

# Ερώτηση 1

Άνδρας, ηλικίας 30 ετών, προσέρχεται στα επείγοντα περιστατικά λόγω από εβδομάδος καταβολής, εύκολης κόπωσης, ιντερικτής χροιάς δέρματος και επιπεφυκώτων. Προσιομίζεϊ εργαστηριακό έλεγχο. Γενική αίματος: κ.φ. ALT: 420 IU/L, AST: 475 IU/L, ALP: 145 U/L

γGT: 28 U/L Bil = 7,6mg% HBsAg(+), antiHAV(+), antiHCV(+)

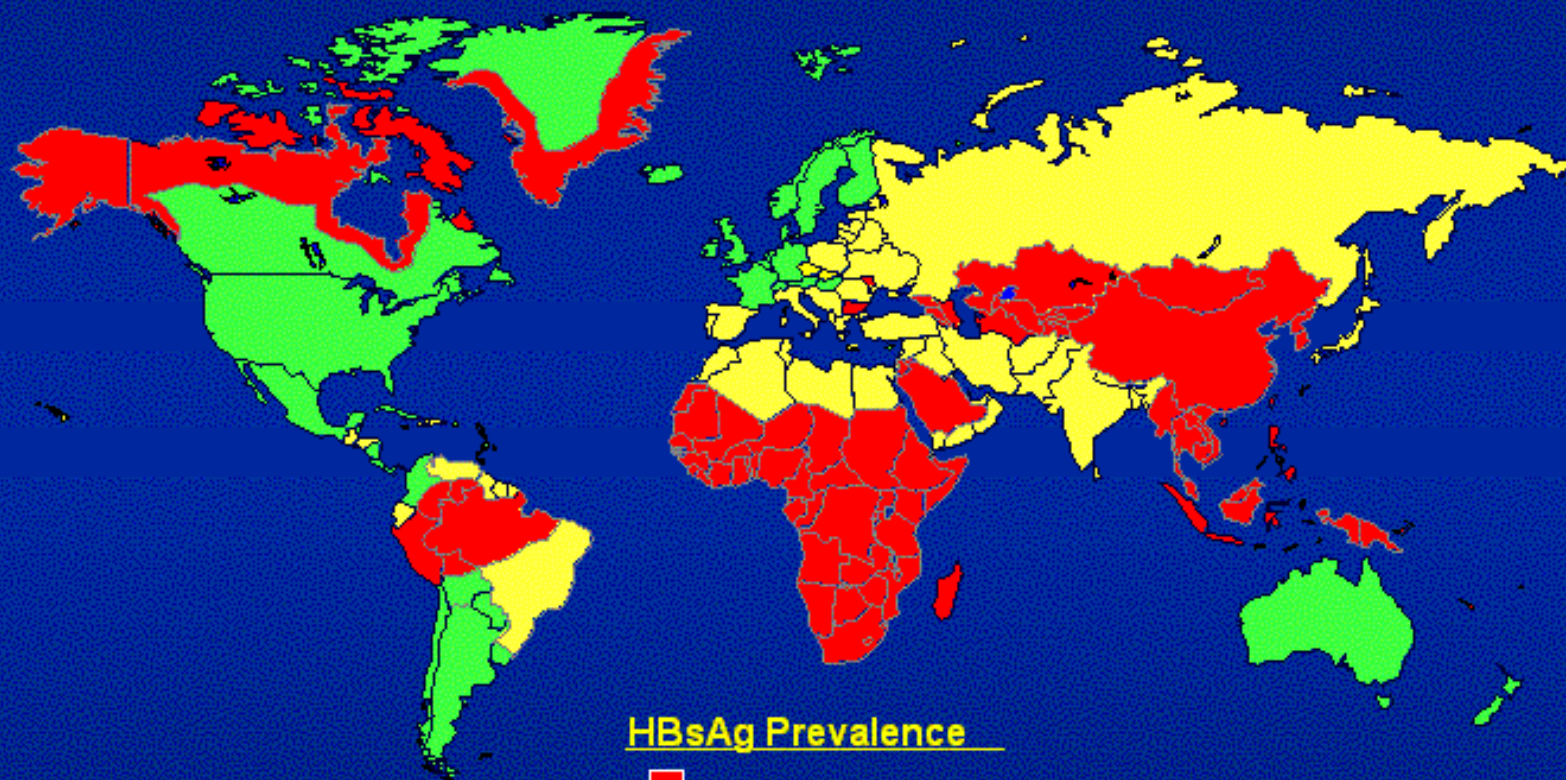
Ποιες από τις παρακάτω διαγνώσεις είναι πιθανές και πώς θα τις επιβεβαιώσετε; Ο ασθενής έχει οξεία ηπατίτιδα:

- α) Α
- β) Β
- γ) C
- δ) D
- ε) Αλκοολική

# Ερώτηση 2

1. Anti HCV (+) και HCV RNA (-)  
σημαίνουν
2. Μόλυνση που δεν οδήγησε σε χρονιότητα
3. Επιτυχής θεραπεία
4. Οξεία ηπατίτιδα C

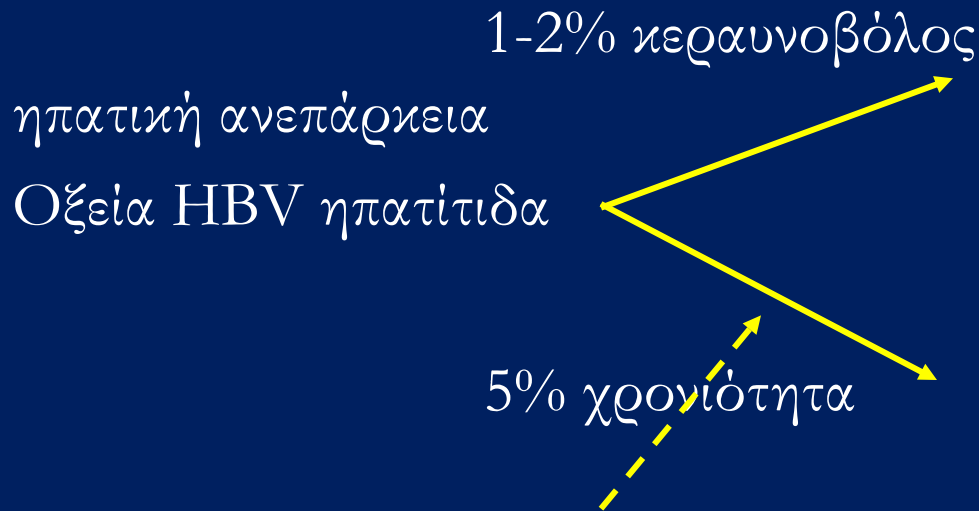
# Geographic Distribution of Chronic HBV Infection



