



10^η
Επιστημονική Διημερίδα

Σύγχρονη Γαστρεντερολογία - Ηπατολογία:
Από τις Κατευθυντήριες Οδηγίες στην Κλινική Πράξη

ΕΛΛΗΝΙΚΟ Ίδρυμα
Γαστρεντερολογίας
και Διατροφής

ΛΑΪΚΟ
Πανεπιστημιακή
Γαστρεντερολογική
Κλινική

6-7 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2023

Καλαμάτα
Ξενοδοχείο Grecotel Filoxenia

ΥΠΟ ΠΡΟΤΗΡΙΑ ΤΗΣ
Ιατρικής Σχολής Αθηνών
ΕΣΥ

Χρόνιες Ιογενείς Ηπατίτιδες

Χαρίκλεια Κρανιδιώτη

Παθολόγος – Ηπατολόγος, Επιμελήτρια Α΄ ΕΣΥ

Β΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

Υπάρχουν κριτήρια διακοπής της θεραπείας με νουκλεοσ(τ)ιδικό ανάλογο (NA) σε HBsAg-θετικό ασθενή;

Άνδρας 50 ετών, με ΗΒεΑg (-) χρόνια ηπατίτιδα Β υπό 8 έτη αγωγή με TDF, προσκομίζει πρόσφατο έλεγχο με: μη ανιχνεύσιμο HBV DNA και ALT 30 IU/ml.

Επιθυμεί να διακόψει την αντική αγωγή. Τι θα τον συμβουλευάτε & ποιες επιπλέον πληροφορίες θα σας ήταν απαραίτητες?

1. Να συνεχίσει την αντική θεραπεία εξαιτίας του υψηλού κινδύνου αναζωπύρωσης της νόσου μετά την διακοπή
2. Να εγγυηθεί ότι θα βρίσκεται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση στην περίπτωση διακοπής της θεραπείας
3. Να διακόψει τη θεραπεία αν έχει καλή συμμόρφωση σε αυτή, με μη ανιχνεύσιμο HBV DNA για > 3 έτη
4. Θα ζητούσατε ελαστογραφία ήπατος, υπερηχογράφημα άνω κοιλίας και επίπεδα HBsAg
5. Θα ελέγχατε τις συ-νοσηρότητες?

Διακοπή της θεραπείας με ΝΑ σε ασθενείς με ΧΗΒ

➤ Σε ασθενείς με κάθαρση του HBsAg ανεξάρτητα από την εμφάνιση του anti-HBs

Συμφωνία EASL, AASLD, APASL

Ιδανικό καταληκτικό σημείο θεραπείας (endpoint)

Λειτουργική ίαση (Functional cure)

1. Υποδηλώνει ισχυρή καταστολή του ιικού πολ/σμού και της πρωτεϊνικής έκφρασης
→ καλύτερη μακροχρόνια κλινική έκβαση
2. Σπάνια επίτευξη → εναλλακτικά καταληκτικά σημεία

Κατευθυντήριες οδηγίες διακοπής ΝΑ

EASL, AASLD, APASL προτείνουν: μακροχρόνια θεραπεία με ΝΑ, τα οποία μπορούμε να διακόψουμε **“προσεκτικά σε επιλεγμένους ασθενείς”** με ΧΗΒ που παραμένουν HBsAg θετικοί:

1. Χωρίς προ-υπάρχουσα κίρρωση

2. Με μακροχρόνια ιολογική ύφεση υπό θεραπεία

a. HBeAg θετικοί: HBeAg οροαναστροφή και μη ανιχνεύσιμο HBV DNA, αφού προηγηθεί 12μηνιαία θεραπεία σταθεροποίησης (APASL 36 μ)

b. HBeAg αρνητικοί: ≥ 3 έτη μη ανιχνεύσιμο HBV DNA (EASL),
(APASL >2 έτη+3 μετρήσεις ανά 6μηνο μη ανιχνεύσιμο HBV DNA) (AASLD ποτέ)

3. Που αναμένεται να έχουν **στενή παρακολούθηση μετά τη διακοπή**

* APASL: κίρρωτικοί υπό στενή παρακολούθηση

Στενή παρακολούθηση....

Ιολογική / βιοχημική υποτροπή μετά τη διακοπή των ΝΑ

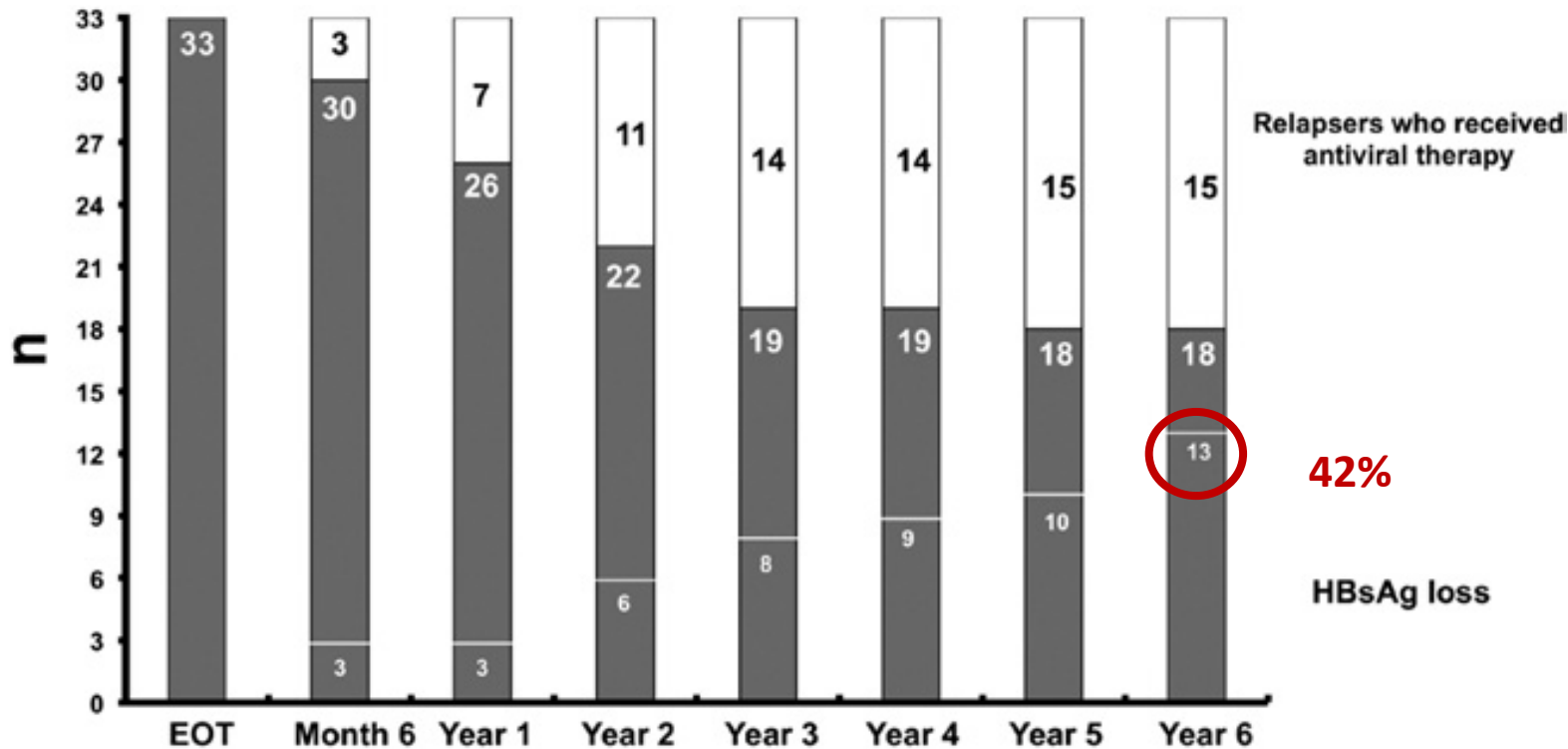
Cumulative rates ιολογικής, βιοχημικής ή κλινικής υποτροπής στους 57 ΗΒεΑg (-) μη κίρρωτικούς ασθενείς που διέκοψαν τα ΝΑ

