

A májfibrosis nem invazív jellemzésének lehetőségei a klinikai adatok tükrében

Egresi Anna oh. ■ Lengyel Gabriella dr.
Hagymási Krisztina dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A májsugor világszerte a vezető halálokok közé tartozik. A máj szövettani vizsgálata ma is a májbetegségek kórisméjének arany standardja. Újabban a figyelem a máj kötőszövetes átépülését jellemző nem invazív próbákra és mérésekre irányul, a májbiopszia veszélyei, szövődményei miatt. A szerzők összefoglaló közleményükben áttekintik a máj kötőszövetes átépülésének nem invazív közvetlen és közvetett jellemzésének lehetőségeit. Bemutatják a próbák sajátosságait (pozitív–negatív prediktív érték, érzékenység, fajlagosság). Kitérnek a tranziens elasztográfia (Fibroscan) klinikai alkalmazási lehetőségeire is. Az ismertetett módszerek között több hasznos, nem invazív eljárás van, amelyek jól használhatók a májfibrosis értékelésében, a betegségelfolyás és a terápiás válasz nyomon követésében. Pontosságuk kombinált, illetve szekvenciális alkalmazásukkal növelhető. *Orv. Hetil.*, 2015, *156*(2), 43–52.

Kulcsszavak: májfibrosis, nem invazív próbák, Fibroscan, AAR, APRI

Options of non-invasive assessment of liver fibrosis based on the clinical data

Liver cirrhosis is one of the leading causes of death worldwide. Liver biopsy is considered as the gold standard for the diagnosis of chronic liver diseases. Studies have focused on non-invasive markers for liver fibrosis because of the dangers and complications of liver biopsy. The authors review the non-invasive direct as well as indirect methods for liver fibrosis assessment and present the positive and negative predictive value, sensitivity and specificity of those. Clinical utilities of transient elastography (Fibroscan) is also reviewed. Non-invasive methods are useful in the assessment of liver fibrosis, monitoring disease progression and therapeutic response. Their accuracy can be increased by the combined or sequential use of non-invasive markers.

Keywords: liver fibrosis, non-invasive scores, Fibroscan, AAR, APRI

Egresi, A., Lengyel, G., Hagymási, K. [Options of non-invasive assessment of liver fibrosis based on the clinical data]. *Orv. Hetil.*, 2015, *156*(2), 43–52.

(Beérkezett: 2014. október 28.; elfogadva: 2014. november 13.)

Rövidítések

AAR = alanin-aminotranszferáz/aszpartát-aminotranszferáz arány; ALT = alanin-aminotranszferáz (GPT); API = életkor/thrombocyt index; APRI = aszpartát-aminotranszferáz/thrombocyt hányados; AST = aszpartát-aminotranszferáz (GOT); CDS = cirrhosis diszkriminációs score; ECM = extracelluláris mátrix; ET-1 = endothelin-1; GAPRI = gamma-glutamil-transzferáz/aszpartát-aminotranszferáz hányados; GUCI = Göteborg University Cirrhosis Index; HCV = hepatitis C-vírus; HGF = hepatocytanövekedési faktor; HSC = (hepatic stellate cell) csillagsejt; IGF-1 = inzulinszerű növekedési faktor; INR = international normalized ratio (protrombinidő); IQR = interkvartilis terjedelelem; kPa = kilopascal; LSE = (liver stiffness evaluation) májtömöttség-értékelés; MCP-1 = mono-

cytakemoattraktáns fehérje; MMP = mátrixmetalloproteáz; NASH = nem alkoholos steatohepatitis; NPV = negatív prediktív érték; PDGF = vérlemezke-eredetű növekedési faktor; PIIINP = III-as típusú prokollagén N-terminális propeptid; PPV = pozitív prediktív érték; TE = tranziens elasztográfia; TGF- β = szöveti növekedési faktor; TIMMP = szöveti gátló mátrixmetalloproteáz; ULN = (upper limit of normal) normális szint felső határa; WHO = Egészségügyi Világszervezet

A különböző kórokú májfibrosist az extracelluláris mátrix felhalmozódása és átépülése jellemzi. A máj kötőszövetes átalakulása meghatározásának arany standardja a májbiopszia. A májbiopszia invazív beavatkozás. A betegek

20–80%-a érez fájdalmat a mintavétel után [1]. A szövődmények (vérzés, epecsorgás, légmell) előfordulása 0,3–0,6%, a beavatkozás halálozása 0,009–0,12 [1, 2]. A májbiopszia ellenjavallt megnyúlt protrombinidő (INR>1,6), thrombocytopenia, ascites, bonyolult testalkati viszonyok, haemangioma vagy echinococcus-fertőzés gyanúja, illetve az együttműködés hiánya esetén. A fibrosis mértékének ellenőrzésére és a terápiás válasz nyomon követésére egyre ritkábban alkalmazzuk [3].

Több adat támasztja alá, hogy a fibrosis visszafordítható, és szükség lenne a korai kimutatására [2], nem invazív mutatókra, amelyekkel a fibrosis mértékét meghatározhatjuk. Számos vizsgálat zajlik a rutin kórismében alkalmazható jellemzők bevezetésére.

A mindennapi gyakorlatban használt laboratóriumi paraméterek és bizonyos biometriai mutatók felhasználásával, valamint különböző képletek segítségével megbecsülhető a kötőszöveti átalakulás mértéke. Egy további nem invazív eljárás a tranziens elasztográfia (Fibroscan), amelynek során nemcsak a máj tömörsége mérhető ultrahang segítségével, hanem az elzsírosodás mértéke is.

A szerzők összefoglaló közleményükben ismertetik és összehasonlítják a nem invazív mutatók statisztikai jellemzőit, kitérve klinikai hasznukra is.