## HBsAg Prevalence

- $\geq 8\%$  - High
- 2-7% - Intermediate
- $< 2\%$  - Low

# Οξεία HBV στους ενήλικες



- μικρή ηλικία
- ανοσολογική ανεπάρκεια
- υποκλινική νόσηση

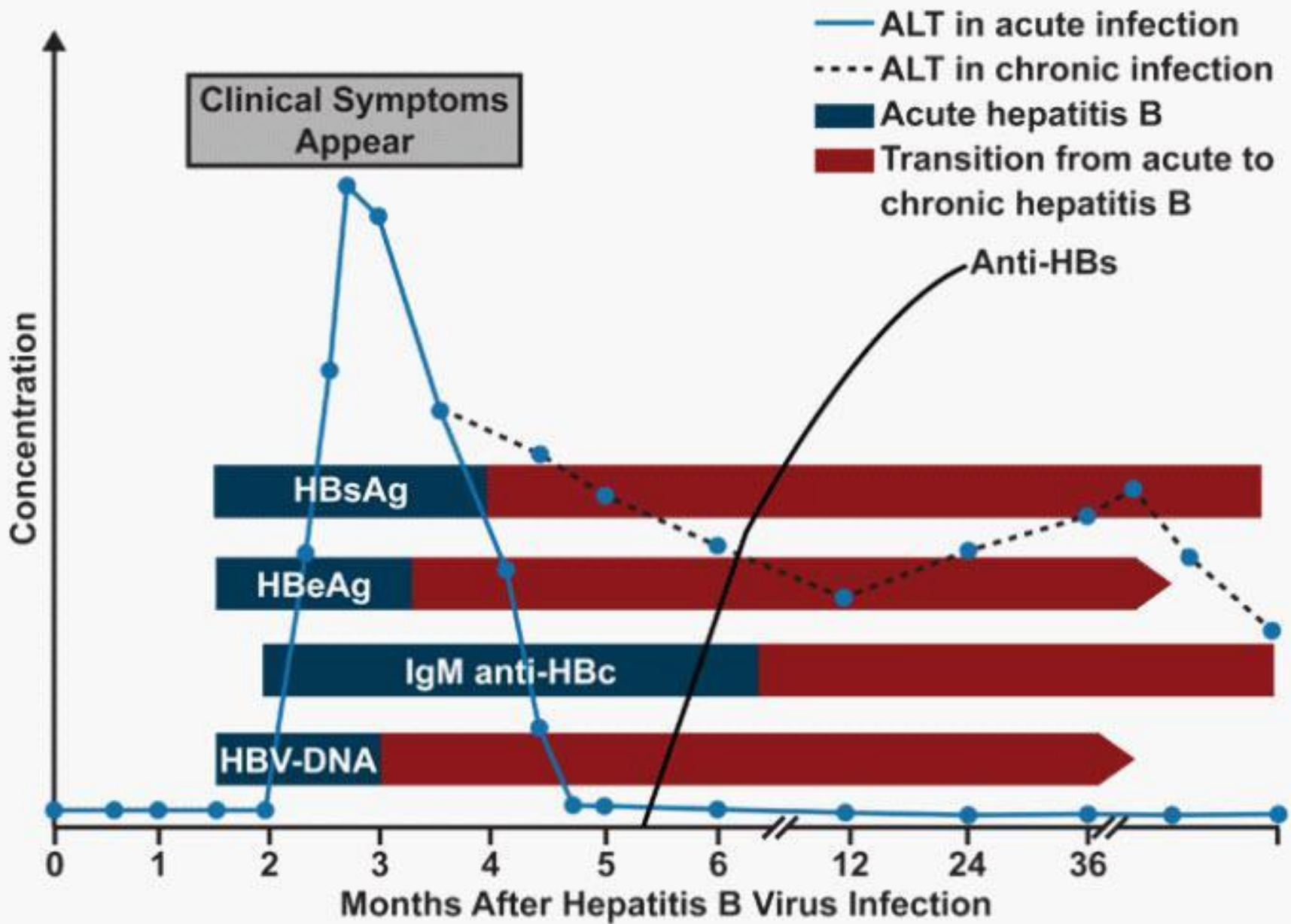


# Οξεία ΗΒV στα παιδιά (νεογέννητα)

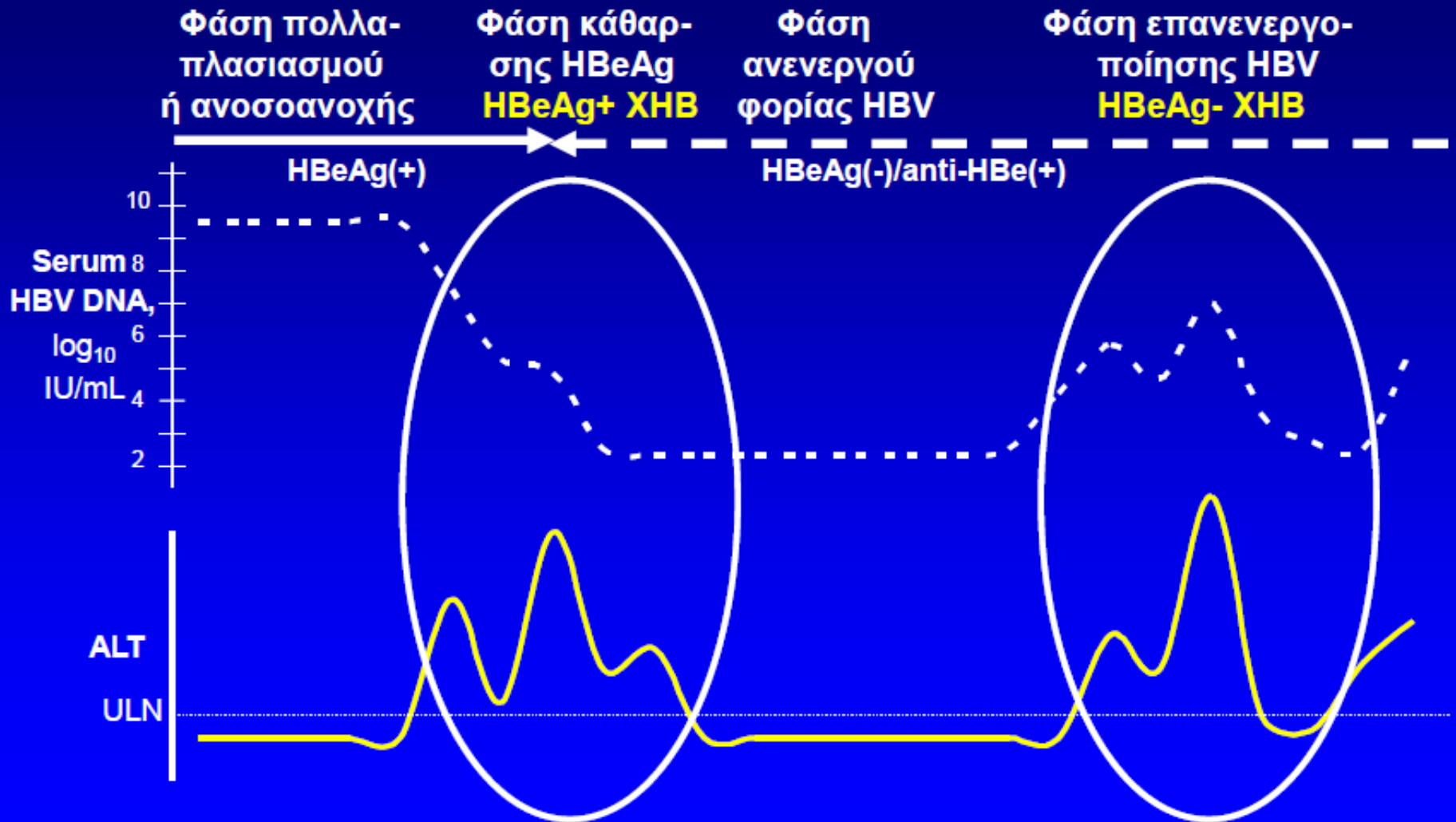


# Μεταλλάγες του HBV

Μεταλλαγή	Κλινική σημασία
Pre-core/core 1896: UGG-UAG	HBeAg (-), Anti-HBe (+) Ο συχνότερος τύπος χρόνιας HBV στην Ελλάδα Σοβαρή κλινική εικόνα Κεραυνοβόλος ηπατίτιδα
Pre-S/ S	Δυσχέρεια στη διάγνωση Ανοσολογική διαφυγή Δεν προστατεύει ο εμβολιασμός
Polymerase	Χρονιότητα της λοίμωξης, λανθάνουσα λοίμωξη
X	;;;;

