ΤΕΥΧΟΣ 70 - ΑΠΡΙΛΙΟΣ - ΜΑΪΟΣ - ΙΟΥΝΙΟΣ 2016

INFO GastroEnterology & Hepatology

ΚΩΔΙΚΟΣ ΕΝΤΥΠΟΥ 015226 ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ ISSN 2241-9853

Το INFO GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY στο διαδίκτυο: www.iatrikionline.gr/gastroenterology_new.htm

Διακοπή μακροχρόνιας αντιϊκής αγωγής με νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα (NA) σε ασθενείς με HBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β

ΕΙΝΑΙ ΜΙΑ ΕΦΙΚΤΗ ΕΠΙΛΟΓΗ ΓΙΑ ΤΟ 2016;

ΣΕΛΙΔΑ 15

ΣΕΛΙΔΑ 4

Ο ρόλος των αντιποκινών στην ίνωση του ήπατος

ΣΕΛΙΔΑ 8

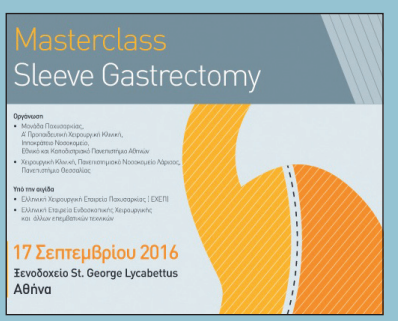
Γαστρεντερολογικό QUIZ

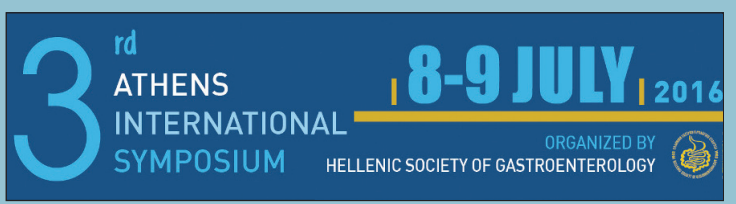
ΣΕΛΙΔΑ 16

Ηπατολογικό QUIZ

ΣΕΛΙΔΑ 18

Προσεχή Συνέδρια





ΣΕΛΙΔΑ 22

ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΑΥΚΑΣ
KAFKAS PUBLICATIONS
ΑΓ. ΓΕΩΡΓΙΟΥ 4, 153 42 ΑΓΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ
ΤΗΛ. & FAX: 210 67 77 590
E-mail: kafkas@otenet.gr, Website: www.kafkas-publications.com

Ιδιοκτήτης: Εκδόσεις Καυκάς
Εκδότης : ΕΛΕΝΑ ΛΑΓΑΝΑ

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος Συντακτικής Επιτροπής
ΣΠΗΛΙΟΣ ΜΑΝΩΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ: Γαστρεντερολόγος-Ηπατολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών, Β' Παθολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

Μέλη
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑΚΗΣ: Γαστρεντερολόγος, Διευθυντής, Γαστρεντερολογική Κλινική 417 Ν.Ι.Μ.Τ.Σ.
ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΥ: Παθολόγος-Ηπατολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Αθηνών, Β' Παθολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»
ΙΩΑΝΝΗΣ ΒΛΑΧΟΓΙΑΝΝΑΚΟΣ: Γαστρεντερολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών, Γαστρεντερολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΓΕΡΜΑΝΙΔΗΣ: Γαστρεντερολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Α.Π.Θ., Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ
ΙΩΑΝΝΗΣ ΓΟΥΛΗΣ: Γαστρεντερολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Α.Π.Θ., Δ' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο»
ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ ΚΑΡΑΤΑΠΑΝΗΣ: Παθολόγος-Ηπατολόγος, Διευθυντής, Α' Παθολογική Κλινική Γ.Ν. Ρόδου
ΜΑΡΙΑ ΜΕΛΑ: Γαστρεντερολόγος, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» - Οφθαλμιατρείο Αθηνών - Πολυκλινική
ΜΕΛΑΝΙ ΝΤΟΪΤΣ: Παθολόγος-Ηπατολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Αθηνών, Β' Παθολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»
ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΣΓΟΥΡΟΣ: Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής, Γαστρεντερολογική Κλινική Ν.Ν.Α.
ΓΕΡΑΣΙΜΟΣ ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ: Γαστρεντερολόγος, Διευθυντής, Γαστρεντερολογική Κλινική Ν.Ν.Α.
ΧΡΗΣΤΟΣ ΤΡΙΑΝΤΟΣ: Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής ΕΣΥ, Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. Πατρών
ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΧΟΛΟΓΚΙΤΑΣ: Παθολόγος-Ηπατολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Α.Π.Θ., Δ' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο»
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ: Γαστρεντερολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γ.Ν. Ιωαννίνων

Συντονιστής ύλης
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΝΤΟΣ: Ειδικός Παθολόγος, Β' Παθολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. Ιπποκράτειο

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΤΟΥ INFO GASTROENTEROLOGY

Το INFO GASTROENTEROLOGY δέχεται για δημοσίευση:
•Ανασκοπήσεις γαστρεντερολογικών ή ιατρικών θεμάτων, στις οποίες τονίζονται ιδιαίτερα οι σύγχρονες απόψεις.•Επίκαιρα γαστρεντερολογικά θέματα ή θέματα σχετιζόμενα με την ειδικότητα της Γαστρεντερολογίας. •Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις με πρακτικό ενδιαφέρον.•Αναφορά σε συνέδρια, επιστημονικές εκδηλώσεις που έγιναν, με παρουσίαση των αποτελεσμάτων των εργασιών τους και με ιδιαίτερη έμφαση στις σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις.•Κλινικοεργαστηριακά ή επιδημιολογικά θέματα.•Θέματα συνεχιζόμενης εκπαίδευσης στη Γαστρεντερολογία.•Σημαντικές ειδήσεις από τη δραστηριότητα επιστημονικών ιατρικών εταιρειών.•Ειδικά άρθρα.•Παρουσίαση σύγχρονης τεχνολογίας στη γαστρεντερολογία. •Ενημέρωση για τεχνικά θέματα που αφορούν τον τεχνικό εξοπλισμό του γαστρεντερολογικού ιατρείου ή των ενδοσκοπικών μονάδων.•Πρακτικές κατευθύνσεις σε δύσκολα γαστρεντερολογικά θέματα.•Επιστολές προς τη Σύνταξη.•Ανασκόπηση του διεθνούς Ιατρικού Τύπου.•Γαστρεντερολογικές ή ιατρικές εκδηλώσεις και δραστηριότητες.•Γαστρεντερολογία και Πληροφορική.•Γαστρεντερολογία και Ιστορία.•Βιβλιοπαρουσιάσεις, βιβλιοκρισίες.•Ερωτήσεις αυτοελέγχου γαστρεντερολογικών γνώσεων. •Αφιερώματα σε συναδέλφους που απεβίωσαν.•Νέα ιατροφαρμακευτικά προϊόντα.•Αγγελίες με ιατρικό περιεχόμενο.•Προαναγγελίες επιστημονικών εκδηλώσεων.•Επίσης, το INFO GASTROENTEROLOGY δέχεται για δημοσίευση χειρόγραφα που είναι σύντομες μεταφράσεις στα ελληνικά εργασιών που έχουν δημοσιευτεί σε ξενόγλωσσα περιοδικά.

Οδηγίες για τη σύνταξη εργασιών στο INFO GASTROENTEROLOGY:

Οι εργασίες που υποβάλλονται για δημοσίευση πρέπει να αποστέλλονται σε ηλεκτρονική μορφή: α) είτε σε CD με το κείμενο σε αρχείο Word και τις φωτογραφίες σε μορφή jpg σε υψηλή ανάλυση (300 dpi) ή τυπωμένες σε φωτογραφικό χαρτί (glossy), β) είτε στην ηλεκτρονική διεύθυνση kafkas@otenet.gr με την ένδειξη «Για την εφημερίδα INFO GASTRENTEROLOGY».
Το κείμενο που αποστέλλεται πρέπει να αποτελείται από τα εξής στοιχεία: α) Σελίδα τίτλου (περιλαμβάνει τον τίτλο και στοιχεία των συγγραφέων: ονοματεπώνυμο, ιδιότητα, διεύθυνση, τηλέφωνο, fax, e-mail), β) Κείμενο, γ) Βιβλιογραφία, δ) Πίνακες - Σχέδια (σε ξεχωριστό φύλλο το καθένα), ε) Υπότιτλοι των εικόνων.
Ο συγγραφέας είναι υπεύθυνος για το περιεχόμενο της εργασίας του, καθώς και για την εγκυρότητα και τα δικαιώματα των χρησιμοποιούμενων πηγών. Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να επιφέρει κάθε αλλαγή που κρίνει αναγκαία για την καλύτερη παρουσίαση της ύλης, χωρίς να αλλοιώνεται η έννοια του κειμένου.
Σημείωση: Κείμενα δημοσιευμένα ή μη, καθώς και σχήματα, φωτογραφίες, διαφάνειες και CD που υποβάλλονται προς δημοσίευση, δεν επιστρέφονται.
Παρακαλώ αποστείλετε το υλικό προς δημοσίευση στην παρακάτω διεύθυνση: ΠΡΟΣ: INFO GASTROENTEROLOGY
Εκδόσεις Καυκάς, ΑΓ. ΓΕΩΡΓΙΟΥ 4, 153 42 ΑΓ. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ
Υπόψη: κ. Μαρία Γκελντή, Τηλ. & Fax: 210 6777590
e-mail: kafkas@otenet.gr

EDITORIAL

Αγαπητοί αναγνώστες,

το δεύτερο τεύχος του περιοδικού για το 2016 έρχεται στα πρόθυρα του καλοκαιριού και ευελπιστούμε να σας προσφέρει ενδιαφέρον και σύγχρονο υλικό για ανάγνωση, ενημέρωση και προβληματισμό, πριν ή μετά την πολυαναμενόμενη για όλους θερινή ανάπαυλα.

Στο τεύχος αυτό κυριαρχεί το περιεχόμενο από το χώρο της ηπατολογίας, με την προσδοκία να αναδείξει το κλινικό και ερευνητικό ενδιαφέρον που συγκεντρώνεται στις μέρες μας στον τομέα αυτό.

Στις σελίδες μας θα βρείτε δυο πολύ ενδιαφέροντα άρθρα σχετικά με τη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β. Στο πρώτο, ο Δ. Σαμωνάκης περιγράφει συνοπτικά και ουσιαστικά τα χαρακτηριστικά της ασθένειας και τις νεότερες εξελίξεις στη θεραπευτική της, ενώ στο δεύτερο –των Χ. Κρανιδιώτη και συνεργατών– αναπτύσσονται οι προβληματισμοί γύρω από τη δυνατότητα διακοπής της υπάρχουσας θεραπείας με νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα στην υποομάδα των ασθενών με HBeAg(-) ΧΗΒ και τις συνέπειες για τον ασθενή, που αποτελούν αντικείμενο της τρέχουσας έρευνας και συζήτησης.

Από το χώρο της βασικής έρευνας, οι κκ. Καλαφατέλη και Τριάντος από την Πάτρα μας παρουσιάζουν μια πολύ ενδιαφέρουσα ανασκόπηση σχετικά με τις αδιποκίνες και τη συσχέτισή τους με την παθολογία του ήπατος, ένα θέμα που έχει κεντρικό ρόλο στην κατανόηση της εξέλιξης του μεταβολικού συνδρόμου και ενδεχόμενα αποτελεί κλειδί στη χάραξη αποτελεσματικής θεραπευτικής στρατηγικής εναντίον του.

Το ηπατολογικό κουίζ σας προσφέρει την ευκαιρία να χειριστείτε μια ασθενή με ηπατίτιδα C, με τη βοήθεια των θεραπευτικών δυνατοτήτων που προσφέρει η νέα ομάδα των Αμέσως Δρώντων Αντιϊκών φαρμάκων, ενώ για να μη θεωρηθεί ότι το κομμάτι της ενδοσκόπησης απουσιάζει από το τεύχος, στο γαστρεντερολογικό μας κουίζ θα βρείτε μια διαγνωστική πρόκληση που απαιτεί προσεκτική ματιά και συνδυαστική διαφοροδιαγνωστική σκέψη.

Σας ευχόμαστε καλή ανάγνωση και ένα αναζωογονητικό καλοκαίρι!

Για τη Συντακτική επιτροπή
Γεώργιος Α. Κοντός

Νεότερα δεδομένα στην Ηπατίτιδα Β

ΔΗΜΗΤΡΗΣ Ν. ΣΑΜΩΝΑΚΗΣ
Γαστρεντερολόγος - Ηπατολόγος, Γαστρεντερολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου

Η ηπατίτιδα Β είναι η συχνότερη χρόνια ιογενής λοίμωξη στον κόσμο. Εκτιμάται ότι 2 δισεκατομμύρια άνθρωποι έχουν μολυνθεί και περισσότεροι από 350 εκατομμύρια είναι φορείς του ιού. Η ανθρωπότητα σήμερα διαθέτει ασφαλή και αποτελεσματικά εμβόλια καθώς και αποτελεσματικά αντιϊκά φάρμακα, εντούτοις το πρόβλημα παραμένει σε πολλά επίπεδα. Ποια όμως είναι τα νεότερα δεδομένα;

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ εκτιμάται ότι το 2010 το ήμισυ της θνησιμότητας από ηπατοκυτταρικό καρκίνο σχετίζονταν με HBV λοίμωξη, ενώ την προηγούμενη δεκαετία η σχετική με τον ΗΚΚ θνησιμότητα αυξήθηκε κατά 62% και με την κίρρωση κατά 29%. Από την άλλη πλευρά, η εφαρμογή του εμβολιασμού σε παγκόσμια κλίμακα έχει οδηγήσει σε κάθετη πτώση του επιπολασμού σε αρκετά μέρη του κόσμου που προηγουμένως ήταν υψηλός, αλλά και στην επίπτωση του ΗΚΚ. Τα περισσότερα εμβόλια γίνονται από ανασυνδυασμένο DNA που εκφράζουν μόνο HBsAg. Επιπρόσθετα υπάρχει συνδυασμένο εμβόλιο που προστατεύει και έναντι της ηπατίτιδας Α. Ανταπόκριση στο εμβόλιο (anti-HBs >10 mIU/ml) στο 95% των ανοσοεπαρκών, θεωρείται ότι διαρκεί τουλάχιστον 15 χρόνια και παρότι ο τίτλος φθίνει, εντούτοις παραμένει ανοσολογική μνήμη. Τα τελευταία δεδομένα υποστηρίζουν ότι δεν είναι αναγκαία η αναμνηστική δόση, εκτός ίσως από τις ομάδες υψηλού κινδύνου. Εικαζόμενες συσχετίσεις με πολλαπλή σκλήρυνση και αυτισμό δεν έχουν αποδειχτεί και δεν υφίστανται. Επιδημιολογικά, τέλος, η μετανάστευση πληθυσμών έχει σημαντικό αντίκτυπο στον επιπολασμό σε χώρες υψηλότερου βιοτικού επιπέδου.

Διαγνωστικά έχει αναδειχθεί η σημασία της «κρύφιας» λοίμωξης (occult) HBV [anti-HBc (+), HBsAg (-), HBV DNA (+/-), πολλοί με (+) HBV DNA ενδοηπατικά] σε σχέση με την αναζωπύρωση μετά από ισχυρή ανοσοκαταστολή ή χημειοθεραπεία για διάφορα νοσήματα. Τα τελευταία χρόνια έχει τεκμηριωθεί η σημασία της μέτρησης των επιπέδων HBsAg στον ορό, που σχετίζονται με τα επίπεδα του υπερελικωμένου DNA (cccDNA), ιδίως στους eAg (+) ασθενείς. Η παρακολούθηση των επιπέδων του HBsAg προβλέπει την απάντηση στην ιντερφερόνη, καθώς και ποιοι eAg (-) ασθενείς με φυσιολογικές τρανσαμινάσες θα έχουν πρόοδο νόσου.

Ανοσοπαθογενετικά, ο ιός της ηπατίτιδας Β δεν είναι άμεσα κυτταροπαθογόνος. Τόσο η βλάβη στο ήπαρ όσο και ο έλεγχος του ιού γίνονται με ανοσολογικούς μηχανισμούς, και το τελικό αποτέλεσμα είναι αποτέλεσμα σύνθετου παιχνιδιού μεταξύ του ιικού πολλαπλασιασμού και της απάντησης του ξενιστή. Ενίοτε ιδιαιτέρως εκσεσημασμένη ανοσολογική απάντηση θεωρείται αίτιο κεραυνοβόλου HBV λοίμωξης, ενώ εξάρσεις χρονίας νόσου με αύξηση τρανσαμινασών (flares) έχουν επίσης ανοσολογικό υπόβαθρο.

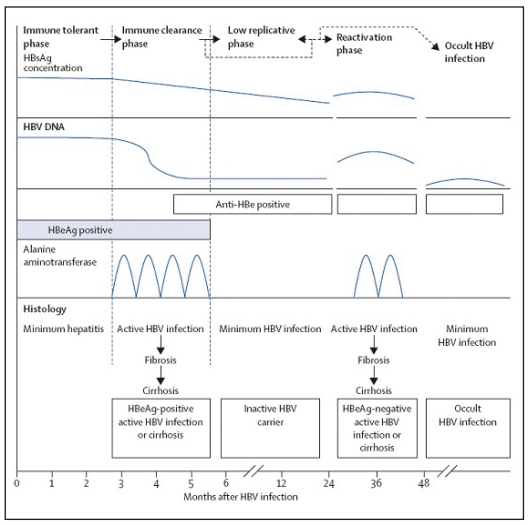
Ιολογικά, το cccDNA ευρίσκεται στον πυρήνα του ηπατοκυττάρου ως μίνι χρωμόσωμα και αποτελεί το μεταγραφικό υπόστρωμα του ιού, η δε διατήρησή του είναι απαραίτητη για την παραμονή του ιού. Ο πολλαπλασιασμός του HBV περιλαμβάνει την αντίστροφη μεταγραφή του προγενομικού RNA ενδιάμεσα σε HBV DNA. Στην αντίστροφη μεταγραφή εύκολα επισυμβαίνουν λάθη και ο ρυθμός μεταλλαγών είναι υψηλός.

Η εξαφάνιση του γονιδιώματος του ιού από το προσβεβλημένο ήπαρ είναι πολύ δύσκολη καθώς φαίνεται να απαιτείται είτε ανοσολογικής αρχής καταστροφή των προσβεβλημένων ηπατοκυττάρων, είτε επαγωγή της αποδόμησης και απώλεια του cccDNA. Ιδιαίτερης προσοχής για λόγους ανάπτυξης νεότερων θεραπειών έχει τύχει ο υποδοχέας εισόδου του HBV στα ηπατοκύτταρα, ένα πολυπεπτίδιο ταυροχολικού νατρίου (NTCP, διαμεμβρανικός υποδοχέας, μεσολαβεί στην εξαρτώμενη από Na^+ πρόσληψη χολικών αλάτων – Το Myrcludex είναι συνθετικό λιποπετίδιο που εμποδίζει αποτελεσματικά την είσοδο του ιού – βάση ανάπτυξης νεότερων αντιϊκών φαρμάκων). Τέλος, είναι γνωστές από παλιά οι μεταλλαγές που σχετίζονται με την ύπαρξη της eAg (-) λοίμωξης, όπως και η ύπαρξη γονοτύπων (10) του ιού που μπορεί να σχετίζονται με την πρόοδο της νόσου και την απάντηση στην ιντερφερόνη.

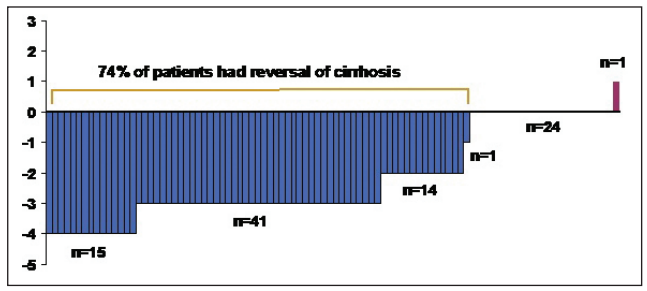
Η φυσική ιστορία της λοίμωξης είναι καλά καθορισμένη (Διάγραμμα 1). Στην αξιολόγηση της βαρύτητας της νόσου και την πρόγνωση έχουν κερδίσει θέση μη επεμβατικές μέθοδοι εκτίμησης της ίνωσης, τόσο με ορολογικούς δείκτες, αλλά κυρίως με τη μέτρηση της ηπατικής σκληρίας μέσω του Fibroscan. Πολλές μελέτες έχουν τεκμηριώσει την πολύ καλή αντιστοιχία στον προσδιορισμό της ίνωσης μεταξύ Fibroscan και βιοψίας ήπατος που εξακολουθεί να είναι το μέτρο σύγκρισης.