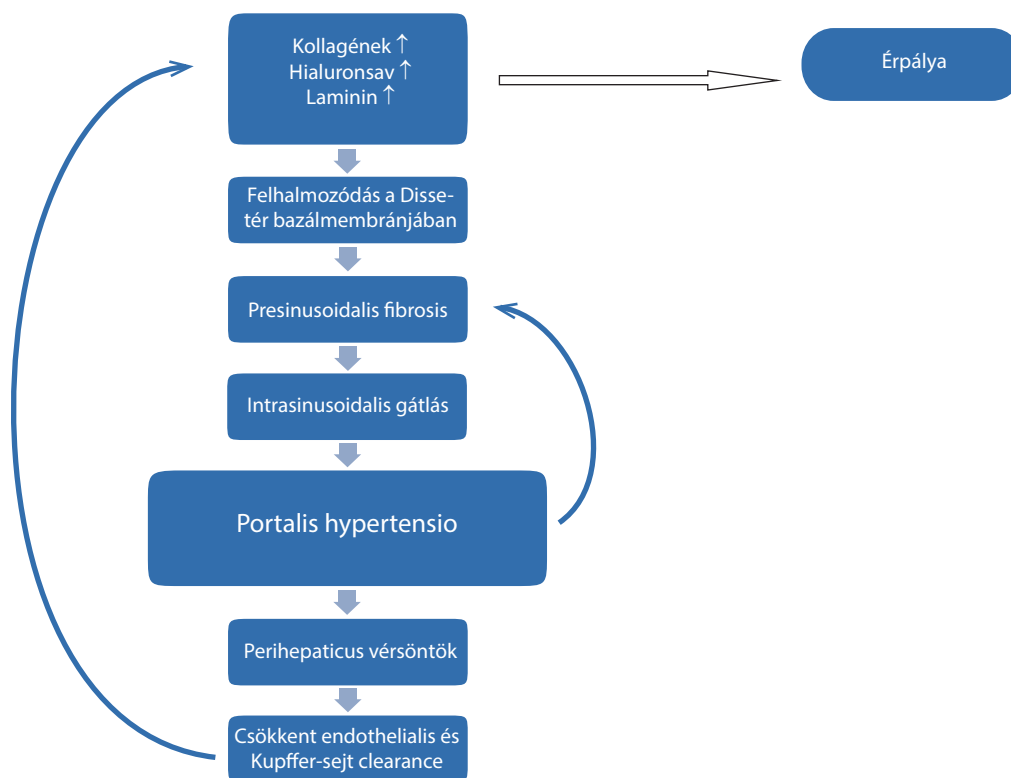
A májzsugor kialakulásának folyamata

A májzsugor világszerte vezető halálok. Az alkohol mellett a leggyakoribb kóroki tényezők a hepatitis B- és C-fertőzés. A cryptogen cirrhosisok száma is növekszik,

amelynek hátterében elsősorban a nem alkoholos steatohepatitis gyakoribbá válása áll [3].

A májat károsító ágenstől függetlenül a májkárosodás mértékének függvényében jellegzetes morfológiai, illetve klinikai kép alakul ki.

A máj kötőszövetes átépülésének (1. ábra) mozgatója a májsejtkárosodás (necrosis vagy apoptosis) és a folyamatos gyulladási reakció, ami a subendothelialis térben közvetlenül a hepatocyták szomszédságában egy nem parenchymalis sejtcsoportot aktivál. Ezek a sejtek, az úgynevezett csillagsejtek, Ito-sejtek vagy A-vitamint raktározó sejtek [4, 5] csupán a teljes májtérfogat 1,4%-át alkotják, és 4–6 ilyen sejt jut 100 májsejtre [4]. Fiziológián ezek a sejtek tárolják a normális májszövetben a retinoidok 80%-át. Májkárosodás során azonban ezek a sejtek myofibroblastokká differenciálódnak, amelyek majdnem az összes kötőszöveti elem szintézisére (kollagén, elasztin, szerkezeti glikoprotein, proteoglikán, hialuronsav) képesek, ezzel megteremtve a máj kötőszövetes átalakulásának alapját [4]. Bár a csillagsejtek (hepatic stellate cell – HSC) játsszák a legnagyobb szerepet, más sejtek is részt vesznek ebben a folyamatban. A HSC-k mellett csontvelő-eredetű fibrocyták áramlanak a sérült májszövetbe [6], emellett a portalis fibroblastok és az epeúti epithelsejtek mátrixtermelése is hozzájárul a fibrosis kialakulásához [7]. A myofibroblastok nemcsak a kötőszöveti elemek széles spektrumát képesek termelni, hanem fibrogenetikus citokineket és enzimeket is szintetizálnak, amelyek a kollagének katabolizmusát és más mátrixalkotókat, például a mátrixmetalloproteázokat



1. ábra | A máj kötőszövetes átépülésének folyamata

1. táblázat | A májbiopszia szemikvantitatív jellemzése

Módosított Knodell-score	
Grade (portalis és lobularis gyulladás)	
0	Portalis gyulladás nincs vagy minimális
1	Portalis vagy lobularis gyulladás, de necrosis nincs
2	Enyhe zárólemez-necrosis és/vagy fokális lobularis necrosis
3	Mérsékelt fokú zárólemez-necrosis és/vagy kifejezett fokális sejtnecrosis
4	Súlyos zárólemez-necrosis és/vagy bridging necrosis
Stage (fibrosis)	
0	Fibrosis nincs
1	Portalis fibrosis
2	Periportalis vagy portoportalis septumok
3	Szerkezeti torzulás (bridging), de cirrhosis nincs
4	Cirrhosis

METAVIR	
Stage	
F0	Fibrosis nincs
F1	Portalis fibrosis
F2	Portalis fibrosis kevés septummal
F3	Számos septum, de cirrhosis nincs
F4	Cirrhosis
Aktivitás (grade)	
A0	Szövettani necroinflammatio nincs
A1	Minimális aktivitás
A2	Mérsékelt aktivitás
A3	Jelentős aktivitás

Ishak	
Aktivitás	
0	Gyulladás nincs
1	Fokális, kevés portalis gyulladás
2	Fokális, enyhe gyulladás
3	Mérsékelt fokú aktivitás
4	Jelentős gyulladás, minden portalis területre kiterjed
Fibrosis	
0	Fibrosis nincs
1	Néhány portalis terület fibroticus kiterjedése, rövid fibrosus septummal vagy a nélkül
2	A legtöbb portalis terület fibroticus kiterjedése, rövid fibrosus septummal vagy a nélkül
3	A legtöbb portalis terület fibroticus kiterjedése, néhány portoportalis bridging
4	A portalis tér fibroticus kiterjedése jelentős áthidalással, portocentralisan is

5	Jelentős bridging (portoportalis és/vagy portocentralis), néhány nodulus (inkomplett cirrhosis)
6	Cirrhosis

(MMP) és azok szöveti gátlóinak (TIMMP) működését szabályozzák [4]. A HSC-k aktiválódását és myofibroblastokká történő átalakulását a Kupffer-sejtekkel, hepatocytákkal, sinusoidalis endothelsejtekkel, thrombocytákkal, lymphocytákkal és hízósejtekkel történő sejtes kölcsönhatások, valamint növekedési faktorok, kemokinok és reaktív oxigéngyökök által közvetített parakrin stimuláció irányítják [4, 8]. Fontos peptidmediátorok a TGF- β , a PDGF, az IGF-1, az ET-1, az MCP-1 és a HGF [7]. A TGF- β játssza a legfontosabb szerepet a fibrosis kialakulásában, mivel a nyugvó csillagsejtek myofibroblastokká alakulását aktiválja, az extracelluláris mátrix szintézisét serkenti, valamint gátolja lebontásukat és beindítja a májsejtek apoptózisát [9, 10].

