

Kronik Hepatit Yönetimi Kursu

Fibroscan Etkin Bir Tanısal Yaklaşım mıdır?

Prof. Dr. Mustafa Kemal ÇELEN

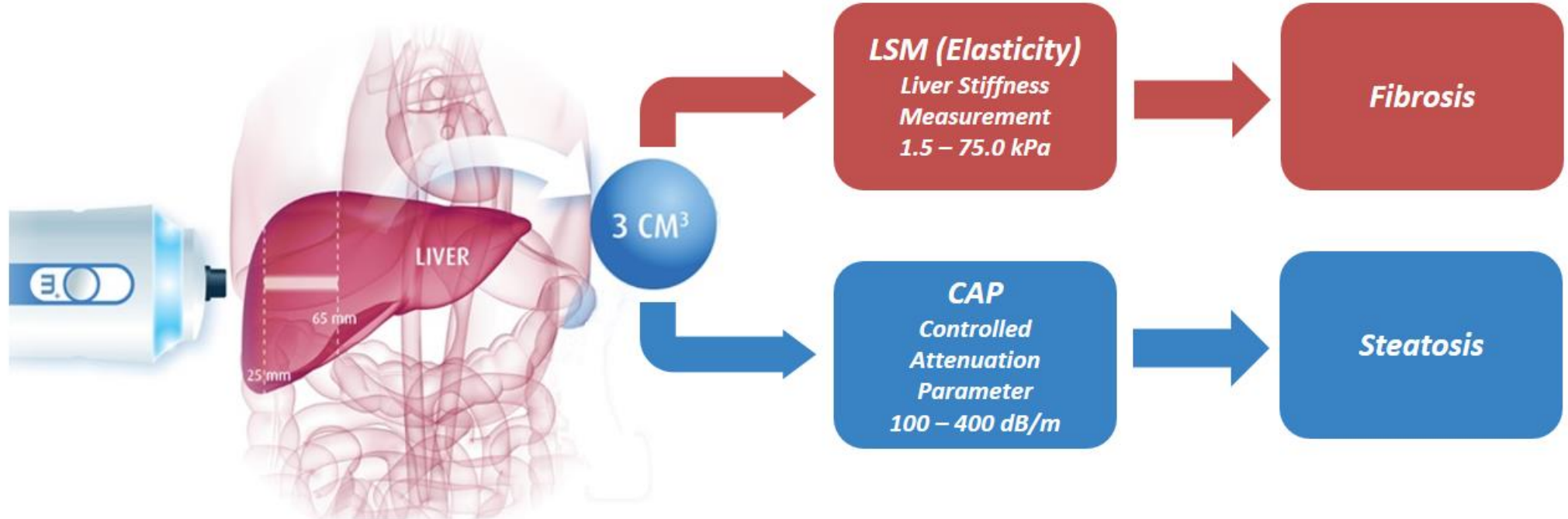
Dicle Üniversitesi

Enfeksiyon Hastalıkları



@mkc_celen

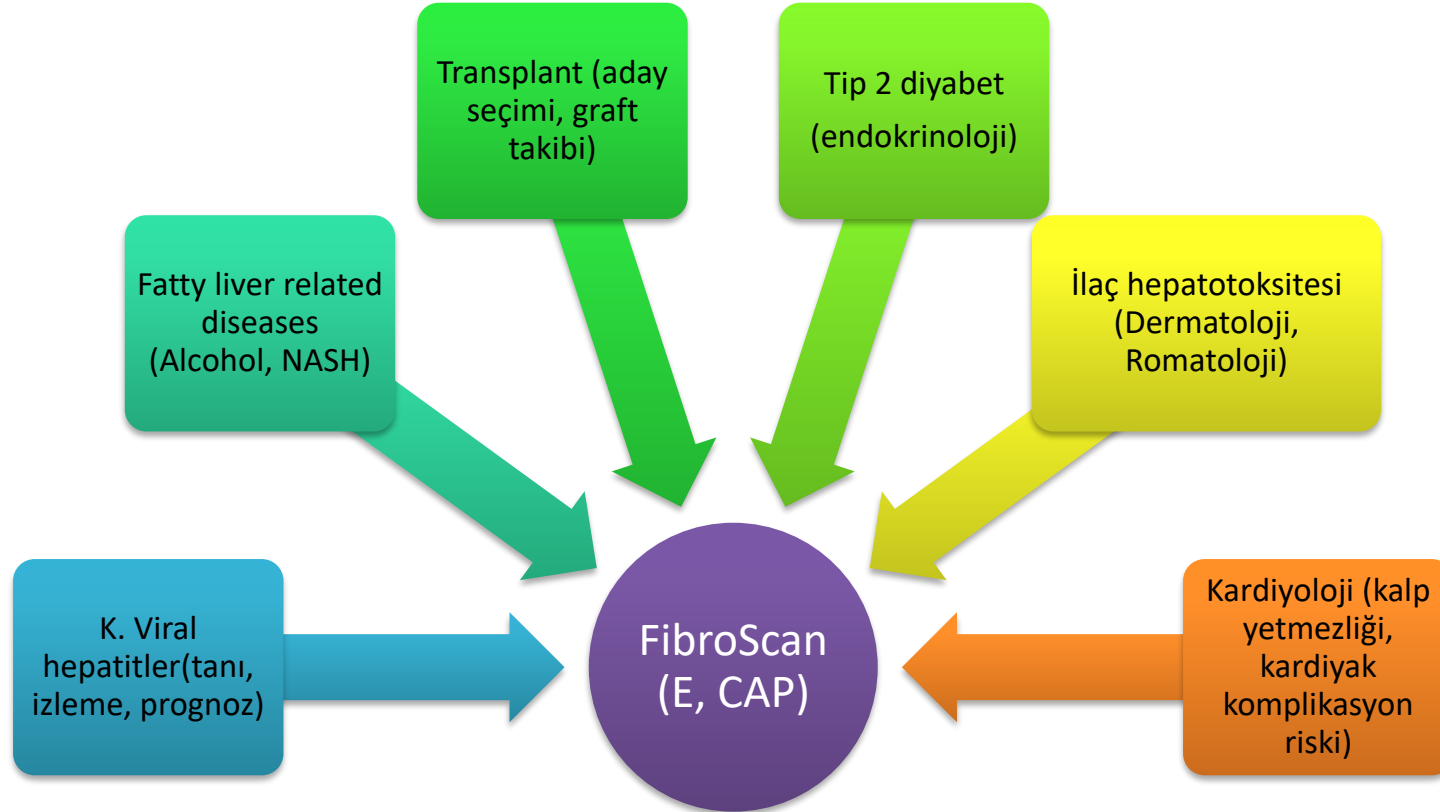
FibroScan: Aynı bölgeden (ROI) iki parametre simültane olarak ölçülür

