



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**  
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΡΙΣΑΣ**

**Διευθυντής: Καθηγητής Γ.Ν. Νταλέκος**

---

**Διδακτορική Διατριβή**

**«Η φυσική ιστορία της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της  
ηπατίτιδας Β σε ασθενείς της Κεντρικής Ελλάδας»**

Υπό του

**Κωνσταντίνου Ν. Γαλάνη**

Επισκέπτη Υγείας, MSc, Πανεπιστημιακού Ηπατολογικού Ιατρείου

Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής ΠΓΝΛ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2018

© 2018 ΓΑΛΑΝΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

**Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής, (2<sup>η</sup>/20-09-2018 Συνεδρίαση της Συνέλευσης του Τμήματος Ιατρικής):**

**1<sup>ος</sup> Εξεταστής (Επιβλέπων): Νταλέκος Ν. Γεώργιος,** Καθηγητής Παθολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**2<sup>ος</sup> Εξεταστής: Ρηγοπούλου Ειρήνη,** Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**3<sup>ος</sup> Εξεταστής: Μακαρίτσης Κωνσταντίνος,** Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**4<sup>ος</sup> Εξεταστής: Κουκούλης Γεώργιος,** Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**5<sup>ος</sup> Εξεταστής: Γατσέλης Νικόλαος,** Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**6<sup>ος</sup> Εξεταστής: Ζάχου Καλλιόπη,** Επίκουρος Καθηγήτρια Παθολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**7<sup>ος</sup> Εξεταστής: Ντάιος Γεώργιος,** Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

# Η φυσική ιστορία της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας B σε ασθενείς της Κεντρικής Ελλάδας

**ΓΑΛΑΝΗΣ Ν. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2018

## ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Νταλέκος Ν. Γεώργιος**, Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας  
(Επιβλέπων)
2. **Ρηγοπούλου Ειρήνη**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. **Μακαρίσης Κωνσταντίνος**, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- Risk and risk factors of hepatocellular carcinoma (HCC) in Caucasian chronic hepatitis B (CHB) patients with or without cirrhosis treated with entecavir (ETV) or tenofovir (TDF), GV Papatheodoridis, G Dalekos, C Yurdaydin, J Goulis, P Arends, M Buti, V Sypsa, S Manolakopoulos, G Mangia, N Gatselis, O Keskin, S Savvidou, B Hansen, C Papaioannou, K Galanis, R Idilman, M Colombo, R Esteban, HLA Janssen, P Lampertico, AASLD, J Hepatol 2013, Oct;58(4)Suppl:95-96
- Page-B: Risk score for hepatocellular carcinoma (HCC) development in Caucasian chronic hepatitis B (CHB) patients receiving entecavir (ETV) or tenofovir (TDF), GV Papatheodoridis, G Dalekos, C Yurdaydin, J Goulis, P Arends, M Buti, V Sypsa, S Manolakopoulos, G Mangia, N Gatselis, O Keskin, S Savvidou, B Hansen, C Papaioannou, K Galanis, R Idilman, M Colombo, R Esteban, HLA Janssen, P Lampertico, EASL, J Hepatol 2014, Apr;60(1):435 doi.org/10.1016/S0168-8278(14)61235-6
- Timing of hepatocellular carcinoma (HCC) development and predictability of a modified PAGE-B risk score in Caucasian chronic hepatitis B (CHB) patients treated with entecavir (ETV) or tenofovir (TDF), Papatheodoridis, G Dalekos, C Yurdaydin, J Goulis, P Arends, M Buti, V Sypsa, S Manolakopoulos, G Mangia, N Gatselis, O Keskin, S Savvidou, B Hansen, C Papaioannou, K Galanis, R Idilman, M Colombo, R Esteban, HLA Janssen, P Lampertico, AASLD, J Hepatol 2014, Oct;60(4)Suppl:333-334
- Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. GV Papatheodoridis, G Dalekos, C Yurdaydin, J Goulis, P Arends, M Buti, V Sypsa, S Manolakopoulos, G Mangia, N Gatselis, O Keskin, S Savvidou, B Hansen, C Papaioannou, K Galanis, R Idilman, M Colombo, R Esteban, HLA Janssen, P Lampertico, J Hepatol 2015; Feb;62(2):363-70
- Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) στη Θεσσαλία, Κ.Γαλάνης, Ε.Ι. Ρηγοπούλου, Ν.Γατσέλης, Κ.Ζάχου, Γ.Παπαδάμου, Γ.Ν.Νταλέκος, 14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο, 2015
- Excellent 5-year survival in Caucasian chronic hepatitis b (CHB) patients with or without cirrhosis under longterm entecavir (ETV) or tenofovir (TDF) therapy and the impact of hepatocellular carcinoma (HCC). G. Papatheodoridis, G. Dalekos, C. Yurdaydin, M. Buti, V. Sypsa, J. Goulis, J.L. Calleja, H. Chi, S. Manolakopoulos, G.

Mangia, N. Gatselis, O. Keskin, S. Savvidou, J. De La Revilla, B.E. Hansen, I. Vlachogiannakos, K. Galanis, R. Idilman, M. Colombo, R. Esteban, H.L. Janssen, P. Lampertico. J Hepatol 2015; Volume 62, Supplement 2: Pages S559-S560

- Decreasing risk of hepatocellular carcinoma (HCC) development after the first 5 years of entecavir (ETV) or tenofovir (TDF) therapy in Caucasian chronic hepatitis B (CHB) patients. George V. Papatheodoridis, Ramazan Idilman, George N. Dalekos, Maria Buti, Heng Chi, Florian van Bömmel, José Luís Calleja, Vana Sypsa, Ioannis Goulis, Spilios Manolakopoulos, Federica Invernizzi, Spyros I. Siakavellas, Onur Keskin, Nikolaos Gatselis, Bettina E. Hansen, Maria Lehretz, Juan de la Revilla, Savvoula Savvidou, Anastasia Kourikou, Floriana Facchetti, Jiannis Vlachogiannakos, Kostas Galanis, Cihan Yurdaydin, Thomas Berg, Massimo Colombo, Rafael Esteban, Harry L. Janssen, Pietro Lampertico. Hepatology 2015; Volume 62, Number 1 (suppl):1188a
- Hepatocellular carcinoma (HCC) is the only factor affecting the excellent survival of Caucasian chronic hepatitis B (CHB) patients with or without compensated cirrhosis under long-term entecavir (ETV) or tenofovir (TDF) therapy. Papatheodoridis, G Dalekos, C Yurdaydin, J Goulis, P Arends, M Buti, V Sypsa, S Manolakopoulos, G Mangia, N Gatselis, O Keskin, S Savvidou, B Hansen, C Papaioannou, K Galanis, R Idilman, M Colombo, R Esteban, HLA Janssen, P Lampertico, AASLD, Hepatology 2016;64 suppl 1:35A36A
- PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. George Papatheodoridis, George Dalekos, Vana Sypsa, Cihan Yurdaydin, Maria Buti, John Goulis, Jose Luis Calleja, Heng Chi, Spilios Manolakopoulos, Giampaolo Mangia, Nikolaos Gatselis, Onur Keskin, Savvoula Savvidou, Juan de la Revilla, Bettina E. Hansen, Ioannis Vlachogiannakos, Kostantinos Galanis, Ramazan Idilman, Massimo Colombo, Rafael Esteban, Harry L.A. Janssen, Pietro Lampertico. J Hepatol. 2016, Jul;64:800–806
- The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B, Papatheodoridis G, Idilman R, Dalekos GN, Buti M, Chi H, van Boemmel F, Calleja JL, Sypsa V, Goulis J, Manolakopoulos S, Longlio A, Siakavellas S, Keskin O, Gatselis N, Hansen BE, Lehretz M, de la Revilla J, Savvidou S, Kourikou A, Vlachogiannakos I, Galanis K, Yurdaydin C, Berg T, Colombo M, Esteban R, Janssen HL, Lampertico P. J Hepatol. 2017, Nov;66(5):1444-1453. doi: 10.1002/hep.29320. Epub 2017 Oct 11.

- Eight-year survival in chronic hepatitis B patients under long-term entecavir or tenofovir therapy is similar to the general population, Papatheodoridis GV, Sypsa V, Dalekos G, Yurdaydin C, van Boemmel F, Buti M, Goulis J, Calleja JL, Chi H, Manolakopoulos S, Loglio A, Siakavellas S, Gatselis N, Keskin O, Lehretz M, Savvidou S, de la Revilla J, Hansen BE, Kourikou A, Vlachogiannakos I, Galanis K, Idilman R, Colombo M, Esteban R, Janssen HLA, Berg T, Lampertico P. *J Hepatol*. 2018, Jun;68(6):, 1129–1136. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.031.
- "Prediction and Need for Surveillance of Hepatocellular Carcinoma (HCC) Development after the First 5 Years of Entecavir (ETV) or Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Therapy in Caucasian Chronic Hepatitis B (CHB) Patients of the PAGE-B Cohort" has been selected for oral presentation at The Liver Meeting® AASLD, 2018 in San Francisco. (Abstract #4439, Monday, November 12, 8:00 AM – 9:30 AM, Moscone, Hall D General Session).
- "ALT Levels and Risk of Hepatocellular Carcinoma (HCC) in Caucasian Chronic Hepatitis B (CHB) Patients Under Long-Term Therapy with Entecavir (ETV) or Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)" has been selected for oral presentation at The Liver Meeting® AASLD 2018 in San Francisco. (Abstract #4462 Monday, November 12, 4:00 PM – 5:30 PM, Moscone, Room 157/160).

**Συντ. βιογραφικό:** Απόφοιτος ΑΤΕΙ Επισκεπτών Υγείας / Αθήνα, MSc Διοίκησης Μονάδων Υγείας Ελληνικού Ανοικτού Πανεπιστημίου / Πάτρα, Υπεύθυνος καταγραφής των ιογενών ηπατιτίδων Β & C στην Θεσσαλία της Πολυκεντρικής Διεθνούς Μελέτης COHORT του Κ.Ε.Ε.Λ.Π.ΝΟ / Υπουργείο Υγείας, Εξειδικευθείς στο Πρόγραμμα «Οικονομία-Διοίκηση-Επιχειρήσεις» ετήσιας διάρκειας του ΙΔΕΚΕ / Υπουργείο Εθνικής Παιδείας και Θρησκευμάτων, Διδακτικό Προσωπικό 1<sup>ου</sup> Δημόσιου ΙΕΚ Λάρισας, Πεδίο: Δημόσια και Κοινωνική Υγιεινή / Συγγραφή διδακτικών σημειώσεων, Δημοσιεύσεις, Αναφορές, Σειρά ενημερωτικών δράσεων / Αγωγή Υγείας στην Κεντρική Ελλάδα για την πρόληψη και μετάδοση των ιογενών ηπατιτίδων.

## Πίνακας Περιεχομένων

<b>Πρόλογος</b> .....	12
Περίληψη στην Ελληνική.....	15
Περίληψη στην Αγγλική (Abstract).....	19
<b>Γενικό μέρος</b> .....	23
Κεφάλαιο Α.....	24
Ηπατίτιδα Β.....	24
1. Επιδημιολογία.....	24
2. Η επιδημιολογία της HBV λοίμωξης στην Ελλάδα.....	27
3. Τρόποι μετάδοσης του HBV.....	30
4. Ομάδες υψηλού κινδύνου.....	34
Κεφάλαιο Β.....	35
Ο ιός.....	35
1. Η δομή του ιού HBV .....	35
2. Πολλαπλασιασμός του HBV .....	39
3. Μεταλλάξεις του HBV.....	43
4. Γονότυποι του HBV .....	45
Κεφάλαιο Γ.....	47
Παθογενετικοί μηχανισμοί και φυσική ιστορία HBV λοίμωξης.....	47
1. Παθογενετικοί μηχανισμοί HBV λοίμωξης.....	47
2. Φυσική ιστορία της λοίμωξης απο τον HBV και νέα ονοματολογία .....	49
3. Οξεία ηπατίτιδα Β.....	56
4. Χρόνια ηπατίτιδα Β .....	57
5. Ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) και χρόνια ηπατίτιδα Β .....	60



6. Χρόνια ηπατίτιδα Β και ο ιός της ηπατίτιδας δέλτα (HDV).....	64
7. Χρόνια ηπατίτιδα Β και χρήση οινόπνεύματος.....	65
Κεφάλαιο Δ.....	66
Διάγνωση και παρακολούθηση ασθενών με ηπατίτιδα Β.....	66
1. Εκτίμηση του ασθενούς με HBV λοίμωξη.....	66
2. Διάγνωση της HBV λοίμωξης.....	67
3. Εκτίμηση της ίνωσης (βιοψία και ελαστογραφία ήπατος).....	74
Κεφάλαιο Ε.....	75
Προφύλαξη έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β.....	75
1. Παθητική ανοσοποίηση.....	76
2. Ενεργητική ανοσοποίηση.....	77
3. Η αξία των προγραμμάτων μαζικού εμβολιασμού .....	80
Κεφάλαιο ΣΤ.....	81
Θεραπεία.....	81
1. Ιντερφερόνες.....	86
1.1 Ιντερφερόνες και επίδραση στη φυσική πορεία της HBV λοίμωξης.....	88
2. Νουκλεοσ(τ)τιδικά ανάλογα (NAs).....	90
2.1 Λαμβουδίνη.....	91
2.2 Αδεφοβίρη.....	93
2.3 Εντεκαβίρη.....	93
2.4 Τελμπιβουδίνη.....	94
2.5 Τενοφοφίρη.....	94
3. Θεραπευτικά συμπεράσματα.....	95

4. Θεραπευτικά εμβόλια.....	97
5. Επίδραση της θεραπείας με νουκλεο(τ)τιδικά ανάλογα (NAs) στη φυσική ιστορία της νόσου.....	98
6. Τρέχουσες δυνατότητες για εξάλειψη της ηπατίτιδας Β.....	100
7. Βιβλιογραφία.....	104
<b>Ειδικό μέρος</b> .....	<b>138</b>
1 Εισαγωγή .....	139
2 Ασθενείς και Μέθοδοι .....	140
3 Στατιστική ανάλυση .....	144
4 Αποτελέσματα .....	145
4.1 Βασικά επιδημιολογικά, κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα ασθενών .....	145
4.2 Γεωγραφική κατανομή των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β με καταγωγή από τη Θεσσαλία (n=1632) .....	156
4.3 Γεωγραφική κατανομή των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β με τόπο κατοικίας στη Θεσσαλία (n=1905).....	157
4.4 Χαρακτηριστικά ασθενών κατά την αρχική εκτίμηση ανάλογα με τη φάση της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β.....	159
4.5 Διαχρονικές μεταβολές των επιδημιολογικών και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β (περίοδος 1999-2010 έναντι 2011-2016) .....	161
4.6 Έκβαση των ασθενών - προγνωστικά κριτήρια.....	164
4.6.1 Απώλεια του αντιγόνου επιφανείας κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (n=1910).....	164
4.6.2 Συνολική έκβαση των ασθενών (Περίγραμμα).....	166
4.6.3 Θεραπεία και ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.....	167
4.6.4 Ανάπτυξη κίρρωσης σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (n=415).....	169
4.6.5 Ανάπτυξη ρήξης της αντιρρόπησης σε κίρρωτικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (n=156) .....	172

4.6.6	Ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ανεξάρτητα από την παρουσία κίρρωσης κατά την αρχική εκτίμηση (n=531) .	175
4.6.7	Θάνατος σχετιζόμενος με την ηπατική νόσο σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (n=596) .....	179
4.6.8	Διαχρονικές μεταβολές ανταπόκρισης στη θεραπεία και εξέλιξης της νόσου.....	182
4.7	Ανάλυση σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β υπό εντεκαβίρη (ETV) τενοφοβίρη (TDF).....	184
4.7.1	Επίπτωση και προγνωστικοί παράγοντες ΗΚΚ σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β χωρίς ή με κίρρωση (αντιρροπούμενη) υπό εντεκαβίρη (ETV) ή τενοφοβίρη (TDF).....	184
4.7.2	Εκτίμηση του PAGE-B risk score σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β υπό ETV ή TDF .....	190
4.7.3	Εκτίμηση ανάπτυξης ΗΚΚ κατά την πρώτη ή δεύτερη πενταετία υπό αγωγή με ETV/TDF .....	192
4.7.4	Επιβίωση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β υπό ETV/TDF .....	194
5	Συζήτηση - Συμπεράσματα .....	202
5.1	Συμπεράσματα από την ανάλυση στο σύνολο των ασθενών .....	202
5.2	Συμπεράσματα από την ανάλυση των ασθενών υπό αγωγή με τα νεότερα από του στόματος αντιικά (ETV/TDF) .....	204
5.3	Γενικά συμπεράσματα.....	209
6	Βιβλιογραφία .....	210

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η μόλυνση από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) παραμένει στις μέρες μας ένα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας με μεταβαλλόμενη επιδημιολογία σε παγκόσμια κλίμακα. Παρουσιάζει ευρεία γεωγραφική κατανομή και ενδημεί κυρίως στην Ασία, τη Λατινική Αμερική, τη Νότια Ευρώπη και την Αφρική. Ωστόσο υπάρχει μεγάλη γεωγραφική διακύμανση μεταξύ περιοχών με χαμηλή (<2%) και περιοχών με υψηλή (>8%) ενδημικότητα. Σε παγκόσμια κλίμακα ο αριθμός των ατόμων με χρόνια ηπατίτιδα Β υπολογίζεται σε 240 εκατομμύρια με τον επιπολασμό της νόσου να βαίνει μειούμενος σε περιοχές υψηλής ενδημικότητας λόγω βελτιώσεων του κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου, των προγραμμάτων καθολικού εμβολιασμού του πληθυσμού και πιθανά της αποτελεσματικής αντιικής θεραπείας. Εκτιμάται ότι 2 περίπου δισεκατομμύρια άνθρωποι, σχεδόν το 1/3 του συνολικού πληθυσμού του πλανήτη, έχουν θετικούς ορολογικούς δείκτες σχετιζόμενους με προηγούμενη ή συνεχιζόμενη λοίμωξη από τον HBV. Ο ετήσιος κίνδυνος ανάπτυξης ηπατικής νόσου σχετιζόμενης με τον HBV στους ασθενείς με χρόνια λοίμωξη είναι 15–25%. Οι φορείς του HBV αφενός αποτελούν δεξαμενή συνεχούς διασποράς της λοίμωξης και αφετέρου τα ίδια αυτά άτομα κινδυνεύουν από τις μακροχρόνιες επιπλοκές της λοίμωξης (ανάπτυξη κίρρωσης, πυλαίας υπέρτασης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου). Επιπλέον, οι θάνατοι σχετιζόμενοι με κίρρωση ή/και ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ) λόγω χρόνιας ηπατίτιδας Β αυξήθηκαν κατά 33% μεταξύ 1990 και 2013 (>686,000 περιπτώσεις ασθενών το 2013 παγκοσμίως).

Η Ελλάδα κατατάσσεται πλέον στις χώρες με χαμηλή ενδημικότητα, δηλαδή με επιπολασμό <2%, με τις τελευταίες μελέτες να παρουσιάζουν μια μείωση του επιπολασμού και το εκτιμώμενο ποσοστό του στο γενικό πληθυσμό το 2016 να οριοθετείται στο 1,74% (με διόρθωση 1,88%) από το Εργαστήριο Υγιεινής Επιδημιολογίας & Ιατρικής Στατιστικής της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών (Στοιχεία από την Εθνική Επιδημιολογική Μελέτη Λοιμωδών Νοσημάτων “Hrgolipsis”). Βέβαια, η ανάλυση του επιπολασμού της ηπατίτιδας Β στην Ελλάδα είναι δύσκολη, γιατί αφενός υπάρχουν μεγάλες διακυμάνσεις ακόμα και σε γειτονικές περιοχές και αφετέρου υπάρχουν διαφορές ανάλογα με την ηλικιακή σύνθεση και τα ειδικά χαρακτηριστικά των εξεταζόμενων πληθυσμών. Έτσι, είναι απαραίτητες μελέτες μεγάλης κλίμακας και ευρείας ηλικιακής κατανομής, για μεγάλο χρονικό διάστημα στο σύνολο των περιοχών της Ελλάδας, αφού έως και σήμερα σε ορισμένες γεωγραφικές περιφέρειες τα στοιχεία είναι ανύπαρκτα.

Η μέχρι τώρα έρευνα έχει δείξει πως η ισορροπία ανάμεσα στον ιικό πολλαπλασιασμό και στην ανοσολογική απάντηση του ξενιστή καθορίζει την φυσική ιστορία της HBV λοίμωξης. Αντίστοιχα, παράγοντες που επηρεάζουν επίσης στην εξέλιξη της νόσου αποτελούν η ηλικία κατά την διάρκεια της μόλυνσης, το φύλο, η επιμόλυνση με άλλους ιούς και η κατανάλωση αλκοόλ. Η πλειοψηφία των μελέτων που έχουν επιχειρήσει να αποτυπώσουν τη φυσική εξέλιξη της νόσου, δείχνουν ότι ηλικία μεγαλύτερη των 40 ετών με συνοδό παρουσία ασκίτη αποτελούν κακά προγνωστικά σημεία, ενώ οι γυναίκες φαίνεται να έχουν τη λιγότερο κακή πρόγνωση. Επίσης, φαίνεται ότι γεωγραφικές και ηλικιακές διαφορές των ασθενών που μελετήθηκαν σχετίζονται με τη διαφοροποίηση της φυσικής ιστορίας της νόσου. Επιπλέον, οι μέχρι τώρα μελέτες για την πρόγνωση των χρόνιων ασυμπτωματικών φορέων του HBV δείχνουν ότι είναι καλή. Τέλος, οι υπάρχουσες αποτελεσματικές θεραπείες με τα νεότερα αντιικά τα οποία χαρακτηρίζονται από υψηλό φραγμό αντοχής, έχει δειχθεί ότι μπορεί να τροποποιήσουν τη φυσική πορεία της νόσου. Όσον αφορά το ενδεχόμενο ανάπτυξης ΗΚΚ, πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη από 5 χώρες, στην οποία συμπεριλήφθησαν 255 ασθενείς της παρούσας μελέτης, επιβεβαιώνει την μακροχρόνια χρησιμότητα και ασφάλεια της εντεκαβίρης (ETV) και της τενοφοβίρης (TDF) σε σχέση με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η μελέτη επιδημιολογικών χαρακτηριστικών και η αποτύπωση της εξέλιξης της νόσου σε μία μεγάλη σειρά 1910 διαδοχικών ασθενών που παρακολουθούνται τα τελευταία 16 έτη (1999-2016) στο Ηπατολογικό Ιατρείο της Παθολογικής Κλινικής και του Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Έμφαση δόθηκε στον κίνδυνο και στους παράγοντες που σχετίζονται με την εξέλιξη της νόσου σε κίρρωση, ρήξη της αντιρρόπησης, ανάπτυξη ΗΚΚ, θάνατο σχετιζόμενο με το ηπατικό νόσημα. Επίσης, μελετήθηκαν επιδημιολογικές μεταβολές κατά την πορεία των τελευταίων χρόνων, με στόχο την καλύτερη ανάδειξη-κατανόηση του προβλήματος της χρόνιας HBV λοίμωξης στην Κεντρική Ελλάδα και τελικά τον σχεδιασμό στοχευμένων προγραμμάτων αγωγής υγείας και πρόληψης.

Κλείνοντας, με μεγάλο σεβασμό, θα ήθελα από καρδιάς να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Νταλέκο, την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Ρηγοπούλου, τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Μακαρίτη και τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Γατσέλη για τις

πολύτιμες συμβουλές, τις ουσιώδεις κατευθύνσεις και παρατηρήσεις τους καθ' όλη τη διάρκεια μέχρι και την ολοκλήρωση της διατριβής.

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ (ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ)**

### ***Εισαγωγή - Σκοπός***

Η μόλυνση από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) παραμένει στις μέρες μας ένα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας με μεταβαλλόμενη επιδημιολογία λόγω διαφόρων παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των προγραμμάτων εμβολιασμού και της μετανάστευσης του πληθυσμού. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η μελέτη επιδημιολογικών χαρακτηριστικών και η αποτύπωση της εξέλιξης της νόσου στην Κεντρική Ελλάδα.

### ***Ασθενείς και Μέθοδοι***

Συμπεριελήφθησαν 1910 διαδοχικοί ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β που παρακολουθούνται τα τελευταία 16 έτη (1999-2016) στο Ηπατολογικό Ιατρείο της Παθολογικής Κλινικής και του Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Προσδιορίστηκε ο κίνδυνος και οι παράγοντες που σχετίζονται με την εξέλιξη της νόσου σε κίρρωση, ρήξη της αντιρρόπησης, ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ), θάνατο σχετιζόμενο με το ηπατικό νόσημα. Επίσης, μελετήθηκαν επιδημιολογικές μεταβολές κατά την πορεία των τελευταίων χρόνων. Τέλος, πραγματοποιήθηκε υποανάλυση σε 255 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με τενοφοβίρη (TDF) ή εντεκαβίρη (ETV).

### ***Αποτελέσματα***

Από τους 1910 ασθενείς, 1161 (60.8%) ήταν άνδρες και 749 (39.2%) ήταν γυναίκες. Η μέση ηλικία  $\pm$  SD των ασθενών κατά την αρχική εκτίμηση στο Ιατρείο ήταν  $50.1 \pm 15.8$  έτη. Μέτρια χρήση ή κατάχρηση αλκοόλ ανέφεραν 622 (32.6%) ασθενείς κατά την αρχική εκτίμηση. Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) των ασθενών ήταν  $26.5 \pm 3.4$  kg/m<sup>2</sup>, με 545 (28.5%) να έχουν BMI >25 kg/m<sup>2</sup>. Συχνότερες πηγές λοίμωξης ήταν η κάθετη-ενδοοικογενής μετάδοση κατά την παιδική ηλικία των ασθενών (1085, 56.8%) και οι παραδοσιακές πρακτικές δηλ. κοινόχρηστες βελόνες, βεντούζες (328, 17.2%). Η πλειοψηφία των ασθενών 1731 (90.6%) ήταν Ελληνικής καταγωγής, ενώ 153 (8%) ήταν Αλβανικής καταγωγής. Σχετικά με τον τρόπο παρουσίασης στο Ηπατολογικό Ιατρείο, 23 (1.2%) προσήλθαν με εικόνα οξείας ηπατίτιδας, ενώ σε 84 (4.4%) ασθενείς η νόσος διεγνώσθη λόγω συμπτωματολογίας χρόνιας ηπατικής νόσου. Οι υπόλοιποι ασθενείς ήταν ασυμπτωματικοί.