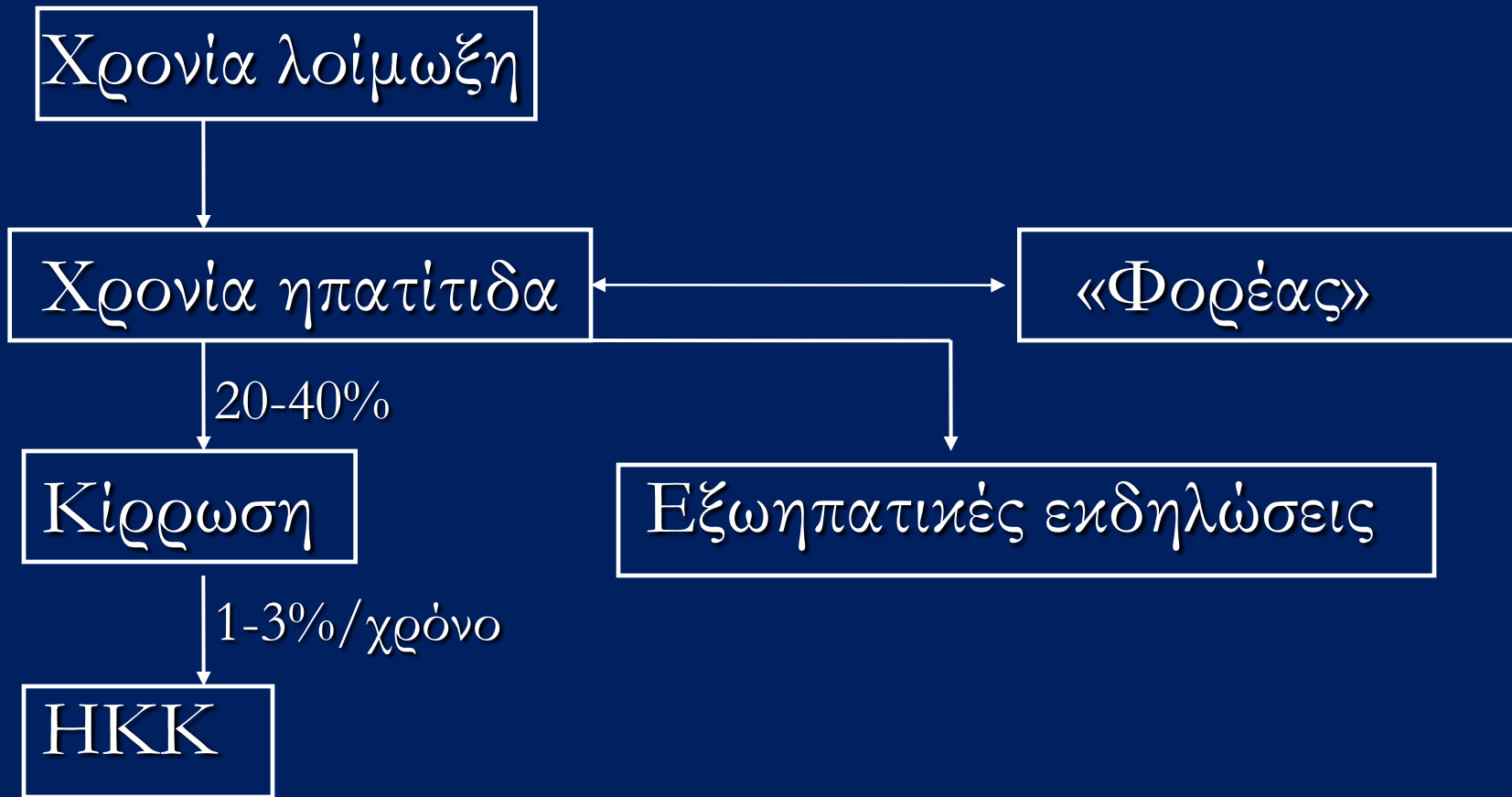


# Φυσική ιστορία της χρόνιας HBV





# Φυσική ιστορία χρόνιας ΗΒV



# Εξωηπατικές εκδηλώσεις της HBV

- Αρθραλγίες, εξανθήματα
- Ορονοσία (πυρετός, συμμετρική αρθραλγία, κνίδωση)
- Λεμφοπενία, θρομβοπενία, ακκοινοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία
- Βραδυκαρδία, υπέρταση μυοκαρδίτιδα
- Πλευρίτιδα, λοίμωξη αναπνευστικού
- Αρτιρίτιδα
- Σπειραματονεφρίτιδα
- Μικτή κοινή ρευματική πολυμυαλγία τύπου II
- Κρυσφαιριναιμία
- Κατάθλιψη, αϋπνία
- Κεφαλαλγία
- Πολυνευροπάθεια, Guillen-Barre

HBsAg(+) - HBeAg (+)

HBeAg(+) Χρόνια ηπατίτιδα Β

Ανά 3μηνο ALT / AST

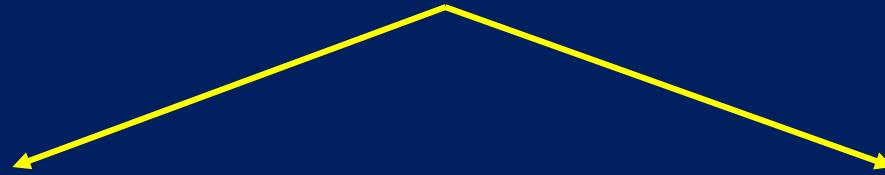
Αύξηση ALT / AST

Βιοψία ήπατος - Αντιϊική θεραπεία

HBsAg(+) - HBeAg(-) / anti-Hbe(+)



3/μηνια ALT/ AST ( $\pm$  IgM anti-HBc)



Αύξηση ALT / AST  
+ HBV DNA (+)

HBsAg(-) Χρόνια ηπατίτιδα Β



Βιοψία ήπατος - Θεραπεία

Φυσιολογικές ALT / AST

Χρόνιος φορέας HBV



Ανά 6μηνο AST/ALT +  
IgM-antiHBC





# Ερμηνεία ορολογικών δεικτών ΗΒV λοίμωξης

HBsAg (+/-), anti-HBc IgM (+)	Οξεία λοίμωξη
HBsAg (+), anti-HBc (+) HBeAg (+) HBeAg (-), HBV DNA (+) HBeAg (-), HBV DNA (-)	Χρόνια λοίμωξη Ηπατίτιδα (φυσικός ΗΒV) Ηπατίτιδα (mu-1896 ΗΒV) «Φορέας»
HBsAg (-), anti-HBs (+), anti-HBc (+)	Ίαση, Φυσική ανοσία
HBsAg (-), anti-HBs (+), anti-HBc (-)	Εμβολιασμός

# Αντιϊκές Θεραπείες στην ΧΗΒ

<b>IFN<math>\alpha</math></b>	+	++	-	+	++
<b>LMV</b>	++	-	+++	-	-
<b>ADV</b>	++	-	+	-	++
<b>TEL</b>	+++	-	++	-	+++
<b>ENT</b>	+++	-	-	-	+++
<b>TEN</b>	+++	-	-	-	+++
	Αντιϊκή δράση	Ανοσοτροπι- νητική δράση	Αντοχή Ιϊκή	Παρενέ- ργειες	Κόστος

## Efficacy of Preferred HBV Therapies in HBeAg-Negative CHB

	<b>Peg-IFN (%)</b>	<b>Entecavir (%)</b>	<b>Tenofovir (%)</b>
Evaluated at:	6 mos post-Rx	3 yrs on Rx	3 yrs on Rx
<b>HBV DNA suppression</b>	<b>19</b> ( $<80$ IU/mL)	<b>90-91</b>	<b>93</b>
<b>Normalization ALT</b>	<b>59</b>	<b>78-88</b>	<b>76</b>
<b>HBsAg loss</b>	<b>4 (6 mos)</b> <b>6 (3 yrs)</b>	<b>0-1 (1 yr)</b>	<b>0 (1 yr)</b>

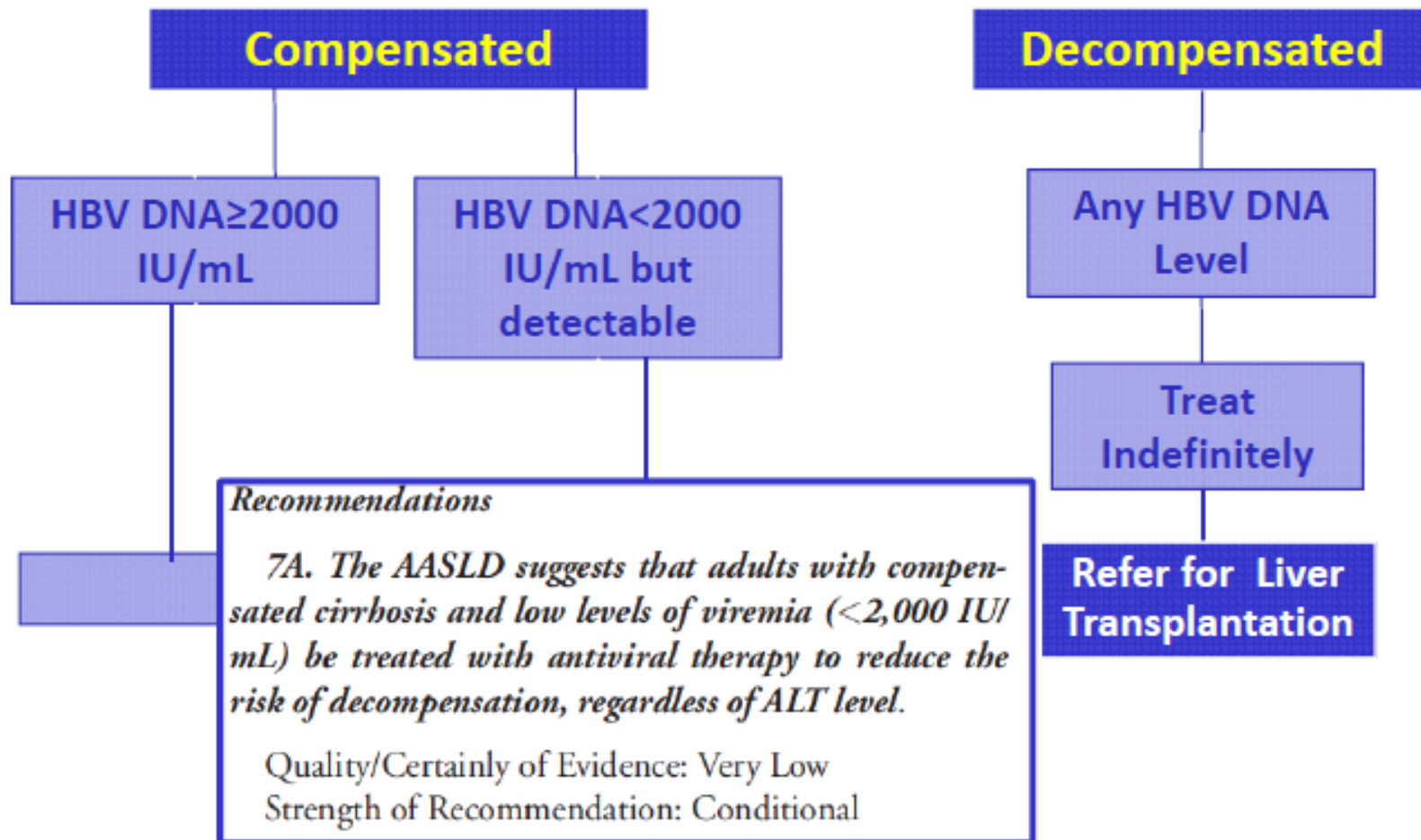
**HBsAg loss is primary endpoint of therapy – but rarely attained in patients with HBeAg-negative CHB**



