

## Maksa fibroelastograafia:

**Fibroelastograafia võimaldab prognoosida nii maksafibroosi kulgu kui komplikatsioone, mis on olulised raviotsuste tegemisel.**

**Milline on maksa fibroelastograafia mõju patsiendi ravikäsitlusele ja raviotsustele:**

- milline on tõendus põhine sagedus uuringu kordamiseks ravitaktika valimisel
- millist kliinilist väärtust uuring võrreldes alternatiiviga patsiendikäsitluses /ravitaktikas loob?

TE elastograafia (transientne elastograafia) on kõige kõrgemalt valideeritud meetod raske astme fibroosi ja tsirroosi diagnostikaks ja nende seisundite ülesleidmiseks kõigi erinevast etioloogiast põhjustatud krooniliste maksahaiguste puhul. Uuringutega on tõestatud, et mida kõrgem on maksafibroosi näitaja (LSM-liver stiffness measurement ,kPa-s), seda suurem on raske astme fibroosi ja tsirroosi risk.

Maksa raske astme fibroosi ja kompenseeritud tsirroosi eristamine on sageli keeruline, sest fibroos võib maksasiseselt paikneda ebaühtlaselt, inhomogeenselt, iseäranis mõningate erineva etioloogiaga maksahaiguste puhul. Fibroos on dünaamiline protsess, mis võib progresseeruda kui ka regresseeruda.

Selleks et selgelt eristada 2 kroonilise maksahaiguse kliinilist seisundit, algavat kroonilist maksahaigust ja teist, portaalhüpertensiooni ja dekompensatsiooni riskiga kulgevat, on raske astme fibroosi või kompenseeritud tsirroosiga kulgevat ja progressiooni võimalusega seotud kliiniline seisund nimetatud kompenseeritud krooniliseks maksahaiguseks-**compensated Advanced Chronic Liver Disease(cACLD)** (7)

Diagnoos- cACLD võeti kasutusele Baveno VI gaidalainis ja hõlmab rasket fibroosi ja kompenseeritud tsirroosi ja põhineb fibroelastograafial ja LSM mõõtmisel kahel erineval päeval (LSM >10kPa on viide cACLD-le ja LSM > 15kPa on cACLD kinnitav). Nende LSM näitude alusel on eesmärk identifitseerida kõrge riskiga asümptomaatilised isikud, kelle ei ole tehtud maksa biopsiat arvestades võimalusega tsirroosi regresseerumisega fibroosiks. Need kriteeriumid said valideeritud 5500 patsiendi uuringul(21). Uuringul leiti, et cut-off >12kPa oli 90% spetsiifiline cACLD diagnoosimisel, kui cut-off <8kPa oli NAFLD ja ALD puhul ja <7kPa viirusheaptiidi puhul, oli sensitiivsus >90%,et välistada cACLD. 1 uuring, kus olid kroonilise maksahaigusega patsiendid kellel oli rasvõbi ja metaboolne sündroom, saadi väga kõrge valepositiivne tulemus >10 kPa (20).

Maksa mõõduka ja raske astme fibroosi ning tsirroosi diagnostikat, hindamist ja prognoosi cACLD -ga patsientidel, on nii elastograafia kui seerumi markerite rakendamise aspektist kirjeldatud põhjalikult EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines (5).

Patsientidel cACLD -ga kes said HCV antiviraalset ravi, oleks kasulik korrata fibroelastograafiat pärast SVR saavutamist, maksa seisundi hindamiseks komplikatsiooni vältimise aspektist; **LSM kordamine 1 a jooksul**. (LoE3). cACLD korral tuleb antiviraalset ravi saanud patsiente monitoorida HCC ja portaalhüpertensiooni riski pärast, sõltumata LSM tulemusest pärast SVR ravi.

