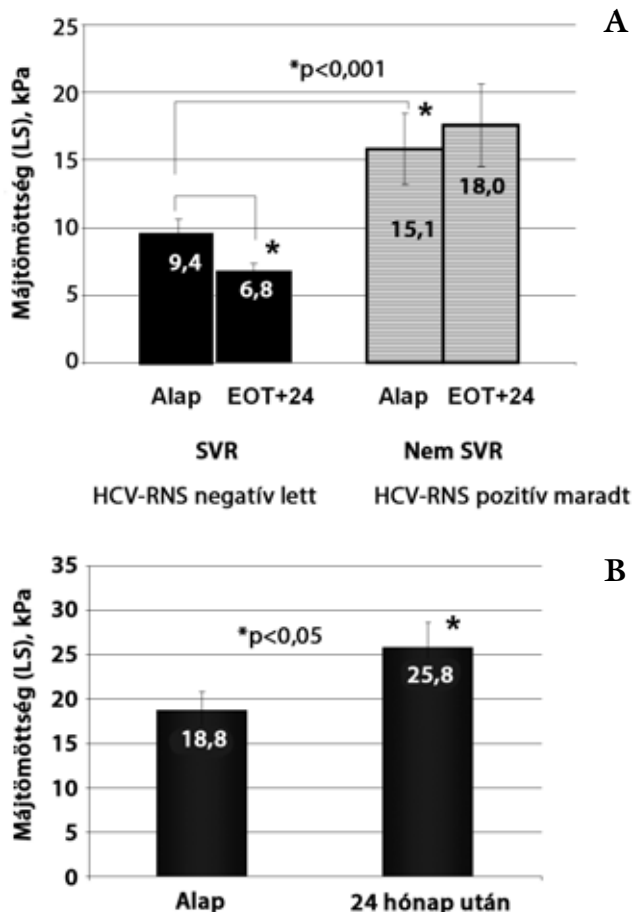
A nem invazív fibrosisdiagnosztika előnye, hogy a vizsgálatok a kórlefolyás alatt ismételtelők, a kezelésre kapott válasz, a fibrosis fokának változása monitorozható. Korábban szignifikáns hisztológiai javulás volt dokumentálható ismételt biopsziákkal virológiailag gyógyult HCV-betegekben, majd hasonló következtetésre jutottak a nem invazív fibrosis tesztekkel is.

D'Ambrosio és mtsai peg-IFN plusz RBV (P/R) kezelt HCV-cirrhosisos betegekben a 4 éves követés utáni kontrollbiopsziával az SVR-betegek 61%-ában igazoltak cirrhosis regressziót, ez a fibrosiskiterjedés és a kollagén-tartalom csökkenésével járt [25]. Martinez és mtsai kezelt és nem kezelt HCV-betegekben a májtömötség (LS) szignifikáns csökkenését csak SVR esetén észlelték, a kezelés előtti magas GPT- és LS-érték, valamint a non-HCV1 genotípus független prediktora volt a regresszióknak [26]. Poynard és mtsai Fibrotest és TE alkalmazásával ismételt vizsgálat IFN-alapú kezelésben részesült, előrehaladt fibrosisú HCV-betegeket. SVR esetén 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 HCC kialakulásának SVR-betegekben is [27]. Fernández-Rodríguez és mtsai szerint P/R kezelt HCV-cirrhosisban 5 éves mortalitás SVR esetén 2%, nem SVR-betegekben 14% volt [28]. Hézode és mtsai csak az SVR-betegekben észlelték a fibrosis regresszióját. Ha alacsony volt a fibrosisstádium az antivirális kezelés esetén, nagyobb volt a tartós virológiai válasz (SVR) aránya [29]. Ezekkel az eredményekkel megegyeznek saját megfigyeléseink is [30] (2. ábra).