Months post-NA	HBV DNA >2000	HBV DNA >20000	ALT >ULN	ALT >2xULN	HBV DNA >2000 IU/ml		HBV DNA >20000 IU/ml	
	IU/ml	IU/ml			ALT >ULN	ALT >2xULN	ALT >ULN	ALT >2xULN
3	39%	26%	53%	39%	27%	25%	26%	22%
6	74%	41%	63%	42%	40%	29%	33%	26%
12	85%	53%	69%	50%	48%	37%	41%	34%
24	90%	67%	69%	53%	48%	37%	41%	34%
36	94%	69%	73%	60%	53%	41%	45%	39%
48	94%	72%	78%	66%	60%	48%	51%	46%

Διάμεση διάρκεια παρακολούθησης: 38 (1-87) μήνες –
ασθενών που παρέμειναν χωρίς θεραπεία: 65 (36-87) μήνες

Διακοπή ΝΑ..... Στρατηγική προσέγγισης λειτουργικής ίασης

33 ΗΒεΑg (-) ασθενείς υπό ADV για 4-5 έτη – διακοπή θεραπείας & παρακολούθηση: 5.5 έτη



HBsAg-negative

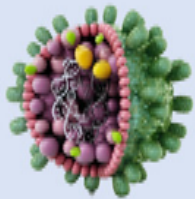
Hadziyannis/Pros	39.4%
Berg /RCT	19% (vs. 0% in control)
Liem/RCT	4% (vs. 5% in control)
Van Bommel/RCT	10.3% at 96 weeks (vs. 0% in control)
Cao/Pros	10% [#]
Papatheodoridis/Pros	25%
Liu/Pros	14%
Su/Pros	0%
Chi/Pros	10%
Jeng/Retro-Pros	13% by 6 years
Chen/Retro	33.1%
Kuo/Retro-Pros	10% (ETV)
	15.4% (TDF)
Chen/Retro-Pros	20.8%
Song/Retro	14.6% (median FU 6.1 yr)
Hirode/Retro	15% by 4 years

Επιλογή ασθενών για διακοπή ΝΑ

Προγνωστικοί παράγοντες λειτουργικής ίασης

1,216 chronic hepatitis B patients treated with nucleo(s)ide analogues in centers in Europe and Asia

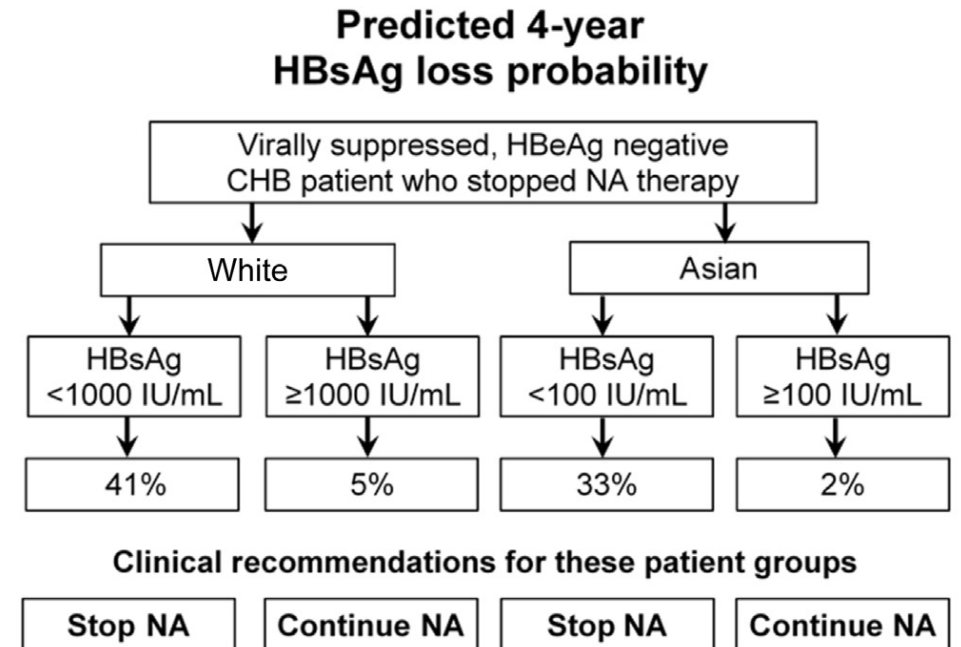
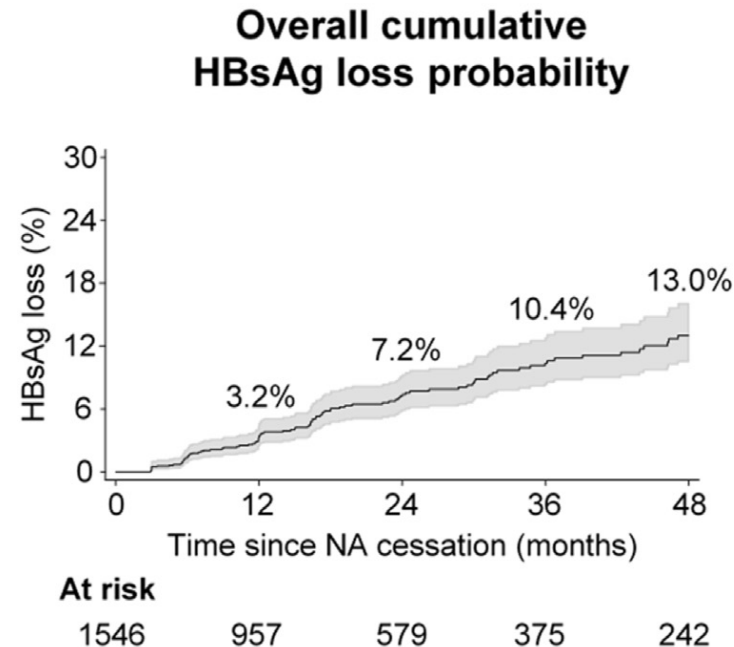
Predictors of HBsAg loss



Low HBsAg (<100 IU/ml)
Undetectable HBcrAg
HBV genotype C (vs. B)



