

ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

- Νέκρωση και φλεγμονή του ηπατικού παρεγχύματος
- Οξεία: < 6 μήνες
- Χρονία: > 6 μήνες

ΑΙΤΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ

- **Οξεία ιογενής ηπατίτιδα** (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV)
- Ηπατίτιδα από **ηπατιτιδομιμητικούς (ηπατοτρόπους) ιούς** (CMV, ιός Epstein-Barr, ιός της ιλαράς, ερυθράς, ανεμευλογιάς, παρβο, έρπης 1,2, 6 κλπ)
- **Φάρμακα**, τοξικές ουσίες, βότανα
- **Ισχαιμική ηπατίτιδα**
- **Αυτοάνοσες**
- **Κρυψιγενής 5-10%** (φάρμακα, βότανα, ιοί, αυτοανοσία)

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΙΩΝΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ

| ΙΟΙ | | ΜΕΓΕΘΟΣ (Kb) | ΠΕΡΙΒΛΗΜΜΑ | ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ |
|-----|-----|-----------------|------------|--------------------|
| HAV | RNA | 7,5 | - | Picornia |
| HBV | DNA | 3,2 | HBsAg | Hepadna |
| HCV | RNA | 9,4 | + | Flavi |
| HDV | RNA | 1,7 | HBsAg | Plant/deltaviridae |
| HEV | RNA | 7,5 | - | Hepes |

ΙΟΙΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ

| ΙΟΣ | ΧΡΟΝΙΟΤΗΤΑ (%) |
|-----|--------------------------------------|
| A | 0 |
| B | 5-10 |
| C | > 85 |
| D | 45 |
| E | 0 (εκτός από 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)

ΤΑ ΚΥΡΙΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

- Αδυναμία, καταβολή, ανορεξία, ναυτία, έμετοι, μυαλγίες, αίσθημα βάρους στο δεξιό υποχόνδριο, αρθραλγίες, πυρετός, αποστροφή στο κάπνισμα.
- Όταν εμφανιστεί ίκτερος, τα συμπτώματα συνήθως υποχωρούν.

ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

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

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΟΞΕΙΑΣΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ

✓ **ALT>10ΧΑΦΤ**

- Ικτερική και μη.
- Σε ανικτερική, προσοχή σε εξωηπατικές αυξήσεις.
- **Η βαρύτητα** από τον X. Quick.
- **Αιτία:** ορολογικώς, ιστορικό, λοιπός έλεγχος.
- **Ιστολογική** εξέταση σε κρυψιγενή ή παρόξυνση

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΟΞΕΙΑΣ ΙΟΓΕΝΟΥΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ

- Αντι-HAV IgM
- Αντι-HBc IgM (+/- HBsAg)
- Αντι-δ IgM
- Αντι-HCV
- IgM αντισώματα ηπατοτρόπων ιών

ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΙΟΓΕΝΟΥΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ

- Υποχωρεί σε λίγες εβδομάδες
- Παρακολούθηση των τρανσαμινασών, της χολερυθρίνης και του χρόνου Quick /3ημερο
- Εισαγωγή σε νοσοκομείο: παράταση του χρόνου Quick, σύγχυση-λήθαργος.

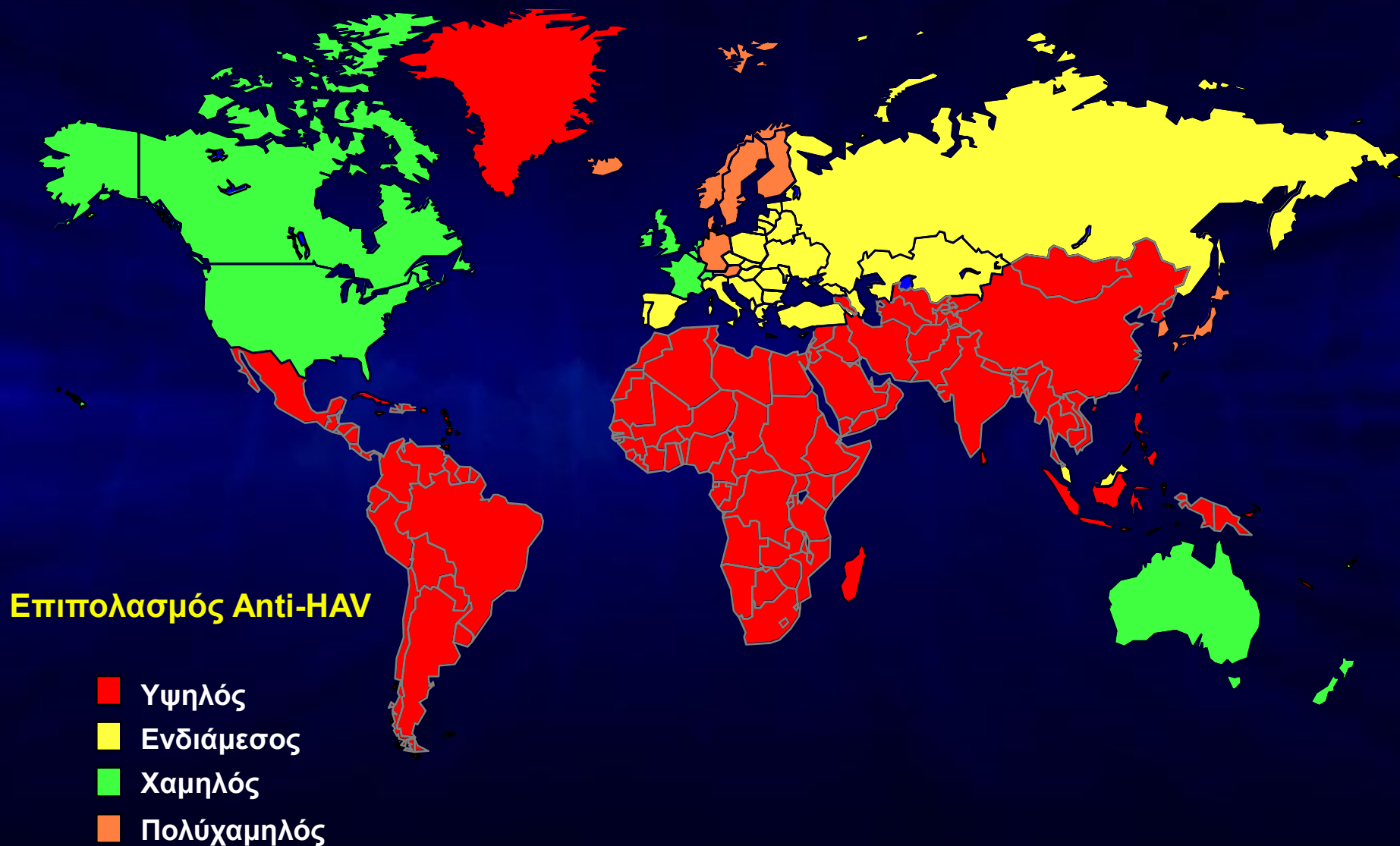
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΙΟΓΕΝΟΥΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ

- Συμπτωματική
- Αιτιολογική: ηπατίτιδα C
- Δίαιτα: “Ότι δύναται”-Ελεύθερη

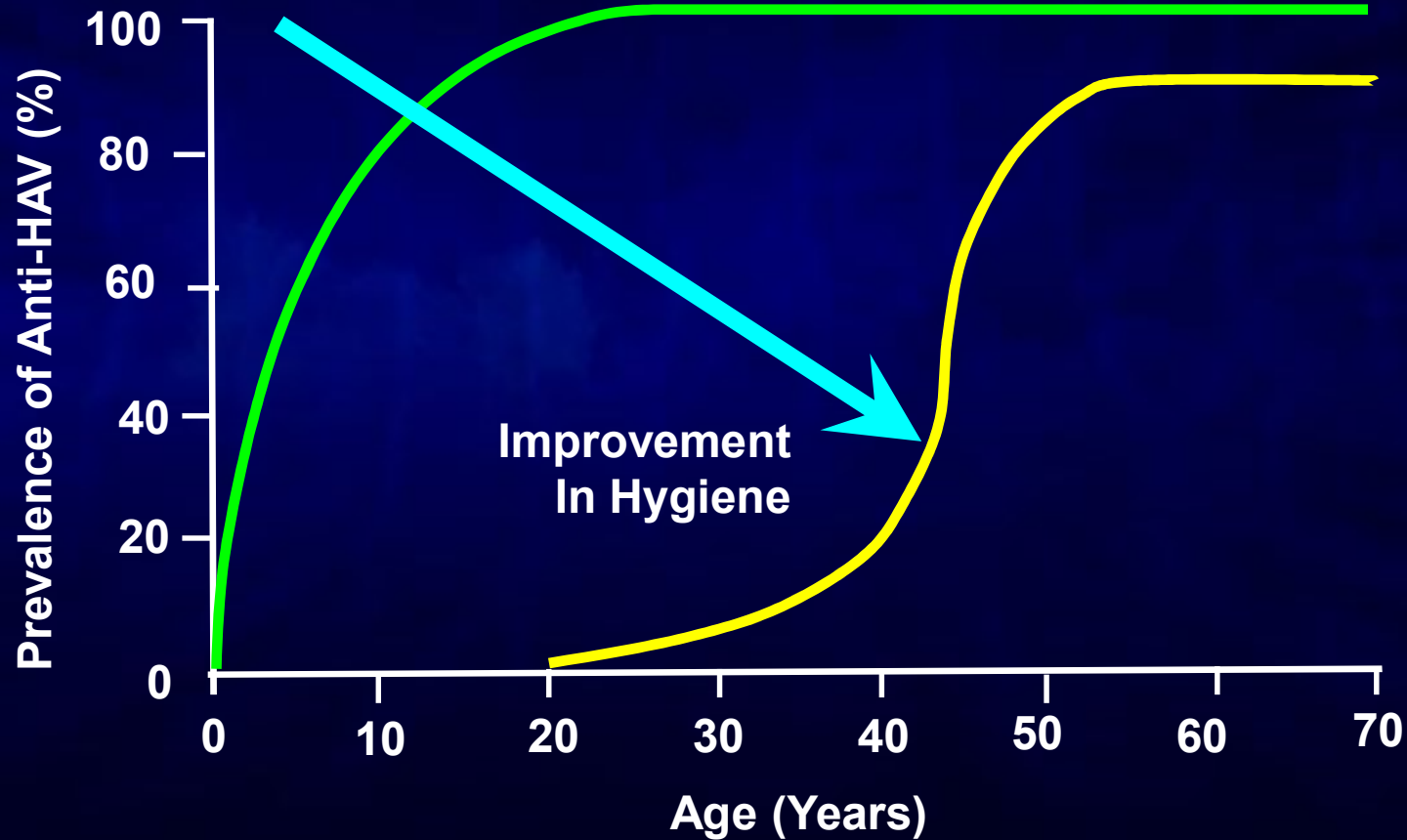
ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Α

- Παγκόσμιο πρόβλημα Δημόσιας Υγείας
- Ταξίδια σε ενδημικές περιοχές

ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΣΗΣ ΑΠΟ ΗΠΑ ΤΙΤΙΔΑ Α



PREVALENCE CHANGE WITH IMPROVEMENT IN HYGIENE



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)

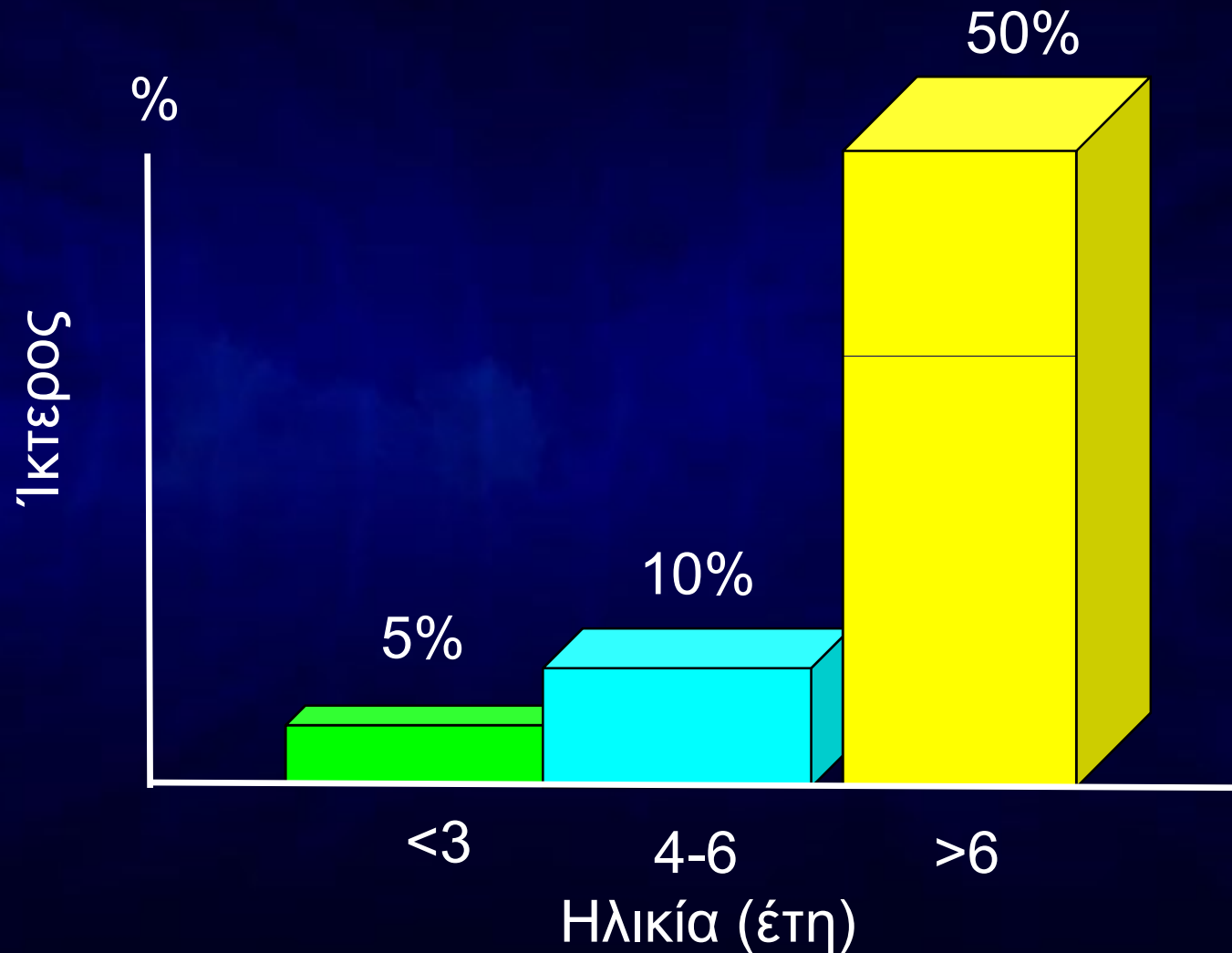
ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Α

- Μετά την εκδήλωση του ικτέρου η μεταδοτικότητα υποχωρεί

ΤΟ ΚΛΙΝΙΚΟΦΑΣΜΑΤΗΣΟΞΕΙΑΣΗΠΑΤΙΤΙΔ ΑΣ Α

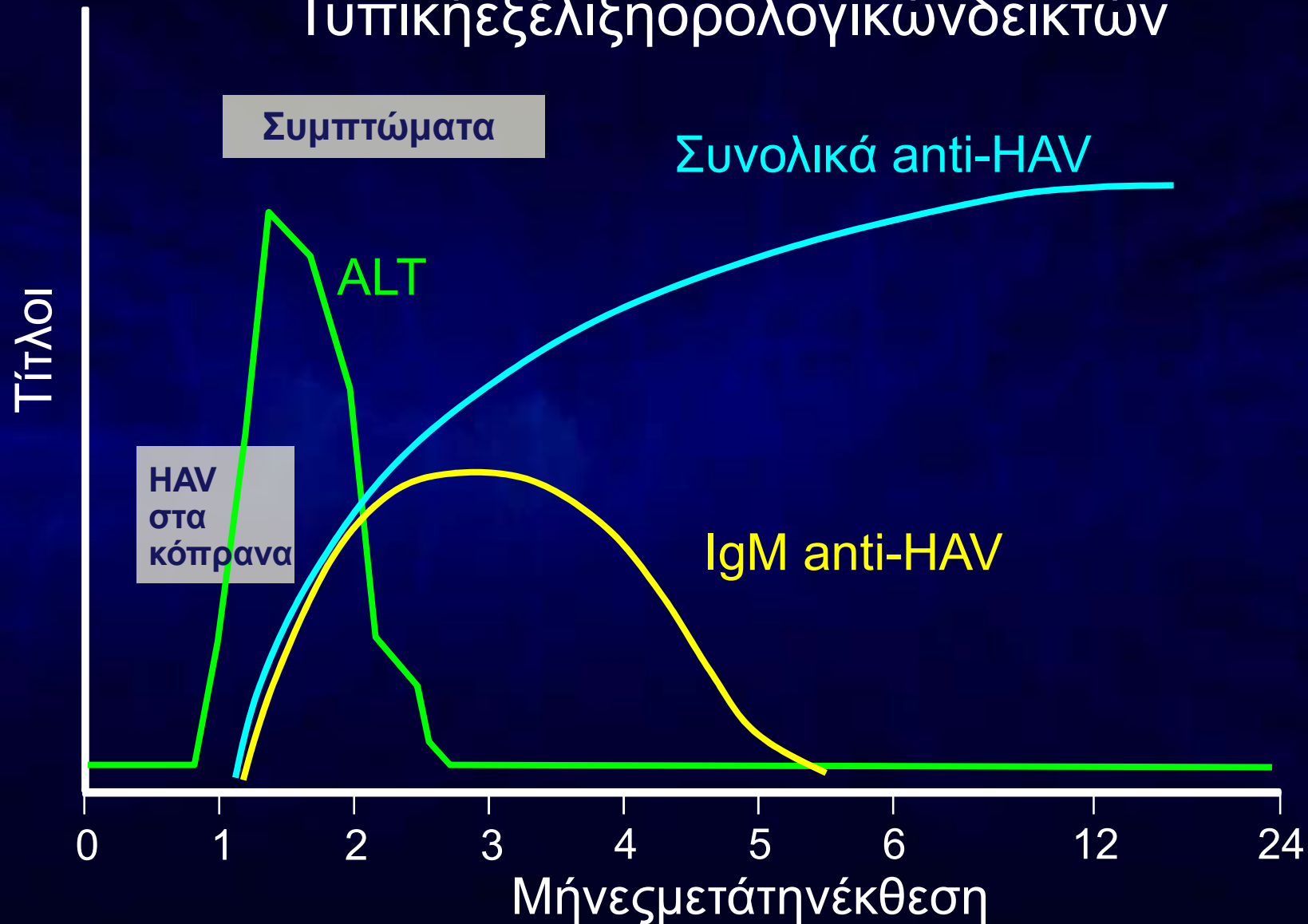
- Αφανής (Αντι-HAVIgM +, ALT κφ).
- Υποκλινική (Αντι-HAVIgM +, ALT +, Συμπτώματα -).
- Κλινική (Ανικτερική, Ικτερική, Κεραυνοβόλος).
- **Εξαρτάται
ιδίως από την ηλικία.** Σε ενήλικες συμπτωματική
(ικτερική 50%, κεραυνοβόλος 1-2%)
- Κλινικές εκδηλώσεις παρόμοιες με άλλες οξείες ηπατίτιδες

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΙΚΤΕΡΙΚΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Α ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ



ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Α

Τυπική εξέλιξη ορολογικών δεικτών



ΠΡΟΛΗΨΗ ΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Α

- Παθητική ανοσοποίηση:
 - γ-σφαιρίνη (0,02-0,06 ml/kg), ενδομυικά κάθε 6 μήνες
- Ενεργητική ανοσοποίηση:
 - Εμβόλιο από αδρανοποιημένο ιό (Havrix, Vaqta)
- Πλύσιμο χεριών
- 1 min βρασμός του νερού και των τροφών

ΕΜΒΟΛΙΟΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Α

2 δόσεις
0, 6 μήνες

1η δόση



96%

ορομετατροπή

2η δόση



100%

ορομετατροπή

ΠΟΙΟΙ ΠΡΕΠΕΙΝΑ ΕΜΒΟΛΙΑΖΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗ ΗΝΗΠΑΤΙΤΙΔΑ 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
- Ομοφυλόφιλοι, χρήστες ναρκωτικών

Ο ΙΟΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Ε

- **RNA-ιός**, συγγενής με τους **Hepes-ιούς**.
- Σφαιρικός, 27-34 nm, μονή αλυσίδα, χωρίς περίβλημα.

