

Η ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C ΩΣ ΕΞΩΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

ΘΕΟΔΩΡΟΣ Α. ΒΟΥΛΓΑΡΗΣ

τ. Ειδικευόμενος Δ' Παθολογικής Κλινικής Γ.Ν.Α "Ο Ευαγγελισμός"-συνεργάτης Παν.
Γαστρεντερολογικής κλινικής Γ.Ν.Α "ΛΑΪΚΟ"



23^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης
Ιατρικής Εκπαίδευσης
Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός»



Αθήνα, 26 Φεβρουαρίου – 2 Μαρτίου 2018

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων
με τις παρακάτω χορηγούς εταιρείες:

NOVARTIS, JANSSEN ONCOLOGY, ABBVIE,
BRISTOL-MYERS SQUIBB, MEDTRONIC,
TAKEDA, GENESIS, MSD, PFIZER, AMGEN,
ASTELLAS, GILEAD, AENORASIS, BAXTER,
BIANEX, WINMEDICA, ABBOTT, BIOSEP,
SANOFI, ANGELINI, DEMO, ELPEN,
EDWARDS, ROCHE, RONTIS, SPECIFAR, UCB,
ΥΓΕΙΟΔΥΝΑΜΙΚΗ, MAVROGENIS

Εξωηπατικές εκδηλώσεις ΧΗC

- Κρυοσφαιριναιμία
- sicca syndrome
- Αρθρίτιδα
- Θυρεοειδοπαθειες
- B-cell non-Hodgkin's lymphoma
- Ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα
- μακροσφαιριναιμία του Waldestorm
- Porphyrria cutanea tarda,
- ομαλός λειχήνας
- Νεφρική νόσος
- ΣΔ 2, αντίσταση στην ινσουλίνη
- καρδιακά συμβάματα, ΑΕΕ, αθηρωματική νόσος καρωτίδων
- Διαταραχή γνωσιακών λειτουργιών, κατάθλιψη, χρόνια κόπωση , διαταραχή ποιότητας ζωής σχετιζόμενη με την υγεία
- Άλλες μη επαρκώς τεκμηριωμένες(πνευμονική ίνωση, πνευμονική εμβολή, υπογονιμότητα, πρόωμη εμμηνόπαυση(?), μειωμένη οστική πυκνότητα-ανεπάρκεια βιτ. D.)

Ο ΗCV δεν βρίσκεται μόνο στο ήπαρ...

- HCV / viral particles έχουν βρεθεί:
- ✓ Β, Τ λεμφοκυττάρα
- ✓ Περιφερικά Μονοκύτταρα
- ✓ Δενδριτικά κύτταρα
- ✓ Λεμφαδένες
- ✓ Σπληνα
- ✓ Εντερικό σωλήνα
- ✓ Πάγκρεας
- ✓ Καρδία
- ✓ Αθηρωματική πλάκα
- ✓ Εγκέφαλο
- ✓ Νεφρά
- ✓ σιελογόνους αδένες



Επιδημιολογία

- 38–76% των ασθενών με ΧΗC θα εκδηλώσουν τουλάχιστον 1 εξωηπατική εκδήλωση.(1,2)

Table 1. Pooled prevalence and odds ratios for the hepatitis C extrahepatic manifestations; a complete list of included studies is in Supplementary Table 1.

Extra Hepatic Manifestation	Prevalence in HCV (95% CI)	Prevalence in non-HCV (95% CI)	Odds Ratio (95% CI)*	No. of studies included in HCV and non-HCV (sample size)
Mixed Cryoglobulinemia (MC):				21 studies (n=4,145);
- Any MC	30.1% (21.4%-38.9%)	1.9% (0.4-3.4%)	11.50 (4.56-29.00)	7 studies (n=585)
- Symptomatic MC (vasculitis)	4.9%	0.0%		
Chronic renal disease (including end-stage)	10.1% (6.7%-13.4%)	7.6% (4.7%-10.5%)	Risk ratio: 1.23 (1.12-1.34)	14 studies (n=336,227 HCV; n=2,665,631 non-HCV)
Diabetes mellitus	15% (13%-18%)	10% (6%-15%)	1.58 (1.30-1.86)	31 studies (n=61,843); 19 studies (n=202,130)
Lymphoma	NA	NA	Risk ratio: 1.60 (1.34-1.86)	16 studies **
Lichen Planus	1.9% (1.2%-2.5%)	1.1% (0.3%-1.8%)	2.27 (1.41-5.66)	18 studies (n=40,063); 8 studies (n=138,811)
Sjogren's syndrome	11.9% (7.6%-16.2%)	0.7% (0.00%-3.3%)	2.29 (0.19-27.09)	11 studies (n=38,789); 2 studies (n=136,845)
Porphyria cutanea tarda	0.5% (0.1-0.8)	0.0% (0.0-0.1)	8.53 (4.15-17.52)	7 studies (n=970,315); 3 studies (n=18,763,644)
Rheumatoid arthritis	1.0% (0.0%-2.0%)	0.09% (0.00%-0.09%)	2.39 (1.52-3.77)	4 studies (n=10,970); 1 study (n=199,568)
Depression	24.5% (14.1%-34.9%)	17.2% (13.4%-21.0%)	2.30 (1.31-4.01)	12 studies (n=139,039); 3 studies (n=127,506)

1. D. V.Stefanova-Petrova " World Journal of Gastroenterology 2007,
2. A. Galossi " Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases 2007
3. Z.Younossi. Extra-Hepatic Manifestations of Hepatitis C—a Meta-Analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. Gastroenterology 2016

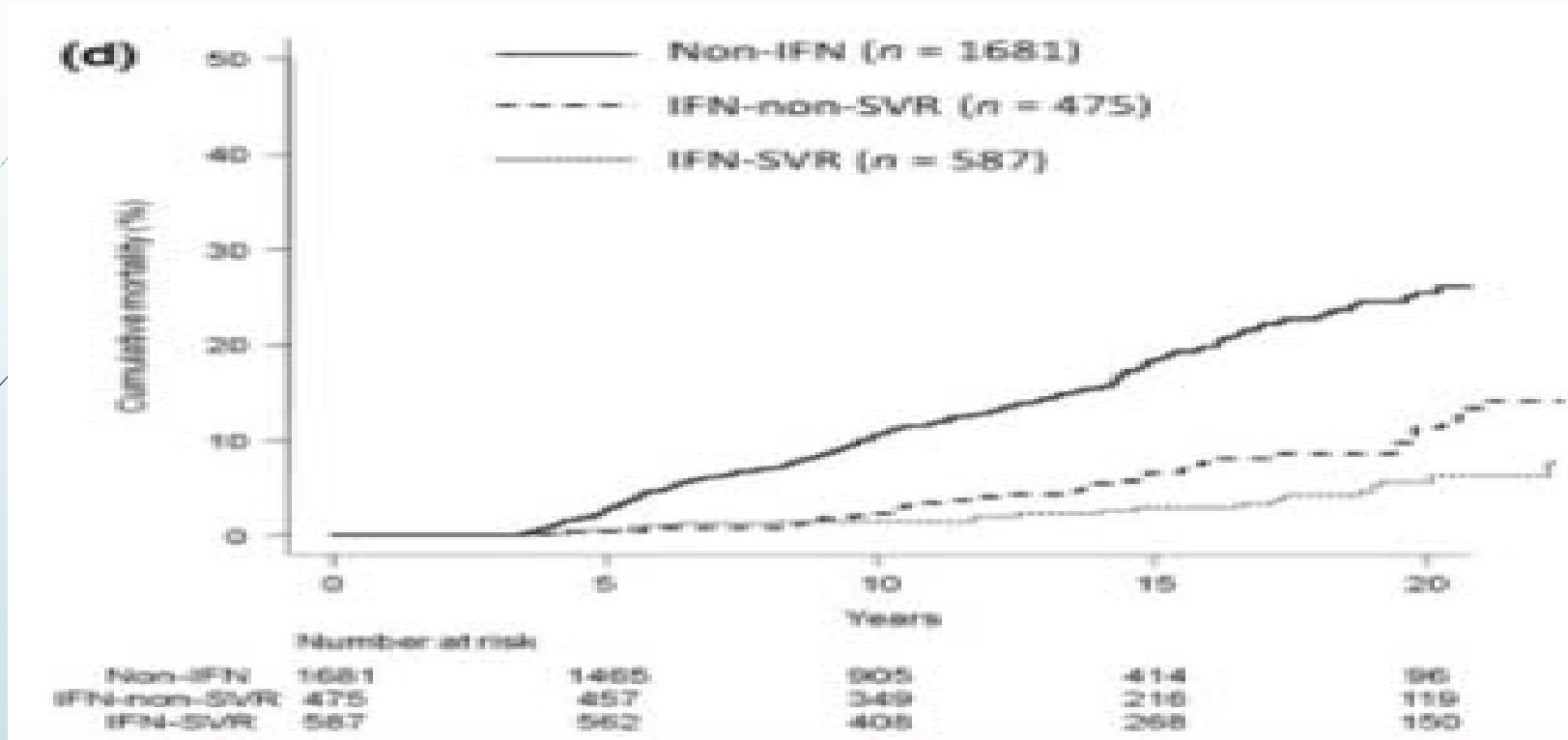
Θνητότητα

- Η ΧΗC αυξάνει την εξωηπατική θνητότητα.

Table 1. Mortality Rates (Per 100 000 Person-Years) and Crude and Adjusted Hazard Ratios of Specific Causes of Death by Serostatus of Antibodies Against Hepatitis C Virus (Anti-HCV) at Study Entry

Causes of Death (ICD-9 Codes)	Anti-HCV (–), N = 18 541 (300 772 person-years)		Anti-HCV (+), N = 1095 (16 970 person-years)		Crude Hazard Ratio (95% CI)	Age-Sex-Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	Multivariate- Adjusted Hazard Ratio ^a (95% CI)
	Death No.	Mortality Rate	Death No.	Mortality Rate			
All causes	2132	708.8	262	1543.9	2.21 (1.95–2.51)	1.87 (1.64–2.12)	1.89 (1.66–2.15)
Hepatic diseases (155, 570–573)	112	37.2	83	489.1	13.35 (10.05–17.73)	11.83 (8.88–15.76)	12.48 (9.34–16.66)
Liver cancer (155)	50	16.6	65	383.0	23.52 (16.27–34.01)	20.56 (14.17–29.84)	21.63 (14.83–31.54)
Chronic liver diseases and cirrhosis (571–572)	58	19.3	18	106.1	5.57 (3.28–9.46)	5.06 (2.97–8.63)	5.38 (3.15–9.19)
Other disorders of liver (570, 573)	4	1.3	0	0.0	–	–	–
Extrahepatic diseases	2020	671.6	179	1054.8	1.59 (1.37–1.86)	1.34 (1.15–1.56)	1.35 (1.15–1.57)
Cancers (140–239 except 155)	637	211.8	55	324.1	1.56 (1.18–2.05)	1.31 (1.00–1.73)	1.32 (1.00–1.74)
Diabetes mellitus (250)	183	60.8	18	106.1	1.78 (1.10–2.89)	1.37 (.84–2.23)	1.49 (.91–2.42)
Circulatory diseases (390–459)	477	158.6	46	271.1	1.73 (1.28–2.34)	1.42 (1.05–1.93)	1.50 (1.10–2.03)
Respiratory diseases (460–519)	165	54.9	8	47.1	0.87 (.43–1.78)	0.73 (.36–1.48)	0.71 (.35–1.44)
Nephritis, nephrotic	69	22.9	12	70.7	3.13 (1.70–5.78)	2.61 (1.41–4.83)	2.77 (1.49–5.15)

- η επίτευξη svr μειώνει τη θνητότητα από μη
ηπατικά αίτια



- ✓ The mortality from non-liver-related diseases differed significantly between IFN-SVR group and IFN-non-SVR group ($P = 0.016$), IFN-SVR group and non-IFN group ($P < 0.001$) and IFN-non-SVR group and non-IFN group ($P < 0.001$),
- ✓ The eradication of HCV reduced non-liver-related mortality (HR, 0.439; 95% CI, 0.231–0.834)

Tada T. Viral eradication reduces all-cause mortality in patients with chronic hepatitis C virus infection: a propensity score analysis. Liver Int. 2016

Κόστος

- ❖ Στην Αμερική το κόστος των εξωηπατικών εκδηλώσεων για το σύστημα υγείας το 2014 ανήλθε στα 1.506 εκ. δολλάρια!!!!(1)
- ❖ Σε μελέτη που αφορούσε στη Γαλλία το ετήσιο κόστος ανέρχεται σε 215 εκ. (2)

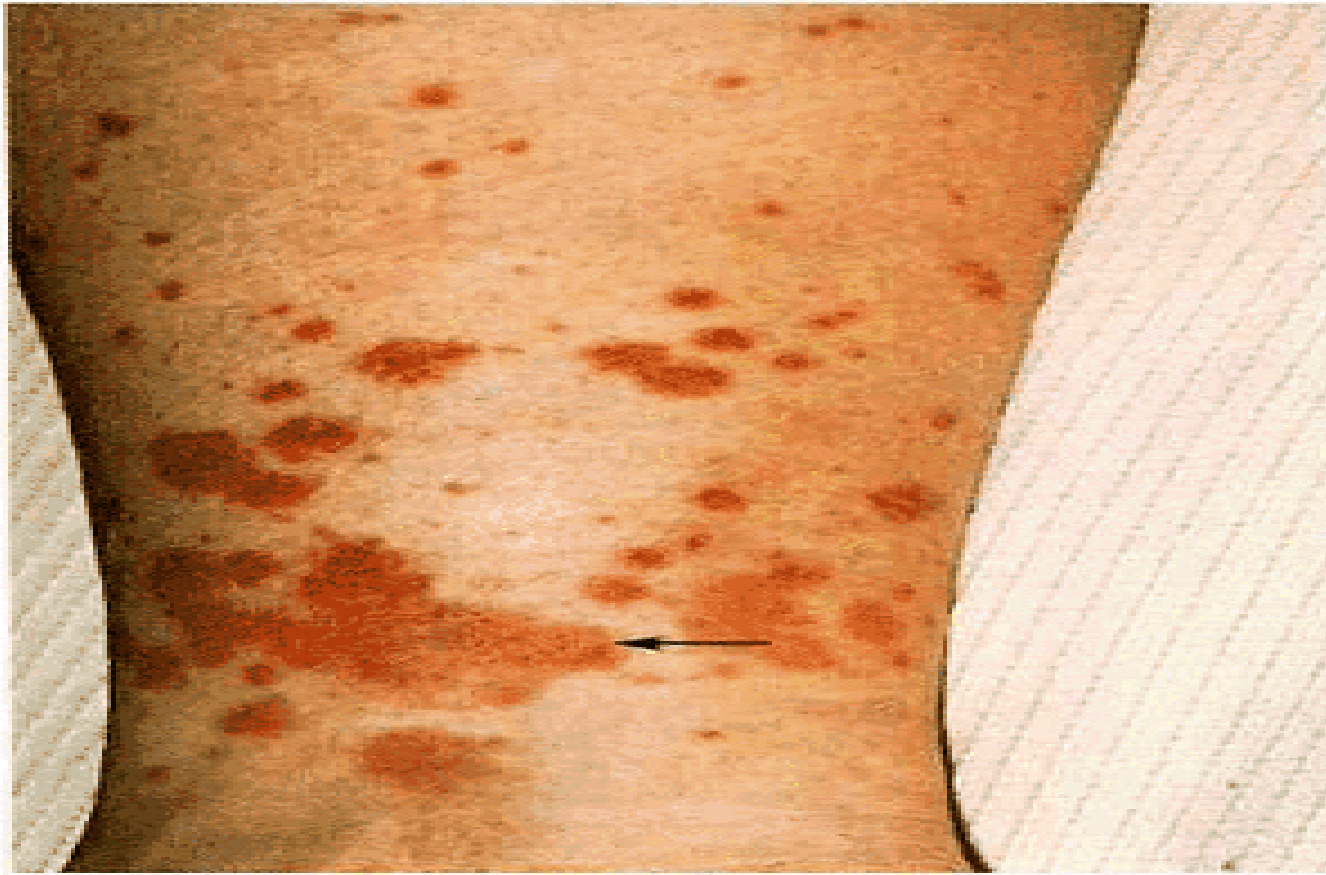
TABLE 5 Estimation of total cost reduction associated with extrahepatic manifestations of HCV infection, according to sustained virological response (SVR), using meta-analysis applied to French healthcare costs

Extrahepatic disease	Reference. Year	Study population size	SVR/non-SVR relative prevalence reduction	HCV prevalence × relative reduction	Cost reduction SVR vs non-SVR (€)
Cryoglobulinemia vasculitis	Gragnani et al 2016	44	34.00%	1.67%	6 447 721
	Sise et al 2016	9	44.44%	2.18%	8 427 551
	Saadoun et al 2016	24	46.10%	2.26%	8 742 351
	Cacoub et al 2002	149	49.18%	2.41%	9 326 501
	Weighted mean	NA	45.71%	2.24%	8 668 198
End-stage renal disease	Hsu et al 2014	2 822	66.67%	0.03%	1 855 058
	Hsu et al 2015	37 152	88.64%	0.04%	2 466 384
	Weighted mean	NA	87.09%	0.03%	2 423 227
Stroke	Hsu et al 2014	2 822	49.18%	0.25%	2 603 375
	Hsu et al 2015	37 152	25.57%	0.13%	1 353 459
	Weighted mean	NA	27.24%	0.14%	1 441 698
Myocardial infarction	Hsu et al 2014	2 822	44.59%	0.85%	11 239 119
	Hsu et al 2015	37 152	25.34%	0.48%	6 385 863
	Weighted mean	NA	26.70%	0.51%	6 728 482
Diabetes mellitus	Thompson et al 2012	1 038	34.48%	1.97%	14 117 004
	Cacoub et al 2002	431	33.33%	1.90%	13 646 437
	Weighted mean	NA	34.15%	1.95%	13 978 941

Calculations were based on a total French population of 66.03 million (2013), and a total HCV-infected population in France of 192 700 patients.¹⁵

1. Younossi Gastroenterology 2016.
2. Cacoub P. Aliment. Pharmacol. Ther. 2018

Κρυοσφαιριναίμια



- ❑ Κρυοσφαιρίνες : ανοσοσφαιρίνες που καθιζάνουν in vitro σε θερμοκρασία $< 37^{\circ}\text{C}$

Επιδημιολογία

- Η πιο συχνή αιτία κρυοσφαιριναιμίας η ΧΗC.
- ✓ 30-100% ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή (υψηλότερη επίπτωση στις χώρες της Μεσογείου).
- Σε 12% - 56% των ασθενών με ΧΗC – γεωγραφική ετερογένεια
- μικτή κρυοσφαιριναιμία (συχνότερα τύπου II : μονοκλωνική IgM με δράση ρευματοειδούς παράγοντα έναντι πολυκλωνικών IgG.). (1)