Kohort, kus uuriti HVP (hepatic venous pressure gradient) ja maksafibroosi enne ja pärast SVR, LSM näitaja relatiivne muutus oli korrelatsioonis HVP langusega > 10% (2), kuid fibroelastograafia (LSM) tulemus oli siiski mittepiisav, et ennustada HVP vähenemist vähemalt 10%.(96). Uuringus SVR24 ja SVR96 (3) LSM näit langes märgatavalt, kuid LSM näitaja muutus ei korreleeru HVP-ga ega kliinilise

dekompensatsiooni riskiga (3). Siiski on fibroelastograafia LSM tulemus peale SVR korrektne ravijärgse CSPH (clinical significant portal hypertension) diagnoosimisel, sest AUROC 0.80 (1) -0.93(2).

LSM näitajad fibroelastograafial, 21-23kPa olid alati seotud püsiva CSPH-ga. Samas, madalad LSM väärtused ei välista CSPH püsimist, sest 30% patsientidest leiti LSM <13.6kPa, kuid ka CSPH. (1,2).

572 HCV-ga nakatunud cACLD isiku uuringul pärast SVR ravi, selgus et ainult 5,6% neist, tekkis maksa dekompensatsioon. Selgus, et kõigil neil oli baas-LSM >20kPa ja trombotsüütide hulk madal 1 aasta jälgimise jooksul, mida peetakse HCC riskifaktoriks. Samas leidsid autorid, et LSM väärtus < 10kPa, mis oli 40% isikutel, määratles ära väga madala HCC riskiga isikud (<1/100 patsient-aasta) (13).

**Kokkuvõte: cACLD puhul pärast SVR saavutamist, fibroelastograafia tulemused võivad prognoosida CSPH ja HCC arenemist, fibroelastograafia LSM näitaja alusel.**

Hiljutised uuringud viitavad maksahaigusega seotud komplikatsioonide vähenemisele LSM näidu vähenemisse korral(14)

**EASL soovitus: Patsiendid cACLD eelneva HCV raviga kuuluvad monitooringule HCC ja portaalhüpertensiooni tõttu, sõltumata SVR saavutamisest ja fibroelastograafia tulemusest.**

**Maksakoe jäikuse hindamine (LSM) NAFLD puhul maksa fibroelastograafial, NIT meetodi kasutamisel ja NASH ja maksafibroosi taseme hindamine.**

Maksa fibroelastograafia on laialt kasutatav maksafibroosi, LSM näitaja mõõtmiseks maksa mittealkohoolse rasvtõve, NAFLD (non-alcohol fatty liver disease) korral.

Hiljutine suure metaanalüüsi (M- sond 17 uuringut, 2642 isikut ja XL-sond 3 uuringut, 318 isikut) tulemus näitas fibroelastograafia suurt diagnostilist täpsust raske fibroosi astme diagnostikas (AUC 0,87 M-sondil ja 0,86 XL-sondil) ja tsirroosil (AUC 0,92 M-sondil ja 0,94 XL-sondil) (18). Mõlema sondi, nii M kui XL kasutamine korraga, vähendas vea esinemist <5 %-le juhtudest (16,17).

Praegu puudub ühtne kriteerium fibroelastograafial LSM cut -offs näitaja suhtes, mis välistaks raske astme fibroosi, kuigi valideeritud on 8 kPa lätend, koos NPV 90%. (15).

Vastavalt hiljutiste metaanalüüsidele (21) LSM näitajad fibroelastograafial on > 12-15kPa, et diagnoosida raske astme maksafibroosi.

Suurema elanikkonna uuringu vajadusel võib kombineerida maksafibroosi uuringut fibroelastograafiaga, piirkonnas väljapool kolmanda etap ravisutusi, testidega NFS ja FIB-4, kroonilise maksahaiguse, NAFLD -ga patsientide leidmiseks. Fibroelastograafia koos testiga, näiteks FIB-4 koos elastograafiaga on keskmise/kõrge riskiga piirkonnas parim, sest prognoositav diagnostiline täpsus võib olla 75-80%, kusjuures kroonilise maksahaiguse riskipiirkonnas on vea suurus <10%.

