

9^ο

Περιφερειακό Συνέδριο
Ελληνικής Εταιρείας
Αιμαφαίρεσης

29-30/9 &
1/10/2023

www.hha.com.gr

Λέσχη Αξιοματικών
Ενόπλων Δυνάμεων (ΛΑΕΔ)
Σαρόγλειο Μέγαρο
Αθήνα

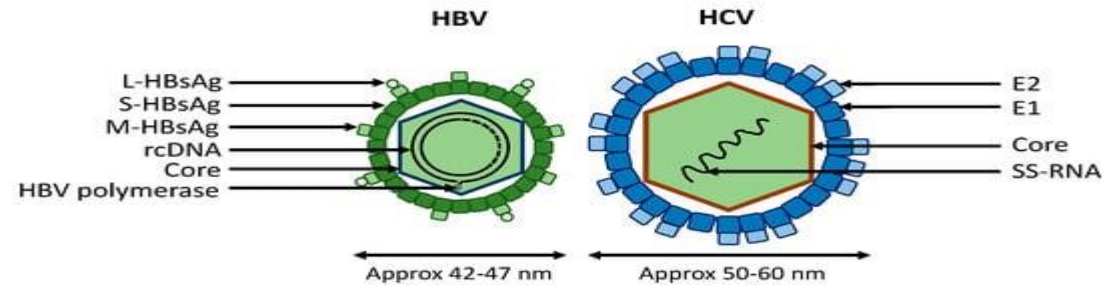
Χρόνια Ηπατίτιδα Β και C και μέθοδοι εξωσωματικής κυκλοφορίας

Δρ. Νικόλαος Παπαδόπουλος

Παθολόγος-Ηπατολόγος

Δντής Β' Παθολογικής Κλινικής 401 ΓΣΝΑ

HBV - HCV



HBV

- HBV is a small enveloped DNA virus belonging to the Hepadnaviridae family
- 257 million people are living with HBV chronic infection worldwide
- Acute and Chronic infection
- Incubation time: 90 days
- Extrahepatic manifestations: glomerulonephritis, polyarteritis nodosa
- Vaccine
- Transmission
 - Mother-to-child in high-prevalence areas
 - unprotected sexual intercourse and injection drug use in adults in low-prevalence areas

HCV

- HCV is an enveloped virus with a positive single-stranded RNA belonging to the Flaviridae family
- 71 million people are living with HCV chronic infection worldwide
- Acute and Chronic Infection
- Incubation time: 45 days
- Extrahepatic manifestations: cryoglobulinemia glomerulonephritis
- No Vaccine
- Transmission
 - injection drug use and blood transfusion (rare since routine testing of the blood supply for HCV was begun in 1990)

Μολυσματικότητα HBV - HCV

- Infection risk after percutaneous exposure
 - HBV
 - HBeAg(-): 5%
 - HBeAg(+): 19-30%
 - HCV: 1.8%
 - HIV: 0.31%