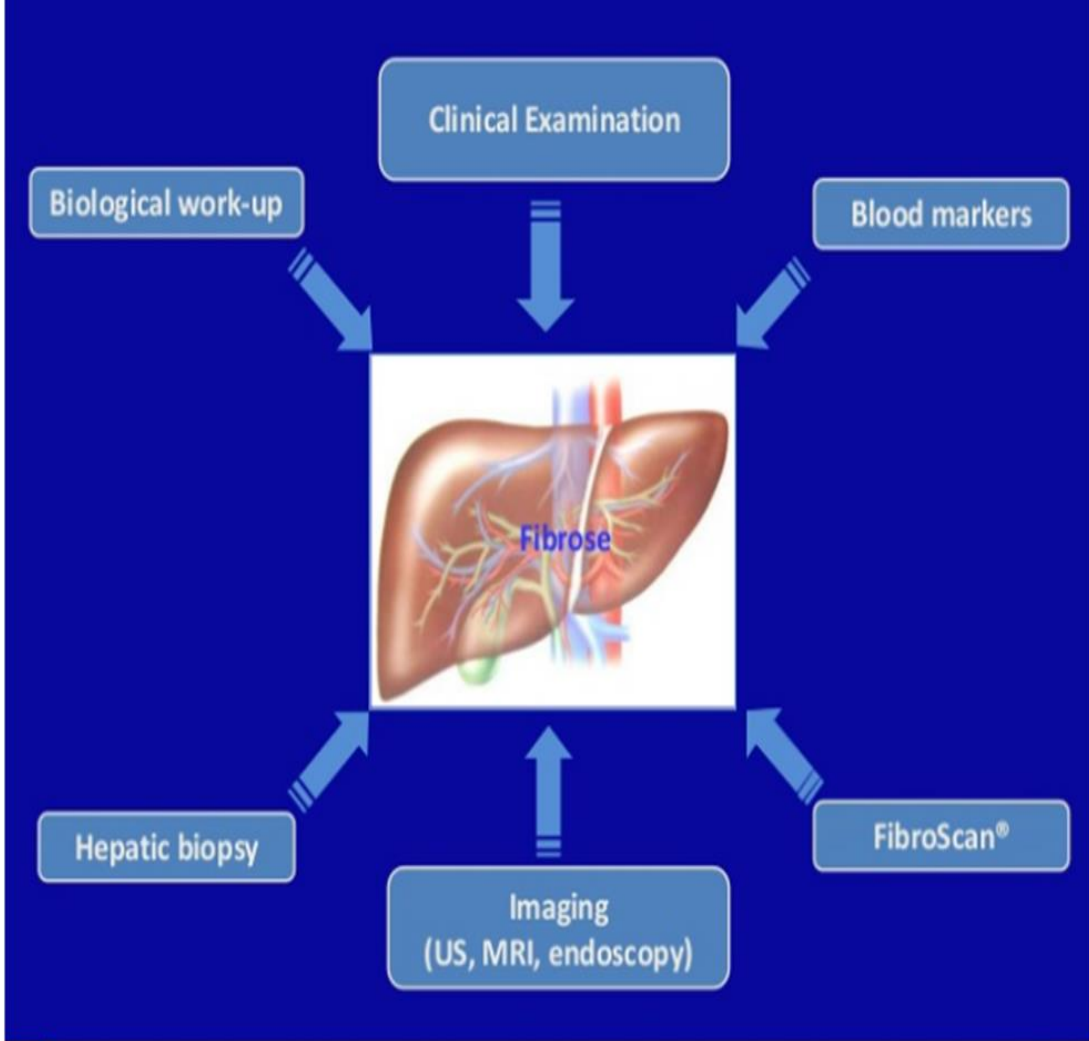


FibroScan (VCTE)

- **Çok geniş klinik uygulama alanları**

- Tüm kronik karaciğer hastalıkları (Viral hepatitler, NAFLD, Alkol, Otoimmün, PBC, PSK, Wilson, Hemokromatoz, ...)
- Hepatoloji dışında yeni ilginç klinik uygulama alanları (Endokrinoloji, Kardiyoloji, Dermatoloji, AIDS)





Karaciğer stiffness değerlerinin (LSM) yorumlanması konunun uzmanları tarafından hastaya ait tüm bilgiler dikkate alınarak (öykü, muayene, laboratuvar, radyoloji) yapılmalıdır, sonuç buna göre raporlanmalıdır.

Liver biopsy size AASLD guidelines¹

- Biopsy of at least **2 – 3 cm in length** is recommended
Needle of **16-gauge in caliber** is recommended
- Presence of fewer than **11 complete portal tracts**
may be incorrect in recognition of grading & staging

**Even a 25mm long liver biopsy
has 25% rate of discordance for fibrosis staging²**

AASLD guidelines. Hepatology 2009 ; 49 : 1017 – 1044.

² Bedossa P et al. Hepatology 2003 ; 38 : 1449 – 57.

Karaciğer biyopsisi-uyumsuzluk

- Laparoskopik gözlemlerle, hatta **otopsi ile siroz tanısı konulan hastaların %10 ila %30'unda karaciğer biyopsisi ile aynı tanıya varılamadığı** gösterilmiştir