1. Minopetrou et al. Clinical and Vaccine Immunology 2013

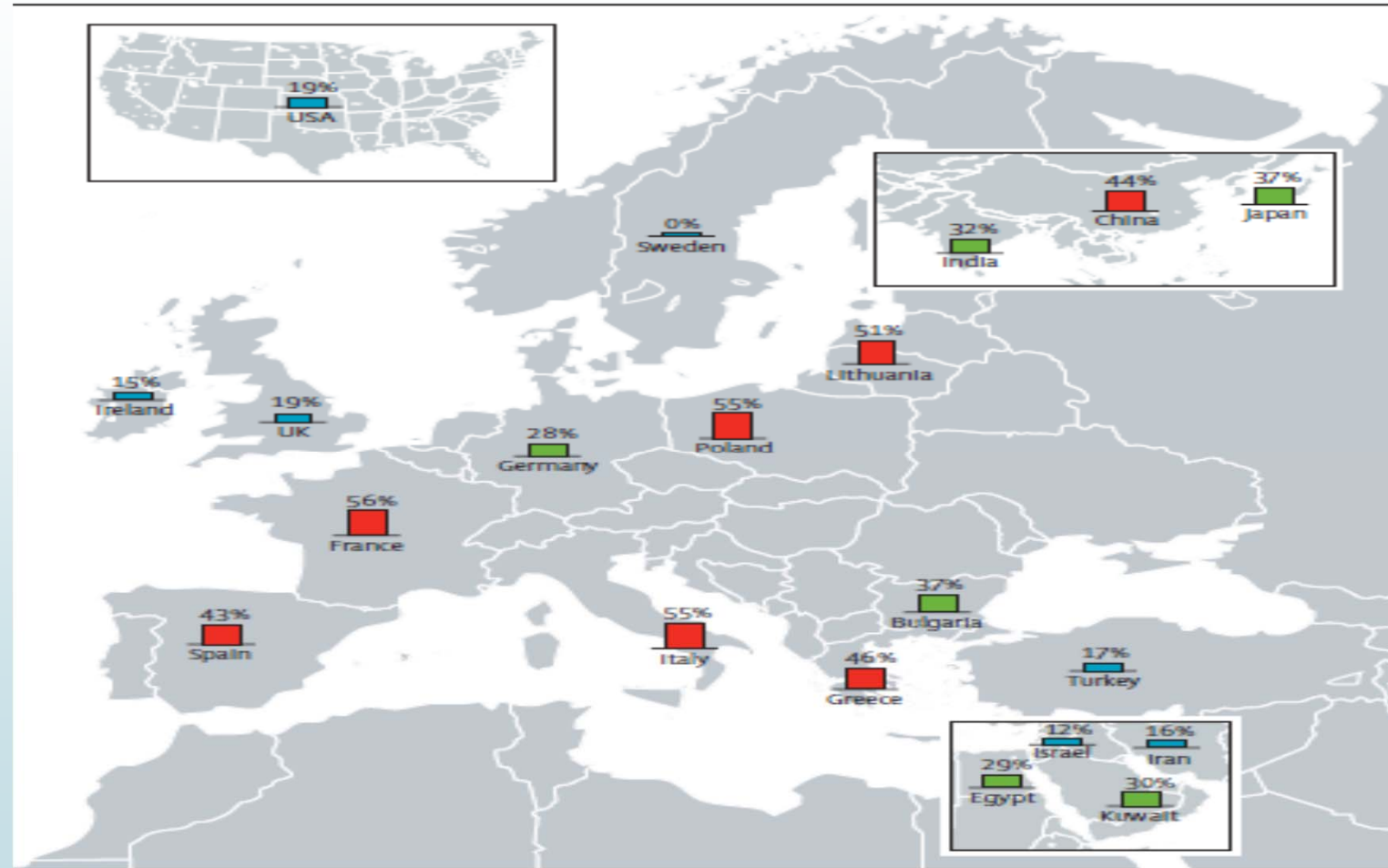
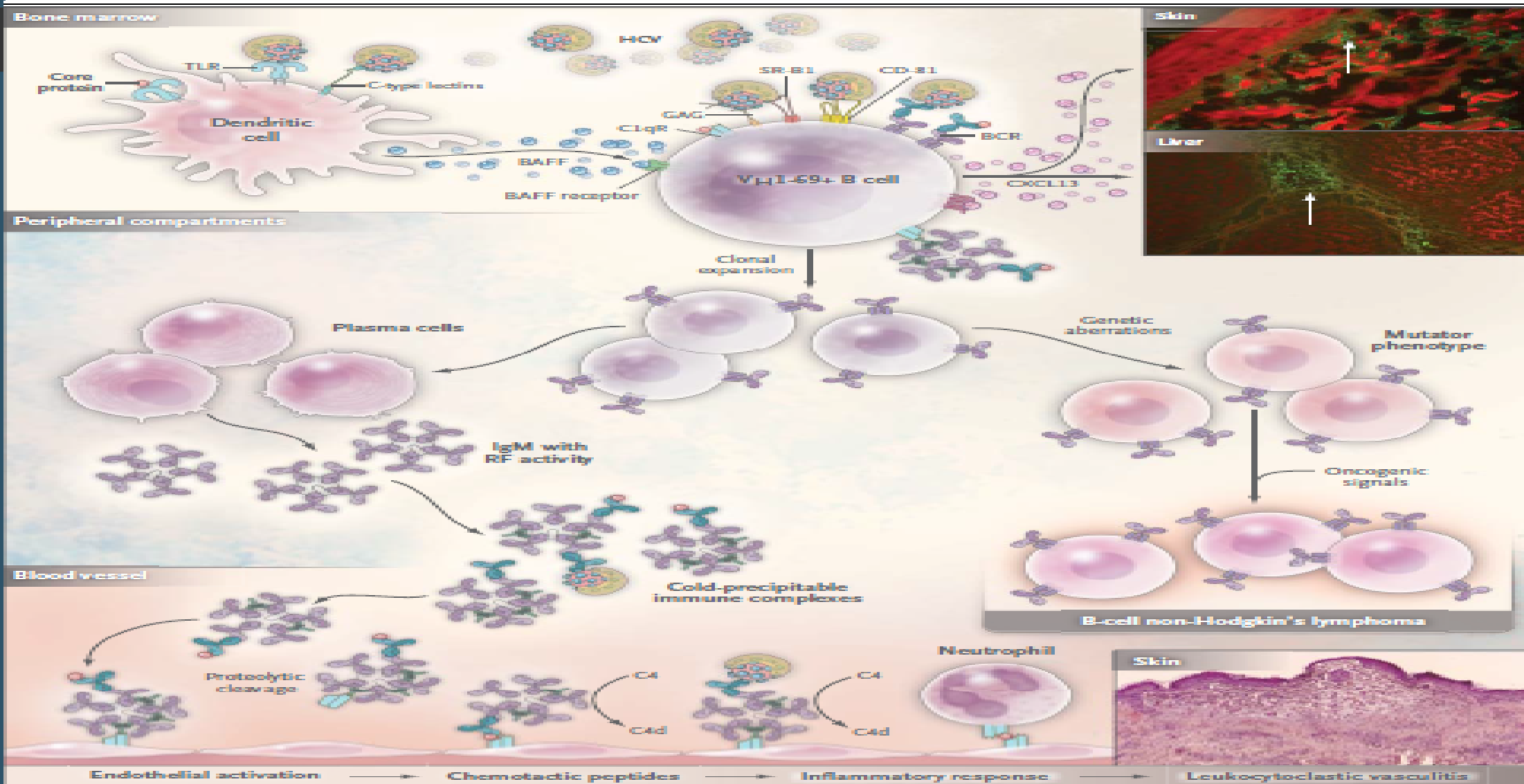
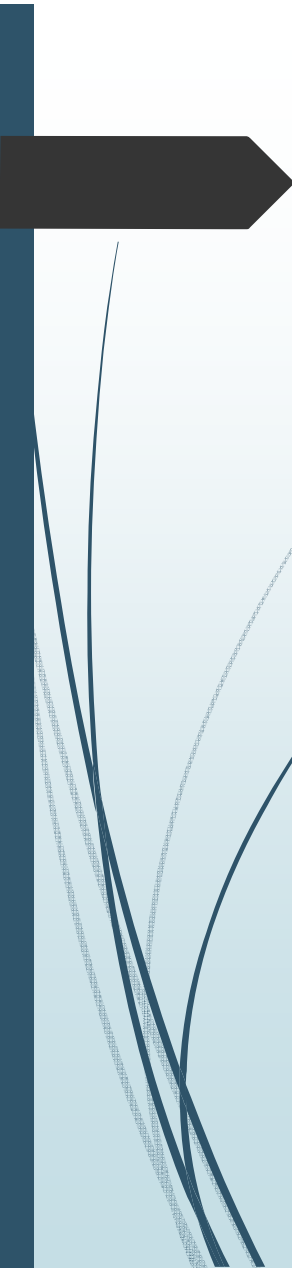


Figure 2: Prevalence of cryoglobulinaemia in patients with chronic HCV infection

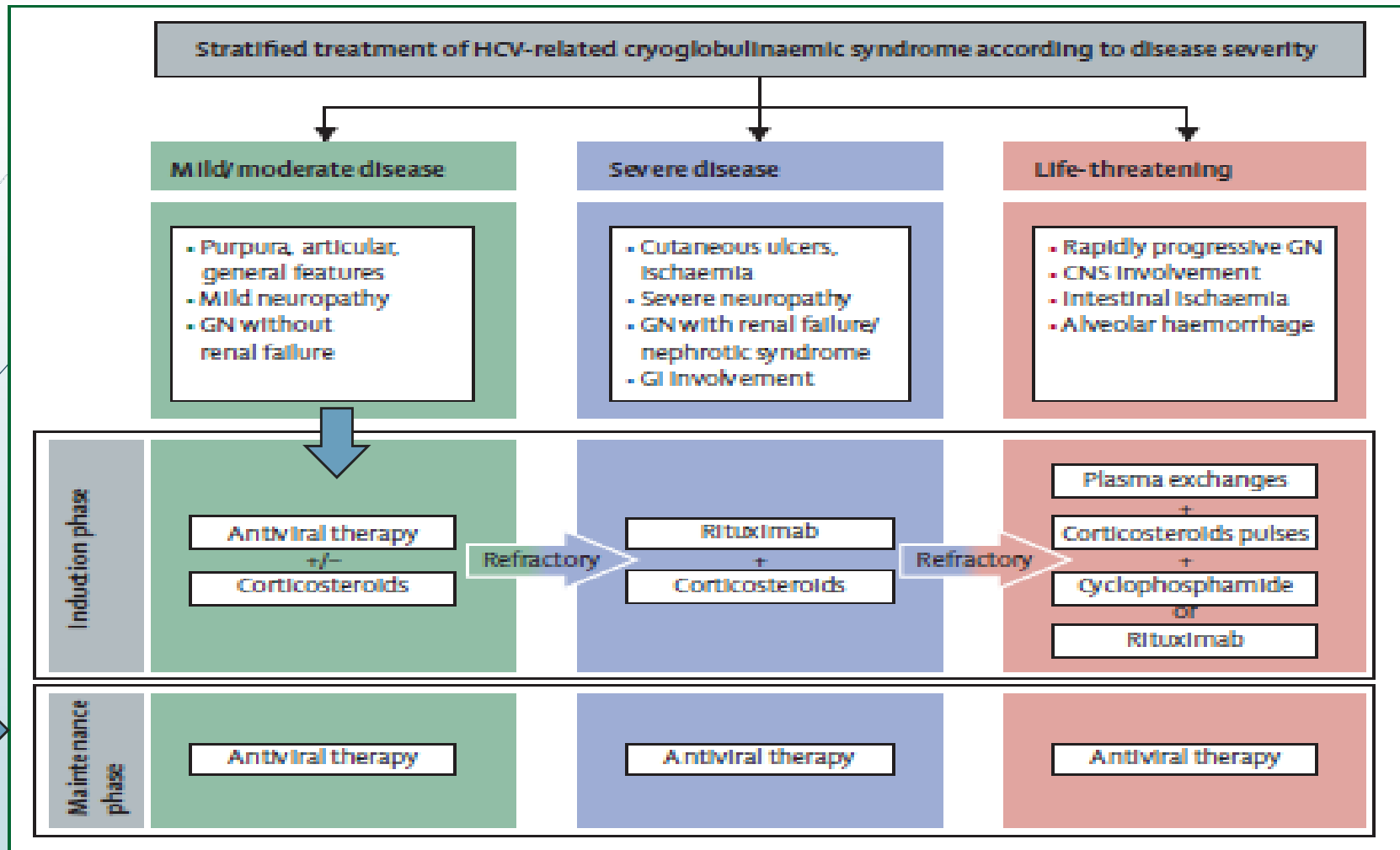
M. Ramos-Casals Lancet 2012

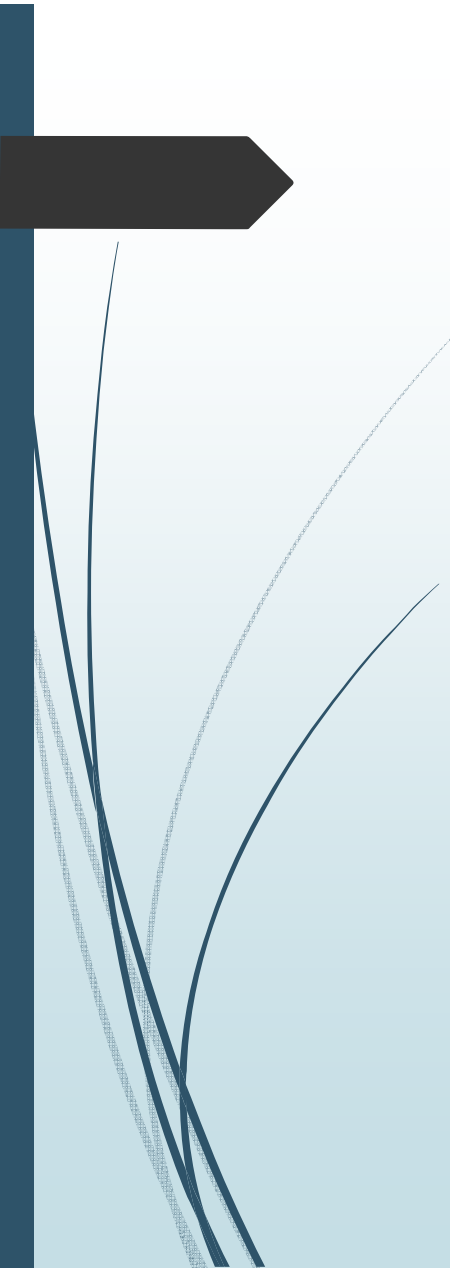
Παθοφυσιολογία



- 
- ✓ 10-15% με κρυοσφαιρίνες ➡ κλινικά έκδηλη νόσο (2% to 50%)
 - ✓ Ο κίνδυνός εμφάνισης μικτής κρυοσφαιριναιμίας συσχετίζεται με τη διάρκεια της λοίμωξης (ετήσια επίπτωσης 3%)
 - ✓ Θνητότητα 25% στην πενταετία
 - ✓ Συνηθέστερη εκδήλωση : τριάδα του Meltzer (πορφύρα-αρθραλγία-αδυναμία) σε συνδυασμό με βλάβη οργάνων .
 - 30% νεφρική συμμετοχή(λευκωματουρία, αιματουρία, έκπτωση νεφρικής λειτουργίας).
Νεφρωσικό σύνδρομο (21%) / νεφριτιδικό σύνδρομο (14%)
 - 17% - 60% περιφερική νευροπάθεια (κυρίως κάτω άκρων-επιδεινούμενο τη νύχτα)
 - Αρθρίτιδα 10%
 - Σπανιότερα
Γαστρεντερικό(ισχαιμία , χολοκυστίτιδα, παγκρεατίτιδα), ΚΝΣ, πνεύμονες(διάμεση πνευμονική ίνωση, κυψελιδική αιμορραγία), καρδιά(αγγειΐτιδα, περικαρδίτιδα)

Θεραπεία



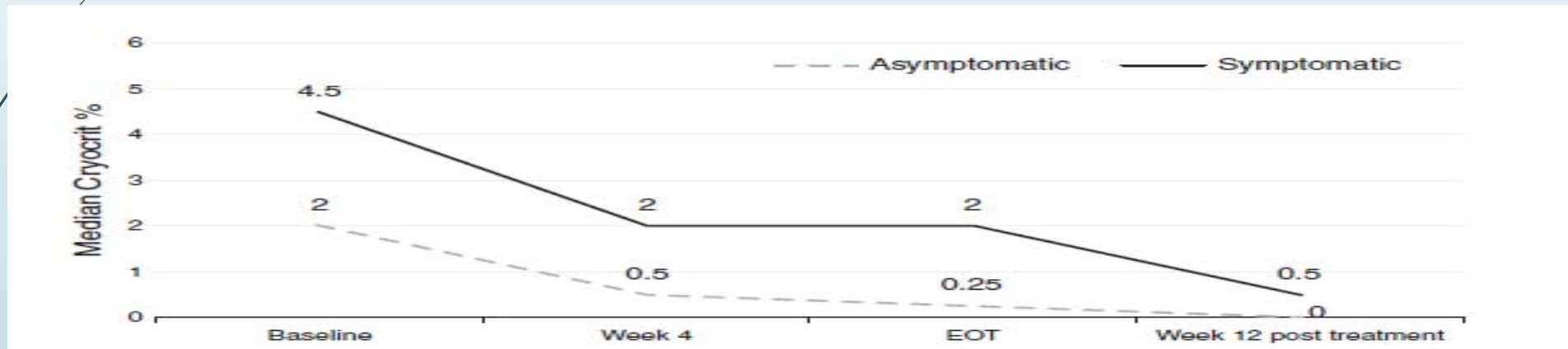


Προ DAAs

- ✓ Οι ασθενείς που πετύχαιναν SVR εμφάνιζαν σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων της κρυοσφαιριναιμικής αγγειϊτιδας 44-88% με πλήρη ύφεση σε 33-46%
- ✓ Ακόμα και επί μη επίτευξης SVR αρκετοί ασθενείς εμφάνιζαν κλινική βελτίωση παρά την ιαμία
- ✓ Ασθενείς με υποτροπή της ΧΗC μετά τη θεραπεία με ιντερφερόνη συνήθως εμφάνιζαν υποτροπή της κρυοσφαιριναιμικής αγγειϊτιδας
- ✓ Σπάνια σε ασθενείς με SVR εμφανιζόταν υποτροπή της κρυοσφαιριναιμίας

Σήμερα

- Η κρυοσφαιριναιμία **δεν επηρεάζει** την αποτελεσματικότητα της Θεραπείας (SVR >90%)
- Η μείωση/εξαφάνιση των κρυοσφαιρινών στον ορό επιτυγχάνεται συχνότερα και γρηγορότερα με την προ DAAs εποχή αλλά **δεν συμβαδίζει χρονικά** με την κλινική ανταπόκριση καθώς και με το βαθμό αυτής
- Η μείωση/εξαφάνιση των κρυοσφαιρινών στον ορό επιτυγχάνεται συχνότερα σε ασυμπτωματικούς ασθενείς (4)



1. Grangnani et al. Hepatology 2016
2. Saadoun et al. Am. J. Gastroenterology 2017
3. Sollima Rheumatology 2016
4. Emery GS Am. J. Gastroenterology 2017
5. Cacoob Aliment Pharmacol Ther. 2018
6. Sise M. Hpatology 2017

- Πλήρης κλινική ανταπόκριση : υψηλότερη σε δερματολογικές και ρευματολογικές εκδηλώσεις αλλά περιορισμένη και καθυστερημένη στις νευρολογικές και νεφρολογικές εκδηλώσεις.
- Η θνητότητα φαίνεται να μειώνεται σε σχέση με την προ-DAAs εποχή (5)

Μελετη	n	Νευροπάθεια (%)	Νεφροπάθεια (%)	χρόνος εκτίμησης	Μερική ανταπόκριση (%)	Πλήρης ανταπόκριση (%)
Cacoob	27	50(?)	28,5(?)	11 μήνες	40,7	55,6
Gargani	44	63	9	24 εβδ.	64	36
				12 εβδ.	59	34
Sise	12	33	58	12	33	33
Emery	18	27,7	55,5	12	22,2 (1 υποτροπή: διάγνωση NHL)	38,8 (0: fulminant CM) (14,2 : severe CM)
Saadoon	41	51,2	12,2	24	9,8(2 : επιμονή νεφρικής βλάβης- 2 νευρολογικής)- 1 υποτροπή	90,2
Sollima	7	71,4	42,9	24		14,2%

- ❖ Δεδομένα για την πορεία των ασθενών με σοβαρή- απειλητική για τη ζωή κρουοσφαιριναιμία την εποχή των DAAS αφορούν ακόμα σε πολύ μικρό αριθμό ασθενών και κατά συνέπεια τα συμπεράσματα δεν μπορούν να είναι ακόμα ασφαλή.