Πολλές είναι οι εξελίξεις στην αντιμετώπιση της ηπατίτιδας Β. Θεραπευτικά, στόχος της αντιϊκής αγωγής είναι η παρατεταμένη καταστολή του HBV DNA και της ηπατικής φλεγμονής, προλαμβάνοντας έτσι την εξέλιξη σε κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Υπέρτατος στόχος είναι η ορομετατροπή του HbsAg και η ανάπτυξη antiHBs.

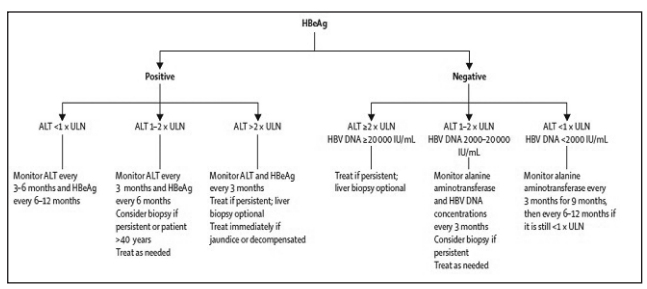
Η ιντερφερόνη με αντιϊκή και ανοσορρυθμιστική δράση ανήκει στις θεραπείες 1ης γραμμής. Ένα έτος



Διάγραμμα 1. Οι φάσεις της χρόνιας HBV λοίμωξης (Trepo, Chan, Lok – Lancet 2014)



Διάγραμμα 2. Μεταβολή στην ίνωση (Ishak fibrosis score) στα 5 χρόνια - με κίρρωση στην 1η βιοψία - υπό τενοφοβίρη - AASLD 2014



Διάγραμμα 3. Ενδείξεις θεραπείας σε μη κιρρωτικούς με χρόνια Β λοίμωξη (Trepo, Chan, Lok – Lancet 2014)

PEG-IFN με ή χωρίς λαμιβουδίνη σε eAg (+) οδήγησε σε ορομετατροπή του eAg περίπου 30% & του HBsAg περίπου 3-7%, 24 wk μετά το τέλος θεραπείας. Σε eAg (-), ένα έτος αγωγής με PEG-IFN με ή χωρίς λαμιβουδίνη οδήγησε σε ομαλοποίηση τρανσαμινασών & πτώση του HBV DNA <10,000 IU/ml σε 25% των ασθενών & απώλεια του sAg στο 9%, τρία χρόνια μετά το τέλος θεραπείας. Η πτώση των τίτλων του sAg [eAg (+) ασθενείς] είναι ισχυρός προγνωστικός παράγων στην απάντηση στην ιντερφερόνη (διαφορετικοί κανόνες διακοπής αναλόγως γονοτύπου). Για τους eAg (-) δεν υπάρχουν προγνωστικοί παράγοντες προ θεραπείας, όμως η μείωση του sAg τις πρώτες 12-24 εβδομάδες θεραπείας προβλέπουν παρατεταμένη ανταπόκριση.

Τα νουκλεοσι-(τι)-δικά ανάλογα δρουν αναστέλλοντας την ανάστροφη μεταγραφή του προγενομικού RNA σε HBV DNA, αλλά δεν έχουν άμεση επίδραση στο cccDNA, γεγονός που εξηγεί την υποτροπή μετά τη διακοπή τους. Τα αποτελέσματα σε παρατεινόμενη θεραπεία είναι πολύ ικανοποιητικά ως προς τη βιοχημική ανταπόκριση, την καταστολή του DNA και τη ορομετατροπή του eAg, αλλά είναι φτωχά στην απώλεια του sAg [στα 5 χρόνια, για τους eAg (+) 0-10% και για τους eAg (-) 0-5%]. Το πρόβλημα της αντοχής έχει πρακτικά αντιμετωπισθεί με τα ισχυρότερα αντιϊκά όπως η τενοφοβίρη (0% στα 8 χρόνια) και η εντεκαβίρη (<1.5% στα 5 χρόνια), με σχεδόν μηδενική αντοχή. Επιπλέον, έχει τεκμηριωθεί η αναστροφή της ίνωσης, ακόμη και της κίρρωσης, σε ασθενείς υπό αγωγή με τα ανάλογα πρώτης γραμμής (Διάγραμμα 2). Για λιγότερο ισχυρά ανάλογα όπως η λαμιβουδίνη και τελμπιβουδίνη έχει σημασία η απάντηση του ασθενούς στις 12- 24 εβδομάδες, ενώ για την τελευταία υπάρχουν δεδομένα για βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας (χωρίς επαρκή ερμηνεία της παρατήρησης). Πρόσφατα δεδομένα τυχαιοποιημένης μελέτης συνδυασμού τενοφοβίρης με PEG-IFN έδειξαν σημαντική αύξηση της κάθαρσης του sAg (περίπου 9%) στις 72 εβδομάδες.

Η επιλογή των ασθενών προς θεραπεία αποτελεί σημαντική απόφαση και απαιτεί συνεκτίμηση πολλών παραμέτρων. Βέβαιον είναι ότι άμεση θεραπεία απαιτείται σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια, μη αντιρροπούμενη κίρρωση ή σοβαρές εξάρσεις της χρόνιας Β λοίμωξης. Στο Διάγραμμα 3 περιγράφονται οι ενδείξεις σύμφωνα με το AASLD. Η απόφαση να διακοπεί η αντιϊκή θεραπεία είναι εξίσου δύσκολη. Η ορομετατροπή του sAg σε anti-HBs αποτελεί ένα ρεαλιστικό αλλά ασυνήθιστο σενάριο διακοπής της αγωγής, τόσο σε eAg (+) όσο και σε eAg (-). Οι διεθνείς οδηγίες συμφωνούν ότι σε eAg (+) ασθενείς, εφόσον γίνει ορομετατροπή σε anti-HBe και το HBV-DNA είναι μη ανιχνεύσιμο, μπορούν να διακοπούν τα ανάλογα μετά από θεραπεία 6-12 μηνών. Πρόσφατα δεδομένα και για τη δύσκολη ομάδα των eAg (-) έδειξαν ότι είναι δυνατή η διακοπή χωρίς μείζονα κλινικά συμβάματα (προγνωστικός ρόλος και εδώ των επιπέδων HBsAg).

Η προσέγγιση στην ολοένα αυξανόμενη ομάδα των ασθενών με ορολογικούς δείκτες HBV λοίμωξης και ανάγκη για ανοσοκαταστολή ή χημειοθεραπεία έχει συζητηθεί στη βιβλιογραφία, με την ομάδα των anti-HBc (+) να επιφέρει μεγαλύτερο προβληματισμό (Πίνακας 1). Τέλος, η προφύλαξη των εγκύων με υψηλή ιαιμία στο 3ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης είναι τεκμηριωμένη με ισχυρά δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, με φάρμακα εκλογής την τενοφορβίρη και τελμπιβουδίνη και κατά δεύτερο λόγο τη λαμιβουδίνη (κυρίως λόγω κλινικής εμπειρίας).

Table 2 | Risk stratification for HBV reactivation

Level of risk	HBsAg+	HBsAg- and anti-HBc+*	Antiviral therapy
High risk	Chemotherapy; anti-CD20 and/or anti-CD52 agents; immunosuppressive therapy for transplantation (stem cell, solid organ); steroids in combination with other immunosuppressive	Chemotherapy for haematological malignancies; anti-CD20 and/or anti-CD52 agents	Prophylaxis
Moderate risk	Anti-TNF agents; maintenance low dose steroids alone‡; other immunosuppressive therapy without steroids‡	Chemotherapy for solid tumours‡; immunosuppressive therapy for transplantation (stem cell, solid organ)‡; steroids in combination with other immunosuppressive therapy‡	Prophylaxis or pre-emptive
Low risk	Steroids alone for a few days‡	Anti-TNF agent‡; maintenance on low-dose steroids alone‡; other immunosuppressive therapy without steroids‡	No prophylaxis

*Risk of HBV reactivation in HBsAg-/anti-HBc+ patients with detectable serum HBV DNA at baseline should be considered the same as HBsAg+ patients. ‡HBV reactivation has been reported in these settings, but there is limited data to classify risk. Abbreviations: +, positive; –, negative; anti-HBc, anti-hepatitis B core antibody IgG; HBsAg, hepatitis B surface antigen.

Πίνακας 1. Κίνδυνος επαναδραστηριοποίησης HBV αναλόγως θεραπείας (Hwang & Lok, Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Yapali S, Talaat N, Lok AS "Management of Hepatitis B: Our Practice and How It Relates to the Guidelines" Clinical Gastroenterology and Hepatology 2014;12:16–26
2. Trepo C, Chan HLY, Lok AS "Hepatitis B virus infection" Lancet 2014; 384: 2053-2063
3. Hwang JP, Lok ASF "Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy" Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013 doi:10.1038/nrgastro.2013.216
4. EASL Clinical Practice Guidelines: "Management of chronic hepatitis B virus infection" Journal of Hepatology 2012 vol. 57 j 167–185
5. "Optimal Management of Hepatitis B Infection" EASL special conference, Sept 25-27, 2014 – Athens Greece

ΣΥΝΤΟΜΕΥΜΕΝΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1.ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Laprazol FasTab 15 mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα, Laprazol FasTab 30 mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**: Κάθε δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα περιέχει 15 **mg λανσοπραζόλη. Κάθε δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα περ**ιέχει 30 **mg λανσοπραζόλη. Έκδοχο(α): Κάθε δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα 15 mg περιέχει 15 mg λακτόζη και 4,5 mg ασπαρτάμη. Κάθε δισκίο διασπειρόμε**νο στο στόμα 30 mg περιέχει 30 mg λακτόζη και 9,0 mg ασπαρτάμη. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**: Laprazol **FasTab 15 mg: δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα χρώματος λευκού έως υποκίτρινου. Κάθε δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα περιέχει πορτοκαλί έως σκού**ρα καστανά μικροκοκκία. Laprazol FasTab 30 mg: δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα χρώματος λευκού έως υποκίτρινου. Κάθε δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα περιέχει πορτοκαλί έως σκούρα καστανά μικροκοκκία. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** •Θεραπεία του δωδεκαδακτυλικού και γαστρικού έλκους •Θεραπεία οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση •Προφύλαξη από οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση •Εκρίζωση του **Helicobacter pylori (H. pylori)** με ταυτόχρονη χορήγηση κατάλληλης αντιβιοτικής αγωγής για τη θεραπεία των ελκών που σχετίζονται με **H. pylori** •Θεραπεία καλοήθους γαστρικού έλκους και δωδεκαδακτυλικού έλκους που σχετίζονται με ΜΣΑΦ σε ασθενείς στους οποίους απαιτείται συνεχής αγωγή με ΜΣΑΦ •Προφύλαξη από γαστρικό έλκος και δωδεκαδακτυλικό έλκος που σχετίζονται με ΜΣΑΦ σε ασθενείς που κινδυνεύουν (βλέπε παράγραφο 4.2) στους οποίους απαιτείται συνεχής θεραπεία •Συμπτωματική γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος •Σύνδρομο Zollinger-Ellison **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Για άριστο αποτέλεσμα, το Laprazol FasTab πρέπει να λαμβάνεται μία φορά την ημέρα το πρωί, εκτός εάν χρησιμοποιείται για την εκρίζωση του **H. pylori** όπου η θεραπεία πρέπει να είναι δύο φορές την ημέρα, μία το πρωί και μία το βράδυ. Το Laprazol FasTab πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από το φαγητό (βλέπε παράγραφο 5.2). Το Laprazol FasTab έχει γεύση φράουλας και πρέπει να τοποθετείται πάνω στη γλώσσα και να γλείφεται απαλά. Το δισκίο διασπείρεται γρήγορα στο στόμα, απελευθερώνοντας τα γαστροανθεκτικά μικροκοκκία τα οποία καταπίνονται με το σάλιο του ασθενή. Εναλλακτικά, το δισκίο μπορεί να καταποθεί ολόκληρο με νερό. Τα διασπειρόμενα στο στόμα δισκία μπορούν να διασκορπιστούν σε μία μικρή ποσότητα νερού και να χορηγηθούν μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ή με σύριγγα από το στόμα. Θεραπεία δωδεκαδακτυλικού έλκους: Η συνιστώμενη δόση είναι 30 mg μία φορά την ημέρα για 2 εβδομάδες. Σε ασθενείς που δεν έχει γίνει πλήρης επούλωση μέσα στο διάστημα αυτό, η αγωγή συνεχίζεται με την ίδια δόση για ακόμα δύο εβδομάδες. Θεραπεία γαστρικού έλκους: Η συνιστώμενη δόση είναι 30 **mg μία φορά την η**μέρα για 4 εβδομάδες. Το έλκος συνήθως επουλώνεται μέσα σε 4 εβδομάδες, αλλά σε ασθενείς που δεν έχει γίνει πλήρης επούλωση μέσα στο διάστημα αυτό, η αγωγή μπορεί να συνεχιστεί με την ίδια δόση για ακόμα 4 εβδομάδες. Οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση: Η συνιστώμενη δόση είναι 30 mg μία φορά την ημέρα για 4 εβδομάδες. Σε ασθενείς που δεν έχει γίνει πλήρης επούλωση μέσα στο διάστημα αυτό, η αγωγή μπορεί να συνεχιστεί με την ίδια δόση για ακόμα 4 εβδομάδες. Προφύλαξη από οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση: 15 mg μία φορά την ημέρα. Η δόση μπορεί να χρειασθεί να αυξηθεί έως 30 mg την ημέρα. Εκρίζωση του Helicobacter pylori: Όταν επιλέγεται ο κατάλληλος συνδυασμός θεραπείας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες τοπικές συστάσεις σχετικά με τη μικροβιακή αντοχή, τη διάρκεια της θεραπείας, (πιο συχνά 7 ημέρες αλλά μερικές φορές έως 14 ημέρες) και την ενδεδειγμένη χρήση μικροβιακών φαρμάκων. Η συνιστώμενη δόση είναι 30 mg Laprazol FasTab δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες σε συνδυασμό με ένα από τα παρακάτω: κλαριθρομυκίνη 250-500 mg δύο φορές την ημέρα + αμοξικιλλίνη 1 **g δύο φορές την ημέρα, κλαριθρομυκίνη 250 mg δύο φορές την ημέρα + μετρονιδαζόλη 400-500 mg δύο φορές την ημέρα . Τα αποτελέ**σματα εκρίζωσης του **H. pylori** που λαμβάνονται όταν η κλαριθρομυκίνη συνδυάζεται είτε με αμοξικιλλίνη είτε με μετρονιδαζόλη υπολογίζονται έως 90%, όταν γίνεται συνδυασμός με Laprazol FasTab. Έξι μήνες μετά από επιτυχή θεραπεία εκρίζωσης, ο κίνδυνος επαναμόλυνσης είναι χαμηλός και επομένως είναι απίθανη η υποτροπή. Έχει επίσης εξετασθεί η χρήση ενός σχήματος που περιλαμβάνει λανσοπραζόλη 30 **mg δύο φορές την ημέρα, αμοξικιλλίνη 1 g δύο φορές την ημέ**ρα και μετρονιδαζόλη 400-500 **mg δύο φορές την ημέρα. Χαμηλότερα ποσοστά εκρίζωσης παρατηρήθηκαν με τη χρήση αυτού του συνδυασμού παρά με τα σχήματα που περιλαμβάνουν κλαριθρομυκίνη.** Αυτό μπορεί να είναι κατάλληλο για εκείνους που δεν μπορούν να λάβουν κλαριθρομυκίνη ως μέρος της θεραπείας εκρίζωσης, όταν τα τοπικά ποσοστά αντοχής στη μετρονιδαζόλη είναι χαμηλά. Θεραπεία καλοήθους γαστρικού έλκους και δωδεκαδακτυλικού έλκους που σχετίζονται με ΜΣΑΦ σε ασθενείς στους οποίους απαιτείται συνεχής αγωγή με ΜΣΑΦ: 30 mg μία φορά την ημέρα για τέσσερις εβδομάδες. Σε ασθενείς που δεν έχει γίνει πλήρης επούλωση η αγωγή μπορεί να συνεχιστεί για ακόμα τέσσερις εβδομάδες. Σε ασθενείς που κινδυνεύουν ή δε έλκη που είναι δύσκολο να επουλωθούν, πρέπει να γίνεται πιθανώς αγωγή για μεγαλύτερο διάστημα και/ή υψηλότερη δόση. Προφύλαξη από γαστρικά και δωδεκαδακτυλικά έλκη που σχετίζονται με ΜΣΑΦ σε ασθενείς που κινδυνεύουν (όπως ηλικίας > 65 ή με ιστορικό γαστρικού ή δωδεκαδακτυλικού έλκους) στους οποίους απαιτείται παρατεταμένη θεραπεία με ΜΣΑΦ: 15 mg μία φορά την ημέρα. Εάν η θεραπεία αποτύχει πρέπει να χρησιμοποιηθεί η δόση των 30 mg μία φορά την ημέρα. Συμπτωματική γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος: Η συνιστώμενη δόση είναι 15 mg ή 30 mg την ημέρα. Η ανακούφιση από τα συμπτώματα επιτυγχάνεται γρήγορα. Πρέπει να εξετάζεται εξατομίκευση της δόσης. Εάν δεν υπάρξει ανακούφιση από τα συμπτώματα μέσα σε 4 εβδομάδες με δόση 30 mg την ημέρα, συνιστώνται περαιτέρω εξετάσεις. Σύνδρομο Zollinger-Ellison: Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 60 mg μία φορά την ημέρα. Η δόση πρέπει να εξατομικεύεται και η αγωγή να συνεχίζεται για όσο διάστημα είναι απαραίτητο. Έχουν χρησιμοποιηθεί δόσεις έως 180 mg την ημέρα. Εάν η απαιτούμενη ημερήσια δόση υπερβαίνει τα 120 mg, πρέπει να δίδεται σε δύο διαιρεμένες δόσεις. Διαταραχή της ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας: Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική νόσο πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά και συνιστάται μείωση κατά 50% της ημερήσιας δόσης (βλέπε παράγραφο 4.4. και 5.2). Ηλικιωμένοι: Λόγω της μειωμένης κάθαρσης της λανσοπραζόλης στους ηλικιωμένους μπορεί να απαιτηθεί η ρύθμιση της δόσης με βάση τις εξατομικευμένες ανάγκες. Η ημερήσια δόση των 30 mg δεν πρέπει να υπερβαίνεται στους ηλικιωμένους εκτός εάν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις που το επιβάλλουν. Παιδιά: Η χρήση του Laprazol **FasTab δεν συνιστάται σε παιδιά επειδή τα κλινικά δεδομένα είναι περιορισμένα (βλέπε επίσης παράγραφο 5.2). Η θεραπεία μικρών παιδιών η**λικίας κάτω του ενός έτους πρέπει να αποφεύγεται καθώς τα διαθέσιμα δεδομένα δεν έδειξαν ευεργετικά αποτελέσματα στη θεραπεία της γαστρο-οισοφαγικής παλινδρομικής νόσου. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Η λανσοπραζόλη δεν πρέπει να χορηγείται με αταζαναβίρη (βλέπε παράγραφο 4.5). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Όπως με άλλες θεραπείες κατά του έλκους, η πιθανότητα κακοήθους γαστρικού όγκου πρέπει να αποκλείεται όταν γίνεται θεραπεία γαστρικού έλκους με λανσοπραζόλη επειδή η λανσοπραζόλη μπορεί να καλύψει τα συμπτώματα και να καθυστερήσει τη διάγνωση. Η λανσοπραζόλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2). Η μειωμένη γαστρική οξύτητα εξαιτίας της λανσοπραζόλης αναμένεται να προκαλέσει αύξηση των γαστρικών συγκεντρώσεων των μικροβίων που ανευρίσκονται φυσιολογικά στο γαστρεντερικό σωλήνα. Η θεραπεία με λανσοπραζόλη μπορεί να οδηγήσει σε μια ελαφρά αύξηση του κινδύνου λοιμώξεων του γαστρεντερικού όπως από **Salmonella** και **Campylobacter**. Σε ασθενείς με γαστρο-δωδεκαδακτυλικά έλκη, πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα λοίμωξης από **H. pylori** ως αιτιολογικός παράγοντας. Εάν η λανσοπραζόλη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αντιβιοτικά για τη θεραπεία εκρίζωσης του **H. pylori**, τότε πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες χρήσης αυτών των αντιβιοτικών. Λόγω των περιορισμένων στοιχείων ασφάλειας σε ασθενείς σε θεραπεία συντήρησης για διάστημα μεγαλύτερο του 1 έτους, πρέπει να πραγματοποιείται τακτική επανεξέταση της θεραπείας και προσεκτική αξιολόγηση του κινδύνου/οφέλους σε αυτούς τους ασθενείς. Πολύ σπάνιες περιπτώσεις κολίτιδας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν λανσοπραζόλη. Επομένως, στην περίπτωση βαριάς και/ή επίμονης διάρροιας, πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας. Η αγωγή για την πρόληψη του πεπτικού έλκους σε ασθενείς που απαιτούν συνεχή αγωγή με ΜΣΑΦ πρέπει να περιορίζεται στους ασθενείς υψηλού κινδύνου (π.χ. προηγούμενη αιμορραγία του γαστρεντερικού, διάτρηση ή έλκος, προχωρημένη ηλικία, ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που είναι γνωστό ότι αυξάνουν την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από το ανώτερο γαστρεντερικό [π.χ. κορτικοστεροειδή ή αντιπηκτικά], την παρουσία ενός σημαντικού παράγοντα συν-νοσηρότητας ή παρατεταμένη χρήση ΜΣΑΦ στις μέγιστες συνιστώμενες δόσεις). Ενειδή το Laprazol FasTab περιέχει λακτόζη, ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης: Επιδράσεις της λανσο**πραζόλης σε άλλα φάρμακα: Φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η απορρόφηση εξαρτάται από το pH: Η λανσοπραζόλη μπορεί να παρέμβει στην απορρόφηση φαρμάκων για τα οποία το γαστρικό pH είναι σημαντικό στη βιοδιαθεσιμότητα. Αταζαναβίρη: Μία μελέτη έχει δείξει ότι η συγχορήγηση της λανσοπραζόλης (60 mg **μία φορά την ημέρα] με αταζαναβίρη 400 mg σε υγιείς εθελοντές είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική μείωση στην έκθεση στην αταζαναβίρη (περίπου 90% μείω**ση της AUC και Cmax). Η λανσοπραζόλη δεν πρέπει να συγχορηγείται με αταζαναβίρη (βλέπε παράγραφο 4.3). Κετοκοναζόλη και ιτρακοναζόλη: Η απορρόφηση της κετοκοναζόλης και ιτρακοναζόλης από το γαστρεντερικό σωλήνα ενισχύεται από την παρουσία του γαστρικού οξέος. Η χορήγηση της λανσοπραζόλης μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα υπο-θεραπευτικές συγκεντρώσεις της κετοκοναζόλης και ιτρακοναζόλης και ο συνδυασμός πρέπει να αποφεύγεται. Διγοξίνη: Η συγχορήγηση της λανσοπραζόλης και της διγοξίνης μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων της διγοξίνης στο πλάσμα. Για το λόγο αυτό πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα της διγοξίνης στο πλάσμα και αν είναι απαραίτητο να προσαρμόζεται η δόση της διγοξίνης κατά την έναρξη και ολοκλήρωση της αγωγής με λανσοπραζόλη. Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από τα P450 ένζυμα: Η λανσοπραζόλη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα φαρμάκων που μεταβολίζονται από το **CYP3A4. Συνιστάται προσοχή όταν η λανσοπραζόλη συνδυάζεται με φάρμακα που μεταβολίζονται από αυτό το ένζυμο και έχουν ένα περιορι**σμένο θεραπευτικό εύρος. Θεοφυλλίνη: Η λανσοπραζόλη μειώνει τις συγκεντρώσεις της θεοφυλλίνης στο πλάσμα, κάτι που ενδέχεται να μειώσει το αναμενόμενο κλινικά αποτέλεσμα της δόσης. Συνιστάται προσοχή όταν συνδυάζονται τα δύο φάρμακα. Τακρόλιμους: Η συγχορήγηση της λανσοπραζόλης αυξάνει τις συγκεντρώσεις της τακρόλιμους στο πλάσμα (ένα CYP3A και P-gp υπόστρωμα). Η έκθεση στη λανσοπραζόλη αύξησε τη μέση έκθεση στην τακρόλιμους έως 81%. Συνιστάται ο έλεγχος των συγκεντρώσεων της τακρόλιμους στο πλάσμα κατά την έναρξη ή ολοκλήρωση της ταυτόχρονης θεραπείας με λανσοπραζόλη. **Φαρμακευτικά προ**ϊόντα που μεταφέρονται από την P-γλυκοπρωτεΐνη: Έχει παρατηρηθεί ότι η λανσοπραζόλη αναστέλλει την πρωτεΐνη μεταφοράς, P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) **in vitro**. Η κλινική σημασία αυτού είναι άγνωστη. Επιδράσεις άλλων φαρμάκων στη λανσοπραζόλη: Φάρμακα που αναστέλλουν το **CYP2C19:** Φλουβοξαμίνη: Ίσως χρειασθεί μείωση της δόσης όταν συνδυάζεται η λανσοπραζόλη με τον αναστολέα του **CYP2C19, φλουβοξαμίνη. Οι συγκεντρώσεις της λανσοπραζόλης στο πλά**σμα αυξάνονται έως 4 φορές. **Φάρμακα που επάγουν τα CYP2C19 και CYP3A4:** Οι επαγωγείς των ενζύμων που επηρεάζουν τα **CYP2C19 και CYP3A4 όπως η ρι**φαμπικίνη και το St John's wort (Hypericum perforatum) μπορούν να μειώσουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις της λανσοπραζόλης στο πλάσμα. **Άλλα :** Σουκραλφάτη/Αντιόξινα: Η σουκραλφάτη/αντιόξινα μπορεί να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της λανσοπραζόλης. Επομένως, η λανσοπραζόλη πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 1 ώρα μετά τη λήψη αυτών των φαρμάκων. Δεν έχουν δειχθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις της λανσοπραζόλης με μη στεροειδή αντι-φλεγμονώδη φάρμακα, αν και δεν έχουν διεξαχθεί τυπικές μελέτες αλληλεπίδρασης. **4.6 Κύηση και γαλουχία:** Κύηση: Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με την έκθεση κατά την εγκυμοσύνη στη λανσοπραζόλη. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στην μεταγεννητική ανάπτυξη. Συνετώς, δεν συνιστάται η χρήση της λανσοπραζόλης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Γαλουχία: Δεν είναι γνωστό εάν η λανσοπραζόλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η λανσοπραζόλη απεκκρίνεται στο γάλα. Η απόφαση σχετικά με τον αν θα συνεχιστεί/διακοπεί ο θηλασμός ή θα συνεχιστεί/διακοπεί η θεραπεία με λανσοπραζόλη πρέπει να λαμβάνεται εξετάζοντας το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με λανσοπραζόλη για τη μητέρα. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών:** Μπορεί να εμφανισθούν ανεπιθύμητες ενέργειες από το φάρμακο όπως ζάλη, ίλιγγος, διαταραχές της όρασης και υπνηλία (βλέπε παράγραφο 4.8). Κάτω από αυτές τις συνθήκες η ικανότητα αντίδρασης μπορεί να μειωθεί. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**. Οι συχνότητες ορίζονται ως συχνές (>1/100, <1/10), όχι συχνές (>1/1.000, <1/100), σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000). **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος: Σπάνιες:** Αναιμία. **Πολύ σπάνιες:** Ακοκκιοκυτταραιμία, πανκυτοπενία. **Ψυχιατρικές διαταραχές: Όχι συχνές:** Κατάθλιψη. **Σπάνιες:** Αϋπνία, ψευδαίσθηση, σύγχυση. **Διαταραχές του νευρικού συ**στήματος: **Συχνές:** Κεφαλαλγία, ζάλη. **Σπάνιες:** Ανησυχία, ίλιγγος παραισθησία, υπνηλία, τρόμος. **Οφθαλμικές διαταραχές: Σπάνιες:** Οπτικές διαταραχές. **Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος: Συχνές:** Ναυτία, διάρροια, στομαχικός πόνος, δυσκοιλιότητα, έμετος, μετεωρισμός, ξηροστομία ή ξηρότητα του φάρυγγα. **Σπάνιες:** Γλωσσίτιδα, καντιντίαση του οισοφάγου, παγκρεατίτιδα, διαταραχές της γεύσης. **Πολύ σπάνιες:** Κολίτιδα, στοματίτιδα. **Διαταραχές του ήπατος και των χοληγό**ρων: **Συχνές:** Αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων. **Σπάνιες:** Ηπατίτιδα, ίκτερος **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Συχνές:** Κνίδωση, κνησμός, εξάνθημα. **Σπάνιες:** Πετέχειες, πορφύρα, απώλεια μαλλιών, πολύμορφο ερύθημα, φωτοευαισθησία. **Πολύ σπάνιες:** Σύνδρομο **Stevens–Johnson, τοξι**κη επιδερμική νεκρόλυση. **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού: Όχι συχνές:** Αρθραλγία, μυαλγία. **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών: Σπάνιες:** Διάμεση νεφρίτιδα. **Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού: Σπάνιες:** Γυναικομαστία. **Γενικές διαταρα**χές και καταστάσεις της οδού χορήγησης: **Συχνές:** Κόπωση. **Όχι συχνές:** Οίδημα. **Σπάνιες:** Πυρετός, υπερίδρωση, αγγειοοίδημα, ανορεξία, ανικανότητα. **Πολύ σπάνιες:** Αναφυλακτικό σοκ. **Παρακλινικές εξετάσεις:** Αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, υπονατριαιμία **4.9 Υπερδοσολογία**: Δεν είναι γνωστές οι επιδράσεις υπερδοσολογίας με λανσοπραζόλη στον άνθρωπο (παρόλο που η οξεία τοξικότητα είναι πιθανόν χαμηλή) και συνετώς δεν μπορεί να δοθούν οδηγίες για την αντιμετώπιση. Ωστόσο, έχουν χορηγηθεί δόσεις έως 180 mg λανσοπραζόλης από το στόμα και έως 90 mg λανσοπραζόλης ενδοφλεβίως την ημέρα σε δοκιμές χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Παρακαλούμε αναφερθείτε στην παράγραφο 4.8 για πιθανά συμπτώματα υπερδοσολογίας από λανσοπραζόλη. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στην περίπτωση ύποπτης υπερδοσολογίας. Η λανσοπραζόλη δεν απομακρύνεται σημαντικά με την αιμοκάθαρση. Εάν είναι απαραίτητο, συνιστάται πλύση στομάχου, ενεργός άνθρακας και συμπτωματική θεραπεία. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 6.1 Κατάλογος εκδόχων:** Microgranules (lactose monohydrate+microcrystalline cellulose), heavy magnesium carbonate, low substituted hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose, hypromellose, titanium dioxide E171, talc, mannitol, methacrylic acid–ethyl acrylate copolymer (1:1) dispersion 30%, polyacrylate dispersion 30%, macrogol 8000, citric acid anhydrous, glyceryl monostearate emulsion, triethyl citrate, polysorbate 80, iron oxide yellow (E172), iron oxide red (E172), cellulose microcrystalline, crospovidone, magnesium stearate, strawberry durarome kai aspartame. **6.2 Ασυμβατότητες** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζω**ής: 36 μήνες **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25° **C. Να φυλάσσεται στον αρχικό πε**ριέκτη. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη :** Κουτιά των 7, 14 και 28 δισκίων σε blisters Alu/Alu. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης:** Καμία ειδική υποχρέωση. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ.** Δικαιούχος: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LTD. - JAPAN Υπεύθυνος κυκλοφορίας στην Ελλάδα: BIANEΞ Α.Ε. – Οδός Τατοΐου, 146 71 Νέα Ερυθραία, Τηλ. 210.8009111–120 Fax: 210.8071573 **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**. Laprazol FasTab 15 mg: 42045/07/30-5-2008. Laprazol FasTab 30 mg: 42048/07/30-5-2008 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**: 16-6-2004/30-5-2008 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 03-01-2012 **ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΘΕΙΤΕ ΤΗΝ ΠΛΗΡΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ο ρόλος των αντιποκινών στην ίνωση του ήπατος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΛΑΦΑΤΕΛΗ, ΧΡΗΣΤΟΣ ΤΡΙΑΝΤΟΣ
Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

ΑΝΤΙΠΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ

Ο λιπώδης ιστός έχει τρεις κύριες λειτουργίες: την αποθήκευση ενέργειας, την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων σε ελεύθερα λιπαρά οξέα και την απελευθέρωση των αντιποκινών. Ο όρος «αντιποκίνες» περιγράφει πολυπεπτιδικούς παράγοντες που εκφράζονται κυρίως, αλλά όχι αποκλειστικά, στο λιπώδη ιστό. Εκτός από τα λιποκύτταρα, τα οποία αποτελούν το ένα τρίτο των κυττάρων, ο λιπώδης ιστός περιέχει στρωματικά κύτταρα (μακροφάγα, ινοβλάστες και διηθητικά μονοκύτταρα) τα οποία συμμετέχουν επίσης στην παραγωγή των αντιποκινών. Σημαντικό ρόλο φαίνεται να έχει το έκτοπο λίπος, δηλαδή η επέκταση του λιπώδους ιστού σε σημεία όπως η καρδιά ή το σπλαχνικό λίπος. Το έκτοπο λίπος αναπαριστά έναν δυσλειτουργικό ιστό που φλεγμαίνει με αποτέλεσμα να συμμετέχει στις σχετιζόμενες με την παχυσαρκία διαταραχές. Ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός έχει την ιδιαιτερότητα ότι οι παράγοντες που εκκρίνονται από αυτόν στοχεύουν το ήπαρ απευθείας μέσω της πυλαίας φλέβας. Όσον αφορά στην έκκριση των αντιποκινών, μερικοί παράγοντες εκφράζονται κατά προτίμηση από το σπλαχνικό παρά από το υποδόριο λίπος.

Οι αντιποκίνες εμπλέκονται σημαντικά στη ρύθμιση της όρεξης και του κορεσμού, στην κατανομή του λίπους, στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και την έκκρισή της, στην κατανάλωση ενέργειας, στη φλεγμονή, στην αρτηριακή πίεση, στην αιμόσταση και στην ενδοθηλιακή λειτουργία.[1-7] Με αυτοκρινή και παρακρινή τρόπο, οι αντιποκίνες συμμετέχουν στη ρύθμιση της λιπογένεσης, τη μετανάστευση των ανοσοκυττάρων στο λιπώδη ιστό, στο μεταβολισμό και λειτουργία των λιποκυττάρων.[1,2] Επιπλέον, οι αντιποκίνες έχουν σημαντικές επιδράσεις σε όργανα-στόχους όπως ο εγκέφαλος, το ήπαρ, οι μύες, το αγγειακό δίκτυο, η καρδιά και τα β-κύτταρα του παγκρέατος.[1,2] Το πρότυπο έκκρισης των αντιποκινών αντικατοπτρίζει τη λειτουργία του λιπώδους ιστού και φαίνεται να έχει σημασία στον καθορισμό του κινδύνου για ανάπτυξη μεταβολικών και καρδιαγγειακών επιπλοκών της παχυσαρκίας.[1,2]

ΑΝΤΙΠΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΙΝΩΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Διάφορα δεδομένα έχουν υποδείξει ότι η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη συσχετίζονται με την επιδείνωση της ίνωσης του ήπατος σε διάφορες χρόνιες ηπατοπάθειες, όπως η χρόνια ηπατίτιδα C και η αλκοολική ηπατοπάθεια.[8,9] Επιπλέον, η εναπόθεση σπλαχνικού λίπους και ο διαβήτης τύπου 2 αποτελούν τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος και της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας.[10] Η ηπατική στεάτωση δεν αποτελεί μοναδικό χαρακτηριστικό της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου, αλλά σχετίζεται και με άλλες χρόνιες ηπατοπάθειες.[11] Βάσει αυτών των παρατηρήσεων και λόγω της αυξημένης επίπτωσης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου στις βιομηχανοποιημένες χώρες, έχει δοθεί πρόσφατα αυξανόμενη σημασία στον πιθανό ρόλο των αντιποκινών στις διαδικασίες ηπατικής ίνωσης. Δεδομένα από τις διάφορες μελέτες έχουν συνεισφέρει στην κατανόηση μερικών από τους κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς που συνδέουν την παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την εξέλιξη της ίνωσης, αναγνωρίζοντας τις αντιποκίνες ως σχετικούς ρυθμιστές της παθοφυσιολογίας της ηπατικής βλάβης και της επιδιόρθωσης.

Λεπτίνη (Leptin)

Η λεπτίνη, το προϊόν του γονιδίου obese (ob), αποτελεί ένα από τα πρώτα μόρια που αναγνωρίστηκαν ως αντιποκίνες. Αποτελεί μια κυκλοφορούσα πρωτεΐνη 16 kDa που εκφράζεται κυρίως στο λευκό λιπώδη ιστό, ενώ τα λιποκύτταρα είναι υπεύθυνα για την έκκρισή της.[12] Εντούτοις, η λεπτίνη εκφράζεται και σε άλλους ιστούς όπως ο πλακούντας, οι σκελετικοί μύες και τα αγγειακά κύτταρα. Έχουν ταυτοποιηθεί διάφορες ισομορφές των υποδοχέων της λεπτίνης (ObRs). Όλες οι ισομορφές έχουν μια ταυτόσημη εξωκυττάρια περιοχή δέσμευσης, ενώ η ενδοκυττάρια περιοχή ποικίλει από κοντή (ObRa, ObRc και ObRf) με μειωμένη ικανότητα σηματοδότησης, έως τη μακριά περιοχή του ObRb ο οποίος αποτελεί το μοναδικό υποδοχέα με πλήρεις σηματοδοτικές ικανότητες. Η διαμεμβρανική περιοχή απουσιάζει από τον ObRe, ο οποίος αποτελεί τη διαλυτή μορφή υποδοχέα λεπτίνης.

Η λεπτίνη αποτελεί την περισσότερο μελετημένη από τις αντιποκίνες, όσον αφορά στη συμμετοχή της στη διαδικασία ηπατικής ίνωσης. Πρόσφατα, αρκετές in vitro και in vivo μελέτες έχουν αναγνωρίσει μια στενή σύνδεση μεταξύ λεπτίνης και ηπατικής ίνωσης, υποδεικνύοντας μια προ-ινωδογόνο δράση για αυτή την αντιποκίνη. Η απουσία της λεπτίνης ή του υποδοχέα της λεπτίνης, όπως συμβαίνει στα ob/ob και στα fa/fa ποντίκια αντίστοιχα, οδηγεί σε σημαντική μείωση της ίνωσης σε διάφορα πειραματικά μοντέλα ηπατικής βλάβης, συμπεριλαμβανομένης της τοξικότητας από θειοακεταμίδη, της χρόνιας χορήγησης τετραχλωράνθρακα (CCl_4) ή της πειραματικής μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας.[13-15] Η μειωμένη ινωδογόνος διαδικασία των ob/ob ποντικιών δεν αναστράφηκε μετά τη στέρηση τροφής, ενώ αναστράφηκε με τη χορήγηση ανασυνδυασμένης λεπτίνης.[14] Επιπλέον, η χορήγηση λεπτίνης κατά τη διάρκεια οξείας ή χρόνιας ηπατικής βλάβης προκαλεί μια σημαντική αύξηση της έκφρασης προ-κολλαγόνου τύπου 1 και TGF-β1 (Transforming Growth Factor-1β).[16] Τα db/db ποντίκια τα οποία εκφράζουν μόνο την κοντή ισομορφή των υποδοχέων λεπτίνης εμφανίζουν ίνωση σε επίπεδο ίδιο ή μεγαλύτερο από αυτό των ποντικιών άγριου τύπου (wild type), κατόπιν διατροφής με δίαιτα φτωχή σε μεθειονίνη και χολίνη. Αυτές οι παρατηρήσεις οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι κοντές ισομορφές λεπτίνης επαρκούν για τη διαμεσολάβηση των προ-ινωδογόνων δράσεων της λεπτίνης.[17]

Δεδομένου του προ-ινωδογόνου ρόλου της στην πειραματική ηπατική ίνωση, πολλές ομάδες έχουν μελετήσει τους κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στις δράσεις αυτής της αντιποκίνης. Γενικά, τα αποτελέσματα αυτών των μελετών υποδεικνύουν ότι η λεπτίνη ρυθμίζει τη βιολογία διάφορων κυτταρικών τύπων που εμπλέκονται στην απόκριση στην ηπατική βλάβη, όπως τα κύτταρα Kupffer, τα κολποειδή ενδοθηλιακά κύτταρα και τα κύτταρα που μοιάζουν με μυο-ινοβλάστες. Η λεπτίνη αυξάνει τη φαγοκυτταρική ικανότητα και την έκκριση κυτοκινών από τα κύτταρα του Kupffer και τα μακροφάγα[18] και διεγείρει τα ενδοθηλιακά κύτταρα να πολλαπλασιαστούν και να παράγουν ενεργές ρίζες οξυγόνου[19]. Επιπλέον, η λεπτίνη ασκεί άμεσες δράσεις στα HSC, τα οποία εκφράζουν λειτουργικά ενεργούς υποδοχείς λεπτίνης.[20,21] Πιο συγκεκριμένα, η έκφραση του ObRb είναι χαμηλή στα μη ενεργά HSC, αλλά αυξάνεται κατά τη διάρκεια της διαμετατροπής των αστεροειδών κυττάρων.[20] Η έκθεση καλλιεργημένων ενεργοποιημένων HSC σε λεπτίνη αυξάνει την έκφραση προ-κολλαγόνου τύπου 1 και ενδυναμώνει τις δράσεις του TGF-β1.[20,22] Επιπλέον, η λεπτίνη αυξάνει την έκφραση του ιστικού αναστολέα της μεταλλοπρωτεϊνάσης 1 (tissue inhibitor of metalloproteinase 1-TIMP1), και συνεπώς παίζει ρόλο στη μειωμένη αποδόμηση της ινώδους εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας που συμβαίνει κατά τη διαδικασία της ίνωσης.[23]