A prognózis megítélése nem invazív módszerekkel

Vergniol és mtsai a TE, a Fibrotest, az APRI és FIB-4 összehasonlító vizsgálata alapján azt állapították meg, hogy a TE-nek és a Fibrotestnek volt a legnagyobb prediktív értéke a krónikus C-vírus hepatitis 5 éves kimenetele szempontjából. Az LS prognosztikai tényezőnek bizonyult HCV-cirrhosisban: az LS korrelált a portális hipertenzióval a hepaticus vénásnyomás-gradiens (HVPG) alapján [31]. Castéra és mtsai szerint az LS-nek 12,5 kPa határt tekintve 95%-os a negatív prediktív értéke (NPV) cirrhosisra vonatkozóan, a 21,5 kPa feletti LS-érték a varix jelenlétére utal, míg a 30,5 kPa a nagy varixok prediktora [32].

Kazemi és mtsai vetették fel először, hogy az LS prediktora lehet a súlyos nyelőcső-varicositának cirrhosisban: anyagukban a 19 kPa LS érzékenysége 84%, pozitív prediktív értéke (PPV) 47%, negatív prediktív értéke (NPV) 93% volt a ≥P11 varixra vonatkozóan [33]. Bosch kommentárjában ezeket az adatokat előzetesnek tartotta, és további vizsgálatokkal való megerősítésüket javasolta. Ugyanakkor elismerte, hogy az LS jelzője lehet



2. ábra

A TE-mért májtömöttség (LS) és a tartós virológiai válasz (SVR) krónikus C hepatitisz antivirális terápiája kapcsán

- A) Az LS csökkent a virológiailag gyógyulóknak (SVR) és nőtt a nem reagálóknak 6 hónappal (EOT+24) a kezelés befejezése után.
- B) A nem kezelt HCV-betegekben 24 hónap alatt nőtt az LS-érték

cirrrosisban a progresszióknak, ha a varix megítélésében nem is jobb, mint a thrombocytá/lépnagyság hányados-index [34].

A cirrhosis és a következményes nyelőcső-varicositas nem invazív eljárásokkal történő előrejelzése terén korábban elsőként a thrombocytaszám vetődött fel. *Garcia-Tsao és mtsai* már 1997-ben utaltak a thrombocytopenia diagnosztikus szerepére portális hipertenzióban a varixpredikciót illetően [35]. Később számosan definiálták az alacsony thrombocytaszámot, mint a cirrhosis és nyelőcső-varicositas prediktorát. Az értékek 68 000–160 000 között mozogtak, és egyre több olyan indexet írtak le, amelyekben a thrombocytaszám mellett például az életkor, a nem, a szérumbilirubin, az alfa-2-makroglobulin, az ALT/AST hányados, a protrombin, a koleszterin és a GGT szerepelt [10].

Giannini és mtsai a thrombocytaszám/léptátmérő hányados (PSR) javasolták cirrhosisban a nyelőcső-varicositas prediktoraként, a <909 index negatív prediktív értéke 100%-nak bizonyult, bár későbbi vizsgálataik ennél kisebb értéket igazoltak [36]. *Sebastiani és mtsai* két

komplex nem invazív fibrosismutató (a Lok- és a Forns-index) összevonásával (a thrombocytaszám, protrombin, GOT, GPT, GGT, életkor és koleszterinérték alapján) 90%-os negatív prediktív értékkel kizárták a klinikailag releváns varix (nagy varix vagy kis varix piros folttal és Child C cirrhosisal) jelenlétét. Ennek alapján az endoszkópiát az esetek egyharmadában mellőzhetőnek tartották. (A PPV értéke varix jelenlétére vonatkozóan 88% volt.) Az említett markereket hasznosnak ítélték, mint első vonalú szűrővizsgálatokat cirrhosisban a súlyos varicositas előrejelzésében [37].

