

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
Διευθυντής: Καθηγητής Αθανάσιος Τζιούφας



ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΤΟΥ
ΘΕΟΔΩΡΟΥ ΑΝΔΡΟΥΤΣΑΚΟΥ
ΙΑΤΡΟΥ

«HIV ΚΑΙ ΗΠΑΡ»

ΑΘΗΝΑ 2019

Ημερομηνία αιτήσεως εκπόνησης διδακτορικής διατριβής: 7/3/2014

Ημερομηνία κατάθεσης της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 3/6/2014

Ημερομηνία κατάθεσης θέματος : 5/6/2015

1η έκθεση προόδου: 14/12/2015

2^η έκθεση προόδου: 13/7/2017

3^η έκθεση προόδου: 23/11/2018

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1. Ομότιμος Καθηγητής Γ. Χατζής (επιβλέπων)
2. Καθηγητής Ν. Σύψας
3. Καθηγητής Α. Τζιούφας

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Πέτρος Σφηκάκης

Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

1. Ομότιμος Καθηγητής κ. Γ. Χατζής
2. Καθηγητής κ. Ν. Σύψας
3. Καθηγητής κ. Α. Τζιούφας
4. Καθηγητής κ. Π. Βλαχογιαννόπουλος
5. Καθηγητής κ. Μ. Βουλγαρέλης
6. Αναπληρωτής Καθηγητής κ. Σ. Σουγιουλτζής
7. Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Ε. Καψογεώργου

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΕΤΟΜ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΕΤΟΜ ΑΣΚΛΗ-
 ΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Ε' ΩΛΟΥΣ
 ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΥΣ ΤΗΝ ΜΑΡΤΥΡΙΑ ΤΟΥΣ, ΝΑ ΤΗ-
 ΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΕΗ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΤΟΝ
 ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΑΥΤΟΝ ΠΟΥ
 ΜΟΥ ΔΙΔΑΣΕ ΑΥΤΗ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΚΩ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ
 ΝΑ ΜΟΙΡΑΕΤΩ ΜΑΖ ΤΟΥ ΤΑ ΥΠΑΡΧΟΝΤΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΑ ΧΗΜΑ-
 ΤΑ ΜΟΥ ΑΝ ΕΧΕΙ ΑΝΑΡΧΗ ΦΡΟΝΤΙΔΕΣ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟ-
 ΓΟΜΟΥΣ ΤΟΥΣ ΚΕΟΥΣ ΜΕ Τ' ΑΔΕΛΦΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟΥΣ ΔΙ-
 ΔΑΣΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ
 ΑΜΟΙΒΗ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΚΑΙ ΝΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΜΕ ΓΑΡΑΓ-
 ΓΕΛΙΚΕΣ, ΟΔΗΓΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ ΟΛΗ ΤΗΝ ΥΠΟΛΟΙΠΗ ΓΝΩ-
 ΞΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΕΚΕΙΝΟΥ ΠΟΥ ΜΕ
 ΔΙΔΑΣΕ ΚΑΙ ΕΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΚΑΝΕΙ
 ΤΡΑΠΗΤΗ ΣΥΜΦΩΝΙΑ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΚΑΙ Ε' ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ
 ΟΡΚΙΣΘΕΙ ΕΤΟΜ ΙΑΤΡΙΚΟ ΝΟΜΟ ΚΑΙ ΕΕ ΚΑΝΕΝΑΝ ΑΛΛΟ ΚΑΙ
 ΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΩ ΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ
 ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΕΗ ΜΟΥ ΧΩΡΙΣ ΤΟΤΕ, ΕΚΟΥΣΙΩΣ, ΝΑ ΤΟΥΣ
 ΒΛΑΨΩ Ή ΝΑ ΤΟΥΣ ΑΔΙΚΗΣΩ. ΚΑΙ ΝΑ ΜΗ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΕΕ
 ΚΑΝΕΜΑ, ΕΣΤΩ ΚΙ ΑΝ ΜΟΥ ΤΟ ΖΗΤΗΣΕΙ, ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ
 ΦΑΡΜΑΚΟ, ΟΥΤΕ ΝΑ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ.
 ΟΜΟΙΩΣ, ΝΑ ΜΗ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΕΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΓΙΑ
 Ν' ΑΠΟΒΑΛΕΙ. ΝΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΔΕ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ
 ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ ΚΑΘΑΡΗ ΚΑΙ ΔΙΗΜΗ. ΚΑΙ ΝΑ ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ
 ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΝΙΘΟΥΣ ΑΛΛΑ Ν' ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ
 ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΕΔΙΚΟΥΣ. ΚΑΙ Ε' ΟΠΟΙΑ ΣΠΙΤΙΑ ΚΙ ΑΝ ΜΠΩ, ΝΑ
 ΜΠΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟΦΕΥΓΟΝΤΑΣ
 ΚΑΘΕ ΕΚΟΥΣΙΑ ΑΔΙΚΙΑ ΚΑ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΚΑΘΕ ΓΕΝΕΤΗΣΙΑ
 ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΜΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΕ ΑΝΔΡΕΣ, ΕΛΕΥΘΕΡΟΥΣ
 ΚΑΙ ΔΟΥΛΟΥΣ. ΚΑΙ ΟΤΙ ΔΩ Ή ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΕΚΗΝ
 ΤΟΥ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ ΜΟΥ, Ή ΚΙ' ΕΚΤΟΣ, ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΤΩΝ ΑΝ-
 ΘΡΩΠΩΝ, ΠΟΥ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΜΟΠΟΙΗΘΕΙ, ΝΑ ΣΙΩ-
 ΠΗΣΩ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟ ΤΗΡΗΣΩ ΜΥΕΤΙΚΟ. ΑΝ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ
 ΤΗΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΑΦΕΤΗΣΩ, ΕΙΘΕ Ν' ΑΠΟΛΔΥΣΩ
 ΓΙΑ ΠΑΝΤΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ
 ΜΟΥ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΑΝ ΟΜΩΣ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΑΦΕ-
 ΤΗΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΝΑ ΥΠΟΣΤΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΑΠΟ ΑΥΤΑ.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους καθηγητές μου κο Γρηγόριο Χατζή, κο Νικόλαο Σύψα και κο Αθανάσιο Τζιούφα για την καθοδήγηση, την πολύτιμη βοήθεια, την επιστημονική γνώση και την υποστήριξη που τόσο απλόχερα μου πρόσφεραν σε όλη αυτή την προσπάθεια.

Παράλληλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κο Αθανάσιο Κοντό, λοιμωξιολόγο και υπεύθυνο της μονάδας Ειδικών Λοιμώξεων της κλινικής της Παθολογικής φυσιολογίας του ΓΝΑ Λαϊκό, τις γραμματείς της μονάδας Σοφία Μπότη και Σουζάνα, τον καθηγητή λοιμωξιολογίας κο Θεόδωρο Κορδόση, καθώς και τον κο Ασημάκη Πουλιάκη, στατιστικολόγο, χωρίς τη βοήθεια των οποίων θα ήταν αδύνατη η διεκπεραίωση της διατριβής.

Επίσης, θέλω να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την οικογένεια και τη σύζυγό μου για την ηθική και ψυχολογική υποστήριξη που μου πρόσφεραν όλα αυτά τα χρόνια, αλλά και την υπομονή τους στις ατελείωτες ώρες απουσίας μου από το σπίτι.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΕΠΩΝΥΜΟ	ΑΝΔΡΟΥΤΣΑΚΟΣ
ΟΝΟΜΑ	ΘΕΟΔΩΡΟΣ
ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΠΑΤΡΟΣ	-
ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΜΗΤΡΟΣ	-
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ	-
ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ	-
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ	-
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	-
e-mail	T_Androutsakos@yahoo.gr

ΤΙΤΛΟΙ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΤΙΤΛΟΣ	ΕΚΠΑΙΔΟΥΣΑ ΑΡΧΗ	ΕΤΟΣ
Απόφοιτος Γενικού Λυκείου	2ο Γενικό Λύκειο Παλαιού Φαλήρου	1997
Πτυχιούχος Ιατρικής Σχολής	Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών	2004 (Βαθμός πτυχίου: <i>Λίαν Καλώς</i>)

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

ΤΙΤΛΟΣ	ΕΚΠΑΙΔΟΥΣΑ ΑΡΧΗ	ΕΤΟΣ
Αγγλικά First Certificate in English	University of Cambridge	1994
Γαλλικά Certificat de langue française	Institut Français d' Athens	1995
Σουηδικά Swedex, C1 nivå	Folkuniversitet	2008

ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Ακαδημαϊκός Υπότροφος ΕΚΠΑ, Κλινική και εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική σχολή, Πανεπιστημίου Αθηνών	1/7/2015 - Σήμερα
‘Εξωτερικό Ηπατολογικό ιατρείο για ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια’, ΓΝΑ Λαϊκό	1/9/2017 - Σήμερα
‘Εξωτερικό Ηπατολογικό ιατρείο Παθολογικής Φυσιολογίας’, ΓΝΑ Λαϊκό	10/2015 - Σήμερα
Παράταση ειδικότητας γενικής Παθολογίας, ΓΝΑ Λαϊκό	10/10/2014 - 5/5/2015
Ειδικευόμενος γενικής Παθολογίας, ΓΝΑ Λαϊκό	26/3/2010 – 9/10/2014
Visiting scholar, Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική σχολή, Πανεπιστήμιο του Pittsburgh, ΗΠΑ	25/6/2014 – 25/9/2014
Ειδικευόμενος Γενικής Παθολογίας, Södra Älvsborgs Sjukhus, Skene, Σουηδία	22/9/2008 – 22/1/2010
Ειδικευόμενος Γενικής Παθολογίας στα πλαίσια της στρατιωτικής θητείας, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών	05/12/2006-06/12/2007
Υπηρεσία Υπαίθρου – Περιφερικό Ιατρείο Αγ. Παρασκευής Λέσβου	08/03/2005-30/09/2006

ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

‘Παθοφυσιολογία ήπατος’ στα πλαίσια του μαθήματος ‘Παθολογική Φυσιολογία’ του 6 ^{ου} εξαμήνου της Ιατρικής σχολής Αθηνών	9/2016 - Σήμερα
‘Παθοφυσιολογία ήπατος-χοληδόχου κύστεως-παγκρέατος’ στα πλαίσια του μαθήματος ‘Παθοφυσιολογία των νόσων’ της Φαρμακευτικής Σχολής Αθηνών	9/2016 - Σήμερα
‘Παθοφυσιολογία ήπατος-χοληδόχου κύστεως-παγκρέατος’ στα πλαίσια του μαθήματος ‘Παθοφυσιολογία των νόσων’ της Νοσηλευτικής Σχολής Αθηνών	9/2016 - Σήμερα
Μαθήματα κλινικής εξέτασης στα πλαίσια της τρίμηνης εκπαίδευσης των εκτοετών φοιτητών της Ιατρικής Σχολής στην Παθολογία – Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας	9/2015 - Σήμερα
‘Παρανεοπλασματικά νοσήματα’ στα πλαίσια της τρίμηνης εκπαίδευσης των εκτοετών φοιτητών της Ιατρικής Σχολής στην Παθολογία – Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας	9/2015 - Σήμερα
‘Ηπατίτιδες’ στα πλαίσια της τρίμηνης εκπαίδευσης των εκτοετών φοιτητών της Ιατρικής Σχολής στην Παθολογία – Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας	9/2015 - Σήμερα
‘Παθοφυσιολογία ουροποιητικού και γεννητικού συστήματος’ στα πλαίσια του μαθήματος ‘Παθοφυσιολογία των νόσων’ της Φαρμακευτικής Σχολής Αθηνών	9/2015 - Σήμερα
‘Παθοφυσιολογία ουροποιητικού και γεννητικού συστήματος’ στα πλαίσια του μαθήματος ‘Παθοφυσιολογία των νόσων’ της Νοσηλευτικής Σχολής Αθηνών	9/2015 - Σήμερα
‘Παθοφυσιολογία ήπατος’ στα πλαίσια του μαθήματος ‘Παθολογική Φυσιολογία’ του 6 ^{ου} εξαμήνου της Ιατρικής σχολής Αθηνών	9/2016 - Σήμερα

ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΑΣΚΗΣΗΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ

ΤΙΤΛΟΣ	ΕΤΟΣ
Απόκτηση τίτλου Ιατρικής ειδικότητας Παθολογίας	20/3/2015
Άδεια άσκησης Ιατρικού επαγγέλματος στη Σουηδία	7/5/2008
Άδεια άσκησης Ιατρικού επαγγέλματος στην Ελλάδα	24/12/2004

ΙΑΤΡΙΚΑ ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΑ

ΤΙΤΛΟΣ	ΕΚΔΙΔΟΥΣΑ ΑΡΧΗ	ΕΤΟΣ
Advanced Life Support Provider	European Resuscitation Council	26/1/2008
Immediate Life Support Provider	European Resuscitation Council	26/11/2007
Basic Life Support Provider	European Resuscitation Council	17/10/2007
Advanced Trauma Life Support Provider	American Surgeons Society	20/4/2007

ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

1. Androutsakos T, Sipsas N, Kontos A, Hatzis G. HCV treatment in HIV/HCV co-infected patients. A single center, observational study. *Archives of Hellenic Medicine*. 2019, 36(6): 787-791
2. Androutsakos T, Schina M, Pouliakis A, Kontos A, Sipsas N, Hatzis G. Liver Fibrosis Assessment in a Cohort of Greek HIV Mono-Infected Patients by Non-Invasive Biomarkers. *Curr HIV Res*. 2019 Aug 9 [Epub ahead of print]
3. Oikonomou A, Giakoumidakis K, Fotos N, Androutsakos T, Elefsiniotis I, Brokalaki H. Comparison of adherence and prevalence of depression among hepatitis C infected cirrhotic and non-cirrhotic patients treated with Pegylated Interferon plus ribavirin versus direct-acting antivirals. *Eur J Pharm Med Res*. 2019, 6(8); 623-628
4. Kollias A, Papadatos SS, Dominiczak AF, Parati G, Stergiou GS; Valentine-Greece Home Blood Pressure Monitoring Study Group. Automated office blood pressure measurements in primary care are misleading in more than one third of treated hypertensives: The VALENTINE-Greece Home Blood Pressure Monitoring study. *Hellenic J Cardiol*. 2019 Jan 9. pii: S1109-9666(18)30451-2
5. Hatzis G, Androutsakos T, Vallilas C, Kalisperati X, Chatzis L. New forms of treatment for primary biliary cholangitis. *Archives of Hellenic Medicine*. 2018, 35(6):741–75
6. Gatselis NK, Vakrakou AG, Zachou K, Androutsakos T, Azariadis K, Hatzis G, Manoussakis MN, Dalekos GN. Decreased serum DNase1-activity in patients with autoimmune liver diseases. *Autoimmunity*. 2017 Mar;50(2):125-132
7. Androutsakos T, Stamopoulos P, Aroni K, Hatzis G. A case report of successful treatment of pyoderma gangrenosum in a patient with autoimmune hepatitis, and review of the literature. *BMC Gastroenterol*. 2015 Oct 26;15:149
8. Politou M, Boti S, Androutsakos T, Valsami S, Pittaras T, Kapsimali V. Seroprevalence of hepatitis E in HIV infected patients in Greece. *J Med Virol*. 2015 Sep;87(9):1517-20
9. Androutsakos T, Felesaki E, Velidaki A, Tomos P, Hatzis G. Hepatic hydrothorax in a HCV-positive patient with liver cirrhosis. Case report and literature review. *Archives of Hellenic Medicine*. 2012, 29(5):627–631

ΛΙΘΟΝΕΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

International Study Group of Extrahepatic Manifestations related to HCV, με τις ακόλουθες δημοσιεύσεις:

1. Zignego AL, Ramos-Casals M, Ferri C, Saadoun D, Arcaini L, Roccatello D, Antonelli A, Desbois AC, Comarmond C, Gagnani L, Casato M, Lamprecht P, Mangia A, Tzioufas AG, Younossi ZM, Cacoub P; ISG-EHCV. International therapeutic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic disorders. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev.* 2017;16(5):523-541
2. Ramos-Casals M, Zignego AL, Ferri C, Brito-Zerón P, Retamozo S, Casato M, Lamprecht P, Mangia A, Saadoun D, Tzioufas AG, Younossi ZM, Cacoub P; International Study Group of Extrahepatic Manifestations related to HCV (ISG-EHCV). Evidence-based recommendations on the management of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2017;66(6):1282-1299
3. Ferri C, Ramos-Casals M, Zignego AL, Arcaini L, Roccatello D, Antonelli A, Saadoun D, Desbois AC, Sebastiani M, Casato M, Lamprecht P, Mangia A, Tzioufas AG, Younossi ZM, Cacoub P; ISG-EHCV coauthors. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev.* 2016;15(12):1145-1160

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Σχινά Μ, Σοφούλης Ν, Περπεράς Α, Ανδρουτσάκος Θ, Τσακαλία Δ. Επιπολασμός του πολυμορφισμού του γονιδίου PNPLA3 σε Έλληνες ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. 17^ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο, Καλαμάτα, 2019
2. Οικονόμου Α, Γιακουμιδάκης Κ, Φώτος Ν, Ελευσινιώτης Ι, Ανδρουτσάκος Θ, Μπροκαλάκη Η. Σύγκριση της εμφάνισης κατάθλιψης και της προσήλωσης στις διαφορετικές θεραπευτικές επιλογές σε κίρρωτικούς και μη κίρρωτικούς ασθενείς με ηπατίτιδα C. 17^ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο, Καλαμάτα, 2019
3. Gatselis NK, Vakrakou AG, Zachou K, Androutsakos T, Azariadis K, Hatzis G, Manoussakis MN, Dalekos GN. Decreased serum DNase1-activity in patients with autoimmune liver diseases. 50th International Liver Congress, Vienna, Austria, 2015
4. Ανδρουτσάκος Θ, Σχινά Μ, Κοντός Α, Φλέσσας Κ, Σύψας Ν, Χατζής Γ. Ηπατική Ίνωση – Κίρρωση σε ασθενείς με HIV. Πρώιμα αποτελέσματα. 4η Πανελλήνια Συνάντηση AIDS & Ηπατίτιδες, Αθήνα, 2014

ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ - ΗΜΕΡΙΑΔΕΣ:

1. ‘Μεταμόσχευση ήπατος και διατροφική υποστήριξη’ στο ‘**15ο Πανελλήνιο Συνέδριο Διατροφής και Διαιτολογίας**’, Αθήνα 2019
2. ‘Προφύλαξη επανενεργοποίησης HBV’ στη διημερίδα ‘**Η Βιολογία συναντά την Αιματολογία: Νεότερες Προσεγγίσεις στη Διάγνωση και Θεραπεία**’, Αθήνα, 2019
3. ‘Ηπατική ίνωση – Κίρρωση σε ασθενείς με HIV. Πρώιμα αποτελέσματα’ στην ‘**4η Πανελλήνια Συνάντηση AIDS & Ηπατίτιδες**’, Αθήνα, 2014

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	5
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	15
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ	17
I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. HIV	
1.1 Ιστορική αναδρομή	22
1.2 Μορφολογία και κυτταρική προσβολή από τον ιό	22
1.3 Επιδημιολογία της HIV λοίμωξης	25
1.4 Τρόποι μετάδοσης του ιού	27
1.5 Κλινική εικόνα της HIV λοίμωξης	29
1.6 Επιπλοκές χρονίας HIV λοίμωξης	30
1.6.1 HIV και λοιμώξεις	30
1.6.2 HIV και αιμοποιητικό σύστημα	31
1.6.3 HIV και νεφροί	32
1.6.4 HIV και νευρικό σύστημα	32
1.6.5 HIV και ήπαρ	33
1.6.6 HIV και καρδιαγγειακό σύστημα	33
1.6.7 HIV και καρκίνος	35
1.7 Σταδιοποίηση HIV λοίμωξης	36
1.8 Αντιρετροϊκή θεραπεία	43
2. HIV και ήπαρ	
2.1 Ιστορική αναδρομή	47
2.2 HIV και ιογενείς ηπατίτιδες	48
2.2.1 Λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Α (HAV)	48
2.2.2 Λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV)	49

2.2.3 Λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας D (HDV)	51
2.2.4 Λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV)	53
2.2.5 Λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας E (HEV)	56
2.3 Αλκοολική νόσος του ήπατος	58
2.4 Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος	60
3. ΙΝΩΣΗ ΗΠΑΤΟΣ / ΚΙΡΡΩΣΗ	
3.1 Ηπατική κίρρωση	63
3.2 Διάγνωση κίρρωσης	65
3.2.1 Βιοψία ήπατος	65
3.2.2 Μη επεμβατικοί βιοδείκτες ηπατικής ίνωσης	66
3.3 Επιπλοκές κίρρωσης	69
3.3.1 Πυλαία Υπέρταση	69
3.3.2 Ασκίτης	70
3.3.3 Ηπατική εγκεφαλοπάθεια	71
3.3.4 Κιρσοί οισοφάγου και κιρσορραγία	74
3.3.5 Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα	75
3.3.5 Ηπατονεφρικό σύνδρομο	76
3.3.6 Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο	77
3.3.7 Κιρρωτική μυοκαρδιοπάθεια	78
3.3.8 Ηπατοκυτταρικός καρκίνος	80
4. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΓΕΝΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ	83
II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. ΣΚΟΠΟΣ	117
2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	117
2.1 Εκτίμηση παραγόντων κινδύνου ηπατικής ίνωσης	117
2.2 Εκτίμηση των NIBM για την ηπατική ίνωση ασθενών	118

με HIV μονολοίμωξη	
2.3 Θεραπεία της ηπατίτιδας C σε ασθενείς με HIV/HCV	119
συλλοίμωξη με τα DAA	
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	
3.1 Εκτίμηση παραγόντων κινδύνου ηπατικής ίνωσης	120
3.2 Εκτίμηση των NIBM για την ηπατική ίνωση ασθενών	121
με HIV μονολοίμωξη	
3.3 Θεραπεία της ηπατίτιδας C σε ασθενείς με HIV/HCV	122
συλλοίμωξη με τα DAA	
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	123
5. ΕΡΓΑΣΙΕΣ	125
5.1 Εργασία 1: Αιτιολογικοί παράγοντες ηπατικής ίνωσης σε	125
ασθενείς με HIV λοίμωξη. Μελέτη ενός κέντρου.	
5.2 Εργασία 2: Εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης σε μια κοόρτη	143
Ελλήνων ασθενών με μονολοίμωξη από τον HIV μέσω μη	
επεμβατικών βιοδεικτών	
5.3. Εργασία 3: Θεραπεία της ηπατίτιδας C σε ασθενείς με	165
HIV/HCV συλλοίμωξη. Μελέτη ενός κέντρου.	
6. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	
6.1 Παράρτημα 1	179
6.2 Παράρτημα 2	181
6.3 Παράρτημα 3	

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η διάδοση όμως, τα τελευταία χρόνια, της αντιρετροϊκής αγωγής για τη θεραπεία ασθενών με HIV λοίμωξη, συνετέλεσε ώστε οι ασθενείς αυτοί να έχουν προσδόκιμο επιβίωσης ανάλογο του γενικού πληθυσμού, μετατρέποντας τη λοίμωξη αυτή από θανατηφόρο σε χρόνια νόσο. Η παράταση της επιβίωσης των οροθετικών ασθενών έχει ως συνέπεια την διαφοροποίηση των επιπλοκών που εμφανίζουν οι ασθενείς αυτοί, με συνέπεια να καταλήγουν συχνότερα λόγω επιπλοκών από το καρδιαγγειακό σύστημα ή το ήπαρ παρά λόγω ευκαιριακών λοιμώξεων. Ιδιαίτερα όσον αφορά το ήπαρ, νοσήματα όπως οι χρόνιες ηπατίτιδες Β και C, οδηγούν ταχύτερα σε ηπατική κίρρωση, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ενώ αυξάνει σταθερά ο επιπολασμός της μη αλκοολικής και αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος στους ασθενείς με HIV λοίμωξη.

Η καλύτερη μέθοδος για την εκτίμηση της ηπατικής βλάβης είναι η βιοψία ήπατος, η οποία όμως είναι μια επεμβατική διαδικασία, χρήζει νοσηλείας και μπορεί να συνοδεύεται από επιπλοκές. Για το λόγο αυτό έχουν αναπτυχθεί μη επεμβατικές τεχνικές εκτίμησης της ηπατικής βλάβης, με τη σημαντικότερη, ίσως, από αυτές να είναι η ελαστογραφία ήπατος (TE), η οποία εκτιμά έμμεσα την ηπατική ίνωση, μετρώντας τη σκληρότητα του ήπατος, εμφανίζει ικανοποιητική συσχέτιση με τη βιοψία ήπατος και θεωρείται αξιόπιστη εναλλακτική της. Σχετικά προβλήματα όμως έχει και η TE όπως είναι το υψηλό κόστος, η απουσία ευρείας διαθεσιμότητά της και η εξάρτησή της από την ικανότητα και την εμπειρία του χειριστή του μηχανήματος. Έτσι, γίνεται προσπάθεια ανάπτυξης διάφορων βιοδεικτών (scores), τα οποία χρησιμοποιούν εργαστηριακές παραμέτρους για την εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης. Η εφαρμογή των παραπάνω βιοδεικτών σε ειδικές ομάδες ασθενών, όπως

οι ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV), είναι αξιόπιστη και συχνά αντικαθιστά την TE στην καθημέρα πράξη. Αν και η εφαρμογή των παραπάνω δεικτών στο γενικό πληθυσμό και σε ασθενείς με HIV/HCV συλλοίμωξη είναι ευρεία, ελάχιστες μελέτες έχουν γίνει σε ασθενείς με HIV μονολοίμωξη.

Στόχος αυτής της παρούσης μελέτης ήταν η αναζήτηση των παραγόντων κινδύνου για σημαντική ηπατική ίνωση σε μια κοόρτη ασθενών με HIV λοίμωξη, καθώς και των μη επεμβατικών βιοδεικτών, οι οποίοι εκτιμούν καλύτερα την ηπατική ίνωση σε ασθενείς με HIV μονολοίμωξη. Επιπλέον ήταν η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των νέων από του στόματος φαρμάκων έναντι της HCV λοίμωξης σε ασθενείς με HIV/HCV συλλοίμωξη. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που παρακολουθούνται στο εξωτερικό ηπατολογικό ιατρείο και στο ιατρείο λοιμώξεων της Κλινικής της Παθολογικής Φυσιολογίας του ΓΝΑ «Λαϊκό». Ως ιδανική (gold standard) μέθοδος εκτίμησης της ηπατικής ίνωσης χρησιμοποιήθηκε η TE.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ

aFP: Άλφα φετοπρωτεΐνη

ALP: Αλκαλική φωσφατάση

AIDS: Σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας

ALP: Αλκαλική φωσφατάση

ALT: Αλανινική αμινοτρανσφεράση

AMA: Αντιμιτοχονδριακά αντισώματα

ANA: Αντιπυρηνικά αντισώματα

APRI: AST to platelet ratio

ART: Αντιρετροϊκή αγωγή

ASMA: Αντισώματα έναντι λείων μυϊκών ινών

AST: Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση

AUC: Περιοχή κάτω από την καμπύλη

BMI: Δείκτης μάζας-σώματος

BNP: Νατριουρητικό πεπτίδιο του εγκεφάλου

γGT: Γάμμα γλουταμυλ-τρανσφεράση

CDC: Κέντρα για τον Έλεγχο και την Πρόληψη Νοσημάτων

CI: Διάστημα εμπιστοσύνης

CMV: Κυτταρομεγαλοϊός

DAA: Άμεσα δρώντα αντιϊκά

ECM: Εξωκυττάρια ουσία

FIB-4: Fibrosis-4 score

FNR: Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα

FPR: Ψευδώς θετικά αποτελέσματα

HAV: Ιός της ηπατίτιδας A

HBV: Ιός της ηπατίτιδας B

HCC: Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

HCV: Ιός της ηπατίτιδας C

HDL: Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες

HDV: Ιός της ηπατίτιδας Δ

HEV: Ιός της ηπατίτιδας E

HIV: Ιός ανθρώπινης ανοσολογικής ανεπάρκειας

HTLV-1: Ιός του ανθρώπινου T λεμφοτρόπου ιού 1

HVPG: Κλίση πίεσης στην ηπατική φλέβα

IL-1: Ιντερλευκίνη 1

IL-6: Ιντερλευκίνη 6

IL-33: Ιντερλευκίνη 33

INSTIs: Αναστολείς ιντεγκράσης

IVDU: Χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών

KPa: KiloPascal

LDL: Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες

LRE: Σχετιζόμενο με το ήπαρ γεγονός

LPS: Λιποπολυσακχαρίδη

LS: Ηπατική σκλήρυνση

MMPs: Μεταλλοπρωτεϊνάσες

MSM: Άντρες που είχαν σεξουαλικές επαφές με άλλους άντρες

NAD: Νικοτινάμινο-αδένινο-νουκλεοτίδιο

NAFLD: Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος

NASH: Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα

NFS: NAFLD fibrosis score

NHL: Μη-Hodgkin Λέμφωμα

NIBM: Μη επεμβατικοί βιοδείκτες ηπατικής ίνωσης

NNRTIs: Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης

NPV: Αρνητική προγνωστική αξία

NRTIs: Νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης

PegIFN/RBV: Πεγκυλιωμένη Ιντερφερόνη/Ριμπαβιρίνη

PrEP: Προφύλαξη προ της έκθεσης

PEP: Προφύλαξη μετά την έκθεση

PML: Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

PIs: Αναστολείς πρωτεάσης

PDGF: Προερχόμενος από τα αιμοπετάλια αυξητικός παράγοντας

PPV: Θετική προγνωστική αξία

ROC curves: Καμπύλες λειτουργικού χαρακτηριστικού δείκτη

ROS: Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου

SE: Τυπικό σφάλμα

SVR: Εμμένουσα Ιολογική ανταπόκριση

TDF: Τενοφοβίρη δισοπροξίλη

TE: Ελαστογραφία ήπατος

TGF-b: Αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού βήτα

TIMPs: Ιστικοί αναστολείς των μεταλλοπρωτεϊνών

TIPS: Διασφαγιτιδική ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική αναστόμωση

TSH: Ορμόνη διέγερσης του θυρεοειδούς

TNF a: Παράγοντας νέκρωσης όγκων α

ULN: Ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα

VEGF: Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

VLDL: Πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες

WHO: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ

ΑΒΠ: Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα

ΗΚΚ: Ηπατοκυτταρικός καρκίνος

ΗΝΣ: Ηπατονεφρικό σύνδρομο

ΗΠΣ: Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο

ΣΝ: Στεφανιαία νόσος

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ιός της ανθρώπινης ανοσολογικής ανεπάρκειας (HIV)

1.1 Ιστορική αναδρομή

Ο ιός της ανθρώπινης ανοσολογικής ανεπάρκειας (HIV) πιθανώς πρωτομεταδόθηκε στον άνθρωπο στις αρχές του 1900 (1,2). Μετά από πάροδο πολλών ετών, το 1980, ανακαλύφθηκε ο πρώτος ρετροϊός, ο ιός του ανθρώπινου Τ λεμφοτρόπου ιού 1 (HTLV-1) (3), ενώ τον επόμενο χρόνο, το 1981, στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής πρωτοπεριγράφηκε το σύνδρομο της επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS). Ειδικότερα, παρατηρήθηκε ότι σημαντικός αριθμός χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών αλλά και ομοφυλόφιλων ανδρών κατέληγαν λόγω βαριάς αναπνευστικής ανεπάρκειας, η οποία αποδόθηκε σε λοίμωξη από ένα ευκαιριακό παθογόνο, την *Pneumocystis carinii* (4). Με βάση την παρατήρηση αυτή δυο διαφορετικές ερευνητικές ομάδες, μια γαλλική, με επικεφαλής τον Robert Gallo και μια αμερικάνικη, με επικεφαλής τον Luc Montagnier, πρωτοπεριέγραψαν τον ιό της ανθρώπινης ανοσολογικής ανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus, HIV) (5,6). Έως σήμερα έχουν μολυνθεί από τον HIV >75 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως, με τους περισσότερους από αυτούς να βρίσκονται στην υποσαχάρια Αφρική, ενώ ο ιός έχει χαρακτηριστεί ως το σημαντικότερο λοιμώδες παθογόνο του αιώνα μας (7,8).

1.2 Μορφολογία και κυτταρική προσβολή από τον ιό

Ο HIV ανήκει στο γένος των Φακοϊών (Lentiviridae) που αποτελεί μέρος της οικογένειας των Ρετροϊών (Retroviridae) (9). Οι φακοϊοί προσβάλλουν ένα σημαντικό αριθμό θηλαστικών και χαρακτηρίζονται από συνεχή και ανθεκτικό ιϊκό πολλαπλασιασμό με προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος και μεγάλο χρόνο επώασης, ενώ προκαλούν νοσήματα με χρόνια πορεία (10). Ο HIV εμφανίζει δύο υποτύπους: τον HIV-1, ο οποίος και είναι ο συχνότερος και έχει καταγραφεί σε όλο τον κόσμο, και τον HIV-2, που ανευρίσκεται σε περιοχές της Δυτικής και Κεντρικής Αφρικής.

Το γονιδίωμα του HIV αποτελείται από δύο ταυτόσημα, μονής έλικας, μόρια RNA τα οποία περικλείονται στον πυρήνα του ιού. Το γονιδίωμα του προιού του HIV, γνωστό και ως προϊικό DNA, συντίθεται με την ανάστροφη μεταγραφή του ιϊκού RNA σε DNA, το οποίο

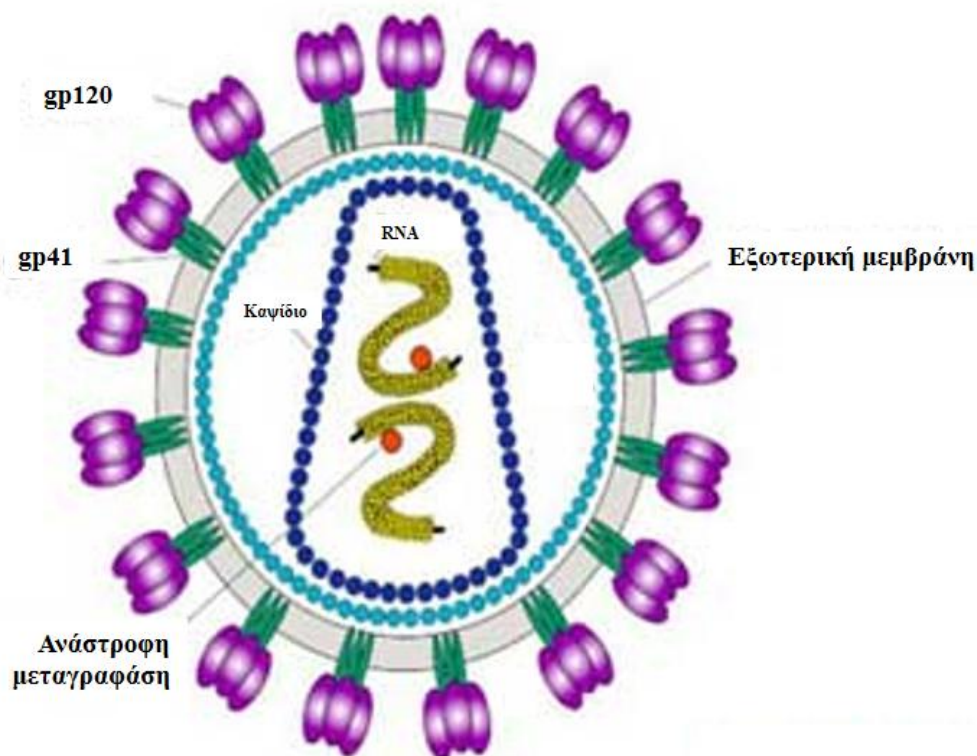
στη συνέχεια ενσωματώνεται στο ανθρώπινο γονιδίωμα. Όσον αφορά τις δομικές πρωτεΐνες του ιού, αυτές κωδικοποιούνται από 3 διαφορετικά γονίδια: Το γονίδιο gag, που κωδικοποιεί τις πρωτεΐνες της εξωτερικής μεμβράνης του πυρήνα (p17), την πρωτεΐνη του καψιδίου (p24), το νουκλεοκαψίδιο (p7) και μια μικρότερη, σταθεροποιητική του νουκλεϊκού οξέος πρωτεΐνη, το γονίδιο pol που κωδικοποιεί την ενζυμική πρωτεάση (p12), την ανάστροφη μεταγραφάση του ιού (p51), την RNase H (p15) ή την πρωτεΐνη RT (μαζί p66) και την ιντεγκράση του ιού (p32), και τέλος το γονίδιο env το οποίο και κωδικοποιεί τις πρωτεΐνες του φακέλου, της επιφανείας (gp 120) και τη διαμεμβρανική πρωτεΐνη (gp 41) (11). Εκτός από τις δομικές πρωτεΐνες, το γονιδίωμα του HIV κωδικοποιεί και αρκετές ρυθμιστικές πρωτεΐνες, όπως οι πρωτεΐνες Tat (transactivator protein) και Rev (RNA splicing-regulator), οι οποίες είναι αναγκαίες για την έναρξη του πολλαπλασιασμού του ιού, καθώς και οι πρωτεΐνες Nef (negative regulating factor), Vif (viral infectivity factor), Vpr (virus protein r) and Vpu (virus protein unique) που φαίνεται να έχουν σημαντικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό του ιού και την παθοφυσιολογία της HIV λοίμωξης (12,13).

Το ώριμο σωματίο του HIV είναι κυκλικό, με μια διάμετρο περίπου 100 νανόμετρα και φέρει φάκελο, ο οποίος αποτελείται από τριμερή των πρωτεϊνών που κωδικοποιούνται από το γονίδιο env, δηλαδή τις πρωτεΐνες gp120 και gp41 (Εικόνα 1.1). Ο φάκελος καλύπτει τη συμμετρική εξωτερική καψιδιακή μεμβράνη που αποτελείται από την πρωτεΐνη p17, ενώ μέσα από αυτή υπάρχει το συνήθως κωνικό (σπανιότερα ελλειπτικό ή δακτυλιοειδές) καψίδιο που συναρμολογείται από την πρωτεΐνη p24 και περιέχει τα 2 μόρια του RNA του ιού και αρκετά μόρια της ανάστροφης μεταγραφάσης του ιού (14).

Το αρχικό στάδιο της λοίμωξης από τον HIV χαρακτηρίζεται από πολύπλοκες πρωτεϊνικές αλληλεπιδράσεις. Η επιφανειακή πρωτεΐνη του ώριμου ιικού σωματιδίου gp120 δεσμεύεται στον CD4 υποδοχέα του κυττάρου ξενιστή. Όλα τα κύτταρα που εκφράζουν το συγκεκριμένο υποδοχέα, όπως τα T-λεμφοκύτταρα βοηθοί, τα μακροφάγα, τα δενδριτικά κύτταρα και τα αστροκύτταρα είναι πιθανοί στόχοι του ιού. Μετά την πρόσδεση του ιού στο CD4 μέσω του C4-πεδίου της gp120, μέσω μιας αλλαγής στη μεμβράνη του HIV, ανοίγει ένα ακόμη σημείο στο οποίο η gp120 συνδέεται με το συνυποδοχέα της, τον υποδοχέα χυμοκινών 5 (CCR5) ή τον υποδοχέα χυμοκινών 4 (CCR4), επάνω στην επιφάνεια του κυττάρου (15,16). Αυτή η σύνδεση οδηγεί σε μια νέα αλλαγή στην gp120, που οδηγεί στην εμφάνιση του N-άκρου της gp41 στην επιφάνεια του HIV, το οποίο συνδεόμενο στην επιφάνεια του κυττάρου-ξενιστή οδηγεί στη δημιουργία ενός καναλιού ανάμεσα στις δυο εξωτερικές στοιβάδες. Το φαινόμενο

αυτό συμβαίνει σε πολλαπλές θέσεις, οδηγώντας τελικά στη σύντηξη των δύο μεμβρανών (αυτή του ιού και αυτή του ξενιστή) και τελικά την είσοδο του γενετικού υλικού του ιού στο κύτταρο-ξενιστή (9,17).

Εικόνα 1.1 Σωματίο του ιού



Πηγή: National Institute of Allergy and Infectious Diseases, <https://www.niaid.nih.gov>

Με την είσοδο του ιού στο κύτταρο-ξενιστή το RNA του ιού απελευθερώνεται στο κυτταρόπλασμα, με τη βοήθεια ενός ενδοσώματος που το απελευθερώνει από το υπόλοιπο καψίδιο (18), και με τη βοήθεια της ανάστροφης μεταγραφάσης του ιού γίνεται η μεταγραφή του RNA του ιού σε DNA (συμπληρωματικό DNA ή cDNA). Ταυτόχρονα με τη σύνθεση του DNA γίνεται η αποδόμηση του RNA μέσω της RNase H, ακολουθούμενο από τη μετατροπή του cDNA σε διπλής έλικας DNA (προϊκικό DNA) μέσω DNA-εξαρτώμενης δράσης της ανάστροφης μεταγραφάσης (19). Το τελευταίο στάδιο ενσωμάτωσης του γονιδιώματος του HIV στο κύτταρο ξενιστή είναι η μεταφορά του προϊκικού DNA στον

πυρήνα του κυττάρου και η ενσωμάτωση του στο κυτταρικό DNA με τη βοήθεια της ιντεγκράσης του ιού (20). Η ενσωμάτωση αυτή οδηγεί σε διαίωνιση της λοίμωξης από τον ιό.

1.3 Επιδημιολογία της HIV λοίμωξης

Βάσει των εκτιμήσεων του παγκοσμίου προγράμματος για το HIV/AIDS (UNAIDS), περίπου 38 εκατομμύρια άτομα ζουν σήμερα έχοντας HIV λοίμωξη, με τις νέες λοιμώξεις να ανέρχονται περίπου σε 1.7 εκατομμύρια για το έτος 2018 και οι θάνατοι λόγω της λοίμωξης, στο ίδιο έτος, σε 770 χιλιάδες (21). Από το σύνολο των ασθενών με HIV λοίμωξη, το 79% περίπου γνωρίζει ότι έχει HIV λοίμωξη, το 62% λαμβάνει θεραπεία, ενώ μόλις στο 53% αυτών δεν ανιχνεύεται το ιικό φορτίο στον ορό τους (21).

Όσον αφορά τις διάφορες περιοχές του κόσμου, η Νότια και Ανατολική Αφρική έχει το μεγαλύτερο πληθυσμό ασθενών με HIV λοίμωξη (περίπου 20.6 εκατομμύρια), με την Ασία να έχει περίπου 5.9 εκατομμύρια ασθενών και την υπόλοιπη Αφρική άλλα 5 εκατομμύρια (πίνακας 1.1).

Αν και η HIV λοίμωξη αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα, που δεν αφορά μόνο ειδικές ομάδες ασθενών, σύμφωνα με τα επίσημα στατιστικά στοιχεία του UNAIDS, οι χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών και οι άνδρες που έχουν σεξουαλικές επαφές με άνδρες έχουν 22 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα μόλυνσης από το ιό, τα άτομα που επαγγελματικά ασχολούνται με εργασία που συσχετίζεται με το σεξ 21 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα και οι διεμφυλικοί 12 φορές (21).

Στην Ελλάδα, οι πρώτοι ασθενείς με HIV λοίμωξη καταγράφηκαν στις αρχές της δεκαετίας του 1980, έκτοτε εμφάνιζαν προοδευτική αύξηση μέχρι και το 1997-8, όταν και παρατηρήθηκε μείωση των νέων μολύνσεων HIV ανά χρόνο και σταθεροποίηση μέχρι περίπου το 2003-4. Από τη χρονιά εκείνη και μετά οι λοιμώξεις από τον HIV εμφάνισαν μικρή αυξητική τάση, μέχρι περίπου το 2009, όταν και καταγράφηκε αύξηση κατά περίπου 60% των νέων ασθενών με HIV λοίμωξη (22). Κατά τη διετία 2009-2012 ο αριθμός δηλωθέντων περιπτώσεων ανά έτος και 100.000 πληθυσμού ήταν 9.2 (δεύτερη υψηλότερη τιμή όλων των ετών, μετά το 1998, και υψηλότερη τιμή νέων λοιμώξεων από την αρχή της επιδημίας), με τους χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών να αποτελούν το μεγαλύτερο ποσοστό των νέων λοιμώξεων (22).

Πίνακας 1.1. Αριθμός ασθενών στις διάφορες περιοχές του κόσμου

Region	People living with HIV 2018	New HIV infections 2018			AIDS-related deaths 2018	People accessing treatment 2018
		Total	Aged 15+	Aged 0–14		
Eastern and southern Africa	20.6 million [18.2 million–23.2 million]	800 000 [620 000–1.0 million]	710 000 [550 000–940 000]	84 000 [57 000–140 000]	310 000 [230 000–400 000]	13.8 million [12.1 million–14.3 million]
Asia and the Pacific	5.9 million [5.1 million–7.1 million]	310 000 [270 000–380 000]	300 000 [260 000–360 000]	12 000 [9800–18 000]	200 000 [160 000–290 000]	3.2 million [2.8 million–3.3 million]
Western and central Africa	5.0 million [4.0 million–6.3 million]	280 000 [180 000–420 000]	220 000 [140 000–340 000]	58 000 [36 000–87 000]	160 000 [110 000–230 000]	2.6 million [2.2 million–2.7 million]
Latin America	1.9 million [1.6 million–2.4 million]	100 000 [79 000–130 000]	100 000 [77 000–130 000]	3100 [2100–4600]	35 000 [25 000–46 000]	1.2 million [1.1 million–1.3 million]
The Caribbean	340 000 [290 000–390 000]	16 000 [11 000–24 000]	15 000 [10 000–22 000]	1100 [660–1500]	6700 [5100–9100]	187 000 [164 000–194 000]
Middle East and North Africa	240 000 [160 000–390 000]	20 000 [8500–40 000]	18 000 [7700–37 000]	1500 [710–2 800]	8400 [4800–14 000]	78 800 [69 400–82 000]
Eastern Europe and central Asia	1.7 million [1.5 million–1.9 million]	150 000 [140 000–160 000]	150 000 [130 000–160 000]	—*	38 000 [28 000–48 000]	648 000 [571 000–674 000]
Western and central Europe and N America	2.2 million [1.9 million–2.4 million]	68 000 [58 000–77 000]	68 000 [58 000–77 000]	—*	13 000 [9400–16 000]	1.7 million [1.5 million–1.8 million]
Global totals	37.9 million [32.7 million–44.0 million]	1.7 million [1.4 million–2.3 million]	1.6 million [1.2 million–2.1 million]	160 000 [110 000–260 000]	770 000 [570 000–1.1 million]	23.3 million [20.5 million–24.3 million]

Πηγή: UNAIDS. UNAIDS Data 2018.

https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf

Στην Ελλάδα, οι πρώτοι ασθενείς με HIV λοίμωξη εμφανίστηκαν στις αρχές της δεκαετίας του 1980 και η επιδημία ακολούθησε αυξητική τάση μέχρι και το 1997-8, οπότε και είχαμε πτώση των νέων μολύνσεων HIV ανά χρόνο και σταθεροποίηση μέχρι περίπου το 2003-4. Από τη χρονιά εκείνη και μετά οι λοιμώξεις από τον HIV εμφάνισαν μικρή αυξητική τάση, μέχρι περίπου το 2009, όπου και ακολούθησε έκρηξη νέων λοιμώξεων, με αύξηση κατά περίπου 60% των νέων ασθενών με HIV λοίμωξη (22). Τη διετία 2009-2012 ο αριθμός δηλωθέντων περιπτώσεων ανά έτος και 100.000 πληθυσμού έφτασε τις 9.2 (δεύτερη υψηλότερη τιμή όλων των ετών, μετά το 1998, και υψηλότερη τιμή νέων λοιμώξεων από την αρχή της επιδημίας), με το μεγαλύτερο ποσοστό των νέων ασθενών να είναι χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών (22).

Το 2018, σύμφωνα με τα επίσημα στοιχεία του εθνικού οργανισμού δημόσιας υγείας διαγνώστηκαν και δηλώθηκαν 687 νέοι ασθενείς με HIV, εκ των οποίων 561 (81.7%) αφορούσαν σε άνδρες και 126 (18.3%) σε γυναίκες. Από τις νέες αυτές διαγνώσεις το 13.1% είχαν ήδη εμφανίσει ή ανέπτυξαν AIDS εντός του συγκεκριμένου έτους. Περίπου 40% των διαγνώσεων αφορούσαν σε μεταδόσεις μέσω σεξουαλικής επαφής μεταξύ ανδρών, το 22.4% σε μεταδόσεις μέσω ετεροφυλοφιλικής σεξουαλικής επαφής, το 15.4% σε μεταδόσεις μέσω ενδοφλέβιας χρήσης εξαρτησιογόνων ουσιών, ενώ για το 21.7% των περιπτώσεων δεν έχει προσδιοριστεί ο τρόπος μετάδοσης του ιού. Η πλειοψηφία των νέων περιστατικών ήταν από 30-39 ετών κατά τη διάγνωση (22).

Συνολικά στην Ελλάδα θεωρείται ότι εμφανίζουν HIV λοίμωξη 17389 άτομα, με το 82.79% αυτών να είναι άνδρες, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών ανήκει στην ηλικιακή ομάδα των 30-39 ετών (22).

1.4 Τρόποι μετάδοσης του HIV

Η μετάδοση του HIV γίνεται με τη σεξουαλική επαφή με μολυσμένο άτομο χωρίς προφύλαξη, με κάθετη μετάδοση από μολυσμένη μητέρα στο νεογνό, με τον ενοφθαλμισμό του ιού υποδορίως (τατουάζ, τρύπημα αυτιών κ.λπ.), με μεταγγίσεις μολυσμένου αίματος, με κοινή χρήση συνέργων για ενέσιμη χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών και μέσω επαφής αμυχών δέρματος ή βλεννογόνου με σωματικά υγρά μολυσμένα από τον ιό όπως αίμα, σπέρμα, κολπικές εκκρίσεις και μητρικό γάλα κατά το θηλασμό, (23). Η πιθανότητα μετάδοσης του ιού με κάθε μία από τις παραπάνω οδούς δεν είναι ίδια. Έτσι η πιθανότητα

μετάδοσης του ιού μέσω του γυναικείου γεννητικού συστήματος είναι από 1/200 έως 1/2000, μέσω του ανδρικού γεννητικού συστήματος 1/700 έως 1/3000, μέσω του ορθού 1/20 έως 1/300, περιγεννητικά 1/20 έως 1/30 και μέσω του αίματος 95/100 έως 1/150 (24). Ο ιός δε μεταδίδεται με τις συνήθεις κοινωνικές επαφές, όπως για παράδειγμα ο εναγκαλισμός, η χειραψία, το φιλί, όπως επίσης δε μεταδίδεται και μέσω ακεραίου δέρματος.

Παράγοντες αυξημένου κινδύνου μετάδοσης του ιού είναι η σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλακτικό, η συνύπαρξη σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων (πχ σύφιλη, έρπητας γεννητικών οργάνων, γλαμύδια), η κοινή χρήση εξοπλισμού για τη λήψη ενδοφλεβίων εξαρτησιογόνων ουσιών, οι μη ασφαλείς ενέσεις, οι μεταγγίσεις, οι ιατρικές διαδικασίες π.χ. η κοπή ιστών και τα ατυχήματα του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού, κυρίως οι τραυματισμοί από μολυσμένα αντικείμενα, (25).