Εκτός από τις άμεσες δράσεις της στην εναπόθεση εξωκυττάριας ουσίας, η λεπτίνη είναι ικανή να επηρεάζει επίσης όλα τα χαρακτηριστικά του ενεργοποιημένου φαινοτύπου των HSC. Στην πραγματικότητα, η λεπτίνη δρα ως μιτογόνο και παράγοντας επιβίωσης για τα HSC μέσω ενεργοποίησης των σηματοδοτικών μονοπατιών του ERK και PI3K/Akt.[24] Επιπλέον, η λεπτίνη εμπλέκεται στην ενίσχυση της φλεγμονώδους απόκρισης στο τραυματισμένο ήπαρ, καθώς η έκθεση των HSC σε αυτήν την αντιποκίνη οδηγεί σε αύξηση της έκφρασης της χημειοτακτικής πρωτεΐνης των μονοκυττάρων (monocyte chemoattractant protein 1-MCP1) μέσω του πυρηνικού παράγοντα NF-Κβ.[21] Η MCP1 προσελκύει μονοκύτταρα και ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα, και μπορεί να διεγείρει μέσω αυτοκρινούς μηχανισμού τη μετανάστευση των HSC σε περιοχές βλάβης, συμβάλλοντας περαιτέρω στην ενίσχυση της ινωδογόνου διαδικασίας.[25]

Πρόσφατα, η λεπτίνη έχει βρεθεί να ρυθμίζει την ηπατική αγγειογένεση. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων της λεπτίνης στα HSC οδηγεί σε υπερέκφραση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (vascular endothelial growth factor-VEGF), ενός από τους πιο ισχυρούς επαγωγείς νεοαγγειακού σχηματισμού.[21] Αυτά τα δεδομένα επεκτείνουν το φάσμα

των καταστάσεων στις οποίες συμμετέχει η λεπτίνη, λαμβάνοντας υπόψιν ότι η λεπτίνη ασκεί επίσης άμεση αγγειογενετική δράση στα ενδοθηλιακά κύτταρα.[26] Η διέγερση του νεοαγγειακού σχηματισμού στο ήπαρ από τη λεπτίνη συνάδει με τον προ-ινωδογόνο ρόλο της, καθώς η αγγειογένεση θεωρείται ένας σημαντικός παράγοντας εξέλιξης της ηπατικής βλάβης και έχει περιγραφεί στο εδαφος της φλεγμονής και της ινωδογένεσης που συμβαίνει στις χρόνιες ηπατοπάθειες.[27] Από την άλλη μεριά, η καθιερωμένη συσχέτιση μεταξύ αγγειογένεσης και ογκογένεσης υποδεικνύει έναν πιθανό ρολο της λεπτίνης στον καρκίνο του ήπατος. Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η λεπτίνη συμμετέχει στην εξέλιξη του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ), καθώς η έκθεση ΗΚΚ κυτταρικών σειρών (HepG2 και Huh7 κύτταρα) στη λεπτίνη οδηγεί σε αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της μετανάστευσης και της διείσδυσης.[28] Σε συμφωνία με αυτά τα δεδομένα, η έλλειψη λεπτίνης έχει προστατευτικό ρόλο σε μοντέλα πειραματικής στεατοηπατίτιδας που οδηγούν στην ανάπτυξη προ-νεοπλασματικών εστιών στο ήπαρ.[29]

Τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα που επιδεικνύουν τον προ-ινωδογόνο ρόλο της λεπτίνης σε ζωικά μοντέλα, όπως επίσης τις δράσεις αυτής της αντιποκίνης στα ηπατικά κύτταρα, έχουν οδηγήσει σε έναν αριθμό μελετών που εκτιμούν τα επίπεδα της λεπτίνης στις χρόνιες ηπατοπάθειες. Προτού βρεθεί ότι η λεπτίνη είχε προ-ινωδογόνο δράση, οι McCullogh και συνεργάτες έδειξαν ότι τα επίπεδα της λεπτίνης ήταν αυξημένα σε ασθενείς με αιθυλική κίρρωση συγκριτικά με υγιείς φορείς, ανεξάρτητα του δείκτη μάζας σώματος.[30] Η αύξηση των κυκλοφορούντων επιπέδων λεπτίνης στην κίρρωση επιβεβαιώθηκε και από άλλες μελέτες[31-33] υποστηρίζοντας με αυτόν τον τρόπο το ρόλο της λεπτίνης στην εξέλιξη της ηπατικής βλάβης. Τελικά, η εμφανής συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας, μεταβολικών διαταραχών και μη αλκοολικής λιπώδους ηπατικής νόσου οδήγησαν αρκετούς ερευνητές να μελετήσουν το ρόλο της λεπτίνης σε αυτό το σύνολο, ειδικά σε ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, την προοδευτική μορφή της μη αλκοολικής λιπώδους ηπατικής νόσου. Εντούτοις, αυτές οι μελέτες έχουν παρουσιάσει αντιφατικά αποτελέσματα καθώς κάποιες αναφορές επιδεικνύουν άμεση συσχέτιση μεταξύ επιπέδων λεπτίνης και σοβαρότητας ηπατικής βλάβης και/ή ίνωσης, ενώ άλλες απέτυχαν να παρουσιάσουν τέτοια συσχέτιση. Οι Urgun και συνεργάτες βρήκαν αυξημένα επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα στη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, ανεξάρτητα του δείκτη μάζας σώματος, με υψηλότερα επίπεδα σε ασθενείς με στεατοηπατίτιδα βαθμού 2 και 3, συγκριτικά με ασθενείς βαθμού 1.[34] Στην ίδια μελέτη, οι συγγραφείς εκτίμησαν τα επίπεδα της λεπτίνης σε μια υπο-ομάδα ασθενών με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα, αποδεικνύοντας ότι η έκφραση αυτής της αντιποκίνης δεν επηρεάζεται από αυτήν την κατάσταση. Η συσχέτιση μεταξύ λεπτίνης και λιπωδών ηπατικών παθήσεων επιβεβαιώθηκε από μια μετέπειτα μελέτη η οποία έδειξε υπερ-λεπτιναιμία σε άντρες και γυναίκες με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα.[35] Εντούτοις, τα επίπεδα της λεπτίνης βρέθηκαν να συσχετίζονται άμεσα με τη σοβαρότητα της ηπατικής στεάτωσης, αλλά δεν ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της ηπατικής φλεγμονής ή της σοβαρότητας της ίνωσης.[35] Σε αντίθεση με αυτά τα αποτελέσματα, μια μελέτη από τους Chalasani και συνεργάτες δεν έδειξε σημαντικές διαφορές στα επίπεδα της λεπτίνης στον ορό ή στην ηπατική έκφραση του mRNA του υποδοχέα της λεπτίνης μεταξύ ασθενών με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα και αυτών με απλή στεάτωση, ενώ δεν βρέθηκε καθόλου mRNA της λεπτίνης σε δείγματα βιοψιών ήπατος ασθενών με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα.[36] Τα κυκλοφορούντα επίπεδα λεπτίνης βρέθηκαν παρόμοια σε μια άλλη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 88 ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και αντιστοιχισμένους υγιείς φορείς.[37] Σε αυτή τη μελέτη, τα επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα συσχετίστηκαν με τη σοβαρότητα της ηπατικής ίνωσης στην μονοπαραγοντική ανάλυση, αλλά αυτή η συσχέτιση δεν ήταν πλέον στατιστικά σημαντική όταν τα επίπεδα της λεπτίνης προσαρμόστηκαν βάσει παραγόντων που επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις της λεπτίνης όπως η ηλικία, το φύλο και ο δείκτης μάζας σώματος.[37] Παρομοίως, μελέτες που εκτίμησαν τα επίπεδα της λεπτίνης σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C έχουν παρουσιάσει αντιθετικά αποτελέσματα.[38,39]

Σε αντίθεση με αυτά τα μικτά αποτελέσματα που βρέθηκαν με τη μέτρηση της κυκλοφορούσας λεπτίνης, ο ινωδογόνος ρόλος της στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και άλλες χρόνιες ηπατοπάθειες σε ανθρώπους παραμένει ασαφής, καθώς τα επίπεδα στο αίμα δεν αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια τις ενδοηπατικές συγκεντρώσεις λεπτίνης, ούτε παρέχουν καμία πληροφορία για την έκφραση των υποδοχέων λεπτίνης στο ήπαρ. Θα πρέπει επίσης να εκτιμηθεί εάν έχει σημασία η προσαρμογή των επιπέδων της λεπτίνης σύμφωνα με το δείκτη μάζας σώματος, καθώς έχει αναγνωριστεί ευρέως ο ρόλος της παχυσαρκίας ως παράγοντα κινδύνου για εξέλιξη της ίνωσης σε διάφορες χρόνιες ηπατοπάθειες. Συνεπώς, περαιτέρω μελέτες που να εκτιμούν και τη συστηματική και την ενδοηπατική συγκέντρωση λεπτίνης, μαζί με την έκφραση του υποδοχέα της λεπτίνης είναι αναγκαίες προκειμένου να διευκρινιστεί ο ρόλος της λεπτίνης στις χρόνιες ηπατοπάθειες.

Αντιπονεκτίνη (Adiponectin)

Η αντιπονεκτίνη αποτελεί την αντιποκίνη που κυκλοφορεί στα υψηλότερα επίπεδα στο ανθρώπινο πλάσμα. Αποτελείται από μια N-τερματική περιοχή ομόλογη σε όλες τις γνωστές πρωτεΐνες, μια περιοχή όμοια με του κολλαγόνου και μια C-τερματική σφαιρική περιοχή. Μετά τη σύνθεσή της, η αντιπονεκτίνη σχηματίζει τριμερή τα οποία στη συνέχεια ολιγομερίζονται σε εξαμερή ή σε μόρια μεγαλύτερου μοριακού βάρους. Και τα τριμερή και τα ολιγομερή, όπως επίσης η απομονωμένη C-τερματική περιοχή, ανευρίσκονται στο ανθρώπινο αίμα. Υπάρχουν δυο υποδοχείς αντιπονεκτίνης, ο AdipoR1 και ο AdipoR2 που εκφράζονται κυρίως στους σκελετικούς μύες και το ήπαρ, αντίστοιχα.

Ανεξάρτητα από τις μεταβολικές δράσεις της, η αντιπονεκτίνη εμπλέκεται στη διαδικασία επούλωσης κατόπιν ηπατικής βλάβης με ηπατοπροστατευτική και αντι-ινωδογόνο δράση. Σε ένα μοντέλο αλκοολικής στεατοηπατίτιδας, βρέθηκαν μειωμένα επίπεδα αντιπονεκτίνης στον ορό, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η έλλειψη αυτής της αντιποκίνης πιθανώς να εμπλέκεται εν μέρει στην ηπατική βλάβη που προκαλεί το αλκοόλ.[40] Επιπλέον, η χορήγηση αντιπονεκτίνης σε ποντίκια έχει βρεθεί να βελτιώνει τις ηπατικές μεταβολές που προκαλούνται από το αλκοόλ και την παχυσαρκία, όπως η στεάτωση και η αύξηση της αμινοτρανσφεράσης, μέσω οξείδωσης των λιπαρών οξέων του ήπατος και αναστολής της σύνθεσης των λιπαρών οξέων.[40] Σε αυτή τη μελέτη, ο προστατευτικός ρόλος της αντιπονεκτίνης αποδόθηκε, τουλάχιστον εν μέρει, στην ανταγωνιστική δράση στον TNFa, καθώς η θεραπεία με αντιπονεκτίνη κατέστειλε την ηπατική έκφραση του mRNA του TNFa και ελάττωσε τα επίπεδα του στο αίμα. Μια άμεση αντι-ινωδογόνος δράση της αντιπονεκτίνης έχει επίσης βρεθεί σε τρωκτικά που υποβάλλονται σε χρόνια τοξική βλάβη από CCl_4. Σε αυτές τις μελέτες, ποντικία με έλλειψη αντιπονεκτίνης (knockout) ανέπτυξαν εκτεταμένη ηπατική ίνωση συγκριτικά με ποντίκια wild-type, ενώ η υπερέκφραση αντιπονεκτίνης μέσω αδενοϊού βελτίωσε την ηπατική βλάβη στα wild-type ποντίκια.[41] Η αντιπονεκτίνη επίσης εμποδίζει τις ηπατικές μεταβολές που προκαλούνται μετά τη χορήγηση ενδοτοξίνης (LPS) σε KK-Ay παχύσαρκα ποντίκια και που εμπλέκονται στη δράση του TNFa.[42] Μια πρόσφατη αναφορά υποδεικνύει έναν προστατευτικό ρόλο της αντιπονεκτίνης στην εξέλιξη της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας σε κίρρωση και σε καρκινογένεση. Ποντίκια με έλλειψη αντιπονεκτίνης υπό διατροφή φτωχή σε χολίνη και L-αμινοξέα παρουσίασαν σημαντική ηπατική ίνωση, φλεγμονή και ογκογένεση συγκριτικά με τα wild-type ποντίκια.[43]

Ένας από τους σημαντικότερους μηχανισμούς μέσω του οποίου η αντιπονεκτίνη ασκεί τη δράση της στη διαδικασία ηπατικής επούλωσης είναι μέσω ρύθμισης του ενεργοποιημένου φαινοτύπου των HSC, τα οποία εκφράζουν και τους δυο υποδοχείς αντιπονεκτίνης.[44,45] Η αντιπονεκτίνη καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των HSC, που διεγείρονται μέσω του PDGF-BB (platelet-derived growth factor), ενός από τους πιο ισχυρούς μιτογόνους και χημειοτακτικούς παράγοντες για τα HSC.[41] Επιπλέον, η αντιπονεκτίνη εξασθενεί τη δράση του TGF-β1 στην έκφραση ινωδογόνων γονιδίων, όπως και του αυξητικού παράγοντα συνδετικού ιστού (connective tissue growth factor-CTGF), μέσω αναστολής της πυρηνικής διαμεταφοράς του Smad2.[41] Εκτός από την πληθώρα των μελετών που παρουσιάζουν την προ-ινωδογόνο δράση της λεπτίνης και την ηπατοπροστατευτική δράση της αντιπονεκτίνης, φαίνεται να υπάρχει μια ισορροπία μεταξύ της βιολογίας της λεπτίνης και της αντιπονεκτίνης στα HSC.[44] Η υπερέκφραση της αντιπονεκτίνης σε καλλιεργημένα ενεργοποιημένα HSC ελαττώνει σημαντικά τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και το περιεχόμενο σε α-SMA και προστατεύει έναντι της ίνωσης προκαλώντας απόπτωση μέσω της κασπάσης σε ενεργοποιημένα HSC.[44] Επιπλέον, η έκφραση της αντιπονεκτίνης καταστέλλεται σημαντικά στα ενεργοποιημένα HSC, αλλά είναι αυξημένη στο σιωπηλό μη ενεργοποιημένο φαινότυπο.[44] Αντιθέτως, η έκφραση της λεπτίνης είναι ανιχνεύσιμη στα ενεργοποιημένα, αλλά όχι στα σιωπηλά κύτταρα. Συνεπώς, μια αμοιβαία ρύθμιση μεταξύ των δυο αυτών αντιποκινών συνοδεύει την μετατροπή των HSC στον ενεργοποιημένο φαινότυπο, συνεισφέροντας στα προ-ινωδογόνα χαρακτηριστικά αυτών των κυττάρων.[44]

Ένας από τους διαμεσολαβητές των υποδοχέων της αντιπονεκτίνης αποτελεί η AMPK[46], ένα ένζυμο που ρυθμίζει τον κυτταρικό μεταβολισμό[47]. Η AMPK ενεργοποιείται κατόπιν φωσφορυλίωσης από την κινάση LKB1, απαντώντας σε μια αύξηση της αναλογίας AMP/ATP μέσα στο κύτταρο. Κατόπιν ενεργοποίησης, η AMPK ενεργοποιεί καταβολικά μονοπάτια και αναστέλει αναβολικές διαδικασίες, ρυθμίζοντας με αυτό τον τρόπο την κυτταρική ομοιόσταση ενέργειας. Η ενεργοποίηση της AMPK επιτυγχάνεται όχι μόνο μέσω μείωσης των ενδοκυττάριων ενεργειακών επιπέδων, αλλά επίσης κατόπιν απόκρισης σε αντιδιαβητικά φάρμακα, όπως η μετφορμίνη και οι θειαζολιδινεδιόνες, ή έκθεσης στην αντιπονεκτίνη. Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η AMPK είναι μία από τους τελεστές μέσω των οποίων η αντιπονεκτίνη ασκεί τη δράση της στα HSC.[45] Παρόμοια με αυτό που παρατηρήθηκε σε αστεροειδή κύττα-

mastihatherapy® caps

Chios Mastic Gum 350mg / cap

- Λειτουργική Δυσπεψία
- Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμηση
- Μείωση Μικροβιακού Φορτίου H. pylori
- Βελτίωση Συμπτωμάτων από τη **Νόσο του Crohn**
- Πρόληψη & Αντιμετώπιση Ήπιων Δυσπεπτικών Διαταραχών

1997 — **2014** — **2015** EUROPEAN MEDICINES AGENCY SCIENCE MEDICINES HEALTH

Η **Μαστίχα Χίου** έχει **εγκριθεί** από τον **Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων** (EMA) ως **Παραδοσιακό Φάρμακο Φυτικής Προέλευσης**

pharmaQ for health
Εταιρεία της IASIS PHARMA
www.pharmaq.gr

Ελληνικό Φάρμακο

IASIS PHARMA

IASIS PHARMA HELLAS ABEE
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ & ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ
PHARMACEUTICAL & COSMETICS INDUSTRY
Γραφ. Επιστημ. Ενημ.: Λ. Καματερού 2-4, 134 51 Καματερό Αττικής,
Τηλ.: 210 23 11 031, Fax: 210 23 15 889,
e-mail: iasis@iasispharma.gr, **www.iasispharma.gr**

ρα τρωκτικών, η έκθεση καλλιεργούμενων ανθρώπινων HSC στην αντιπονεκτίνη προκάλεσε μια σημαντική μείωση στη κυτταρική ανάπτυξη και κινητικότητα μέσω PDGF, και στην έκκριση χημειοκινών μέσω κυτοκινών.[45] Η αντιπονεκτίνη βρέθηκε να ενεργοποιεί αποτελεσματικά την AMPK στα HSC, και φαρμακολογικοί ενεργοποιητές της AMPK παρουσίασαν δράσεις παρόμοιες με την αντιπονεκτίνη.[45] Όταν HSC ανθρώπου εκτέθηκαν στον ενεργοποιητή AMPK AICAR, παρατηρήθηκε μια σημαντική αναστολή των επιδράσεων του PDGF στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και στη χημειοταξία. Επιπλέον, ο AICAR μείωσε την έκκριση MCP1 και ελάττωσε την εναπόθεση προ-κολλαγόνου τύπου 1. Τα παραπάνω δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο άξονας αντιπονεκτίνης-AMPK είναι λειτουργικός σε αυτά τα κύτταρα και είναι εν μέρει υπεύθυνος για τις αντι-ινωδογόνες δράσεις αυτής της αντιποκίνης.[45]

Το γεγονός ότι η αντιπονεκτίνη βελτιώνει την ηπατική βλάβη σε τρωκτικά και αναστρέφει την ενεργοποίηση των HSC, υποδεικνύει την πιθανότητα η αντιπονεκτίνη να εμπλέκεται στην ηπατική βλάβη και στην ινωδογένεση στους ανθρώπους, ιδιαίτερα σε έδαφος μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας. Αρκετές μελέτες έχουν εκτιμήσει τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης σε ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα είχαν μειωμένα επίπεδα αντιπονεκτίνης στο πλάσμα συγκριτικά με αντίστοιχες ομάδες ελέγχου και με ασθενείς με απλή στεάτωση, ανεξάρτητα της αντοχής στην ινσουλίνη και του δείκτη μάζας σώματος.[48] Επιπλέον, η ενδοηπατική έκφραση της αντιπονεκτίνης και του AdipoR2 έχει βρεθεί να είναι χαμηλότερη στη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα συγκριτικά με ασθενείς με απλή στεάτωση.[49] Η υποαντιπονεκτιναιμία έχει προταθεί να έχει παθογενετικό ρόλο στη δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος που παρατηρείται στη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα.[50]

Σε αντίθεση με τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, η σχέση μεταξύ αντιπονεκτίνης και HCV-σχετιζόμενης ηπατικής βλάβης είναι αντικρουόμενη. Μερικές αναφορές παρουσιάζουν μια ανάστροφη συσχέτιση μεταξύ επιπέδων αντιπονεκτίνης και έκτασης της στεάτωσης που σχετίζεται με την HCV λοίμωξη[51-53], ενώ μια σημαντική αύξηση στη συγκέντρωση της αντιπονεκτίνης έχει βρεθεί σε ασθενείς μετά από θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα και ριμπαβιρίνη[54]. Εντούτοις, αυτά τα αποτελέσματα δεν έχουν επιβεβαιωθεί από όλες τις μελέτες[55] και η συσχέτιση μεταξύ αντιπονεκτίνης και βαθμού ίνωσης σε αυτή την κατάσταση δεν είναι ξεκάθαρη[56,57]. Σε εμφανή αντίθεση με την ηπατοπροστατευτική της δράση, η κυκλοφορούσα αντιπονεκτίνη έχει βρεθεί να είναι αυξημένη στην κίρρωση, τόσο στα ποντίκια[58], όσο και στους ανθρώπους[59,60]. Σε μια μελέτη, ασθενείς με χολική κίρρωση και χολόσταση εμφάνισαν τα υψηλότερα επίπεδα αντιπονεκτίνης, υποδεικνύοντας ότι η χολική έκκριση πιθανώς να εμπλέκεται στην κάθαρση αυτής της αντιποκίνης.[61] Τα υψηλά επίπεδα κυκλοφορούσας αντιπονεκτίνης που έχουν παρατηρηθεί στην κίρρωση πιθανώς να οφείλονται σε μια αντι-φλεγμονώδη απόκριση που συμβαίνει στο έδαφος των χρόνιων ηπατοπαθειών.