Όσον αφορά την κλινική φάση της λοίμωξης κατά την πρώτη εκτίμηση στο ηπατολογικό ιατρείο, 1314 (68.8%) ασθενείς χαρακτηριζόταν με χρόνια λοίμωξη (ανενεργοί φορείς), 415 (21.7%) ασθενείς χαρακτηρίστηκαν με χρόνια ηπατίτιδα και 105 (5.5%) ήταν ήδη κίρρωτικοί κατά το αρχικό στάδιο με αντιρροπούμενο στάδιο αυτής, 11 (0.6%) με ρήξη της αντιρρόπησης και 65 (3.4%) με ΗΚΚ. Ανιχνεύθηκαν διάφορες περιοχές με αυξημένα ποσοστά ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β. Οι μη-κίρρωτικοί ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα συγκριτικά με αυτούς με χρόνια λοίμωξη (ανενεργοί φορείς) ήταν συχνότερα άνδρες ( $P<0.001$ ), με μεγαλύτερο BMI ( $P=0.003$ ) και ανέφεραν συχνότερα κατανάλωση αλκοόλ ( $P<0.001$ ). Οι ασθενείς με κίρρωση ± ΗΚΚ συγκριτικά με τους μη-κίρρωτικούς με χρόνια ηπατίτιδα Β ήταν συχνότερα άνδρες ( $P<0.001$ ), μεγαλύτερης ηλικίας ( $P<0.001$ ), με μεγαλύτερη διάρκεια λοίμωξης ( $P<0.001$ ) και ανέφεραν συχνότερα κατανάλωση αλκοόλ ( $P<0.001$ ).

Οι ασθενείς που εκτιμήθηκαν για πρώτη φορά στο ιατρείο κατά την περίοδο 2011-2016 είχαν μεγαλύτερη ηλικία ( $P<0.001$ ), μεγαλύτερη διάρκεια λοίμωξης ( $P<0.001$ ) και μικρότερο BMI ( $P<0.05$ ), συγκρινόμενοι με τους ασθενείς της περιόδου 1999-2010. Συχνότερη ήταν επίσης κατά τη περίοδο 2011-2016 η προσέλευση ασθενών με ξένη εθνικότητα ( $P<0.001$ ). Υπήρξε τάση αύξησης των ασθενών που είχαν προχωρημένο στάδιο λοίμωξης κατά την αρχική εκτίμηση, δηλαδή ήταν κίρρωτικοί με ή χωρίς ΗΚΚ ( $P=0.085$ ).

Από τους 415 μη κίρρωτικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β κατά την έναρξη της παρακολούθησης, 51 (12.3%) ανέπτυξαν κίρρωση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Η αθροιστική επίπτωση πιθανότητας εμφάνισης κίρρωσης στο 1<sup>ο</sup>, 5<sup>ο</sup>, 10<sup>ο</sup> και 15<sup>ο</sup> έτος παρακολούθησης ήταν αντίστοιχα 0.2%, 8.3%, 15.3% και 17.5%. Αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες εξέλιξης σε κίρρωση ήταν τα επίπεδα γGT ( $P<0.02$ ) και η ιολογική διαφυγή κατά τη διάρκεια της θεραπείας ( $P<0.01$ ).

Ρήξη της αντιρρόπησης παρατηρήθηκε σε 34/156 (21.8%) κίρρωτικούς ασθενείς. Η αθροιστική επίπτωση πιθανότητας εμφάνισης ρήξης της αντιρρόπησης επί εδάφους κίρρωσης στο 1<sup>ο</sup>, 5<sup>ο</sup>, 10<sup>ο</sup> και 15<sup>ο</sup> έτος παρακολούθησης ήταν 3.2%, 12.8%, 24.6% και 28.2% αντίστοιχα. Τα χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης διαπιστώθηκαν ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας ( $P<0.02$ ), ενώ παρατηρήθηκε τάση για την κατανάλωση αλκοόλ ( $P=0.05$ ).



ΗΚΚ αναπτύχθηκε σε 64/531 (12.1%) με χρόνια ηπατίτιδα Β με ή χωρίς κίρρωση κατά την αρχική εκτίμηση με μία αθροιστική επίπτωση εμφάνισης στο 1<sup>ο</sup>, 5<sup>ο</sup>, 10<sup>ο</sup> και 15<sup>ο</sup> έτος παρακολούθησης 1.1%, 7.7%, 13.8% και 15.9% αντίστοιχα. Η παρουσία κίρρωσης (P<0.001) και η ιολογική διαφυγή κατά τη διάρκεια της θεραπείας (P<0.05) ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες ανάπτυξης ΗΚΚ.

Θάνατος λόγω ηπατικής νόσου συνέβη σε 47/531 (8.9%) ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β με ή χωρίς κίρρωση κατά την αρχική εκτίμηση. Η αθροιστική επίπτωση θανάτου σχετιζόμενου με την ηπατική νόσο στο 1<sup>ο</sup>, 5<sup>ο</sup>, 10<sup>ο</sup> και 15<sup>ο</sup> έτος παρακολούθησης ήταν 1.1%, 5.8%, 9.9% και 11.4%, αντίστοιχα. Η παρουσία κίρρωσης (P<0.001), η διάρκεια της λοίμωξης (P<0.05) και τα χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης (P=0.001) συσχετίστηκαν με θάνατο σχετιζόμενο με την ηπατική νόσο.

Οι ασθενείς με έναρξη παρακολούθησης στο κέντρο μας από το 2011 και έπειτα παρουσίαζαν χαμηλότερα ποσοστά ιολογικής διαφυγής (P<0.001) και βιοχημικής υποτροπής (P<0.001). Επίσης, σε μικρότερο ποσοστό παρατηρήθηκε πρόοδος της νόσου σε κίρρωση (P<0.02) και ανάπτυξη ΗΚΚ (P<0.04).

Από την υποανάλυση σε 255 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με TDF ή ETV προέκυψε ότι ΗΚΚ αναπτύχθηκε σε 18 (7.1%). Η αθροιστική επίπτωση ΗΚΚ ήταν 0.4%, 2.1%, 4.4%, 9.1%, 10.2% στον 2<sup>ο</sup>, 3<sup>ο</sup>, 5<sup>ο</sup>, 7<sup>ο</sup> και 10<sup>ο</sup> χρόνο μετά την έναρξη ETV ή TDF, αντίστοιχα. Η ηλικία (P<0.001) και η κατανάλωση αλκοόλ (P<0.02) συσχετίστηκαν αρνητικά με την ανάπτυξη ΗΚΚ. Η AUROC (95%CI) του PAGE-B risk score για την πρόγνωση εμφάνισης ΗΚΚ ήταν 0.709 (0.605-0.813), P<0.01 στο σύνολο των ασθενών, 0.758 (0.623-0.892), P=0.006 στους μη-κίρρωτικούς, ενώ μικρότερη απόδοση υπήρχε στους κίρρωτικούς 0.525 (0.324-0.725), P=0.825. Κανένας ασθενής με score <10 δεν ανέπτυξε καρκίνο (αρνητική προγνωστική αξία 100%). Στο σύνολο των ασθενών, η ετήσια επίπτωση ΗΚΚ ήταν 0.86% εντός της πρώτης πενταετίας και 0.54% μετά τα πρώτα 5 έτη θεραπείας με ETV/TDF.

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, 221/255 (86.7%) ασθενείς παρέμειναν ζωντανοί μέχρι και την τελευταία παρακολούθησή τους στο Ιατρείο της Κλινικής, 9/225 (3.5%) απεβίωσαν λόγω της ηπατικής νόσου και 25 (9.8%) απεβίωσαν λόγω μη-ηπατικής νόσου. Η συνολική επιβίωση κατά το 1ο, 5ο και 8ο έτος παρακολούθησης των ασθενών μετά την έναρξη του ETV ή TDF ήταν αντίστοιχα 100%, 90.3% και 83.9% και αντίστοιχα, η επιβίωση σχετιζόμενη με την ηπατική νόσο

ήταν 100%, 97.8% και 94.3%. Η κατάχρηση αλκοόλ στο παρελθόν ή κατά την έναρξη ETV/TDF ( $P=0.05$ ) και η ανάπτυξη ΗΚΚ ( $P<0.001$ ) σχετίζονται με τη σχετιζόμενη με το ηπατικό νόσημα θνητότητα των ασθενών.

### **Συμπεράσματα**

Η χρόνια ηπατίτιδα Β εξακολουθεί να αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας στην ευρύτερη περιοχή της Κεντρικής Ελλάδας, με περιοχές αυξημένου επιπολασμού να διατηρούνται ακόμα. Παρά την εφαρμογή μέτρων πρόληψης και έγκαιρης ανίχνευσης παρατηρείται αύξηση των ασθενών που διαγιγνώσκονται όντας ήδη κίρρωτικοί κατά την αρχική τους εκτίμηση. Η κατανάλωση αλκοόλ συνεχίζει να αποτελεί πρόβλημα και επιβαρυντικό παράγοντα.

Τα νεότερα αποτελεσματικά και υψηλού φραγμού αντοχής αντιικά φάρμακα (ETV/TDF) φαίνεται ότι συντελούν στην αλλαγή της φυσικής ιστορίας της νόσου μειώνοντας την επίπτωση του ΗΚΚ μετά την πρώτη πενταετία χορήγησής τους και βελτιώνοντας την επιβίωση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β.

Δεν πρέπει όμως να παραβλεφθεί το γεγονός ότι ΗΚΚ μπορεί να αναπτυχθεί ακόμα και σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά και για το λόγο αυτό είναι απαραίτητη η προσεκτική εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ και η στενή επιτήρηση των ασθενών. Το PAGE-B risk score μπορεί να βοηθήσει στην πρόβλεψη ανάπτυξης ΗΚΚ στους μη κίρρωτικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και λόγω της απλότητάς του είναι εύκολο να χρησιμοποιείται στην καθημερινή κλινική πράξη.

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ (ABSTRACT)**

### ***Introduction/Aim***

Hepatitis B virus (HBV) infection nowadays remains a serious public health problem with changing epidemiology due to various factors, including vaccination programs and population migration. The aim of the present study was to assess the epidemiological characteristics and the evolution of the disease in Central Greece.

### ***Patients and Methods***

1910 consecutive patients with chronic hepatitis B, who were followed for the last 16 years (1999-2016) at the Department of Medicine and Research Laboratory of Internal Medicine, University of Thessaly, were included. We determine the risk and factors associated with the progression of the disease to cirrhosis, decompensation, hepatocellular carcinoma (HCC), and liver-related death. Epidemiological changes have been studied over the course of recent years. Finally, subanalysis was performed in a subgroup of 255 patients treated with tenofovir (TDF) or entecavir (ETV).

### ***Results***

1161 (60.8%) were males and 749 (39.2%) were women. The mean age  $\pm$  SD at the baseline visit was  $50.1 \pm 15.8$  years. Moderate alcohol use or abuse was reported from 622 (32.6%) patients. The body mass index (BMI) of patients was  $26.5 \pm 3.4$  kg/m<sup>2</sup>, with 545 (28.5%) having a BMI  $>25$  kg/m<sup>2</sup>. The most common sources of infection were vertical transmission or intrafamilial transmission during early childhood (1085, 56.8%) and traditional practices (328, 17.2%). The majority of patients, 1731 (90.6%) were of Greek origin, while 153 (8%) were of Albanian origin. Regarding the mode of presentation, 23 (1.2%) presented with acute hepatitis and in 84 (4.4%) patients the disease was diagnosed due to symptomatic chronic liver disease. The remaining patients were asymptomatic.

In regards to the clinical phase of the infection at the first assessment, 1314 (68.8%) patients were characterized with chronic infection (inactive carriers), 415 (21.7%) patients were characterized with chronic hepatitis and 105 (5.5%) were already cirrhotic (compensated stage), 11 (0.6%) decompensated, and 65 (3.4%) with HCC. Several areas with increased rates of patients with chronic hepatitis B were detected. Non-cirrhotic patients with chronic hepatitis compared with those with chronic

infection (inactive carriers) were more likely to be male ( $P<0.001$ ), with a higher BMI ( $P=0.003$ ) and history of alcohol consumption ( $P<0.001$ ). Patients with cirrhosis  $\pm$  HCC compared to non-cirrhotic with chronic hepatitis B were more likely to be male ( $P<0.001$ ), older ( $P<0.001$ ), with longer duration of infection ( $P<0.001$ ) and reported more frequent alcohol consumption ( $P<0.001$ ).

Patients evaluated for the first time in our centre during '2011-2016' were older ( $P<0.001$ ), with longer duration of infection ( $P<0.001$ ) and lower BMI ( $P<0.05$ ) compared to patients from the period '1999-2010'. It was also more frequent during the period 2011-2016 to attend patients with foreign nationality ( $P<0.001$ ). There was statistical trend for patients with a more advanced disease stage during the second period ( $P=0.085$ ).

Of the 415 non-cirrhotic patients with chronic hepatitis B at baseline, 51 (12.3%) developed cirrhosis during follow-up. The cumulative incidence of cirrhosis in the 1st, 5th, 10th and 15th year was 0.2%, 8.3%, 15.3% and 17.5%, respectively. Negative prognostic factors for cirrhosis development were  $\gamma$ GT ( $P<0.02$ ) and virological breakthrough during treatment ( $P<0.01$ ).

Decompensation during follow up was observed in 34/156 (21.8%) cirrhotic patients. The cumulative incidence of decompensation in the 1st, 5th, 10th and 15th year was 3.2%, 12.8%, 24.6% and 28.2%, respectively. Low levels of albumin were found to be independent prognostic factor ( $P<0.02$ ), with a trend towards alcohol consumption ( $P=0.05$ ).

HCC was developed in 64/531 (12.1%) with chronic hepatitis B with or without cirrhosis at baseline with a cumulative incidence on the 1st, 5th, 10th and 15th year of 1.1%, 7.7%, 13.8% and 15.9%, respectively. The presence of cirrhosis ( $P<0.001$ ) and virologic breakthrough during treatment ( $P<0.05$ ) were independent negative predictive factors for HCC.

Liver-related death occurred in 47/531 (8.9%) patients with chronic hepatitis B with or without cirrhosis at baseline. The cumulative incidence of liver related death in the 1st, 5th, 10th and 15th year was 1.1%, 5.8%, 9.9% and 11.4%, respectively. The incidence of cirrhosis ( $P<0.001$ ), duration of infection ( $P<0.05$ ) and low levels of albumin ( $P=0.001$ ) were associated with liver-related death.

Patients starting followed at our center from 2011 onwards had lower rates of virological breakthrough ( $P < 0.001$ ) and biochemical relapse ( $P < 0.001$ ) during treatment. Also, fewer patients progressed to cirrhosis ( $P < 0.02$ ) and HCC ( $P < 0.04$ ).

Subanalysis in 255 patients treated with TDF or ETV showed that HCC developed in 18 (7.1%) patients during follow up. The cumulative HCC incidence was 0.4%, 2.1%, 4.4%, 9.1%, 10.2% at the 2nd, 3rd, 5th, 7th and 10th year after initiation of ETV/TDF, respectively. Increased age ( $P < 0.001$ ) and alcohol consumption ( $P < 0.02$ ) correlated negatively with HCC development. The AUROC (95% CI) of the PAGE-B risk score for HCC prognosis was 0.709 (0.605-0.813),  $P < 0.01$  in all patients, 0.758 (0.623-0.892),  $P = 0.006$  in non-cirrhotic, and 0.525 (0.324-0.725),  $P = 0.825$  in cirrhotic. No patient with a PAGE-B score less than 10 developed cancer (negative predictive value 100%). In all patients, the annual HCC incidence was 0.86% within the first five years and 0.54% after the first 5 years of treatment with ETV/TDF.

During follow-up, 221/255 (86.7%) patients remained alive till their last follow-up, 9/225 (3.5%) died due to liver disease and 25 (9.8%) died due to non-hepatic disease. The overall survival in the 1st, 5th and 8th year was 100%, 90.3% and 83.9%, respectively, and survival related to liver disease was 100%, 97.8% and 94.3%. Alcohol abuse in the past or at baseline ETV/TDF ( $P = 0.05$ ) and HCC development ( $P < 0.001$ ) were associated with liver-related mortality.

### **Conclusions**

Chronic hepatitis B continues to be a major public health problem in the wider region of Central Greece, with areas of high prevalence still preserved. Despite the implementation of prevention and early detection strategies, there is an increase of cirrhotic patients. Alcohol consumption continues to be an aggravating factor.

The recent effective and high-barrier to resistance antiviral drugs (ETV / TDF) appear to improve the natural history of the disease by reducing the incidence of HCC after their first five years of administration and improving the survival of patients with chronic hepatitis B.

However, it should be kept in mind that HCC can be developed even in patients treated effectively, and therefore a careful assessment of the risk of developing HCC and close surveillance are necessary. PAGE-B risk score can help to predict HCC

development in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis B and due to its simplicity, it can be used in everyday clinical practice.

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

# Κεφάλαιο Α

## Ηπατίτιδα Β

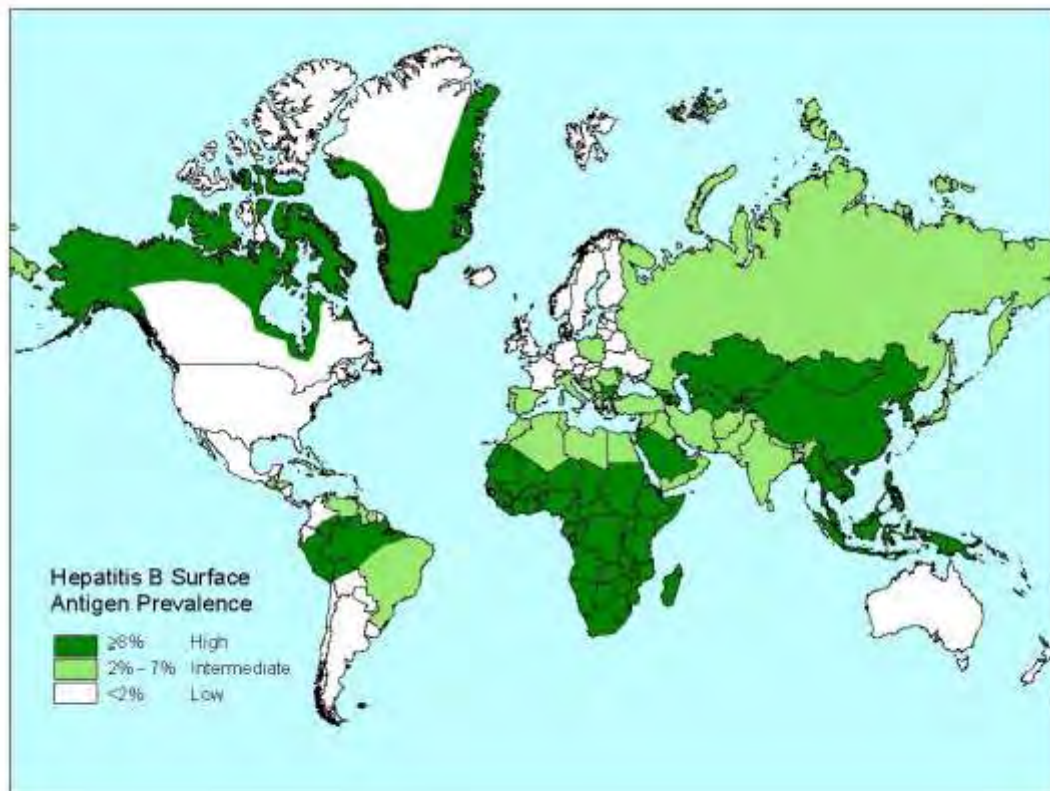
### 1. Επιδημιολογία

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας. Σχεδόν 2 δισεκατομμύρια άνθρωποι, δηλαδή το 1/3 του πληθυσμού της γης έχουν θετικούς ορολογικούς δείκτες σχετιζόμενους με προηγούμενη ή συνεχιζόμενη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β.<sup>1,2,3</sup> Ο ετήσιος κίνδυνος ανάπτυξης ηπατικής νόσου σχετιζόμενης με τον HBV στους ασθενείς με χρόνια λοίμωξη είναι 15–25%.<sup>4</sup> Διαρκή δεξαμενή διασποράς της μόλυνσης αποτελούν οι φορείς του ιού. Παράλληλα τα άτομα αυτά έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης των μακροχρόνιων επιπλοκών της νόσου, όπως η πυλαία υπέρταση και οι επιπλοκές της, η ανάπτυξη κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ).<sup>3-5</sup> Κάθε χρόνο καταγράφονται 500.000-1.200.000 θάνατοι για τους οποίους ευθύνεται η λοίμωξη από τον HBV και οι επιπλοκές αυτής, στοιχείο που την ταξινομεί στην 10<sup>η</sup> θέση των πιο σημαντικών αιτιών θανάτου παγκοσμίως.<sup>6-8</sup>

Σύμφωνα, με τους υπολογισμούς του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization, WHO) και του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) των ΗΠΑ, ο παγκόσμιος επιπολασμός της χρόνιας ηπατίτιδας Β μειώθηκε από 4,5% το 1990 σε 3,7% το 2005, ενώ την ίδια χρονική περίοδο ο αριθμός των ατόμων με θετικό HBsAg αυξήθηκε από 223 σε 240 εκατομμύρια λόγω της αύξησης του πληθυσμού παγκοσμίως.<sup>9-13</sup> Επίσης τονίζεται ότι ο επιπολασμός του HBsAg σε άτομα μικρής ηλικίας, που ως γνωστόν μεταπίπτουν σε χρόνια ηπατίτιδα Β σε υψηλό ποσοστό, παραμένει αρκετά υψηλός.<sup>9,14</sup>

Η γεωγραφική κατανομή του επιπολασμού της HBV λοίμωξης έχει μεγάλο εύρος. Συγκεκριμένα, ο επιπολασμός της HBV διακρίνεται σε υψηλός (>8%), ενδιάμεσος (2-7%) και χαμηλός (<2%) (Σχήμα 1).





**Σχήμα 1.** Επιπολασμός του HBsAg σε παγκόσμια κλίμακα, CDC (Centers for Disease Control and Prevention), 2006.

Έτσι, παρατηρούνται περιοχές υψηλής ενδημικότητας με τον επιπολασμό του HBsAg >8% (Νοτιοανατολική Ασία, Κίνα, Αφρική, Μ. Ανατολή, Καραϊβική, περιοχές του Ειρηνικού και της Λατινικής Αμερικής, Αλάσκα), όπου το 70 έως 90% του συνολικού πληθυσμού έχει ορολογικούς δείκτες συμβατούς με προηγούμενη λοίμωξη από τον HBV. Σε αυτές τις χώρες η μετάδοση του ιού είναι κυρίως η κάθετη, δηλαδή από τη μητέρα στο νεογνό ή οριζόντια/ενδοοικογενειακή, κυρίως από τους γονείς στα παιδιά μέσα στα πρώτα 5 χρόνια της ζωής τους. Σε περιοχές με ενδιάμεση ενδημικότητα (ΝΑ Ευρώπη, Ινδία, Κεντρική και Νότια Αμερική, Ιαπωνία, Ρωσία) ο επιπολασμός του ιού κυμαίνεται μεταξύ 2-7% και το 20 έως 50% του συνολικού πληθυσμού έχει ορολογικούς δείκτες συμβατούς με προηγούμενη λοίμωξη από τον HBV.

Τέλος, στις περιοχές που καταγράφεται χαμηλή ενδημικότητα (Δυτική κυρίως Ευρώπη, Β. Αμερική και Αυστραλία) ο επιπολασμός του ιού είναι <2% και το 5 έως 7% του συνολικού πληθυσμού έχει ορολογικούς δείκτες συμβατούς με προηγούμενη

λοίμωξη από τον HBV. Στις χαμηλής ενδημικότητας περιοχές η μετάδοση του ιού κυρίως αφορά ενήλικες, που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου.<sup>6,9,10,15</sup>

Στον Πίνακα 1 αποτυπώνονται τα πρότυπα της HBV λοίμωξης σε παγκόσμια κλίμακα σχετιζόμενα με τον επιπολασμό, τη γεωγραφική κατανομή, την ηλικία λοίμωξης και τον τρόπο μετάδοσης.