Σημαντικός παράγοντας για τη μετάδοση του ιού φαίνεται να είναι το ιϊκό φορτίο του. Έτσι έρευνες σε έγκυες γυναίκες έχουν καταδείξει ότι η αρνητικοποίηση του ιϊκού φορτίου στη μητέρα μέσω της λήψης αντιρετροϊκής αγωγής (ART) οδηγεί στη σημαντική μείωση της περιγεννητικής μετάδοσης του ιού στο βρέφος (26). Ανάλογα ευρήματα διαπιστώθηκαν σε μελέτες σε ζευγάρια που μόνο ο ένας από τους δυο συντρόφους ήταν οροθετικός, αλλά είχε αρνητικοποιήσει το ιϊκό του φορτίο, στα οποία παρατηρήθηκε επίσης σημαντική μείωση της πιθανότητας μετάδοσης του ιού κατά τη σεξουαλική επαφή (27-29). Επίσης έχει διαπιστωθεί ότι η μετάδοση του ιού κατά τη σεξουαλική επαφή είναι μειωμένη, εάν πριν από αυτή χορηγηθεί, στον πάσχοντα από HIV λοίμωξη σύντροφο, μια θεραπευτική δόση αντιρετροϊκού φαρμάκου, που μειώνει το ιϊκό φορτίο για λίγες ώρες (προφύλαξη προ της έκθεσης, pre-exposure prophylaxis, PrEP) (30).

Πολλές στρατηγικές πρόληψης με στόχο τη διακοπή μετάδοσης του HIV έχουν προταθεί. Οι σημαντικότερες αφορούν τον έλεγχο ρουτίνας των εγκύων, για τη διαπίστωση παρουσίας αντισώματος έναντι του HIV στο αίμα τους και την άμεση έναρξη ART όταν αυτό βρεθεί θετικό, τη λεπτομερή ενημέρωση των σεξουαλικά ενεργών ατόμων για τη χρήση προφύλαξης κατά τη σεξουαλική επαφή, την περιτομή στους άνδρες, τη χρήση PrEP, αλλά και την άμεση έναρξη προφύλαξης μετά από πιθανή μόλυνση (προφύλαξη μετά την έκθεση, post exposure prophylaxis, PEP), ενώ διενεγούνται ακόμη προγράμματα δωρεάν χορήγησης συριγγών σε χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών, ώστε να μειωθεί η ανταλλαγή ,μολυσμένων με αίμα οροθετικών, συριγγών (7,31,32).

1.5 Κλινική εικόνα της HIV λοίμωξης

1. Οξεία λοίμωξη

Όπως έχει ήδη αναφερθεί ο HIV είναι δυνατόν να εισέλθει στο ανθρώπινο κύτταρο μέσω των βλεννογόνων, διαμέσου λύσης της συνέχειας του δέρματος και με υποδόριο ενοφθαλμισμό. Όταν ο HIV μεταδίδεται κατά τη σεξουαλική επαφή, ο ιός, αφού εισέλθει στο ανθρώπινο σώμα, αρχικά εισέρχεται στα τοπικά δενδριτικά κύτταρα (π.χ. κύτταρα Langerhans), μακροφάγα και μονοκύτταρα, χρησιμοποιώντας συνήθως το CCR-5 ως συνυποδοχέα, ενώ στη συνέχεια παραλαμβάνεται από τα μακροφάγα όπου και πολλαπλασιάζεται (33,34). Η εμφάνιση του HIV στην κυκλοφορία οδηγεί στην άμεση μόλυνση των T-βοηθητικών λεμφοκυττάρων, με τη χρησιμοποίηση είτε του CCR-5 είτε του CXCR-4 συνυποδοχέα (35).

Με την έναρξη της χυμικής απόκρισης του ξενιστού έναντι του ιού (περίπου 3-6 εβδομάδες μετά την πρωτολοίμωξη), ο ξενιστής εκδηλώνει μη ειδικά συμπτώματα που θυμίζουν ιογενή συνδρομή, όπως εμπύρετο, λεμφαδενοπάθεια, αίσθημα κόπωσης, ήπιο εξάνθημα και γαστρεντερικές διαταραχές, αν και είναι δυνατόν σπανιότερα να στερείται συμπτωμάτων, (12,36). Αυτή η αρχική φάση διαρκεί περίπου από 2 έως 6 εβδομάδες ακολουθούμενη από τη χρόνια φάση, η οποία χαρακτηρίζεται από επιπλοκές από πολλά και διαφορετικά συστήματα.

2. Χρόνια Λοίμωξη

Η χρόνια λοίμωξη από τον HIV προκαλεί βλάβη στον ανθρώπινο οργανισμό μέσω τριών διαφορετικών δρόμων:

A. Μέσω σταδιακής καταστροφής των CD4+ T-λεμφοκυττάρων που μειώνει την άμυνα του ξενιστή αυξάνοντας την πιθανότητα εκδήλωσης τόσο ευκαιριακών λοιμώξεων, όσο και κακοηθειών λόγω δράσης ογκογόνων ιών (37).

B. Μέσω άμεσης βλάβη του HIV στους ιστούς διαμέσου της ενεργοποίησης των μονοκυττάρων του αίματος (38,39).

Γ. Μέσω έμμεσης ιστικής βλάβης, λόγω δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου των αγγείων και διέγερσης του ανοσοποιητικού συστήματος (39,40).

Βάσει των ανωτέρω η HIV λοίμωξη θεωρείται συστηματικό νόσημα, που προκαλεί επιπλοκές σε περισσότερα του ενός συστημάτων του ξενιστή, επιπλοκές που παράλληλα επιδεινώνονται με την αύξηση της διάρκειας της λοίμωξης, την αύξηση του ιικού φορτίου και τη μείωση του αριθμού των CD4(+) λεμφοκυττάρων, ενώ βλάβες εμφανίζονται και ανεξάρτητα από τις παραπάνω δράσεις (27, 41).

1.6 Επιπλοκές χρονίας HIV λοίμωξης

1.6.1 HIV και λοιμώξεις

Το συνηθέστερο σύστημα που προσβάλλει ο HIV είναι το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή, με συνέπεια οι ασθενείς να είναι επιρρεπείς σε σοβαρές λοιμώξεις από παθογόνα που συνήθως διαδράμουν ήπια σε ανοσοεπαρκείς. Οι λοιμώξεις αυτές προσβάλλουν διάφορα συστήματα. Στο αναπνευστικό οι ασθενείς συνήθως εμφανίζουν λοιμώξεις από *Pneumocystis jirovecii*, *Haemophilus Influenzae*, *Streptococcus Pneumoniae*, *Cytomegalovirus (CMV)*, αλλά και από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και από άτυπα μυκοβακτηρίδια (*mycobacterium avium-intracellulare complex*). Το κεντρικό νευρικό σύστημα συνήθως προσβάλλεται από *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma Gondii* και *Listeria monocytogenes*, ενώ ιδιαίτερη αναφορά αξίζει να γίνει στην προϊούσα πολυεστιακή

λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) που οφείλεται στον ιό John Cunningham (JC), χαρακτηρίζεται από πολυεστιακή φλεγμονή της λευκής ουσίας του εγκεφάλου, έχει υψηλή θνητότητα και η μόνη θεραπεία της είναι η ART, με μέτρια, δυστυχώς, θεραπευτικά αποτελέσματα (42,43).

Το γαστρεντερικό σύστημα προσβάλλεται σχεδόν σε όλα τα μέρη του από ευκαιριακά παθογόνα. Έτσι η στοματοφαρυγγική κοιλότητα συχνά προσβάλλεται από *Candida* σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό CD4 (+) λεμφοκυττάρων (44), ενώ το εντέρου προσβάλλεται από λοιμογόνα, όπως τα CMV, *Giardia*, *Salmonella* και το *Clostridium Difficile*, που μπορούν να προκαλέσουν εμμένων σοβαρό διαρροϊκό σύνδρομο (42). Πλην του εντέρου ευαισθησία σε ευκαιριακές λοιμώξεις εμφανίζει και η χοληδόχος κύστη, που μπορεί να προσβληθεί από CMV, *cryptosporidium* και *microsporidia*, τα οποία είναι δυνατόν να προκαλέσουν αληθιασική χολοκυστίτιδα (45).

1.6.2 HIV και αιμοποιητικό σύστημα

Οι ασθενείς με χρόνια HIV λοίμωξη συχνά εμφανίζουν επιπλοκές από το αιμοποιητικό σύστημα, πρωτίστως λεμφοπενία που σχετίζεται άμεσα με την μείωση των CD4(+) λεμφοκυττάρων. Αναιμία χρόνιας νόσου παρατηρείται συχνά στον εργαστηριακό έλεγχο των ασθενών, η οποία όμως συνήθως δεν συνοδεύεται από κλινικά συμπτώματα, με τη βιοψία μυελού των οστών να αναδεικνύει σχεδόν πάντα μυελοδυσπλαστικού τύπου αλλοιώσεις (46). Θρομβοπενία είναι δυνατόν επίσης να παρατηρηθεί στους ασθενείς με HIV λοίμωξη και μπορεί να οφείλεται είτε στην τοξική δράση του HIV στον μυελό των οστών, περίπτωση που βελτιώνεται με την έναρξη της αντιρετροϊκής αγωγής, είτε στη δράση αυτοάνοσων μηχανισμών, περίπτωση που δεν ανταποκρίνεται στην αντιρετροϊκή αγωγή και αντιμετωπίζεται με χορήγηση ανοσοκαταστολής, όπως στην ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα, (47).

Τέλος οι ασθενείς με HIV λοίμωξη, εκδηλώνουν συχνότερα του γενικού πληθυσμού λεμφώματα, τόσο Hodgkin, όσο και non-Hodgkin, ενώ κάποια από αυτά (το λέμφωμα Burkitt, το πρωτοπαθές λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος και το ανοσοβλαστικό λέμφωμα) θεωρούνται ως νόσοι που χαρακτηριστικά βρίσκονται σε ασθενείς με AIDS (48).

1.6.3 HIV και νεφροί

Το 1984 καταγράφηκε η πρώτη περίπτωση οροθετικού ασθενούς με εκδήλωση πρωτεϊνουρίας και συνοδό έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, λόγω εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης, όπως ανεδείχθη στην ιστολογική εικόνα της νεφρικής βιοψίας (49). Η παθολογική οντότητα που πρωτοπεριγράφηκε με αφορμή το παραπάνω περιστατικό, σήμερα καλείται HIV νεφροπάθεια και αποτελεί την περισσότερη γνωστή νεφρική βλάβη σε ασθενείς με HIV λοίμωξη (50).

Εκτός από την HIV νεφροπάθεια, οι ασθενείς με HIV λοίμωξη εμφανίζουν μια μεγάλη ποικιλία βλαβών από το νεφρό, όπως οι HIV-σχετιζόμενες σπειραματονεφρίτιδες και η νεφρική βλάβη λόγω θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (50).

Ιδιαίτερης μνείας χρήζει η νεφρική βλάβη ως αποτέλεσμα ανεπιθύμητων δράσεων της ART. Παρά το γεγονός ότι η αντιρετροϊκή αγωγή έχει αλλάξει τη φυσική πορεία της HIV λοίμωξης μετατρέποντας τη από θανατηφόρο σε χρόνια νόσο, αρκετά από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε αυτή είναι δυνητικά νεφροτοξικά, ενώ άλλα αντενδείκνυνται σε έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Τα φάρμακα με τη μεγαλύτερη νεφροτοξικότητα είναι τα indinavir, atazanavir, tenofovir disoproxil fumarate και lopinavir/ritonavir, ενώ η νεφροτοξική βλάβη των φαρμάκων οφείλεται είτε σε άμεση βλαπτική δράση αυτών στα νεφρικά κύτταρα είτε σε πρόκληση βλάβης στο νεφρό μέσω οξειδωτικού stress, συνήθως συμβαίνει στους τρεις πρώτους μήνες μετά την έναρξη της αγωγής και σπάνια οδηγεί σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (51,52).

1.6.4 HIV και νευρικό σύστημα

Η επίπτωση των νευρολογικών εκδηλώσεων των ασθενών με HIV λοίμωξη εμφανίζει μεγάλη διακύμανση στις διάφορες έρευνες, με ποσοστά που κυμαίνονται από 8% έως 60%, πιθανότατα λόγω διαφορών στον ορισμό της νευρολογικής βλάβης, με χαρακτηριστικότερο παράδειγμα την κεφαλαλγία που παρατηρείται, ανάλογα με τη μελέτη, από το 30% έως το 70% των ασθενών (53,54). Οι νευρολογικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με τον HIV αφορούν τόσο το κεντρικό όσο και το περιφερικό νευρικό σύστημα. Έτσι από το κεντρικό νευρικό σύστημα, μπορεί να εμφανιστεί κεφαλαλγία, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα με υψηλό HIV RNA, αυξημένα μονοκύτταρα και πρωτεΐνη στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, οξεία απομυελινωτική εγκεφαλομυελίτιδα, πάρεση προσωπικού νεύρου και οπτική νευρίτιδα, ενώ η συχνότερη, μετά την κεφαλαλγία, επιπλοκή είναι η άνοια που σχετίζεται με την πρόοδο της HIV λοίμωξης (55). Σημαντική βλάβη του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως έχει ήδη

αναφερθεί, αποτελεί η PML, που παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς που δε λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία.

Στις επιπλοκές από το περιφερικό νευρικό σύστημα περιλαμβάνονται περιφερικές νευροπάθειες, μυοπάθειες και ένα σύνδρομο που ομοιάζει με το σύνδρομο Guillain-Barre, χωρίς όμως να εμφανίζει τα χαρακτηριστικά του ευρήματα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, ενώ αντίθετα εμφανίζει αυξημένα μονοκύτταρα και πρωτεΐνη, (55,57).

Ο ακριβής μηχανισμός που αυτές οι βλάβες προκαλούνται δεν είναι ακόμη πλήρως αποσαφηνισμένος. Το πιθανότερο σενάριο είναι η άμεση βλάβη από τον HIV, καθώς στους ασθενείς αυτούς μεγάλος αριθμός αντιγράφων του ιού έχει βρεθεί στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό τους, παρά ταύτα όμως οι βλάβες δε μοιάζουν να σχετίζονται με το RNA του ιού, καθώς εμφανίζονται τόσο στα αρχικά στάδια όσο και αργότερα στην πορεία της νόσου, ενώ η αντιρετροϊκή θεραπεία δε φαίνεται να βοηθάει στις περισσότερες από αυτές (55,57).

1.6.5 HIV και ήπαρ

Το ήπαρ προσβάλλεται συχνά σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, κυρίως από ιούς που προκαλούν ηπατίτιδα, αλλά και από παθολογικές οντότητες που παρατηρούνται και στον γενικό πληθυσμό όπως είναι η αλκοολική και η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, (58,59). Ένα ακόμη συχνό αίτιο ηπατικής βλάβης σε ασθενείς με HIV λοίμωξη είναι η ART, καθώς πολλά από τα χρησιμοποιούμενα φάρμακα, ιδίως αυτά των πρώτων γενεών, εμφανίζουν σημαντική ηπατοτοξικότητα (60).

1.6.6 HIV και καρδιαγγειακό σύστημα

Η αυξημένη επιβίωση των ασθενών με HIV λοίμωξη, που είναι αποτέλεσμα της ευρείας χρήσης της ART, ακολουθήθηκε από αυξημένη καταγραφή καρδιαγγειακών επιπλοκών, που αποτελούν μια από τις κύριες αιτίες θανάτου αυτών των ασθενών (61). Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) φαίνεται ότι είναι η συχνότερη, αλλά όχι η μοναδική, επιπλοκή από το καρδιαγγειακό σύστημα (62).

Ποικίλα είναι τα αίτια για την εκδήλωση επιπλοκών από το καρδιαγγειακό σύστημα σε ασθενείς με HIV λοίμωξη. Οι κλασσικοί παράγοντες κινδύνου για ΣΝ εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, ενώ έχει παρατηρηθεί ότι η αντιρετροϊκή αγωγή από μόνη της επιταχύνει την εκδήλωση ΣΝ (63). Επίσης οι ασθενείς αυτοί έχουν υψηλότερο, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, επιπολασμό αρτηριακής υπέρτασης, που αποδίδεται στη βλαπτική δράση του HIV στο ενδοθήλιο των αγγείων των ασθενών, αλλά και στη

δυσλειτουργία του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης που προκαλείται από τη χορήγηση της ART (64). Διαταραχές στο μεταβολικό προφίλ των οροθετικών ασθενών είναι ιδιαίτερα συχνές, με τις διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης να εμφανίζονται το ίδιο συχνά με το γενικό πληθυσμό, αλλά η λιποδυστροφία και η ανοσοκαταστολή των ασθενών αυτών, όσο και κάποια από τα παλιότερα αντιρετροϊκά, οδηγούν σε πρωϊμότερες και πιο σημαντικές βλάβες στους ασθενείς αυτούς σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (65, 66). Ιδιαίτερα συχνές είναι και οι διαταραχές στο μεταβολικό προφίλ των οροθετικών ασθενών, με τη λιποδυστροφία, την ανοσοκαταστολή και κάποια από τα παλιότερα χορηγούμενα αντιρετροϊκά φάρμακα, να προκαλούν πρωϊμότερες και σοβαρότερες βλάβες στους ασθενείς αυτούς σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, αν και οι διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης εμφανίζονται το ίδιο συχνά (65,66). Κλασική ανεπιθύμητη δράση της ART είναι η πρόκληση δυσλιπιδαιμίας και η αύξηση των επιπέδων της χοληστερίνης και των τριγλυκεριδίων, σε αντίθεση με τα φυσιολογικά ή μειωμένα επίπεδα των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL) (67). Τέλος το κάπνισμα παρατηρείται συχνότερα στους ασθενείς με HIV λοίμωξη, κάτι που φαίνεται ότι οφείλεται στη συνυπάρχουσα χρήση ναρκωτικών ουσιών, σε συνυπάρχουσες ψυχιατρικές διαταραχές, αλλά και σε άλλους κοινωνικούς παράγοντες (68).

Ο ίδιος ο ιός φαίνεται να προκαλεί βλάβη στο καρδιαγγειακό σύστημα, καθώς τόσο ο χαμηλός αριθμός CD4 (+) λεμφοκυττάρων ,όσο και το υψηλό ιϊκό φορτίο σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση ΣΝ και καρδιαγγειακών επιπλοκών (69,70). Η ενεργοποίηση μακροφάγων και μονοκυττάρων, η δυσλειτουργία των CD8 (+) T-λεμφοκυττάρων και η αύξηση στο αίμα των επιπέδων φλεγμονωδών κυτταροκινών (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ιντερλευκίνη-6 και Δ-διμερή), που παρατηρούνται στους ασθενείς με HIV λοίμωξη, φαίνεται ότι έχουν σημαντικό ρόλο στην αθηρογένεση και στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου των ασθενών αυτών (71,72).

Έχει ήδη αναφερθεί, ότι ορισμένα, από τα χρησιμοποιούμενα στην ART, φάρμακα προκαλούν καρδιαγγειακή βλάβη, κυρίως μέσω αύξησης των επιπέδων της χοληστερίνης και των τριγλυκεριδίων, μείωσης των επιπέδων της HDL στο αίμα και διαταραχής στην ανοχή στη γλυκόζη, ενώ μένει να διευκρινισθεί εάν τα φάρμακα αυτά έχουν άμεση δράση στο καρδιαγγειακό σύστημα, (73-75).

1.6.7 HIV και καρκίνος

Η συσχέτιση της HIV λοίμωξης με προκαρκινωματώδεις καταστάσεις του τραχήλου της μήτρας, αλλά και κακοηθειών, όπως το σάρκωμα Kaposi και τα non-Hodgkin λεμφώματα (NHL), διαπιστώθηκε από τα πρώτα χρόνια μετά την ανακάλυψη του ιού, γεγονός που οδήγησε τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) των ΗΠΑ, να χαρακτηρίζουν κάποια από αυτά τα νοσήματα ως προσδιορίζοντα το AIDS (76). Μετά την εμφάνιση της αντιρετροϊκής αγωγής και την αύξηση του χρόνου ζωής των ασθενών με HIV λοίμωξη, οι κακοήθειες που εμφανίζονται στους ασθενείς αυτούς έχουν αλλάξει, με τον καρκίνο του πνεύμονα, τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο και το λέμφωμα Hodgkin να εμφανίζονται όλο και συχνότερα (77-79).

Στις κακοήθειες που καθορίζουν την HIV λοίμωξη ως AIDS εντάσσονται το σάρκωμα Kaposi, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, το λέμφωμα Burkitt, το πρωτοπαθές λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος και το ανοσοβλαστικό λέμφωμα (48). Οι κακοήθειες αυτές στην προ-ART εποχή εμφανίζονταν από 8 (ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας) έως και 50000 φορές συχνότερα (το σάρκωμα Kaposi) στους οροθετικούς ασθενείς, αριθμοί οι οποίοι έχουν μειωθεί σημαντικά στη μετά-ART εποχή, με το σάρκωμα Kaposi και τα λεμφώματα να έχουν μειωθεί κατά 80% και 50% αντίστοιχα (78,80). Αντιθέτως, στη μετά-ART εποχή, η εκδήλωση καρκίνων πλην των προαναφερθέντων φαίνεται ότι αυξάνει. Έτσι οι μη προσδιορίζοντες το AIDS καρκίνοι αποτελούν πλέον το 50% των συνολικών κακοηθειών των ασθενών με HIV λοίμωξη, όταν παλαιότερα εμφανίζονταν σε ποσοστά κάτω του 40% (78,81,82).

Τα δεδομένα για τη συσχέτιση της HIV λοίμωξης με κακοήθειες που εκδηλώνονται σε ασθενείς με HIV δεν είναι σαφή. Έτσι, ενώ έχει αποδειχθεί ότι η εμφάνιση των καρκίνων που θεωρείται ότι προσδιορίζουν το AIDS συσχετίζεται με το χαμηλό αριθμό των CD4 (+) λεμφοκυττάρων, με το σάρκωμα Kaposi συχνά να εξαφανίζεται μετά την έναρξη της ART και την αύξηση των CD4 (+) λεμφοκυττάρων (83-85), τα πράγματα δεν είναι το ίδιο ξεκαθαρισμένα για τις υπόλοιπες κακοήθειες. Η μεγαλύτερη ηλικία και η διάρκεια της HIV λοίμωξης, όπως αναδεικνύεται σε αρκετές μελέτες, αποτελούν παράγοντες κινδύνου συχνότερης εκδήλωσης κακοήθειας, ενώ αντίθετα η χορήγηση ART φαίνεται ότι περιορίζει την εκδήλωση της και βοηθά στην καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση όπου αυτή εκδηλωθεί (83,86-88). Τέλος, η συσχέτιση των χαμηλών CD4 (+) λεμφοκυττάρων με την εμφάνιση κακοήθειας φαίνεται να αφορά λίγους καρκίνους, όπως π.χ. τον καρκίνο του

πρωκτού, ενώ το κάπνισμα και οι ογκογόνοι ιοί έχουν, και στην κατηγορία αυτή των ασθενών, σημαντικό ρόλο στην ογκογένεση (89,90).

1.7 Σταδιοποίηση HIV λοίμωξης

Έχει ήδη αναφερθεί ότι η HIV λοίμωξη είναι μια συστηματική λοίμωξη που πρωτίστως προσβάλλει το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού των πασχόντων, με τη βαρύτητα της προσβολής αυτής να εκφράζεται με τον χαμηλό αριθμό των CD4(+) λεμφοκυττάρων. Για το λόγο αυτό, τόσο το CDC, όσο και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization, WHO) έχουν δημιουργήσει κανόνες σταδιοποίησης της λοίμωξης, που λαμβάνουν υπόψη τόσο τον αριθμό των CD4 (+) λεμφοκυττάρων των ασθενών, όσο και τα κλινικά συμβάματά τους (48,91) (Πίνακες 1.2-1.5). Βάσει των παραπάνω σταδιοποιήσεων οι ασθενείς με HIV λοίμωξη θεωρούνται ότι έχουν AIDS, όταν εμφανίζουν αριθμό CD4(+) λεμφοκυττάρων μικρότερο των 200 κυτ/μλ ή κάποιο από τα νοσήματα που προσδιορίζουν το AIDS, όπως πνευμονία από *Pneumocystis Jirovecii*, σύνδρομο απίσχνασης οφειλόμενο στον HIV (wasting syndrome), καντιντίαση του οισοφάγου, υποτροπιάζουσα βακτηριακή πνευμονία, εμμένουσα ερπητική λοίμωξη, σάρκωμα Kaposi και λέμφωμα Burkitt (Πίνακες 1.4 και 1.5)

Πίνακας 1.2 Σταδιοποίηση κατά CDC

ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΚΑΤΑ CDC			
Κατηγορίες με βάση τον αριθμό των CD4 [†]	Κλινικές Κατηγορίες*		
	A	B	C
	Ασυμπτωματική HIV λοίμωξη HIV πρωτολοίμωξη Γενικευμένη επιμένουσα λεμφαδενοπάθεια (PGL)	Συμπτωματική HIV λοίμωξη [#] , που δεν εμπίπτει όμως στις κατηγορίες A ή C	Νόσοι ή σύνδρομα που προσδιορίζουν το AIDS [‡]
	(1) ≥ 500 κύτταρα/μL	A1	B1
(2) 200 - 499 κύτταρα/μL	A2	B2	C2
(3) < 200 κύτταρα/μL	A3	B3	C3

Πηγή: Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ). Κατευθυντήριες οδηγίες χορήγησης αντιρετροϊκής αγωγής σε ενήλικες και εφήβους. Αθήνα 2011

Πίνακας 1.3 Κλινικά συμβάματα σταδίου B κατά CDC

ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ HIV ΛΟΙΜΩΣΗΣ ΚΑΤΑ CDC: ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΕΜΠΙΠΤΟΥΝ ΣΤΗΝ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ B
Στην κατηγορία B κατατάσσονται:
Καταστάσεις που συνοδεύονται από κλινική συμπτωματολογία, αφορούν HIV (+) ενήλικες ή εφήβους και πληρούν τουλάχιστον 1 από τα παρακάτω κριτήρια: α) αποδίδονται στην HIV λοίμωξη ή αποτελούν ένδειξη διαταραχής της κυτταρικής ανοσίας β) η κλινική τους πορεία ή η αντιμετώπισή τους επιπλέκεται λόγω της υποκείμενης HIV λοίμωξης
Παραδείγματα καταστάσεων που εμπίπτουν στην κατηγορία B
Βακτηριδιακή αγγειομάτωση
Καντιντίαση στοματοφαρυγγική (μυκητιασική στοματίτιδα)
Καντιντίαση αιδοιοκολπική (επιμένουσα, υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική στη θεραπεία)
Φλεγμονώδης νόσος της πυέλου
Έρπης ζωστήρας (> 2 επεισόδια ή > 1 δερμοτόμιο)
Λιστερίωση
Δυσπλασία τραχήλου της μήτρας (μέτρια / σοβαρή) ή in situ καρκίνωμα τραχήλου της μήτρας
Γενική συμπτωματολογία, όπως πυρετός (38,5° C) ή διάρροια για > 1 μήνα
Τριχωτή λευκοπλακία στόματος
Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα
Περιφερική νευροπάθεια

Πηγή: Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ). Κατευθυντήριες οδηγίες χορήγησης αντιρετροϊκής αγωγής σε ενήλικες και εφήβους. Αθήνα 2011

Πίνακας 1.4 Κλινικά συμβάματα σταδίου C κατά CDC

ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΗΙΥ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΚΑΤΑ CDC: ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΕΜΠΙΠΤΟΥΝ ΣΤΗΝ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ C
ΝΟΣΟΙ Ή ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΠΟΥ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΥΝ ΤΟ AIDS
Καιροσκοπικές λοιμώξεις
Καντιντίαση τραχείας, βρόγχων ή πνευμόνων
Καντιντίαση οισοφάγου
Κοκκιδιοειδομύκωση, διάσπαρτη ή εξωπνευμονική
Ιστοπλάσμωση, διάσπαρτη ή εξωπνευμονική
Κρυπτοκόκκωση, εξωπνευμονική
Κρυπτοσποριδίωση, χρόνια (με διάρροια > 1 μήνα)
Ισοσπορίωση, χρόνια (με διάρροια > 1 μήνα)
Πνευμονία από <i>Pneumocystis jiroveci</i> (παιλιότερο όνομα <i>P.carinii</i>) (PCP)
Τοξοπλάσμωση εγκεφάλου
Αμφιβληστροειδίτιδα από μεγαλοκυτταροϊό (CMV) ή προσβολή άλλων οργάνων από CMV εκτός ήπατος, σπληνός ή λεμφαδένων
Ιός απλού έρπητα: χρόνια έλκος (διάρκειας > 1 μήνα) ή ερπητική βρογχίτιδα, πνευμονίτιδα ή οισοφαγίτιδα
Προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)
Λοίμωξη που οφείλεται στο Μυκοβακτηρίδιο της Φυματίωσης, πνευμονική ή εξωπνευμονική
Λοίμωξη που οφείλεται στα μυκοβακτηρίδια <i>M. avium complex</i> (MAC) ή <i>M. kansasii</i> , διάσπαρτη ή εξωπνευμονική
Λοίμωξη από άλλα μυκοβακτηρίδια, διάσπαρτη ή εξωπνευμονική
Βακτηριακή πνευμονία, υποτροπιάζουσα (≥ 2 επεισόδια μέσα σε διάστημα 12 μηνών)
Σηψαιμία από σαλμονέλλα (όχι όμως <i>Salmonella typhi</i>), υποτροπιάζουσα

Διηθητικός καρκίνος τραχήλου της μήτρας, επιβεβαιωμένος με βιοψία
Σάρκωμα Karosi
Λέμφωμα Burkitt ή πρωτοπαθές
Ανοσοβλαστικό λέμφωμα
Λέμφωμα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος
HIV εγκεφαλοπάθεια (άνοια)
Σύνδρομο απίσχνασης που οφείλεται στον HIV: απώλεια βάρους > 10% Σ.Β. που συνδυάζεται είτε με χρόνια διάρροια (≥ 2 υδαρείς κενώσεις την ημέρα για > 1 μήνα), είτε με χρόνιο αίσθημα κόπωσης και πυρετό ≥ 1 μήνα

Πηγή: Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ). Κατευθυντήριες οδηγίες χορήγησης αντιρετροϊκής αγωγής σε ενήλικες και εφήβους. Αθήνα 2011

Πίνακας 1.5 Σταδιοποίηση κατά WHO

ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ / AIDS ΓΙΑ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ ΚΑΤΑ WHO
<i>HIV Πρωτολοίμωξη</i>
Ασυμπτωματική λοίμωξη
Οξύ ρετροϊκό σύνδρομο
<i>Κλινικό Στάδιο 1</i>
Ασυμπτωματικό
Γενικευμένη επιμένουσα λεμφαδενοπάθεια

Κλινικό Στάδιο 2

Ανεξήγητη απώλεια βάρους μέτριου βαθμού (<10% του σωματικού βάρους)

Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις αναπνευστικού (λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού, ανώτερου αναπνευστικού, παραρρινοκολπίτιδες, βρογχίτιδες, μέση ωτίτιδα, φαρυγγίτιδα)

Έρπης Ζωστήρας

Εκδηλώσεις από το δέρμα και τους βλεννογόνους (γωνιακή χειλίτιδα, υποτροπιάζουσες εξελκώσεις στόματος, σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, κνήφη, βλαπιδώδη κνησμώδη εξανθήματα, ονυχομυκητιάσεις)

Κλινικό Στάδιο 3

Σοβαρή απώλεια βάρους (>10% του σωματικού βάρους)

Ανεξήγητη χρόνια διάρροια διάρκειας > 1 μήνα

Ανεξήγητος πυρετός που επιμένει για > 1 μήνα (συνεχής ή διαλείπων)

Στοματική καντιντίαση (μυκητιασική στοματίτιδα)

Στοματική τριχωτή λευκοπλακία

Πνευμονική φυματίωση μέσα στα τελευταία 2 έτη

Σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις (π.χ. πνευμονία, εμπύημα θώρακος, πυομυοσίτιδα, οστεομυελίτιδα ή λοιμώδης αρθρίτιδα, μηνιγγίτιδα, βακτηραιμία)

Οξεία νεκρωτική ελκωτική στοματίτιδα, ουλίτιδα ή περιοδοντίτιδα

Ανεξήγητη αναιμία (αιμοσφαιρίνη <8 g/dL)

Ουδετεροπενία (ουδετερόφιλα < 500 κύτταρα / μ L)

Θρομβοπενία (αιμοπετάλια < 50,000 κύτταρα / μ L)

Κλινικό Στάδιο 4

Σύνδρομο απίσχνασης HIV, όπως αυτό ορίζεται από το CDC (βλέπε πίνακα, επάνω)

Πνευμονία από *Pneumocystis jiroveci* (προηγούμενη ονομασία *P.carinii*)

Υποτροπιάζουσα σοβαρή πνευμονία

Χρόνια λοίμωξη με ιό του απλού έρπητα (προσβολή στόματος, γεννητικών οργάνων ή πρωκτοορθική προσβολή) για >1 μήνα

Καντιντίαση οισοφάγου

Εξωπνευμονική φυματίωση

Σάρκωμα Kaposi

Τοξοπλάσμωση Κεντρικού Νευρικού Συστήματος

HIV εγκεφαλοπάθεια

Κρυπτοκόκκωση, εξωπνευμονική

Γενικευμένη λοίμωξη από μυκοβακτηρίδια άλλα εκτός του *Mycobacterium tuberculosis*

Προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

Καντιντίαση τραχείας, βρόγχων ή πνευμόνων

Κρυπτοσποριδίωση

Ισοσπορίωση

Σπλαγχνική προσβολή από ιό του απλού έρπητα ή μεγαλοκυτταροϊό (αμφιβληστροειδίτιδα ή προσβολή άλλων οργάνων εκτός ήπατος, σπληνός ή λεμφαδένων)

Οποιαδήποτε γενικευμένη μυκητιασική λοίμωξη (π.χ. ιστοπλάσμωση, κοκκιδιοειδομύκωση, λοίμωξη από *penicillium*)

Υποτροπιάζουσα σηψαιμία από μη τυφοειδικά στελέχη σαλμονέλλας
Λέμφωμα (Πρωτοπαθές λέμφωμα εγκεφάλου ή NHL από Β-κύτταρα)
Διηθητικός καρκίνος τραχήλου μήτρας
Σπλαγγχνική λειψμανίαση
Συμπτωματική HIV-σχετιζόμενη νεφροπάθεια
Συμπτωματική HIV-σχετιζόμενη μυοκαρδιοπάθεια
Επανενεργοποίηση αμερικανικής τρυπανοσωμίας (μηνιγγοεγκεφαλίτιδα ή μυοκαρδίτιδα)

Πηγή: Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ). Κατευθυντήριες οδηγίες χορήγησης αντιρετροϊκής αγωγής σε ενήλικες και εφήβους. Αθήνα 2011

1.8 Αντιρετροϊκή θεραπεία

Η εμφάνιση της ζιδοβουδίνης, του πρώτου φαρμάκου σε κυκλοφορία με δράση εναντίον του HIV, το 1987, και η συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία από τα μέσα της δεκαετίας του 1990 ήταν η αρχή της μεγάλης αλλαγής που μετέτρεψε την HIV λοίμωξη από θανατηφόρο ασθένεια σε μια χρόνια νόσο (92,93). Έως σήμερα άνω των 30 φαρμακευτικών ουσιών, που εντάσσονται σε έξι διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων, έχουν αδειοδοτηθεί για χορήγηση σε ασθενείς με HIV λοίμωξη (94). Τα φάρμακα που εντάσσονται σε κάθε μια από τις έξι κατηγορίες δρουν σε χωριστά βήματα του κύκλου ζωής του HIV. Ειδικότερα, οι ουσίες maraviroc και enfur tide αναστέλλουν την εισόδο του ιού στα Τ-λεμφοκύτταρα (αναστολέας CCR5 και αναστολέας σύντηξης αντίστοιχα), οι νουκλεοσιδικοί (nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs) και μη-νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs) αναστέλλουν τη μετατροπή του RNA του ιού σε DNA, οι αναστολείς ιντεγκράσης (Integrase strand transfer inhibitors, INSTIs) αναστέλλουν την ενσωμάτωση του DNA του ιού στο DNA του ξενιστή και οι αναστολείς πρωτεάσης (Protease inhibitors, PIs) εμποδίζουν τη δημιουργία του ωρίμου ιϊκού σωματιδίου (94). Τέλος στη θεραπεία του HIV χρησιμοποιούνται και φάρμακα-ενισχυτές άλλων φαρμάκων, τα Ritonavir και Cobicistat (94).

Στόχος της ART είναι να επιτευχθεί η, κατά το δυνατόν, μεγαλύτερη καταστολή του πολλαπλασιασμού του ιού και η μικρότερη πιθανότητα ανάπτυξης ιϊκής ανοχής, για τα

οποία χρειάζεται συγχορήγηση άνω του ενός φαρμάκων, συνήθως 3 ή 4 (95). Η επιλογή της ART οφείλει να εξατομικεύεται ανάλογα με το προφίλ του κάθε ασθενούς (πρώτο- ή πολυθεραπευόμενος, συννοσηρότητες, συμμόρφωση στην αγωγή) και τα πιθανά ανεπιθύμητα συμβάματα της κάθε αγωγής, ενώ είναι πλέον κοινώς αποδεκτό ότι κάθε ασθενής με HIV λοίμωξη οφείλει να ξεκινά ART, ασχέτως από τον αριθμό των CD4 (+) λεμφοκυττάρων του ή του HIV RNA του. Στην προσπάθεια συμμόρφωσης των ασθενών και μείωσης των ανθεκτικών στελεχών, εδώ και κάποια χρόνια κυκλοφορούν στο εμπόριο έτοιμοι συνδυασμοί, με μικρό αριθμό λαμβανόμενων χαπιών ημερησίως, ώστε να επιτυγχάνεται η καλύτερη δυνατή συμμόρφωση των ασθενών. Το πλήθος των φαρμακευτικών ουσιών που χρησιμοποιούνται στην ART, όπως και οι έτοιμοι συνδυασμοί αυτών αναφέρονται στους πίνακες 1.6 και 1.7.

Οι ανεπιθύμητες δράσεις των φαρμάκων που χορηγούνται με την ART, είναι δυνατό να αποτελέσουν σοβαρό πρόβλημα για την ολοκλήρωση της αγωγής. Αυτές άλλοτε αποδίδονται σε συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων και άλλοτε σε συγκεκριμένο φάρμακο, συνθέτοντας έναν ιδιαίτερα μεγάλο κατάλογο ανεπιθυμητών δράσεων.

Οι γαστρεντερικές διαταραχές αποτελούν συχνή ανεπιθύμητη δράση, παρατηρούνται συνήθως στις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας, αφορούν κυρίως τους PIs και δευτερευόντως τους NRTIs, συχνά υποστρέφουν με τη συνέχιση της θεραπείας και σπάνια οδηγούν σε διακοπή της.

Οι NNRTIs ενοχοποιούνται για την πρόκληση αντιδράσεων υπερευαισθησίας, ενώ κυρίως το efavirenz μπορεί να προκαλέσει συμβάματα λόγω τοξικότητας στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Ανεπιθύμητες δράσεις φαρμάκων της ART μπορεί να εμφανιστούν εκτός από το κεντρικό και στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Οι περισσότεροι από τους NRTIs ενοχοποιούνται για την πρόκληση περιφερικής νευροπάθειας, που αποδίδεται σε βλαπτική δράση στα μιτοχόνδρια των περιφερικών νευρικών κυττάρων (96).

Οι μεταβολικές διαταραχές που παρατηρούνται σε ασθενείς με HIV λοίμωξη λόγω της ART και η μετέπειτα διαταραχή στο καρδιαγγειακό σύστημα, αποτελεί ένα από τα σοβαρότερα αίτια θνησιμότητας των ασθενών με HIV λοίμωξη. Τα περισσότερα των φαρμάκων που εντάσσονται στην κατηγορία των PIs, καθώς και το Abacavir από την κατηγορία των NRTIs, μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντική διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων, με υπερλιπιδαιμία και υπερτριγλυκεριδαιμία, ενώ ανάλογη διαταραχή μπορεί να προκαλέσουν στο μεταβολισμό της γλυκόζης, οδηγώντας σε υπεργλυκαιμία, που ενίοτε φτάνει σε εκδήλωση κλινικού σακχαρώδη διαβήτη ή σε επιδείνωση ήδη υπάρχοντος (97).

Πίνακας 1.6 Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην ART

Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)
Abacavir (ABC)
Didanosine (ddI)
Emtricitabine (FTC)
Lamivudine (3TC)
Stavudine (d4T)
Tenofovir alafenamide (TAF)
Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)
Zidovudine (ZDV, AZT)
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)
Doravirine (DOR)
Efavirenz (EFV)
Etravirine (ETR)
Nevirapine (NVP)
Rilpivirine (RPV)
Protease inhibitors (PIs)
Atazanavir (ATV)
Atazanavir-cobicistat (ATV/COBI)
Darunavir (DRV)
Darunavir-cobicistat (DRV/COBI)
Fosamprenavir (FPV)
Indinavir (IDV)
Lopinavir/ritonavir boosting (LPV/r)
Nelfinavir (NFV)
Ritonavir (RTV) (used as a pharmacokinetic boosting agent)
Saquinavir (SQV)
Tipranavir (TPV)
Fusion inhibitor
Enfuvirtide (T-20)
Integrase strand transfer inhibitors (INSTIs)
Dolutegravir (DTG)
Elvitegravir (EVG)
Raltegravir (RAL)
CCR5 antagonist
Maraviroc (MVC)

Πηγή: Uptodate.com. Overview of antiretroviral agents used to treat HIV.

<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-antiretroviral-agents-used-to-treat-hiv>

Πίνακας 1.7 Φαρμακευτικοί συνδυασμοί

Fixed-dose combinations
Abacavir-lamivudine (ABC/3TC)
Abacavir-lamivudine-zidovudine (ABC/3TC/ZDV)
Bictegravir-emtricitabine-tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF)
Darunavir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir alafenamide (DRV/COBI/FTC/TAF)
Dolutegravir-abacavir-lamivudine (DTG/ABC/3TC)
Dolutegravir-lamivudine (DTG/3TC)
Dolutegravir-ralpivirine (DTG/RPV)
Doravirine-lamivudine-tenofovir disoproxil fumarate (DOR/3TC/TDF)
Efavirenz-emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarate (EFV/FTC/TDF)
Elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir alafenamide (ECF/TAF or EVG/COBI/FTC/TAF)
Elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarate (ECF/TDF or EVG/COBI/FTC/TDF)
Rilpivirine-emtricitabine-tenofovir alafenamide (RPV/FTC/TAF)
Rilpivirine-emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarate (RPV/FTC/TDF)
Tenofovir alafenamide-emtricitabine (TAF/FTC)
Tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine (TDF/FTC)
Zidovudine-lamivudine (ZDV/3TC)

Πηγή: Uptodate.com. Overview of antiretroviral agents used to treat HIV.

<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-antiretroviral-agents-used-to-treat-hiv>

Φαρμάκα που εντάσσονται κυρίως στην κατηγορία των PIs αλλά και το tenofovir disoproxil fumarate (TDF), όταν συμπεριλαμβάνονται στην ART ασθενών με HIV λοίμωξη, προκαλούν μείωση της οστικής πυκνότητας αυτών που μπορεί να εξελιχθεί σε οστεοπόρωση. Μια ακόμη σημαντική ανεπιθύμητη δράση του TDF είναι η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, που αποδίδεται σε βλάβη στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, κάποιες φορές μαζί με σύνδρομο Fanconi, και μπορεί να οδηγήσει σε οξεία νεφρική βλάβη, που εκδηλώνεται συχνότερα εάν ο ασθενής πάσχει από αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, συνυπάρχουσα νεφρική νόσο ή χρόνια ηπατίτιδα Β ή C. Η παραπάνω ανεπιθύμητη δράση, όπως και η επιδείνωση της οστικής πυκνότητας, μοιάζουν να εξαφανίζονται όταν αντί για το TDF χρησιμοποιείται μια νέα φαρμακευτική ουσία, το tenofovir alafenamide (TAF), που είναι προφάρμακο του TDF (98, 99).

Τέλος, πολλά από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην ART εμφανίζουν οξεία ή χρόνια βλαπτική δράση στο ήπαρ. Λεπτομέρειες των δράσεων αυτών θα αναφερθούν στη συνέχεια.

2. HIV ΚΑΙ ΗΠΑΡ

2.1 Ιστορική αναδρομή

Μετά την έναρξη χρησιμοποίησης της ART στους ασθενείς με HIV λοίμωξη το 1996, τα κύρια αίτια νοσηρότητας και θνησιμότητας των ασθενών με HIV λοίμωξη στο Δυτικό κόσμο έχουν αλλάξει σημαντικά, με τις ευκαιριακές λοιμώξεις και τα σχετιζόμενα με το AIDS νεοπλάσματα να υπολείπονται έναντι των μη οφειλομένων στο AIDS συμβαμάτων, κυρίως εκείνων από το καρδιαγγειακό σύστημα και το ήπαρ (100-103). Όσον αφορά τα συμβάματα από το ήπαρ, οι θάνατοι που αποδίδονται σε επιπλοκές ηπατικών νοσημάτων σε ασθενείς με HIV λοίμωξη είναι περίπου δεκαπλάσιοι σε σύγκριση με αντίστοιχους ασθενείς από το γενικό πληθυσμό, με τις διάφορες μελέτες να καταγράφουν ποσοστά θανάτου που κυμαίνονται από 7% έως 14% (104-106).

Επίσης με την πάροδο των ετών έχουν παρατηρηθεί αλλαγές τόσο στον επιπολασμό των ηπατικών νοσημάτων όσο και των επιπλοκών που τα ακολουθούν και που οδηγούν τελικά στο θάνατο τους ασθενείς με HIV λοίμωξη. Πιο συγκεκριμένα, τα πρώτα χρόνια της επιδημίας της HIV λοίμωξης, η ηπατική εμπλοκή των ασθενών αφορούσε κυρίως ευκαιριακές λοιμώξεις, όπως από τον CMV και από διάφορα μυκοβακτηρίδια, αλλά και τη διήθηση του ήπατος από νεοπλάσματα που συσχετίζονται με το AIDS, όπως τα λεμφώματα και το σάρκωμα Kaposi (107,108). Στα χρόνια που ακολούθησαν ως συχνότερο αίτιο ηπατικής βλάβης στους οροθετικούς ασθενείς, αναδείχθηκε η χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) με ή χωρίς συλλοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Δ (HDV), ενώ στη δεκαετία του 2000 έγινε κυρίαρχο ηπατικό νόσημα η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV), λόγω της αύξησης των χρηστών ενδοφλεβίων εξαρτησιογόνων ουσιών μεταξύ των ασθενών με HIV λοίμωξη. Τα επιδημιολογικά δεδομένα στα τελευταία χρόνια δείχνουν ότι και οι ασθενείς με HIV λοίμωξη ακολουθούν προοδευτικά εκείνα του γενικού πληθυσμού, που αναδεικνύουν ως συχνότερο αίτιο ηπατικής βλάβης την αλκοολική και μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (109). Βέβαια στην ιστορική αναδρομή του HIV από την ανακάλυψή του έως σήμερα, δεν πρέπει κανείς να παραβλέπει τη φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα που αποτελεί βασικό αίτιο ηπατικής βλάβης στους ασθενείς με HIV λοίμωξη (109).

2.2 HIV και ιογενείς ηπατίτιδες

2.2.1 Λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας A (HAV)

A. Στο γενικό πληθυσμό

Ο HAV είναι ένας RNA ιός, μέλος του γένους *Hepatovirus* της οικογενείας *Picornaviridae* και πρωτοπεριγράφηκε το 1973. Η λοίμωξη από τον HAV είναι ένα από τα συχνότερα αίτια οξείας ηπατίτιδας παγκοσμίως, ενώ σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας, το 2015, οδήγησε σε 1.34 εκατομμύρια θανάτους (110). Ο ιός μεταδίδεται με την κοπρανοστοματική οδό και μπορεί να οδηγήσει από ασυμπτωματική νόσο έως οξεία κεραυνοβόλο ηπατίτιδα, που, όχι σπάνια, είναι θανατηφόρος στους ενήλικες. Επιδημιολογικά η νόσος διαφέρει από χώρα σε χώρα, ενώ η υφήλιος μπορεί να χωριστεί πρακτικά σε χώρες υψηλής, μεσαίας και χαμηλής ενδημικότητας (111). Στις περιοχές υψηλής ενδημικότητας, η μεγάλη πλειονότητα του πληθυσμού έρχεται σε επαφή με τον ιό σε μικρή ηλικία και ο ασθενής αποκτά ανοσία. Αντιθέτως στις περιοχές χαμηλής ενδημικότητας, η πλειοψηφία των ασθενών μολυνεται είτε κατά τη διάρκεια ταξιδιών ή διαμονής σε περιοχές υψηλής ενδημικότητας, είτε λόγω στενής επαφής με νοσούντα άτομα είτε λόγω συγκεκριμένων σεξουαλικών συμπεριφορών (112,113). Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με HAV λοίμωξη είναι συμπτωματική, όμως η καλύτερη αντιμετώπιση είναι η πρόληψη της νόσου, που επιτυγχάνεται με την απολύμανση του ύδατος, την καλή προσωπική υγιεινή και πρωτίστως με εμβολιασμό έναντι της HAV λοίμωξης.

B. Στους ασθενείς με HIV λοίμωξη

Στους ασθενείς με HIV λοίμωξη η επιδημιολογία αλλά και η κλινική πορεία της HAV λοίμωξης είναι άκρως διαφορετική. Σε πολλές μελέτες έχει αναδειχθεί αυξημένη επίπτωση της HAV λοίμωξης σε άντρες που έχουν σεξουαλικές επαφές με άλλους άντρες (MSM), γεγονός που συσχετίζεται τόσο με την πρακτική στοματικής-πρωκτικής σεξουαλικής επαφής όσο και με τον αριθμό των σεξουαλικών συντρόφων (114-116). Η ιαμμία του HAV έχει μεγαλύτερη διάρκεια σε ασθενείς με HIV συλλοίμωξη, γεγονός που διευκολύνει την αυξημένη εμφάνιση επιδημιών ηπατίτιδας A σε αυτή την κατηγορία των ασθενών, με την τελευταία επιδημία στην Ευρώπη να έχει εκδηλωθεί το 2016-2017 (117-120). Η μειωμένη αποτελεσματικότητα που παρατηρείται στον εμβολιασμό για την ηπατίτιδα A των ασθενών με HIV λοίμωξη, είναι μια επιπλέον αιτία περαιτέρω αύξησης της επίπτωσης της ηπατίτιδας

Α στους οροθετικούς ασθενείς. Έτσι σε μια μετανάλυση βρέθηκε ότι η πιθανότητα εμφάνισης αντισωμάτων έναντι του HAV μετά από εμβολιασμό ασθενών με HIV λοίμωξη είναι μόλις 64% και συσχετίζεται με τον αριθμό των CD4 (+) λεμφοκυττάρων και πιθανές συλλοιμώξεις (HCV, HBV) (121).

Η κλινική εικόνα των ασθενών με HIV/HAV συλλοιμώξη διαδράμει ηπιότερα, με χαμηλότερα επίπεδα τρανσαμινασών και λιγότερες νοσηλείες, σε σύγκριση με τους ασθενείς του γενικού πληθυσμού με HAV μονολοιμώξη, αυτό δε ερμηνεύεται από το γεγονός ότι ο HAV δρα βλαπτικά καταστρέφοντας τα ηπατοκύτταρα μέσω ενεργοποίησης ανοσολογικού μηχανισμού, ενεργοποίηση που υπολείπεται στους ασθενείς με HIV λοίμωξη (120).

