

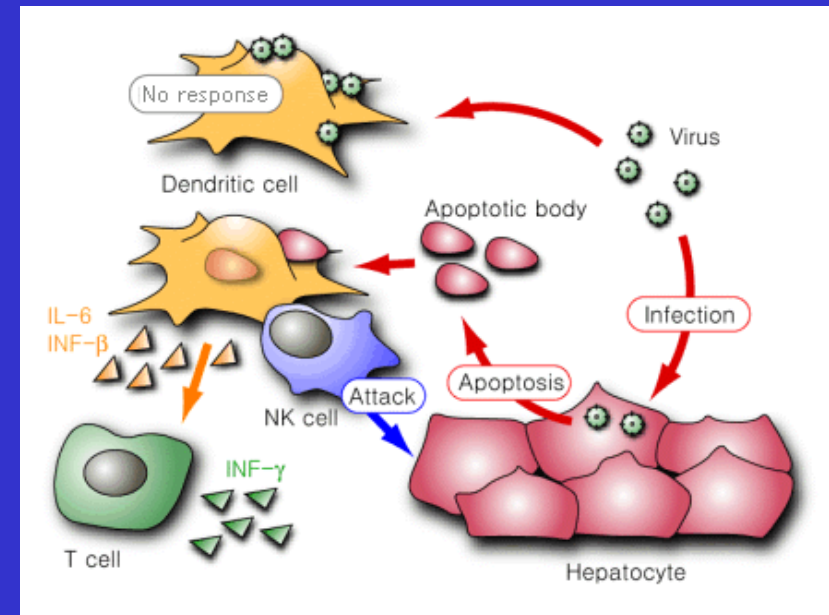
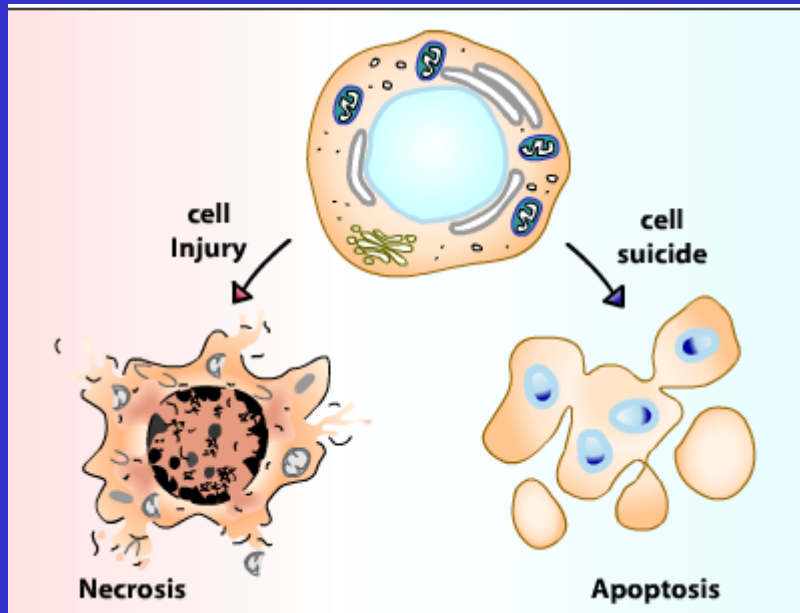
# ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ

Σπήλιος Μανωλακόπουλος

Ηπατο – Γαστρεντερολογική Μονάδα  
Β΄ Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ

# Ηπατίτιδα

## Ορισμός



Διάχυτη καταστροφή ηπατοκυττάρων και φλεγμονή του ηπατικού παρεγχύματος

*Χρόνια ηπατίτιδα : > 6 μήνες*

# Τι προκαλεί την ηπατίτιδα?

## Λοιμώξεις

**HAV, HBV, HDV, HCV, HEV**

Ερπητοϊοί: HSV 1-2-6, VZV, CMV, EBV,

Παρβοϊός B-19, Αδενο-ιοί, Ιοί αιμορραγικού πυρετού, Coxsackie B

Βακτήρια: toxoplasma, leptospira, coxiella burnetti

Μύκητες Παράσιτα

## Δηλητηρίαση

Φάρμακα-  
Παρακεταμόλη

Μανιτάρια- Βότανα

Τοξικές ουσίες

Αλκοόλ

## Άλλες αιτίες

Ισχαιμία – Υποξαιμία

Αυτοάνοση ηπατίτιδα

Νόσος Wilson

- Λιπώδης διήθηση ήπατος
- Μικροφυσσαλιδώδης στεάτωση (σύνδρομο Reye, οξεία λίπωση του ήπατος κατά την κύηση)

Νεοπλασματική διήθηση του ήπατος

Δρεπανοκυτταρική νόσος

Αιμοχρωμάτωση, Γαλακτοσαιμία,  
Τυροσιναιμία

# Ηπατοτρόποι ιοί

<b>ΙΟΙ</b>		<b>ΜΕΓΕΘΟ Σ (Kb)</b>	<b>ΠΕΡΙΒΛΗΜΑ</b>	<b>ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ</b>
<b>HAV</b>	<b>RNA</b>	<b>7,5</b>	<b>-</b>	<b>Picornia</b>
<b>HBV</b>	<b>DNA</b>	<b>3,2</b>	<b>HBsAg</b>	<b>Hepadna</b>
<b>HCV</b>	<b>RNA</b>	<b>9,4</b>	<b>+</b>	<b>Flavi</b>
<b>HDV</b>	<b>RNA</b>	<b>1,7</b>	<b>HBsAg</b>	<b>Plant/deltaviridae</b>
<b>HEV</b>	<b>RNA</b>	<b>7,5</b>	<b>-</b>	<b>Hepes</b>

# Οξεία vs χρόνια ηπατίτιδα

---

**ΙΟΣ**

---

**ΧΡΟΝΙΟΤΗΤΑ (%)**

---

**A**

**0**

**B**

**5-10**

**C**

**> 85**

**D**

**45**

**E**

**ανοσοκατεσταλμένους**

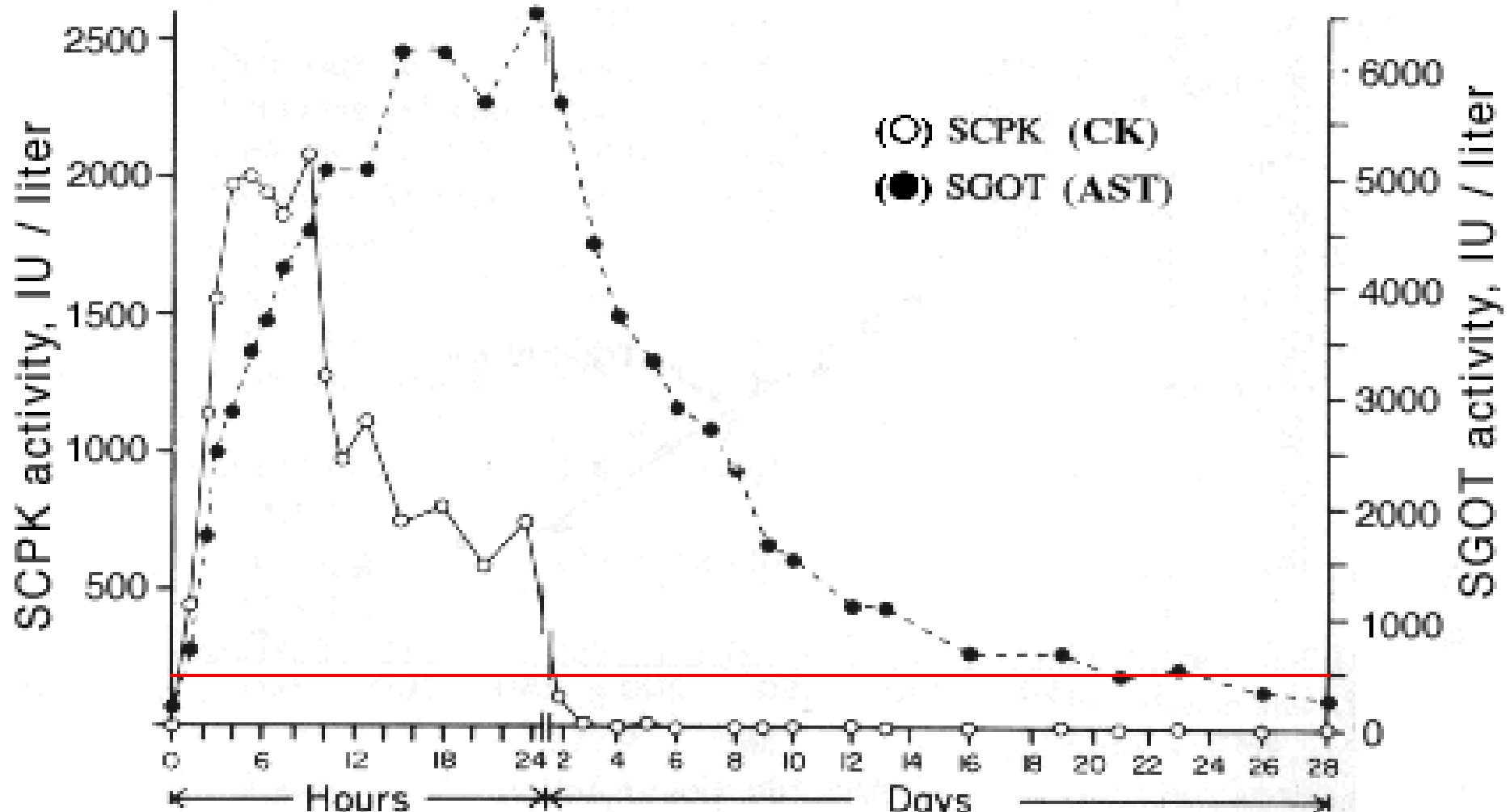
---

# ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΟΞΕΙΑΣ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

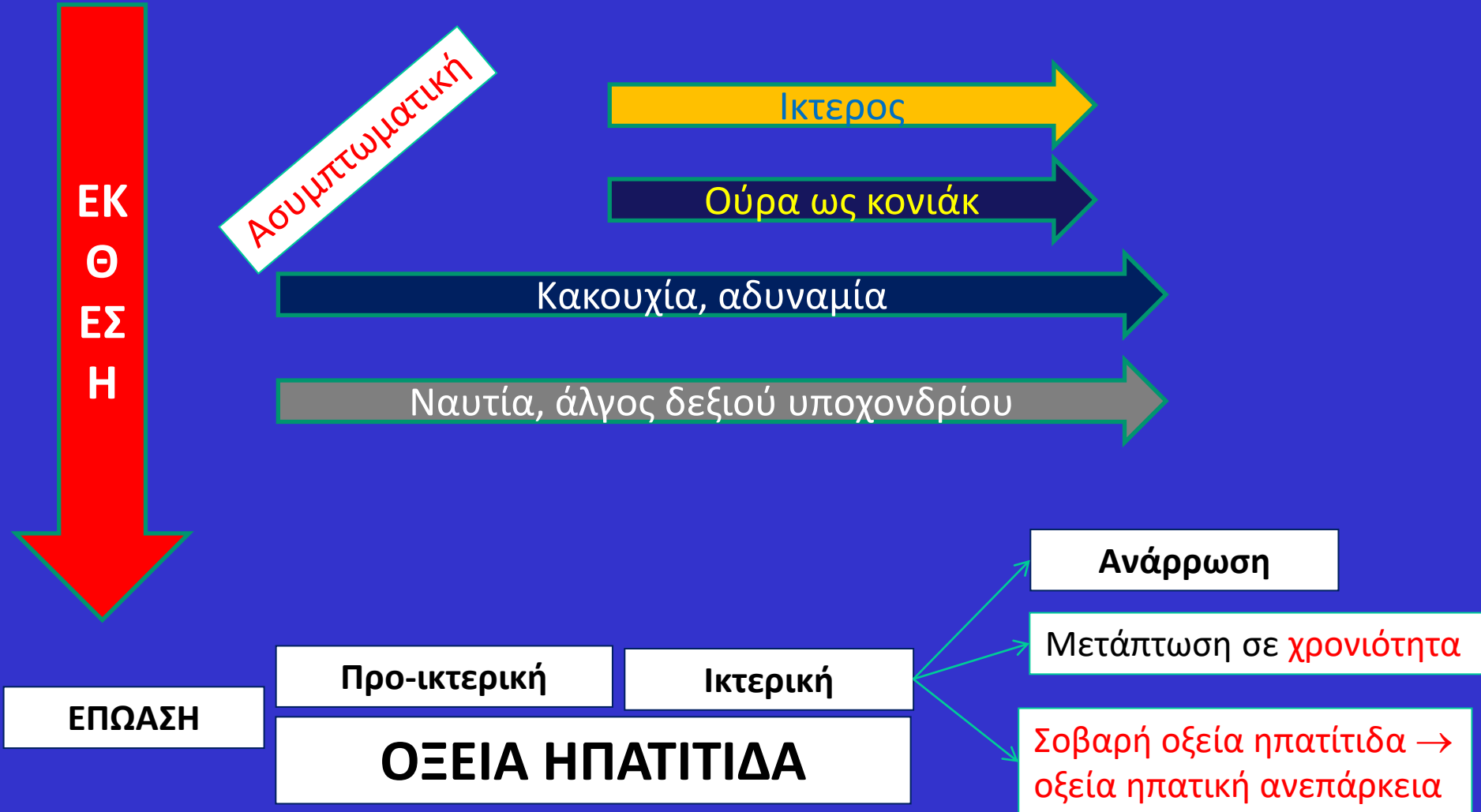
- Προσοχή στη διάρκεια. Παροδική στην ισχαιμική και στην οξεία απόφραξη του χοληδόχου πόρου (λίγες ημέρες).
- Προσοχή στις παροξύνσεις χρόνιας ηπατίτιδας (HBV, HDV, αυτοάνοση, v. Wilson)

# AST >>> ΟΧΙ πάντα οξεία ηπατίτιδα Ραβδομύωση

Παράλληλη αύξηση ALT/AST/ LDH/CPK



# Κλινική εικόνα οξείας ηπατίτιδας





# ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

- Ελαφρά ή μέτρια διόγκωση του ήπατος, που είναι ευαίσθητο στην ψηλάφηση και επίκρουση
- Σπληνομεγαλία (10-20%)
- Ίκτερος και υπέρχρωση ούρων

# Οξεία ηπατίτιδα

## Γενικές αρχές αντιμετώπισης

- Υποστηρικτική αγωγή
  - φυσιολογική φυσική δραστηριότητα
  - συμπτωματική αντιμετώπιση ναυτίας, εμετών, πυρετού
  - ακεταμινοφαίνη < 4g/ημ
  - δίαιτα ελεύθερη
  - αποφυγή ηπατοτοξικών ουσιών

- Αιτιολογική θεραπεία (HCV, .....)