Λέμφωμα

- ✓ 1994 αναφορά για πρώτη φορά αυξημένης επίπτωσης ΧΗC B-NHL
- ✓ 2,5 φορές αυξημένος κίνδυνος σε σχέση με γενικό πληθυσμό(dal maso 2006)
- ✓ Συχνότερα :
 - ☐ χαμηλής κακοήθειας (λέμφωμα οριακής ζώνης, θηλακιώδες, λεμφοπλασματοκυτταρικό)
 - ☐ DLCL
- ✓ Η επίπτωση διαφέρει ανάλογα με την περιοχή με κατανομή που ομοιάζει αυτή της επίπτωσης της κρυοσφαιριναιμίας
- ✓ Συχνότερα σε ασθενείς με κρυοσφαιριναιμία
- ✓ Συχνότερα εξωλεμφαδενική εντόπιση

Θεραπεία



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Regression of Splenic Lymphoma with Villous Lymphocytes after Treatment of Hepatitis C Virus Infection

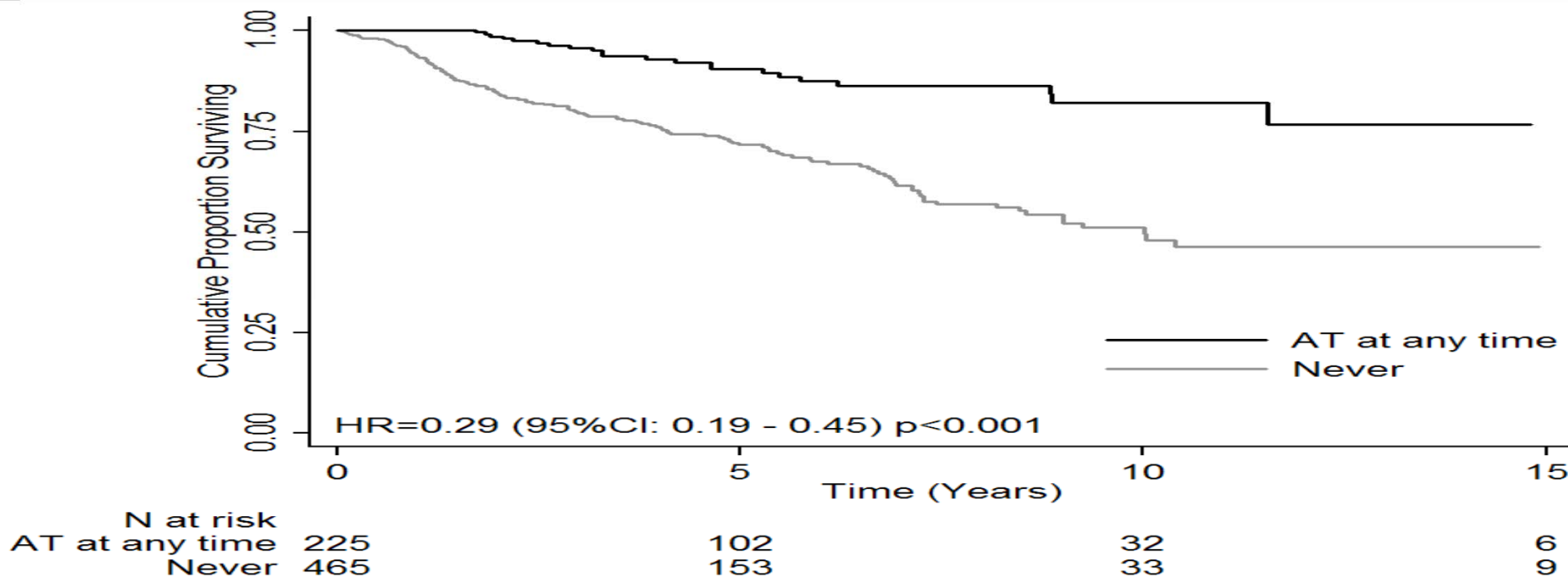
Olivier Hermine, M.D., Ph.D., François Lefrère, M.D., Jean-Pierre Bronowicki, M.D., Ph.D., Xavier Mariette, M.D., Ph.D., Katayoun Jondeau, M.D., Virginie Eclache-Saudreau, M.D., Béatrice Delmas, M.D., Françoise Valensi, M.D., Patrice Cacoub, M.D., Christian Brechot, M.D., Ph.D., Bruno Varet, M.D., and Xavier Troussard, M.D.

CONCLUSIONS

In patients with splenic lymphoma with villous lymphocytes who are infected with HCV, treatment with interferon can lead to regression of the lymphoma.

N Engl J Med 2002; 347:89-94

Antiviral treatment in patients with indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: a study of the Fondazione Italiana Linfomi



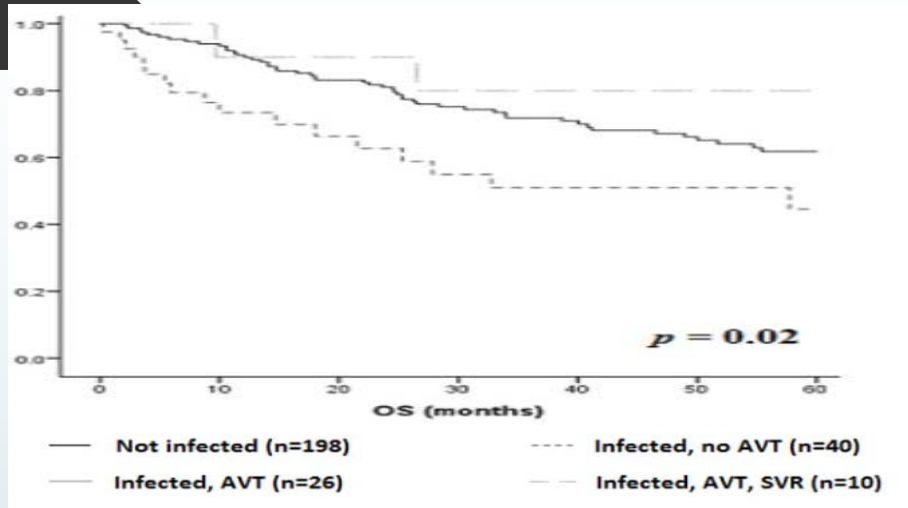
- Η απάντηση του λεμφώματος στη θεραπεία σχετίστηκε με την κάθαρση του HCV-RNA ($p=0.003$)

L. Arcaini, Annals of Oncolog., 2014

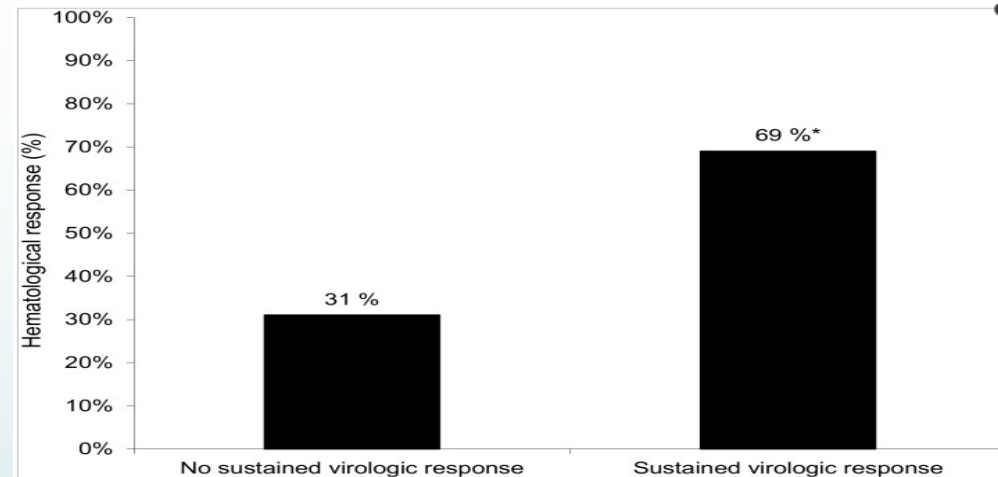
- ❖ Ύφεση παρατηρείται σε περίπου 75% των ασθενών με λεμφώμα χαμηλής κακοήθειας που λαμβάνουν αντιϊκή θεραπεία με ιντερφερόνη

- Η επιτυχής αντιική θεραπεία προ της εμφάνισης high-grade NHL, αυξάνει την επιβίωση των ασθενών μετά την ύφεση

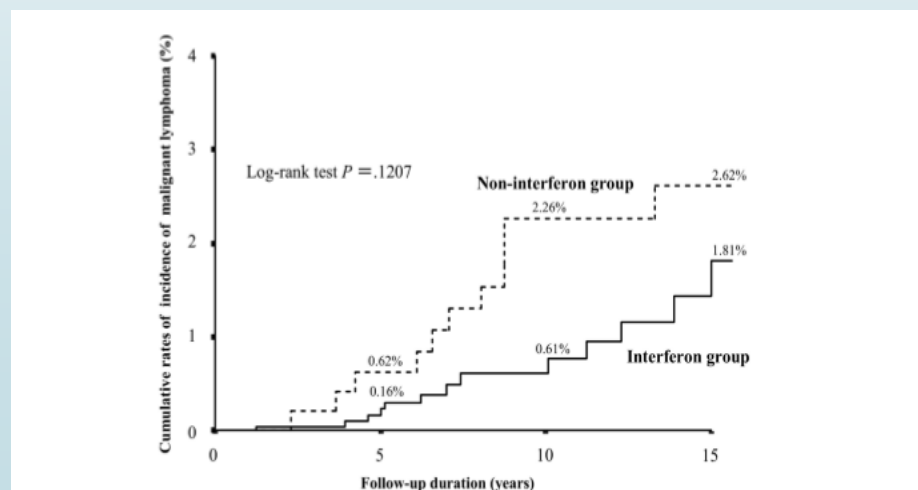
Η επιτυχής αντιική θεραπεία μετά την επίτευξη ύφεσης σε high-grade NHL αυξάνει την επιβίωση των ασθενών



J. Hosry. Antiviral therapy improves overall survival in hepatitis C virus-infected patients who develop diffuse large B-cell lymphoma. Int. J Cancer 2017



Michot JM. Antiviral therapy is associated with a better survival in patients with hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas, ANRS HC-13 lympho-C study. Am J Hematol. 2015



➤ Η επιτυχής θεραπεία της ΧΗC μειώνει την εμφάνιση νέων NHL.

Kawamura Y. Viral elimination reduces incidence of malignant lymphoma in patients with hepatitis C. Am J Med. 2007

DAA's

Direct-acting antiviral agents-based antiviral treatment in hepatitis C virus-infected patients with low-grade non-Hodgkin lymphomas

	Year	No. of patients	Diagnosis	Genotypes	Cryoglobulinemia	Antiviral treatment	Virologic response	NHL response
Rossotti <i>et al</i> [58]	2015	1	SMZL	1b	Yes (type II MC)	FDV + DLV + RBV (16 w)	SVR	PR
Sultanik <i>et al</i> [59]	2015	1	MALT MZL (breast, humeral shaft, cervical lymph node)	3a	Yes (type II MC)	SOF + RBV (4 w), then SOF + DCV (12 w)	SVR	CR (ongoing at 6 m)
Carrier <i>et al</i> [60]	2015	3	1 Leukemic MZL	4	3 (type II MC)	SOF - SIM	3 SVR	PR
			1 MALT MZL (kidney)	1b		SOF - SIM + 4 Rtx		CR
			1 SMZL	1b		SOF - DCV		CR
Lim <i>et al</i> [61]	2015	1	SMZL	2	No	SOF + RBV (12 w)	SVR	CR (ongoing at 17 m)
Arcaini <i>et al</i> [62]	2015	20	9 SMZL	1 (n = 13)	10 (50%)	various	19 SVR	4 CR, 2 PR, 2 SD 1 PD
			1 NMZL (Nodal)	2 (n = 3)		SOF-based regimens		1 CR
			5 MALT MZL	3 (n = 3)				2 CR, 1 PR, 2 PD
			2 Leukemic MZL	4 (n = 1)		(+ 4 Rtx in 1 pts)		1 CR, 1 PR
			2 CLL					2 SD
			1 LPL					1 SD

DBLCL

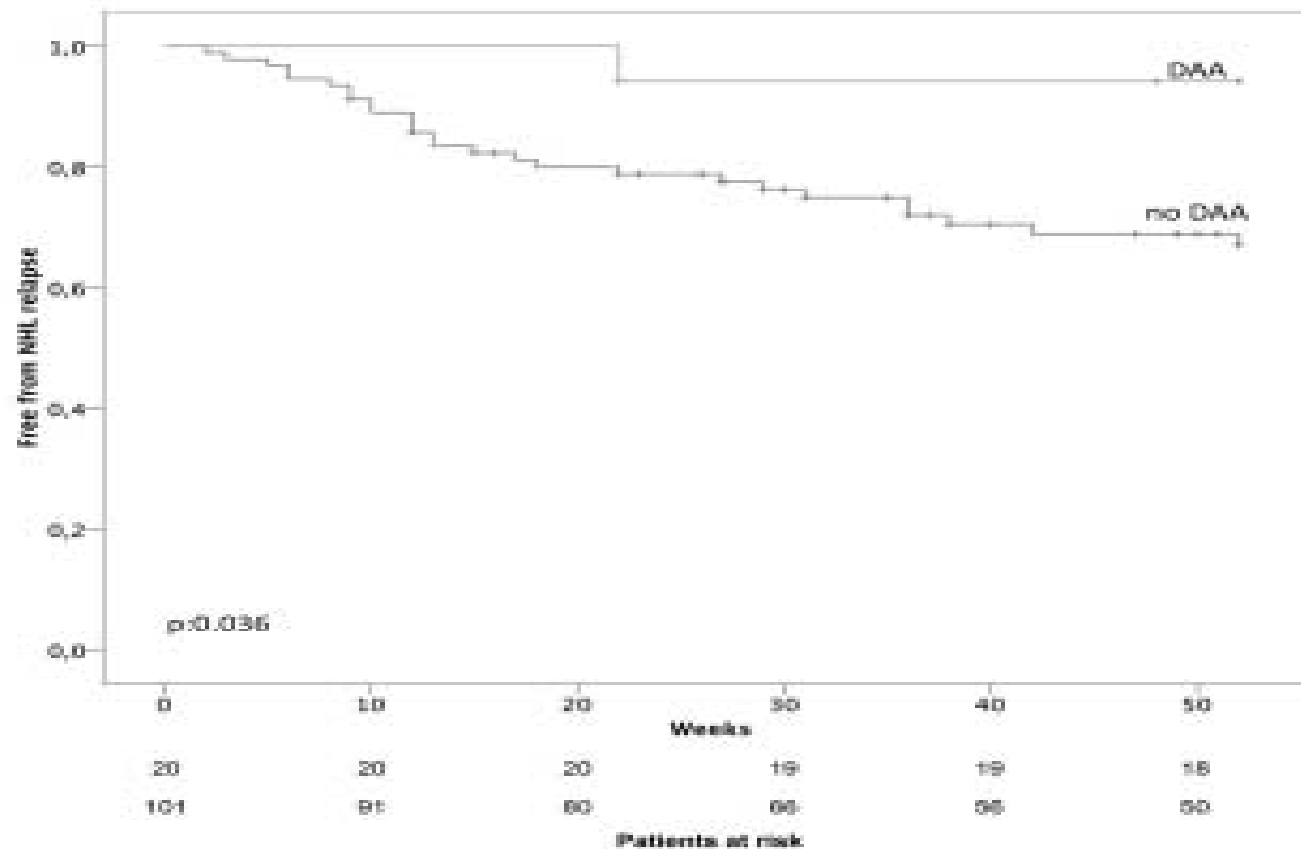


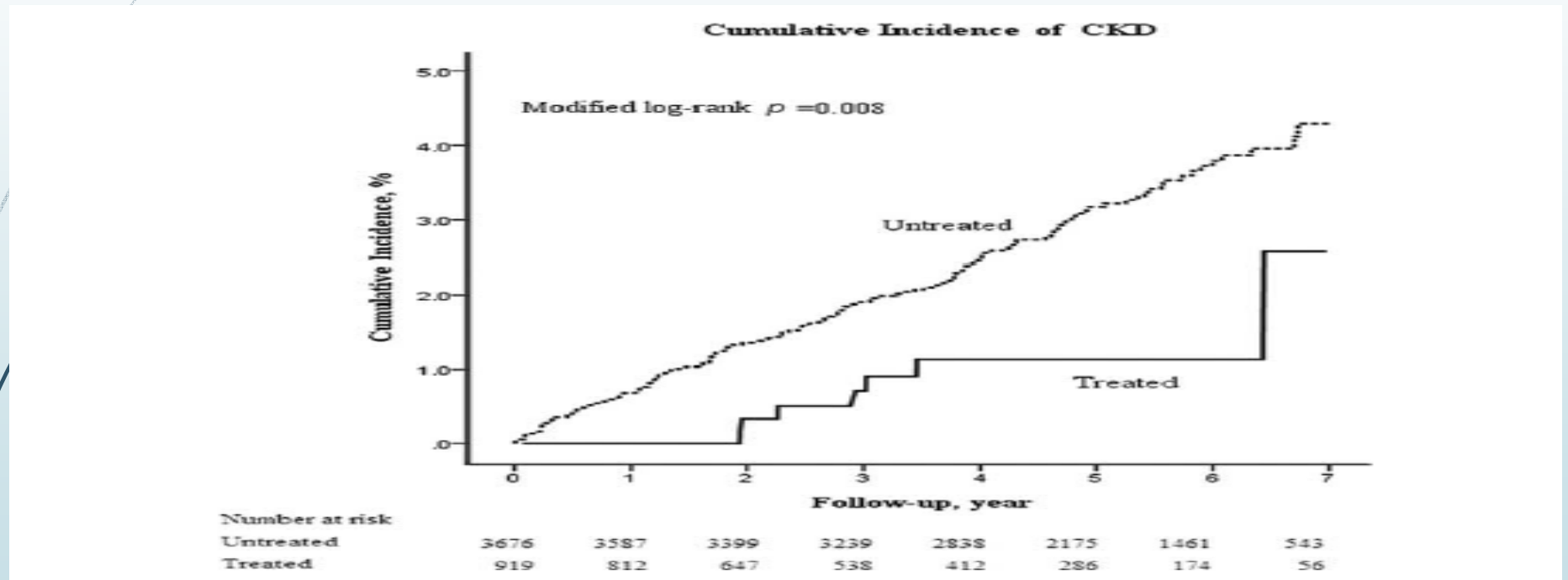
FIG. 2. DFS over the 52 weeks of follow-up in DAA-treated and historical not-treated HCV patients (no DAA).