HBV: γενικά

2 billion people worldwide have been infected with HBV

~ 350 million chronic carriers

Leading cause of cirrhosis and HCC worldwide

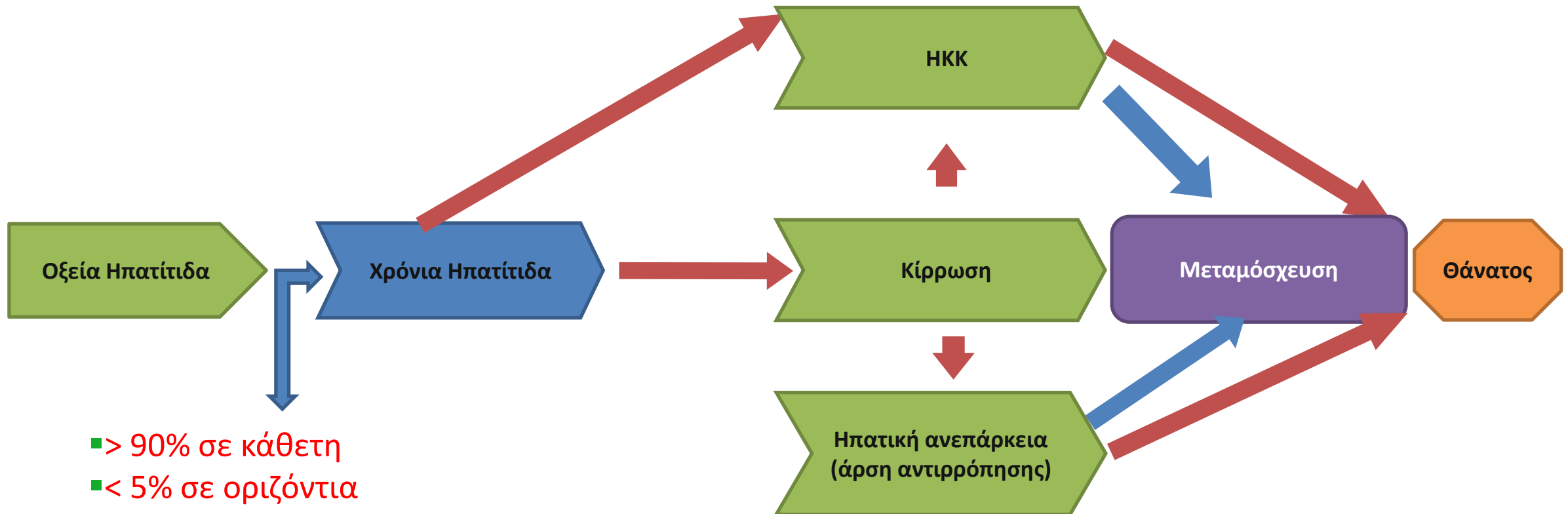
Causes 80% of all HCC in Asian Americans

30% to 50% of HCC associated with HBV in the absence of cirrhosis

Second only to tobacco in causing the most cancer deaths

HBV is 50-100 times more infectious than HIV

Φυσική ιστορία ΗΒΝ λοίμωξης



Έλεγχος “δεικτών” ηπατίτιδας Β

- **HBsAg**
 - Δείκτης οξείας ή χρόνιας λοίμωξης (> 6 μήνες)
- **Anti-HBs**
 - Ανοσία (είτε εμβόλιο είτε φυσική οπότε έχει και θετικό anti-HBc)
- **Anti-HBc**
 - Δείκτης “επαφής” του ιού με τον ξενιστή. Οξεία/Χρόνια/Ιαση
- **IgM-anti-HBc**
 - Δείκτης οξείας ηπατίτιδας
- **HBeAg**
 - Ενεργός ιικός πολλαπλασιασμός και υψηλή μολυσματικότητα
- **Anti-HBe**
 - Φάση μετά την οξεία λοίμωξη. Δεν υποδηλώνει απαραίτητα ανοσία

Διερεύνηση “δεικτών”

Δείκτης	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	IgM Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	HBV DNA
Οξεία Ηπατίτιδα	+	-	+	+	+	-	+
Παρελθούσα λοίμωξη	-	+	+	-	-	+	-
Εμβόλιο	-	+	-	-	-	-	-
ΧΗΒ-eAg (+)	+	-	+	-	+	-	+
ΧΗΒ-eAg (-)	+	-	+	-	-	+	+
Ανενεργός φορέας (χρόνια HBV λοίμωξη)	+	-	+	-	-	+	-/χαμηλή ιαιμία
Λανθάνουσα (ocult)	-	-	+	-	-	+	-/χαμηλή ιαιμία

HBV και αιμοκάθαρση

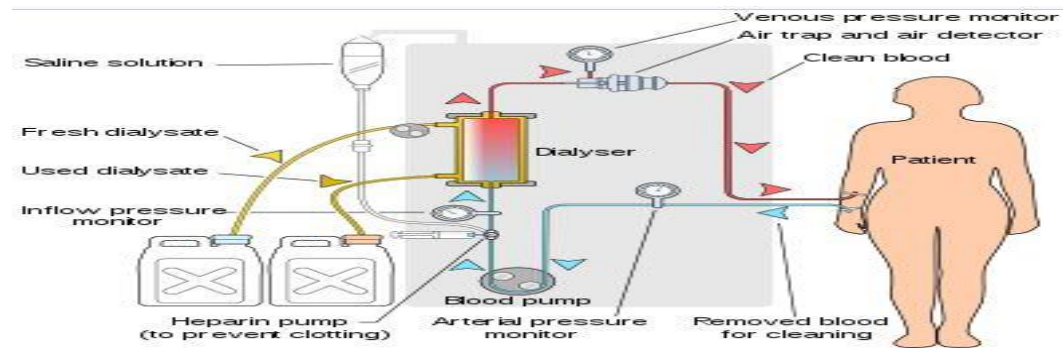
- USA: HBV incidence in dialysis units decreased from 6.2% in 1974 to 1% in 2019
- Ιδιαιτερότητες HBV
 - Παραμονή σε επιφάνειες για 7 ημέρες
 - Πιθανή **άμεση** μετάδοση με μη ασφαλείς πρακτικές του προσωπικού (χέρια, γάντια)
 - Πιθανή **έμμεση** μετάδοση μέσω μηχανημάτων, συσκευών αίματος, ατυχήματα κτλ
- Ιδιαιτερότητες ασθενών με ΧΝΑ
 - Ανοσοκαταστολή (ανοσοανεπάρκεια)
 - Μειωμένη ανοσιακή απάντηση στον συνιστώμενο αντι-HBV εμβολιασμό
 - Αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων
 - Αυξημένος κίνδυνος έκθεσης λόγω συχνών επεμβατικών παρεμβάσεων