- Νοσηλεία ΜΟΝΟ όταν INR>1,5

– Αν INR αυξανόμενο και σημεία ηπατικής εγκεφαλοπάθειας: ΟΗΑ-νοσηλεία σε ΜΕΘ κοντά σε μεταμοσχευτικό κέντρο

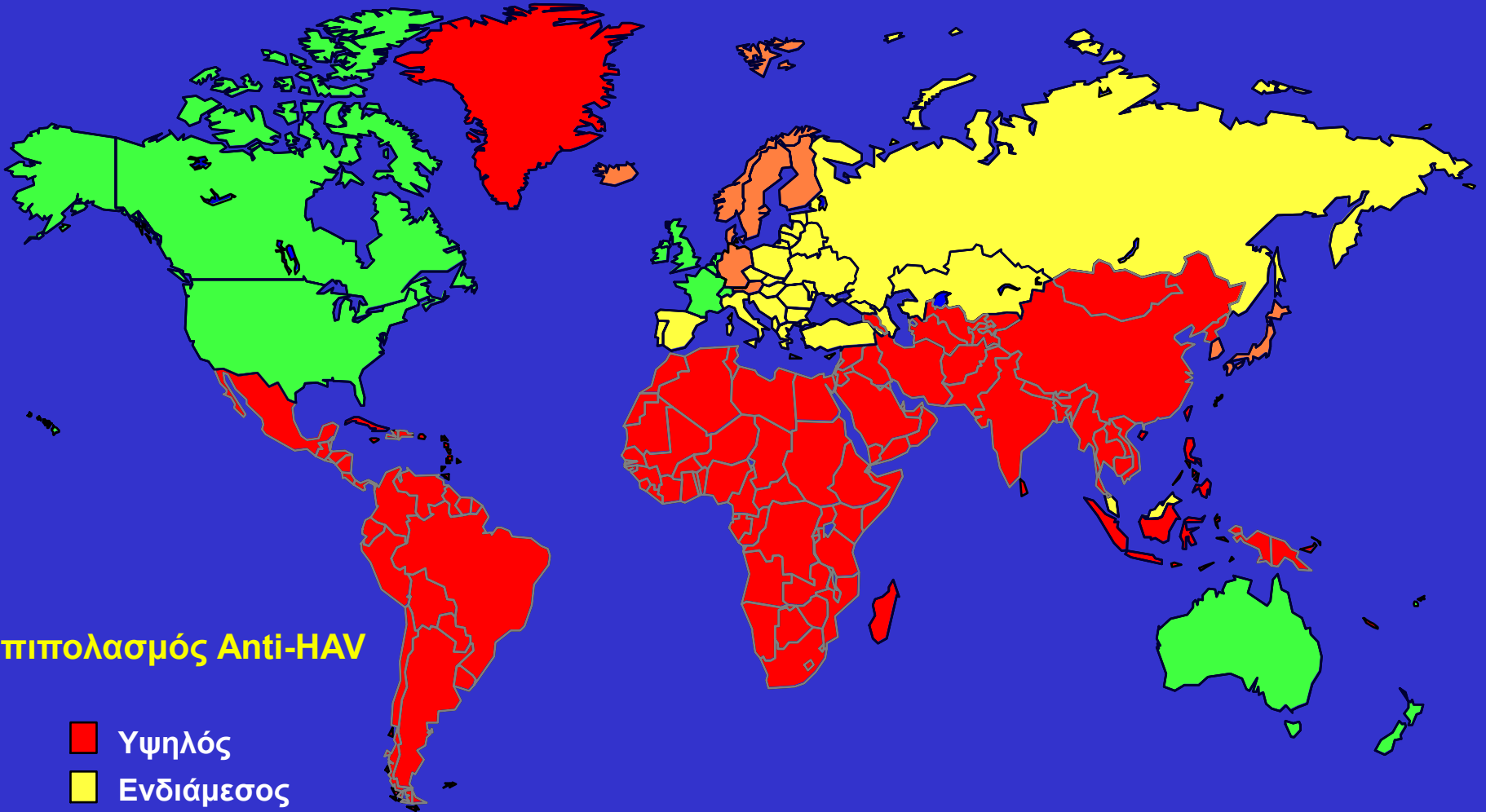
**ΕΟΜ 1147**

Τσόχα 5, 115 21 Αμπελόκηποι, Αθήνα  
τηλ: 210 - 6471200, fax: 210 - 7255066

# ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Α

- Παγκόσμιο πρόβλημα Δημόσιας Υγείας
- Ταξίδια σε ενδημικές περιοχές

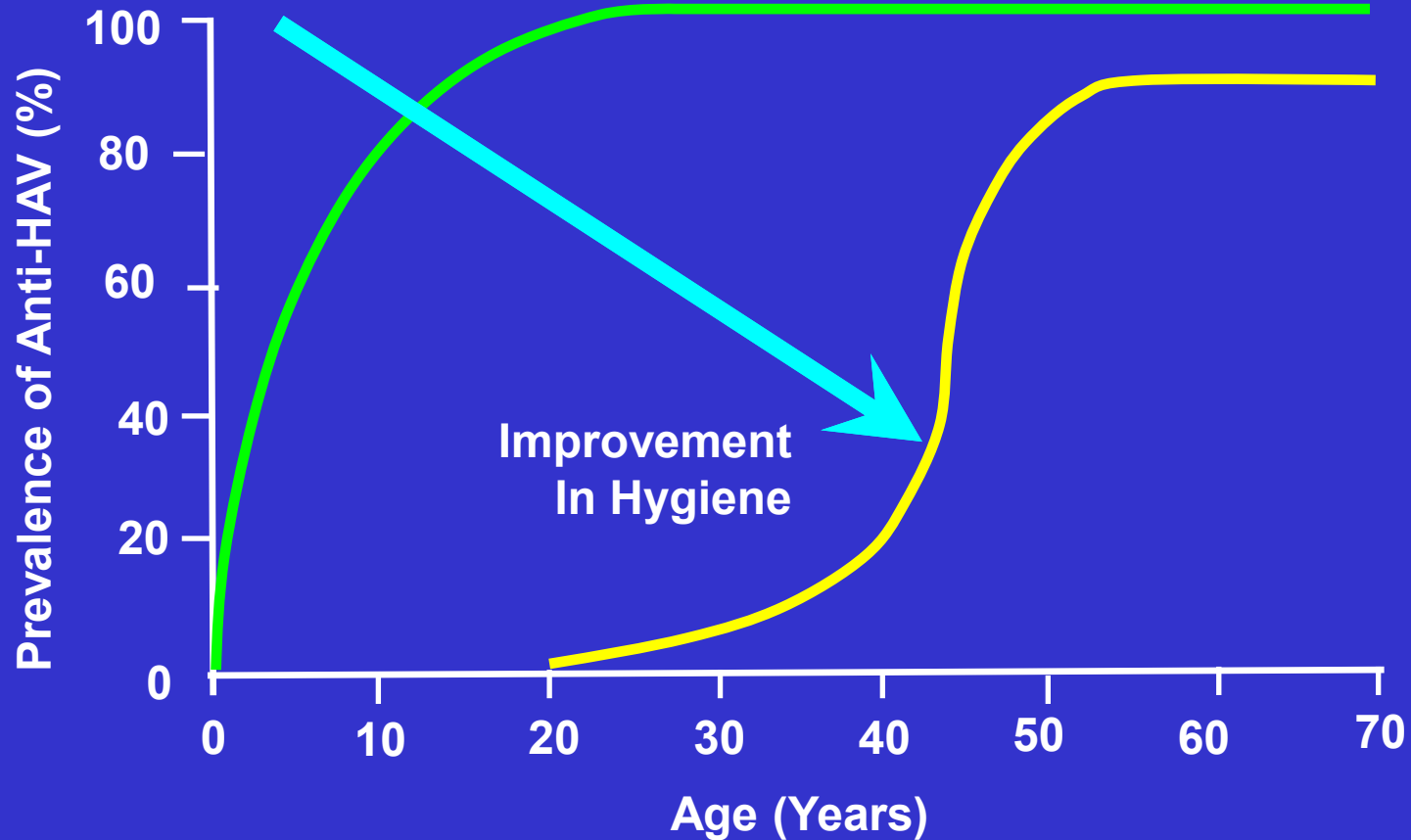
# ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Α



Επιπολασμός Anti-HAV

- Υψηλός
- Ενδιάμεσος
- Χαμηλός
- Πολύ χαμηλός

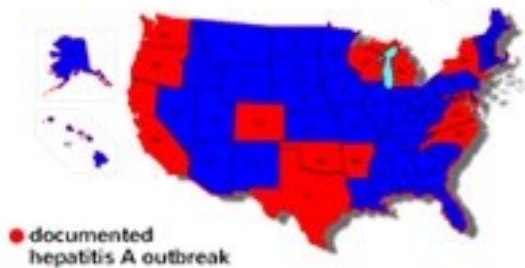
# PREVALENCE CHANGE WITH IMPROVEMENT IN HYGIENE



- Θανατηφόρα επιδημία σε άστεγους στις ΗΠΑ (έλλειψη δημοσίων αποχωρητηρίων)

*Los Angeles Times: It's a public health risk that is "neither tolerable nor humane"  
Call to give homeless MORE STREET TOILETS !!!!*

Hepatitis A outbreaks  
between Jan. 2016 - July 2017

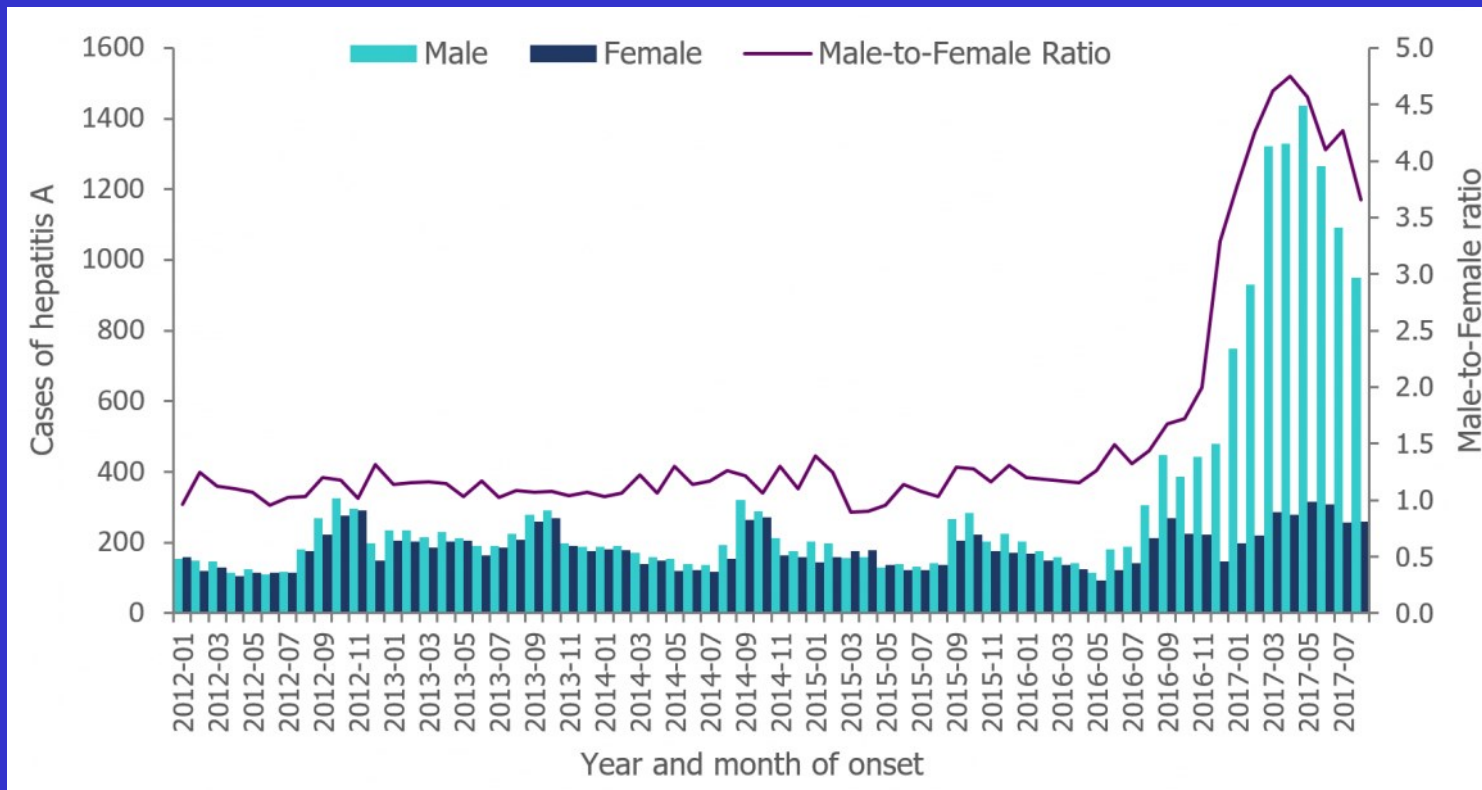


Jurisdiction	Cases	Hospitalizations	Deaths
San Diego	576	395	20
Santa Cruz	76	33	1
Los Angeles	12	8	0
Other	24	13	0
<b>Total</b>	<b>688</b>	<b>449</b>	<b>21</b>

*M. Kushel. NEJM  
December 6, 2017*

# Στη Ευρώπη επιδημία στους MSM ( 2017 confirmed cases EU/EEA n=2 863\*)

ECDC 29 Sep 2017



# ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Α

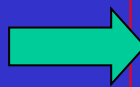
- Κυρίως κοπροστοματική
- Στενή προσωπική επαφή  
Οικιακή έκθεση, στοματο-πρωκτική σεξουαλική επαφή, βρεφονηπιακοί σταθμοί
- Μολυσμένη τροφή, νερό  
(π.χ. Μολυσμένα άτομα που επεξεργάζονται τρόφιμα, ωμά οστρακοειδή)
- Έκθεση σε προϊόντα αίματος (σπάνια)  
(π.χ. Χρήστες ενδοφλεβίων ουσιών, μεταγγίσεις, δερμοστιξίες (Τατουάζ) Οδοντιατρική περίθαλψη)



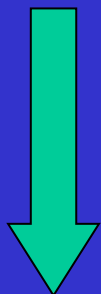
# Οξεία χολοστατική ηπατίτιδα – φλεγμονώδης αντίδραση

Trauner M, *J Gastroenterol Hepatol*. 1999;14:946–959.