2.2.2 Λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV)

A. Στο γενικό πληθυσμό

Ο HBV είναι ένας διπλής έλικας DNA ιός, μέλος του γένους *Orthohepadnavirus* της οικογενείας *Hepadnaviridae* και ταυτοποιήθηκε το 1978. Περίπου 257 εκατομμύρια άτομα νοσούν από χρόνια ηπατίτιδα Β, σύμφωνα με τον WHO, με τον επιπολασμό της HBV λοίμωξης να ποικίλλει ανάλογα με την περιοχή αναφοράς (110). Στην Αφρική π.χ. αφορά το 6.1% του πληθυσμού, περίπου 60 εκατομμύρια κατοίκους, ενώ στο Δυτικό Ειρηνικό ωκεανό το 6.2%, περίπου 115 εκατομμύρια κατοίκους. Αντίθετα, σε άλλες περιοχές, ο επιπολασμός της HBV λοίμωξης υπολείπεται κατά πολύ, κυμαινόμενος από 0.7% έως 3%. Ειδικότερα, στη Μεσόγειο εμφανίζει μέτρια ενδημικότητα, με 3% του πληθυσμού, περίπου 60 εκατομμύρια κατοίκους, ενώ στις περιοχές με χαμηλή ενδημικότητα εντάσσονται η υπόλοιπη Ευρώπη, η Νοτιοανατολική Ασία και κυρίως η Βόρεια Αμερική, με ποσοστά και περίπου αριθμό κατοίκων, 1.6% ή 15 εκατομμύρια, 2% ή 39 εκατομμύρια και 0.7% ή 7 εκατομμύρια αντίστοιχα (122). Η Ελλάδα εντάσσεται στις χώρες με μέτριο επιπολασμό της HBV λοίμωξης, με το ποσοστό επί του γενικού πληθυσμού να κυμαίνεται ανάλογα με την περιοχή από 1.5% έως 3% (122).

Ο συστηματικός εμβολιασμός των πολιτών κάθε χώρας έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β από το 1980 και εντεύθεν έχει τροποποιήσει σημαντικά τα δημογραφικά χαρακτηριστικά της HBV λοίμωξης (110.) Ειδικότερα έχει μειωθεί σημαντικά ο αριθμός των παιδιών που εμφανίζουν HBV λοίμωξη, με αποτέλεσμα, το 2015, μόλις 1.3% των παιδιών <5 ετών να εμφανίζουν χρόνια HBV λοίμωξη. (122). Εξάιρεση σε αυτό αποτελεί η περιοχή της Αφρικής, όπου παραμένουν υψηλά τα ποσοστά της HBV λοίμωξης, αφ' ενός λόγω μη καθολικής

εφαρμογής του εμβολιασμού, και αφ'ετέρου λόγω ανεπαρκούς θεραπείας των εγκυμονουσών γυναικών με υψηλά επίπεδα HBV DNA στο αίμα τους, με συνέπεια τη συχνή κάθετη μετάδοση του ιού από τη μητέρα στο βρέφος κατά τη γέννηση (123).

Η HBV λοίμωξη προκαλεί πλειάδα βλαβών στο ήπαρ των ασθενών, που κυμαίνεται από την οξεία φλεγμονή ή την κεραυνοβόλο καταστροφή του ήπατος, έως τη χρόνια ηπατίτιδα χωρίς σημαντική ηπατοκυτταρική καταστροφή ή τη χρόνια ενεργό ηπατίτιδα που με τον χρόνο εξελίσσεται σε κίρρωση και ενδεχομένως σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο (122).

Η μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας Β γίνεται πρωτίστως με το αίμα του πάσχοντος και τη χωρίς προφυλάξεις σεξουαλική επαφή, αλλά και με όλα τα βιολογικά υγρά αυτού πλην ίσως των κοπράνων (124). Ο HBV έχει χρόνο επώασης που κυμαίνεται από 1-6 μήνες, ενώ το 70% περίπου των ασθενών εμφανίζουν υποκλινική ή ανικτερική ηπατίτιδα και το 30% ικτερική συνδρομή (125).

Στους ενήλικες η HBV πρωτολοίμωξη εκδηλώνεται ως οξεία ηπατική φλεγμονή (ηπατίτιδα), η οποία στο μεγαλύτερο ποσοστό (έως 95%) αυτοιάται, ενώ ένα μικρό ποσοστό, της τάξης του 0.1-0.5%, των ασθενών με οξεία HBV λοίμωξη, εμφανίζει κεραυνοβόλο ηπατίτιδα και οξεία ηπατική ανεπάρκεια, λόγω βαριάς ηπατικής φλεγμονής και ηπατοκυτταρικής καταστροφής. Ένα ποσοστό 5-10% των ασθενών με οξεία HBV λοίμωξη, δεν επιτυγχάνει κάθαρση του ιού στο πρώτο εξάμηνο και διατηρεί ανιχνεύσιμο στο αίμα του το HBV DNA και την πρωτεΐνη επιφάνειας του ιού που αποκαλείται HBsAg.

Στόχος της θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών με HBV λοίμωξη, με τις σημερινές φαρμακευτικές δυνατότητες, είναι η αδυναμία ανίχνευσης του DNA του ιού στο αίμα του ασθενούς. Αυτό επιτυγχάνεται με τη χορήγηση από του στόματος νουκλεοσιδικών ή νουκλεοτιδικών αναλόγων, τα οποία αναστέλλουν την DNA πολυμεράση του ιού και μειώνουν το HBV DNA σε μη μετρήσιμα επίπεδα στο αίμα, δεν επιτυγχάνουν όμως την εκρίζωση του ιού από τα ηπατοκύτταρα (125).

B. Στους ασθενείς με HIV λοίμωξη

Το 20% περίπου των ασθενών με HIV λοίμωξη έχουν συλλοίμωξη με τον HBV (7). Παρά το γεγονός ότι η ART περιέχει συχνά φάρμακα με σημαντική δράση έναντι του HBV (tenofovir, lamivudine), η θνητότητα των ασθενών με HIV/HBV συλλοίμωξη συνεχίζει να είναι υψηλότερη σε σχέση με τους ασθενείς με HIV μονολοίμωξη, γεγονός που σχετίζεται με τον αριθμό των CD4 (+) λεμφοκυττάρων των ασθενών, καθώς αυξάνει όσο αυτά μειώνονται (126,127). Επιπλέον, σε μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι περίπου 10% των ασθενών με

HIV/HBV συλλοίμωξη έχουν ανιχνεύσιμο HBV DNA στο αίμα τους, δηλαδή ενεργό πολλαπλασιασμό του ιού, παρά τη μακροχρόνια λήψη tenofovir, το οποίο έχει δράση έναντι του HBV (128,129). Ο μηχανισμός αυτού του φαινομένου είναι ακόμη άγνωστος, δεδομένου ότι δεν έχουν βρεθεί μεταλλάξεις του ιού στο HBV DNA αυτών των ασθενών (130,131).

Ομοίως δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί η αιτία της αυξημένης επίπτωσης του ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) σε ασθενείς με HIV/HBV συλλοίμωξη, ακόμη και στην εποχή του tenofovir (132-134).

Αυτό που, αντιθέτως, έχει διευκρινισθεί είναι ο τρόπος με τον οποίο ο HIV επιταχύνει τη φυσική πορεία της HBV λοίμωξης, οδηγώντας ταχύτερα σε κίρρωση, παρά τη λήψη αγωγής για την HBV λοίμωξη. Έτσι, είναι γνωστό σήμερα, ότι ο HIV προσβάλλει τα ηπατοκύτταρα οδηγώντας σε προϊνωτικές καταστάσεις, προκαλώντας αυξημένη σύνθεση χυμοκινών, ηπατοκυτταρική απόπτωση, μετανάστευση αστεροειδών κυττάρων και υπερέκφραση προϊνωτικών γονιδίων, δράσεις που προάγουν την ηπατική ίνωση και κίρρωση (135,136). Παράλληλα, στους ασθενείς με χαμηλό αριθμό CD4 (+) λεμφοκυττάρων, εμφανίζεται αυξημένη διαμετάθεση μικροβίων μέσω του γαστρεντερικού σωλήνα που οδηγεί σε αυξημένη παρουσία της βακτηριακής λιποπολυσακχαρίδης (LPS) τόσο στη συστηματική κυκλοφορία, όσο και στην πυλαία φλέβα και το ήπαρ, οδηγώντας σε συστηματική φλεγμονή, αλλά και φλεγμονή στο ήπαρ (137). Συνέπεια της ενεργοποίησης του προαναφερθέντος παθοφυσιολογικού μηχανισμού είναι, οι ασθενείς με HIV/HBV συλλοίμωξη, να εμφανίζουν συντομότερα κίρρωση και συχνότερα ΗΚΚ.

2.2.3. Λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας δέλτα (HDV)

A. Στο γενικό πληθυσμό

Ο HDV είναι ένας μονής έλικας RNA ιός του γένους *Deltavirus*, ο οποίος πρωτοπεριγράφηκε το 1977 και ταυτοποιήθηκε το 1986. Ο HDV ταξινομείται ως ιός-δορυφόρος του HBV, αφού δεν επιβιώνει στον ανθρώπινο οργανισμό εάν απουσιάζει η πρωτεΐνη επιφανείας (HBsAg) του HBV (138,139). Από το σύνολο των 257 εκατομμυρίων ασθενών με HBV λοίμωξη περίπου 15 με 20 εκατομμύρια έχουν έρθει σε επαφή με τον HDV, ο οποίος εμφανίζει αυξημένη ενδημικότητα στην κεντρική και βόρεια Αφρική, στην περιοχή του Αμαζονίου, στην ανατολική Ευρώπη, στη Μεσόγειο, στη Μέση ανατολή και σε περιοχές της Ασίας, (140,141).

Ο HDV εμφανίζεται είτε ως επιλοίμωξη σε ασθενή που ήδη πάσχει από HBV λοίμωξη είτε ως συλλοίμωξη με τον HBV. Με τον όρο συλλοίμωξη εννοούμε την ταυτόχρονη λοίμωξη από τους ιούς HBV και HDV, η οποία έχει κλινική εικόνα προσομοιάζουσα εκείνης της οξείας ηπατίτιδας Β (142). Ο χρόνος επώασης της HBV καθορίζει και τον χρόνο επώασης της συλλοίμωξης HBV/HDV, που αν και η κλινική εικόνα της οξείας συλλοίμωξης θυμίζει εικόνα οξείας ηπατίτιδας Β, διαφέρει στα ποσοστά εκδήλωσης κεραυνοβόλου ηπατίτιδας ιδίως όταν αφορά εγκυμονούσες γυναίκες, μεταπίπτει δε σε χρονιότητα σε ποσοστό 2% έως 5%, (143).

Όταν η HDV πρωτολοίμωξη αφορά ασθενή που ήδη έχει χρόνια HBV λοίμωξη, τότε καλείται επιλοίμωξη, μεταπίπτει σε χρονιότητα σε ποσοστά που εγγίζουν το 90% και μπορεί να προκαλέσει σοβαρή οξεία επί χρονίας ηπατίτιδα, (142). Επιπλέον η συλλοίμωξη επιταχύνει τη φυσική πορεία της HBV λοίμωξης, οδηγώντας ταχύτερα στην εκδήλωση κίρρωσης ή στην άρση της αντιρρόπησης προϋπαρχούσης κίρρωσης σε συντομότερο του αναμενόμενου, για HBV μονολοίμωξη, χρονικού διαστήματος, ενώ παράλληλα αυξάνει και την πιθανότητα ανάπτυξης ΗΚΚ (144,145).

Η θεραπευτική προσέγγιση πρώτης γραμμής της HBV/HDV λοίμωξης, είτε πρόκειται για συλλοίμωξη είτε για επιλοίμωξη, προς το παρόν, είναι η χορήγηση πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης με άγνωστο χρονικό διάστημα βέλτιστης θεραπείας, επιτυγχάνει δε μακροχρόνια αρνητικοποίηση του HDV RNA, σε λιγότερο του 30% των ασθενών (125). Η μονοθεραπεία της HDV λοίμωξης με νουκλεοσιδικά ή νουκλεοτιδικά ανάλογα χορηγούμενα έναντι της HBV λοίμωξης, δεν έχει τα αναμενόμενα αποτελέσματα στον έλεγχο του ιού, όμως πολλά υποσχόμενα από του στόματος φάρμακα, που στοχεύουν σημεία στον κύκλο ζωής του HDV, βρίσκονται σε μελέτες φάσης 2 και 3 (146).

B. Στους ασθενείς με HIV λοίμωξη

Τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της HDV λοίμωξης σε ασθενείς με HIV/HBV/HDV λοίμωξη δεν έχουν καταγραφεί πλήρως. Σε μεγάλη μελέτη με Ευρωπαίους ασθενείς, το 14.5% αυτών με HIV/HBV συλλοίμωξη είχαν θετικό αντίσωμα έναντι του HDV, ενώ παρατηρήθηκε ότι ασθενείς από τη Νότια ή την Ανατολική Ευρώπη είχαν μεγαλύτερο επιπολασμό της HIV/HBV/HDV λοίμωξης έναντι εκείνων από την Κεντρική ή τη Βόρεια Ευρώπη (147).

Η φυσική πορεία των ασθενών με HIV/HBV/HDV λοίμωξη χαρακτηρίζεται από την ταχύτερη εκδήλωση κίρρωσης, την άρση της αντιρρόπησης προϋπαρχούσης κίρρωσης και

από την συχνότερη εκδήλωση ΗΚΚ, χαρακτηριστικά που παραμένουν παρά τη χορήγηση ART (148-150). Σχετικά με την ανταπόκριση στη θεραπεία ασθενών με HIV/HBV/HDV λοίμωξη δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες, αν και σε μια παλαιότερη έρευνα δε βρέθηκε διαφορά μεταξύ των ασθενών με HIV/HBV/HDV και HBV/HDV λοίμωξη (151). Λόγω των πολλών ανεπιθυμητών ενεργειών της θεραπείας με ιντερφερόνη, των μέτριων αποτελεσμάτων της και της αντένδειξης της σε κίρρωτικούς ασθενείς, έχει ένδειξη μόνο σε επιλεγμένους ασθενείς με ικανοποιητικό αριθμό CD4 (+) λεμφοκυττάρων, ενώ οι υπόλοιποι λαμβάνουν την ενδεικνυόμενη θεραπεία για την HIV/HBV συλλοίμωξη. Μάλιστα λόγω της έλλειψης μελετών σε ασθενείς με HIV/HBV/HDV συλλοίμωξη, οι κατευθυντήριες οδηγίες των ΗΠΑ αποκλείουν την ιντερφερόνη από τις θεραπευτικές επιλογές και προτείνουν θεραπεία μόνο για τη λοίμωξη από HBV και HIV (152).

2.2.4. Λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV)

A. Στο γενικό πληθυσμό

Ο HCV είναι ένας μονής έλικας RNA ιός, μέλος του είδους *Hepacivirus C* της οικογένειας *Flaviviridae*, που πρωτοπεριγράφηκε το 1975 ως μη-A μη-B ιός ηπατίτιδας και ταυτοποιήθηκε το 1989. Παγκοσμίως, ο αριθμός των ανθρώπων που έχουν θετικό αντίσωμα έναντι του ιού της ηπατίτιδας C, είναι περίπου 115 εκατομμύρια, ήτοι το 1,6% του πληθυσμού (110). Ο αριθμός των ασθενών με ενεργό HCV λοίμωξη είναι μικρότερος, καθώς κάποιος από αυτούς δεν εμφανίζουν ενεργό ιαίμα, λόγω αυτόματης ίασης ή εκρίζωσης του ιού μετά από θεραπεία. Έτσι ο πραγματικός επιπολασμός της ενεργού HCV λοίμωξης, υπολογίζεται στο 1% του παγκόσμιου πληθυσμού, δηλαδή περίπου 71 εκατομμύρια ασθενείς (110). Το Καμερούν, η Αίγυπτος, η Γεωργία, η Δημοκρατία της Γκαμπόν, η Μογγολία, η Νιγηρία και το Ουζμπεκιστάν είναι οι χώρες που εμφανίζουν το μεγαλύτερο επιπολασμό της νόσου, ενώ θεραπευτικές ιατρικές πρακτικές, όπως η ενδοφλέβια θεραπεία για τη σχιστοσωμίαση θεωρούνται σαν αίτιο αυτού του δημογραφικού γεγονότος σε περιοχές όπως η Αίγυπτος (153,154). Το ηλικιακό προφίλ των ασθενών με HCV λοίμωξη διαφέρει, αναλόγως του τρόπου μόλυνσης από τον ιό. Έτσι, σε περιοχές όπου η πλειοψηφία των ασθενών με HCV λοίμωξη είναι χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών η μέση ηλικία τους κυμαίνεται από 30 έως 40 έτη, ενώ όταν η λοίμωξη συσχετίζεται με ιατρογενή αίτια η μέση ηλικία των ασθενών κυμαίνεται από 50 έως 60 έτη (155,156).

Το μολυσμένο αίμα αποτελεί τη συχνότερη πηγή μετάδοσης του HCV και η μόλυνση μπορεί να συμβεί κατά την ενδοφλέβια χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών με σύριγγα μολυσμένη από τον HCV, κατά την πραγματοποίηση ιατρικών πράξεων με μη αποστειρωμένα όργανα, κατά την αιμοκάθαρση νεφροπαθών σε μηχάνημα με μολυσμένα φίλτρα, σπάνια σήμερα κατά τη μετάγγιση αίματος, ενώ σπάνια έχουμε μετάδοση και κατά τον τοκετό από μολυσμένη μητέρα στο παιδί ή μέσω σεξουαλικής επαφής. Εξαιρέση σε αυτό αποτελεί η χωρίς προστασία σεξουαλική επαφή μεταξύ ανδρών, ιδίως όταν συνυπάρχει HIV λοίμωξη (157,158). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι, σε μεγάλες σειρές ασθενών με HCV λοίμωξη, στο 40% των ασθενών δεν ανευρίσκεται ο τρόπος μετάδοσης του ιού (κρυψιγενής λοίμωξη).

Ο ιός εμφανίζει 6 κύριους γονοτύπους, με τους 4 πρώτους να είναι οι συχνότεροι, ο γονότυπος 5 να θεωρείται ενδημικός στις βόρειες περιοχές της Νότιας Αφρικής και ο γονότυπος 6 να ενδημεί πρωτίστως στην Ασία (159). Ο HCV έχει χρόνο επώασης που κυμαίνεται 2 εβδομάδες έως 6 μήνες, ενώ κατά την πρωτολοίμωξη έως και το 80% των ασθενών είναι ασυμπτωματικοί. Όταν οι ασθενείς έχουν κλινικές εκδηλώσεις αυτές είναι άλγος δεξιού υποχονδρίου, πυρέτιο, αίσθημα κόπωσης, ναυτία με τάση για έμετο, ενώ ίκτερος παρατηρείται στο 30% των ασθενών (160,161). Περιπτώσεις εκδήλωσης HCV λοίμωξης με κλινική εικόνα κεραυνοβόλου ηπατίτιδα είναι εξαιρετικά σπάνιες (160,161). Από τους ασθενείς που έρχονται σε επαφή με τον ιό περίπου 75-85% θα μεταβούν σε μια χρόνια, ασυμπτωματική, λοίμωξη (160,161).

Η χρόνια HCV λοίμωξη αποτελεί, στο Δυτικό κόσμο, το συχνότερο αίτιο τελικού σταδίου ηπατικής ανεπάρκειας, ΗΚΚ και θανάτου λόγω ηπατικής ανεπάρκειας, αποτελεί δε την αιτία για το 25% περίπου των μεταμοσχεύσεων παγκοσμίως (160). Η φυσική πορεία της χρόνιας HCV λοίμωξης είναι μακροχρόνια, χαρακτηρίζεται από εμμένουσα ηπατική φλεγμονή που συνήθως προκαλεί κίρρωση μετά από 20-30 χρόνια σε ποσοστά που κυμαίνονται από 2-3% έως 51%, (162,163). Σοβαρό πρόβλημα ως προς την έγκαιρη αντιμετώπιση της HCV λοίμωξης αποτελεί η έλλειψη συνήθως συμπτωμάτων τόσο στην οξεία όσο και στη χρόνια φάση της νόσου, με αποτέλεσμα η διάγνωση να καθυστερεί και πολλές φορές να γίνεται τυχαία.

Η φυσική πορεία της χρόνιας HCV λοίμωξης μέχρι την εκδήλωση κίρρωσης επιταχύνεται από διάφορους παράγοντες, όπως η HBV ή HIV συλλοίμωξη, η κατάχρηση αλκοόλης, ο σακχαρώδης διαβήτης, η ύπαρξη παχυσαρκίας, το ανδρικό φύλο, η μεγάλη ηλικία, αλλά και από γενετικούς παράγοντες (164-166).

Όσον αφορά τη θεραπεία της χρόνιας HCV λοίμωξης, η εμφάνιση των αμέσως δρώντων αντιϊκών φαρμάκων (Direct-acting antivirals, DAA) το 2011 έχει αλλάξει τόσο πολύ το θεραπευτικό τοπίο του νοσήματος που επέτρεψε στον WHO να βάλει σα στόχο την εξαφάνιση του ιού από τον παγκόσμιο πληθυσμό έως το 2030 (167). Ειδικότερα, στα πλεονεκτήματα των τελευταίας γενιάς DAAs συμπεριλαμβάνονται η δράση τους σε όλους τους γονότυπους του ιού, η σπάνια εκδήλωση ανεπιθύμητων δράσεων και κυρίως η εκρίζωση του ιού στο 90% έως 95% των ασθενών με HCV λοίμωξη που θα λάβουν θεραπεία, ανεξάρτητα εάν είναι πρωτοθεραπευόμενοι ή επαναθεραπευόμενοι, με ή χωρίς κίρρωση (168-172).

B. Στους ασθενείς με HIV λοίμωξη

Παγκοσμίως, 2,75 εκατομμύρια άνθρωποι νοσούν από HIV/HCV συλλοίμωξη, οι περισσότεροι από αυτούς κατοικούν στην Αφρική και τη Νοτιοανατολική Ασία, ενώ το 60% αυτών είναι χρήστες ενδοφλεβίων εξαρτησιογόνων ουσιών (173,174). Όπως έχει φανεί σε αρκετές μελέτες η φυσική πορεία της HCV λοίμωξης επηρεάζεται σημαντικά, όταν υπάρχει συλλοίμωξη με τον HIV. Έτσι είναι πλέον γνωστό ότι ο HIV αυξάνει την ικανότητα του HCV να προάγει τα επίπεδα του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού βήτα-1 (transforming growth factor-beta1, TGF-b1), ο οποίος οδηγεί σε διαταραχή της ανοσολογικής απάντησης έναντι του ιού και επιτάχυνση της ινωτικής διαδικασίας, με αποτέλεσμα η κίρρωση να επέρχεται σε περίπου 10 έτη, σε αντίθεση με τα 20-30 έτη που απαιτούνται για τους ασθενείς με HCV μονολοίμωξη. Επιπροσθέτως σε ασθενείς με HCV/HIV συλλοίμωξη παρατηρείται αύξηση του ιϊκού φορτίου του HCV (HCV RNA), που έχει ως ενδεχόμενη συνέπεια την αύξηση εκδήλωσης ηπατοκυτταρικού καρκίνου (175-177).

Αρχικά και έως το 2011 η θεραπεία της HCV λοίμωξης στο πλαίσιο της HIV/HCV συλλοίμωξης ήταν ιδιαίτερα δύσκολη, λόγω των πολύ χαμηλών ποσοστών εκρίζωσης του HCV, αλλά και των πολλών ανεπιθύμητων δράσεων και της χαμηλής συμμόρφωσης των ασθενών στην αγωγή με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη (178,179). Μετά το 2011, με τη χορήγηση των πρώτης γενιάς DAA (bocoprevir, telaprevir) επετεύχθησαν υψηλότερα ποσοστά εκρίζωσης του HCV, αλλά παρέμειναν οι σοβαρές ανεπιθύμητες δράσεις αυτών και προσετέθησαν αρκετές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με τα χορηγούμενα για τον HIV αλλά και άλλα φάρμακα (180-183). Σήμερα, με τη χορήγηση των νεότερων DAA επετεύχθη εκρίζωση του HCV σε ποσοστά πάνω από 90% των ασθενών ασχέτως του επιπέδου των CD4 (+) λεμφοκυττάρων των ασθενών, ενώ η μικρή διάρκεια της

θεραπείας, από 8 έως 12 εβδομάδες για μη κίρρωτικούς ασθενείς, και οι σημαντικά λιγότερες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, κάνει τη θεραπεία άριστα ανεκτή και το στόχο εκρίζωσης του HCV στους ασθενείς με HIV/HCV συλλοίμωξη απόλυτα εφικτό (184-187).

2.2.5. Λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας E (HEV)

A. Στο γενικό πληθυσμό

Ο HEV είναι ένας μονής έλικας RNA ιός της οικογενείας *Hepeviridae*, που ταυτοποιήθηκε το 1983. Η HEV λοίμωξη θεωρείται ενδημική στην Αφρική, στο Μεξικό, τη Μέση Ανατολή και σε αρκετές περιοχές της Ασίας (νότια, κεντρική και νοτιοανατολική) (188). Σε αυτές τις περιοχές επικρατούν κυρίως οι γονότυποι 1 και 2 του ιού, στους οποίους και αποδίδονται ετησίως περίπου 20 εκατομμύρια νέες λοιμώξεις, 3,4 εκατομμύρια περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας E και 70000 θάνατοι (189). Στην Ευρώπη, αν και μέχρι πρόσφατα θεωρείτο ότι η νόσος είναι εξαιρετικά σπάνια, αρκετές μελέτες την τελευταία δεκαετία διαψεύδουν αυτή την άποψη. Δυστυχώς ο εκτιμώμενος επιπολασμός φαίνεται να εξαρτάται σημαντικά από τον τρόπο εκτίμησης του IgG αντισώματος έναντι του HEV, με τα kit των διαφόρων εταιρειών να δίνουν διαφορετικά αποτελέσματα, με αποτέλεσμα να εμφανίζονται επιπολασμοί από 1.8% έως και 17% , με anti-HEV IgM από 0.14%-6.54% και HEV RNA από 0% έως 0.1% (190). Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι το εύρημα ότι ο ιός ενδημεί στη Νότια Γαλλία, έχοντας επιπολασμό μεγαλύτερο του 50% (191). Αντίθετα με τις υπόλοιπες περιοχές, στην Ευρώπη φαίνεται να ενδημεί ο γονότυπος 3, ο οποίος σχετίζεται με τη βρώση χοιρινού κρέατος (192).

Η μετάδοση του HEV γίνεται με την κοπρανοστοματική οδό, προκαλώντας συνήθως ασυμπτωματική ή με ήπια συμπτώματα οξεία ηπατίτιδα. Η HEV λοίμωξη εκδηλώνεται με κλινική εικόνα οξείας ικτερικής ηπατίτιδας, σε ποσοστό που κυμαίνεται από 5% έως 30%, και διαρκεί από 2 έως 6 εβδομάδες, χαρακτηριζόμενη από πρόδρομη φάση διάρκειας 1 εβδομάδας περίπου με μη ειδικά συμπτώματα, όπως πυρέτιο, ναυτία, εμέτους, μυαλγίες, αίσθημα αδυναμίας, η οποία ακολουθείται από την ικτερική φάση διάρκειας ολίγων ημερών έως εβδομάδων, που χαρακτηρίζεται από την υπέρχρωση των ούρων και την ικτερική χροιά των επιπεφυκότων, εκδηλώσεις που σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς υποχωρούν χωρίς επιπλοκές (193). Η HEV λοίμωξη σπανίως, από 0,5% έως 4%, εκδηλώνεται με την κλινική εικόνα της κεραυνοβόλου ηπατίτιδας, ποσοστό που αυξάνει εάν η λοίμωξη αφορά ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή εγκυμονούσες γυναίκες, (194, 195). Η HEV λοίμωξη, εκτός των εκδηλώσεων από το ήπαρ, μπορεί να εμφανίσει και εξωηπατικές επιπλοκές, όπως από το

περιφερικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα, τους νεφρούς, το πάγκρεας, καθώς και από το αιμοποιητικό σύστημα, προκαλώντας θρομβοπενία ή απλαστική αναιμία (196). Οι εγκυμονούσες γυναίκες με λοίμωξη από τον HEV με γονότυπο 1 ή 2, εμφανίζουν μια ιδιαίτερη και σοβαρή κλινική εικόνα με θνητότητα που εγγίζει το 15-20%, ενώ εκδηλώνουν πολύ συχνότερα επιπλοκές της εγκυμοσύνης όπως εκλαμψία, μητρορραγία, πρόωμο τοκετό και ενδομήτριο θάνατο του εμβρύου (197,198).

Στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με HEV λοίμωξη η νόσος διαδράμει ως οξεία ηπατίτιδα και αποκαθίσταται χωρίς να μεταπίπτει σε χρόνια λοίμωξη, όμως τα τελευταία χρόνια όλο και συχνότερα αναφέρονται στη βιβλιογραφία περιστατικά με χρόνια HEV λοίμωξη. Χαρακτηριστικό των ασθενών με χρόνια HEV λοίμωξη, πλην ελάχιστων περιστατικών, είναι ότι είναι ανοσοκατεσταλμένοι. Έτσι η μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, η λοίμωξη από τον HIV, η λήψη χημειοθεραπείας σε ασθενείς με λεμφώματα και η λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής, κυρίως tacrolimus, αποτελούν παράγοντες κινδύνου για χρόνια HEV λοίμωξη, η οποία οδηγεί σε λίγα χρόνια σε κίρρωση του ήπατος (188,199,200).

Η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με HEV λοίμωξη πρωτίστως είναι υποστηρικτική, αν και η χορήγηση ριμπαβιρίνης φαίνεται ότι έχει θέση στην αντιμετώπισή τους, όμως η τοξικότητα του φαρμάκου στις έγκυες γυναίκες, που αποτελούν την ομάδα που εκδηλώνει συχνότερα επιπλοκές, την αποκλείει, ενώ στη βιβλιογραφία έχουν καταγραφεί και στελέχη του ιού ανθεκτικά στη ριμπαβιρίνη (201,202). Σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς έχει δοκιμασθεί η μείωση της ανοσοκαταστολής, με μέτρια όμως αποτελέσματα, ενώ στην Κίνα κυκλοφορεί εμβόλιο έναντι του ιού, το οποίο όμως ακόμη δεν είναι ευρέως διαδεδομένο.

B. Στους ασθενείς με HIV λοίμωξη

Ο επιπολασμός της HEV λοίμωξης σε οροθετικούς ασθενείς είναι συνάρτηση της περιοχής, έτσι σε μερικές χώρες της Αφρικής και της Ασίας υπερβαίνει το 40%, στην Ευρώπη κυμαίνεται από 10% έως 20% και στην Αμερική και την Ωκεανία είναι <10%, αν και τα αποτελέσματα εξαρτώνται σημαντικά από το χρησιμοποιούμενο kit για τον έλεγχο των αντισωμάτων (203,204). Στη μοναδική έρευνα που αφορά Έλληνες οροθετικούς ασθενείς ο επιπολασμός της HEV λοίμωξης είναι 7%, (205).

Έχει ήδη αναφερθεί ότι σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς η HEV λοίμωξη εκδηλώνεται με οξεία ηπατίτιδα ενώ σε ανοσοκατεσταλμένους, όπως οι ασθενείς με HIV λοίμωξη, μπορεί να προκαλέσει χρόνια ηπατίτιδα, η οποία ταχέως εξελίσσεται σε κίρρωση, όπως και επεισόδια

αναζωπύρωσης του ιού (206). Στις περισσότερες μελέτες δεν έχει καταγραφεί διαφορά μεταξύ γενικού πληθυσμού και οροθετικών ασθενών με HEV λοίμωξη, ως προς τα ηπατικά ή εξωηπατικά κλινικά συμπτώματα ή ως προς την πιθανότητα εκδήλωσης σοβαρής οξείας ηπατίτιδας, όμως σε μια μελέτη η επίπτωση της βαρείας οξείας ηπατίτιδας όπως και των νευρολογικών επιπλοκών ήταν μικρότερη στους οροθετικούς ασθενείς (207,208).

Η θεραπευτική προσέγγιση της HEV λοίμωξης, όπως έχει ήδη αναφερθεί, περιορίζεται στη χορήγηση ριμπαβιρίνης, που αν και οι πληροφορίες από τη διεθνή βιβλιογραφία είναι περιορισμένες, φαίνεται ότι έχει καλά αποτελέσματα, ενώ κάθε ασθενής με HIV/HEV συλλοίμωξη, πρέπει να λαμβάνει αντιρετροϊκή αγωγή, καθώς έτσι μειώνεται η πιθανότητα χρονιότητας της νόσου (209).

2.3 Αλκοολική νόσος του ήπατος

A. Στο γενικό πληθυσμό

Ως κατάχρηση αλκοόλης ορίζεται η κατανάλωση 8 ή περισσότερων ποτών την εβδομάδα για τις γυναίκες και 15 ή περισσότερων ποτών για τους άνδρες, όπως και η κατανάλωση 4 ποτών για τις γυναίκες ή 5 για τους άνδρες σε περίπου 2 ώρες, για τουλάχιστον 5 ημέρες το μήνα (210)

Η αλκοολική ηπατική νόσος συγκαταλέγεται μεταξύ των συχνότερων αιτιών ηπατικής βλάβης στις χώρες του Δυτικού κόσμου, καθώς έως και 25% των ασθενών με κίρρωση αναφέρουν κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης στο ιστορικό τους (211,212). Παρά το γεγονός, ότι η πλειοψηφία των καταχραστών αλκοόλ εμφανίζει ηπατική στεάτωση, μόνο ένα μικρό ποσοστό τους καταλήγει σε κίρρωση. Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την πρόοδο σε κίρρωση των ασθενών αυτών, με σημαντικότερους τη διάρκεια και ποσότητα κατανάλωσης της αλκοόλης, την παχυσαρκία, το θήλυ φύλο, το κάπνισμα, γενετικοί παράγοντες, αλλά και συνυπάρχουσες ηπατικές νόσους, όπως χρόνιες ηπατίτιδες, αιμοχρωμάτωση και μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (213, 214).

Η ηπατική τοξικότητα από το αλκοόλ προκαλείται μέσω πολλαπλών παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Ο μεταβολισμός της αιθυλικής αλκοόλης στο ήπαρ γίνεται σε δύο στάδια, μέσω οξειδωτικών και μη οξειδωτικών μονοπατιών. Στο οξειδωτικό μονοπάτι σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η αλκοολική αφυδρογονάση και η αφυδρογονάση της ακεταλδεΐδης, οι οποίες μετατρέπουν την αιθανόλη σε ακεταλδεΐδη η πρώτη και την ακεταλδεΐδη σε ακετοξικό οξύ η δεύτερη (215). Η κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης της

ακεταλδεΐδης στο ήπαρ, η οποία με άμεσο τρόπο οδηγεί σε ηπατική φλεγμονή, παραγωγή εξωκυττάριας ουσίας (extracellular matrix, ECM) και ίνωση (216). Επιπλέον, η ακεταλδεΐδη προκαλεί αυξημένη παραγωγή TGF- β , που διεγείρει τα αστεροειδή κύτταρα μετατρέποντάς τα σε ινοβλάστες, που με τη σειρά τους επιδεινώνουν τη φλεγμονή και αυξάνουν την παραγωγή ινώδους ιστού (217).

Η μεταβολή του ενδοκυττάριου πηλίκου του οξειδωμένου προς μη οξειδωμένο νικοτινάμινο-αδένινο-νουκλεοτιδίου (NAD⁺/NADH), που παρατηρείται σε άτομα με αυξημένη λήψη αλκοόλης, είναι ένας ακόμη παθοφυσιολογικός μηχανισμός ηπατοτοξικότητας του αλκοόλ. Η μεταβολή αυτή προκαλεί διαταραχή στις μιτοχονδριακές βιοχημικές αντιδράσεις και στην έκφραση γονιδίων στον πυρήνα. Ο μεταβολισμός του NADH απαιτεί αυξημένες ποσότητες οξυγόνου προκαλώντας ιστική υποξία, πρωτίστως πέριξ των ηπατικών φλεβών, με συνέπεια τη νέκρωση του ηπατικού παρεγχύματος πέριξ των περιοχών αυτών, (218,219).

Ο μη οξειδωτικός μεταβολισμός της αλκοόλης γίνεται κυρίως από την καταλάση, ένα ένζυμο των υπεροξειδοσωμάτων, η οποία βοηθά στο σχηματισμό εστέρων λιπαρών οξέων, που σε κατάχρηση αλκοόλης, υπερπαράγονται και προκαλούν σταδιακά ηπατική στεάτωση. (213, 220).

Ένας ακόμη παθοφυσιολογικός μηχανισμός βλαπτικής ηπατικής δράσης της αλκοόλης, είναι η τοξική δράση της στο ενδοθήλιο του εντέρου, με συνέπεια τη διάσπαση του εντερικού φραγμού με επακόλουθο αυξημένη ποσότητα LPS των Gram (-) βακτηριδίων του εντέρου να προσάγεται στο ήπαρ, όπου και προσδένεται στα κύτταρα Kupffer, με τη δράση πρωτεΐνης που συνδέει την LPS στα κύτταρα αυτά (LPS binding protein). Οι διεργασίες αυτές προκαλούν διέγερση του μονοπατιού του υποδοχέα toll-like receptor 4 (TLR4), που τελικά ενεργοποιεί τον μεταγραφικό παράγοντα NF- κ B και οδηγεί στην έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, ιδίως του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (TNF- α) (221,222). Ο TNF- α , τέλος, προκαλεί περαιτέρω ηπατική βλάβη, τόσο μέσω της επιδείνωσης της εντερικής διαπερατότητας, όσο και μέσω της διατήρησης της φλεγμονής στο ήπαρ (223).

B. Στους ασθενείς με HIV λοίμωξη

Οι ασθενείς με HIV λοίμωξη φαίνεται να εμφανίζουν υψηλά ποσοστά κατάχρησης αιθυλικής αλκοόλης. Έτσι οι οροθετικοί ασθενείς εμφανίζουν διπλάσιο με τριπλάσιο επιπολασμό διαταραχής χρήσης αλκοόλ, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, με το 8-12% αυτών να κάνει κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης (224,225). Η βλαπτική δράση του αλκοόλ

στους ασθενείς με HIV λοίμωξη φαίνεται ότι είναι έμμεση, δηλαδή εξ αιτίας της χρήσης αλκοόλ, δεν έχουν καλή συμμόρφωση στη λήψη της ART, αν και μελέτες σε ποντικούς συσχετίζουν την αυξημένη λήψη αλκοόλ με αυξημένο HIV RNA και ταχύτερη εξέλιξη σε AIDS (226). Επιπλέον η κατάχρηση αλκοόλης ενοχοποιείται και για την εκδήλωση πολλαπλών άλλων προβλημάτων των οροθετικών ασθενών, όπως π.χ. η καρδιαγγειακή νόσος, η εκδήλωση ινσουλινοαντίστασης και σακχαρώδη διαβήτη, οι νευροψυχιατρικές διαταραχές, αλλά και η πρόωμη κυτταρική γήρανση που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς (227).

Ειδικότερα όσον αφορά το ήπαρ, η κατάχρηση αλκοόλης έχει συσχετισθεί με αυξημένη θνητότητα τόσο λόγω επιβάρυνσης της ηπατικής λειτουργίας και πρόκλησης ηπατικής ανεπάρκειας, όσο και από οποιοδήποτε άλλο αίτιο (228).

2.4 Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος

A. Στο γενικό πληθυσμό

Ως μη αλκοολική λιπώδη νόσος του ήπατος (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) ορίζουμε ένα σύνολο από ηπατικές διαταραχές, οι οποίες ξεκινούν από την απλή ηπατική στεατώση και τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα και φτάνουν έως τη σημαντική ίνωση και κίρρωση του ήπατος (229,230). Η διάγνωση τίθεται με την ιστολογική επιβεβαίωση εναπόθεσης λίπους τουλάχιστον στο 5% του συνόλου των ηπατοκυττάρων με ή χωρίς την ύπαρξη σωματίων Mallory και την απουσία ιστορικού αυξημένης λήψης αλκοόλης. Περίπου το 25-40% των ασθενών με NAFLD αναπτύσσουν μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) που χαρακτηρίζεται από σημαντική λοβιδιακή φλεγμονή και περικολλοειδική ίνωση που μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση ,ενώ αυξάνει και την πιθανότητα εκδήλωσης ΗΚΚ (231-233).

Η NAFLD αποτελεί σήμερα τη συχνότερη ηπατική νόσο των κατοίκων των ανεπτυγμένων χωρών, ο επιπολασμός της NAFLD παγκοσμίως κυμαίνεται από 6% έως 35% με διάμεσο επιπολασμό 20%, ενώ στην Ευρώπη είναι περίπου 25% με 26% (234,235). Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης NAFLD προσομοιάζουν εκείνων του μεταβολικού συνδρόμου, όπως η κεντρική παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η αντοχή στην ινσουλίνη, καθώς και γενετικοί παράγοντες, όπως οι μεταλλάξεις στα γονίδια PNPLA3 και TM6SF2 (236-238).

Αρχικά επιστεύετο ότι η NASH είναι το αποτέλεσμα δράσεων δύο διαδοχικών βλαπτικών παραγόντων ('χτυπημάτων') στο ήπαρ, όμως σήμερα είναι αποδεκτό ότι η ηπατική φλεγμονή, ο ηπατοκυτταρικός θάνατος και η ηπατική ίνωση, που χαρακτηρίζουν τη NASH, είναι το αποτέλεσμα βλαπτικών δράσεων μέσω πολλών παράλληλων δρόμων. Σε αυτή τη διαδικασία σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει η απώλεια της ισορροπίας ανάμεσα στην έκκριση κυτταροκινών και αδιποκινών από το λιπώδη ιστό, η διατροφή πλούσια σε trans λιπαρά οξέα, η αυξημένη χοληστερόλη, η αυξημένη κατανάλωση σιδήρου και η μειωμένη χαλκού ενώ πρόσφατες μελέτες συσχετίζουν την εκδήλωση NASH με τη διαταραχή του εντερικού μικροβιώματος,(239). Οι σημαντικότεροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί πρόκλησης NASH συσχετίζονται με την τοξική δράση των ελεύθερων λιπαρών οξέων και της γλυκόζης στο ηπατικό παρέγχυμα, τη δυσλειτουργία των ηπατοκυτταρικών μιτοχονδρίων, τη διέγερση των TLR4 των ηπατοκυττάρων από ενδοτοξίνες του εντέρου και ιδιαίτερα με την πρόκληση οξειδωτικού stress στα ηπατικά κύτταρα που οδηγεί στη νέκρωσή τους (240-242).

Αν και πολλά φάρμακα βρίσκονται σε φάσεις 2 ή 3 μελέτης, όσον αφορά την αντιμετώπιση της NAFLD και της NASH, έως τώρα κανένα δεν έχει πάρει έγκριση για το νόσημα αυτό. Έτσι η Αμερικανική Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος, βάσει μιας παλαιότερης μελέτης, προτείνει τη χορήγηση της βιταμίνης E ή της πιογλιταζόνης σε ασθενείς με NASH, προειδοποιώντας ταυτόχρονα για την αποφυγή λήψης υψηλών δόσεων βιταμίνης E, που έχουν συσχετιστεί με αυξημένη θνητότητα και αυξημένη επίπτωση του καρκίνου του προστάτη, καθώς και για τους κινδύνους από την κατακράτηση ύδατος και την αύξηση βάρους που μπορεί να προκαλέσει η πιογλιταζόνη (243,244). Ιδανικότερη, λοιπόν, προσέγγιση των ασθενών με NAFLD θεωρούνται η άσκηση, η απώλεια σωματικού βάρους και η υγιεινή διατροφή, ενώ σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία και NAFLD, η υπολιπιδαιμική αγωγή μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και πιθανότατα βελτιώνει την ηπατοκυτταρική βλάβη (245,246). Δεδομένης της αύξησης του προσδόκιμου των οροθετικών ασθενών και της επιτυχούς αντιμετώπισης τόσο της HBV, όσο και της HCV λοίμωξης, η NAFLD πρόκειται, πιθανότατα, να μετατραπεί στο μείζον ηπατολογικό πρόβλημα των οροθετικών ασθενών τα επόμενα χρόνια.

B. Στους ασθενείς με HIV λοίμωξη

Ο επιπολασμός της NAFLD σε ασθενείς με HIV λοίμωξη εμφανίζει γεωγραφική κατανομή, με το μέσο επιπολασμό να κυμαίνεται από 28% έως 48% (247-249). Αν και οι κλασσικοί

παράγοντες κινδύνου που ισχύουν για το γενικό πληθυσμό, ισχύουν και για τους ασθενείς με HIV λοίμωξη, υπάρχουν αρκετές μελέτες στις οποίες υποστηρίζεται ότι και ο ίδιος ο HIV συμβάλλει στην εμφάνιση NAFLD στο συγκεκριμένο πληθυσμό. Ειδικότερα, έχει διαπιστωθεί, σε μελέτες ασθενών με HIV λοίμωξη που δεν λαμβάνουν ART, ότι οι οροθετικοί ασθενείς εμφανίζουν αυξημένο επιπολασμό ηπατικής στεάτωσης σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, καθώς και αυξημένη αντοχή σε ινσουλίνη, που οδηγεί τελικά σε NAFLD, (250,251). Η εκδήλωση της αντοχής στην ινσουλίνη αποδίδεται στην υπερέκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως π.χ. ο TNF-α και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), τα επίπεδα των οποίων είναι αυξημένα σε ασθενείς με HIV λοίμωξη (252).

Ο HIV φαίνεται επίσης να ευθύνεται και για την εκδήλωση υπερλιπιδαιμίας, αφού έχει παρατηρηθεί σε μελέτες ότι άτομα με HIV λοίμωξη χωρίς θεραπεία εμφανίζουν μείωση των επιπέδων της HDL και αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στο αίμα τους, κάτι που επιδεινώνεται ανάλογα με το υικό φορτίο του HIV RNA στο αίμα των ασθενών (253-255).

Η χορήγηση ART μπορεί να αποτελέσει έναν ακόμη επιβαρυντικό παράγοντα εκδήλωσης ηπατικής στεάτωσης στους ασθενείς με HIV λοίμωξη, μέσω δυο διαφορετικών δρόμων. Πρώτον τα αντιρετροϊκά φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν στους ασθενείς υπερλιπιδαιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη και δεύτερον σημαντική μιτοχονδριακή δυσλειτουργία των ηπατοκυττάρων και ηπατική στεάτωση. Ειδικότερα οι NRTIs, ιδίως της πρώτης γενιάς, όπως τα stavudine, didanosine και zalcitabine, μπορεί να εμφανίσουν τοξικότητα στα μιτοχόνδρια των ηπατοκυττάρων, η οποία οδηγεί σε NAFLD μέσω πολλών μηχανισμών (256). Έτσι εμφανίζεται αύξηση της απόπτωσης των λιποκυττάρων και εκδήλωση λιποδυστροφίας μέσω άγνωστων μηχανισμών, καθώς και μιτοχονδριακή δυσλειτουργία στα ηπατοκύτταρα που οδηγεί σε μειωμένη οξείδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων και αυξημένη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ (257-259). Εκτός των NRTIs, και οι PIs, ιδιαίτερα της πρώτης γενιάς, όπως τα indinavir και ritonavir, οδηγούν σε αυξημένη σύνθεση της απολιποπρωτεΐνης Β, η οποία μεταφέρει τις χαμηλής και πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (Low density Lipoproteins (LDL) και Very low density Lipoproteins (VLDL) αντίστοιχα) όπως και τα τριγλυκερίδια στην κυκλοφορία, (260).) Επιπλέον, οι πρώτης γενιάς PIs, κυρίως το indinavir, αναστέλλουν τη δράση του GLUT-4 υποδοχέα και οδηγούν σε υπεργλυκαιμία και υπερινσουλιναίμια, (261). Σε αντίθεση με τους NRTIs και τους PIs, οι υπόλοιπες κατηγορίες των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην ART δε φαίνεται να αυξάνουν την πιθανότητα πρόκλησης NAFLD, ενώ το Dolutavirine, φάρμακο που ανήκει στην κατηγορία των NNRTIs, εμφάνισε μείωση των επιπέδων της LDL και των τριγλυκεριδίων, όταν σε μελέτες,

συγκρίθηκε με τα Efavirenz και Darunavir, φάρμακα που ανήκουν στην ίδια φαρμακευτική κατηγορία (262).

Στους ασθενείς HIV λοίμωξη, εκτός από τον ίδιο τον ιό και τη χορηγούμενη ART, NAFLD προκαλούν και άλλα αίτια. Επιπλέον, η αυξημένη επιβίωση των ασθενών με HIV λοίμωξη τους επιβαρύνει, όπως και το γενικό πληθυσμό, με τα προβλήματα υγείας των ηλικιωμένων, όπως η υπέρταση, η μείωση μυϊκής μάζας σώματος και η αύξηση του λιπώδους ιστού και του δείκτη μάζας σώματος (Body-mass index, BMI). Σε πρόσφατη μετανάλυση σχετικών μελετών υποστηρίζεται ότι ο αυξημένος BMI, η αυξημένη περιμέτρος μέσης, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η αρτηριακή υπέρταση και τα αυξημένα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στο περιφερικό αίμα, αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση NAFLD σε ασθενείς με HIV μονολοίμωξη (265).

3. ΙΝΩΣΗ ΗΠΑΤΟΣ/ ΚΙΡΡΩΣΗ

3.1 Κίρρωση

Το τελευταίο στάδιο εξέλιξης κάθε χρόνιας ηπατικής νόσου είναι η κίρρωση, που χαρακτηρίζεται από τη διάχυτη παρουσία στο ηπατικό παρέγχυμα αναγεννητικών όζων. Οι αναγεννητικοί όζοι περικλείονται από ινώδη ιστό, που προκαλεί σταδιακή εκφύλιση του ηπατικού παρεγχύματος και αντικατάστασή του από ινώδη ιστό, καθώς και αλλαγή της αρχιτεκτονικής δομής του ήπατος με συνέπεια τη διαταραχή της ηπατικής αγγείωσης (266,267). Η ασκούμενη πίεση στα αγγεία του ήπατος από τον ινώδη ιστό που περιβάλλει τους αναγεννητικούς όζους προκαλεί αυξημένη αντίσταση στη ροή του αίματος στο ήπαρ, που εκφράζεται ως αυξημένη πίεση στην πυλαία φλέβα, προκαλώντας πυλαία υπέρταση, ενώ επηρεάζει και τη συνθετική ικανότητα του ήπατος. Στο παρελθόν, η κίρρωση θεωρείτο το τελικό στάδιο μιας σταδιακά εξελισσόμενης ηπατικής νόσου. Σήμερα η θεώρηση αυτή έχει αλλάξει, καθώς αφ' ενός η θνητότητα των κίρρωτικών ασθενών διαφέρει σημαντικά, φτάνοντας από το 1% έως το 57% ανά έτος, και αφ' ετέρου η αντιμετώπιση του αιτίου της κίρρωσης, πχ με αντιϊκή θεραπεία έναντι της HBV ή HCV λοίμωξης ή με την αποχή από το αλκοόλ, μπορεί να οδηγήσει σε υποστροφή της (268-270). Αποτέλεσμα αυτού είναι η κίρρωση να θεωρείται σήμερα ως το πλέον προχωρημένο στάδιο μιας δυναμικής κατάστασης, της ηπατικής ίνωσης, αλλά όχι το τελικό στάδιο αυτής, έτσι ώστε πολλοί

παθολογοανατόμοι να προτείνουν την αντικατάσταση του όρου ‘κίρρωση’ με τον όρο ‘προχωρημένη ηπατική νόσος’ (271).

Η αιτιολογία της ηπατικής ίνωσης/κίρρωσης διαφέρει από χώρα σε χώρα και από ήπειρο σε ήπειρο. Έτσι, στις δυτικές χώρες πρωτίστως η αλκοολική και μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος και δευτερευόντως η χρόνια HCV λοίμωξη αποτελούν τα κύρια αίτια ηπατικής κίρρωσης, ενώ στην Ασία και την Αφρική η HBV λοίμωξη φαίνεται να είναι το κυριότερο αίτιο αυτής (272-274).