**EASL soovitus: NAFLD -ga patsiente soovitatakse uurida fibroelastograafial, et välistada kliinilises praktikas raskema astmega fibroosi esinemine (LoE 1, tugev soovitus):**

-LSM TE-1 < 8 kPa.

**Patsiendi korral, kellel seerumi test FIB-4 on 1,3 üh., tuleb jätkata uuringut raske astmega fibroosi hindamist fibroelastograafia.**

MRE (magnetresonants elastograafia) on kõige täpsem F3-F4 maksafibroosi diagnostikaks, kuid MRE ei ole kuluefektiivne meetod arstiabi esimeses etapis. MRE on sobivam meetod kliinilistes uuringutes (clinical trial).

**Korduvad uuringud on vajalikud NAFLD/NASH puhul, kasutades fibroelastograafiat maksahaiguste riskide hindamiseks. Kuigi ei ole konkreetset kontrolliaega, mis intervalliga fibroelastograafiat (LSM) korrata, peetakse optimaalseks kerge staadiumi NAFLD puhul uuringut 3 aastase ja raskema staadiumi NAFLD puhul 1 aastase intervalliga.**

**TE elastograafia on kõige kõrgemalt valideeritud meetod raske fibroosi ja tsirroosi diagnostikas ja nende seisundite väljalülitamiseks kõigi erinevast etioloogiast põhjustatud krooniliste maksahaiguste puhul. Uuringutega on tõestatud, et mida kõrgem on maksafibroosi näitaja, seda suurem on raske fibroosi ja tsirroosi risk.**

**Põrna fibroelastograafia:**

**Täpsustada põrna fibroelastograafia tõenduspõhise kordamise sagedus patsiendi kohta**

- ravitaktika kujunemine vastavalt leitud portaalhüpertensiooni raskusastmele
- milliste riskitegurite koosinemise korral patsient suunatakse vaariksise endoskoopilisele ligeerimisele

**Maksa fibroelastograafia võrreldes HVPG mõõtmisega CSPH diagnoosimiseks ja portaalhüpertensiooni monitooringuks**

LSM on fibroelastograafia valideeritud uuringumeetod portaalhüpertensiooni hindamiseks kompenseeritud patsientidel. Lineaarkorrelatsioon HVPG (hepatic venous pressure gradient) suhtes on hea, kuid mitte piisavalt korrektne (AUROC 0,67-0,86). Kasutades cut-off näitajat 20-25kPa, on LSM on võimeline hindama CSPH (AUROC 0,90). SSM (spleen stiffness measurement) uuringul seoses HVPG, on selge, et see parameeter korreleerub portaalrõhuga, kuid ei ole selge, milline on see seos CSPH-ga.

Kuid SSM võiks olla täiendav CSPH hindamisel, kui rakendatakse LSM ja SSM järjestikku (4,11). Cut-off näit 40kPa on kõrgelt sensitiivne(98%), et välistada CSPH, kuid 46-52 kPa on üle 90% spetsiifiline, et CSPH on sellise LSM näidu puhul tõenäoline HCV -cACLD patsientidel (19).

**Soovitus:** cACLD patsiendid ravimata viirushepatiidiga, HIV-HCV koinfektsiooniga, alcohol, NAFLD, PBC ja PSC, LSM näit elastograafial <20kPa ja trombotsüütide(>150G/L) (Baveno VI kriteeriumid) **välistavad kõrge riskiga vaariksise ja endoskoopilise skriiningu.** Neid kriteeriume tuleks alati kasutada kui elastograafia näidud on olemas(**LoE1a;tugev soovitus**).

Baveno kriteeriumid väldivad ligikaudu 10-25% gastroskoopiaid, kuid mittevajalike gastroskoopiate arvu hinnatakse ikkagi väga suureks.

Erineva etioloogiaga, spetsiifilised LSM -I cut-offs (8) ja kombinatsioon SSM -ga (9) võiks vähendada mittevajalikke endoskoopiaid, sealjuures kõrge veritsusriskiga söögitoru vaariksiste arvu üle 5%-i suurenemiseta.