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Ε

- Επιδημική: Ινδία, Αφρική, Μεξικό.
- Σποραδικές περιπτώσεις στη Δύση.
- **Αιμοδότες Δύσης: αντι-HEV IgG (+) 1-5%.**
- Κοπροστοματική μετάδοση (νερό).
- Ζωνόσος (χοίροι, πρόβατα αρουραίοι)
- Επώαση 2-9 (μέση 6) εβδομάδες.
- Οξεία ηπατίτιδα. Συνήθως υποκλινική.
- Ομοιάζει με την ηπατίτιδα Α. Χολοστατική 50%.
- Θνητότητα 20% σε εγκύους.
- Μπορεί χρόνια σε ανοσοκατεσταλμένους

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Ε

- Ορολογική: ANTI-HEV IgM, ANTI-HEV IgG (ELISA)
- ΟΞΕΙΑ: αντι-HEV IgM & αντι-HEV IgG (+)
- ΠΑΛΑΙΑ - ΙΑΘΕΙΣΑ - ΑΝΟΣΙΑ: αντι-HEV IgG (+)

- Ιολογική: HEV RNA στον ορό

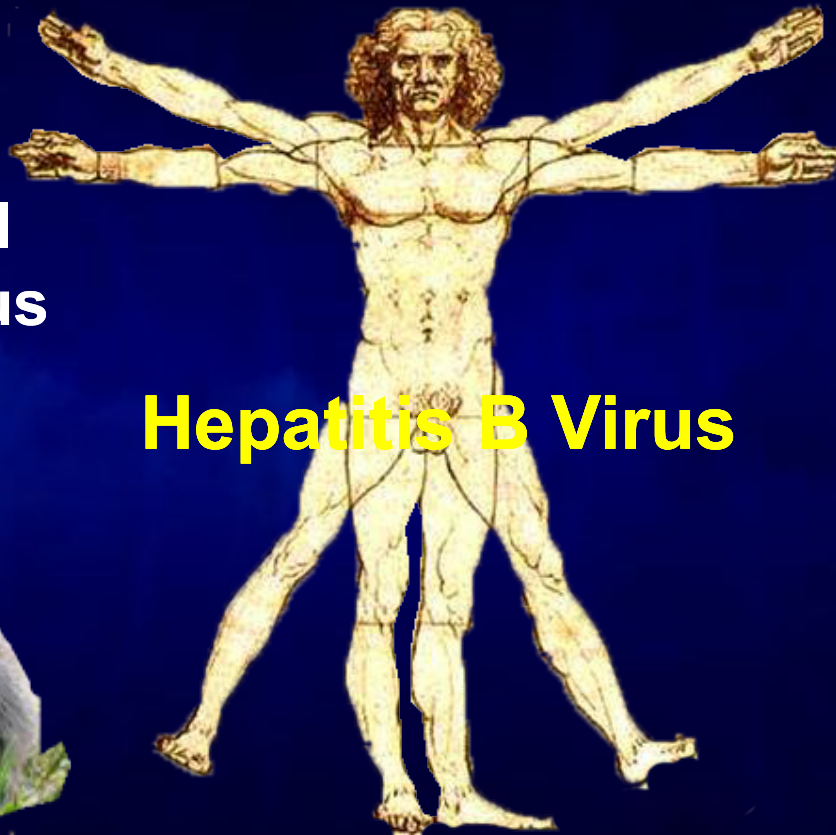
ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Ε

- **Παθητική ανοσοποίηση:** γ-σφαιρίνη από ένδημική χώραπριν από την έκθεση
 - Περιορισμός της βαρύτητας
- **Ενεργητική ανοσοποίηση:** υπάρχει πλέον εμβόλιο (ένδημικές χώρες)

OI HEPADNA-IOI



**Tree Squirrel
Hepatitis Virus**



Hepatitis B Virus



**Duck
Hepatitis B Virus**



**Ground Squirrel
Hepatitis Virus**

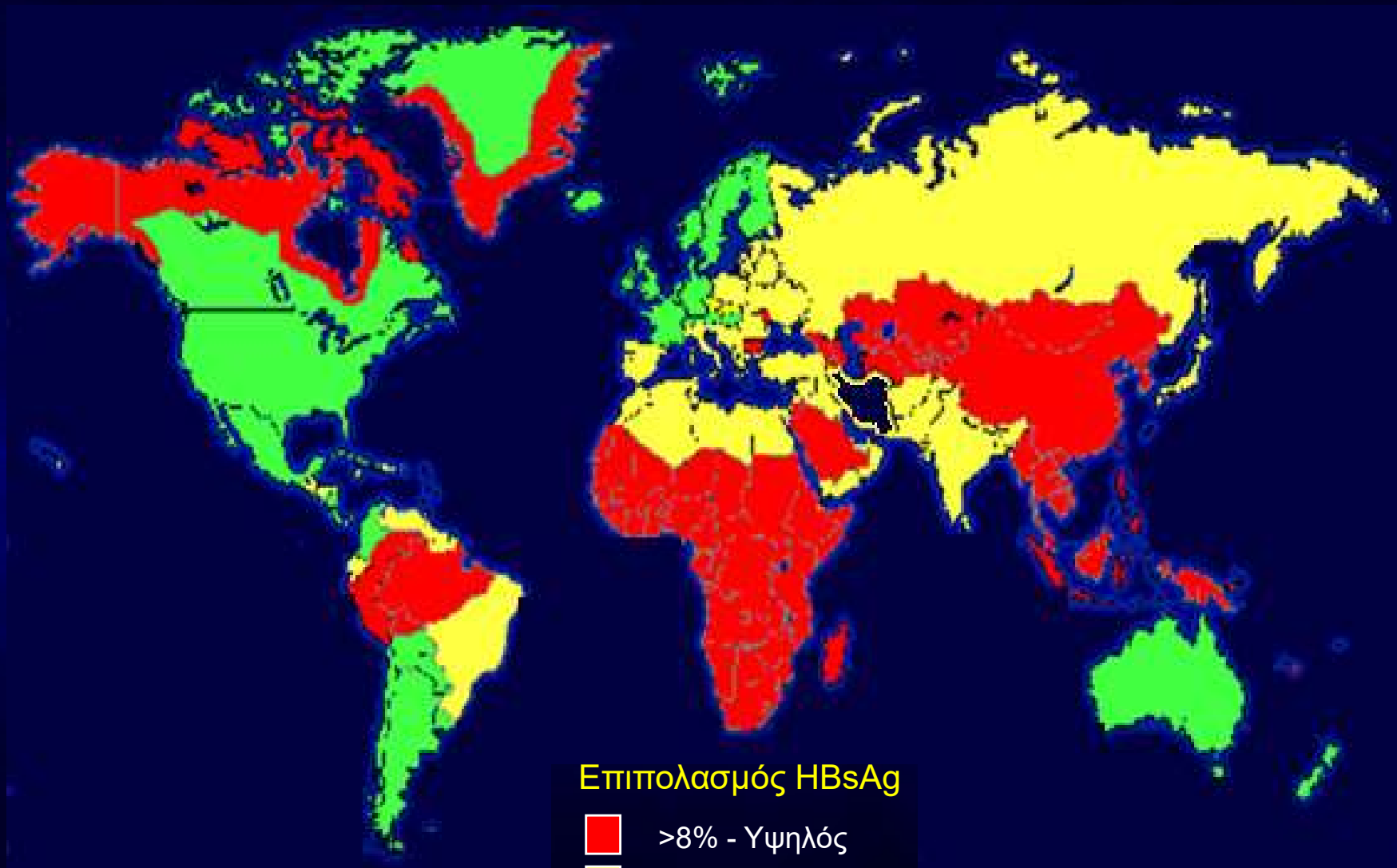


**Woodchuck
Hepatitis Virus**

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β – ΚΥΡΙΑΣΗΜΕΙΑ

- Περισσότερα από 2 δισεάτομα έχουν μολυνθεί, παγκοσμίως
- 350 εκατομμύρια χρόνια λοίμωξη
- Το 25-40% θα πεθάνει από 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)

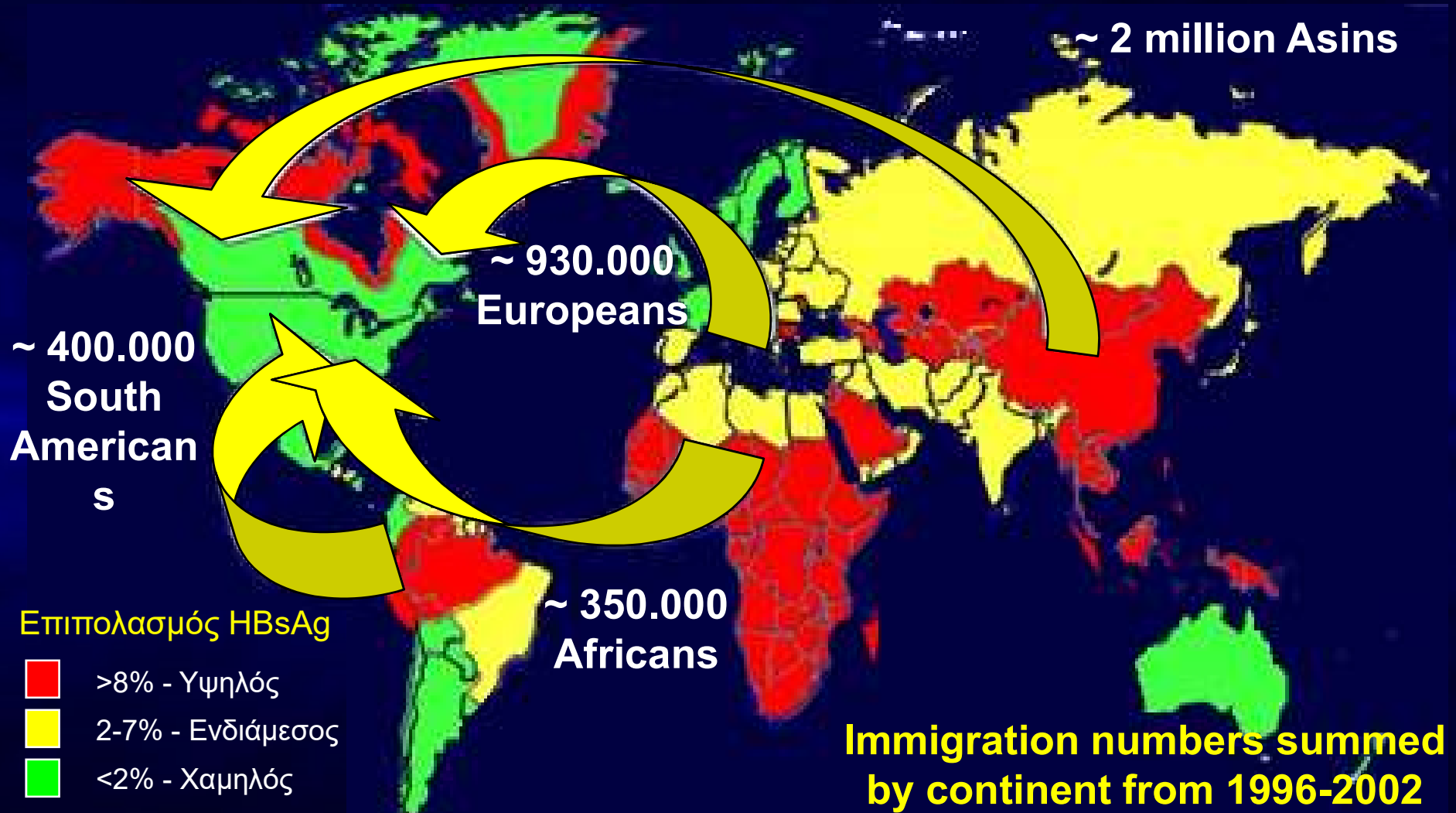
ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΒΝ ΛΟΙΜΩΞΗΣ



Επιπολασμός ΗΒsΑg

- >8% - Υψηλός
- 2-7% - Ενδιάμεσος
- <2% - Χαμηλός

Η ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΒΝ 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- ΤΡΟΠΟΙΜΕΤΑΔΟΣΗΣ

- 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 ενδοοικογενειακή μετάδοση

ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ



ΟΜΑΔΕΣ ΜΕΓΑΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

- Επαγγελματίες υγείας
- Εργαζόμενοι σε διαγνωστικά εργαστήρια
- Εργαζόμενοι σε τομέα κλειστής φροντίδας ασθενών με χρόνιες παθήσεις
- Τρόφιμοι ιδρυμάτων
- Φυλακισμένοι και προσωπικό φυλακών
- Άτομα σε περιβάλλον φορέα του ιού
- Εκδιδόμενα άτομα
- Πολυμεταγγιζόμενα άτομα
- Ασθενείς σε αιμοκάθαρση
- Χρήστες ενδοφλεβίων ουσιών
- Εργαζόμενοι σε κέντρα υποδοχής προσφύγων και μεταναστών
- Εργαζόμενοι υπηρεσιών καθαριότητας και επεξεργασίας λυμάτων

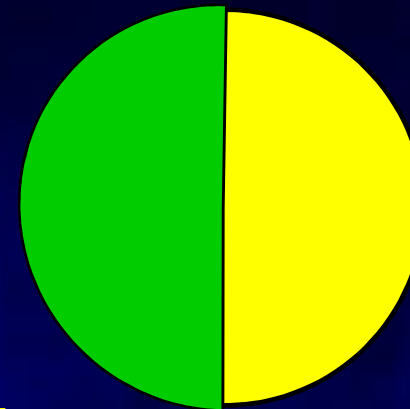
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ ΗΒV

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

ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΜΕΤΑΠΤΩΣΕΩΣ ΟΞΕΙΑΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΣΕ ΧΡΟΝΙΟΤΗΤΑ