Παθοφυσιολογικά η μετάβαση από τη χρόνια ηπατική νόσο στην κίρρωση προϋποθέτει την παρουσία χρόνιας ηπατικής φλεγμονής, ενεργοποίησης των αστεροειδών κυττάρων και μετατροπή τους σε μυοϊνοβλάστες, καθώς και καταστροφής της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής της ηπατικής αγγείωσης, (275).

Τα αστεροειδή ηπατικά κύτταρα, των οποίων η φυσιολογική λειτουργία είναι η αποθήκευση βιταμίνης A και άλλων ρετινοειδών, μετά από πολλαπλά επεισόδια ηπατικής βλάβης ή έκθεσης σε προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως ο TGF- β , ο προερχόμενος από τα αιμοπετάλια αυξητικός παράγοντας (Platelet derived growth factor, PDGF), ο TNF- α και η ιντερλευκίνη-1 (Interleukin-1, IL-1) ενεργοποιούνται και μετατρέπονται σε μυοϊνοβλάστες. Η ενεργοποίηση των αστεροειδών κυττάρων χαρακτηρίζεται αρχικά από κυτταρικό πολλαπλασιασμό και μετανάστευση τους και στη συνέχεια από έκκριση μεγάλης ποσότητας εξωκυττάριας ουσίας και κολλαγόνου, που οδηγεί σε ηπατική ίνωση (276-278). Στην ίνωση του ήπατος συμβάλλουν, εκτός από τα αστεροειδή κύτταρα, τόσο τα επιθηλιακά κύτταρα των ηπατικών κολποειδών, όσο και τα κύτταρα Kupffer και τα ηπατοκύτταρα.

Βασική σημασία στην ηπατική δυσλειτουργία της κίρρωσης παίζει η καταστροφή του θυριδωτού επιθηλίου των κολποειδών, παράλληλα με την έκκριση ιντερλευκίνης 33 (IL-33) από τα βλαμμένα επιθηλιακά κύτταρα των ηπατικών κολποειδών, η οποία διεγείρει τα ηπατικά κύτταρα και ευοδώνει την ίνωση, ενώ τα υγιή επιθηλιακά κύτταρα οδηγούν σε αποδιέγερση των αστεροειδών κυττάρων και αυξάνουν την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου, (279-281). Κρίσιμο ρόλο στη διαδικασία της ηπατικής ίνωσης έχουν επίσης τα κύτταρα Kupffer, τα μακροφάγα κύτταρα του ήπατος, που διεγείρονται από πολλούς παράγοντες όπως ιογενείς λοιμώξεις, αλκοόλ και τροφές πλούσιες σε λίπος και μπορούν να οδηγήσουν σε διέγερση των αστεροειδών κυττάρων, κυρίως μέσω έκκρισης TGF- β και TNF- α , (282,283). Επιπλέον, τα βλαμμένα ηπατοκύτταρα απελευθερώνουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) και άλλους διαμεσολαβητές της ίνωσης, οι οποίοι ενεργοποιούν τα αστεροειδή κύτταρα μετατρέποντάς τα σε μυοϊνοβλάστες, που εκκρίνουν

εξωκυττάρια θεμέλια ουσία, δημιουργώντας ινώδη ιστό, (284). Τέλος στο στάδιο της προχωρημένης κίρρωσης, τα ευρισκόμενα σε υποξία ηπατοκύτταρα αποτελούν την κύρια πηγή έκκρισης TGF- β , η παρουσία του οποίου επιβαρύνει την ήδη υπάρχουσα ίνωση, (285).

3.2 Διάγνωση κίρρωσης

3.2.1. Βιοψία ήπατος

Η καλύτερη διαγνωστική προσέγγιση κάθε ηπατικής ίνωσης/κίρρωσης, θεωρείται, έως και σήμερα, η ηπατική βιοψία, καθώς δίνει τη δυνατότητα τόσο της διάγνωσης του ηπατικού νοσήματος όσο και της εκτίμησης της βαρύτητας της ίνωσης που αυτό προκαλεί. Για τη σταδιοποίηση μάλιστα της βλάβης στην ηπατική βιοψία έχουν αναπτυχθεί διάφορα scores, με τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα από αυτά να είναι το Histology Activity Index (HAI), το οποίο βαθμολογεί τόσο τη φλεγμονή όσο και την ίνωση, το METAVIR score, το οποίο κατατάσσει την ίνωση σε 5 στάδια (F0-F4) και το Ishak score, το οποίο είναι ακόμη πιο λεπτομερές, χωρίζοντας την ίνωση σε 6 στάδια (286-288). Η βιοψία ήπατος γίνεται συνήθως διαδερμικά, μπορεί όμως να γίνει και διασφαγιτιδικά, σε περιπτώσεις αντένδειξης για διαδερμική βιοψία, όπως η ύπαρξη ασκитικής συλλογής, η αυξημένη αιμορραγική διάθεση του ασθενούς (που εκτιμάται μέσω του αριθμού των αιμοπεταλίων και του international normalized ratio, INR) και η μεγάλη παρουσία περικοιλιακού λίπους (289).

Παρά το γεγονός ότι η βιοψία ήπατος θεωρείται η καλύτερη εξέταση για την εκτίμηση της ηπατικής βλάβης και ίνωσης, είναι μια διαδικασία που δε στερείται μειονεκτημάτων, όπως: η ανάγκη ύπαρξης εξειδικευμένου προσωπικού για την πραγματοποίηση και την αξιολόγησή της (γαστρεντερολόγος/ηπατολόγος, ακτινολόγος και παθολογοανατόμος), καθώς και η ανάγκη νοσηλείας του ασθενούς τουλάχιστον για μια ημέρα, με αποτέλεσμα, για παράδειγμα, το κόστος κάθε βιοψίας στις ΗΠΑ να εκτιμάται στα 1558\$ (290,291). Επιπλέον η εκτίμηση της ηπατικής βιοψίας, παρά τη χρήση των διαφόρων scores, είναι υποκειμενική και τούτο διότι εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό, από την εμπειρία του παθολογοανατόμου, από την ποσότητα (επαρκής ιστός) και την ποιότητα του ληφθέντος ηπατικού ιστού, ενώ κανείς θα πρέπει να θυμάται ότι, κάποια από τα νοσήματα του ήπατος, το προσβάλλουν εστιακά και όχι διάχυτα, κάνοντας δυσκολότερη τη σωστή εκτίμηση της βλάβης μέσω της βιοψίας (292-294). Κλείνοντας, πρέπει να θυμόμαστε ότι η ηπατική βιοψία είναι επεμβατική μέθοδος και συνοδεύεται από σπάνιες αλλά υπαρκτές επιπλοκές, όπως είναι το άλγος, τοπικά ή στο δεξιό

ώμο (έως και στο 50% των ασθενών), η σοβαρή αιμορραγία (έως και στο 0,6%), ο τραυματισμός παρακείμενου οργάνου (περίπου 0,08%) και πρόκληση θανάτου στο 0,1%, των περιστατικών (295-297).

3.2.2. Μη επεμβατικοί βιοδείκτες ηπατικής ίνωσης

Με δεδομένο ότι η βιοψία ήπατος έχει σχετικούς κινδύνους, τα τελευταία χρόνια η επιστημονική ηπατολογική κοινότητα κάνει σημαντική προσπάθεια αντικατάστασης της ηπατικής βιοψίας με μη επεμβατικούς βιοδείκτες για την εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης (Non-invasive biomarkers, NIBM). Οι NIBM διακρίνονται σε εκείνους που χρησιμοποιούν αποκλειστικά δείκτες που ελέγχονται με εξετάσεις περιφερικού αίματος και σε εκείνους που χρησιμοποιούν είτε αποκλειστικά απεικονιστικά μέσα είτε συνδυασμό αυτών με εργαστηριακές αιματολογικές εξετάσεις.

A. Ελαστογραφία ήπατος

Ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος NIBM για την εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης είναι η ελαστογραφία ήπατος (Transient Elastography, TE), που ανήκει στους δείκτες που χρησιμοποιούν αποκλειστικά απεικονιστικά ευρήματα. Η TE βασίζεται στην υπόθεση ότι η αύξηση της ίνωσης του παρεγχύματος ενός οργάνου οδηγεί στη μείωση της ελαστικότητάς του με αντίστοιχη αύξηση της σκληρότητάς του (298, 299). Ειδικότερα, με τη χρησιμοποίηση ενός ειδικά διαμορφωμένου μηχανήματος υπερήχων και με τη βοήθεια κατάλληλης κεφαλής, γίνεται εκτίμηση της σκληρότητας του ηπατικού παρεγχύματος, σε έκταση κατά περίπου 100 φορές μεγαλύτερης εκείνης που εκτιμάται με την ηπατική βιοψία (300). Τα αποτελέσματα της TE σχετίζονται με την ταχύτητα διάδοσης του ήχου διαμέσου του παρεγχύματος του ήπατος και δίνονται σε KiloPascal (KPa). Κάθε αποτέλεσμα, ανάλογα με το νόσημα, αντιστοιχεί σε ένα στάδιο ίνωσης, που, σύμφωνα με το Metavir score, κατατάσσεται από F0 (φυσιολογικό ήπαρ) έως το F4 (κίρωση ήπατος). Η TE έχει εκτιμηθεί σε σύγκριση με τη βιοψία ήπατος στα περισσότερα από τα ηπατικά νοσήματα, επιτυγχάνοντας αξιόπιστα αποτελέσματα στην εκτίμηση της ίνωσης, τόσο σε ασθενείς με HBV και HCV λοίμωξη, όσο και σε αλκοολική και μη αλκοολική νόσο του ήπατος (301-303). Βέβαια, προβλήματα και αντενδείξεις έχει και η TE. Αναλυτικότερα, η αγορά του οργάνου της TE και η συντήρηση του έχουν υψηλό κόστος, απαιτείται έμπειρος χειριστής για αξιόπιστες μετρήσεις, ενώ τα αποτελέσματα επηρεάζονται και από παράγοντες εκτός της

ίνωσης όπως, π.χ. σε ηπατικές παθήσεις με έντονη νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα όπου το αποτέλεσμα της μέτρησης μπορεί να είναι ψευδώς υψηλό (304, 305). Επιπροσθέτως, η TE μπορεί να μην είναι ακριβής σε άτομα με αυξημένο σωματικό βάρος ή περικοιλιακό λίπος (304). Τέλος, το κάθε στάδιο της ηπατικής ίνωσης κατά Metavir, αντιστοιχεί σε ένα μεγάλο εύρος τιμών των αποτελεσμάτων της TE, με αποτέλεσμα τα οριακά αποτελέσματα να είναι ακόμη δυσκολότερο να εκτιμηθούν (306).

Για να αντιμετωπιστούν κάποια από αυτά τα προβλήματα έχει αναπτυχθεί η μαγνητική ελαστογραφία, που είναι συνδυασμός ελαστογραφίας και μαγνητικής τομογραφίας άνω κοιλίας, βελτιώνοντας κατά πολύ τα αποτελέσματα της TE, αλλά το κόστος της εξέτασης την καθιστά δυσπρόσιτη για τους περισσότερους ασθενείς.

B. Εργαστηριακοί δείκτες

Λόγω των προαναφερόμενων μειονεκτημάτων της TE, άλλοι μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί για την εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης. Οι μέθοδοι αυτές χρησιμοποιούν τα επίπεδα διάφορων δεικτών στο περιφερικό αίμα, που συνήθως είναι ένζυμα που αποθηκεύονται ή παράγονται στο ήπαρ, αλλά δυστυχώς δεν είναι ενδεικτικά ηπατοκυτταρικής καταστροφής. Τέτοιοι δείκτες είναι η χολερυθρίνη, η αλβουμίνη, η αλφα φετοπρωτεΐνη (alpha fetoprotein, aFP), η αλφα-2 μακροσφαιρίνη, οι απτοσφαιρίνες και η απολιποπρωτεΐνη A1. Κάθε δείκτης από τους προαναφερθέντες από μόνος του ουδόλως συμβάλλει στην εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης, όμως ο συνδυασμός αυτών με τη δημιουργία διάφορων scores μπορεί να δώσει αξιόπιστα αποτελέσματα στην κλινική πράξη, με τη χρησιμοποίηση απλών βιοχημικών ή και εξειδικευμένων δεικτών, μόνων ή σε συνδυασμό με απεικονιστικά ευρήματα (κυρίως ελαστογραφικά).

Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα scores, που στηρίζονται αποκλειστικά σε εργαστηριακούς δείκτες αναφέρονται στον πίνακα 3.1.

Τα τελευταία χρόνια, εκτός από τα προαναφερθέντα scores, χρησιμοποιούνται, σε ερευνητικό κυρίως επίπεδο, οι λεγόμενοι 'άμεσοι' δείκτες, που είναι ουσίες οι οποίες είτε σχετίζονται είτε βρίσκονται στην παραγόμενη από τα αστεροειδή κύτταρα εξωκυττάρια ουσία. Τέτοιες ουσίες είναι το προκολλαγόνο τύπου I και III, το τύπου IV κολλαγόνο, το υαλουρονικό οξύ και η λαμινίνη, που σχετίζονται με την εναπόθεση εξωκυττάρια ουσίας, ουσίες όπως οι μεταλλοπρωτεϊνάσες (Metalloproteinases, MMPs) 1, 2 και 9 και οι ιστικοί αναστολείς τους (Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinases, TIMPs) που σχετίζονται με

την αποικοδόμηση της εξωκυτταρίου ουσίας, καθώς και κυτταροκίνες που σχετίζονται με την ηπατική ίνωση, όπως οι TGF- β και TGF- α (307).

Πίνακας 3.1. Κάποια από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα μη επεμβατικά scores εκτίμησης της ηπατικής ίνωσης. Στον πίνακα φαίνεται το όνομα του δείκτη, η χρονιά που αυτός πρωτοχρησιμοποιήθηκε, τα νοσήματα στα οποία έχει χρησιμοποιηθεί, καθώς και τα AUROC, η θετική και αρνητική προγνωστική αξία του καθενός για σημαντική ίνωση.

ΔΕΙΚΤΗΣ	ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΕΤΟΣ	ΝΟΣΟΙ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΙ	ΑΥΡΟC ΓΙΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ	ΘΕΤΙΚΗ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ (%)	ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ (%)
AST/ALT ratio	AST, ALT	1998	HCV, NAFLD	-	100	81
BARD	BMI, AST, ALT, ΣΔ	2008	NAFLD	0.77	27	96
FIB-4	AST, ALT, Ηλικία, PLTs	2008	HCV/HIV, NAFLD	0.74-0.77	38	89
Forns Index	Ηλικία, PLTs γGT, Χοληστερόλη	2002	HCV	0.81-0.86	40	96
Hepascore	Χολερυθρίνη, γGT, Υαλουρονικό οξύ, A2 μακροσφαιρίνη, Ηλικία, Φύλο	2005	HCV, ALD	0.9-0.96	-	95-98
NAFLD fibrosis score	Ηλικία, BMI, PLTs, Alb, AST/ALT, ΣΔ	2007	NAFLD	0.82-0.88	74	-
APRI score	AST, PLts	2003	HCV, NAFLD, ALD	0.4-0.88	61-88	34-86
Fibrosis Probability Index	Ηλικία, AST, Χοληστερόλη, Αντίσταση στην ινσουλίνη, Λήψη αλκοόλης στο παρελθόν	2004	HCV	0.77-0.84	61	93
LOK index	AST, ALT, PLTs, INR	2005	HCV	0.78-0.9	-	-
Fibrotest	Απτοσφαιρίνες, A2 μακροσφαιρίνη, Απολιποπρωτεΐνη A1, γGT, Χολερυθρίνη, Ηλικία, Φύλο	2001	HCV, HBV, ALD	0.8-0.87	-	-
ELF score	Υαλουρονικό οξύ, TMP-1, MMP-3, Ηλικία	2004	HCV, HCV/HIV, NAFLD, ALD	0.77-0.94	71-100	83-98

AST: Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ALT: Αλανινική αμινοτρανσφεράση, BMI: Δείκτης μάζας-σώματος, ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης, PLTs: Αριθμός Αιμοπεταλίων, Alb: Αλβουμίνη ορού, INR: Διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο (international normalized ratio), TMP-1: Ιστικός αναστολέας της μεταλλοπρωτεΐνάσης -1, MMP-3: Μεταλλοπρωτεΐνάση-3

Παρά το γεγονός ότι οι προαναφερθέντες δείκτες θα μπορούσαν να αποτελέσουν πολύ χρήσιμα εργαλεία για την εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης των ηπατοπαθών, η μέτρησή τους στην καθημέρα κλινική πράξη είναι δύσκολη, ενώ προς το παρόν δεν υπάρχουν αξιόπιστα cut-offs που να σχετίζονται με την εμφάνιση κίρρωσης.

3.3 Επιπλοκές κίρρωσης

Η κίρρωση είναι μια εξελισσόμενη χρόνια ηπατική νόσος που χαρακτηρίζεται, από ηπατική φλεγμονή, διάχυτη καταστροφή αλλά και ταυτόχρονη αναγέννηση του ηπατικού παρεγχύματος, αυξημένη παραγωγή ινώδους συνδετικού ιστού στις περιοχές της καταστροφής και αλλαγή της αρχιτεκτονικής δομής του ηπατικού λόβιου και των ηπατικών αγγείων. Η φυσική πορεία της διακρίνεται σε δυο στάδια, αυτό της αντιρροπούμενης και αυτό της μη αντιρροπούμενης κίρρωσης. Η διάκριση αυτή στηρίζεται στην απουσία ασκίτη, ικτέρου, ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και αιμορραγίας κιστών οισοφάγου (αντιρροπούμενη κίρρωση) και στην παρουσία μιας ή περισσότερων των παραπάνω κλινικών εκδηλώσεων (μη αντιρροπούμενη κίρρωση), (308-310). Η παθοφυσιολογική διαφορά μεταξύ των δυο προαναφερθέντων σταδίων της κίρρωσης έγκειται στη βαρύτητα της πυλαίας υπέρτασης, που είναι ήπια ή σημαντική στην αντιρροπούμενη ή μη αντιρροπούμενη κίρρωση αντίστοιχα και είναι αυτή που ενεργοποιεί τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς πρόκλησης κιστών οισοφάγου, ασκίτη και ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.

3.3.1 Πυλαία Υπέρταση

Πυλαία υπέρταση καλείται η αύξηση της πίεσης στην πυλαία φλέβα άνω των 12 mm Hg ή της διαφοράς πίεσης μεταξύ πυλαίας φλέβας και ηπατικών φλεβών άνω των 4 mmHg. Κύρια αίτια πρόκλησης πυλαίας υπέρτασης αποτελούν οι αυξημένες αντιστάσεις των ηπατικών αγγείων και η αυξημένη προσαγωγή αίματος στην πυλαία φλέβα.

Οι αυξημένες αντιστάσεις των ηπατικών αγγείων στην κίρρωση, αποδίδονται σε συνδυασμό διαταραχών της ηπατικής δομής (αλλαγή της αρχιτεκτονικής δομής του ηπατικού λόβιου και των ηπατικών αγγείων) και σε λειτουργικές διαταραχές που οδηγούν σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (μειωμένη σύνθεση αγγειοδιασταλτικών ουσιών, κυρίως μονοξειδίου του αζώτου, και αυξημένη σύνθεση αγγειοσυσπαστικών ουσιών π.χ. θρομβοξάνης A2 και

κατ'επέκταση αυξημένο αγγειακό τόνο) (311). Η διαταραχή της ηπατικής δομής στο κίρρωτικό ήπαρ, οφείλεται στην ανάπτυξη ινώδους συνδετικού ιστού στο παρέγχυμά του και στην παρατηρούμενη νεοαγγειογένεση (λόγω υπερέκκρισης από τα ενεργοποιημένα αστεροειδή κύτταρα αγγειογενετικών παραγόντων, όπως π.χ. της αγγειοποιητίνης), διεργασίες όμως που γίνονται αρχιτεκτονικά άναρχα, με αποτέλεσμα η ενδοηπατική αγγειακή αντίσταση να είναι αυξημένη (312).

Ένας επιπλέον παράγοντας που οδηγεί σε πυλαία υπέρταση είναι η σπλαγγχνική αγγειοδιαστολή, αποτέλεσμα της οποίας είναι η αυξημένη προσαγωγή αίματος στην πυλαία φλέβα. Η σπλαγγχνική αγγειοδιαστολή είναι μια προσαρμοστική απάντηση στις αλλαγές της μικροκυκλοφορίας του ήπατος, που οδηγούν σε σημαντική ενδοηπατική αγγειοσύσπαση, και οφείλεται κυρίως στην αυξημένη σύνθεση μονοξειδίου του αζώτου και άλλων αγγειοδιασταλτικών ουσιών, πρωτίστως στις μεσεντέριες αρτηρίες, σαν απάντηση στην αύξηση της πίεσης της πυλαίας. Στη μη αντιρροπούμενη κίρρωση, η σπλαγγχνική αγγειοδιαστολή είναι έντονη, με αποτέλεσμα να εμφανίζεται υπερδυναμική κυκλοφορία τόσο σε σπλαγγχνικό όσο και σε συστηματικό επίπεδο, που, μαζί με την πυλαία υπέρταση, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του ασκίτη και του ηπατονεφρικού συνδρόμου.

3.3.2 Ασκίτης

Ως ασκίτης ορίζεται η συλλογή υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα του ασθενούς πάνω από 25ml υγρού. Η ασκίτικη συλλογή μπορεί να εκδηλωθεί ως επιπλοκή διαφόρων νοσημάτων, με τα συχνότερα από αυτά να είναι η κίρρωση (σχεδόν 80% των περιπτώσεων) και οι περιτοναϊκές εμφυτεύσεις καρκινικών κυττάρων (περίπου 10%), ενώ άλλα, λιγότερο συχνά, είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, το σύνδρομο Budd-Chiari, η παγκρεατίτιδα και η φυματίωση (313). Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός εκδήλωσης ασκίτη σε ασθενείς με κίρρωση δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί, με τρεις διαφορετικές θεωρίες να έχουν ως τώρα προταθεί: αυτή του μειωμένου όγκου, αυτή του αυξημένου όγκου και εκείνη της εξεσημασμένης αγγειοδιαστολής, που έχει και τους περισσότερους υποστηρικτές (314-316).

Βάσει της θεωρίας της εξεσημασμένης αγγειοδιαστολής, η ενεργοποίηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού της εκδήλωσης ασκίτη οφείλεται στη σπλαγγχνική αγγειοδιαστολή. Η σπλαγγχνική αγγειοδιαστολή προκαλεί αύξηση τόσο της πίεσης όσο και της διαπερατότητας των σπλαγγχνικών τριχοειδών, αύξηση της παραγόμενης λέμφου και μείωση του όγκου αίματος στο αρτηριακό δίκτυο, γεγονός που ενεργοποιεί τους

μηχανισμούς κατακράτησης νατρίου, μέσω ενεργοποίησης κυρίως του συμπαθητικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, προκαλώντας υπερδυναμική κυκλοφορία (317).

Αρχικά, στο πρώτο στάδιο, ο οργανισμός του ασθενούς αντιρροπεί τις προκαλούμενες διαταραχές επιτυχώς, με όφελος την αναστολή εκδήλωσης ασκίτη, παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς εμφανίζουν μεγάλο όγκο πλάσματος και η διαχείριση του νατρίου από τους νεφρούς είναι διαταραγμένη (318). Ακολουθεί το στάδιο κατά το οποίο το ισοζύγιο νατρίου είναι αρνητικό, παρά τη μειωμένη απώλεια του στα ούρα, ενώ παράλληλα παρατηρείται, σε κάποιους ασθενείς, διέγερση του συμπαθητικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Στο σημείο αυτό, η μείωση του, προσλαμβανόμενου από τον ασθενή, νατρίου μπορεί να αναστείλει, έστω και προσωρινά, την εκδήλωση ασκίτη (319). Στα επόμενα στάδια παρατηρείται σημαντική κατακράτηση νατρίου και ύδατος, καθώς και υπερδιέγερση του συμπαθητικού και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ασκίτικης συλλογής.

Η θεραπευτική προσέγγιση του ασκίτη εν πολλοίς ακολουθεί τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό εγκατάστασής του. Στα αρχικά στάδια, αρκεί η στέρηση, από τη διατροφή του ασθενούς, του νατρίου, ενώ στο στάδιο της διέγερσης του συμπαθητικού συστήματος και του άξονος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης χορηγούνται διουρητικά, τόσο της αγκύλης όσο και των ανταγωνιστών της αλδοστερόνης (320). Σε ασθενείς με σημαντική ασκίτικη συλλογή που δεν ανταποκρίνονται στη μέγιστη χορήγηση διουρητικών ή που, λόγω επιπλοκών, δεν είναι εφικτή η μέγιστη χορήγηση, έχει θέση η εκκενωτική παρακέντηση της ασκίτικης συλλογής ανά τακτά χρονικά διαστήματα ή η διενέργεια διασφαγιτιδικής ενδοηπατικής πυλαιοσυστηματικής αναστόμωσης (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS), που έχει εξαιρετικά αποτελέσματα ως προς τη μείωση της ασκίτικης συλλογής. Δυστυχώς, η τελευταία προσέγγιση έχει και επιπλοκές, τόσο διεγχειρητικές όσο και μετεγχειρητικές, ενώ αυξάνει τα επεισόδια εκδήλωσης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Τέλος, μερικοί από τους ασθενείς με ανθεκτικό ασκίτη έχουν σα μόνη θεραπευτική επιλογή τη μεταμόσχευση ήπατος (321).

3.3.3 Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Με τον όρο ηπατική εγκεφαλοπάθεια (HE) εννοούμε το νευροψυχιατρικό σύνδρομο που εμφανίζεται σε ασθενείς με κίρρωση και ορίζεται ως ‘δυσλειτουργία του εγκεφάλου που οφείλεται σε ηπατική ανεπάρκεια ή/και ύπαρξη πυλαιοσυστηματικών αναστομώνσεων και

εκδηλώνεται με ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων, από υποκλινικές βλάβες έως κώμα' (322). Η HE είναι αρκετά συνήθης στους κίρρωτικούς, καθώς εμφανίζεται στο 40% περίπου των ασθενών αυτών, ενώ οδηγεί σε θνητότητα το 50% των ασθενών μέσα στον πρώτο χρόνο εμφάνισης της (322-324). Χωρίζεται σε τύπου A, λόγω οξείας ηπατικής ανεπάρκειας, τύπου B, λόγω πυλαιοσυστηματικών αναστομώνσεων, και τύπου C, που οφείλεται στην κίρρωση. Λόγω των πολλών διαφορετικών συμπτωμάτων της HE η σταδιοποίηση της αποτελεί συχνά πρόβλημα. Η συχνότερα χρησιμοποιούμενη κλίμακα είναι το σύστημα West Haven που ξεχωρίζει 4 στάδια (με το 0 να είναι η ελάχιστη εγκεφαλοπάθεια και 4 το κώμα με ή χωρίς αντίδραση στα ερεθίσματα), βασισμένη στην κλινική εικόνα του ασθενούς (325) (Πίνακας 3.2). Η ευρωπαϊκή και αμερικανική εταιρείες μελέτης του ήπατος τροποποίησαν αυτή την κλίμακα το 2014 ώστε να περιλαμβάνεται και η υποκλινική (minimal) HE, κατάσταση που χαρακτηρίζεται από ελάχιστα ή καθόλου κλινικά συμπτώματα, αλλά διαταραγμένες ψυχομετρικές δοκιμασίες (322).

Η παθοφυσιολογία της HE δεν είναι ακόμη πλήρως διευκρινισμένη. Η τύπου A HE φαίνεται να σχετίζεται με, ταχέως εξελισσόμενη, μεγάλη αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης που μπορεί να οδηγήσει σε εγκολασμό του εγκεφάλου. Όσον αφορά την HE τύπου B και C, η επικρατούσα υπόθεση εμπλέκει τη μειωμένη ικανότητα του ήπατος να απομακρύνει επιτυχώς τα αζωτούχα απόβλητα, λόγω ηπατικής ανεπάρκειας και πυλαιοσυστηματικών αναστομώνσεων, οδηγώντας στη συσσώρευση τους στον εγκέφαλο και τη βλαπτική δράση σε αυτόν (326, 327). Το σημαντικότερο από αυτά τα απόβλητα είναι η αμμωνία, η οποία δημιουργείται από τη γλουταμίνη στο έντερο και τους νεφρούς και μεταβολίζεται στη συνέχεια σε ουρία, κυρίως στο ήπαρ. Σε ύπαρξη πυλαιοσυστηματικών αναστομώνσεων η αμμωνία διαφεύγει του ήπατος, διεγείρει την περαιτέρω σύνθεση γλουταμίνης, που με τη σειρά της οδηγεί σε υπεραμμωναιμία, δημιουργώντας έτσι ένα φαύλο κύκλο. Η αμμωνία στον εγκέφαλο μετατρέπεται σε γλουταμίνη στον εγκέφαλο από τη συνθετάση της γλουταμίνης των αστροκυττάρων, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε εγκεφαλικό οίδημα και HE (328).

Η αμμωνία είναι μόνο η μια από τις πολλές νευροτοξικές ουσίες που παρατηρούνται στην HE. Σημαντική δράση φαίνεται να έχουν οι αγωνιστές των GABA υποδοχέων του εγκεφάλου καθώς και το μαγγάνιο που έχει τοξική δράση στους νευρώνες του εγκεφάλου (329,330). Οι μερκαπτάνες, τα μικρού μεγέθους λιπαρά οξέα, το γαλακτικό οξύ, οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και οι ντοπαμινεργικοί μεταβολίτες έχουν επίσης ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση HE (331).

Πίνακας 3.2 Κριτήρια West Haven για σταδιοποίηση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας

Στάδιο	Κλινικά χαρακτηριστικά
I	Μειωμένο επίπεδο συγκέντρωσης Ευφορία ή άγχος Μείωση ικανότητας προσοχής Μειωμένη ικανότητα αριθμητικών πράξεων
II	Βραδυψυχισμός Αλλοίωση προσωπικότητας Διαταραχή αντίληψης χώρου και χρόνου Μείωση αναστολών Αντικοινωνική συμπεριφορά
III	Σύγχυση Λήθαργος Σημαντικός αποπροσανατολισμός
IV	Κώμα

Πηγή: Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy — an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 739-47

Η ΗΕ είναι συνήθως το αποτέλεσμα ενός εκλυτικού παράγοντα σε έδαφος κίρρωσης και πυλαίας υπέρτασης. Οι συχνότεροι από αυτούς τους παράγοντες είναι οι λοιμώξεις, όπως η ΑΒΠ, τα επεισόδια αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σύστημα, αλλά και η εμμένουσα δυσκοιλιότητα, η λήψη φαρμάκων, όπως οι βενζοδιαζεπίνες και τα οπιοειδή, οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών, όπως η υποκαλιαιμία, και η οξεία νεφρική βλάβη, η εμφάνιση ηπατώματος, αλλά και ιατρογενή αίτια, όπως η πυλαιοσυστηματικές παρακάμψεις (332).

Η θεραπεία της ΗΕ συνήθως στοχεύει στην αντιμετώπιση του εκλυτικού παράγοντα, καθώς έως και στο 90% των ασθενών η ΗΕ μπορεί να υποστρέψει μετά την επιτυχή θεραπεία του παράγοντα αυτού (322). Επιπλέον χρησιμοποιείται εμπειρική αγωγή που έχει σα στόχο τη διατήρηση της κινητικότητας του εντέρου και τη ρύθμιση της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου, ώστε να μειωθεί η παραγωγή αμμωνίας. Έτσι χρησιμοποιείται η λακτουλόζη και η ριφαξιμίνη, φάρμακα που φαίνεται να προστατεύουν, σε ένα βαθμό, από την εμφάνιση ΗΕ

(333-335). Φυσικά, δε θα πρέπει να ξεχνάει κανείς ότι σε ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπεία ΗΕ, έχει θέση η μεταμόσχευση ήπατος, που αποτελεί και την οριστική θεραπεία της ΗΕ.

3.3.4 Κιρσοί οισοφάγου και κίρρωση

Ως κιρσούς οισοφάγου στους κίρρωτικούς ορίζουμε τη διάταση των φλεβών στο κατώτερο τριτημόριο του οισοφάγου, που δημιουργούνται λόγω αυξημένης ενδοαγγειακής φλεβικής πίεσης και δημιουργίας πυλαιοσυστηματικών αναστομών ανάμεσα στις κατώτερες οισοφαγικές και την αριστερή γαστρική φλέβα, που είναι κλάδος της πυλαίας φλέβας, με τη δράση αγγειογενετικών παραγόντων. Η δημιουργία κιρσών οισοφάγου, αποτελεί τη σημαντικότερη και συχνότερη πυλαιοσυστηματική αναστόμωση στους κίρρωτικούς, η δε ρήξη των κιρσών οισοφάγου (κίρσορραγία) είναι επείγουσα κατάσταση, όντας η πλέον θανατηφόρος από τις επιπλοκές της κίρρωσης. Οι κιρσοί του οισοφάγου δημιουργούνται όταν η κλίση πίεσης στις ηπατικές φλέβες (Hepatic venous pressure gradient, HVPG) δηλαδή η διαφορά πίεσης ανάμεσα στην πυλαία φλέβα και τις ηπατικές φλέβες είναι άνω των 10mm Hg, παρατηρούνται στο 50% περίπου των κίρρωτικών, ενώ η συχνότητα εκδήλωσης κιρσών αυξάνει όσο επιδεινώνεται η κίρρωση (336, 337). Οι κίρρωτικοί ασθενείς, που στην αρχική εκτίμηση δεν έχουν κιρσούς οισοφάγου, σε ποσοστό 8% αναπτύσσουν κιρσούς μέσα στο επόμενο έτος, οι δε ασθενείς με μικρής διαμέτρου (< 5mm) οισοφαγικούς κιρσούς αναπτύσσουν μεγάλης διαμέτρου (> 5mm) σε ποσοστό 8% ανά έτος. Η κίρρωση σταδίου Β ή C κατά Child-Pugh, η αλκοολική αιτιολογία κίρρωση και η ύπαρξη ερυθρών στιγμάτων στους κιρσούς κατά τη γαστροσκόπηση αποτελούν τους κύριους προγνωστικούς παράγοντες αύξησης του μεγέθους των κιρσών (338,339).

Η εκδήλωση κίρσορραγίας στους κίρρωτικούς έχει ετήσια επίπτωση της τάξης του 5-15%, κύριος προγνωστικός παράγοντας για αυτό είναι το εύρος της διαμέτρου των κιρσών, με εκείνους με διάμετρο >5mm να έχουν πιθανότητα κίρσορραγίας σε ποσοστό 15% περίπου ανά έτος (339). Παρά το γεγονός ότι στο 40% των ασθενών η κίρσορραγία σταματά αυτόματα, το ίδιο το γεγονός συσχετίζεται με θνητότητα τουλάχιστον 20% μέσα στον επόμενο 1,5 μήνα, παρά τις πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις, με τους ασθενείς με HVPG >20mm Hg να έχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο αδυναμίας ελέγχου της αιμορραγίας ή υποτροπής αυτής (340-342).

Η θεραπευτική προσέγγιση των κιρσών του οισοφάγου είναι συνάρτηση του μεγέθους τους. Οι κίρρωτικοί ασθενείς με μικρό μέγεθος οισοφαγικών κιρσών γενικά δε χρήζουν ειδικής

θεραπείας, παρά μόνο εάν αφορούν ασθενείς με κίρρωση σταδίου C κατά Child-Pugh, ή όταν υπάρχουν ερυθρά στίγματα στην επιφάνεια των κιρσών (343). Αντίθετα, σε κιρσούς μεσαίου ή μεγάλου μεγέθους, είναι επιβεβλημένη η φαρμακευτική αγωγή, με τη χορήγηση μη εκλεκτικών β-αναστολέων (προπρανολόλη, καρβεδιλόλη) ή με ενδοσκοπική απολίνωση τους, μεμονομένα ή σε συνδυασμό (343).

3.3.5 Αυτόματη Βακτηριακή Περιτονίτιδα (ΑΒΠ)

Ως ΑΒΠ ορίζεται η ανάπτυξη βακτηριακής λοίμωξης στην περιτοναϊκή κοιλότητα, μετά τον αποκλεισμό κάθε άλλης προφανούς εστίας λοίμωξης (344). Η ΑΒΠ είναι συχνή επιπλοκή της κίρρωσης, με επιπολασμό που κυμαίνεται από 1.5% έως 3.5% σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς και 10% σε νοσηλευόμενους, η δε θνητότητα της ΑΒΠ εγγίζει το 20% στις μέρες μας, ενώ όταν πρωτοπεριγράφηκε έφτανε το 90% (345-347). Τα συνηθέστερα βακτήρια που ενοχοποιούνται για την πρόκληση ΑΒΠ προέρχονται από τον γαστρεντερικό σωλήνα, με συχνότερα το *Escherichia Coli*, γεγονός που ενισχύει τη θεωρία ότι η ΑΒΠ οφείλεται στη διαπίδυση των μικροβίων της εντερικής χλωρίδας στην περιτοναϊκή κοιλότητα (348,349). Σημαντικές συνθήκες που ευνοούν την εκδήλωση ΑΒΠ στους κίρρωτικούς ασθενείς είναι η μειωμένη κινητικότητα του εντέρου που προκαλεί αλλαγή της εντερικής χλωρίδας, η διαταραχή του εντερικού φραγμού, καθώς και η μειωμένη άμυνα του οργανισμού λόγω χαμηλής δραστηριότητας του συμπληρώματος και ελαττωματικής λειτουργίας του ΔΕΣ (350).

Τα συμπτώματα που μπορεί να εμφανίσουν οι ασθενείς με ΑΒΠ μπορεί να είναι τοπικά από την κοιλιά, όπως, πόνο, εμέτους, διάρροια ή συμπτώματα συστηματικής λοίμωξης, όπως, πυρετό, ταχυκαρδία, ταχύπνοια, επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια, σηπτική καταπληξία, ενώ σπανιότερα μπορεί η εκδήλωση ΑΒΠ να μη συνοδεύεται από συμπτώματα (351).

Η διαγνωστική παρακέντηση της ασκитικής συλλογής και η ανεύρεση περισσότερων των 250 πολυμορφοπυρήνων/mm³ σε αυτό ή η θετική καλλιέργεια του ασκιτικού υγρού θέτουν τη διάγνωση της ΑΒΠ, αν και οι καλλιέργειες θετικοποιούνται μόλις στο 40% των κίρρωτικών ασθενών με ΑΒΠ (352,320). Λόγω της μικρής πιθανότητας ανεύρεσης του υπεύθυνου βακτηρίου, στην καλλιέργεια του ασκιτικού υγρού, η αντιβιοτική θεραπεία της ΑΒΠ είναι συνήθως εμπειρική. Αρχικά χορηγείται μια από της τρίτης γενιάς κεφαλοσπορίνες, αν και αυτή η επιλογή μπορεί να αλλάξει ανάλογα με το προφίλ αντίστασης των μικροβίων στα διάφορα αντιβιοτικά, ενώ σημαντική είναι η χορήγηση, μαζί με την αντιβιοτική αγωγή,

ανθρώπινης αλβουμίνης σε υψηλές δόσεις για την πρόληψη εκδήλωσης ηπατονεφρικού συνδρόμου (353,354,320).

3.3.6 Ηπατονεφρικό σύνδρομο (ΗΝΣ)

Ως ΗΝΣ ορίζεται η νεφρική δυσλειτουργία ασθενών με κίρρωση, απουσία οποιουδήποτε άλλου αιτίου νεφρικής βλάβης, (355). Ως ΗΝΣ ορίζεται ως οξεία νεφρική βλάβη, δηλαδή αύξηση της κρεατινίνης 0.3mg/dl σε το πολύ 48 ώρες ή αύξηση κατά 50% της κρεατινίνης σε διάστημα 3 μηνών, σε ασθενή με κίρρωση, και αφού έχουν αποκλειστεί άλλα αίτια νεφρικής βλάβης, όπως η καταπληξία και τα νεφροτοξικά φάρμακα (356). Η εκδήλωση ΗΝΣ είναι συχνή στους κίρρωτικούς, αφού εκτιμάται ότι η συχνότητα εκδήλωσής του κατά το πρώτο έτος παρακολούθησης είναι περίπου 18% και στην πενταετία φτάνει έως το 39% (357).

Βασικό βήμα στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό εκδήλωσης ΗΝΣ θεωρείται η εκσεσημασμένη σπαγχνική αγγειοδιαστολή που παρατηρείται στους κίρρωτικούς από την υπερπαραγωγή μονοξειδίου του αζώτου στην περιφέρεια, με συνέπεια τη μειωμένη παροχή αίματος στους νεφρούς. Αποτέλεσμα αυτής είναι αρχικά η ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης που διατηρεί την αιμάτωση των νεφρών μέσω αγγειοσπαστικής των νεφρικών αγγείων. Στις περιπτώσεις που η αγγειοδιαστολή υπερκεράσει την αντιρροπιστική δράση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, προκαλείται υποάρδευση των νεφρών και νεφρική βλάβη. Παράγοντες που συμβάλλουν στην εκδήλωση ΗΝΣ, πέραν της ενεργοποίησης του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, είναι η κατάχρηση διουρητικών, η αφυδάτωση από άλλες αιτίες, η αιμορραγία από το πεπτικό και οι μικροβιακές λοιμώξεις, όπως η ΑΒΠ (358). Αν και ο παραπάνω είναι ο κυριότερος μηχανισμός, σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει και η καρδιακή δυσλειτουργία που παρατηρείται στους κίρρωτικούς ασθενείς με αποτέλεσμα μειωμένη παροχή αίματος στους νεφρούς, που βαίνει παράλληλα με την αύξηση της περιφερικής αγγειοδιαστολής, και που αδυνατεί να αντιρροπίσει η υπερδυναμική κυκλοφορία που χαρακτηρίζει τους ασθενείς με κίρρωση (359,360).

Το ΗΝΣ διακρίνεται σε τύπου I και τύπου II. Ως τύπου I ΗΝΣ ορίζεται εκείνο που η τιμή της κρεατινίνης αφ' ενός διπλασιάζεται και αφ' ετέρου δεν είναι χαμηλότερη των 2.5 mg/dl, σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 2 εβδομάδων, αν και αρκετοί ειδικοί δεν αποδέχονται την δεύτερη προϋπόθεση αρκούμενοι μόνο στην πρώτη. Το τύπου I ΗΝΣ θεωρείται ο σοβαρότερος από τους δύο τύπους.

Το τύπου ΙΙ ΗΝΣ αφορά συνήθως ασθενείς με ανθεκτικό ασκίτη και εμφανίζεται σε μια λιγότερη σημαντική, αλλά σταδιακά επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία, η οποία μπορεί να υποπέσει σε τύπου Ι ΗΝΣ αυτόματα ή μετά από κάποια επιπλοκή, όπως η ΑΒΠ (320).

Η θεραπεία του ΗΝΣ επιτυγχάνεται με την αντιμετώπιση του ηπατικού προβλήματος, αφού οι νεφροί ασθενών με ΗΝΣ δεν έχουν παθολογία στην παθολογοανατομική τους εικόνα. Στην περίπτωση αδυναμίας αντιμετώπισης του ηπατικού νοσήματος, η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί τη μοναδική λύση (320). Έτσι, σε ασθενείς με ηπατική κίρρωση από ΗΒV ή ΗCV λοίμωξη επιβάλλεται η άμεση έναρξη αντιϊκής θεραπείας, ενώ σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση είναι υποχρεωτική η αποχή από τη χρήση αλκοόλ. Επίσης πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα και οι παράγοντες που πιθανώς ενεργοποίησαν το ΗΝΣ, όπως π.χ. πιθανή ΑΒΠ ή αιμορραγία πεπτικού. Παράλληλα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση διουρητικών, ιδιαίτερα της φουροσεμίδης, που προκαλεί περιφερική αγγειοδιαστολή και επιδείνωση του ΗΝΣ, αλλά και της αλδοστερόνης, που μπορεί να προκαλέσει εμμένουσα υπερκαλιαιμία, κυρίως στα πλαίσια ΗΝΣ τύπου Ι, ενώ πρέπει να χορηγούνται αυξημένες ποσότητες ανθρώπινης αλβουμίνης με στόχο την αύξηση του ενδαγγειακού όγκου (320,361). Τέλος με στόχο την αύξηση της παροχής αίματος στους νεφρούς, έχει ένδειξη η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών ουσιών, όπως η τερλιπρεσσίνη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με τύπου Ι ΗΝΣ (320,361).

3.3.7 Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο (ΗΠΣ)

Το ΗΠΣ είναι μια σοβαρή επιπλοκή που παρατηρείται σε ασθενείς με κίρρωση και χαρακτηρίζεται από αρτηριακή υποξία λόγω ενδοπνευμονικής φλεβικής αγγειοδιαστολής, με ή χωρίς την παρουσία ενδοπνευμονικών αγγειακών επικοινωνιών (shunts) (362,363). Ο επιπολασμός του ΗΠΣ, ποικίλλει από 4% έως 47%, λόγω κυρίως των διαφορετικών μεθόδων που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση του (364-366).

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός του συνδρόμου δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ΗΠΣ, εμφανίζουν σημαντική αύξηση του μεγέθους, έως τα 100μm, αλλά και του αριθμού των τριχοειδικών και προτριχοειδικών αγγείων του πνεύμονα, ενώ, επιπλέον, εκδηλώνουν μη φυσιολογική αντίδραση στην προκαλούμενη από την υποξία αγγειοσυστολή (367,368). Η διάταση των προτριχοειδικών και τριχοειδικών πνευμονικών αγγείων έχει ως συνέπεια, λόγω των χαμηλών πνευμονικών αντιστάσεων, την ταχεία διόδο αίματος από τα πνευμονικά τριχοειδή προς τα φλεβίδια που οδηγεί σε διαταραχή του μηχανισμού αερισμού-διάχυσης στην κυψελιδική πνευμονική μεμβράνη, προκαλώντας

ανεπαρκή οξυγόνωση του αίματος και ανισοτιμία διάχυσης κυψελιδικού-τριχοειδικού οξυγόνου, με αποτέλεσμα αρτηριακή υποξαιμία, (369). Αν και οι ανατομικές αλλαγές στα πνευμονικά τριχοειδικά και προτριχοειδικά αγγεία έχουν πλήρως επιβεβαιωθεί σε ασθενείς με ΗΠΣ, υπάρχουν ερωτηματικά ως προς το μηχανισμό που οδηγεί στις αλλαγές αυτές. Έτσι, μελέτες σε πειραματόζωα έχουν αναδείξει το σημαντικό διαμεσολαβητικό ρόλο της ενδοθηλίνης-1 και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Vascular endothelial growth factor, VEGF) στην εκδήλωση του ΗΠΣ. Αντίθετα, αντίστοιχα πειράματα σε ανθρώπους δεν επιβεβαίωσαν τα ευρήματα αυτά και ανέδειξαν το μονοξειδίο του αζώτου ως το σημαντικότερο διαμεσολαβητικό παράγοντα, το οποίο και υπερπαραγάγεται στην κίρρωση, αν και η χορήγηση φαρμάκων που αναστέλλουν την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου, δεν βελτιώνουν τα ευρήματα του ΗΠΣ (370-375).

Η ηπατική μεταμόσχευση αποτελεί, προς το παρόν, τη μοναδική ουσιαστική αντιμετώπιση του ΗΠΣ, αφού κάθε προσπάθεια φαρμακευτικής θεραπευτικής προσέγγισης του, δεν έχει δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα (375).

3.3.8 Κίρρωτική μυοκαρδιοπάθεια (ΚΜ)

Όπως έχει ήδη αναφερθεί οι ασθενείς με κίρρωση εμφανίζουν υπερδυναμική κυκλοφορία και αυξημένη καρδιακή παροχή στην ανάπαυση, εκδηλώσεις που αποδίδονται στην εξεσημασμένη αγγειοδιαστολή που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς και στην ακολουθούσα διέγερση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (376). Επιπλέον, σημαντική συμβολή στην πρόκληση ΚΜ έχει και η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, τόσο του συμπαθητικού όσο και του παρασυμπαθητικού (377,378).

Πολλοί διαφορετικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της ΚΜ.) Οι β-αδρενεργικοί υποδοχείς του μυοκαρδίου δυσλειτουργούν, με αποτέλεσμα να αντιδρούν αβληχρά στα ερεθίσματα, οδηγώντας το μυοκάρδιο σε αρνητική χρονότροπο και ινότροπο δράση (379). Το γεγονός αυτό, αποδίδεται στην παρατεταμένη έκθεση των β-αδρενεργικών υποδοχέων του μυοκαρδίου στην υπερπαραγόμενη νοραδρεναλίνη, που στους κίρρωτικούς συσχετίζεται με την υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος σε αυτούς (379). Σημαντική επίσης συμμετοχή στην εκδήλωση ΚΜ, εκτός των β-αδρενεργικών υποδοχέων, έχουν τα ενδογενή κανναβινοειδή, που στην κίρρωση φαίνεται ότι υπερεκκρίνονται και προκαλούν αγγειοδιαστολή, μειωμένη συσπαστικότητα του μυοκαρδίου, αυξημένη απόπτωση ηπατοκυττάρων και επιδείνωση της πυλαίας υπέρτασης (380). Η δυσλειτουργία

του μυοκαρδίου στους κίρρωτικούς αποδίδεται επίσης και στη δράση του μονοξειδίου του αζώτου σε αυτό που προκαλεί μείωση της συσπαστικότητάς του (381).

Η εξασθενημένη συστολική και διαστολική λειτουργία του μυοκαρδίου στους κίρρωτικούς, επηρεάζεται σημαντικά από την διαταραχή των συνδετικών πρωτεϊνών και των πρωτεϊνών που οδηγούν στη συστολή του μυοκαρδίου. Τέτοια παραδείγματα αποτελούν η υπερέκφραση της βαριάς αλυσίδας της β-μυοσίνης στα καρδιακά κύτταρα καθώς και η διαταραχή της αναλογίας ανάμεσα στο κολλαγόνο 1 και το κολλαγόνο 3, τα οποία οδηγούν σε διαστολική δυσλειτουργία και μειωμένη συσπαστικότητα του μυοκαρδίου (382, 383). Σημαντικό επίσης ρόλο στην παθογένεια της ΚΜ έχει και η διαταραχή της ανταλλαγής $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ στα καρδιακά κύτταρα, με δεδομένο ότι στην κίρρωση παρατηρείται αυξημένη είσοδος Ca^{2+} στα καρδιακά κύτταρα που οδηγεί και σε απόπτωση αυτών (384). Τέλος, οι διαταραχές του μυοκαρδίου που παρατηρούνται στην ΚΜ φαίνεται ότι επηρεάζονται από την, παρατηρούμενη στους κίρρωτικούς, αύξηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως οι $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 , IL-6 , IL-8 , $\text{TGF-}\beta$ και από τη διέγερση του μονοπατιού αιμοξυγενάσης-μονοξειδίου του άνθρακα (385,386).

Ο ακριβής επιπολασμός της κίρρωτικής μυοκαρδιοπάθειας είναι άγνωστος αλλά θεωρείται ότι μεγάλο ποσοστό από τους κίρρωτικούς ασθενείς (έως και 50%) εμφανίζει κάποιο από τα συμπτώματα ή τα κλινικά ευρήματα του νοσήματος (387,388). Στα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα ασθενών με ΚΜ συμπεριλαμβάνονται ευρήματα συστολικής και διαστολικής δυσλειτουργίας, ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές π.χ. αύξηση του διαστήματος QTc , βιοχημικές διαταραχές π.χ. αύξηση τροπονίνης και νατριουρητικού πεπτιδίου του εγκεφάλου (BNP), ενώ το συχνότερο κλινικό σύμπτωμα είναι η μειωμένη απάντηση στο καρδιακό stress (389). Η δυσκολία διάγνωσης του συνδρόμου της ΚΜ στους κίρρωτικούς ασθενείς οδήγησε την επιστημονική κοινότητα το 2005 στη θέσπιση κριτηρίων, που αφορούν τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική καρδιακή λειτουργία, ενώ τα εργαστηριακά και ηλεκτροκαρδιογραφικά παθολογικά ευρήματα, αποτελούν συμπληρωματικά κριτήρια (390) (πίνακας 3.3).