**Πίνακας 1.** Αποτύπωση προτύπων HBV λοίμωξης.

<i>Ενδημικότητα</i>	<i>Υψηλή</i>	<i>Ενδιάμεση</i>	<i>Χαμηλή</i>
Επιπολασμός HBsAg	≥8%	2-7%	<2%
Χωρογεωγραφική κατανομή	N/A Ασία / Κίνα Αφρική Ειρηνικός(νησιά) Καραϊβική	Χώρες Μεσογείου Ανατ. Ευρώπη Κεντρ. Ασία Ιαπωνία	Ευρώπη Β.Αμερική Καναδάς Αυστραλία
Χρονική περίοδος λοίμωξης	Περιγεννητική Πρώιμη παιδική	Πρώιμη παιδική	Ενήλικες
Κύριος τρόπος μετάδοσης	Κάθετη Διαδερμική	Διαδερμική Σεξουαλική	Σεξουαλική Διαδερμική

Η παρεντερική χρήση ναρκωτικών εξακολουθεί να παραμένει σημαντικός παράγοντας κινδύνου μόλυνσης, και σε αυτά τα άτομα ο επιπολασμός του HBV κυμαίνεται σε υψηλά επίπεδα (2.5-22%). Η μετάδοση διαμέσου της σεξουαλικής οδού ευθύνεται για περισσότερες των 30% των οξέων ηπατιτίδων στους ενήλικες και εμφανίζεται στις αναπτυσσόμενες χώρες ως ένας εκ των σημαντικότερων οδών μόλυνσης.<sup>10,12</sup>

Στη Νότια Ευρώπη η επίπτωση της οξείας HBV λοίμωξης υπολογίζεται σε 6 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους ετησίως, ενώ στη Βόρεια Ευρώπη η επίπτωση αντίστοιχα κυμαίνεται σε 1 νέα περίπτωση ανά 100.000 κατοίκους.<sup>16</sup>

## 2. Η επιδημιολογία της HBV λοίμωξης στην Ελλάδα

Η Ελλάδα μέχρι πρόσφατα κατατασσόταν στις χώρες με ενδιάμεσο δείκτη ενδημικότητας της HBV λοίμωξης.<sup>4,17</sup> Δηλαδή, η συχνότητα του HBsAg κυμαινόταν μεταξύ 2 έως 7% και η συχνότητα θετικών ορολογικών δεικτών που επιβεβαιώνουν παρελθούσα λοίμωξη, δηλαδή anti-HBs και anti-HBc IgG, μεταξύ 20-50%. Βέβαια, στο παρελθόν καταγράφηκαν γεωγραφικές περιοχές υψηλής ενδημικότητας με ποσοστό HBsAg >8% (όπως ο Αρχάγγελος Ρόδου, το Πλατύ Ημαθίας, η Θράκη και η Αλόνησος). Στις μέρες μας, αν και δυνητικά εξακολουθούν να υπάρχουν περιοχές «θύλακες», εντούτοις τα στοιχεία παραμένουν ελλιπή.

Γενικότερα, οι τελευταίες μελέτες είχαν καταγράψει μείωση του επιπολασμού κάτω του 3%.<sup>18-21</sup> Σήμερα, η χώρα μας κατατάσσεται πλέον στις χώρες με χαμηλή ενδημικότητα, δηλαδή με επιπολασμό <2%, και το εκτιμώμενο ποσοστό του στο γενικό πληθυσμό το 2016 να οριοθετείται στο 1,74% (με διόρθωση 1,88%) από το Εργαστήριο Υγιεινής Επιδημιολογίας & Ιατρικής Στατιστικής της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών (Στοιχεία από την Εθνική Επιδημιολογική Μελέτη Λοιμωδών Νοσημάτων “Hprolipsis”).<sup>22</sup>

Πρέπει να σημειωθεί ότι ο ακριβής προσδιορισμός του επιπολασμού της HBV λοίμωξης στην Ελλάδα εμφανίζει δυσκολίες και αυτό οφείλεται κυρίως στις ύπαρξη ευρέων διακυμάνσεων μεταξύ γειτονικών περιοχών και στο ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές ως προς την ηλικιακή σύνθεση ανάμεσα στους υπό μελέτη πληθυσμούς. Βάσει των ανωτέρω θεωρείται απαραίτητη η διενέργεια μεγάλης κλίμακας μελετών

με καταγραφή πληθυσμού ευρείας ηλικιακής κατανομής και για μεγάλο χρονικό διάστημα δεδομένου ότι έως και σήμερα σε ορισμένες γεωγραφικές περιφέρειες τα στοιχεία είναι ανύπαρκτα.

Σε μελέτη του 1970, ο επιπολασμός του HBsAg σε νεοσύλλεκτους στρατιώτες, φοιτητές Ιατρικής και νοσηλεύτριες βρέθηκε να είναι 4,9%, 2,4% και 4,6% αντίστοιχα.<sup>23</sup> Κατά την περίοδο 1990-2000 είχε καταγραφεί αύξηση των περιπτώσεων σεξουαλικής μετάδοσης του ιού με σχετικά μικρή αυτή που αφορά στη χρήση κοινόχρηστων συριγγών (σε χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών), ενώ δεν είχε καθόλου εκτιμηθεί την περίοδο αυτή το ενδεχόμενο μετάδοσης της λοίμωξης ιατρογενούς αιτιολογίας, κυρίως χειρουργικών ή οδοντιατρικών επεμβάσεων.

Η γενικότερη βελτίωση των συνθηκών υγιεινής τα τελευταία χρόνια, σε συνδυασμό με τον ενδεδειγμένο έλεγχο του αίματος και των παραγώγων του, την χρησιμοποίηση αυστηρά ιατρικών εργαλείων μιας χρήσης για τον περιορισμό της ιατρογενούς διασποράς, τον υποχρεωτικό έλεγχο των εγκύων, τον εμβολιασμό των ομάδων υψηλού κινδύνου και από το 1998 τον υποχρεωτικό εμβολιασμό όλων των βρεφών, φαίνεται να οδήγησαν στο σύνολο των γεωγραφικών περιοχών ανά την Ελλάδα που προσμετρήθηκαν, σε σημαντικότερη ελάττωση του ποσοστού της επίπτωσης της χρόνιας λοίμωξης από τον HBV.<sup>24-29</sup>

Σε αντιδιαστολή με τα παραπάνω, η ηπατίτιδα Β φάνηκε να αποτελεί τον κύριο αιτιολογικό παράγοντα (67% του συνόλου) οξείας ικτερικής ηπατίτιδας σε περιοχές της Αττικής, Μακεδονίας και Κρήτης, ενώ παράλληλα αποτέλεσε τον κύριο υπεύθυνο αιτιολογικό παράγοντα ανάπτυξης ΗΚΚ (ποσοστό 50 έως 80%) συνολικά στην Ελληνική επικράτεια, με εξαίρεση την Κρήτη, όπου το αντίστοιχο ποσοστό αφορούσε στο 15% των περιπτώσεων.<sup>30-32</sup> Στην Κεντρική Ελλάδα, όπως έδειξε πρόσφατη μελέτη του Ηπατολογικού Ιατρείου του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας που αφορούσε σε 186 ασθενείς με ΗΚΚ, η πλειοψηφία αυτών (107 ασθενείς - 58%), είχαν λοίμωξη από τον HBV, καθιστώντας τον ιό το συχνότερο παράγοντα κινδύνου για ΗΚΚ στην Θεσσαλία.<sup>33</sup>

Οι μελέτες στη χώρα μας, σε ειδικούς πληθυσμούς οικονομικών μεταναστών, παρότι είναι λιγοστές, εντούτοις είναι ενδεικτικές της σοβαρότητας του εν λόγω υγειονομικού προβλήματος και την ανάγκης προγραμματισμού ανάληψης στοχευμένων μέτρων και σχεδιασμού δράσεων προς την κατεύθυνση του ελέγχου και περιορισμού της

λοίμωξης στις ομάδες αυτές. Ενδεικτικά, στην Ήπειρο το ποσοστό της χρόνιας λοίμωξης από τον HBV σε μετανάστες από την Αλβανία ήταν 22,2%, ενώ 70% αυτών είχαν δείκτες συμβατούς με παρελθούσα λοίμωξη.<sup>34</sup> Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι οι πρόσφυγες προερχόμενοι κυρίως από την νότια Αλβανία, αλλά και άλλα ανατολικά γειτνιάζοντα κράτη αποτελούν ένα ηλικιακά νέο μεταναστευτικό πληθυσμό με υψηλό επιπολασμό της HBV λοίμωξης. Επίσης, άλλη μελέτη από την περιοχή των Ιωαννίνων έδειξε ότι ασθενείς με ιστορικό αλκοολικής νόσου αποτελούσαν ομάδα αυξημένου κινδύνου για λοίμωξη από τον HBV.<sup>35</sup> Στην Αττική ο επιπολασμός της HBV λοίμωξης στους αλλοδαπούς ήταν 15,4%, ενώ στον γενικό πληθυσμό βρέθηκε να είναι πολύ χαμηλός 0,83%.<sup>36</sup>

Στην Κρήτη, περιοχή με ιδιαίτερα χαμηλή ενδημικότητα για τον HBV στο γενικό πληθυσμό, ο επιπολασμός της λοίμωξης στους αλλοδαπούς βρέθηκε να είναι 25%, ενώ στη Θράκη σε πρόσφυγες προερχόμενους από τη Ρωσία το ποσοστό ανήλθε σε 9,4% και σε μουσουλμάνους σε 12,3%.<sup>37,38</sup>

Στην Ελλάδα, οι αιμοδότες αποτελούν τον καλύτερα μελετημένο πληθυσμό. Δεδομένου όμως ότι η συγκεκριμένη ομάδα ατόμων αφορά σε μικρό ποσοστό του γενικού πληθυσμού, η οποία έχει επιλεγεί βάσει συγκεκριμένων κριτηρίων, δυσκολεύει τη χρήση των αποτελεσμάτων τους για τη διεξαγωγή συμπερασμάτων.

Συμπερασματικά, στη χώρα μας από τις μέχρι τώρα μελέτες φαίνεται και καταγράφεται σαφής τάση μείωσης της συχνότητας της λοίμωξης ακόμα και σε ομάδες υψηλού κινδύνου (ιερόδουλες, τρανσέξουαλ).<sup>9,10,11,12,13,14,22,36,37,39,40,41,42</sup> Όσον αφορά στην ομάδα των νέων κάτω των 30 ετών φαίνεται ο επιπολασμός να ακολουθεί πτωτική τάση και να συμβαδίζει με τα ποσοστά που παρατηρούνται στη Βόρεια Ευρώπη, γεγονός που φαίνεται να οφείλεται κυρίως στα ευεργετικά αποτελέσματα του καθολικού εμβολιασμού, που έχει καθιερωθεί στα βρέφη από το 1998. Επίσης, η αναγκαιότητα εφαρμογής προστατευτικού εμβολιασμού των ατόμων που ανήκουν σε κάποια ομάδα υψηλού κινδύνου φαίνεται να συμβάλει στην μείωση της επίπτωσης της χρόνιας HBV λοίμωξης στις ομάδες αυτές.<sup>43-47</sup> Τέλος, είναι κοινά αποδεκτό, ότι δράσεις που στοχεύουν στην καταγραφή του ιού τόσο σε περιοχές που έχουν μελετηθεί αλλά και σε «θολές» περιοχές στην Ελληνική επικράτεια είναι αναγκαίες. Ο απώτερος στόχος είναι η αποτύπωση του εν λόγω υγειονομικού προβλήματος και η χαρτογράφηση περιοχών με υψηλά ποσοστά επιπολασμού.

### 3. Τρόποι μετάδοσης του HBV

Η μετάδοση του HBV γίνεται παρεντερικά και διαδερμικά, κυρίως μέσω μετάγγισης μολυσμένου αίματος και παραγώγων αυτού. Επίσης, μεταδίδεται κατόπιν επαφής με μολυσμένο αίμα, καθώς και βιολογικά υγρά, κοινόχρηστες μολυσμένες συσκευές, κατόπιν σεξουαλικής επαφής άνευ προφύλαξης και δια της κάθετης οδού κατά τον τοκετό από τη μητέρα στο νεογνό. Στον άνθρωπο ανιχνεύεται σε διάφορα βιολογικά υγρά, συμπεριλαμβανομένων του αίματος, των κολπικών εκκρίσεων, του σπέρματος, του σπέρματος, και σε μικρότερο βαθμό στα ούρα, στα δάκρυα και στο μητρικό γάλα.<sup>48</sup>

Πριν το 1975 η κύρια πηγή μετάδοσης του HBV ήταν οι μεταγγίσεις αίματος. Το 60% των νοσούντων από χρόνια HBV λοίμωξη αφορούσε σε περιπτώσεις που είχαν μεταγγιστεί. Με την επερχόμενη, όμως, βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων και των ορολογικών ελέγχων ο κίνδυνος μετάδοσης της ηπατίτιδας Β μετά από μετάγγιση μειώθηκε κατακόρυφα.<sup>49</sup>

Ο έλεγχος των δοτών πλέον γίνεται με έλεγχο για το HBsAg, αλλά και το αντίσωμα έναντι του πυρήνα του HBV (anti-HBc). Κατ' αυτό τον τρόπο ελέγχονται και δότες που ενδεχομένως διανύουν την λεγόμενη «περίοδο του παραθύρου», όπου ο μόνος ορολογικός δείκτης που ανιχνεύεται είναι το anti-HBc ή εμφανίζουν ιδιαίτερα χαμηλά επίπεδα ιαιμίας.<sup>8</sup> Καταγεγραμμένες περιπτώσεις ηπατίτιδας κατόπιν μετάγγισης έχουν αποδοθεί είτε στις ιδιαίτερα χαμηλές συγκεντρώσεις του HBsAg οι οποίες διαφεύγουν της ανίχνευσης λόγω χαμηλής ευαισθησίας της χρησιμοποιούμενης μεθόδου είτε διαφεύγουν της ανίχνευσης λόγω μεταλλάξεων στο γονιδίωμα της πρωτεΐνης επιφανείας του ιού.<sup>50,51</sup> Η πιθανότητα εμφάνισης λοίμωξης από τον HBV αναφέρεται ότι είναι 1 ανά 63000 φιάλες σε δότες που είναι αρνητικοί για το HBsAg και το anti-HBc.<sup>52,53</sup> Παράλληλα, ο έλεγχος των αιμοδοτών έχει βοηθήσει στην ανίχνευση διαφόρων ιών. Συγκεκριμένα σε μια μελέτη από τις ΗΠΑ βρέθηκαν 78,6 άτομα με θετικό HBsAg από τον έλεγχο 100.000 αιμοδοτών που ανήκουν στον γενικό πληθυσμό (ποσοστό 0,08%).<sup>54</sup>

Η διαδερμική μετάδοση του HBV γίνεται διαμέσου μολυσμένου αίματος ή άλλων μολυσμένων βιολογικών υγρών καθώς και χρήσης κάποιων κοινόχρηστων υλικών όπως είναι οι μολυσμένες σύριγγες και οδοντόβουρτσες, μολυσμένα ξυραφάκια και νυχοκόπτες, χρήση χειρουργικών και οδοντιατρικών εργαλείων τα οποία δεν έχουν αποστειρωθεί με τον ενδεδειγμένο τρόπο. Βάσει των παραπάνω, δραστηριότητες

που ενέχουν δυνητικά κίνδυνο επαφής με μολυσμένο αίμα από τον ιό της ηπατίτιδας Β ή παράγωγά του είναι το τρύπημα αυτιών, ο βελονισμός, η διενέργεια τατουάζ καθώς και παραδοσιακές τοπικές κυρίως θεραπευτικές τεχνικές του τύπου των «κοφτών» βεντουζών.<sup>52,55-58</sup> Σε παγκόσμια κλίμακα καταγράφονται ετησίως 8 έως 16 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις λοίμωξης από τον HBV, οι πλειοψηφία των οποίων οφείλεται στη χρήση μολυσμένων βελονών κάθε είδους, ενώ σε αντιδιαστολή τα νέα κρούσματα από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) και τον HIV υπολογίζονται σε 2,3-4,7 εκατομμύρια και 80-160 χιλιάδες αντίστοιχα.<sup>59</sup> Στη Μεγάλη Βρετανία το διάστημα 1995-2000 ο συχνότερος τρόπος μετάδοσης του HBV ήταν η ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών.<sup>60</sup>

Η σεξουαλική μετάδοση αποτελεί στις Η.Π.Α., στην Ευρώπη και άλλες ανεπτυγμένες χώρες έναν από τους συχνότερους τρόπους μετάδοσης του HBV στους ενήλικες και ευθύνεται για 30% περίπου των περιπτώσεων οξείας λοίμωξης από τον ιό.<sup>7,61</sup> Κατά τη δεκαετία του 1980 είχε αναφερθεί υψηλό ποσοστό επιπολασμού του ιού (έως και 20%) σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες, όπως ομοφυλόφιλοι άντρες, αλλά και σε ομάδες ετεροφυλόφιλων οι οποίοι ανέφεραν πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους. Έκτοτε, το ποσοστό αυτό μειώθηκε προοδευτικά και σήμερα κυμαίνεται σε επίπεδα λιγότερα του 10% εξαιτίας κυρίως λόγω της εμφάνισης του HIV και της επερχόμενης αλλαγής της σεξουαλικής συμπεριφοράς αυτών των πληθυσμών (χρήση προφυλακτικού, προσεκτικότερη επιλογή συντρόφων, κ.α).<sup>61</sup> Γενικά φαίνεται ότι η σεξουαλική μετάδοση της ηπατίτιδας Β και ο βαθμός επικινδυνότητας του εν λόγω τρόπου εξαρτάται συνολικά από παραμέτρους που αφορούν τον συνολικό αριθμό των ερωτικών συντρόφων, το γενικότερο επίπεδο υγιεινής, το μορφωτικό επίπεδο, τη δυνατότητα πρόσβασης στην πληροφορία σχετικά με την ασθένεια και τον τρόπο διαχείρισης αυτής, και τέλος το ενδεχόμενο συνύπαρξης παράλληλα άλλων νοσημάτων σχετιζόμενων με τον τρόπο αυτό μετάδοσης.<sup>52,62,63</sup>

Όσον αφορά την κάθετη μετάδοση, δεν αποτελεί συνηθισμένο τρόπο πλέον μετάδοσης της ηπατίτιδας Β στις αναπτυγμένες χώρες, σε αντίθεση με τα όσα συμβαίνουν σε αναπτυσσόμενες χώρες. Σε ενδημικές περιοχές, όταν δεν εφαρμόζονται μέτρα παθητικής και ενεργητικής ανοσοποίησης του νεογνού κατά τη γέννηση, έχει καταγραφεί ποσοστό κάθετης/περιγεννητικής μετάδοσης τους πρώτους έξι μήνες, το οποίο φτάνει έως και το 90% ιδιαίτερα όταν οι μητέρες είναι HBeAg θετικές.<sup>64,65</sup> Σε ποσοστό επίσης 90% αυτά τα παιδιά μεταπίπτουν σε

χρονιότητα της λοίμωξης από τον HBV.<sup>64</sup> Σε αντίθεση, σε περιπτώσεις που η μητέρα έχει HBeAg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β, το ποσοστό κάθετης/περιγεννητικής μετάδοσης κυμαίνεται μεταξύ 5-20% και η μετάπτωση της λοίμωξης σε χρονιότητα στο 40-70% αυτών.<sup>64,65</sup> Η μετάδοση της λοίμωξης από τη μητέρα στο έμβρυο/βρέφος μπορεί να συμβεί σπάνια όσο διάστημα διαρκεί η κύηση μέσω της εμβρυομητρικής μετάδοσης, και συχνότερα στη διάρκεια του τοκετού διαμέσου της έκθεσης στο μητρικό γάλα και πιθανόν κατά τη διάρκεια της περιγεννητικής περιόδου.<sup>52</sup> Δια της ενεργητικής και παθητικής ανοσοποίησης των νεογέννητων επιτυγχάνεται προφύλαξη αυτών από τον ιό σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% των περιπτώσεων.<sup>65,66</sup> Όσον αφορά στον τρόπο διενέργειας του τοκετού, η καισαρική τομή έναντι του φυσιολογικού τοκετού δεν έχει αποδειχθεί να μειώνει τον συνολικό κίνδυνο μόλυνσης από τον ιό.<sup>67-68</sup>

Μέχρι στιγμής δεν έχει στοιχειοθετηθεί απόδειξη δυνητικής μόλυνσης του νεογνού κατά τη διάρκεια του θηλασμού, αν και έχει ανιχνευτεί ποσότητα HBV DNA στο μητρικό γάλα.<sup>69</sup> Ως εκ τούτου δεν πρέπει να απαγορεύεται ο θηλασμός των βρεφών από τις μητέρες φορείς του ιού εφόσον έχουν ακολουθηθεί τα ενδεδειγμένα μέτρα ανοσοπροφύλαξης των νεογνών στο διάστημα του πρώτου 24ώρου από τον τοκετό.<sup>70</sup>

Ο HBV μεταδίδεται επίσης ιατρογενώς, κυρίως εντός του νοσοκομείου και αφορά ειδικότερα σε μετάδοση μεταξύ ασθενών αλλά και μόλυνση του υγειονομικού προσωπικού κατόπιν ατυχήματος με νύξη με μολυσμένη βελόνα ή λοιπές μολυσμένες συσκευές.<sup>71-74</sup> Οι πιθανότητα μετάδοσης του HBV σχετίζεται άμεσα με την παρουσία του HBeAg, και τα ποσοστά κυμαίνονται μεταξύ 20% με 66%.<sup>75,76</sup> Επίσης, λόγω της ανθεκτικότητας του ιού και της δυνατότητάς του να παραμένει ενεργός και εν δυνάμει μολυσματικός για 7 ημέρες σε συνθήκες περιβάλλοντος η πιθανότητα μόλυνσης απουσία εμφανούς τραυματισμού κατόπιν έκθεσης σε μολυσμένα παράγωγα βιολογικών υγρών ή διάφορων μολυσμένων αντικειμένων είναι υπαρκτή.<sup>77</sup> Έχει επίσης καταδειχθεί σημαντικός κίνδυνος μετάδοσης του HBV στους χώρους των μονάδων τεχνητού νεφρού διαμέσου των μηχανημάτων.<sup>78,79</sup> Για την αντιμετώπιση του εν λόγω κινδύνου διασποράς της λοίμωξης σημαντικό ρόλο διαδραμάτισαν δράσεις άμεσου εμβολιασμού έναντι της ηπατίτιδας Β όσων ατόμων έχριζαν είσοδο στη διαδικασία συνεχούς αιμοκάθαρσης. Δυνητικά στα εν λόγω κέντρα, οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς απειλούνται από αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης



από τον HBV διαμέσου μολυσμένων παραγώγων αίματος, τυχαίων τρυπημάτων από μολυσμένες βελόνες και γενικότερα την εν δυνάμει μολυσματικότητα του συγκεκριμένου χώρου.<sup>80,81</sup> Βέβαια σήμερα, σε αντίθεση με το παρελθόν, ο επιπολασμός της HBV λοίμωξης έχει μειωθεί σημαντικότερα όσον αφορά στην ομάδα των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών και αυτό συνεπεία των αποτελεσματικών προφυλακτικών δράσεων και γενικότερων οδηγιών που ακολουθούνται διεθνώς και εστιάζονται πρωτίστως στο εμβολιασμό των ασθενών και τα ασφαλή μέτρα γενικότερης υγιεινής στις μονάδες τεχνητού νεφρού.<sup>82</sup>

Όσον αφορά τη μετάδοση του HBV από υγειονομικό προσωπικό στους ασθενείς έχει αποδειχθεί ότι συμβαίνει εξαιρετικά σπάνια, λόγω των γενικότερων προφυλάξεων που λαμβάνονται από το σύνολο των εργαζομένων.<sup>83,84</sup>

Επίσης, μετάδοση του HBV έχει καταγραφεί μετά από μεταμόσχευση οργάνων (π.χ. νεφρών) προερχόμενα από δότες που ήταν θετικοί στον ιό.<sup>85</sup> Η μετάδοση αποδόθηκε στην δυνητική παραμονή ικανής μολυσματικής ποσότητας αίματος στα μοσχεύματα.<sup>86</sup> Μετάδοση της λοίμωξης δύναται να συμβεί και σε περιπτώσεις κατά τις οποίες η μεταμόσχευση αφορά ανάγγειους ιστούς, όπως το παράδειγμα του κερατοειδούς.<sup>87</sup>

Κατά πόσο όμως πρέπει να αποκλείονται από δότες οργάνων άτομα που είναι anti-HBc θετικά έχει αποτελέσει θέμα συζήτησης, δεδομένων των λιγοστών δωρητών οργάνων σε πολλές χώρες.<sup>39,85</sup> Η πιθανότητα μετάδοσης του HBV από anti-HBc θετικούς δότες κυμαίνεται σε χαμηλά επίπεδα (0-2%) όσον αφορά σε μεταμοσχεύσεις καρδιάς ή νεφρών.<sup>85,86</sup> Τα αναφερόμενα ποσοστά μετάδοσης του HBV σε περιπτώσεις μεταμόσχευσης ήπατος κυμαίνονται από 0 έως 78%.<sup>47,88,89</sup> Γεγονός είναι ότι μεταμόσχευση ήπατος από anti-HBc θετικό δότη μπορεί να γίνει με ασφάλεια σε ασθενείς με ορολογικούς δείκτες συμβατούς με παλιά HBV λοίμωξη είτε με χορήγηση προφυλακτικά αντιικής αγωγής σε αυτούς που δεν έχουν αντισώματα έναντι του ιού.

