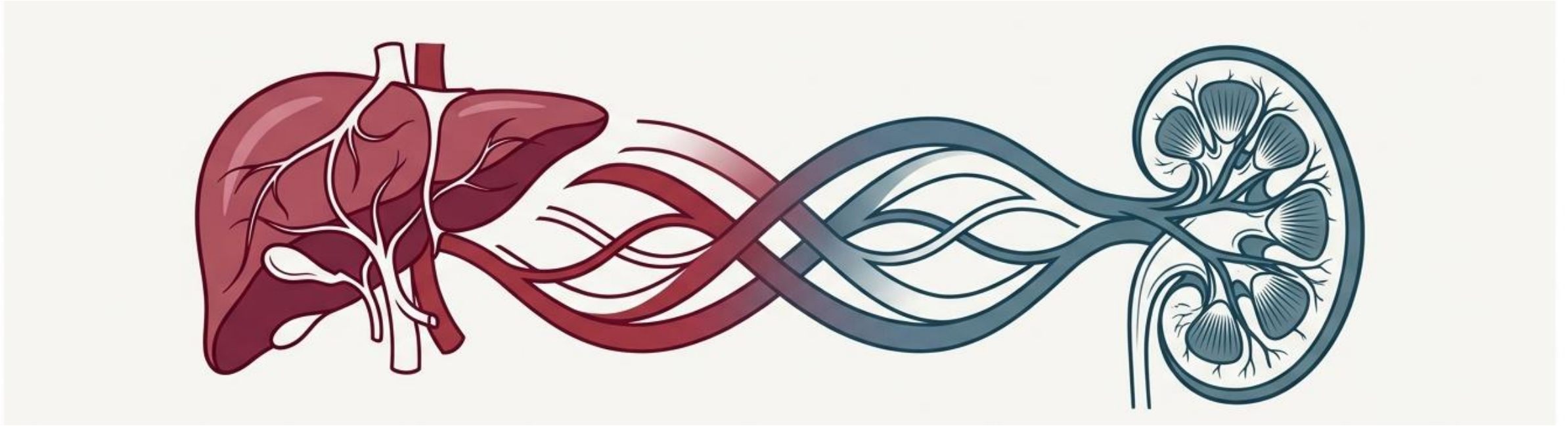


# Ηπατίτιδα Β και ΧΝΝ

Κωνσταντίνος Μιμίδης  
Καθηγητής Γαστρεντερολογίας  
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

# Αμφίδρομη αλληλεπίδραση μεταξύ της Ηπατίτιδας Β και της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (ΧΝΝ)



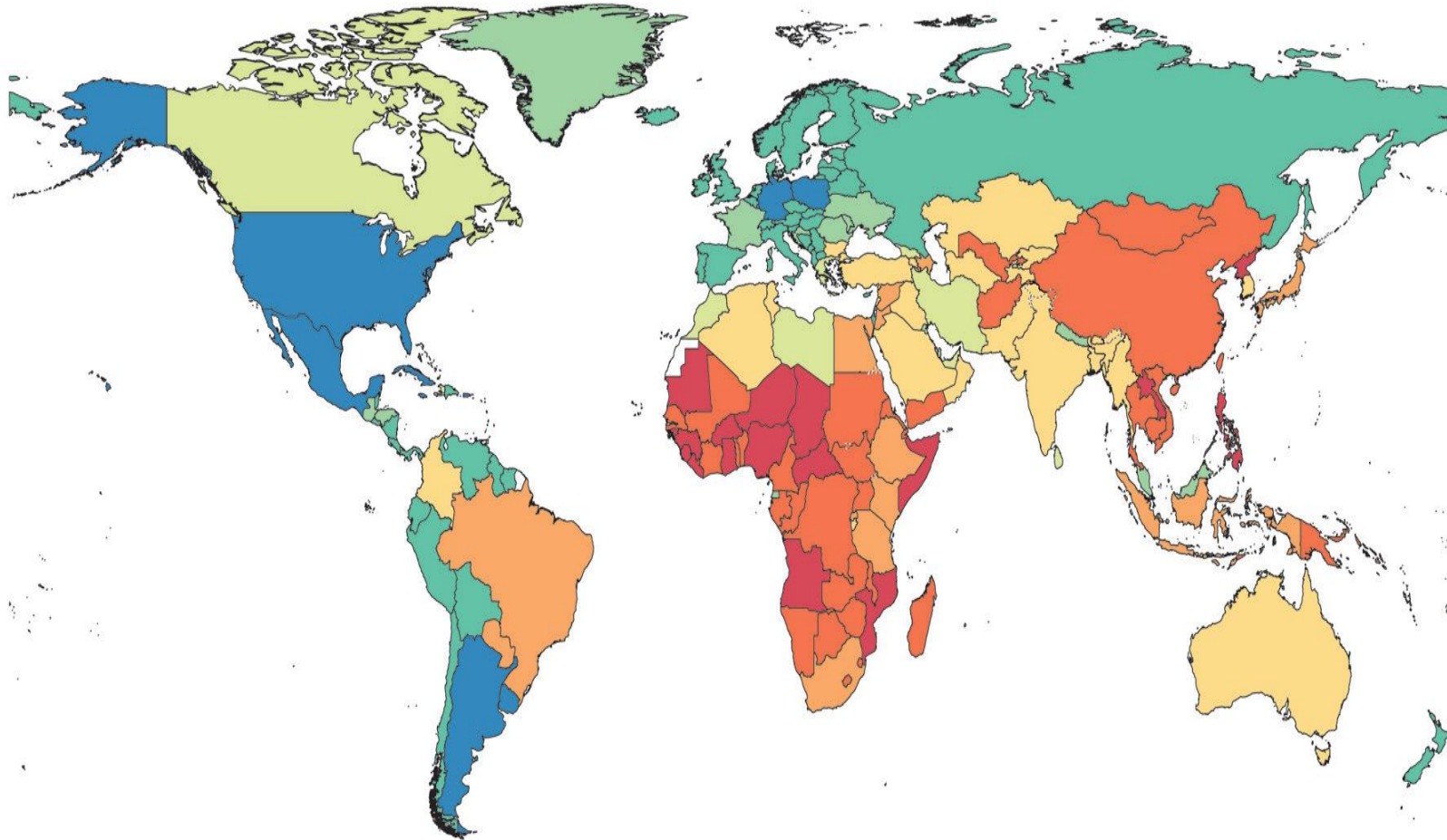
# Περίγραμμα

- Εισαγωγή
- Επιπολασμός HBV σε ασθενείς με ΧΝΝ
- Νεφρική νόσος σχετιζόμενη με HBV λοίμωξη
- Παθογενετικοί μηχανισμοί
- Θεραπεία της HBV λοίμωξης στη ΧΝΝ
- Νεφροτοξικότητα σχετιζόμενη με τη λήψη τενοφοβίρης
- Πρόληψη της HBV λοίμωξης στη ΧΝΝ