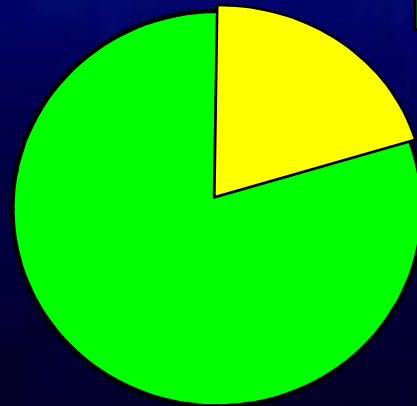
ΝΕΟΓΝΑ



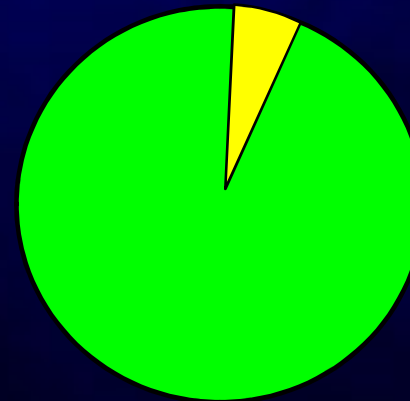
ΒΡΕΦΗ

ΧΡΟΝΙΑ

ΙΑΣΗ

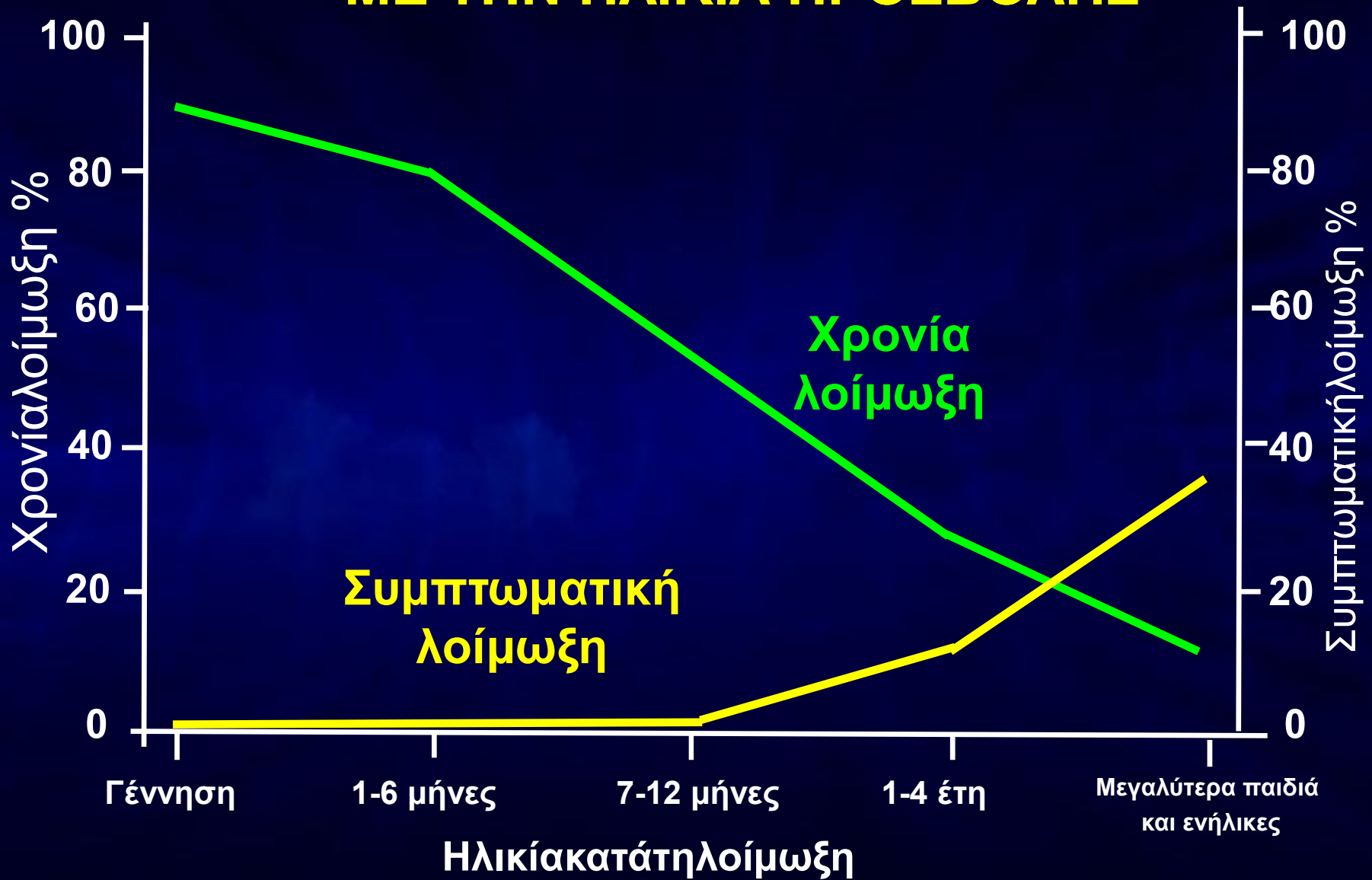


ΠΑΙΔΙΑ



ΕΝΗΛΙΚΕΣ

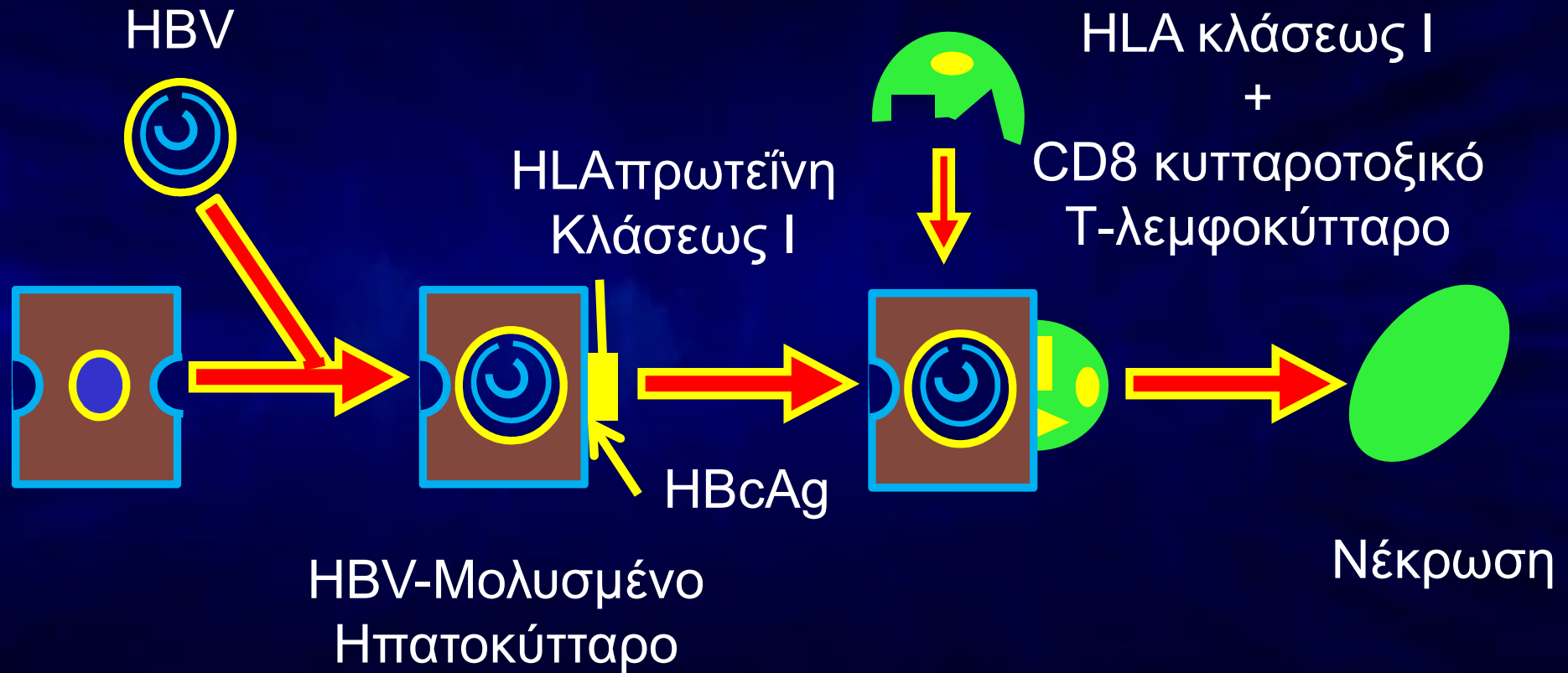
ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΗΒΝΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΠΡΟΣΒΟΛΗΣ



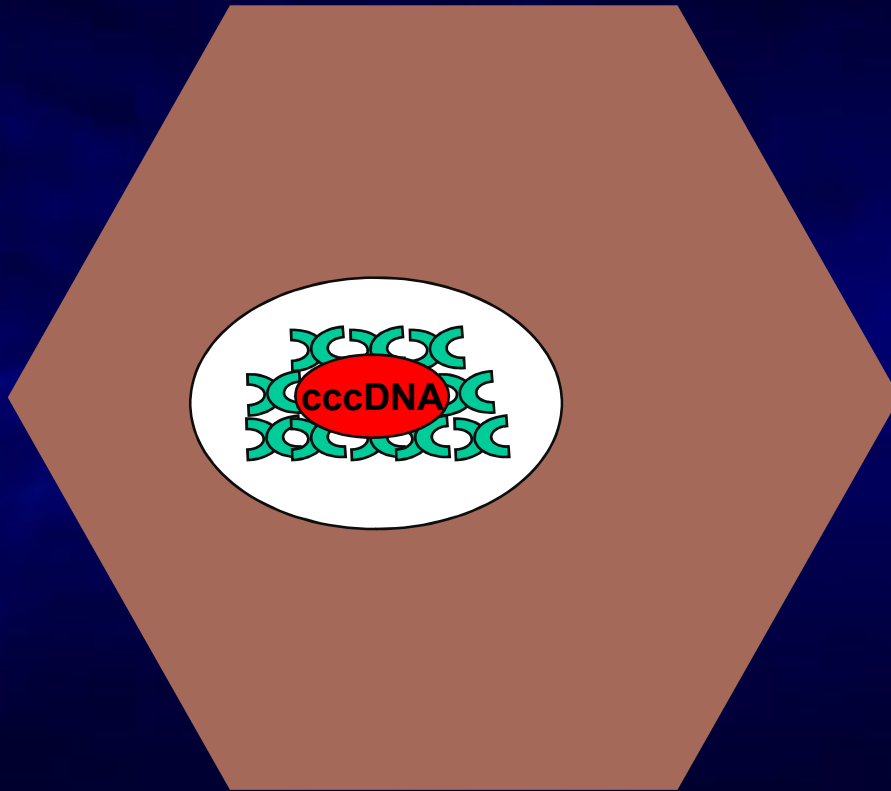
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ ΟΞΕΙΑΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ



ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΗΒΝΛΟΙΜΩΞΕΩΣ



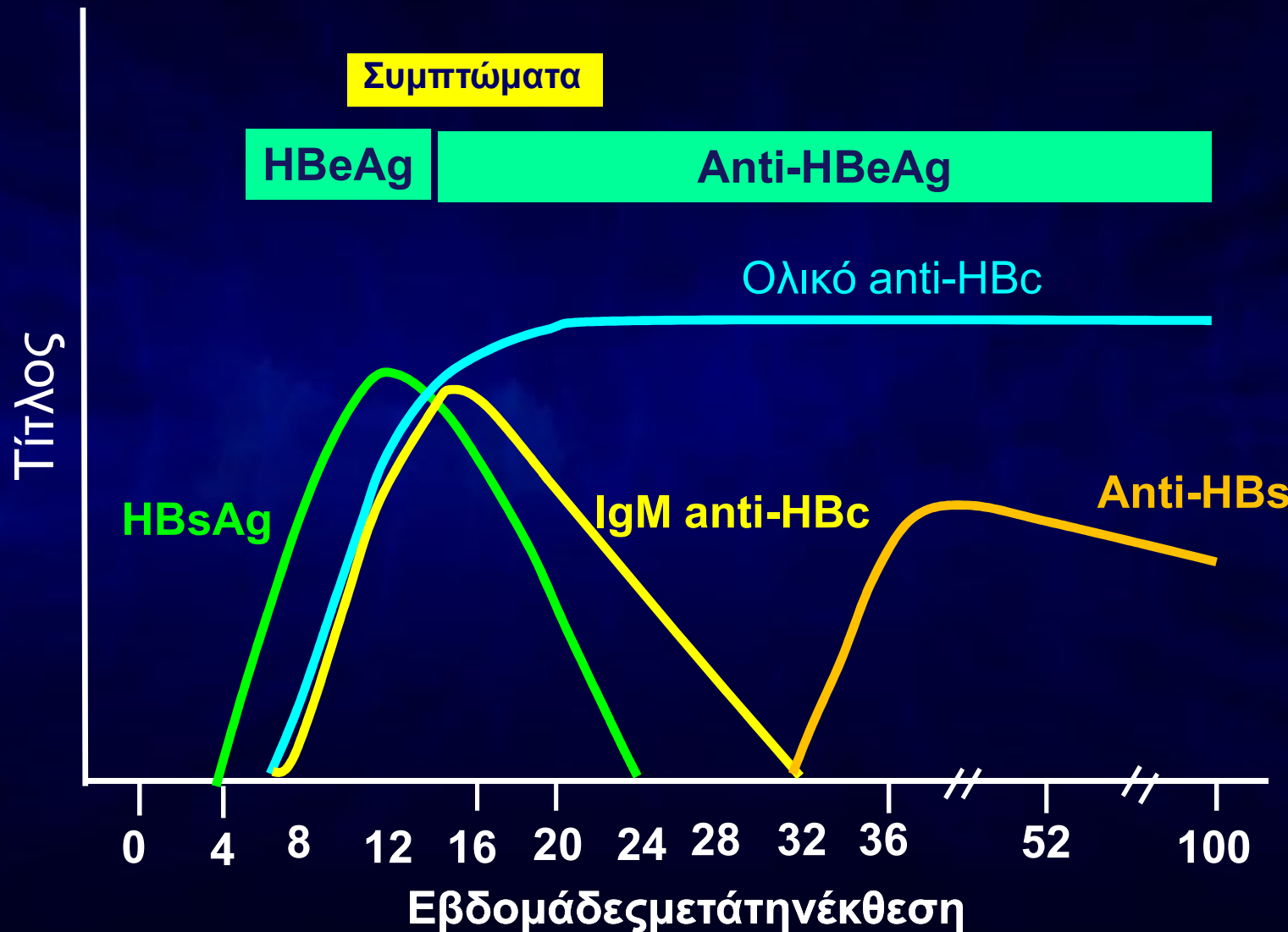
ΙΑΣΗ: ΑΝΟΣΙΑΚΟΣΕΛΕΓΧΟΣ - ΟΧΙ ΚΑΘΑΡΣΗ



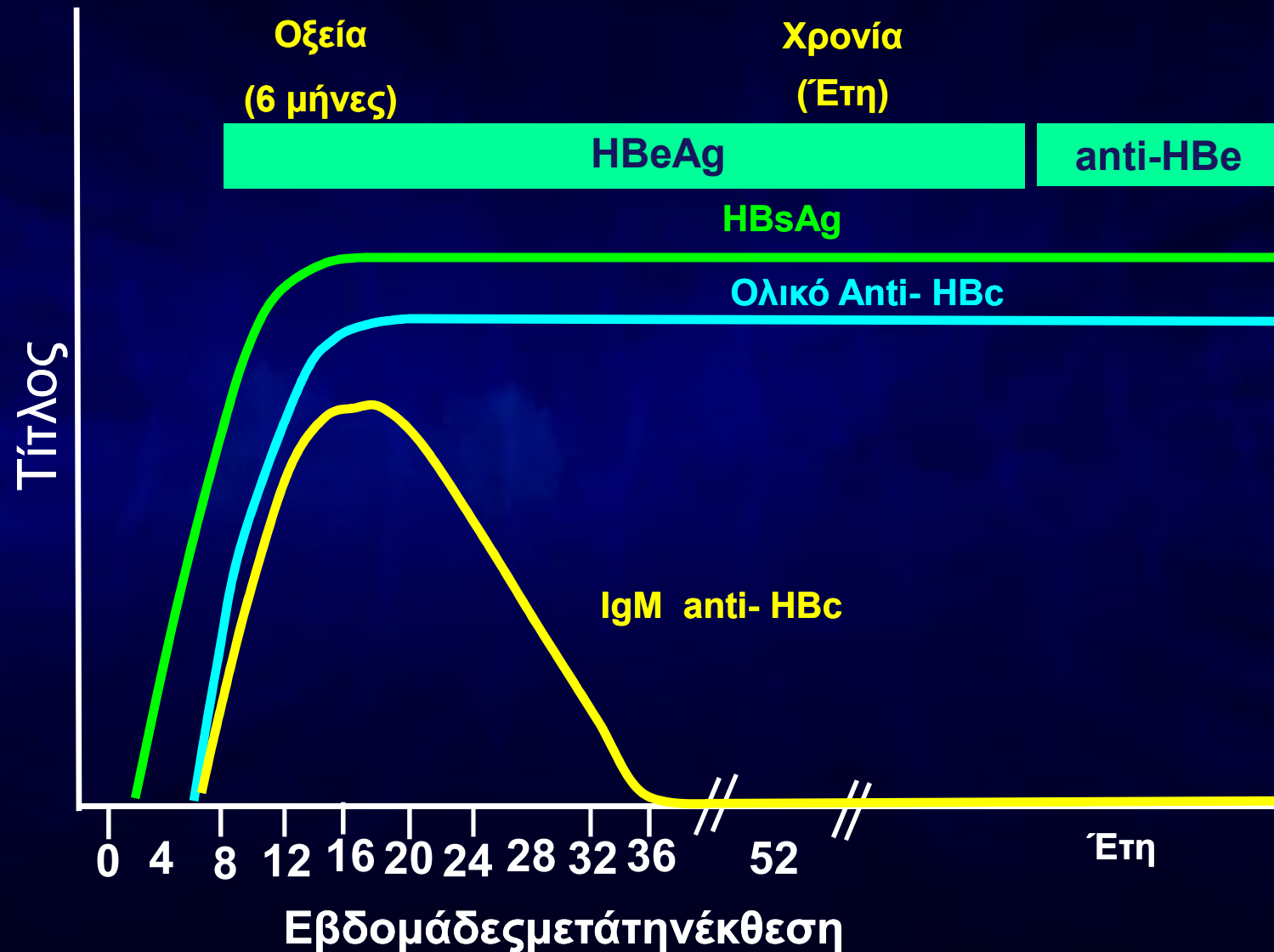
“Ιαθείασα HBV” η αυτοπεριορισθείσα λοίμωξη.cccDNA στο ήπαρ

Werle-Lapostolle B, et al. Gastroenterology. 2004;126:1750-1758.

ΟΞΕΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β ΜΕΙΑΣΗ ΤΥΠΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΟΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ

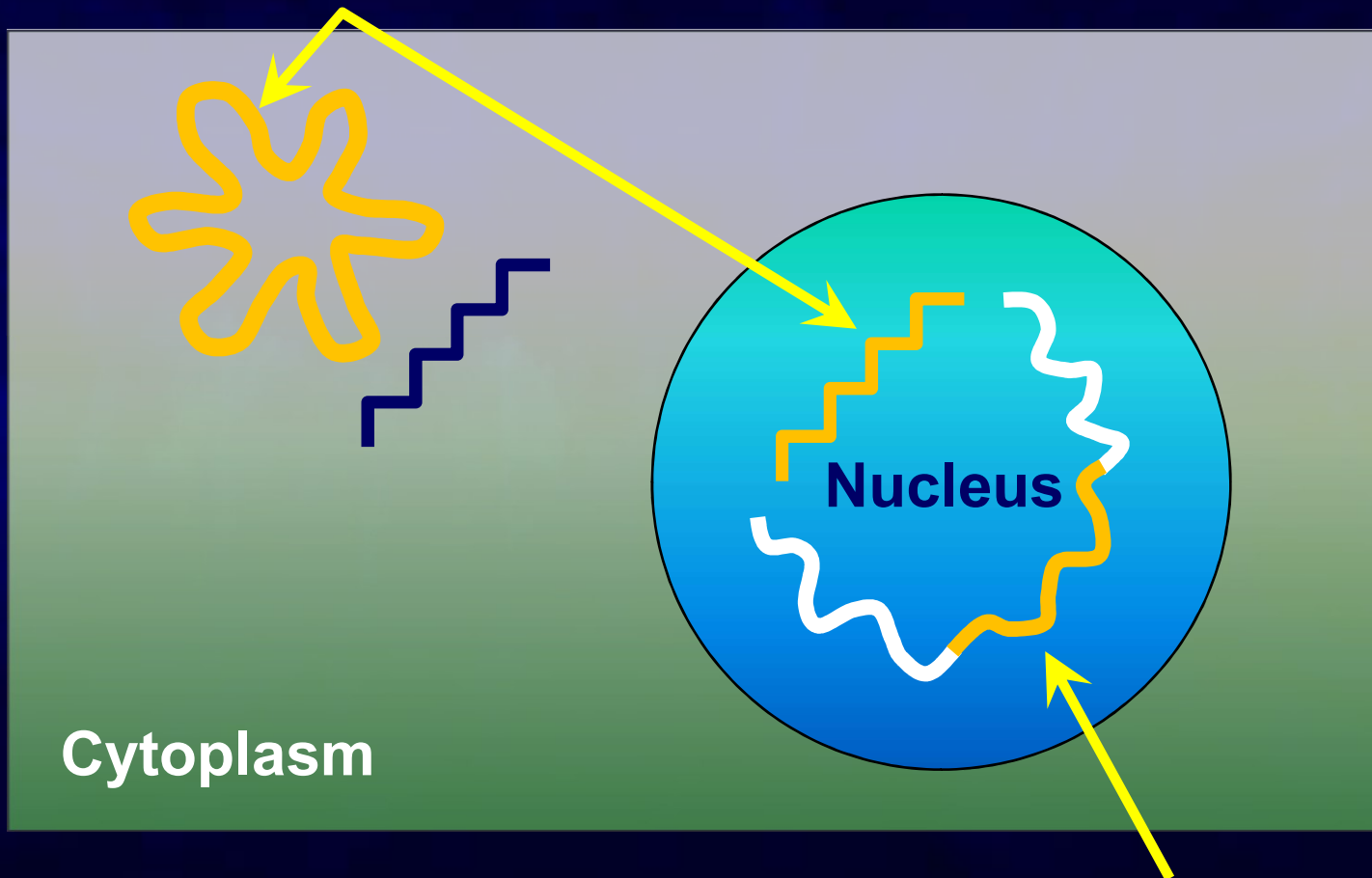


ΕΞΕΛΙΞΗΣΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β ΤΥΠΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΩΝ ΟΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ



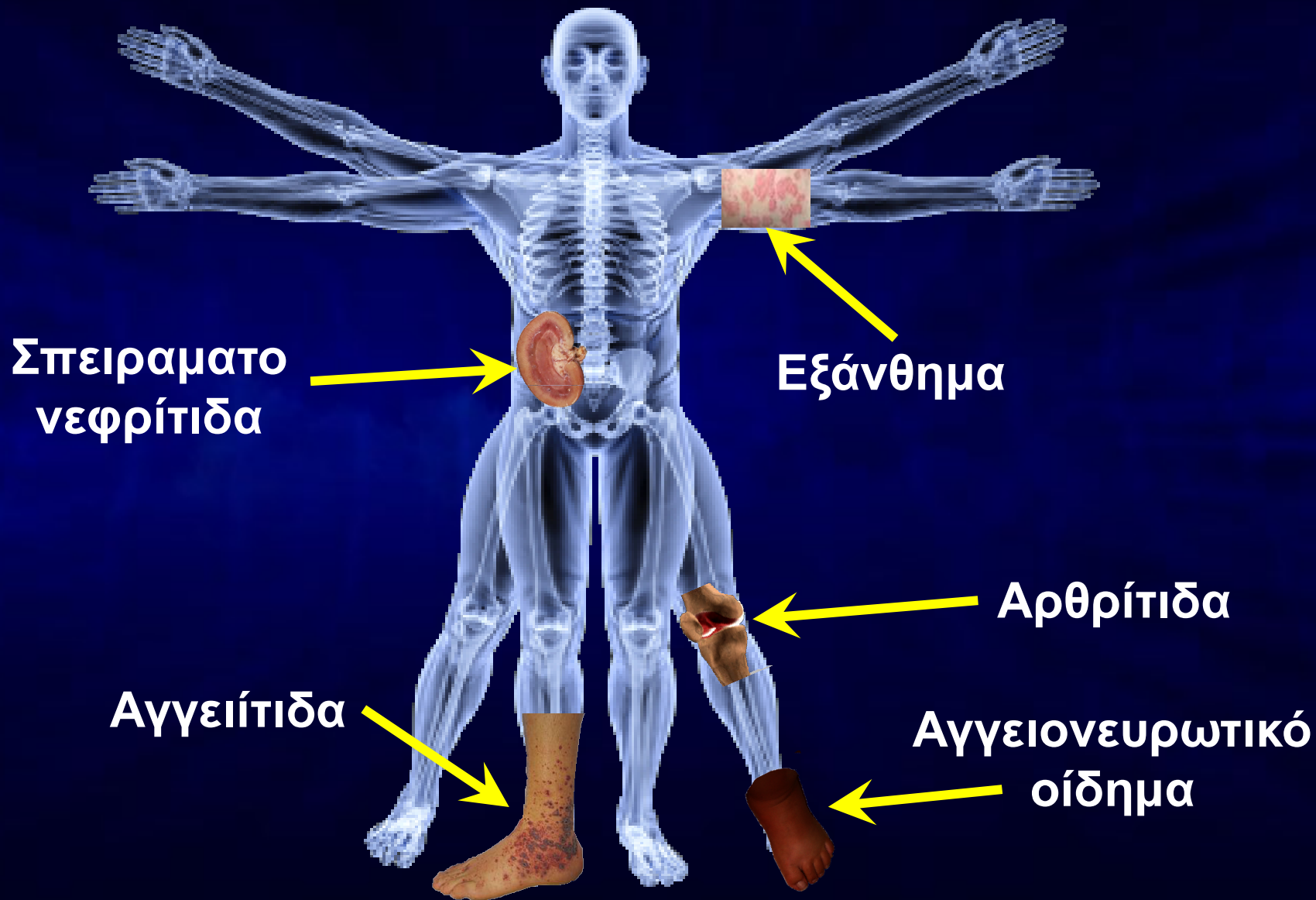
HBV-DNA INTEGRATION IN HEPATOCYTES

Episomal HBV-DNA



Chromosomal HBV-DNA
(Integrated into Host Cell Chromosome)

ΕΞΩΗΠΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΗΒΝΛΟΙΜΩΞΗΣ



ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΒΝ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

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

Ηπατική νόσος:

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

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΒΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΣ

HBsAg (+)

Αντι-HBc (+)

HBeAg (+) ή (-)

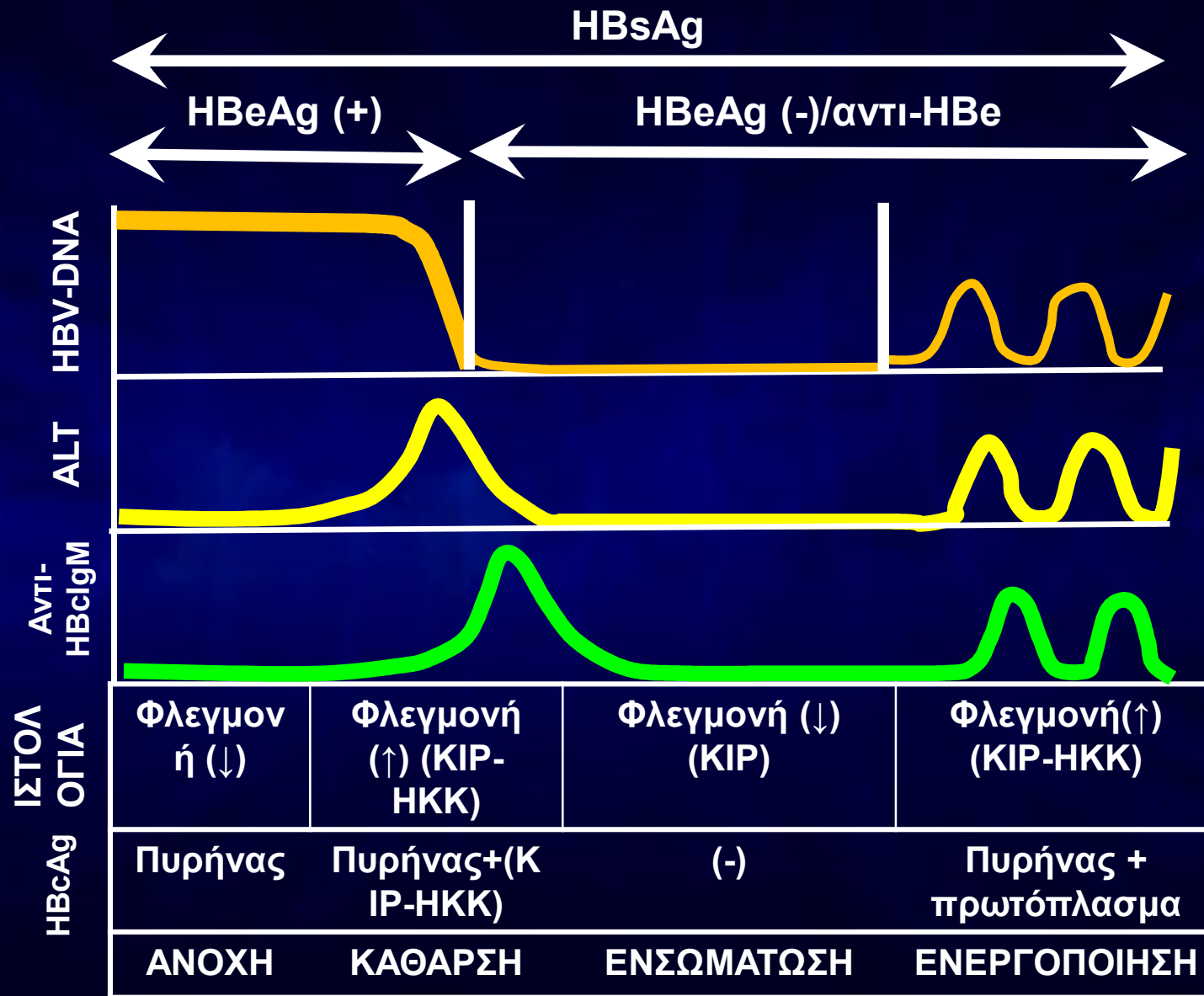
Αντι-HBe (+) ή (-)

HBV DNA άλλοτε άλλου τίτλου

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 ιαιμία και μολυσματικότητα από τον προπυρηνικά μεταλλαγμένο ιό |
| Anti-HBc | Οξεία, χρόνια ή παρελθούσα λοίμωξη |
| Anti-HBc-IgM | Οξεία ή παροξύνσεις χρόνιας λοίμωξης |

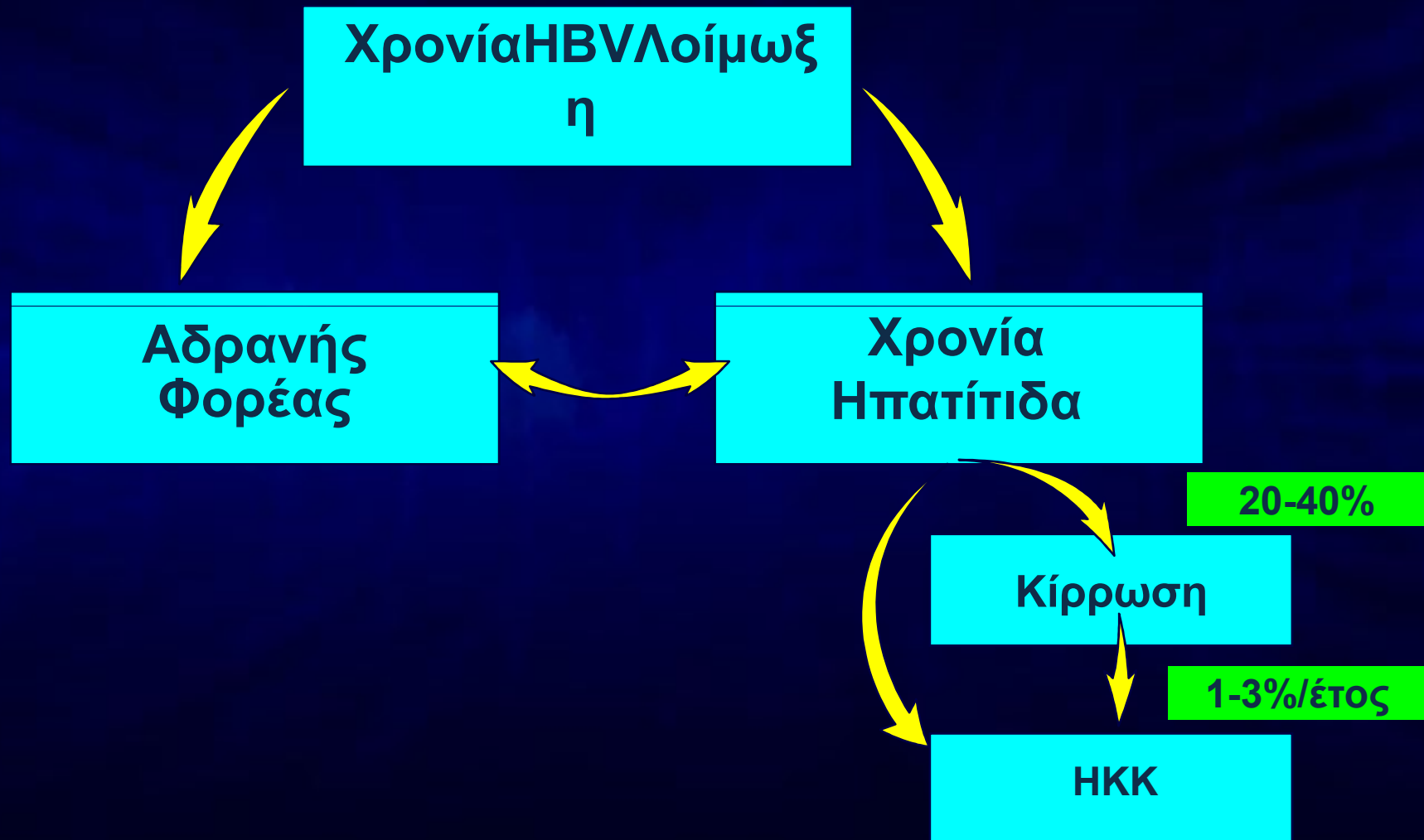
Η ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΒΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΣ



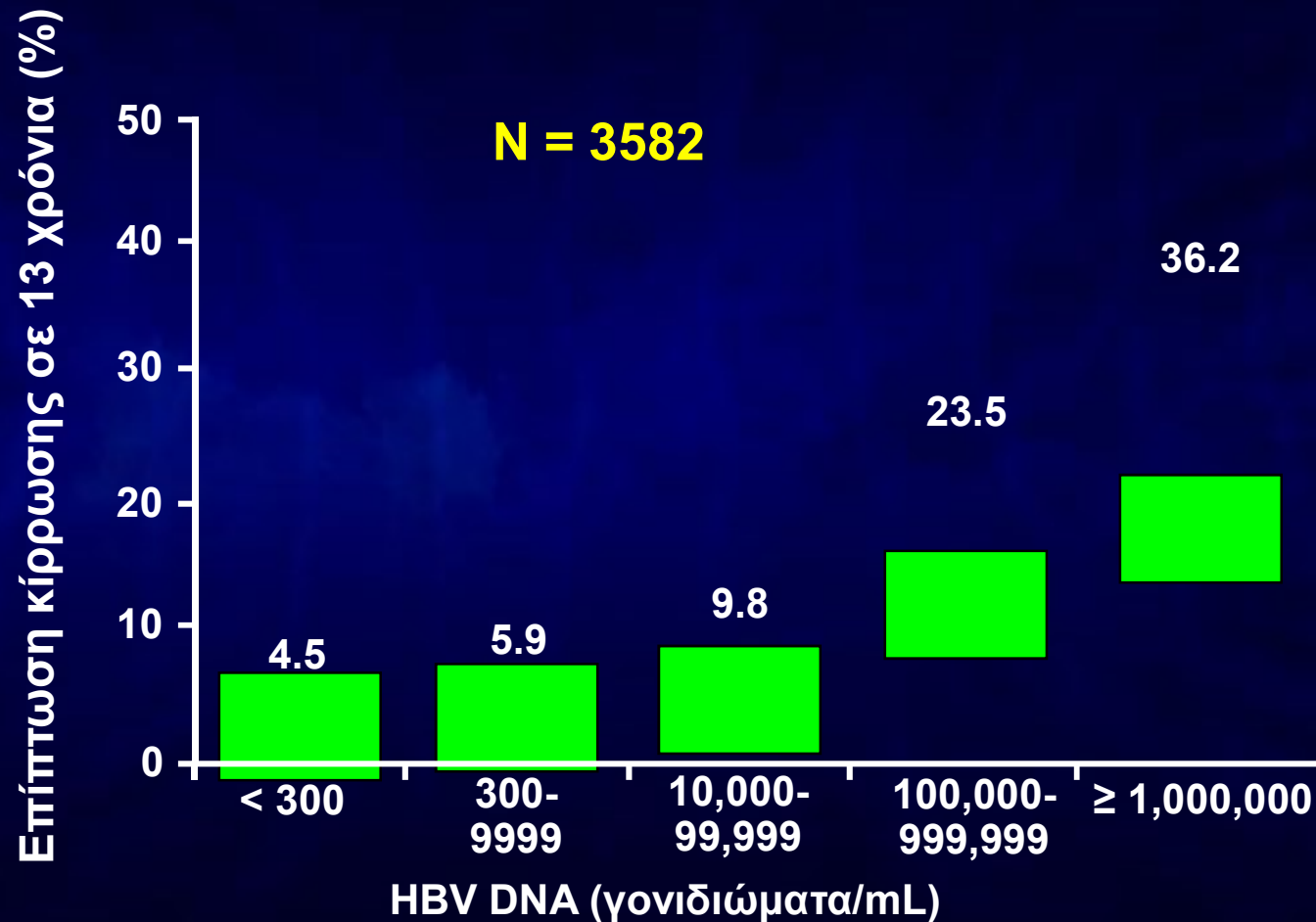
ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΟΡΟΑΝΑΣΤΡΟΦΗ HBeAg ΚΑΙ HBsAg