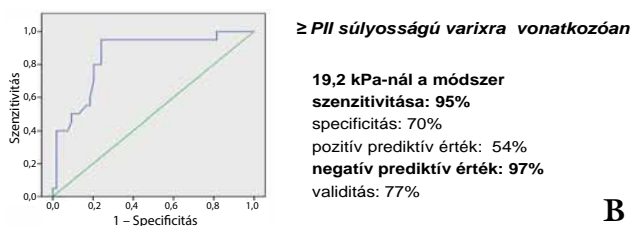
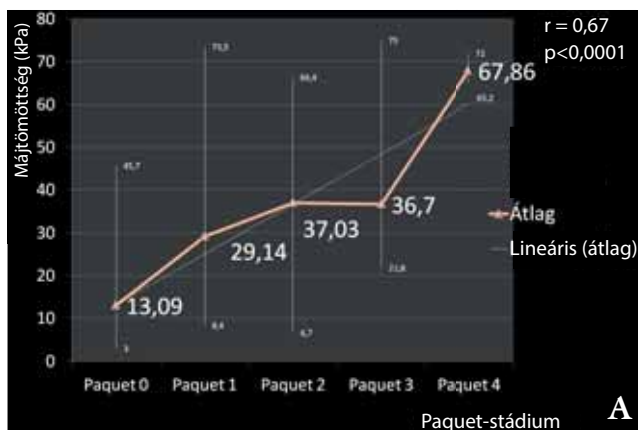
Ilyen irányú saját vizsgálatainkban azt állapítottuk meg, hogy a TE nemcsak az előrehaladott fibrosis kizárásában, illetve annak megerősítésében, hanem a varixvézés kockázatának előrejelzésében is szerepet kaphat [10]. A TE mind a nyelőcső-varicositas *jelenlétének*, mind pedig a vérzésveszéllyel járó *≥PII súlyosságú* varicositasnak az előrejelzésére alkalmas nem invazív eljárásnak bizonyult. A 19,2 kPa alatti LS mellett alacsony volt a varixvézés kockázata, 19,2 kPa feletti LS (*előrehaladott cirrhosis gyanúja!*) esetén már szükséges az oesophago-gastro-bulboszkópia a varixok megítélésére (3. ábra).

Az LS ismételt meghatározása az idült májbetegség kórlefolyása alatt prediktora lehet a progresszióknak, a vérzésveszéllyel járó, nagy nyelőcső-varicositas kialakulásának [10].

Bár a TE utalhat a klinikailag szignifikáns portális hipertenzióra (≥10 Hgmm) és a nagy varix jelenlétére, nem helyettesítheti sem a HVPG-mérést, sem az endoszkópiát. Nemcsak a varixnagyság, de a cseresznyepiros foltok is fontosak a vérzésveszély megítéléséhez, ez pedig csak az endoszkópiával lehetséges. A cirrhosis diagnózisa idején javasolt endoszkópia igénye ezért nem vitatható. Ugyanakkor a kórlefolyás alatti endoszkópos követés gyakoriságát a TE saját adataink szerint 36%-kal, *Kazemi és mtsai* szerint 43%-kal csökkentheti [33].

Galvin és mtsai az LS-t cirrhosisban a *minimális hepaticus encephalopathia* (mHE) prediktoraként is tanulmányozták. E tekintetben a 20,9 kPa LS-határérték érzékenysége 73%, specificitása 63% volt, ezért 20,9 kPa LS felett a betegek további kivizsgálását javasolták mHE irányába [38].

Az LS-vizsgálathoz hasonlóan a *léptömöttség* (spleen stiffness – SS) TE-vel való mérését is alkalmazták a nyelőcső-varicositas előrejelzésében: *Calvaruso és mtsai* szerint a módszer 80%-os szenzitivitással és 70%-os specificitással volt prediktora a *nagy varixnak*, hasonlóképpen, mint a thrombocytá/lép hányados (PSR) a varix *jelenlétére* vonatkozóan (érzékenység: 75%, specificitás: 71%) [39]. *Colecchia és mtsai* HCV-cirrhosisos betegekben az LS és az SS meghatározása mellett vizsgálták a hepaticus vénásnyomás-gradienst (HVPG), a májtömöttség-léptátmérő/thrombocytá hányados (LSPR), valamint a thrombocytaszám/léptátmérő hányados (PSR). Az LS és az SS pontosabb nem invazív mutatója volt a portális hipertenzióknak és a varix jelenlétének, mint a többi paraméter. A 41,3 kPa SS 98%-os érzékenységgel és 66%-os specificitással kizárta a nagy varix jelenlétét [40].