# Περίγραμμα

- Εισαγωγή
- Επιπολασμός HBV σε ασθενείς με ΧΝΝ
- Νεφρική νόσος σχετιζόμενη με HBV λοίμωξη
- Παθογενετικοί μηχανισμοί
- Θεραπεία της HBV λοίμωξης στη ΧΝΝ
- Νεφροτοξικότητα σχετιζόμενη με τη λήψη τενοφοβίρης
- Πρόληψη της HBV λοίμωξης στη ΧΝΝ

# Γεωγραφική κατανομή ΗΒV λοίμωξης (2019)



Παγκόσμιος επιπολασμός: 4,1% (=316 εκατ)

# Περίγραμμα

- Εισαγωγή
- Επιπολασμός HBV σε ασθενείς με ΧΝΝ
- Νεφρική νόσος σχετιζόμενη με HBV λοίμωξη
- Παθογενετικοί μηχανισμοί
- Θεραπεία της HBV λοίμωξης στη ΧΝΝ
- Νεφροτοξικότητα σχετιζόμενη με τη λήψη τενοφοβίρης
- Πρόληψη της HBV λοίμωξης στη ΧΝΝ

# Επιπολασμός HBV σε ασθενείς με ΧΝΝ

- HBsAg
- anti-HBs
- IgG anti-HBc
- HBV DNA

# Συχνότητα HBV λοίμωξης σε αιμοκαθαιρόμενους

ανάλογα με τη χώρα 2-20% - υψηλότερη σε Υπο-Σαχάρια Αφρική και Ασία

Parameter	HBsAg (+)	anti-HCV (+)	anti-HDV (+)	HIV (+)
At initial screening ( <i>N</i> = 118)	12 (10.2%)	19 (16.1%)	1 (8.3%) <sup>a</sup>	2 (1.7%)
Subsequent screenings ( <i>N</i> = 118)	13 (11%)	36 (30.5%)	1 (7.7%) <sup>b</sup>	2 (1.7%)
Sex: Males ( <i>N</i> = 79)	9 (11.4%)	26 (32.9%)	1 (1.3%)	2 (2.6%)
Females ( <i>N</i> = 39)	4 (10.3%)	10 (25.6%)	0 (0%)	0 (0%)
History of blood transfusion ( <i>N</i> = 68)	9 (13.2%)	26 (38.2%)	0 (0%)	2 (2.9%)
Duration of HD				
<1 year ( <i>N</i> = 71)	7 (9.9%)	13 (18.3%)	1 (1.4%)	2 (2.8%)
>1 year ( <i>N</i> = 47)	6 (12.8%)	23 (48.9%)	0 (0%)	0 (0%)

# Επιπολασμός HBsAg στη ΧΝΝ

795623 αιμοκαθαιρόμενοι, 322 πηγές δεδομένων

- Μέσος παγκόσμιος επιπολασμός HBsAg: **7,57%** (95% CI: 6,69 – 8,48%)
- Μέσος παγκόσμιος επιπολασμός HBV-DNA: **6.09%** (95% CI: 4,05–8,49%).
- Μέσος παγκόσμιος επιπολασμός HBV ανά γεωγραφική περιοχή:
  - 7.44% (95% CI: 6.35–8.61%) στην Ασία
  - 4.32% (95% CI: 2.21–7.04%) στη Β. Αμερική,
  - 7.07% (95% CI: 5.25–9.12%) στην Ευρώπη,
  - 5.52% (95% CI: 3.60–7.78%) στην Αφρική,
  - 9.73% (95% CI: 7.11–12.70%) στη Ν. Αμερική
  - 8.45% (95% CI: 5.81–11.78%) στην Ωκεανία.

# Μετάδοση ηπατίτιδας Β σε μονάδες αιμοκάθαρσης

<b>Authors</b>	<b>Country</b>	<b>Publication year</b>	<b>Outbreak duration (mo)</b>	<b>Incident HBV, <i>n</i></b>	<b>Deaths, <i>n</i></b>
Roll M, et al (11)	Sweden	1995	13	2	0
Tanaka S, et al (12)	Japan	1995	2	5	4
CDC (13)	U.S.	1996			
	(Texas		4	14	0
	California		3	2	0
	California		2	7	0
	California		2	11	0
	Nebraska)		4	4	0
Parry C, et al (14)	U.K.	1997	2	1	0
Hutin Y, et al (15)	U.S. (Pennsylvania)	1999	4	6	0
De Castro L, et al (16)	Brazil	2000	12	5	1
Balshaw A, et al (17)	U.K.	2000	2	1	0
Lewis-Ximenez L, et al (18)	Brazil	2001	13	21	1
Igaki N, et al (19)	Japan	2003	4	5	4
Manfredi R, et al (20)	Brazil	2003	30	29	NA
Kondili L, et al (21)	Italy	2006	17	3	0
Ramalingam S, et al (22)	U.K.	2007	2	2	0

# Νοσοκομειακή διασπορά

ελλιπής συμμόρφωση με τις τυπικές και ειδικές προφυλάξεις ελέγχου λοιμώξεων για την αιμοκάθαρση