Παράγοντες κινδύνου

- Η παρουσία HBsAg θετικών ασθενών σε μονάδα αιμοκάθαρσης αυξάνει τον κίνδυνο μετάδοσης
 - Περισσότερο μολυσματικοί οι HBsAg(+)/HBeAg(+)
 - Μεγαλύτερα ποσοστά “λανθάνουσας” HBV λοίμωξης: έως 40% (range 0-58%)
- Ποσοστό ανοσιακής κάλυψης (εμβολιασμού) για HBV (< 50%)
 - Επιτυχής εμβολιασμός 50-60%
 - 40 mcg Engerix σε 4 δόσεις (0-1-2-6)
- Η μη αποκλειστική χρήση μηχανημάτων αιμοκάθαρσης σε HBsAg θετικούς ασθενείς
 - Η “απομόνωση” των HBV(+) ασθενών οδήγησε σε μείωση κατά 70-80% στην επίπτωση HBV λοιμώξεων σε αιμοκαθαιρόμενους
- Συσχέτιση με τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης

Μετάδοση HBV στην αιμοκάθαρση: μύθοι και πραγματικότητα

- Ο ρόλος του μηχανήματος αιμοκάθαρσης
 - Η μετάδοση αυτή προϋποθέτει ότι ο ιός από θετικό ασθενή θα περάσει δια μέσου της μεμβράνης διάλυσης (dialyzer membrane) στο νέο κύκλωμα διαπίδυσης (fresh dialysate circuit) και από εκεί θα μολύνει τον επόμενο ασθενή
 - Το μέγεθος του ιού (42nm) είναι τέτοιο που δεν δύναται να περάσει δια της μεμβράνης διάλυσης και συνεπώς η μετάδοση είναι πρακτικά πολύ δύσκολη αν όχι αδύνατη
 - Επειδή, όμως, τα μέτρα απομόνωσης αποδείχθηκαν άκρως αποτελεσματικά ΔΕΝ συνιστάται η χρήση ΙΔΙΟΥ μηχανήματος σε θετικούς και αρνητικούς ασθενείς.



Άλλοι κίνδυνοι μετάδοσης HBV σε ΧΝΑ

- Μετάγγιση
 - multiple HBV markers (HBsAg, anti-HBc, NAT)
 - Όμως, υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος σε σχέση με HCV, HIV
 - Γιατί ακόμα και με NAT υπάρχει «παράθυρο» έως 24 ημερών έναντι 5 ημερών για HCV, HIV
 - Γιατί οι occult λοιμώξεις που έχουν χαρακτηριστικά χαμηλή/παροδική ιαιμία δύναται να ξεφύγουν
- peritoneal dialysis
 - lower than in hemodialysis patients
 - Μεταγγίσεις, προσωπικό, πρακτικές κτλ

Θεραπεία ασθενών με ΧΗΒ και ΧΝΑ

- Ίδιες συστάσεις για τις ενδείξεις έναρξης αγωγής
 - Tenofovir disoproxil fumarate (TDF): 245mg/wk after dialysis (close monitoring)
 - **Tenofovir alafenamide (TAF): 25mg/day after dialysis**
 - Entecavir: 0.5mg/wk after dialysis (επί ενδείξεων 1mg)