3. ábra A TE-vel megállapított májtömöttség (LS) és az endoszkópiával igazolt nyelőcsővarix-stádiumok kapcsolata

A) Az LS-értékek és a varix-Paquet-stádiumok összefüggése.
 B) A 19,2 kPa LS nagy érzékenységgel utal ≥PII varixra, és magas a negatív prediktív értéke (NPV)

Berzigotti és mtsai nyelőcső-varicositas irányában endoszkópián átesett cirrhotikus betegekben a szignifikáns portalis hypertenziót (CSPH) (>10 Hgmm) a HVPG méréssel állapították meg, a lépátmérőt ultrahanggal, a májtömöttséget (LS) TE-vel vizsgálták. A legjobb nem invazív mutatónak az LS bizonyult a CSPH-s betegek azonosításában. Ha a TE-t kombinálták a thrombocytaszámmal és a lép mérettel, az érzékenység 90,9%-ra nőtt, 85%-ban azonosítani lehetett a varixos betegeket [41].

A HCV-cirrhosis legsúlyosabb szövödménye a *hepatocellularis carcinoma* (HCC). HCC esetén korai, még tünetmentes szakban való diagnózis ad esélyt a kuratív kezelésre, ami 15–20%-ban lehetséges. A cirrhotikus betegek 6 havonta történő ultrahangszűrése ezt a korai felismerést szolgálja [2, 23].

TE-vizsgálatok HCC-betegekben a cirrhotikus átlag 27 kPa LS-értékhez képest különösen magas (átlag 42 kPa) májtömöttséget jeleztek [42]. Mások a HCC-góc felett átlag 72,5 kPa LS-t detektáltak [43]. Feier és mtsai regressziós modellje alapján a magas LS, az interquartile range (IQR), az emelkedett ALT- és az AFP-érték kombinációja a HCC nagy pontosságú nem invazív prediktorának bizonyult [42].

Következtetések

A HCV-infekció globális endémiája okozta morbiditás és mortalitás csökkentése csak a nagyszámú HCV-fertőzött

egyén megtalálása és hatékony antivirális kezelése révén várható. Ennek a folyamatnak az első lépése a kockázati populációk széles körű szűrése, beleértve a stádium meghatározását is. A fibrosisdiagnosztika nem invazív módszerei különösen kombinációkban alkalmazva hatékonyak, széles körben elérhetőek, bár költségük változó. A szérumbiomarkerek és különösen a TE nemcsak a szűrésben, a kezelés indikációjában (és a prioritás eldöntésében), hanem a terápiás válasz monitorozásában, így például a fibrosisregresszió kimutatásában, valamint a prognózis megítélésében is szerepet játszhatnak. A krónikus májbetegségek kórismézésének és differenciáldiagnosztikájának a májbiopszia ma is integráns része, a stádium megállapításában és a követésben azonban a nem invazív fibrosismutatók hasznos kiegészítők, amelyek révén csökkenthető a szükséges májbiopsziák száma.

Anyagi támogatás: A dolgozat az OTKA (K81514) támogatásával készült.

Szerzői munkamegosztás: P. A.: A dolgozat végső megfogalmazása. V. Á.: Vizsgálatok kivitelezése. P. G.: Vizsgálatok megtervezése és kivitelezése. A kézirat végleges változatát mindhárom szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: P. A. és P. G. előadói/tanácsadói díjban és/vagy kutatási támogatásban részesült az alábbi gyógyszer előállítóktól/forgalmazóktól: AbbVie Kft., Janssen Cilag Kft., Roche Magyarország Kft.