-

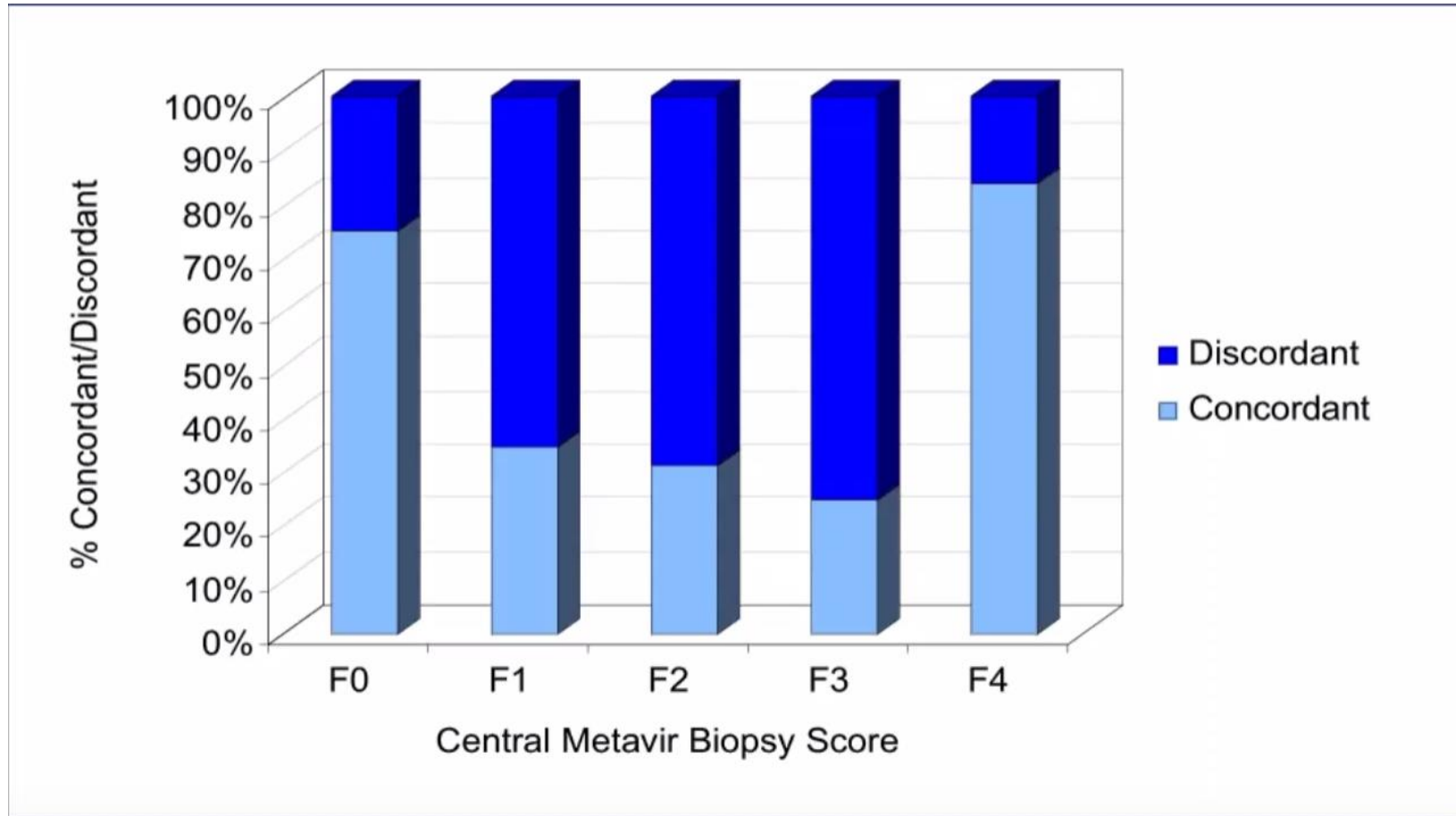
%30'unda önemli ağrı

<%1 inde ciddi kanama

%2-3 ünde hastane yatış ihtiyacı

%0.33 ünde mortalite gibi sonuçlara yol açar.

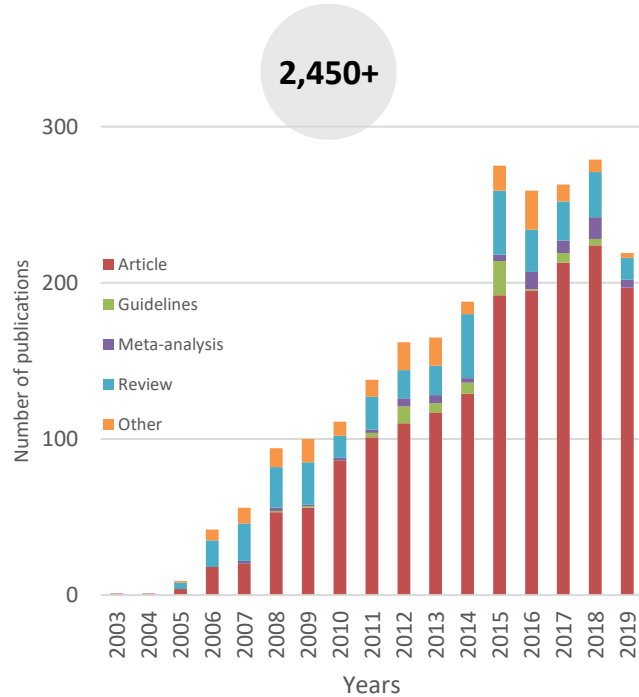
3 patolog arasındaki uyum/uyumsuzluk oranı(n=234)



FibroScan Klinik Yayınları:

Farklı etyolojilere bağlı karaciğer hastalıklarda yaygın kullanımı klinisyenlere ekta güven kazandırır

2450'den fazla, metaanalizleri de içeren klinik yayınlar



→ **FibroScan is useful in the entire range of chronic liver diseases¹**

– HBV, HCV, NAFLD, Alkolik Kc, PBC, Otoimmün hepatit, Mtx...

→ **FibroScan is useful at different steps of liver patient care continuum**

→ Toplum taraması²

→ Tedavi başlama kararı verilmesinde³

→ Tedavi monitorizyonunda⁴

→ Komplikasyon riski ve prognoz değerlendirilmesinde⁵

→ Karaciğer trasplantasyonu sonrası takipte⁶

→ **FibroScan is useful in different clinical settings**

– Hastaneler, 1. basamak, araştırma, tıp merkezi, hapishaneler, muayenehane

→ **When used in clinical practice FibroScan**

- **avoids most existing biopsies**, 60% to 85% in clinical publications⁷ and probably above in real clinical practice
- **is used in much broader circonstances** where biopsies could not be envisaged due to costs, risks and patient reluctance