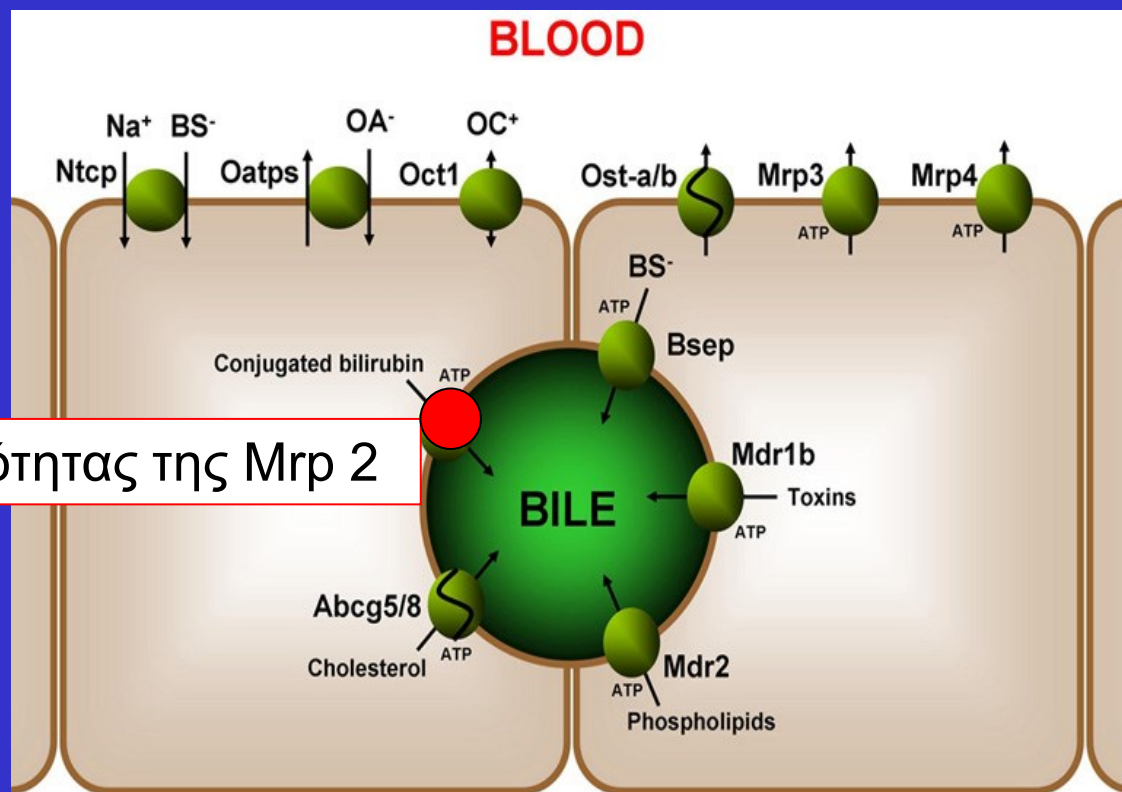
ενδοτοξίνη



προφλεγμονώδη κυτταροκίνες TNF-α, IL-1



καταστολή της δραστηριότητας της Mrp 2



Mrp2 = multidrug resistance-associated protein 2 (πρωτεΐνη υπεύθυνη για την εκκριση χολερυθρίνης από το ηπατοκυτταρο)

# Οξεία ηπατίτιδα **A** – Αυτοάνοση ηπατίτιδα

- 42% ANA σε οξεία A – 0% μετά 3 μήνες

Seo YH, *Gut Liver* 2011 Sep;5(3):340-7

- HAV μειώνει την δραστηριότητα των CD4 Tregs

Manangeeswaran M *et al. Gastroenterology* 2012; 142(7):1516-25

- Λίγες αναφορές περιστατικών - Συσχέτιση HLA ?



Αναφορά	Ηλικία	Φυλο	HLA
Vento S <i>et al. Lancet</i> 1991; <b>337</b> : 1183-1187	18	M	A2, B15, B40, DR7, DR4
Rahaman SM <i>et al. A. Am J Gastroenterol</i> 1994; <b>89</b> : 106-108	55	F	NT
Huppertz HI <i>et al</i> 1995; <b>23</b> : 240-248	7	M	A1, A2, Bw52, Bw62, Cw3, Cw6, DR7, DRw8, DQw2
Hilzenrat N <i>et al. Dig Dis Sci</i> 1999; <b>44</b> : 1950-1952	55	F	A26, B38, DRB1*0401, DRB44*01, DQB1*02
Bertran EM <i>et al. Gastroenterol Hepatol</i> 2002; <b>25</b> : 501-504	27	M	NT
Tanaka H, <i>WorldJ Gastroenterol</i> 2005 7;11(38):6069-6071	57	F	A24, B52, B61, DR15, DR9

# ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Α

- Παθητική ανοσοποίηση:
  - γ-σφαιρίνη (0,02-0,06 ml/kg)
- Ενεργητική ανοσοποίηση:
  - Εμβόλιο από αδρανοποιημένο ιό (Havrix, Vaqta)
- Πλύσιμο χεριών
- 1 min βρασμός του νερού και των τροφών

# ΕΜΒΟΛΙΟ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Α

**2 δόσεις**  
**0, 6 μήνες**

1η δόση



**96%**

ορομετατροπή

2η δόση



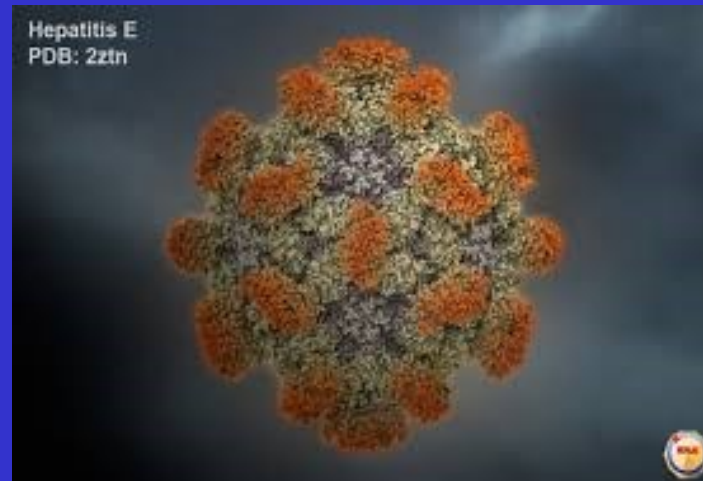
**100%**

ορομετατροπή

# ΠΟΙΟΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΜΒΟΛΙΑΖΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Α

- Παιδιά και εργαζόμενοι στη φροντίδα παιδιών
- Ταξιδιώτες και μετανάστες (χώρες υψηλής ενδημικότητας)
- Κάτοικοι περιοχών με αυξημένη επίπτωση της νόσου
- Προσωπικό και τρόφιμοι ιδρυμάτων
- Εργαζόμενοι στα τρόφιμα
- Εργαζόμενοι στην καθαριότητα και στις αποχετεύσεις
- Υγειονομικοί
- Στρατιωτικοί
- Χρόνιοι ηπατοπαθείς, αιμορροφιλικοί
- MSM, χρήστες ναρκωτικών

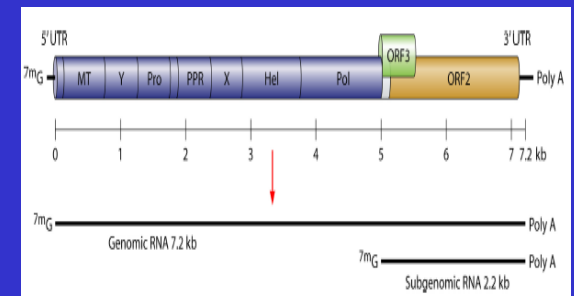
# Η ηπατίτιδα Ε



# Ο ιός της ηπατίτιδας Ε

- Ανακάλυψη από το Balayan (1983)
- Πιθανότατα η συχνότερη μορφή οξείας ηπατίτιδας παγκοσμίως  
(Hoofnagle et al. *N Engl J Med* 2012)

- RNA ιός
  - Μονής θετικής έλικας, 7.2 Kb
  - Οικογένεια *Hepeviridae*
  - Χωρίς περίβλημα
  - Εικοσαεδρικό καψίδιο
  - 27-34nm



- Κλωνοποίηση γονιδιώματος (1991)

# HEV λοίμωξη - γενικά

- ❖ Ετησίως :  $20 \times 10^6$  νέες λοιμώξεις παγκοσμίως
  - ❖  $3 \times 10^6$  περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας
  - ❖ 70.000 θάνατοι
- ❖ Δύο διακριτές επιδημιολογικές μορφές της νόσου
- ❖ Συνήθως οξεία ηπατίτιδα , σπάνια - χρόνια



# HEV λοίμωξη

## Αναπτυσσόμενες χώρες

- ✓ Γονότυπος 1 (Αφρική, Ασία), Γονότυπος 2 (Μεξικό, βορειοδυτική Αφρική)
- ✓ Σποραδικά κρούσματα - Επιδημίες
- ✓ Μετάδοση μέσω της κοπρανοστοματικής οδού (μολυσμένο νερό, κακές συνθήκες υγιεινής)
- ✓ Σε ενδημικές περιοχές >50% περιπτώσεων οξείας ηπατίτιδας
- ✓ Σε ενδημικές περιοχές οροθετικότητα 30-80%
- ✓ Θνητότητα 5%
- ✓ Υψηλή θνητότητα στις εγκύους (20-25%)

# HEV λοίμωξη - Αναπτυγμένες χώρες

- ✓ Γονότυπος 3 (Ευρώπη, Βόρεια Αμερική, Ωκεανία), Γονότυπος 4 (Ιαπωνία, Κίνα, Βιετνάμ)
- ✓ Σποραδικά κρούσματα μετά από ταξίδι σε ενδημικές περιοχές
- ✓ Παρούσα και στη Ελλάδα....
- ✓ Ζωονόσος
- ✓ Μετάδοση κυρίως μέσω κατανάλωσης ατελώς μαγειρεμένου χοιρινού κρέατος
- ✓ Οροθετικότητα >40% σε άτομα άνω των 60 ετών
- ✓ Θνητότητα 0.5-3%

# HEV

## Επιδημιολογικά δεδομένα για την Ελλάδα

Ελάχιστα δεδομένα

Οροθετικότητα σε υγιείς αιμοδότες 0.23% (*Dalekos Gn et al. Transfusion 1998*)

Οροθετικότητα σε αιμοκαθαιρόμενους 9.7% (*Dalekos Gn et al. Transfusion 1998*)

Οροθετικότητα σε HIV ασθενείς 7.3% (*Politou M et al. J Med Virol. 2015*)

Μεμονωμένα περιστατικά με HEV λοίμωξη σε ελληνικά νοσοκομεία, με ισχυρό επιδημιολογικό ιστορικό

Ύπαρξη HEV σε χοίρους στην Ελλάδα

# Ηπατίτιδα Ε επιδημίες

**12 July 2017**

Acute hepatitis E –  
Nigeria

**5 May 2017**

Hepatitis E – Niger

- *From December 2016 to April 23, 2017, 25 pregnant women died due to acute liver failure caused by hepatitis E in the main maternal and pediatrics health center in Diffa, Niger*



**23 Aug 2017**

UK

*Tesco named as supermarket that 'may have sold sausages and ham infected with hepatitis'*



# Ηπατίτιδα Ε και εγκυμοσύνη



- ❖ Θνητότητα ↑ σε αναπτυσσόμενες χώρες από HEV1 (20-25%) – τρίτο τρίμηνο κύησης
- ❖ Οξεία κεραυνοβόλος ηπατίτιδα
- ❖ 1000 θάνατοι/ετησίως (Μπαγκλαντές)
- ❖ Επιπλοκές: εκλαμψία, αιμορραγία, πρόωρος τοκετός, παλίνδρομος κύηση, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ

ELISA

Ανίχνευση πυρηνικών οξέων ιού (RT-PCR)

Τα αντι-HEV = αρνητικά σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή (μεταμοσχευμένοι)

Οι 4 γονότυποι επάγουν κοινή αντισωματική απάντηση (ένας ορότυπος)

### IgM anti – HEV (οξεία νόσηση)

1. Ανίχνευση κατά τη φάση έναρξης των συμπτωμάτων
2. Μείωση κατά τη φάση της ανάρρωσης
3. Παραμένουν για 3-12 μήνες

### IgG anti – HEV (παλαιά λοίμωξη)

1. Ανίχνευση κατά τη φάση έναρξης των συμπτωμάτων
2. Παραμένουν δια βίου και προστατεύουν από επαναλοίμωξη

## Χρόνια ηπατίτιδα Ε σε HIV ασθενείς

- 25% χρόνια ηπατίτιδα, 10% κίρρωση (*Dalton HR, et al. Lancet Infect Dis 2008*)
- Συσχέτιση με  $CD4 < 250 \text{mm}^3$
- Κίνδυνος νόσησης ↑ σε MSM και χρήστες IV ουσιών

## Χρόνια ηπατίτιδα Ε σε αιματολογικούς ασθενείς

- Σπάνιες αναφορές
- Χρόνια ηπατίτιδα Ε μετά από μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (1.5%) (*Versluis J et al. Blood 2013*)

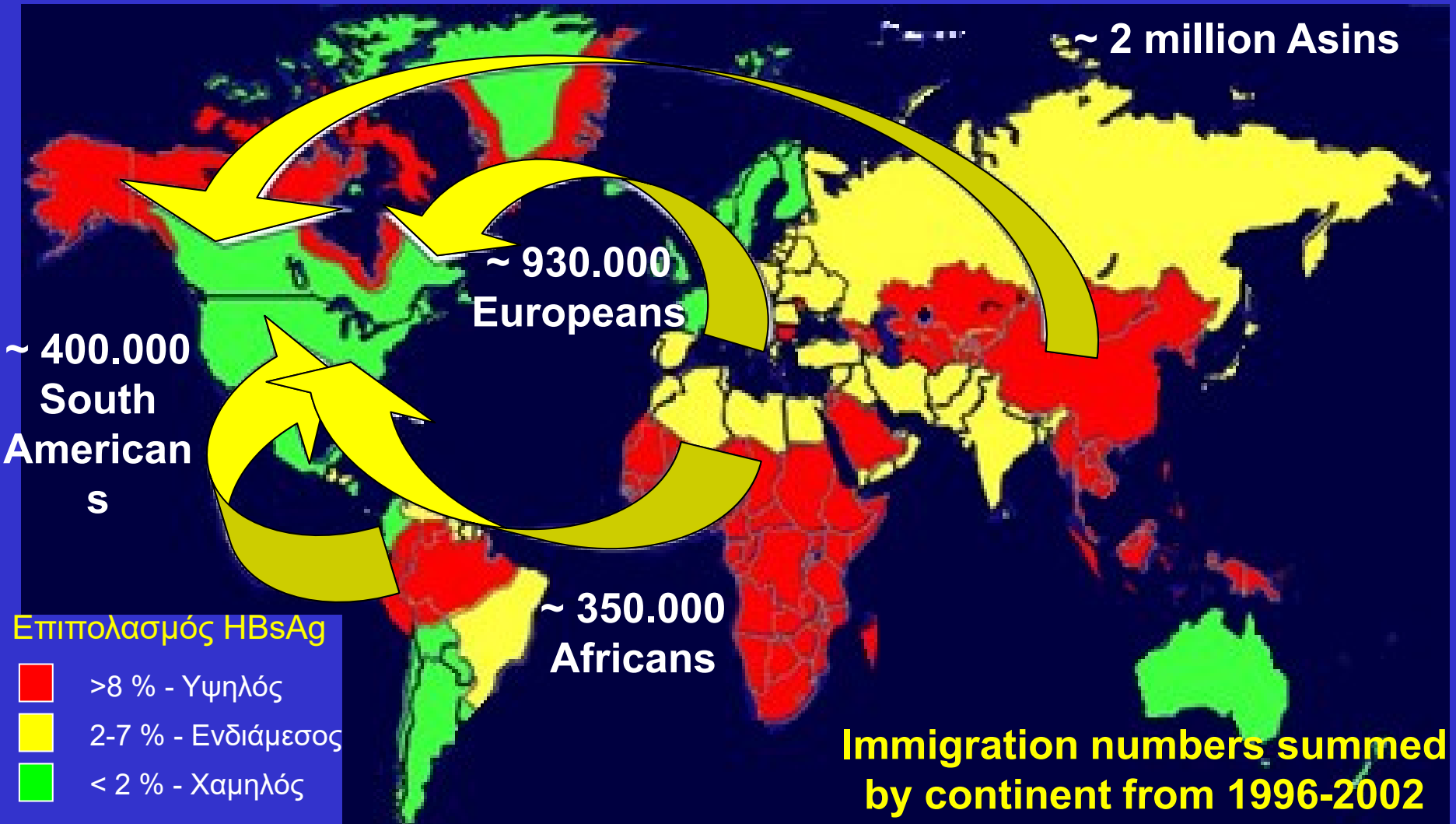
Μια αναφορά σε ασθενή με Sjogren

# ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β – ΚΥΡΙΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Περισσότερα από 2 δις άτομα έχουν μολυνθεί, παγκοσμίως
- 350 εκατομμύρια χρόνια λοίμωξη
- Το 25-40% θα αναπτύξει κίρρωση +/- ΗΚΚ
- Περισσότεροι από 1 εκατομμύριο θάνατοι ετησίως συνδέονται ευθέως με λοίμωξη από ηπατίτιδα Β
- Ο ΗΒV μεγαλύτερο καρκινογόνο μετά το κάπνισμα (300.000/έτος)



# Η ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΒV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΕΠΗΡΕΑΖΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΜΕΤΑΝΑΣΤΕΥΣΗ



1. World Health Organization, *Geographic Prevalence of HBsAg*. Data from 1996 (unpublished)

<http://www.who.int/vaccines-surveillance/graphics/htmls/hepbrev.htm>. Accessed: September 13, 2004

2. *2002 Yearbook of Immigration Statistics*.