Στις περιοχές που χαρακτηρίζονται από υψηλή ενδημικότητα, η οριζόντια μετάδοση της νόσου, κυρίως ανάμεσα στα παιδιά, μπορεί να συμβεί διαμέσου της στενής σωματικής επαφής καθώς και του συγχρωτισμού μεγάλου αριθμού ατόμων σε μικρούς χώρους.<sup>47,76, 90,91,92</sup>

#### 4. Ομάδες υψηλού κινδύνου

Στις εν λόγω ομάδες ανήκουν οι χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών, οι αλκοολικοί, οι μεταμοσχευθέντες, τα άτομα που ανήκουν σε χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, οι υποβαλλόμενοι σε πολλαπλές οδοντιατρικές εργασίες κατ' έτος, οι ετεροφυλόφιλοι με μεγάλο αριθμό εναλλαγής σεξουαλικών συντρόφων, οι ομοφυλόφιλοι άντρες, οι ερωτικοί σύντροφοι ατόμων που είναι φορείς του HBsAg, τα υπόλοιπα μέλη οικογενειών όπου υπάρχει φορέας του ιού τα νεογνά μητέρων με θετικό HBsAg, σωφρονιστικοί υπάλληλοι φυλακών, καθώς και όλοι οι επαγγελματίες υγείας, κυρίως όμως οι χειρουργοί, οι οδοντίατροι, οι μικροβιολόγοι, οι εργαζόμενοι σε βιοϊατρικά εργαστήρια και γενικότερα όσοι έχουν αυξημένο κίνδυνο συχνής επαφής με δυνητικά μολυσματικά ανθρώπινα βιολογικά υλικά.<sup>8,35,52,61,63,85,86,87,93-99</sup> Επίσης, στις ομάδες αυξημένου κινδύνου λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β ανήκουν και οι έγκλειστοι σε ιδρύματα.<sup>52</sup>

Οι πολυμεταγγιζόμενοι (π.χ. αιμορροφιλικοί και θαλασσαιμικοί), παρά τον ενδελεχή έλεγχο των προς χορήγηση μονάδων αίματος και των παραγώγων του, εξακολουθούν να ανήκουν στις ομάδες αυξημένου κινδύνου μόλυνσης από τον ιό της ηπατίτιδας Β, με τον εν λόγω όμως βαθμό κινδύνου να έχει μειωθεί σημαντικά σε σχέση με το παρελθόν (προ της δεκαετίας του '80).<sup>52</sup> Οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς δυνητικά κινδυνεύουν να έρθουν σε επαφή με το HBV κατά κύριο λόγο λόγω της αιμοκάθαρσης ως τεχνική διαδικασία αλλά και των μεταγγίσεων, γεγονός εξαιρετικά σπάνιο σήμερα. Βέβαια, η εντατικοποίηση και η βελτίωση των μεθόδων ελέγχου, η ειδική διαχείριση των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών με θετικό HBsAg, η χρήση συγκεκριμένων μηχανημάτων (τα λεγόμενα κίτρινα μηχανήματα) και τέλος η ιδιαίτερη βαρύτητα γενικότερα του εμβολιασμού έχουν σημειώσει ιδιαίτερα εντυπωσιακή μείωση (κατώ του 1%) του ποσοστού λοιμώξεων ηπατίτιδας Β σ' αυτή την ειδική ομάδα που αφορά τους αιμοκαθαιρόμενους των Η.Π.Α.<sup>100,101</sup> Στις μονάδες τεχνητού νεφρού, προς αποφυγή του κινδύνου διασποράς και μετάδοσης της HBV λοίμωξης, είναι απαραίτητη η διαδικασία διαρκούς επαγρύπνησης για τον ελλοχεύοντα κίνδυνο μόλυνσης.<sup>102</sup>

Τέλος, είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι σε ποσοστό που κυμαίνεται περίπου στο 33% του συνόλου των ασθενών στους οποίους διαγιγνώσκεται οξεία ή χρόνια HBV λοίμωξη δεν ταυτοποιείται κάποιος αιτιολογικός παράγοντας που να σχετίζεται με τη μετάδοσή της.<sup>8</sup>

## Κεφάλαιο Β

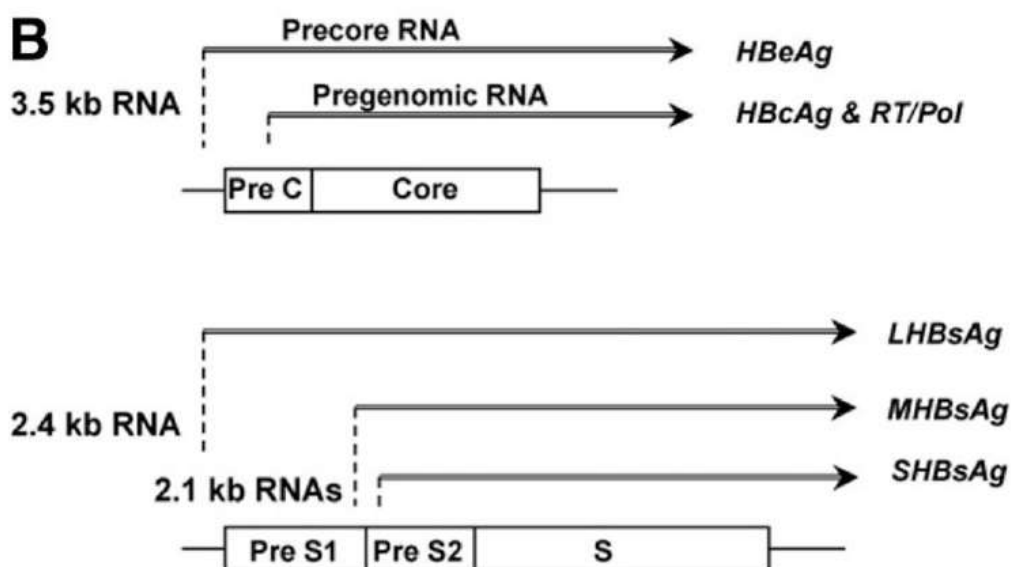
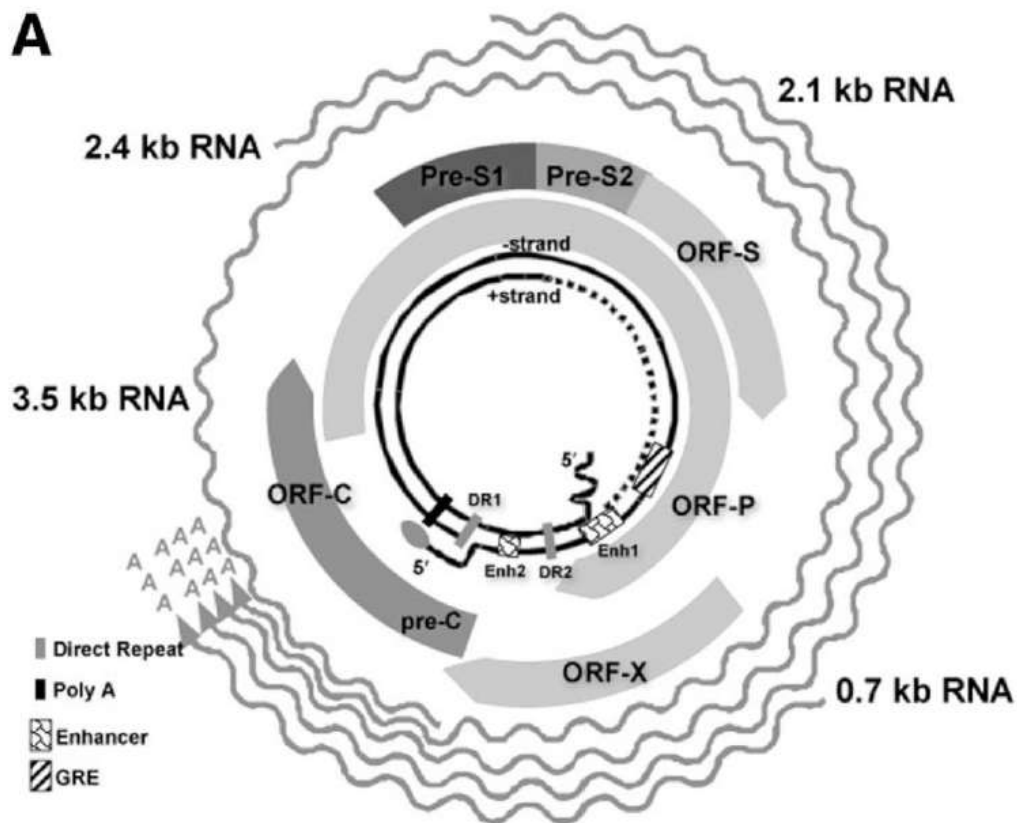
### Ο Ιός

#### 1. Η δομή του ιού HBV

Ο HBV ανήκει στην οικογένεια των Hepadnaviridae, στην οποία ανήκουν επίσης και οι ιοί της ηπατίτιδας που απαντώνται στο είδος τρωκτικών woodchuck, στους σκίουρους εδάφους (ground squirrel), τα παπάκια Πεκίνου, και σχετικά πρόσφατα και σε κάποια άλλα πιο πρωτεύοντα ζώα.<sup>103,104</sup> Στο σύνολο των ιών αυτών υπάρχει εξωτερικός φάκελος ο οποίος εμπεριέχει το πυρηνοκαψίδιο, μέσα στο οποίο απαντάται το αποτελούμενο από DNA γενετικό τους υλικό.

Το γονιδίωμα του ιού είναι κυκλικού σχήματος DNA, που αποτελείται από περίπου 3200 νουκλεοτίδια. Είναι οργανωμένο σε 2 αλυσούς, μια αρνητικής και μια θετικής κατεύθυνσης ελλειπούς μορφής.<sup>105,106</sup> Η αρνητική αλυσίδα περιέχει 4 ανοιχτά πλαίσια ανάγνωσης (open reading frames, ORF) με μερική ή ολική επικάλυψη: το Pre-S/S, Pre-C/C, P και X, τα οποία κωδικογραφούν 7 πρωτεΐνες του ιού (Σχήμα 2, Πίνακας 2).<sup>107-109</sup>

Η pre-S/S ORF περιέχει 3 κωδικόνια έναρξης της μετάφρασης και κωδικογραφεί 3 πρωτεΐνες επιφανείας του HBV, την πρωτεΐνη επιφανείας (κύρια-S, 226 αμινοξέα), την προεπιφανειακή πρωτεΐνη 1 (μεγάλη ή pre-S1, 400 αμινοξέα) και την προεπιφανειακή πρωτεΐνη 2 (μέση ή pre-S2, 281 αμινοξέα).



**Σχήμα 2.** Δομή και οργάνωση του γονιδιώματος του HBV (από Liang TJ Hepatology 2009).

Στην πρωτεΐνη S περιέχεται το αντιγόνο επιφάνειας (HBsAg) και εντοπίζεται στο καρβοξυλικό άκρο των πρωτεϊνών pre-S1 και pre-S2, που είναι

μεγαλύτερες και έχουν επιπλέον τμήματα στο αμινικό άκρο τους. Οι πρωτεΐνες της επιφανείας εκκρίνονται στον ορό και κυκλοφορούν κυρίως σε γλυκοζυλιωμένη μορφή. Μεταλλάξεις του HBsAg έχουν γίνει γνωστές ως αντιγονικοί καθοριστές d, y, w και r και η παρουσία τους καθόρισε τους υπότυπους D, Y, W και R του HBV. Κοινός αντιγονικός καθοριστής στους παραπάνω υποτύπους αποτελεί η περιοχή 'α' της πρωτεΐνης HBsAg (μεταλλάξεις στην 'α' περιοχή ενοχοποιούνται για νόσηση από τον HBV παρά τον επιτυχή εμβολιασμό καθώς και για μερική αδυναμία ανίχνευσης του HBsAg με τις συνήθεις δοκιμασίες ανίχνευσης). Οι προεπιφανειακές πρωτεΐνες φαίνεται ότι βοηθούν στην προσκόλληση του ιού στο ηπατοκύτταρο, αφού ο HBV συνδέεται με υποδοχέα της πρωτοπλασματικής μεμβράνης μέσω υποδοχέα του αμινικού άκρου.<sup>103</sup> Συσχετίζονται επίσης χρονολογικά με την ιαιμία, αφού παρουσιάζονται νωρίς στη φυσική πορεία της οξείας λοίμωξης από τον HBV και η εξαφάνισή τους, με τη σύγχρονη παραγωγή αντισωμάτων έναντι των αντιγονικών επιτόπων τους, σηματοδοτεί την ίαση της νόσου.<sup>110</sup>

Το C ORF περιέχει δυο κωδικόνια έναρξης της μετάφρασης και ανάλογα με το που ξεκινάει η μετάφραση κωδικογραφείται είτε το πυρηνικό αντιγόνο (πρωτεΐνη του πυρηνοκαψιδίου-HBcAg) είτε η προ-πυρηνική / πυρηνική πρωτεΐνη, από την οποία παράγεται το ευδιάλυτο e αντιγόνο (HBeAg), μετά από πρωτεολυτική επεξεργασία του αμινικού και καρβοξυλικού άκρου στο ενδοπλασματικό δίκτυο.<sup>111,112</sup>

Το HBcAg, αποτελείται από 183 αμινοξέα, δεν εκκρίνεται, αλλά μεταφέρεται στον πυρήνα του ηπατοκυττάρου, με την καθοδήγηση της πλούσιας σε αργινίνη περιοχή του καρβοξυλικού άκρου της.<sup>113,114</sup> Εκφράζει τον αντιγονικό επίτοπο HBcAg, χρησιμοποιείται στη δόμηση νέων ιικών σωματιδίων και είναι απαραίτητη για την αναπαραγωγή του ιού.<sup>115</sup>

Η HBeAg είναι μη δομική πρωτεΐνη (212 αμινοξέα) δεν είναι απαραίτητη για την αναπαραγωγή του ιού.<sup>116,117</sup> Ίσως να βοηθά τον ιό να διαφεύγει από το ανοσολογικό σύστημα του ξενιστή δημιουργώντας λειτουργική καταστολή των βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων (φάση της ανοσολογικής ανοχής).<sup>118,119</sup>

**Πίνακας 2.** Πρωτεΐνες του ιού της ηπατίτιδας Β και ο ρόλος τους.

ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ	ΡΟΛΟΣ
Κύρια πρωτεΐνη S	Περιέχει το HBsAg
Pre-S1, Pre-S2	Χρονολογικά συσχετίζονται με τον ιικό πολλαπλασιασμό HBV-DNA, συνδράμουν στην είσοδο του ιού στο ηπατοκύτταρο, περιλαμβάνουν T και B κυτταρικούς επιτόπους
Πρωτεΐνη e	Αδυναμία έγερσης επαρκούς ανοσολογικής απάντησης του ξενιστή, εκφράζει τους αντιγονικούς επιτόπους HBeAg
Πρωτεΐνη c	Δομικής δράσης, απαραίτητη στην αναπαραγωγή, εκφράζει τους αντιγονικούς επιτόπους HBcAg
Πρωτεΐνη της πολυμεράσης	Διαιρείται σε τρεις λειτουργικές περιοχές με πολλαπλή δράση κατά την ενσωμάτωση, τη σύνθεση της αρνητικής κατεύθυνσης αλύσου του DNA, τη σύνθεση του ιικού γονιδιώματος, την καταστροφή του προγονιδιακού RNA και τη διευκόλυνση της αντιγραφής
Πρωτεΐνη X	Ρυθμιστική και διεγερτική δράση, έλεγχος του πολλαπλασιασμού. Διέγερση της απόπτωσης και αναστολή της καρκινικής εξαλλαγής

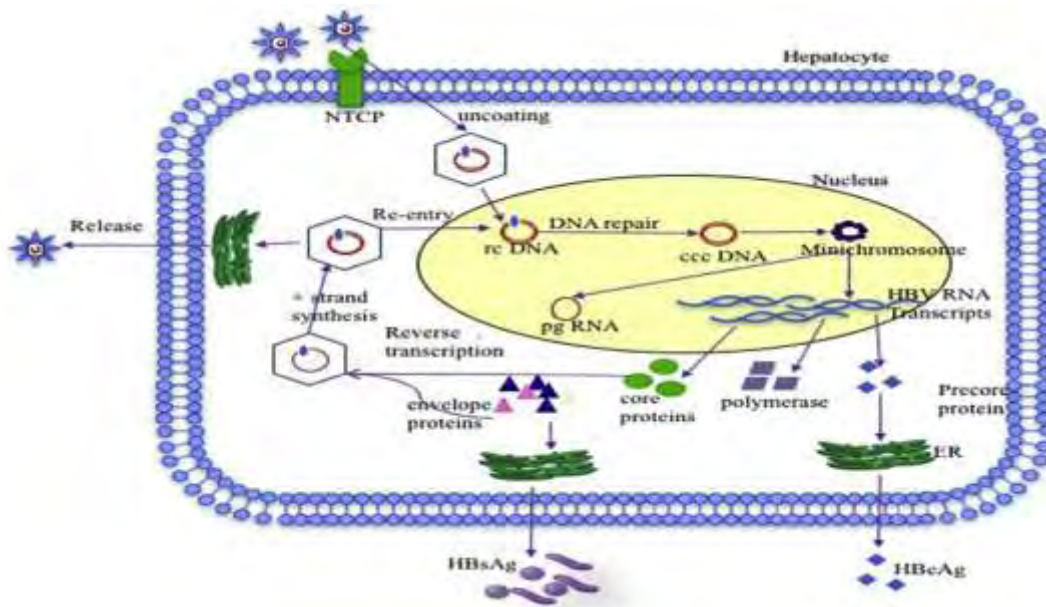
Το X ORF κωδικογραφεί την πρωτεΐνη X (154 αμινοξέα), της οποίας ο ρόλος παραμένει άγνωστος. Σε *in-vitro* πειράματα, όμως, η πρωτεΐνη αυτή δρα ως ετερόπλευρος (*in-trans*) ενεργοποιητής κυτταρικών γονιδίων, μεταξύ των οποίων ίσως και ογκογονίδια, με πιθανό ρόλο στην ανάπτυξη του ηπατοκυτταρικού καρκίνου *in-vivo*.<sup>120</sup> Επίσης, η περιοχή αυτή πιθανόν να ελέγχει, με μηχανισμό μεταγραφικής ενεργοποίησης την ένταση και τον τρόπο πολλαπλασιασμού του HBV.<sup>120,121</sup>

Η P ORF, αποτελεί το μεγαλύτερο πλαίσιο ανάγνωσης (περιλαμβάνει τα 2/3 σχεδόν της γονιδιακής ομολογίας βάσεων) κωδικογραφεί την DNA πολυμεράση του ιού.<sup>122</sup> Η πρωτεΐνη που κωδικογραφείται από το πλαίσιο αυτό έχει τους ακόλουθους λειτουργικούς τομείς. Στο αμινικό της άκρο είναι εντοπισμένη η τερματική πρωτεΐνη και ακολουθείται από τον τομέα διαχωρισμού της, από τον επόμενο που ενεργεί ως ανάστροφη τρανσκριπτάση καθώς επίσης και ως DNA πολυμεράση. Το καρβοξυλικό της άκρο καταλαμβάνεται από την RNAση.<sup>123,124</sup>

## 2. Ο πολλαπλασιασμός του HBV

Ο HBV πολλαπλασιάζεται σε περιορισμένο είδος κυττάρων. Πέραν των ηπατοκυττάρων, υπάρχουν ενδείξεις πολλαπλασιασμού του HBV και στα κύτταρα οργάνων όπως το πάγκρεας, ο σπλήνας, τα νεφρικά σωληνάκια και ίσως και τα λεμφοκύτταρα.<sup>125-130</sup> Βέβαια η ικανότητα πολλαπλασιασμού του ιού στα λεμφοκύτταρα τελεί υπό αμφισβήτηση, εφόσον ο απομονωμένος εξ αυτών ιός, θεωρείται ότι θα μπορούσε δυνητικά να είναι αποτέλεσμα φαγοκυτταρωμένων ανοσοσυμπλεγμάτων.<sup>131</sup>

Εκτενής έρευνα τα τελευταία έτη έχει οδηγήσει σε καλύτερη γνώση του κύκλου ζωής του ιού της ηπατίτιδας Β, ο οποίος διακρίνεται σε 3 στάδια (Σχήμα 3).<sup>132</sup>



**Σχήμα 3.** Κύκλος ζωής του ιού της ηπατίτιδας Β (από Valaydon and Locarnini, Gastroenterology 2017).

Το πρώιμο στάδιο αφορά στη διαδικασία προσκόλλησης και εισόδου του ιού στο ηπατοκύτταρο και στη συνέχεια η δημιουργία και η μεταγραφή του ιικού μικροχρωμοσώματος. Η διαδικασία εισόδου του HBV στο ηπατοκύτταρο αποσαφηνίστηκε πολύ πρόσφατα. Συγκεκριμένα, στο χώρο του Disse ο ιός συνδέεται αρχικά με θειικές πρωτεογλυκάνες που εκφράζονται στην επιφάνεια του ηπατοκυττάρου. Στη συνέχεια ο ιός και συγκεκριμένα η preS1 περιοχή συνδέεται με μεγάλη ειδικότητα με τον υποδοχέα sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) receptor και ενσωματώνεται στο ηπατοκύτταρο υπό τη μορφή κυστιδίων.<sup>133</sup>

Στη συνέχεια έπεται η φάση απογύμνωσης και απελευθέρωσης του DNA, το οποίο μεταφέρεται στον πυρήνα. Εκεί η εγκοπή στην αρνητική αλυσίδα συνενώνεται, η ελλιπής θετική αλυσίδα του DNA συμπληρώνεται και μετατρέπεται σε κλειστή ομοιοπολική δομή (cccDNA, covalently closed circular).<sup>134-138</sup>

Το cccDNA είναι πολύ σημαντικό στοιχείο του HBV, στο οποίο οφείλονται πολλά βασικά χαρακτηριστικά του ιού, συμπεριλαμβανομένων της χρονιότητας και παραμονής του εφ' όρου ζωής, της καρκινογένεσης και του σχετικού χαμηλού ποσοστού ανταπόκρισης στην αντιική αγωγή. Είναι σταθερή μορφή του DNA του ιού και επιτρέπει στον ιό να παραμένει στο ηπατοκύτταρο και να αποτελεί τη μήτρα για την συνεχόμενη παραγωγή του ιού. Με τα υπάρχοντα αντιικά επιτυγχάνεται η καταστολή του ιού, αλλά θεωρείται αδύνατη η κάθαρσή του, λόγω της παραμονής του cccDNA στο ηπατοκύτταρο, που αποτελεί και το ρεζερβουάρ του ιού.

Το ενδιάμεσο στάδιο του κύκλου ζωής του HBV είναι η μεταγραφή των πρωτεϊνών του ιού. Το cccDNA λειτουργεί ως μήτρα (template) για τη μεταγραφή 5 ειδών RNA διαφόρου μεγέθους με τη δράση της RNA πολυμεράσης II του ηπατοκυττάρου. Αυτά μεταφέρονται στο κυτταρόπλασμα και σαν βασική λειτουργία έχουν την παραγωγή των πρωτεϊνών του ιού. Αναλυτικά, στα RNA συμπεριλαμβάνονται 2 γονιδιακά (genomic) RNAs 3.5kb το καθένα και 3 υπογονιδιακών (subgenomic) RNAs 2.4kb, 2.1 kb και 0.7 kb έκαστο. Τα γονιδιακά RNAs αποτελούνται από 2 είδη το προγονιδιακό RNA (pgRNA) και το προπυρηνικό RNA. Το προγονιδιακό RNA λειτουργεί ως μήτρα για την ανάστροφη μεταγραφή και ως αγγελιοφόρο RNA για την HBV πολυμεράση και την πυρηνική πρωτεΐνη του ιού. Το προπυρηνικό RNA ρυθμίζει τη μετάφραση των προιόντων από την προπυρηνική περιοχή του γονιδίου.



Από τα υπογονιδιακά RNA αυτό των 2.4 kb λειτουργεί ως mRNA για τη μεταγραφή της pre-S1 πρωτεΐνης, αυτό των 2.1 kb λειτουργεί ως mRNA για τη μεταγραφή της Pre-S2 και S πρωτεΐνης και το αυτό των 0.7 kb οδηγεί στην μεταγραφή της πρωτεΐνης X.

Υπεύθυνα της ρύθμισης της μετάφρασης είναι κάποια γονίδια με ρυθμιστικό ρόλο αναφερόμενα ως προωθητές και ενισχυτές. Έχουν αναγνωρισθεί ο βασικός πυρηνικός προωθητής και δύο άλλες περιοχές που προηγούνται και συνιστούν τις περιοχές CURS (core upper regulatory sequence) και NRE (negative response element).<sup>139,140</sup>

Αναφορικά με την περιοχή E, αυτή στο προγονιδιακό RNA έχει δευτερεύουσα δομή τύπου κορμού με θηλές, λόγω του ζευγαρώματος βάσεων του με αντίστοιχες, που έχουν συμπληρωματική ομολογία. Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον ιικό πολλαπλασιασμό του HBV και η δομή αυτή είναι γνωστή ως E σήμα ενθυλάκωσης.<sup>141-143</sup>

Μετά την μεταγραφή των mRNAs, όπως εμφανίζεται (Σχήμα 3) το προγονιδιακό RNA μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα και στη συνέχεια ακολουθεί η ενσωμάτωσή του στα πυρηνοκαψίδια του ιού.