→ **FibroScan is a cost-effective alternative to biopsy**

– Total cost of a biopsy between 1,000-1,500€ vs. 100-150€ for a FibroScan exam⁸

¹Steadman et al. 2013 : "Evaluation of the efficacy of VCTE in patients with chronic liver disease" (57 pooled clinical studies); Chon et al. 2012: "Evaluation of the efficacy of VCTE in patients with chronic hepatitis B" (18 pooled clinical studies); Adebajo et al. 2012: "Use of VCTE to assess fibrosis for patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation" (6 pooled studies); Wang et al. 2015: "Performances of CAP for steatosis evaluation" (11 pooled studies); - ² Roulot, D., et al.: Tansient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population over 45 years, Gut, 2010 - ³ Zioli, m., et al., Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement: a prospective multicentre study in patients with chronic hepatitis C. Hepatology, 2005 - ⁴ Arima, Y., et al., Reduction of liver stiffness by interferon treatment in the patients with chronic hepatitis C. Hepatology Research, 2010 - ⁵ Meta-analysis: Singh et al. 2013 "Prognostic value of VCTE for clinical outcomes" (17 studies pooled) - ⁶ Rigamonti, C., m.F. Donato, and m. Colombo, Transient elastography in the early prediction of progressive recurrent hepatitis C following liver transplantation. Hepatology, 2010 - ⁷ Wong et al. Hepatology 2010 (NAFLD), Chan et al. Journal of Viral Hepatitis 2008 (HBV), Boursier et al. Hepatology 2012 (HCV) - ⁸ K THAVORN, D COYLE (Nov 2015) Transient Elastography and Controlled Attenuation Parameter for Diagnosing Liver Fibrosis

Klinik Rehberlerde Fibroscan Tavsiyeleri

Recommended in guidelines of prominent health and clinical organization globally

“TE can be considered the non-invasive standard for the measurement of liver stiffness.”

“All HCV patients should be screened to exclude cirrhosis by TE if available.”

“in HBV, liver biopsy should only be considered in doubtful cases after TE.”

“in NAFLD (...) TE can be used as **first line procedure** (...) and **follow-up assessment** (...) should be performed.”

EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis, 2015, Journal of Hepatology
TE = “Transient Elastography” = VCTE



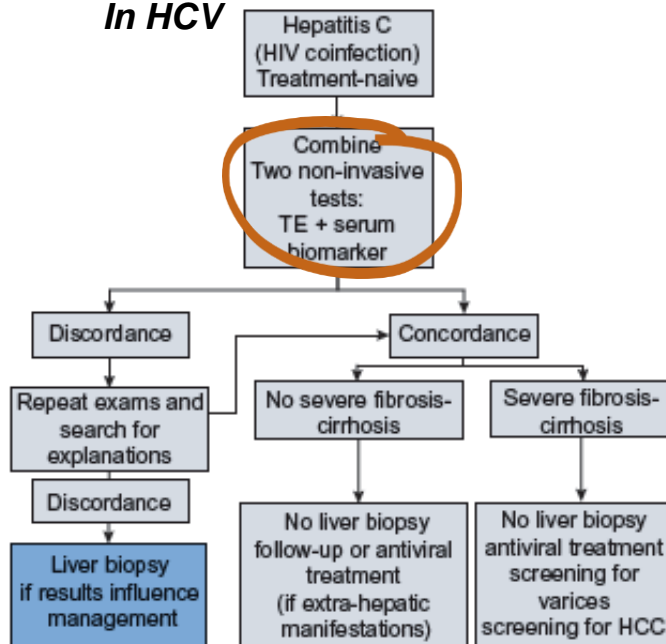
+ Also recommended in 60 guidelines on Echosens online clinical library, including:



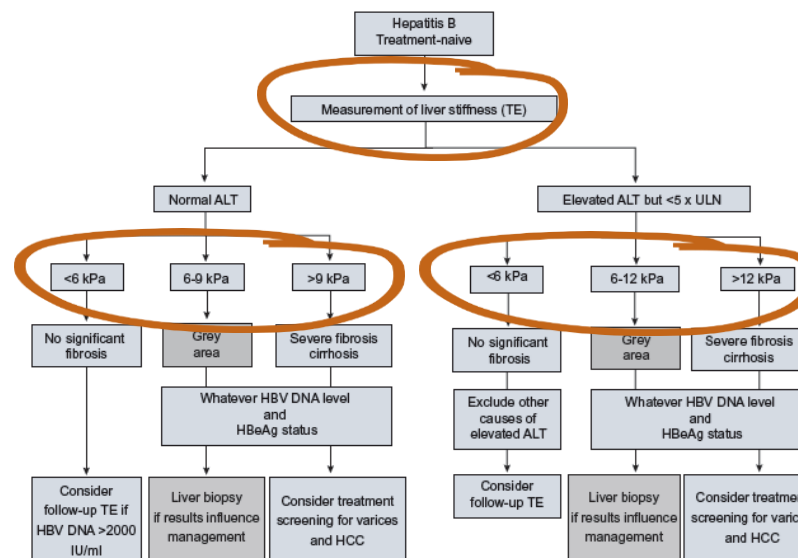
World Health Organization



In HCV



In HBV



FibroScan: Uluslararası Rehberler*

- **EASL/ALEH 2015 Clinical Practice Guidelines (*Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis*)**
 - “Transient Elastography [FibroScan] can be considered the non-invasive standard for the measurement of liver stiffness”
- **Europe:**
 - EASL guidelines recommend the use of FibroScan® for fibrosis assessment in both HCV infected and HIV-HCV coinfecting patients.
- **United States:**
 - AASLD guidelines (2014) recommend the use of FibroScan® VCTE in combination with blood markers for fibrosis assessment in HCV infected patients.
- **France:**
 - French Health Authority recommends use of FibroScan® since 2008.
 - ➔ As a first tool for cirrhosis diagnosis in HCV patients without comorbidities
 - ➔ As a first tool for cirrhosis diagnosis in HIV-HCV coinfecting patients
- **Spain:**
 - Recommendation by the AEEH and Spanish Health Minister:
 - ➔ Use for fibrosis assessment and decision of antiviral treatment in HCV infection and HIV/HCV coinfection (2012)
 - ➔ Use for fibrosis follow up after HCV related liver transplantation (November 2011)
 - ➔ For evaluation of portal hypertension (May 2012)
- **United Kingdom (UK):**
 - Recommendation by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) for HBV management (biopsy and treatment decision) and follow up (2013).
 - NICE recommendations for use of FibroScan in Primary Care (2020)
- **Canada**
 - Recommendation of the Canadian Association for the Study of the Liver

* *Non-exhaustive list* ➔ FibroScan® is recommended for fibrosis assessment in HCV patients

AGA Review Cutoff Value Reference

Significant Fibrosis

Disease	Advanced Fibrosis Cutoff kPa	Sensitivity %	Specificity %	PPV		NPV	
				Low Prevalence	High Prevalence	Low Prevalence	High Prevalence
HCV	≥ 9.5	78	86	23	70	99	90