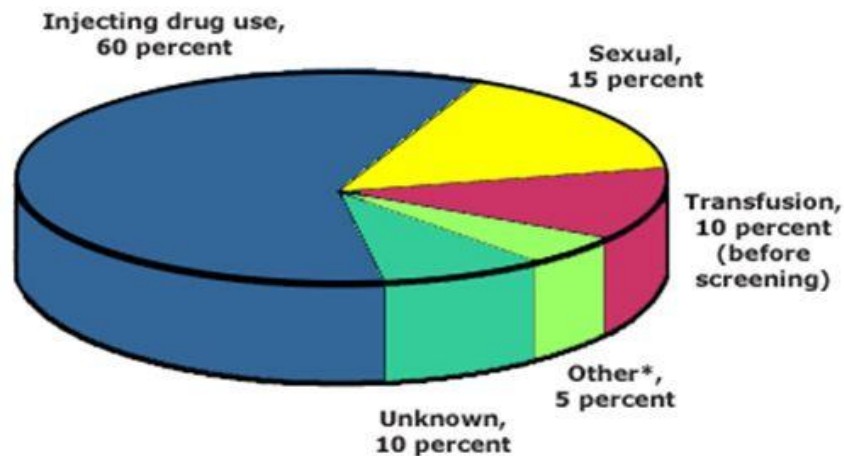
Μετάδοση HBV στην αιμοκάθαρση: οδηγίες

- Αρχικός ιολογικός έλεγχος σε όλους
- Ιματισμός-γάντια-απολύμανση επιφανειών
- Έλεγχος ρουτίνας: HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, τρανσαμινάσες
- Μηνιαίως: τρανσαμινάσες, προφίλ HBsAg (σε αρνητικούς)
- Εμβολιασμός HBV!
- Απομόνωση ασθενούς-μηχανήματος-βιολογικών υγρών και υλικών που χρησιμοποιήθηκαν (όλα μίας χρήσεως!!)-ειδικό δωμάτιο
- Προσωπικό HBsAg (+) μόνο σε anti-HBs (+) ασθενείς!

HCV: γενικά

- WHO (2022): 58 million people had chronic HCV infection, and approximately 1.5 million new infections occurred each year
 - European region – 11 million (1.2 percent prevalence)
 - Eastern Mediterranean region – 10.2 million (1.4 percent prevalence)