Non-Asian ethnicity



Journal of Hepatology 2022 vol. 76 | 1042–1050

CREATE study group

Milan J. Sonneveld, Shao-Ming Chiu,

Jun Yong Park, ...,

George Papatheodoridis,

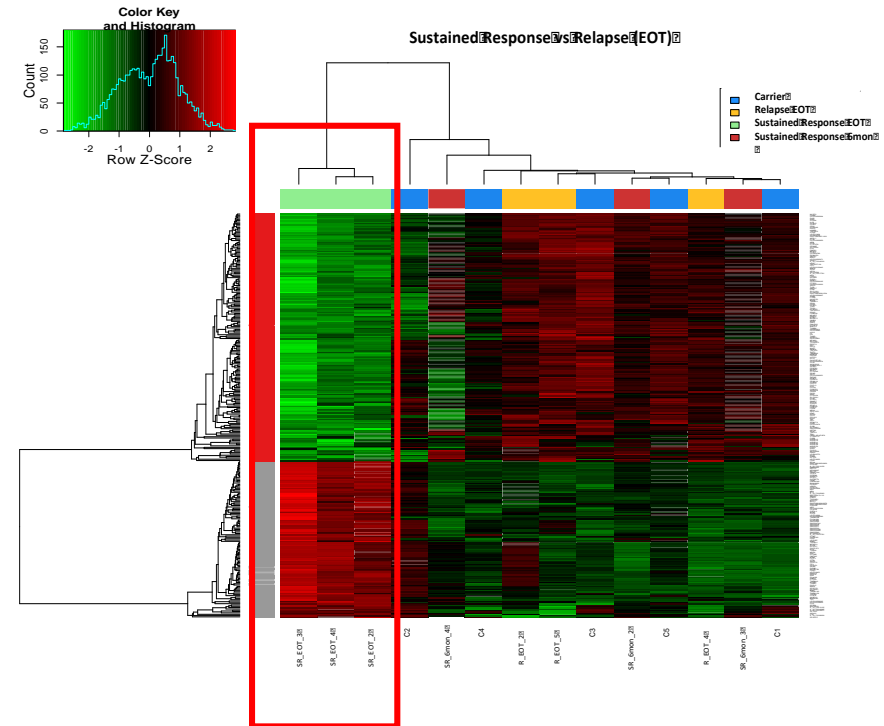
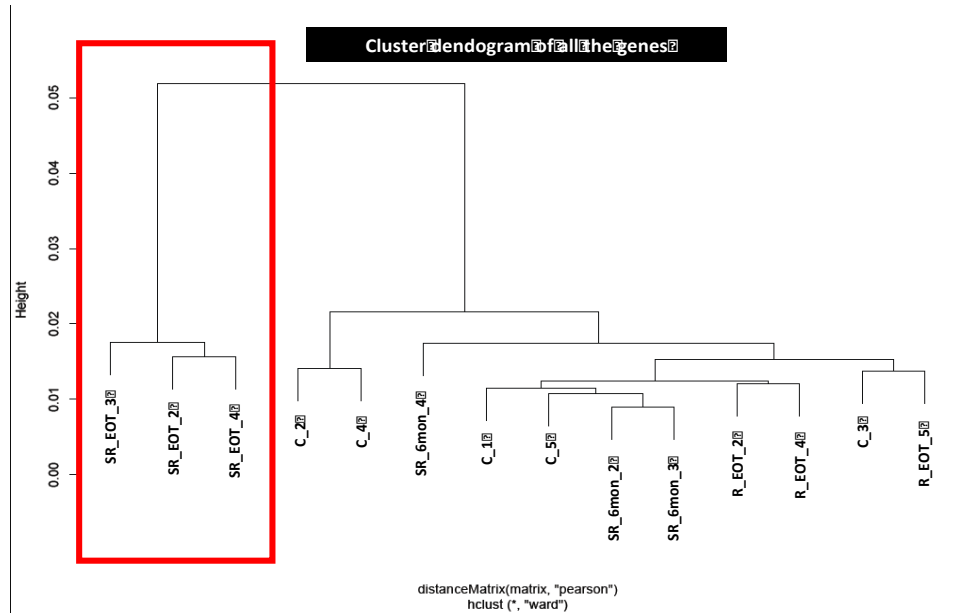
Chien-Hung Chen,

Benjamin Maasoumy

- ✓ Φυλή
- ✓ Γονότυπος
- ✓ Επίπεδα HBsAg (μικρό ποσοστό ασθενών <100 IU/mL)
- ✓ Επίπεδα HBcrAg

RETRACT-B Study
Gastroenterology 2022;162:757–771

?? Νέοι προγνωστικοί παράγοντες: προφίλ γονιδιακής έκφρασης



Διακοπή ΝΑ πριν την κάθαρση του HBsAg: Καθοριστικά ζητήματα

- ↑ Πιθανότητα κάθαρσης HBsAg (“functional cure”)
- Πιθανότητα ιολογικής ύφεσης ή υποτροπής
- **Ασφάλεια** (παράγοντες κινδύνου: κίρρωση, HBeAg-positive πριν τη θεραπεία, ανταπόκριση μετά την επαναθεραπεία)
RETRACT-B study Am J Gastroenterol 2023
- Παρακολούθηση – ενδείξεις επαναθεραπείας
- Επιλογή ασθενών για διακοπή ΝΑ - Προγνωστικοί παράγοντες υποτροπής

**Έχει θέση ο συνδυασμός Peg-IFNα και Bulevirtide στη χρόνια
ηπατίτιδα δέλτα;**

Γυναίκα 40 ετών, με HBsAg (+) γνωστό από 8ετίας χωρίς παρακολούθηση, προσκομίζει πρόσφατο έλεγχο με: HBsAg (+), HBeAg (-), HBV DNA 800 IU/mL και AST/ALT 100/60 IU/ml, anti-HDV (+), anti-HCV (-), HIV (-), ελαστογραφία ήπατος με stiffness 11,5 kPa.

Ποια θα ήταν το επόμενο βήμα?

1. Να στείλουμε ποσοτικό προσδιορισμό HDV RNA
2. Να διενεργήσουμε υπερηχογράφημα άνω κοιλίας
3. Να ξεκινήσουμε άμεσα Peg-IFNα
4. Να ξεκινήσουμε άμεσα Νουκλεοσ(τ)ιδικά Ανάλογα & Bulevirtide (BLV)
5. Σωστό το 1, 2 και 3
6. Τίποτα από τα παραπάνω, θα διενεργούσαμε βιοψία ήπατος

Εισαγωγή

- Ιός ηπατίτιδας Δ (1977 Mario Rizzetto): ο πιο επιθετικός ιός – γρήγορη εξέλιξη σε κίρρωση και επιπλοκές

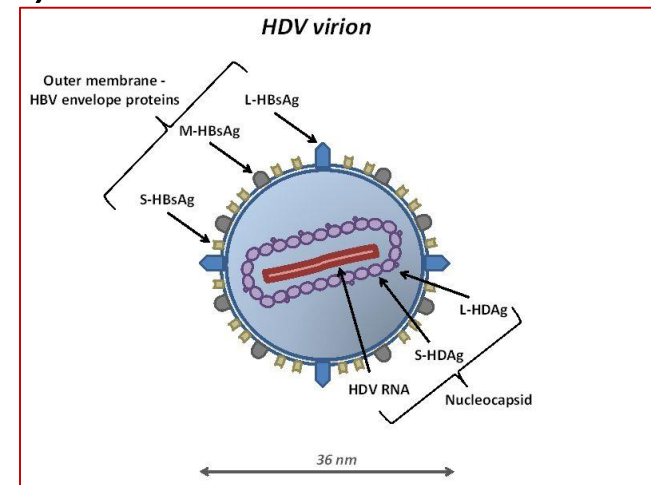
- Ανάγκη HBsAg για τον πολλαπλασιασμό του

- Σύγχρονη θεραπεία:

- Νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα μη αποτελεσματικά

- **Peg-IFNα** (1990): Ιολογική ύφεση στους 6 μήνες μετά τη θεραπεία 29% (17–47%) >50% υποτροπή στη 10ετία μετά το τέλος θεραπείας με IFNα