Outbreak characteristics	Outbreak, <i>n</i>	Outbreak, duration (mo) Median (range)	Outbreak, incident cases ( <i>n</i> ) Median (range)	Fatality rate, percentage Median (range)
Location	EU ( <i>n</i> = 5)	2.0 (2-17)	2 (1-3)	0
	Others ( <i>n</i> = 11)	4 (2-30)	6.0 (2-29)	0
		<i>P</i> = 0.72	<i>P</i> = 0.0046	<i>P</i> = 0.24
Year	1990s ( <i>n</i> = 9)	3 (2-13)	5 (2-14)	0 (0-80)
	2000s ( <i>n</i> = 7)	12 (2-30)	5 (1-29)	2.5 (0-80)
		<i>P</i> = 0.16	<i>P</i> = 0.96	<i>P</i> = 0.28
Transmission pathways	Blood products ( <i>n</i> = 2)	2	1	0
	Undefined ( <i>n</i> = 6)	12.5 (2-30)	5 (2-29)	20 (0-80)
	Deficiencies in Standard/ specific precautions ( <i>n</i> = 8)	3 (2-17)	5 (2-16)	0
		<i>P</i> = 0.08	<i>P</i> = 0.07	<i>P</i> = 0.004

# Επιπολασμός “occult” HBV λοίμωξης σε ΧΝΝ

- Παρουσία HBV DNA στο ήπαρ σε HBsAg-αρνητικούς ασθενείς
- anti-HBc
- National Health and Nutrition Examination Survey 2017-2020:
  - anti-HBc:  
**7,9%** σε ΧΝΝ ↔ **5,2%** φυσιολογική νεφρική λειτουργία  
συχνότερα προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια

Raimondo G, et al. J Hepatol 2019; 71: 397-408

Siagris D, et al. J Nephrol 2006; 19: 327-333

Mina P, et al. World J Gastroenterol 2010; 16:225-231

# Επιπολασμός “occult” HBV λοίμωξης σε ΧΝΝ

Ref.	Country	Number of participants	Proportion with seropositive status in unvaccinated HBsAg negative population			
			HBV DNA	IgG anti-HBc	Anti-HBs	IgG anti-HBc + anti-HBs
Siagris <i>et al</i> [22], 2006	Greece	49	20.4	-	-	-
Yakaryilmaz <i>et al</i> [23], 2006	Turkey	188	2.7	6.4	-	-
Aghakhani <i>et al</i> [24], 2010	Iran	289	50% of IgG anti-HBc reactive	6.2	-	-
Mina <i>et al</i> [25], 2010	Greece	346	0.9	-	-	-
Helaly <i>et al</i> [26], 2015	Egypt	100	45.8% of IgG anti-HBc positive group	48	-	-
Sowole <i>et al</i> [27], 2015	United Kingdom	778	-	3	-	17
Kalantari <i>et al</i> [28], 2016	Iran	400	-	2.5	-	5.5
Tang <i>et al</i> [29], 2020	China	330	-	10.8	-	48
Farshadpour <i>et al</i> [30], 2023	Iran	274	11.7	24.1	-	-

# Επιπολασμός “occult” HBV λοίμωξης σε ΧΝΝ

Ref.	Country	Number of participants	Proportion with seropositive status in unvaccinated HBsAg negative population			
			HBV DNA	IgG anti-HBc	Anti-HBs	IgG anti-HBc + anti-HBs
Siagris <i>et al</i> [22], 2006	Greece	49	20.4	-	-	-
Yakaryilmaz <i>et al</i> [23], 2006	Turkey	188	2.7	6.4	-	-
Aghakhani <i>et al</i> [24], 2010	Iran	289	50% of IgG anti-HBc reactive	6.2	-	-
Mina <i>et al</i> [25], 2010	Greece	346	0.9	-	-	-
Helaly <i>et al</i> [26], 2015	Egypt	100	45.8% of IgG anti-HBc positive group	48	-	-
Sowole <i>et al</i> [27], 2015	United Kingdom	778	-	3	-	17
Kalantari <i>et al</i> [28], 2016	Iran	400	-	2.5	-	5.5
Tang <i>et al</i> [29], 2020	China	330	-	10.8	-	48
Farshadpour <i>et al</i> [30], 2023	Iran	274	11.7	24.1	-	-

# Περίγραμμα

- Εισαγωγή
- Επιπολασμός HBV σε ασθενείς με ΧΝΝ
- Νεφρική νόσος σχετιζόμενη με HBV λοίμωξη
- Παθογενετικοί μηχανισμοί
- Θεραπεία της HBV λοίμωξης στη ΧΝΝ
- Νεφροτοξικότητα σχετιζόμενη με τη λήψη τενοφοβίρης
- Πρόληψη της HBV λοίμωξης στη ΧΝΝ

## Συχνά νεφρικά νοσήματα/καταστάσεις σχετιζόμενα με HBV λοίμωξη

Χρόνια ηπατίτιδα Β με απουσία κίρρωσης

Μεμβρανώδη νεφροπάθεια

Μεμβρανο-υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα

Μεσάγγειο-υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα

Οζώδης πολυαρτερίτιδα

IgA νεφροπάθεια

Αμυλοείδωση

## Συχνά νεφρικά νοσήματα/καταστάσεις σχετιζόμενα με HBV λοίμωξη

Χρόνια ηπατίτιδα Β με απουσία κίρρωσης	Μεμβρανώδη νεφροπάθεια
	Μεμβρανο-υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα
	Μεσάγγειο-υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα
	Οζώδης πολυαρτερίτιδα
	IgA νεφροπάθεια
	Αμυλοείδωση
Χρήση αντιικών φαρμάκων έναντι HBV	Μείωση GFR
	Πρωτεϊνουρία
	Βλάβη εγγύς σωληναρίου
	Σύνδρομο Fanconi
	Οστεομαλακία