Νεφρική νόσος ως εξωηπατική εκδήλωση της ΧΗC

- Αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης σπειραματικής νόσου -ταχύτερη εξέλιξη ασχέτως ηπατικής ίνωσης
 - Κύριες κλινικές εκδηλώσεις :
 - ✓ Πρωτεϊνουρία-μικροσκοπική αιματουρία με/χωρίς διαταραγμένη νεφρική λειτουργία
 - Συχνότερα
 - ✓ Μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα σχετιζόμενη με κρυοσφαιριναιμία
 - Μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα μη σχετιζόμενη με κρυοσφαιριναιμία
 - Μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα.
- 10 φορές συχνότερη από anti-HCV - ασθενείς
- Κλινική εργαστηριακή και παθολογοανατομική εικόνα ίδια με ιδιοπαθή

Θεραπεία

- Η θεραπεία σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση της νεφρικής νόσου(1)
- Η θεραπεία με IFNa οδηγούσε σε μείωση της πρωτεϊνουρίας.(2)



1.Hsu Y-C Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection. Gut 2015

2._Feng B Effect of interferon-alpha-based antiviral therapy on hepatitis C virus-associated glomerulonephritis: a meta-analysis. Nephrol Dial Transplant. 2012

TABLE 4. HCV Treatment Association with Incidence of CKD Using Time-Varying Cox-Proportional Hazards Model

Treatment Status*	Person-Years	No. of CKD Events	Crude Incidence of CKD [†]	Adjusted HR of CKD (95% CI)
All HCV patients (N = 55,818)				
Minimum Effective TX	11,737	79	6.73	0.70 (0.55-0.88)
Insufficient TX	6854	69	10.07	0.85 (0.66-1.09)
No TX	119,698	1291	10.79	Reference
Dual therapy (n = 3666)				
Minimum Effective TX	6115	34	5.56	0.60 (0.43-0.85)
Insufficient TX	3245	34	10.48	0.92 (0.65-1.31)
No TX	108,813	1190	11.10	Reference
Triple therapy (n = 3534)				
Minimum Effective TX	3469	19	5.48	0.59 (0.37-0.94)
Insufficient TX	3023	25	8.27	0.72 (0.48-1.07)
No TX	110,623	1197	10.82	Reference
All-oral therapy (n = 4628)				
Minimum Effective TX	2154	26	12.07	1.03 (0.68-1.55)
Insufficient TX	585	10	17.09	0.85 (0.39-1.82)
No TX	114,224	1254	10.98	Reference

Abbreviations: CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio; TX, treatment.

*HCV treatment status was coded as a time-dependent covariate in the Cox regression model. Therefore, each patient may have a different treatment status during the study follow-up.

[†]Per 1000 person-years.

Journal List > Oncotarget > v.8(13); 2017 Mar 28 > PMC5400664

Oncotarget
Open Access Impact Journal

[Oncotarget](#). 2017 Mar 28; 8(13): 22299–22303.

PMCID: PMC5400664

Published online 2017 Feb 16. doi: [10.18632/oncotarget.15397](https://doi.org/10.18632/oncotarget.15397)

Membranous nephropathy associated with hepatitis C virus infection treated with corticosteroids and Ledipasvir-Sofosbuvir: a case report and review of literature

ΣΔ 2-αντίσταση στην ινσουλίνη

Journal of Hepatology 1994; 21: 1135-1139
Printed in Denmark. All rights reserved
Munksgaard, Copenhagen

Copyright © *Journal of Hepatology* 1994
Journal of Hepatology
ISSN 0168-8278

Rapid Publication

Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population

Michael E. D. Allison¹, Tim Wreghitt², Chris R. Palmer³ and Graeme J. M. Alexander¹

¹Department of Medicine, University of Cambridge Clinical School, ²Clinical Microbiology and Public Health Laboratory, Addenbrooke's NHS Trust and ³Department of Community Medicine, Institute of Public Health, Cambridge University, Cambridge, United Kingdom

(Received 7 April 1994)

Association of Diabetes Mellitus and Chronic Hepatitis C Virus Infection

ANDREW L. MASON,¹ JOHNSON Y. N. LAU,² NICOLE HOANG,¹ KEPING QIAN,² GRAEME J. M. ALEXANDER,³ LIZHE XU,¹ LINSHENG GUO,¹ SHERAJ JACOB,¹ FREDRIC G. REGENSTEIN,¹ ROBERT ZIMMERMAN,⁴ JAMES E. EVERHART,⁵ CLIVE WASSERFALL,⁶ NOEL K. MACLAREN,⁶ AND ROBERT P. PERRILLO¹

HEPATOLOGY February 1999

TABLE 2. Analysis of Chronic Viral Hepatitis Cohort for Variables Associated With Diabetic Criteria After Exclusion of Patients With Conditions Predisposing to Hyperglycemia

Variables	Diabetic Criteria (%)		P
	Negative (N = 760)	Positive (N = 156)	
HBV*	351 (88)	48 (12)	.0004
HCV*	391 (79)	104 (21)	

Σ.Δ. 2

Αντίσταση στην ινσουλίνη

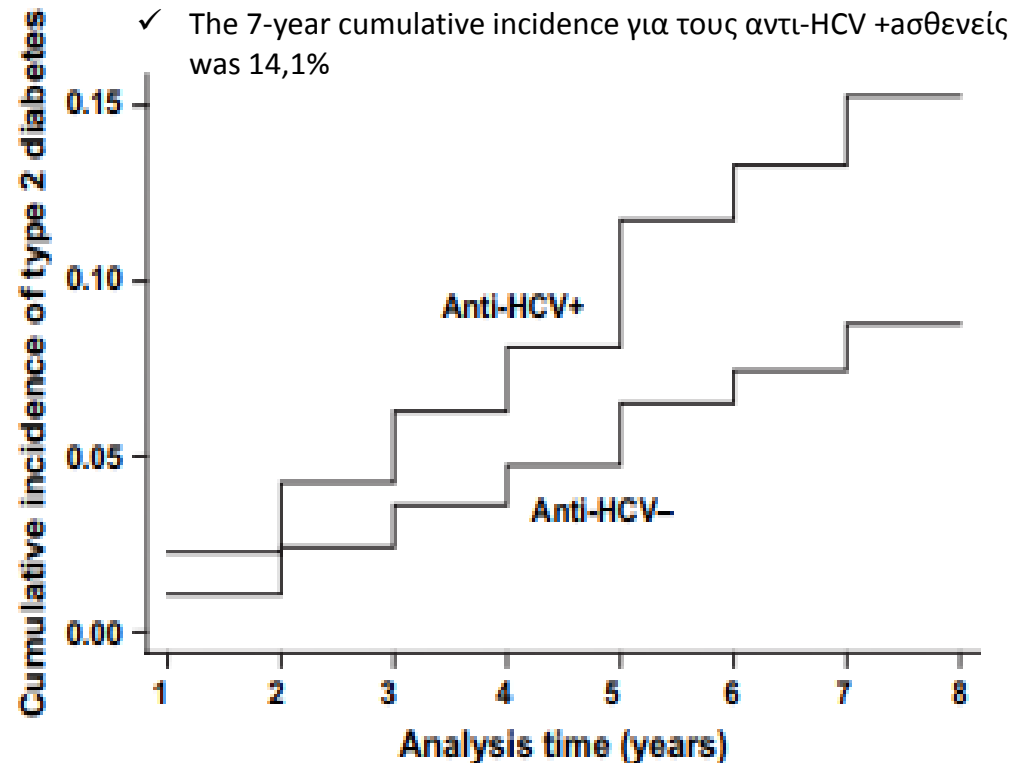


FIGURE 1. Cumulative incidence of type 2 diabetes between anti-hepatitis C virus (HCV)+ and anti-HCV- persons in A-Lein, Taiwan, during a 7-year period (1997–2003) ($p < 0.0001$, log-rank test).

Table 1 | Comparison of CH-C cohort and controls without chronic liver disease

	CH-C	Controls	P
Caucasian, %	62.04 ± 4.91	72.55 ± 1.59	0.0202
African American, %	23.51 ± 3.66	10.50 ± 0.86	<0.0001
Non-Mexican Hispanic, %	4.78 ± 1.98	4.96 ± 0.67	0.9192
Mexican American, %	6.66 ± 1.85	7.01 ± 0.73	0.8472
Male, %	66.58 ± 4.56	46.06 ± 0.37	0.0001
Age <45, %	43.72 ± 5.68	51.91 ± 0.76	0.1408
Age 45–55, %	41.89 ± 5.42	20.40 ± 0.51	0.0001
Age 55–65, %	10.70 ± 2.13	13.23 ± 0.42	0.2582
Age >65, %	3.70 ± 1.61	14.46 ± 0.43	<0.0001
Obesity, %	22.95 ± 4.20	29.97 ± 0.62	0.1147
Visceral obesity, %	47.11 ± 4.88	48.53 ± 0.73	0.7788
Insulin resistance, %	44.10 ± 5.87	31.13 ± 0.86	0.0301
Type II diabetes, %	12.66 ± 3.50	7.36 ± 0.26	0.1354
Hypercholesterolaemia, %	58.08 ± 5.20	66.96 ± 0.59	0.1079
Hypertension, %	40.09 ± 4.76	28.91 ± 0.60	0.0201
Excessive alcohol, %	6.50 ± 2.49	8.38 ± 0.32	0.4465
Smoking, %	76.23 ± 4.92	29.85 ± 0.80	<0.0001

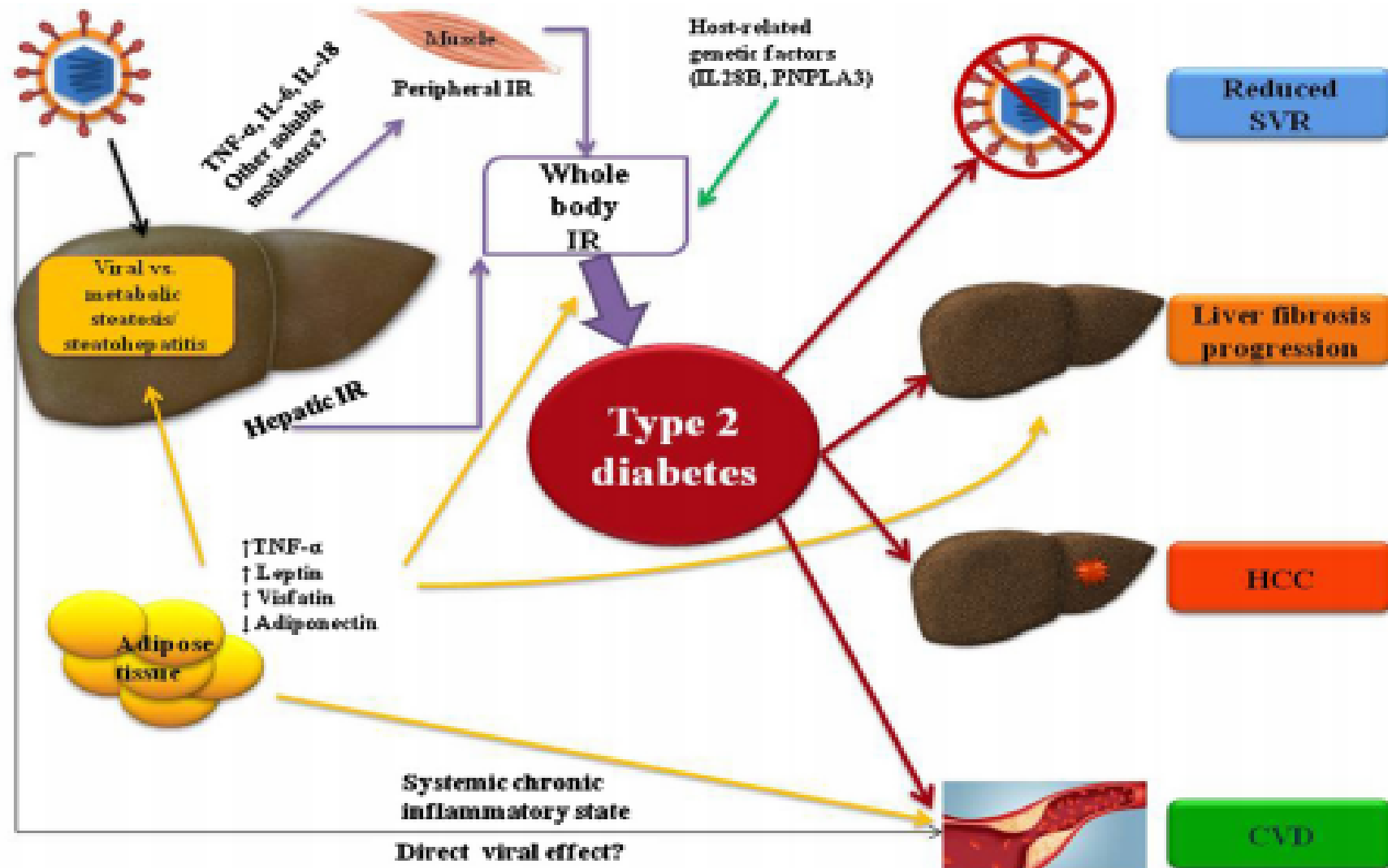
Predictor	Type II diabetes	Insulin resistance	Hypertension
CH-C	2.31 (1.13–4.54)	2.06 (1.19–3.57)	2.06 (1.30–3.24)
Caucasian race	0.46 (0.39–0.53)	0.62 (0.54–0.72)	Not significant
African American race	Not significant	Not significant	2.33 (2.04–2.65)
Age, per year	1.06 (1.05–1.06)	1.01 (1.01–1.02)	1.09 (1.09–1.09)
Obesity	3.52 (3.00–4.12)	6.64 (5.80–7.60)	2.62 (2.36–2.92)
Hypercholesterolaemia	1.20 (1.01–1.44)	1.88 (1.64–2.15)	1.32 (1.16–1.51)
Excessive alcohol	0.60 (0.42–0.85)	0.62 (0.48–0.79)	1.41 (1.18–1.68)

Younossi ZM. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. Aliment Pharmacol Ther 2013

Ελληνικά Δεδομένα

- 13% σε ασθενείς με ΧΗC στην Ελλάδα.(1)
- 19% σε μελέτη ασθενών με ΧΗC του ηπατολογικού Ιατρείου της Δ Παθολογικής κλινικής του Γ.Ν.Α " Ο Ευαγγελισμός"(2)

1. Papatheodoris GV. Diabetes mellitus in chronic hepatitis B and C: prevalence and potential association with the extent of liver fibrosis. J Viral Hepat. 2006
2. Σεβαστιανός ΒΑ, Βούλγαρης ΘΑ, Γελαδάρη ΧΒ, Λυμπερόπουλος ΔΒ, Ανδρεάδης ΕΑ 4η Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα. Παν. Συν Ηπατολογίας 2017

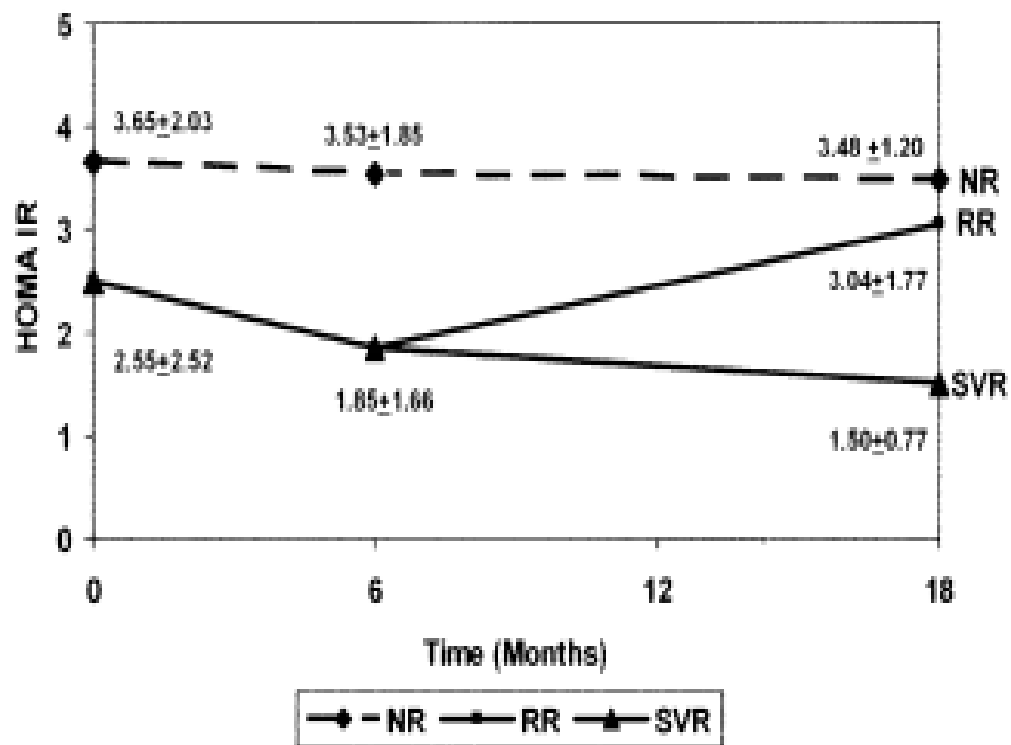


✓ HCV virus itself and moreover the HCV core protein (interactions with SOCS3 or SOCS7 expression and PPAR- γ and PPAR α)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- ✓ Η παρουσία ΣΔ 2 και IR μείωνε την πιθανότητα SVR ενώ η επίτευξη αυτού βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και προστατεύει από την ανάπτυξη ΣΔ 2- IR

HOMA-IR AFTER AT



SVR- ανάπτυξη ΣΔ 2-IR

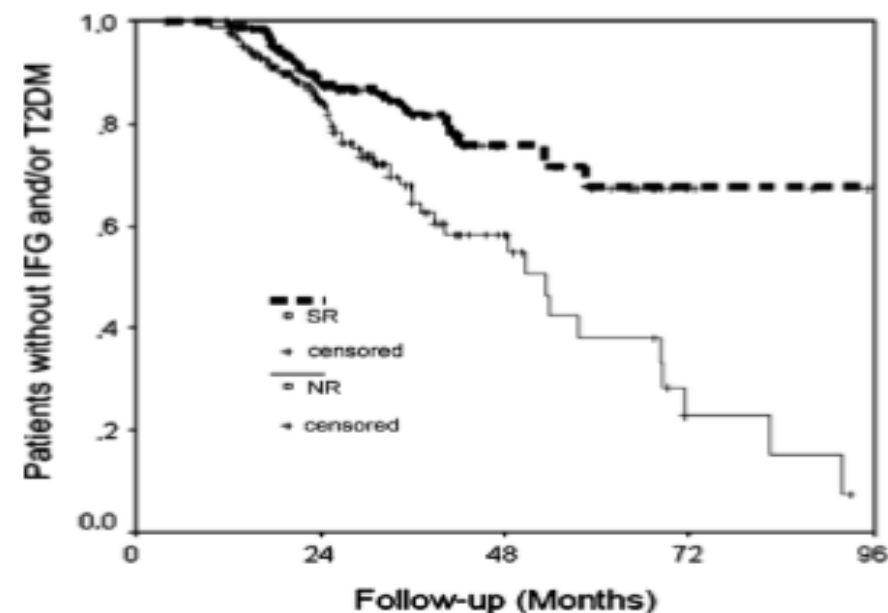


Fig. 1. Actuarial curves showing the chance of remaining free from glucose abnormalities in sustained responders vs. non-responders (log-rank: 13.8; $P = 0.0002$). Impaired fasting glucose (IFG) and/or type 2 diabetes mellitus (T2DM) after antiviral treatment was detected in 50 out of 430 sustained responders (11.6%) and in 74 out of 304 non-responders (24.3%).

DAAs

Table 2—Impact of HCV eradication (SVR) on HbA_{1c}

	Pre-treatment, HbA _{1c} mean (SD)	Post-treatment HbA _{1c} mean (SD)	Absolute change in HbA _{1c} (post-treatment from pre-treatment)	Mean difference in HbA _{1c} drop in SVR vs. no SVR groups	P value	Adjusted* mean difference in HbA _{1c} drop in SVR vs. no SVR	P value
All patients							
No SVR	7.27 (1.6)	7.08 (1.5)	-0.19 (1.3)				
SVR	7.20 (1.5)	6.82 (1.3)	-0.37 (1.2)	-0.18	0.03	-0.13	0.1
Patients with pre-treatment HbA _{1c} >7.2							
No SVR	8.54 (1.2)	7.89 (1.6)	-0.65 (1.5)				
SVR	8.54 (1.2)	7.56 (1.3)	-0.98 (1.4)	-0.33	0.02	-0.34	0.02
Patients with pre-treatment HbA _{1c} ≤7.2							
No SVR	6.1 (0.7)	6.4 (1.0)	0.22 (0.9)				
SVR	6.2 (0.6)	6.3 (0.9)	0.07 (0.8)	-0.15	0.04	-0.05	0.5
Patients with cirrhosis							
No SVR	7.2 (1.5)	6.9 (1.4)	-0.27 (1.35)				
SVR	7.1 (1.5)	6.8 (1.3)	-0.30 (1.28)	-0.02	0.8	0.05	0.7
Patients without cirrhosis							
No SVR	7.4 (1.6)	7.3 (1.6)	-0.09 (1.3)				
SVR	7.2 (1.4)	6.8 (1.2)	-0.42 (1.2)	-0.33	0.005	-0.31	0.01

*Adjusted by multiple linear regression for age, sex, race/ethnicity, cirrhosis, platelet count, hemoglobin level, creatinine, bilirubin, albumin, INR, BMI, and FIB-4 score.