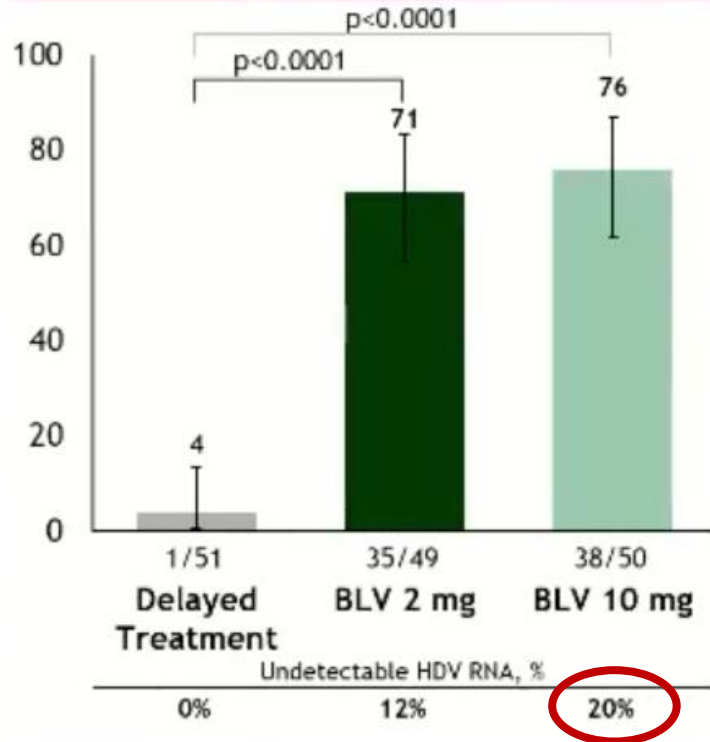
- **Bulevirtide:** (EMA Ιούλιος **2020**) συνθετικό λιποπεπτίδιο pre-S1 περιοχή, αναστολέας υποδοχέα εισόδου NTCP, 2 mg/day/υποδορίως, ενήλικες με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο



Αποτελεσματικότητα μονοθεραπείας με BLV 2mg (MYR301) στις 48 εβδομάδες

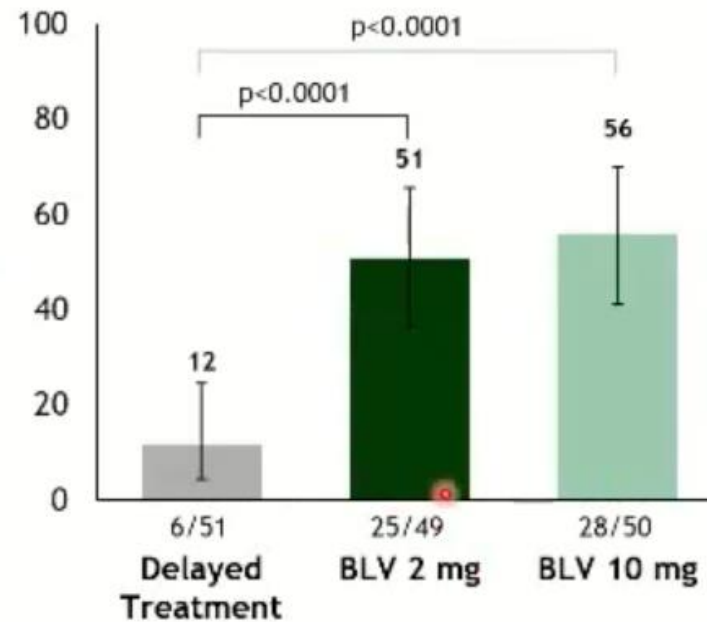
Ιολογική ανταπόκριση

HDV RNA >2log μείωση ή μη ανιχνεύσιμο

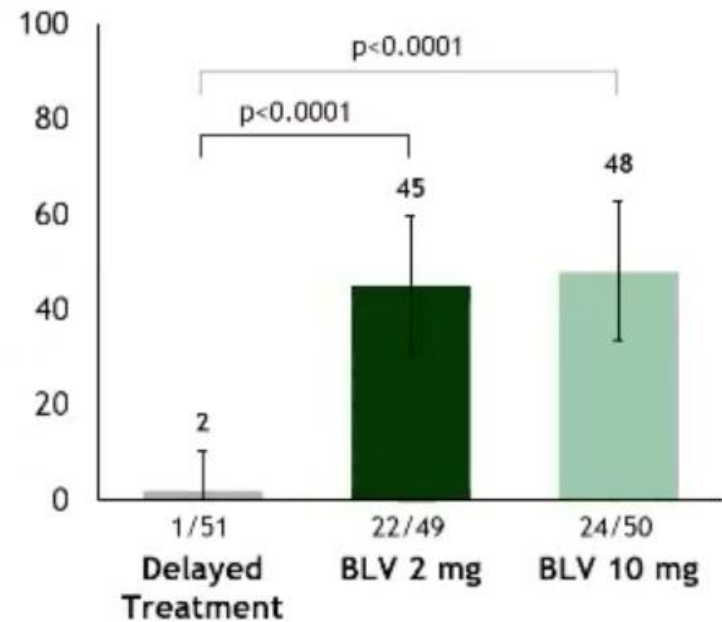


Βιοχημική ανταπόκριση

ALT <40 IU/mL



Συνδυασμένη (ιολογική & βιοχημική) ανταπόκριση – πρωτογενές καταληκτικό σημείο

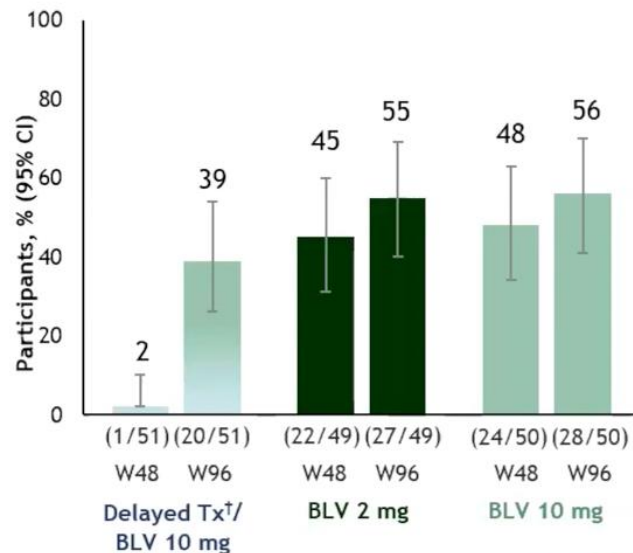


BLV was associated with significant combined HDV RNA declines and ALT normalization

Αύξηση... αποτελεσματικότητας BLV στις 96 εβδομάδες

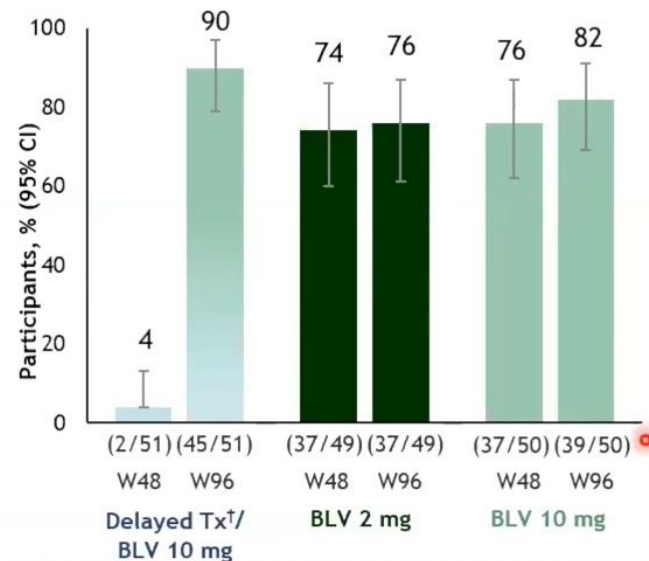
Συνδυασμένη (ιολογική & βιοχημική) ανταπόκριση – πρωτογενές καταληκτικό σημείο