## Συχνά νεφρικά νοσήματα/καταστάσεις σχετιζόμενα με HBV λοίμωξη

Χρόνια ηπατίτιδα Β με απουσία κίρρωσης	Μεμβρανώδη νεφροπάθεια
	Μεμβρανο-υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα
	Μεσάγγειο-υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα
	Οζώδης πολυαρτερίτιδα
	IgA νεφροπάθεια
	Αμυλοείδωση
Χρήση αντιικών φαρμάκων έναντι HBV	Μείωση GFR
	Πρωτεϊνουρία
	Βλάβη εγγύς σωληναρίου
	Σύνδρομο Fanconi
	Οστεομαλακία
Κίρρωση συνεπεία χρόνιας HBV	Οξεία νεφρική βλάβη
	Ηπατονεφρικό σύνδρομο
	Λοιμώξεις ουροποιητικού

# Περίγραμμα

- Εισαγωγή
- Επιπολασμός HBV σε ασθενείς με ΧΝΝ
- Νεφρική νόσος σχετιζόμενη με HBV λοίμωξη
- **Παθογενετικοί μηχανισμοί**
- Θεραπεία της HBV λοίμωξης στη ΧΝΝ
- Νεφροτοξικότητα σχετιζόμενη με τη λήψη τενοφοβίρης
- Πρόληψη της HBV λοίμωξης στη ΧΝΝ

## Παράγοντες που καθορίζουν τη νεφρική βλάβη

- HLA-σχετιζόμενη γενετική προδιάθεση του ξενιστή
- Ιικό φορτίο, γονότυπος και cccDNA του HBV

# Παθογενετικοί μηχανισμοί HBV-σχετιζόμενης σπειραματικής νόσου

- Εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων και σπειραματική βλάβη
- Άμεση ιογενής κυτταροτοξική βλάβη
- Χρόνια φλεγμονή και ανοσιακή δυσλειτουργία

# Παθογενετικοί μηχανισμοί HBV-σχετιζόμενης σπειραματικής νόσου

Ιογενής λοίμωξη από τον ιό της Ηπατίτιδας Β (HBV)



Αντιγοναιμία HBV (HBeAg, HBsAg, HBcAg) — Το HBeAg εμπλέκεται συχνότερα στην HBV-σπειραματονεφρίτιδα.



Σχηματισμός ανοσοσυμπλεγμάτων (Αντιγόνο-Αντίσωμα)



Διήθηση ανοσοσυμπλεγμάτων από τα τριχοειδή του σπειράματος



Εναπόθεση στο σπείραμα και το μεσάγγειο (ευνοείται από την υψηλή ροή αίματος και το αρνητικό φορτίο)



Ανοσολογική νεφρική βλάβη (Ενεργοποίηση συμπληρώματος, βλάβη ποδοκυττάρων, πρωτεϊνουρία)



## Εναλλακτικοί Μηχανισμοί

Άλλοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την άμεση ιογενή κυτταροπαθολογική δράση (παρουσία HBV DNA στα σωληναριακά κύτταρα) και τη χρόνια συστηματική φλεγμονή (επαγόμενη από TNF-α, IL-6).

# Περίγραμμα

- Εισαγωγή
- Επιπολασμός HBV σε ασθενείς με ΧΝΝ
- Νεφρική νόσος σχετιζόμενη με HBV λοίμωξη
- Παθογενετικοί μηχανισμοί
- **Θεραπεία της HBV λοίμωξης στη ΧΝΝ**
- Νεφροτοξικότητα σχετιζόμενη με τη λήψη τενοφοβίρης
- Πρόληψη της HBV λοίμωξης στη ΧΝΝ