Sources of infection for persons with hepatitis C

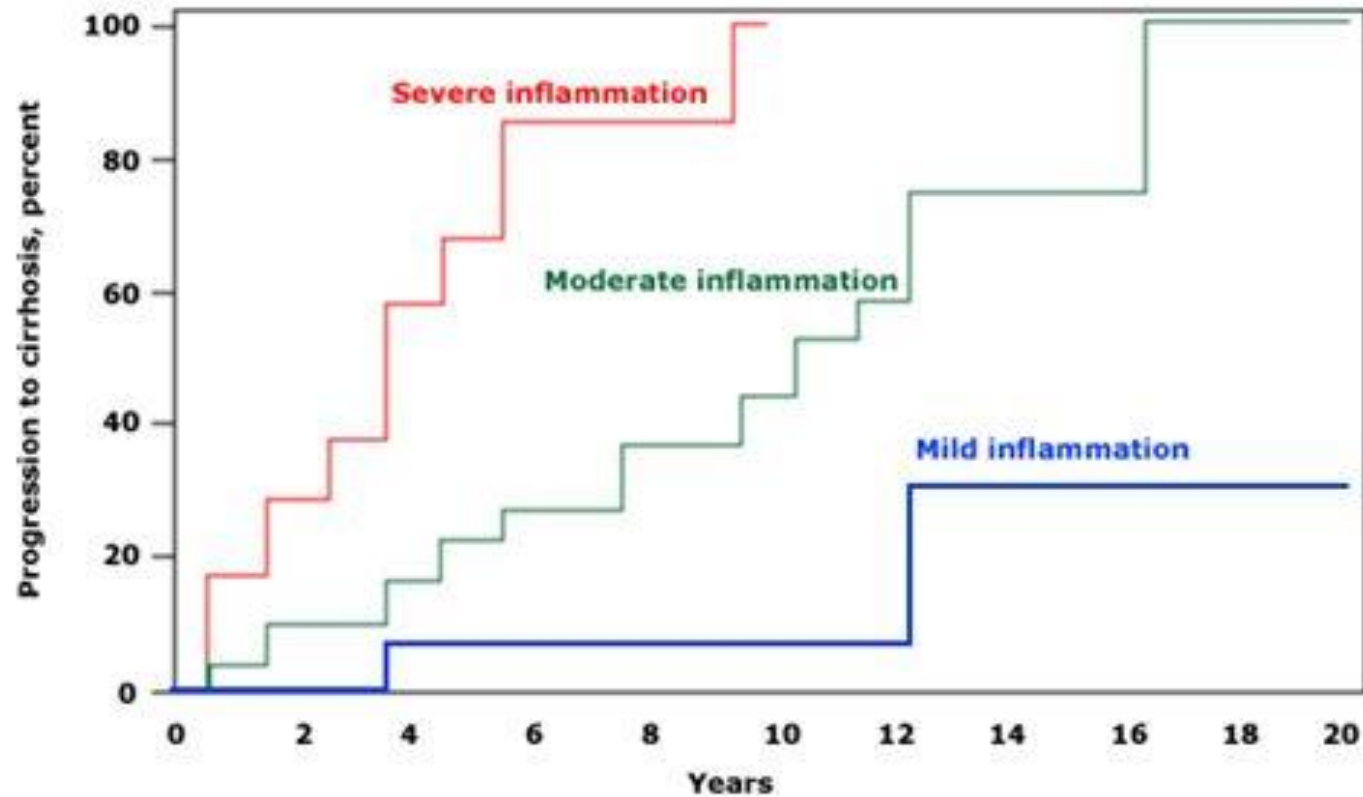


- Injection drug use – odds ratio (OR) 49.6
- History of blood transfusion in people who did not inject drugs – OR 10.9
- Sex with a person who injected drugs – OR 6.3
- Having been in jail more than three days – OR 2.9
- Having been struck or cut with a bloody object – OR 2.1
- Pierced ears or body parts – OR 2.0
- Immunoglobulin injection – OR 1.6

* Nosocomial; health-care work; perinatal.

Φυσική ιστορία ΗCV

Progression of hepatitis C to cirrhosis according to baseline inflammation on initial liver biopsy