<http://uscis.gov/graphics/shared/aboutus/statistics/IMM02yrbk/IMM2002list.htm>. Accessed: September 22, 2004

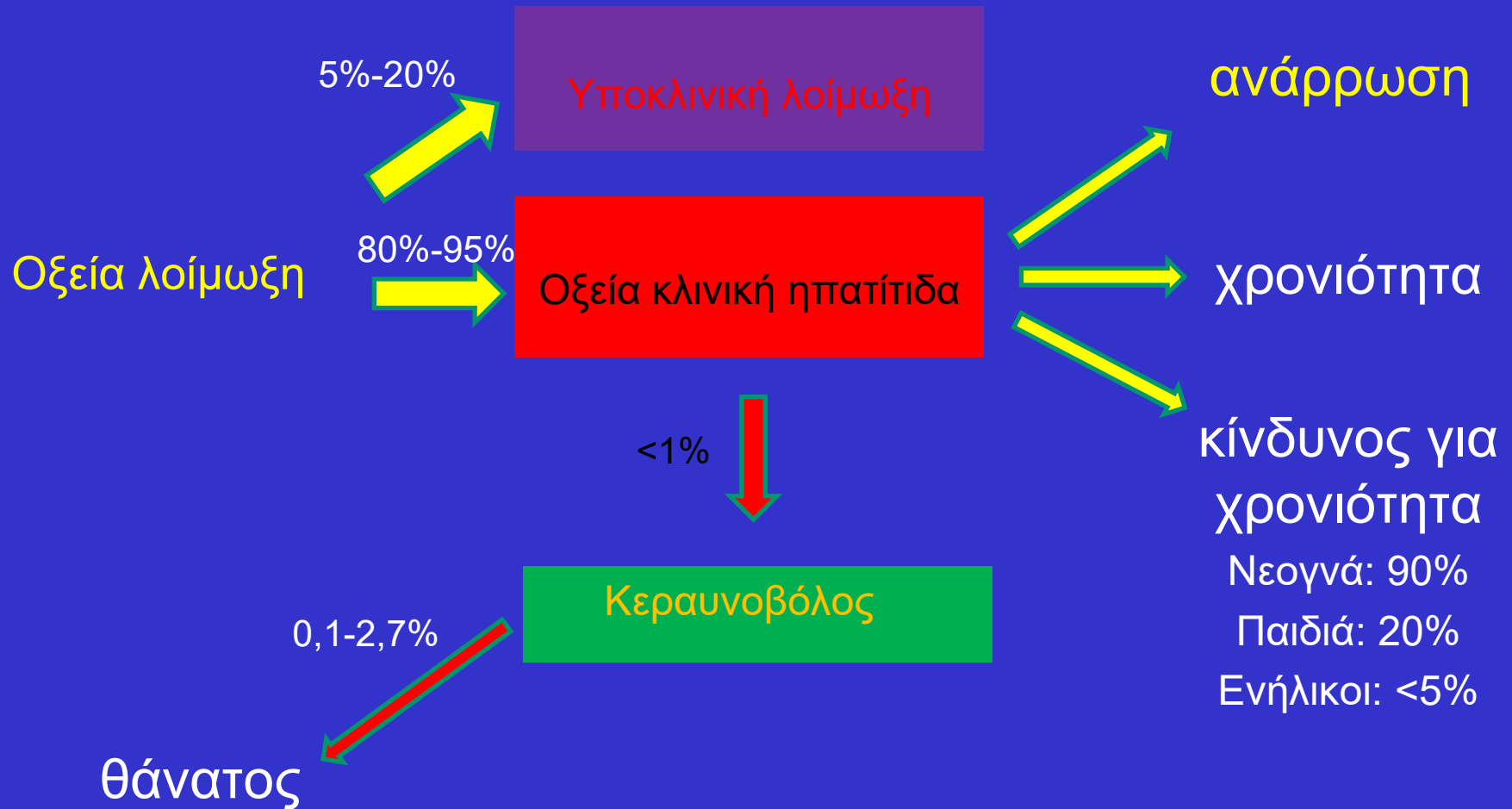
# ΙΟΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β- ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ

- Σεξουαλική
- Παρεντερική (μπορεί αφανής)
- Περιγεννητική
- 100 φορές περισσότερο μεταδοτική από τον HIV

# ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΗΒΝ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

- Αιμοδότες-Νέοι: 0,14-0,53%
- Γενικός πληθυσμός: 2-3%
- Ομάδες μεγάλου κινδύνου: >3%
- Κοινότητες με κακές συνθήκες υγιεινής και χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο
- Οριζόντια μετάδοση ΗΤΑΝ ο συνηθέστερος

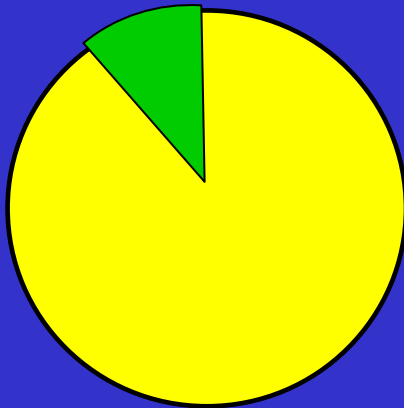
# Επαφή με τον ιό



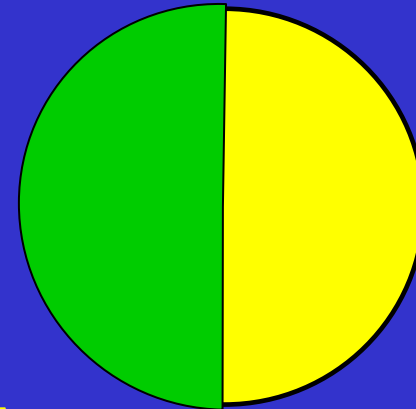
# ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ ΗΒV

- Οξεία ηπατίτιδα (σπανίως κεραυνοβόλος)
- Χρόνια ηπατίτιδα
- Κίρρωση
- ΗΚΚ
- Εξωηπατικές εκδηλώσεις

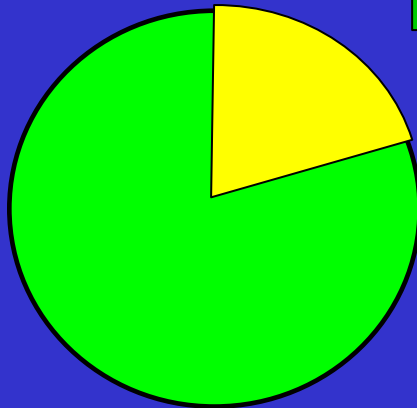
# ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΜΕΤΑΠΤΩΣΕΩΣ ΟΞΕΙΑΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΣΕ ΧΡΟΝΙΟΤΗΤΑ



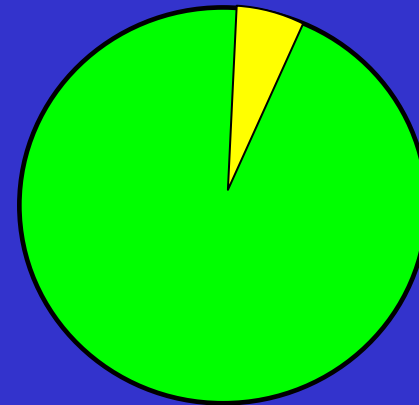
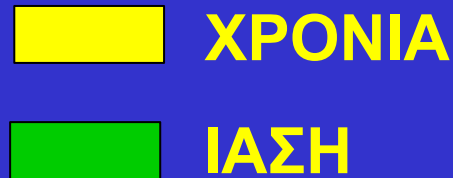
ΝΕΟΓΝΑ



ΒΡΕΦΗ



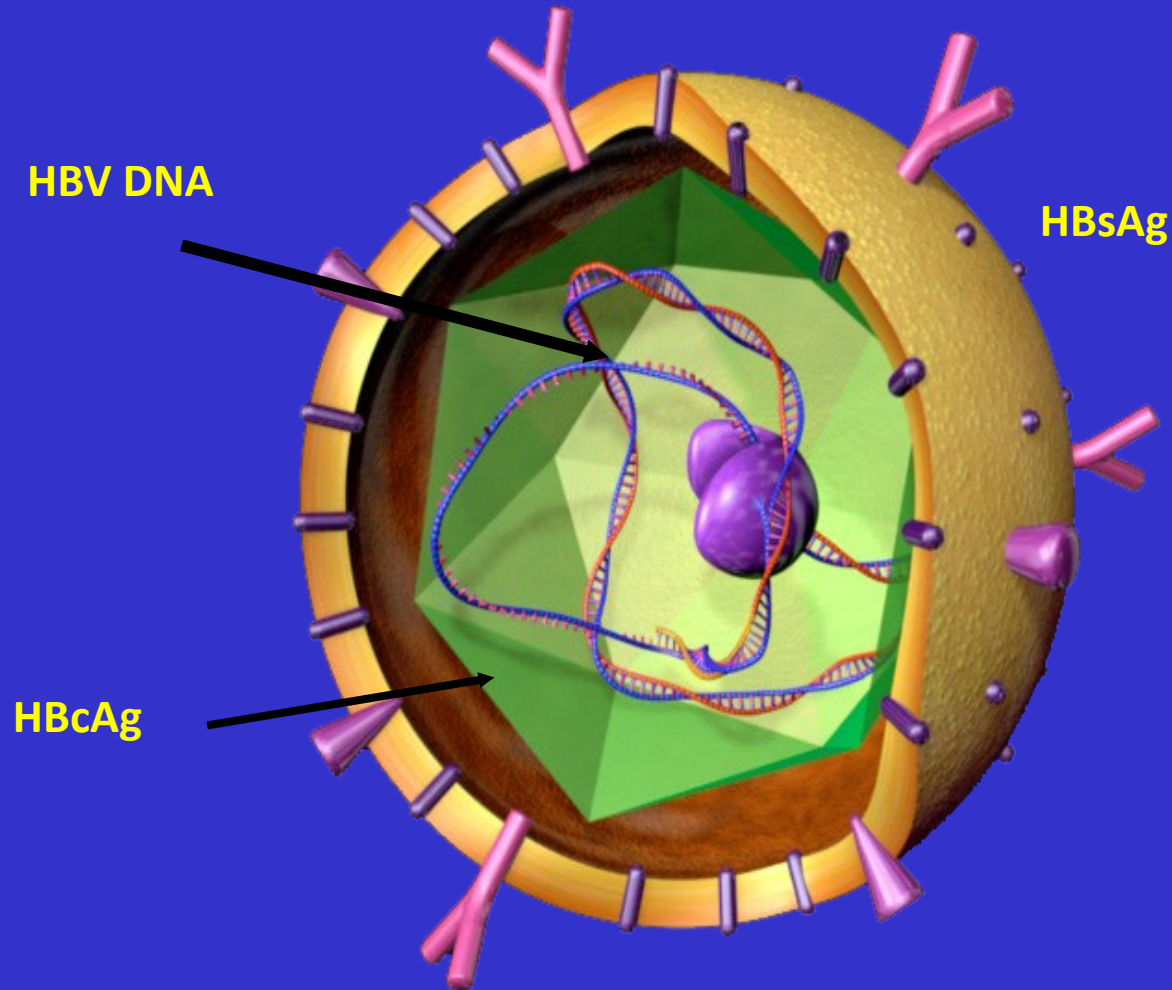
ΠΑΙΔΙΑ



ΕΝΗΛΙΚΕΣ

# Ηπατίτιδα Β: Διαγνωστική προσέγγιση

## HBV



### Ορολογικοί δείκτες

- HBsAg
- anti-HBs
- anti-HBc
- IgM anti-HBc
- HBeAg
- anti-HBe
- HBV DNA

# ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΗΒΝ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

---

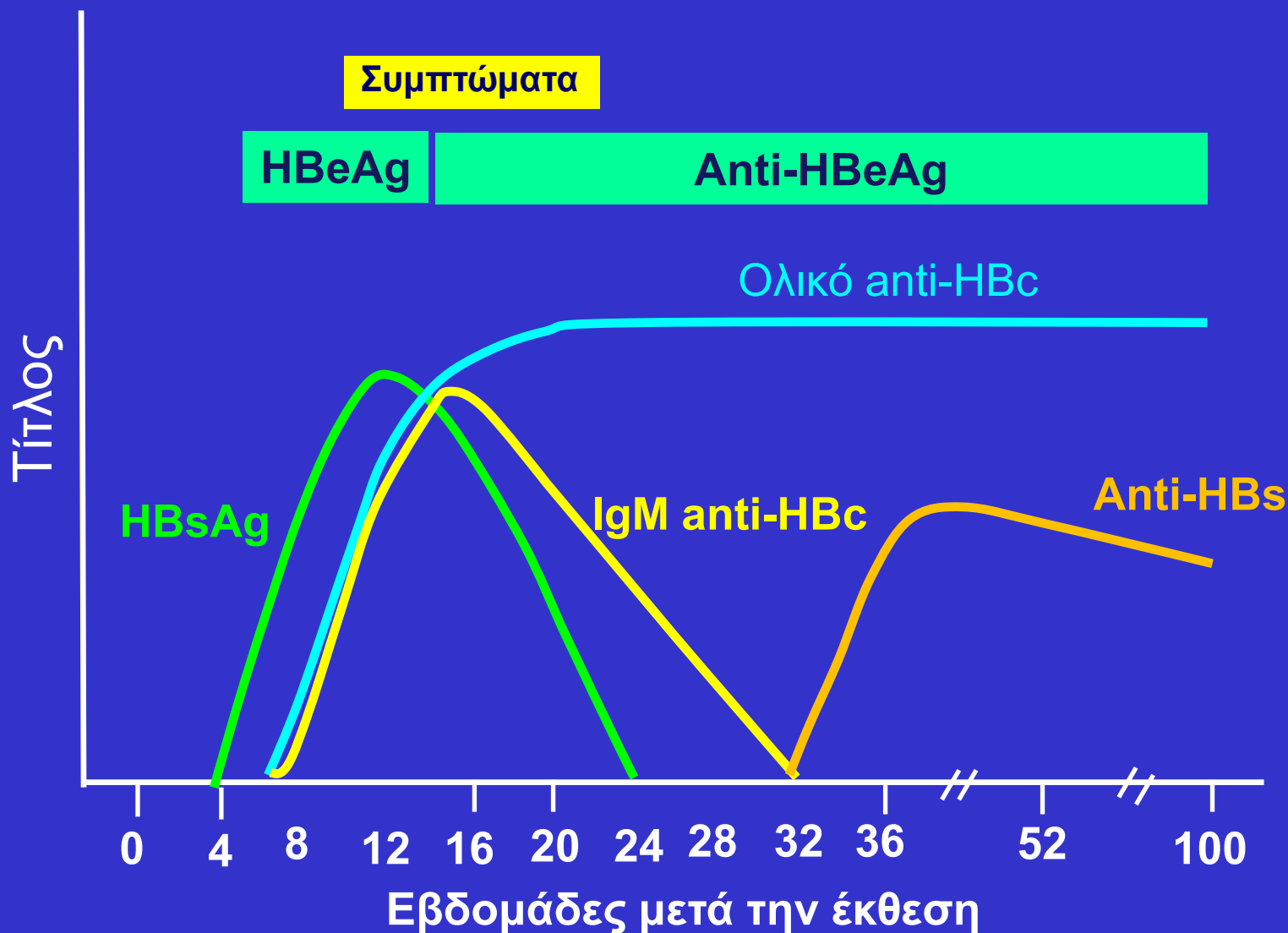
Δείκτης	Κλινική σημασία
HBsAg	Χρόνια λοίμωξη
Anti-HBs	Ανοσία
HBeAg	Ενεργός πολλαπλασιασμός/ μολυσματικότητα
Anti-HBe	Μη ενεργότητα/ χαμηλή μολυσματικότητα (μόνο για το φυσικό στέλεχος), συμβατό με ιαμμία και μολυσματικότητα από τον προπυρηνικά μεταλλαγμένο ιό
Anti-HBc	Οξεία, χρόνια ή παρελθούσα λοίμωξη
Anti-HBc-IgM	Οξεία ή παροξύνσεις χρόνιας λοίμωξης