A máj kötőszövetes átépülésének kórisméje

Májbiopszia

Jelenleg a krónikus májbetegségek (vírushepatitisek, nem alkoholos zsírmájbetegség, alkoholos zsírmáj, autoimmun hepatitisek stb.) kötőszövetes átépülésének jellemzésére használt arany standard a májbiopszia. Jellemzi a hepatocytakárosodás (grading) és a kötőszövetes átalakulás (staging), valamint az elzsírosodás mértékét (1. táblázat), illetve információt ad a vas- és rézfelzapóródásról, segíti az elkülönítő kórismét. A módszer klinikai hasznát korlátozza, hogy csak egy kis parenchyma-részletet (1/500 000-ed) jellemez, így az egész májszövet állapotának megítélése nem lehetséges [11, 12]. A fibrosis fokának megfelelő jellemzésére legalább 20–30 mm hosszú, legalább 11 portalis traktust tartalmazó szövetminta alkalmas [13]. A 15 mm-es biopsziák 65%-a, a 25 mm-es biopsziák 75%-a kerül megfelelő véleményezésre, a minta hosszának növelésével a mintavételből származó hiba csökkenthető [12]. Az esetek 20–50%-ában a cirrhosis nem kerül felismerésre a mintavételből származó hiba miatt [11]. A szövettani vélemény nagyban függ a vizsgálatot végző patológus gyakorlottságától, amely a fibrosis fokának megítélését 15–33%-ban, a necroinflammatio mértékének megítélését 10%-ban befolyásolja [11].

Bár a májbiopszia jelenti a kórisme felállításának alapját, invazív beavatkozásról van szó. Súlyos szövődmények léphetnek fel a mintavétel során: vérzés, fertőzés, pneumothorax, bélperforáció. Fájdalom az esetek 20–84%-ában jelentkezik [12, 13, 14]. Halálozás 1:10³–1:10⁴ [10], 96%-ban az első 24 órán belül [15], gyakran vérzés (1/2500–1/10 000 biopszia) vagy epés peritonitis következtében történik [11, 14]. A májbiopsziát

végző gyakorlottsága meghatározza a szövődmények gyakoriságát, de nem befolyásolja a fájdalom kialakulását vagy a szövettani diagnózist [14]. A transjugularis májbiopszia csak néhány centrumban elérhető, biztonságosabb, jobban tolerálható és a hepaticus vénás nyomásgradiens mérésére is alkalmas [13].

A májbiopszia korlátai miatt nőtt meg az elmúlt évtizedekben az igény egyéb, olcsó, nem invazív, reprodukálható diagnosztikai módszerek kifejlesztésére, amelyek a máj kötőszövetes átépülésének mértékét jellemzik a korai fibrosistól a korai kompenzált cirrhosisig [16].

Nem invazív mutatók

Direkt szérum-fibrosismarkerek

A máj kötőszövetes átalakulása a szérumban mérhető mutatók segítségével is jellemezhető. Ezek a jelzőmolekulák mátrixalkotók, amelyeket főként a myofibroblasztokká aktiválódott HSC-k termelnek vagy a Kupffersejtek hibás működése következtében halmozódnak fel, illetve enzimek és citokinek is lehetnek (2. táblázat) [4, 14].

Számos vizsgált prokollagén és kollagénfragmentum közül a III-as típusú prokollagén N-terminális propeptidje (PIIINP) bizonyult (korlátozottan) hasznosnak, de

széles körben még nem elfogadottá a fibrosis jellemzésére [4, 17]. A PIIINP meghatározása 76–78%-os érzékenységgel és 71–81%-os fajlagossággal jellemzi a kötőszövetes átalakulást [17]. A PIIINP azonban nem májspecifikus biomarker, szintje emelkedett lehet tüdőfibrosisban, acromegáliában, rheumatoid betegségekben, illetve krónikus pancreatitisben is [4].

Számos vizsgálatban a HSC-k által termelt, a máj sinusoidalis sejtek által bontott glükózaminoglikán hialuronsav bizonyult a legjobb fibrosis-biomarkernek. Az aktivált HSC-k serkentik a szintézisét, a sinusoidalis véráramba választódik ki, és rövid felezési idővel (2–9 perc) jelenik meg a keringésben [18]. Érzékenysége 86–100%, fajlagossága 88%, negatív prediktív értéke 98–100% nem alkoholos steatohepatitis, de egyéb kórokú májfibrosis jellemzésében is [19, 20].

A TGF- β koncentrációja is megemelkedik a plazmában idült májbetegségekben [21]. Szintje összefügg az AST- és ALT-emelkedéssel. Májsejtelhalásban kiáramlik a májsejtekből, ezért inkább a necrosis jelzőmolekulája, semmint a fibrosisé [22].

A direkt markerek kombinálásával (ELF-test, Fibrometer, Fibrospect, Hepascore) a diagnosztikus pontosság javítható (2. táblázat).

A direkt fibrosisjelzők hasznát korlátozza, hogy az aktuális mátrixforgalmat jellemzik, s így kifejezett gyulla-

2. táblázat | A májfibrosis nem invazív mutatóinak áttekintése [13]

Direkt fibrosismarkerek	Indirekt fibrosismarkerek	Szabadalmaztatott markerek	Képkötő eljárások
<i>Glükózaminoglikánok</i>	AST/ALT arány (AAR)	Fibrotest	Tranziens elasztográfia
Hialuronsav	PGA	Fibroindex	(Fibroscan)
<i>Glikoproteinek és MMP-k</i>	APRI	Hepascore	MR-elasztográfia
Laminin	Forns index	Fibrospect	Acoustic radiation Force impulses
Undulin	FIB-4	Enhanced liver fibrosis score	(ARFI)
Vitronectin	Lok index	Fibrometer	Fibro-CT
YKL-40	Fibrosis probability index		
Metalloproteáz-1, -2	GUCI		
Metalloproteázok szöveti gátlói	Virahep-C model		
sICAM-1, s-VCAM-1	SHASTA index		
<i>Kollagéndegradáció-fragmentumok</i>	BAAT		
Prokollagén típus I karboxi-terminalis peptid	NAFLD fibrosis score		
Prokollagén típus III aminoterminalis peptid	BARD		
Kollagén IV			
Kollagén VI			
<i>ECM-enzimek</i>			
Prozil-hidroxiláz			
Monoaminoxidáz			
Lizil-oxidáz, -hidroxiláz			
Kollagén peptidáz			
<i>Citokinek</i>			
TGF- β			
CTGF			

APRI = AST-to-Platelet Ratio Index; sICAM-1 = szolúbilis intercelluláris adhéziós molekula-1; BAAT = BMI, Age (életkor), ALT, szérumtriglicerid; BARD = BMI, AST/ALT ratio (arány), diabetes; CTGF = kötőszöveti növekedési faktor; ECM = extracelluláris mátrix; GUCI = Göteborg University Cirrhosis Index; PGA = protrombinindex, γ -glutamil-transzpeptidáz, apolipoprotein-A1; SHASTA index = szérum-hialuronsav (HA), AST, albumin; sVCAM-1 = szolúbilis vasculáris sejtadhéziós molekula-1; TGF- β = transzformáló növekedési faktor- β .