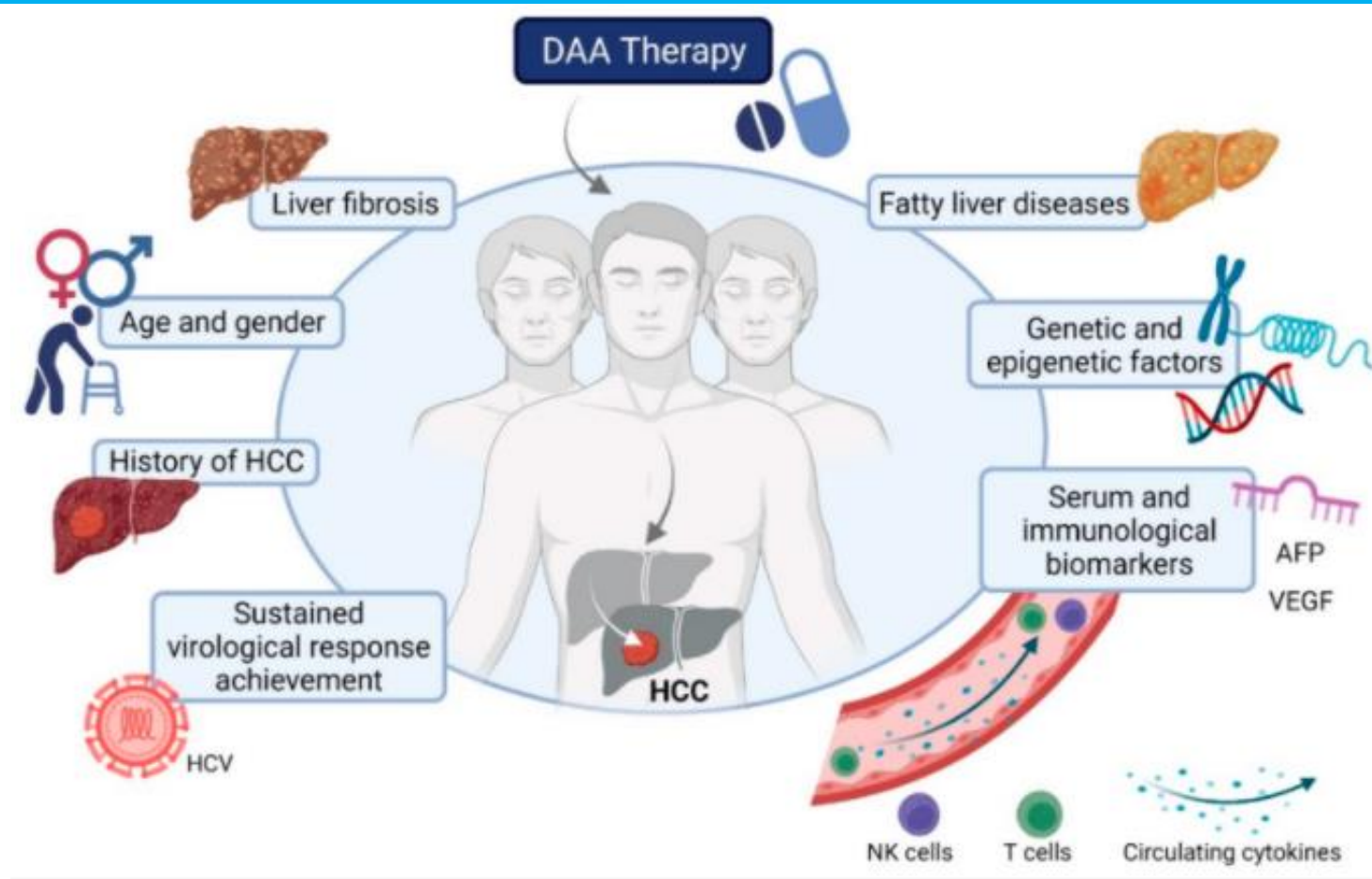
Post SVR LS < 9.5kPa AGA suggests patients can leave specialty care

AGA Review Cutoff Value Reference

Cirrhosis

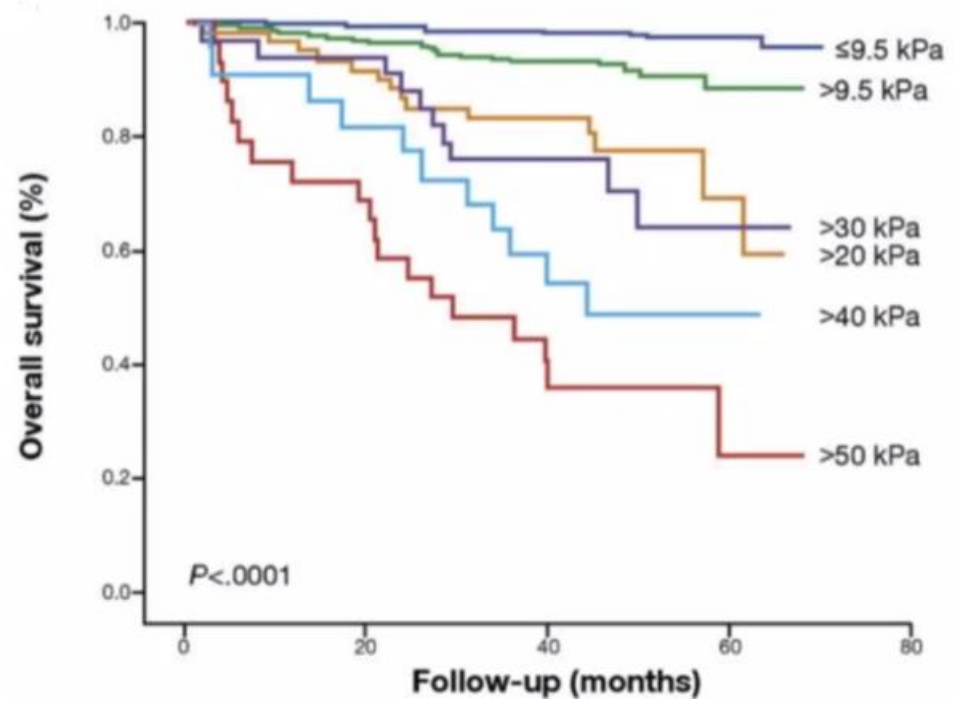
Disease	Cirrhosis Cutoff kPa	Sensitivity %	Specificity %	PPV		NPV	
				Low Prevalence	High Prevalence	Low Prevalence	High Prevalence
HCV	≥ 12.5	86	91	33	80	99	94
HBV	≥ 11.0	81	83	20	67	99	91
Alcoholic Liver Disease	≥ 12.5	95	71	15	100	58	97
Chronic Liver Disease High-Risk Esophageal Varices	≥ 19.5	89	56	10	34	99	95