Οι θεραπευτικές επιλογές για το νόσημα είναι λίγες, καθώς αν και στα αρχικά στάδια η μεταμόσχευση ήπατος βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία, στα προχωρημένα στάδια της, η ΚΜ αποτελεί σχετική αντένδειξη μεταμόσχευσης ενώ σχετίζεται με πολλές μετεγχειρητικές επιπλοκές (391). Με τα δεδομένα αυτά, η θεραπευτική προσέγγιση της σοβαρής ΚΜ αφορά πρακτικά την υποστήριξη της καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά και αυτό μπορεί να αποδειχθεί

εξαιρετικά δύσκολο, δεδομένης της συνυπάρχουσας αγγειοδιαστολή, λόγω της κίρρωσης (390).

Πίνακας 3.3 Διαγνωστικά κριτήρια κίρρωτικής μυοκαρδιοπάθειας

Diagnostic criteria

Systolic dysfunction

- Blunted increase in cardiac output with exercise, volume challenge or pharmacological stimuli
- Resting EF <55%

Diastolic dysfunction

- E/A ratio <1.0 (age-corrected)
- Prolonged deceleration time (>200 msec)
- Prolonged isovolumetric relaxation time (>80 msec)

Supportive criteria

- Electrophysiological abnormalities
- Abnormal chronotropic response
- Electromechanical uncoupling/dyssynchrony
- Prolonged QTc interval
- Enlarged left atrium
- Increased myocardial mass
- Increased BNP and pro-BNP
- Increased troponin I

Πηγή: Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol.* 2010;53(1):179-90

Συντμήσεις: BNP: νατριουρητικό πεπτίδιο του εγκεφάλου, EF: κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας

3.3.9 Ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ)

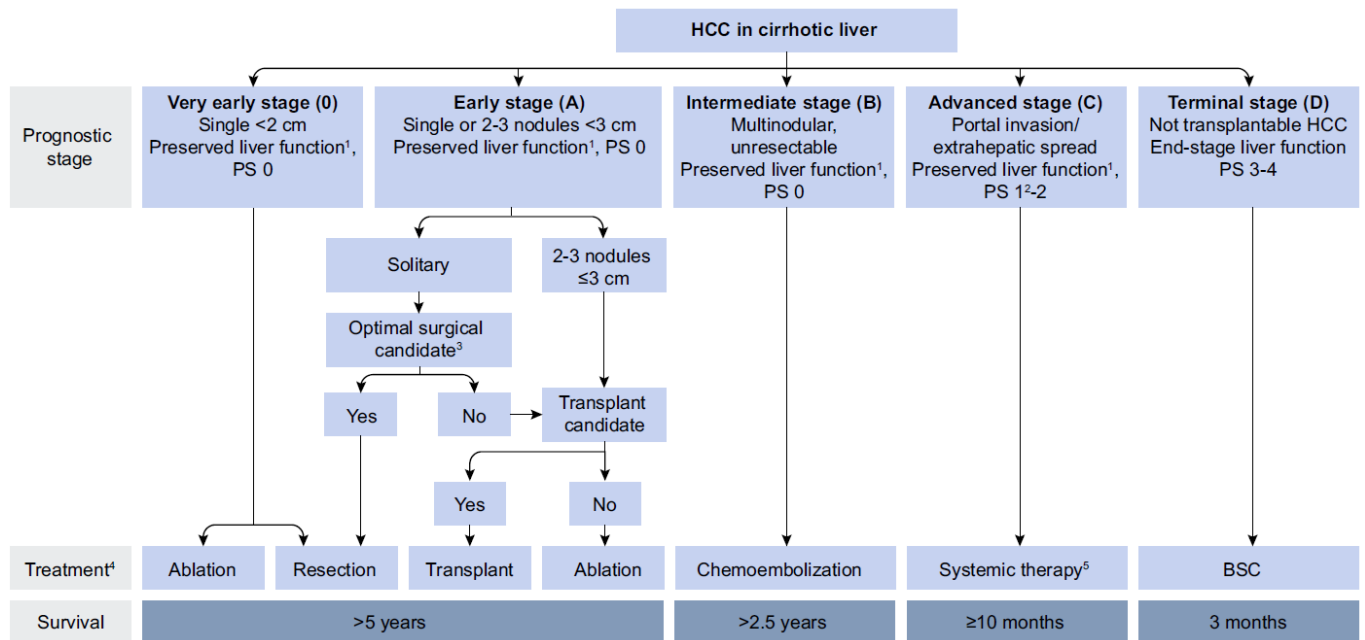
Ο ΗΚΚ είναι η συχνότερη πρωτοπαθής κακοήθεια του ήπατος, αποτελώντας το 90% των ηπατικών κακοηθειών, ο 5ος συχνότερος καρκίνος στους άνδρες και ο 8ος στις γυναίκες, ενώ αποτελεί το 3ο συχνότερο αίτιο θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως (392). Οι ασθενείς που εκδηλώνουν ΗΚΚ στη μεγάλη τους πλειοψηφία έχουν κίρρωση, όμως από το σύνολο των ασθενών με ΗΚΚ το 2% έως 5% δεν έχει κίρρωση και η εκδήλωση ΗΚΚ συσχετίζεται με προϋπάρχουσα κυρίως HBV και σπανιότερα HCV χρόνια λοίμωξη ή με ηπατική στεάτωση, (393,394). Κυριότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες ανάπτυξης ΗΚΚ σε ασθενείς με κίρρωση

είναι η αυξημένη ηλικία, το φύλο (με τους άντρες να εμφανίζουν συχνότερα ΗΚΚ), η χρόνια λοίμωξη από τον ΗΒV, κυρίως, ή τον ΗCV, η κατάχρηση αλκοόλης σε ποσότητα μεγαλύτερη των 60 γραμμαρίων καθημερινά, το κάπνισμα και η χρόνια έκθεση σε αφλατοξίνες, ενώ είναι ακόμη ασαφές εάν ο σακχαρώδης διαβήτης ή το μεταβολικό σύνδρομο αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης του ΗΚΚ (395).

Η διάγνωση του ΗΚΚ, σε ασθενείς με κίρρωση, μπορεί ανα γίνει με αξονική ή μαγνητική τομογραφία, στις οποίες η εστιακή αλλοίωση (ΗΚΚ) αναδεικνύεται με χαρακτηριστικό πρότυπο αγγείωσης, προσλαμβάνοντας ταχέως το σκιαγραφικό ή την παραμαγνητική ουσία στην αρτηριακή φάση αιμάτωσης (wash-in), με ταχεία αποβολή του σκιαγραφικού (wash-out) στη φλεβική ή πυλαία φάση και στις καθυστερημένες λήψεις, με την προϋπόθεση ότι το ΗΚΚ έχει διάμετρο > 2εκ. Στις περιπτώσεις αυτές ο ασθενής μπορεί να αποφύγει τη βιοψία της εστιακής βλάβης (396). Παρά το γεγονός ότι τόσο η αξονική όσο και η μαγνητική τομογραφία έχουν ικανοποιητική ειδικότητα και ευαισθησία, χρειάζονται ενδοφλέβιο σκιαγραφικό και έχουν υψηλό κόστος, με αποτέλεσμα η παρακολούθηση των ασθενών με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ΗΚΚ, να γίνεται με υπερηχογράφημα ήπατος (397). Σε εστιακές βλάβες διαμέτρου <1εκ., η ανωτέρω διαγνωστική προσέγγιση συνήθως είναι αναποτελεσματική. Στις περιπτώσεις αυτές γίνεται σύσταση απεικονιστικής παρακολούθησης της βλάβης με υπερήχους και, στην περίπτωση που το μέγεθος της βλάβης αυξάνει, προχωρούμε σε απεικόνιση με αξονική ή μαγνητική τομογραφία και εάν δεν έχουμε διάγνωση σε βιοψία ήπατος (397).

Όσον αφορά τη θεραπεία του ΗΚΚ αυτή περιλαμβάνει τόσο την εκτομή, όσο και τη χημειοθεραπεία με από του στόματος χημειοθεραπευτικά (sorafenib, lenvatinib, regorafenib, cabozantinib, nivolumab), το χημειοεμβολισμό, τον καυτηριασμό με ραδιοσυχνότητες, αλλά και τη μεταμόσχευση ήπατος, ανάλογα με την κλινική εικόνα του ασθενούς, την πιθανή διήθηση αγγείων και το μέγεθος και τις εστίες του ΗΚΚ (397) (Πίνακας 3.4).

Πίνακας 3.4 Αντιμετώπιση ΗΚΚ



Πηγή: European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236

Συντμήσεις: PS: Performance status, BSC: Best supportive care

4. Βιβλιογραφία

1. Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, et al. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science* 2014; 346(6205): 56–61
2. Keele BF, Van Heuverswyn F, Li Y, et al. Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. *Science*. 2006; 313(5786): 523-6
3. Baltimore D. RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses. *Nature*. 1970; 226(5252): 1209-11
4. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med*. 1981;305(24):1425-31
5. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983; 220(4599): 868-71
6. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science*. 1984; 224(4648): 497-500
7. UNAIDS. UNAIDS Data 2018. Διαθέσιμο στο:
https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf
8. Lederberg J, Shope RE, Oaks SC Jr. *Emerging Infections: Microbial Threats to Health in the United States*. Washington, DC, National Academy of Sciences, 1992
9. Luciw PA. Human immunodeficiency viruses and their replication. In: Fields BN, editor. *Virology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. pp. 1881–1952
10. Levy JA. HIV pathogenesis and long term survival. *AIDS* 1993; 7(11): 1401-10
11. German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup ‘Assessment of Pathogens Transmissible by Blood’. *Human Immunodeficiency Virus (HIV). Transfus Med Hemother*. 2016; 43(3): 203-22
12. Levy JA: *HIV and the Pathogenesis of AIDS*, 3rd ed. Washington, ASM Press, 2007

13. Sauter D, Unterweger D, Vogl M, et al. Human tetherin exerts strong selection pressure on the HIV-1 group N Vpu protein. *PLoS Pathog.* 2012; 8(12): e1003093
14. Gelderblom HR. Assembly and morphology of HIV: potential effect of structure on viral function. *AIDS* 1991; 5: 617–637
15. Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the *CKR5* structural gene. *Science* 1996; 273: 1856–1862
16. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* 1996; 272: 872–877
17. Archin NM, Sung JM, Garrido C, et al. Eradicating HIV infection: seeking to clear a persistent pathogen. *Nat Rev Microbiol* 2014; 12: 750–764
18. Stein BS, Gowda SD, Lifson JD, et al. pH-independent HIV entry into CD4-positive T cells via virus envelope fusion to the plasma membrane. *Cell* 1987; 49: 659–668
19. Sousa R, Chung YJ, Rose JP, Wang BC: Crystal structure of bacteriophage T7 RNA polymerase at 3.3 Å resolution. *Nature* 1993; 364: 593–599.
20. Jayappa KD, Ao Z, Yao X. The HIV-1 passage from cytoplasm to nucleus: the process involving a complex exchange between the components of HIV-1 and cellular machinery to access nucleus and successful integration. *Int J Biochem Mol Biol.* 2012; 3(1): 70-85
21. Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (2012). "Η HIV λοίμωξη 30 χρόνια μετά": Συνοπτικά Επιδημιολογικά Δεδομένα της HIV λοίμωξης στην Ελλάδα μέχρι 30-10-2012
22. Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας. Επιδημιολογική Επιτήρηση της HIV/AIDS λοίμωξης στην Ελλάδα Δηλωθέντα Στοιχεία έως 31.12.2018. Διαθέσιμο στο: <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2018/12/epidimiologiko-deltio-hiv-2018.pdf>
23. Shaw GM, Hunter E. HIV transmission. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2(11)

24. Hladik F, McElrath MJ. Setting the stage: Host invasion by HIV. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8: 447–457
25. World Health Organization. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: Recommendations for a public health approach (2010 version). Διαθέσιμο στο: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599818_eng.pdf
26. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, et al. Benefits and Risks of Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. *N Engl J Med.* 2016; 375(18): 1726-1737
27. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med.* 2016; 375(9): 830-9
28. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011; 365(6): 493-505
29. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med.* 2012; 367(5): 399-410
30. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med.* 2012; 367(5): 423-34
31. Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, et al. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1715–25.
32. Ghosn J, Taiwo B, Seedat S, et al. HIV. *Lancet.* 2018; 392(10148): 685-697
33. Demirkhanyan L, Marin M, Lu W, Melikyan GB. Subinhibitory concentrations of human α -defensin potentiate neutralizing antibodies against HIV-1 gp41 prehairpin intermediates in the presence of serum. *PLoS Pathog.* 2013; 9(6): e1003431
34. Pauls E, Jiminez E, Ruiz A, et al. Restriction of HIV-1 replication in primary macrophages by IL-12 and IL-19 through the upregulation of SAMHD1. *J Immunol* 2013; 190: 4736–4741
35. Arrildt KT, Joseph SB, Swanstrom R. The HIV-1 env protein: a coat of many colors. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012; 9: 52–63.

36. Burin des Roziers N, Sotto A, et al. Kinetics of detection of antibodies to HIV-1 and plasma p24 antigens during a severe primary HIV-1 infection. *AIDS* 1995; 9: 528–529.
37. Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014; 384: 241-248
38. Stacey AR, Norris PJ, Qin L, et al. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J Virol*. 2009; 83: 3719–3733
39. Deeks SG, Tracy R, Douek DC, et al. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity*. 2013; 39(4): 633-45
40. Mezoh G, Crowther NJ. Deciphering Endothelial Dysfunction in the HIV-Infected Population. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1134: 193-215
41. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015; 373(9): 795-807
42. Sax PE. Opportunistic infections in HIV disease: down but not out. *Infect Dis Clin North Am*. 2001; 15(2): 433-55
43. Brew BJ, Garber JY. Neurologic sequelae of primary HIV infection. *Handb Clin Neurol*. 2018; 152: 65-74
44. Vidya KM, Rao UK, Nittayananta W, et al. Oral mycoses and other opportunistic infections in HIV: therapy and emerging problems - a workshop report. *Oral Dis*. 2016; 22 Suppl 1: 158-65
45. Keaveny AP, Karasik MS. Hepatobiliary and pancreatic infections in AIDS: Part II. *AIDS Patient Care STDS*. 1998; 12(6): 451-6
46. Dhurve SA, Dhurve AS. Bone Marrow Abnormalities in HIV Disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013; 5(1): e2013033

47. Scaradavou A. HIV-related thrombocytopenia. *Blood Rev.* 2002; 16(1): 73-6
48. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. *MMWR Recomm Rep.* 2014; 63(RR-03): 1-10
49. Rao TK, Filippone EJ, Nicastrì AD, et al. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 310: 669–673
50. Campos P, Ortiz A, Soto K. HIV and kidney diseases: 35 years of history and consequences. *Clin Kidney J.* 2016; 9(6): 772-781
51. Flandre P, Pugliese P, Cuzin L, et al. Risk factors of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1700–1707
52. Kalyesubula R, Perazella MA. Nephrotoxicity of HAART. *AIDS Res Treat.* 2011; 2011: 562790
53. Simpson DM, Tagliati M. Neurologic manifestations of HIV infection. *Ann Intern Med.* 1994; 121(10): 769-85
54. Kamtchum-Tatuene J, Wan Sulaiman WA, Lekoubou A, et al. Neurologic signs and symptoms frequently manifest in acute HIV infection. *Neurology.* 2016; 87(22): 2386
55. Bowen LN, Smith B, Reich D, et al. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2016; 12(11): 662-674
56. Comblath DR, McArthur JC, Kennedy PG, et al. Inflammatory demyelinating peripheral neuropathies associated with human T-cell lymphotropic virus type III infection. *Ann Neurol.* 1987; 21: 32–40.
57. Tambussi G, Gori A, Capiluppi B, et al. Neurological symptoms during primary human immunodeficiency virus (HIV) infection correlate with high levels of HIV RNA in cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis.* 2000; 30: 962–965.
58. Shur NF, Tan Y, Goubet S, et al. Non-viral liver disease burden in HIV-monoinfected individuals: a longitudinal observational retrospective cohort study. *AIDS Care.* 2016; 28(12): 1522-1527

59. Cainelli F, Vento S. Liver disease in patients with HIV in sub-Saharan Africa. *Lancet HIV*. 2015; 2(10): e412-3
60. Abrescia N, D'Abbraccio M, Figoni M, et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs. *Curr Pharm Des*. 2005; 11(28): 3697-710
61. Sackoff JE, Hanna DB, Pfeiffer MR, Torian LV. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City. *Ann Intern Med*. 2006; 145(6): 397-406
62. D'Ascenzo F, Cerrato E, Calcagno A, et al. High prevalence at computed coronary tomography of non-calcified plaques in asymptomatic HIV patients treated with HAART: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015; 240(1): 197-204
63. Glass TR, Ungsedhapand C, Wolbers M, et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*. 2006; 7: 404–410
64. Baekken M, Os I, Sandvik L, Oektedalen O. Hypertension in an urban HIV positive population compared with the general population: influence of combination antiretroviral therapy. *J Hypertens*. 2008; 26: 2126–2133
65. Brown TT, Li X, Cole SR, et al. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS*. 2005; 19: 137583
66. Brown TT, Tassiopoulos K, Bosch RJ, et al. Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy. *Diabetes Care*. 2010; 33: 2244–2249
67. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS*. 2003; 17(8): 1179-93
68. Benard A, Bonnet F, Tessier JF, et al. Tobacco addiction and HIV infection: toward the implementation of cessation programs. ANRS CO3 Aquitaine Cohort. *AIDS Patient Care STDS*. 2007; 21: 458–468

69. Lang S, Mary-Krause M, Simon A, et al. French Hospital Database on HIV (FHDH)–ANRS CO4: HIV replication and immune status are independent predictors of the risk of myocardial infarction in HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(4): 600-7
70. D'Ascenzo F, Cerrato E, Appleton D, et al. Percutaneous coronary intervention and surgical revascularization in HIV Database (PHD) Study Investigators. Prognostic indicators for recurrent thrombotic events in HIV-infected patients with acute coronary syndromes: use of registry data from 12 sites in Europe, South Africa and the United States. *Thromb Res*. 2014; 134(3): 558-64
71. Karim R, Mack WJ, Kono N, et al. T-cell activation, both pre- and post-HAART levels, correlates with carotid artery stiffness over 6.5 years among HIV-infected women in the WIHS. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 67(3): 349-56
72. Nordell AD, McKenna M, Borges ÁH, et al. Severity of cardiovascular disease outcomes among patients with HIV is related to markers of inflammation and coagulation. *J Am Heart Assoc*. 2014 ;3(3): e000844
73. D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008; 371(9622): 1417-26
74. Young J, Xiao Y, Moodie EE, et al. Effect of Cumulating Exposure to Abacavir on the Risk of Cardiovascular Disease Events in Patients From the Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015; 69(4): 413-21
75. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis*. 2010; 201(3): 318-30
76. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Impact of the expanded AIDS surveillance case definition on AIDS case reporting – United States, first quarter, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1993; 42: 308

77. Morlat P, Roussillon C, Henard S, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS* 2014; 28: 1181–1191
78. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103: 753–762
79. Silverberg MJ, Lau B, Achenbach CJ, *et al.* Cumulative incidence of cancer among persons with HIV in North America: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2015; 163: 507-518
80. Eltom MA, Jemal A, Mbulaiteye SM, et al. Trends in Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma incidence in the United States from 1973 through 1998. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1204–1210
81. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980–2002. *AIDS.* 2006; 20: 1645-1654
82. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer.* 2008; 123: 187-194
83. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al. Cancer risk in the Swiss HIV cohort study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97: 425–432
84. HIV IC, Coutinho R. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 1823-1830
85. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, et al. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA.* 2001; 285: 1736-1745
86. Burgi A, Brodine S, Wegner S, et al. Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. *Cancer* 2005; 104: 1505-1511
87. Borges AH, Neuhaus J, Babiker AG, et al. Immediate antiretroviral therapy reduces risk of infection-related cancer during early HIV infection. *Clin Infect Dis: Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2016; 63: 1668-1676

88. Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, et al. Trends in survival after cancer diagnosis among HIV-infected individuals between 1992 and 2009. Results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *Int J Cancer*. 2015; 137: 2443-2453
89. Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier A-M, et al. Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antiretroviral treatment: results from the French hospital database on HIV. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 4360–4366
90. Parka LS, Hernandez-Ramirez RU, Silverberg MJ, et al. Prevalence of non-HIV cancer risk factors in persons living with HIV/AIDS. *AIDS*. 2016; 30: 273-291
91. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunologic classification of HIV-related disease in adults and children. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2007. Διαθέσιμο στο: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>
92. Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, et al. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 7096-100
93. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008; 372: 293-299
94. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2018; 320(4): 379-396
95. Ryom L, Boesecke C, Bracchi M, et al. Highlights of the 2017 European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons version 9.0. *HIV Med*. 2018; 19(5): 309-315
96. Maschke M, Kastrup O, Esser S, et al. Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 69(3): 376-80

97. Bindu H, Anusha N. Adverse Effects of Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART). *J Antivir Antiretrovir* 2011; 3(4): 060-064
98. Venter WDF, Fabian J, Feldman C. An overview of tenofovir and renal disease for the HIV-treating clinician. *South Afr J HIV Med.* 2018; 19(1): 817
99. Cihlar T, Fordyce M. Current status and prospects of HIV treatment. *Curr Opin Virol.* 2016; 18: 50-6
100. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet.* 2008; 372: 293-299
101. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1 infected patients treated with antiretroviral therapy 1996–2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis.* 2010; 50(10): 1387-96
102. Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet.* 2014; 384 (9939): 241-8
103. Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, et al. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet.* 2011; 377: 1198-1209
104. Hernando V, Perez-Cachafeiro S, Lewden C, et al. All-cause and liver-related mortality in HIV positive subjects compared to the general population: differences by HCV co-infection. *J Hepatol.* 2012; 57: 743-751
105. Alejos B, Hernando V, Lopez-Aldeguer J, et al. Overall and cause specific mortality in HIV-positive subjects compared to the general population. *J Int AIDS Soc.* 2014; 17: 19711
106. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 1632-1641
107. Cappell MS. Hepatobiliary manifestations of the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1991; 86(1): 1-15
108. Lefkowitz JH. Pathology of AIDS-related liver disease. *Dig Dis.* 1994; 12(6): 321-330

109. Soriano V, Barreiro P, Sherman KE. The changing epidemiology of liver disease in HIV patients. *AIDS Rev.* 2013; 15(1): 25-31
110. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017
111. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine.* 2010; 28: 6653-6657
112. Aggarwal R, Goel A. Hepatitis A: epidemiology in resourcepoor countries. *Curr Opin Infect Dis.* 2015; 28: 488-496
113. Nelson NP, Murphy TV. Hepatitis A: The changing epidemiology of hepatitis A. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2013; 2: 227-230
114. McFarlane ES, Embil JA, Manuel FR, Thiébaux HJ. Antibodies to hepatitis A antigen in relation to the number of lifetime sexual partners in patients attending an STD clinic. *Br J Vener Dis.* 1981; 57: 58-61
115. Corey L, Holmes KK. Sexual transmission of hepatitis A in homosexual men: incidence and mechanism. *N Engl J Med.* 1980; 302: 435-438
116. Katz MH, Hsu L, Wong E, et al. Seroprevalence of and risk factors for hepatitis A infection among young homosexual and bisexual men. *J Infect Dis.* 1997; 175: 1225-1229
117. Plunkett J, Mandal S, Balogun K, et al. Hepatitis A outbreak among men who have sex with men (MSM) in England, 2016-2018: The contribution of past and current vaccination policy and practice. *Vaccine X.* 2019; 1: 100014
118. Rodríguez-Tajes S, Perpiñán E, Caballol B, et al. Hepatitis A outbreak in Barcelona among men who have sex with men (MSM), January-June 2017: A hospital perspective. *Liver Int.* 2018; 38(4): 588-593
119. Freidl GS, Sonder GJ, Bovée LP, et al. Hepatitis A outbreak among men who have sex with men (MSM) predominantly linked with the EuroPride, the Netherlands, July 2016 to February 2017. *Euro Surveill.* 2017; 22(8)
120. Lee YL, Chen GJ, Chen NY, et al. Less Severe but Prolonged Course of Acute Hepatitis A in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Patients Compared With HIV-Uninfected Patients During an Outbreak: A Multicenter Observational Study. *Clin Infect Dis.* 2018; 67(10): 1595-1602
121. Shire NJ, Welge JA, Sherman KE. Efficacy of inactivated hepatitis A vaccine in HIV-infected patients: a hierarchical bayesian metaanalysis. *Vaccine.* 2006; 24: 272-279

122. Hollinger FB, Liang TJ. Hepatitis B virus. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al., editors. *Fields Virology*. 4. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 2001. pp. 2971–3036.
123. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012; 30(12): 2212-9
124. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, et al. Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4: 18035
125. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017; 67(2): 370-398
126. Chun HM, Mesner O, Thio CL, et al. HIV outcomes in Hepatitis B virus coinfecting individuals on HAART. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2014; 66(2): 197–205
127. Pinchoff J, Tran OC, Chen L, et al. Impact of hepatitis B on mortality and specific causes of death in adults with and without HIV co-infection in NYC, 2000-2011. *Epidemiol Infect*. 2016; 144(16): 3354-3364
128. Matthews GV, Seaberg EC, Avihingsanon A, et al. Patterns and causes of suboptimal response to tenofovir-based therapy in individuals coinfecting with HIV and hepatitis B virus. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(9): e87-94
129. Boyd A, Gozlan J, Maylin S, et al. Persistent viremia in human immunodeficiency virus/hepatitis B coinfecting patients undergoing long-term tenofovir: Virological and clinical implications. *Hepatology*. 2014; 60(2): 497-507
130. Audsley J, Bent SJ, Littlejohn M, et al. Effects of long-term tenofovir-based cART in HIV-HBV co-infection on persistent HBV viremia and the role of HBV quasispecies diversity. *AIDS*. 2016; 30(10): 1597-606
131. Audsley J, Arrifin N, Yuen LK, et al. Prolonged use of tenofovir in HIV/hepatitis B virus (HBV)-coinfecting individuals does not lead to HBV polymerase mutations and is associated with persistence of lamivudine HBV polymerase mutations. *HIV Med*. 2009; 10(4): 229–235
132. Hleyhel M, Hleyhel M, Bouvier AM, et al. Risk of non-AIDS-defining cancers among HIV-1-infected individuals in France between 1997 and 2009: results from a French cohort. *Aids*. 2014; 28(14): 2109–2118

133. Robbins HA, Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Epidemiologic contributions to recent cancer trends among HIV-infected people in the United States. *Aids*. 2014; 28(6): 881–890
134. Shiels MS, Engels EA. Evolving epidemiology of HIV-associated malignancies. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017; 12(1): 6–11
135. Salloum S, Holmes JA, Jindal R, et al. Exposure to human immunodeficiency virus/hepatitis C virus in hepatic and stellate cell lines reveals cooperative profibrotic transcriptional activation between viruses and cell types. *Hepatology*. 2016; 64(6): 1951-1968
136. Shi L, Qin E, Zhou J, et al. HIV and HCV Co-Culture Promotes Profibrogenic Gene Expression through an Epimorphin-Mediated ERK Signaling Pathway in Hepatic Stellate Cells. *PLoS One*. 2016; 11(6): e0158386
137. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006; 12(12): 1365-71
138. Lai MM. RNA replication without RNA-dependent RNA polymerase: surprises from hepatitis delta virus. *J Virol*. 2005; 79(13): 7951-8
139. Taylor JM. Hepatitis delta virus. *Virology*. 2006; 344(1): 71-6
140. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011; 378: 73–85
141. Rizzetto M, Ponzetto A, Forzani I. Hepatitis delta virus as a global health problem. *Vaccine*. 1990; 8 Suppl: S10-4; discussion S21-3
142. Smedile A, Verme G, Cargnel A, et al. Influence of Delta infection in severity of Hepatitis B. *Lancet*. 1982; 2(8305): 945-947
143. Grabowski J, Wedemeyer H. Hepatitis delta: immunopathogenesis and clinical challenges. *Dig Dis*. 2010; 28(1): 133-138
144. Smedile A, Rizzetto M, Gerin JL. Advances in hepatitis D virus biology and disease. *Prog Liver Dis*. 1994; 12: 157-75
145. Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus: An update. *Liver Int*. 2011; 31: 7–21
146. Botelho-Souza LF, Vasconcelos MPA, Dos Santos AO, et al. Hepatitis delta: virological and clinical aspects. *Virol J*. 2017; 14(1): 177
147. Soriano V, Grnt D, d'Arminio Monforte A, et al. Hepatitis delta in HIV-infected individuals in Europe. *AIDS* 2011; 25: 1987–1992

148. Castellares C, Barreiro P, Martin-Carbonero L, et al. Liver cirrhosis in HIV-infected patients: prevalence, aetiology and clinical outcome. *J Viral Hepat* 2008; 15: 165-172
149. Fernandez-Montero JV, Vispo E, Barreiro P, et al. Hepatitis delta is a major determinant of liver decompensation events and death in HIV infected patients. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1549–1553
150. Beguelin C, Moradpour D, Sahli R, et al. Hepatitis delta-associated mortality in HIV/HBV-coinfected patients. *J Hepatol* 2017; 66: 297–303
151. Puoti M, Rossi S, Forleo MA, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha-2b in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Hepatol*. 1998; 29(1): 45-52
152. Medical Care Criteria Committee. Clinical Guidelines Program. HBV-HIV coinfection. Διαθέσιμο στο:
<https://www.hivguidelines.org/hiv-care/hbv-hiv-coinfection/>
153. Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014; 61: S45–S57
154. Arafa N, El Hoseiny M, Rekacewicz C, et al. Changing pattern of hepatitis C virus spread in rural areas of Egypt. *J Hepatol*. 2005; 43: 418–424
155. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today’s treatment paradigm. *J Viral Hepat*. 2014; 21 (Suppl. 1): 34–59
156. Hatzakis A, Chulanov V, Gadano AC, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today’s treatment paradigm — volume 2. *J Viral Hepat*. 2015; 22 Suppl 1: 26-45
157. Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L; Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 2003; 52(RR-3): 1-13, 15; quiz CE1-4
158. Schmidt AJ, Falcato L, Zahno B, et al. Prevalence of hepatitis C in a Swiss sample of men who have sex with men: whom to screen for HCV infection? *BMC Public Health*. 2014; 14: 3
159. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2(3): 161-176

160. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 2014; 61(1 Suppl): S58-68
161. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10(9): 553-62
162. Wiese M, Berr F, Lafrenz M, et al. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20-year multicenter study. *Hepatology* 2000; 32: 91-96
163. Yano M, Kumada H, Kage M, et al. The longterm pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 23: 1334-1340
164. Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, et al. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. *Gut* 2003; 52: 288–292
165. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001; 33: 1358–1364
166. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS* 2008; 22: 1979–1991
167. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Towards ending viral hepatitis. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2007. Διαθέσιμο στο: <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>
168. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med.* 2015; 373(27): 2608-17
169. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med.* 2015; 373(27): 2599-607
170. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med.* 2017; 376(22): 2134-2146
171. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J Hepatol.* 2017; 67(2): 263-271
172. Forns X, Lee SS, Valdes J, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis

- (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17(10): 1062-1068
173. HIV and hepatitis coinfections. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2017. Διαθέσιμο στο: <https://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en/>
174. Bower W. The Epidemiology of Hepatitis C Virus and HIV. Report from Conference on HIV/HCV Co-infection: Part 1, Session2: Co-infection, October 11; 2001
175. Gressner AM, Weiskirchen R, Breitkopf K, Dooley S. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis. *Front Biosci.* 2002; 1(7): d793-807
176. Szabo G, Mandrekar P, Dolganiuc A. Innate immune response and hepatic inflammation. *Semin Liver Dis.* 2007; 27(4): 339-50
177. Matsuzaki K, Murata M, Yoshida K, et al. Chronic inflammation associated with hepatitis C virus infection perturbs hepatic transforming growth factor beta signaling, promoting cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2007; 46(1): 48–57
178. Mehta SH, Lucas GM, Mirel LB, et al. Limited effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C in an urban HIV clinic. *AIDS.* 2006; 20(18): 2361-69
179. Kovari H, Ledergerber B, Cavassini M, et al. High hepatic and extrahepatic mortality and low treatment uptake in HCV-coinfected persons in the Swiss HIV cohort study between 2001 and 2013. *J Hepatol.* 2015; 63(3): 573-80
180. Cotte L, Braun J, Lascoux-Combe C, et al. Telaprevir for HIV/hepatitis C virus-coinfected patients failing treatment with pegylated interferon/ribavirin (ANRS HC26 TelapreVIH): an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Clin Infect Dis.* 2014; 59(12): 1768-76
181. Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, et al. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(7): 597-605
182. Burger D, Back D, Buggisch P, et al. Clinical management of drug-drug interactions in HCV therapy: challenges and solutions. *J Hepatol.* 2013; 58(4): 792-800
183. Wilby KJ, Greanya ED, Ford JA, et al. A review of drug interactions with boceprevir and telaprevir: implications for HIV and transplant patients. *Ann Hepatol.* 2012; 11(2): 179-85

184. Hawkins C, Grant J, Ammerman LR, et al. High rates of hepatitis C virus (HCV) cure using direct-acting antivirals in HIV/HCV-coinfected patients: a real-world perspective. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71(9): 2642-5
185. Del Bello D, Cha A, Sorbera M, et al. Real-World Sustained Virologic Response Rates of Sofosbuvir-Containing Regimens in Patients Coinfected With Hepatitis C and HIV. *Clin Infect Dis.* 2016; 62(12): 1497-1504
186. Milazzo L, Lai A, Calvi E, et al. Direct-acting antivirals in hepatitis C virus (HCV)-infected and HCV/HIV-coinfected patients: real-life safety and efficacy. *HIV Med.* 2017; 18(4): 284-291
187. Bruno G, Saracino A, Scudeller L, et al. HCV mono-infected and HIV/HCV co-infected individuals treated with direct-acting antivirals: to what extent do they differ? *Int J Infect Dis.* 2017; 62: 64-71
188. Kamar N, Izopet J, Pavio N, et al. Hepatitis E virus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3: 17086
189. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, et al. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology* 2012; 55: 988–997
190. Horn J, Hoodgarzadeh M, Klett-Tammen CJ, et al. Epidemiologic estimates of hepatitis E virus infection in European countries. *J Infect.* 2018; 77(6): 544-552
191. Mansuy JM, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17(12): 2309-12
192. Dalton HR, Stableforth W, Hazeldine S, et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: a comparison with hepatitis A. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008; 27(7): 579-85
193. Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8(11): 698-709
194. Blasco-Perrin H, Madden RG, Stanley A, et al. Hepatitis E virus in patients with decompensated chronic liver disease: a prospective UK/French study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42(5): 574-81
195. Kumar A, Saraswat VA. Hepatitis E and Acute-on-Chronic Liver Failure. *J Clin Exp Hepatol.* 2013; 3(3): 225-30
196. Guerra JAAA, Kampa KC, Morsoletto DGB, et al. Hepatitis E: A Literature Review. *J Clin Transl Hepatol.* 2017; 5(4): 376-383

197. Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: Understanding the pathogenesis. *Liver Int.* 2008; 28: 1190-1199
198. Hussaini SH, Skidmore SJ, Richardson P, et al. Severe hepatitis E infection during pregnancy. *J Viral Hepat.* 1997; 4: 51-54
199. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2008; 358(8): 811-817
200. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, et al. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med.* 2009; 361(10): 1025-1027
201. Kamar N, Izopet J, Tripon S, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med.* 2014; 370(12): 1111-1120
202. Debing Y, Gisa A, Dallmeier K, et al. A mutation in the hepatitis E virus RNA polymerase promotes its replication and associates with ribavirin treatment failure in organ transplant recipients. *Gastroenterology.* 2014; 147(5): 1008-11.e7; quiz e15-6
203. Rivero-Juarez A, Lopez-Lopez P, Frias M, Rivero A. Hepatitis E Infection in HIV-Infected Patients. *Front Microbiol.* 2019; 10: 1425
204. Aggarwal, R. Diagnosis of hepatitis E. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10: 24–33
205. Politou M, Boti S, Androutsakos T, et al. Seroprevalence of hepatitis E in HIV infected patients in Greece. *J Med Virol.* 2015; 87(9): 1517-20
206. Rivero-Juarez A, Frias M, Lopez-Lopez P, et al. Hepatitis E Virus (HEV) Infection in anti-HEV Immunoglobulin G-Carrying Patients After Successful Hepatitis C Virus Treatment: reactivation or reinfection? *Clin Infect Dis.* 2017; 64(7): 964-966
207. Kuniholm MH, Ong E, Hogema BM, et al. Acute and Chronic Hepatitis E Virus Infection in Human Immunodeficiency Virus-Infected U.S. Women. *Hepatology.* 2016; 63(3): 712-720
208. Abravanel F, Pique J, Couturier E, et al. Acute hepatitis E in French patients and neurological manifestations. *J Infect.* 2018; 77(3): 220-226
209. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* 2018; 68(6): 1256-1271
210. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Helping patients who drink too much: A clinician's guide. NIH Publication no. 05-3769, Bethesda, MD 2005
211. Singal AK, Anand BS. Recent trends in the epidemiology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2013; 2: 53-56

212. Mann RE, Smart RG, Govoni R. The epidemiology of alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 209-219
213. Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011; 141: 1572-1585
214. Day CP. Who gets alcoholic liver disease: nature or nurture? *J R Coll Physicians Lond* 2000; 34: 557-562
215. Lieber CS. Role of oxidative stress and antioxidant therapy in alcoholic and nonalcoholic liver diseases. *Adv Pharmacol* 1997; 38: 601-628
216. Mello T, Ceni E, Surrenti C, Galli A. Alcohol induced hepatic fibrosis: role of acetaldehyde. *Mol Aspects Med* 2008; 29:17-21
217. Chen A. Acetaldehyde stimulates the activation of latent transforming growth factor-beta1 and induces expression of the type II receptor of the cytokine in rat cultured hepatic stellate cells. *Biochem J* 2002; 368: 683-693
218. Ishak KG, Zimmerman HJ, Ray MB. Alcoholic liver disease: pathologic, pathogenetic and clinical aspects. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15: 45-66
219. Beier JI, McClain CJ. Mechanisms and cell signaling in alcoholic liver disease. *Biol Chem* 2010; 391: 1249-1264
220. Seth D, Haber PS, Syn WK, Diehl AM, Day CP. Pathogenesis of alcohol-induced liver disease: classical concepts and recent advances. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1089-1105
221. Parlesak A, Schäfer C, Schütz T, et al. Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease. *J Hepatol* 2000; 32: 742-747
222. Su GL, Klein RD, Aminlari A, et al. Kupffer cell activation by lipopolysaccharide in rats: role for lipopolysaccharide binding protein and toll-like receptor 4. *Hepatology* 2000; 31: 932-936
223. Bradham CA, Plümpe J, Manns MP, et al. Mechanisms of hepatic toxicity. I. TNF-induced liver injury. *Am J Physiol* 1998; 275: G387-G392
224. Conigliaro J, Justice AC, Gordon AJ, et al. Role of alcohol in determining human immunodeficiency virus (HIV)-relevant outcomes: a conceptual model to guide the implementation of evidence-based interventions into practice. *Med Care* 2006; 44: S1-6.

225. Galvan FH, Bing EG, Fleishman JA, et al. The prevalence of alcohol consumption and heavy drinking among people with HIV in the United States: results from the HIV cost and services utilization study. *J Stud Alcohol* 2002; 63:179–86
226. Amedee AM, Nichols WA, Robichaux S, et al. Chronic alcohol abuse and HIV disease progression: studies with the non-human primate model. *Curr HIV Res* 2014; 12: 243–53
227. Molina PE, Simon L, Amedee AM, et al. Impact of Alcohol on HIV Disease Pathogenesis, Comorbidities and Aging: Integrating Preclinical and Clinical Findings. *Alcohol Alcohol*. 2018; 53(4): 439-447
228. Canan CE, Lau B, McCaul ME, et al. Effect of alcohol consumption on all-cause and liver-related mortality among HIV-infected individuals. *HIV Med*. 2017; 18(5): 332-341
229. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010; 53(2): 372-84
230. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015; 62(1 Suppl): S47-64
231. Day CP. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2005; 129: 375–8
232. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006; 44: 865–73
233. Wong VW, Wong GL, Choi PC, et al. Disease progression of nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut*. 2010; 59: 969-74
234. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9: 524–530
235. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study. *Hepatology*. 2007; 46: 1387–1391
236. Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, et al. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? *Clin Nutr*. 1999; 18: 353–358

237. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9: 524–530
238. Yu J, Marsh S, Hu J, et al. The pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease: interplay between diet, gut microbiota, and genetic background. *Gastroenterol Res Pract*. 2016; 2016: 2862173
239. Nouredin M, Sanyal AJ. Pathogenesis of NASH: The Impact of Multiple Pathways. *Curr Hepatol Rep*. 2018; 17(4): 350-360
240. Banini BA, Sanyal AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis, natural history, diagnosis, and current treatment options. *Clin Med Insights Ther*. 2016; 8: 75–84
241. Mota M, Banini BA, Cazanave SC, et al. Molecular mechanisms of lipotoxicity and glucotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016; 65: 1049–61
242. Caligiuri A, Gentilini A, Marra F. Molecular pathogenesis of NASH. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(9)
243. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010; 362(18): 1675–1685
244. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 67(1): 328–357
245. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64(6): 1388-402
246. Doumas M, Imprialos K, Dimakopoulou A, et al. The Role of Statins in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Pharm Des*. 2018; 24(38): 4587-4592
247. Crum-Cianflone N, Dilay A, Collins G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease among HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 50: 464–73
248. Lui G, Wong VW-S, Wong GL-H, et al. Liver fibrosis and fatty liver in Asian HIV-infected patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 44: 411–21

249. Vuille-Lessard E, Lebouche B, Lennox L, et al. Nonalcoholic fatty liver disease diagnosed by transient elastography with controlled attenuation parameter in unselected HIV monoinfected patients. *AIDS*. 2016; 30: 2635–43
250. Lebovics E, Thung SN, Schaffner F, Radensky PW. The liver in the acquired immunodeficiency syndrome: a clinical and histologic study. *Hepatology*. 1985; 5: 293–298
251. El-Sadr WM, Mullin CM, Carr A, et al. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naïve cohort. *HIV Med*. 2005; 6: 114–21
252. Nou E, Lo J, Grinspoon SK. Inflammation, immune activation, and cardiovascular disease in HIV. *AIDS*. 2016; 30: 1495-509
253. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, et al. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 74: 1045-52
254. Zangerle R, Sarcletti M, Gallati H, et al. Decreased plasma concentrations of HDL cholesterol in HIV-infected individuals are associated with immune activation. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1994; 7: 1149-56
255. da Cunha J, Maselli LMF, Stern ACB, et al. Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients: old and new drugs. *World J Virol*. 2015; 4: 56-77
256. Johnson AA, Ray AS, Hanes J, et al. Toxicity of antiviral nucleoside analogs and the human mitochondrial DNA polymerase. *J Biol Chem*. 2001; 276: 40847-57
257. Kakuda TN, Brundage RC, Anderson PL, Fletcher CV. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity as an etiology for lipodystrophy. *AIDS*. 1999; 13: 2311-12
258. Baril J-G, Junod P, Leblanc R, et al. HIV-associated lipodystrophy syndrome: a review of clinical aspects. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005; 16: 233-43
259. Wei Y, Rector RS, Thyfault JP, Ibdah JA. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction. *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 193-199
260. Liang JS, Distler O, Cooper DA, et al. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nat Med*. 2001; 7: 1327–31

261. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem.* 2000; 275: 20251-54
262. Orkin C, Squires KE, Molina J-M, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial *Clin Infect Dis.* 2019; 68(4): 535-544
263. Jackel-Cram C, Babiuk LA, Liu Q. Up-regulation of fatty acid synthase promoter by hepatitis virus core protein: genotype-3a core has a stronger effect than genotype-1b core. *J Hepatol.* 2007; 46: 999-1008
264. Kumar D, Farrell GC, Fung C, George J. Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes: reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response. *Hepatology.* 2002; 36: 1266-72
265. Maurice JB, Patel A, Scott AJ, et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection. *AIDS.* 2017; 31: 1621-32
266. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371: 838–51
267. Dooley J, Lok A, Burroughs AK, Heathcote E, eds. *Sherlock's diseases of the liver and biliary system*, 12th edn. Oxford: Wiley-Blackwell, 2011
268. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006; 44: 217–31
269. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet.* 2013; 381: 468–75
270. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2010; 52: 833–44
271. Hytiroglou P, Snover DC, Alves V, et al. Beyond “cirrhosis”: a proposal from the International Liver Pathology Study Group. *Am J Clin Pathol.* 2012; 137: 5–9
272. Naveau S, Perlemuter G, Balian A. [Epidemiology and natural history of cirrhosis]. *Rev Prat.* 2005; 55: 1527-1532
273. Innes HA, Hutchinson SJ, Barclay S, et al. Quantifying the fraction of cirrhosis attributable to alcohol among chronic hepatitis C virus patients: implications for treatment cost-effectiveness. *Hepatology.* 2013; 57: 451-460

274. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1118-1129
275. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, et al. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology*. 1995; 21: 1238–47.
276. Safadi R, Friedman SL. Hepatic fibrosis--role of hepatic stellate cell activation. *MedGenMed*. 2002; 4(3): 27
277. Gressner AM, Weiskirchen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF-beta as major players and therapeutic targets. *J Cell Mol Med*. 2006; 10: 76-99
278. He Y, Huang C, Zhang SP, et al. The potential of microRNAs in liver fibrosis. *Cell Signal*. 2012; 24: 2268-2272
279. Yokomori H, Oda M, Yoshimura K, Hibi T. Recent advances in liver sinusoidal endothelial ultrastructure and fine structure immunocytochemistry. *Micron*. 2012; 43: 129-134
280. Deleve LD, Wang X, Guo Y. Sinusoidal endothelial cells prevent rat stellate cell activation and promote reversion to quiescence. *Hepatology*. 2008; 48: 920-930
281. Xie G, Wang X, Wang L, et al. Role of differentiation of liver sinusoidal endothelial cells in progression and regression of hepatic fibrosis in rats. *Gastroenterology*. 2012; 142: 918-927.e6
282. Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 7413-7420
283. López-Navarrete G, Ramos-Martínez E, Suárez-Álvarez K, et al. Th2-associated alternative Kupffer cell activation promotes liver fibrosis without inducing local inflammation. *Int J Biol Sci*. 2011; 7: 1273-1286
284. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005; 115: 209-218
285. Jeong WI, Do SH, Yun HS, et al. Hypoxia potentiates transforming growth factor-beta expression of hepatocyte during the cirrhotic condition in rat liver. *Liver Int*. 2004; 24: 658-668
286. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981; 1(5): 431-435

287. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995; 22: 696–699
288. Bedossa P, Poinard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996; 24(2): 289-93
289. Tapper EB, Lok AS. Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice. *N Engl J Med.* 2017; 377(8): 756-768
290. Tapper EB, Hunink MG, Afdhal NH, et al. Cost-effectiveness analysis: risk stratification of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) by the primary care physician using the NAFLD fibrosis score. *PLoS One.* 2016; 11(2): e0147237
291. Tapper EB, Sengupta N, Hunink MG, et al. Cost-effective evaluation of nonalcoholic fatty liver disease with NAFLD fibrosis score and vibration controlled transient elastography. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110: 1298-304
292. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1994; 20: 15-20
293. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 2614-2618
294. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2005; 128: 1898-906
295. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy: a multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol.* 1986; 2: 165-73
296. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, et al. Liver biopsy. *Hepatology.* 2009; 49: 1017-44
297. Seeff LB, Everson GT, Morgan TR, et al. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010; 8: 877-83
298. Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagn Interv Imaging.* 2013; 94: 487-495
299. Dietrich CF, Cantisani V. Current status and perspectives of elastography. *Eur J Radiol.* 2014; 83: 403-404

300. D'Onofrio M, Gallotti A, Mucelli RP. Tissue quantification with acoustic radiation force impulse imaging: Measurement repeatability and normal values in the healthy liver. *Am J Roentgenol.* 2010; 195: 132-136
301. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, et al. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5: 1214-1220
302. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2008; 134: 960-974
303. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, et al. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol.* 2011; 54: 650-659
304. Srinivasa Babu A, Wells ML, Teytelboym OM, et al. Elastography in Chronic Liver Disease: Modalities, Techniques, Limitations, and Future Directions. *Radiographics.* 2016; 36(7): 1987-2006
305. Chang PE, Goh GB, Ngu JH, et al. Clinical applications, limitations and future role of transient elastography in the management of liver disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016; 7(1): 91-106
306. Castéra L, Foucher J, Bernard PH, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology.* 2010; 51: 828-835
307. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol.* 2018; 68(2): 305-315
308. Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Brit Med J.* 1981; 282: 263-266
309. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis. Natural history and prognostic factors. *Hepatology.* 1987; 7: 122-128
310. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2014; 383: 1749-1761
311. Iwakiri Y. Pathophysiology of portal hypertension. *Clin Liver Dis.* 2014; 18(2): 281-91

312. Nagy JA, Morgan ES, Herzberg KT, et al. Pathogenesis of ascites tumor growth: angiogenesis, vascular remodeling, and stroma formation in the peritoneal lining. *Cancer Res.* 1995; 55: 376–85
313. Møller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Ascites: pathogenesis and therapeutic principles. *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44(8): 902-11
314. Witte CL, Witte MH, Dumont AE. Lymph imbalance in the genesis and perpetuation of the ascites syndrome in hepatic cirrhosis. *Gastroenterology.* 1980; 78: 1059-68
315. Lieberman FL, Denison EK, Reynolds TB. The relationship of plasma volume, portal hypertension, ascites, and renal sodium retention in cirrhosis: the overflow theory of ascites formation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1970; 170: 202–7
316. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis. A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology.* 1988; 8: 1151–1157
317. Schrier RW. Decreased effective blood volume in edematous disorders: what does this mean? *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2028-31
318. Bernardi M, Matco CD, Trevisani F, et al. The hemodynamic status of preascitic cirrhosis: an evaluation under steady-state conditions and after postural change. *Hepatology.* 1992; 16: 341-346
319. Claria J, Rodes J. Renal sodium handling in preascitic cirrhosis. *Gut.* 2001; 48: 740-741
320. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010; 53(3): 397-417
321. Neong SF, Adebayo D, Wong F. An update on the pathogenesis and clinical management of cirrhosis with refractory ascites. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019; 13(4): 293-305
322. American Association for the Study of Liver D, European Association for the Study of the L. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease. Practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol.* 2014;2014(61):642–59
323. Fichet J, Mercier E, Genee O, et al. Prognosis and 1-year mortality of intensive care unit patients with severe hepatic encephalopathy. *J Crit Care* 2009; 24: 364-70

324. Garcia-Martinez R, Simon-Talero M, Cordoba J. Prognostic assessment in patients with hepatic encephalopathy. *Dis Markers* 2011; 31: 171-9
325. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy — an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 739-47
326. Shawcross D, Jalan R. The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62(19–20):2295–2304
327. Desjardins P, Du T, Jiang W, et al. Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure: role of glutamine redefined. *Neurochem Int.* 2012; 60(7): 690–696
328. Holecek M. Evidence of a vicious cycle in glutamine synthesis and breakdown in pathogenesis of hepatic encephalopathy-therapeutic perspectives. *Metab Brain Dis.* 2014;29(1):9–17
329. Butterworth RF, Pomier Layrargues G. Benzodiazepine receptors and hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1990; 11: 499-501
330. Butterworth RF, Spahr L, Fontaine S, Layrargues GP. Manganese toxicity, dopaminergic dysfunction and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1995; 10: 259-67
331. Butterworth RF. Neurosteroids in hepatic encephalopathy: novel insights and new therapeutic opportunities. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 160: 94-7
332. Swaminathan M, Ellul MA, Cross TJ. Hepatic encephalopathy: current challenges and future prospects. *Hepat Med* 2018; 10: 1-11
333. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(5): CD003044
334. Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, et al. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(8): 1390–1397
335. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, Goyal R, Sarin SK. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone

- in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(9): 1458–1463
336. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985; 5: 419–424
337. Pagliaro L, D’Amico G, Pasta L, et al. Portal hypertension in cirrhosis: Natural history. In: Bosch J, Groszmann RJ. eds. *Portal Hypertension. Pathophysiology and Treatment*. Oxford: Blackwell Scientific, 1994: 72–92
338. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2254–2261
339. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices: Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med*. 1988; 319(15): 983-989
340. El-Serag HB, Everhart JE. Improved survival after variceal hemorrhage over an 11-year period in the Department of Veterans Affairs. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 3566–3573
341. D’Amico G, de Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*. 2003; 38:599–612
342. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology*. 2004; 40: 652–659
343. de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015; 63(3): 743-52
344. Lata J, Stiburek O, Kopacova M. Spontaneous bacterial peritonitis: a severe complication of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(44): 5505-10
345. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008; 28: 26–42
346. Fernández J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*. 2002; 35: 140–148
347. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology*. 2003; 37: 897–901

348. Piroth L, Pechinot A, Minello A, et al. Bacterial epidemiology and antimicrobial resistance in ascitic fluid: a 2-year retrospective study. *Scand J Infect Dis.* 2009; 41: 847-851
349. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2014; 60: 197-209
350. Pardo A, Bartoli R, Lorenzo-Zuniga V, et al. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology.* 2000; 31: 858-863
351. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology.* 2003;37:897–901
352. Rimola A, Gracia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *International Ascites Club. J Hepatol.* 2000; 32: 142–153
353. Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology.* 1994; 20: 1495–1501
354. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med.* 1999; 341: 403–409
355. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164–176
356. Wong F, Nadim MK, Kellum JA, et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut.* 2011 May;60(5):702-9
357. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology.* 1993; 105: 229-236
358. Wong F. Recent advances in our understanding of hepatorenal syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012; 9: 382–91
359. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology.* 2005; 42(2): 439-47

360. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Møller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut*. 2010; 59(1): 105-10
361. Arroyo V, Fernández J. Management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nat Rev Nephrol*. 2011; 7: 517-526
362. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004; 24: 861-880
363. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome- -a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2378-2387
364. Hopkins WE, Waggoner AD, Barzilai B. Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end- stage hepatic disease. *Am J Cardiol*. 1992; 70: 516-9
365. Stoller JK, Lange PA, Westveer MK, et al. Prevalence and reversibility of the hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. The Cleveland Clinic experience. *West J Med* 1995; 163: 133-8
366. Pascasio JM, Grilo I, López-Pardo FJ, et al. Prevalence and severity of hepatopulmonary syndrome and its influence on survival in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation. *Am J Transplant*. 2014; 14: 1391-1399
367. Berthelot P, Walker JG, Sherlock S, Reid L. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver--lung spider nevi. *N Engl J Med*. 1966; 274(6): 291-298
368. Rodríguez-Roisin R, Roca J, Agustí AG, et al. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 135: 1085-92
369. Cremona G, Higenbottam TW, Mayoral V, et al. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur Respir J*. 1995; 8: 1883-1885
370. Fallon MB. Methylene blue and cirrhosis: pathophysiologic insights, therapeutic dilemmas. *Ann Intern Med*. 2000; 133: 738-40
371. Groneberg DA, Fischer A. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med*. 2001; 135: 380-381
372. Jounieaux V, Leleu O, Mayeux I. Cardiopulmonary effects of nitric oxide inhalation and methylene blue injection in hepatopulmonary syndrome. *Intensive Care Med*. 2001; 27: 1103-1104

373. Luo B, Liu L, Tang L, et al. ET-1 and TNF-alpha in HPS: analysis in prehepatic portal hypertension and biliary and nonbiliary cirrhosis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004; 286: G294–303
374. Zhang J, Luo B, Tang L, et al. Pulmonary angiogenesis in a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 2009; 136: 1070–80
375. Koch DG, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *Clin Liver Dis*. 2014; 18(2): 407-20
376. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*. 2006; 43: S121–S131
377. Trevisani F, Sica G, Mainqua P, et al. Autonomic dysfunction and hyperdynamic circulation in cirrhosis with ascites. *Hepatology*. 1999; 30: 1387–1392
378. Dumcke CW, Møller S. Autonomic dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008; 68(6): 437-47
379. Lee SS, Marty J, Mantz J, et al. Desensitization of myocardial beta-adrenergic receptors in cirrhotic rats. *Hepatology*. 1990; 12: 481–485
380. Moezi L, Gaskari SA, Lee SS. Endocannabinoids and liver disease. V. endocannabinoids as mediators of vascular and cardiac abnormalities in cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G649–G653
381. Insete J, Perello A, Agullo L, et al. Left ventricular hypertrophy in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2003; 38: 589–598
382. Glenn TK, Honar H, Liu H, et al. Role of titin and collagen in the diastolic dysfunction of cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatology* 2008; 48: 1060F
383. Honar H, Glenn TK, Zhang M, et al. Characterization of cardiac contractility and mechanical behavior of the heart in a rat model of cirrhotic cardiomyopathy: the role of beta-myosin heavy chain overexpression. *Hepatology*. 2008; 48: 1060F
384. Ward CA, Liu H, Lee SS. Altered cellular calcium regulatory systems in a rat model of cirrhotic cardiomyopathy. *Gastroenterology*. 2001; 121: 1209–1218.
385. Liu H, Song D, Lee SS. Role of heme oxygenase–carbon monoxide pathway in pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001; 280: G68–G74
386. Liu H, Lee SS. Nuclear factor-kappaB inhibition improves myocardial contractility in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *Liver Int*. 2008; 28: 640–648

387. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, et al. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 539–549
388. Baik SK, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2: 15
389. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol.* 2010; 53(1): 179-90
390. Wiese S, Hove JD, Bendtsen F, Moller S. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014; 11: 177–186
391. Sonny A, Ibrahim A, Schuster A, et al. Impact and persistence of cirrhotic cardiomyopathy after liver transplantation. *Clin Transplant.* 2016; 30: 986–993
392. IARC. Fact sheets by Population-Globocan-IARC. Διαθέσιμο στο:
http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
393. Trevisani F, D’Intino PE, Caraceni P, et al. Etiologic factors and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. Differences between cirrhotic and noncirrhotic Italian patients. *Cancer.* 1995; 75: 2220-32
394. Giannini EG, Marengo S, Bruzzone L, et al. Hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis in Italy. *Dig Liver Dis.* 2013; 45: 164-9
395. Wallace MC, Preen D, Jeffrey GP, Adams LA. The evolving epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global perspective. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 9(6): 765-79
396. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236
397. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018; 69(1): 182-236

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν η εκτίμηση της ηπατικής βλάβης στους ασθενείς με HIV λοίμωξη. Πιο συγκεκριμένα η έρευνα χωρίστηκε σε 3 κομμάτια:

Στο πρώτο κομμάτι της, έγινε μια προσπάθεια ανεύρεσης των παραγόντων αυτών που οδηγούν τη συγκεκριμένη ομάδα των ασθενών σε σημαντική ηπατική ίνωση και κίρρωση, ώστε να γίνει ενεργός προσπάθεια ανεύρεσης και αντιμετώπισης τους σε όσο το δυνατό πιο πρώιμο στάδιο.