3. táblázat | A májfibrosist jellemző indirekt mutatók

Mutató	Etiológia
AAR	AST, ALT
APRI	AST, thrombocytaszám
GAPRI	GGT, thrombocytaszám
FIB-4	Életkor, ALT, AST, thrombocytaszám
API	Életkor, thrombocytaszám
CDS	Thrombocytaszám, ALT, AST, INR
GUCI	AST, INR, thrombocytaszám
Fibrosisindex	Thrombocytaszám, albumin
FibroQ	Életkor, AST, INR, ALT, thrombocytaszám
Lok index	Thrombocytaszám, AST, ALT, INR
Fibrosis probability index (FPI)	Életkor, korábbi alkoholfogyasztás, AST, koleszterin, HOMA-IR
Virahep-C	AST, thrombocytaszám, ALP, életkor

4. táblázat | A májfibrosist jellemző szabadalmaztatott panelek

Panel	Etiológia
Fibrotest	GGT, haptoglobin, bilirubin, A1 apolipoprotein, α 2-makroglobulin
Fibrometer	Thrombocytaszám, INR, makroglobulin, AST, hialuronsav, életkor, urea
Hepascore	Életkor, nem, α 2-makroglobulin, hialuronsav, bilirubin, GGT
ELF test	III. típusú kollagén N-terminális propeptidje, hialuronsav, TIMMP-1, életkor
Fibroindex	Thrombocytaszám, AST, α -globulin
Fibrospect	α 2-makroglobulin, hialuronsav, TIMP-1
MP3	MMP-3, TIMMP-1

HBV = hepatitis B-vírus; HCV = hepatitis C-vírus; MMP-3 = mátrix-metalloproteáz-1; TIMMP-1 = metalloproteázok szöveti gátló-1.

dásban is jelentősen megemelkedhet a szintjük. Nem fajlagosak a májra, így más gyulladásos állapot is emelheti szérumszintjüket. Aktuális szérumszintjüket kiválasztásuk is, az endothelialis diszfunkció, a csökkent epekiválasztás vagy a csökkent veseműködés is befolyásolhatja [23]. Meghatározásuk költséges [16].

Indirekt fibrosismutatók

A közvetlen jelzők a májban zajló gyulladás következtében kerülnek a vérbe, a máj által kiválasztott vagy termelt molekulák, illetve a májműködési zavar következtében

mezgavart folyamatok jelzői [23]. A máj kötőszövetes átalakulásának mértékét meghatározhatjuk rutin laboratóriumi, hematológiai, valamint biokémiai paraméterek (cytolysis: AST, ALT; cholestasis: GGT, bilirubin; hepatocytaszintetizáló működés: INR, koleszterin, Apo-A1, haptoglobin, N-glikán; hypersplenía: thrombocytaszám) felhasználásával és különböző képletek segítségével, amelyek közül néhány elérhető, másokat szabadalom véd (3. és 4. táblázat).

Körülbelül 20 pontrendszer, index ismert az irodalomban, amelyek rutin laboratóriumi paraméterek felhasználásával jellemzik a májfibrosist, jellemzően többtenyezősek [16]. A leggyakrabban használtak kerülnek ismertetésre az alábbiakban (5. és 6. táblázat).

AAR

Az AST/ALT arány jól korrelál a fibrosis mértékével. A vizsgálat érzékenysége (44–46%) és fajlagossága (88,7–91%) a különböző tanulmányokban hasonló [24]. A pozitív prediktív érték 50%, a negatív prediktív érték 88,7% [24]. Az AST/ALT arány emelkedése cirrhoticus betegeknél az AST-kiválasztás csökkenésével magyarázható [24]. A májsejtsérülés a mitochondriumok károsodását is jelenti, amelynek a mitochondrialis és citoplasmaticus AST-felszabadulás az eredménye [25].

5. táblázat | A szérum-fibrosismarkereket jellemző mutatók értelmezése [14]

Mutató	
AUROC	Szenzitivitás és a hamis pozitívítás (1-specificitás) közötti kapcsolat görbéje a teszt különböző cut-off pontjainál
Szenzitivitás (érzékenység)	Annak a valószínűsége, hogy a teszt értéke pozitív akkor, ha fennáll a vizsgált betegség, valóban pozitív (valóban pozitív+hamisan negatív)
Specifitás (fajlagosság)	Annak a valószínűsége, hogy a teszt értéke negatív lesz akkor, ha nem áll fenn a vizsgált betegség, valóban negatív (valóban negatív+hamisan pozitív)
Pozitív prediktív érték (PPV)	Egy pozitív teszteredmény megbízhatósága, annak a valószínűsége, hogy egy pozitív eredmény esetében a betegség valóban fennáll, valóban pozitív (valóban pozitív+hamisan pozitív)
Negatív prediktív érték (NPV)	Egy negatív teszteredmény megbízhatósága, annak a valószínűsége, hogy egy negatív eredmény esetében a betegség nem áll fenn, valóban negatív (valóban negatív+hamisan negatív)

6. táblázat | Fibrosismutatók érzékenysége, fajlagossága, pozitív prediktív értéke, negatív prediktív értéke [13, 14]

	AUROC		Érzékenység		Fajlagosság		PPV		NPV	
	≥F2	F4	≥F2	F4	≥F2	F4	≥F2	F4	≥F2	F4
HA	0,73–0,86	0,89–0,92	64,5–75	79,2–100	81–91,2	80–89,4	44–86,3	63–100	78,5–93	99–100
Laminin	0,77–0,82	NA	80	NA	83	NA	NA	NA	NA	NA
YKL-40	0,70–0,81	0,80	78	80	81	77	61,2–80	73	68,4–79	78
IV kollagén	0,74–0,83	0,60	65	60	69	61	67	61	66	60
Prokollagén III	0,69–0,75	0,73–0,79	70–78	60–77	63,4–75	74–66	76	69	77	67
APRI	0,68–0,88	0,61–0,94	41–91	57–89	47–95	75–93	61–88	38–57	64–86	93–98
AAR	NA	0,51–0,83	NA	46,7–78	NA	95,9–100	NA	73,7–100	NA	80,7–89
Forns index	0,60–0,86	NA	79,8–94	NA	61,2–95	NA	66–94,7	NA	63,8–96	NA
FIB-4	0,82–0,89	0,79–0,91	37,6–74,3	NA	80,1–98,2	NA	82,1	NA	94,7	NA
GUCI	NA	0,85	NA	80	NA	78	NA	31	NA	97
Lok index	NA	0,78–0,81	NA	37–92	NA	30–94	NA	32–75	NA	84–91
Virahep C	0,83	NA	51–90	NA	54–90	NA	53–75	NA	76–90	NA
FPI	0,77	NA	42–85	NA	48–98	NA	87	NA	93	NA
Fibrotest	0,74–0,87	0,71–0,87	65–77	50–87	72–91	70–92,9	76–80	57,9–93	66,7–81	44–90,5
Forns index	0,60–0,86	0,81	58,3–94	NA	61,2–95	NA	66–100	NA	35,9–96	NA
Fibrometer	0,85–0,89	0,91	80,5–89	94,1	84,1–89,9	87,6	82–86,3	68	77,6–82,5	94,7
Hepascore	0,79–0,85	0,85–0,94	53–82	71–76,5	65–92	84–89,8	70–88	64,9	63,5–78	89,6–98
ELF	0,80	NA	90	NA	31	NA	27,5	NA	92	NA
Fibroindex	0,58–0,83	NA	35,8–49,9	NA	97,4–100	NA	94,3–100	NA	43,4–62,4	NA
Fibrospect	0,82–0,87	NA	71,8–93,0	NA	66–73,9	NA	60,9–82,6	NA	77,7–94	NA