- HBeAg 0% - 20% (~10%)
- HBsAg 0% - 1.5% (~1%)

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β



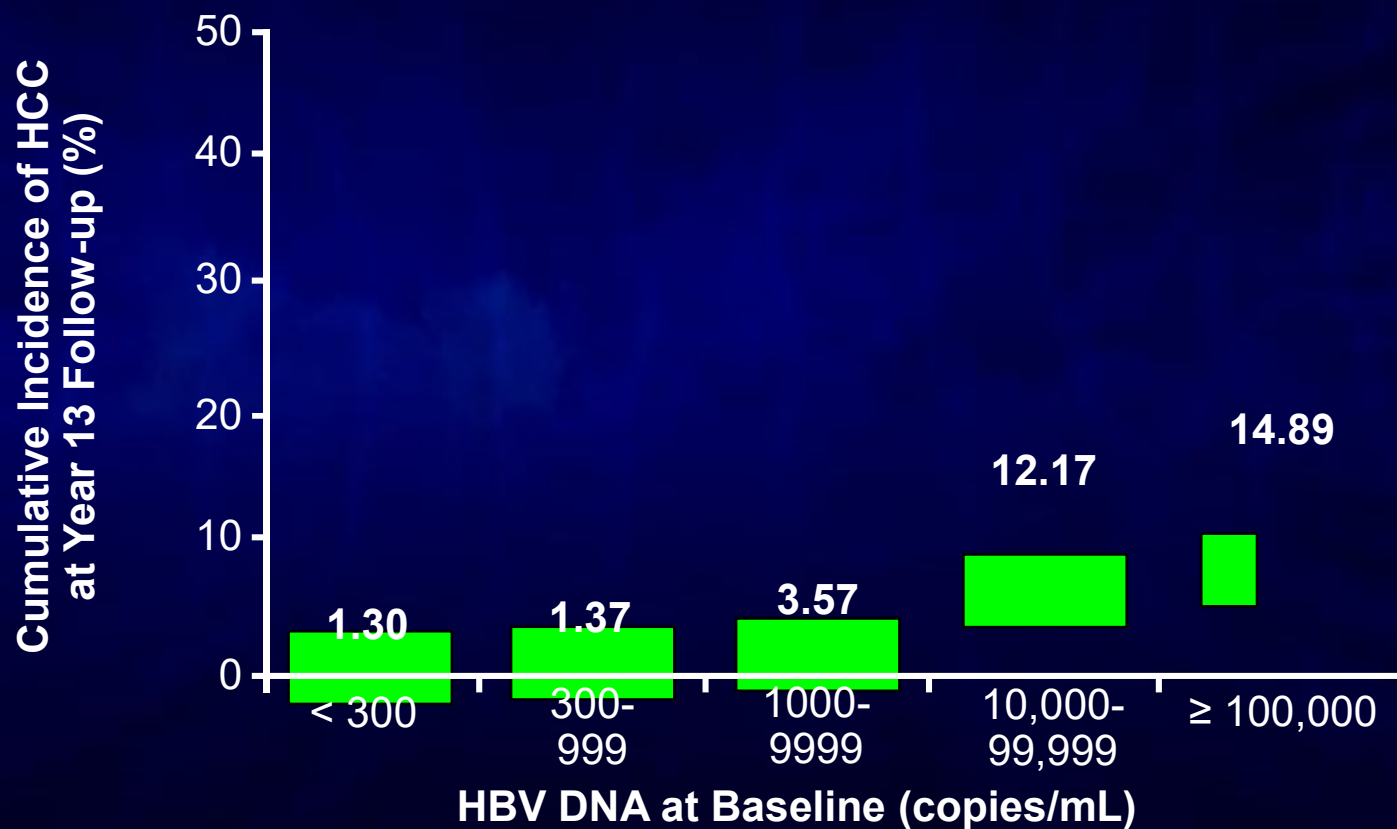
ΜΕΛΕΤΗ REVEAL: ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ HBV DNA ΜΕ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΙΡΡΩΣΗΣ ΗΠΑΤΟΣ



Iloeje UH, et al. Gastroenterology. 2006;130:678-686.

ΜΕΛΕΤΗ REVEAL: ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ HBV DNA ΜΕ ΕΠΙΠΤΩΣΗΚΚ

Relationship Between Baseline HBV DNA and HCC Incidence:
All Participants (N = 3653)



Chen CJ, et al. JAMA. 2006;295:65-73.

ΣΕ ΧΡΟΝΙΑ ΗΒΝ ΛΟΙΜΩΞΗ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΠΡΩΙΜΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΗΚΚ

- Άνδρες > 40 ετών
- Γυναίκες > 50 ετών
- Όλοι οι κίρρωτικοί
- Οικογενειακό ιστορικό

*AASLD Practice Guideline 2010
Lok AS, et al. Hepatology 2009; 50:661-662
Bruix J, et al. Hepatology 2011; 53:1020-1022*

ΕΜΒΟΛΙΟ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

- Περιέχει την ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη HBsAg
- Ασφαλές
- Αποτελεσματικό

Ο ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΚΑΤΑΤΗΣΗ ΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΣΤΗ ΝΕΛΛΑΔΑ

- 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 νομάδων μεγάλου κινδύνου
- U

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

- Χρειάζεται έλεγχος προ του εμβολιασμού HBV&HAV;
- 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

ΑΜΕΣΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΒΝ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

Καταστολή του ιικού πολλαπλασιασμού:

- ΗΒΝ DNA(-) με PCR στον ορό
- ΗΒεΑg (-), +/- αντι-ΗΒε

Συνεπάγεται:

- ALT: κφ
- Ιστολογικώς: υποχώρηση της φλεγμονής (και της ίνωσης)

ΚΛΑΣΙΚΟΙ ΑΠΩΤΕΡΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- Πρόληψη της κίρρωσης και του ΗΚΚ
- Βελτίωση της επιβίωσης

Επιτυγχάνονται

ΣΥΓΧΡΟΝΟΙ ΑΠΩΤΕΡΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- HBsAg(-), αντι-HBs (+), HBV DNA (-) με PCR
στονορό= Immunological Cure, Functional Cure,
ApparentVirological Cure

**ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΙΑΣΗ=Ιαση μετά από οξεία λοίμωξη
Επιτυγχάνεται σε κάποιο ποσοστό**

- Εκρίζωσήςτου HBV =Complete or Absolute
VirologicalCure

Δεν επιτυγχάνεται (DNA ιός)

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ: 1ΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

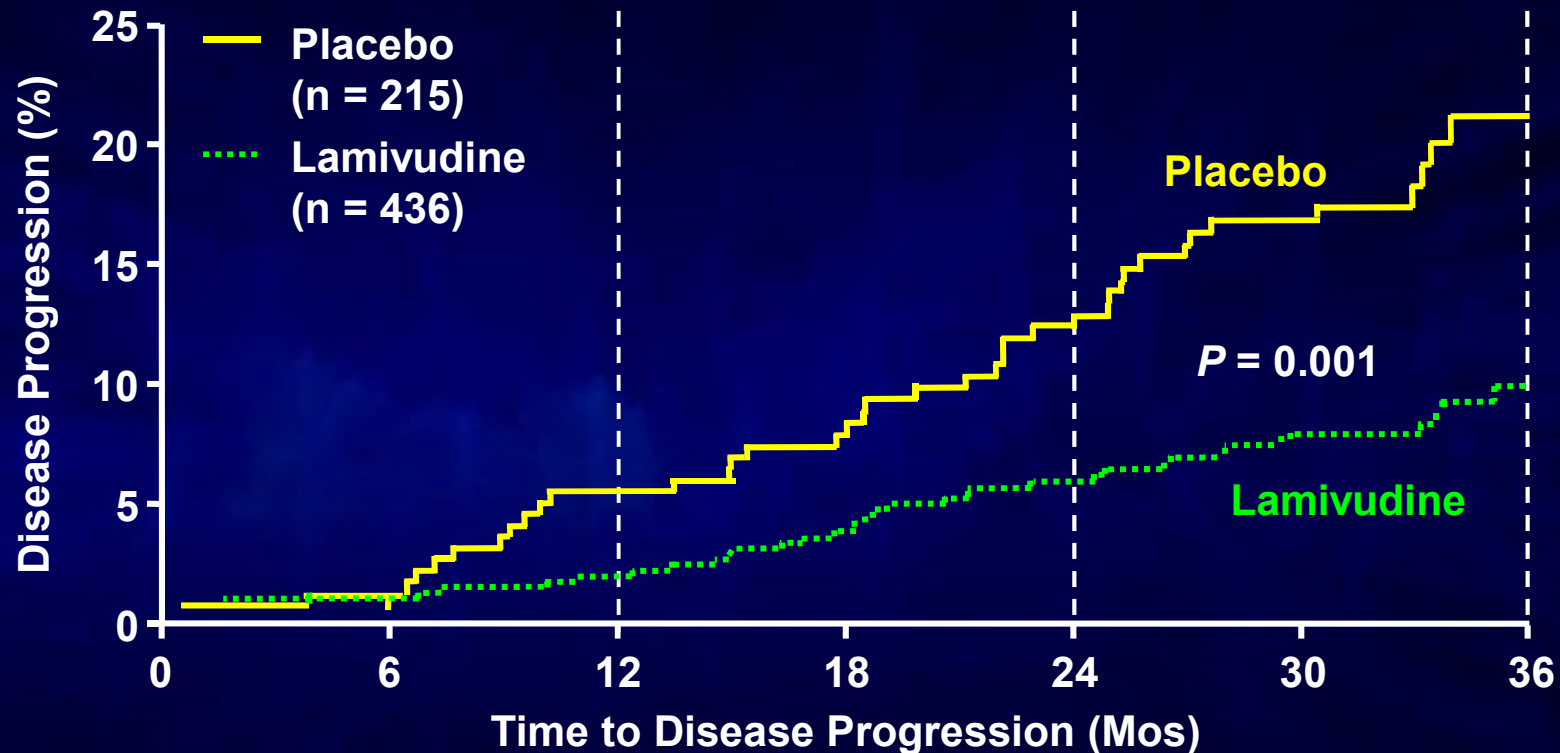
- **Πεγκυλιωμένα-2αγια 12 μήνες**
 - Εξαίρεση: κύηση, ανοσοκαταστολή, αυτοάνοσα νοσήματα, μη-αντιρροπούμενη κίρρωση
- **Εντεκαβίρη επί μακρόν**
- **Τενοφοβίρη επί μακρόν**

EASL. J Hepatol. 2009;50:227-242.

Liaw YF, et al. Hepatol Int. 2008;2:263-283.

Lok AS, et al. Hepatology. 2009;50:661-662.

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΗΚΚ ΣΕ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΛΑΜΙΒΟΥΔΙΝΗ



Disease progression = increase of ≥ 2 points in CTP, spontaneous bacterial peritonitis with proven sepsis, renal insufficiency, bleeding gastric or esophageal varices, HCC, or liver-related death.

ΠΟΙΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΡΕΙΑΖΟΝΤΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Ενεργός πολλαπλασιασμός: HBV DNA >2000 IU/mL
- Αύξηση ALT
- Ιστολογικώς: φλεγμονή +/- ίνωση (ελαστογραφία)

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΕ ΧΡΟΝΙΟΥΣ ΑΝΕΝΕΡΓΕΙΣ ΦΟΡΕΙΣ