Undetectable HDV RNA* or $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL decrease from BL and ALT normalization



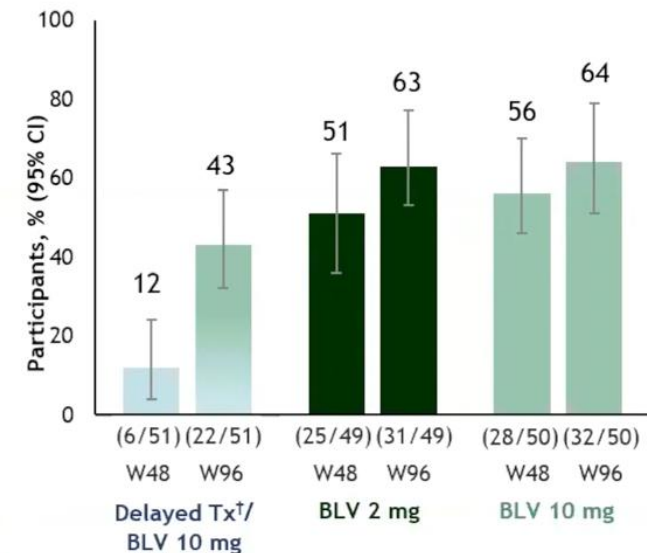
Ιολογική ανταπόκριση HDV RNA $>2 \log$ μείωση ή μη ανιχνεύσιμο

Undetectable HDV RNA* or $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL decrease from BL



Βιοχημική ανταπόκριση ALT <40 IU/mL

ALT normalization **



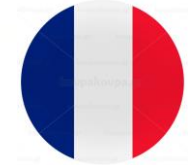
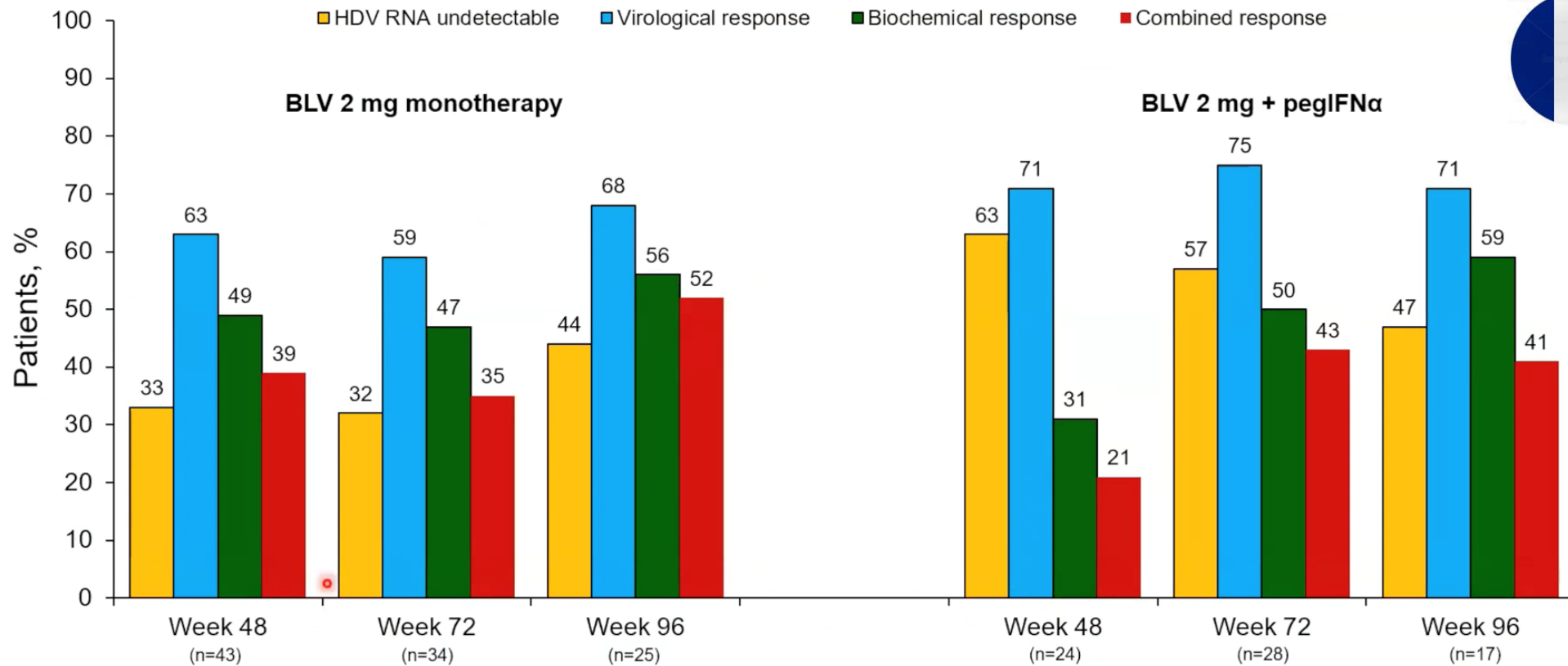
Undetectable, % 0 24 12 20 20 36

Combined and Biochemical response increase with longer term BLV monotherapy

Is 2 mg/day the optimal dose of BLV monotherapy ?

*Undetectable HDV RNA defined as below lower limit of quantification (target not detected) for women and ≤ 49 U/L for men; †Delayed treatment arm did not receive any BLV through W48
Wedemeyer H, et al. EASL 2023. Oral #05-068