Στο δεύτερο στάδιο έγινε σύγκριση των πιο εύκολα χρησιμοποιούμενων NIBMs τόσο μεταξύ τους όσο και με την TE, σε μια προσπάθεια απλοποίησης της παρακολούθησης της ηπατικής βλάβης στους ασθενείς με HIV λοίμωξη. Δεδομένης της εκτεταμένης εκτίμησης των NIBM σε ασθενείς με HIV/HCV συλλοίμωξη, επιλέχθηκε πληθυσμός με HIV μονολοίμωξη, χωρίς άλλη ηπατική νόσο. Επιπλέον έγινε προσπάθεια ανεύρεσης σε κάθε έναν από τους NIBM των καλύτερων κατωφλιών, ώστε να υπάρξει ισοροπία ανάμεσα στην ευαισθησία και την ειδικότητα των μεθόδων.

Τέλος, στο τρίτο στάδιο της έρευνας, έγινε εκτίμηση των προβλημάτων και των δυσκολιών που μπορεί να αντιμετωπίσει ο γιατρός κατά τη θεραπεία της HCV λοίμωξης, έναν από τους κυριότερους παράγοντες ηπατικής ίνωσης στους ασθενείς με HIV λοίμωξης, με τα καινούργια από του στόματος DAA.

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 Εκτίμηση παραγόντων κινδύνου ηπατικής ίνωσης

Όλοι οι ασθενείς που εκτιμήθηκαν στο εξωτερικό ιατρείο ειδικών λοιμώξεων (HIV) της Κλινικής της 'Παθολογικής Φυσιολογίας' του ΓΝΑ 'Λαϊκό' από το Δεκέμβρη του 2014 έως το Δεκέμβρη του 2017 θεωρήθηκαν ως υποψήφιοι για ένταξη στη μελέτη.

Κριτήρια ένταξης των ασθενών στη μελέτη ήταν η επιβεβαιωμένη HIV λοίμωξη και η ηλικία > 18 ετών, ενώ κριτήρια αποκλεισμού ήταν ο BMI >40, οι ηπατικές μεταστάσεις και η χορήγηση χημειοθεραπείας.

Η ηπατική σκληρότητα (Liver Stiffness, LS) μετρήθηκε με τη χρήση Vibration Controlled Transient Elastography χρησιμοποιώντας FibroScan (EchoSens, Paris, France), ενώ κατά την

ημέρα ένταξης των ασθενών διενεργείτο εργαστηριακός έλεγχος. Οι ασθενείς χωρίζονταν σε 2 ομάδες: αυτή της μηδενικής/ήπιας ίνωσης (αντιστοιχούσα σε Metavir score F0-F2) και αυτή της σημαντικής ίνωσης (αντιστοιχούσα σε Metavir score F3-F4), βάσει της τιμής της TE και σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία.

Η σταδιοποίηση της HIV λοίμωξης γινόταν σύμφωνα με τα κριτήρια κατά CDC. Ως ημερομηνία έναρξης της HIV λοίμωξης οριζόταν η ημερομηνία του πρώτου θετικού ελέγχου για τον HIV και η διάρκεια χορήγησης της ART εκτιμόταν από στοιχεία συνταγογράφησης των ασθενών. Η διάγνωση πιθανών σακχαρώδους διαβήτη, υπερλιπιδαιμίας και κατάχρησης αλκοόλης γινόταν βάσει των διεθνών κατευθυντηρίων οδηγιών, ενώ ως γεγονός συσχετιζόμενο με το ήπαρ (Liver Related Event, LRE) ορίζονταν γεγονότα, όπως τρανσαμινασαιμία, οξεία ιογενής ηπατίτιδα, θρόμβωση της πυλαίας φλέβας, υπερχολερυθριναιμία και φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα. Ως τρανσαμινασαιμία θεωρείται κάθε τιμή τρανσαμινασών ορού μεγαλύτερη από το τριπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής του εργαστηρίου (Upper Limit of Normal, ULN) και ως υπερχολερυθριναιμία κάθε τιμή ολικής χολερυθρίνης ορού μεγαλύτερη του διπλάσιου της ULN.

2.2 Εκτίμηση των NIBM για την ηπατική ίνωση ασθενών με HIV μονολοίμωξη

Στη μελέτη αυτή θεωρήθηκαν ως υποψήφιοι για ένταξη όλοι οι ασθενείς που προσήλθαν στο εξωτερικό ιατρείο ειδικών λοιμώξεων (HIV) της ‘Παθολογικής Φυσιολογίας’ κλινικής του ΓΝΑ ‘Λαϊκό’, από τον Ιανουάριο του 2015 έως το Δεκέμβριο του 2017.

Κριτήρια ένταξης των ασθενών ήταν η επιβεβαιωμένη, με Western-Blot, λοίμωξη από τον HIV και η ηλικία >18 ετών. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η συλλοίμωξη από τους ιούς HBV ή HCV, η παρουσία άλλης, πλην της NAFLD, ηπατικής νόσου, πλην της NAFLD, η κατάχρηση αλκοόλης, τα επίπεδα τρανσαμινασών ορού > 4 φορές του ULN και ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) >40.

Την ημέρα ένταξης των ασθενών στη μελέτη πραγματοποιείτο μέτρηση της LS με ελαστογραφία ήπατος, με την τεχνική της Vibration Controlled Transient Elastography χρησιμοποιώντας FibroScan (EchoSens, Paris, France) και λαμβανόταν πλήρης εργαστηριακός έλεγχος. Οι ασθενείς των οποίων οι τιμές της TE ήταν μικρότερες των 8.9

kPa θεωρούνταν ως ασθενείς με μηδενική/ήπια ίνωση (συμβατή με Metavir score F0–F2) και εκείνοι με τιμές μεγαλύτερες των 9 kPa θεωρούνταν ως ασθενείς με σημαντική ίνωση (συμβατή με Metavir score F3–F4).

Οι NIBM που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη ήταν οι εξής: Fibrosis-4 score (FIB-4), AST to platelet ratio (APRI), BARD score, NAFLD fibrosis score (NFS), LOK index και FORNS index. Ως κατώφλι για κάθε NIBM χρησιμοποιήταν αυτό που αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία για τους ασθενείς χωρίς HIV λοίμωξη.

2.3 Θεραπεία της ηπατίτιδας C σε ασθενείς με HIV/HCV συλλοίμωξη με τα DAA

Στην ερευνητική αυτή μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που παρακολουθήθηκαν στο εξωτερικό ιατρείο ειδικών λοιμώξεων (HIV) της ‘Παθολογικής Φυσιολογίας’ κλινικής-του ΓΝΑ ‘Λαϊκό’ από την 1/1/2015 έως την 31/12/2017. Κριτήρια ένταξης των ασθενών στη μελέτη ήταν η παρουσία HIV/HCV συλλοίμωξης και η ηλικία από 18 έως 85 έτη. Κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών ήταν η παρουσία καρκίνου με κακή πρόγνωση, αφού η χορήγηση θεραπείας, για την HCV λοίμωξη, αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς.

Η χορηγούμενη θεραπευτική αγωγή για την HCV λοίμωξη ήταν συμβατή με τις Ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες. Όταν ήταν αναγκαία η μετατροπή της ART, αυτή γινόταν μετά από συνεννόηση με τους ιατρούς της HIV μονάδας που παρακολουθούσε τους ασθενείς. Το ιατρικό ιστορικό των ασθενών λαμβανόταν με συνέντευξη, αλλά και από τον ιατρικό τους φάκελο. Την ημέρα ένταξης των ασθενών στη μελέτη πραγματοποιείτο TE και πλήρης εργαστηριακός έλεγχος, ο οποίος και επαναλαμβανόταν κάθε τρεις μήνες μέχρι τη διακοπή της παρακολούθησης. Οι ασθενείς που δεν επιτύγχαναν εκρίζωση του HCV (SVR) επαναθεραπεύονταν σύμφωνα με τις Ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Η παρακολούθηση των ασθενών συνεχιζόταν για 6 μήνες μετά το πέρας της επιτυχούς θεραπείας για την HCV λοίμωξη, ώστε να εκτιμηθεί η ενδεχόμενη επιδείνωση της HIV λοίμωξης, με την έννοια του υψηλότερου ιϊκού φορτίου ή της χαμηλότερης τιμής των CD4 λεμφοκυτάρων, που θα συσχετιζέτο με πιθανή αλλαγή της ART.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Εκτίμηση παραγόντων ηπατικής ίνωσης

Συνολικά 187 ασθενείς με HIV λοίμωξη (και με διάμεση ηλικία 46 έτη συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 46 έτη (όρια 20-85), ενώ 170 (90.9%) από αυτούς ήταν άνδρες, 23 ήταν χρήστες ενδοφλεβίων εξαρτησιογόνων ουσιών, 20 είχαν ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ την τελευταία πενταετία, 7 ήταν διαβητικοί και 64 εμφάνιζαν υπερλιπιδαιμία.

Η διάμεση διάρκεια της HIV λοίμωξης ήταν 84 μήνες (εύρος 1-381μήνες), ενώ το 85.6% των ασθενών ελάμβανε ART. Η σταδιοποίηση των ασθενών βάσει του CDC ήταν: 113 σταδίου A, 35 σταδίου B και 39 σταδίου C. Από το σύνολο των ασθενών 10 είχαν θετικό HbsAg και 20 ανιχνεύσιμο HCV RNA, ενώ η διάμεση τιμή των CD4+ T-λεμφοκυττάρων ήταν 657.5 κυτ/mm³ (εύρος 10-1881).

Το 92,5% των ασθενών είχε στην TE μηδενική/ήπια ίνωση, αντίστοιχη με Metavir score F0-F2, ενώ το 7.4% είχε σημαντική ίνωση, αντίστοιχη με Metavir score F3-F4, με τη διάμεση τιμή της TE όλων των ασθενών να είναι 5.1 KPa.

Στη μονοπαραγοντική ανάλυση, μεγαλύτερη πιθανότητα σημαντικής ηπατικής ίνωσης έχουν οι ασθενείς: με υψηλά επίπεδα στον ορό τους αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (Alanine Aminotransferase, ALT), ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (Aspartate Aminotransferase, AST) και γάμμα γλουταμυλ-τρανσφεράσης (gamma glutamyltransferase, γ-GT), οι μεγαλύτερης ηλικίας, εκείνοι με συχνά επεισοδία τρανσαμινασαιμίας στο ατομικό τους αναμνηστικό και τέλος όσοι έχουν χρόνια HCV λοίμωξη, σακχαρώδη διαβήτη, AIDS (στάδιο C κατά CDC) ή είναι καταχραστές αλκοόλ.

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η προχωρημένη ηλικία, η λοίμωξη από τον HCV, η κατάχρηση αλκοόλ και ο λόγος CD4/CD8 εμφάνισαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την παρουσία ηπατικής ίνωσης/κίρρωσης.

3.2 Εκτίμηση των NIBM για την ηπατική ίνωση ασθενών με HIV μονολοίμωξη

Συνολικά 157 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 47 έτη (εύρος 22-85), με 144 (91.7%) να είναι άνδρες. Τριάντα-τέσσερις ασθενείς είχαν AIDS (στάδιο C κατά CDC) και 23 δεν ελάμβαναν ART.

Η πλειοψηφία των ασθενών (146 ασθενείς, 93%) εμφάνισε χαμηλές τιμές ίνωσης (συμβατές Metavir score F0-F2) στην TE, ενώ μόλις 11(7%) ασθενείς εμφάνισαν σημαντική ίνωση (συμβατές με Metavir score F3-F4). Αυτά τα ευρήματα ήταν σε συμφωνία με τα ευρήματα των NIBMs, με μόνο εξαίρεση σε αυτό το BARD score, σύμφωνα με το οποίο 102(65%) ασθενείς ανήκαν στην ομάδα σημαντικής ίνωσης. Η συμφωνία των NIBMs και της TE σε ζευγάρια ήταν: σημαντική για τα FIB-4, LOK και APRI και μέτρια για τα NFS, BARD and FORNS.

Για την περαιτέρω σύγκριση, χρησιμοποιήθηκαν 3 διαφορετικές μέθοδοι:

α) χρησιμοποιώντας μόνο το κατώτατο όριο θεωρήσαμε όλα τα σκορ κάτω από αυτό ότι αντιστοιχούν σε καθόλου/ήπια ίνωση και όλα τα σκορ πάνω από αυτό ότι αντιστοιχούν σε σοβαρή ίνωση

β) χρησιμοποιώντας μόνο το ανώτατο όριο θεωρήσαμε όλα τα σκορ κάτω από αυτό ότι αντιστοιχούν σε καθόλου/ήπια ίνωση και όλα τα σκορ πάνω από αυτό ότι αντιστοιχούν σε σοβαρή ίνωση

γ) χρησιμοποιώντας τόσο το ανώτατο όσο και το κατώτερο όριο θεωρήσαμε όλα τα σκορ κάτω από το κατώτερο όριο ότι αντιστοιχούν σε καθόλου/ήπια ίνωση και όλα τα σκορ πάνω από το ανώτερο όριο ότι αντιστοιχούν σε σημαντική ίνωση, ενώ τα σκορ ανάμεσα τους θεωρήθηκαν ως απροσδιόριστα (γκρίζα ζώνη).

Χρησιμοποιώντας μόνο το κατώτερο κατώφλι, η συνολική ευαισθησία ήταν καλή, αν και η ειδικότητα έπασχε, ενώ όταν χρησιμοποιήθηκε το ανώτατο όριο η ευαισθησία ήταν σημαντικό πρόβλημα. Μόνη εξαίρεση και στις δύο περιπτώσεις αποτελούσε το BARD score. Όταν χρησιμοποιήθηκαν και τα 2 όρια, τα FIB-4, NFS και APRI εμφάνισαν ειδικότητα πάνω από 99%, όμως περίπου 10-20% των ασθενών ανήκαν στην ομάδα της ‘απροσδιόριστης’ ίνωσης.

Τέλος προσπαθήσαμε να υπολογίσουμε νέα κατώφλια για τα NIBM, ώστε να έχουμε έχουμε ισορροπία σε ευαισθησία και ειδικότητα και ταυτόχρονα να εξαφανίζουμε τη ‘γκρίζα

ζώνη'. Τα FIB-4 και FORNS, έδωσαν τα καλύτερα αποτελέσματα, έχοντας ευαισθησία και ειδικότητα κοντά στο 85% και 75% αντίστοιχα.

3.3 Θεραπεία της ηπατίτιδας C σε ασθενείς με HIV/HCV συλλοίμωξη με τα DAA

Συνολικά 28 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με DAAs κατά τη διάρκεια της προαναφερόμενης περιόδου, με 25 από αυτούς να είναι άνδρες. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 40 έτη (όρια 29-57) και η διάμεση τιμή του BMI 24.4 (όρια 21-34.3). Τα επίπεδα των τρανσαμινασών ορού ήταν αυξημένα στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών κατά την ένταξη τους στη μελέτη (21/28, 75%), ενώ οι τιμές των αιμοπεταλίων και η ολική χολερυθρίνη ήταν φυσιολογικά σε όλους τους ασθενείς. Η διάμεση τιμή του HCV RNA κατά την ένταξη των ασθενών στη μελέτη ήταν 4.200.000 IU/ml (όρια 120.000 – 8.400.000) και η διάμεση τιμή της TE ήταν 7.6 KPa. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της TE, 11 ασθενείς εμφάνισαν τιμές συμβατές με ίνωση F0-F1 σύμφωνα με την κατάταξη κατά Metavir της ηπατικής ίνωσης, 6 ασθενείς F2, 8 ασθενείς F3 και 3 F4. Ο συχνότερα ανευρισκόμενος γονότυπος του HCV ήταν ο γονότυπος 1 (13 ασθενείς, 47%), ενώ ο γονότυπος 3 ανευρέθη σε 7 ασθενείς, ο γονότυπος 2 σε 4 και ο γονότυπος 4 σε 4 ασθενείς (εικόνα 1). Κανείς από τους ασθενείς δεν εμφάνιζε συλλοίμωξη με τον HBV. Πέντε ασθενείς (18%) είχαν AIDS και ήταν σταδίου C κατά CDC, 17 ήταν σταδίου A και 6 σταδίου B. Η διάμεση τιμή των CD4 λεμφοκυττάρων κατά την ένταξη των ασθενών στη μελέτη ήταν 559 κύτταρα/mm³ (όρια 11 - 1357) και κανείς ασθενής δεν είχε ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο για τον HIV. Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν ART.

Η πλειονότητα των ασθενών της μελέτης μας έλαβαν, για την HCV λοίμωξη, αγωγή που περιείχε sofosbuvir (22/28 78.5%). Από τους 28 ασθενείς που έλαβαν θεραπευτική αγωγή, 26 (93%) πέτυχαν SVR. Ένας ασθενής διέκοψε τη θεραπεία 3 εβδομάδες μετά την έναρξη της λόγω υποτροπής στην κατάχρηση των ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών, ενώ ο άλλος ασθενής δεν πέτυχε SVR και έλαβε ξανά θεραπεία για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, επιτυγχάνοντας αυτή τη φορά SVR. Η ART τροποποιήθηκε σε 9 ασθενείς (32.1%) προ της έναρξης των DAA, λόγω πιθανών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων. Κανείς ασθενής δεν εμφάνισε επιδείνωση της HIV λοίμωξης, όσον αφορά τον αριθμό των CD4 λεμφοκυττάρων ή τη θετικοποίηση του ιικού φορτίου του HIV κατά τη διάρκεια των 6 μηνών της παρακολούθησης.

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μετά τη διάδοση της ART στους ασθενείς με HIV λοίμωξη, τα αίτια της νοσηρότητας και θνησιμότητας των ασθενών αυτών έχουν αλλάξει, με τις ευκαιριακές λοιμώξεις και τις σχετιζόμενες με τον HIV κακοήθειες, να δίνουν τη θέση τους στα νοσήματα από το καρδιαγγειακό και το ήπαρ. Ο στόχος της μελέτης μας ήταν να ανιχνεύσει τους παράγοντες κινδύνου για σημαντική ίνωση του ήπατος ή ηπατική κίρρωση σε μια κοόρτη Ελλήνων ασθενών με HIV λοίμωξη και στη συνέχεια να εκτιμήσει τη δυνατότητα των NIBM να αντικαταστήσουν την TE στην προσπάθεια εκτίμησης της ηπατικής ίνωσης σε αυτούς τους ασθενείς. Τέλος, δεδομένης της αλλαγής στο τοπίο της αντιμετώπισης της χρόνιας ηπατίτιδας C με την έλευση των DAA, εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα, οι πιθανές επιπλοκές και η αναγκαιότητα αλλαγής της ART, καθώς και πιθανά προβλήματα που προκύπτουν από αυτό, σε μια ομάδα ασθενών με HIV/HCV συλλοίμωξη.

Η έρευνα μας έδειξε ότι και για τους οροθετικούς ασθενείς ισχύουν οι κλασσικοί παράγοντες κινδύνου για ηπατική ίνωση, με την προχωρημένη ηλικία, τη συνύπαρξη HCV λοίμωξης και την κατάχρηση αλκοόλης να αποτελούν τα κύρια αίτια ίνωσης. Όσον αφορά την HIV λοίμωξη, τόσο τα CD4, όσο και ο χρόνος κατά τον οποίο αυτά ήταν χαμηλά, το ιικό φορτίο και η διάρκεια κατά την οποία αυτό ήταν ανιχνεύσιμο, η λήψη ή όχι ART, αλλά και ο τύπος των φαρμάκων που αυτή περιελάμβανε δε φάνηκε να επηρεάζουν σημαντικά την ηπατική ίνωση. Αντίθετα σημαντικό ρόλο φάνηκε να παίζει ο λόγος των CD4/CD8 λεμφοκυττάρων. Φυσιολογικά ο λόγος αυτός είναι 1.5 με 2.5, ενώ χαμηλότερες τιμές έχουν συσχετισθεί με διαταραχή της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, ανοσογήρανση και χρόνια φλεγμονή. Αν και οι περισσότερες έρευνες δε συμφωνούν στο ρόλο του λόγου των CD4/CD8 λεμφοκυττάρων στην ηπατική ίνωση, ένας πιθανός μηχανισμός ηπατικής βλάβης θα μπορούσε να είναι η χρόνια φλεγμονή των ηπατοκυττάρων που οδηγεί σε συνεχή θάνατο και αναγέννηση τους και κατ'επέκταση ηπατική ίνωση.

Όσον αφορά το κομμάτι των NIBMs, η μελέτη μας απέδειξε ότι αποτελούν αξιόπιστες εναλλακτικές της TE, με μόνη ίσως εξαίρεση το BARD score. Το μόνο πρόβλημα τους φάνηκε να είναι η ύπαρξη διπλών κατωφλιών (ένα για τη σημαντική και ένα για την ήπια ίνωση), τα οποία να μην εμφάνιζαν σημαντική ειδικότητα, αλλά άφηναν ένα σημαντικό αριθμό ασθενών (περίπου 10-20%) στη 'γκρίζα ζώνη', χωρίς δηλαδή να μπορεί να εκτιμηθεί εάν έχουν σημαντική ή ήπια ηπατική ίνωση. Σε μια προσπάθεια εξάλειψης αυτής της γκρίζας

ζώνης, υπολογίσαμε 1 κατώφλι για κάθε μέθοδο, με το FIB-4 να έχει τα καλύτερα αποτελέσματα πετυχαίνοντας τόσο ευαισθησία όσο και ειδικότητα κοντά στο 85%.

Τέλος, όσον αφορά τη θεραπεία της HCV λοίμωξης στους ασθενείς με HIV/HCV συλλοίμωξη, η χρησιμοποίηση των DAA φάνηκε να αποτελεί μια εξαιρετική λύση, με μικρή διάρκεια χορήγησης, υψηλή αποτελεσματικότητα και σχεδόν καμία ανεπιθύμητη ενέργεια. Είναι χαρακτηριστικό ότι από τους 28 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία κανείς δε διέκοψε λόγω ανεπιθύμητου συμβάματος από τα φάρμακα, καθώς μόλις ένας ασθενής δεν ολοκλήρωσε τη θεραπεία του, ενώ 26/27 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία και την ολοκλήρωσαν θεραπεύτηκαν από τον HCV. Επιπλέον, ο ασθενής που δεν κατάφερε να επιτύχει SVR, έλαβε θεραπεία για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, επιτυγχάνοντας αυτή τη φορά SVR. Επίσης, αν και 9 ασθενείς χρειάστηκε να τροποποιήσουν την ART τους λόγω πιθανών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, κανένας δεν εμφάνισε αναζωπύρωση του HIV (με αύξηση του ιϊκού του φορτίου) ή πτώση των CD4 λεμφοκυττάρων του, αποδεικνύοντας την ευκολία χρησιμοποίησης των DAA στους οροθετικούς ασθενείς.

5. ΕΡΓΑΣΙΕΣ

5.1 Εργασία 1: Αιτιολογικοί παράγοντες ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με HIV λοίμωξη. Μελέτη ενός κέντρου.

Causative factors of liver fibrosis in HIV-infected patients. A single center study.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η ηπατική νόσος αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες νοσηρότητας και θνησιμότητας ανάμεσα στους ασθενείς με λοίμωξη από τον HIV, αν και δεν υπάρχει συμφωνία όσον αφορά τους σχετιζόμενους με τον HIV παράγοντες κινδύνου. Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν να εντοπίσει παράγοντες κινδύνου για ηπατική ίνωση/κίρρωση σε μια κοόρτη Ελλήνων ασθενών με HIV λοίμωξη.

Μέθοδοι: Όλοι οι ασθενείς που εκτιμήθηκαν στο εξωτερικό ιατρείο ειδικών λοιμώξεων (HIV) της 'Παθολογικής Φυσιολογίας' κλινικής του ΓΝΑ Λαϊκό από το Δεκέμβρη του 2014 έως το Δεκέμβρη του 2017 ήταν υποψήφιοι για ένταξη στη μελέτη. Κριτήρια ένταξης ήταν η επιβεβαιωμένη λοίμωξη από τον HIV και η ηλικία > 18 ετών. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν ο BMI >40, οι ηπατικές μεταστάσεις και η ληφθείσα χημειοθεραπεία.

Η μέτρηση της LS γινόταν με τη χρήση Vibration Controlled Transient Elastography, ενώ λαμβανόταν και εργαστηριακός έλεγχος. Οι ασθενείς χωρίζονταν σε 2 ομάδες: αυτή της ήπιας ή μηδενικής ίνωσης (αντιστοιχούσα σε Metavir score F0-F2) και αυτή της σημαντικής ίνωσης (αντιστοιχούσα σε Metavir score F3-F4).

Αποτελέσματα: Συνολικά 187 συνεχόμενοι ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη. Η μέση τιμή της TE ήταν 5.1 KPa (εύρος 2.8-26.3), με 92.5% (173/187) των ασθενών να εμφανίζουν ήπια/καθόλου και 7.4% (14/187) σημαντική ίνωση.

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση προχωρημένη ηλικία, η λοίμωξη από τον HCV, η κατάχρηση αλκοόλης και ο λόγος CD4/CD8 εμφάνισαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ηπατική ίνωση/κίρρωση.

Συμπεράσματα: Στην κοόρτη μας των ασθενών με HIV λοίμωξη, η HIV/HCV συλλοίμωξη, η προχωρημένη ηλικία, η κατάχρηση αλκοόλης και ο λόγος CD4/CD8 έμοιαζαν να σχετίζονται με την εμφάνιση ίνωσης στο ήπαρ.

Εισαγωγή

Η λοίμωξη από τον HIV αποτελεί ένα σημαντικότερο θέμα παγκόσμιας υγείας, με 37 εκατομμύρια άτομα συνολικά και 34 εκατομμύρια ενήλικες να είναι προσβεβλημένοι από τον HIV (1). Μετά την έναρξη της ART το 1996, τα κύρια αίτια νοσηρότητας και θνησιμότητας ανάμεσα στους ασθενείς με HIV λοίμωξη έχει αλλάξει, στις αναπτυγμένες χώρες, από τις ευκαιριακές λοιμώξεις και τα σχετιζόμενα με το AIDS νεοπλάσματα, σε μη σχετιζόμενα με το AIDS αίτια, κυρίως νόσος του ήπατος και του καρδιαγγειακού συστήματος (2-5). Πιο συγκεκριμένα, οι σχετιζόμενοι με το ήπαρ θάνατοι στους ασθενείς με HIV λοίμωξη συμβαίνουν περίπου 10 φορές συχνότερα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (6), με ποσοστά από 7% έως 14% στις διάφορες μελέτες (7,8).

Οι ηπατικές νόσοι που εμφανίζονται στους ασθενείς με HIV λοίμωξη έχουν επίσης αλλάξει κατά τη διάρκεια των ετών. Έτσι, ξεκινώντας από την αρχική περίοδο, όταν το μεγαλύτερο πρόβλημα ήταν η ηπατίτιδα Β με ή χωρίς τη λοίμωξη από τον HDV, μεταφερόμενοι στη δεκαετία του 2000 με την αύξηση της λοίμωξης από τον HCV και στη σημερινή εποχή με την αλκοολική και μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, η ηπατική προσβολή έχει υπάρξει ένα σημαντικό πρόβλημα στην ιστορία της HIV λοίμωξης (9).

Η βιοψία ήπατος (Liver Biopsy, LB) αποτελεί την ‘gold-standard’ εξέταση για τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση της ηπατικής ίνωσης, αλλά η χρήση της στην καθημέρα πράξη εμφανίζει πολλούς περιορισμούς (ανάγκη για εξειδικευμένο προσωπικό, υψηλό κόστος, λάθη δειγματοληψίας) και επιπλοκές (αιμορραγία, πόνο και σπάνια θάνατο) (10-13). Έτσι, την τελευταία δεκαετία, η πρόοδος στον τομέα της ιατρικής τεχνολογίας και απεικόνισης, έχει επιτρέψει στους κλινικούς γιατρούς να εκτιμούν την κατάσταση του ήπατος με μη επεμβατικές μεθόδους. Ανάμεσα τους η ΤΕ φαίνεται να παρέχει τα πιο αξιόπιστα αποτελέσματα με υψηλή επαναληψιμότητα, όντας ανώτερη των μη επεμβατικών βιοδεικτών (14-18).

Αν και η εμφάνιση ηπατικής ίνωσης δεν είναι σπάνια στους ασθενείς με HIV λοίμωξη, δεν υπάρχει συμφωνία όσον αφορά τους σχετιζόμενους με τον HIV παράγοντες κινδύνου (19-24). Ο στόχος αυτής της έρευνας ήταν να εντοπίσει τους κύριους παράγοντες κινδύνου για ηπατική ίνωση/κίρρωση σε μια κοόρτη Ελλήνων ασθενών με HIV λοίμωξη.

Μέθοδοι

Όλοι οι ασθενείς που εκτιμήθηκαν στο εξωτερικό ιατρείο ειδικών λοιμώξεων (HIV) της 'Παθολογικής Φυσιολογίας' κλινικής του ΓΝΑ Λαϊκό από το Δεκέμβριο του 2014 έως το Δεκέμβριο του 2017 ήταν υποψήφιοι για ένταξη στη μελέτη. Κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν η επιβεβαιωμένη HIV λοίμωξη και η ηλικία > 18 έτη. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν ο BMI >40, η κακοήθεια με ηπατικές μεταστάσεις και η λήψη χημειοθεραπείας. Το πρωτόκολλο της μελέτης εξετάστηκε και εγκρίθηκε από την επιτροπή ηθικής του ΓΝΑ 'Λαϊκό', έγγραφη συγκατάθεση ελήφθη από κάθε ασθενή που πήρε μέρος στη μελέτη και το πρωτόκολλο της μελέτης συμμορφώνεται με τις δεοντολογικές κατευθυντήριες γραμμές της Προκήρυξης του Ελσίνκι (Εδιμβούργο, 2000).

Μέτρηση της LS και λήψη εργαστηριακού ελέγχου (που περιείχε επίπεδα τρανσαμινασών ορού, ολικής χοληστερίνης, HDL, LDL, αλβουμίνης, σακχάρου αίματος και ορμόνης διέγερσης του θυρεοειδούς (Thyroid-stimulating Hormone, TSH)) καθώς και δεικτών της HIV λοίμωξης (αριθμός CD4 λεμφοκυττάρων, λόγος CD4/CD8 λεμφοκυττάρων και ιικό φορτίου του HIV) γινόταν σε όλους τους ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης της μελέτης. Το ιατρικό ιστορικό, το οποίο περιελάμβανε την ποσότητα της καθημερινής, καθώς και της εβδομαδιαίας λήψης αλκοόλης, λαμβανόταν μέσω συνέντευξης ή/και ελέγχου του ιατρικού τους φακέλου. Η εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης γινόταν μέσω Vibration Controlled Transient Elastography χρησιμοποιώντας το FibroScan (EchoSens, Paris, France) γινόταν ταυτόχρονα με τη λήψη του αίματος για τον εργαστηριακό έλεγχο. Όλες οι TE διενεργούνταν από την ίδιο έμπειρο χειριστή και όλα τα δείγματα αίματος αναλύονταν στο ίδιο εργαστήριο. Η σταδιοποίηση της HIV λοίμωξης γινόταν σύμφωνα με τη σταδιοποίηση των CDC (25). Ως ημερομηνία έναρξης της HIV λοίμωξης οριζόταν η ημερομηνία του πρώτου θετικού ελέγχου για τον HIV, μέσω Western Blot, ενώ η εκτίμηση της διάρκειας λήψης της ART γινόταν μέσω της συνταγογράφησης τους. Καποιοι ασθενής θεωρείταν ως διαβητικός εάν ελάμβανε αντιδιαβητική αγωγή ή εάν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα του ήταν >126mg/dl ή >200mg/dl για νηστικό ή όχι νηστικό ασθενή αντίστοιχα, και υπερλιπιδαιμικός εάν ελάμβανε υπολιπιδαιμική αγωγή ή εάν τα επίπεδα χοληστερόλης ορού ήταν >200 mg/dl και/ή τα επίπεδα LDL >130 mg/dl μετά από νηστεία, με επιβεβαίωση αυτών των τιμών σε 2 μετρήσεις με τουλάχιστον 3 μήνες διαφορά (26, 27). Ως LRE οριζόταν κάθε γεγονός σχετιζόμενο με το ήπαρ, όπως τρανσαμινασαιμία, οξεία ιογενής ηπατίτιδα, θρόμβωση πυλαίας φλέβας, υπεχολερυθριναιμία και ηπατική βλάβη φαρμακευτικής αιτιολογίας, με την

τρανσαμινασαιμία να ορίζεται ως την τιμή τρανσαμινασών ορού >3 φορές από τα ULN, και την υπερχολερυθριναιμία ως επίπεδα ολικής χολερυθρίνης ορού > 2 φορές από τα ULN. Ως φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα οριζόταν κάθε επεισόδιο τρανσαμινασαιμίας ή χολόστασης οφειλόμενα σε ένα συγκεκριμένο φάρμακο του ασθενούς, για το οποίο και χρειαζόταν η διακοπή του. Ως οξεία ιογενής ηπατίτιδα θεωρείται κάθε επεισόδιο τρανσαμινασαιμίας αποδιδόμενο σε συγκεκριμένο ιό (πχ EBV, HAV, HSV, VZV). Ως άλλο, σχετιζόμενο με το ήπαρ, γεγονός, θεωρείται κάθε επιπλοκή που αφορούσε το ήπαρ, αλλά δεν έχει ως τώρα αναφερθεί, όπως η χολαγγειοπάθεια του AIDS, ο καρκίνος του ήπατος, τα αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος ή το σύνδρομο Budd-Chiari. Ως κατάχρηση αλκοόλης οριζόταν η κατανάλωση 8 ή περισσότερων ποτών ανά εβδομάδα για τις γυναίκες ή 15 ή περισσότερων ποτών για τους άντρες ή το λεγόμενο 'binge drinking' (οριζόμενο ως κατανάλωση 4 ή περισσότερων ποτών για τις γυναίκες και 5 ή περισσότερων ποτών για τις γυναίκες σε περίπου 2 ώρες) για 5 ή περισσότερες μέρες σε 1 μήνα, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Εθνικού Ινστιτούτου για το Αλκοόλ και τον Αλκοολισμό των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (28).

Οι ασθενείς θεωρούνταν ότι έχουν καθόλου/ήπια ίνωση (ανάλογη με Metavir score F0-F2) με τιμές LS <8.1 KPa εάν εμφάνιζαν συλλοίμωξη με τον HBV, <9.4 KPa εάν εμφάνιζαν συλλοίμωξη με τον HCV ή εμφάνιζαν στεάτωση αλκοολικής αιτιολογίας και <8.4 KPa εάν δεν ανήκαν σε κάποιο από τις παραπάνω ομάδες. Οι ασθενείς που κατατάσσονταν στην ομάδα σημαντικής ίνωσης (ανάλογη με Metavir score F3-F4) ήταν αυτοί με τιμές LS υψηλότερες από αυτές που έχουν ήδη αναφερθεί (14-19, 22).

Τα δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά συγκρίνονταν ανάλογα με τη σοβαρότητα της ηπατικής ίνωσης των ασθενών. Διενεργήθηκε ανάλυση συσχέτισης ώστε να εκτιμηθούν πιθανές επιπτώσεις στη σοβαρότητα της ηπατικής ίνωσης, η οποία εκτιμόταν από την TE. Για τις παραμέτρους που εκφράζονται σε αριθμητική μορφή, το τεστ Kruskal-Wallis χρησιμοποιήθηκε ώστε να εντοπιστούν διαφορές ανάμεσα στην ομάδα με την καθόλου/ήπια και την ομάδα με τη σοβαρή ίνωση. Για να εκτιμηθεί το αποτέλεσμα στη μονοπαραγοντική ανάλυση, εκτιμήθηκε ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων (odds ratio) για τις κατηγοριοποιημένες μεταβλητές και το r-τετράγωνο (r^2) για τις παραμέτρους που μετρήθηκαν σε αριθμητική μορφή, και οι δύο με διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence Interval, CI) 95%. Ο χαρακτηρισμός του αποτελέσματος του r^2 σύμφωνα με την τιμή του ήταν: 0-0.002: ελάχιστη

επίδραση, 0.002-0.04: μικρή επίδραση, 0.04-0.10: μέση επίδραση και 0.10-0.20: σημαντική επίδραση.

Οι κατηγοριοποιημένες μεταβλητές συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας το Chi-squared test. Οι πολυπαραγοντικές αναλύσεις διενεργήθηκαν με πολλαπλά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης, χρησιμοποιώντας προς τα πίσω εξάλειψη των παραμέτρων, με την αξία του p , ώστε να αφαιρεθεί μια μεταβλητή από το μοντέλο, να έχει οριστεί σε τιμή μεγαλύτερη του 0.05 και οι στατιστικά σημαντικές τιμές του p να έχουν οριστεί <0.05 . Επιπλέον, μόνο πρώτης τάξης αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στις παραμέτρους επιτρέπονταν. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό πακέτο SAS 9.4 για Windows (SAS Institute Inc. NC, USA). Στη μονοπαραγοντική ανάλυση, η εκτίμηση της επίδρασης και το σχετικό 95% CI για τα αριθμητικά χαρακτηριστικά πραγματοποιήθηκε μέσω της γλώσσας R της έκδοσης 3.6.0.

Αποτελέσματα

Αυτή η έρευνα περιέλαβε συνολικά 187 ασθενείς με HIV λοίμωξη, με 170 (90.9%) να είναι άντρες και 135 (79.4%) από αυτούς άντρες που είχαν σεξουαλικές επαφές με άλλους άντρες (MSM). Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 46 έτη (όρια 20-85) και ο διάμεσος BMI 24.2 (όρια 18.3-38). Είκοσι τρεις (12.3%) ασθενείς ήταν χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών (IVDU) και 20 (10.7%) ασθενείς είχαν ιστορικό κατάχρησης αλκοόλης την τελευταία πενταετία. Επτά ασθενείς ήταν διαβητικοί (3 από αυτούς υπό θεραπεία) και 64 (34.2%) εμφάνιζαν υπερλιπιδαιμία (18 από αυτούς υπό θεραπεία). Τα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά τη ένταξη τους στη μελέτη, το σχετιζόμενο με τον HIV ιατρικό τους ιστορικό και ο εργαστηριακός τους έλεγχος φαίνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Εργαστηριακός έλεγχος ασθενών

Παράμετρος	Μέση τιμή±SD	(Ελάχιστο,Μέγιστο)	Διάμεση τιμή (IQR)
Ηλικία (έτη)	46.2±11.5	(20, 85)	46 (38-53)
Διάρκεια HIV (μήνες)	110.7±92.8	(1, 381)	84 (37-168)
Διάρκεια θεραπείας (μήνες)	88.0±84.9	(0, 348)	59.5 (16-134)
BMI	24.6±3.5	(18.3, 38.0)	24.2 (22.3-26.4)
ALP (IU/ml)	73.6±25.6	(9, 180)	70.0 (56.0-85.0)
ALT (IU/ml)	32.7±29.8	(8, 286)	24.0 (20-32.5)
AST (IU/ml)	28.56±22.32	(9, 230)	24.0 (20.0-28.0)
Ολική χολερυθρίνη (mg/dl)	0.62±0.59	(0.16, 6.38)	0.49 (0.36-0.67)
gGT (IU/ml)	42.2±46.7	(8, 343)	28.0 (18.0-44.0)
Αιμοπετάλια (k/μl)	213,963±62,336	(65,000, 608,000)	205,000 (1767,000- 242,000)
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	155.9±114.2	(41, 761)	124.0 (97.0- 167.0)
Χοληστερόλη (mg/dl)	190.1±46.7	(77, 313)	189.0 (154.0- 218.0)
CD4 (κυτ/μL)	697.6±380.7	(10, 1881)	660.0 (412.0- 909.0)
CD4 / CD8	0.70±0.42	(0.03, 2.22)	0.65 (0.38-0.95)
Μήνες με τιμές CD4 μικρότερες από 50 κυτ/μL	1.48±9.2	(0, 120)	0 (0-0)

Μήνες με τιμές CD4 μικρότερες από 200 κυτ/μL	6.71±20.43	(0, 240)	0 (0-6)
Μήνες με τιμές CD4 μικρότερες από 350 κυτ/μL	19.22±35.76	(0, 289)	5 (0-20)
Μήνες με ιικό φορτίο μεγαλύτερο από 50 αντιγράφων/ml	31.48±43.85	(0, 225)	12 (5-39)
Αριθμός LRE	0.42±0.78	(0, 5)	0 (0-1)
Επεισόδια τρανσαμινασαιμίας	0.59±1.13	(0, 5)	0 (0-1)

BMI: Δείκτης μάζας σώματος, ALP: Αλκαλική φωσφατάση, ALT: αλανινική αμινοτρανσφεράση, AST: Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, gGT: γάμμα γλουταμυλ-τρανσφεράση, LRE: Σχετιζόμενα με το ήπαρ γεγονότα

Ο διάμεσος χρόνος διάρκειας της HIV λοίμωξης ήταν 84 μήνες (εύρος 1-381) με το συχνότερο τρόπο μετάδοσης να είναι η σεξουαλική επαφή (163 ασθενείς, 87.1%). Η μεγάλη πλειονότητα των ασθενών (85.6%) ελάμβανε ART και ο διάμεσος χρόνος θεραπείας ήταν 84 μήνες (εύρος 2-348). Εκατόν δεκατρείς (60.4%) ασθενείς ήταν σταδίου A, 35 (18.7%) σταδίου B και 39 (20.9%) σταδίου C, σύμφωνα με το CDC (25). LRE εμφάνισαν συνολικά 60 (32.1%) ασθενείς, με το συχνότερο να είναι η τρανσαμινασαιμία, η οποία εμφανίστηκε σε 44 ασθενείς (73.3%). Το σύνολο των LRE φαίνεται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2: Λίστα με τα διάφορα LRE, καταναμημένα με συχνότητα εμφάνισης.

LRE (Αρ=60 ασθενείς *)	N (%)
Τρανσαμινασαιμία	44 (73.3)
Οξεία ιογενής ηπατίτιδα	3 (5.0)
Θρόμβωση πυλαίας φλέβας	1 (1.7)
Φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα	3 (5.0)
Υπερχολερυθριναιμία	4 (6.7)
Άλλα	12 (20%)

* **Σημείωση:** Ένας ασθενής μπορεί να εμφανίσει περισσότερα από ένα LRE

Δέκα (5.3%) ασθενείς είχαν θετικό το HBsAg, 20 (10.7%) εμφάνιζαν ανιχνεύσιμο HCV RNA και 158 (84.5%) εμφάνιζαν HIV μονολοίμωξη. Ο εργαστηριακός έλεγχος των ασθενών κατά την ένταξη τους στη μελέτη φαίνεται στον πίνακα 1. Είκοσι τρεις (12.3%) και 37 (19.8%) ασθενείς είχαν αυξημένα επίπεδα AST) και ALT αντίστοιχα, 65 (34.8%) ασθενείς αυξημένα επίπεδα γάμμα γλουταμυλ-τρανσφεράσης (γ-GT), 5 (2.7%) αυξημένα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) και 10 (5.3%) ασθενείς είχαν υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης ορού. Η διάμεση τιμή των CD4+ T-λεμφοκυττάρων ήταν 657.5 κυτ/mm³ (εύρος 10-1881). Τέσσερις (2.1%) ασθενείς είχαν αριθμό CD4+ T-λεμφοκυττάρων μικρότερο από 50 κυτ/mm³, 17 (9.1%) μικρότερο από 250 κυτ/mm³ και 38 (20.3%) μικρότερο από 350 κυτ/mm³.

Η διάμεση τιμή της TE ήταν 5.1 KPa (εύρος 2.8-26.3), με 92.5% (173/187) των ασθενών να τοποθετούνται στην ομάδα της καθόλου/ήπιας ίνωσης (ανάλογη με Metavir score F0-F2) και 7.4% (14/187) στην ομάδα της σημαντικής ίνωσης (ανάλογη με Metavir score F3-F4).

Στη μονοπαραγοντική ανάλυση υψηλότερη πιθανότητα ίνωσης ευρέθη στους ασθενείς με υψηλότερες τιμές ορού των δεικτών ηπατοκυτταρικής καταστροφής (ALT, AST, γ-GT), μεγαλύτερη ηλικία και αυξημένο αριθμό επεισοδίων τρανσαμινασαιμίας στο ατομικό αναμνηστικό. Θετική συσχέτιση με υψηλές τιμές LS ευρέθη επίσης στη μονοπαραγοντική ανάλυση ανάμεσα στους ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη, σακχαρώδη διαβήτη, κατάχρηση αλκοόλης και AIDS (στάδιο C κατά CDC) (Πίνακας 3).