Ρεζιστίνη (Resistin)

Η ρεζιστίνη αποτελεί μια πολυπεπτιδική ορμόνη 12.5 kDa που ανήκει σε μια οικογένεια μικρών εκκριτικών πρωτεϊνών πλούσιων σε κυστεΐνη, που ονομάζονται FIZZ (found in inflammatory zone) ή RELMs (resistin-like molecules).[62] Ανακαλύφθηκε ανεξάρτητα από τρεις ομάδες ερευνητών οι οποίες αναγνώρισαν τη ρεζιστίνη ως στόχο των αντιδιαβητικών φαρμάκων θειαζολιδινεδιόνες, ως εκκριτικό προϊόν του λιπώδους ιστού και ως ένα ομόλογο των προ-φλεγμονωδών πρωτεϊνών.

Λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση της ρεζιστίνης με τη παθοφυσιολογία της ηπατικής βλάβης. Πρόσφατα δεδομένα υπέδειξαν ότι η ρεζιστίνη, όπως και οι άλλες αντιποκίνες, εκφράζεται στο ανθρώπινο ήπαρ και η έκφρασή της αυξάνεται κατά τη διάρκεια σοβαρής βλάβης όπως η αλκοολική ηπατοπάθεια, η χρόνια ηπατίτιδα C και η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα.[63] Η έκφραση της ρεζιστίνης κατά τη διάρκεια της ηπατικής βλάβης σχετίζεται θετικά με ιστολογικούς παραμέτρους φλεγμονής, όπως η διήθηση με CD_{43}-κύτταρα, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι τα φλεγμονώδη κύτταρα προφανώς αναπαριστούν τον κύριο κυτταρικό τύπο που ευθύνεται για την ενδοηπατική παραγωγή ρεζιστίνης.[63] Δεδομένα συνύπαρξης του CD_{43} και της ρεζιστίνης στο ήπαρ ασθενών με αλκοολική ηπατίτιδα έχουν υποστηρίξει την παραπάνω παρατήρηση.[63]

Η πιθανή συσχέτιση της ρεζιστίνης με τις χρόνιες ηπατοπάθειες έχει επιβεβαιωθεί από μελέτες οι οποίες διερεύνησαν τα επίπεδα της ρεζιστίνης στο αίμα σε ασθενείς με κίρρωση. Τα επίπεδα της ρεζιστίνης στον ορό βρέθηκαν αυξημένα στους κιρρωτικούς ασθενείς συγκριτικά με τους υγιείς φορείς και εξαρτώνταν από το κλινικό στάδιο της νόσου, όπως επίσης από την παρουσία φλεγμονής.[64,65] Σε μια μελέτη, βρέθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις ρεζιστίνης στο πλάσμα και αυξημένο mRNA αυτής της αντιποκίνης στο λιπώδη ιστό σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος συγκριτικά με υγιείς φορείς, ενώ οι συγκεντρώσεις της ρεζιστίνης ήταν άμεσα σχετιζόμενες με το NASH score.[66]

Συγκεντρωτικά αυτά τα δεδομένα προτείνουν ότι η ρεζιστίνη πιθανώς να διατίθεται στα ηπατικά κύτταρα όχι μόνο με τη ροή του αίματος, αλλά και μέσω παρακρινών μηχανισμών με τοπική παραγωγή από τα φλεγμονώδη κύτταρα. Σε παχύσαρκους ασθενείς, η υπερπαραγωγή ρεζιστίνης λόγω της συσσώρευσης φλεγμαίνοντος σπλαχνικού λίπους πιθανώς να οδηγεί σε αυξημένη διαθεσιμότητα μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας. Αυτή η πιθανότητα υποστηρίζεται από δεδομένα που επιδεικνύουν υψηλότερα επίπεδα έκφρασης ρεζιστίνης σε επιπλοϊκό και κοιλιακό υποδόριο λίπος συγκριτικά με το μηριαίο ή το μαστικό λίπος.[67] Επιπλέον, η διαθεσιμότητα της ρεζιστίνης πιθανώς να είναι αυξημένη και σε αδύνατους ασθενείς με ηπατική βλάβη μέσω αυξημένης ενδοηπατικής παραγωγής. Η έκφραση της ρεζιστίνης από τα HSC έχει διαπιστωθεί μόνο σε σιωπηλά κύτταρα που απομονώθηκαν από αρουραίους και όχι σε ενεργοποιημένα HSC που απομονώθηκαν είτε από τρωκτικά είτε από ανθρώπους.[63,68] Εντούτοις, ανθρώπινα HSC που ενεργοποιούνται σε καλλιέργειες εμφανίζουν απόκριση στη ρεζιστίνη αποδεικνύοντας ότι αυτή η ορμόνη έχει άμεσες δράσεις στη διαδικασία επούλωσης του ήπατος. Η ρεζιστίνη ασκεί προφλεγμονώδεις δράσεις στα HSC, όπως υποδηλώνεται από την αυξημένη έκφραση των προφλεγμονωδών χημειοκινών MCP1 και ιντερλευκίνης 8, καθώς και από την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα Nf-κB.[63] Επιπλέον, η επώαση των HSC οδηγεί σε μια ταχεία αύξηση των ενδοκυττάριων συγκεντρώσεων ασβεστίου. Αυτό το γεγονός διεγείρει την ενεργοποίηση του Nf-κB και την έκκριση χημειοκινών, καθώς η προ-επώαση των HSC με έναν ενδοκυττάριο χηλικό παράγοντα ασβεστίου εμποδίζει την ενεργοποίηση του Nf-κB καθώς και την έκφραση του MCP1.[63]

Βισφατίνη (Visfatin) και Απελίνη (Apelin)

Η βισφατίνη και η απελίνη αποτελούν δυο πρόσφατα περιγραφόμενες αντιποκίνες των οποίων τα επίπεδα αυξάνονται σημαντικά στην παχυσαρκία και/ή στην αντοχή στην ινσουλίνη. Παρόλο που οι μελέτες αυτών των ορμονών βρίσκονται ακόμα σε εμβρυϊκό στάδιο και δεν είναι τίποτε γνωστό ακόμα σχετικά με τις δράσεις τους στη διαδικασία επούλωσης του ήπατος, πρώιμα αποτελέσματα υποδεικνύουν μια πιθανή συσχέτιση αυτών των αντιποκινών με διάφορες σχετιζόμενες με την παχυσαρκία καταστάσεις, και κατ' επέκταση ένα πιθανό ρόλο στις χρόνιες ηπατοπάθειες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο κεντρικός ρόλος του ήπατος στο μεταβολικό σύνδρομο δικαιολογεί τον υψηλό αριθμό μελετών του ρόλου των αντιποκινών στη λιπώδη ηπατοπάθεια και των μεταβολικών μετατροπών που σχετίζονται με τη χρόνια ηπατίτιδα C. Πειράματα σε κυτταροκαλλιέργειες και σε ζωικά μοντέλα έχουν υποδείξει άμεσες και δυνατές συσχετίσεις μεταξύ των αντιποκινών και των μηχανισμών ηπατικής βλάβης και επιδιόρθωσης. Τα αποτελέσματα είναι πιο αντιφατικά σε μελέτες ανθρώπων λόγω της υπάρχουσας πολυπλοκότητάς τους. Εντούτοις, αυτή η ομάδα μορίων αναπαριστά έναν υποσχόμενο στόχο για ανάπτυξη καινούριων θεραπειών στις ηπατοπάθειες, και το σύστημα της αντιπονεκτίνης αποτελεί τον καλύτερο υποψήφιο. Στην πραγματικότητα, οι δράσεις φαρμάκων που χρησιμοποιούνται αυτή τη στιγμή στην κλινική πράξη όπως οι θειαζολιδινεδιόνες και η μετφορμίνη, εξαρτώνται εν μέρει από την αντιπονεκτίνη ή εμπλέκονται με τα σηματοδοτικά της μονοπάτια. Αναμένονται περισσότερες μελέτες που θα διερευνήσουν τη σημασία αυτών των μορίων στην ίνωση του ήπατος καθώς και τη σχετικότητά τους ως θεραπευτικούς στόχους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bluher M. Do adipokines link obesity to its related metabolic and cardiovascular diseases? Clin Lipidol 2010;5:95-107.
2. Bays HE. "Sick fat," metabolic disease, and atherosclerosis. Am J Med 2009;122(1 Suppl):S26-37.
3. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994;372:425-32.
4. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. Am J Clin Nutr 1987;45(1 Suppl):277-82.
5. Flier JS, Cook KS, Usher P, Spiegelman BM. Severely impaired adipsin expression in genetic and acquired obesity. Science 1987;237:405-8.
6. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocr Rev 2000;21:697-738.
7. Bluher M, Rudich A, Kloting N, Golan R, Henkin Y, Rubin E, Schwarzfuchs D, Gepner Y, Stampfer MJ, Fiedler M, Thiery J, Stumvoll M, Shai I. Two patterns of adipokine and other biomarker dynamics in a long-term weight loss intervention. Diabetes Care 2012;35:342-9.
8. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P, Carulli N, Ruggiero G, Day CP. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. Gastroenterology 2004;126:586–597.
9. Clouston AD, Jonsson JR, Powell EE. Steatosis as a cofactor in other liver diseases: hepatitis C virus, alcohol, hemochromatosis, and others. Clin. Liver Dis.2007;11:173–189.
10. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N. Engl. J. Med.2002;346:1221–1231.
11. Kalafateli M, Triantos C, Tsochatzis E, Michalaki M, Koutroumpakis E, Thomopoulos K, Kyriazopoulou V, Jelastopulu E, Burroughs A, Lambropoulou-Karatza C, Nikolopoulou V. Adipokines levels are associated with the severity of liver disease in patients with alcoholic cirrhosis. World J Gastroenterol. 2015 Mar 14;21(10):3020-9.
12. Ahima RS, Osei SY. Leptin signaling. Physiol. Behav.2004;81:223–241.
13. Honda H, Ikejima K, Hirose M, Yoshikawa M, Lang T, Enomoto N, Kitamura T, Takei Y, Sato N. Leptin is required

for fibrogenic responses induced by thioacetamide in the murine liver. Hepatology 2002;36:12–21.
14. Leclercq IA, Farrell GC, Schriemer R, Robertson GR. Leptin is essential for the hepatic fibrogenic response to chronic liver injury. J. Hepatol. 2002;37:206–213.
15. Ikejima K, Takei Y, Honda H, Hirose M, Yoshikawa M, Zhang YJ, Lang T, Fukuda T, Yamashina S, Kitamura T, Sato N. Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. Gastroenterology 2002;122:1399–1410.
16. Ikejima K, Honda H, Yoshikawa M, Hirose M, Kitamura T, Takei Y, Sato N. Leptin augments inflammatory and profibrogenic responses in the murine liver induced by hepatotoxic chemicals. Hepatology 2001;34:288–297.
17. Sahai A, Malladi P, Pan X, Paul R, Melin-Aldana H, Green RM, Whitington PF. Obese and diabetic db/db mice develop marked liver fibrosis in a model of non-alcoholic steatohepatitis: role of short-form leptin receptors and osteopontin, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.2004;287:G1035–G1043.
18. Diehl AM. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis IV. Nonalcoholic fatty liver disease abnormalities in macrophage function and cytokines. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.2002;282:G1–G5.
19. Rahmouni K, Haynes WG. Endothelial effects of leptin: implications in health and diseases. Curr. Diab.2005;Rep. 5:260–266.
20. Saxena NK, Ikeda K, Rockey DC, Friedman SL, Anania FA. Leptin in hepatic fibrosis: evidence for increased collagen production in stellate cells and lean littermates of ob/ob mice. Hepatology 2002;35:762–771.
21. Aleffi S, Petrai I, Bertolani C, Parola M, Colombatto S, Novo E, Vizzutti F, Anania FA, Milani S, Rombouts K, Laffi G, Pinzani M, Marra F. Upregulation of proinflammatory and proangiogenic cytokines by leptin in human hepatic stellate cells. Hepatology 2005;42:1339–1348.
22. Tang M, Potter JJ, Mezey E,. Leptin enhances the effect of transforming growth factor beta in increasing type I collagen formation, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002;297:906–911.
23. Cao Q, Mak KM, Ren C, Lieber CS. Leptin stimulates tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in human hepatic stellate cells: respective roles of the JAK/STAT and JAK-mediatedH2O2 dependant MAPK pathways, J. Biol. Chem.2003;279:4292–4304.
24. Saxena NK, Titus MA, Ding X, Floyd J, Srinivasan S, Sitaraman SV, Anania FA. Leptin as a novel profibrogenic cytokine in hepatic stellate cells: mitogenesis and inhibition of apoptosis mediated by extracellular regulated kinase (Erk) and Akt phosphorylation. FASEB J.2004;18:1612–1614.
25. Marra F, Romanelli RG, Giannini C, Failli P, Pastacaldi S, Arrighi MC, Pinzani M, Laffi G, Montalto P, Gentilini P. Monocyte chemotactic protein-1 as a chemoattractant for human hepatic stellate cells, Hepatology 1999;29:140–148.
26. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, Garc´ıa Carde˜na G, Papapetropoulos A, Sessa WC, Madge LA, Schechner JS, Schwabb MB, Polverini PJ, Flores-Riveros JR. Biological action of leptin as an angiogenic factor. Science 1998;281:1683–1686.
27. Medina J, Arroyo AG, Sanchez-Madrid F, Moreno-Otero R. Angiogenesis in chronic inflammatory liver disease, Hepatology 2004;39:1185–1195.
28. Saxena NK, Sharma D, Ding X, Lin S, Marra F, Merlin D, Anania FA. Concomitant activation of the JAK/STAT, PI3K/AKT, and ERK signaling is involved in leptin-mediated promotion of invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells. Cancer Res.2007;67:2497–2507.
29. Kitade M, Yoshiji H, Kojima H, Ikenaka Y, Noguchi R, Kaji K, Yoshii J, Yanase K, Namisaki T, Asada K, Yamazaki M, Tsujimoto T, Akahane T, Uemura M, Fukui H. Leptin-mediated neovascularization is a prerequisite for progression of nonalcoholic steatohepatitis in rats, Hepatology 2006;44:983–991.
30. McCullough AJ, Bugianesi E, Marchesini G, Kalhan SC. Gender-dependent alterations in serum leptin in alcoholic cirrhosis. Gastroenterology 1998;115:947–953.
31. Henriksen JH, Holst JJ, Møller S, Brinch K, Bendtsen F. Increased circulating leptin in alcoholic cirrhosis: relation to release and disposal. Hepatology 1999;29:1818–1824.
32. Testa R, Franceschini R, Giannini E, Cataldi A, Botta F, Fasoli A, Tenerelli P, Rolandi E, Barreca T. Serum leptin levels in patients with viral chronic hepatitis or liver cirrhosis, J. Hepatol.2000;33:33–37.
33. Bolukbas FF, Bolukbas C, Horoz M, Gumus M, Erdogan M, Zeyrek F, Yayla A, Ovunc O. Child-Pugh classification dependent alterations in serum leptin levels among cirrhotic patients: a case controlled study, BMC Gastroenterol.2004;4:23.
34. Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z, Erdil A, Yaman H, Saka M, Deveci MS, Bagci S, Gulsen M, Karaeren N, Dagalp K. Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Am. J. Gastroenterol.2000;95:3584–3589.
35. Chitturi S, Farrell G, Frost L, Kriketos A, Lin R, Fung C, Liddle C, Samarasinghe D, George J. Serum leptin inNASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? Hepatology 2002;36:403–409.
36. Chalasani N, Crabb DW, Cummings OW, Kwo PY, Asghar A, Pandya PK, Considine RV. Does leptin play a role in the pathogenesis of human non-alcoholic steatohepatitis? Am. J. Gastroenterol2003;98:2771–2776
37. Angulo P, Alba LM, Petrovic LM, Adams LA, Lindor KD, Jensen MD. Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease, J. Hepatol.2004;41:943–949.
38. Hickman IJ, Powell EE, Prins JB, Clouston AD, Ash S, Purdie DM, Jonsson JR. In overweight patients with chronic hepatitis C, circulating insulin is associated with hepatic fibrosis: implications for therapy, J. Hepatol.2003;39:1042–1048.
39. Piche T, Vandenbos F, Abakar-Mahamat A, Vanbiervliet G, Barjoan EM, Calle G, Giudicelli J, Ferrua B, Laffont C, Benzaken S, Tran A. The severity of liver fibrosis is associated with high leptin levels in chronic hepatitis C. J. Viral Hepat.2004;11:91–96.
40. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. J. Clin. Invest.2003;112:91–100.
41. Kamada Y, Tamura S, Kiso S, Matsumoto H, Saji Y, Yoshida Y, Fukui K, Maeda N, Nishizawa H, Nagaretani H, Okamoto Y, Kihara S, Miyagawa J, Shinomura Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin. Gastroenterology 2003;125:1796–1807.
42. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, Yasuda T, Noguchi H, Seike M, Yoshimatsu H. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. Hepatology 2004;40:177–184.
43. Kamada Y, Matsumoto H, Tamura S, Fukushima J, Kiso S, Fukui K, Igura T, Maeda N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Shimomura I, Hayashi N. Hypoadiponectinemia accelerates hepatic tumor formation in a nonalcoholic steatohepatitis mouse model. Hepatology 2007;47:556–564.
44. Ding X, Saxena NK, Lin S, Xu A, Srinivasan S, Anania FA. The roles of leptin and adiponectin: a novel paradigm in adipocytokine regulation of liver fibrosis and stellate cell biology. Am. J. Pathol.2005;166:1655–1669.
45. Caligiuri A, Bertolani C, Guerra CT, Aleffi S, Galastri S, Trappoliere M, Vizzutti F, Gelmini S, Laffi G, Pinzani M, Marra F. Adenosine monophosphate-activated protein kinase modulates the activated phenotype of hepatic stellate cells. Hepatology 2008;47:668–676.
46. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nat. Med.2002;8:1288–1295.
47. Hardie DG. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. Endocrinology 2003;144:5179–5183.
48. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? Hepatology 2004;40:46–54.
49. Kaser S, Moschen A, Cayon A, Kaser A, Crespo J, Pons-Romero F, Ebenbichler CF, Patsch JR, Tilg H. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. Gut 2005;54:117–121.
50. Musso G, Gambino R, Biroli G, Carello M, Fag`a E, Pacini G, De Michieli F, Cassader M, Durazzo M, Rizzetto M, Pagano G. Hypoadiponectinemia predicts the severity of hepatic fibrosis and pancreatic beta-cell dysfunction in nondiabetic nonobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. Am. J. Gastroenterol.2005;100:2438–2446.
51. Petit JM, Minello A, Jooste V, Bour JB, Galland F, Duvillard L, Verges B, Olsson NO, Gambert P, Hillon P. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to steatosis in hepatitis C virus-infected patients. J. Clin. Endocrinol. Metab.2005;90:2240–2243.
52. Durante-Mangoni E, Zampino R, Marrone A, Tripodi MF, Rinaldi L, Restivo L, Cioffi M, Ruggiero G, Adinolfi LE. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with serum imbalance of adiponectin/tumour necrosis factor-alpha in chronic hepatitis C patients, Aliment. Pharmacol. Ther.2006;24:1349–1357.
53. Anty R, Gelsi E, Giudicelli J, Marin´e-Barjoan E, Gual P, Benzaken S, Saint-Paul MC, Sadoul JL, Huet PM, Tran A. Glucose intolerance and hypoadiponectinemia are already present in lean patients with chronic hepatitisCinfected with genotype non-3 viruses, Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.2007;19:671–677.
54. Lo Iacono O, Venezia G, Petta S, Mineo C, De Lisi S, Di Marco V, Rodolico V, Amato M, Ferraro D, Giordano C, Almasio PL, Crax´I A. The impact of insulin resistance, serum adipocytokines and visceral obesity on steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Aliment. Pharmacol. Ther.2007;25:1181–1191.
55. Cua IH, Hui JM, Bandara P, Kench JG, Farrell GC, McCaughan GW, George J. Insulin resistance and liver injury in hepatitis C is not associated with virus-specific changes in adipocytokines. Hepatology 2007;46:66–73.
56. Jonsson JR, Moschen AR, Hickman IJ, Richardson MM, Kaser S, Clouston AD, Powell EE, Tilg H. Adiponectin and its receptors in patients with chronic hepatitis C. J. Hepatol. 2005;43:929–936.
57. Liu CJ, Chen PJ, Jeng YM, Huang WL, Yang WS, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Serum adiponectin correlates with viral characteristics but not histologic features in patients with chronic hepatitis C. J. Hepatol.2005;43:235–242.
58. Neumeier M, Hellerbrand C, G¨abele E, Buettner R, Bollheimer C, Weigert J, Sch¨affler A, Weiss TS, Lichtenauer M, Sch¨olmerich J, Buechler C. Adiponectin and its receptors in rodent models of fatty liver disease and liver cirrhosis, World J. Gastroenterol.2006;12:5490–5494.
59. Tietge UJ, B¨oker KH, Manns MP, Bahr MJ. Elevated circulating adiponectin levels in liver cirrhosis are associated with reduced liver function and altered hepatic hemodynamics, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.2004;287:E82–E89.
60. Kaser S, Moschen A, Kaser A, Ludwiczek O, .Ebenbichler CF, Vogel W, Jaschke W, Patsch JR, Tilg H. Circulating adiponectin reflects severity of liver disease but not insulin sensitivity in liver cirrhosis, J. Intern. Med.2005;258:274–280.
61. Tacke F, W¨ustefeld T, Horn R, Luedde T, Srinivas Rao A, Manns MP, Trautwein C, Brabant G. High adiponectin in chronic liver disease and cholestasis suggests biliary route of adiponectin excretion in vivo, J. Hepatol.2005;42:666–673.
62. Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, Bhat S, Banerjee RR, Dai CY, Enders GH, Silberg DG, Wen X, Wu GD, Lazar MA. A family of tissue-specific resistin-like molecules, Proc. Natl. Acad.U.S.A.2001;98:502–506.
63. Bertolani C, Sancho-Bru P, Failli P, Bataller R, Aleffi S, DeFranco R, Mazzinghi B, Romagnani P, Milani S, Gin´es P, Colmenero J, Parola M, Gelmini S, Tarquini R, Laffi G, Pinzani M, Marra F. Resistin as an intrahepatic cytokine: overexpression during chronic injury and induction of proinflammatory actions in hepatic stellate cells. Am. J. Pathol.2006;169:2042–2053.
64. Yagmur E, Trautwein C, Gressner AM, Tacke F. Resistin serum levels are associated with insulin resistance, disease severity, clinical complications, and prognosis in patients with chronic liver diseases, Am. J. Gastroenterol.2006;101:1244–1252.
65. Bahr MJ, Ockenga J, B¨oker KH, Manns MP, Tietg UJ. Elevated resistin levels in cirrhosis are associated with the proinflammatory state and altered hepatic glucose metabolism but not with insulin resistance, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.2006;291:E199–206.
66. Pagano C, Goardo C, Pilon C, Milocco C, Basan L, Milan G, Donnini D, Faggian D, Mussap M, Plebani M, Avellini C, Federspil G, Sechi LA, Vettor R. Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance, J. Clin. Endocrinol. Metab.2006;91:1081–1086.
67. McTernan PG, McTernan CL, Chetty R, Jenner K, Fisher FM, Lauer MN, Crocker J, Barnett AH, Kumar S. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. J. Clin. Endocrinol. Metab.2002;87:2407–2410.
68. She H, S Xiong S, Hazra S, Tsukamoto H. Adipogenic transcriptional regulation of hepatic stellate cells. J. Biol. Chem.2005;280:4959–4967.