Το τελικό στάδιο του κύκλου ζωής του HBV αφορά στη συσσώρευση (assembly) και απελευθέρωση του ιού από το ηπατοκύτταρο. Τα πυρηνοκαψίδια δομούνται στο κυτταρόπλασμα και μετακινούνται κοντά στην ενδοπλασματική μεμβράνη, απ' όπου αναδύονται στον αυλό, αποκτώντας έτσι και το εξωτερικό τους περίβλημα από το αντιγόνο επιφανείας, που είναι ήδη εντοπισμένο στην ενδοπλασματική μεμβράνη. Τα ολοκληρωμένα στελέχη του ιού μεταφέρονται από κυστίδια στην επιφάνεια του κυττάρου, όπου και απελευθερώνονται. Η μεταγραφή του προγονιδιακού RNA σε DNA του ιού, γίνεται μέσα στα πυρηνοκαψίδια, τα οποία εν συνεχεία περιβάλλονται δια των επιφανείας και απομακρύνονται από το ηπατοκύτταρο ή μεταφέρονται στον πυρήνα για να εμπλουτίσουν τη δεξαμενή του cccHBV DNA.<sup>137</sup> Η παραγωγή επιφανείας από τα αντίστοιχα mRNAs είναι συνεχής και σε περίσσεια,<sup>144,145</sup> ενώ η δημιουργία νέου cccHBV DNA δύναται μόνο να μειωθεί δια της αναστολής της ανάστροφης μεταγραφής. Η χρονιότητα της HBV λοίμωξης σχετίζεται με την μετάδοση του ιού από τα μολυσμένα ηπατοκυττάρια σε νεότερα κύτταρα που θα τα αντικαταστήσουν.<sup>146</sup>

Οι πολλαπλές λειτουργίες της πολυμεράσης του ιού HBV αποτέλεσαν στόχο αντιικών φαρμάκων, όπως τα νουκλεοσιδικά ανάλογα, που αρχικά είχαν χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης (ιός της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας) καθώς και των ερπητικών λοιμώξεων.<sup>147</sup>

Ο ρόλος του cccHBV DNA ως μήτρα για τη μεταγραφή και τη διαιώνιση της HBV λοίμωξης καθορίστηκε αρχικά στα παπάκια του Πεκίνου.<sup>148,149</sup> Η παρουσία του cccHBV DNA φαίνεται ότι αποτελεί αποδεικτικό στοιχείο πολλαπλασιασμού του HBV. Πράγματι, έχει αποδειχθεί η παραμονή αριθμού αντιγράφων cccHBV DNA στον πυρήνα του ηπατοκυττάρου, τα οποία έχουν μακρά περίοδο ημίσειας ζωής και φαίνεται ότι είναι υπεύθυνα για την υποτροπή της λοίμωξης κατόπιν διακοπής της αντιϊκής θεραπείας.<sup>150</sup> Τα επίπεδα του cccHBV DNA μειώνονται μετά την ορομετατροπή, η οποία συνοδεύεται παράλληλα από την χαρακτηριστική πτώση του ρυθμού του ιικού πολλαπλασιασμού, χωρίς εντούτοις να παρατηρείται η επιθυμητή εκρίζωσή του. Η διαρκής και συνεχής αντιϊκή αγωγή δύναται να προκαλέσει την εκρίζωση του ιού, υπό την προϋπόθεση ότι τα ηπατοκύτταρα που έχουν μολυνθεί εκκαθαριστούν αντίστοιχα από την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή, και πριν βεβαίως την ανάπτυξη τυχόν μεταλλαγμένων στελεχών.<sup>151-153</sup>

Ο ρυθμός πολλαπλασιασμού του HBV είναι εξαιρετικά γρήγορος και ο χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα κυμαίνεται από 24 ώρες έως 3 ημέρες. Το ιικό φορτίο έχει υπολογιστεί ότι είναι  $2 \times 10^{11}$  γονιδιώματα και ημερήσια παραγωγή σε ασθενείς με ΗBeAg θετική χρόνια ηπατίτιδα Β  $6,09 \times 10^{11}$  γονιδιώματα. Κατά τη χρόνια HBV λοίμωξη μολυσμένο ανευρύσκεται το 5-40% των ηπατοκυττάρων. Επίσης, ο ρυθμός πολλαπλασιασμού των ηπατοκυττάρων σε σχέση με τον αντίστοιχο του ιού είναι σχετικά αργός με χρόνο ημίσειας ζωής 10-100 ημέρες και ημερήσια ανανέωσή τους 1-7%.<sup>151,152,154</sup>

Είναι απαραίτητη η κατανόηση της λειτουργίας του μηχανισμού της ηπατοκυτταρικής αναγέννησης καθώς και της αναπαραγωγής του HBV όταν το μολυσμένο ηπατοκύτταρο ξεκινάει τη διαίρεσή του, για την κατανόηση αντίστοιχα του μηχανισμού της κάθαρσης του ιού σε αυτοπεριοριζόμενη λοίμωξη καθώς και τους μηχανισμούς της χρονιότητας σε χρόνια ηπατίτιδα Β. Θεωρητικά, αν το σύνολο του πληθυσμού των ηπατοκυττάρων έχει υποστεί μόλυνση, τότε η επίτευξη της ιικής κάθαρσης δύναται να συμβεί είτε μέσω του μηχανισμού αποβολής του ιού από τα μολυσμένα κύτταρα είτε μέσω πλήρους

αντικατάστασης των ήδη μολυσμένων ηπατοκυττάρων με κύτταρα προερχόμενα από μη μολυσμένο ηπατοκυτταρικό πληθυσμό, είτε τέλος από αρχέγονα προγονικά κύτταρα. Η επίτευξη της πλήρους εκρίζωσης του HBV μπορεί «θεωρητικά» να συμβεί μέσω θεραπείας, αλλά μόνο μετά από μακροχρόνια χορήγηση αγωγής με νουκλεοσιδικά ανάλογα, δεδομένου ότι μετά την πάροδο ενός έτους, δύναται να εξαφανιστεί μόλις το 10% του συνόλου των μολυσμένων ηπατοκυττάρων. Όμως, με την χορήγηση των αντιικών φαρμάκων για παρατεταμένη χρονική περίοδο, αναπτύσσονται κατάλληλες συνθήκες και ανάλογο υπόβαθρο για να αναδειχθούν μεταλλαγμένα στελέχη που δυνητικά θα διαφεύγουν της ευαισθησίας των εν λόγω θεραπειών.<sup>153</sup>

### 3. Μεταλλάξεις του HBV

Ο HBV χαρακτηρίζεται από σημαντική ετερογένεια στο γονιδίωμά του, η οποία είναι αποτέλεσμα του τρόπου πολλαπλασιασμού του ιού και της απουσίας μηχανισμού επιδιόρθωσης πιθανών λαθών κατά τη διαδικασία αυτή. Επίσης μεταλλάξεις μπορεί να συμβούν και κατά τη διάρκεια της αντιικής θεραπείας και ως συνέπεια της ανοσολογικής πίεσης του ξενιστή.

Οι αυτόματες μεταλλάξεις του ιού είναι πολύ συχνότερες από τις αναμενόμενες, και ιδιαίτερα των αντίστοιχων του ανθρώπινου DNA. Ο αριθμός των μεταλλάξεων που συμβαίνει σε κάθε νουκλεοτίδιο του ιού κατ' έτος, στο σύνολο των ατόμων με χρόνια ηπατίτιδα Β, έχει υπολογιστεί σε  $1-3 \times 10^{-5}$  μεταλλάξεις ή βάση άλλων μελετών σε  $2 \times 10^{-4}$ .<sup>155</sup>

Η ανοσολογική πίεση του ξενιστή και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις μπορούν δυνητικά να οδηγήσουν στην επικράτηση μεταλλαγμένων στελεχών. Η ανάπτυξη τέτοιων στελεχών υφίσταται περιορισμό λόγω της ιδιαίτερης οργάνωσης που χαρακτηρίζει το γενετικό υλικό του HBV, το οποίο είναι ιδιαίτερα συμπυκνωμένο, λόγω κυρίως των αλληλοεπικαλυπτόμενων ανοιχτών πλαισίων ανάγνωσης, όπως έχει προαναφερθεί. Έτσι, αριθμός πολλών μεταλλάξεων που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια της αντιγραφής δεν διατηρούνται. Αντιθέτως, σειρά μεταλλαγμένων στελεχών που δεν ασκούν επιρροή παρά την επιβίωση του HBV και δεν έχουν κλινική σημασία, παραμένουν σε μικρές συγκεντρώσεις, εκτός και αν επιλεγούν. Το γεγονός αυτό δύναται να συμβεί, αν προσφέρουν πλεονέκτημα επιβίωσης σε σχέση με

το φυσικό-άγριο στέλεχος, παρακάμπτοντας την ανοσολογική αντίδραση του ξενιστή ή ενισχύοντας τον πολλαπλασιασμό και τη μολυσματικότητά του.

Επιπλέον, θα πρέπει να τονισθεί, η ύπαρξη σημαντικής δυσκολίας στον διαχωρισμό μιας αληθινής μετάλλαξης, που προέκυψε κατά την πορεία της λοίμωξης, από μια επικρατούσα ποικιλία γονοτύπου σε μια γεωγραφική περιοχή.<sup>156</sup>

Η συχνότερη απαντώμενη μετάλλαξη στην προπυρηνική περιοχή του ιού αποτελεί η παρουσία μιας σημειακής μετάλλαξης στη θέση 1896 της γουανίνης (G) από αδενίνη (A). Περιγράφηκε αρχικά σε Έλληνες ασθενείς το 1989. Μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι το προπυρηνικά μεταλλαγμένο στέλεχος απαντάται συχνά στις χώρες της Μεσογείου και της Άπω Ανατολής ενώ σπάνια στις χώρες της Αμερικής και της Δυτικής Ευρώπης.<sup>96,97,157,158,159,160,161</sup>

Η μετάλλαξη αυτή οδηγεί στη δημιουργία ενός κωδικονίου διακοπής (TAG) της μετάφρασης του mRNA, που έχει ως αποτέλεσμα τη διακοπή της σύνθεσης και έκκρισης της HBeAg. Αντίθετα δεν επηρεάζεται η μετάφραση της HBcAg.

Η γεωγραφική κατανομή της μετάλλαξης αυτής σχετίζεται με την ύπαρξη συγκεκριμένων γονοτύπων του HBV και δη, τους B,C,D και που χαρακτηρίζονται από την παρουσία θυμίνης (T) στο νουκλεοτίδιο 1858.<sup>96</sup> Αυτό έχει μεγάλη σημασία γιατί μια σημειακή μετάλλαξη στη θέση 1896 από γουανίνη (G) σε αδενίνη (A) αυξάνει τη σταθερότητα της θυλακοειδούς δομής της αλληλουχίας του σήματος ενθυλάκωσης, όταν το νουκλεοτίδιο στη θέση 1858 έχει T.<sup>162-164</sup> Υπό αυτές τις συνθήκες βελτιώνεται η δομή της πρωτεΐνης E (σήμα ενθυλάκωσης), και ενισχύεται η παραγωγή του μεταλλαγμένου έναντι του φυσικού-άγριου στελέχους. Τη μετάλλαξη στη θέση 1896 ακολουθεί συχνά και δεύτερη στη θέση 1899 (αντικατάσταση ξανά γουανίνης από αδενίνη).<sup>157</sup>

Οι μεταλλάξεις αυτές θεωρούνται ότι συμβαίνουν σχετικά αργά κατά την φυσική πορεία της χρόνιας ηπατίτιδας B και συγκεκριμένα κατά τη φάση ορομετατροπής του HBeAg.<sup>165</sup>

Εκτενής έρευνα έχει δείξει ότι η πορεία που ακολουθεί η νόσος είναι συνήθως επιθετική, αν και συχνά τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών είναι αντικρουόμενα. Το προπυρηνικά μεταλλαγμένο στέλεχος έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα κεραυνοβόλου ηπατίτιδας, αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου και χαμηλά ποσοστά απάντησης στην αντιική αγωγή.<sup>166,167</sup>

Μεταλλάξεις έχουν ανιχνευτεί στην προπυρηνική περιοχή, στην pre-S1/S2 περιοχή και την περιοχή του γονιδιώματος του ιού που κωδικογραφεί την πρωτεΐνη Χ.

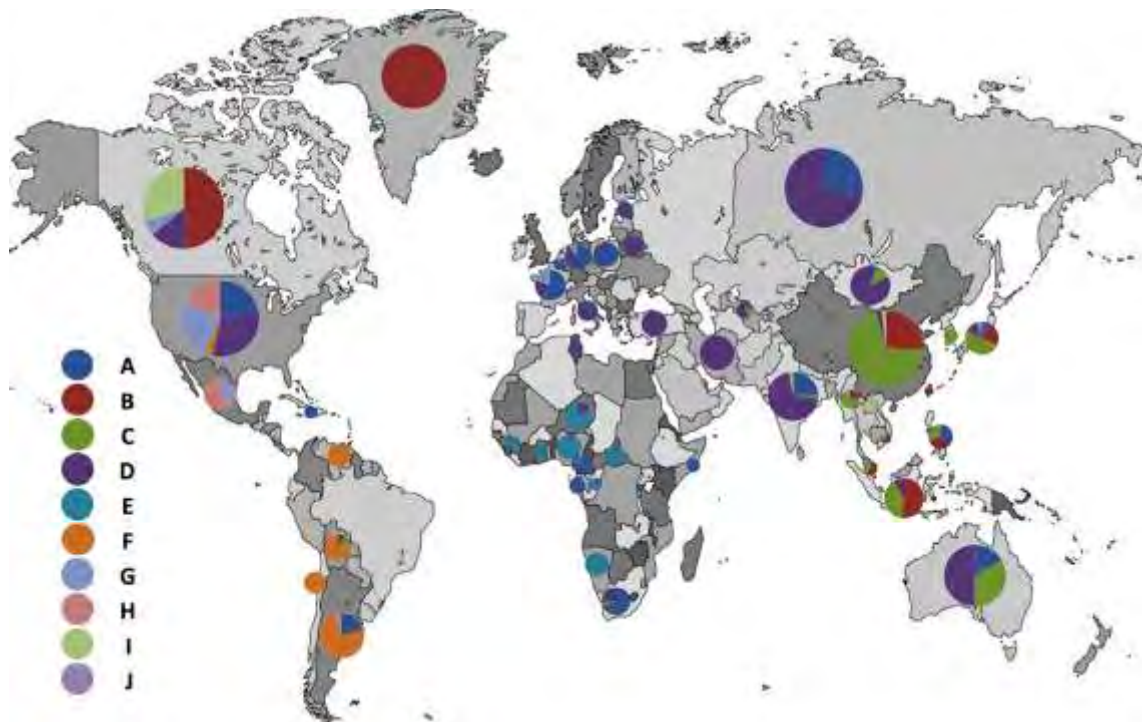
#### 4. Γονότυποι του HBV

Ο ιός HBV διακρίνεται σε 4 μείζονες οροτύπους βάσει των αντιγονικών επιτόπων (adr, adw, ayg, ayw) που αναγνωρίζονται από τις πρωτεΐνες του φακέλου και σε 10 γονοτύπους (A-J) βάσει των μεταλλάξεων στις νουκλεοτιδικές αλληλουχίες του γονιδιώματος.<sup>168-173</sup> Οι γονότυποι του HBV χαρακτηρίζονται από διαφορά στην αλληλουχία νουκλεοτιδίων >8% ή διαφορά στην αλληλουχία αμινοξέων στην S περιοχή >4%. Οι περισσότεροι γονότυποι υποδιαιρούνται πλέον και σε υπογονοτύπους, οι οποίοι έχουν διακριτά χαρακτηριστικά και χαρακτηρίζονται από διαφορές στην αλληλουχία του γονιδιώματός τους >4%.

Πολλές μελέτες αναφέρουν ότι διαφορετικοί γονότυποι και υπο-γονότυποι χαρακτηρίζονται από διαφορές στην γεωγραφική τους κατανομή και σχετίζονται με την εξέλιξη της νόσου, την πιθανότητα εμφάνισης ΗΚΚ και την απάντηση στη θεραπεία. Στον χάρτη (Σχήμα 4) παρουσιάζεται σχηματικά η γεωγραφική κατανομή των γονοτύπων του HBV σε παγκόσμια κλίμακα.<sup>174</sup>

Αναλυτικά:

- Ο γονότυπος A είναι συχνότερος στην Υποσαχάρια Αφρική, Δυτική Αφρική και ΒΔ Ευρώπη.
- Οι γονότυποι B και C απαντώνται συχνότερα στην Ασία.  
Ο γονότυπος D κυριαρχεί στη Μεσόγειο, εντούτοις ανιχνεύτηκε και στην Ινδία, την Αφρική και την Αμερική.
- Ο γονότυπος E απαντάται συχνότερα στην Αφρική.
- Ο γονότυπος F εμφανίζεται στην Πολυνησία και την Αμερική.
- Ο γονότυπος G συναντάται συχνότερα στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική.
- Ο γονότυπος H απαντάται στην Κεντρική και Νότια Αφρική και ο γονότυπος I αναφέρθηκε πρόσφατα στο Βιετνάμ και το Λάος.
- Ο νεότερος γονότυπος J έχει ανιχνευτεί στα νησιά Ryukyu της Ιαπωνίας.



**Σχήμα 4.** Γεωγραφική κατανομή γονοτύπων του HBV σε παγκόσμια κλίμακα (από Shi W et al Infect Genet Evol 2013).

Η γεωγραφική κατανομή των HBV γονοτύπων ενδεχομένως να σχετίζεται με την οδό έκθεσης στον ιό. Παραδείγματος χάριν, οι γονότυποι B και C είναι πιο συχνοί σε υπερενδημικές περιοχές, στις οποίες η λοίμωξη γίνεται κάθετα ή περιγεννητικά. Αντίθετα, οι υπόλοιποι γονότυποι έχουν αναφερθεί σε περιοχές στις οποίες η μετάδοση είναι κυρίως οριζόντια.

Πλέον, υπάρχοντα επιδημιολογικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η ποικιλομορφία του γονιδιώματος του HBV σχετίζεται με διαφορές στην έκβαση της νόσου. Τα δεδομένα που έχουν εκτιμηθεί ως προγνωστικοί δείκτες στις διάφορες μελέτες είναι η μετάπτωση σε χρονιότητα μετά από μια οξεία λοίμωξη, ο χρόνος ορομετατροπής του HBeAg, η εξέλιξη σε κίρρωση και ανάπτυξη ΗΚΚ και η ανταπόκριση στην αντιική αγωγή.

Γεγονός όμως είναι ότι τα περισσότερα δεδομένα είναι συγκριτικά. Δηλαδή, οι περισσότερες μελέτες στην Ασία αφορούν σε σύγκριση των γονοτύπων B και C, ενώ στην Ευρώπη οι συγκρίσεις γίνονται μεταξύ των γονοτύπων A και D, που επικρατούν. Βάσει των γενομένων μελετών, η λοίμωξη από γονότυπο C έχει πιο

σοβαρή πορεία σε σχέση με τον γονότυπο B, ενώ χειρότερη πορεία έχουν ασθενείς με γονότυπο D συγκριτικά με γονότυπο A. Συχνά, αποτελέσματα από διάφορες μελέτες είναι αντικρουόμενα.<sup>175,176</sup>

Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις ο προσδιορισμός του γονοτύπου του HBV θα μπορούσε να είναι χρήσιμος για την εκτίμηση της εξέλιξης της νόσου και του προγραμματισμού για τη χορήγηση αντιικής αγωγής.

## Κεφάλαιο Γ

### Παθογενετικοί μηχανισμοί και φυσική ιστορία HBV λοίμωξης

#### 1. Παθογενετικοί μηχανισμοί HBV λοίμωξης

Η άμυνα ενός ξενιστή έναντι ξένων «εισβολέων», συμπεριλαμβανομένων τόσο μικροβίων, ιών και άλλων μικροοργανισμών όσο και διαφόρων μακρομορίων, όπως πρωτεΐνες περιλαμβάνει ένα πολύπλοκο σύστημα διεργασιών οι οποίες ενεργοποιούνται για την αντιμετώπισή τους.

Η ανοσιακή απάντηση διακρίνεται σε αρχέγονη ή πρώιμη (innate) ανοσιακή απάντηση και στην προσαρμοστική ή ειδική (adaptive) ανοσιακή απάντηση.

Η πρώιμη ανοσιακή απάντηση είναι η πρώτη γραμμή άμυνας έναντι των διαφόρων εισβολέων και επιτελείται με τα φυσικά ανατομικά εμπόδια, όπως είναι τα επιθήλια των διαφόρων οργάνων και διαμέσου κυττάρων, όπως είναι τα κύτταρα φυσικοί φονείς (Natural killers cells, NK cells), τα ουδετερόφιλα, τα μακροφάγα, τα δενδριτικά κύτταρα.<sup>177</sup> Η επίκτητη ή ειδική ανοσιακή απάντηση έπεται χρονικά της εγγενούς ανοσιακής απάντησης και πραγματοποιείται με τη δράση εξειδικευμένων κυττάρων.

Βασικά σκέλη της ειδικής ανοσιακής απάντησης είναι η χυμική και η κυτταρική ανοσιακή απάντηση. Βασικοί συντελεστές της πρώτης είναι τα B λεμφοκύτταρα, που μετά την έκθεση στο αντιγόνο μετατρέπονται σε πλασματοκύτταρα που παράγουν αντισώματα και αποτελούν τον κύριο μηχανισμό προστασίας έναντι εξωκυττάρων παθογόνων. Η κυτταρική ανοσιακή απάντηση, που επιτελείται με τα T λεμφοκύτταρα (CD4+ T βοηθητικά, τα CD8+ T κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα και τα γ/δ T λεμφοκύτταρα) προάγει την ενδοκυττάρια καταστροφή ή λύση των μολυσμένων κυττάρων από ιούς και ορισμένα βακτήρια. Πληθώρα μελετών έχουν δείξει ότι η ειδική έναντι του HBV CD4+ και CD8+ T κυτταρική απάντηση εμπλέκεται στην

ανοσοπαθογένεια της HBV λοίμωξης. Αναλυτικότερα, έντονη και στρεφόμενη έναντι πολλών επιτόπων του HBV CD4+ και CD8+ T κυτταρική απάντηση σχετίζεται με επιτυχή έκβαση της οξείας HBV λοίμωξης, με κάθαρση του HBsAg και ανάπτυξη anti-HBs αντισωμάτων, αλλά παράλληλα και με σοβαρή κλινικά ηπατίτιδα. Αντίθετα, η ειδική έναντι επιτόπων του ιού CD4+ και CD8+ T κυτταρική απάντηση σε ασθενείς με οξεία HBV λοίμωξη που μετέπεσε σε χρόνια νόσο ήταν ελλειμματική και στρεφόμενη έναντι περιορισμένου αριθμού HBV επιτόπων, ενώ παράλληλα η ηπατοκυτταρική βλάβη ήταν ήπια.<sup>178-180</sup>

Ο κύριος μηχανισμός διαμέσου του οποίου φαίνεται ότι ελέγχεται ο ιικός πολλαπλασιασμός σε ασθενείς με HBV λοίμωξη είναι μη κυτταρολυτικός (non-cytolytic) και σε αυτή τη διαδικασία σημαντικό ρόλο παίζουν οι μηχανισμοί που επάγουν την παραγωγή IFN- $\gamma$  και TNF- $\alpha$ .<sup>181,182</sup>

Η μέχρι τώρα έρευνα έχει αποσαφηνίσει κάποιους από τους μηχανισμούς που διέπουν την ελλειμματική ανοσιακή απάντηση στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β. Η παρατεταμένη έκθεση σε ιικά αντιγόνα είναι ένας παράγοντας που φαίνεται ότι εμπλέκεται στη διαταραγμένη CD8+ T κυτταρική απάντηση, όπως έχουν δείξει τόσο μελέτες σε ασθενείς με HBV λοίμωξη όσο και σε ποντίκια που έχουν μολυνθεί από τον ιό της λεμφοκυτταρικής χοριομηνιγγίτιδας.<sup>183,184</sup> Την τελευταία δεκαετία αρκετές μελέτες έχουν υποδείξει την εμπλοκή διαφόρων ανασταλτικών μορίων και των συνδετών τους στην παθογένεια των λοιμώξεων. Τέτοια χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν η πρωτεΐνη του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (programmed death-1, PD-1) και το αντιγόνο 4 των T κυτταροτοξικών κυττάρων (cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4) καθώς και των αντίστοιχων συνδετών στο προσβεβλημένο ήπαρ. Χαρακτηριστικό των «εξαντλημένων» T λεμφοκυττάρων, που χαρακτηρίζονται από μειωμένους δείκτες ενεργοποίησης και μειωμένη λειτουργικότητα είναι η αυξημένη έκφραση του PD-1 μορίου. Στους ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων HBV-DNA και HBeAg και της έκφρασης του PD-1 με απώτερο αποτέλεσμα τη μειωμένη λειτουργία των T λεμφοκυττάρων. Ανάλογα η καταστολή του ιικού πολλαπλασιασμού σαν αποτέλεσμα της θεραπείας είχε σαν αποτέλεσμα την μείωση της έκφρασης του PD-1.<sup>185</sup>

Επιπρόσθετα, σημαντικός φαίνεται να είναι και ο ρόλος της ιντερλευκίνης 10 (IL-10), μιας κυτταροκίνης με ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες, που παράγεται από αρκετά κύτταρα, όπως είναι τα ρυθμιστικά T λεμφοκυττάρια, τα Β λεμφοκυττάρια, τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος και τα κύτταρα Kupffer του ηπατικού



παρεγχύματος. Αναστέλλει την παραγωγή της IFN-α και τη δράση των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων και μειώνει την διέγερση των CD4+ T λεμφοκυττάρων.<sup>186</sup> Σε ασθενείς με οξεία και χρόνια HBV λοίμωξη η μειωμένη λειτουργικότητα των T λεμφοκυττάρων αλλά και των NK κυττάρων έχει συσχετιστεί με αυξημένη παραγωγή της IL-10.