Αντιθέτως, το στάδιο της ηπατικής ίνωσης δε συσχετιζόταν με το BMI, το φύλο, τις σεξουαλικές προτιμήσεις και τους σχετιζόμενους με τον HIV δείκτες (αριθμός CD4 λεμφοκυττάρων, λόγος CD4/CD8, διάρκεια HIV, διάρκεια ART και χρόνου χωρίς αυτή, μήνες χαμηλής τιμής CD4 λεμφοκυττάρων και ιικό φορτίο μεγαλύτερο των 50 αντιγράφων/ml). Επιπλέον, καμία συσχέτιση δεν ευρέθη ανάμεσα στην ηπατική ίνωση και τα φάρμακα που χρησιμοποιούνταν στην ART (δες Παράρτημα).

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, το μοντέλο ξεκίνησε με όλες τις μελετημένες μεταβλητές, περιέχοντας και αυτές που δεν είχαν στατιστικά σημαντική επίδραση στις παθολογικές τιμές LS στη μονοπαραγοντική ανάλυση. Σε ένα δεύτερο βήμα, έχοντας στο νου μας ότι τα εργαστηριακά αποτελέσματα (AST, ALT, γ-GT, ALP, ολική και άμεση χολερυθρίνη, αριθμός αιμοπεταλίων, χοληστερίνη, τριγλυκερίδια και αλβουμίνη ορού) είναι το αποτέλεσμα και όχι το αίτιο της ηπατικής βλάβης, αποφασίσαμε να τα εξαιρέσουμε από την ανάλυση. Οι μεταβλητές που σχετίζονταν με υψηλότερες τιμές LS φαίνονται στον πίνακα 4, ενώ αυτή η πολυπαραγοντική ανάλυση εμφάνισε συμφωνία 92.2%. Αυτή η ανάλυση έδειξε ότι οι μεταβλητές με πιο σημαντική επίδραση στην LS είναι οι ίδιες με τη μονοπαραγοντική ανάλυση, με τη μόνη εξαίρεση του λόγου CD4/CD8 λεμφοκυττάρων, η οποία δεν ήταν στατιστικά σημαντική κατά τη μονοπαραγοντική ανάλυση. Όταν χρησιμοποιήθηκαν όλες οι μεταβλητές, η μεγάλη ηλικία, ο χαμηλός λόγος CD4/CD8 λεμφοκυττάρων, η υψηλή τιμή AST και τα πολλά επεισόδια τρανσαμινασαιμίας οδηγούσαν σε υψηλότερη πιθανότητα για αυξημένες τιμές LS (Πίνακας 3). Όταν τα εργαστηριακά ευρήματα εξαιρούνταν, τόσο η συλλοίμωξη με τον HCV, όσο και η κατάχρηση αλκοόλης εμφανίζονταν σα σημαντικά αίτια υψηλών τιμών LS, ενώ τα επεισόδια τρανσαμινασαιμίας γίνονταν στατιστικά μη σημαντικά (Πίνακας 5).

Πίνακας 3: Μονοπαραγοντική ανάλυση των παραμέτρων της μελέτης. Παρουσιάζονται μόνο όσα ανέδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ηπατική ίνωση

Παράμετρος	Υπολογισμός αποτελέσματος *	95% CI	Τιμή P
Ηλικία (έτη)	0.023	0.0018 - 0.067	0.0285
AST (IU/ml)	0.083	0.020 - 0.17	0.0003
ALT (IU/ml)	0.034	0.0005 - 0.114	0.0081
γGT (IU/ml)	0.051	0.0057 - 0.13	0.0012
LRE (Ναι vs. Όχι)	4.6	1.5 - 14.3	0.0051
Αριθμός LREs	0.038	0.000722 - 0.114	0.0052
Επεισόδια τρανσαμινασαιμίας	0.060	0.0043 - 0.16	0.0042
HCV συλλοίμωξη (Ναι vs. Όχι)	4.2	1.2 - 15.1	0.0178
Κατάχρηση αλκοόλης (Ναι vs. Όχι)	3.9	1.1 - 13.9	0.0244
Σακχαρώδης διαβήτης (Ναι vs. Όχι)	5.6	1.0 - 31.9	0.0307
AIDS (Στάδιο CDC – C vs. Όχι-C)	4.4	1.4 - 13.4	0.0055

AST: Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ALT: Αλανινική αμινοτρανσφεράση, γ-GT: Γάμμα γλουταμυλ-τρανσφεράση, LRE: Σχετιζόμενο με το ήπαρ επεισόδιο, HCV: Ιός ηπατίτιδας C, AIDS: Σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας

* Το αποτέλεσμα εκφράζεται ως r^2 και αναλογία πιθανοτήτων για τις αριθμητικές και κατηγοριοποιημένες μεταβλητές αντίστοιχα

Πίνακας 4. Πολυπαραγοντική ανάλυση με όλες τις μεταβλητές

Ανάλυση της μέγιστης πιθανοφάνειας				
Παράμετρος	Υπολογισμός αποτελέσματος	SE	Αναλογία πιθανοτήτων (95% CI)	Τιμή p
Ηλικία	0.1087	0.0357	1.1 (1.0 - 1.2)	0.0023
Λόγος CD4 / CD8 λεμφοκυττάρων	-3.1775	1.3072	0.04 (0.003 - 0.540)	0.0151
AST	0.0723	0.0241	1.08 (1.03 - 1.13)	0.0026
Επεισόδια τρανσαμινασαιμίας	0.8346	0.3421	2.3 (1.2 - 4.5)	0.0147

AST: Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, SE: Τυπικό σφάλμα, CI: Confidence Interval

Πίνακας 5. Πολυπαραγοντική ανάλυση χρησιμοποιώντας όλες τις παραμέτρους εκτός των εργαστηριακών ευρημάτων

Ανάλυση της μέγιστης πιθανοφάνειας				
Παράμετρος	Υπολογισμός αποτελέσματος	SE	Αναλογία πιθανοτήτων (95% CI)	Τιμή p
Ηλικία	0.0927	0.0334	1.1 (1.0 - 1.2)	0.0056
Κατάχρηση αλκοόλης (Όχι)	-1.1487	0.4162	9.90 (1.9 - 50)	0.0058
HCV Συλλοίμωξη (Όχι)	-1.1816	0.4532	10.6 (1.8 - 62.5)	0.0091

Ανάλυση της μέγιστης πιθανοφάνειας				
Παράμετρος	Υπολογισμός αποτελέσματος	SE	Αναλογία πιθανοτήτων (95% CI)	Τιμή p
Λόγος CD4 / CD8 λεμφοκυττάρων	-2.2834	1.0193	0.1 (0.01 - 0.8)	0.0251

HCV: Ιός ηπατίτιδας C, SE: Τυπικό σφάλμα, CI: Confidence Interval

Συζήτηση

Οι ασθενείς με HIV λοίμωξη ζουν περισσότερο μετά τη χρήση της ART, αλλά παραμένουν μια ομάδα υψηλού κινδύνου για ηπατική και καρδιαγγειακή νόσο. Η HIV λοίμωξη, οι HIV/HBV και HIV/HCV συλλοιμώσεις, η ART, ο σακχαρώδης διαβήτης, ο BMI και η λιπώδης διήθηση έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο σημαντικής ηπατικής καταστροφής που οδηγεί σε ηπατική ίνωση. Αν και οι δημοσιευμένες έρευνες συμφωνούν ότι η HIV/HCV συλλοιμώση και η προχωρημένη ηλικία είναι επιβαρυντικοί παράγοντες οδηγώντας σε σημαντική ηπατική ίνωση, διαφωνούν στο αν η ίδια η HIV λοίμωξη ή τα χρησιμοποιούμενα στην ART φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν χρόνια ηπατική βλάβη και να οδηγήσουν σε ηπατική ίνωση (19-24).

Για να απαντήσουμε σε αυτά τα ερωτήματα διενεργήσαμε μια μελέτη σε μια κοόρτη Ελλήνων ασθενών με HIV λοίμωξη, χρησιμοποιώντας την TE για την εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης. Η έρευνα μας, χρησιμοποιώντας την TE, ανέδειξε καθόλου/ήπια ίνωση (ανάλογη με Metavir score F0-F2) στο 92.7% των ασθενών με HIV λοίμωξη και σημαντική ίνωση (ανάλογη με Metavir score F3-F4) στο 7.4% αυτών. Η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι η παρουσία HIV/HCV συλλοιμώσης, η προχωρημένη ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, τα επίπεδα AST και η κατάχρηση αλκοόλης σχετίζονταν με την εμφάνιση σημαντικής ηπατικής ίνωσης, ενώ ο μεγάλος αριθμός LRE ήταν επίσης προδιαθεσικός παράγοντας για ηπατική ίνωση. Όσον αφορά την ίδια την HIV λοίμωξη, η σημαντική ηπατική ίνωση συσχετιζόταν με το AIDS (στάδιο C κατά CDC), ενώ ο απόλυτος αριθμός των CD4 λεμφοκυττάρων, η διάρκεια οροθετικότητας, η διάρκεια του χαμηλού αριθμού των CD4 λεμφοκυττάρων (τόσο κάτω από 350 όσο και κάτω από 50 κυτ/mm³) και η διάρκεια του ανιχνεύσιμου ιϊκού φορτίου, δε σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο ηπατικής ίνωσης.

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, όταν χρησιμοποιήθηκαν όλες οι παράμετροι, η προχωρημένη ηλικία, τα επίπεδα της AST και ο μεγάλος αριθμός επεισοδίων τρανσαμινασαιμίας φαίνονταν να οδηγούν σε σημαντική ίνωση, ενώ ο υψηλός λόγος CD4/CD8 λεμφοκυττάρων προδιέθετε σε χαμηλότερη πιθανότητα υψηλών τιμών LS. Όταν οι βιοχημικές παράμετροι δε χρησιμοποιήθηκαν στην πολυπαραγοντική ανάλυση, τόσο η κατάχρηση αλκοόλης όσο και η HIV/HCV συλλοίμωξη εμφανίστηκαν ως στατιστικά σημαντικοί παράγοντες ίνωσης.

Στη μελέτη μας η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι τα υψηλά επίπεδα στον ορό των βιοδεικτών της ηπατικής βλάβης γ-GT, AST και ALT σχετίζονταν με υψηλότερες τιμές LS. Αντίθετα στην πολυπαραγοντική ανάλυση μόνο τα επίπεδα της AST σχετίζονταν καλά με την ηπατική ίνωση. Αν και αυτό αρχικά μοιάζει παράξενο, γίνεται λογικό όταν τα αποτελέσματα του βιοχημικού ελέγχου δε χρησιμοποιηθούν στην πολυπαραγοντική ανάλυση, καθώς σε αυτή την περίπτωση η HIV/HCV συλλοίμωξη και η κατάχρηση της αλκοόλης εμφανίζονται ως προδιαθεσικοί παράγοντες υψηλών τιμών LS. Δεδομένου του γεγονότος ότι και τα 2 προαναφερόμενα νοσήματα οδηγούν σε υψηλές τιμές AST με την πρόοδο της ίνωσης, το παραπάνω εύρημα φαίνεται φυσιολογικό.

Τα ευρήματα μας καταδεικνύουν ότι τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην ART, καθώς και η διάρκεια τόσο των φαρμάκων όσο και της ART συνολικά δεν επηρεάζουν την ηπατική ίνωση. Αν και κάποια αντιρετροϊκά φάρμακα έχουν κατηγορηθεί για τοξικότητα στο ήπαρ, ιδιαίτερα αυτά της 'πρώτης γενιάς', αυτό το εύρημα δεν είναι σταθερό στις διάφορες μελέτες, καθώς και άλλες, πέρα από τη δική μας, δεν έχουν συσχετίσει την ART με τη σημαντική ηπατική ίνωση (20, 22). Επιπλέον, καμία άλλη από τις παραμέτρους της HIV λοίμωξης, πέρα από το λόγο CD4/CD8 λεμφοκυττάρων, δεν εμφάνισαν συσχέτιση με την ηπατική ίνωση. Η συσχέτιση του λόγου CD4/CD8 με την αυξημένη ηπατική ίνωση είναι αμφιλεγόμενη. Ο λόγος CD4/CD8 στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 1.5 έως 2.5, ενώ ο χαμηλός ή ανεστραμένος λόγος σχετίζεται με διαταραγμένη ανοσολογική λειτουργία, ανοσογήρανση και χρόνια φλεγμονή, καθώς και με μια ποικιλία ασθενειών, όπως νευρολογικά νοσήματα, καρκίνο του πνεύμονα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (29-36). Στους ασθενείς με HIV λοίμωξη η χρόνια φλεγμονή λόγω του χαμηλού λόγου CD4/CD8 λεμφοκυττάρων, μπορεί να οδηγεί σε χρόνια φλεγμονή των ηπατοκυττάρων, με συνέπεια συνεχή θάνατο και αναγέννηση τους, μια διαδικασία η οποία μακροπρόθεσμα μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ηπατική ίνωση. Αξίζει βέβαια να αναφερθεί ότι μελέτες

σε ασθενείς με HCV/HIV συλλοίμωξη και HIV μονολοίμωξη δε συμφωνούν όσον αφορά τη σημασία του χαμηλού λόγου CD4/CD8 λεμφοκυττάρων στην ηπατική βλάβη των οροθετικών ασθενών (37-39)

Τα κύρια μειονεκτήματα της μελέτης μας είναι ο μικρός αριθμός των ασθενών με HIV/HCV και HIV/HBV συλλοίμωξη, καθώς και ο μικρός αριθμός των οροθετικών ασθενών με σημαντική ηπατική ίνωση (ανάλογη με Metavir score F3-F4). Τέλος, αν και η βιοψία ήπατος θεωρείται ως η 'gold standard' εξέταση για την εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης, στη μελέτη μας δεν ελήφθησαν βιοψίες ήπατος, λόγω της μειωμένης αποδοχής από τους ασθενείς και του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών. Αντίθετα χρησιμοποιήθηκε η TE, μια μη επεμβατική μέθοδος, η οποία έχει φανεί να είναι ακριβής και καλά αναπαραγώγιμη στη σταδιοποίηση της ηπατικής ίνωσης.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, η συλλοίμωξη με HCV, η προχωρημένη ηλικία, η κατάχρηση αλκοόλης και ο λόγος των CD4/CD8 λεμφοκυττάρων, μόνα ή σε συνδυασμό, φαίνεται να σχετίζονται με την ηπατική ίνωση.

Βιβλιογραφία

1. Global HIV & AIDS statistics — 2018 fact sheet. <http://www.unaids.org>
2. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008; 372:293–299.
3. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1 infected patients treated with antiretroviral therapy 1996–2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis*. 2010; 50 (10):1387–96
4. Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014; 384 (9939):241–8
5. Joshi D, O’Grady J, Dieterich D, et al. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet*. 2011; 377: 1198–1209
6. Hernando V, Perez-Cachafeiro S, Lewden C, et al. All-cause and liver-related mortality in HIV positive subjects compared to the general population: differences by HCV co-infection. *J Hepatol*. 2012;57:743–751
7. Alejos B, Hernando V, Lopez-Aldeguer J, et al. Overall and cause specific mortality in HIV-positive subjects compared to the general population. *J Int AIDS Soc*. 2014;17:19711
8. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 2006;166:1632–1641
9. Soriano V, Barreiro P, Sherman KE. The changing epidemiology of liver disease in HIV patients. *AIDS Rev*. 2013;15(1):25-31
10. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1994;20:15-20
11. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2005;128:1898-906

12. Seeff LB, Everson GT, Morgan TR, et al. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:877-83.
13. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, et al. Complications following percutaneous liver biopsy: a multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol*. 1986;2:165-73
14. Cross TJ, Calvaruso V, Maimone S, et al. Prospective comparison of Fibroscan, King's score and liver biopsy for the assessment of cirrhosis in chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat*. 2010;17(8):546-54
15. Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D et al. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD010542
16. Kamarajah SK, Chan WK, Nik Mustapha NR, et al. Repeated liver stiffness measurement compared with paired liver biopsy in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Int*. 2018;12(1):44-55
17. Castera L, Fornis X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*. 2008;48(5):835-47
18. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology*. 2016;63(6):1817-27
19. Sang Hoon Han, Seung Up Kim, Chang Oh Kim, et al. Abnormal Liver Stiffness Assessed Using Transient Elastography (Fibroscan) in HIV-Infected Patients without HBV/HCV Coinfection Receiving Combined Antiretroviral Treatment. *PLoS One*. 2013;8(1):e52720
20. Brescini L, Orsetti E, Gesuita R, et al. Evaluating Liver Fibrosis by Transient Elastometry in Patients with HIV-HCV Coinfection and Mono-infection. *Hepat Mon*. 2014 Aug 5;14(8):e15426
21. Maggi P, Altizio S, DI Biagio A, et al. Prevalence and Risk Factors for Significant Liver Fibrosis in Patients with HIV Infection. *In Vivo*. 2015;29(6):771-5

22. Blanco F, Barreiro P, Ryan P, et al. Risk factors for advanced liver fibrosis in HIV-infected individuals: role of antiretroviral drugs and insulin resistance. *J Viral Hepat.* 2011;18(1):11-6
23. Sagir A, Glaubach B, Sahin K, et al. Transient Elastography for the Detection of Liver Damage in Patients with HIV. *Infect Dis Ther.* 2015;4(3):355-64
24. Sterling RK, Chiu S, Snider K, Nixon D. The prevalence and risk factors for abnormal liver enzymes in HIV-positive patients without hepatitis B or C coinfections. *Dig Dis Sci* 2008;53:1375-1382
25. Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, et al. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years--United States, 2008. *MMWR Recomm Rep.* 2008;57(RR-10):1-12
26. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl. 1):S13–S27
27. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of clinical endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract.* 2017;23(Suppl 2):1-87.
28. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Helping patients who drink too much: A clinician's guide. NIH Publication no. 05-3769, Bethesda, MD 2005.
<https://www.niaaa.nih.gov/sites/default/files/publications/guide.pdf>
29. Amadori A, Zamarachi R, De Silvestro G, et al. Genetic control of the CD4/CD8 T-cell ratio in humans. *Nat Med.* 1995; 1 (12): 1279-83
30. Evans DM, Zhu G, Duffy DL, et al. A major quantitative trait locus for CD4/CD8 ratio is located on chromosome 11. *Genes Immun.* 2004; 5(7): 548-52
31. Howard RR, Fasano CS, Frey L, et al. Reference intervals of CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, and absolute CD4 values in Asian and Non-Asian populations. *Cytometry.* 1996; 26(3):231-2
32. Wikby A, Månsson IA, Johansson B, et al. The immune-risk profile is associated with age and gender: findings from three Swedish population studies of individuals 20±100 years of age. *Biogerontology.* 2008; 9:299-308

33. Vassallo M, Durant J, Lebrun-Frenay C, et al. Virologically suppressed patients with asymptomatic and symptomatic HIV associated neurocognitive disorders do not display the same pattern of immune activation. *HIV Med.* 2015; 16(8):431-40
34. Sigel K, Wisnivesky J, Crothers K, et al. Immunological and infectious risk factors for lung cancer in US veterans with HIV: a longitudinal cohort study. *Lancet HIV.* 2017; 4(2): e67±73
35. Triplette M, Attia EF, Akgun KM et al. A low peripheral blood CD4/CD8 ratio is associated with pulmonary emphysema in HIV. *PLoS ONE.* 2017; 12(1): e0170857
36. Badejo O, Chang C, So-Armah KA et al. CD8+T-cells count in acute myocardial infarction in HIV disease in a predominantly male cohort. *Biomed Res Int.* 2015;2015:246870
37. Feuth T, van Baarle D, van Erpecum KJ, et al. CD4/CD8 ratio is a promising candidate for non-invasive measurement of liver fibrosis in chronic HCV-monoinfected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(7):1113-7
38. Hansen S, Kronborg G, Benfield T. Prediction of Liver Disease, AIDS, and Mortality Based on Discordant Absolute and Relative Peripheral CD4 T Lymphocytes in HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected Individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2018 Oct 23
39. Chiou YL, Shih CJ, Ko WS. The increased ratio of CD4+/CD8+ was positively correlated with inflammation in hepatitis C patients with metabolic syndrome. *Clin Biochem.* 2013;46(9):745-9

5.2 Εργασία 2: Εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης σε μια κοόρτη Ελλήνων ασθενών με μονολοίμωξη από τον HIV μέσω μη επεμβατικών βιοδεικτών

Liver Fibrosis Assessment in a Cohort of Greek HIV Mono-Infected Patients by Non-Invasive Biomarkers

Περίληψη

Εισαγωγή: Η NAFLD είναι συχνή στους ασθενείς με HIV λοίμωξη. Η βιοψία ήπατος παραμένει η ‘gold-standard’ εξέταση για τη διάγνωση της ηπατικής ίνωσης, αλλά τόσο η ΤΕ όσο και οι NIBMs έχουν αναδειχθεί ως εναλλακτικές λύσεις.

Σκοπός: Ο σκοπός της μελέτης μας ήταν να αξιολογήσουμε τους συνήθεις NIBMs στην εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης σε μια κοόρτη Ελλήνων ασθενών με HIV μονολοίμωξη.

Μέθοδοι: Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη ήταν η επιβεβαιωμένη HIV λοίμωξη και η ηλικία >18 ετών και κριτήρια αποκλεισμού η συνύπαρξη HBV ή HCV λοίμωξης, ηπατική νόσος άλλη εκτός της NAFLD, η κατάχρηση αλκοόλης, ο ασκίτης, τα επίπεδα τρανσαμινασών ορού >4 φορές από το ULN και ο BMI >40. Η μέτρηση της LS με ΤΕ και ο εργαστηριακός έλεγχος και το ιστορικό του ασθενούς λαμβάνονταν την ημέρα ένταξης του στη μελέτη. Για κάθε ασθενή υπολογιζόταν τα FIB-4, APRI, NFS, BARD, Forns και Lok scores.

Αποτελέσματα: Συνολικά 157 ασθενείς περιελήφθηκαν στη μελέτη. Σημαντική ηπατική ίνωση, συμβατή με F3-F4 κατά Metavir, ευρέθη σε μόλις 11(7%) ασθενείς. Αυτά τα ευρήματα ήταν ανάλογα με αυτά των NIBMs, με το BARD σκορ να αποτελεί τη μόνη εξαίρεση, κατανέμοντας 102(65%) ασθενείς ως έχοντες σημαντική ηπατική ίνωση. Προσπαθώντας να αποκτήσουμε ισορροπία ανάμεσα στην ευαισθησία και την ειδικότητα υπολογίστηκαν νέα κατώφλια για κάθε έναν από τους NIBMs. Το FIB-4 έδωσε τα καλύτερα αποτελέσματα, καθώς με το να αλλάξουμε το κατώφλι στο 1.49 πετύχαμε ειδικότητα και ευαισθησία περίπου στο 85%.

Συμπέρασμα: Τα αποτελέσματα μας καταδεικνύουν ότι οι NIBMs μπορούν να χρησιμοποιηθούν για εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με HIV μονολοίμωξη. Νέα κατώφλια για αυτούς θα πρέπει πιθανότατα να υπολογισθούν, βοηθώντας το διαχωρισμό των ασθενών με σημαντική και ήπια ή καθόλου ίνωση.

Εισαγωγή

Η θνησιμότητα από το AIDS έχει αλλάξει σημαντικά μετά την εμφάνιση της ART (1-6), οδηγώντας σε αλλαγή όσον αφορά τις ηπατικές νόσους των ασθενών που είναι προσβεβλημένοι από τον HIV. Οι ευκαιριακές λοιμώξεις λόγω του κυτταρομεγαλοϊού ή των μυκοβακτηριδίων, όπως και οι σχετιζόμενες με το AIDS κακοήθειες, όπως το σάρκωμα Kaposi ή τα λεμφώματα ήταν το κύριο αίτιο ηπατικής εμπλοκής στα πρώτα χρόνια μετά την ανακάλυψη του HIV (7, 8). Αντιθέτως, σήμερα, η ηπατική εμπλοκή αφορά τη συλλοίμωξη από τον HBV ή τον HCV, την τοξικότητα από το αλκοόλ και, κυρίως, τη NAFLD (9-12).

Η NAFLD περιέχει ένα σημαντικό αριθμό νόσων, από τη απλή εναπόθεση λιπώδους ιστού στο ήπαρ, τη στεάτωση με συνοδό ηπατίτιδα, έως την ίνωση και την ηπατική κίρρωση (13,14). Ο επιπολασμός της NAFLD στο γενικό πληθυσμό εκτιμάται στο 20%-30% στις χώρες του Δυτικού κόσμου και στο 5%-18% στην Ασία, ενώ αυξάνεται ανάλογα με τους παράγοντες κινδύνου της, όπως η σακχαρώδης διαβήτης, η διατροφική ανευθυνότητα και η υπεροχή ενός καθιστικού τρόπου ζωής, που οδηγούν στο μεταβολικό σύνδρομο (15-19). Η NAFLD αναμένεται να γίνει το πρωτεύον αίτιο ηπατικής θνητότητας και ανάγκης για ηπατική μεταμόσχευση στα ανεπτυγμένα κράτη μέσα στα επόμενα χρόνια (20, 21).

Στους ασθενείς με HIV, οι διατροφικές συνήθειες, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην ART καθώς και η HIV λοίμωξη από μόνη της είναι πιθανό να προάγουν την ηπατική στεάτωση, τη στεατοηπατίτιδα και την ηπατική ίνωση (7, 22-26), καθώς η αντίσταση στην ινσουλίνη, η δυσλιπιδαιμία, η υπερτριγλυκεριδαιμία και η λιποδυστροφία είναι κοινά ανεπιθύμητα συμβάματα των NRTIs σε συνδυασμό με τους PIs (27). Επιπλέον οι NRTIs μπορεί να οδηγήσουν σε εναπόθεση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ λόγω αναστολής της αντιγραφής του μιτοχονδριακού DNA (28, 29).

Η LB παραμένει η 'gold-standard' εξέταση για τη διάγνωση της ηπατικής ίνωσης στη NAFLD, αλλά εμφανίζει περιορισμούς (ανάγκη για εξειδικευμένο προσωπικό, υψηλό κόστος, σφάλματα στη δειγματοληψία) και επιπλοκές (αιμορραγία, πόνο και σπάνια θάνατο) (30-33). Την τελευταία δεκαετία, η πρόοδος στην ιατρική τεχνολογία και απεικόνιση επιτρέπει στους κλινικούς γιατρούς να εκτιμούν την ηπατική ίνωση με μη επεμβατικές μεθόδους. Ανάμεσα τους η TE φαίνεται να παρέχει τα πιο αξιόπιστα αποτελέσματα με υψηλή αξιοπιστία (34-39). Παρόλ' αυτά η TE εμφανίζει επίσης προβλήματα, καθώς δεν είναι αξιόπιστη σε ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα, ηπατική συμφόρηση, χολόσταση ή παχυσαρκία, βασίζεται στην εμπειρία του χειριστή του μηχανήματος και δεν είναι ευρέως διαθέσιμη στις πιο φτωχές χώρες (40, 41). Προσπαθώντας να ξεπεραστούν αυτές οι δυσκολίες, οι

ονομαζόμενοι NIBMs χρησιμοποιούνται ευρέως τα τελευταία χρόνια. Οι NIBMs χρησιμοποιούν παραμέτρους εξετάσεων αίματος, όπως η AST και η ALT, η α_2 μικροσφαιρίνη και το υαλουρονικό οξύ (42-49) για την εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης. Κάποιοι από τους πιο απλούς και συχνά χρησιμοποιούμενους NIBMs είναι τα FIB-4 και APRI scores, τα LOK και FORNS Index, τα οποία αρχικά φτιάχτηκαν για την HCV λοίμωξη, και τα NFS και BARD scores, τα οποία αρχικά φτιάχτηκαν για τη NAFLD.

Παρά το γεγονός ότι αυτοί οι δείκτες έχουν εκτιμηθεί εκτενώς για τους ασθενείς με ηπατική ίνωση λόγω της HCV λοίμωξης και της NAFLD αντίστοιχα, δεν έχουν εκτιμηθεί επαρκώς για την ηπατική ίνωση των ασθενών με HIV μονολοίμωξη. Στόχος αυτής της μελέτης ήταν να εκτιμήσει συχνά χρησιμοποιούμενος NIBMs, όσον αφορά την ηπατική ίνωση σε μια κοόρτη Ελλήνων ασθενών με HIV μονολοίμωξη.

Μέθοδοι

Όλοι οι ασθενείς που εκτιμήθηκαν στο εξωτερικό ιατρείο ειδικών λοιμώξεων (HIV) της 'Παθολογικής Φυσιολογίας' κλινικής του ΓΝΑ Λαϊκό, από τον Ιανουάριο του 2015 έως το Δεκέμβριο του 2017, ήταν υποψήφιοι για ένταξη στη μελέτη.

Κριτήρια εισαγωγής ήταν η επιβεβαιωμένη, με Western-Blot, λοίμωξη από τον HIV και η ηλικία >18 ετών. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η συλλοίμωξη από τον HBV ή τον HCV, άλλη, εκτός της NAFLD, ηπατική νόσος, η κατάχρηση αλκοόλης, τα επίπεδα τρανσαμινασών ορού > 4 φορές από την ULN και ο BMI >40.

Η έρευνα εξετάστηκε και εγκρίθηκε από την επιτροπή ηθικής του ΓΝΑ 'Λαϊκό', έγγραφη συγκατάθεση ελήφθη από κάθε ασθενή που πήρε μέρος στη μελέτη και το πρωτόκολλο της μελέτης συμμορφώνεται με τις δεοντολογικές κατευθυντήριες γραμμές της Προκήρυξης του Ελσίνκι (Εδιμβούργο, 2000).

Η μέτρηση της LS και ο εργαστηριακός έλεγχος (που περιελάμβανε ολική χοληστερίνη, τριγλυκερίδια, τρανσαμινάσες, ολική και άμεση χολερυθρίνη, κρεατινίνη, αλβουμίνη, τίτλο αντιπυρηνικών αντισωμάτων (Anti-nuclear antibodies, ANA), αντισωμάτων έναντι των λείων μυϊκών ινών (Anti-smooth muscle antibodies, ASMA) και αντιμιτοχονδριακών αντισωμάτων (Anti-mitochondrial antibodies, AMA), μέτρηση CD4 και CD8 λεμφοκυττάρων, HCV RNA και HBsAg) γίνονταν σε όλους τους ασθενείς την ημέρα εισόδου τους στη μελέτη. Το ατομικό τους αναμνηστικό λαμβανόταν μέσω συνέντευξης και/ή του ιατρικού τους φακέλου. Τα υπόλοιπα φάρμακα τους και η ημερήσια λήψη αλκοόλης καταγράφονταν και ο BMI τους καταγραφόταν. Ως κατάχρηση αλκοόλης ορίστηκε

η κατανάλωση 8 ή περισσότερων ποτών ανά εβδομάδα για τις γυναίκες και 15 ή περισσότερων ποτών την εβδομάδα για τους άντρες ή το λεγόμενο ‘binge drinking’ (οριζόμενο ως 4 ποτά για τις γυναίκες και 5 για τους άντρες σε περίπου 2 ώρες) για 5 ή περισσότερες μέρες το μήνα, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Εθνικού Ινστιτούτου για το Αλκοόλ και τον Αλκοολισμό, των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (50).

Η LS εκτιμήθηκε με την τεχνική της Vibration Controlled Transient Elastography χρησιμοποιώντας FibroScan (EchoSens, Paris, France) (51) και γινόταν από τον ίδιο έμπειρο και εκπαιδευμένο χειριστή. Τουλάχιστον 10 μετρήσεις γίνονταν χρησιμοποιώντας το M-probe σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή και η διάμεση τιμή, μετρούμενη σε kPa χρησιμοποιούταν (52). Τα αποτελέσματα θεωρούνταν αξιόπιστα εάν το ποσοστό επιτυχίας των μετρήσεων ήταν $\geq 60\%$ και το πηλίκο των διαφορών των μετρήσεων/ μέση τιμή ήταν ≤ 0.30 . Οι ασθενείς με τιμές TE < 8.9 kPa θεωρούνταν ως ασθενείς με καθόλου/ήπια ίνωση (συμβατή με Metavir score F0–F2) και αυτοί με τιμές ≥ 9 kPa θεωρούνταν ως ασθενείς με σημαντική ίνωση (συμβατή με Metavir score F3–F4).

Τα κατώφλια που χρησιμοποιήθηκαν για να διαχωρίζουν τους ασθενείς σε αυτούς με καθόλου/ήπια ίνωση και αυτούς με σημαντική ίνωση, ανάλογα με κάθε NIBM είναι τα παρακάτω (42, 46-49, 52).

FIB-4: Ασθενείς με τιμή < 1.45 καταχωρούνταν στην ομάδα με καθόλου/ήπια ίνωση και αυτοί με τιμή > 3.25 στην ομάδα με σημαντική ίνωση

APRI: Ασθενείς με τιμή < 0.5 καταχωρούνταν στην ομάδα με καθόλου/ήπια ίνωση και αυτοί με τιμή > 1.5 στην ομάδα με σημαντική ίνωση

BARD: Ασθενείς με τιμές 0-1 καταχωρούνταν στην ομάδα με καθόλου/ήπια ίνωση και αυτοί με τιμές 2-4 στην ομάδα με σημαντική ίνωση

NFS: Ασθενείς με τιμή < -1.455 καταχωρούνταν στην ομάδα με καθόλου/ήπια ίνωση και αυτοί με τιμή > 0.675 στην ομάδα με σημαντική ίνωση

LOK: Ασθενείς με τιμή < 0.2 καταχωρούνταν στην ομάδα με καθόλου/ήπια ίνωση και αυτοί με τιμή > 0.5 στην ομάδα με σημαντική ίνωση

FORNS: Ασθενείς με τιμή < 4.2 καταχωρούνταν στην ομάδα με καθόλου/ήπια ίνωση και αυτοί με τιμή > 6.9 στην ομάδα με σημαντική ίνωση

Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα των ασθενών καταγράφηκαν σε ένα αρχείο Microsoft Excel (Microsoft Inc.). Για τις ποσοτικές μεταβλητές τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως διάμεσες τιμές και αναφέρονται μαζί με την ελάχιστη και τη μέγιστη τιμή τους, ενώ για τις κατηγοριοποιημένες παραμέτρους τα αποτελέσματα εκφράστηκαν σε απόλυτους αριθμούς και ποσοστά.

Η αντιστοιχία της κατάταξης για τους διάφορους NIBMs σε συσχέτιση με τις ομάδες της ηπατικής ίνωσης εκτιμήθηκαν με Kappa στατιστικές και ειδικότερα με το συντελεστή συσχέτισης του Kendall (53) τόσο συνολικά για τους NIBMs, όσο και ανά ζεύγη. Οι τιμές Kappa (χαρακτηριζόμενες ως κ στη συνέχεια) χαρακτηρίζονται ως εξής: < 0: κακή συσχέτιση, 0.0–0.20: ελάχιστη συσχέτιση, 0.21–0.40: ασθενής συσχέτιση, 0.41–0.60: μέτρια συσχέτιση, 0.61– 0.80: σημαντική συσχέτιση και 0.81–1.00: σχεδόν τέλεια συσχέτιση. Στη συνέχεια τα αποτελέσματα των NIBMs ,σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, εκτιμήθηκαν σε σχέση με τα αποτελέσματα της TE (χωρισμένα στις ομάδες της καθούου/ήπιας και σημαντικής ηπατικής ίνωσης) μετρώντας τις αληθώς και ψευδώς θετικές και αρνητικές περιπτώσεις και στη συνέχεια υπολογίζοντας την ευαισθησία και την ειδικότητα, τη θετική (Positive Predictive Value, PPV) και την αρνητική προγνωστική αξία (Negative Predictive Value, NPV), τα ποσοστά ψευδώς θετικών (False Positive Ration, FPR) και αρνητικών αποτελεσμάτων (False Negative Ratio, FNR) και, τελικά, τη συνολική ακρίβεια και πιθανότητα. Το διαγνωστικό ποσοστό πιθανότητας λειτουργεί ως μέτρο της αποτελεσματικότητας της διαγνωστικής μεθόδου και ορίζεται ως (ευαισθησία x ειδικότητα) /[(1 – ευαισθησία) x (1 – ειδικότητα)]. Έτσι ένας απλός αριθμός μπορεί να εμφανίζει τη συνολική απόδοση της δοκιμασίας.

Προσπαθήσαμε επίσης να βρούμε τα βέλτιστα κατώφλια για κάθε ένα NIBM, στοχεύοντας σε τιμές που βρίσκονταν σε ισορροπία ανάμεσα στην ευαισθησία και την ειδικότητα, χρησιμοποιώντας μια μέθοδο που έχει ήδη χρησιμοποιηθεί σε άλλες μελέτες για υπολογισμό κατωφλιών (54-57). Για να πετύχουμε αυτό το στόχο αρχικά χρησιμοποιήσαμε τις καμπύλες λειτουργικού χαρακτηριστικού δείκτη (Receiver Operating Characteristic curves, ROC curves) ώστε να αξιολογήσουμε τις αριθμητικές τιμές των NIBM και η διαφορά στην περιοχή κάτω από την καμπύλη (Area under curve, AUC) δοκιμάστηκε με τη μέθοδο αντίθεσης ROC.

Τέλος, υπολογίσαμε τα κατώφλια, από τη χαμηλότερη προς την υψηλότερη τιμή NIBM χρησιμοποιώντας βήματα των 0.01 και υπολογίσαμε δείκτες απόδοσης για κάθε μια τιμή

κατωφλιού: η τιμή του κατωφλιού με τη μικρότερη διαφορά ανάμεσα στην ευαισθησία και την ειδικότητα θεωρείται ως βέλτιστο/ισορροπημένο κατώφλι.

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας την πλατφόρμα λογισμικού SAS για Windows 9.4 (SAS Institute Inc., NC, U.S.A.). Το επίπεδο σημαντικότητας (τιμές p) καθορίστηκε στο 0.05, και ο αλγόριθμος για τον υπολογισμό των κατωφλίων εφαρμόστηκε στη γλώσσα προγραμματισμού MATLAB για Windows (MathWorks Inc.).

Αποτελέσματα

Συνολικά 200 ασθενείς, οι οποίοι προσήλθαν στο εξωτερικό ιατρείο ειδικών λοιμώξεων (HIV) της 'Παθολογικής Φυσιολογίας' κλινικής του ΓΝΑ Λαϊκό, εκτιμήθηκαν για την είσοδο στη μελέτη. 43 ασθενείς εξαιρέθηκαν: 24 λόγω HCV συλλοίμωξης, 11 λόγω HBV συλλοίμωξης και 8 λόγω κατάχρησης αλκοόλης, αφήνοντας 157 ασθενείς επιλέξιμους για τη μελέτη. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 47 έτη (εύρος 22-85), με 144 (91.7%) να είναι άνδρες. Τριάντα τέσσερις (21.7%) ασθενείς είχαν AIDS (στάδιο C κατά CDC) και 23 (14.7%) δεν ελάμβαναν ART. Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και ο εργαστηριακός τους έλεγχος βρίσκονται στον Πίνακα 1.

Η πλειοψηφία των ασθενών (146 ασθενείς, 93%) εμφάνισε χαμηλές τιμές ίνωσης (συμβατές με Metavir score F0-F2) στην TE, ενώ μόλις 11(7%) ασθενείς εμφάνισαν σημαντική ίνωση (συμβατές με Metavir score F3-F4). Αυτά τα ευρήματα ήταν σε συμφωνία με τα ευρήματα των NIBMs, με λίγους μόνο ασθενείς να καταχωρούνται στην ομάδα σημαντικής ίνωσης. Μόνη εξαίρεση σε αυτό ήταν το BARD score, σύμφωνα με το οποίο 102(65%) ασθενείς ανήκαν στην ομάδα σημαντικής ίνωσης (Πίνακας 2). Η συμφωνία των NIBMs και της TE σε ζευγάρια ήταν: σημαντική για τα FIB-4, LOK και APRI ($\kappa = 0.720$, $p < 0.0001$, $\kappa = 0.662$, $p < 0.0001$ and $\kappa = 0.656$, $p < 0.0001$ αντίστοιχα), και μέτρια για τα NFS, BARD and FORNS ($\kappa = 0.569$, $p = 0.0417$, $\kappa = 0.581$, $p = 0.0216$ and $\kappa = 0.545$, $p = 0.0139$ αντίστοιχα).

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία και εργαστηριακός έλεγχος των ασθενών

	Διάμεση τιμή (εύρος)
Ηλικία	47 (22-85)
Άρρεν/Θήλυ	144/13
MSM (%)	121 (84.1%)
XEN (τρέχοντες/παρελθόντες)	9 (2/7)
BMI	24.3 (18.3-38)
Διάρκεια HIV λοίμωξης (μήνες)	88 (1-381)
Διάρκεια λήψης ART (μήνες)	94 (2-348)
AST (IU/ml)	23 (9-230)
ALT (IU/ml)	24 (8-286)
γGT (IU/ml)	27 (8-343)
ALP (IU/ml)	70 (9-180)
Ολική χολερυθρίνη (mg/dl)	0.5 (0.16-6.38)
Χοληστερόλη ορού (mg/dl)	191 (77-313)
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	125 (41-761)
CD4 (+) κύτταρα	678 (10-1881)

MSM: άνδρες που κάνουν σεξ με άνδρες, XEN: χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών, BMI: δείκτης μάζας σώματος, HIV: ιός ανθρώπινης ανοσολογικής ανεπάρκειας, ART: Αντιρετροϊκή αγωγή, AST: Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ALT: Αλανινική αμινοτρανσφεράση, γGT: γάμμα γλουταμυ-τρανσφεράση, ALP: Αλκαλική φωσφατάση

Πίνακας 2. Σταδιοποίηση της ηπατικής ίνωσης σύμφωνα με την ελαστογραφία ήπατος και τους NIBMs σε ομάδα με καθόλου/ήπια ίνωση (συμβατό με Metavir score F0-F2) και ομάδα με σημαντική ίνωση (συμβατό με Metavir score F3-F4)

	Καθόλου/Ηπια ίνωση	Σημαντική ίνωση
Ελαστογραφία	146	11
FIB-4	127	4
APRI	138	4
BARD score	51	102
NFS	127	4
Lok index	124	14
Forns index	116	6

FIB4: Fibrosis-4, APRI: AST to platelet ratio index, NFS: Nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score

Η σύγκριση ανάμεσα στους NIBMs και την TE, με τη χρησιμοποίηση των βιβλιογραφικών κατωφλιών, φαίνεται στον πίνακα 3. Πιο συγκεκριμένα, εφαρμόσαμε τρεις διαφορετικές μεθοδολογίες: α) χρησιμοποιώντας μόνο το κατώτατο όριο θεωρήσαμε όλα τα σκορ κάτω από αυτό ότι αντιστοιχούν σε καθόλου/ήπια ίνωση και όλα τα σκορ πάνω από αυτό ότι αντιστοιχούν σε σοβαρή ίνωση, β) χρησιμοποιώντας μόνο το ανώτατο όριο θεωρήσαμε όλα τα σκορ κάτω από αυτό ότι αντιστοιχούν σε καθόλου/ήπια ίνωση και όλα τα σκορ πάνω από αυτό ότι αντιστοιχούν σε σοβαρή ίνωση, γ) χρησιμοποιώντας τόσο το ανώτατο όσο και το κατώτερο όριο θεωρήσαμε όλα τα σκορ κάτω από το κατώτερο όριο ότι αντιστοιχούν σε καθόλου/ήπια ίνωση και όλα τα σκορ πάνω από το ανώτερο όριο ότι αντιστοιχούν σε σημαντική ίνωση, ενώ τα σκορ ανάμεσα τους θεωρήθηκαν ως απροσδιόριστα (γκρίζα ζώνη).

Πίνακας 3. Δείκτες απόδοσης για τους μελετώμενους NIBMs στη διάκριση της καθόλου/ήπιας από τη σημαντική ίνωση χρησιμοποιώντας διάφορα κατώφλια

A. Θεωρώντας σαν καθόλου/ήπια ίνωση όλες τις περιπτώσεις με τιμή μικρότερου του κατώτατου ορίου και τις υπόλοιπες σα σημαντική ίνωση

Χρησιμοποιώντας το κατώτερο όριο ως κατώφλι		FIB-4	NFS	APRI	BARD	LOK	FORNS
	Ευαισθησία (%)	75	62.5	50.00	100.0	87.50	87.50
	Ειδικότητα (%)	82.88	83.33	89.04	35.17	20.55	46.58
	ΘΠΑ (%)	19.35	17.24	20.00	7.84	5.69	8.24
	ΑΠΑ (%)	98.37	97.56	97.01	100.0	96.77	98.55
	Ψευδώς θετικά (%)	17.12	16.67	10.96	64.83	79.45	53.42
	Ψευδώς αρνητικά (%)	25.00	37.5	50.00	0.00	12.50	12.50
	Συνολική ακρίβεια	82.47	82.24	87.01	38.56	24.03	48.70
	Αναλογία πιθανοτήτων	14.52	8.33	8.13	M/E	1.81	6.10

B. Θεωρώντας σα σημαντική ίνωση όλες τις περιπτώσεις με τιμή μεγαλύτερη του ανώτατου ορίου και τις υπόλοιπες σαν καθόλου/ήπια ίνωση

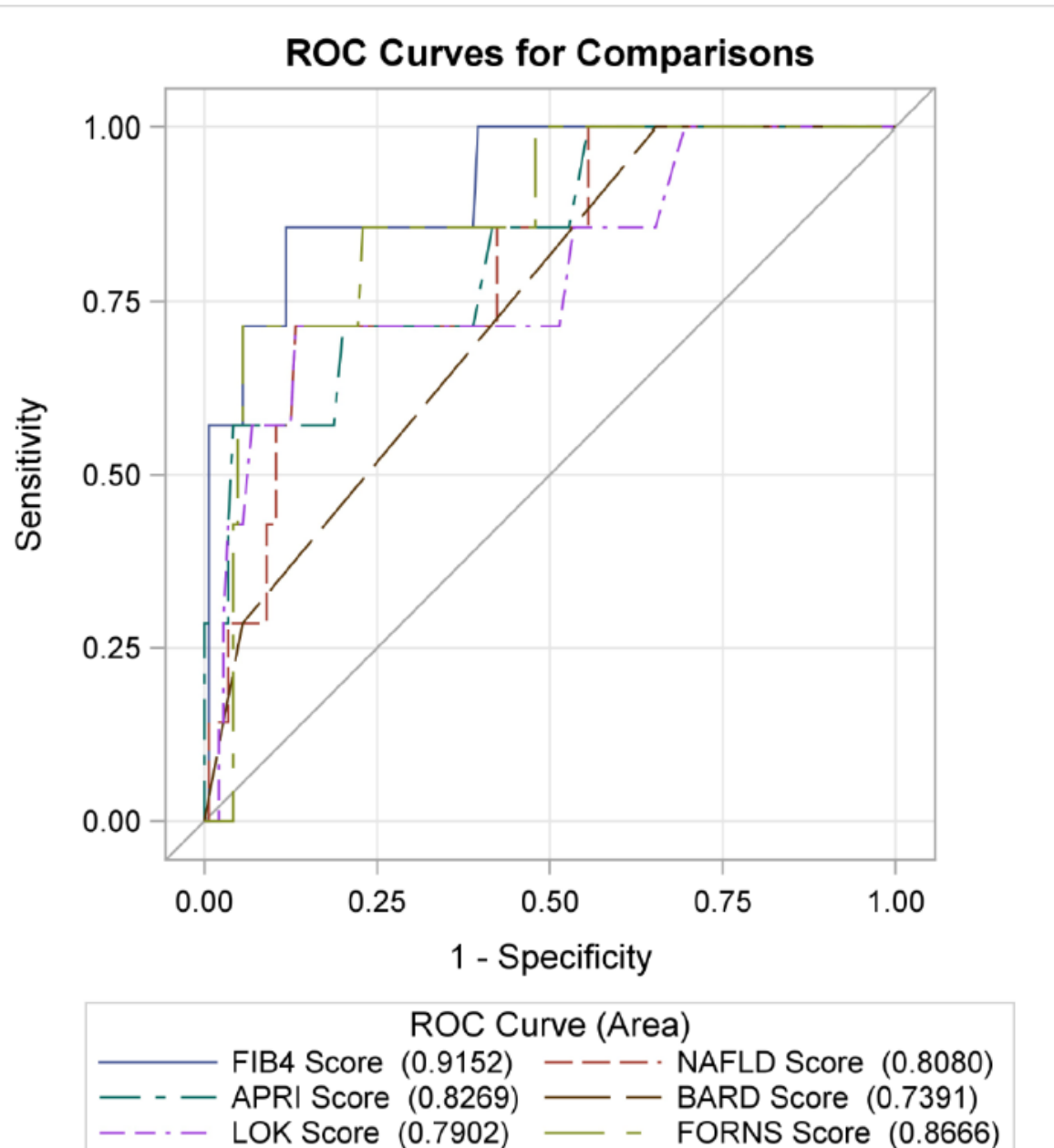
Χρησιμοποιώντας το ανώτερο όριο ως κατώφλι		FIB-4	NFS	APRI	BARD	LOK	FORNS
	Ευαισθησία (%)	12.50	0.00	25.00	100.0	50.00	0.00
	Ειδικότητα (%)	99.32	99.31	99.32	35.17	92.47	95.89
	ΘΠΑ (%)	50.00	0.00	66.67	7.84	26.67	0.00
	ΑΠΑ (%)	95.39	94.70	96.03	100.0	97.12	94.59
	Ψευδώς θετικά (%)	0.68	0.69	0.68	64.83	7.53	4.11
	Ψευδώς αρνητικά (%)	87.50	100.00	75.00	0.00	50.00	100.0
	Συνολική ακρίβεια	94.81	94.08	95.45	38.56	90.26	90.91
	Αναλογία πιθανοτήτων	20.71	0.00	48.33	M/E	12.27	0.00

Γ. Θεωρώντας σα σημαντική ίνωση όλες τις περιπτώσεις με τιμή μεγαλύτερη του ανώτατου ορίου, σαν καθόλου/ήπια ίνωση όλες τις περιπτώσεις με τιμή μικρότερη του μικρότερου ορίου και τις υπόλοιπες σαν ακαθόριστης ίνωσης

Χρησιμοποιώντας και το ανώτερο και το κατώτερο όριο ως κατώφλια		FIB-4	NFS	APRI	BARD	LOK	FORNS
	Ευαισθησία (%)	33.33	0.00	33.33	100.0	80.00	0.00
	Ειδικότητα (%)	99.18	99.17	99.24	35.17	73.17	91.89
	ΘΠΑ (%)	50.00	0.00	66.67	7.84	26.67	0.00
	ΑΠΑ (%)	98.37	97.56	97.01	100.0	96.77	98.55
	Ψευδώς θετικά (%)	0.82	0.83	0.76	64.83	26.83	8.11
	Ψευδώς αρνητικά (%)	66.67	100.00	66.67	0.00	20.00	100.0
	Συνολική ακρίβεια	97.60	96.77	96.35	38.56	73.91	90.67
	Αναλογία πιθανοτήτων	60.50	0.00	65.00	M/E	10.91	0.00

ΘΠΑ: Θετική προγνωστική αξία, ΑΠΑ: αρνητική προγνωστική αξία, M/E: Μη εφαρμόσιμο

Εικόνα 1. Καμπύλες ROC και UAC για τα τη διακριτική ικανότητα διαχωρισμού της καθόλου/ήπιας και της σημαντικής ίνωσης στους εκτιμώμενους NIBMs



Χρησιμοποιώντας το κατώτερο όριο, το FIB-4 εμφάνισε ευαισθησία 75% και ειδικότητα 82.88%, εμφανίζοντας καλή συσχέτιση με την TE. Το BARD score και το LOK index εμφάνισαν ευαισθησία 100% και 87.5% και ειδικότητα 35.17% και 20.55% αντίστοιχα. Τα NFS, APRI score και Forns index εμφάνισαν ευαισθησία 62.5%, 50% και 87.5%, και

ειδικότητα 83.33%, 89.04% και 46.58% αντίστοιχα. Χρησιμοποιώντας μόνο το κατώτερο κατώφλι, όσον αφορά τη συνολική ακρίβεια, το ποσοστό των ασθενών που ορθά τοποθετήθηκαν σε κάθε ομάδα ήταν για το FIB-4 82.47%, για το NFS 82.24% και για το APRI 87.01%, με τα LOK και FORNS να εμφανίζουν χαμηλότερα ποσοστά (24.03% και 48.7%) αντίστοιχα, και το BARD score να επιτυγχάνει 38.56%. Όταν χρησιμοποιήθηκε το ανώτατο όριο, η ευαισθησία ήταν σημαντικό πρόβλημα, καθώς όλοι οι NIBMs εμφάνισαν ευαισθησία για τη σημαντική ίνωση κάτω του 50%, ενώ η ειδικότητα τους ήταν >92%, ειδικότερα τα FIB-4, NFS και APRI εμφάνισαν ειδικότητα πάνω από 99%. Η μόνη εξαίρεση σε αυτό ήταν το BARD score με ευαισθησία 100% αλλά ειδικότητα μόλις 35%. Όσον αφορά τη συνολική ακρίβεια τα FIB-4, NFS και APRI εμφάνισαν εξαιρετικά αποτελέσματα με 94,81%, 94.08% και 95,45% αντίστοιχα, ενώ το BARD score εμφάνισε μόλις 38,56% και τα LOK και FORNS 90%.