- Δεδομένα έχουν καταδείξει μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη μετά την επιτυχή θεραπεία με DAAs
 - o regardless of liver fibrosis and BMI, a reduction in HOMA-IR at 2.42±1.85 was showed (p<0.001))
 - o Overall, 76.5% of SVR patients showed IR improvements, of which 41.2% normalized IR. Improvement of IR was strict associated with HCV clearance, however, patients with the highest levels of fibrosis remain associated with some degree of IR

Καρδιαγγειακά Συμβάματα

- Η ΧΗC αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου θανάτου από καρδιαγγειακά συμβάματα.

150 Petta et al

Gastroenterology Vol. 150, No. 1

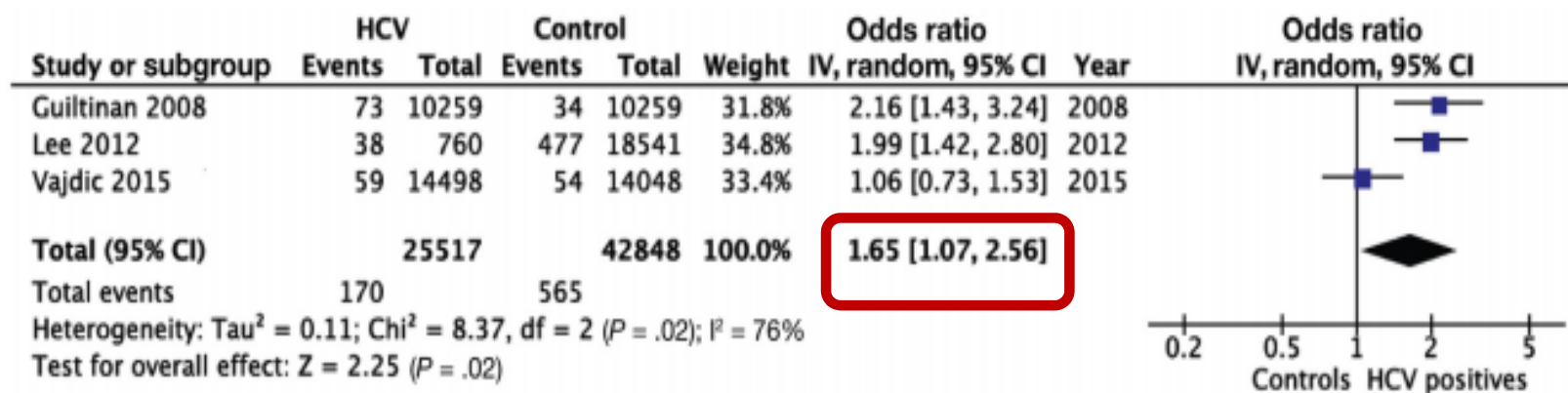
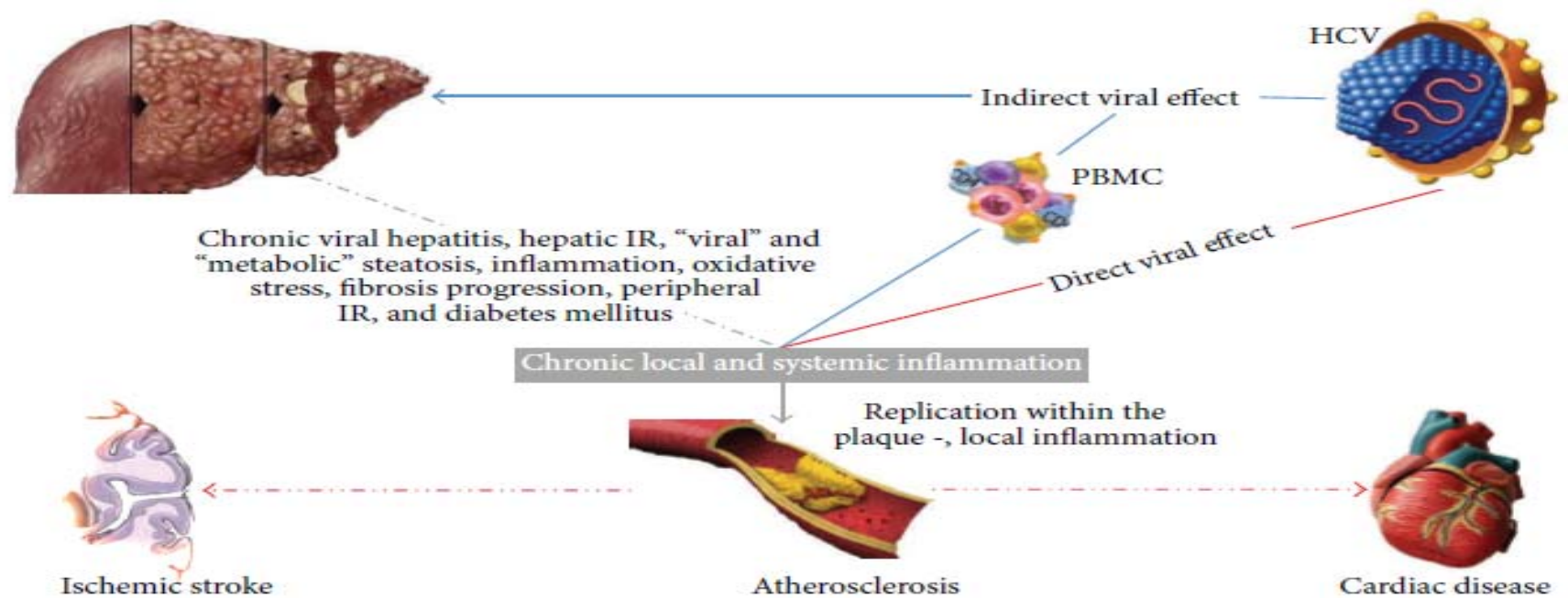


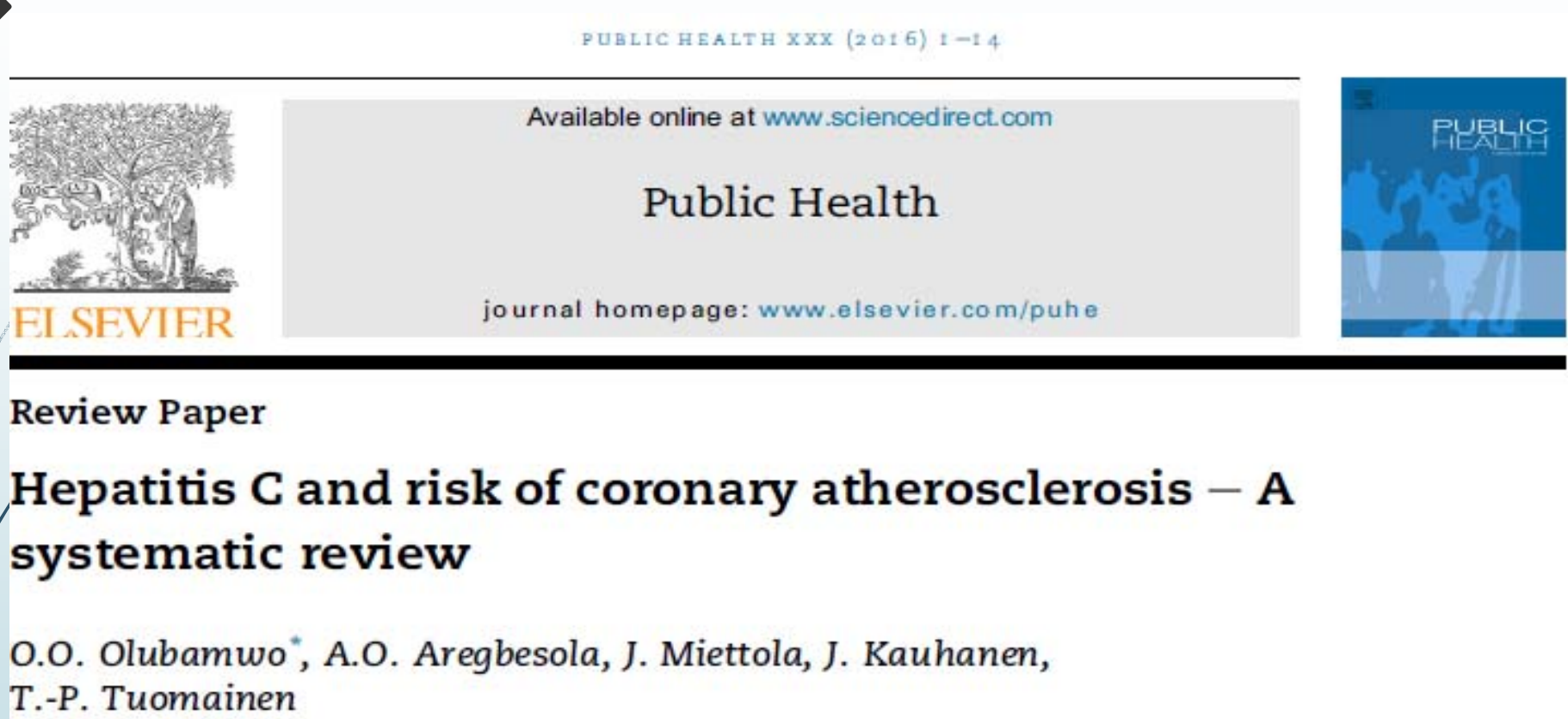
Figure 2. Meta-analysis of 3 studies that assessed the impact of HCV infection on CVD-related mortality, using the random-effects model. ORs and 95% CIs are shown on a logarithm scale. Studies are arranged by publication year. Study names are provided in the corresponding references.

Παθοφυσιολογία



- ✓ Συστηματική φλεγμονη (TNF-alpha and IL-6 , deregulation of adipocytokines, CRP, soluble intercellular adhesion molecule-1,, soluble E-selectin and P-selectin) και οξειδωτικό στρες ➡ βλάβη στο ενδοθήλιο
- ✓ Αυξημένη επίπτωση ΣΔ 2 , Αντίστασης στην Ινσουλίνη
- ✓ Αυτοανοσία : Ανοσολογική αντίδραση ενάντια σε HCV lipoviral particles (LVPs : HCV-RNA + structural viral proteins + apoB + apoE + apoCII + triglycerides + cholesterol + phospholipids;) δημιουργία συμπλόκων με IgG and IgM ➡ low-density ανοσοσυμπλέγματα που φαγοκυτταρώνται απο μονοκύτταρα ➡ φλεγμονή

Αθηροσκλήρυνση στεφανιαίων



- ΧΗC σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο και πλέον σοβαρής μορφής ανάπτυξης αθηροσκλήρυνσης στεφανιαίων χωρίς όμως αυτό να μεταφράζεται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίου συμβάματος

Επίδραση του SVR στην στεφανιαία κυκλοφορία

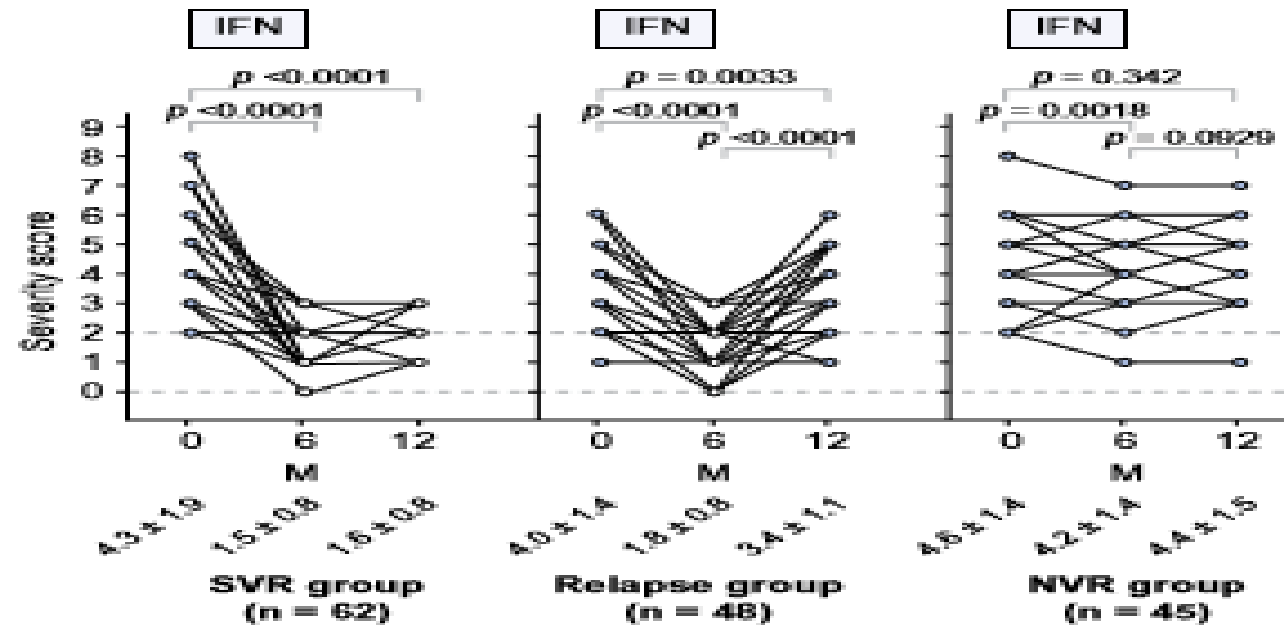
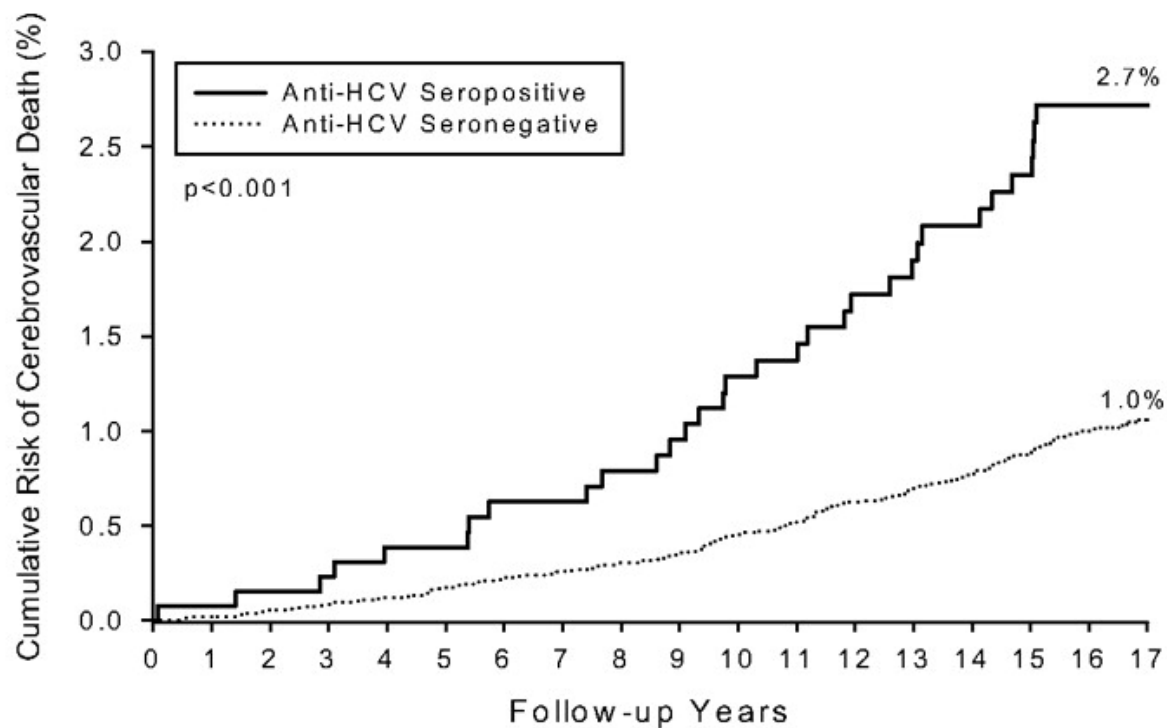


Fig. 1. Changes in the severity score of myocardial perfusion defects in SVR, relapse, and NVR groups after 24-week IFN therapy. The dotted lines indicate the normal range. Significances of individual differences were evaluated with Bonferroni's multiple comparison test.

Conclusions: Myocardial perfusion defects were found in 87% of the patients with chronic hepatitis C and improved with viral eradication with IFN therapy.

ΑΕΕ

Η ΧΗC αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου θανάτου από ΑΕΕ



No. at Risk

Anti-HCV Seropositives	1307	1304	1297	1281	1268	1259	1245	1231	1213	1198	1171	1148	1126	1107	1080	1054	1029	577
Anti-HCV Seronegatives	22358	22291	22197	22088	21987	21869	21750	21614	21498	21338	21182	20991	20789	20589	20380	20170	19923	9940

Lee MH. Hepatitis C virus infection and increased risk of cerebrovascular disease. Stroke 2010

SVR και ΑΕΕ

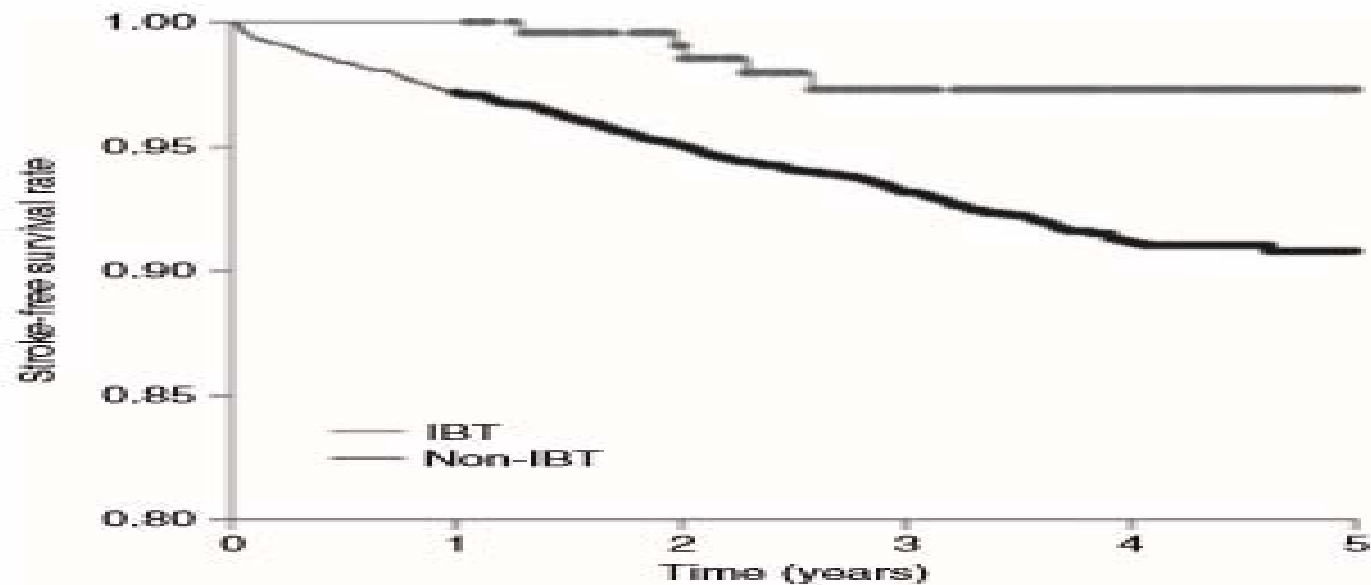


Figure 2 | Interferon-based therapy and stroke-free survival rate in patients with chronic hepatitis C infection. Interferon-based therapy significantly increased the stroke-free survival rate during a 1–5-year observation period as estimated by the Kaplan–Meier method (Log-rank test, $P = 0.003$). IBT, interferon-based therapy.