APRI

Az APRI az AST-aktivitás és a thrombocytaszám aránya. Előrehaladott fibrosisban a betegek thrombocytaszáma jelentősen csökken, ami a csökkent hepaticus trombotin szintézisnek, a fokozott lebontásnak, a portális hipertenzióknak és a HCV myelosuppressív hatásának a következménye [26]. *Fouad és mtsai* vizsgálata alapján az APRI érzékenysége 46,7%, fajlagossága 87,1%, pozitív prediktív értéke 46,7%, negatív prediktív értéke 87,1% [24].

Pár Alajos és Pár Gabriella munkája alapján a <0,5 APRI a szignifikáns (F≥2) fibrosis tekintetében 74,4%-os érzékenységgű, 70%-os fajlagossággű, pozitív prediktív értéke (PPV) 79,5%, negatív prediktív értéke (NPV) 63,6% volt [27]. A >1,5 APRI-érték a cirrhosis (F4) tekintetében 67,8%-os érzékenységgű és 94,11%-os fajlagossággű, a PPV 86,36%, az NPV 84,2% volt [27].

Az APRI a leggyakrabban vizsgált nem invazív jelző májfibrosisban. Az idült hepatitis C-fertőzéshez társuló fibrosis kimutatásában kevésbé pontos, ezért a napi gyakorlatban nem használható [13].

GAPRI

Hasonlóan az APRI-hoz, a GAPRI két egyszerűen vizsgálható paraméterből számítható. A GGT és a thrombocytaszám aránya adja meg a GAPRI értékét. Fibrosisban hasonló mechanizmussal a GGT-aktivitás is megemelkedik ugyanúgy, mint az AST [24].

API

Az életkor nagyban befolyásolja a kötőszövetes átépülés progressziójának mértékét, amely a sejtöregedéssel magyarázható [28]. Az életkor/thrombocyt index a különböző tanulmányok szerint 60% és 80,6% érzékenységgű, illetve fajlagossággű, valamint 42,86% és 89,29% PPV- és NPV-értékű [24, 28].

GUCI

A Göteborg University Cirrhosis Index az AST, az INR és a thrombocytaszám felhasználásával számolható ki. *Fouad és mtsai* [24] 60%-os érzékenységet, 88,7%-os fajlagosságot, és a PPV és az NPV értékét 89,83%-nak és

80,52%-nak találták a májzsugor kórisméjében. Hasonló eredményeket közöltek *Islam és mtsai*, valamint *Ehsan és mtsai* is 89%-os fajlagossággal és 74%-os érzékenységgel [29].

FIB-4

Ebben a képletben szerepelnek a legfontosabb változók a fibrosis tekintetében, úgymint az életkor, az AST, az ALT és a thrombocytaszám. A legtöbbet vizsgált, különböző kórokú (HCV, HBV, NAFLD) májfibrosisban a megbízható mutatók egyike. *Sterling és mtsai* [30], illetve *Usler és mtsai* [1] hasonló eredményeket közöltek 62–70%-os érzékenységgel és 64–74%-os fajlagossággal, míg $FIB=4 < 1,45$ (F2–F4) 74,3%-os érzékenységgel, 80,1%-os fajlagossággal zárja ki az előrehaladott fibrosist (NPV: 94,7%, AUROC: 0,85).

CDS

A cirrhosis discriminating score az INR-t, az AAR-t és a thrombocytaszámot használja fel. *Fouad és mtsai* szerint értéke ugyan szignifikánsan korrelál a fibrosis, de nem mutat összefüggést az aktivitással [24].

Fibrosisindex

Az *Obta és mtsai* által kidolgozott képlet, a Fibrosisindex (FI) a thrombocytaszámot és az albuminkoncentrációt veszi alapul, könnyen alkalmazható a gyakorlatban [32]. A Fibrosisindex 77,1%-os érzékenységet és 68,5%-os fajlagosságot (PPV: 80,7%, NPV: 63,6%) mutatott szignifikáns fibrosisban (F2–F4) [32]. Kiterjedt fibrosisban (F4) 70,8%-os és 98,2%-os érzékenységet és fajlagosságot közöltek [32]. A módszer alkalmas lehet enyhe fibrosis (F0–F1) kimutatására is (érzékenység: 68,5%, fajlagosság: 77,1%, PPV: 63,6%, NPV: 80,7) [32].

FibroQ

Hsieh és mtsai a FibroQ mutatót vizsgálták. Szignifikáns fibrosisnál (F2–F4) 79%-osnak találták az érzékenységet és 71%-osnak a fajlagosságot (PPV: 93%, NPV: 41%) [33]. Kiterjedt fibrosisban (F4) viszont szoros korrelációt mutattak ki: 100%-os érzékenység, 65%-os fajlagosság (PPV: 11,3%, NPV: 100%) [33].

„Szabadalom által védett” szérumpanellek

A szabadalmaztatott fibrosismutatókat indirekt, illetve direkt fibrosismutatók felhasználásával képezik: Fibrotest (Fibrosure), Fibroindex, Hepascore, Fibrometes, Fibrospect, ELF test, Fibroindex (2., 4. és 6. táblázat). Az ELF testet több direkt fibrosismutató felhasználásával számítják, számos májbetegségben alkalmas a fibrosis ($\geq F2$) szűrésére (szenzitivitás 90%, NPV: 92%) [13].