IG

Διακοπή μακροχρόνιας αντιϊκής αγωγής με νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα (NA) σε ασθενείς με HBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β

ΕΙΝΑΙ ΜΙΑ ΕΦΙΚΤΗ ΕΠΙΛΟΓΗ ΓΙΑ ΤΟ 2016;

Χ. ΚΡΑΝΙΔΙΩΤΗ[1], Γ. ΚΟΝΤΟΣ[2], Α. ΚΟΥΡΙΚΟΥ[2], Μ. ΝΤΟΪΤΣ[2], Σ. ΜΑΝΩΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ[2]

[1]Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Southampton, UK

[2]Β΄ Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

Η εισαγωγή των NA στη σύγχρονη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β έχει βελτιώσει θεαματικά την κλινική έκβαση των ασθενών, εξαιτίας της ικανότητάς τους να εμποδίζουν τον ιικό πολλαπλασιασμό.[1] Ωστόσο, η εκρίζωση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) και η κάθαρση του αντιγόνου επιφανείας (HBsAg), που αποτελεί τον ιδανικό θεραπευτικό στόχο, σπάνια επιτυγχάνεται με τα NA, εξαιτίας της ανικανότητάς τους να δράσουν στο HBV-cccDNA, το οποίο λειτουργεί ως μόνιμη πηγή ιϊκού πολλαπλασιασμού. Το γεγονός αυτό προδιαθέτει την ιολογική αναζωπύρωση της νόσου μετά τη διακοπή της θεραπείας.[1,2] Οι σύγχρονες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της HBeAg-αρνητικής ΧΗΒ παρέχουν σαφή κριτήρια για την έναρξη της θεραπείας, αλλά δεν αναφέρουν πότε και αν πρέπει να γίνει διακοπή αυτής. Οι Ευρωπαϊκές (EASL) και οι Αμερικάνικες (AASLD) κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν μακροχρόνια αγωγή μέχρι την κάθαρση του HBsAg. Σε αντίθεση, οι Ασιατικές κατευθυντήριες οδηγίες (APASL) συστήνουν διακοπή της θεραπείας τουλάχιστον 2 χρόνια μετά την έναρξη και εάν το HBV DNA είναι μη ανιχνεύσιμο σε 3 διαφορετικές μετρήσεις με χρονική απόσταση 6 μηνών.[1,3,4] Η δυνατότητα επαγωγής μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης μετά τη διακοπή της θεραπείας με NA στην HBeAg-αρνητική ΧΗΒ, αποτελεί ένα νέο πεδίο έρευνας.

ΕΚΒΑΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ NA

Οι κλινικές μελέτες με HBeAg-αρνητικούς ασθενείς που σταμάτησαν τη θεραπεία με NA είναι κυρίως αναδρομικές, με πολλές διαφορές στο σχεδιασμό, τα χαρακτηριστικά των ασθενών, τον ορισμό της αναζωπύρωσης και τα κριτήρια της επαναθεραπείας. Η πλειοψηφία των μελετών είναι ασιατικής προέλευσης, σε μια προσπάθεια επιβεβαίωσης ή τροποποίησης των εκεί κατευθυντήριων οδηγιών.

Σε 4 μελέτες, όπου η αναζωπύρωση ορίζεται για συγκέντρωση HBV-DNA ορού >40 IU/mL ή >200 IU/mL, παρατηρείται ποσοστό αναζωπύρωσης 47-83% μετά από 12 μήνες παρακολούθησης.[5,6,7,8] Δύο από αυτές πληρούν τις ασιατικές κατευθυντήριες οδηγίες (APASL) για τη διακοπή αγωγής.[6,7] Κάποιες άλλες μελέτες ορίζουν την αναζωπύρωση για επίπεδα HBV-DNA >2000 IU/mL. Ποσοστό αναζωπύρωσης 43-73% μετά από 12 μήνες παρακολούθησης παρατηρήθηκε και σε αυτές τις μελέτες.[9,10,11]

Αν κλινική αναζωπύρωση θεωρηθεί ο συνδυασμός ιολογικής και βιοχημικής αναζωπύρωσης, τότε τα αποτελέσματα είναι ελαφρώς διαφορετικά. Ένας λογικός ορισμός για την κλινική αναζωπύρωση είναι ο συνδυασμός τιμών HBV-DNA >2000 IU/mL και ALT >2xULN, καθώς αυτά τα κριτήρια χρησιμοποιούνται και στην απόφαση έναρξης θεραπείας. Με βάση αυτή την παραδοχή, σε 2 μελέτες σχεδόν οι μισοί ασθενείς (υπό ETV στην πρώτη μελέτη και ETV ή LAM ή ADV στη δεύτερη) παρουσίασαν αναζωπύρωση κατά τη διάρκεια 12 μηνών παρακολούθησης μετά τη διακοπή θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης μίας μελέτης που ακολουθούσε τα κριτήρια διακοπής του APASL.[10,12]

Μία προοπτική μελέτη[13] με 33 ασθενείς που είχαν λάβει αγωγή με ADV για 4-5 έτη και είχαν παρακολούθηση 5,5 έτη μετά τη διακοπή θεραπείας, έδειξε συνολικά ποσοστά αναζωπύρωσης 45% κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Οι συγγραφείς όρισαν ως αναζωπύρωση τον συνδυασμό HBV-DNA >2000 IU/ml και ALT >1xULN από τον 6ο μήνα μετά τη διακοπή μέχρι το τέλος της παρακολούθησης. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι 18 από τους 33 ασθενείς της ίδιας μελέτης πέτυχαν μόνιμη ιολογική ανταπόκριση και 13 (72%) παρουσίασαν κάθαρση HBsAg, ενώ 9 από τους 13 (69%) ανέπτυξαν anti-HBs.

Συνήθως η αναζωπύρωση παρατηρείται τους πρώτους 3-9 μήνες μετά τη διακοπή θεραπείας[8,9,14] και η πλειοψηφία των ασθενών θα παρουσιάσει αναζωπύρωση μέχρι το τέλος του δεύτερου έτους παρακολούθησης[15]. Έτσι, οι 24 μήνες είναι ένα αποδεκτό διάστημα για να υποδηλώσει τη μόνιμη ιολογική ανταπόκριση. Οι Jeng et al.[12] παρατήρησαν ότι η αναζωπύρωση μετά τη διακοπή θεραπείας με εντεκαβίρη συνέβη αργότερα (74% μετά τους 6 μήνες) απ' ότι μετά τη διακοπή θεραπείας με λαμιβουδίνη ή τελμπιβουδίνη (≤3 μήνες). Συνήθως η βιοχημική αναζωπύρωση συμβαίνει 1-2 μήνες[28] ή περισσότερο[13] μετά την ιολογική.

ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΑΝΑΖΩΠΥΡΩΣΗΣ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Διακοπή της αντιϊκής θεραπείας μπορεί να σχετίζεται με εξάρσεις (flare) ιαιμίας, ηπατίτιδα και πιθανή ηπατική ανεπάρκεια. Αυτό συμβαίνει σχεδόν στο 10% των ασθενών.[16] Ωστόσο, γενικά η διακοπή της αντιϊκής αγωγής έχει αποδειχθεί ασφαλής, με την προϋπόθεση ότι οι ασθενείς βρίσκονται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση. Οι He et al[14] δημοσίευσαν ότι ένα μικρό ποσοστό ασθενών που έκαναν αναζωπύρωση (10%) είχαν επίπεδα ALT και HBV-DNA υψηλότερα από ότι πριν την έναρξη της αγωγής και κανένας δεν ανέπτυξε οξεία κεραυνοβόλο ηπατίτιδα. Αξίζει να σημειωθεί ότι η πλειοψηφία των ασθενών στις μελέτες ήταν μη κιρρωτικοί. Οι Jeng et al συμπεριέλαβαν 39 ασθενείς με κίρρωση και μία περίπτωση με ρήξη αντιρρόπησης, η οποία έλαβε επιτυχώς επαναθεραπεία με εντεκαβίρη.[12]

Είναι σημαντικό ότι η θεραπευτική ανταπόκριση στην επαναθεραπεία είναι καλή, κυρίως με τενοφοβίρη και εντεκαβίρη, τα οποία έχουν υψηλή αποτελεσματικότητα και υψηλό γενετικό φραγμό στην αντίσταση. Η θεραπευτική ανταπόκριση ήταν παρόμοια μεταξύ επαναθεραπείας και πρώτης θεραπείας. Θεραπεία διάσωσης είτε με λαμιβουδίνη ή αδεφοβίρη είχε 100% ανταπόκριση.[13,15] Συμπερασματικά, εξάρσεις μετά τη διακοπή θεραπείας με NA είναι γενικά αυτοπεριοριζόμενες, ενώ τυχόν σοβαρά επεισόδια είναι αποτελεσματικά διαχειρίσιμα με επαναθεραπεία.[17] Ωστόσο, σε ασθενείς με κίρρωση είναι υπαρκτός ο κίνδυνος ρήξης της αντιρρόπησης.[18] Για το λόγο αυτό, προτείνεται η απόφαση για διακοπή θεραπείας σε κιρρωτικούς ασθενείς να μην είναι επιπόλαιη[19] και να συνοδεύεται με αυστηρότερα κριτήρια παρακολούθησης με την προοπτική έγκαιρης επαναθεραπείας, αν αυτό κριθεί αναγκαίο.

Ερευνητές έχουν μελετήσει αρκετούς παράγοντες που προδιαθέτουν σε μόνιμη ιολογική ανταπόκριση ή αναζωπύρωση μετά τη διακοπή θεραπείας. Χαρακτηριστικά των ασθενών, όπως ηλικία και φύλο, ή κλινικά χαρακτηριστικά κατά την έναρξη θεραπείας, όπως το στάδιο της ηπατικής ίνωσης, τα επίπεδα ALT, HBV-DNA και HBsAg και η κινητική αυτών κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή της περιόδου μετά τη διακοπή, έχουν αναλυθεί με αντικρουόμενα αποτελέσματα.[5,6,7,9,10,11,12,13,15] Επιπροσθέτως, παράγοντες σχετιζόμενοι με τη θεραπεία, όπως η διάρκεια της θεραπείας πριν τη διακοπή[6,9,12,14], η κατηγορία NA[8,10,16] και ιολογικοί παράγοντες[8,11,12,14] όπως ο γονότυπος και τυχόν μεταλλάξεις, έχουν επίσης μελετηθεί και χαρακτηρισθεί μη σχετικοί με την αναζωπύρωση.

Η ΑΝΟΣΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ

Το ετήσιο ποσοστό κάθαρσης του HBsAg κατά τη διάρκεια της θεραπείας με NA είναι ασήμαντο, αν συγκριθεί με αυτό της φυσικής πορείας των μη θεραπευόμενων ασθενών, και δεν επηρεάζεται από την κατηγορία ή τη δραστικότητα των NA που χορηγούνται.[20,21,22,23] Η ανοσιακή απόκριση του ξενιστή είναι σημαντική για την επίτευξη της κάθαρσης του HBsAg και μείωσή του μπορεί να επιτευχθεί μόνο σε ασθενείς που έχουν κάποιο βαθμό ανοσιακής απόκρισης στον HBV.[24,25] Η καταστολή του HBV-DNA από τη δράση των NA μπορεί να αποκαταστήσει εν μέρει την απόκριση των εξουθενωμένων (exhausted) Τ-κυττάρων, σε αντίθεση με τη μόνιμη επίδραση του HBV-DNA στους ασθενείς χωρίς θεραπεία.[26] Ωστόσο, μπορεί αυτό να είναι παροδικό φαινόμενο και η αποκατάσταση της λειτουργίας των Τ-κυττάρων να μην είναι εφικτή εάν ο HBV παραμένει για αρκετά χρόνια. Το γεγονός αυτό μπορεί ίσως να εξηγήσει γιατί η κάθαρση του HBsAg που οφείλεται στη θεραπεία με NA παραμένει σπάνια κυρίως στους ασθενείς με HBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β, οι οποίοι πιθανόν έχουν τη λοίμωξη για μεγαλύτερο χρονικό διά-

στημα. Η δυναμική μεταξύ της λοίμωξης από HBV και της κατάστασης του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή κατά τη στιγμή της θεραπείας είναι μια άλλη σημαντική μεταβλητή στην κατανόηση της αιτίας των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων των μελετών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η θεραπεία με ΝΑ για την χρόνια ηπατίτιδα Β είναι αποτελεσματική, ασφαλής, και σχετίζεται με μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας. Όμως, η συμμόρφωση[27] και οι άγνωστες ανεπιθύμητες ενέργειες από την μακροχρόνια αγωγή, το κόστος της θεραπείας και η σπάνια επίτευξη του ιδανικού θεραπευτικού στόχου, που είναι η κάθαρση του HBsAg, δημιουργούν την ανάγκη πιθανής διακοπής της θεραπείας με ΝΑ ή την ανακάλυψη νέων φαρμάκων.

Η παραμονή των ασθενών σε κατάσταση ανενεργού φορείας μπορεί να είναι ο πιο λογικός καταληκτικός στόχος μετά τη διακοπή της θεραπείας με ΝΑ. Παροδικές ιολογικές ή βιοχημικές αναζωπυρώσεις μετά τη διακοπή της αγωγής μπορεί να είναι ωφέλιμες και να οδηγήσουν σε αυτόματη κάθαρση, λόγω της αποτελεσματικής ανοσιακής ανταπόκρισης του ξενιστή. Επομένως, η μη αναγκαία επαναθεραπεία μπορεί να εμποδίσει την ευκαιρία ιολογικής κάθαρσης. Αντιθέτως, η χρήση λιγότερο αυστηρών κριτηρίων επαναθεραπείας, σε συνδυασμό με τακτική παρακολούθηση της κινητικής των επιπέδων HBV-DNA και ALT, μπορεί να αποτελεί μια ιδανικότερη στρατηγική.

Ο κίνδυνος αναζωπύρωσης μετά τη διακοπή θεραπείας παραμένει υπαρκτός, το ποσοστό του οποίου δε ποικίλλει ανάμεσα στις μελέτες. Η μείωση των επιπλοκών της αναζωπύρωσης μπορεί να επιτευχθεί με τη στενή, εξατομικευμένη παρακολούθηση των ασθενών σε εξειδικευμένα κέντρα, υπό την προϋπόθεση ότι οι ασθενείς είναι πρόθυμοι να υποβάλλονται σε αυτόν τον έλεγχο. Επίσης, αξίζει να επισημανθεί ότι στους κιρρωτικούς ασθενείς πρέπει να αποφεύγεται η διακοπή θεραπείας, εξαιτίας του κινδύνου ηπατικής ανεπάρκειας. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν κανόνες διακοπής θεραπείας με ευρεία αποδοχή. Είναι λοιπόν αναγκαία η αναζήτηση προγνωστικών παραγόντων και νέων βιοδεικτών της νόσου, οι οποίοι θα βοηθήσουν στον προσδιορισμό των ασθενών που θα παραμείνουν σε μόνιμη ιολογική ανταπόκριση μετά το πέρας της θεραπείας. Κλινικές μελέτες και μελέτες βασικής έρευνας, κυρίως με τα ισχυρά, νεότερα ΝΑ, μπορούν να μας προσφέρουν νέες γνώσεις σχετικά με τη βέλτιστη διαχείριση της ασθένειας στο μέλλον.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. EASL. EASL Clinical Practice Guidelines : Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol [Internet]. 2012;57(1):167–85. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010
2. Ruan P, Xu S-Y, Zhou B-P, Huang J, Gong Z-J. Hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with chronic hepatitis B infection: a clinical study. J Int Med Res [Internet]. 2013;41(5):1732–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23908397
3. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology [Internet]. 2009;50(3):661–2. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19714720
4. Liaw Y-F, Leung N, Kao J-H, Piratvisuth T, Gane E, Han K-H, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. Hepatol Int [Internet]. 2008;2(3):263–83. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2716890&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
5. Chan HLY, Wong GLH, Chim AML, Chan HY, Chu SHT, Wong VWS. Prediction of off-treatment response to lamivudine by serum hepatitis B surface antigen quantification in hepatitis B e antigen-negative patients. Antivir Ther. 2011;16(8):1249–57.
6. Liang Y, Jiang J, Su M, Liu Z, Guo W, Huang X, et al. Predictors of relapse in chronic hepatitis B after discontinuation of anti-viral therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34(3):344–52.
7. Ha M, Zhang G, Diao S, Lin M, Sun L, She H, et al. A prospective clinical study in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients with stringent cessation criteria for adefovir. Arch Virol. 2012;157(7):285–90.
8. Fung SK, Wong F, Hussain M, Lok a SF. Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. J Viral Hepat [Internet]. 2004;11(5):432–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15357648
9. Liu F, Wang L, Li XY, Liu Y De, Wang JB, Zhang ZH, et al. Poor durability of lamivudine effectiveness despite stringent cessation criteria: A prospective clinical study in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. J Gastroenterol Hepatol. 2011;26(3):456–60.
10. Kim YJ, Kim K, Hwang SH, Kim SS, Lee D, Cheong JY, et al. Durability after discontinuation of nucleos(t)ide therapy in chronic HBeAg negative hepatitis patients. Clin Mol Hepatol [Internet]. 2013;19(3):300–4. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3796680&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
11. Chen CH, Lu SN, Hung CH, Wang JH, Hu TH, Changchien CS, et al. The role of hepatitis B surface antigen quantification in predicting HBsAg loss and HBV relapse after discontinuation of lamivudine treatment. J Hepatol. 2014;61(3):515–22.
12. Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, Hsu CW, Chien RN, Chu CM, et al. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. Hepatology. 2013;58(6):1888–96.
13. Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. Gastroenterology. 2012;143(3).
14. He D, Guo S, Chen W, Chen X, Yan G, Wang J, et al. Long-term outcomes after nucleos(t)ide analogues discontinuation in chronic hepatitis B patients with HBeAg-negative. BMC Infect Dis [Internet]. 2013;13(1):458. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3850530&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
15. Paik YH, Kim JK, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Han KH, et al. Clinical efficacy of a 24-months course of lamivudine therapy in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B: A long-term prospective study. J Korean Med Sci. 2010;25(6):882–7.
16. Shouval D, Lai CL, Chang TT, Cheinquer H, Martin P, Carosi G, et al. Relapse of hepatitis B in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who discontinued successful entecavir treatment: The case for continuous antiviral therapy. J Hepatol. 2009;50(2):289–95.
17. Honkoop P, de Man RA, Niesters HG, Zondervan PE, Schalm SW. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. Hepatology. 2000;32(0270-9139 SB - IM):635–9.
18. Manolakopoulos S, Karatapanis S, Elefsiniotis J, Mathou N, Vlachogiannakos J, Iliadou E, et al. Clinical course of lamivudine monotherapy in patients with decompensated cirrhosis due to HBeAg negative chronic HBV infection. Am J Gastroenterol. 2004;99(1):57–63.
19. Reijnders JGP, Janssen HLA. Relapse of chronic hepatitis B after discontinuation of nucleos(t)ide analogs: Is the glass half full or half empty? Hepatology. 2013;58(6):1885–7.
20. Chu C-M, Liaw Y-F. Hepatitis B surface antigen seroclearance during chronic HBV infection. Antivir Ther. 2010;15(2):133–43.
21. Chevaliez S, Hézode C, Bahrami S, Grare M, Pawlotsky JM. Long-term hepatitis B surface antigen (HBsAg) kinetics during nucleoside/nucleotide analogue therapy: Finite treatment duration unlikely. J Hepatol. 2013;58(4):676–83.
22. Kim G-A, Lim Y-S, An J, Lee D, Shim JH, Kim KM, et al. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability. Gut [Internet]. 2014;63:1325–32. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24162593
23. Seto W-K, Wong DK-H, Fung J, Huang F-Y, Lai C-L, Yuen M-F. Reduction of hepatitis B surface antigen levels and hepatitis B surface antigen seroclearance in chronic hepatitis B patients receiving 10 years of nucleoside analogue therapy. Hepatology [Internet]. 2013;58(3):923–31. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23468172
24. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. Gastroenterology. 2011;140(1):132–43.
25. Zoutendijk R, Hansen BE, Van Vuuren AJ, Boucher CAB, Janssen HLA. Serum HBsAg decline during long-term potent nucleos(t)ide analogue therapy for chronic hepatitis B and prediction of HBsAg loss. J Infect Dis. 2011;204(3):415–8.
26. Boni C, Laccabue D, Lampertico P, Giuberti T, Vigan?? M, Schivazappa S, et al. Restored function of HBV-specific T cells after long-term effective therapy with nucleos(t)ide analogues. Gastroenterology. 2012;143(4).
27. Ha NB, Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, Chaung KT, Nguyen HA, et al. Medication nonadherence with long-term management of patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Dig Dis Sci. 2011;56(8):2423–31.