Irodalom

- [1] Lavanchy, D.: Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clin. Microbiol. Infect., 2011, 17(2), 107–115.
- [2] World Health Organization: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. April 2014, pp. 1–122.
- [3] Infections. CotPaCoVH. Hepatitis and liver cancer: A National Strategy for Prevention and Control of Hepatitis B and C. In: Colvin, H. M., Mitchell, A. E. (eds.): Hepatitis and liver cancer: A National Strategy for Prevention and Control of Hepatitis B and C. Institute of Medicine of the National Academies, Washington, 2010.
- [4] Smith, B. D., Morgan, R. L., Beckett, G. A., et al.: Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945–1965. MMWR Recomm. Rep., 2012, 61(RR-4), 1–32.
- [5] Coffin, P. O., Scott, J. D., Golden, M. R., et al.: Cost-effectiveness and population outcomes of general population screening for hepatitis C. Clin. Infect. Dis., 2012, 54(9), 1259–1271.
- [6] Sebastiani, G., Gkouvatsos, K., Pantopoulos, K.: Chronic hepatitis C and liver fibrosis. World J. Gastroenterol., 2014, 20(32), 11033–11053.
- [7] Yano, M., Kumada, H., Kage, M., et al.: The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. Hepatology, 1996, 23(6), 1334–1340.
- [8] 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 fibrosisdiagnosztika krónikus C-hepatitisben: aszpartát-aminotranszferáz/thrombocytá hányadosindex (APRI) és tranzien elasztográ-