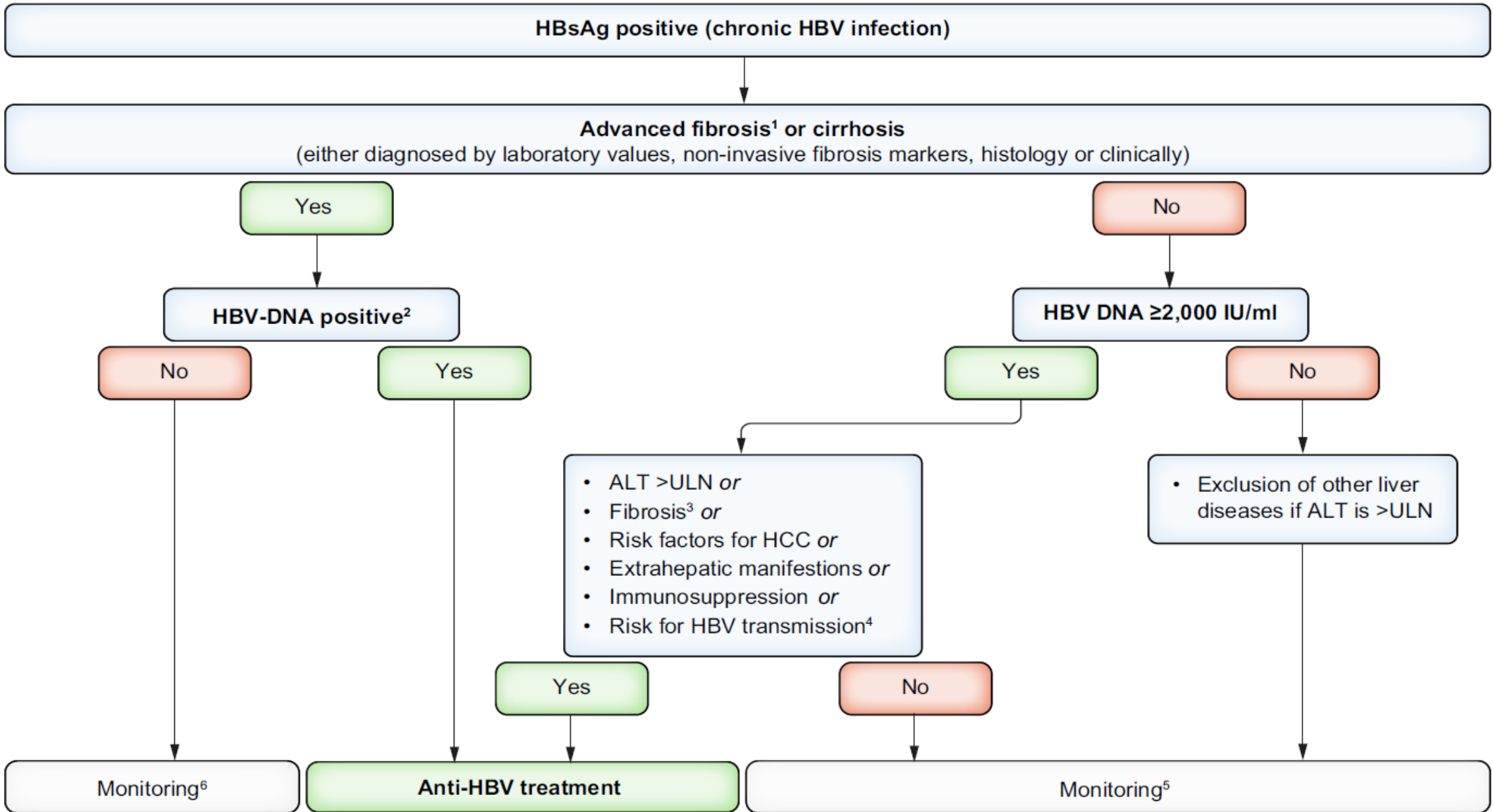
# Περίγραμμα

- Εισαγωγή
- Επιπολασμός HBV σε ασθενείς με ΧΝΝ
- Νεφρική νόσος σχετιζόμενη με HBV λοίμωξη
- Παθογενετικοί μηχανισμοί
- **Θεραπεία της HBV λοίμωξης στη ΧΝΝ**
  - Αξιολόγηση βαρύτητας ηπατικής νόσου στη ΧΝΝ
  - Θεραπεία χρόνιας ηπατίτιδας Β στη ΧΝΝ
- Νεφροτοξικότητα σχετιζόμενη με τη λήψη τενοφοβίρης
- Πρόληψη της HBV λοίμωξης στη ΧΝΝ

# Αξιολόγηση βαρύτητας ηπατικής νόσου στη ΧΝΝ:

## Περιορισμοί διαγνωστικών μεθόδων για την ίνωση του ήπατος στη ΧΝΝ

Διαγνωστική Μέθοδος	Τυπική Ερμηνεία	Περιορισμός στη ΧΝΝ / Ουραιμία
<b>Βιοψία Ήπατος</b>	Χρυσός κανόνας.	⚠ Υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας σε ασθενείς με ΧΝΝ.
<b>APRI / FIB-4 (Μη επεμβατικοί δείκτες)</b>	Τιμές >2.0 (APRI) ή >3.25 (FIB-4) υποδηλώνουν κίρρωση.	⚠ Υποεκτιμούν την ίνωση, επειδή η αύξηση των AST/ALT είναι συχνά εξασθενημένη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (ιδίως στην αιμοκάθαρση).
<b>Ελαστογραφία (Transient Elastography)</b>	Μετρά τη σκληρότητα του ήπατος.	⚠ Η υπερφόρτωση υγρών (σύνηθες στην αιμοκάθαρση) αυξάνει τη σκληρότητα, οδηγώντας σε υπερεκτίμηση του σταδίου της ίνωσης. (Σημείωση: Η σκληρότητα μειώνεται σημαντικά μετά από επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού).
<b>Ορός Λευκωματίνης / Οίδημα</b>	Δείκτες μη αντιρροπούμενης νόσου.	⚠ Στη ΧΝΝ, η χαμηλή λευκωματίνη οφείλεται σε λευκωματουρία και το οίδημα σε υπερφόρτωση υγρών, όχι απαραίτητα σε ηπατική ανεπάρκεια.



# Προσαρμογή δόσης αντιικών φαρμάκων αναλόγως του GFR

	Clearance κρεατινίνης (ml/minute)			
	>50	30-49	10-29	<10 ή αιμοκάθαρση
Tenofovir disoproxil fumarate	300 mg ημερησίως	300 mg ανά 48 ώρες	300 mg ανά 72-96 ώρες	300 mg ανά 7 ημέρες ή μετά το πέρας της συνεδρίας
Entecavir	0,5 mg ημερησίως	0,5mg ανά 48 ώρες	0,5mg ανά 72 ώρες	0,5mg ανά 7 ημέρες
Tenofovir alafenamide	25 mg ημερησίως	25 mg ημερησίως	25 mg ημερησίως έως clearance 15 ml/minute	25 mg ημερησίως μετά το πέρας της συνεδρίας