Põrna elastsusnäitaja SSM, mis on mõõdetud fibroelastograafial on sarnane, kuid võib olla täpsem võrreldes maksa LSM-ga, et identifitseerida veritsuse kõrge riskiga ja madala riskiga patsiente. Kõige rohkem esitatakse uuringutel fibroelastograafial vaariksiste diferentseerimiseks cut-off näitu, 46kPa. Kuid fibroelastograafial kasutatava **standardsondi** mõõtmistulemused võivad olla ebatäpsed. Elastograafial kasutatava uue, **100Hz sondi** tulemused, mis on alles äsja avaldatud (10), olid SSM kasutamisel oluliselt paremad (92,5% vs. standardsondi 76,0%,  $p < 0.001$ ) ja 100Hz sondi täpsus oli parem kui LSM -I puhul. Võrreldes Baveno kriteeriumit, standardsondi ja 100Hz sondi diagnostilist tulemust, söögitoru vaariksiste (EV) hindamisel maksatsirroosiga patsientidel, oli endoskoopia vajadus välistatud vastavalt 8,1%, 26,0% ja 38,9%.

Fibroelastograafiat soovitatakse söögitoru vaariksiste (EV) skriininguks. Mitteinvasiivne fibroelastograafia võib olla varieeruva sensitiivsusega ja spetsiifilisusega vaariksiste olemasolu hindamisel. Splenomegalia on kaasuv patoloogia maksatsirroosil portaalveeni ja põrna liigveresuse tõttu ja portaalhüpertensioonil on põrna muutused mõõdetavad transientsel elastograafial.

200 maksatsirroosiga patsiendi SS (spleen stiffness) ja LS (liver stiffness) uurimisel oli eesmärk uurida põrna elastsust (SS) hinnates seost söögitoru vaariksistega. Fibroscaniga hinnati ühtlasi HVPG-ti (hepatic vein pressure gradient) ja tehti gastrointestinaalne gastroskoopia. 200 patsiendist oli 174, uuringuks vastavad ja 124-l (71%) neist olid söögitoru vaariksistid (väikesed  $n=46$  ja suured  $n=78$ ).

Fibroelastograafial selgus oluline vahe maksa (LS) ja põrna (SS) elastsuses suurte ja väikeste söögitoru vaariksiste võrdlemisel, mis maksa puhul olid vastavalt (51,4kPa vs. 23,9kPa) ja põrna puhul (54 vs. 32kPa). Põrna elastograafia näitaja oli oluliselt kõrgem kui maksa näitaja patsientidel, kellel olid suured vaariksistid, vastavalt (56 vs. 40,8kPa) ja vaariksiste verejooksu puhul oli põrna elastograafia näitaja samuti suurem (58 vs. 50, kPa). HVPG ( $n=52$ ) oli olulises korrelatsioonis põrna SS-ga ( $r=0,433$ ,  $p=0,001$ ), kuid mitte maksa LS-ga ( $r=0,178$ ,  $p=0,20$ ). (12)

**Järeldus:** Põrna elastsuse (SS) mõõtmine, fibroelastograafia on söögitoru vaariksiste hindamiseks adekvaatne ja perspektiivselt rakendatav mitteinvasiivne meetodika, mis võimaldab diferentseerida söögitoru vaariksiste suuruse ja veritsuse riski järgi (kas veritsevad või mitteveritsevad) ja planeerida edasine ravitaktika.

Gastroskoopiat ei peeta vajalikuks ega soovitata patsientidele, kelle maksa elastograafia näitaja on  $< 20$  kPa ja trombotsüütide arv on  $> 150 \times 10^9/L$ , mis vastab madala riskiga söögitoru vaariksistele.

Patsiendid kõrge riskiga vaariksiste puhul saavad esmase profülaktilise ravi b-blokaatoriga või tehakse vaariksiste endoskoopiline ligeerimine.