A Fibrotest-Fibrosure vitathatatlanul a legelterjedtebben validált. 2001-ben írták le először, azóta több mint 60 vizsgálatban tanulmányozták, a vizsgálatok egyharmada az üzleti alapokra helyező tudományos csoporttól független volt. Különböző etiológiájú idült májbetegségben vizsgálták (HCV, HBV, ALD, NAFL, HIV/HCV koinfekció). Több mint 3000 betegnél, leginkább HCV-fertőzöttekben tanulmányozták a független szerzők. A paramétert befolyásolja a bilirubinkoncentráció más eredetű emelkedése (cholestasis, Gilbert-kór), a haptoglobinkoncentráció haemolysis eredményezte csökkenése, illetve a haptoglobin és az $\alpha 2$ -makroglobulin koncentrációjának más eredetű emelkedése [14].

Szérum-fibrosismarkereket kombináló algoritmusok

A fibrosist nem invazív módon jelző markerek pontossága különbözik az egyes vizsgálatokban, illetve kórokú májbetegségekben. Diagnosztikus pontosságuk nem haladja meg a 75–80%-ot, ez azonban diagnosztikus algoritmusok alkalmazásával növelhető. A májbiopsziák száma ezúton csökkenthető, vagy csak azokban az esetekben indokolt, ahol a nem invazív jelző nem megbízható. Az APRI és második vonalban a költségesebb Fibrotest-Fibroscale szekvenciális alkalmazásával (SAFE biopsy algorithm) a májbiopszia csak a harmadik vonalban jött szóba, azokban az esetekben, ahol az első két jelző pontatlan volt, illetve értékük alapján nem volt egyértelmű a fibrosis mértéke [14]. A SAFE biopszia pontossága 90% volt szignifikáns fibrosis, és 93% cirrhosis esetében, a biopsziák 45–82%-a volt elkerülhető. Egy másik munkacsoport által összeállított Fibropaca algoritmus (Fibrotest-Fibrosure, APRI és/vagy Forns index) pontossága 81,3% volt, a biopsziák 81,3%-a volt elkerülhető [34]. A Fibrotest és APRI alkalmazásával létrehozott Leroy's algoritmus pozitív és negatív prediktív értéke körülbelül 95% [35], de nem volt reprodukálható [14]. A Hepascore és az APRI új szekvenciális kombinációjával >94% feletti pontosság volt elérhető [36].

Képalkotó eljárások

Fibroscan

A Fibroscan egy gyors, nem invazív, ismételt eljárás a máj tömörségének mérésére, amelynek értéke a májfibrosis mértékével korrelál. Százszor nagyobb májzsövetet jellemez, mint a májbiopszia, így reprezentatívabb. A készülék egy módosított ultrahangjelet bocsát ki, majd a rezgésbe hozott anyagról visszaverődő hullám sebességét méri. A lökéshullám terjedési sebessége annál gyorsabb, minél tömöttebb a májzsövet, vagyis minél kifejezettebb a fibrosis mértéke [37]. A vizsgálat gyors (5–10 perc), egyszerű és 100-szor nagyobb (4×1 cm) májzsövetet jellemez, mint a májbiopszia. A készülék 10 sikeres

mérésből átlagot és IQR-t (interkvartilis-terjedelem) számít [37]. Az IQR az első és harmadik kvartilis különbsége. Ez a számított érték az úgynevezett LSE (liver stiffness evaluation), ami a tíz sikeres mérés átlaga. Az LSE értéke 2,5 (alacsony tömötségi fok) és 75 kPa (magas tömötségi fok) között van [37]. A 7,1–8,7 közötti cut-off érték jellemzi a szignifikáns fibrosist, a 12,5–14,5 kPa közötti érték a cirrhosist [14]. A tömötség mértéke jól korrelál a portalis hipertonia szövödményeivel (cut-off érték: 27,5, 37,5, 49,1, 53,7, 62,7 kPa >90% negatív prediktív értékű a másod-harmad fokú nyelőcső-varicositas, Child-Pugh B–C stádium, ascites, hepatocellularis carcinoma, nyelőcsővérzés irányában) [12, 16].

A sikeresség mértékét a sikeres vizsgálatok száma/az összes mérés aránya adja meg. A vizsgálat sikerét a vizsgáló gyakorlata, a beteg életkora, az intercostalis rés szélessége, az ascites jelenléte, a testtömegindex és a viscerális zsírszövet is befolyásolja [2].

Az LSE szignifikánsan korrelál a máj kötőszövetes átalakulásának mértékével (kevésbé a cirrhosis fokával) különböző etiológiájú májbetegségekből [38, 39, 40]. *Armstrong és mtsai* a Fibroscan érzékenységét 86%-osnak, fajlagosságát 58%-osnak találták szignifikáns fibrosisban (Ishak 3–6) [37]. Kiterjedt fibrosisban (Ishak 5–6) pedig 100%-os érzékenységet és 47%-os fajlagosságot (PPV: 27%, NPV: 100%) közöltek [37].

90%-os valószínűséggel szűri a cirrhosist, de a kevésbé előrehaladott fibrosis kimutatásában pontatlanabb. Pontosabb a cirrhosis előrejelzésében, mint a szérummarker, a cirrhosis korai kimutatásának legjobb jelzője [13].

A kutatások többsége a vírushepatitis által okozott májkárosodásokra fókuszál, de vizsgálták az alkoholos és nem alkoholos steatohepatitisek során mérhető fibrosist is.

Bár Magyarországon csak néhány központban végeznek ilyen vizsgálatokat, Európában széles körben használják a Fibroscan nyújtotta lehetőségeket. Az Egyesült Királyságban például 70 kórházban 134 készüléket alkalmaznak [37]. A májkárosodás súlyosságának, a fibrosis stádium megítélésének vonatkozásában a TE az esetek nagy többségében kiváltja a májbiopsziát, de az etiológia vonatkozásában nem ad információt, ezekben az esetekben nem helyettesíti a májbiopsziát [38, 39, 40, 41].

Hasonlóan nem jellemzi a körülírt májváltozásokat és dignitásukat sem [41]. Javasolt azonban elvégzése idült, diffúz májbetegségekből a fibrosis változásának követésére [41].

Az acoustic radiation force impulse (ARFI) technika a hagyományos ultrahangot használja a májtömötség real-time megítélésére. A vizsgálat által jellemzett májszövet kisebb (10 mm×6 mm), diagnosztikus pontossága jó, jobb a Fibroscanhoz viszonyítva a cirrhosis (AUROC: 0,89), illetve a szignifikáns (≥F2), súlyos fibrosis (F3–F4) kimutatásában (AUROC: 0,86, 0,94). A nem invazív paraméterekhez viszonyítva pontosabb. A májelzsírosodás nem befolyásolja az eredményt. További vizsgálatok szükségesek a rutinyakorlatban történő al-

kalmazása előtt, de mindenképpen előnye a módszernek, hogy a hagyományos ultrahangokba integrálható szoftverekkel használható [13, 23].