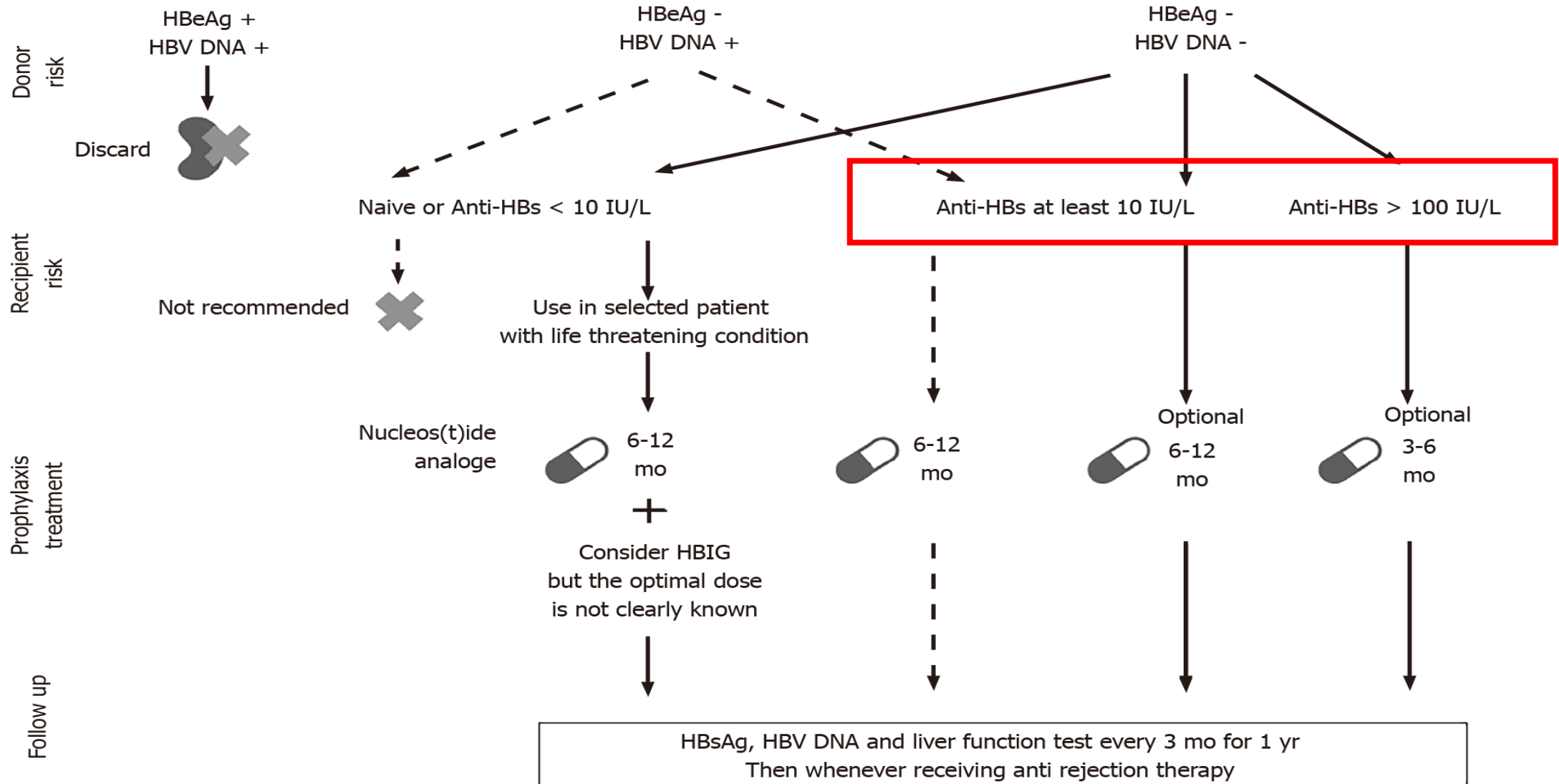
# Θεραπεία ηπατίτιδας Β και μεταμόσχευση νεφρού

**HBsAg(+)/HBcAb(+)** λήπτης και αρνητικός δότης: έναρξη ETV ή TAF τουλάχιστον 2 εβδομάδες προ της μεταμόσχευσης

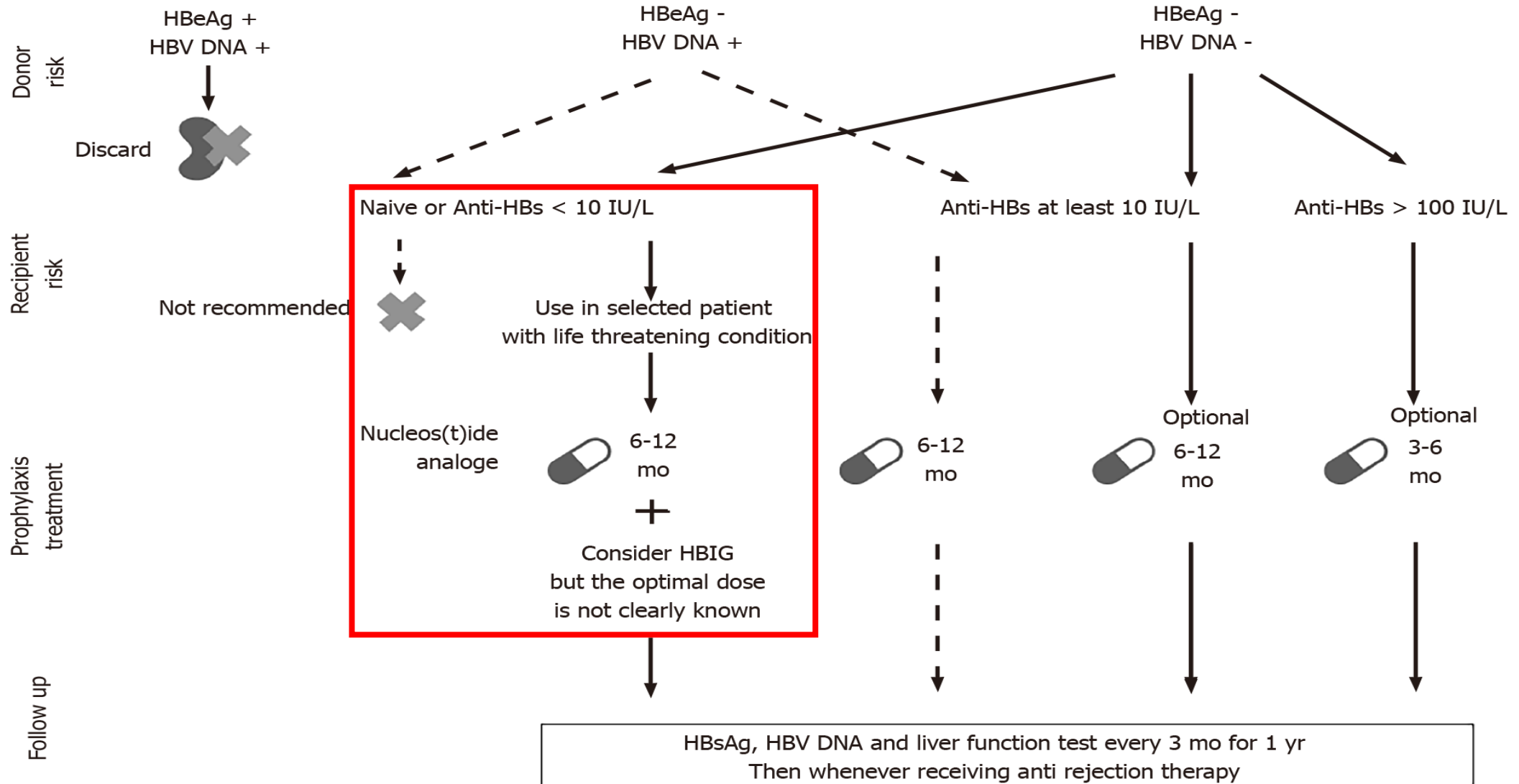
**HBsAg(-) / HBcAb(+)** λήπτης και αρνητικός δότης: παρακολούθηση και χορήγηση ETV ή TAF επί ορομετατροπής