Kompenseeritud kroonilise maksahaigusega isikud (cACLD) on ohustatud vaariksiste verejooksust 10% ja mittekompanseeritud 70% juhtudel.

Millisesse fibroosi või tsirroosi gradatsiooniga patsient on, ja kas on võimalikud söögitoru vaariksistid, on hinnatav fibroelastograafial.

**Fibroelastograafia näitajate alusel on võimalik määrata, kas endoskoopiline skriining või ravitaktika, medikamentoosne või endoskoopiline, võttes arvesse võimalikke riskifaktoreid: rasvumine, diabeet, alcohol, viirusinfektsioonid jne.**

### **Kasutatud kirjandus**

1. Lens S. et al. Effects of all-oral anti-viral therapy on HVPG and systemic hemodynamics in patients with hepatitis C virus -associated cirrhosis. *Gastroenterology* 2017;153:1273-1283 e1271.
2. Mandorfer M. et al. Changes in hepatic venous pressure gradient predict hepatic decompensation in patients who achieved sustained virologic response to interferone-free therapy. *Hepatology* 2020;71:1023-1036.
3. Lens S. et al. Clinical outcome and hemodynamic changes following HCV eradication with oral antiviral therapy in patients with clinically significant portal hypertension. *J Hepatol* 2020 Dec;73(6):1415-1424.
4. Jansan C. et al. Algorithm to rule out clinically significant portal hypertension combining Shear-wave elastography of liver and spleen: a multicentre study. *Gut* 2016;65:1057-1058.
5. European Association for Study of Liver; Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical practice Guidelines; noninvasive test for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-264.
6. Bedossa P. et al. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-1457.
7. Davison B. et al. Suboptimal reliability of liver biopsy evaluation has implication for randomized clinical trials. *J Hepatol* 2020 Dec;73(6):1322-1332.
8. Petta S. et al. Non-invasive prediction of oesophageal varices by stiffness and platelet in non-alcoholic fatty liver disease cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:308-319 (8)
9. Collechchia A. et al. A combined model based on spleen stiffness measurement and Baveni VI criteria to rule out high-risk varices in advanced chronic liver disease. *J Hepatol* 2018;69:308-317(9)
10. Ștefănescu H. et al. A novel spleen stiffness dedicated measurement by Fibroscan(R) improves the screening of high-risk oesophageal varices. *Liver Int* 2020;40:175-185(10)
11. Jansen C. Shear-wave elastography of the liver and spleen identifies clinically significant portal hypertension: a prospective multicentre study. *Liver Int* 2017;37:396-405.(11)
12. Sharma P. et al. Spleen stiffness in patients with cirrhosis in predicting esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 2013; 2013 Jul, 108(7): doi: 10.1038/ajg.2013.119. Epub 2013 Apr 30.
13. Pons M. et al. Non-invasive prediction of liver related events in patients with HCV -associated compensated advanced chronic liver disease after oral antivirals. *J Hepatol* 2020; 72:472-480
14. Vutien P. et al. Fibroscan liver stiffness after anti-viral treatment for hepatitis C is independently associated with adverse outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:1717-1727.

15. Castera L. et al. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2019;156:1264-1281.e1264
16. Eddowes PJ. et al. Accuracy of Fibroscan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2019;156:1717-1730.
17. Vuppalanchi R. et al. Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2018; 67:134-144.
18. Xiao G. et al. Comparison of laboratory test, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. a meta-analysis. *Hepatology* 2017;66:1486-1501.
19. Cescon M. et al. Value of transient elastography measured with Fibrosca<sup>®</sup> in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2012;256:706-712, discussion 712-713.
20. Piccinni R. et al. Controlled attenuation parameter reflects steatosis in compensated advanced chronic liver disease. *Liver Int* 2020; 40:1151-1158.
21. Papatheodoridi M. et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease. *J Hepatol* 2021, May; 74(5): 1109-1116
22. Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2022; 54 DOI <https://doi.org/10.1055/a-1939-4887>
23. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76;4:959-974. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>