## Efficacy of Preferred HBV Therapies in HBeAg-Positive CHB

	<b>Peg-IFN (%)</b>	<b>Entecavir (%)</b>	<b>Tenofovir (%)</b>
Evaluated at:	6 mos post-Rx	3 yrs on Rx	3 yrs on Rx
<b>HBV DNA suppression</b>	<b>8-14 (&lt;80 IU/mL)</b>	<b>61 (&lt;50-60 IU/mL)</b>	<b>76 (&lt;60 IU/mL)</b>
<b>HBeAg seroconversion</b>	<b>29-36</b>	<b>21-22</b>	<b>21</b>
<b>Normalization ALT</b>	<b>34-52</b>	<b>68-81</b>	<b>68</b>
<b>HBsAg loss</b>	<b>2-7 (6 mos) 11 (3 yrs)</b>	<b>2-3 (1 yr) 4-5 (2 yrs)</b>	<b>3 (1 yr) 8 (3 yrs)</b>

# Algorithm for Management of Patients With Cirrhosis



# Ιική αντοχή σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με ΧΗΒ

Δεδομένα από διαφορετικές μελέτες με διαφορετικά χαρακτηριστικά ασθενών



# Χρόνιος ΗΒV φορέας και χημειοθεραπεία

- Συχνή αναζωπύρωση (20% - 55%)
  - Συχνότερη στις αιματολογικές κακοήθειες
- Σε κίνδυνο αιόμα και ο HBsAg (-)/AntiHBs (+)
- Ρήξη της ηπατικής αντιρρόπησης 4-36 εβδ. μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας
- Πρόληψη
  - Σε όλους του HBsAg (+)
  - ENT / TEN: 3 εβδ. προ της έναρξης μέχρι 12 μήνες μετά τη λήξη



# Πρόληψη του ΗΚΚ

- Ο ιός είναι καρδιογόνος
- Οι χρόνιοι φορείς έχουν 100 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με τους μη-φορείς
- Σε μεγαλύτερο κίνδυνο όσοι έχουν ΚΙ
- US και α-φετοπρωτεΐνη ανά εξάμηνο ?

# Αναζωπύρωση HBV λοίμωξης μετά από μεταμόσχευση ήπατος

- Ελάχιστοι ασθενείς σε ορομετατροπή προ της μεταμοσχεύσεως
- Επαναλοίμωξη 100%
- Επιθετικότερη νόσος
- Πρόληψη υποτροπής
  - Νουκλεοσ(τ)ιδικό ανάλογο προ της μεταμοσχεύσεως και συνεχώς μετά τη μεταμόσχευση

## Πρόληψη Χρόνιας Ηπατίτιδας Β

- α. Πρόληψη HBV λοίμωξης → μαζικός υποχρεωτικός εμβολιασμός βρεφών - εφήβων
- β. Εμβολιασμός ενηλίκων με χρόνια ηπατίτιδα C
- γ. Εμβολιασμός ομάδων υψηλού κινδύνου
  - Ομοφυλόφιλοι
  - Ετεροφυλόφιλοι με HBsAg(+) σύντροφο με πολλαπλούς συντρόφους
  - Χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών
  - Αιμοκαθαιρόμενοι, πολυμεταγγιζόμενοι, αιμορροφιλικοί
  - Φυλακισμένοι και προσωπικό φυλακών
  - Εργαζόμενοι σε επαγγέλματα υγείας
  - Τρόφιμοι και προσωπικό ιδρυμάτων

# HDV λοίμωξη

- Ατελής RNA ιός
- Χρησιμοποιεί ως περίβλημα το HBsAg
- Μεταδίδεται παρεντερικά
- 5-10% των πασχόντων από HBV παρουσιάζει και HDV λοίμωξη
- Η επιδημιολογία του δεν ακολουθεί αυτήν του HBV αφού είναι σπάνιος στην Άπω Ανατολή

# Κλινικά χαρακτηριστικά και διάγνωση της οξείας HDV λοίμωξης

	Συλλοίμωξη	Επιλοίμωξη
HDV	Οξεία	Οξεία
HBV	Οξεία	Χρόνια
Θνητότητα	1-2%	1-5%
Χροنيότητα	2-7%	70-90%
HBsAg	+	+
Anti-HD IgM	+	+
Anti-HBc IgM	+	-

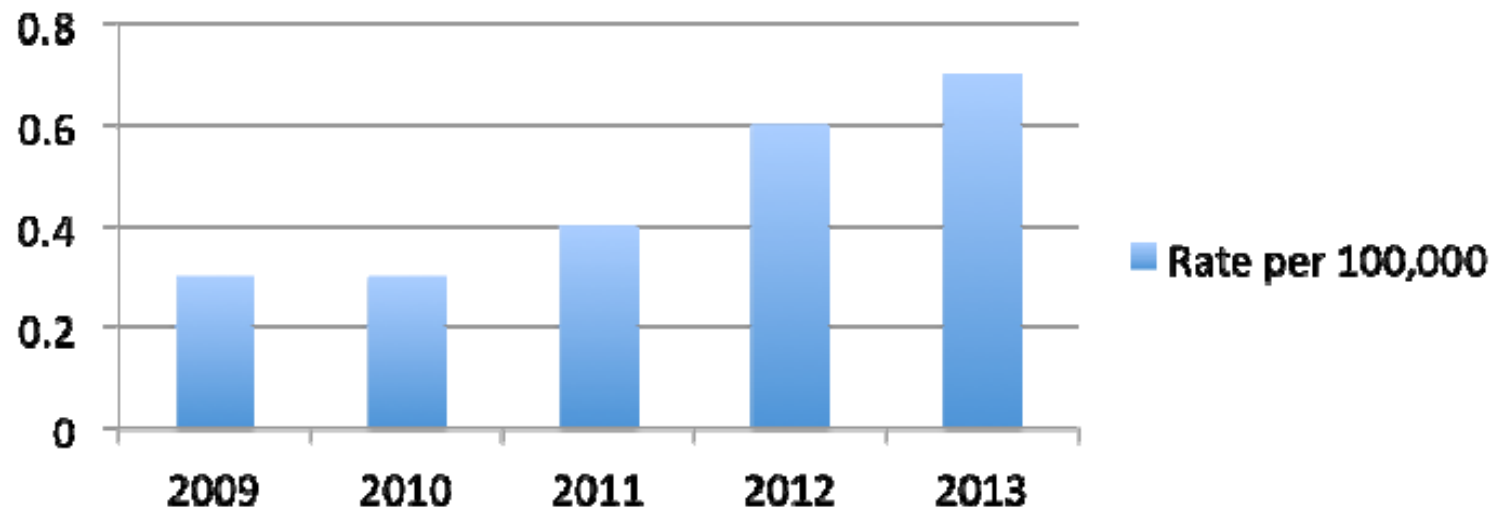
# Ιός της ηπατίτιδας C (HCV)