**HBsAg(+)** δότης και αρνητικός λήπτης: επαρκής εμβολιασμός λήπτη, χορήγηση ETV ή TAF (ανεπαρκή δεδομένα!)

Hepatitis B antigen positive donor



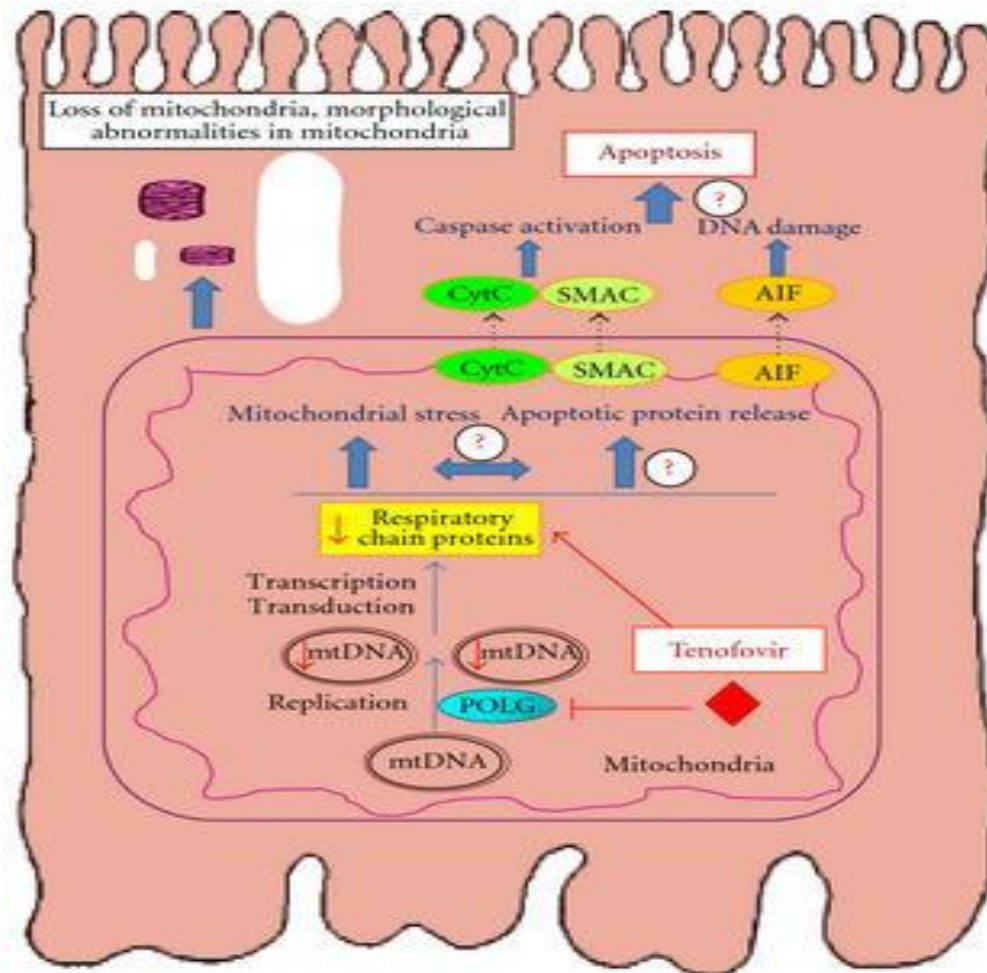
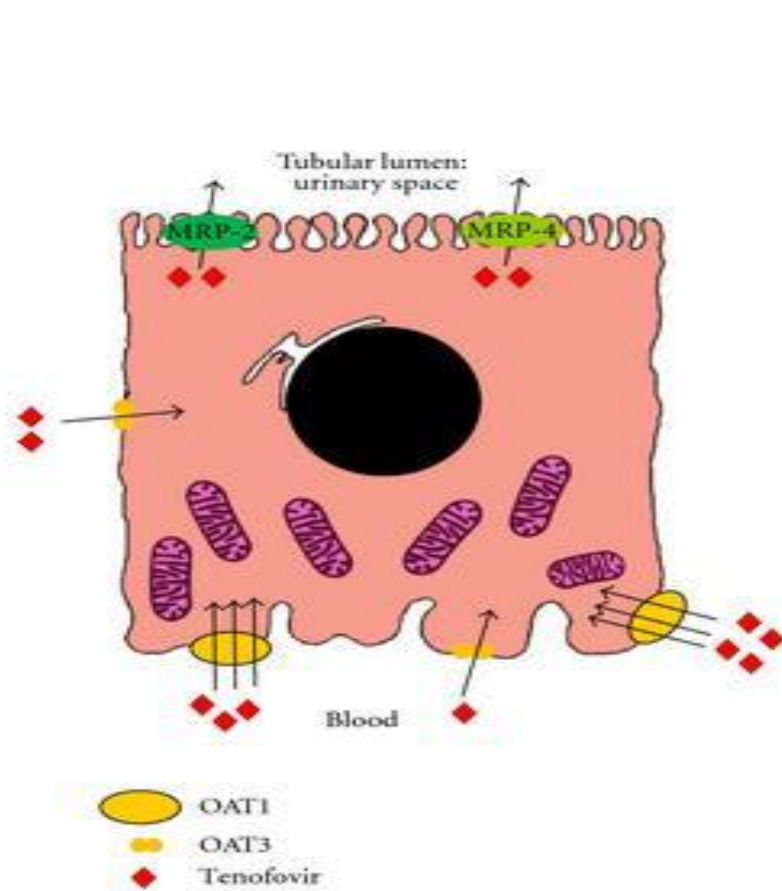
Hepatitis B antigen positive donor