✓ Η θεραπεία με ιντερφερόνη μείωνε σημαντικά τον κίνδυνο ΑΕΕ (adjusted HR = 0.39)

C.-S. Hsu. Interferon-based therapy reduces risk of stroke in chronic hepatitis C patients: a population-based cohort study in Taiwan," *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013

Αθηρωματική νόσος καρωτίδων

- 2002 συσχέτιση για πρώτη φορά ΧΗC- αθηροσκλήρυνσης καρωτίδος. [1].
- Ο επιπολασμός αθηροσκλήρυνσης καρωτίδων επί ΧΗC ανέρχεται στο 38% - 64%.
Ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας αυξημένου IMT [2, 3]
- Η παρουσία αθηρωματικών αλλοιώσεων στις καρωτίδες σχετίζεται με τον βαθμό της ίνωσης. (52.3% with F3- F4 fibrosis ($P = 0.008$) (4)

1. Y. Ishizaka N. "Association between hepatitis C virus seropositivity, carotid-artery plaque, and intima-media thickening" *The Lancet*. 2002.
2. G. Targher. "Differences and similarities in early atherosclerosis between patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis B and C," *Journal of Hepatology*. 2007.
3. Y. Ishizaka. "Association between hepatitis C virus core protein and carotid atherosclerosis," *Circulation Journal*. 2003.
4. S. Petta. "Carotid atherosclerosis and chronic hepatitis C: a prospective study of risk associations" *Hepatology*. 2012.

A

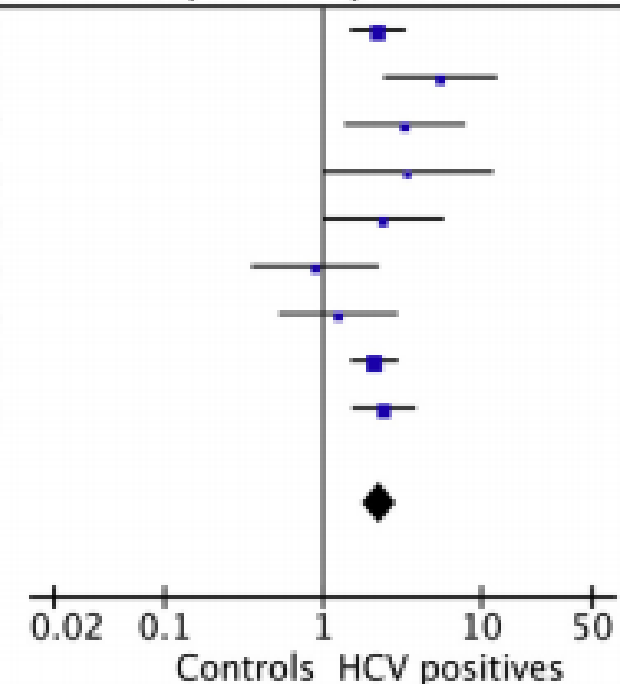
A

Study or subgroup	HCV		Control		Weight	Odds ratio IV, random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Ishizaka 2002	40	104	1030	4680	20.2%	2.21 [1.48, 3.31]	2002
Ishizaka 2003	16	25	480	1967	7.8%	5.51 [2.42, 12.54]	2003
Targher 2007	22	60	9	60	7.0%	3.28 [1.36, 7.92]	2007
Bilora 2008	11	40	4	40	3.9%	3.41 [0.98, 11.85]	2008
Tien 2009	7	53	27	452	7.0%	2.40 [0.99, 5.81]	2009
Caliskan 2009	16	36	17	36	6.4%	0.89 [0.35, 2.26]	2009
Mostafa 2010	12	187	10	192	7.2%	1.25 [0.53, 2.96]	2010
Adinolfi 2012	91	326	74	477	23.1%	2.11 [1.49, 2.98]	2012
Petta 2012	73	174	40	174	17.3%	2.42 [1.52, 3.85]	2012
Total (95% CI)		1005		8078	100.0%	2.27 [1.76, 2.94]	

Total events

288

1691

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.04$; $\chi^2 = 11.52$, $df = 8$ ($P = .17$); $I^2 = 31\%$ Test for overall effect: $Z = 6.25$ ($P < .00001$)Odds ratio
IV, random, 95% CI

- ❖ the impact of HCV infection on the presence of carotid plaques was affected directly by smoking status ($P = 0.02$). The pooled OR for this relationship was 2.66 (95% CI, 1.96–3.61; $P < .001$) in populations with a high prevalence of smoking ($>20\%$) compared with 1.07 (95% CI, 0.57–2.01; $P = 0.84$) in populations with a low prevalence of smoking ($<20\%$)

Ελληνικά Δεδομένα



- ✓ Η ανίχνευση αθηρωματικών πλακών συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την παρουσία υπέρτασης (**p=0,035**).
- ❑ Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ υπέρτασης και αυξημένου IMT (p=NS).

Ιολογική κάθαρση και επίδραση στην αθηρωματική νόσο

Table 3 Mean carotid intima-media thickness (IMT) (mm), and burden of carotid plaque by infection status

Carotid IMT (mm)	Never infected (192)		Cleared infection (115)		p Value	Chronic infection (187)		p Value
	Mean	95% CI	Mean	95% CI		Mean	95% CI	
Adjusted for age and sex	0.71	0.68 to 0.74	0.71	0.66 to 0.75	0.9	0.73	0.70 to 0.76	0.4
Fully adjusted	0.70	0.67 to 0.73	0.69	0.65 to 0.74	0.8	0.76	0.72 to 0.79	0.03
Carotid plaque								
N (%)	10 (5.2%)		4 (3.5%)			12 (6.4%)		
OR, adjusted for age and sex	1.00		0.64	0.21 to 1.98	0.4	1.88	0.77 to 4.56	0.2
OR, fully adjusted	1.00		0.32	0.06 to 1.64	0.2	3.49	1.22 to 9.97	0.02

p Values compare either cleared or chronic infection group with never infected.

Comparisons of ORs for plaque use the never infected group as the comparator (OR=1.00).

The fully adjusted model was adjusted for age, sex, systolic blood pressure, diabetes, fasting glucose, BMI, low density lipoprotein cholesterol and smoking status.

❖ Δεν υπάρχουν στοιχεία με τα νεότερα αντιικά

Νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις

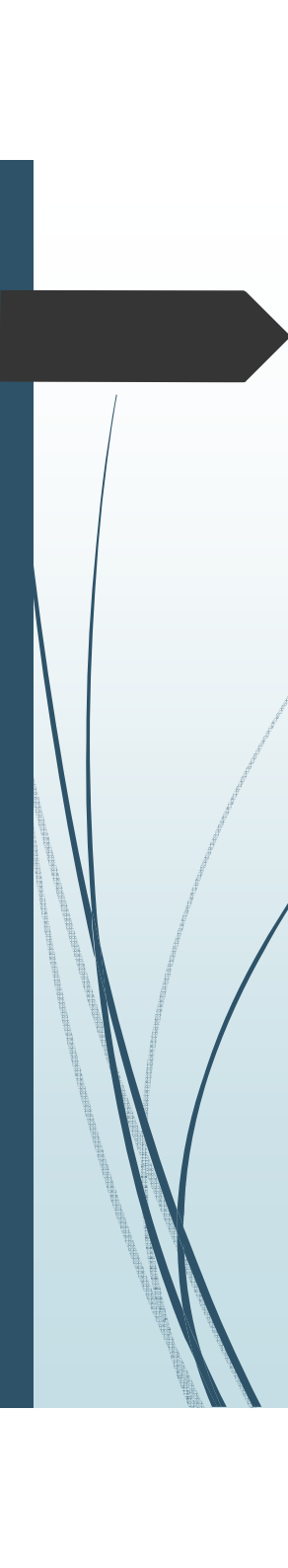
- > 50% ασθενών με ΧΗC εμφανίζουν νευροψυχιατρικές διαταραχές
- Ψυχιατρικές διαταραχές- κατάθλιψη (30% ασθενών -1.5 to 4.0 συχνότερα από το γενικό πληθυσμό).(1)
- Διαταραχή γνωσιακών λειτουργιών στο 17% (αδυναμία συγκέντρωσης, φυσική και πνευματική κόπωση, διαταραχές μνήμης, βραδυψυχισμό).(2)
- Επιδεινωμένη ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία (HRQL)(3)
- Ο επιπολασμός της κατάθλιψης και οι γενικότερες συνέπειες στην ποιότητα ζωής δεν σχετίζονται με τη σοβαρότητα της ηπατικής νόσου, προηγούμενη ψυχολογική κατάσταση και συννοσηροτητα

1. Luigi Elio Adinolfi. Chronic Hepatitis C Virus Infection and Depression. Clin Liver Dis 2017
2. Forton DM, Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. Hepatology 2002
3. Vahidnia F. Recent viral infection in US blood donors and health-related quality of life (HRQOL). Qual Life Res 2017

Θεραπεία

- Η κατάθλιψη αποτελούσε φραγμό στην συμμόρφωση της θεραπείας με ιντερφερόνη. (1)
- Ιστορικό κατάθλιψης αποτελούσε παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης νέου επεισοδίου κατά τη θεραπεία. (2)
- Η αντιϊκή θεραπεία έχει συσχετιστεί με βελτίωση στην γενικότερη ποιότητα ζωής.(3)
- Δεδομένα για την επίδραση των νεότερων αντιϊκών στην κατάθλιψη είναι ακόμα ελάχιστα παρ'ότι τα αρχικά δεδομένα φαίνεται να είναι ενθαρρυντικά-βελτίωση HQRLs μετά το SVR.

1. Zdilar D. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. Hepatology 2000
2. Wu JY. Influence of psychiatric diagnosis on treatment uptake and interferon side effects in patients with hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol 2014.
3. Bonkovsky HL. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group. Hepatology 1999



Συμπεράσματα

- Οι εξωηπατικές εκδηλώσεις της ΧΗC δεν είναι σπάνιες και κοστίζουν σε ζωές και χρήματα !!!
- Η θνητότητα μειώνεται μετά την θεραπεία!!!
- Η ηπατίτιδα C σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.
- Οι συσχετίσεις δεν είναι μόνο επιδημιολογικές-η παθοφυσιολογική βάση δεν έχει ακόμα διαλευκανθεί για όλες σε απόλυτο βαθμό.
- Η θεραπεία με τα νεότερα αντιϊκά είναι ασφαλής και δεν φαίνεται να τις επιδεινώνει-Οι περισσότερες βελτιώνονται ή και υποχωρούν μετά τη θεραπεία!!!



Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας





Table 3

Univariate and multivariate hazard ratios (HR) of variables included in the statistical analyses assessing the development of impaired fasting glucose or type2 diabetes during follow-up

Variables	Univariate analysis	Cox-regression
	HR (95%CI)	Adjusted HR (95%CI)
Age (years)	1.01 (0.99–1.04)	$P = 0.1$
Gender	0.73 (0.48–1.12)	$P = 0.15$
Body mass index	1.09 (1.03–1.15)	$P = 0.002$
Family history T2DM	1.24 (0.62–2.46)	$P = 0.53$
HCV viral load (Lg_{10})	1.22 (0.68–2.12)	$P = 0.41$
Genotype	1.27 (0.72–2.24)	$P = 0.41$
AST (IU/mL)	1.004 (0.99–1.005)	$P = 0.85$
Cholesterol (mmol/L)	1.02 (0.97–1.23)	$P = 0.51$
Triglycerides (mmol/L)	1.003 (0.99–1.01)	$P = 0.07$
Fibrosis	1.14 (0.96–1.37)	$P = 0.08$
Steatosis	1.79 (0.96–3.35)	$P = 0.06$
Sustained response	0.45 (0.29–0.69)	$P = 0.0003$
		1.46 (1.06–2.01)
		0.44 (0.20–0.97)

HOMA-IR AS A PREDICTOR OF SVR

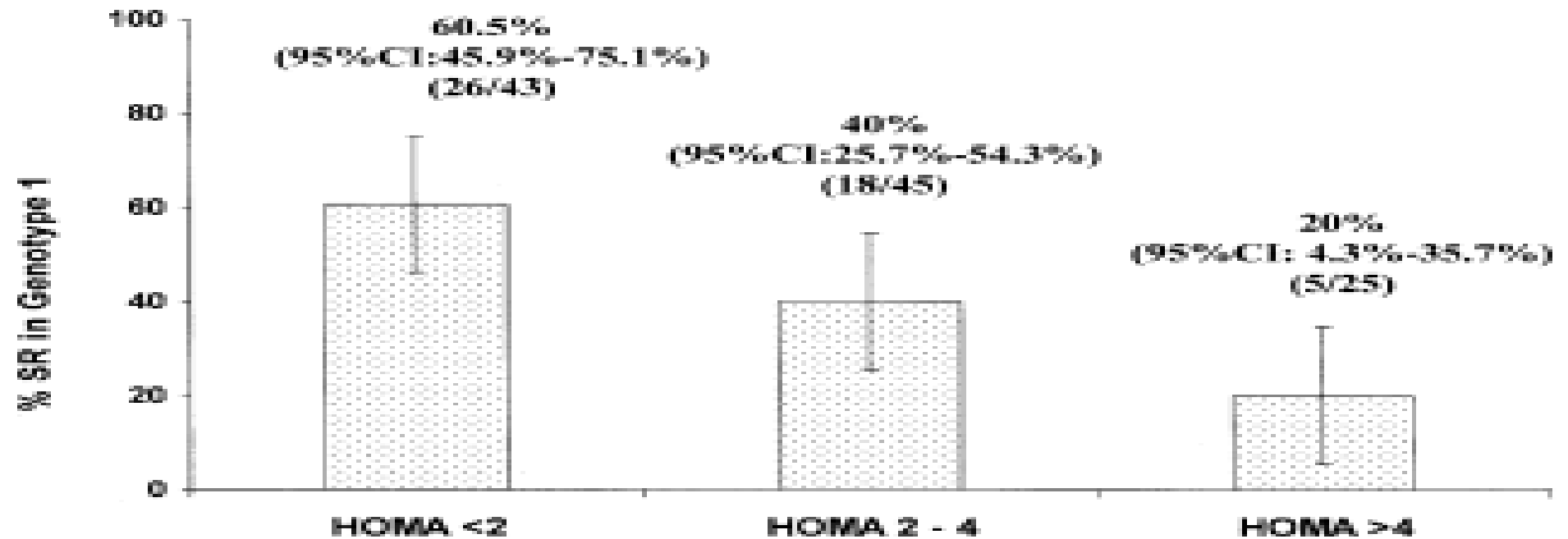


Figure 1. Sustained response rate in patients infected by genotype 1 and segregated with respect to insulin resistance index (HOMA <2, 2–4, and >4; odds ratio, 2.43; 95% CI, 1.41–4.20; $P = .004$).

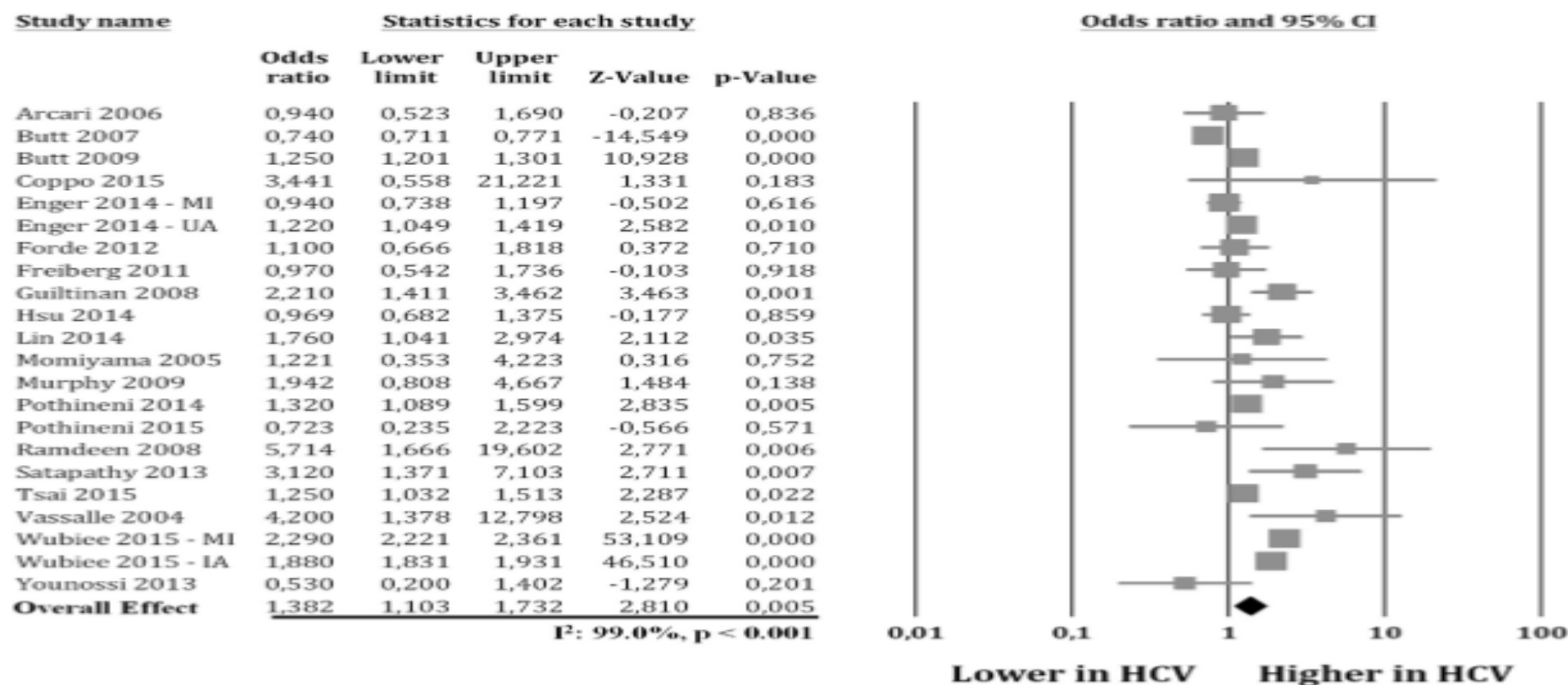
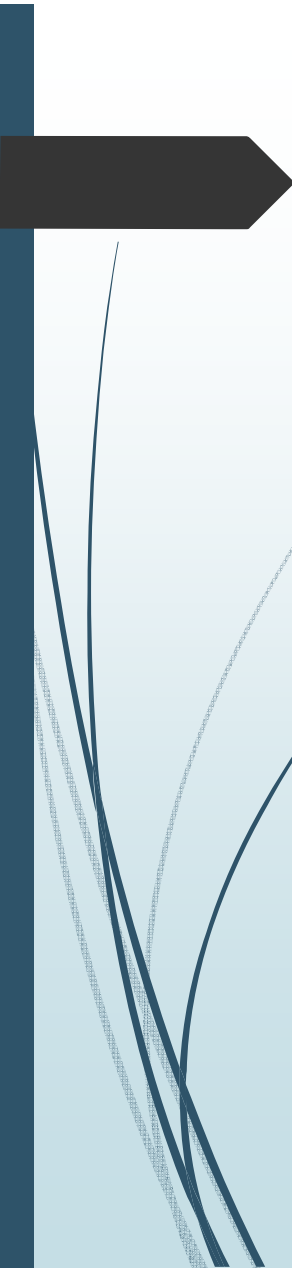


Fig. 2. Subgroup analysis. Risk of coronary artery disease (CAD) in hepatitis C virus-infected subjects and uninfected controls. 95% CI: 95% confidence interval; HCV: hepatitis C virus; MI: myocardial infarction; UA: unstable angina.