Συνδυασμός BLV 2 mg +/- peg-IFNα μέχρι 96 εβδομάδες

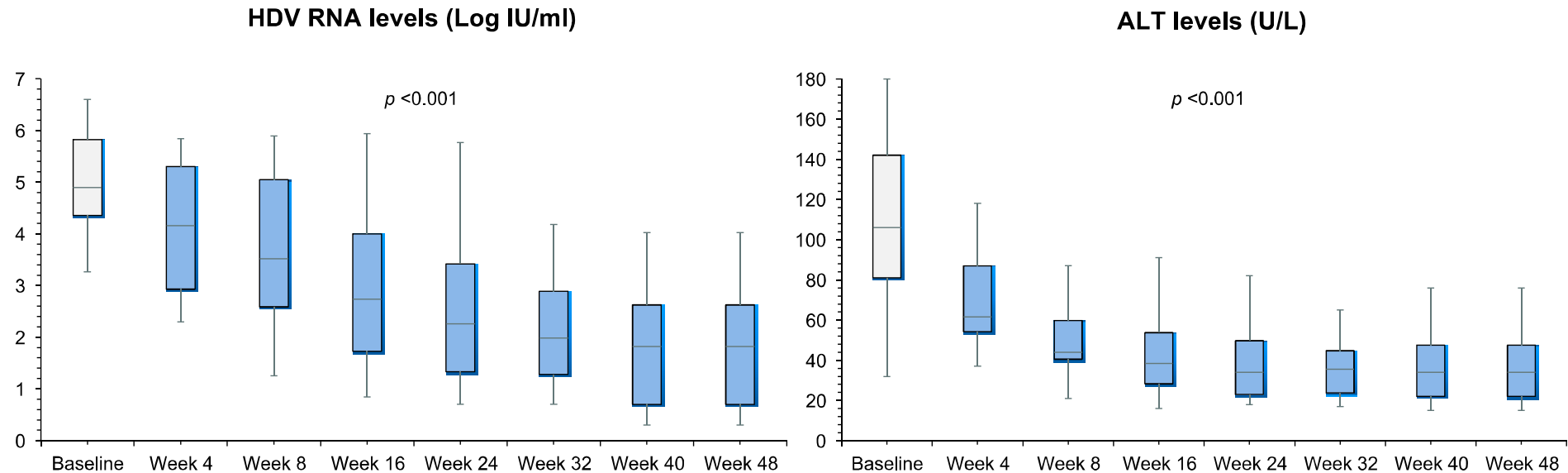


**Any role for BLV+Peg-IFN combined treatment ?
Which strategy ?**

ALT <40 U/L; Combined response: virological and biochemical

BLV 2mg μονοθεραπεία σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση & κλινικά σημαντική πυλαία υπέρταση (CSPH)

18 patients with HDV-related cirrhosis and clinically significant portal hypertension treated with bulevirtide monotherapy 2 mg/day for 48 weeks



Results at week 48

Συνδυασμένη ανταπόκριση: 67%

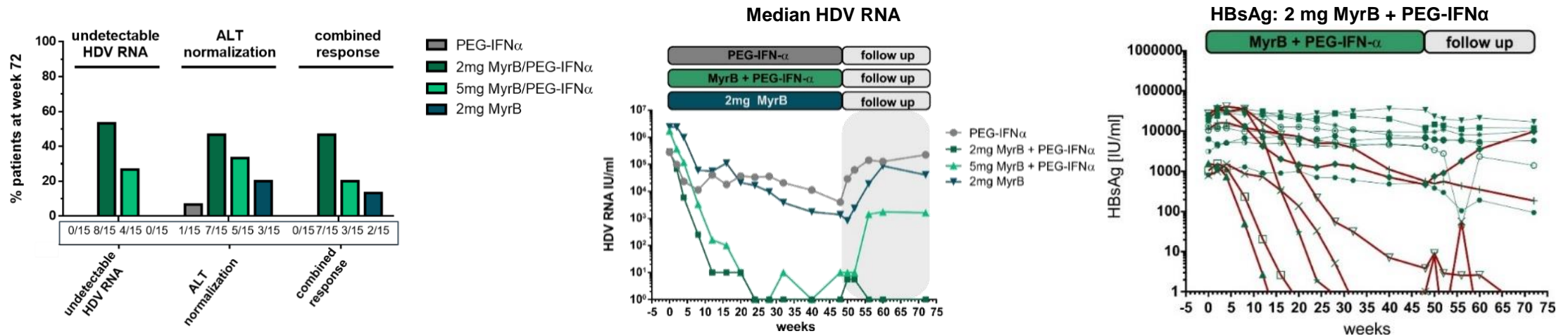
- 78% Virological response (≥ 2 log decline)
- 23% HDV RNA undetectable (< 6 IU/ml)
- 11% Virological non-responders (< 1 log decline at wk 24)
- 83% Biochemical response (ALT cut-off 41 U/L ♀; 59 U/L ♂)
- 67% Combined response
- Improved biochemical variables (AST, GGT, gammaglobulins)
- Improved liver function parameters (albumin, cholinesterase)
- No symptomatic adverse effects
- Asymptomatic increase in bile acids

«Συνέργεια» BLV/Peg-IFN α (MYR 203 Trial) και κάθαρση HBsAg

Ασφάλεια: οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με την Peg-IFN α

Αποτελεσματικότητα: BLV + Peg-IFN α σημαντική \rightarrow HDV RNA ανταπόκριση

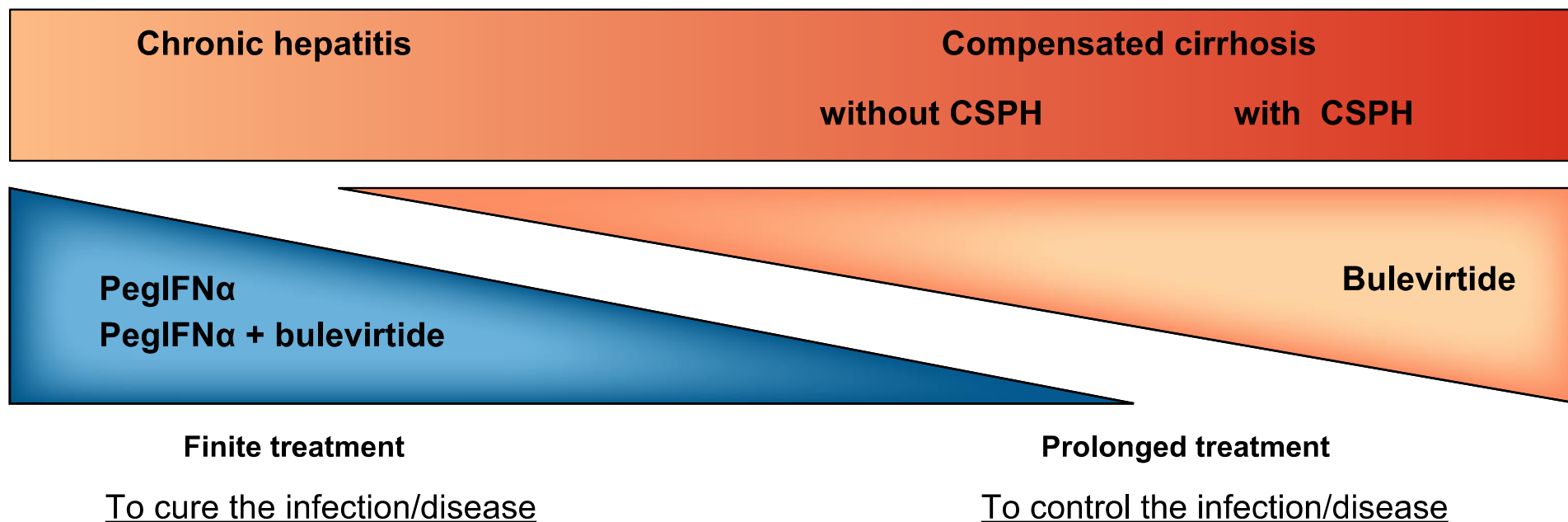
- 40% (12/30) των ασθενών είχαν μη ανιχνεύσιμο HDV RNA στις 72 εβδομάδες
- 2 mg BLV + Peg-IFN α \rightarrow HBsAg ανταπόκριση στους HBeAg(-) ασθενείς στις 72 εβδ.
- 40% \rightarrow HBsAg ανταπόκριση
- Σε αυτήν την ομάδα 27% έχασαν το HBsAg & 20% πέτυχαν οροαναστροφή



Ερωτήματα παραμένουν.....

- Μονοθεραπεία με BLV 2mg είναι ασφαλής και αποτελεσματική μέχρι και 96 εβδομάδες
...ακόμη και σε προχωρημένη ηπατική νόσο [κλινικά σημαντική πυλαία υπέρταση (CHILD-B λίγα δεδομένα)]??
- Χρονική διάρκεια μονοθεραπείας με BLV ??
- Δοσολογία BLV??
- Συνδυασμός (συνέργεια) BLV + Peg-IFNα?? – αυξάνει την αποτελεσματικότητα?? - Κάθαρση HBsAg ??
- Δύσκολη ομάδα ασθενών: μη αντιρροπούμενη κίρρωση (αντένδειξη Peg-IFNα) – είναι ασφαλής η θεραπεία με BLV?? – γέφυρα για μεταμόσχευση??