Direk etkili antiviral tedaviden sonra HCC gelişimini predikte eden faktörler



Fibroscan kronik hepatit C'de 5 yıllık outcome'ı tahmin eder

1457 Kronik Hepatit C'li hasta
Outcomes: Ölüm veya karaciğer transplantasyonu ihtiyacı



AGA Elastografi Rehberi

Fibroscan, kalıcı viral yanıt(SVR) elde edilmiş kronik HCV'li yetişkinlerde, hangi hastalar poliklinik takibinden çıkarılabilir?

- **Antiviral tedaviden sonra SVR elde etmiş siroz olmayan HCV hastalarında, karaciğer fibrozunu dışlamak için 9.5 kPa'lık Fibroscan eşik değerinin kullanılmasını önermektedir.**

AGA Elastografi Rehberi

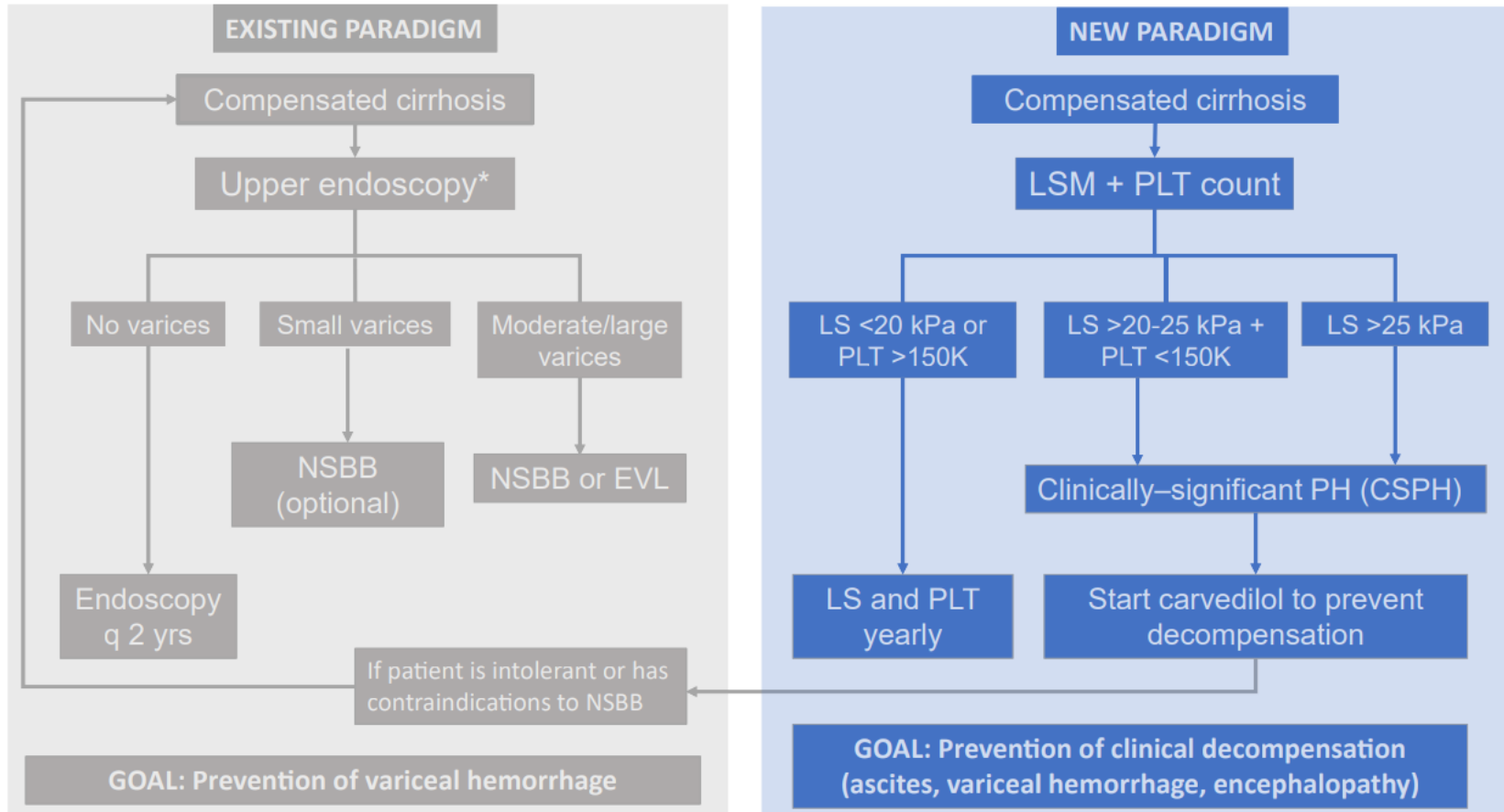
*Sirozdan şüphelenilip Fibroscan yapılan erişkinlerde, Fibroscan'de hangi eşik değeri yüksek riskli **özofagus varisleri ekarte** edilip rutin endoskopik tarama ihtiyacını ortadan kaldırabilir?*

- *Sirozdan şüphelenilen hastalarda AGA, yüksek riskli özofageal varisleri açısından özofagogastroduodenoskopi ihtiyacını değerlendirmek için*

19.5 kPa'lık (karaciğer stiffness'ı)

eşik değerinin kullanılmasını önermektedir.