# Acute Hepatitis C is Increasing

Reported cases of acute, hepatitis C—United States, 2009–2013

Rate per 100,000



Outbreak of Recent HIV and HCV Infections among Persons Who Inject  
Drugs

**April 24, 2015 CDC Health Alert**

 Recommend  Tweet  Share

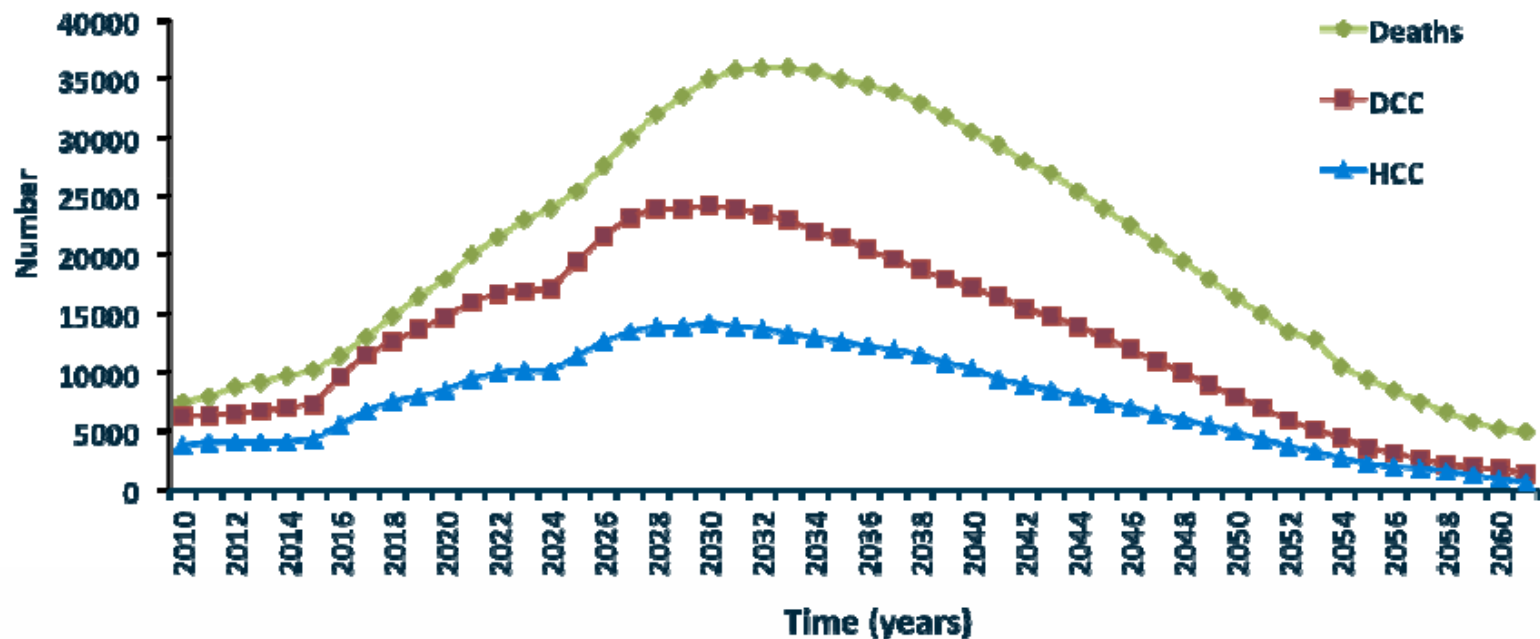


This is an official  
**CDC HEALTH ADVISORY**

<http://www.cdc.gov/hepatitis/Statistics/2013Surveillance/Table4.1.htm>



# Forecasted Burden of HCV-Related Morbidity and Mortality



DCC = decompensated cirrhosis; HCC = hepatocellular carcinoma.  
Rein DB, et al. *Dig Liver Dis.* 2011;43(1):66-72.

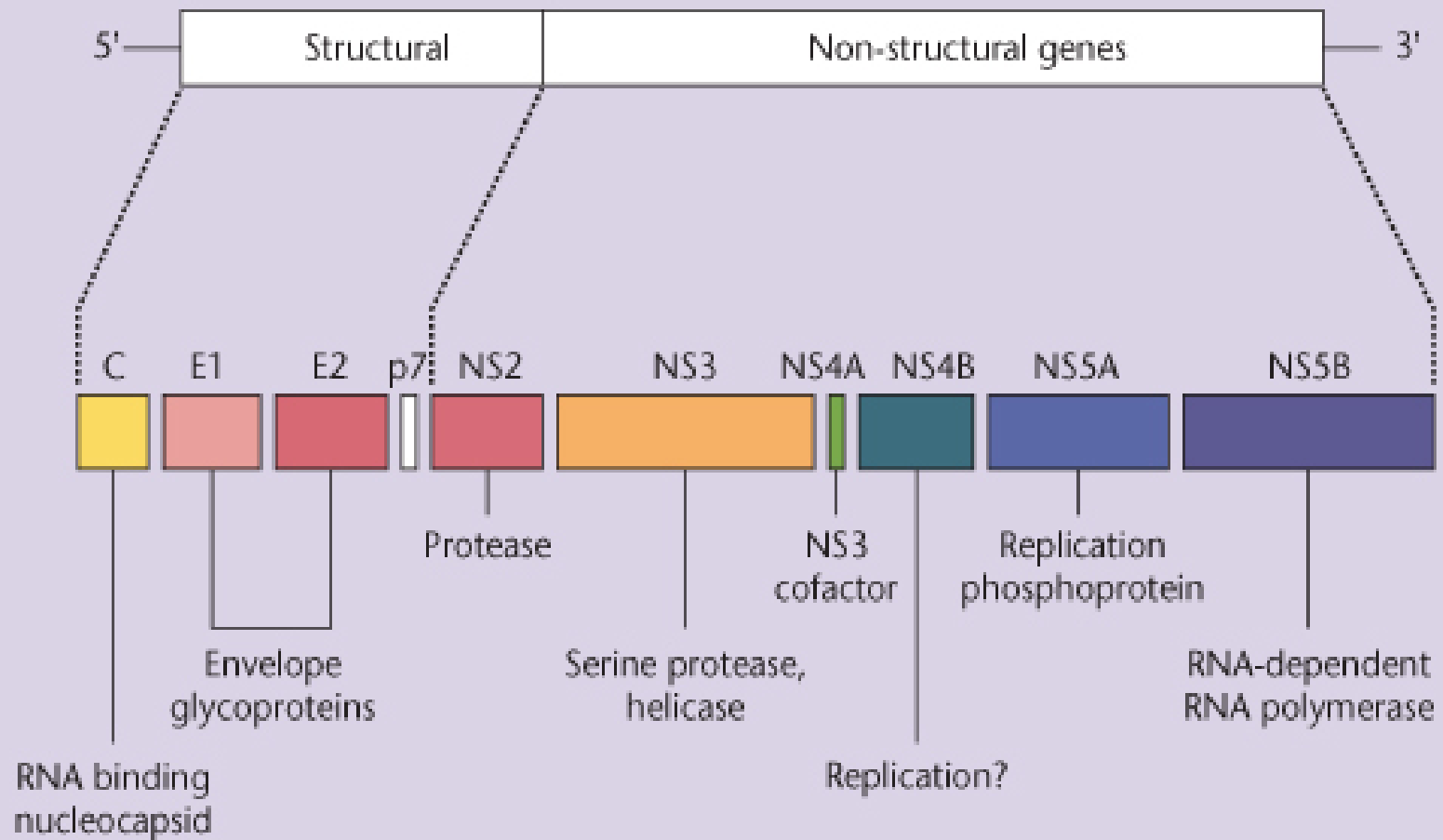


# Επιδημιολογία ΗCV λοίμωξης

- Παγκόσμια: 0,5-1,5% σε αιμοδότες
- Ελλάδα: 0,9% σε αιμοδότες
  - Το αίτιο στο 1/4 των χρόνιων ηπατιτίδων
- Μετάδοση παρεντερική
  - Σποραδική κρυπιγενής (>50% των περιπτώσεων)
  - Μετάγγιση αίματος και παραγώγων
  - Ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών
  - Ασθενείς Τεχνητού νεφρού
  - Ασθενείς με συχνές νοσηλείες
  - Μεταμόσχευση
    - Σεξουαλικά
    - Ενδοοικογενειακά
    - Περιγεννητικά
  - Μετά από τρύπημα μολυσμένης βελόνας (4%)