---



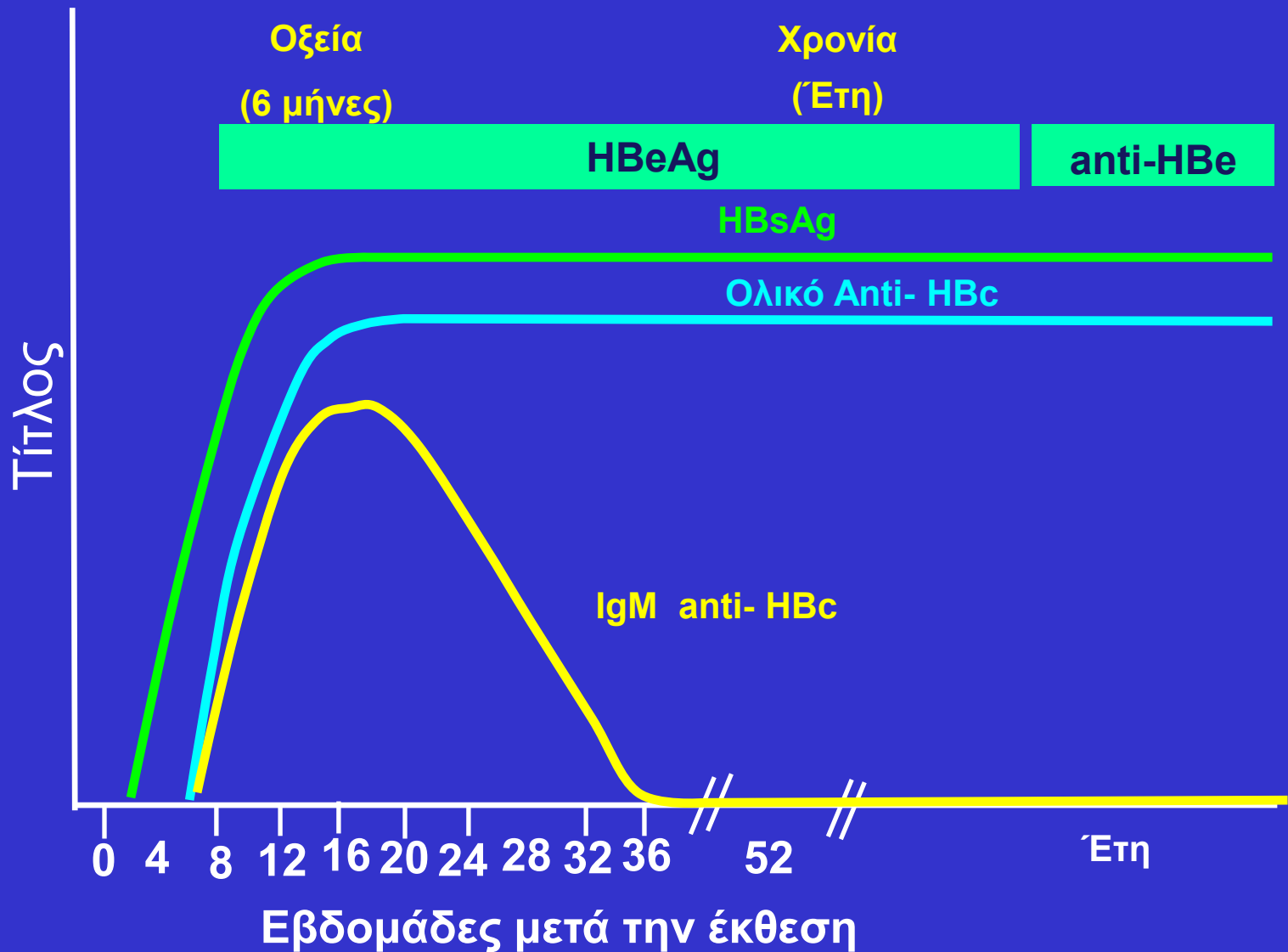
# ΟΞΕΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β ΜΕ ΙΑΣΗ

## ΤΥΠΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΟΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ



# ΕΞΕΛΙΞΗ ΣΕ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β

## ΤΥΠΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΩΝ ΟΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ



# ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΒV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

- Ορολογικοί δείκτες (HBsAg, HBeAg)
- Ιαιμία (HBV-DNA στον ορό)

## Ηπατική νόσος:

- Αμινοτρανσφεράσες (Τρανσαμινάσες)
- Ηπατική ιστολογία (φλεγμονή-ίνωση)

# Κατάταξη ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β

## ΕΝΕΡΓΟΣ

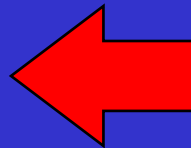
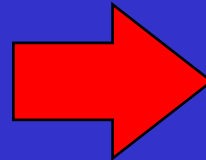
↑AST / ALT

HBeAg

αντι-Hβε(1896 μεταλλαγή)

HBV DNA(+), HBcAg(+)

↑ κίρρωση, ΗΚΚ



## ΜΗ ΕΝΕΡΓΟΣ

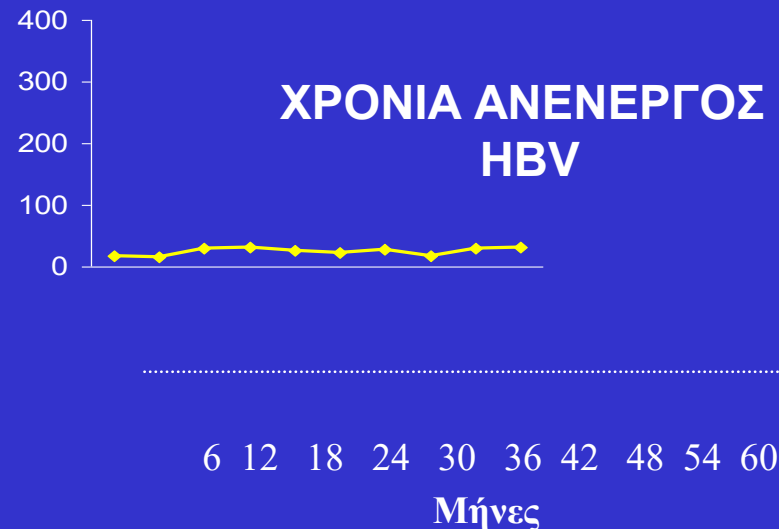
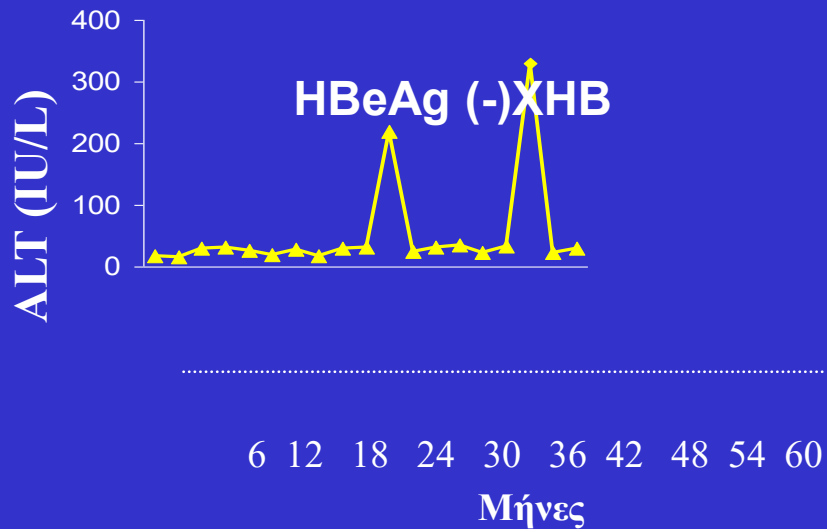
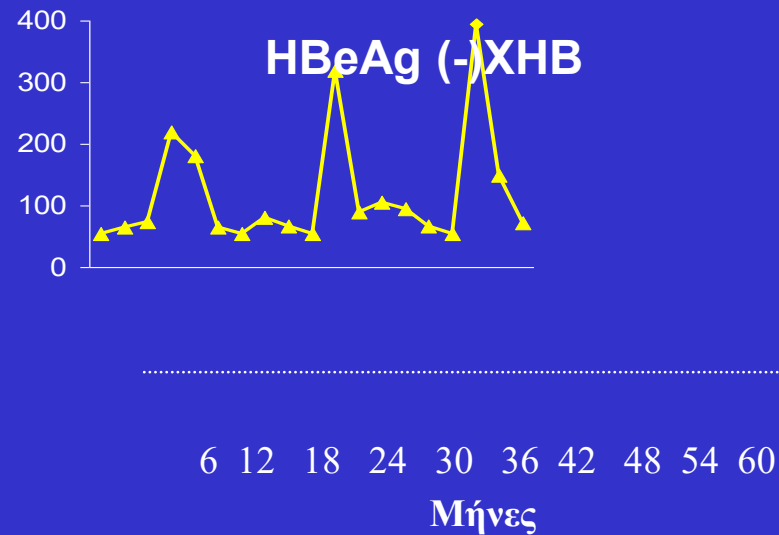
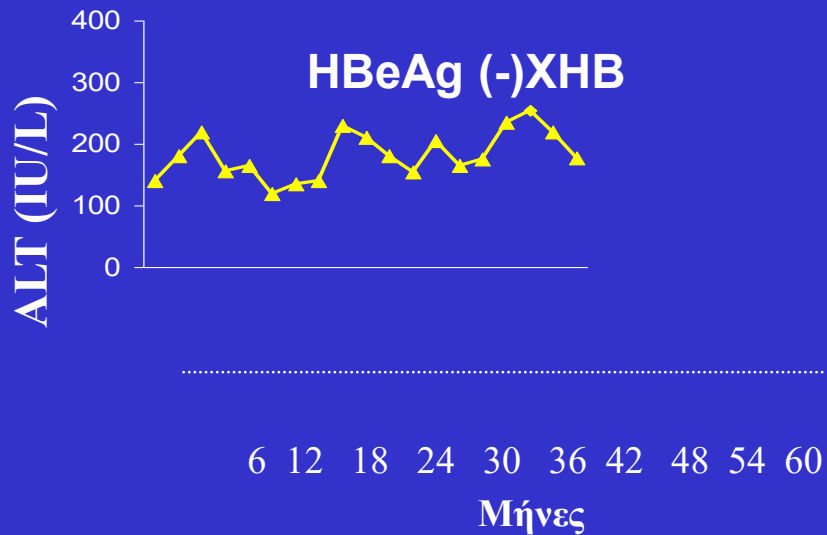
AST / ALT κφ

anti-HBe

HBV DNA (-), HBcAg(-)

↓ κίρρωση, ΗΚΚ

# ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΕΙΣ ALT ΣΕ ΧΡΟΝΙΑ ΗΒεAg(-) ΗΒV



# Αρχική εκτίμηση ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη

- Πλήρες ατομικό ιστορικό και οικογενειακό ιστορικό ηπατικής νόσου και/ή ΗΚΚ
- Προσεκτική αντικειμενική εξέταση
- Γενική αίματος, βιοχημικός έλεγχος, χρ προθρομβίνης, U/S άνω κοιλίας
- **Έλεγχος σταδίου ηπατικής ίνωσης: ελαστογραφία**
- **Εκτίμηση κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ**
- Έλεγχος για HDV, HAV & HIV
- Συστάσεις για αποφυγή κατανάλωσης αλκοόλ
- Συστάσεις για έλεγχο συγγενών 1<sup>ου</sup> βαθμού

# Στόχοι Θεραπείας

- Μείωση επιπλοκών νόσου και βελτίωση προσδόκιμου επιβίωσης
  - Μείωση ποσοστών περιγεννητικής μετάδοσης
  - Προφύλαξη από αναζωπύρωση νόσου σε άτομα που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή
  - Αντιμετώπιση εξωηπατικών εκδηλώσεων λοίμωξης
  - Κλινική σταθεροποίηση ασθενών με ΗΚΚ
  - Αντιμετώπιση σοβαρών περιπτώσεων οξείας ηπατίτιδας Β
  - Υποστρόφη ίνωσης και κίρρωσης

# Οπλοστάσιο

εγκεκριμένα φάρμακα - 2015

---

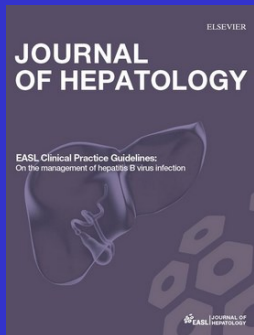
## HBV

- Καθορισμένη διάρκεια

Peg-IFN-α

- Συντήρηση  
ΛΑΜΙΒΟΥΔΙΝΗ  
ΑΝΤΕΦΟΒΙΡΗ  
ΤΕΛΜΠΙΒΟΥΔΙΝΗ  
ΕΝΤΕΚΑΒΙΡΗ  
ΤΕΝΟΦΟΒΙΡΗ  
TAF (Alef TDF)