IG

Γαστρεντερολογικό QUIZ

Ιστορικό:
Ασθενής 60 ετών με κοιλιακό άλγος, εντοπιζόμενο κυρίως στο δεξιό λαγόνιο βόθρο, από μηνός περίπου, προσέρχεται για διερεύνηση. Η γενόμενη CT αναδεικνύει κυστικό μόρφωμα διαστάσεων 12,6 x 5,3 εκ. που προβάλλει στο δεξιό λαγόνιο βόθρο και συνέχεται με το ανιόν κόλο στην περιοχή της ειλεοτυφλικής βαλβίδας. Το εύρημα στην κολονοσκόπηση απεικονίζεται στις εικόνες 1 και 2.

Περί τίνος πρόκειται;

Απάντηση σελ. 22

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΣΤΗΛΗΣ

Π. ΠΑΝΤΣΑΣ, Γ. ΚΟΝΤΟΣ
Α. ΚΟΥΡΙΚΟΥ
Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα
Β΄ Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου
Αθηνών, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

Εικόνα 1

Εικόνα 2

Ηπατολογικό QUIZ

ΕΛΕΑΝΑ ΓΚΑΜΠΡΕΛΑ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΝΤΟΣ, ΜΕΛΑΝΙ ΝΤΟΪΤΣ
Β΄ Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

Το περιστατικό

Γυναίκα 54 ετών που διαγνώστηκε με HCV λοίμωξη (γονότυπος 1b) προ 20ετίας προσέρχεται στο Τακτικό Ηπατολογικό Ιατρείο το 2013 για πιθανή ένταξη σε θεραπεία. Από το ατομικό ιστορικό αναφέρεται χειρουργική επέμβαση ανοιχτής χολοκυστεκτομής το 1984, κατά τη διάρκεια της οποίας της χορηγήθηκε μετάγγιση αίματος. Δεν καταναλώνει αλκοόλ, δεν έχει κάνει χρήση ενδοφλεβίων ουσιών και δεν λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή. Η ασθενής έχει λάβει στο παρελθόν θεραπεία με κλασική ιντερφερόνη (IFN) προ 16ετίας για ένα χρόνο και με συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα (Peg-IFN alpha-2a) και ριμπαβιρίνης (RBV) προ 10ετίας για 12 εβδομάδες, που διεκόπησαν λόγω μη ανταπόκρισης στην αγωγή.

Κλινική εξέταση

Η ασθενής είναι σε καλή γενική κατάσταση, ύψος 168 cm, βάρος 73 kg, απύρετη, ΑΠ 110/70mmHg, σφύξεις: 75/min, SpO_2: 97%, αναπνοές: 12/λεπτό.

Από την επισκόπηση παρουσιάζει σημεία χρόνιας ηπατικής νόσου (παλαμιαίο ερύθημα, αραχνοειδείς σπίλοι). Άριστα προσανατολισμένη, συνεργάσιμη. Χωρίς ψηλαφητούς λεμφαδένες. Αναπνευστικό ψιθύρισμα φυσιολογικό και ομότιμο αμφοτερόπλευρα. Καρδιαγγειακό: S_1S_2 ρυθμικοί, ευκρινείς, απουσία φυσημάτων, καλά ψηλαφητές περιφερικές σφύξεις. Κοιλιά: μαλακή, χωρίς ευαισθησία στην ψηλάφηση, εντερικοί ήχοι παρόντες , αψηλάφητο ήπαρ, σπλην ψηλαφητός 2cm κάτωθεν του πλευρικού τόξου.

Εργαστηριακός έλεγχος

WBC: 3.700/μl (φ.τ. 4.000-12.000/μl), Neut: 60% (φ.τ. 40-70%), Lymph: 35% (φ.τ. 20-40%), Hb: 11,6 g/dl (φ.τ. 12-16), Hct: 37,5% (φ.τ. 37-47%), PLT: 140.000/μl (φ.τ. 150.000-450.000), Ουρία: 33 mg/dl (φ.τ. 10-50 mg/dl), Κρεατινίνη: 0,7 mg/dl (φ.τ. 0,5-1,2 mg/dl), AST: 82 U/l (φ.τ. 5-35 U/l), ALT: 86 U/l (φ.τ. 5-50 U/l), ALP: 86 U/l (φ.τ 40-150 U/l), γ-GT: 44 U/l (φ.τ. 10-36 U/l), LDH: 275 U/l (φ.τ. 20-220 U/l), Ολική χολερυθρίνη: 0,7 mg/dl (φ.τ. 0,3-1,0 mg/dl), Άμεση χολερυθρίνη: 0,2 mg/dl (φ.τ. 0-0,3 mg/dl), INR: 1,2, Αλβουμίνη: 3,8 g/dl (φ.τ. 3,5-5 g/dl)

Ποσοτικός προσδιορισμός HCV RNA: 4.500.000 IU/ml (Γονότυπος 1b).

Ελαστογραφία: 14,5 kPa (F4 κατά METAVIR).

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, πρόκειται για καλώς αντιρροπούμενη κιρρωτική ασθενή (κλινικά ευρήματα ηπατικής νόσου, σπληνομεγαλία με συνοδό οριακή πανκυτταροπενία στη γενική αίματος, ενεργό φλεγμονή με μέτρια τρανσαμινασαιμία, τιμή ελαστογραφίας αντίστοιχη σε F4 METAVIR, με καλή ωστόσο συνθετική ικανότητα όπως φαίνεται από τον φυσιολογικό χρόνο προθρομβίνης και την αλβουμίνη).

Σε αυτό το σημείο αποφασίστηκε έναρξη τριπλής αγωγής με Peg-IFN alpha-2a 180μg υποδορίως ανά βδομάδα, RBV 1000mg και Boceprevir 2400mg ημερησίως. Στον έλεγχο ρουτίνας τη δεύτερη εβδομάδα θεραπείας διαπιστώθηκε ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία με πτώση της Hb σε 9,6 g/dl, WBC: 3.000/μl (Neut 55%, Lymph 35%), PLT 135.000. Ο βιοχημικός έλεγχος ανέδειξε ήπια αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης (ολική 2,8 mg/dl, έμμεση 2,0 mg/dl), LDH 420mg/dl, ενώ αρνητική ήταν η εξέταση Coombs.

Ερώτηση 1

Ποιο πιστεύετε ότι θα έπρεπε να είναι το επόμενο βήμα για τον χειρισμό της ασθενούς;

α) Λόγω μεγάλης πτώσης της Hb εντός μικρού χρονικού διαστήματος, η τριπλή αγωγή πρέπει να διακοπεί
β) Λόγω πιθανής αιμόλυσης επαγόμενης από τη RBV, πρέπει να γίνει διακοπή του φαρμάκου και συνέχιση της αγωγής με Peg-IFNa-2a και Boceprevir με νέο εργαστηριακό έλεγχο σε μία εβδομάδα
γ) Η δόση της RBV πρέπει να μειωθεί και η ασθενής να επανεκτιμηθεί σε μία βδομάδα στο ιατρείο με νέο εργαστηριακό έλεγχο
δ) Πρέπει να μειωθούν οι δόσεις όλων των φαρμάκων, αφού εκτός από αιμόλυση διαπιστώνεται και αρχόμενη καταστολή μυελού, παρόλο που αυτό θα επηρεάσει το ποσοστό SVR της αγωγής

Ο θεράπων ιατρός επέλεξε την τρίτη επιλογή και μείωσε τη δόση της RBV σε 800mg την ημέρα, ενώ συνέχισε τη λοιπή αγωγή στις ίδιες δόσεις.

Η αναιμία αποτελεί μία μείζονα επιπλοκή της θεραπείας της χρόνιας ηπατίτιδας C με Peg-IFN/RBV εξαιτίας της αιμόλυσης που μπορεί να προκαλέσει η RBV και της καταστολής τού μυελού που μπορεί να έχει ως παρενέργεια η Peg-IFN. Η συγχορήγηση των αναστολέων της πρωτεάσης πρώτης γενιάς, boceprevir και telaprevir, στις παλαιότερες θεραπείες είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της συχνότητας εμφάνισης, αλλά και της βαρύτητας της αναιμίας. Παράγοντες οι οποίοι είναι προγνωστικοί για την εμφάνιση της αναιμίας κατά τη θεραπεία φαίνεται να είναι η ηλικία >50 έτη, το γυναικείο φύλο, η κίρρωση, ο χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (<150.000/μl), η νεφρική δυσλειτουργία (κρεατινίνη >1,5 g/dl), η γρήγορη πτώση της Hb (>1,5-2 g/dl εντός 15 ημερών), η υψηλή δόση RBV (>12 mg/Kg) καθώς και κάποιοι γενετικοί παράγοντες. Η Ευρωπαϊκή Ηπατολογική Εταιρία (EASL) συστήνει μείωση της δόσης της RBV ανά 200mg έως τη σταθεροποίηση της Hb και διακοπή του φαρμάκου σε πτώση Hb κάτω τω 8,5 g/dl. Σε διάφορες αναλύσεις και τυχαιοποιημένες μελέτες φαίνεται πως η μείωση δόσης της RBV έως και 50% της αρχικής δεν επηρεάζει σημαντικά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Οι συστάσεις για τη μείωση της δόσης της Peg-IFN alpha αφορούν στην πτώση του απόλυτου αριθμού των πολυμορφοπυρήνων <750/μl ή των αιμοπεταλίων <50,000/μl.[1,2]

Η ασθενής στην 8η εβδομάδα θεραπείας παρουσίασε δύσπνοια και πυρετό. Εισήχθη στο νοσοκομείο με τη διάγνωση σοβαρής πνευμονίας, πιθανόν σχετιζόμενης με το Boceprevir, και περαιτέρω επιδείνωσης αναιμίας. Ελαβε αντιβιοτική αγωγή και μεταγγίσεις με καλή ανταπόκριση, ενώ η τριπλή αντιϊική αγωγή διεκόπη οριστικά. Ο ποσοτικός προσδιορισμός του HCV RNA κατά την περίοδο αυτή ήταν 1.500.000 IU/ml. Δεδομένου ότι εκείνη τη χρονική περίοδο δεν υπήρχε η δυνατότητα εναλλακτικής θεραπείας, συστήθηκε στην ασθενή αναμονή και στενή παρακολούθηση.

Το 2015 η ασθενής επανεκτιμήθηκε στο Ηπατολογικό Ιατρείο με νέο εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο που ανέδειξε:

WBC: 3.800/μl (φ.τ. 4.000-12.000/μl), Neut: 58% (φ.τ. 40-70%), Lymph: 30% (φ.τ. 20-40%), Hb: 12,2 g/dl (φ.τ. 12-16), Hct: 39% (φ.τ. 37-47%), PLT: 142.000/μl (φ.τ. 150.000-450.000), AST: 70 U/l (φ.τ. 5-35 U/l), ALT: 94 U/l (φ.τ. 5-50 U/l), ALP: 77 U/l (φ.τ. 40-150 U/l), γ-GT: 40 U/l (φ.τ. 10-36 U/l), λοιπός βιοχημικός έλεγχος και έλεγχος πηκτικότητας φυσιολογικός. AFP: 6,05 ng/ml

Ποσοτικός προσδιορισμός HCV RNA: 3.200.000 IU/ml.

Ελαστογραφία: 18,1 kPa (F4 κατά METAVIR).

Υπερηχογράφημα άνω κοιλίας: ανομοιογενής απεικόνιση ήπατος χωρίς εστιακές αλλοιώσεις, σπλην με μεγίστη διάμετρο 14,5cm.

Ερώτηση 2

Το 2015, έχοντας τη δυνατότητα χορήγησης καινούριων συνδυασμών απευθείας δρώντων αντιϊκών (DAAs), τι θα συστήνατε ως θεράπων ιατρός στον ασθενή;

α) Έναρξη sofosbuvir και RBV για 24 εβδομάδες
β) Έναρξη ombitasvir/paritaprevir/ritonavir μαζί με dasabuvir και RBV για 12 εβδομάδες
γ) Έναρξη sofosbuvir, daclatasvir και RBV για 12 εβδομάδες
δ) Έναρξη sofosbuvir, daclatasvir για 12 εβδομάδες
ε) Έναρξη sofosbuvir και ledipasvir για 8 εβδομάδες
στ) Προγραμματισμός για γαστροσκόπηση και επανεκτίμηση στο ιατρείο σε 6μήνες. Η ασθενής έχει ήδη λάβει τρεις φορές θεραπεία με αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες και χωρίς ανταπόκριση.

Η ασθενής έχει γονότυπο 1b, είναι κιρρωτική, επαναθεραπευόμενη, με προηγούμενη αποτυχία θεραπείας σε τριπλή αγωγή με αναστολέα πρωτεάσης (HCV RNA την 8η εβδομάδα θεραπείας με boceprevir >1000 IU/ml) και παραμένει καλώς α-

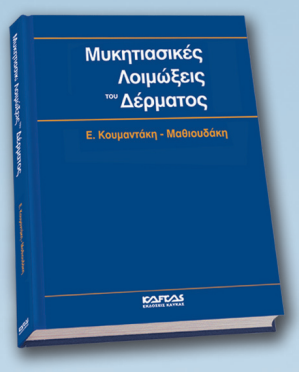
Εξωγενής Δερματίτις - *Δερματίτις εξ επαφής*
Κ.Χ. Μπασιούκας

Σχήμα: 17x24 • Σελίδες: 424 • Τιμή: 60 €
ISBN: 960-6650-07-3

Κρυοχειρουργική - *θεραπεία δερματικών παθήσεων*
Α. Παναγιωτόπουλος

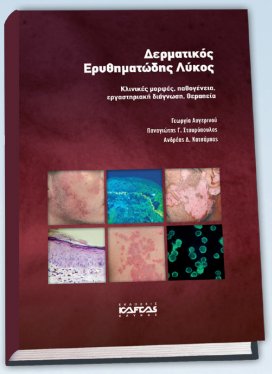
Σχήμα: 21x28 • Σελίδες: 138 • Τιμή: 65 €
ISBN: 960-86966-6-6

Μυκητιασικές λοιμώξεις του δέρματος
Ε. Κουμαντάκη-Μαθιουδάκη



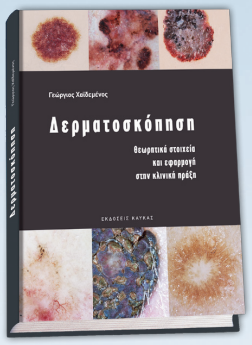
Σχήμα: 17x24 • Σελίδες: 362 • Τιμή: 60 €
ISBN: 960-86966-3-1

Δερματικός Ερυθηματώδης Λύκος
Γ. Αυγερινού, Π. Σταυρόπουλος, Α. Κατσάμπας



Σχήμα: 17x24 • Σελίδες: 430 • Τιμή: 70 €
ISBN: 978-960-6650-47-5

Δερματοσκόπηση - *Θεωρητικά στοιχεία και εφαρμογή στην Κλινική πράξη*
Γ. Χαϊδεμένος

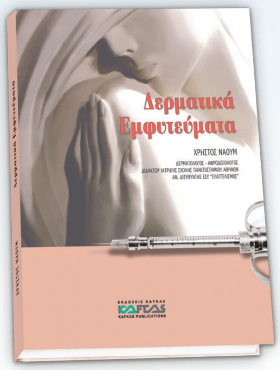


Σχήμα: 17 x 22,5 • Σελίδες: 252 • Τιμή: 70 €
ISBN: 978-960-6650-27-7

Όλα όσα πρέπει να ξέρετε για την Ψωρίαση
Α. Παναγιωτόπουλος – Π. Σταυρόπουλος

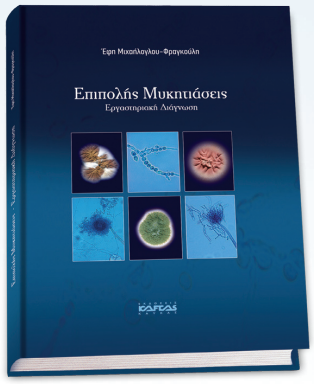
Σχήμα: 14x21 • Σελίδες: 100 • Τιμή: 15 €
ISBN: 960-88640-8-9

Δερματικά Εμφυτεύματα
Χ. Ναούμ



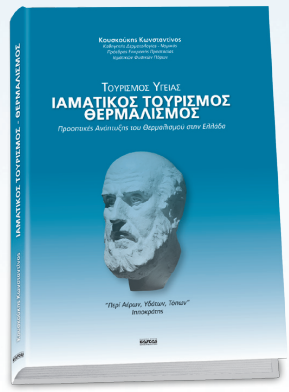
Σχήμα: 17x24 • Σελίδες: 142 • Τιμή: 60 €
ISBN: 978-760-6650-06-2

Επιπολής Μυκητιάσεις
Ε. Φραγκούλη



Σχήμα: 21x28 • Σελίδες: 292 • Τιμή: 85 €
ISBN: 978-960-6650-30-7

Ιαματικός Τουρισμός - Θερμαλισμός
Πρακτικές Ανάπτυξης του Θερμαλισμού στην Ελλάδα
Κ. Κουσκούκης



Σχήμα: 13,7x24 • Σελίδες: 290 • Τιμή: 95 €
ISBN: 978-960-6650-59-8

ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΑΓΓΕΙΛΕΤΕ ΤΑ ΒΙΒΛΙΑ ΜΑΣ

Επιθυμώ να αγοράσω:

- ◯ Εξωγενής Δερματίτις - Δερματίτις εξ επαφής
- ◯ Κρυοχειρουργική Θεραπεία δερματικών παθήσεων
- ◯ Μυκητιασικές λοιμώξεις του δέρματος
- ◯ Δερματικός Ερυθηματώδης Λύκος
- ◯ Δερματοσκόπηση - Θεωρητικά στοιχεία και εφαρμογή στην Κλινική πράξη
- ◯ Όλα όσα πρέπει να ξέρετε για την Ψωρίαση
- ◯ Δερματικά Εμφυτεύματα
- ◯ Ιαματικός Τουρισμός - Θερμαλισμός
- ◯ Νομική υπόσταση του τραύματος (Σωματικές βλάβες)

ΤΗΛΕΦΩΝΟ & FAX: 210 67 77 590 **E-mail:** kafkas@otenet.gr **ΤΑΧΥΔΡΟΜΙΚΩΣ:** ΑΓ. ΓΕΩΡΓΙΟΥ 4, 153 42 ΑΓ. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: .....