A májfibrosis megítélésének újabb, alternatív, non-invazív lehetőségei közé tartozik az MR-elasztográfia. Jelenleg, legalábbis költséghatékonyság tekintetében, alulmarad a TE-vel szemben, de elvégezhető olyan esetekben is (például nagyfokú elhízás, jelentős mennyiségű ascites), amikor a TE nem [41]. Extrém elhízottakban, klausztrofóbiásoknál, előrehaladott haemochromatosisban szenvedőknél nem alkalmazható. Az MR-elasztográfia érzékenyebb a Fibroscanhoz összehasonlítva a ≥F2 fibrosis kimutatásában [13, 23].

Következtetések

A fibrosis súlyosságának követése nagy jelentőségű a természetes kórlefolyás, a kezelés hatásosságának, valamint a testsúlycsökkenés hatásának ellenőrzésében. A laboratóriumi vizsgálatok e vonatkozásban nem vagy csak nagyon áttételesen adnak információt. A kezelés megkezdésének, a terápiaváltás vagy a májtranszplantáció szükségességének megítélésében, időpontjának megválasztásában is igen nagy szerepet játszik a fibrosis mértékének, esetleges progressziójának ismerete [41]. A nem invazív jelzőknek a betegségelfolyás és a klinikai esemé-

7. táblázat | A nem invazív fibrosismarkerek és a májbiopszia összehasonlítása [11, 14]

	Nem invazív markerek	Májbiopszia
Költség	150–450 \$	1000–2200 \$
Eredményig eltelt idő	Laboratóriumtól függően <2 h	Minimum 24–72 h
Álnegativitás	25%-ig	30%-ig
Szövödmény	Gyakorlatilag nincs	Vérzés, fájdalom, halálozás
Pontosság	≈80%	80%
Ellenjavallat	Álpozitivitást okozó állapotok	Vérékenység, coagulopathia, ascites, nem kooperáló beteg
Minta alkalmassága	Garantált	Minimum 1,5 cm hosszúságú, 6–8 portalis traktust tartalmazó, körülbelül 50%
Vizsgáló hibája	Nincs, gép generálta eredmények	Gyakorlatfüggő, 10% gyulladásban, 30% fibrosisban
Monitorozás	Ismételhető, monitorozásra alkalmas	Invazív, kockázatos, betegek elfogadottsága kicsi
Korlátai	Nincs	Mintavételi hiba, vizsgálok közötti különbség, gyakran igényel hospitalizációt

nyek előrejelzésében (nyelőcsővarixok jelenléte) is szerepük van. A leggyakrabban használt pontrendszerek az APRI és a Fibrotest. A legtöbb nem invazív jelzöt idült C-vírus-fertőzöttekben validálták és használták (3. és 4. táblázat).

A szérumbiomarkereknek számos hátránya is van (7. táblázat). A közepes fibrosis (METAVIR-stádium 2, Ishak-stádium 2–3) kimutatásában nem pontosak, nem májfajlagosak, szintjüket a veseműködés, a postprandialis status és az extrahepaticus fibrogenesis is befolyásolja [13]. A Fibrotest eredményét a haemolysis, a Gilbert-szindróma, más gyulladásos állapotok is meghatározhatják. A szabadalmaztatott, illetve a bonyolultabb szérumpanellek pontosabbak és reprodukálhatóbbak a klinikai gyakorlatban, ugyanakkor az egyszerűbb tesztek olcsóbbak és elérhetőbbek [13]. A nem invazív fibrosismarkerek validálása szükséges a kvantitatív hisztológiai mérésekkel összehasonlítva (CPA = a kollagén által elfoglalt terület a biopatumban komputerasszisztált technikával: computer-assisted segmentation of digital images; HVPG).

A különböző nem invazív módszerek kombinálása, illetve úgynevezett szekvenciális alkalmazása előnyösnek tűnik. A Fibroscan és Fibrotest együttes alkalmazása a fibrosist érzékenyebben jellemzi idült hepatitis C-vírus-fertőzöttekben [11]. Az APRI és Fibrotest-Fibrosure szekvenciális alkalmazásával a biopsziák 50–80%-a elkerülhető lenne idült C-vírus-fertőzöttekben [14]. A Bordeaux-algoritmus (Fibrotest-Fibrosure és Fibroscan) pontossága jobb, mint a korábban bemutatott SAFE biopsziáé, több májbiopszia elkerülhető alkalmazásával [14].

Napjainkban a validált nem invazív módszerek Fibrotest/Fibrosure, Fibroscan alkalmazása elterjedőben van Európában, különösen idült HCV-fertőzöttekben. A jövő további kihívásait jelenti az új képpalkotó technikák javítása, validálása; longitudinális vizsgálatok végzése; a nem invazív tesztek kombinált, illetve szekvenciális alkalmazásának definiálása a pontosság javítása érdekében; a nem invazív markerek validálása a nagy kockázatú csoportokban (diabetikus betegek), egyéb etológiájú májbetegségekben (hepatitis, B-hepatitis, nem alkoholos és alkoholos zsírmájbetegség); valamint speciális betegcsoportokban (például gyermekek) [13].