- fia (FibroScan).] *Orv. Hetil.*, 2010, *151*(47), 1951–1955. [Hungarian]
- [9] *Horváth, G.*: New non-invasive tool for assessment of liver fibrosis: transient elastography. [A májfibrosis meghatározásának új, noninvaszív módszere: tranziens elasztográfia (FibroScan).] *Orv. Hetil.*, 2011, *152*(22), 860–865. [Hungarian]
- [10] *Pár, G., Trosits, A., Pakodi, F., et al.*: Liver stiffness measurement selects patients with chronic liver diseases at risk of bearing large oesophageal varices. *Z. Gastroenterol.*, 2013, *51*(5), A52 (Abstract).
- [11] *Pár, G., Vincze, Á., Berki, T., et al.*: Serum fibrosis markers (procollagen-III-peptide, hyaluronic acid, transforming growth factor beta-1), aspartate-aminotransferase to platelet ratio index (APRI), and transient elastography (FibroScan) in patients with chronic HCV infection. *Clin. Exp. Med. J.*, 2011, *5*(2–3), 101–118.
- [12] *Schaff, Z.*: The value of liver biopsy in chronic hepatitis. [A májbiopszia értéke krónikus hepatitisben.] *Orv. Hetil.*, 2011, *52*(22), 856–858. [Hungarian]
- [13] *Castera, L.*: Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology*, 2012, *142*(6), 1293–1302.e4.
- [14] *Wai, C. T., Greenon, J. K., Fontana, R. J.*: A simple non-invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2003, *38*(2), 518–526.
- [15] *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*(6), 1821–1827.
- [16] *Armstrong, M. J., Corbett, C., Hodson, J., et al.*: Operator training requirements and diagnostic accuracy of Fibroscan in routine clinical practice. *Postgrad. Med. J.*, 2013, *89*(1058), 685–692.
- [17] *Papastergiou, V., Tsochatzis, E., Burroughs, A. K.*: Non-invasive assessment of liver fibrosis. *Ann. Gastroenterol.*, 2012, *25*(3), 218–231.
- [18] *Friedrich-Rust, M., Nierhoff, J., Lupsor, M., et al.*: Performance of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J. Viral. Hepat.*, 2011, *19*(2), e212–e219.
- [19] *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*(11), 1933–1941.
- [20] *Huwart, L., Sempoux, C., Vicaut, E., et al.*: Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology*, 2008, *135*(1), 32–40.
- [21] *Castéra, L., Sebastiani, G., Le Bail, B., et al.*: Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J. Hepatol.*, 2010, *52*(2), 191–198.
- [22] *Boursier, J., de Ledinghen, V., Zarski, J. P., et al.*: Comparison of eight diagnostic algorithms for liver fibrosis in hepatitis C: new algorithms are more precise and entirely noninvasive. *Hepatology*, 2012, *55*(1), 58–67.
- [23] *European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection.* *J. Hepatol.*, 2014, *60*(2), 392–420.
- [24] *Tsochatzis, E., Crossan, C., Longworth, L., et al.*: Cost-effectiveness of noninvasive liver fibrosis tests for treatment decisions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2014, *60*(3), 832–843.
- [25] *D'Ambrosio, R., Aghemo, A., Rumi, M. G., et al.*: A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology*, 2012, *56*(2), 532–543.
- [26] *Martinez, S. M., Foucher, J., Combis, J. M., et al.*: Longitudinal liver stiffness assessment in patients with chronic hepatitis C undergoing antiviral therapy. *PLoS ONE*, 2012, *7*(10), e47715. doi:10.1371/journal.pone.0047715.
- [27] *Poynard, T., Moussali, 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*(4), 675–683.
- [28] *Fernández-Rodríguez, C. M., Alonso, S., Martínez, S. M., et al., Group for the Assessment of Prevention of Cirrhosis Complication and Virological Response (APREVIR)*: Peginterferon plus ribavirin and sustained virological response in HCV-related cirrhosis: Outcomes and factors predicting response. *Am. J. Gastroenterol.*, 2010, *105*(10), 2164–2173.
- [29] *Hézode, C., Castéra, L., Roudot-Thoraval, F., et al.*: Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2011, *34*(6), 656–663.
- [30] *Pár, 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. DOI: 10.1055/s-0034-1376110.
- [31] *Vergniol, J., Foucher, J., Terrebbonne, E., et al.*: Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2011, *140*(7), 1970–1979. e1–e3.
- [32] *Castéra, L., Pinzani, M., Bosch, J.*: Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J. Hepatol.*, 2012, *56*(3), 696–703.
- [33] *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*(2), 230–235.
- [34] *Bosch, J.*: Predictions from a hard liver. *J. Hepatol.*, 2006, *45*(2), 174–177.
- [35] *Garcia-Tsao, G., Escorsell, A., Zakko, M.*: Predicting the presence of significant portal hypertension and oesophageal varices in compensated cirrhotic patients. *Hepatology*, 1997, *26*, 360A (Abstract).
- [36] *Giannini, E. G., Zaman, A., Kreil, A., et al.*: Platelet count/spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices: results of a multicenter, prospective validation study. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006, *101*(11), 2511–2519.
- [37] *Sebastiani, G., Tempesta, D., Fattovich, G., et al.*: Prediction of oesophageal varices in hepatic cirrhosis by simple non-invasive markers: results of a multicenter, large-scale study. *J. Hepatol.*, 2010, *53*(4), 630–638.
- [38] *Galvin, Z., O'Neill, M. T., Lowry, D., et al.*: Transient elastography is a useful clinical tool to predict the presence of minimal hepatic encephalopathy in a cohort of compensated cirrhotic patients. *Falk Symposium 191*, London, Oct. 4–7, 2013.
- [39] *Calvaruso, V., Di Marco, V., Bronte, F., et al.*: High spleen stiffness is related to presence of esophageal varices in patients with HCV cirrhosis. *J. Hepatol.*, 2012, *56*(Suppl. 2), S409.
- [40] *Colecchia, A., Montrone, L., Scafoli, E., et al.*: Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology*, 2012, *143*(3), 646–654.
- [41] *Berzigotti, A., Seijo, S., Arena, U., et al.*: Elastography, spleen size and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*, 2013, *144*(1), 102–111.e1.
- [42] *Feier, D., Lupsor Platon, M., Stefanescu, H., et al.*: Transient elastography for the detection of hepatocellular carcinoma in viral C liver cirrhosis. Is there something else than increased liver stiffness? *J. Gastrointest. Liver Dis.*, 2013, *22*(3), 283–289.
- [43] *Yousef, M., Elsharkawy, A., El Beshlawy, M., et al.*: Use of ultrasonic transient elastography (Fibroscan) in the assessment of hepatic focal lesion stiffness. *Open J. Gastroenterol.*, 2013, *3*(2), 107–112.

(Pár Alajos dr.,
Pécs, Ifjúság u. 13., 7624
e-mail: par.alajos@pte.hu)