•Καμία

Προσεκτική παρακολούθηση για μετάπτωση σε χρόνια ηπατίτιδα



ALT +HBV DNA



1/2-3 μήνες για 2 έτη και στη συνέχεια 1/6-12μήνες

ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ

Σοβαρός κίνδυνος αναζωπύρωσης της HBV
λοίμωξης



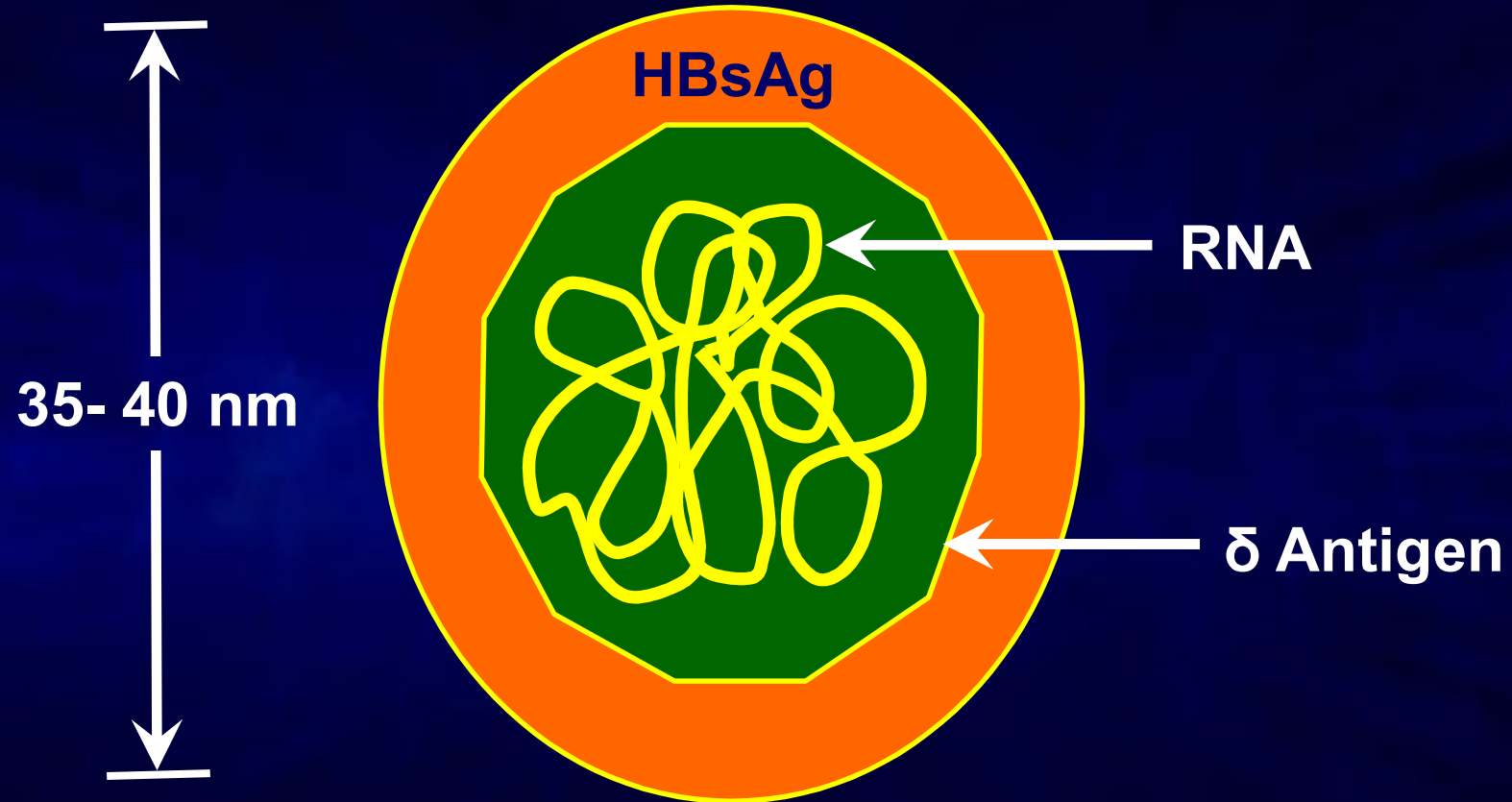
Νουκλεοσ(τ)δικό ανάλογο



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

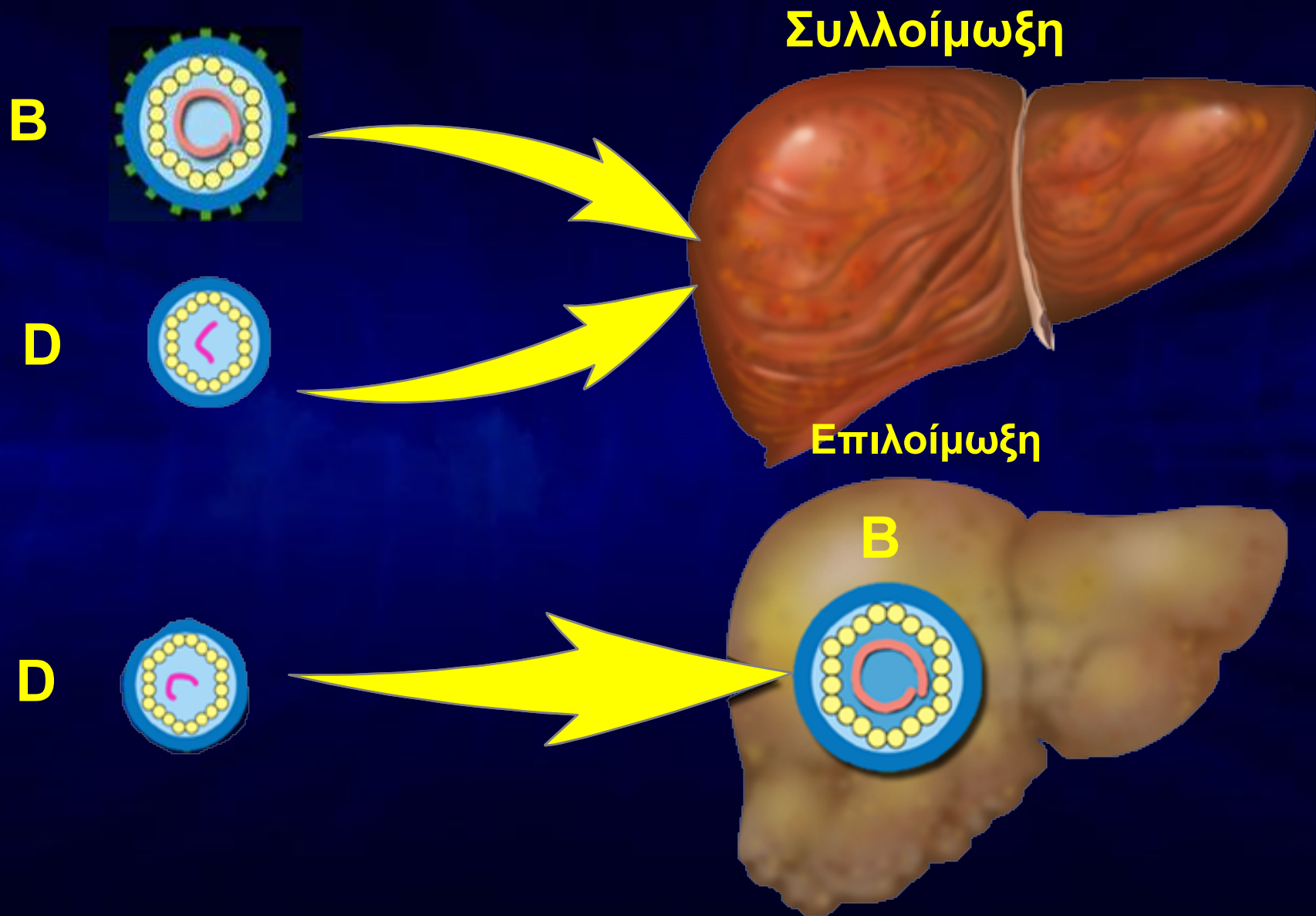
Αλλοιώζετ'άοριστον

DELTA AGENT

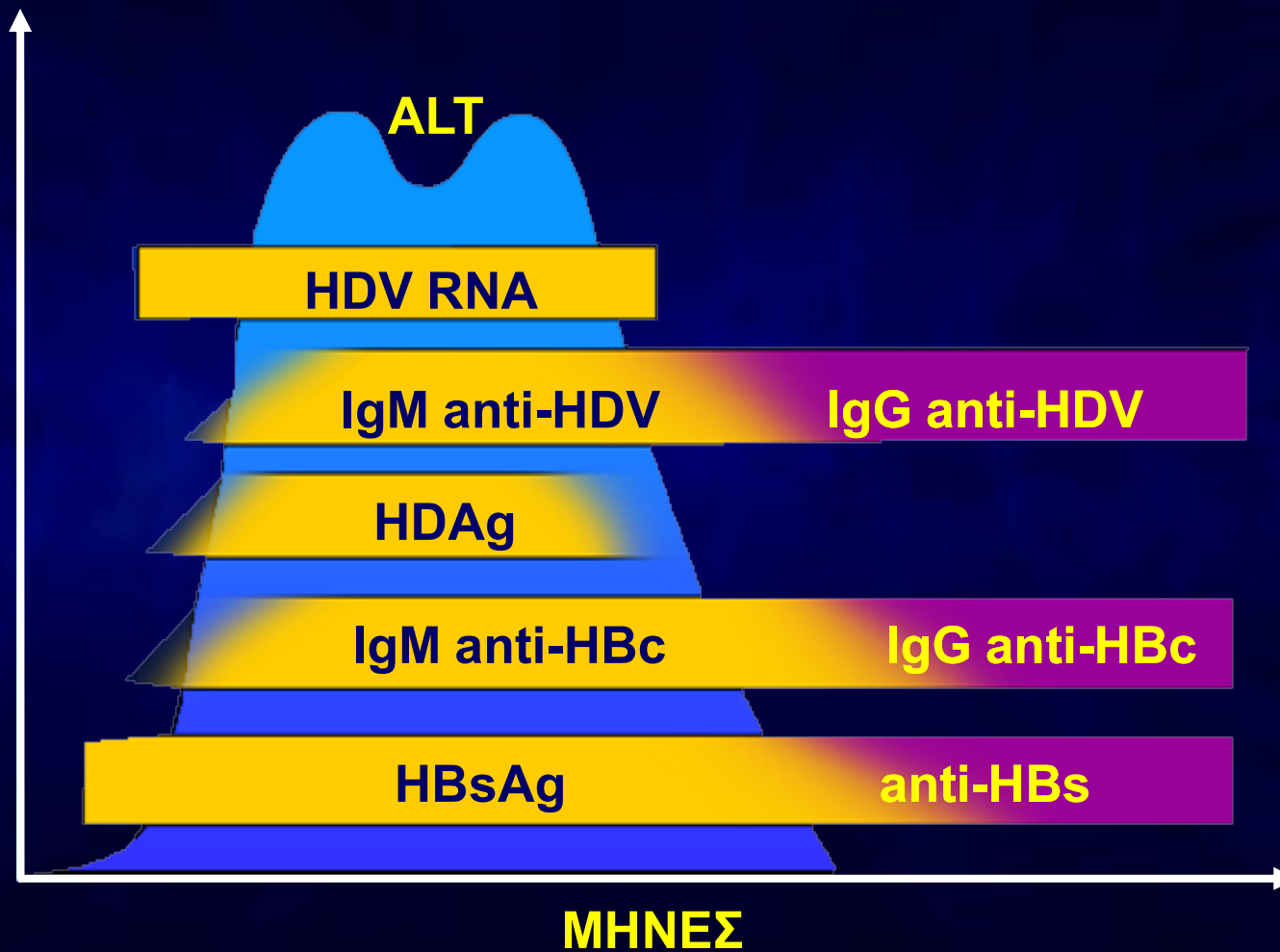


15-20 εκατομμύρια παγκοσμιως

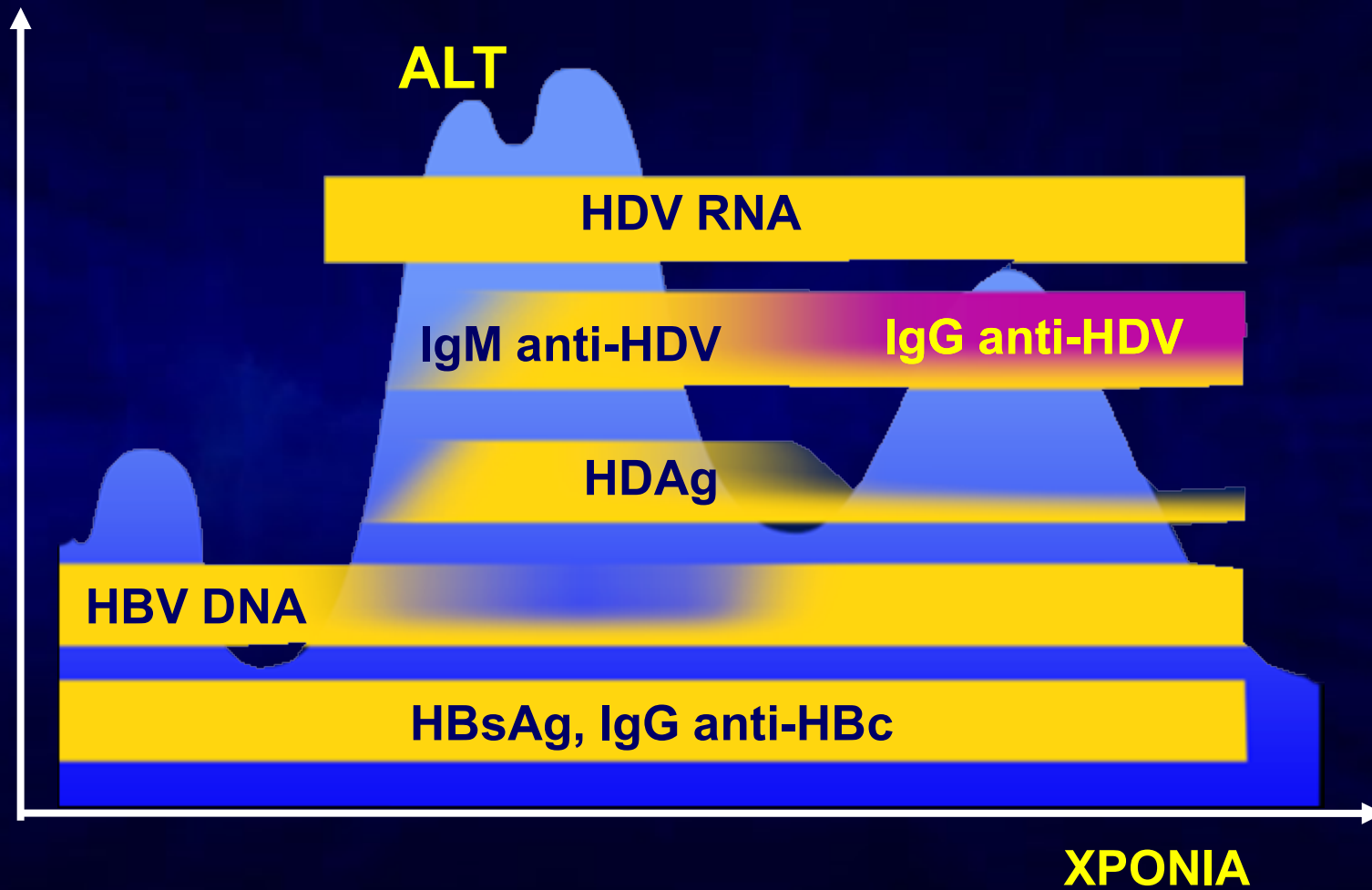
MODES OF HDV INFECTION



ΔΙΑΓΝΩΣΗ HDV ΣΥΛΛΟΙΜΩΞΗΣ-ΙΑΣΗ



ΔΙΑΓΝΩΣΗ HDV ΕΠΙΛΟΙΜΩΣΗΣ



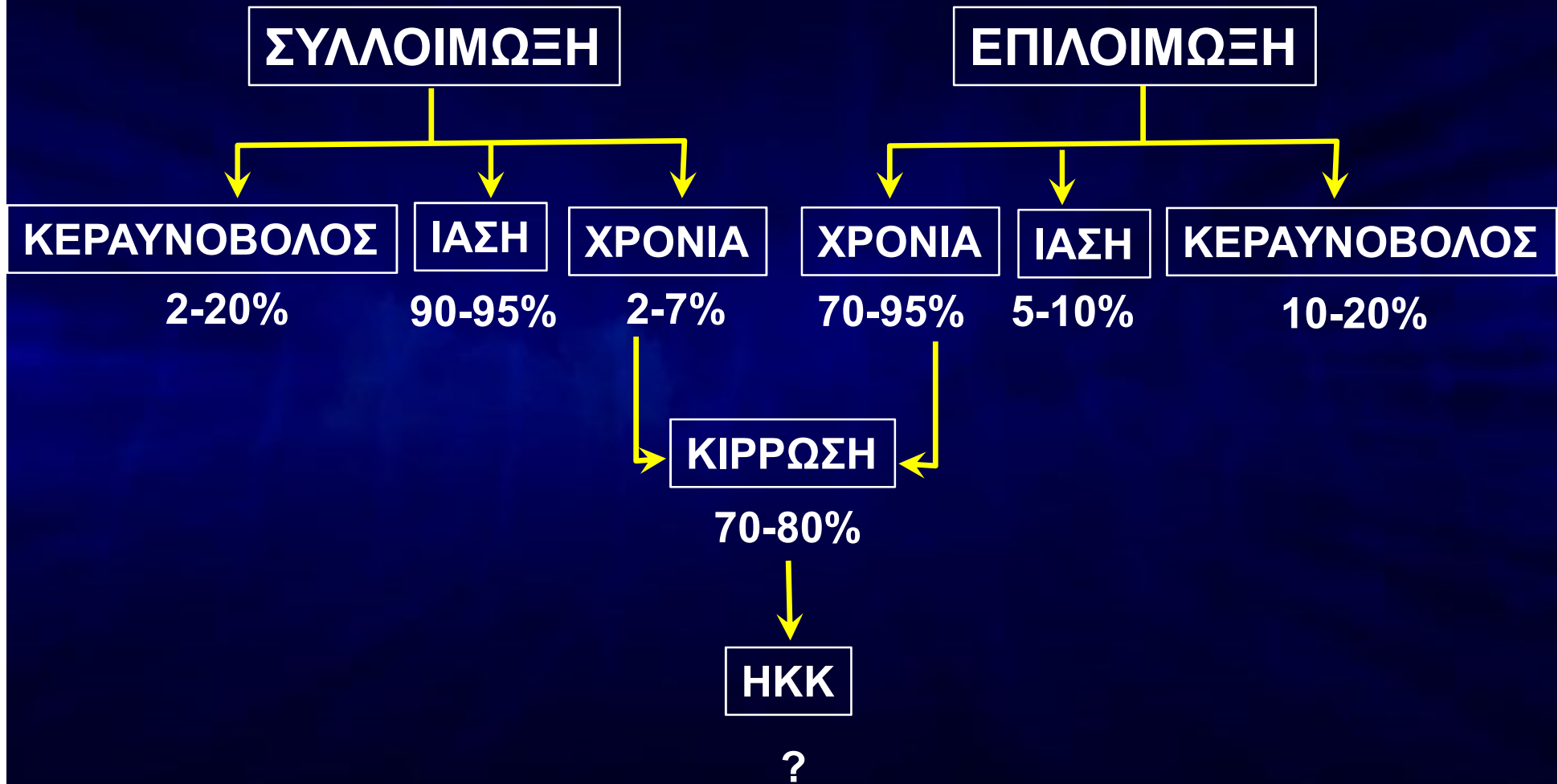
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ HDV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

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

ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΗΔΝ



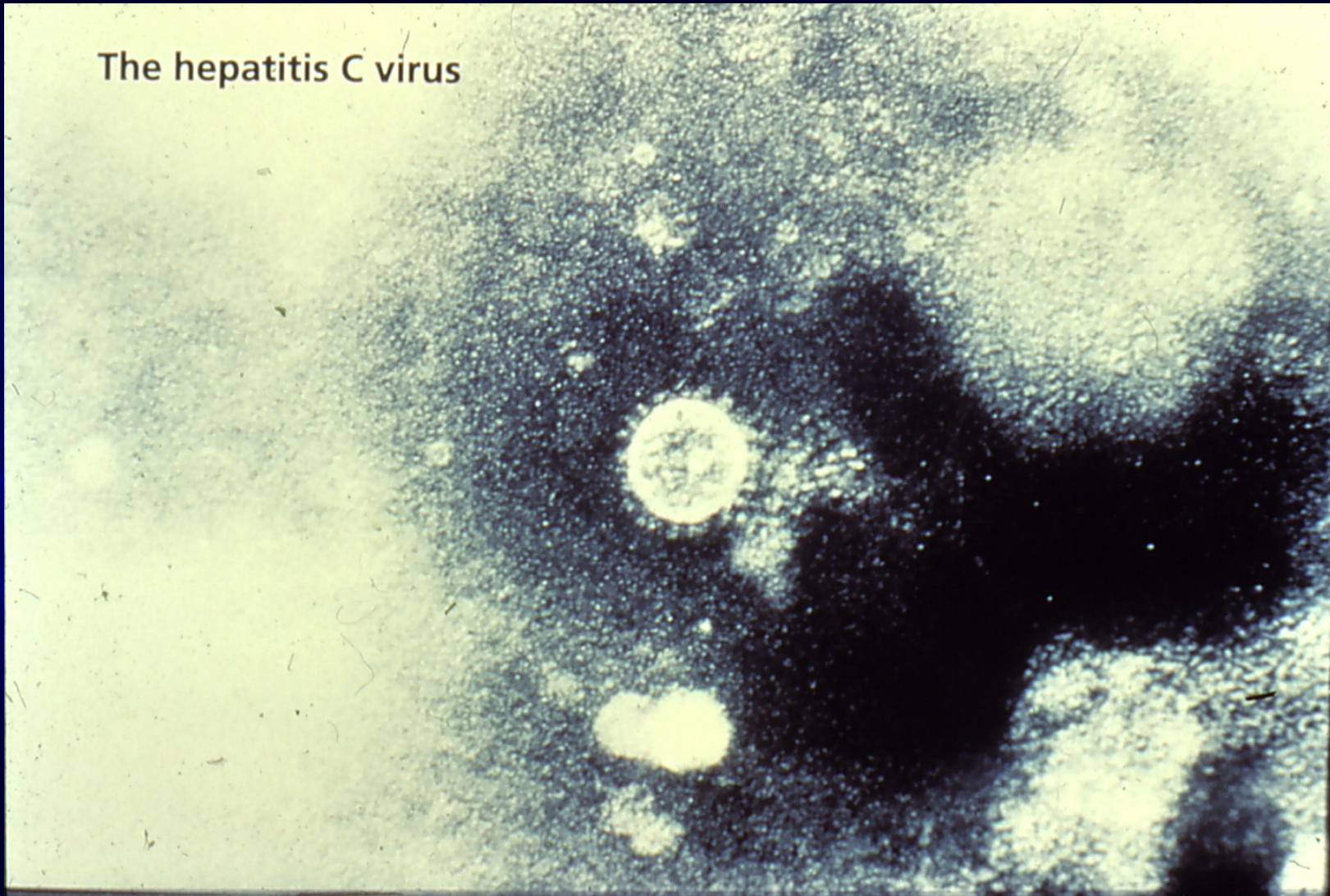
ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Δ



ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Δ

- Ιντερφερόνη-α για 1 χρόνο-συχνή υποτροπή
- Επ'αόριστον?
- Νέα φαρμακα έρχονται

The hepatitis C virus



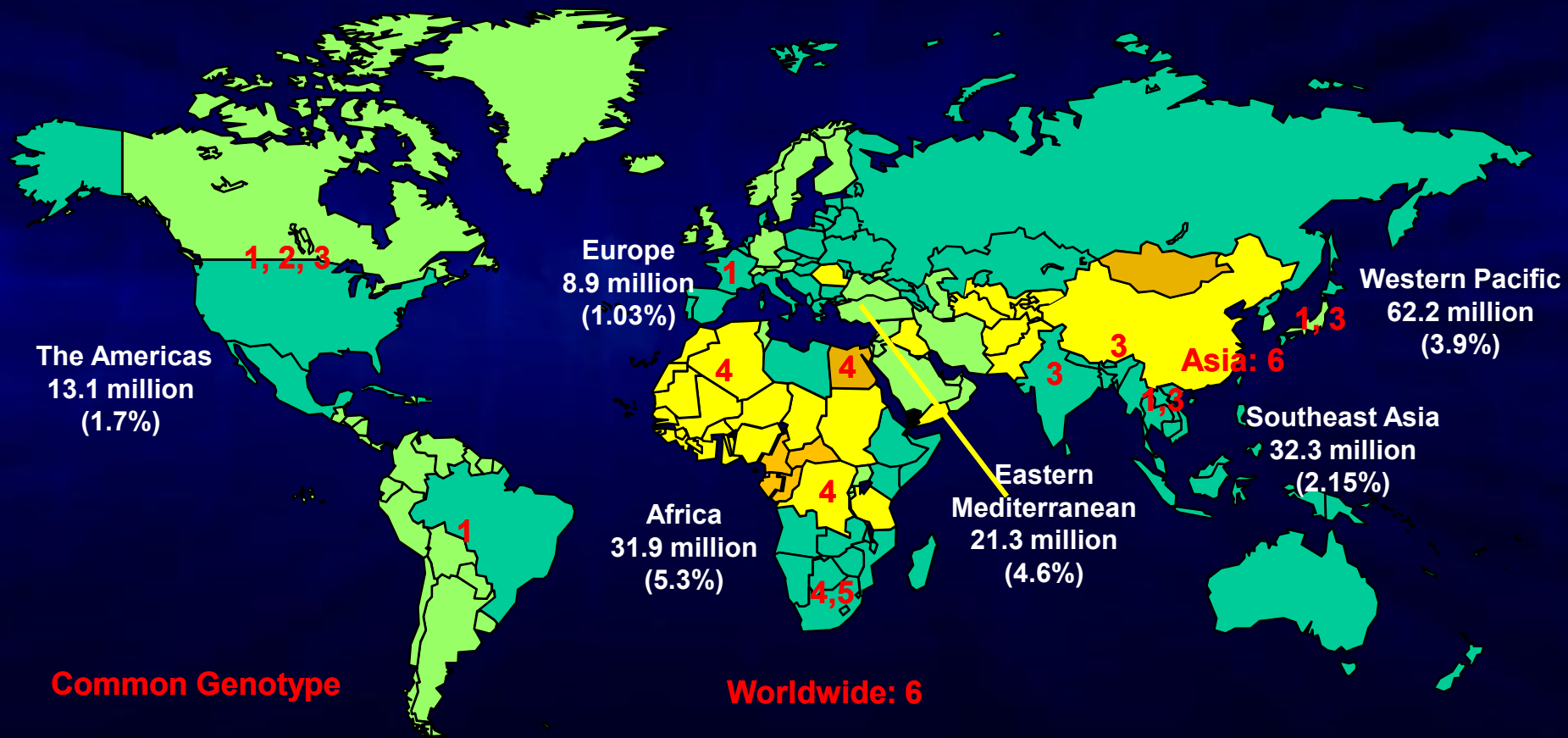
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- Πρόβλημα δημόσιας υγείας, διεθνώς
- 180 εκ ασθενείς με HCV λοίμωξη παγκοσμίως
- 3-4 εκ. νέες λοιμώξεις κάθε χρόνο (IVDA)
- Μόνο 25-30% των HCV ασθενών έχουν διαγνωστεί
- Η μέση ηλικία ασθενών με HCV λοίμωξη \approx 55
- 40% κίρρωση
- Μόνο 11% έχουν λάβει θεραπεία

McGowan CE et al Liver Int 2012

HEPATITIS C: A WORLDWIDE EPIDEMIC

- Estimated ~ 180 million (3.1%) globally (2003)



World Health Organization. Hepatitis C: global prevalence: update. 2003. Farci P, et al. *Semin Liver Dis.* 2000;20:103-126. Wasley A, et al. *Semin Liver Dis.* 2000;20:1-16.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

- Αιμοδότες : 0,14-0,83%
- Νεοσύλληκτοι: 0,29%
- Ηλικίες <30 έτη: 0,3%
- Ομάδες μεγάλου κινδύνου: 5,77%
- Ενδημικές περιοχές: 7-12%
- Γενικός πληθυσμός: 0,8-1,8% (εύρος 0,6-7,83)

ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΣΕ ΟΜΑΔΕΣ ΜΕΓΑΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

| | |
|------------------------------|----------|
| Αιμορροφιλικοί πριν από 1990 | 75 - 90% |
| Τοξικομανείς | 70 - 85% |
| Αιμοκαθαιρόμενοι | 10% |
| Με πολλαπλούς συντρόφους | 10% |

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ ΗCV

- Μετάγγιση μολυσμένου αίματος ή μεταμόσχευση από μολυσμένο δότη (παλαιότερα)
- **Ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών** (σύγχρονο)
- Αιμοκάθαρση (παλαιότερα)
- **Τραυματισμοί με βελόνες, αιχμηρά αντικείμενα** (παλαιότερα)
- Σεξουαλική/οικογενειακή επαφή με αντι-HCV(+) άτομο;
- Μεγάλος αριθμός σεξουαλικών συντρόφων;
- Γέννηση από ΗCV-μολυσμένη μητέρα;

ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ



ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΡΗΣΗ ΟΥΣΙΩΝ



ΜΕΤΑΔΟΣΗΤΟΥ ΗCV

- Προσοχή στις οδοντόβουρτσες και στα ξυραφάκια
- Χωρίς αλλαγή της συμπεριφοράς σε μονογαμικά ζευγάρια
- Επιτρέπεται η εγκυμοσύνη και ο θηλασμός

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C

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

ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

- Τρανσαμινάσες
- Ιστολογία (Φλεγμονή, ίνωση)

ΟΡΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C

- **αντι-HCV:** Ανοσοενζυμική μέθοδος (ELISA)
- Υποδηλώνει την έκθεση στον ιό
- Δεν είναι προστατευτικά
- Ανοσοαποτύπωμα με ανασυνδυασμένα αντιγόνα (**RIBA**): Καθορισμός των ψευδοθετικών της ELISA: **Όχι πλέονευρέως**

ΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C

Ποσοτικός προσδιορισμός ιικού φορτίου

Υποδηλώνει:

νόσηση,

παρακολούθηση της θεραπείας,

καθορισμός της ίασης

Γονοτύπωση (για καθορισμό της θεραπείας)

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C

- αντι-HCV (ELISA) +, HCV RNA στον ορό -:
παλιά ιαθείσα (αυτόματα ή μετά από θεραπεία)
- αντι-HCV (ELISA) +, HCV RNA στον ορό +:
χρόνια ηπατίτιδα
- αντι-HCV (ELISA) +, HCV RNA στον ορό +,
τρανσαμινάσες > 10 πλάσιο της ΑΦΤ: οξεία
ηπατίτιδα

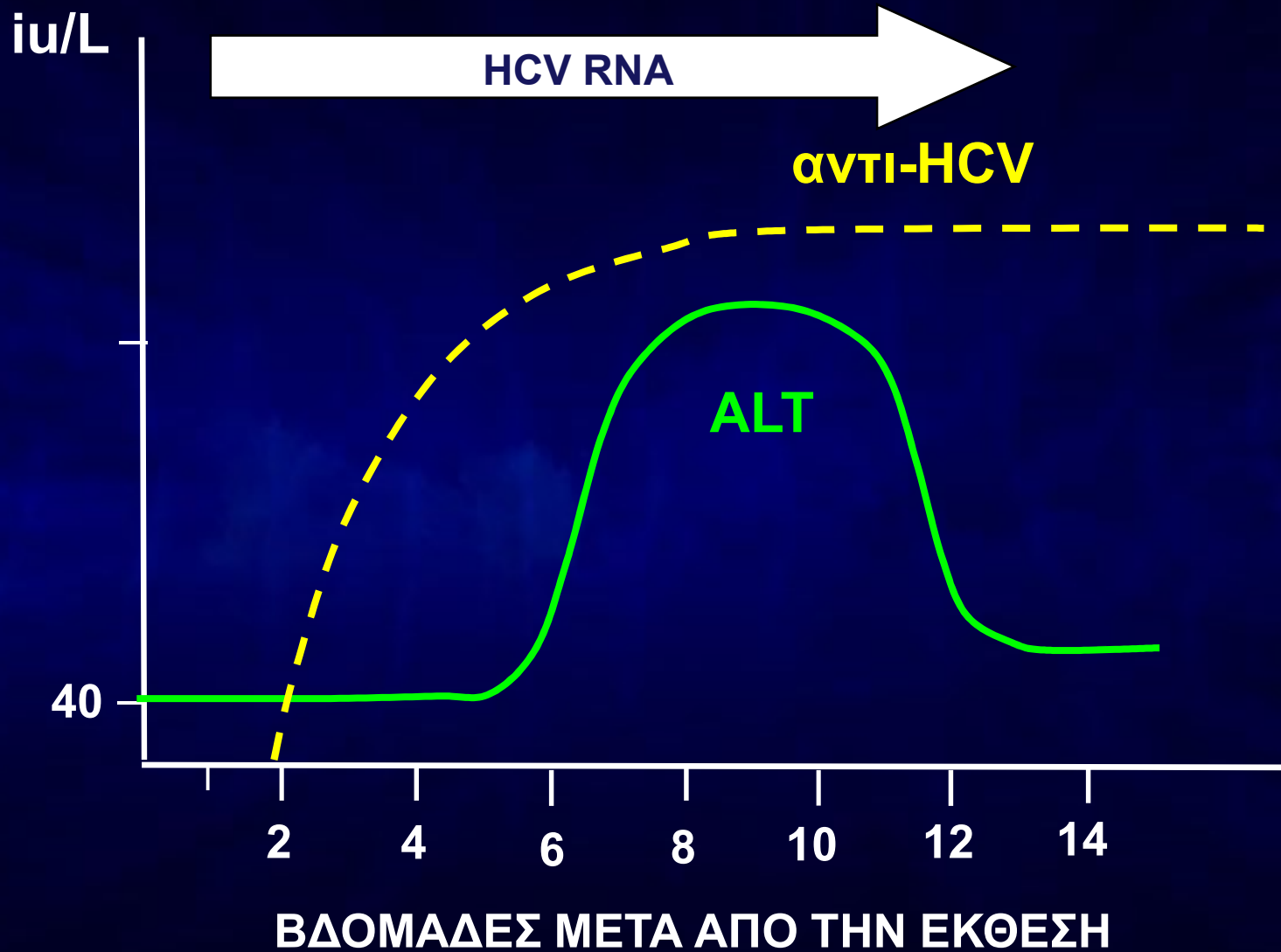
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C

Οροαναστροφή σε αντι-HCV (+)

ALT >10πλάσιο της ΑΦΤ

HCV RNA (+)

ΟΞΕΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C



ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΤΡΑΝΣΦΕΡΑΣΩΝ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΗCV ΛΟΙΜΩΞΗ

ALT

500

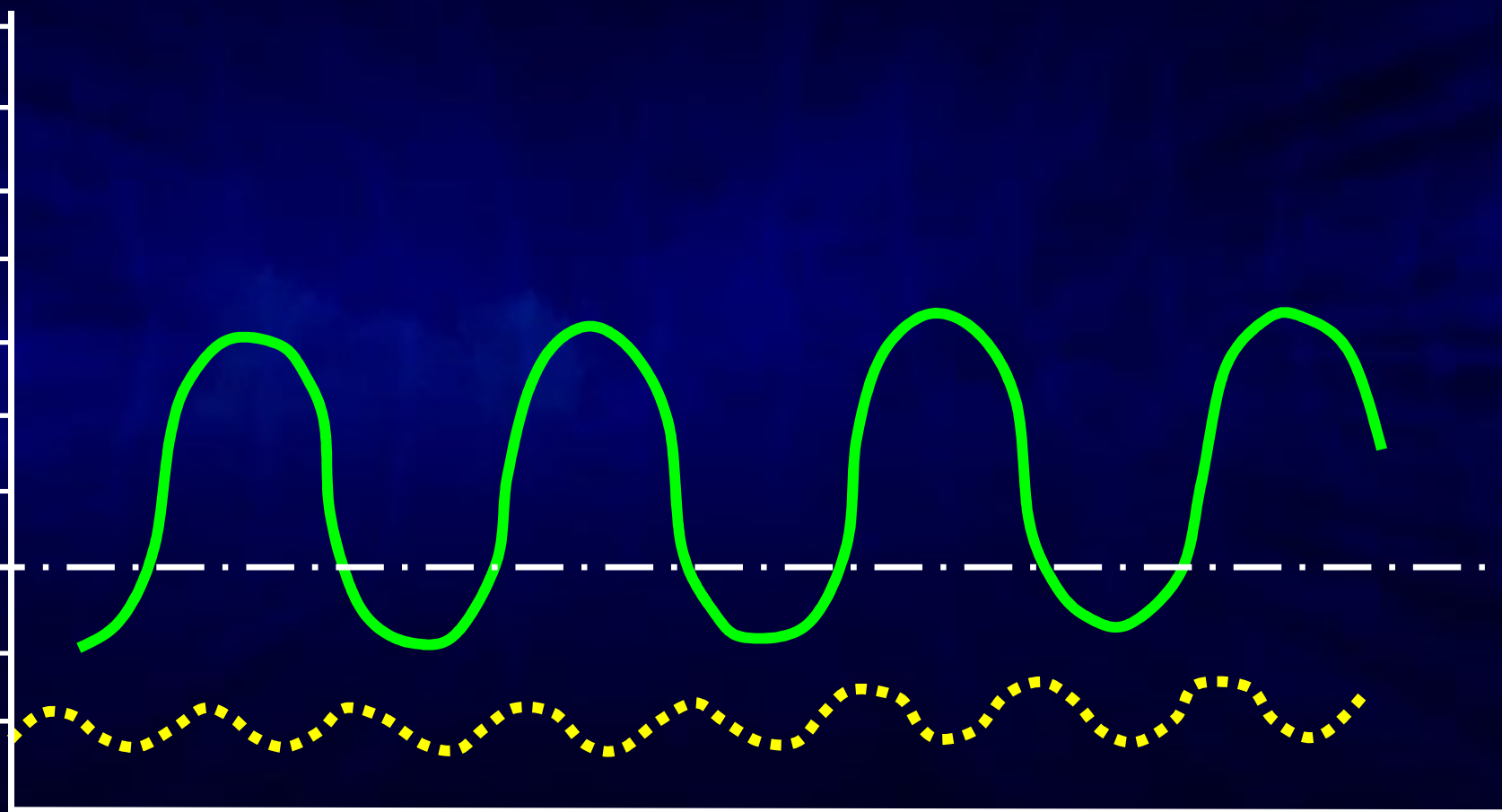
300

150

100

50

ΜΗΝΕΣ

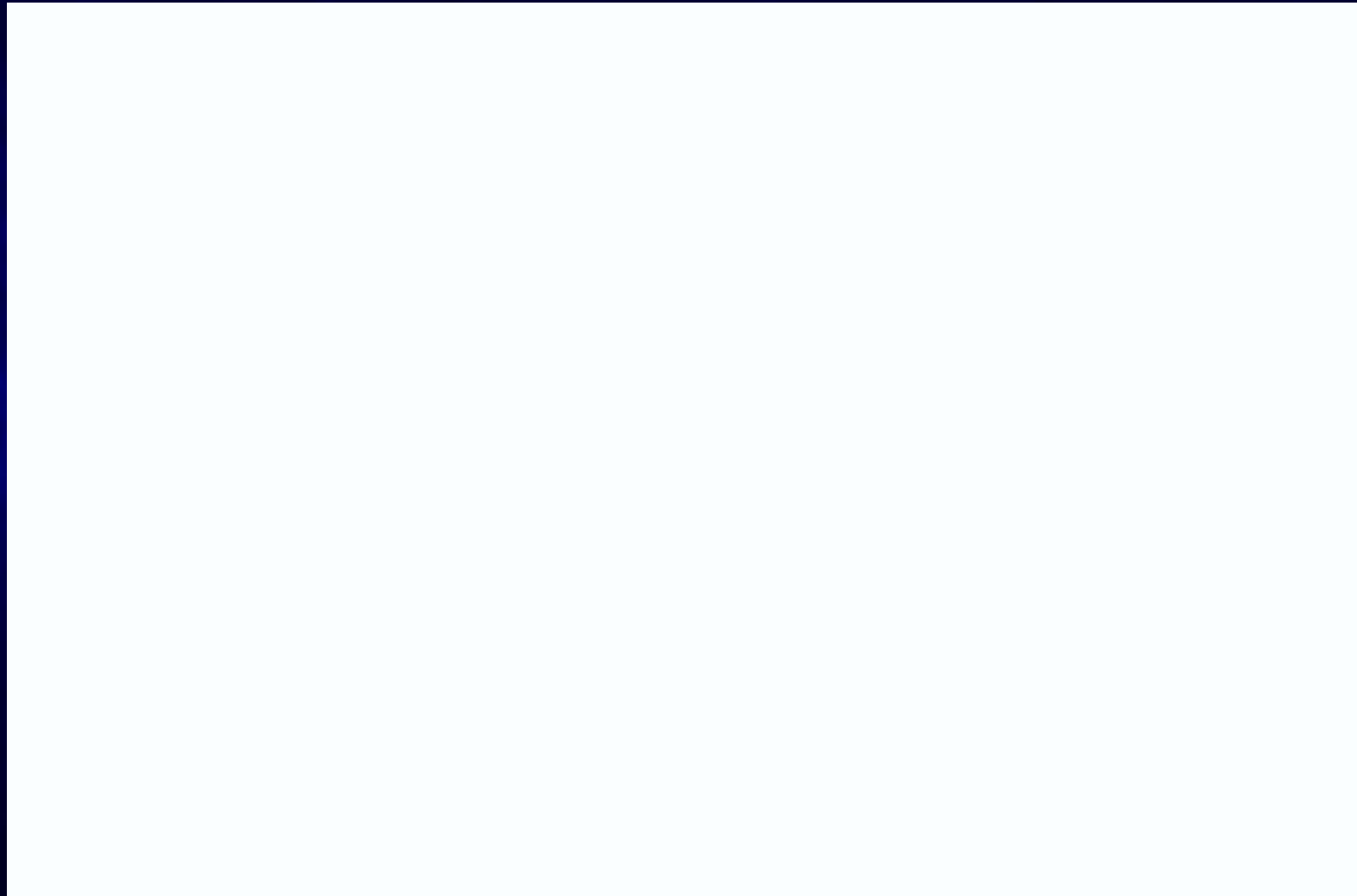


ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C

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

Ultrasound Transient Elastography (FibroScan™)