Cytohistopathological types:

- MZL	6 (60)	-	-	yes	yes	yes	-	yes	-	yes	yes
- DLBCL	3 (30)	yes	-	-	-	-	yes	-	yes	-	
- other	1 (10)		yes	-	-	-	-	-	-	-	-
DAAs therapy:											
Sofosbuvir+ribavirin	2 (20)	yes	-	-	-	yes	yes	-	-	-	-
sofosbuvir+simeprevir	3 (30)		yes	yes	-	-	-	yes	-	-	-
sofosbuvir+daclatasvir	1 (10)	-		-	-	-	-	-	-	-	yes
sofosbuvir+ledipasvir	4 (40)	-	-	-	yes	-	-	-	yes	yes	yes
B-NHL therapy:											
none	1 (10)	-	-	-	-	-	-	-	-	yes	-
rituximab alone	3 (30)	-	-	yes	-	yes	-	yes	-	-	-
rituximab+polychemotherapy	6 (60)	yes	yes	-	Yes	-	yes	-	yes	-	yes
Sustained virological response	9 (90)	yes	yes	yes	Yes	yes	yes	yes	yes	-	yes
B-NHL response:											
complete response	9 (90)	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	-	yes
partial response	1 (10)			-	-	-	-	-	-	yes	
progression	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- 
- Οι νεότερες θεραπείες είναι αποτελεσματικότερες και καλά ανεκτές σε ασθενείς με σταδίου 4-5 ΧΝΝ (Pooled SVR12 93.2%. Διακοπή λόγω ΑΕΕ-ΣΑΕ 2.2%). (1)
 - Οι ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο είναι λίγοτερο πιθανό να λάβουν θεραπεία για τη ΧΗC ακόμα και την εποχή των νέων αντιϊκών.(2)

1. Li T et al. Efficacy and safety of direct-acting antivirals-based antiviral therapies for hepatitis C virus patients with stage 4-5 chronic kidney disease: a meta-analysis. Liver Int. 2017
2. Butt AA et al. HCV treatment initiation in persons with chronic kidney disease in the directly acting antiviral agents era: Results from ERCHIVES. Liver Int. 2017 Dec 22.

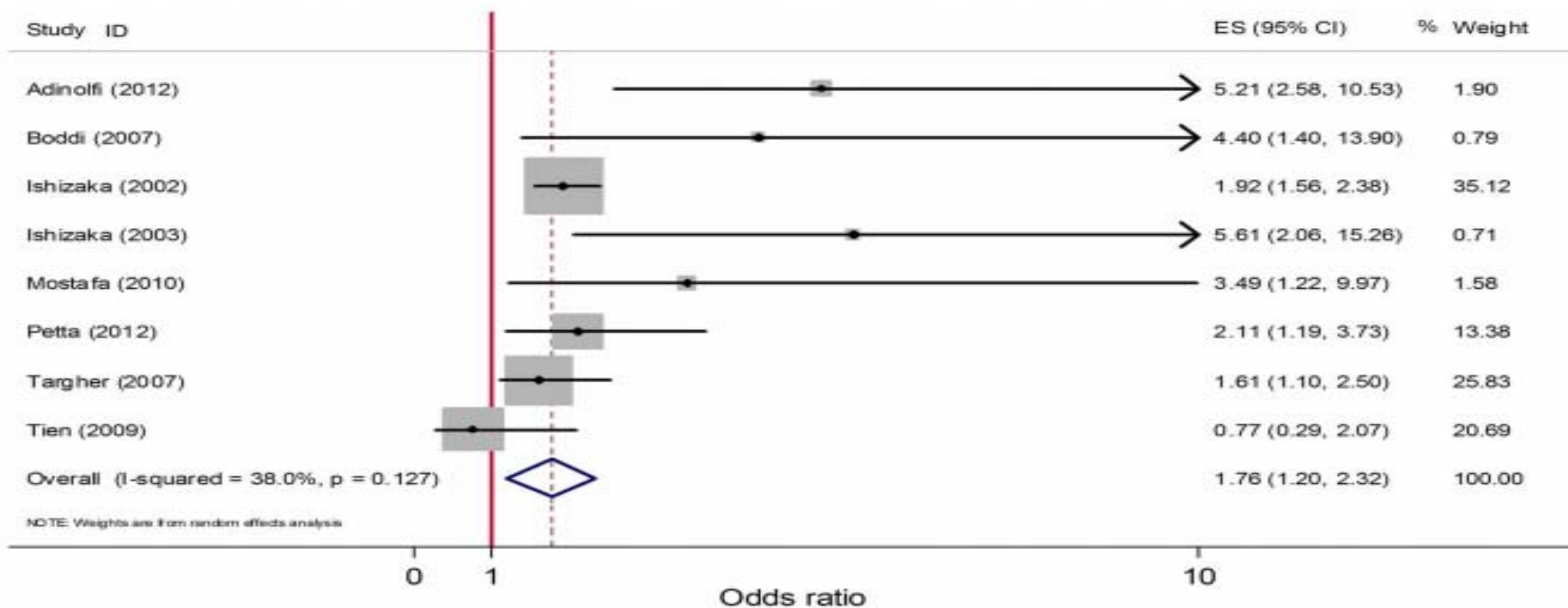


Figure 3. Forest plot for meta-analysis comparing adjusted OR of carotid atherosclerosis in HCV infected patients compared to that in non-infected controls. Eight studies reporting unadjusted ORs were included. Unadjusted ORs from the included studies and the pooled OR are shown. Dimension of shaded OR for individual studies is proportional to their total weight in calculation of the pooled estimator.
doi:10.1371/journal.pone.0106376.g003

Θυρεοειδοπάθεια

- 10-15% Ασθενών με ΧΗC έχουν αντιθυρεοειδικά αντισώματα πριν την έναρξη θεραπείας

Hepatitis C Infection and Thyroid Disease/Antonelli et al

Table 2. Thyroid Status in Hepatitis C Virus– and Hepatitis B Virus–Infected Patients, and Control Subjects from Iodine-Deficient and Iodine-Sufficient Areas

Characteristic	Control Subjects from an Iodine- Deficient Area (n = 389)	Control Subjects from an Iodine- Sufficient Area (n = 268)	Hepatitis B Virus– Infected Patients (n = 86)	Hepatitis C Virus– Infected Patients (n = 630)	P Value
	Number (%) or Mean $\pm$ SD				
TSH (μ IU/mL)	1.5 $\pm$ 3.1	1.3 $\pm$ 1.1	1.7 $\pm$ 1.3	3.2 $\pm$ 9.8*	0.001
Free thyroxine (ng/L)	9.6 $\pm$ 2.9	9.3 $\pm$ 2.1	9.1 $\pm$ 2.9	8.0 $\pm$ 5.2*	0.001
Free triiodothyronine (ng/L)	3.7 $\pm$ 0.9	3.7 $\pm$ 0.6	3.8 $\pm$ 0.9	3.1 $\pm$ 1.3*	0.0001
Anti-thyroid peroxidase antibody (U/mL)	42 $\pm$ 127	47 $\pm$ 144	51 $\pm$ 114	127 $\pm$ 467*	0.0007
Antithyroglobulin antibody (U/mL)	38 $\pm$ 187	41 $\pm$ 186	37 $\pm$ 85	124 $\pm$ 560*	0.01
Anti-thyroid peroxidase antibody positive	47 (12)	27 (10)	11 (13)	132 (21)*	0.0001
Anti-thyroglobulin antibody positive	39 (10)	24 (9)	9 (10)	108 (17)*	0.01
Either antibody positive	66 (17)	40 (15)	14 (16)	158 (25)*	0.0002
Both antibody positive	16 (4)	11 (4)	5 (6)	57 (9)*	0.006
Hypothyroidism (TSH $>$ 4 μ IU/mL)	12 (3)	13 (5)	3 (4)	82 (13)*	0.0001
Hyperthyroidism (TSH $<$ 0.3 μ IU/mL)	39 (10)	19 (7)	3 (4)	63 (10)	0.1

* $P \leq 0.05$ vs. all other groups.

TSH = thyroid-stimulating hormone.

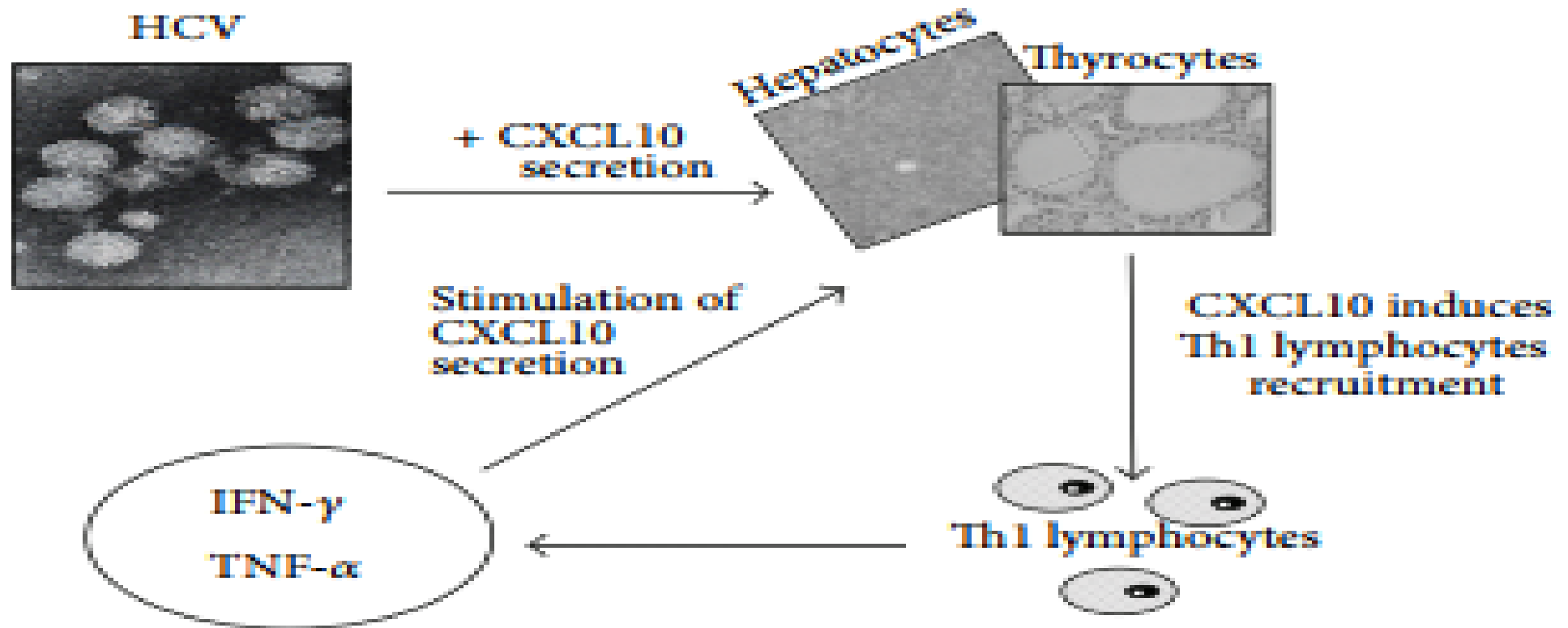
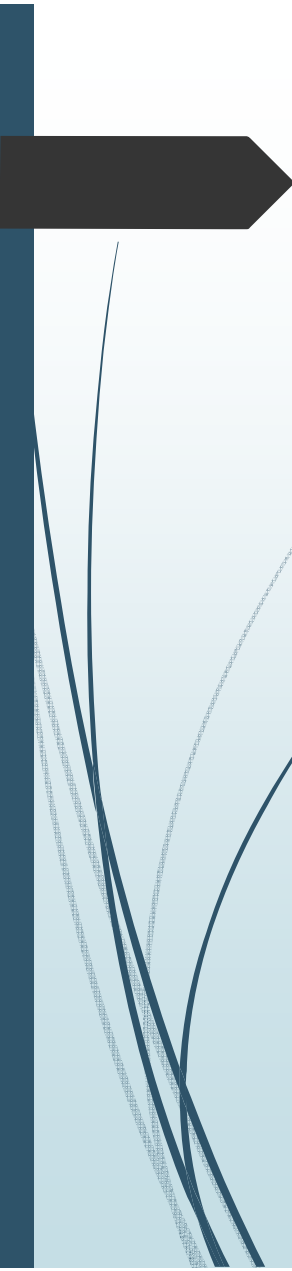


FIGURE 1: HCV thyroid infection may act by upregulating *CXCL10* gene expression and secretion in thyrocytes recruiting Th1 lymphocytes that secrete IFN- γ and TNF- α . These cytokines induce *CXCL10* secretion by thyrocytes, thus perpetuating the immune cascade.

- 
- Συχνότερα σε γυναίκες / haplotype HLA DR-3 (1)
 - Συχνότερα σε ασθενείς με κρυοσφαιριναιμία
 - Η ιντερφερόνη είχε ως ΑΕ την εκδήλωση υποθυρεοειδισμού
 - ✓ 25-30% (1 στους 2 θα χρειάζονταν θεραπεία)
 - ✓ Η παρουσία αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων προ της θεραπείας ήταν προγνωστικός δείκτης καθώς και η αύξηση του τίτλου τους
 - Υψηλότερος επιπολασμός ανάπτυξης θηλοειδούς καρκινώματος O.R =2.8
 - Δεν υπάρχουν στοιχεία με τα νεότερα αντιϊκά -πιθανή αλληλεπίδραση με τη λεβοθυροξίνη(2)

1. Manns Hepatology 1999
2. Höner Zu Siederdissen C. Drug-Drug Interactions With Novel All Oral Interferon-Free Antiviral Agents in a Large Real-World Cohort. Clin Infect Dis. 2016

Porphyria cutanea tarda



- Η πιο κοινή μορφή πορφυρίας
- Μειωμένη ενεργότητα δεκαρβοξυλάσης του ουροπορφυρογόνου
- Εξωγενείς παράγοντες :
 - ❖ Κατανάλωση αλκοόλ
 - ❖ Λήψη οιστρογόνων
 - ❖ Υπερφόρωση με σίδηρο
- Σχεδόν πάντα παρουσία ηπατοπάθειας
- Επιπολασμός HCV λοίμωξης 50% (με ευρεία γεωγραφική κατανομή)
- Οι ασθενείς με ΧΗC εκδηλώνουν τη νόσο σε μικρότερη ηλικία
- Επίπτωση PCT στη ΧΗC ανέρχεται στο 0,5%(younossi 2016)

Javier P. Gisbert. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: systematic review and meta-analysis. Journal of Hepatology 2003

Prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection in patients with porphyria cutanea tarda (PCT)

Author (ref.)	Country	PCT type	Prevalence of HCV infection by serology n/N (%)	Prevalence of HCV infection by PCR n/N (%)
Andreone et al. [14]	Italy	S	6/9 (67%)	8/9 (89%)
Antonov et al. [15]	Bulgaria	S and P	40/77 (52%)	
Bonkovsky et al. [16]	USA	NS	39/70 (56%)	39/70 (56%)
Bulaj et al. [17]	USA	S and P	42/71 (59%)	
Chuang et al. [18]	USA	NS	16/17 (94%)	
Cribier et al. [19,20]	France	S and P	7/13 (54%)	7/13 (54%)
Dabrowska et al. [21]	Poland	NS	7/9 (78%)	
Dabrowska et al. [22]	Poland	NS		12/29 (41%)
Carpintero et al. [23]	Spain	S and P	29/36 (80%)	29/36 (80%)
Deseure et al. [24]	France	S and P	20/36 (56%)	20/36 (56%)
Egger et al. [25]	USA	NS	29/39 (74%)	
Fargion et al. [26]	Italy	S and P	56/74 (76%)	49/74 (66%)
Fargion et al. [27]	Italy	NS	56/63 (89%)	43/63 (68%)
Fernandez-Miranda et al. [28]	Spain	NS	42/64 (66%)	35/64 (55%)
Ferri et al. [29]	Italy	S	21/23 (91%)	17/22 (77%)
Ferri et al. [30]	Italy	NS	21/23 (91%)	18/23 (77%)
Fincanzani et al. [31]	Italy	NS	48/53 (90%)	48/53 (90%)
Gibson et al. [32]	Australia	NS	26/112 (23%)	
Hernero et al. [33]	Spain	S and P	75/100 (75%)	
Hussain et al. [34]	Scotland	NS	11/12 (92%)	11/12 (92%)
Koester et al. [35]	USA	NS	5/5 (100%)	
Kondo et al. [36]	Japan	S	22/26 (85%)	
Lacour et al. [37]	France	S	10/13 (76%)	
Lamoril et al. [38]	France	S and P	26/124 (21%)	26/124 (21%)
Lamoril et al. [39]	France	S	18/65 (28%)	18/65 (28%)
Lim et al. [40]	USA	S	3/4 (75%)	
Lopez-Monante et al. [41]	Spain	NS	4/10 (40%)	
Malina et al. [42]	Czech Republic	NS	20/92 (22%)	
Malina et al. [43]	Czech Republic	NS	14/60 (23%)	
Mancini et al. [44]	Italy	NS	23/31 (76%)	23/31 (76%)
Martin-Vivalki et al. [45]	Spain	NS	4/5 (80%)	
Martinelli et al. [46]	Brazil	NS	15/23 (65%)	15/23 (65%)
McCrossin et al. [47]	Australia	NS	3/13 (25%)	
Moran et al. [48]	Spain	S and P	18/26 (69%)	18/26 (69%)
Murphy et al. [49]	Ireland	NS	2/20 (20%)	2/20 (20%)
Nagi et al. [50]	Hungary	NS		6/19 (32%)
Navas et al. [51]	Spain	S	31/34 (91%)	21/32 (65%)
Piperno et al. [52]	Italy	NS	7/12 (58%)	
Quecedo et al. [53]	Spain	NS	85/132 (64%)	46/55 (83%)
Rivanera et al. [54]	Italy	NS		34/40 (84%)
Salmon et al. [55]	New Zealand	NS	1/25 (4%)	0/25 (0%)
Siemema et al. [56]	The Netherlands	NS	7/38 (18%)	
Sinclair et al. [57]	USA	NS	16/21 (76%)	
Skowron et al. [58]	France	NS	14/56 (25%)	
Stölzel et al. [59]	Germany	S and P	9/111 (8%)	9/111 (8%)
Stransky et al. [60]	Czech Republic	NS	14/66 (21%)	14/66 (21%)
Stuart et al. [61]	Australia	S and P	7/27 (26%)	7/27 (26%)
Tannapfel et al. [62]	Germany	S	28/190 (15%)	
Tsakazaki et al. [63]	Japan	S	17/20 (85%)	12/15 (80%)
Wolf et al. [64]	Chile	S and P	9/17 (53%)	

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Φλεβοτομή ή χαμηλή δόση υδροξυχλωροκίνης-αιτιολογική θεραπεία .

Normalization of urinary porphyrin level and disappearance of skin lesions after successful interferon therapy in a case of chronic hepatitis C complicated with porphyria cutanea tarda

J Hepatol 1995; 22: 249–50.