ΣΠΑΝΙΑ

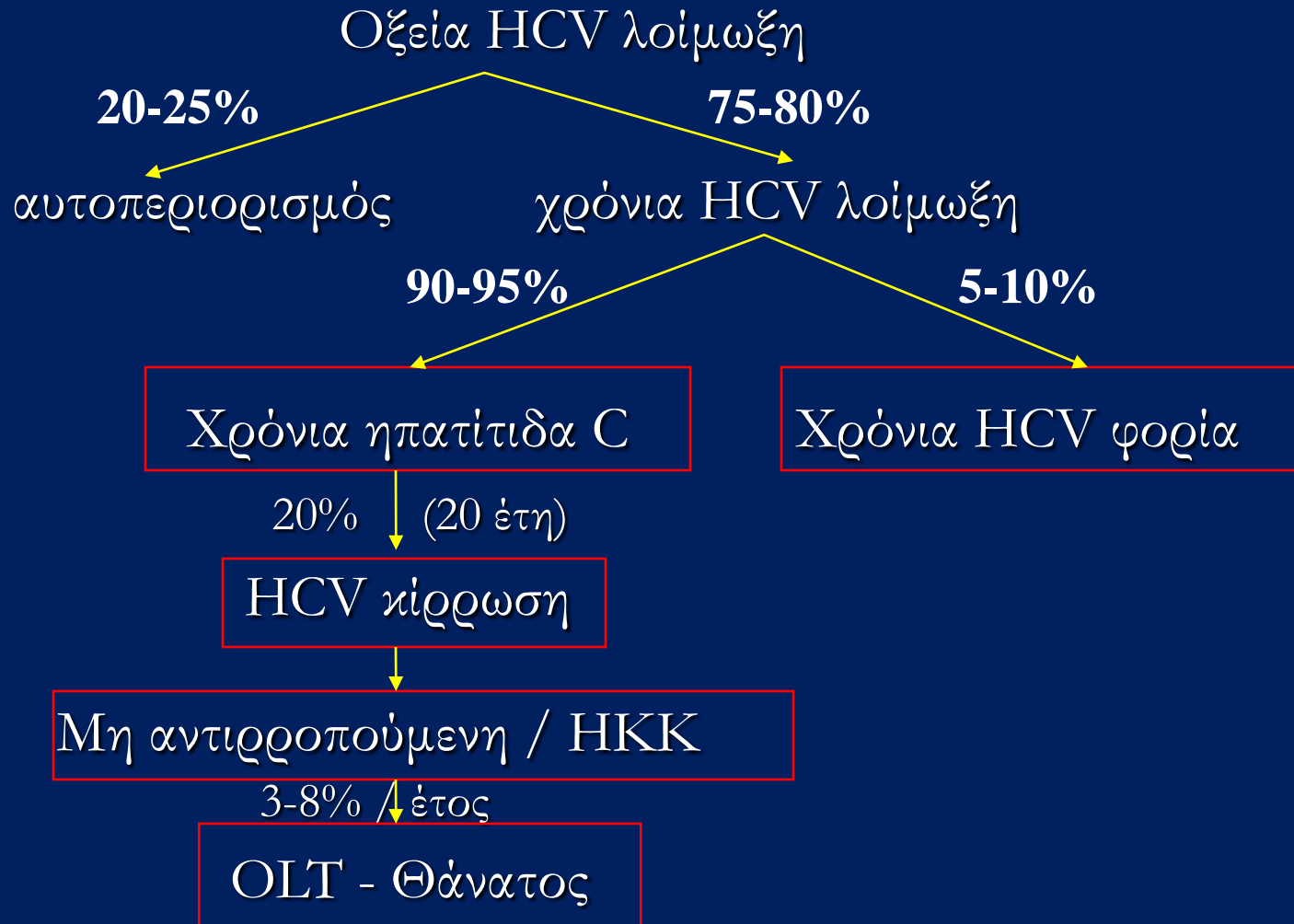
## ORGANIZATION OF HCV GENOME AND CLEAVAGE PRODUCTS



# Γενετική ετερογένεια

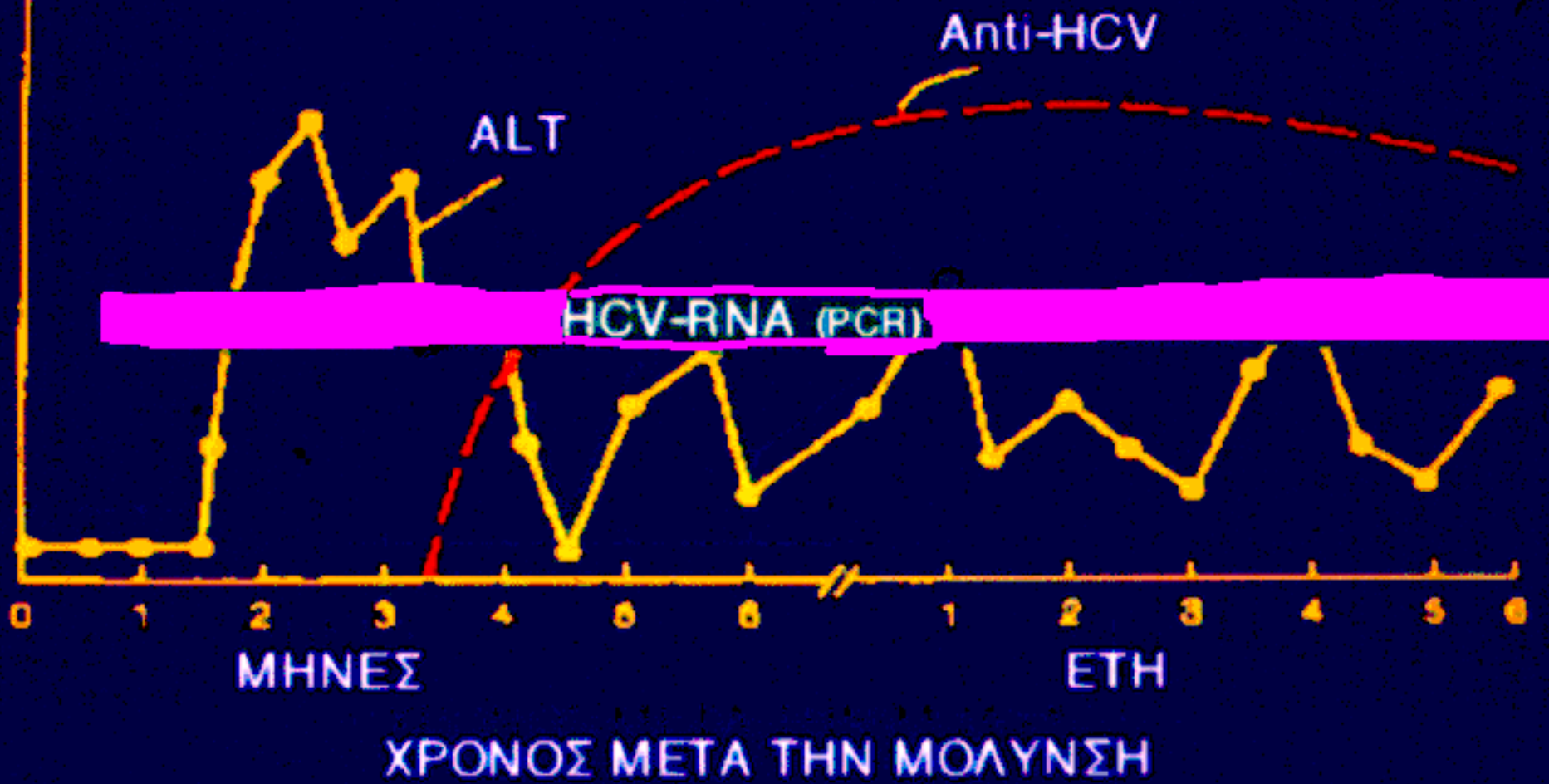
- 6 Γονότυποι (>20% ετερογένεια)
  - 1: Ευρώπη και Αμερική
  - 2-6: Ιαπωνία
    - Μίγμα διαφορετικών στελεχών σε όλες τις περιοχές
- Υπότυποι
- «Σχεδόν είδη» (quasispecies)
  - Μίγμα γονιδιωμάτων, συγγενών μεταξύ τους
    - Διαιώνιση της φλεγμονής

# HCV λοίμωξη



Ικτερος

Συμπτώματα



Τυπική πορεία οξείας ηπατίτιδας C που εξελίσσεται σε χρόνια λοίμωξη και νόσο

# Εξωηπατικές εκδηλώσεις ΧΗΣ

- Αυτοαντισώματα (αντι-GOR, αντι-LKM1)
- Μικτή κρουσφαιριναιμία II, III
- Λευκοιλαστική αγγειίτιδα
- Σπειραματονεφρίτιδα
- Non Hodgkin's Λέμφωμα
- Θρομβοπενική πορφύρα
- Όψιμη δερματική πορφυρία
- Ομαλός λειχήνας
- Έλκος κερατοειδούς του Mooren
- Εστιακή χρόνια λεμφοκυτταρική σιαλαδενίτιδα
- Οζώδης πολυαρτηρίτιδα
- ΣΕΛ, ΡΑ, Πολυμυοσίτιδα, Δερματομυοσίτιδα
- Οζώδες ερύθημα
- Κνίδωση
- Πολύμορφο ερύθημα
- Σύνδρομο αντιφωσφολιπιδιικών αντισωμάτων
- Σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Behcet
- Θυρεοειδίτιδα
- ΣΔ
- Πνευμονική ίνωση
- Διατατική μυοκαρδιοπάθεια