Όταν χρησιμοποιήθηκαν και τα 2 όρια, τα FIB-4, NFS και APRI εμφάνισαν ειδικότητα πάνω από 99%, όμως περίπου 10-20% των ασθενών ανήκαν στην ομάδα της ‘απροσδιόριστης’ ίνωσης. Σε μια προσπάθεια να εκτιμηθεί η διακριτική ικανότητα καθενός από τους NIBM στο να καταχωρηθούν όλοι οι ασθενείς είτε στην ομάδα της καθόλου/ήπιας είτε σε αυτή της σημαντικής ίνωσης, αρχικά δημιουργήσαμε τις καμπύλες ROC (Εικόνα 1) και εκτιμήσαμε την AUC (Πίνακας 4). Η σύγκριση των καμπύλων ROC έδειξαν ότι υπάρχει μια στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα τους ($p < 0.001$). Σαφώς, οι NIBMs με τη δυνατότητα να παράξουν αλγορίθμους με την καλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα είναι οι FIB-4 και FORNS, με AUC: 0.92 και 0.87 αντίστοιχα.

Ο υπολογισμός των ιδανικών κατωφλιών για κάθε NIBM φαίνεται στον πίνακα 5. Τα αποτελέσματα ήταν σε συμφωνία με την ανάλυση των καμπυλών ROC, ειδικότερα τα FIB-4 και FORNS, έδωσαν τα καλύτερα αποτελέσματα, έχοντας ευαισθησία και ειδικότητα κοντά στο 85% και 75% αντίστοιχα. Με τον τρόπο αυτό καταφέραμε να εξαφανίσουμε τη ‘γκρίζα ζώνη’.

Συζήτηση

Η LB θεωρείται ακόμη η ‘gold standard’ εξέταση για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και την εκτίμηση του σταδίου της NAFLD. Η TE αποτελεί μια εξαιρετική εναλλακτική για τη σταδιοποίηση της ηπατικής ίνωσης όταν η LB δεν είναι εφικτή. Παρόλ’αυτά και οι 2 μέθοδοι δεν είναι διαθέσιμοι παντού, ειδικότερα στις αναπτυσσόμενες χώρες. Για το λόγο αυτό έχουν δημιουργηθεί και χρησιμοποιούνται ευρέως οι NIBMs. Παρά το γεγονός ότι οι NIBMs έχουν δείξει ικανοποιητική διαγνωστική ικανότητα στην εκτίμηση της σημαντικής ίνωσης σε διάφορα ηπατικά νοσήματα (42-49, 58-60), όπως και σε ασθενείς με HIV/HCV (61-70) και HIV/HBV συλλοίμωξη (71-73), οι περισσότεροι από αυτούς δεν έχουν εκτιμηθεί επαρκώς σε ασθενείς με HIV μονολοίμωξη που πάσχουν από NAFLD.

Στη δική μας κοόρτη των ασθενών με HIV μονολοίμωξη, η σημαντική ηπατική ίνωση ήταν σπάνια, με μόλις 11(7%) από τους 157 ασθενείς να εμφανίζουν στην TE ηπατική ίνωση συμβατή με Metavir score F3 ή F4. Στην έρευνα μας, η χρήση των NIBMs έδειξε ικανοποιητική συσχέτιση με την TE, ιδιαίτερα τα FIB-4, APRI και LOK. Επιπλέον, με την εξαίρεση του BARD score, οι NIBMs εμφάνισαν τιμή αρνητικής προγνωστικής αξίας πάνω από 90%, μια αρκετά ικανοποιητική τιμή. Απ’την άλλη, μόνο τα FIB-4 και LOK εμφάνισαν θετική προγνωστική αξία πάνω από 50%. Τα αποτελέσματα της έρευνας μας συμφωνούν με προηγούμενες έρευνες, οι οποίες δείχνουν ότι σε ασθενείς με HIV μονολοίμωξη, οι NIBMs αποτελούν αξιόπιστες εναλλακτικές της TE για την εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης (74-81).

Πίνακας 4. ROC σχετιζόμενα στατιστικά για τους NIBMs στη διάκριση των καθόλου/ήπιας και σημαντικής ίνωσης ομάδων

NIBM	AUC	Τυπικό σφάλμα	95% όρια εμπιστοσύνης	
FIB-4 score	0.9152	0.0549	0.8076	1.0000
FORNS score	0.8666	0.0655	0.7382	0.9949
APRI score	0.8269	0.0841	0.6620	0.9918
NFS	0.8080	0.0821	0.6472	0.9689
LOK score	0.7902	0.1041	0.5862	0.9942
BARD score	0.7391	0.0630	0.6157	0.8625

NIBM: Μη επεμβατικοί δείκτες ίνωσης, AUC: περιοχή κάτω από την καμπύλη

Πίνακας 5. Αποτελέσματα των NIBMs για το διαχωρισμό της καθόλου/ήπιας και της σημαντικής ίνωσης χρησιμοποιώντας κατώφλια τα οποία ελαχιστοποιούν τη διαφορά ανάμεσα σε ευαισθησία και ειδικότητα.

	FIB-4	NFS	APRI	BARD	LOK	FORNS
Κατώφλι	1.49	-2.0	0.35	1	0.3	4.88
Ευαισθησία	85.71	62.50	62.50	100	62.50	75.00
Εκκρεμότητα	84.93	62.50	65.07	34.72	60.96	74.66
ΘΠΑ (%)	21.43	8.47	8.93	7.84	8.06	13.95
ΑΠΑ (%)	99.20	96.77	96.94	100	96.74	98.20
Ψευδώς θετικά (%)	15.07	37.50	34.93	65.28	39.04	25.34
Ψευδώς αρνητικά (%)	14.29	37.50	37.50	0.0	37.5	25.00
Συνολική ακρίβεια	84.97	62.50	64.94	38.16	61.04	74.68
Αναλογία πιθανοτήτων	33.82	3.78	3.10	M/E	2.60	8.84

ΘΠΑ: Θετική προγνωστική αξία, ΑΠΑ: αρνητική προγνωστική αξία, M/E: Μη εφαρμόσιμο

Σύμφωνα με την ανάλυση των στατιστικών kappa μέσω των καμπυλών ROC, οι NIBMs έχουν τη δυνατότητα να προβλέψουν την ηπατική ίνωση και τελικά να χωρίσουν τους ασθενείς με HIV μονολοίμωξη σε ομάδα με ήπια/καθόλου (F0-F2) ή σημαντική (F3-F4) ίνωση. Έτσι, οι NIBMs μπορεί να αποτελέσουν μια ικανοποιητική εναλλακτική λύση της TE στην εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης. Αυτή η δυνατότητα μπορεί να αξιοποιηθεί περαιτέρω με τον καθορισμό νέων κατωφλιών, διαφορετικών από αυτών που προτείνονται από τη βιβλιογραφία για το διαχωρισμό των ασθενών σε ομάδες καθόλου/ήπιας και σημαντικής ίνωσης. Με αυτή τη λογική προσπαθήσαμε να υπολογίσουμε αυτά τα νέα κατώφλια για κάθε NIBM σε μια προσπάθεια να επιτύχουμε ισορροπία ανάμεσα στην ευαισθησία και την ειδικότητα της κάθε μεθόδου. Με αυτή την προσέγγιση το FIB-4 φαίνεται να δίνει τα καλύτερα αποτελέσματα, καθώς αλλάζοντας το κατώφλι του από το 1.45 στο 1.49, επιτυγχάνεται μια ισορροπημένη ευαισθησία και ειδικότητα κοντά στο 85%. Αυτή η τιμή μοιάζει αρχικά χαμηλή, δε θα πρέπει όμως κανείς να ξεχνά ότι η TE, μια αποδεκτή εναλλακτική της LB στην εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης, έχει αρνητική προγνωστική αξία

πάνω από 90%, με την ευαισθησία και την ειδικότητα της να είναι περίπου 70-75% και 80-85% για σημαντική ίνωση και 85-90% και 95-98% για κίρρωση αντίστοιχα, εμφανίζοντας διαφορετικά ποσοστά στις διάφορες ηπατικές νόσους (82-85). Στη μελέτη μας το FIB-4 είχε αρνητική προγνωστική αξία πάνω από 90% σε όλα τα κατώφλια που χρησιμοποιήθηκαν και όταν χρησιμοποιήθηκε ένα κατώφλι εμφάνισε ισορροπία σε ευαισθησία και ειδικότητα επιτυγχάνοντας περίπου 85% για σημαντική ίνωση, κάνοντας μας να υποστηρίξουμε ότι η ιδέα χρησιμοποίησης ενός κατωφλιού είναι κάτι που πρέπει να εξετασθεί περαιτέρω σε μεγαλύτερες μελέτες.

Στη βιβλιογραφία πολύ λίγες μελέτες έχουν σαν ερώτημα την ηπατική ίνωση με τη χρήση των NIBMs σε ασθενείς με HIV μονολοίμωξη. Η δική μας μελέτη είναι η πρώτη, όσο ξέρουμε, που χρησιμοποίησε όλους τους καθημερινά χρησιμοποιούμενους NIBMS σε σύγκριση με την TE, μια αποδεδειγμένη εναλλακτική της LB. Το κύριο μειονέκτημα της μελέτης μας είναι το μικρό μέγεθος του πληθυσμού της, που οδήγησε στο μικρό αριθμό ασθενών με σημαντική ηπατική ίνωση, έτσι τα αποτελέσματά μας θα πρέπει να επικυρωθούν σε προοπτικές μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, επιτρέποντας καλύτερη ρύθμιση των υπολογιζομένων κατωφλιών. Επιπλέον χρησιμοποιήσαμε την TE αντί της ηπατικής βιοψίας ως 'gold standard' μέθοδο, κάτι το οποίο δε θεωρούμε ως σημαντικό μειονέκτημα, μια και η TE έχει αποδειχθεί εξαιρετικά αξιόπιστη στην εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης.

Συμπέρασμα

Συνολικά η μελέτη μας δείχνει ότι στην αξιολόγηση της ηπατικής ίνωσης στους ασθενείς με HIV-μονολοίμωξη, οι NIBMs είναι αξιόπιστοι, εμφανίζοντας υψηλή ειδικότητα, αν και η ευαισθησία τους συνολικά είναι μέτρια, και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν η LB και η TE δεν είναι διαθέσιμες. Νέα κατώφλια θα έπρεπε πιθανότατα να υπολογιστούν, μέσω μεγάλων μελετών, για τους ασθενείς με HIV μονολοίμωξη, ώστε να γίνει ευκολότερη η διάκριση των ασθενών με σημαντική από αυτούς με καθόλου/ήπια ίνωση.

Βιβλιογραφία

1. Mayor AM, Gómez MA, Ríos-Oliveras E, Hunter-Mellado RF. Mortality trends of HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy: analysis of a cohort of 3,322 HIV-infected persons. *Ethn Dis* 2005; 15(4 Suppl 5): S5-57-62
2. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008; 372(9635): 293-9
3. Kasamba I, Baisley K, Mayanja BN, Maher D, Grosskurth H. The impact of antiretroviral treatment on mortality trends of HIV positive adults in rural Uganda: a longitudinal population-based study, 1999-2009. *Trop Med Int Health* 2012; 17(8): e66-73
4. Slaymaker E, Todd J, Marston M, et al. How have ART treatment programmes changed the patterns of excess mortality in people living with HIV? Estimates from four countries in East and Southern Africa. *Glob Health Action* 2014; 7: 22789
5. Reniers G, Slaymaker E, Nakiyingi-Miiró J, et al. ALPHA Network. Mortality trends in the era of antiretroviral therapy: evidence from the Network for Analysing Longitudinal Population based HIV/AIDS data on Africa (ALPHA). *AIDS* 2014; 28(Suppl. 4): S533-42.
6. Eyawo O, Franco-Villalobos C, Hull MW, et al. Comparative Outcomes And Service Utilization Trends (COAST) study. Changes in mortality rates and causes of death in a population based cohort of persons living with and without HIV from 1996 to 2012. *BMC Infect Dis* 2017; 17(1): 174
7. Cappell MS. Hepatobiliary manifestations of the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1991; 86(1): 1-15
8. Lefkowitz JH. Pathology of AIDS-related liver disease. *Dig Dis* 1994; 12(6): 321-30.
9. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, et al. Mortality 2000 study group. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol* 2005; 42(6): 799-805
10. Piroth L. Liver steatosis in HIV-infected patients. *AIDS Rev* 2005; 7(4): 197-209.
11. Puri P, Kumar S. Liver involvement in human immunodeficiency virus infection. *Indian J Gastroenterol* 2016; 35(4): 260-73
12. Shamanna SB, Naik RR, Hamide A. Causes of liver disease and its outcome in HIV-infected individuals. *Indian J Gastroenterol* 2016; 35(4): 310-4

13. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010; 53(2): 372-84
14. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015; 62(Suppl. 1): S47-64
15. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world. *Clin Liver Dis* 2016; 20(2): 205-14
16. Calzadilla Bertot L, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2016; 17(5): E774
17. Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia. *J Hepatol* 2017; 67(4): 862-73
18. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JP, Lawlor DA, Fraser A. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10(10): e0140908
19. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2017; 37(Suppl. 1): 81-4
20. Haldar D, Kern B, Hodson J, et al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry Study. *J Hepatol* 2019; S0168-8278.
21. Sayiner M, Younossi ZM. Nonalcoholic Steatohepatitis Is Becoming a Top Indication for Liver Transplantation Worldwide. *Liver Transpl* 2019; 25(1): 10-1.
22. Lemoine M, Barbu V, Girard PM, et al. Altered hepatic expression of SREBP-1 and PPARgamma is associated with liver injury in insulin-resistant lipodystrophic HIV-infected patients. *AIDS* 2006; 20(3): 387-95
23. Crum-Cianflone N, Collins G, Medina S, et al. Prevalence and factors associated with liver test abnormalities among human immunodeficiency virus-infected persons. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(2): 183-91
24. Kirk GD, Mehta SH, Astemborski J, et al. HIV, age, and the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013; 158(9): 658-66.
25. Macías J, Pineda JA, Real LM. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in HIV Infection. *AIDS Rev* 2017; 19(1): 35-46
26. Rockstroh JK. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* 2017; 14(2): 47-53

27. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352(1): 48-62
28. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74(5): 1045-52
29. Sipsas NV, Kosmas N, Kontos A, Eftychiadis C, Agapitos E, Kordossis T. Fatal Nucleoside-Associated Lactic Acidosis in a Human Immunodeficiency Virus Type-1 Infected Obese Woman, Following a Very-Low-Calorie Diet. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 291-3
30. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20(1 Pt 1): 15-20
31. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. LIDO Study Group. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005; 128(7): 1898-906
32. Seeff LB, Everson GT, Morgan TR, et al. HALT–C Trial Group. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(10): 877-83
33. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986; 2(2): 165-73
34. Cross TJ, Calvaruso V, Maimone S, et al. Prospective comparison of Fibroscan, King's score and liver biopsy for the assessment of cirrhosis in chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat* 2010; 17(8): 546-54
35. Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, et al. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1CD010542
36. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology* 2016; 63(6): 1817-27
37. Ragazzo TG, Paranagua-Vezozzo D, Lima FR, et al. Accuracy of transient elastography-FibroScan®, acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging, the enhanced liver fibrosis (ELF) test, APRI, and the FIB-4 index compared with liver biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clinics (São Paulo)* 2017; 72(9): 516-25

38. Kamarajah SK, Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. Repeated liver stiffness measurement compared with paired liver biopsy in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2018; 12(1): 44-55
39. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, et al. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2019; 156(6): 1717-30
40. Chang PE, Goh GB, Ngu JH, Tan HK, Tan CK. Clinical applications, limitations and future role of transient elastography in the management of liver disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7(1): 91-106
41. Castéra L, Foucher J, Bernard PH, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010; 51(3): 828-35
42. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007; 46(1): 32-6
43. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45(4): 846-54
44. Raszeja-Wyszomirska J, Szymanik B, Ławniczak M, et al. Validation of the BARD scoring system in Polish patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 67
45. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38(2): 518-26
46. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology* 2011; 53(3): 726-36
47. Martínez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology* 2011; 53(1): 325-35
48. Lok AS, Ghany MG, Goodman ZD, et al. Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort. *Hepatology* 2005; 42(2): 282-92
49. Forns X, Ampurdanès S, Llovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36(4 Pt 1): 986-92

50. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Helping patients who drink too much: A clinician's guide NIH. Publication no. 05-3769, Bethesda, MD. 2005.
51. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29(12): 1705-13
52. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008; 48(5): 835-47
53. Marozzi M. Testing for concordance between several criteria. *J Stat Comput Simul* 2014; 84(9): 1843-50
54. Vogiatzi P, Pouliakis A, Siristatidis C. An artificial neural network for the prediction of assisted reproduction outcome. *J Assist Reprod Genet* 2019; 36(7): 1441-8
55. Makris GM, Pouliakis A, Siristatidis C, et al. Image analysis and multi-layer perceptron artificial neural networks for the discrimination between benign and malignant endometrial lesions. *Diagn Cytopathol* 2017; 45(3): 202-11
56. Kottaridi C, Kyrgiou M, Pouliakis A, et al. Quantitative Measurement of L1 Human Papillomavirus Type 16 Methylation for the Prediction of Preinvasive and Invasive Cervical Disease. *J Infect Dis* 2017; 215(5): 764-71
57. Zygouris D, Pouliakis A, Margari N, et al. Classification of endometrial lesions by nuclear morphometry features extracted from liquid-based cytology samples: a system based on logistic regression model. *Anal Quant Cytopathol Histopathol* 2014; 36(4): 189- 98
58. Sebastiani G, Castera L, Halfon P, et al. The impact of liver disease aetiology and the stages of hepatic fibrosis on the performance of non-invasive fibrosis biomarkers: an international study of 2411 cases. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(10): 1202-16
59. Charre C, Levrero M, Zoulim F, Scholtès C. Non-invasive biomarkers for chronic hepatitis B virus infection management. *Antiviral Res* 2019; 169: 104553
60. Agbim U, Asrani SK. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13(4): 361-74
61. Myers RP, Benhamou Y, Imbert-Bismut F, et al. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS* 2003; 17(5): 721-5
62. Macías J, Girón-González JA, González-Serrano M, et al. Prediction of liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting patients by simple non-invasive indexes. *Gut* 2006; 55(3): 409-14

63. Al-Mohri H, Murphy T, Lu Y, Lalonde RG, Klein MB. Evaluating liver fibrosis progression and the impact of antiretroviral therapy in HIV and hepatitis C coinfection using a noninvasive marker. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44(4): 463-9
64. Cacoub P, Carrat F, Bédossa P, et al. Comparison of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV co-infected patients: the fibrovic study--ANRS HC02. *J Hepatol* 2008; 48(5): 765-73
65. Trang T, Petersen JR, Snyder N. Non-invasive markers of hepatic fibrosis in patients co-infected with HCV and HIV: comparison of the APRI and FIB-4 index. *Clin Chim Acta* 2008; 397(1-2): 51-4
66. Bongiovanni M, Casana M. Non-invasive markers of liver fibrosis in HCV mono-infected and in HIV/HCV co-infected subjects. *Med Chem* 2008; 4(6): 513-9
67. Sanvisens A, Fuster D, Serra I, et al. Estimated liver fibrosis and its impact on all-cause mortality of HCV-monoinfected and HCV/HIV-coinfected drug users. *Curr HIV Res* 2011; 9(4): 256-62
68. Singal AG, Thomassen LV, Gretch DR, Shuhart MC. Use of the AST to platelet ratio index in HCV/HIV co-infected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(5): 566-77
69. Rohrbach J, Stickel F, Schmid P, et al. Swiss HIV Cohort Study. Changes in biomarkers of liver disease during successful combination antiretroviral therapy in HIV-HCV-coinfected individuals. *Antivir Ther (Lond)* 2014; 19(2): 149-59
70. Schmid P, Bregenzer A, Huber M, et al. Swiss HIV Cohort Study. Progression of Liver Fibrosis in HIV/HCV Co-Infection: A Comparison between Non-Invasive Assessment Methods and Liver Biopsy. *PLoS One* 2015; 10(9): e0138838
71. Bottero J, Lacombe K, Guéchet J, et al. Performance of 11 biomarkers for liver fibrosis assessment in HIV/HSV co-infected patients. *J Hepatol* 2009; 50(6): 1074-83
72. Kilonzo SB, Gunda DW, Kashasha F, Mpondo BC. Liver Fibrosis and Hepatitis B Coinfection among ART Naïve HIV-Infected Patients at a Tertiary Level Hospital in Northwestern Tanzania: A Cross-Sectional Study. *J Trop Med* 2017; 2017: 5629130
73. Sterling RK, King WC, Wahed AS, et al. HIV-HBV Cohort Study of the Hepatitis B Research Network. Evaluating non-invasive markers to identify advanced fibrosis by liver biopsy in HBV/HIV coinfecting adults. *Hepatology* 2019. [Epub Ahead of Print].
74. DallaPiazza M, Amorosa VK, Localio R, Kostman JR, Lo Re V III. Prevalence and risk factors for significant liver fibrosis among HIV-monoinfected patients. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 116

75. Blackard JT, Welge JA, Taylor LE, et al. HIV mono-infection is associated with FIB-4 - A noninvasive index of liver fibrosis – in women. *Clin Infect Dis* 2011; 52(5): 674-80
76. Mendeni M, Focà E, Gotti D, et al. Evaluation of liver fibrosis: concordance analysis between noninvasive scores (APRI and FIB-4) evolution and predictors in a cohort of HIV-infected patients without hepatitis C and B infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52(9): 1164-73
77. Price JC, Seaberg EC, Badri S, Witt MD, D'Acunto K, Thio CL. HIV mono-infection is associated with increased aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, a surrogate marker for hepatic fibrosis. *J Infect Dis* 2012; 205(6): 1005-13
78. Hasson H, Merli M, Galli L, et al. Non-invasive fibrosis biomarkers- APRI and Forns - are associated with liver stiffness in HIV mono-infected patients receiving antiretroviral drugs. *Liver Int* 2013; 33(7): 1113-20
79. Tahiri M, Sodqi M, Lahdami FE, et al. Risk factors for liver fibrosis among human immunodeficiency virus mono-infected patients using the FIB4 index in Morocco. *World J Hepatol* 2013; 5(10):584-8
80. Morse CG, McLaughlin M, Matthews L, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and hepatic fibrosis in HIV-1-mono-infected adults with elevated aminotransferase levels on antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2015; 60(10): 1569-78
81. Matta B, Lee TH, Patel K. Use of Non-invasive Testing to Stage Liver Fibrosis in Patients with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* 2016; 13(5): 279-88
82. Oliveri F, Coco B, Ciccorossi P, et al. Liver stiffness in the hepatitis B virus carrier: a non-invasive marker of liver disease influenced by the pattern of transaminases. *World J Gastroenterol* 2008; 14(40): 6154-62
83. Arena U, Vizzutti F, Abraldes JG, et al. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut* 2008; 57(9): 1288-93
84. Stebbing J, Farouk L, Panos G, et al. A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44(3): 214-9
85. Gaia S, Carenzi S, Barilli AL, et al. Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 2011; 54(1): 64-71

5.3. Εργασία 3: Θεραπεία της ηπατίτιδας C σε ασθενείς με HIV/HCV συλλοίμωξη. Μελέτη ενός κέντρου.

HCV treatment in HIV/HCV co-infected patients. A single center, observational study

Περίληψη

Σκοπός: Η διαπίστωση της αποτελεσματικότητας των νεότερων, από του στόματος, DAA και των επιπλοκών που η θεραπεία αυτή συνεπάγεται. **Υλικό-Μέθοδος:** Όλοι οι ασθενείς με HIV/HCV συλλοίμωξη που παρακολούθηθηκαν από το εξωτερικό ιατρείο λοιμώξεων της Παθολογικής Φυσιολογίας του 'ΓΝΑ Λαϊκό' από 1/1/2015 έως 31/12/2017 αξιολογήθηκαν για πιθανή ένταξη στη μελέτη. Κριτήρια εισόδου στη μελέτη ήταν η ύπαρξη HIV/HCV συλλοίμωξης και η ηλικία 18-85 ετών. Κριτήριο αποκλεισμού ήταν η ύπαρξη καρκίνου με κακή πρόγνωση. Κατά την ένταξη του ασθενούς στη μελέτη γινόταν ελαστογραφία ήπατος και εργαστηριακός έλεγχος, με τον τελευταίο να επαναλαμβάνεται ανά τρίμηνο έως τη λήξη της παρακολούθησης. Η θεραπεία για την HCV λοίμωξη ακολουθούσε τις Ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες. Η παρακολούθηση των ασθενών συνεχιζόταν έως και 6 μήνες μετά την κάθαρση του HCV, με καταγραφή πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών των DAAs καθώς και επιπλοκών της HIV λοίμωξης. **Αποτελέσματα:** Στη μελέτη εντάχθηκαν 28 ασθενείς, με 25 εξ' αυτών να είναι άνδρες. Από τους ασθενείς της μελέτης 21 εμφάνιζαν αυξημένες τρανσαμινάσες κατά την ένταξη τους. Η διάμεση τιμή ελαστογραφίας ήταν 7.6 KPa, 11 ασθενείς εμφάνιζαν ίνωση F0-F1 κατά Metavir, 6 F2, 8 F3 και 3 F4. Από το σύνολο των ασθενών, 13 είχαν γονότυπο 1, 7 γονότυπο 3, 4 γονότυπο 2 και 4 γονότυπο 4. Πέντε ασθενείς είχαν HIV λοίμωξη σταδίου C κατά CDC. Μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) εμφάνισαν 26 από τους 28 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία (93%). Πριν τη χορήγηση των DAAs, 9 ασθενείς χρειάστηκαν μετατροπή της αντιρετροϊκής τους θεραπείας, λόγω αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων. Κανείς από τους ασθενείς δεν εμφάνισε επιδείνωση των δεικτών που σχετίζονται με τον HIV κατά τη διάρκεια της θεραπείας και κατά την παρακολούθηση.

Συμπεράσματα: Η θεραπεία με DAA στους ασθενείς με HIV/HCV συλλοίμωξη επιτυγχάνει υψηλά ποσοστά SVR, χωρίς σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα. Η μετατροπή της αντιρετροϊκής θεραπείας, όταν αυτή χρειάζεται, επιτρέπει την εκρίζωση της ηπατίτιδας C, χωρίς επιβάρυνση της HIV λοίμωξης.

Εισαγωγή

Περισσότερα από 2000000 άτομα παγκοσμίως πάσχουν από συλλοίμωξη από τον HCV και τον HIV (1). Μετά την εμφάνιση της ART, οι ασθενείς με HIV λοίμωξη εμφάνισαν σημαντική αύξηση του προσδόκιμου της ζωής τους (2). Παρόλ' αυτά η σχετιζόμενη με τον HCV ηπατική νόσος παραμένει ένα από τα κύρια αίτια νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών με HIV λοίμωξη, καθώς η HIV/HCV συλλοίμωξη, οδηγεί σε υψηλότερο ιϊκό φορτίο του HCV (3), ταχύτερο ρυθμό προόδου προς ηπατική ίνωση και κίρρωση, αυξημένο κίνδυνο άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης και εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου (Hepatocellular carcinoma, HCC), καθώς και αυξημένο κίνδυνο φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας (4-6).

Παρά το γεγονός ότι η επιτυχής θεραπεία της HCV λοίμωξης με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη (Pegylated Interferon/Ribavirin, PegIFN/RBV) μείωσε τη σχετιζόμενη με το ήπαρ καθώς και τη συνολική θνητότητα των ασθενών στο παρελθόν (7,8), τα ποσοστά εξάλειψης της HCV λοίμωξης ήταν χαμηλά ανάμεσα στους ασθενείς με HIV/HCV συλλοίμωξη (9), λόγω της κακής ανοχής της διπλής θεραπείας (9) και του χαμηλού ποσοστού της εμμένουσας ιολογικής ανταπόκρισης (Sustained Virological Response, SVR) των θεραπευομένων ασθενών (10,11). Η προσθήκη του telaprevir ή του boceprevir, των πρώτης-γενιάς αναστολέων της NS3/4A πρωτεάσης του HCV, για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C, οδήγησε σε υψηλότερα ποσοστά SVR (12,13), έχοντας σαν κόστος τις σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων αυτών (14), καθώς και σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με τα φάρμακα της συγχορηγούμενης ART (15,16).

Σήμερα, η θεραπεία των ασθενών με HIV/HCV συλλοίμωξη, χρησιμοποιώντας μια ποικιλία ισχυρών, καλύτερα ανεκτών, από του στόματος, DAA, επιτυγχάνει ποσοστά SVR έως 95%, στις κλινικές μελέτες (17-28). Επιπλέον, στις λίγες μελέτες πραγματικών συνθηκών που υπάρχουν για τα DAAs στους ασθενείς με HIV/HCV συλλοίμωξης, τα ποσοστά SVR πλησιάζουν το 90%, λίγο μικρότερο ποσοστό από ότι στις μελέτες των φαρμάκων (29-36). Παρόλ' αυτά φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μπορεί ακόμη να εμφανιστούν, οδηγώντας σε τροποποίηση της ART τους σε κάποιους ασθενείς, πριν την έναρξη ης θεραπείας με DAAs (37).

Διεξήγαμε μια μελέτη σε ένα τεταρτοβάθμιο νοσοκομείο στην Αθήνα, προσπαθώντας να εκτιμήσουμε την αποτελεσματικότητα των DAAs σε ασθενείς με HIV/HCV συλλοίμωξη, καθώς και τα προβλήματα που εμφανίζονται κατά τη θεραπεία των ασθενών.

Μέθοδοι

Η συγκεκριμένη έρευνα περιελάμβανε ασθενείς που παρακολούθηθηκαν από το εξωτερικό ιατρείο ειδικών λοιμώξεων (HIV) της 'Παθολογικής Φυσιολογίας' κλινικής του ΓΝΑ Λαϊκό από την 1/1/2015 έως την 31/12/2017. Κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν η HIV/HCV συλλοίμωξη και η ηλικία από 18 έως 85 έτη. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η ύπαρξη καρκίνου με κακή πρόγνωση, καθώς η θεραπεία για τον HCV αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς.

Η αντιϊκή θεραπεία επιλεγόταν σύμφωνα με τις Ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες. Όταν χρειαζόταν αλλαγή της ART αυτή γινόταν μετά από συνεννόηση με τη μονάδα HIV των ασθενών. Το ιατρικό ιστορικό των ασθενών λαμβανόταν μέσω συνέντευξης καθώς και από τον ιατρικό τους φάκελο. Την ημέρα ένταξης των ασθενών στη μελέτη γινόταν TE και λαμβανόταν εργαστηριακός έλεγχος, ο οποίος επαναλαμβάνόταν κάθε τρεις μήνες μέχρι τη διακοπή της παρακολούθησης. Οι ασθενείς που δεν επιτύγχαναν SVR επαναθεραπεύονταν σύμφωνα με τις Ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Όλοι οι ασθενείς παρακολουθούνταν για 6 μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας για τον HCV, ώστε να εκτιμηθεί εάν η πιθανή αλλαγή της ART είχε οδηγήσει σε επιδείνωση της κατάστασης του HIV, με την έννοια του υψηλότερου ιϊκού φορτίου ή της χαμηλότερης τιμής των CD4 λεμφοκυτάρων.

Η έρευνα εξετάσθηκε και εγκρίθηκε από την επιτροπή ηθικής του ΓΝΑ 'Λαϊκό', έγγραφη συγκατάθεση ελήφθη από κάθε ασθενή που πήρε μέρος στη μελέτη και το πρωτόκολλο της μελέτης συμμορφώνεται με τις δεοντολογικές κατευθυντήριες γραμμές της Προκήρυξης του Ελσίνκι (Εδιμβούργο, 2000).

Αποτελέσματα

Συνολικά 28 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με DAA κατά τη διάρκεια της προαναφερόμενης περιόδου, με 25 από αυτούς να είναι άνδρες. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 40 έτη (όρια 29-57)

και η διάμεση τιμή του BMI 24.4 (όρια 21-34.3). Τα επίπεδα των τρανσαμινασών ορού ήταν αυξημένα στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών κατά την ένταξη τους στη μελέτη (21/28, 75%), ενώ οι τιμές των αιμοπεταλίων και η ολική χολερυθρίνη ήταν φυσιολογικά σε όλους τους ασθενείς. Η διάμεση τιμή του HCV RNA κατά την ένταξη των ασθενών στη μελέτη ήταν 4.200.000 IU/ml (όρια 120.000 – 8.400.000) και η διάμεση τιμή της TE ήταν 7.6 KPa.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της TE, 11 ασθενείς εμφάνισαν τιμές συμβατές με ίνωση F0-F1 σύμφωνα με την κατάταξη κατά Metavir της ηπατικής ίνωσης, 6 ασθενείς F2, 8 ασθενείς F3 και 3 F4. Οι τιμές των FIB-4 και APRI ήταν 1.32 και 0.95 αντίστοιχα, με 3 ασθενείς σύμφωνα με το FIB-4 και 4 σύμφωνα με το APRI να θεωρούνται ως ασθενείς με σημαντική ηπατική ίνωση. Ο συχνότερα ανευρισκόμενος γονότυπος του HCV ήταν ο γονότυπος 1 (13 ασθενείς, 47%), ενώ ο γονότυπος 3 ανευρέθη σε 7 ασθενείς, ο γονότυπος 2 σε 4 και ο γονότυπος 4 σε 4 ασθενείς (εικόνα 1). Κανείς από τους ασθενείς δεν εμφάνιζε συλλοίμωση με τον HBV. Ο εργαστηριακός έλεγχος καθώς και η διάμεση διάρκεια των HCV και HIV λοιμώξεων κατά την έναρξη της μελέτης ανευρίσκονται στον Πίνακα 1.

Η ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ήταν το αίτιο της HIV λοίμωξης σε 23 (82%) ασθενείς και το σεξ σε 5. Έξι ασθενείς έκαναν χρήση ενδοφλεβίων ναρκωτικών κατά τη διάρκεια της ένταξης τους στη μελέτη. 5 ασθενείς (18%) είχαν σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS) και ήταν σταδίου C κατά CDC (38), 17 ήταν σταδίου A και 6 σταδίου B. Η διάμεση τιμή των CD4 λεμφοκυττάρων κατά την ένταξη των ασθενών στη μελέτη ήταν 559 κύτταρα/mm³ (όρια 11 - 1357) και κανείς ασθενής δεν είχε ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο για τον HIV (Πίνακας 1). Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν ART, κυρίως Abacavir/Lamivudine/Raltegravir ή Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate.

Πίνακας 1. Εργαστηριακός έλεγχος των ασθενών, καθώς και διάρκεια των HCV και HIV λοιμώξεων κατά την έναρξη της μελέτης και εργαστηριακός έλεγχος στο SVR

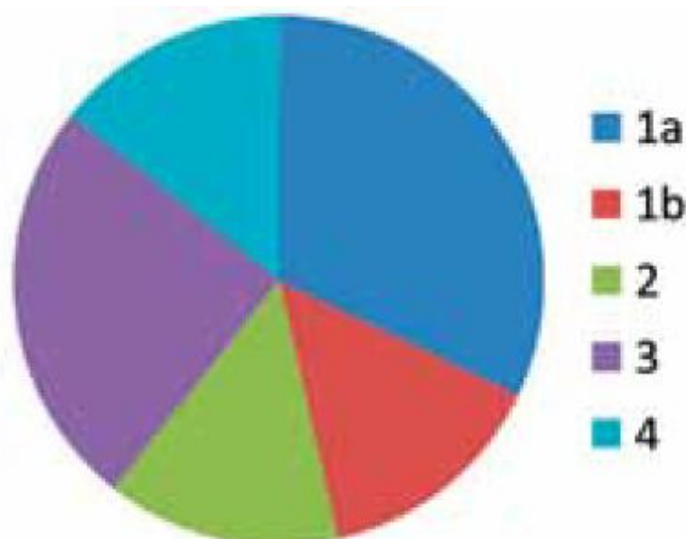
	Ημέρα 0	SVR	p value
AST (IU/ml) (διάμεση τιμή ,όρια)	50 (21-161)	18.5 (14-25)	0.0141
ALT (IU/ml) (διάμεση τιμή ,όρια)	58 (25-301)	14 (5-21)	0.0298
GGT (IU/ml) (διάμεση τιμή, όρια)	50 (30-120)	20 (13-67)	0.0198
ALP (IU/ml) (διάμεση τιμή, όρια)	72 (19-173)	64 (45-112)	0.2716
Χολερυθρίνη (mg/dl) (διάμεση τιμή, όρια)	0.55 (0.2-1.06)	0.57 (0.24-0.63)	0.4905
Αιμοπετάλια (Κ/μl) (διάμεση τιμή, όρια)	172 (129-361)	199 (154-226)	0.6942
CD4 λεμφοκύτταρα (διάμεση τιμή, όρια)	559 (11-1357)	528 (332-1562)	0.317
Μη ανιχνεύσιμο ιϊκό φορτίο HIV (αριθμός ασθενών)	19	18	n/a
Διάρκεια HCV λοίμωξης (μήνες)	95 (24-252)		
Διάρκεια HIV λοίμωξης (μήνες)	70 (24-304)		

AST: Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ALT: Αλανινική αμινοτρανσφεράση, GGT: γάμμα γλουταμυλ-τρανσφεράση, ALP: Αλκαλική φωσφατάση, HCV: Ιός ηπατίτιδας C, HIV: Ιός ανθρώπινης ανοσολογικής ανεπάρκειας, SVR: εμμένουσα ιολογική ανταπόκριση

Η πλειονότητα των ασθενών της μελέτης μας έλαβαν, για την HCV λοίμωξη, αγωγή που περιείχε sofosbuvir (22/28 78.5%) (Πίνακας 2). Από τους 28 ασθενείς που έλαβαν

θεραπευτική αγωγή, 26 (93%) πέτυχαν SVR. Ένας ασθενής διέκοψε τη θεραπεία 3 εβδομάδες μετά την έναρξη της λόγω υποτροπής στην κατάχρηση των ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών, ενώ ο άλλος ασθενής δεν πέτυχε SVR και έλαβε ξανά θεραπεία για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, επιτυγχάνοντας αυτή τη φορά SVR. Η ART τροποποιήθηκε σε 9 ασθενείς (32.1%) προ της έναρξης των DAA, λόγω πιθανών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων. Ο εργαστηριακός έλεγχος των ασθενών την ημερομηνία επίτευξης SVR φαίνεται επίσης στον πίνακα 1.

Εικόνα 1. Γονοτυπική ανάλυση του HCV στο σύνολο των εξεταζομένων ασθενών (αρ 28)



Τα επίπεδα των τρανσαμινασών και της γGT στον ορό ήταν σημαντικά χαμηλότερα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας για την HCV λοίμωξη, ενώ τα επίπεδα της ALP και της ολικής χολερυθρίνης δεν εμφάνισαν καμία αλλαγή (Πίνακας 1). Κανείς ασθενής δεν εμφάνισε επιδείνωση της HIV λοίμωξης, όσον αφορά τον αριθμό των CD4 λεμφοκυττάρων ή τη θετικοποίηση του ιϊκού φορτίου του HIV κατά τη διάρκεια των 6 μηνών της παρακολούθησης (Πίνακας 1).

Πίνακας 2. Θεραπευτικά σχήματα έναντι του HCV σε ασθενείς με HIV/HCV συλλοίμωξη (αρ 28)

Θεραπευτικό σχήμα	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό (%)
Sofosbuvir/Daclatasvir	3	10.7
Sofosbuvir/Ledipasvir	10	35.7
Sofosbuvir/Velpatasvir	9	32.2
Grazoprevir/Elbasvir	4	14.3
Ombitasvir/ Paritaprevir /Ritonavir	2	7.1

Συζήτηση

Η θεραπεία του HCV στους ασθενείς με HIV/HCV συλλοίμωξη αποτελούσε ένα σημαντικό πρόβλημα στην εποχή της ιντερφερόνης. Αντίθετα στην εποχή των DAA, οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει ποσοστά SVR έως 95% για την HCV λοίμωξη σε αυτή την υπομάδα των ασθενών. Σε μια ανάλυση 11, ήδη δημοσιευμένων, μελετών πραγματικών συνθηκών, κατά μέσο όρο 90% των ασθενών με HIV/HCV συλλοίμωξη που έλαβαν θεραπεία για την HCV λοίμωξη πέτυχαν SVR (39), ένα ποσοστό παραπλήσιο με τους ασθενείς με HCV μονολοίμωξη.

Στη δική μας έρευνα πραγματικών συνθηκών, η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών μας πέτυχε SVR για την HCV λοίμωξη, με 26/28 που έλαβαν θεραπεία (92.9%) και τους 26/27 που την τελείωσαν (96,3%), χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε 9 (32.1%) ασθενείς χρειάστηκε αλλαγή της αντιρετροϊκής τους αγωγής πριν την έναρξη της θεραπείας για τον HCV, λόγω φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων. Παρόλ' αυτά όλες οι αλλαγές

αποδείχθηκε ότι ήταν ασφαλείς όσον αφορά την HIV λοίμωξη, καθώς κανένας ασθενής δεν εμφάνισε πτώση των CD4 λεμφοκυττάρων ή αύξηση του ιϊκού φορτίου του HIV.

Συνολικά η μελέτη μας αποδεικνύει ότι η θεραπεία των ασθενών με HIV/HCV συλλοίμωξη, στην εποχή των DAAs, επιτυγχάνει υψηλά ποσοστά SVR με ελάχιστα, ή και καθόλου, ανεπιθύμητα συμβάντα. Επιπλέον η ART μπορεί με ασφάλεια να τροποποιηθεί προ της έναρξης των DAAs, σε μια προσπάθεια να αποφευχθούν φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, χωρίς να προκληθεί πρόβλημα στην κατάσταση του HIV των ασθενών.

Βιβλιογραφία

1. Platt L, Easterbrook P, Gower E, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: A global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:797–808
2. Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): A multicohort collaboration. *Lancet* 2014; 384:241–248
3. Mena A, Meijide H, Rodriguez-Osorio I, et al. Liver-related mortality and hospitalizations attributable to chronic hepatitis C virus coinfection in persons living with HIV. *HIV Med* 2017; 18:685–689
4. Brau N, Salvatore M, Rios-Bedoya CF, Fernandez-Carbia A, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol* 2006; 44:47–55
5. Klein MB, Althoff KN, Jing Y, et al. Risk of end-stage liver disease in HIV-viral hepatitis coinfecting persons in North America from the early to modern antiretroviral therapy eras. *Clin Infect Dis* 2016; 63:1160–1167
6. Garisson KL, German P, Mogalian E, Mathias A. The drug drug interaction potential of antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Drug Metab Dispos* 2018; 46:1212–1225
7. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, et al. A sustained virologic response reduces risk of all cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:509–516.e1
8. Limketai BN, Mehta SH, Sutcliffe CG, et al. Relationship of liver disease stage and antiviral therapy with liver-related events and death in adults coinfecting with HIV/HCV. *JAMA* 2012; 308:370–378
9. Kovari H, Ledergerber B, Cavassini M, et al. High hepatic and extrahepatic mortality and low treatment uptake in HCV-coinfecting persons in the Swiss HIV cohort study between 2001 and 2013. *J Hepatol* 2015; 63:573–580

10. Rodriguez-Torres M, Slim J, Bhatti L, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV HCV genotype 1 coinfecting patients: A randomized international trial. *HIV Clin Trials* 2012; 13:142–152
11. Mehta SH, Lucas GM, Mirel LB, et al. Limited effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C in an urban HIV clinic. *AIDS* 2006; 20:2361–2369
12. Cotte L, Braun J, Lascoux-Combe C, et al. Telaprevir for HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients failing treatment with pegylated interferon/ribavirin (ANRS HC26 TelapreVIH): An open-label, single-arm, phase 2 trial. *Clin Infect Dis* 2014; 59:1768–1776
13. Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, et al. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: A randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:597–605
14. Romero-Gomez M, Berenguer M, Molina E, Calleja JL. Management of anemia induced by triple therapy in patients with chronic hepatitis C: Challenges, opportunities and recommendations. *J Hepatol* 2013; 59:1323–1330
15. Burger D, Back D, Buggish P, et al. Clinical management of drug-drug interactions in HCV therapy: Challenges and solutions. *J Hepatol* 2013; 58:792–800
16. Wilby KJ, Greanya ED, Ford JA, et al. A review of drug interactions with boceprevir and telaprevir: Implications for HIV and transplant patients. *Ann Hepatol* 2012; 11:179–185
17. Dieterich D, Rockstroh JK, Orkin C, et al. Simeprevir (TMC435) with pegylated interferon/ribavirin in patients coinfecting with HCV genotype 1 and HIV-1: A phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2014; 59:1579–1587
18. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA* 2014; 312:353–361
19. Molina JM, Orkin C, Iser DM, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): A multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet* 2015; 385:1098–1106

20. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. *JAMA* 2015; 313:1232–1239
21. Naggie S, Cooper C, Saag M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* 2015; 373:705–713
22. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): A randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet* 2015; 385:1087–1097
23. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): A non-randomised, open label trial. *Lancet HIV* 2015; 2:e319–e327
24. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* 2015; 373:714–725
25. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: A randomized trial. *JAMA* 2015; 313:1223–1231
26. Wyles D, Brau N, Kottlil S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for the treatment of hepatitis C virus in patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1: An open-label, phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2017; 65:6–12
27. Rockstroh J, Lacombe K, Viani RM, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients co-infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus-1: The EXPEDITION-2 study. *J Hepatol* 2017; 66(Suppl):S102–S103
28. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, et al. Glecaprevir–pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. *N Engl J Med* 2018; 378:354–369

29. Falade-Nwulia O, Sutcliffe C, Moon J, et al. High hepatitis C cure rates among black and nonblack human immunodeficiency virus-infected adults in an urban center. *Hepatology* 2017; 66:1402–1412
30. Hawkins C, Grant J, Ammerman LR, et al. High rates of hepatitis C virus (HCV) cure using direct-acting antivirals in HIV/HCV-coinfected patients: A real world perspective. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71:2642–2645
31. Del Bello D, Cha A, Sorbera M, et al. Real-world sustained virologic response rates of sofosbuvir-containing regimens in patients coinfecting with hepatitis C and HIV. *Clin Infect Dis* 2016; 62:1497–1504
32. Lacombe K, Fontaine H, Dhiver C, et al. Real-world efficacy of daclatasvir and sofosbuvir, with and without ribavirin, in HIV/HCV coinfecting patients with advanced liver disease in a French early access cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 75:97–107
33. Rockstroh JK, Ingiliz P, Petersen J, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, in real-world patients with HIV-HCV coinfection and advanced liver disease. *Antivir Ther* 2017; 22:225–236
34. Milazzo L, Lai A, Calvi E, et al. Direct-acting antivirals in hepatitis C virus (HCV)-infected and HCV/HIV-coinfected patients: Real-life safety and efficacy. *HIV Med* 2017; 18:284–291
35. Sogni P, Gilbert C, Lacombe K, et al. All-oral direct-acting antiviral regimens in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with cirrhosis are efficient and safe: Real-life results from the prospective ANRS CO13-HEPAVIH cohort. *Clin Infect Dis* 2016; 63:763–770
36. Bhattacharya D, Belperio PS, Shahoumian TA, et al. Effectiveness of all-oral antiviral regimens in 996 human immunodeficiency virus/hepatitis C virus genotype 1-coinfected patients treated in routine practice. *Clin Infect Dis* 2017; 64:1711–1720
37. Bruno G, Saracino A, Scudeller L, et al. HCV mono-infected and HIV/HCV co-infected individuals treated with direct-acting antivirals: To what extent do they differ? *Int J Infect Dis* 2017; 62:64–71

38. Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, et al. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years – United States, 2008. *MMWR Recomm Rep* 2008; 57:1–12

39. Sikavi C, Najarian L, Saab S. Similar sustained virologic response in real-world and clinical trial studies of hepatitis C/human immunodeficiency virus coinfection. *Dig Dis Sci* 2018; 63:2829–2839

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Παράρτημα 1. Τα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν στην ART των ασθενών της μελέτης, ελάχιστη και μέγιστη διάρκεια θεραπείας με κάθε φάρμακο (σε μήνες), καθώς και διάμεσος χρόνος (σε μήνες) θεραπείας με κάθε φάρμακο. Ο κάθε ασθενής συνήθως ελάμβανε περισσότερα από 1 φάρμακα ταυτόχρονα.

Φαρμακευτική κατηγορία	Φάρμακο	Αριθμός ασθενών	Ελάχιστη διάρκεια	Μέγιστη διάρκεια	Μέση διάρκεια
NRTI	ZIDOVUDINE	52	2	313	115.5
	DIDANOSINE	24	6	199	97.5
	STAVUDINE	10	7	195	54
	LAMIVUDINE_3TC	86	1	282	102.5
	EMRICITABINE	100	2	135	40.5
	TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE	106	2	154	52.5
	ZALCITABINE	5	11	110	30
	TENOFOVIR ALAFENAMIDE	2	6	6	6
	ABACAVIR	46	1	128	24
	Σύνολο κατηγορίας	161	2	606	160
NNRTI	EFAVIRENZ	61	1	168	64
	RILPIVIRINE	9	3	42	16
	ETRAVIRINE	5	27	86	60
	NEVIRAPINE	5	1	94	53
	Σύνολο κατηγορίας	71	1	192	61
P-INHIB	LOPINAVIR	45	4	196	82
	RITONAVIR	81	4	282	72
	DARUNAVIR	23	9	88	33
	INDINAVIR	19	16	211	73
	SAQUINAVIR	8	41	168	86
	FOSAMPRENAVIR	5	24	118	88
	TIPRANAVIRE	2	3	74	38.5
	Σύνολο κατηγορίας	88	8	450	134
INT-INHIB	ATAZANAVIR	10	23	133	39.5
	DOLUTEGRAVIR	19	1	23	7
	ELVITEGRAVIR	11	3	35	8
	RALTEGRAVIR	35	1	112	27
	Σύνολο κατηγορίας	71	1	149	23
Ανταγωνιστής CCR5	MARAVIROC	4	12	60	45.5
Αναστολέας σύντηξης HIV	ENFUVIRTIDE	3	30	76	74
Φαρμακοκινητικός ενισχυτής	COMBICISTAT	12	1	35	8

NRTI: Νουκλεοσιδικοί αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης, NNRTI: Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης, P-INHIB: Αναστολείς πρωτεάσης, INT-INHIB: αναστολείς ιντεγκράσης, HIV: Ιός ανθρώπινης ανοσολογικής ανεπάρκειας