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ: ..... ΠΟΛΗ: ..... ΤΗΛ.: .....

ΕΠΙΛΕΞΤΕ ΤΟΝ ΤΡΟΠΟ ΠΛΗΡΩΜΗΣ:
(εξαιρούνται η DINERS και η AMERICAN EXPRESS

☐ Αντικαταβολή ☐ Χρέωση της πιστωτικής σας κάρτας
◯ VISA ◯ MASTERCARD ◯ EUROLINE

Αριθμός Κάρτας: ☐☐☐☐ ☐☐☐☐ ☐☐☐☐ ☐☐☐☐

CW2: ..... Ημ/νία: ☐☐/☐☐

Υπογραφή

Στην τιμή δεν περιλαμβάνονται τα έξοδα αποστολής 7€

ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΑΥΚΑΣ
KAFKAS PUBLICATIONS
ΑΓ. ΓΕΩΡΓΙΟΥ 4
153 42 ΑΓ. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ
Τηλ. & Fax: 210-67.77.590
e-mail: kafkas@otenet.gr
website: kafkas-publications.com

ντιρροπούμενη. Το γεγονός ότι έχει πάρει τρεις προηγούμενες θεραπείες δεν αποτελεί αντένδειξη για χορήγηση νέας θεραπείας. Μάλιστα, με τα νέα αντιϊϊκά φάρμακα έχει ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο θεράπων ιατρός επέλεξε την τρίτη επιλογή, καθώς ο συνδυασμός sofosbuvir με RBV δεν πρέπει να χορηγείται στο γονότυπο 1, ενώ η επιλογή με daclatasvir και sofosbuvir σύμφωνα με τις οδηγίες του EASL στους κιρρωτικούς επαναθεραπευόμενους ασθενείς συνταγογραφείται σε συνδυασμό με RBV για 12 εβδομάδες ή χωρίς RBV για 24 εβδομάδες. Λόγω της προηγούμενης αποτυχίας σε τριπλό σχήμα με αναστολέα πρωτεάσης, η δεύτερη επιλογή δεν ενδείκνυται λόγω της πιθανής αντοχής στη συγκεκριμένη κατηγορία. Τέλος, το σχήμα με sofosbuvir και ledipasvir είναι μία πολύ καλή επιλογή για επαναθεραπευόμενους κιρρωτικούς ασθενείς με γονότυπο 1, αλλά η διάρκεια του σχήματος συστήνεται να είναι για 24 εβδομάδες ή σε συνδυασμό με RBV για 12. Διάρκεια 8 εβδομάδων συστήνεται μόνο για μη κιρρωτικούς ασθενείς χωρίς ιστορικό προηγούμενης θεραπείας.[3]

Ερώτηση 3

Μετά την έναρξη της θεραπείας, πότε πρέπει να γίνει κατά τη γνώμη σας νέος ποσοτικός έλεγχος HCV RNA;

α) Στο τέλος και 12 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας
β) Μόνο στις 12 ή 24 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας
γ) Τη 2η και 4η εβδομάδα, στο τέλος και 12 ή 24 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας
δ) Τη 4η εβδομάδα, αν είναι ανιχνεύσιμο την 6η και στις 12 ή 24 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας

Παρόλο που υπάρχουν συστάσεις από EASL και AASLD για τον έλεγχο του RNA σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το γεγονός ότι αποτελεί μία ακριβή εξέταση, η οποία δεν καλύπτεται από τα ταμεία στην Ελλάδα καθώς και τα μεγάλα ποσοστά επίτευξης SVR με τα νέα αντιϊϊκά φάρμακα έχουν συμβάλλει στο να μην ελέγχεται συνήθως το HCV RNA κατά τη θεραπεία, παρά μόνο 12 ή 24 εβδομάδες μετά το τέλος της. Παρόλο που τα καινούρια αυτά φάρμακα είναι ασφαλή, συστήνεται κυρίως στους κιρρωτικούς ασθενείς, ο τακτικός έλεγχος γενικής αίματος, νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας στη διάρκεια της παρακολούθησης. Επίσης είναι πολύ σημαντικό να ελεγχθεί η πιθανότητα αλληλεπίδρασης των χορηγουμένων φαρμάκων με άλλα φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενής. Συνιστάται πριν την επιλογή κι έναρξη της αγωγής να συμβουλευτεί ο ιατρός τον ιστοτόπο http://www.hep-druginteractions.org/ για περαιτέρω πληροφορίες.[3,4]

Η ασθενής έλαβε τη θεραπεία με επίτευξη SVR μετά από επανέλεγχο HCV RNA σε 12 εβδομάδες μετά το τέλος θεραπείας.

Ερώτηση 4

Ποια κατά τη γνώμη σας πρέπει να είναι η περαιτέρω παρακολούθηση της ασθενούς στο μέλλον;

α) Επανέλεγχο HCV RNA και ALT στις 48 εβδομάδες μετά τη θεραπεία και διακοπή παρακολούθησης, εάν ALT σε φυσιολογικά όρια και HCV RNA μη ανιχνεύσιμο
Β) Έλεγχος HCV RNA και ALT στις 48 εβδομάδες και υπερηχογράφημα ήπατος ανά 6μηνο
γ) Ετήσιος έλεγχος με HCV RNA, ALT και υπερηχογράφημα ήπατος

Η πρώτη απάντηση είναι σωστή για μη κιρρωτικούς ασθενείς που δεν ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου (χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών και άτομα με επικίνδυνη σεξουαλική συμπεριφορά) για επαναλοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C. Για τους ασθενείς της ομάδας υψηλού κινδύνου, το EASL προτείνει ετήσιο έλεγχο με HCV RNA για την πιθανότητα επαναλοίμωξης. Οι κιρρωτικοί ασθενείς, όπως η άρρωστή μας, ακόμα και αφού επιτευχθεί SVR πρέπει να υποβάλλονται σε διαρκή επιτήρηση με υπερηχογράφημα ήπατος ανά 6μηνο, αφού ακόμα και μετά την εκρίζωση του ιού παραμένει υπαρκτός ο κίνδυνος ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

Ηπατίτιδα C

Σύγχρονες θεραπευτικές στρατηγικές

Εικοσιπέντε χρόνια μετά την ανακάλυψη του ιού της ηπατίτιδας C, η έγκριση των νέων αντιϊϊκών φαρμάκων το διάστημα 2014-2015 άλλαξε τελείως τα δεδομένα για τη θεραπεία της χρόνιας αυτής λοίμωξης, με τη χορήγηση από του στόματος αγωγής για μικρό χρονικό διάστημα και με ελάχιστες παρενέργειες. Υπάρχουν 4 κατηγορίες φαρμάκων διαθέσιμες αυτή τη στιγμή για τη θεραπεία της ΧΗC, οι οποίες σε συνδυασμένα σχήματα χωρίς IFN επιτυγχάνουν ποσοστά SVR της τάξης του 90-100%.

Το βασικό μειονέκτημα των φαρμάκων αυτών είναι το υψηλό τους κόστος, γι' αυτό και έχουν θεσπιστεί κριτήρια προτεραιότητας για τη χορήγηση της θεραπείας. Τα κριτήρια αυτά βασίζονται στο στάδιο της ίνωσης, την πιθανότητα προόδου της νόσου (συλλοίμωξη με HIV/HBV), την παρουσία εξωηπατικών εκδηλώσεων και τον κίνδυνο μετάδοσης της λοίμωξης. Η επιλογή της θεραπείας γίνεται με βάση τον HCV γονότυπο, τη βαρύτητα της ηπατικής νόσου, τα αποτελέσματα της προηγούμενης θεραπείας και τις συννοσηρότητες του ασθενούς.

Τα νέα φάρμακα καλούνται Αμέσως Δρώντα Αντιϊϊκά (Direct Acting Antivirals), καθώς η φιλοσοφία πίσω από την ανακάλυψή τους αφορούσε την άμεση στόχευση του ίδιου του ιού, σε αντίθεση με την ως τώρα χρησιμοποιούμενη στρατηγική της έμμεσης θεραπευτικής προσέγγισης μέσω των ανοσοτροποποιητικών ιδιοτήτων των κλασικών φαρμάκων. Έτσι, οι ουσίες αυτές παρεμβαίνουν άμεσα σε κάποιο σημείο του κύκλου ζωής του ιού, που μπορεί να αφορά την είσοδό του στο κύτταρο που προσβάλλει, τη μεταγραφή, μετάφραση και πρωτεϊνική έκφρασή του και τον ιικό πολλαπλασιασμό, με προσδοκώμενο αποτέλεσμα την αναστολή της αναπαραγωγής του. Συνοπτικά, τα σήμερα κυκλοφορούντα φάρμακα αποτελούνται από τις εξής κατηγορίες:

Τους αναστολείς ωρίμανσης της ιικής πολυπρωτεΐνης
- Αναστολείς της NS3/4A πρωτεάσης της σερίνης (-previrs)

Τους αναστολείς του ιϊκού πολλαπλασιασμού
- Νουκλεοσ(τ)ιδικά (NI) και Μη Νουκλεοσιδικά (NNI) Ανάλογα Αναστολέων της NS5B RNA εξαρτώμενης RNA πολυμεράσης του ιού (-buvirs)
- Αναστολείς της NS5A περιοχής (-asvirs)

Οι αναστολείς πρωτεάσης ήταν η πρώτη ομάδα νέων φαρμάκων που κυκλοφόρησε στην αγορά. Με βάση το χρόνο κυκλοφορίας τους, αλλά και χαρακτηριστικά δραστικότητας, αντοχής, βιοδιαθεσιμότητας, ασφάλειας και ανοχής, χωρίζονται σε πρώτη και δεύτερη γενιά. Τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν την επεξεργασία της ιικής πολυπρωτεΐνης, εμποδίζοντας τη διάσπασή της σε λειτουργικές πρωτεΐνες, απαραίτητες για τον πολλαπλασιασμό του ιού. Η πρώτη γενιά φαρμάκων περιλάμβανε τα φάρμακα boceprevir και telaprevir, τα οποία έχουν πλέον αποσυρθεί λόγω χαμηλής ανοχής από τους ασθενείς. Η δεύτερη γενιά φαρμάκων αυτής της κατηγορίας αποτελείται από τα simeprevir, paritaprevir (δραστικά έναντι γονοτύπων 1 και 4 αλλά όχι του 3) και τη νέα ουσία grazoprevir (δραστική σε όλους τους γονότυπους).

Οι αναστολείς της περιοχής NS5A μειώνουν τα επίπεδα του HCV RNA εμποδίζοντας την αντιγραφή και περιλαμβάνουν τις ουσίες daclatasvir, ombitasvir, elbasvir και ledipasvir.

Οι νουκλεοτιδικοί αναστολείς της πολυμεράσης του HCV αντιπροσωπεύονται από την ουσία sofosbuvir που είναι δραστική έναντι όλων των γονοτύπων. Στους μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς που αναστέλλουν την RNA πολυμεράση ανήκει η ουσία dasabuvir, η οποία χορηγείται σε συνδυασμό με τις άλλες κατηγορίες για το γονότυπο 1.

Τα φάρμακα αυτά μπορούν να χορηγηθούν σε ελεύθερα ιντερφερόνης συνδυαστικά σχήματα που περιλαμβάνουν ή όχι νουκλεοσιδικά ανάλογα αναστολέων της πολυμεράσης. Λαμβάνοντας υπόψιν τις ιδιότητες του φαρμάκου σχετικά με το φραγμό ιικής αντίστασης και τις ιδιαιτερότητες του εκάστοτε ασθενή, εάν αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιηθούν σύμφωνα με τις ενδείξεις επιτυγχάνουν ποσοστά μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης 90-100%, καθιστώντας την ηπατίτιδα C μία θεραπεύσιμη πλέον νόσο.[3-5]

Βιβλιογραφία

1. Barritt, A.S.t., Management of anemia in patients receiving triple therapy for hepatitis C. Gastroenterol Hepatol (N Y), 2013. 9(5): p. 314-6.
2. Romero-Gomez, M., et al., Management of anemia induced by triple therapy in patients with chronic hepatitis C: challenges, opportunities and recommendations. J Hepatol, 2013. 59(6): p. 1323-30.
3. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol, 2015. 63(1): p. 199-236.
4. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. Hepatology, 2015. 62(3): p. 932-54.
5. Nakamoto, S., et al., Antiviral therapies for chronic hepatitis C virus infection with cirrhosis. World J Hepatol, 2015. 7(8): p. 1133-41.

IG

Προσεχή Συνέδρια

2nd INTERNATIONAL WORKSHOP ON PEDIATRIC THERAPEUTIC DIGESTIVE ENDOSCOPY - PETDW 2016
June 8-10, 2016, Rome, Italy
www.therapeuticpedendoscopy2016.it

34th GEEW - GASTROENTEROLOGY AND ENDOTHERAPY - EUROPEAN WORKSHOP
June 20-22, 2016, Brussels, Belgium
www.live-endoscopy.com

3rd ATHENS INTERNATIONAL SYMPOSIUM 2016 - GASTROINTESTINAL CANCER
July 8-9, 2016, Athens, Greece
www.athens-symposium2016.com

MASTERCLASS SLEEVE GASTRECTOMY
17 Σεπτεμβρίου 2016, Ξενοδοχείο St. George Lycabettus, Αθήνα,
www.globalevents.gr

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΔΙΗΜΕΡΙΔΑ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑΣ – ΗΠΑΤΟΛΟΓΙΑΣ 2016
30 Σεπτεμβρίου – 1 Οκτωβρίου 2016, Ξενοδοχείο Porto Palace, Θεσσαλονίκη
www.globalevents.gr

UNITED EUROPEAN GASTROENTEROLOGY WEEK
October 15-19, 2016
Vienna, Austria, www.ueg.eu/week

10ο ΣΧΟΛΕΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΛΟΓΙΑΣ
21-22 Οκτωβρίου 2016
Αμφιθέατρο Φ. Φέσσας, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα
18-19 Νοεμβρίου 2016
Ιατρική Εταιρεία Β.Ε., Θεσσαλονίκη
www.eemh-events.gr/10o-sxoleio-hpatologias

GASTRO 2016 EGHS-WGO INTERNATIONAL CONGRESS
November 17-19, 2016
Abu Dhabi, United Arab Emirates,
www.gastro2016.com

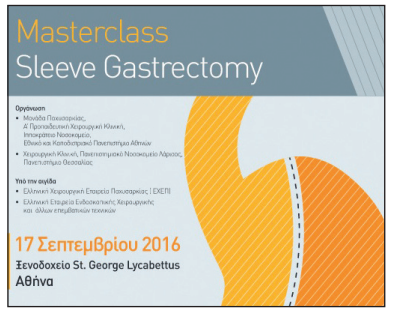
36ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑΣ
24-27 Νοεμβρίου 2016
Ξενοδοχείο Divani Caravel, Αθήνα
www.hsg2016congress.gr

INNOVATIONS IN GASTROENTEROLOGY
January 4-6, 2017
Hilton Hotel, Tel Aviv, Israel
www.comtecmed.com/gastro/2017

24η ΔΙΕΘΝΗΣ ΔΙΗΜΕΡΙΔΑ ΙΟΓΕΝΩΝ ΗΠΑΤΙΤΙΔΩΝ Β & C «ΣΤ. ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΗΣ»
28-29 Ιανουαρίου 2016
Ξενοδοχείο Royal Olympic, Αθήνα
www.conferre.gr

ENDO 2017 WORLD CONGRESS OF GI ENDOSCOPY
16-19 February, 2017, Hyderabad, India, www.endo-2017.org

15ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΗΠΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
25-27 Μαΐου 2017, Ξενοδοχείο Larissa Imperial, Λάρισα
www.eemh.gr



Γαστρεντερολογικό QUIZ

Απάντηση

Στην ενδοσκόπηση διακρίνεται ευμέγεθες μόρφωμα (5-6 εκ.) στο τυφλό, καλυπτόμενο από φυσιολογικό βλεννογόνο. Η εν συνεχεία γενόμενη μαγνητική τομογραφία ανέδειξε «κυστικού τύπου και αλλαντοειδούς σχήματος μόρφωμα στο επίπεδο της εισόδου της ελάσσονος πυέλου, διαστάσεων 13,8 x 4,8 εκ., με περιεχόμενο πρωτεϊνικής σύστασης και παρουσία μικρών ημιδιαφραγματίων, που δεν ενισχύεται μετά τη χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας, το οποίο κατά το δεξιό πέρας προβάλλει εντός του τυφλού, με εικόνα και αιμοδυναμική συμπεριφορά συμβατή με βλεννοκήλη σκωληκοειδούς αποφύσεως».

ΔΕΛΤΙΟ ΤΥΠΟΥ

mastihatherapy® caps

Η Μαστίχα είναι το προϊόν του μαστιχοφόρου σχίνου (Pistacia lentiscus L. var. chia), ο οποίος φύεται και ευδοκιμεί αποκλειστικά στο νότιο τμήμα της Χίου, στα Μαστιχοχώρια. Οι μοναδικές ευεργετικές και θεραπευτικές ιδιότητες της Μαστίχας Χίου έχουν αναγνωρισθεί από την αρχαιότητα στην Παραδοσιακή Ιατρική για την αντιμετώπιση διαφόρων ασθενειών και είναι σήμερα επιβεβαιωμένες και τεκμηριωμένες από τη διεθνή επιστημονική κοινότητα.

Με περισσότερα από 80 ήδη αναγνωρισμένα διαφορετικά συστατικά, σύμφωνα με δημοσιευμένη βιβλιογραφία στα εγκυρότερα ιατρικά περιοδικά, η Μαστίχα Χίου έχει θεραπευτικές ιδιότητες στη λειτουργική δυσπεψία, στη μείωση του μικροβιακού φορτίου του Helicobacter pylori, στην αντιμετώπιση στομαχικού & επιγάστριου πόνου, στην ανακούφιση οπισθοστερνικού καύσου και στη βελτίωση της κλινικής εικόνας για τη νόσο του Crohn. Είναι πιθανόν να συντελεί στη μείωση της LDL-χοληστερόλης, βελτιώνει τη στοματική υγιεινή (ουλίτιδα, πλάκα) λόγω της αντιμικροβιακής της δράσης και ενισχύει γενικά τον ανθρώπινο οργανισμό λόγω των αντιοξειδωτικών συστατικών της.

Από το 2015 η Μαστίχα Χίου έχει αναγνωριστεί από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA/HMPC/46758/2015) ως Παραδοσιακό Φάρμακο Φυτικής Προέλευσης με τις ακόλουθες ενδείξεις:

1. Ήπιες Δυσπεπτικές Διαταραχές (από του στόματος λήψη).
2. Φλεγμονές του Δέρματος και Επούλωση Δερματικών Πληγών (δερματική χρήση).

Ο όμιλος της IASIS PHARMA, μέσω της εταιρείας της Pharma Q, διαθέτει αποκλειστικά στα φαρμακεία το προϊόν mastihatherapy® caps σε κουτί των 30 καψουλών και φιαλίδιο των 90 καψουλών.

Το mastihatherapy® caps είναι ένα μοναδικό, φυσικό, Ελληνικό προϊόν από 100% καθαρή Μαστίχα Χίου, σε μορφή κάψουλας, με πιστοποιημένη προέλευση.

Ο όμιλος της IASIS PHARMA συνεχίζει αδιαλείπτως να υποστηρίζει το μοναδικό αυτό φάρμακο, με συνεπή ιατρική ενημέρωση και παρουσία σε όλα τα σημαντικά Ιατρικά και Φαρμακευτικά Συνέδρια στην Ελλάδα και το εξωτερικό.

Παράλληλα διεξάγει κλινικές μελέτες, προκειμένου να τεκμηριώσει και νέες θεραπευτικές ενδείξεις των mastihatherapy® caps και της Μαστίχας Χίου γενικότερα.

Ο όμιλος της IASIS PHARMA διαθέτει επίσης μέσω των φαρμακείων προϊόντα που περιέχουν Μαστίχα Χίου και αφορούν τη Στοματική Υγιεινή, την Ξηροστομία και Ουλίτιδα.

Τα ενθαρρυντικά νέα δεδομένα που προκύπτουν από τις εργαστηριακές και κλινικές μελέτες αποδεικνύουν τη μοναδικότητα της Μαστίχας Χίου και δεσμεύουν την IASIS PHARMA στην εξέλιξη νέων αποτελεσματικών και ασφαλών προϊόντων με βάση τη Μαστίχα.

ΞΕΝΗ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