Τα NK κύτταρα αποτελούν τον κύριο ρυθμιστή της εγγενούς ανοσιακής απάντησης, τα οποία ενεργοποιούνται από διάφορες κυτταροκίνες, όπως η τύπου 1 ιντερφερόνη (type I IFN), η ιντερλευκίνη 12 (IL-12), η ιντερλευκίνη 15 (IL-15) και η ιντερλευκίνη 18 (IL-18), κατά τη διάρκεια διαφόρων ιογενών λοιμώξεων. Στην ενεργοποίηση αυτή παίζουν ρόλο και η ενεργοποίηση ή αναστολή του σήματος υποδοχέων ενεργοποίησης ή αναστολής στην επιφάνεια των NK κυττάρων. Στους ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη έχει δειχθεί ότι η αλληλεπίδραση των διαφόρων σημάτων διαμέσου των διαφόρων υποδοχέων οδηγούν στην ενεργοποίηση των NK κυττάρων, όπως υποδεικνύει η παρουσία της CD69, μιας διαλυτής γλυκοπρωτεΐνης της κυτταρικής επιφάνειας.<sup>188</sup> Δεδομένα μελετών δείχνουν ότι η δυσλειτουργία των NK κυττάρων, όπως αποτυπώνεται από την μειωμένη ικανότητά τους να παράγουν IFN-γ σχετίζεται με την μειωμένη αντιική τους λειτουργία.<sup>189</sup> Βέβαια τα υπάρχοντα δεδομένα δείχνουν ότι τα NK κύτταρα έχουν περισσότερο ρυθμιστικό ρόλο παρά άμεση αντιική δράση. Συγκεκριμένα, η εξάλειψη των NK κυττάρων του περιφερικού αίματος των ασθενών με HBV λοίμωξη είχε σαν αποτέλεσμα την εξασθένηση της ειδικής έναντι του HBV CD8+ T κυτταρική ανοσιακής απάντησης.<sup>189</sup>

## **2. Φυσική ιστορία της λοίμωξης απο τον HBV και νέα ονοματολογία**

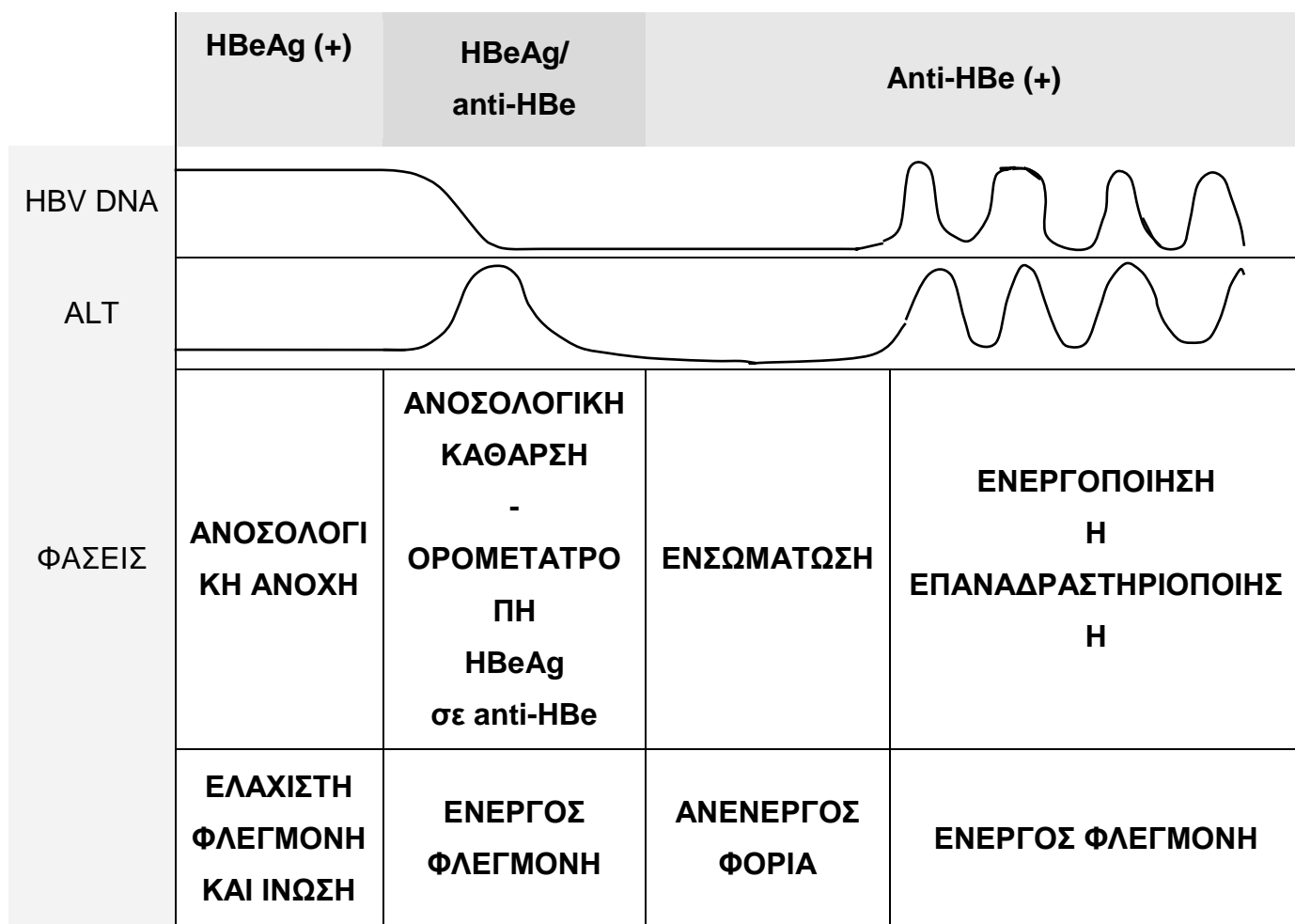
Η χρόνια λοίμωξη από τον HBV είναι μια δυναμική διαδικασία που αντανάκλα την αλληλεπίδραση ανάμεσα στον πολλαπλασιασμό του ιού και την ανοσιακή απάντηση του ξενιστή έναντι αυτού. Καθοριστικό είναι το γεγονός ότι όλοι οι ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη δεν έχουν πάντα και χρόνια ηπατίτιδα.

Μέχρι πρόσφατα η φυσική ιστορία της HBV λοίμωξης διακρινόταν σε 4 φάσεις που διαρκούν άλλοτε διαφορετικό χρονικό διάστημα και διακρίνονται από συγκεκριμένους ορολογικούς, ιολογικούς, βιοχημικούς και ιστολογικούς δείκτες (Σχήμα 5). Αρκετοί παράγοντες θεωρούνται καθοριστικοί για την πορεία της νόσου, όπως η ηλικία κατά τη μόλυνση, το φύλο, η συνλοίμωξη με άλλους ιούς και η κατανάλωση αλκοόλ.

Η κατανόηση των διαφόρων σταδίων της HBV λοίμωξης είναι σημαντική για την παρακολούθηση των ασθενών (πρόληψη και πρώιμη αναγνώριση των επιπλοκών της νόσου) και την θεραπεία αυτών.

Κατά την προηγούμενη ονοματολογία η HBV λοίμωξη διακρίνονταν στις ακόλουθες 4 κύριες φάσεις α) φάση ανοσολογικής ανοχής, β) ανοσολογικής κάθαρσης ή ορομετατροπής του HBeAg σε anti-HBe, γ) φάση ενσωμάτωσης ή ανενεργός HBeAg-αρνητική φορεία και δ) φάση ενεργοποίησης ή επαναδραστηριοποίησης του ιού.<sup>8,52,190,191</sup>

Συνοπτικά η φάση της ανοσολογικής ανοχής (1<sup>η</sup> φάση) διακρίνεται από την παρουσία HBeAg, φυσιολογικών αμινοτρανσφερασών, υψηλού τίτλου HBV DNA και HBsAg σε υψηλούς τίτλους (Σχήμα 5) και χαρακτηρίζεται από αμελητέα ανοσολογική απάντηση του ξενιστή. Σε αυτή τη φάση η αυτόματη κάθαρση του HBeAg είναι πολύ σπάνια (έως 2% στα πρώτα 3 έτη της λοίμωξης και κάτω του 15% μετά το πέρας της 20ετίας).<sup>192</sup> Όταν η μόλυνση γίνεται περιγεννητικά ή κατά την πρώτη περίοδο της ζωής η φάση αυτή συνήθως διαρκεί δεκαετίες, ενώ στους ενήλικες είναι πολύ συντομότερη (συνήθως λίγες εβδομάδες).



**Σχήμα 5.** Οι φάσεις της φυσικής πορείας της HBV λοίμωξης σύμφωνα με την παλιά ονοματολογία.

Η φάση της ανοσολογικής ανοχής δεν συνοδεύεται από ανάπτυξη κίρρωσης, δεδομένης της ασήμαντης ηπατοκυτταρικής νέκρωσης.<sup>7,8,52,192,193</sup> Στην πρώιμη αυτή φάση παρατηρείται ήδη αυξημένη ενσωμάτωση HBV DNA καθώς και κλωνική έκπτυξη των ηπατοκυττάρων, γεγονός που υποδεικνύει ότι η διαδικασία της ηπατοκαρκινογένεσης έχει αρχίσει.

Η φάση της ανοσολογικής καθάρσης ή ορομετατροπής του HBeAg σε anti-HBe (2<sup>η</sup> φάση) διακρίνεται από αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφερασών, διακύμανση των επιπέδων HBV DNA με πτωτική όμως πορεία, μείωση του τίτλου HBsAg και τελικά απώλεια του HBeAg και εμφάνιση του anti-HBe. Το IgM anti-HBc μπορεί να κυμαίνεται σε υψηλά επίπεδα παρόμοια με εκείνα που παρατηρούνται σε περιπτώσεις οξείας λοίμωξης. Η φάση αυτή θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα της έντονης ανοσιακής απάντησης του ξενιστή έναντι αντιγόνων του ιού και ως εκ τούτου

χαρακτηρίζεται και από σημαντική νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα στο ήπαρ (Σχήμα 5)<sup>7,8,52</sup>

Συνήθως η φάση αυτή είναι ασυμπτωματική και μπορεί να διαρκέσει εβδομάδες ή και μήνες, ενώ λιγότερο συχνά οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν ίκτερο και σημεία ηπατοκυτταρικής ανεπάρκειας.<sup>194</sup> Το ποσοστό ορομετατροπής του HBeAg σε anti-HBe κυμαίνεται σε 10-20% ανά έτος.<sup>195</sup> Οι ασθενείς που παραμένουν HBeAg θετικοί διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης κίρρωσης με ετήσιο ρυθμό 1,5-2,5%, που μπορεί όμως να αγγίξει και το 50% σε διάστημα παρέλευσης πέντε ετών.<sup>8,194,196,197</sup>

Η φάση της ενσωμάτωσης (3<sup>η</sup> φάση), όπου έχει επέλθει ενσωμάτωση του ιού στο γενετικό υλικό των χρωμοσωμάτων των ηπατοκυττάρων του ξενιστή, χαρακτηρίζεται από μακροχρόνια πορεία με φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες, παρουσία HBsAg σε χαμηλούς τίτλους, μη ανιχνεύσιμο HBV DNA, αρνητικό HBeAg και συνήθως θετικό anti-HBe και μη ανιχνεύσιμο HBcAg στα ηπατοκύτταρα (Σχήμα 5). Ιστολογικά, συνήθως υπάρχουν ήπιες μη ειδικές αλλοιώσεις, χωρίς να αποκλείεται η παρουσία κίρρωσης που ενδεχομένως αναπτύχθηκε ήδη στο στάδιο της προηγούμενης φάσης της ορομετατροπής. Ιστολογικό χαρακτηριστικό αυτής της φάσης είναι η παρουσία των μεμονωμένων ή σε σωρούς «ground glass» ηπατοκυττάρων, (σαν «θαμπό τζάμι») ή κυττάρων «Χατζηγιάννη», ελάχιστη φλεγμονώδη δραστηριότητα και πρωτόπλασμα πλούσιο σε HBsAg. Το συγκεκριμένο εύρημα αποτελεί σχεδόν διαγνωστικό παθογνωμονικό στοιχείο της μετάπτωσης της HBV λοίμωξης σε χρονιότητα, αφού σπανίως δύναται να ανευρεθεί στις περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας Β.<sup>8,52,193</sup>

Στη φάση αυτή ο χαμηλός ιικός πολλαπλασιασμός συνοδύεται από απουσία ισχυρής ανοσολογικής απάντησης, καθώς και παράλληλη μειωμένης φλεγμονής στο ηπατικό παρέγχυμα. Ένα μικρό ποσοστό των ασθενών σε αυτή τη φάση μπορεί να έχει εικόνα σημαντικής ίνωσης ή και κίρρωσης, ως αποτέλεσμα της φλεγμονώδους διεργασίας που είχε προηγηθεί στη 2<sup>η</sup> φάση της ορομετατροπής. Έτσι, στην παρούσα φάση δεν υφίσταται επιδείνωση της ιστολογικής εικόνας του ήπατος πέραν μόνο των περιπτώσεων επαναδραστηριοποίησης του HBV (βλέπε ανάλυση επόμενης φάσης) ή επιπρόσθετης επιβάρυνσης με άλλους παράγοντες (περιπτώσεις επιλοίμωξης με άλλον ιό, κατανάλωσης οινοπνεύματος, χρήση φαρμάκων, αφλατοξινών, κλπ).<sup>8,51,198</sup> Η αρνητικοποίηση του HBsAg με τη ταυτόχρονη εμφάνιση προστατευτικού τίτλου anti-HBs σπανίζει και αναφέρεται περίπου να είναι 1-2% ετησίως σε χώρες με χαμηλή ενδημικότητα και <1% σε χώρες

με υψηλή ενδημικότητα. Η επιβίωση των ασθενών, που παραμένουν για μακρύ χρονικό διάστημα στη φάση αυτή δείχνει γενικότερα να είναι πολύ καλή, έστω και αν συνεχίζει να υφίσταται ο κίνδυνος για ανάπτυξη κίρρωσης καθώς και ΗΚΚ.

Τη φάση αυτή μπορεί να ακολουθήσει η 4<sup>η</sup> φάση, της επανενεργοποίησης του ιού σε ποσοστό που κυμαίνεται από 35 έως 85%. Εκτός της επανενεργοποίησης του ιού στα πλαίσια λήψης ανοσοκατασταλτικής αγωγής δεν είναι σαφείς οι υπόλοιποι παράμετροι που μπορεί να συμβάλλουν στην μετάπτωση στη φάση αυτή. Έτσι, σύμφωνα με τα ανωτέρω, η χρήση του όρου «ασυμπτωματικού φορέα της χρόνιας ηπατίτιδας Β» σήμερα δε θεωρείται επιστημονικώς ορθή και μάλλον δεν χρήζει εφαρμογής πλέον, αφού ο ιός δύναται να επανενεργοποιηθεί. Τελικά, κατόπιν ομόφωνων θέσεων της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Μελέτης Ήπατος, ο ανωτέρο όρος τέλεσε υπό αντικατάσταση δια του όρου «χρόνια ΗΒsAg θετική ανενεργός φάση της λοίμωξης».<sup>199</sup> Στη φάση αυτή εφόσον δεν αποδεικνύεται ενεργότητα της νόσου, οι ασθενείς χρήζουν παρακολούθησης 6-8 μήνες για το ενδεχόμενο επανενεργοποίησης της νόσου.

Στην 4<sup>η</sup> ή φάση ενεργοποίησης του ιού, οι ασθενείς είναι ΗΒeAg αρνητικοί και anti-HBe θετικοί, εμφανίζουν υψηλές τιμές αμινοτρανσφερασών, ανιχνεύσιμη ποσότητα HBV DNA στον ορό του αίματος, σχεδόν υψηλούς τίτλους IgM anti-HBc, ανοσοϊστοχημικά εκφραζόμενο ΗΒcAg στον πυρήνα και το πρωτόπλασμα των μολυσμένων ηπατοκυττάρων, καθώς και παρουσία εξελισσόμενης προοδευτικά σοβαρής ηπατοκυτταρικής βλάβης (Σχήμα 5). Η εξέλιξη της νόσου σε αυτή τη φάση είναι δυσμενής και 75% οδηγείται σε σύντομο χρονικό διάστημα σε κίρρωση (μέση διάρκεια 6 έτη) και/ή ΗΚΚ, ενώ η μέση δεκαετής επιβίωση αναφέρεται περίπου 10%.<sup>200</sup> Ως προς την ανάπτυξη ΗΚΚ αναφέρεται σε ποσοστό 14% σε διαστήμα 24 - 40 μήνες μετά την εκδήλωση του επεισοδίου επαναδραστηριοποίησης ή επανενεργοποίησης.<sup>201</sup>

Οι ασθενείς στη φάση αυτή είναι συχνότερα άντρες, μεγαλύτερης ηλικίας και υπάρχουν αρκετές ομοιότητες όσον αφορά την κλινική της μορφή με τη φάση της κάθαρσης. Οι αμινοτρανσφεράσες κυμαίνονται περίπου στα ίδια επίπεδα, αλλά διατηρούνται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, στο 65% των περιπτώσεων εμφανίζουν διακυμάνσεις (γιο-γιο) και στο 35% διατηρούνται αυξημένες για μεγάλο χρονικό διάστημα.<sup>202</sup> Στο 15% των ασθενών παρουσιάζεται αυτόματη ύφεση. Τα επίπεδα του HBV DNA είναι χαμηλότερα εκείνων που μετρούνται στη φάση της

κάθαρσης. Οι διακυμάνσεις που παρατηρούνται στην ιολογική και ενζυμική δραστηριότητα κατά τη φάση αυτή είναι συχνές και σημαντικές, αφού εξάρσεις εναλλάσσονται με υφέσεις, οι οποίες αποτελούν αποτύπωση της ανοσολογικής εκκαθάρισης των προσβεβλημένων ηπατοκυττάρων.

Σε μοριακό επίπεδο η ενεργότητα της λοίμωξης αποδίδεται στην ύπαρξη σημειακή μετάλλαξης στην προπυρηνική περιοχή (pre-core) του HBV γονιδιώματος (Βλέπε ανάλυση Κεφ Β, Μεταλλάξεις του HBV και Σχήμα 2). Όπως έχει ήδη αναφερθεί η επικράτηση του προπυρηνικά μεταλλαγμένου στελέχους, συμβαίνει στην πορεία της χρόνιας λοίμωξης από το φυσικό στέλεχος στη φάση της ορομετατροπής του HBeAg σε anti-HBe στα πλαίσια κυτταρικής ή χυμικής ανοσολογικής πίεσης του ξενιστή. (Σχήμα 2).

Σύμφωνα με την νέα ονοματολογία, που προτάθηκε στις πιο πρόσφατες οδηγίες για τη θεραπεία της HBV λοίμωξης από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία για την Μελέτη του Ήπατος η φυσική πορεία της νόσου διακρίνεται σε 5 φάσεις λαμβάνοντας υπόψη τα επίπεδα του HBV DNA, των αμινοτρανσφερασών και την παρουσία ή όχι νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας στο ηπατικό παρέγχυμα. Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται οι πρώτες 4 φάσεις με τα ορολογικά, βιοχημικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά και την αντιστοιχία με την προηγούμενη ονοματολογία.

**Πίνακας 3.** Φάσεις της λοίμωξης σε αντιστοιχεία με την προηγούμενη ονοματολογία.

	HBeAg θετικό		HBeAg αρνητικό		5 <sup>η</sup> Φάση
Νέα ονοματολογία	Χρόνια λοίμωξη	Χρόνια ηπατίτιδα	Χρόνια λοίμωξη	Χρόνια ηπατίτιδα	Λανθάνουσα HBV λοίμωξη
HBsAg (τίτλος)	υψηλός	υψηλός/ ενδιάμεσος	χαμηλός	ενδιάμεσος	αρνητικό (με ή χωρίς anti-HBs)
HBeAg	θετικό	θετικό	αρνητικό	αρνητικό	αρνητικό
HBV DNA	>10 <sup>7</sup> IU/ml	10 <sup>4</sup> -10 <sup>7</sup> IU/ml	<2000IU/ml	>2000IU/ml	συνήθως μή ανιχνεύσιμο
ALT	φυσιολογική	αυξημένη	φυσιολογική	αυξημένη	φυσιολογική
Ηπατική νόσος	καθόλου/ ήπια	μέτρια/ αυξημένη	καθόλου/ ήπια	μέτρια/ αυξημένη	καθόλου
Παλιά ονοματολογία	Ανοσολογικής ανοχής	Ανοσολογικής κάθαρσης	Ανεργός φορέας HBV	HBeAg χρόνια HBV λοίμωξη	

Η νέα ονοματολογία, όπως φαίνεται και στον παραπάνω πίνακα, βασίζεται σε 2 βασικά χαρακτηριστικά της χρονιότητας: την παρουσία λοίμωξης έναντι της ύπαρξης ηπατίτιδας. Αρκετά συχνά ο προσδιορισμός των παραπάνω παραμέτρων δεν επιτρέπει την άμεση ταξινόμηση των ασθενών σε μια από αυτές τις φάσεις και επιβάλλεται η επανειλημμένη μέτρηση του HBeAg, HBV DNA και των επιπέδων ALT για πιο εκτενή εκτίμηση των ασθενών. Έτσι, συχνά οι ασθενείς δεν εμπίπτουν σε κάποια συγκεκριμένη φάση και σε αυτές τις περιπτώσεις χρειάζεται εξειδικευμένη θεραπευτική αντιμετώπισή τους. Επίσης είναι απαραίτητο να κατανοήσουμε ότι οι φάσεις δεν είναι υποχρεωτικά διαδοχικές.

Αναλυτικά, η *πρώτη φάση*, παλαιότερα γνωστή ως φάση ανοσιακής ανοχής, ονομάζεται HBeAg θετική χρόνια HBV λοίμωξη με τα βιοχημικά, ορολογικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά που έχουν περιγραφεί.

Η *δεύτερη φάση* ονομάζεται πλέον HBeAg θετική χρόνια ηπατίτιδα Β, αντί για φάση ανοσολογικής κάθαρσης ή ορομετατροπής του HBeAg σε anti-HBe με τα χαρακτηριστικά που έχουν περιγραφεί πιο πάνω. Η έκβαση αυτής της φάσης είναι είτε η καταστολή του HBV DNA και ορομετατροπή του HBeAg σε anti-HBe και

μετάβαση στην HBeAg αρνητική HBV λοίμωξη (3<sup>η</sup> φάση), είτε ο μη έλεγχος του ιικού πολλαπλασιασμού και μετάβαση στην HBeAg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα (4<sup>η</sup> φάση).

Η *τρίτη φάση* ονομάζεται πλέον HBeAg αρνητική HBV λοίμωξη και έχει τα χαρακτηριστικά που έχουν αναφερθεί προηγουμένως για τον ανενεργό φορέα της HBV λοίμωξης, όπως ονομαζόταν στο παρελθόν.

Η *τέταρτη φάση* ονομάζεται πλέον HBeAg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα και τα χαρακτηριστικά των ασθενών είναι αυτά που έχουν αναφερθεί προηγουμένως, δηλαδή την απουσία HBeAg και συνήθως την ανίχνευση anti-HBe, σταθερά αυξημένα ή κυμαινόμενα επίπεδα HBV DNA και σταθερά αυξημένες ή κυμαινόμενες τιμές αμινοτρανσφερασών.

Η *πέμπτη φάση* είναι η HBsAg αρνητική φάση, που χαρακτηρίζεται από την μη ανίχνευση HBsAg, θετικά αντισώματα anti-HBc και με ή χωρίς anti-HBs. Η φάση αυτή είναι γνωστή ως «λανθάνουσα HBV λοίμωξη» (Πίνακας 3). Οι ασθενείς έχουν φυσιολογικά επίπεδα αμινοτρανσφερασών, και συνήθως μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV DNA. Στο ήπαρ συχνά μπορεί να βρεθεί cccDNA. Στις περιπτώσεις απώλειας του HBsAg όταν ο ασθενής δεν είναι κίρρωτικός η επιβίωση είναι πολύ καλή. Σε αντίθεση που η απώλεια του HBsAg συμβεί σε ασθενείς που είναι ήδη κίρρωτικοί, οι ασθενείς αυτοί συνεχίζουν να έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ και χρειάζονται ανάλογη παρακολούθηση.

### **3. Οξεία ηπατίτιδα Β**

Η κλινική έκφραση της οξείας λοίμωξης εμφανίζει ευρύ φάσμα που περιλαμβάνει την ασυμπτωματική μορφή, την τυπική κλινική εικόνα οξείας ιογενούς ηπατίτιδας, την βαριά ικτερική μορφή, καθώς και σε λιγοστές περιπτώσεις (1/1000) την κεραυνοβόλο ηπατίτιδα με υψηλό ποσοστό θνητότητας (63-93%). Συνήθως, το 70 έως 80% των περιπτώσεων οξείας ηπατίτιδας Β έχει ασυμπτωματική ή υποκλινική πορεία.

Τα κύρια συμπτώματα τους ασθενών στην οξεία φάση της λοίμωξης είναι πυρετός, ανορεξία, ναυτία, έμετοι, αδυναμία, εμφάνιση ικτέρου, κοιλιακού άλγους, υπέρχρωσης ούρων. Εξωηπατικές εκδηλώσεις όπως εξάνθημα, αρθραλγίες και αρθρίτιδα εμφανίζονται πιο σπάνια.

Τα επίπεδα του HBsAg, υποχωρούν προοδευτικά, όσο η πορεία της οξείας ηπατίτιδας Β οδηγείται προς την ίαση, ενώ αντίθετα διατηρούνται σε υψηλά επίπεδα σε όσους ασθενείς μεταβούν σε χρόνια ηπατίτιδα. Το ανοσολογικό σύστημα του



ξενιστή και η λειτουργική επάρκειά του καθορίζουν την ταχύτητα ανάρρωσης από την οξεία HBV λοίμωξη. Παρατηρείται συσχετισμός μεταξύ ισχυρότερης ανοσολογικής απάντησης και παρουσίας σοβαρότερης κλινικής εικόνας, με τελικό αποτέλεσμα την κάθαρση του HBsAg. Η μετάβαση της λοίμωξης σε χρονιότητα απαντάται συχνότερα στο άρρεν φύλο (έως έξι φορές) και λιγότερο συχνά σε οξεία λοίμωξη με σοβαρή συμπτωματολογία. Επίσης σημασία έχει και η παρουσία του HBeAg, ως δείκτης ιικού πολλαπλασιασμού του ιού, όπως φαίνεται και από το υψηλό ποσοστό μετάδοσης (70-90%) της HBV λοίμωξης από HBeAg θετικές μητέρες στα νεογνά σε αντιδιαστολή με τις HBeAg αρνητικές μητέρες, που το αντίστοιχο ποσοστό κυμαίνεται μεταξύ 5-10%. Ο σημαντικότερος ίσως παράγοντας κινδύνου που ευθύνεται για τη μετάπτωση στη χρόνια μορφή της νόσου αποτελεί η ηλικία του ξενιστή κατά τη νόσηση. Υπολογίζεται ότι το ποσοστό των ασθενών που μεταπίπτει σε χρονιότητα αφορά: 90-95% νεογνά, 30% μεγαλύτερα παιδιά και μόνον 3-5% τους έφηβους και τους ενήλικες. Τέλος, στην ειδική ομάδα των ανοσοκατασταλμένων εμφανίζεται πολύ συχνότερα μετάπτωση σε χρονιότητα.<sup>8,52,199,203</sup>

Η ελαττωματική ανοσολογική απάντηση, που έχει ως επακόλουθο την μετάβαση της HBV λοίμωξης σε χρονιότητα σχετίζεται με παραμέτρους που αφορούν στον ξενιστή, σε παράγοντες που σχετίζονται με τον ιό καθώς και σε γενετικούς και άλλους επίκτητους παράγοντες.