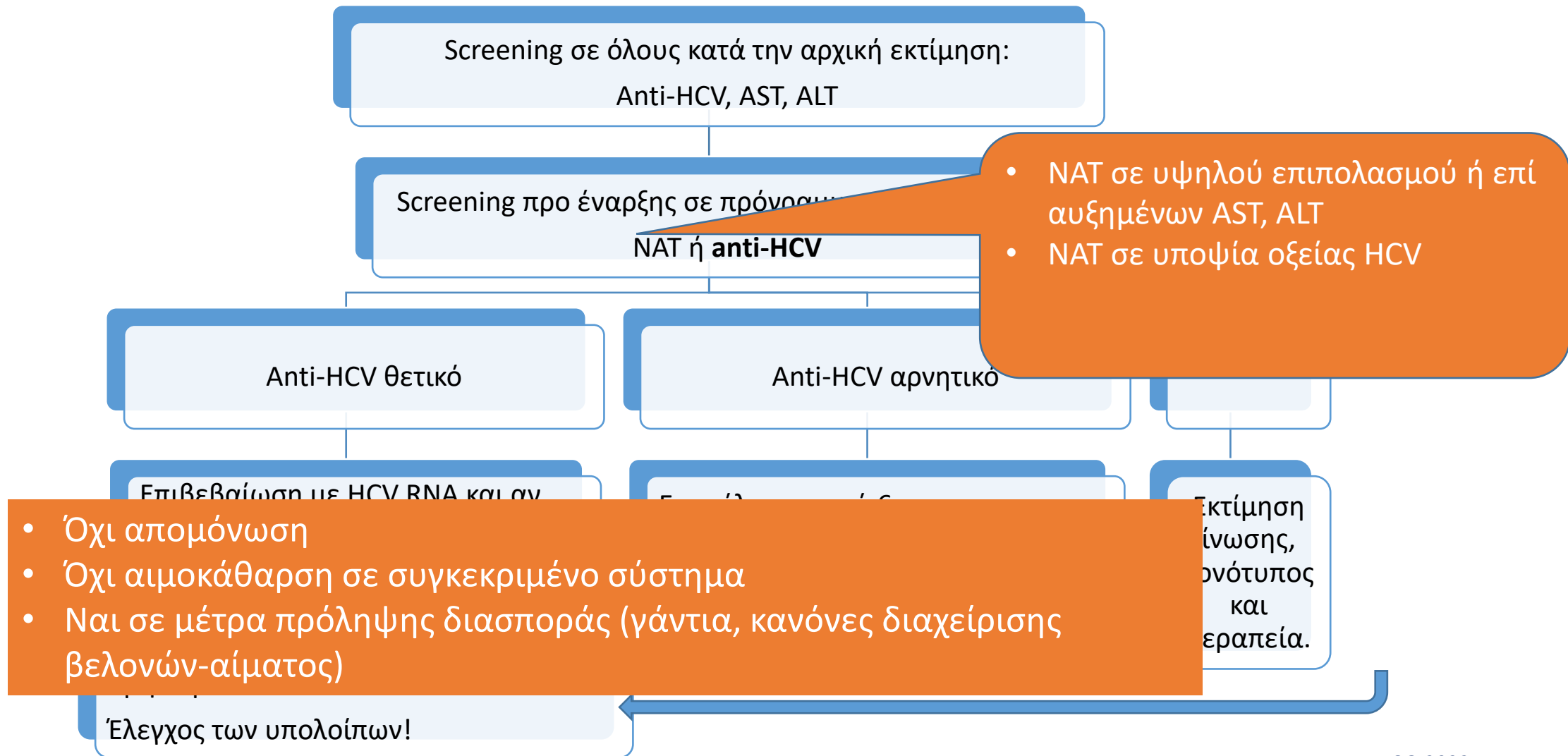
HCV λοίμωξη-αιμοκάθαρση: γενικά

- Υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ χρόνιας ηπατίτιδας C (ΧΗC) και αιμοκαθαιρόμενων ασθενών
 - Συσχέτιση με τα χρόνια της αιμοκάθαρσης (κίνδυνος 2%/έτος)
 - Επιπολασμός στη Νότια Ευρώπη: περίπου 10%
 - Είναι σημαντικό να ξέρουμε ότι ο επιπολασμός διαφέρει από μονάδα σε μονάδα ακόμα και στην ίδια χώρα, **αλλά δεν υπάρχει μετάδοση μέσω μηχανήματος αιμοκάθαρσης!**
 - Έχουν περιγραφεί περισσότερα outbreaks σε σχέση με τον HBV αν και λιγότερο λοιμογόνος!
 - Υπάρχουν και ασθενείς με HCV σχετιζόμενη νεφρική νόσο (κρυοσφαιριναιμία)
 - Πλέον υπάρχει ασφαλής θεραπεία με DAAs για όλους
 - ΔΕΝ υπάρχει εμβόλιο!
 - **In the haemodialysis population, HCV infection is associated with an increased risk of all-cause and liver-related mortality!**

HCV outbreak

- Μελέτη 17 ασθενών με οξεία HCV μονάδα αιμοκάθαρσης
 - Ένα έτος FU
 - Φυλλογενετική ανάλυση του ιού
 - Αρχή από έναν ασθενή με μεταδιδόμενη νόσο από μετάγγιση
 - Διασπορά στους υπόλοιπους με μη-ασφαλείς καθημερινές πρακτικές

Οδηγίες ελέγχου HCV λοίμωξης αιμοκαθαιρόμενων ασθενών (KDIGO 2022)



Αναζήτηση ΧΗC σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Τι πρέπει να ξέρουμε.

- Γενικά συμπτώματα ΧΗC όπως καταβολή, διαταραχές συγκέντρωσης
- Σε Ελληνική πολυκεντρική μελέτη (5 κέντρα HD) ελέγχου 366 ασθενών
 - *HCV RNA (+): 116*
 - *Anti-HCV (+): 72/116 (62%)*
 - *Δηλαδή απώλεια 44 (38%) ασθενών με ιαιμία (TMA, όριο ανίχνευσης 10 IU/ml) με έλεγχο μόνο με το αντίσωμα (ELISA-3)!*

- Ozer Etik D, al. Hepatitis C infection in hemodialysis patients: a review. World J Hepatol 2015;7: 885–95.
- Rigopoulou EI, et al. HCV-RNA qualitative assay based on transcription mediated amplification improves the detection of hepatitis C virus infection in patients on hemodialysis: results from five hemodialysis units in central Greece. J Clin Virol 2005;34: 81–5.