Ευρωπαϊκές οδηγίες (EASL) θεραπείας ηπατίτιδας Δ



Additional factors influencing the treatment schedule

- Phase of HBV infection (HBeAg/anti-HBe status; HBV DNA and HBsAg levels)
- IFN α contraindication, tolerability
- Patient's will and compliance to treatment

Μπορεί να βελτιωθεί η πιθανότητα εξάλειψης της ηπατίτιδας C στην Ελλάδα του 2030;

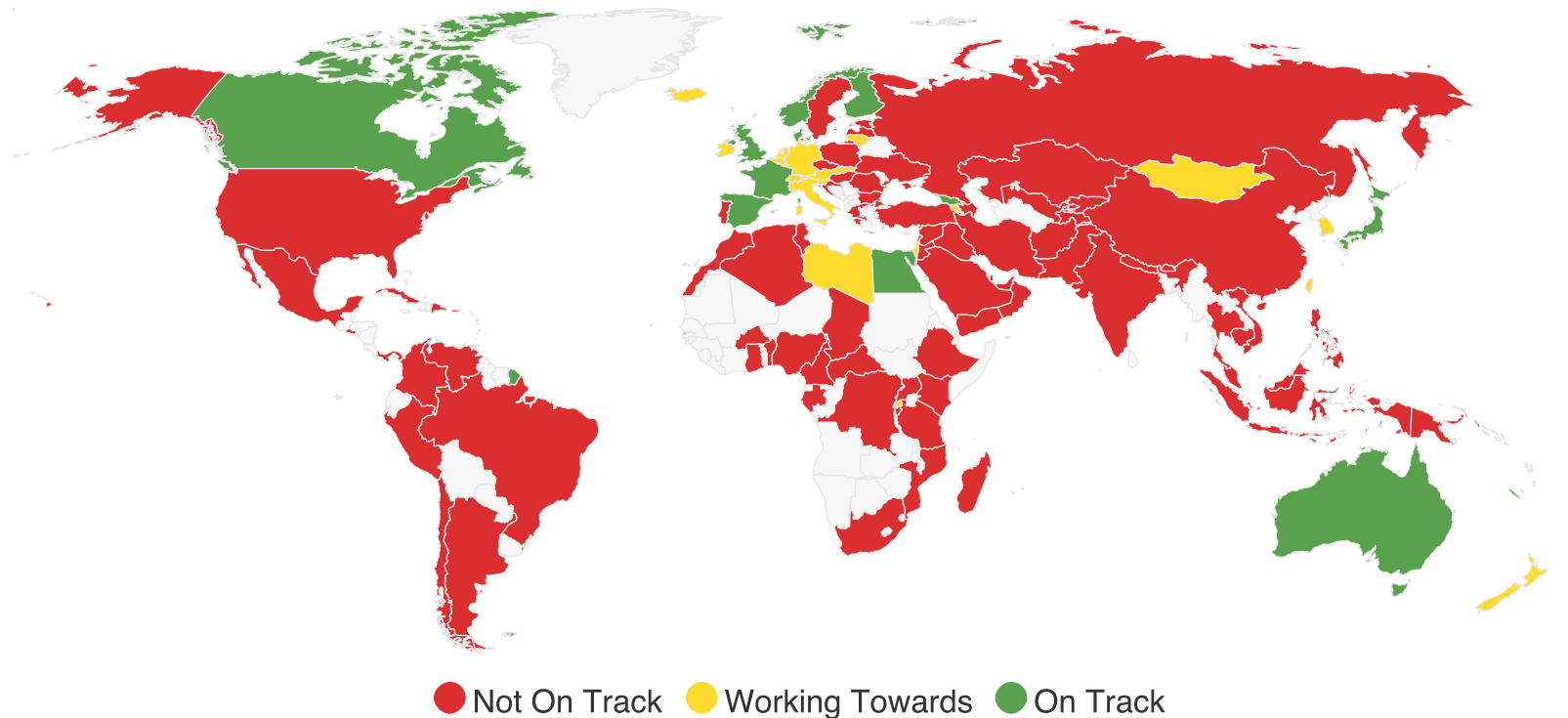
Μπορεί να βελτιωθεί η πιθανότητα εξάλειψης της ηπατίτιδας C στην Ελλάδα του 2030;

1. Η εκρίζωση της ηπατίτιδας C είναι ανέφικτη παγκοσμίως
2. Η εκρίζωση είναι επιτεύξιμος στόχος έως το 2050 για την Ελλάδα
3. Η εκρίζωση είναι εφικτή μόνο σε ειδικές ομάδες πληθυσμού (XEN, φυλακισμένοι, ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα κτλ)
4. Η εκρίζωση είναι εφικτή μόνο στον γενικό πληθυσμό
5. Η εκρίζωση στην Ελλάδα είναι ανέφικτη μέχρι το 2030

Πόσο μακριά είμαστε από τον στόχο??

Countries/Territories Achieving Relative or Absolute Impact and Programmatic Targets – HCV

(Trending 2021 Data)



From the Polaris Observatory ()

Region	World Bank Classification	HCV Status	Adult Population (2020)	Diagnosed	Treated
Greece	High income	Verified	8,697,117	56%	9%

DAAs → >95% κάθαρση
Direct Acting Antivirals

Hepatitis-free
future



Στόχοι έως το 2030:
? 90% διάγνωση
? 80% θεραπεία

Κύριοι πληθυσμοί στόχοι

ΕΛΛΑΔΑ: 70.000 – 80.000 με χρόνια HCV λοίμωξη
Προσυμπτωματικός έλεγχος & θεραπεία

Μείωση
νοσηρότητας /
θνητότητας

**1. Γενικός
Πληθυσμός
«κρυμμένος»**

**2. Πληθυσμοί αυξημένου
κινδύνου
«δύσκολοι»**

PWUD: 10.000 – 12.000
Κρατούμενοι: 1700

Αιμοκαθαιρόμενοι,
Αιμοροφιλικοί, Θαλασσαιμικοί

Μείωση
νοσηρότητας /
θνητότητας
&
Μεταδοτικότητα

Ιούλιος 2017

Εθνικό Σχέδιο Δράσης
για την Αντιμετώπιση
της Ηπατίτιδας C



**Υλοποίηση Εθνικού
Σχεδίου**



**24 Απρ 2023 3^η διαπραγμάτευση: ΌΧΙ γονότυπος.
Παν-γονοτυπικά σκευάσματα για όλους**

Άξονες εξάλειψης - Προσέγγιση πληθυσμών.....