A diagnosztikus májbiopszia alkalmas a fibrosis mennyiségi meghatározására. A nem invazív fibrosisjelző, a májbiopszia időpontjában történő meghatározásával, alkalmas későbbiekben a betegség progressziójának követésére. Jelenleg nincs megfelelő pontosságú marker, amely a májbiopszia helyét teljesen átvinné. A májbiopszia és a nem invazív jelzők kiegészítő szerepet töltenek be, az utóbbiak kombinált, illetve szekvenciális alkalmazása csökkentheti a májbiopsziák szükségességét.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Valamennyi szerző részt vett a kézirat megszövegezésében. A szerzők a cikk végleges változatát elolvasták és jóváhagyták.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] *Usluer, G., Erben, N., Aykin, N., et al.*: Comparison of non-invasive fibrosis markers and classical liver biopsy in chronic hepatitis. *C. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2012, 31(8), 1873–1878.
- [2] *De Robertis, R., D'Onofrio, M., Demozzi, E., et al.*: Noninvasive diagnosis of cirrhosis: a review of different imaging modalities. *World J. Gastroenterol.*, 2014, 20(23), 7231–7241.
- [3] *Hunyady, B., Gervain, J., Horvath, G., et al.*: Diagnosis, treatment, and follow-up of hepatitis C-virus related liver disease. Hungarian national consensus guideline. [A C-vírus hepatitisz diagnosztikája, antivirális kezelése, kezelés utáni gondozása. Magyar konszenzusajánlás.] *Orv. Hetil.*, 2014, 155(Suppl. 2), 3–24.
- [4] *Attallah, A. M., Omran, M. M., Farid, K., et al.*: Development of a novel score for liver fibrosis staging and comparison with eight simple laboratory scores in large numbers of HCV-monoinfected patients. *Clin. Chim. Acta*, 2012, 413(21–22), 1725–1730.
- [5] *Gressner, O. A., Weiskirchen, R., Gressner, A. M.*: Biomarkers of liver fibrosis: clinical translation of molecular pathogenesis or based on liver-dependent malfunction tests. *Clin. Chim. Acta*, 2007, 381(2), 107–113.
- [6] *Geerts, A.*: History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells. *Semin. Liver Dis.*, 2001, 21(3), 311–335.
- [7] *Elpek, G. Ö.*: Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. *World J. Gastroenterol.*, 2014, 20(23), 7260–7276.
- [8] *Forbes, S. J., Russo, F. P., Rey, V., et al.*: A significant proportion of myofibroblasts are of bone marrow origin in human liver fibrosis. *Gastroenterology*, 2004, 126(4), 955–963.
- [9] *Gäbele, E., Brenner, D. A., Rippe, R. A.*: Liver fibrosis: signals leading to the amplification of the fibrogenic hepatic stellate cell. *Front. Biosci.*, 2003, 8, d69–d77.
- [10] *Gressner, A. M., Weiskirchen, R., Breitkopf, K., et al.*: Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis. *Front. Biosci.*, 2002, 7, d793–d807.
- [11] *Sanai, F. M., Keffe, E. B.*: Liver biopsy for histological assessment: The case against. *Saudi J. Gastroenterol.*, 2010, 16(2), 124–132.
- [12] *Castera, L.*: Invasive and non-invasive methods for the assessment of fibrosis and disease progression in chronic liver disease. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2011, 25(2), 291–303.
- [13] *Papastergiou, V., Tsochatzis, E., Burroughs, A. K.*: Non-invasive assessment of liver fibrosis. *Ann. Gastroenterol.*, 2012, 25(3), 218–231.
- [14] *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.
- [15] *Rustagi, T., Newton, E., Kar, P.*: Percutaneous liver biopsy. *Trop. Gastroenterol.*, 2010, 31(3), 199–212.
- [16] *Berzigotti, A., Ashkenazi, E., Reverter, E., et al.*: Non-invasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension. *Dis. Markers*, 2011, 31(3), 129–138.
- [17] *Talwalkar, J. A., Kurtz, D. M., Schoenleber, S. J., et al.*: Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007, 5(10), 1214–1220.
- [18] *Guéchet, J., Laudat, A., Loria, A., et al.*: Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C

- evaluated by ROC curve analysis. *Clin. Chem.*, 1996, 42(4), 558–563.
- [19] Collazos, J., Díaz, F.: Role of the measurement of serum procollagen type III N-terminal peptide in the evaluation of liver diseases. *Clin. Chim. Acta*, 1994, 227(1–2), 37–43.
- [20] Lydatakis, H., Hager, I. P., Kostadelou, E., et al.: Non-invasive markers to predict the liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.*, 2006, 26(7), 864–871.
- [21] Flisiak, R., Maxwell, P., Prokopowicz, D., et al.: Plasma tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and transforming growth factor beta 1 – possible non-invasive biomarkers of hepatic fibrosis in patients with chronic B and C hepatitis. *Hepatogastroenterology*, 2002, 49(47), 1369–1372.
- [22] Roth, S., Michel, K., Gressner, A. M.: (Latent) transforming growth factor beta in liver parenchymal cells, its injury-dependent release, and paracrine effects on rat hepatic stellate cells. *Hepatology*, 1998, 27(4), 1003–1012.
- [23] Baranova, A., Lal, P., Bireddinc, A., et al.: Non-invasive markers for hepatic fibrosis. *BMC Gastroenterol.*, 2011, 11, 91.
- [24] Fouad, S. A., Esmat, S., Omran, D., et al.: Noninvasive assessment of hepatic fibrosis in Egyptian patients with chronic hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.*, 2012, 18(23), 2988–2994.
- [25] Okuda, M., Li, K., Beard, M. R., et al.: Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology*, 2002, 122(2), 366–375.
- [26] Dai, C. Y., Ho, C. K., Huang, J. F., et al.: Hepatitis C virus viremia and low platelet count: a study in a hepatitis B & C endemic area in Taiwan. *J. Hepatol.*, 2010, 52(2), 160–166.
- [27] 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 tranziens elasztográfia (FibroScan).] *Orv. Hetil.*, 2010, 151(47), 1951–1955. [Hungarian]
- [28] Poynard, T., Bedossa, P.: Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. METAVIR and CLINIVIR Co-operative Study Groups. *J. Viral Hepat.*, 1997, 4(3), 199–208.
- [29] Islam, S., Antonsson, L., Westin, J., et al.: Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2005, 40(7), 867–872.
- [30] Sterling, R. K., 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(6), 1317–1325.
- [31] Vallet-Pichard, A., Mallet, V., Nalpas, B., et al.: FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*, 2007, 46(1), 32–36.
- [32] Ohta, T., Sakaguchi, K., Fujiwara, A., et al.: Simple surrogate index of the fibrosis stage in chronic hepatitis C patients using platelet count and serum albumin level. *Acta Med. Okayama*, 2006, 60(2), 77–84.
- [33] Hsieh, Y. Y., Tung, S. Y., Lee, I. L., et al.: FibroQ: an easy and useful noninvasive test for predicting liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis. *Chang Gung Med. J.*, 2009, 32(6), 614–622.
- [34] Bourliere, M., Penaranda, G., Renou, C., et al.: Validation and comparison of indexes for fibrosis and cirrhosis prediction in chronic hepatitis C patients: proposal for a pragmatic approach classification without liver biopsies. *J. Viral Hepat.*, 2006, 13(10), 659–670.
- [35] Leroy, V., Hillebert, M. N., Sturm, N., et al.: Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J. Hepatol.*, 2007, 46(5), 775–782.
- [36] Bourliere, M., Penaranda, G., Ouzan, D., et al.: Optimized stepwise combination algorithms of non-invasive liver fibrosis scores including Hepascore in hepatitis C virus patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2008, 28(4), 458–467.
- [37] 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.
- [38] Friedrich-Rust, M., Ong, M. F., Martens, S., et al.: Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 2008, 134(4), 960–974.
- [39] Gressner, A. M., Weiskirchen, R.: The tightrope of therapeutic suppression of active transforming growth factor-beta: high enough to fall deeply? *J. Hepatol.*, 2003, 39(5), 856–859.
- [40] Tsochatzis, E. A., Gurusamy, K. S., Ntaoula, S., et al.: Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J. Hepatol.*, 2011, 54(4), 650–659.
- [41] Horváth, G.: New non-invasive tool for assessment of liver fibrosis: transient elastography. [A májfibrosis meghatározásának új, noninvazív módszere: tranziens elasztográfia (FibroScan).] *Orv. Hetil.*, 2011, 152(22), 860–865.

(Hagymási Krisztina dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: hagymasi.krisztina@med.semmelweis-univ.hu)