## HCV - Ορολογικοί δείκτες

- Anti-HCV: Elisa, Riba
- HCV RNA ορού: ποιοτική ανίχνευση (PCR)  
ποσοτικός προσδιορισμός
- HCV γονότυπος

## Ορολογική Διάγνωση Οξείας Ηπατίτιδος C

Οξεία ηπατίτιδα (ALT > 8-10 x ΑΦΤ) + antiHCV(+) ή HCV RNA(+)

## Ορολογική Διάγνωση Χρόνιας Ηπατίτιδας C

antiHCV(+) και HCV RNA(+) και ↑ALT

## Ορολογική Διάγνωση HCV φορέας

antiHCV(+) και HCV RNA(+) με επίμονα φυσιολογικές ALT/AST



## Θεραπεία ΧΗC

PEG IFN $\alpha$  + Ριμπαβιρίνη

- Γονότυπος 1 : 12 μήνες

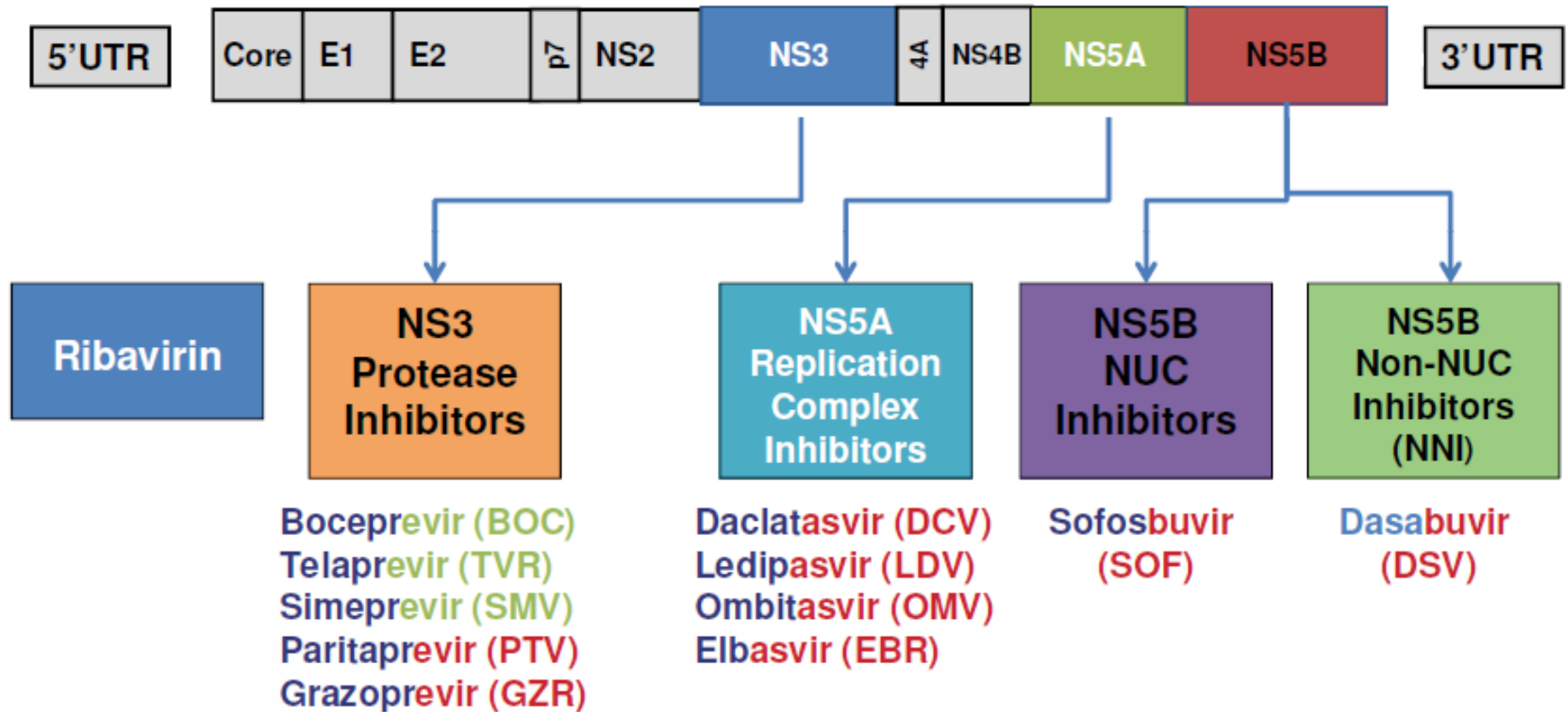
- Γονότυπος 2,3: 6 μήνες

# Προγνωστικοί παράγοντες αποτελεσματικότητας της θεραπείας

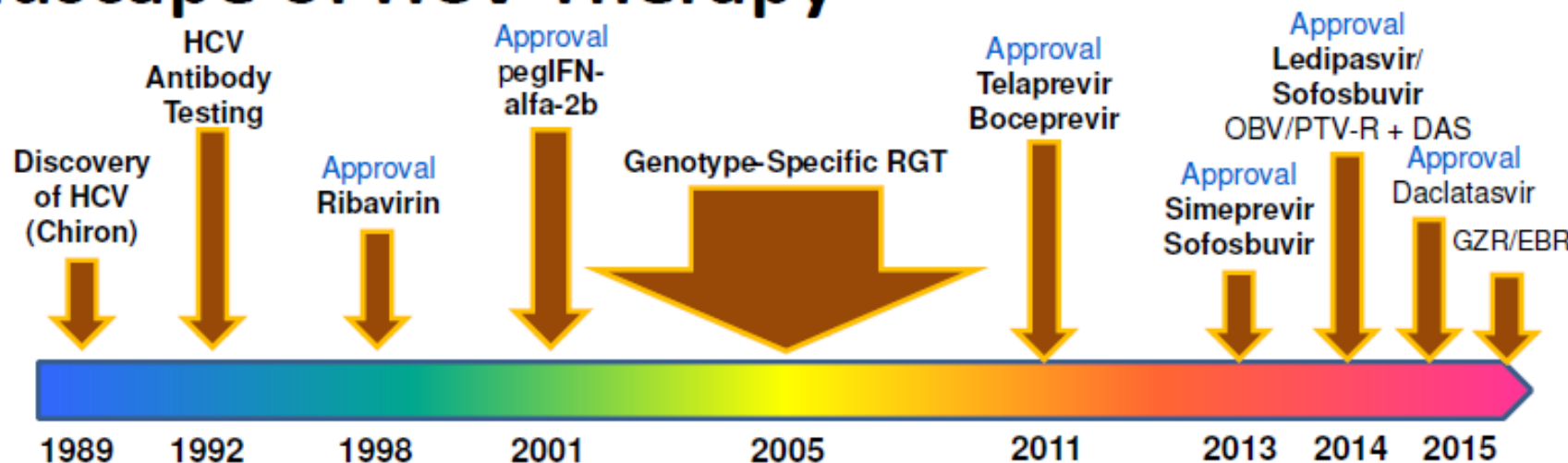
- Ιικό φορτίο
- Γονότυπος
- Ιστολογία

- Ηλικία
- Καταγωγή
- Φύλο
- Βάρος
- «σχεδόν είδη»
- Κατάχρηση αλκοόλ
- Ανοσοανεπάρκεια
- Συλλοίμωξη με HBV

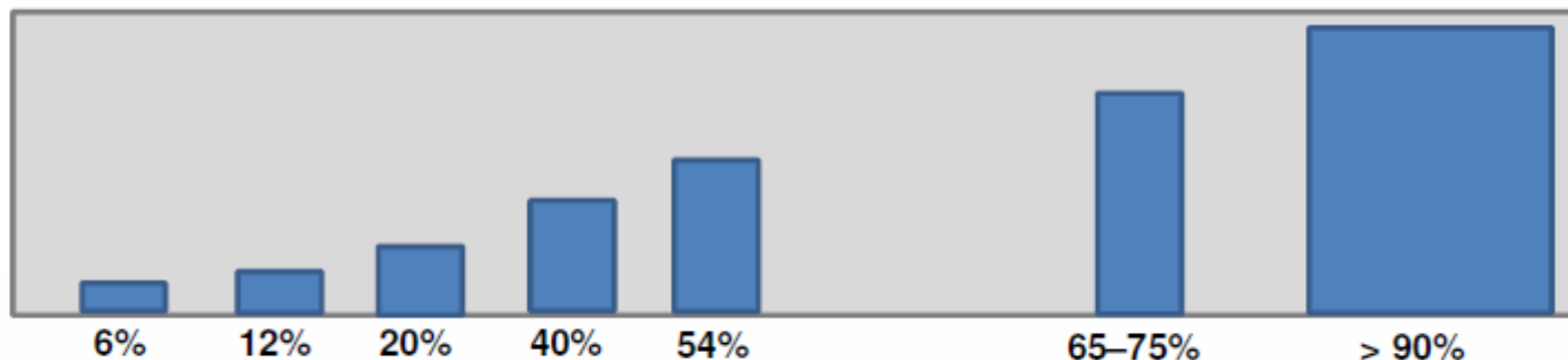
# FDA Approved Direct-Acting Antiviral Agents (DAAs) from Multiple Classes



# History and Evolving Landscape of HCV Therapy



Sustained Virologic Response (SVR):



pegIFN-alfa 2b – peg-interferon alfa-2b; RGT – response-guided therapy; OBV/PTV-R + DAS – ombitasvir / paritaprevir and ritonavir + dasabuvir (or PrOD).