Kompanse sirozun yönetiminde Fibroscan









Vaka-1

- 42 yaşında,
- HBeAg negatif kronik hepatit B enfeksiyonu
- AST:32 U/L, ALT:36 U/L, PLT:265.000 HBVDNA:65.000 IU/ml,
- Ultrason normal

Vaka-1

- Karaciğer biyopsisi: HAI:4, F0
- 2 yıl sonra ALT: 33 U/l,
HBVDNA:57.000 IU/ml
- Şuan öneriniz ne olur?
- Fibroscan: LSM:3.5 kPa (F0 fibrozis)

Very low probability of significant liver inflammation in chronic hepatitis B patients with low ALT levels in the absence of liver fibrosis

Milan J. Sonneveld¹  | Willem P. Brouwer¹  | Bettina E. Hansen² | Henry L.-Y. Chan³  |
Teerha Piratvisuth⁴ | Ji-Dong Jia⁵  | Stefan Zeuzem⁶ | Rong-Nan Chien⁷ | Hannah Choi² |
Robert J. de Knegt¹  | Cynthia Wat⁸ | Vedran Pavlovic⁸ | Anuj Gaggar⁹ | Qing Xie¹⁰ |
Maria Buti¹¹  | Robert A. de Man¹ | Harry L.A. Janssen^{1,2} | for the SONIC-B Study Group

- Karaciğer inflamasyonu sadece karaciğer biyopsisi ile değerlendirilebildiğinden serum ALT, risk stratifikasyonu için kullanılır ancak ALT ve inflamasyon arasında kısıtlı bir ilişki var.

- AASLD rehberine göre normal/hafif yüksek ALT düzeyi olan ve significant fibrozis saptanmayan (noninvazif) hastalarda biyopsinin amacı karaciğer inflamasyonunu dışlamaktır.

Sonuç

- Bu çalışmaya göre, non-invaziv yöntemle significant fibrozis(Metavir F2) saptanmayan ve ALT düzeyi $<2 \times \text{ULN}$ olan hastalarda anlamlı karaciğer inflamasyonu çok düşük oranda ($<5\%$) saptanmıştır.



Yorum

- ALT < 2kat olan hastalarda Fibroscan ile fibrozis dışlanıyorsa bu hastalarda inflamatuvar aktiviteyi (HAI) değerlendirmek için karaciğer biyopsisi yapılmamalıdır.



Vaka 2

- 52 yaşında
- HBeAg (-) kronik hepatit B enfeksiyonu
- Trombosit:134.000, PT:12 sn INR:1.1
- AST: 35 U/L ALT:32 U/L
- Ultrasonografi: Karaciğer parankimi kaba ve splenomegali mevcut.
- HBVDNA: 1400 IU/ml, Delta (-)

Öneriniz nedir?

- Karaciğer biyopsisi: HAl:4 F1 fibrozis

- Peki bu durumda ne yapmalıyız?













- Fibroscan: 24 kPa (Siroz)

Şimdi Öneriniz nedir?



- Yeniden biyopsi: HAI:5, Ishak fibrosis:5/6

Biomarkers of liver fibrosis: prospective comparison of multimodal magnetic resonance, serum algorithms and transient elastography

Mikael F. Forsgren^{a,b*} , Patrik Nasr^{c*} , Markus Karlsson^{a,b} , Nils Dahlström^{b,d} , Bengt Norén^{b,d} ,
Simone Ignatova^e , Ralph Sinkus^{f#} , Gunnar Cedersund^{g,h} , Olof Dahlqvist Leinhard^{a,b} ,
Mattias Ekstedt^c , Stergios Kechagias^{c+}  and Peter Lundberg^{a,b+} 

- Klinik önemlidir.
- Biyopsi referans standart olmakla birlikte non-invaziv yöntemlere ihtiyaç her geçen gün artmakta.
- Her ne kadar non-invaziv yöntemler yapan kişiye bağımlı olarak doğru sonuç verse de, biyopsi de de zaman zaman yapan ve değerlendirene bağlı farklı sonuçlar çıkmakta.



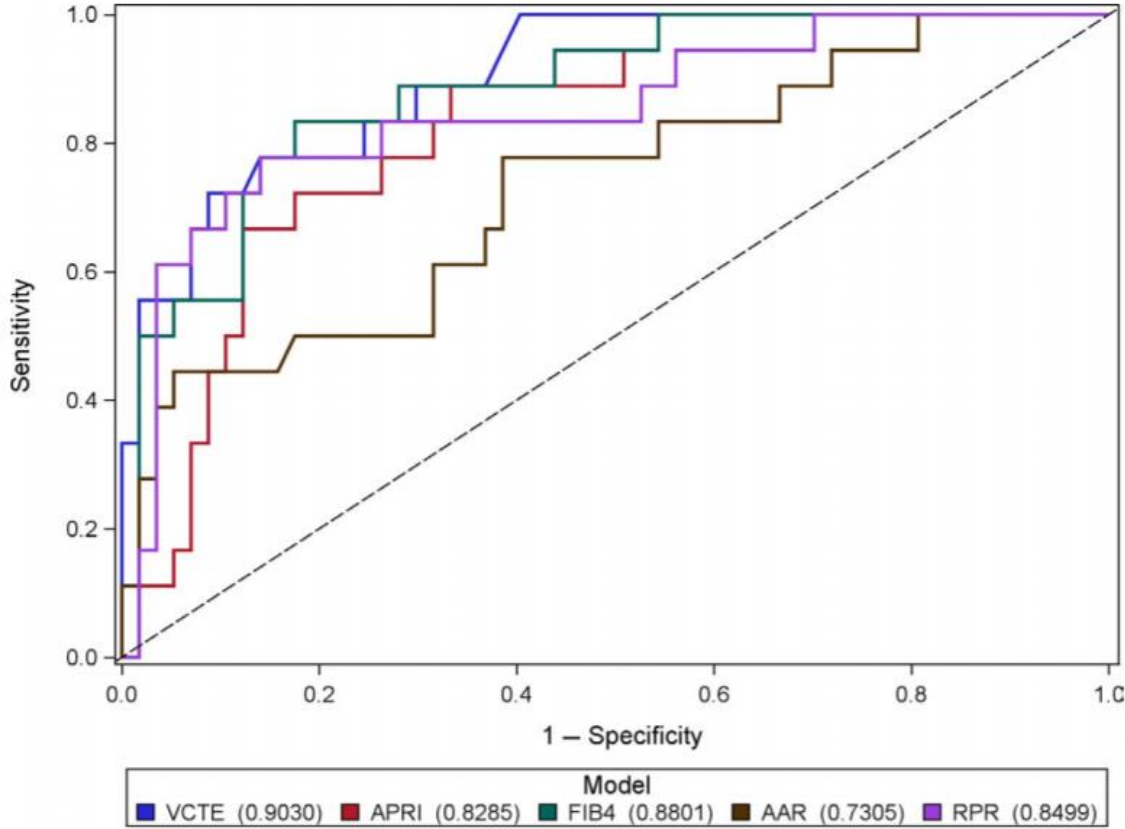
Vaka 3

- 47 yaşında
- 15 yıldır Hepatit B taşıyıcı olarak takip ediliyor
- Trombosit:149.000, PT:13.6 sn INR:1.1
- AST: 27 U/L ALT:26 U/L
- Ultrasonografi: Karaciğer parankimi minimal heterojen (kronik karaciğer?), dalak normal.
- HBVDNA: 1400- 850- 1800- 2200-1300 IU/ml, Delta (-)

Öneriniz nedir?