Ελαττωματική ανοσολογική απάντηση παρατηρείται σε ασθενείς με μειωμένη παραγωγή IFN-γ, ελαττωμένη παραγωγή IL-1 και μειωμένη δραστηριότητα των Τ λεμφοκυττάρων, που μπορεί να συντελέσουν στην μη αναταπόκριση στη θεραπεία με IFN-α και στη συνέχεια μη παραγωγή anti-HBs αντισωμάτων.<sup>8,52,204</sup>

#### **4. Χρόνια ηπατίτιδα Β**

Η διάγνωση της χρόνιας HBV λοίμωξης τίθεται σε ασθενείς: α) με HBsAg θετικό για χρονικό διάστημα πέραν των 6 μηνών και β) με HBsAg θετικό και αρνητικό IgM anti-HBc. Στις περισσότερες περιπτώσεις χρόνιας HBV λοίμωξης η νόσος έχει υποκλινική ή και εντελώς ασυμπτωματική πορεία και διαπιστώνεται κυρίως σε τυχαίο εργαστηριακό έλεγχο, ενώ σε κάποιες σειρές ασθενών η πρώτη κλινική της εκδήλωση συνάδει με διάγνωση ήδη προχωρημένου σταδίου κίρρωσης και/ή ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, καθώς και παρουσία συνοδών επιπλοκών όπως πυλαία υπέρταση και ηπατική ανεπάρκεια. Πέραν της

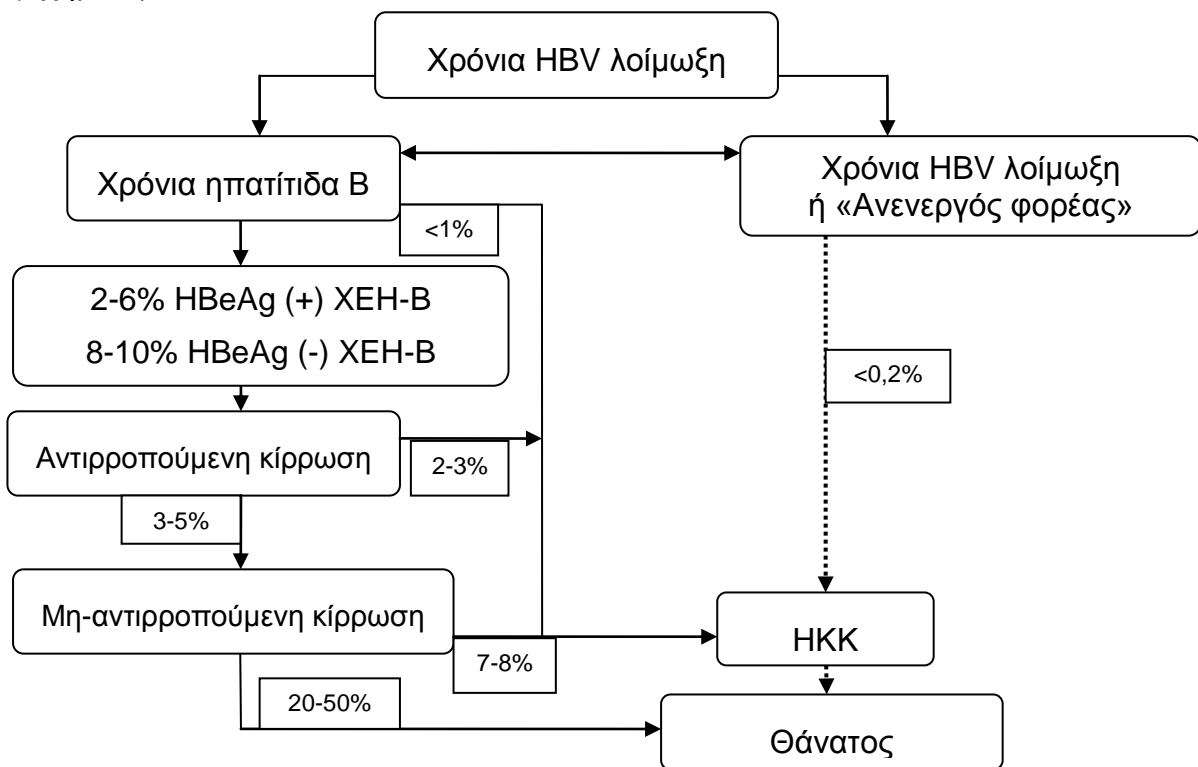
ασυμπτωματικής μορφής, η χρόνια μορφή της νόσου μπορεί να σχετίζεται με μη ειδικά γενικά συμπτώματα, όπως κόπωση, αδυναμία, αρθραλγίες. Σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου ή και σε παροξύνσεις αυτής οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν ναυτία, απώλεια βάρους και ανορεξία. Λόγω κάποιων ιδιαίτερων εξωηπατικών εκδηλώσεων του ιού και ιδιαιτέρως αυτές που αφορούν στην οζώδη πολυαρθρίτιδα ή την μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα, η διάγνωση της χρόνιας ηπατίτιδας Β σε κάποιους ασθενείς, γίνεται με αφορμή αυτές τις εκδηλώσεις.<sup>203</sup>

Στην πορεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β και κυρίως σε ενδημικές περιοχές μπορεί να παρατηρηθούν επεισόδια οξείας έξαρσης, που εμφανίζονται ως «οξεία ηπατίτιδα». Στην Ελλάδα, το ποσοστό της συχνότητας τέτοιων περιστατικών κυμαίνεται περίπου στο 6%.<sup>201</sup> Όπως έχει αναφερθεί οξεία έξαρση μπορεί να συμβεί κατά την περίοδο της φάσης ορομετατροπής του ΗΒεΑg σε anti-ΗΒε, στη φάση ενεργοποίησης του προπυρηνικά μεταλλαγμένου στελέχους στις χώρες τις Μεσογείου και τις χώρες της Άπω Ανατολής και σε περιπτώσεις ανοσοκαταστολής (λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων). Περιπτώσεις έξαρσης σε ασθενείς με ΗΒV λοίμωξη μπορεί να οφείλονται σε επιλοίμωξη από άλλους ιούς, όπως ο ιός της ηπατίτιδας δέλτα (HDV), της ηπατίτιδας C κ. ά., ενώ δεν θα πρέπει κανείς να ξεχνάει την παρουσία άλλων ηπατοτοξικών παραγόντων, όπως είναι το αλκοόλ και τα φάρμακα.<sup>205,206</sup> Η κλινική εικόνα αυτών των οξέων εξάρσεων είτε διάγει ασυμπτωματικά, είτε περιλαμβάνει συμπτωματολογία εικόνας οξείας ηπατίτιδας. Μπορεί να υπάρχει ανίχνευση του IgM anti-ΗΒc σε ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα διαγνωστικά για την οξεία λοίμωξη, κάτι που ορισμένες φορές λανθασμένα μπορεί να οδηγήσει σε διάγνωση οξείας ηπατίτιδας Β σε μη διεγνωσμένους, έως αυτή τη στιγμή, φορείς του ΗΒsAg. Παράλληλα, σ' αυτές τις περιπτώσεις έξαρσης της νόσου μπορούν να παρατηρηθούν αυξημένα επίπεδα AFP (α-φετοπρωτεΐνης) που σε κάποιες περιπτώσεις ξεπερνούν τα 400 ng/mL.<sup>197</sup>

Οι περιπτώσεις οξείας παρόξυνσης της χρόνιας ΗΒV λοίμωξης αυξάνουν τον βαθμό κινδύνου ανάπτυξης κίρρωσης καθώς και ΗΚΚ, και μπορούν μάλιστα να οδηγήσουν τάχιστα σε κατάσταση ηπατικής ανεπάρκειας και θανάτου των κίρρωτικών ασθενών, ενώ μέσα στα γενικότερα πλαίσια της φυσικής εξέλιξης της νόσου ένας σημαντικός αριθμός ασθενών τυγχάνει αρνητικοποίησης του ΗΒsAg.<sup>207</sup> Βέβαια, όπως αναλύθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο (Βλέπε Κεφάλαιο Γ, Παθογενετικοί μηχανισμοί ΗΒV λοίμωξης), το ποσοστό κάθαρσης του ΗΒsAg εξαρτάται άμεσα από την ανοσολογική απάντηση του ξενιστού. Εντούτοις, η κάθαρση του ΗΒsAg στα πλαίσια οξείας έξαρσης μπορεί σπάνια να συμβεί χωρίς συμπτωματολογία.<sup>208,209</sup> Έξαρση

που σχετίζεται με ενεργοποίηση του προπυρηνικά μεταλλαγμένου στελέχους του ιού μπορεί να έχει βαριά εικόνα και να οδηγήσει σε ταχέως εξελισσόμενη νόσο.

Στην πορεία της νόσου σημαντικό ποσοστό ασθενών και κυρίως αυτοί που δεν λαμβάνουν ειδική αντιική αγωγή θα αναπτύξει κίρρωση και στη συνέχεια τα επακόλουθά της, όπως σημαντική πυλαία υπέρταση και τις επιπλοκές της. Ένα ποσοστό των κίρρωτικών ασθενών, που ανέρχεται στο 15-20%, έχει αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ (συνήθως σε χρονικό διάστημα 5-20 έτη από την ανάπτυξη της κίρρωσης).<sup>203</sup> Η εξέλιξη σε κίρρωση είναι συχνότερη (σε ποσοστό έως 40%) στις μολύνσεις που έλαβαν χώρα κατά τη νεογνική, βρεφική ή παιδική ηλικία σε σχέση με εκείνες που συμβαίνουν κατά την ενηλικίωση (ποσοστό έως 20%).<sup>203</sup> Επίσης, η ετήσια συχνότητα της κίρρωσης υπολογίζεται σε 2%-6% για τους ασθενείς με χρόνια ΗΒeAg-θετική ηπατίτιδα και 8%-10% για χρόνια ΗΒeAg-αρνητική ηπατίτιδα.<sup>190,210</sup> (Σχήμα 6).



**Σχήμα 6.** Σχηματική απεικόνιση της φυσικής ιστορίας της χρόνιας ηπατίτιδας Β.

## 5. Ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) και χρόνια ηπατίτιδα Β

### Γενικά

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) σε παγκόσμιο επίπεδο αποτελεί νόσο ιδιαίτερης σημασίας. Αποτελεί την πέμπτη συχνότερη μορφή κακοήθειας και την τρίτη αιτία θανάτου από καρκίνο.<sup>211</sup> Περισσότερες από 500.000 νέες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται παγκοσμίως σε ετήσια βάση με την επίπτωση να υπολογίζεται μεταξύ 5,5-14,9 νέων περιπτώσεων ανά 100.000 άτομα. Σε συγκεκριμένες περιοχές στην Ασία, ο ΗΚΚ έχει βρεθεί να αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο. Σε Ευρώπη και ΗΠΑ η επίπτωση είναι σχετικά αυξημένη τα τελευταία χρόνια. Στην Ευρώπη συγκεκριμένα, ο ΗΚΚ αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου σε κίρρωτικούς ασθενείς. Έτσι, τίθεται πρωταρχική προτεραιότητα ο σχεδιασμός και η εφαρμογή στοχευμένων προγραμμάτων πρόληψης και θεραπείας του, καθότι πλέον ανήκει στα σημαντικότερα προβλήματα που αντιμετωπίζει η δημόσια υγεία.<sup>212</sup>

Ανήκει στη κατηγορία των καρκίνων με καλά μελετημένους προδιαθεσικούς παράγοντες, δεδομένου ότι σε ποσοστό 80% των περιπτώσεων ο ΗΚΚ εμφανίζεται σε κίρρωτικό ήπαρ και ουσιαστικά η κίρρωση αποτελεί τον σημαντικότερο προδιαθεσικό παράγοντα.<sup>213</sup> Η επίπτωση της νόσου εμφανίζει γεωγραφικές διαφορές οι οποίες αφορούν σε διαφοροποιήσεις των κύριων αιτιολογικών παραγόντων. Σε χώρες της Ασίας και της Αφρικής συχνός αιτιολογικός παράγοντας είναι η χρόνια ηπατίτιδα Β καθώς και η πρόσληψη αφλατοξίνης Β με την τροφή. Στις χώρες της Δύσης και την Ιαπωνία η ΗCV λοίμωξη αποτελεί τον κύριο προδιαθεσικό παράγοντα κίρρωσης καθώς επίσης το αλκοόλ και η αιμοχρωμάτωση. Για άλλους καρκινογόνους παράγοντες, όπως αυτός του καπνίσματος δεν έχει τεκμηριωθεί ο ρόλος τους στην εμφάνιση του ΗΚΚ.

Η εμφάνιση ΗΚΚ μπορεί να είναι μια συχνή εξέλιξη σε ασθενείς με χρόνιες ιογενείς λοιμώξεις. Στις αναπτυσσόμενες χώρες απαντάται κυρίως σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας με εγκατεστημένη κίρρωση που σχετίζεται σε μεγαλύτερο βαθμό με την ηπατίτιδα C ή την αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ.<sup>214</sup> Στις αναπτυσσόμενες χώρες ο ΗΚΚ μπορεί να αναπτυχθεί και σε νεαρούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β χωρίς την παρουσία κίρρωσης σε ποσοστό 40% επί του συνόλου των περιπτώσεων.<sup>215</sup> Επίσης, είναι σημαντικό να αναφερθεί πως η αφλατοξίνη Β, διαπιστώθηκε πως συνδυάζεται με μία συγκεκριμένη μετάλλαξη στο κωδικόνιο 249 στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53.<sup>216</sup>

Δεδομένου ότι αρκετοί από τους προδιαθεσικούς παράγοντες για ΗΚΚ είναι τροποποιήσιμοι, όπως η χρόνια ηπατίτιδα Β και C και η κατάχρηση αλκοόλ έχει εξέχουσα σημασία η πρόληψή τους ή και η θεραπεία τους. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα προληπτικής δράσης της Taiwan, όπου μέσω του πανεθνικού εμβολιασμού των νεογνών μεταξύ 1984 και 1986 παρατηρήθηκε ελάττωση της συχνότητας των φορέων του HBsAg στην παιδική ηλικία από 15% στο 1% και ταυτόχρονη μείωση της επίπτωσης του ΗΚΚ κατά 60% σε σύγκριση με τον πληθυσμό των μη εμβολιασμένων παιδιών.<sup>217</sup> Δυστυχώς δεν δύναται να συμβεί το ίδιο και για τον ιό της ηπατίτιδας C λόγω μη διαθεσιμότητας εμβολίου. Οι προληπτικές δράσεις κυρίως βασίζονται στην αποφυγή μόλυνσης διαμέσου της μετάγγισης μολυσμένων προϊόντων αίματος και γενικότερα μόλυνσης πληθυσμών που ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου. (Βλ. Κεφάλαιο Α, ομάδες υψηλού κινδύνου). Στο σημείο αυτό θα αναφέρουμε επιγραμματικά, ότι η ευρύτερη χρήση των νέων αντιικών φαρμάκων όσον αφορά στη θεραπεία της ηπατίτιδας C, αποτέλεσαν σημαντική πρόοδο στην διαχείριση της νόσου και των συνοδών επιπτώσεών της, καθώς η επίτευξη οριστικής εκρίζωσης του ιού σε ποσοστά πέραν του 95%, εμποδίζοντας παράλληλα την πρόοδο της νόσου προς εκτεταμένη ίνωση και κίρρωση, θα προφυλάξει και από την εμφάνιση του ΗΚΚ. Βεβαίως, στις περιπτώσεις ήδη υπάρχουσας εγκατεστημένης κίρρωσης, ο προφυλακτικός ρόλος των εν λόγω φαρμάκων έναντι της εμφάνισης ΗΚΚ δεν έχει ακόμη μελετηθεί ενδελεχώς.

### *ΗΚΚ και χρόνια HBV λοίμωξη*

Η παρουσία χρόνιας ηπατίτιδας Β είναι άμεσα συνδεδεμένη με την εμφάνιση ΗΚΚ. Υπάρχει στενή συσχέτιση μεταξύ της γεωγραφικής κατανομής της HBV λοίμωξης και του ΗΚΚ. Σε υψηλής ενδημικότητας περιοχές, όπως η Κίνα και η Δυτική Αφρική, η επίπτωση του ΗΚΚ ανέρχεται σε 150 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους κατ' έτος.<sup>218,219</sup> Ενώ, σε περιοχές με χαμηλή ενδημικότητα, όπως οι Η.Π.Α. ο ΗΚΚ αφορά τον εικοστό δεύτερο σε συχνότητα τύπο καρκίνου με την επίπτωση να είναι 4 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους κατ' έτος. Στην Ασία, 85% του συνόλου των περιπτώσεων ΗΚΚ εμφανίζεται σε έδαφος χρόνιας ηπατίτιδας Β, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό σε Η.Π.Α. και χώρες Δυτικής Ευρώπης κυμαίνεται μεταξύ 10-25%. Στην Ελλάδα, το ποσοστό κυμαίνεται μεταξύ 65-70%<sup>8,219,220</sup> και στην Θεσσαλία σε

πρόσφατη μελέτη το ποσοστό αναφέρεται να είναι 58%.<sup>33</sup> Η σημαντικότερη δράση μείωσης της επίπτωσης του ΗΚΚ στα παιδιά με ανάλογη μείωση της συχνότητας της HBV λοίμωξης, αφορά εκείνη του υποχρεωτικού εμβολιασμού όλων των νεογνών (Το παράδειγμα της Taiwan).<sup>217</sup>

Η χρόνια HBV λοίμωξη δυνητικά μπορεί και οδηγεί σε ανάπτυξη ΗΚΚ είτε δια της άμεσης πυροδότησης κυτταρικών ογκογονιδίων ή κατασταλτικής αδρανοποίησης αυτών είτε δια της έμμεσης φλεγμονής που ακολουθεί την χρόνια ηπατοκυτταρική βλάβη και την αναγέννηση αυτής (Πίνακας 4).

**Πίνακας 4.** Πορεία ηπατοκαρκινογένεσης παρουσία του HBV.

- 
- Παρουσία χρόνιας νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας με συνοδό αναγέννηση και τελική μετάπτωση σε κίρρωση.
  - Διαδικασία ενσωμάτωσης του HBV DNA μέσα κυρίως στα κυτταρικά αυξητικά γονίδια.
  - Παρουσία και ρόλος πρωτεΐνης X: Δράση διενεργοποίησης, καταστολής p53.
  - Έναρξη διαδικασίας ενεργοποίησης ογκογονιδίων.
- 

Η κίρρωση ήπατος αποτελεί μείζονα προδιαθεσικό παράγοντα ανάπτυξης ΗΚΚ, αφού ποσοστό 60-80% των συνολικών περιπτώσεων του συμβαίνει σε έδαφος κίρρωσης. Ο μέγιστος κίνδυνος ανάπτυξης κίρρωσης του ήπατος βρέθηκε σε ασθενείς με ιογενείς ηπατίτιδες. Τα νεοπλασματικά κύτταρα σε ασθενείς με ΗΚΚ, οι οποίοι είναι φορείς του HBV, περιέχουν ενσωματωμένο στο DNA τους τον ιό. Έχειδειχθεί ότι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β διατρέχουν 150-250 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ σε σύγκριση με άτομα που δεν έχουν ένδειξη ηπατικής λοίμωξης από τον HBV, ενώ ο κίνδυνος αυτός είναι 800 φορές μεγαλύτερος σε ασθενείς με κίρρωση στα πλαίσια της λοίμωξης από τον ιό. Η ανάπτυξη του ΗΚΚ συμβαίνει κυρίως μετά την πάροδο 25-30 ετών από την λοίμωξη (σε κίρρωτικό ήπαρ 1-3% κατ' έτος), ενώ ο χαμηλός ιικός πολλαπλασιασμός του HBV-DNA φαίνεται να ελαττώνει και τις πιθανότητες καρκινογένεσης.<sup>8,221</sup>

Παρόλα αυτά, η λειτουργία του ακριβούς παθογενετικού μηχανισμού παραμένει άγνωστη. Η ενσωμάτωση του ιού στο χρωμοσωμιακό υλικό του ξενιστή αρχικώς στοιχειοθετήθηκε ως το εναρκτήριο λάκτισμα για τη νεοπλασματική εκτροπή. Τελικά όμως, βάση της απαιτούμενης επιστημονικής τεκμηρίωσης για την ογκογένεση η

επάρκεια της απλής ενσωμάτωσης του HBV στο γονιδίωμα των κυττάρων κρίθηκε ελλιπής αφού διαπιστώθηκε και σε ικανό αριθμό ποικίλων και τυχαίων χρωμοσωμιακών θέσεων. Επίσης, στην κατηγορία των πολυεστιακών καρκινωμάτων, η λειτουργία της ενσωμάτωσης λαμβάνει χώρα σε διαφορετικά σημεία του γενετικού υλικού των διάφορων νεοπλασματικών οζιδίων.<sup>222</sup>

Ο ΗΚΚ δύναται να αναπτυχθεί και σε μη κίρρωτικούς ασθενείς χρόνιας ηπατίτιδας Β. Η απόδειξη αυτή στοιχειοθετεί πιθανότητες άμεσης ογκογόνου δράσεως του HBV, χωρίς η χρόνια φλεγμονή και η συνεχής ηπατοκυτταρική αναγέννηση να αποτελεί προαπαιτούμενο παράγοντα. Ο HBV είναι υπεύθυνος των ανακατατάξεων που προκαλούνται στο χρωμοσωμιακό υλικό του ξενιστή και πιθανόν και της διέγερσης στα πρωτοογκογονίδια (όπως συμβαίνει με τον υποδοχέα του ρετινοϊκού οξέως ή της κυκλίνης Α).<sup>223</sup> Γονίδια με ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην κυτταρική διαίρεση και στον έλεγχο αυτής, αποτελούν οι κυκλίνες οι οποίες μετά την τροποποιημένη έκφραση που αποκτούν μετά την ενσωμάτωση του ιικού DNA δύναται να συνεισφέρουν στην λειτουργία κακοήθους εξαλλαγής.

Με την ενσωμάτωση του ιικού DNA αυξάνεται δυνητικά το ποσοστό πιθανότητας καρκινογένεσης μέσω του μηχανισμού που ακολουθεί η διαδιεγερτική δράση. Ο ρόλος της HBx πρωτεΐνης είναι καθοριστικός διαμέσου της ισχυρής και μαζικής διέγερσης που προκαλεί σε ποικίλους ιικούς ενισχυτές.<sup>120,224,225</sup> Το ενσωματωμένο Χ γονίδιο αυτούσιο ή τμηματικά βρέθηκε στις περισσότερες περιπτώσεις ΗΚΚ σχετιζόμενων με τον ιό της ηπατίτιδας Β. Επίσης, ο «κατασταλτικός» ρόλος της Χ πρωτεΐνης έναντι του κατασταλτικού ογκογονιδίου p53 έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση μειωμένης ανασταλτικής δράσης του τελευταίου στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.<sup>226-228</sup>

Επίσης, η παρουσία χρωμοσωμιακών μεταλλαξεών (αφαιρέσεων ή μεταθέσεων) έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη ΗΚΚ. Η περίπτωση του ρετινοβλαστώματος αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα, αφού λόγω μίας αφαίρεσης ή παράλειψης δύναται ένα κατασταλτικό ογκογονίδιο να οδηγηθεί στην εξάλειψη.<sup>228,229</sup>

Στη φάση της αναγέννησης από την ηπατοκυτταρική βλάβη, «επιλέγονται» κύτταρα που πλεονεκτούν στην ανάπτυξη (λόγω εξαλλαγών), τα οποία χαρακτηρίζονται από κλωνική αύξηση και τελικά οδηγούν σε ογκογένεση. Η εν λόγω υπόθεση έχει επιβεβαιωθεί πειραματικά σε ποντικούς, στους οποίους παρατηρήθηκε υπερέκφραση που αφορούσε τη μεγάλη προεπιφανειακή πρωτεΐνη 1 του ιού HBV. Στα ποντίκια αυτά παρατηρήθηκε εικόνα ανάπτυξης βαριάς εξελισσόμενης

ηπατοκυτταρικής βλάβης, η οποία σηματοδοτεί την αφετηρία μιας σταδιακής αντίδρασης που αφορά διαδοχικές φάσεις, φλεγμονής, αναγεννητικής υπερπλασίας, ανώμαλης μεταγραφής, ανευπλοειδίας και τελικά νεοπλασματική ανάπτυξη.<sup>230,231</sup>

Επομένως, η παρουσία χρόνιας νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας και της επακόλουθης αναγέννησης του ηπατικού ιστού και της τελικής κατάληξης σε κίρρωση, οδηγεί κατά πάσα πιθανότητα στον μηχανισμό κακοήθους εξαλλαγής μέσω του ιδιαίτερα μεγάλου αριθμού μιτωτικών διαιρέσεων που συμβαίνουν στα ηπατοκύτταρα κατά τη μακροχρόνια παρουσία της χρόνιας HBV λοίμωξης.