# Παράγοντες που συσχετίζονται με ανάπτυξη ΗΚΚ

- Πιθανότητα ΗΚΚ στα 5 χρόνια χωρίς θεραπεία 8-20%
- Παραμονή κίνδυνου και μετά από θεραπεία
- Χρήση **PAGE-B** σκορ – καλός προγνωστικός δείκτης ανάπτυξης ΗΚΚ στα 5 χρόνια υπο θεραπεία με entecavir ή tenofovir σε Ευρωπαίους ασθενείς

Age (years)	Sex (F/M)	Platelets (/mm <sup>3</sup> )
16-29: -4	Female: 0	>200,000: 0
30-39: -2	Male: 6	100,000 – 199,999: 6
40-49: 0		<100,000: 9
50-59: 2		
60-69: 4		
>70: 6		

Score<10 χαμηλό κίνδυνο, score 11-17 μέτριο κίνδυνο & score >17 υψηλό κίνδυνο για ΗΚΚ

*Papatheodoridis G et al Page-B: Risk Score for Hepatocellular Carcinoma in Caucasians with Chronic Hepatitis B Under 5-Year Entecavir or Tenofovir Therapy Journal of Hepatology 2015*

# ΕΜΒΟΛΙΟ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

- Περιέχει την ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη HBsAg
- Ασφαλές
- Αποτελεσματικό

# Ο ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

- Ένταξη εμβολίου στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών: 1998
  - Ο εμβολιασμός θα πρέπει να γίνεται κατά το πρώτο έτος ζωής, ή εναλλακτικά στην ηλικία των 11-12 ετών
- Υπουργική απόφαση: δωρεάν εμβολιασμός των ομάδων μεγάλου κινδύνου

# ΣΧΗΜΑΤΑ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ

- **Σύνηθες σχήμα:** 3 δόσεις στους 0,1,6 μήνες
- **Επιταχυνόμενο σχήμα**
  - 4 δόσεις στους 0,1,2,12 μήνες
- **Νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρες φορείς**
  - Κατά τη γέννηση: 0,1,6 ή 0,1,2,12 μηνών με ταυτόχρονη χορήγηση (κατά την 1η δόση) ανοσοσφαιρίνης σε διαφορετικό σημείο ένεσης
- **Σε περιπτώσεις έκθεσης στον ιό**
  - Επιταχυνόμενο σχήμα - Πρώτη δόση ταυτόχρονα με ανοσοσφαιρίνη
- **Άτομα που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση**
  - 4 δόσεις των 40μg σε 0,1,2,6 μήνες και έλεγχος τίτλων αντισωμάτων

# ΣΥΧΝΕΣ ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ

- Χρειάζονται αναμνηστικές δόσεις;
- Σε μη ανταπόκριση;
- Ανεπιθύμητες ενέργειες των εμβολίων;

# ΜΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ

- Συσχέτιση με ηλικία, γενετικό υλικό, ανοσοκαταστολή
- Διπλή δόση
- Νεότερα εμβόλια

# ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

- Ασφαλές
- Δεν προκαλεί πολλαπλή σκλήρυνση
- Εκατομμύρια δόσεις παγκοσμίως, χωρίς προβλήματα

# ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ

Σοβαρός κίνδυνος αναζωπύρωσης της HBV  
λοίμωξης



Νουκλεοσ(τ)δικό ανάλογο

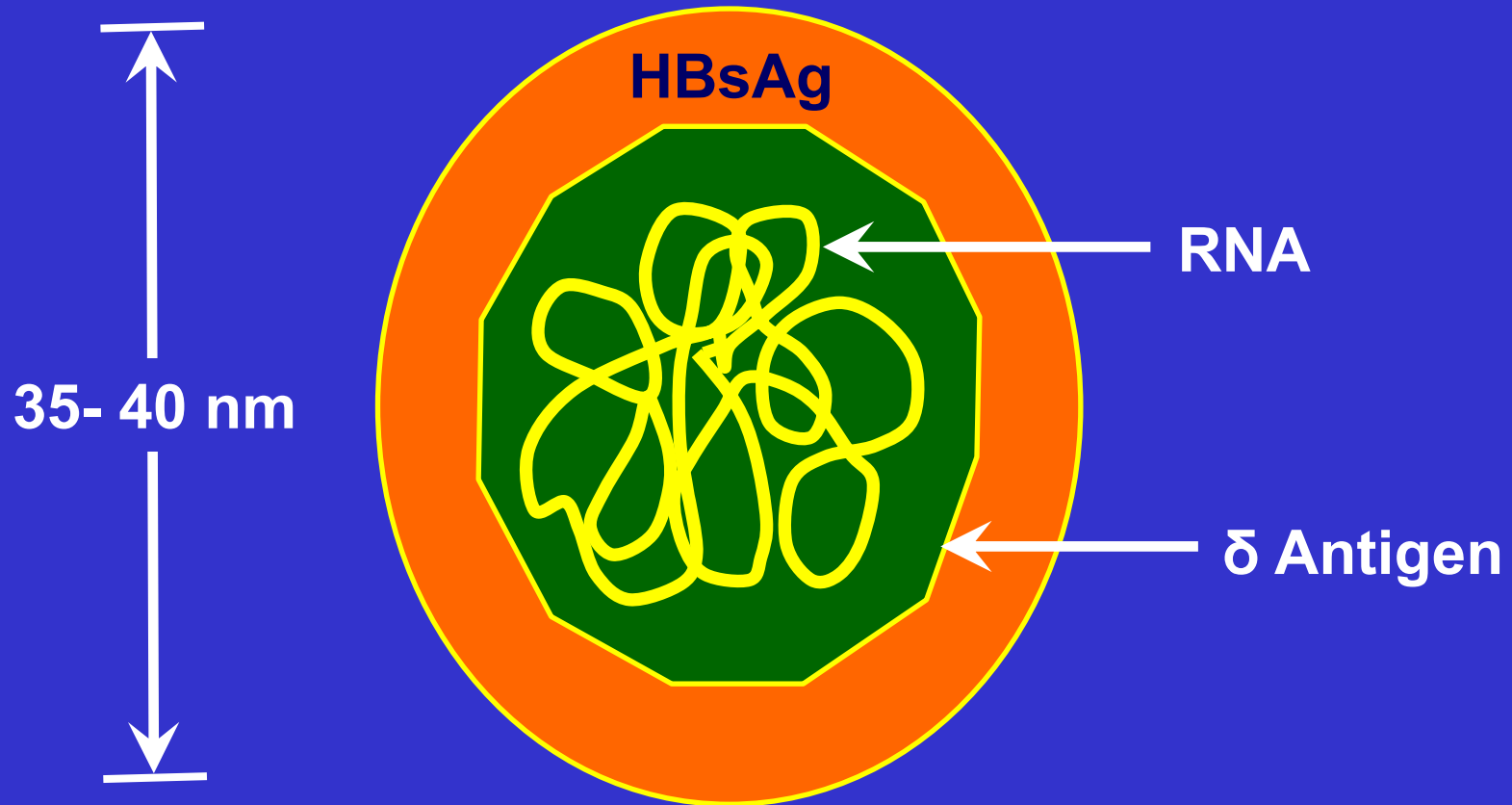


2 εβδομάδες πριν από έναρξη μέχρι 3-6 μήνες μετά  
τη διακοπή της ανοσκαταστολής

Αλλιώς επ'αόριστον

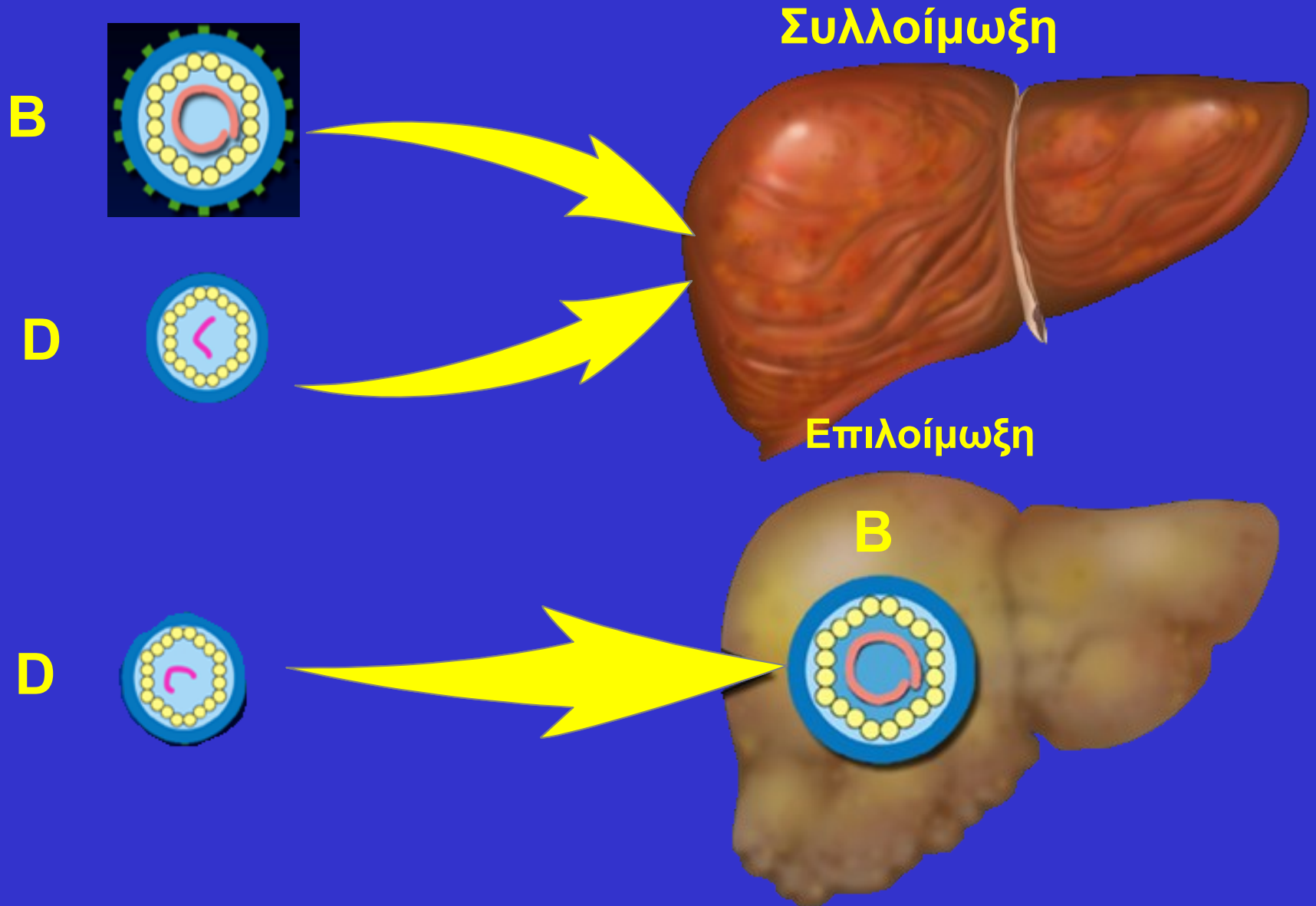


# DELTA AGENT



15-20 εκατομμύρια παγκοσμιως

# MODES OF HDV INFECTION



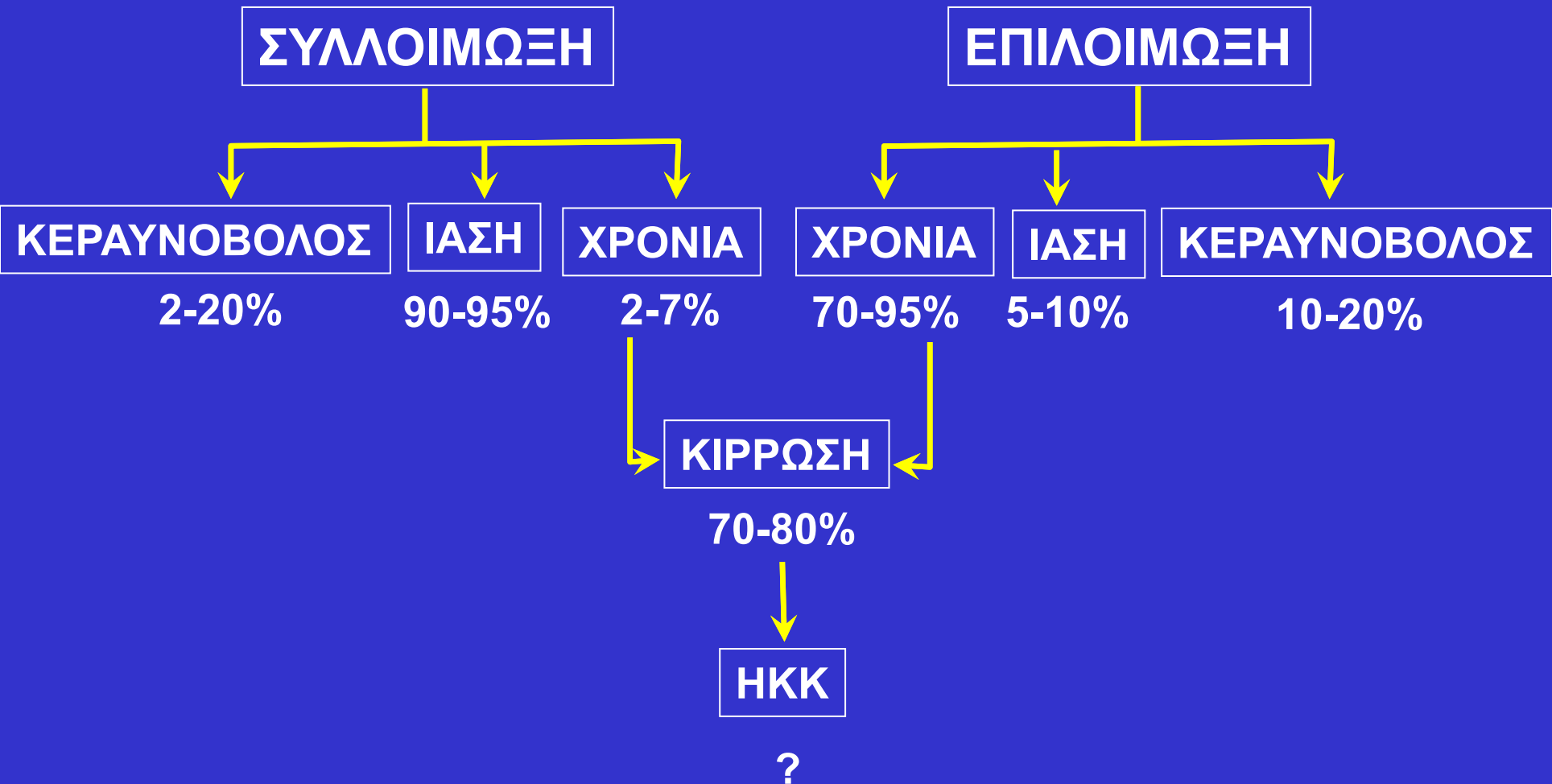
# ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ HDV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

- Αντι-HDV (+) >1/1000
- Αντι-HDV IgM
- HDV RNA (RT-PCR)
- HDVAg στον ορό (EIA)
- HDVAg στο ήπαρ, ανοσοϊστοχημικά

# ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΗΔΝ



# ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Δ



# Ηπατίτιδα D : Στόχοι θεραπείας

## ΙΟΛΟΓΙΚΗ

HDV RNA (-) με / χωρίς HBsAg κάθαρση

## ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ

AST / ALT <40 U/l

## ΚΛΙΝΙΚΑ

Καθυστέρηση / αναστολή επιπλοκών  
Βελτίωση επιβίωσης

## ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ

# HDV : Κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπεία

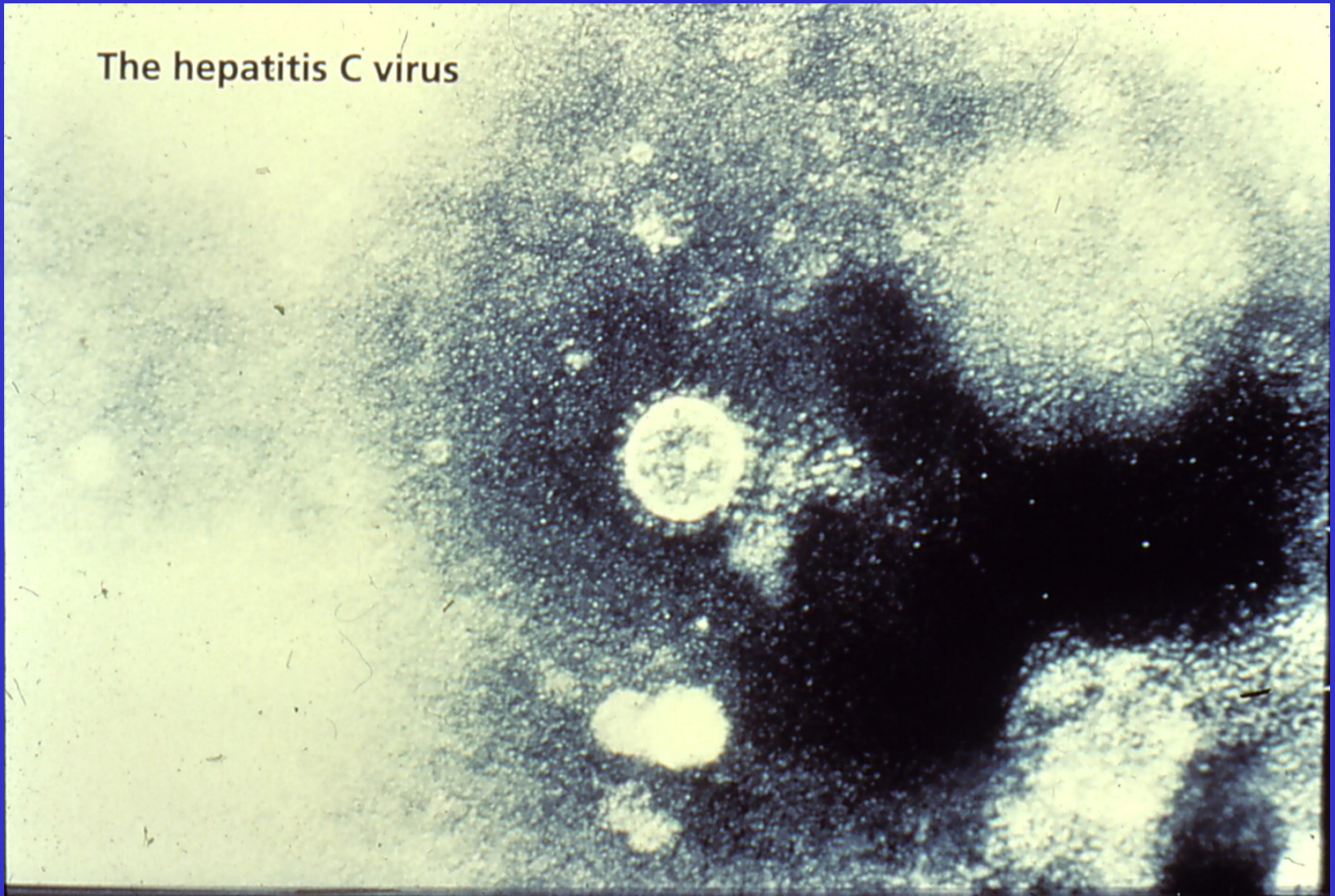
EASL  
(2023)

- **PEG-IFN $\alpha$**  για 48 wks (σε αντιρροπούμενη νόσο)
- **BLV** 2mg/ημέρα μακροχρόνια (σε αντιρροπούμενη νόσο)
- **PEG-IFN $\alpha$  +BLV** (σε ασθενείς χωρίς αντενδείξεις/ΑΕ)

- Μη ανιχνεύσιμο HDV RNA (24 wks μετά το πέρας της θεραπείας) για την μονοθεραπεία με PEG-IFN $\alpha$

HDV RNA στο τέλος της θεραπείας, στο 6μηνο και 12μηνο μετά το τέλος της θεραπείας και στη συνέχεια ετησίως (για την θεραπεία με PEG-IFN $\alpha$ )

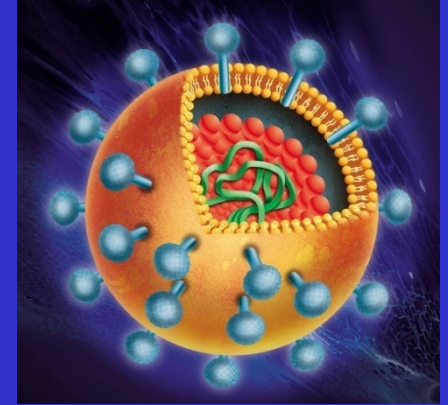
The hepatitis C virus





# Εισαγωγή

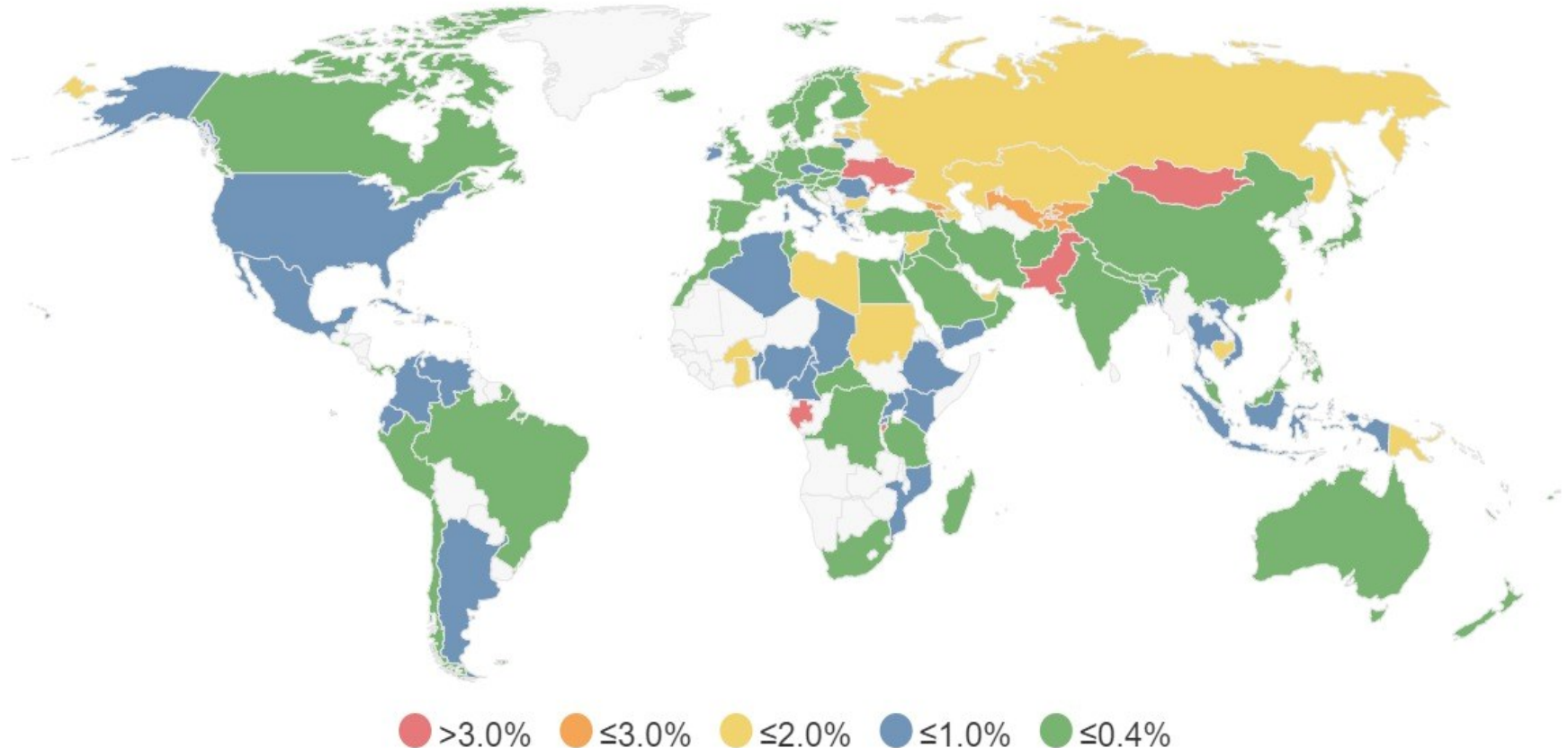
- RNA ιός, Flaviviridae
- Πρωτοπεριγράφηκε το 1989
- Παγκόσμιο πρόβλημα υγείας
- Κύριο αίτιο χρόνιας ηπατίτιδας
- Γενετική ποικιλομορφία - σχεδόν είδη, γονότυποι
- Πρόοδος στη θεραπεία - στόχος της θεραπείας = ΙΑΣΗ



# 58 εκ. φορείς του ιού παγκοσμίως 1.5 εκ. νέες λοιμώξεις /χρόνο



## Hepatitis C Viremic Prevalence — 2022



From the Polaris Observatory (<https://cdfound.org/polaris/>)

# Το πρόβλημα στην Ελλάδα

---

- 0.8% - 1% του γενικού πληθυσμού / 80.000 με χρόνια λοίμωξη

## Θύλακες με υψηλό επιπολασμό

- 50 - 80% των PWIDs
- 0,4% στρατευμένων
- 81% των εγκλείστων που κάνουν χρήση ουσιών
- 4,6% εκδιδομένων γυναικών
- 44,3% αιμορροφιλικών/πολυμεταγγιζόμενων
- 0,6% μεταναστών από Αλβανία

# Τρόποι μετάδοσης του HCV

---

- μεταγγίσεις αίματος/παραγώγων, μεταμόσχευση οργάνων (<1991)
- ενδοφλέβια χρήση ουσιών (IDU),
- ενδορρινική χρήση
- νοσοκομειακή μετάδοση
- επικίνδυνη σεξουαλική συμπεριφορά (MSM)
- περιγεννητική μετάδοση (κυρίως με υψηλό ιικό φορτίο)
- άγνωστοι (10-54%)

# ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C

- Ορολογική (αντι-HCV)
- Ιαίμια (HCV RNA στον ορό)-Γονότυπος

## ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

- Τρανσαμινάσες
- Ιστολογία (Φλεγμονή, ίνωση)

# ΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C

Ποσοτικός προσδιορισμός ιικού φορτίου HCVRNA

**Υποδηλώνει:**

**νόσηση,**

**παρακολούθηση της θεραπείας,**

**καθορισμός της ίασης**

Γονοτύπωση (για καθορισμό της θεραπείας)

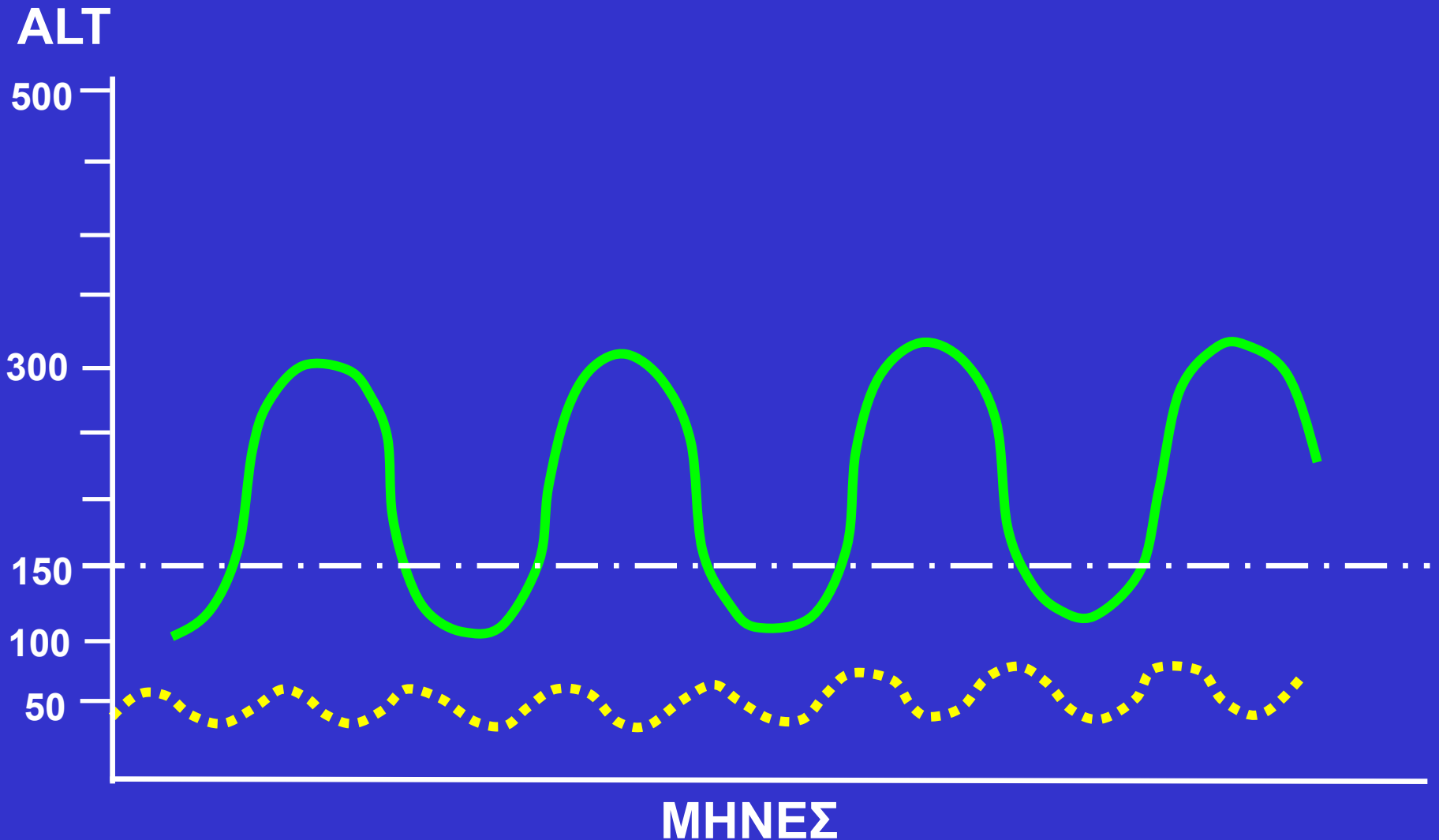
# ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C

Οροαναστροφή σε αντι-HCV (+)

ALT >10πλάσιο της ΑΦΤ

HCV RNA (+)