- Θεραπεία με ιντερφερόνη μπορούσε να οδηγήσει σε έξαρση ή στην υποτροπή της PCT μετά από την επιτυχή θεραπεία αυτής
- Η θεραπεία της PCT προηγούνταν της ΧΗC

Table 2 Hepatitis C treatment details in 22 instances in 13 patients with porphyria cutanea tarda

Case	Age when treated (years)	PCT status before treatment	HCV regimen	PCT relapse during or after treatment	Treatment interruption	HCQ during treatment	SVR
1	45	Remission	PEGIFN+ribavirin	No	No	No	No
	46	Remission	PEGIFN+ribavirin	After	No	No	No
	47	Remission	PEGIFN+ribavirin	During	No	No	No
	48	Remission	IL-29 + ribavirin	No	No	Yes	No
	50	Remission	DAA	No	No	Yes	Yes
2	51	Remission	PEGIFN+ribavirin	During	Yes	Yes	Yes
3	53	Remission	PEGIFN+ribavirin	No	No	Yes	Yes
4	51	Remission	PEGIFN+ribavirin	During	Yes	No	No
	63	Remission	Sof+Sim	No	No	No	Yes
5	58	Remission	PEGIFN+ribavirin	No	Yes	No	No
	64	Remission	Sof+Sim	No	No	No	Yes
6	54	Partial	PEGIFN+ribavirin+telaprevir	After	Dose reduction	No	No
	57	remission	Sof+Sim	No		No	Yes
7	48	Remission	Sof+Led	No	No	No	No
8	46	Remission	PEGIFN+ribavirin	No	No	Yes	Yes
9	59	Remission	Sof+ribavirin	No	No	Yes	Yes
10	62	Not	PEGIFN+ribavirin+telaprevir	After	Yes	No	No
	64	available	Sof+Sim	No	No	No	No*
11	59	Partial	Sof+Led	No	No	No	Yes
12	60	Remission	PEGIFN+ribavirin	No	Yes	No	No
	67	Active	Sof+Led	No	No	No	Yes
13	63	Active	Sof+Dac+ribavirin	No	No	No	Yes

*Lost to follow up after documenting undetectable HCV RNA at end of treatment

Abbreviations: PCT, porphyria cutanea tarda; HCV, hepatitis C virus; PEGIFN: Pegylated interferon; SOF: Sofosbuvir; Sim: Simeprevir; Led: Ledipasvir; DAA, direct acting antiviral agent(s); SVR, sustained virologic response (defined as undetectable HCV RNA at 12-24 weeks after discontinuation of hepatitis C therapy)

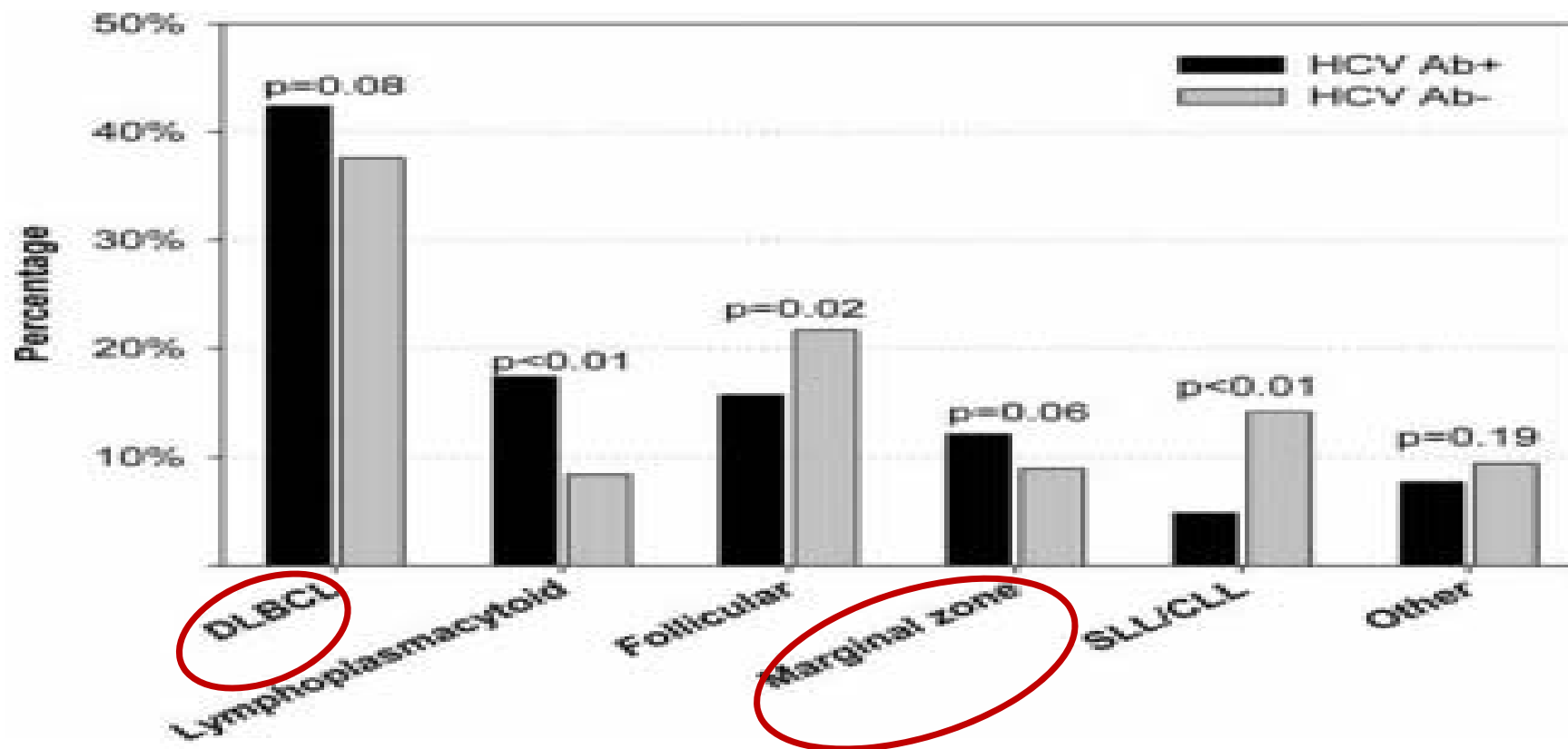
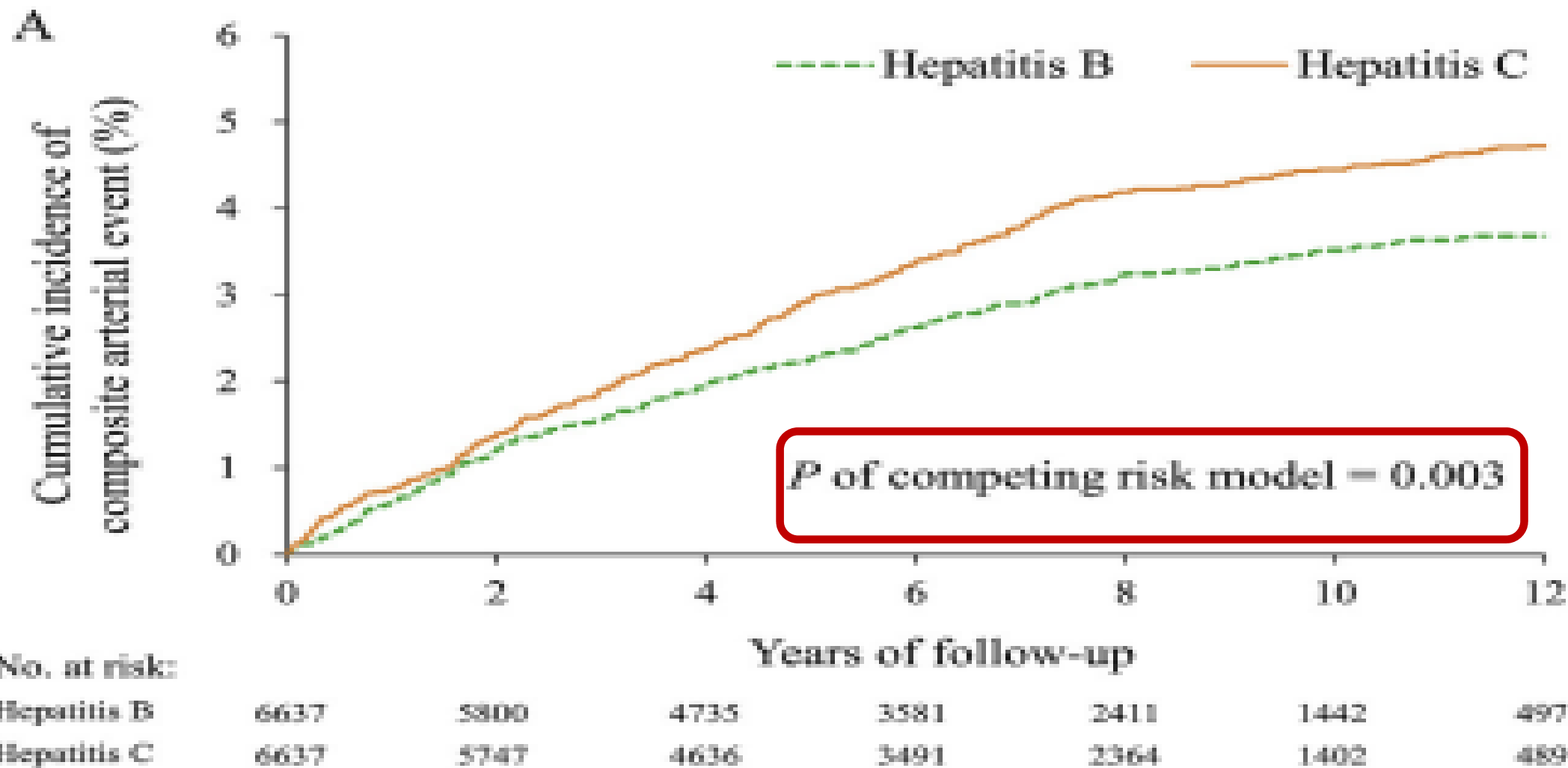


Figure 1. Distribution of NHL by histological subtypes according to positivity to hepatitis C virus (HCV) antibodies in case-control studies. Comparison between percentage was carried out through z-test. DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; SLL/CLL, small lymphocytic/lymphoma/chronic lymphocytic leukemia.

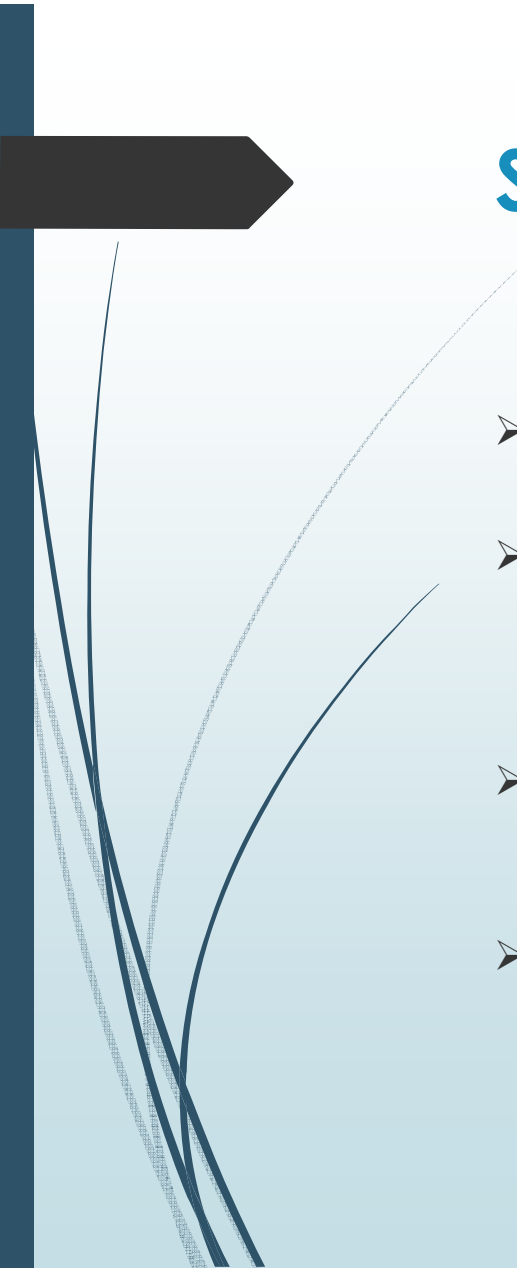


Victor Chien-Chia Wu. Comparison of cardiovascular outcomes and all-cause mortality in patients with chronic hepatitis B and C: A 13-year nationwide population-based study in Asia. *Atherosclerosis* 269 (2018)

Table 3. Multivariable Cox model measured hazard ratios and 95% confidence intervals for stroke.

		Multivariate-adjusted	
		HR	(95% CI)
Hepatitis C	yes vs. no	1.22	(1.13–1.40)
Male	vs. female	1.00	(0.91–1.09)
Age	10-year increment	1.05	(1.05–1.06)
Low-income	yes vs. no	1.52	(1.17–1.96)
Urbanization	vs. very high	(Not included, $p > 0.2$)	
Low			
Moderate			
High			
Smoking cessation services	yes vs. no	0.64	(0.42–0.97)
Alcohol-related illness	yes vs. no	(Not included, $p > 0.2$)	
Obesity	yes vs. no	(Not included, $p > 0.2$)	
History of hyperlipidemia	yes vs. no	0.96	(0.87–1.07)
History of diabetes	yes vs. no	1.37	(1.23–1.52)
History of heart disease	yes vs. no	1.25	(1.13–1.39)
History of hypertension	yes vs. no	1.77	(1.57–1.99)
Statin use	yes vs. no	0.79	(0.69–0.90)
ACE inhibitor use	yes vs. no	0.75	(0.67–0.83)

C.-C. Liao. Does hepatitis C virus infection increase risk for stroke? A population-based cohort study. *PLoS ONE*, 2012



Sicca syndrome- Sjögren's syndrome

- Sicca syndrome (ξηροστομία-ξηροφθαλμία) related symptoms have been reported in 20% to 30% of HCV patients,
- whereas less than 5% of patients with a defined Sjögren's syndrome are HCV-positive [the presence of primary Sjögren's syndrome related autoantibodies (anti-SSA/SSB) is uncommon) In cohorts of patients with definite primary Gougerot–Sjögren syndrome, HCV antibodies were found in only 4%–11% of patients.
- Histologic examination of salivary glands in HCV-infected patients usually shows changes different from those found in Gougerot–Sjögren syndrome, including pericapillary and non-pericanalary lymphocytic infiltration, and lack of damage of the glandular canals
- IFN-based AVT generally has scarce clinical efficacy, probably because in many cases, the onset of symptoms is a consequence of gland destruction. There is no available data with IFN free DAAs

Αρθρίτιδα

- Επιπολασμός συμπτωμάτων από τις αρθρώσεις : 23%.(1)
- Αληθής αρθρίτιδα σχετιζόμενη με την ΧΗC(HCVrA) : 4%-5%.(2)
- Δύο τύποι:
 - 1. the more common symmetrical polyarthritis (SP)(κυρίως πηχεοκαρπικής και άκρας χειρός, χωρίς ρευματικά οζίδια,50%, θετικός ΡΠ- anti-ccp για διάκριση από αληθή Ρ.Α, λιγότερο επιθετική, μη παραμορφωτική, χωρίς διαβρώσεις-αλλοιώσεις οστώνκαι που συχνά δεν ανταποκρίνεται στα αντιφλεγμονώδη)
 - 2. and the intermittent mono-oligoarthritis (IMO)(μεσαίες μεγάλες αρθρώσεις κυρίως κάτω άκρων ίδια ποδοκνημική, στενά συνδεόμενη με τη κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα και οι κρίσεις της συνδυάζονται με τις εξάρσεις των δερματικών εκδηλώσεων της κρυοσφαιριναιμικής αγγειίτιδος.
- Συμπτωματική θεραπεία : hydroxychloroquine and low doses of corticosteroid.(επί μη ανταπόκρισης κυκλοσπορίνη)
- Η χορήγηση αντικής αγωγής με ιντερφερόνη είχε αντιφατικά αποτελέσματα
- Zuckerman 2000 : 75% ανταπόκριση.(3)
- Nissen 2005: επιδείνωση ρευματικών συμπτωμάτων στα πλαίσια της λήξης ιντερφερόνης(4)

1. Cacoub P et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. Arthritis Rheum 1999
2. Palazzi C, et al. Difficulties in the differential diagnosis between primitive rheumatic diseases and hepatitis C virus-related disorders. Clin Exp Rheumatol 2005
3. Zuckerman E et al. Hepatitis C virus related arthritis: characteristics and response to therapy with interferon alpha. Clin Exp Rheumatol 2000
4. Nissen MJ et al. Rheumatological manifestations of hepatitis C: incidence in a rheumatology and non-rheumatology setting and the effect of methotrexate and interferon. Rheumatology (Oxford) 2005

DAAs

- Μία μόνο μελέτη
- 15 ασθενείς αρθρίτιδα-αρθραλγία
- the tender joint count (TJC) and visual analogue scale for pain (VAS) improved ($p = 0.001$ for both) while the swollen joint count (SJC) decreased at EOT ($p = 0.001$) but returned to baseline values at 24 μετά το EOT.
- Side effects in group A were generally mild, but one patient developed deterioration of arthralgia.

Παθοφυσιολογία

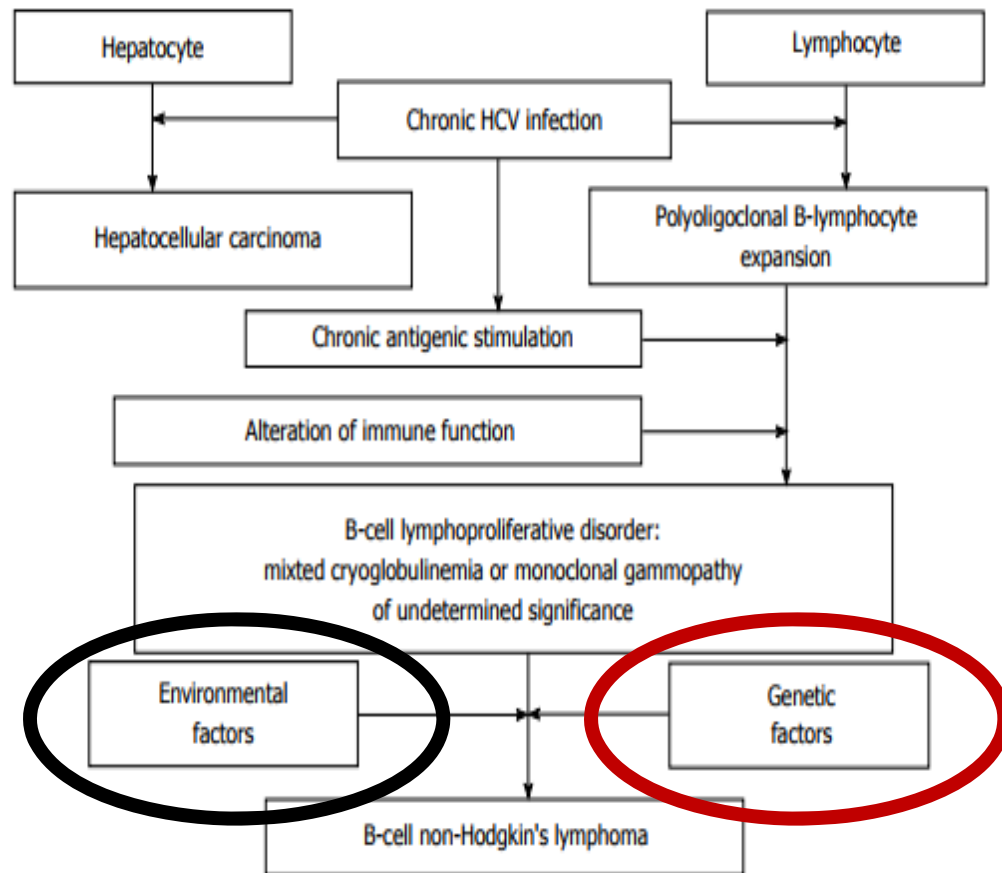


Figure 1 Main mechanisms of lymphomagenesis. HCV: Hepatitis C virus.