# Περίγραμμα

- Εισαγωγή
- Επιπολασμός HBV σε ασθενείς με ΧΝΝ
- Νεφρική νόσος σχετιζόμενη με HBV λοίμωξη
- Παθογενετικοί μηχανισμοί
- Θεραπεία της HBV λοίμωξης στη ΧΝΝ
- Νεφροτοξικότητα σχετιζόμενη με τη λήψη τενοφοβίρης
- Πρόληψη της HBV λοίμωξης στη ΧΝΝ

# Νεφροτοξικότητα σχετιζόμενη με τη λήψη τενοφοβίρης



# Κλινικές εκδηλώσεις νεφροτοξικότητας σχετιζόμενης με τη λήψη τενοφοβίρης

- **Οξεία νεφρική βλάβη:** μεταβολική οξέωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ολιγουρία
- **Χρόνια έκθεση:** διάμεση ίνωση, πρωτεϊνουρία, υπέρταση, κόπωση, κατακράτηση υγρών. Υποκαλιαιμία και υπομαγνησισαιμία, αρρυθμίες, μυϊκές κράμπες
- **Σύνδρομο Fanconi:** υποφωσφαταιμία, κατανάλωση διττανθρακικών, γλυκοσουρία (με φυσιολογικό σάκχαρο αίματος), μεταβολική οξέωση



# Περίγραμμα

- Εισαγωγή
- Επιπολασμός HBV σε ασθενείς με ΧΝΝ
- Νεφρική νόσος σχετιζόμενη με HBV λοίμωξη
- Παθογενετικοί μηχανισμοί
- Θεραπεία της HBV λοίμωξης στη ΧΝΝ
- Νεφροτοξικότητα σχετιζόμενη με τη λήψη τενοφοβίρης
- Πρόληψη της HBV λοίμωξης στη ΧΝΝ

# Εμβόλια που κυκλοφορούν στην Ελλάδα

- Μονοδύναμα εμβόλια
  - HBvaxPro (Aventis Pasteur)
    - 5 µg/0,5ml (0-19 χρονών)
    - 10 µg/1ml (ενήλικες ≥20 χρονών)
    - 40 µg/1ml (αιμοκαθαιρόμενοι)
  - Engerix (GlaxoSmithKline)
    - 10 µg/0,5ml(0-19 χρονών)
    - 20 µg/1ml (ενήλικες ≥20 χρονών)
- Συνδυασμένα εμβόλια
  - Διφθερίτιδας-τετάνου-κοκκκύτη-πολυομυελίτιδας-Η. influenzae b-ηπατίτιδας Β
  - Διφθερίτιδας-τετάνου-κοκκκύτη-πολυομυελίτιδας-ηπατίτιδας Β

# Πρωτόκολλα εμβολιασμού

**Βασική Οδηγία:** Εμβολιάστε νωρίς, ιδανικά πριν ο eGFR πέσει < 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

## Υγιείς Ενήλικες

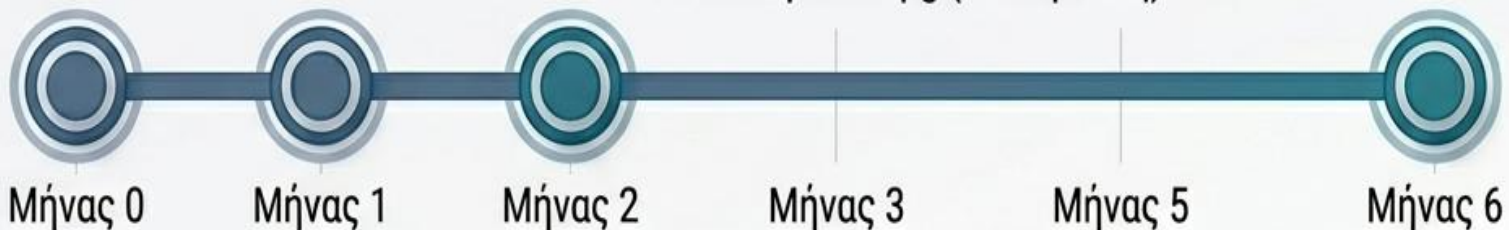
3 Δόσεις (0, 1, 6 μήνες)  
Δοσολογία: 20 μg (Κανονική)




 **Αποτέλεσμα:**  
Οροπροστασία > 95%

## Ασθενείς με ΧΝΝ / Αιμοκάθαρση

4 Διπλές Δόσεις (0, 1, 2, 6 μήνες)  
Δοσολογία: 40 μg (Διπλή δόση)



 **Αποτέλεσμα:**  
Οροπροστασία 50%-60%.  
Απαιτείται ετήσια παρακολούθηση και αναμνηστική δόση εάν τα anti-HBs πέσουν κάτω από 10 mIU/mL.

Ως συμπέρασμα:

# Η ενοποιημένη κλινική πορεία ΧΝΝ & ηπατίτιδας Β

## Φάση 1: πρώιμη ΧΝΝ (eGFR>30)

Προτεραιότητα:  
εμβολιασμός (4 διπλές  
δόσεις των 40μg) πριν την  
περαιτέρω επιδείνωση της  
ανοσίας (πριν GFR<15)

## Φάση 2: αιμοκάθαρση συντήρησης

Εντατικός έλεγχος για λανθάνουσα λοίμωξη  
Χρήση μη επεμβατικών δεικτών ηπατικής  
ίνωσης (γνώση περιορισμών)  
Έναρξη αντικής αγωγής με προσαρμογή  
δόσης

## Φάση 3: προ-μεταμοσχευτική διαχείριση

Προφυλακτική χορήγηση NA's 2+ εβδομάδες  
πριν  
Αναπροσαρμογή NA's βάσει της νέας  
φυσιολογικής κάθαρσης κρεατινίνης του  
μοσχεύματος

Η βέλτιστη διαχείριση απαιτεί διαρκή επικοινωνία μεταξύ νεφρολόγων και  
γαστρεντερολόγων αντιμετωπίζοντας  
στον ασθενή  
όχι δύο ξεχωριστά όργανα αλλά έναν ενιαίο, αλληλοεξαρτώμενο άξονα.