# ΟΙ ΑΜΙΝΟΤΡΑΝΣΦΕΡΑΣΕΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ HCV ΛΟΙΜΩΞΗ





# ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C

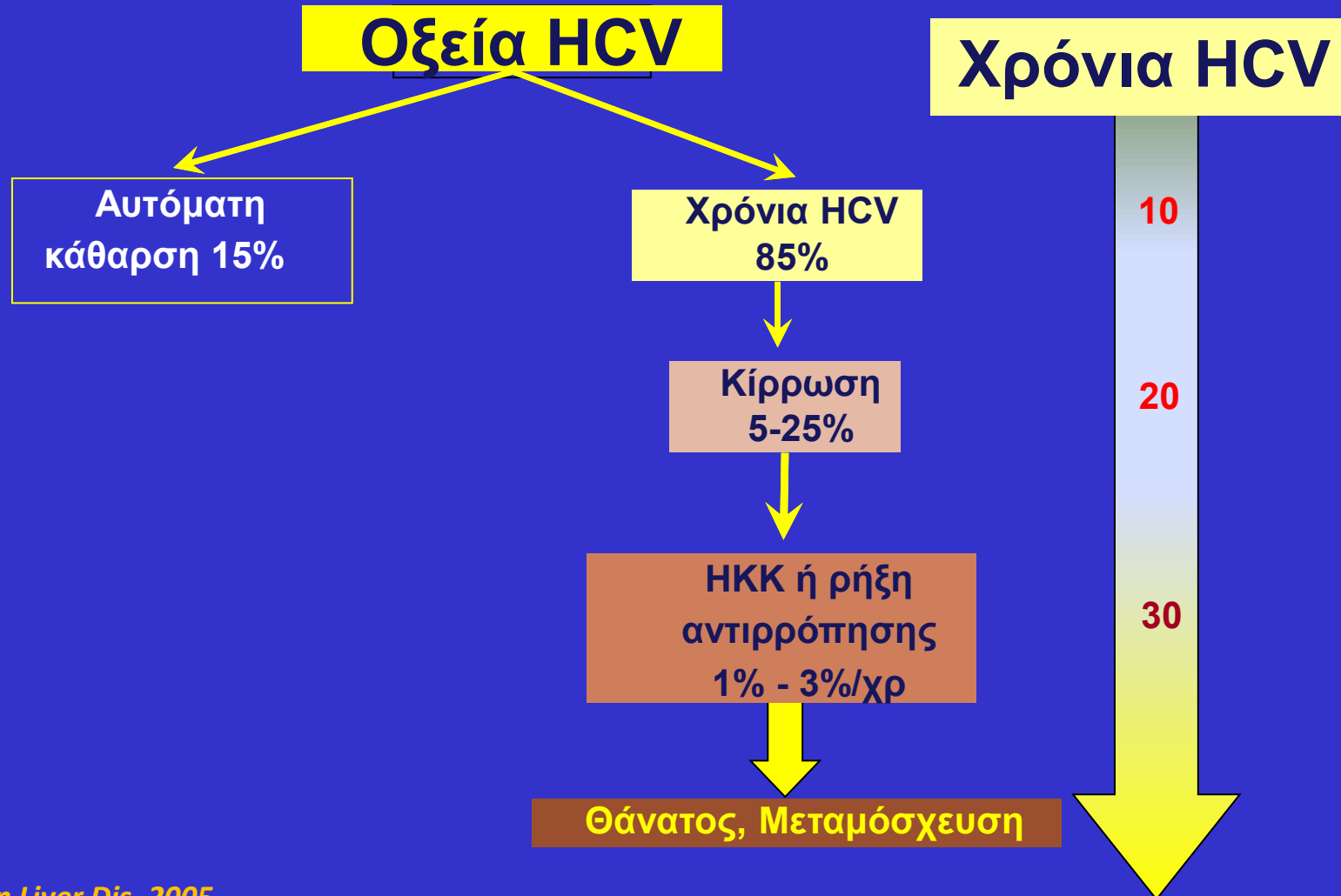
- Καθορισμός της φλεγμονής και της ίνωσης.
- Εκτίμηση της ίνωσης και με ελαστογραφία

# Ultrasound Transient Elastography (FibroScan™)

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΙΝΩΣΗΣ



# ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΗCV ΛΟΙΜΩΞΗΣ



Thomas DL, Clin Liver Dis. 2005

Strader DB, Eur J Gastroenterol Hepatol. 1996; Seeff LB, Hepatology. 2002

Liang TJ, Ann Intern Med. 2000; Fattovich G, et al. Gastroenterology. 1997

# HCV : θεραπεύσιμη νόσος

Κύριος στόχος = μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR)

SVR = μη ανιχνεύσιμο HCV RNA ορού 3 - 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας

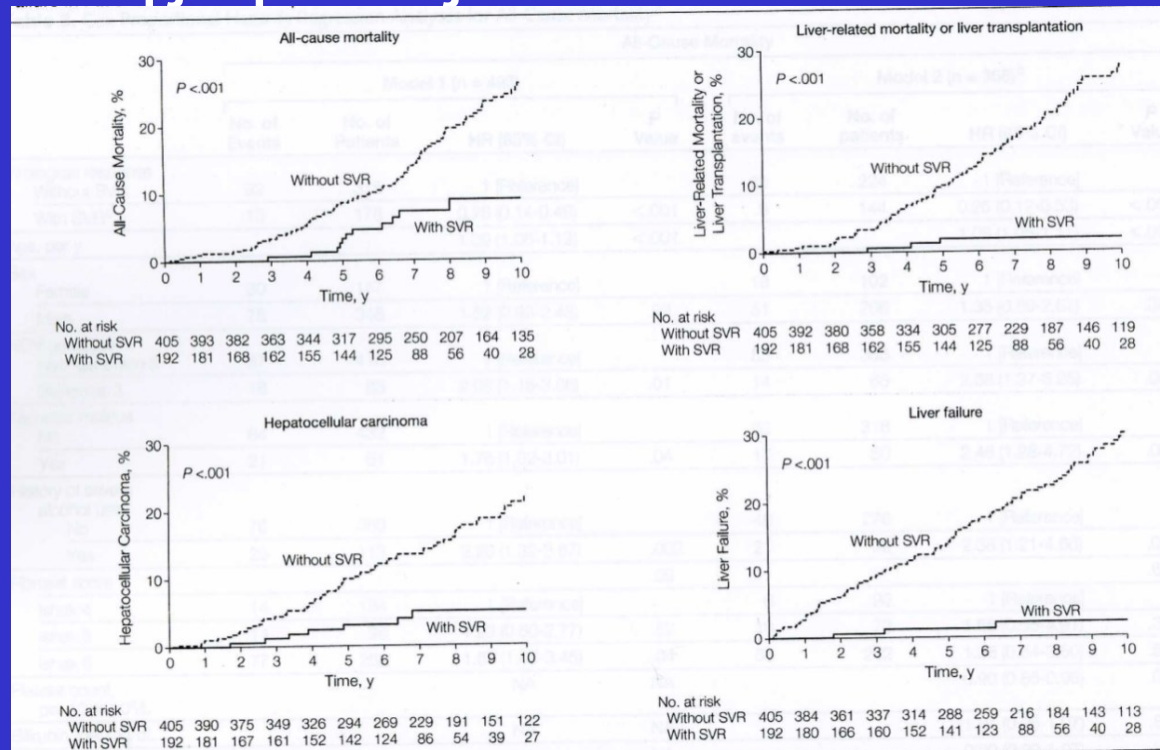
1. Μόνιμο (>99%)

2. ιστολογική

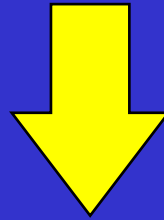
βελτίωση

3. μείωση

επιπλοκών νόσου



# ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ



Θετικό HCV RNA

Ασχέτως γονοτύπου-τρανσαμινασών

# Σημαντικές αλλαγές στη θεραπεία HCV τα τελευταία χρόνια



**>2014 IFN-free DAAs**

# DAA's

## Κατηγορίες φαρμάκων

NS3/4 protease inhibitors  
-PREVIR

NS5A\* inhibitors  
-ASVIR

NS5B polymerase inhibitors  
Nucleoside/nucleotide  
Nonnucleoside  
-BUVIR

Grazoprevir+Elbasvir  
NS5A+PI

Velpatasvir+Sofosbuvir  
NS5A+NS5B

Glecaprevir + Pibretasvir

PI + NS5A

Sofosbuvir / Velpatasvir / Voxilaprevir  
(DAA failures, all genotypes)

# DAA

σκευάσμα	SVR	παρενέργειες
SOF+VEL	>95%	κεφαλαλγία, αδιαθεσία, καταβολή
GRA+ELB	>95%	κεφαλαλγία, αδιαθεσία, καταβολή διάρροια, ευερεθιστότητα
GLE+PIB	>95%	διάρροια, αδιαθεσία, καταβολή



# DAΑ

## Χαρακτηριστικά

σκεύασμα	Ανα γονότυπο δράση	Ηπατική ανεπάρκεια	ΧΝΑ
SOF+VEL	Παν-γονοτυπικό	ΝΑΙ	ΌΧΙ
GRA+ELB	Όχι σε G2,G3	ΌΧΙ	ΝΑΙ
GLE+PIB	Παν-γονοτυπικό	ΟΧΙ	ΝΑΙ

# δοσολογία

σκεύασμα	Δόση/διάρκεια	αριθμός δισκίων ημερησίως	σχέση με γεύματα
SOF+VEL	400 / 100 mg 12 εβδ	1	ανεξάρτητα γεύματος
GRA+ELB	100 / 50 mg 8-16 εβδ	1	ανεξάρτητα γεύματος
GLE+PIB	100 / 40 mg 8 εβδ naïve 12-16 επαναθεραπεία	3	Με τα γεύματα (γεμάτο στομάχι)

# ΠΡΟΛΗΨΗ ΗCΝ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

- Πρόληψη μετάδοσης (Λήψη μέτρων προφύλαξης))
  - Δεν υπάρχει εμβόλιο για την πρόληψη και δεν υπάρχει προφύλαξη μετά την έκθεση στον ιό
  - Δεν υπάρχουν προφυλακτικά αντισώματα
  - Δυνατές οι επαναλοιμώξεις
  - Η γ-σφαιρίνη δεν βοηθά
- 
- Τροποποίηση συμπεριφοράς ατόμων που ανήκουν σε ομάδες μεγάλου κινδύνου

# Π.Ο.Υ

## Πρόληψη και εξάλειψη ιογενούς ηπατίτιδας

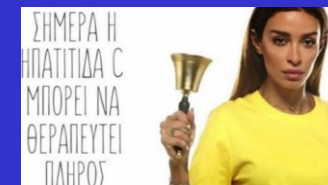
HBV / HCV μέχρι το 2030

1. Μείωση επίπτωσης – μείωση κατά 90% των νέων περιπτώσεων
2. Μείωση θνησιμότητας - 65% μείωση στους θανάτους

Εθνικό Σχέδιο Δράσης  
για την Αντιμετώπιση  
της Ηπατίτιδας C



# Άξονες και δράσεις του Ελληνικού Εθνικού Σχεδίου



**Εξυπηρέτηση ασθενών με ηπατίτιδα C χωρίς ραντεβού**

**Αγωγή υγείας, πρόληψη και ευαισθητοποίηση του πληθυσμού**

**Αναδιάρθρωση δομών υπηρεσιών**

**Διάγνωση και θεραπεία**

**ΌΧΙ κριτήρια προτεραιότητας-θεραπεία για όλους**

Οργάνωση ημερίδων, τραπέζια σε Συνέδρια – ενημερωτικές συναντήσεις

**Προσυμπτωματικός έλεγχος**

**Εξάλειψη ηπατίτιδας C**

**Βελτίωση του Registry  
Παρακολούθηση, αποκατάσταση και χρόνια φροντίδα**

**Κατάργηση της ειδικής γνωμάτευσης για τα φαρμακεία ΕΟΠΥΥ**



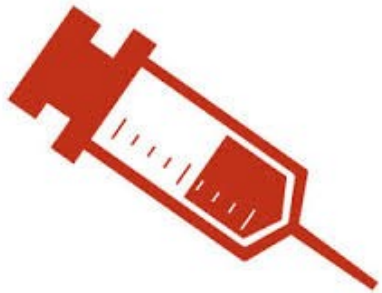
**POP UP στη ε-συνταγογράφηση**

Δράσεις σε ομάδες υψηλού κινδύνου (Πρόγραμμα Αριστοτέλη), σωφρονιστικά ιδρύματα, microelimination

# Μικρο-εξάλειψη: μία νέα ιδέα ειδικοί πληθυσμοί = στόχοι θεραπείας

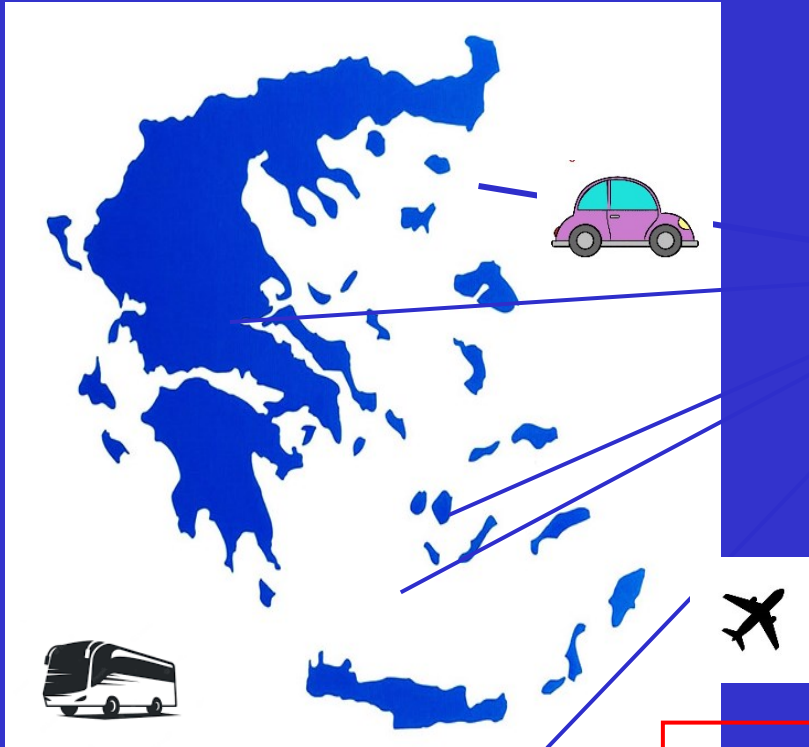
“When eating an elephant take one bite at a time”

- Creighton Abrams 1914-74 (US General)



Ειδικοί πληθυσμοί υψηλού κινδύνου,  
με δυσκολία πρόσβασης στη διάγνωση &  
θεραπεία

# Τιτύός



>30  
επισκέψεις  
σε μονάδες  
ΟΚΑΝΑ  
πανελλαδικά

## Δεδομένα Οκτ

Αριθμός εξυπηρετούμενων που υποβλήθηκαν σε HCV-RNA & γονότυπο	1554	
Αριθμός εξυπηρετούμενων με HCV-RNA (+) αποτελέσματα	985	63,4%
Αριθμός εξυπηρετούμενων στους οποίους συνταγογραφήθηκε θεραπεία	740	75,2%
Αριθμός εξυπηρετούμενων που ολοκλήρωσαν τη θεραπεία	523	