- Fibroscan: 18 kPa, siroz

Kronik Delta enfeksiyonunda sirozun saptanmasında Fibroscan (VCTE)



VCTE 0.90 AUROC ile delta hepatitinde siroz tanısı koymada mükemmel doğruluk gösterdi.

Fibroscan'ın HDV'deki performansı HBV (0.93) ve HCV (0.94)'deki performansı ile uyumlu idi.

Delta hepatitinde siroz tanısı koymada optimal eşik değeri ≥ 14.0 kPa

FibroScan Detection of Fatty Liver/Liver Fibrosis in 2266 Cases of Chronic Hepatitis B

- Çin
- $CAP \geq 238$ db/m=Yağlanma
- ≥ 7 kPa: \geq F2, ≥ 9.5 kPa: \geq F3, ve ≥ 12.5 kPa=F4
- % 57 karaciğer yağlanması
- \geq F2 (Metavir): %34.4

Kronik Hepatit B tedavisinde Fibroscan ile karaciğer sertliğinin azalması daha düşük HCC insidansı ile ilişkilidir.

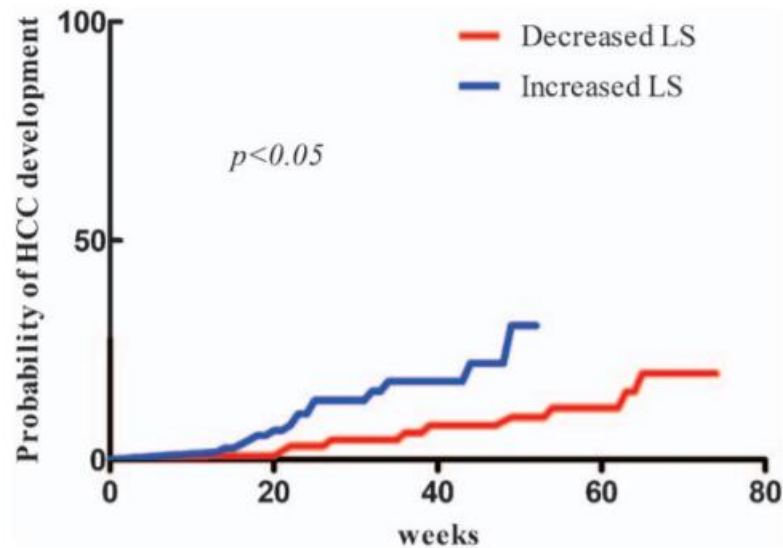


Figure 1. The cumulative probability of hepatocellular carcinoma (HCC) development. The comparison of cumulative HCC development probability between LS increased group (red) and LS decreased group (blue). X-axis represented time (weeks), and Y-axis represented probability of HCC development.

Univariate and multivariate analyses of HCC development.

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Gender: male/female	0.87 (0.37–1.59)	NS		
Child–Pugh score: A/B	0.79 (0.31–1.32)	NS		
HBV DNA < 4 (log copies/mL)	0.68 (0.33–0.97)	<.05		
HBeAg: positive/negative	1.23 (1.06–1.69)	<.05	1.43 (1.11–1.78)	<.05
Total bilirubin: <24/≥24, μmol/L	1.15 (0.69–1.91)	NS		
LS decreased/LS increased	0.78 (0.43–0.97)	<.05	0.65 (0.33–0.84)	<.05

AFP = α -fetoprotein, HBeAg = hepatitis B e antigen, HBV = hepatitis B virus, LS = liver stiffness.

FIBROSCAN® , HEPATİT B İLİŞKİLİ FİBROZİS VE MASLD/MASH TANISINDA YARARLI MI? (FARADAY ÇALIŞMASI)

Mustafa Kemal ÇELEN¹, Çiğdem MERMUTOĞLU¹, Fethiye AKGÜL², Pınar ÇAKMAK³, Tuba DAMAR ÇAKIRCA⁴, İsmail YILDIZ⁵, Yeşim TAŞOVA⁶, Yaşar BAYINDIR⁷.

1. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır
2. Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Batman
3. Mardin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Mardin
4. Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Şanlıurfa
5. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Diyarbakır
6. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Anabilim Dalı, Adana
7. Ankara Özel Güven Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Amaç

Metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı “*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*” (MASLD)

Nekroinflamasyonun görüldüğü “*metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*” (MASH)

Vibrasyon kontrollü transient elastografi (FibroScan®) etkili ve girişim gerektirmeyen bir tanı yöntemidir

Bu çalışmadaki amacımız FibroScan®’in tanı ve takip sürecinde ne kadar yararlı olduğunu belirlemektir

Gereç ve Yöntem

- Çalışma prospektif olarak dört farklı merkezde planlandı
- HBsAg pozitifliği altı aydan uzun süredir devam eden ve HBV-DNA>2.000 IU/mL olan hastalar
- Karaciğer biyopsisi alındı ve eş zamanlı FibroScan® M530 cihazı ile ölçüm yapıldı
- Hastaların karaciğeri kontrollü zayıflama parametresi olarak tanımlanan CAP (*Controlled Attenuation Parameter*) ve fibrozis açısından değerlendirildi
- Tedavinin başında ve bir yıl sonra olmak üzere iki kez CAP ölçümü yapıldı
- Etik kurul onay Dicle Üniversitesinden alındı ve araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS 21.0 for Windows istatistik paket programı kullanıldı

Bulgular

- Kronik hepatit B hastalarında transient elastografi ile karaciğer biyopsisinin karşılaştırıldığı ülkemizde yapılan ilk prospektif çalışmadır
- Karaciğer biyopsisi ile uyumluluk oranı kabul edilebilir şekilde yüksek saptandı
- Elastografi, kronik viral hepatit ilişkili fibrozisin değerlendirilmesi yanında eşlik eden MASLD/MASH tanı ve takibinde de en az karaciğer biyopsisi kadar yararlı ve üstelik girişimsel olmayan bir yöntemdir



TEŞEKKÜRLER SORULAR?