Ελληνικά δεδομένα ανίχνευσης HCV RNA σε anti-HCV (-) αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς

- Cross-sectional μελέτη 41 anti-HCV (-) αιμοκαθαιρόμενων ασθενών από μία μονάδα αιμοκάθαρσης
 - Ηλικία: 54 ± 16 έτη
 - Άνδρες: 31/41 (75.5%)
 - Περίοδος κατά την αιμοκάθαρση: 52.9 ± 0.3 μήνες
 - Μόνο 2/41 (5%) προ του 1992
 - Ιστορικό μεταγγίσεων προ 1992: 5/41 (12%)
 - Κανένας με ιστορικό χρήσης τοξικών ουσιών
 - Έλληνες: 90%
 - Επίπεδα ALT: 25.5 ± 6.7 U/L

Ελληνικά δεδομένα ανίχνευσης HCV RNA σε anti-HCV (-) αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς

- Όλοι οι ασθενείς ήταν στη μονάδα τουλάχιστον 6 μήνες και είχαν ελεγχθεί με anti-HCV (ELISA-3) 3-6 μήνες πριν.
- Όλοι οι ασθενείς τηρούσαν πρωτόκολλο ελέγχου anti-HCV ανά 6μηνο και επιπέδων τρανσαμινασών ανά μήνα (τουλάχιστον)
- Έλεγχος HCV RNA στο Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ (COBAS AmpliPrep/TaqMan system, lower cut-off: 12 IU/mL) προ συνεδρίας αιμοκάθαρσης
- *Κανένας ασθενής δεν ανιχνεύτηκε με ιαιμία*
- *Προφανώς υπάρχουν “θύλακες” του ιού σε κάποιες μονάδες και χρήζουν ελέγχου*

Θεραπεία ασθενών με ΧΗC και τελικού σταδίου νεφρική νόσο 2023

- In patients with renal impairment, including those with CKD stage 4 or 5 and patients with end-stage renal disease on haemodialysis, no dose adjustments are necessary for any of the approved DAA combinations.
- These patients should therefore be treated according to the general recommendations provided earlier

- The recommended duration of therapy is the same as for patients without CKD
- No dose adjustment in direct-acting antivirals is required when using recommended regimens
- The safety of sofosbuvir-based regimens has been questioned in patients with severe renal dysfunction (eGFR <30 ml/min) as sofosbuvir is eliminated mainly by the renal route.
- However, sofosbuvir-based regimens for 12 weeks have been reported to be safe and effective in patients with severe CKD, including patients on haemodialysis, in several studies
- RBV free!
- Έλεγχος θεραπείας και επαναμολύνσεων μόνο με HCV RNA

HCV λοίμωξη και αιμοκάθαρση: συμπεράσματα

- Οι ασθενείς σε μονάδες αιμοκάθαρσης (ή υπό ένταξη) χρειάζεται να ελέγχονται για ΧΗC, καθώς κάποιες ίσως αποτελούν “θύλακες” του ιού
- Τις περισσότερες φορές ο έλεγχος με anti-HCV είναι αρκετός αρκεί να τηρούνται οι οδηγίες (6μηνος έλεγχος)
- Η HCV λοίμωξη ΔΕΝ μεταδίδεται μέσω μηχανήματος και ΔΕΝ χρειάζεται απομόνωση ή ιδιαίτερο μηχάνημα!
- Με τα νέα πανγονοτυπικά σκευάσματα επιτυγχάνουμε SVR > 95% με βραχείας διάρκειας θεραπεία χωρίς RBV

Γενικά συμπεράσματα

- Εμβόλιο HBV (προσωπικό-ασθενείς)
 - Τακτικός ορολογικός ιολογικός έλεγχος
- Θεραπεία HBV όπου χρειάζεται
 - Χρήση μηχανήματος για HBV (+)
- Θεραπεία HCV σε όλους τους ασθενείς με ιαιμία (HCV RNA)
 - Τακτικός ορολογικός έλεγχος
 - Ο επανέλεγχος των θεραπευμένων μόνο με HCV RNA (όχι anti-HCV)!
- Εκπαίδευση προσωπικού
- Καθαρισμός επιφανειών-γενικά μέτρα
- Ατομικά μέτρα ασφαλείας περί μεταδοτικών νοσημάτων

Ευχαριστώ για την προσοχή σας!