Houghton M. *Liver Int.* 2009;29(Suppl 1):82-88; Carithers RL, et al. *Hepatology.* 1997;26(3 Suppl 1):S83-S88; Zeuzem S, et al. *N Engl J Med.* 2000;343(23): 1666-1672; Poynard T, et al. *Lancet.* 1998;352(9138):1426-1432; McHutchison JG, et al. *N Engl J Med.* 1998;339(21):1485-1492; Lindsay KL, et al. *Hepatology.* 2001;34(2):395-403; Fried MW, et al. *N Engl J Med.* 2002;347(13):975-982; Manns MP, et al. *Lancet.* 2001;58(9286):958-965; Poordad F, et al. *N Engl J Med.* 2011;364(13):1195-1206; Jacobson IM, et al. *N Engl J Med.* 2011;364(25):2405-2416; Lawitz E, et al. *N Engl J Med.* 2013;368(20):1878-1887; Jacobson IM, et al. *Lancet.* 2014;384(9941):403-413; Afdhal N, et al. *N Engl J Med.* 2014;370(20):1889-1898; ; Daclatasvir. Prescribing Information. Bristol-Myers Squibb. Princeton, NJ. July 2015.

# Αναζωπύρωση HCV λοίμωξης μετά από μεταμόσχευση ήπατος

- Ελάχιστοι ασθενείς σε SVR προ της μεταμοσχεύσεως
- Επαναλοίμωξη 100%
- Επιθετικότερη νόσος
  - ΚΙ όλοι οι ασθενείς στη 10ετία
- Η θεραπεία μετά τη μεταμόσχευση δεν είναι καλά ανεκτή
  - 10%-25% σε SVR

# Αυτοάνοση ηπατίτιδα

- Συχνότερη σε γυναίκες (4/1)
- Χαρακτηρίζεται από παρουσία αυτοαντισωμάτων
- Τα αυτοαντισώματα δεν είναι ειδικά, αλλά εμφανίζονται – σε χαμηλούς τίτλους- και σε άλλες οξείες ή χρόνιες ηπατίτιδες

Τύπος	ANA	SMA	LKM	SLA
1	+	+	-	-
2	-	-	+	-
3	-	-	-	+

# Κλινική εκδήλωση

- Ήπια κλινική εικόνα (60%)
  - Αδυναμία, απώλεια βάρους, βάρος στο δ. υποχόνδριο, αρθραλγίες, μυαλγίες, χαμηλή πυρετική κίνηση, εξάνθημα
- Ύπερος (30%)
- Ασυμπτωματικοί (10%)
  - Τυχαίο εργαστηριακό εύρημα
  - Εκδηλώσεις κίρρωσης-πυλαίας υπέρτασης
- 20-80% των ασθενών βρίσκονται σε στάδιο κίρρωσης κατά τη διάγνωση

	<b>Τύπος 1</b>	<b>Τύπος 2</b>	<b>Τύπος 3</b>
Επιπολασμός (%)	80%	20% Ευρώπη 4% ΗΠΑ	<20%
Ηλικία εμφάνισης	Διφασική (16-30 και >50 χρ)	2-14 χρ	20-40 χρ
Εξωηπατικές εκδηλώσεις (%)	41	34	58
HLA	B8, DR3, DR4	B14, DR3, C4AQO	Άγνωστο
Εξέλιξη σε ΚΙ (%)	45	82	75



# Νοσήματα που συσχετίζονται με αυτοάνοση ηπατίτιδα

- Θυρεοειδοπάθεια
- Ελιώδης κολίτιδα
- Αιμολυτική αναιμία
- Θρομβοπενία
- ΣΔ
- Άποιος διαβήτης
- Κοιλιοκάκη
- Πολυμυοσίτιδα
- Μυασθένεια
- Πνευμονική ίνωση
- Περικαρδίτιδα
- Σπειραματονεφρίτιδα
- Σύνδρομο Sjogren
- Ηωσινοφιλικό σύνδρομο
- ΣΕΛ
- Λειχηνοειδής πιτυρίαση

# Θεραπεία-πρόγνωση

- **Ανοσοκαταστολή**
  - Πρεδνιζολόνη
  - Αζαθειοπρίνη
- **Ύφεση**
  - Κλινική και βιοχημική: 80% σε 3-6 μήνες θεραπείας
  - Ιστολογική: 80% μετά από 3 έτη θεραπείας
  - Υποτροπή: 80% μετά τη διακοπή
- **Επιβίωση**
  - >90% στα 10 έτη, υπό θεραπεία
  - 10% στα 10 έτη, χωρίς θεραπεία

# Διάγνωση

- Ιστορικό
  - λοιμώξεων, υπέρτασης, αρρυθμιών
  - Επίμονη άρνηση κατάχρησης αλκοόλ
- Εργαστηριακά
  - AST/ALT >2
  - $\gamma$ GT>35 U/L
  - MCV>95 fl
  - Υπερτριγλυκεριδαιμία
  - Υπερουριχαιμία
  - Επίπεδα αλκοόλ στο αίμα και στα ούρα

# Μη-αλκοολική στεατοηπατίτιδα

- Ειδήλωση της Μη-αλκοολικής νόσου του ήπατος
- Ειδήλωση άτυπη (κρόπωση)
- Διάγνωση ιστολογική
- Εργαστηριακά
  - AST/ALT <1
  - γGT>35 U/L (μικρότερη όμως της αλκοολικής)
  - MCV φυσιολογικό
  - Φυσιολογικά τριγλυκερίδια και ουρικό οξύ
- Πρόγνωση: 15-50% ίνωση, 7-15% κίρρωση

# Οξεία φαρμακευτική ηπατίτιδα

Αιεταμινοφαίνη

Αλοπουρινόλη

Ασπιρίνη

Μπακλοφαίνη

Δικλοφαινάκη

Ιβουπροφαίνη

Ινδομεθακίνη

Αμιτρουπτιλίνη

Ιμιπραμίνη

Κετοκοναζόλη

Φλουκοναζόλη

Ισονιαζίδη

Ριφαμπικίνη

Πυραζιναμίδη

Νιτροφουραντοίνη

Στατίνες

Υδραλαζίνη

Χλωροθειαζίδη

Μεθυλντόπα

Καπτοπρίλη

Εναλαπρίλη

Λισινοπρίλη

Προκαρβαζίδη

Βεραπαμίλη

Νιφεδιπίνη

Διλτιαζέμη

Αμιωδαρόνη

Λαβεταλόλη

Ατενολόλη

Προπρανολόλη

Κινιδίνη

Κυκλοφωσφαμίδη

Υδροξυουρία

Προκαρβαζίνη

Προπυλθειουρακίλη

Κυκλοσπορίνη

Ζιντοβουντίνη

Δισουλφιράμη

Καρβαμαζεπίνη

Διφαινυλνταντοίνη

Ενφλουράνη

Αλοθάνη

# Χρόνια φαρμακευτική ηπατίτιδα

- Στατίνες
- Μεθυλντόπα
- Ισονιαζίδη

# Ερώτηση 3

Άνδρας, 40 ετών, σε τυχαίο έλεγχο ανακαλύπτει HBsAg+, anti-HBc+, anti-HBs+, HBeAg-, anti-HBe+, anti-HCV-, anti-HAV+, anti-HIV-, ALT 130 IU/L. Η πιθανότερη διάγνωση είναι:

1. Χρόνια ανενεργός φορέας HBV
2. HBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β
3. Παρελθούσα HBV λοίμωξη
4. Άλλη

# Ερώτηση 4

- Η επίτευξη πλήρους ιολογικής ανταπόκρισης (μη ανιχνεύσιμο HCV RNA 6 μήνες μετά το πέρας της θεραπείας) σε ασθενή με HCV χρόνια ηπατίτιδα σχετίζεται με:
  1. Μείωση ανάπτυξης επιπλοκών κίρρωσης
  2. Μείωση επίπτωσης ΗΚΚ
  3. Αύξηση της συνολικής επιβίωσης