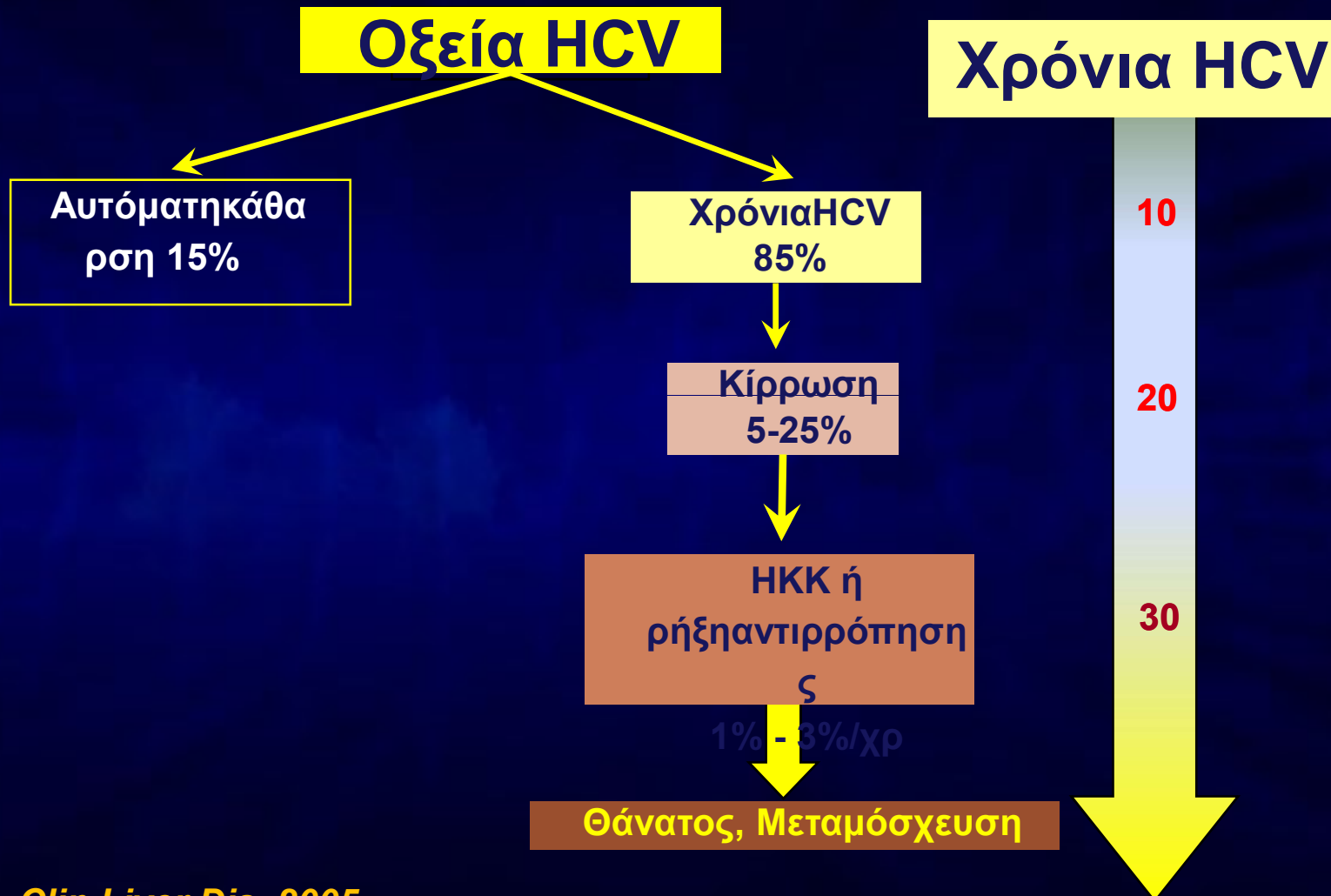
ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΙΝΩΣΗΣ



ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ ΗCV

- Οξεία ηπατίτιδα (σπανιότατα κεραυνοβόλος). Ικτερική <10%
- Χρόνια ηπατίτιδα
- Κίρρωση
- ΗΚΚ
- Εξωηπατικές εκδηλώσεις

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

ΕΞΕΛΙΞΗ ΙΝΩΣΕΩΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ HCV ΛΟΙΜΩΞΗ

ΧΗ

ΚΙΡΡΩΣΗ

Παράγοντες κινδύνου

- ηλικία
- φύλο
- βαθμός ίνωσης
- διάρκεια λοίμωξης
- αλκοόλη > 50 γρ/ημ
- συλλοίμωξη

10

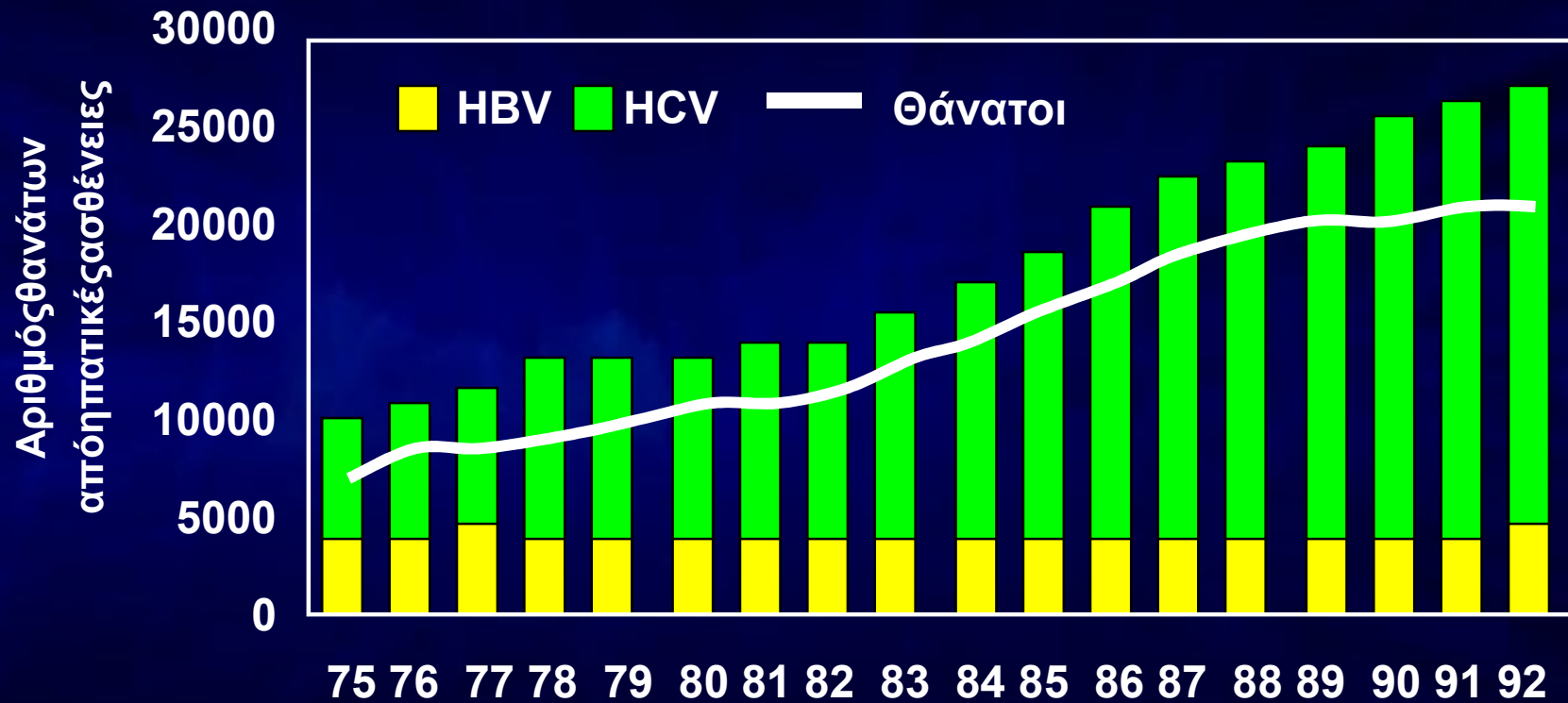
20

30

έτη



ΚΑΡΚΙΝΟΣΤΟΥΗΠΑΤΟΣ



HCV INFECTION: EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS

Haematological

- Mixed cryoglobulinemia
- Aplastic anaemia
- Thrombocytopenia
- Non-Hodgkin's β -cell lymphoma

Dermatological

- Porphyria cutanea tarda
- Lichen planus
- Cutaneous necrotising vasculitis

Renal

- Glomerulonephritis
- Nephrotic syndrome

Endocrine

- Anti-thyroid antibodies
- Diabetes mellitus

Salivary

- Sialadenitis



Ocular

- Corneal ulcer
- Uveitis

Vascular

- Necrotising vasculitis
- Polyarteritis nodosa
- Pulmonary fibrosis

Neuromuscular

- Weakness/myalgia
- Peripheral neuropathy
- Arthritis/arthritis

Autoimmune Phenomena

- CREST syndrome
- Granuloma
- Autoantibodies

ΚΡΥΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C

Μόνιμη(παρατεταμένη) ιολογική ανταπόκριση

=Μη ανεύρεση ιαιμίας με την πλέον ευαίσθητη τεχνική μοριακής βιολογίας > 6 μήνες

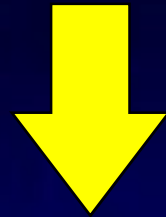
= Εκρίζωση ιαιμίας

= ΙΑΣΗ (I, A) Η μοναδική χρόνια ιογενής νόσος που θεραπεύεται !!!!! δεν αφήνει ανοσία

Υποδηλώνει:

- Ιστολογική βελτίωση
- Μείωση νοσηρότητας
- Αναστολή εξέλιξης σε κίρρωση ΗΚΚ (μερικώς)
- Βελτίωση επιβίωσης
- Μείωση μολυσματικότητας

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ



Θετικό HCV RNA

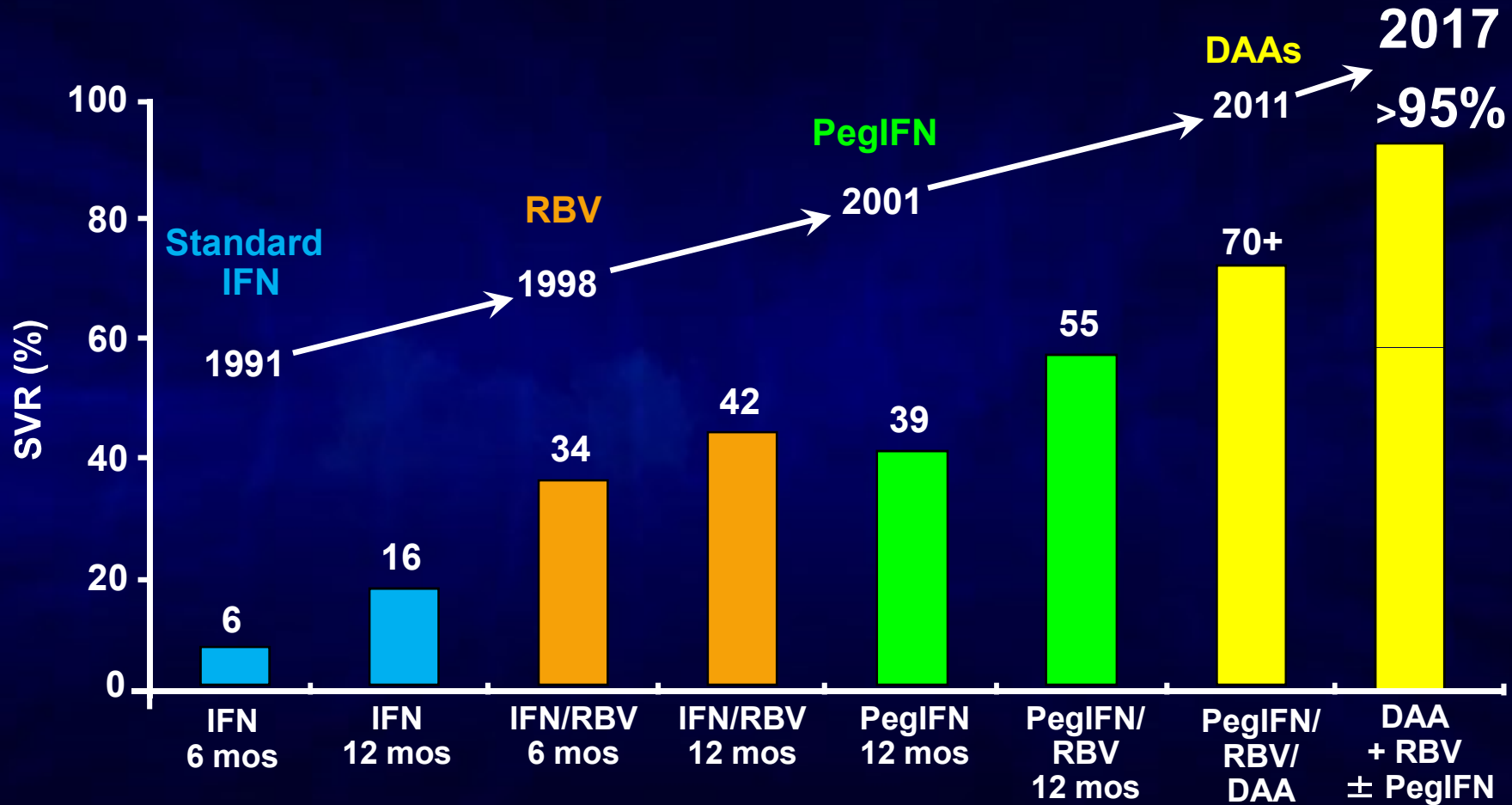
Ασχέτωςγονοτύπου-τρανσαμινασών (I, A)

ΑΠΟΦΑΣΗ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Βαρύτητα ηπατικής νόσου
- Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- Πιθανότητα ανταπόκρισης
- Παρουσία συνοσηροτήτων
- Χωρίς αντενδείξεις
- Επιθυμία ασθενούς
- Κόστος θεραπείας-Ασφαλιστική κάλυψη

IIa, C

ΕΞΕΛΙΞΗ ΣΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΧΗΣ



Adapted from the US Food and Drug Administration, Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting, April 27-28, 2011, Silver Spring, MD.

ΑΝΤΙ-ΗCV ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

20 1 7

Ενέσιμα

Αναστολείς
πρωτεάσης

Αναστολείς
πολυμεράσης

Αναστολείς
NS5A complex

Άλλα

Peg – IFNα

1ης γενιάς
Boceprevir
Telaprevir

2ης γενιάς
Simeprevir

Paritaprevir/r
grazoprevir

Νουκλεοσιδικός
Sofosbuvir

Μη-
Νουκλεοσιδικός
Dasabuvir

Elbasvir

Daclatasvir

Ledipasvir

Ombitasvir

Ribavirin

XΩΠΙΣ Peg – IFN α ORAL DAA'S 2017

**sofosbuvir +
ribavirin**

**sofosbuvir +
ledipasvir**

**sofosbuvir +
simeprevir**

**Paritaprevir/r+
Ombitasvir +
Dasabuvir**

**sofosbuvir +
daclatasvir**

Elbasvir/grazoprevir

ΕΠΟΧΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙ-ΗCV ΣΧΗΜΑΤΩΝ ΧΩΡΙΣ IFN α

- Αποτελεσματικότητα σε ειδικές ομάδες:
 - Κιρρωτικοί
 - Μεταμοσχευμένοι
 - HIV συλλοιμώσεις
 - Μη ανταποκριθέντες σε DAAs \pm PR, G3
 - Αιμοκαθαιρόμενοι
 - Χρήστες ναρκωτικών (συμμόρφωση)

ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΤΟΥ ΚΟΣΤΟΥΣ

Κόστος αντιμετώπισης τελικού σταδίου ηπατικής νόσου, μεταμόσχευσης, ΗΚΚ

Αναδυόμενα φάρμακα >80-100% ίαση ≈100.000\$

Σημερινά φάρμακα 60-79% ίαση ≈70.000\$

Κλασσική θεραπεία 50% ίαση ≈20.000\$

Καλύτερη αποτελεσματικότητα
Μειωμένη διάρκεια θεραπείας
Λιγότερες παρενέργειες

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C

- Η **μόνη οξεία** ηπατίτιδα
- Με **ιντερφερόνη-α +/- ριμπαβιρίνη**
- Τον 3^ο μήνα
- **Ύαση 90%.**

ΠΡΟΛΗΨΗ ΗΣΝΛΟΙΜΩΞΗΣ

- 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