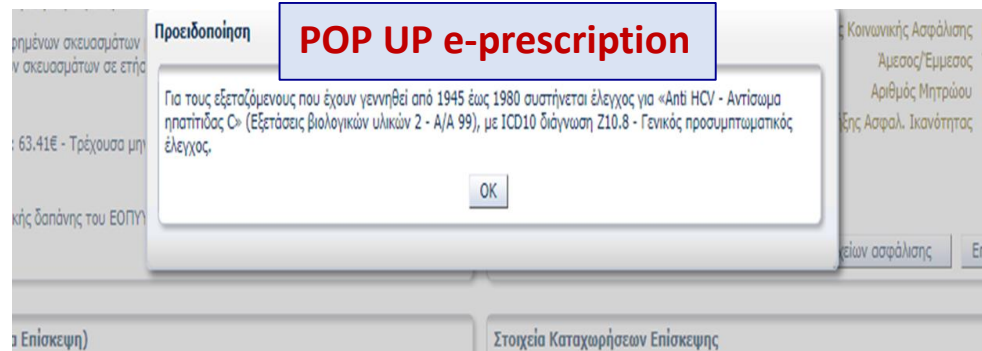
1. **Screening** (προσυμπτωματικός έλεγχος)
2. **Πρόληψη** (αγωγή υγείας, εκπαίδευση ιατρών/νοσηλευτών)
3. **Διάγνωση και θεραπεία**
4. **Παρακολούθηση, αποκατάσταση και πρόληψη** επιπλοκών , επαναλοίμωξη, άρση του κοινωνικού αποκλεισμού και του στίγματος

- **Ενημερωτικές δράσεις**
- **Εκπαίδευση**
- **«Μικροεξάλειψη» κατάτμηση του στόχου σε μικρότερους – γρήγορες / στοχευμένες μέθοδοι**
ΟΧΙ ΜΟΝΟ σε ειδικούς πληθυσμούς (γεωγρ. περιοχές, ηλικιακές ομάδες, μετανάστες, μειονότητες....)

- ΟΠΩΣΔΗΠΟΤΕ** σε πληθυσμούς στους οποίους **ενδείκνυται «treatment as prevention»**, δηλαδή στους πληθυσμούς που συνεχίζουν την μετάδοση
 - PWUD
 - MSM
 - HIV(+)
 - Φυλακές

Δράσεις του Ελληνικού Εθνικού Σχεδίου - Υλοποιήσεις

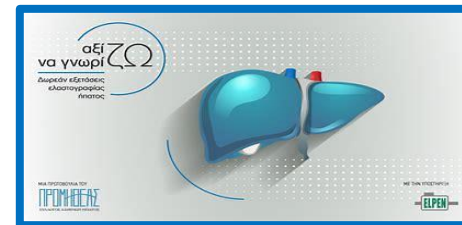
Αναδιάρθρωση υπηρεσιών
Εξυπηρέτηση ασθενών χωρίς ραντεβού
Καταγραφή ηπατολογικών ιατρικών
Registry ηπατίτιδας C



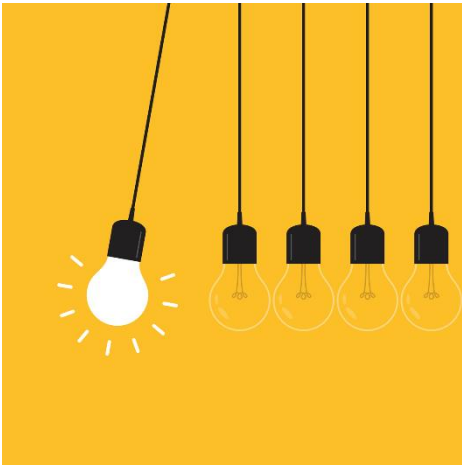
Οργάνωση ημερίδων
Τραπέζια σε Συνέδρια
Ενημερωτικές συναντήσεις
Σχολεία
Δημοτικές κοινότητες



Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος – Σύλλογος Ασθενών «Προμηθέας»
Υπουργείο Υγείας



Μικρο-εξάλειψη στην Ελλάδα



Κορυδαλλός

Κομοτηνή

Πάτρα

Λάρισα

Τρίκαλα

Χανιά

Διαβατά -
Θεσσαλονίκη



ΠΥ ΟΚΑΝΑ
ΛΕΙΒΑΔΙΑ



ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ



ARISTOTLE
HCV HIV



ΣΥΛΛΟΓΟΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ
ΕΛΛΗΝΩΝ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΚΩΝ

ΠΑΣΠΑΜΑ

Πανελλήνιος Σύλλογος
Πασχόντων
Από Μεσογειακή Αναμιά



Πανελλαδικό πρόγραμμα εξάλειψης **ηπατίτιδας C** στις μονάδες υποκατάστασης **ΟΚΑΝΑ** Μάιος 2021



Τιτυός



ΟΚΑΝΑ

ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ



Πώς θα επιτύχει τον στόχο του;

Όλα τα στάδια διάγνωσης και θεραπείας πραγματοποιούνται εντός των Μονάδων του ΟΚΑΝΑ από το επιστημονικό προσωπικό του ΟΚΑΝΑ σε συνεργασία με ηπατολόγο

Πόσους αφορά;

2.000 εξυπηρετούμενους στην επικράτεια

Νοέμβριος 2022 – Απρίλιος 2023

570
εξετάστηκαν



244
PCR +



145
Συνταγ/ση ΤΧ

Στόχοι για μείωση βλάβης στους ΧΕΝ

Στόχοι (Targets) μέχρι το 2020 & 2030
Μείωση κατά: <ul style="list-style-type: none">• 20% μέχρι το 2020 (δηλαδή 46% επιπολασμός σε "νέους" ΧΕΝ το 2020)• 80% μέχρι το 2030 (επιπολασμός σε "νέους" ΧΕΝ ~12%)
Αύξηση σε: <ul style="list-style-type: none">• 200 σύριγγες/ΧΕΝ/ έτος μέχρι το 2020• 300 σύριγγες/ ΧΕΝ/ έτος μέχρι το 2030
Εξυπηρέτηση όλων των ΧΕΝ που επιθυμούν να μπουν σε προγράμματα υποκατάστασης-εξάλειψη της λίστας αναμονής μέχρι το 2020
Χορήγηση DAAs σε: <ul style="list-style-type: none">• 332-664 ΧΕΝ/έτος (για μείωση επίπτωσης κατά 21%-88% το 2030 σε σχέση με 2015 στους ΧΕΝ) [εκτιμήσεις από μοντέλα – Παράρτημα ΙΙΙ]



20% νέες λοιμώξεις στο ΟΚΑΝΑ



624.000 σύριγγες ΟΚΑΝΑ-ΚΕΘΕΑ (2022)

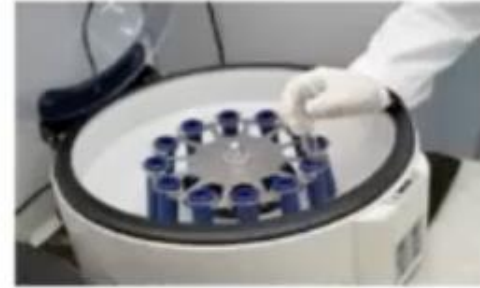


Μηδενικός χρόνος αναμονής



145
ΤΙΤΥΟΣ: 6μηνο 11/2022 – 4/2023

POC από το 1^ο ραντεβού → έναρξη της θεραπείας



ΕΝΑΡΞΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Για να πετύχει η Ελλάδα τον στόχο



Υπουργείο Υγείας – ΕΟΔΥ- ΕΟΠΥΥ

- **Προτεραιότητα** στην πολιτική αντιμετώπισης ηπατιτίδων
 - Καλύτερες καταγραφές των Data - βελτίωση της μηχανοργάνωσης
 - Καλύτερες επιδημιολογικές μελέτες καταγραφής φορτίου νόσου
 - Συνεργασία των φορέων
- Υλοποίηση του Εθνικού Σχεδίου για την ηπατίτιδα C
- **Και όχι τελευταία : Χρηματοδότηση των δράσεων !!!**

Γνώση

Συνεργασία

Συντονισμός

Απλοποίηση

Θέληση