Στην ομάδα των παραγόντων κινδύνου που ενοχοποιήθηκαν για την εξέλιξη των περιπτώσεων χρόνιας ηπατίτιδας Β σε ΗΚΚ συμπληρώνουν η κατανάλωση αλκοόλ, η συνλοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C, το κάπνισμα και οι αφλατοξίνες.<sup>232-234</sup>

## **6. Χρόνια ηπατίτιδα Β και ο ιός της ηπατίτιδας δέλτα (HDV)**

Ο ιός της ηπατίτιδας δέλτα (HDV) είναι ένας ελλειμματικός RNA ιός, ο οποίος χρειάζεται την παρουσία του HBV για την επιβίωσή του και την αναπαραγωγή του. Ως εκ τούτου προσβάλλονται μόνο άτομα που έχουν χρόνια ηπατίτιδα Β και η μόλυνση μπορεί να συμβεί είτε ταυτόχρονα με τους 2 ιούς (περίπτωση οξείας συνλοίμωξης) είτε η μόλυνση από τον HDV να γίνει σε δεύτερο χρόνο σε άτομα με προϋπάρχουσα λοίμωξη από τον HBV (περίπτωση οξείας επιλοίμωξης). Στο σύνολο των HBsAg θετικών ασθενών, υπολογίζεται ότι περίπου το 5% έχει μολυνθεί από τον HDV. Ο επιπολασμός της ηπατίτιδας δέλτα στην Ελλάδα κυμαίνεται μεταξύ 0-2,4% στους ασυμπτωματικούς φορείς του HBV, ενώ σε κάποιες ενδημικές περιοχές για τον HBV το ποσοστό αναφέρεται περίπου στο 30% των ασθενών με HBV. Στους αιμορροφιλικούς σε παρελθούσες μελέτες τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν μεταξύ 27-100%. Επίσης, επίπεδα υψηλού επιπολασμού ηπατίτιδας δέλτα έχουν ανευρεθεί σε ομάδες τοξικομανών, όπου έχει ενοχοποιηθεί για σοβαρή νόσο με μεγάλη νοσηρότητα, καθώς και σε κατηγορίες μειονοτικών πληθυσμών (π.χ. οικονομικών μεταναστών της Νοτιου Αλβανίας).<sup>8, 52, 235</sup>

Σε περιπτώσεις οξείας συνλοίμωξης των ιών Β και D, ενώ η νόσος είναι βαριάς μορφής εντούτοις είναι αυτοπεριοριζόμενη στο 90% των περιπτώσεων. Σε ποσοστό 1-2% παρουσιάζεται μορφή κεραυνοβόλου πορείας και εξ αυτού μετάβαση σε χρονιότητα στο 2-3%. Στην Ελλάδα, επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν παρουσία συνλοίμωξης HBV και HDV σε ποσοστό 53% των ασθενών με κεραυνοβόλο



ηπατίτιδα.<sup>236</sup> Στην περίπτωση της οξείας επιλοίμωξης, η ακολουθούμενη κλινική έκβαση της οξείας ηπατίτιδας αφορά συνήθως ήπια συμπτωματολογία (σοβαρότερης μορφής στους ΗΒεΑg θετικούς ασθενείς και ηπιότερης στους ΗΒεΑg αρνητικούς). Η μετάπτωσή της στη χρόνια μορφή της νόσου συμβαίνει σε πολύ υψηλό ποσοστό, μεταξύ 70-90%, ενώ η μορφή της κεραυνοβόλου D ηπατίτιδας στα πλαίσια επιλοίμωξης έχει υψηλότερη θνησιμότητα από ότι η κεραυνοβόλος μορφή της οξείας συνλοίμωξης.<sup>8,52,237</sup>

Η χρόνια HDV λοίμωξη δύναται να οδηγήσει σε σοβαρή ηπατοπάθεια ακόμα και στα παιδιά. Η εξέλιξη της νόσου προς κίρρωση και των επακόλουθων αυτής είναι σηνήθως ταχεία. Συμβαίνει τόσο γρήγορα, ώστε τα επίπεδα του επιπολασμού του ΗΚΚ είναι στην ουσία μηδενικά, αφού η κατάληξη των ασθενών επέρχεται νωρίτερα λόγω ηπατικής δυσλειτουργίας και εν τέλει ανεπάρκειας (εκδηλώσεις ανθεκτικού ασκίτου, ηπατονεφρικού συνδρόμου, ηπατικής εγκεφαλοπάθειας).<sup>8</sup>

Ενώ ο HDV θεωρείται ιός εξαιρετικής παθογονικότητας και η επιπρόσθετη επιβάρυνση της φυσικής ιστορίας της υποκείμενης HBV λοίμωξης είναι ιδιαίτερα σημαντική, εντούτοις σε προηγούμενη Ελληνική μελέτη που αφορούσε την περιοχή Αρχάγγελου Ρόδου, βρέθηκε η ηπατίτιδα δέλτα να συνδυάζεται με εικόνα σχεδόν φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας. Η παρατήρηση αυτή υποδηλώνει την ύπαρξη σημαντικών διαφορών στην έκφραση και τη βαρύτητα της νόσου, που ενδέχεται να οφείλεται σε γενετικές διαφορές. Επιπρόσθετοι παράγοντες που δρουν επιβαρυντικά στη διάρκεια της φυσικής πορείας της χρόνιας ηπατίτιδας D αποτελούν ο αυξημένος ιικός πολλαπλασιασμός του HBV και η συνλοίμωξη με επιπλέον και άλλον ιό (HIV και HCV).<sup>8,237</sup>

## **7. Χρόνια ηπατίτιδα Β και χρήση οينوπνεύματος**

Σε ασθενείς με ηπατοπάθεια σχετιζόμενη με την χρήση αλκοόλ, ο επιπολασμός ορολογικών δεικτών συμβατών με προηγηθείσα HBV λοίμωξη ανέρχεται σε 30-50% (2-4 φορές μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο του γενικού πληθυσμού). Εντούτοις, η παρουσία χρόνιας ηπατίτιδας Β δεν καταγράφεται ιδιαίτερα συχνότερα στους ασθενείς με αλκοολική ηπατοπάθεια και η συχνότητα του ΗΒsΑg αναφέρεται στο 5% αυτών.<sup>52</sup> Εντούτοις, στο 10% των ασθενών με αλκοολική ηπατοπάθεια και αρνητικό ΗΒsΑg ανιχνεύονται επίπεδα HBV DNA (στον ορό και το ήπαρ), γεγονός που δείχνει ότι η παρουσία λανθάνουσας HBV λοίμωξης μπορεί να έχει επίδραση στην εξέλιξη

της αλκοολικής ηπατοπάθειας. Η χρόνια λοίμωξη από τον HBV σε συνδυασμό με την κατανάλωση αλκοόλ δρα συνεργικά και αυξάνει σημαντικά τις σχετικές πιθανότητες κίνδυνου εμφάνισης κίρρωσης και ΗΚΚ και συντελεί στη μείωση της επιβίωσης, συγκρητικά με άτομα που δε νοσούν ταυτόχρονα και από χρόνια HBV λοίμωξη.<sup>238-241</sup> Επίσης έχει αποδειχθεί, ότι η χρήση αιθανόλης αυξάνει, τουλάχιστον σε σειρές πειραματόζωων, τον ρυθμό της πολλαπλασιαστικής και αντιγραφικής ικανότητας του ιού και τροποποιεί την γονιδιακή του έκφραση.<sup>242</sup>

## **Κεφάλαιο Δ**

### **Διάγνωση και παρακολούθηση ασθενών με ηπατίτιδα Β**

#### **1. Εκτίμηση του ασθενούς με HBV λοίμωξη**

Η αρχική εκτίμηση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β πρέπει να περιλαμβάνει λήψη λεπτομερούς ιστορικού, κλινική εξέταση, εκτίμηση της ηπατικής νόσου ως προς τη φλεγμονή και το στάδιο της ίνωσης και τους δείκτες που αφορούν τον ιό.

Επίσης σημαντικός είναι και ο έλεγχος των πρώτου βαθμού συγγενών καθώς και των συντρόφων τους για ορολογικούς δείκτες της λοίμωξης από τον HBV (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc). Στη συνέχεια πρέπει να συστήνεται ο εμβολιασμός αυτών που είναι αρνητικοί.

Αρχικά είναι πολύ σημαντική η εκτίμηση της σοβαρότητας της ηπατικής νόσου βάσει της οποίας θα καθοριστεί ποιοι είναι οι ασθενείς που θα χρειαστούν θεραπεία και επιτήρηση για ΗΚΚ.

Αναλυτικότερα, προς αυτή την κατεύθυνση χρειάζεται προσδιορισμός της ηπατικής βιοχημείας, όπως η αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT), η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), η γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάση (γ GT), η αλκαλική φωσφατάση (ALP) και η χολερυθρίνη. Σημαντική είναι και η εκτίμηση της βιοσυνθετικής ικανότητας του ήπατος με τη μέτρηση της αλβουμίνης και του χρόνου προθρομβίνης καθώς και η γενική αίματος. Απαραίτητη αρχικά είναι η διενέργεια ενός υπερηχογραφήματος άνω κοιλίας, ο οποίος μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες για το ηπατικό παρέγχυμα, τα χοληφόρα και τον σπληνοπυλαίο άξονα. Όταν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις παρουσίας πυλαίας υπέρτασης και κίρρωσης συνιστάται απεικόνιση με αξονική τομογραφία κοιλίας για πρώιμη ανίχνευση ΗΚΚ και

ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού προς αποκλεισμό ύπαρξης γαστροοισοφαγικών κισσών και πυλαίας γαστροπάθειας.<sup>8,242</sup>

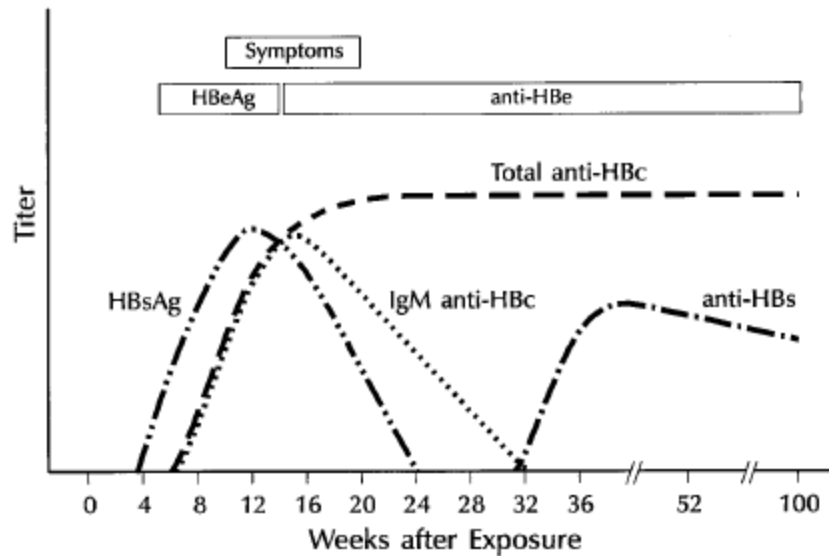
Στο παρελθόν η εκτίμηση τόσο της νεκροφλεγμονώδους διεργασίας όσο και του σταδίου της ίνωσης γινόταν με τη διενέργεια βιοψίας. Τα τελευταία χρόνια έχει επικρατήσει η χρήση της ελαστογραφίας ήπατος για την εκτίμηση της ίνωσης υπό συγκεκριμένους πειρορισμούς (Βλέπε Κεφάλαιο Δ3, Εκτίμηση της ίνωσης).

Για την αρχική εκτίμηση των ασθενών με HBV λοίμωξη απαραίτητα είναι:

- Η μέτρηση του HBeAg και anti-HBe προκειμένου να καθοριστεί η φάση της χρόνιας HBV λοίμωξης.
- Η μέτρηση του HBV-DNA στον ορό είναι επίσης καθοριστική για τη διάγνωση και προσδιορισμό της φάσης της λοίμωξης, καθώς και την απόφαση για χορήγηση θεραπείας και περαιτέρω παρακολούθηση των ασθενών.
- Ο ποσοτικός προσδιορισμός του HBsAg μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη διαδικασία θεραπείας των HBeAg αρνητικών ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα που λαμβάνουν θεραπεία με interferon-alfa (IFNa).
- Ο προσδιορισμός του γονοτύπου του HBV συνήθως δεν συνιστάται, αλλά μπορεί να είναι χρήσιμος προγνωστικός δείκτης κατά τη φάση επιλογής των ασθενών που πρόκειται να λάβει θεραπεία με IFNa.
- Προσεκτική εκτίμηση άλλων παραγόντων που αυξάνουν τη συν-νοσηρότητα των ασθενών με HBV λοίμωξη και ενδεχομένως μπορεί να χρειαστούν συμπληρωματικές παρεμβάσεις/θεραπεία. Τέτοιοι είναι το αλκοόλ, τα αυτοάνοσα νοσήματα, τα μεταβολικά νοσήματα του ήπατος καθώς και άλλες αιτίες συνλοιμώξεις με άλλους ιούς, όπως ο HDV, ο HCV.

## **2. Διάγνωση της HBV λοίμωξης**

Η διάγνωση αρχικά της οξείας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β βασίζεται στην ανίχνευση του HBsAg και του IgM anti-HBc στον ορό των ασθενών. Όσο διαρκεί η αρχική φάση της λοίμωξης ανιχνεύονται παράλληλα και το HBeAg και σε αρκετές περιπτώσεις και το HBV DNA, που αποτελούν δείκτες ιικού πολλαπλασιασμού.



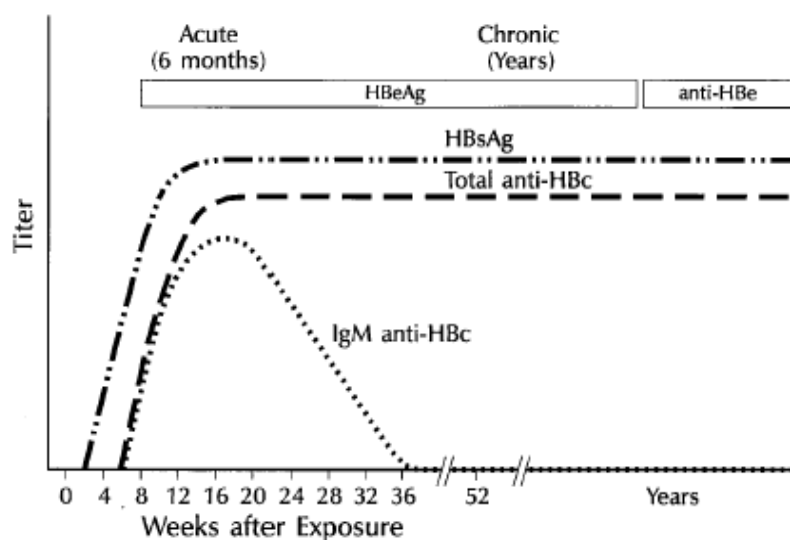
**Σχήμα 7.** Ορολογικοί δείκτες του ιού της ηπατίτιδας Β κατά την πορεία της οξείας αυτοπεριοριζόμενης λοίμωξης από τον ιό (από *CDC and Prevention*).

Χρονικά ακολουθούν η μη ανίχνευση του HBV DNA, η ορομετατροπή του HBeAg σε anti-HBe, ενώ η απώλεια του HBsAg και η εμφάνιση των anti-HBs σηματοδοτεί την ίαση του HBV. Η ανίχνευση των anti-HBs και ολικού anti-HBc ή IgG είναι ορολογικοί δείκτες παρελθούσας HBV λοίμωξης. (Σχήμα 7).<sup>243-245</sup> Η παρουσία μόνο anti-HBs είναι ενδεικτική ανοσίας συνεπεία εμβολιασμού.

Η διάγνωση αντίστοιχα της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β ταυτοποιείται με την ανίχνευση του HBsAg για διάστημα μεγαλύτερο των έξι μηνών.<sup>243-245</sup> Οι υπόλοιποι ορολογικοί δείκτες του HBV κατά τη διάρκεια οξείας λοίμωξης από τον ιό με μετάβαση σε χρονιότητα παρουσιάζονται στο Σχήμα 8.

Στη συνέχεια παρουσιάζονται αναλυτικότερα, όλοι οι δείκτες που σκιαγραφούν το ιολογικό προφίλ της νόσου. Ο προσδιορισμός τους καθίσταται απολύτως απαραίτητος για τον καθορισμό και την εκτίμηση του σταδίου της νόσου καθώς και για τη γενικότερη διαχείρισή της.

**Το HBsAg (επιφανειακό αντιγόνο):** Το επιφανειακό αντιγόνο είναι ο πιο σημαντικός ορολογικός δείκτης που αποδεικνύει την λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (είτε σε οξεία είτε στη χρόνια μορφή της).<sup>246,247</sup>



**Σχήμα 8.** Ορολογικοί δείκτες του ιού της ηπατίτιδας Β κατά την πορεία της οξείας λοίμωξης από τον ιό με μετάβαση σε χρονιότητα (από CDC and Prevention).

Η συγκέντρωση του HBsAg στον ορό κυμαίνεται μεταξύ 50 και 300  $\mu\text{g/ml}$ .<sup>6</sup> Η ανίχνευσή του γίνεται είτε με ανοσοενζυμικές ή ραδιοανοσομετρικές μεθόδους με ιδιαίτερα υψηλή ευαισθησία (cut of: 0.02-1 ng/ml). Το HBsAg ανιχνεύεται στον ορό του αίματος 1-10 εβδομάδες μετά την έκθεση του στον ιό και πριν την αύξηση των αμινοτρανσφερασών. Η επαρκής ανοσολογική απάντηση του ξενιστή έναντι σε αντιγόνα του ιού οδηγεί συνήθως σε έλεγχο του ιικού πολλαπλασιασμού, αρνητικοποίηση του HBV-DNA αρχικά και προοδευτική μείωση του HBsAg μέχρι αρνητικοποίησής του και εμφάνιση τελικά των προστατευτικών αντισωμάτων, που σηματοδοτούν την επιτυχή έκβαση της λοίμωξης. Αντίθετα, η μετάβαση της λοίμωξης σε χρονιότητα χαρακτηρίζεται από παραμονή του HBsAg.

Το HBsAg μπορεί να μην ανιχνεύεται στις ακόλουθες περιπτώσεις οξείας HBV λοίμωξης: α) μπορεί ο έλεγχος να διενεργήθηκε κατά την περίοδο παραθύρου (window period) δηλαδή, μετά την αρνητικοποίηση του HBsAg, β) να μην ανιχνεύεται το HBsAg, ενδεχομένως λόγω χαμηλού τίτλου και ευαισθησίας της χρησιμοποιούμενης μεθόδου (πειραματικό ή μεθοδολογικό λάθος), γ) το HBsAg να υποκρύπτεται μεταξύ ανοσοσυμπλεγμάτων (π.χ. σε περιπτώσεις ιδιοπαθούς μικτής κρουσφαιριναιμίας) και δ) να υπάρχει μετάλλαξη στο γονιδίωμα στην πειροχή που κωδικογραφεί το HBsAg, γεγονός που εμποδίζει την έκκρισή του. Σ' όλες αυτές τις περιπτώσεις ο μοναδικός δείκτης που πιστοποιεί την οξεία HBV λοίμωξη είναι η ανίχνευση του IgM anti-HBc.

Την τελευταία δεκαετία υπάρχουν εμπορικά διαθέσιμες μέθοδοι για τη μέτρηση των επιπέδων του HBsAg και στα πλαίσια αυτά έχει εκτιμηθεί η χρησιμότητά τους σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από τον HBV. Θεωρείται πλέον ότι τα επίπεδα HBsAg αντανακλούν την μεταγραφική ικανότητα του cccDNA.<sup>248</sup> Υπάρχουσες μελέτες έχουν δείξει ότι HBeAg αρνητικοί ασθενείς έχουν χαμηλότερα επίπεδα HBsAg συγκριτικά με τους HBeAg θετικούς ασθενείς και συγκεκριμένα σε ασθενείς με HBV DNA <2000IU/ml, επίπεδα HBsAg <1000IU/ml σε αυτούς με γονότυπο D και HBsAg<100IU/ml σε ασθενείς με γονότυπο B ή C σχετίζονται με τη φάση της HBeAg αρνητικής λοίμωξης από τον HBV, όπως πλέον ονομάζεται η ανενεργός φάση της HBV λοίμωξης.

Έχει γίνει και εκτενής μελέτη της χρήσης των επιπέδων του HBsAg ως προγνωστικός δείκτης της απάντησης στη θεραπεία των ασθενών με HBV λοίμωξη. Η μείωση των επιπέδων HBsAg δεν είναι τόσο σημαντική σε αυτούς που λαμβάνουν νουκλεοσι(τ)ιδικά ανάλογα όσο σε αυτούς που παίρνουν IFN-α. Παραδείγματος χάριν, σταθερά επίπεδα HBsAg μαζί με μικρότερη από 2log μείωση του HBV DNA μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με PEG-IFN-α έχει προταθεί ως κανόνας διακοπής (stopping rule) σε ασθενείς με HBeAg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β. Παράλληλα γρήγορη πτώση των επιπέδων του HBsAg κατά τη διάρκεια της θεραπείας με NAs ενδέχεται να ταυτοποιήσει ασθενείς που πρόκειται να παρουσιάσουν κάθαρση του HBsAg μετά από μακροχρόνια θεραπεία. Γεγονός είναι ότι ο ποσοστικός προσδιορισμός του HBsAg δεν μπορεί να υποκαταστάσει τον προσδιορισμό του HBV DNA και θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αυτόν.<sup>248</sup>

Τα αντισώματα έναντι του επιφανειακού αντιγόνου (anti-HBs): Η παρουσία τους καταδεικνύει ανοσία έναντι του HBV είτε μετά από λοίμωξη από τον ιό είτε μετά από τη διενέργεια εμβολιασμού.<sup>246,249</sup> Στην περίπτωση της οξείας λοίμωξης, τα anti-HBs εμφανίζονται μετά την κάθαρση του HBsAg από τον ορό, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να μεσολαβήσει ικανή χρονική περίοδος ανάμεσα στην εξαφάνιση του HBsAg και την εμφάνιση των anti-HBs (περίοδος παραθύρου/core window). Anti-HBs είναι δυνατόν να υπάρχουν ταυτόχρονα με το HBsAg σε ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη σε ένα σημαντικό ποσοστό (20-40%).<sup>250</sup> Η παρουσία HBsAg/anti-HBs ανοσοσυμπλεγμάτων ή η ύπαρξη ετεροτυπικών anti-HBs αντισωμάτων χωρίς προστατευτική δράση στρεφόμενα κατά διαφορετικών επιτόπων

του ιού ενδεχομένως να συντελεί στην εξήγηση αυτού του φαινομένου του οποίου η κλινική αξία δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί επακριβώς. Η ανίχνευση των anti-HBs αντισωμάτων γίνεται κυρίως με ανοσοενζυμικές και ραδιοανοσολογικές μεθόδους. Τα επίπεδά τους εκφράζονται στον ορό του αίματος σε μονάδες mIU/ml και θεωρείται ότι υπάρχει προστατευτική ανοσία έναντι του ιού όταν ανευρίσκονται επίπεδα >10 mIU/ml.

Το HBeAg (e-αντιγόνο): Θεωρείται δείκτης πολλαπλασιασμού του ιού και ανιχνεύεται, επίσης με μεθόδους ανοσοενζυμικής ή ραδιοανοσομετρικής λειτουργικότητας, σχεδόν ταυτόχρονα με το HBsAg.<sup>246,249</sup> Η ανίχνευσή του υποδηλώνει βαθμό μεγάλης μολυσματικότητας και έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με υψηλό ιικό HBV-DNA και τις περιπτώσεις της ενεργούς ηπατικής νόσου. Η διαδικασία ορομετατροπής του HBeAg σε anti-HBe συνάδει με σημαντικά χαμηλό και/ή μη ανιχνεύσιμο HBV-DNA καθώς και περιορισμό της οξείας μορφής ηπατίτιδας, ή ύφεση της χρόνιας μορφής της νόσου, πλην των περιπτώσεων επικράτησης του προπυρηνικού μεταλλαγμένου στελέχους.

Τα anti-HBe: Αποτελούν αντισώματα έναντι της e πρωτεΐνης στον ορό του αίματος και η εμφάνισή τους οριοθετεί χρονικά την διαδικασία έναρξης της ανοσολογικής απόκρισης έναντι του HBeAg.<sup>7,193</sup> Στις περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας B, τα anti-HBe αντισώματα κάνουν την εμφάνισή τους ιδιαίτερα νωρίς στον ορό, και σε κάποιες εκ των περιπτώσεων προ της κάθαρσης του HBsAg. Στις περιπτώσεις ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα B, τα anti-HBe κάνουν την εμφάνισή τους με σταθερούς ρυθμούς κατά τη φάση της ορομετατροπής και σε μερικές από τις περιπτώσεις η ανίχνευσή τους είναι παράλληλη με την ανίχνευση του HBeAg. Στους περισσότερους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B επικρατούν τα anti-HBe αντισώματα τα οποία συνοδεύονται από την απουσία σημαντικής ηπατικής φλεγμονής και επίπεδα φυσιολογικών τιμών ALT και HBV-DNA, που χαρακτηρίζει την φάση της HBeAg αρνητικής χρόνιας λοίμωξης.<sup>7,193</sup> Βέβαια, για ένα πολύ σημαντικό ποσοστό των ασθενών παγκοσμίως που υπολογίζεται να αγγίζει το 30%, αναπτύσσεται HBeAg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα B παράλληλα με την παρουσία των anti-HBe, η οποία μορφή επικρατεί σχεδόν εξ ολοκλήρου και στη χώρα μας.<sup>193</sup> Για τη συγκεκριμένη μορφή χρόνιας ηπατικής νόσου, ενοχοποιείται κυρίως η αναπαραγωγή στελεχών του ιού που έχουν

ήδη υποστεί μετάλλαξη, επικρατούν σταδιακά και είτε έχουν οδηγήσει σε παύση της παραγωγής ή συνέχιση παραγωγής μειωμένων όμως ποσοτήτων ΗΒeAg.<sup>193</sup>

Το ΗΒcAg (πυρηνικό αντιγόνο ή πυρηνοκαψίδιο του ιού): Δεν ανιχνεύεται στον ορό των ασθενών. Ανιχνεύεται αποκλειστικά στα ηπατοκύτταρα (επιφάνειά τους, πρωτόπλασμα και στην πυρηνική τους δομή) με ανοσοϊστοχημική χρώση καθώς και μέθοδο ανοσοφθορισμού. Η παρουσία του υποδηλώνει ενεργό ιικό πολλαπλασιασμό.

Τα αντισώματα anti-HBc έναντι του πυρήνα (Ολικό/IgG και IgM): Αφορά αντισώματα έναντι του πυρηνοκαψιδίου του ιού (ΗΒcAg) τα οποία κάνουν την εμφάνισή τους σε ταυτόσημο χρόνο με το επιφανειακό αντιγόνο (ΗΒsAg) στις περιπτώσεις οξείας λοίμωξης και συνεχίζουν να είναι θετικά για το υπόλοιπο της ζωής των ασθενών, ανεξαρτήτως της έκβασης που θα έχει η αρχική λοίμωξη (αρνητικοποίηση του ΗΒsAg ή μετάβαση σε χρονιότητα).<sup>246,249</sup> Το ανιχνεύσιμο anti-HBc στον ορό του αίματος είναι ένας σημαντικός ορολογικός δείκτης με πρώτιστη διαγνωστική αξία της κατάταξης σε ενεργό ή παλαιά λοίμωξη από τον ιό. Στην οξεία λοίμωξη κατά τα αρχικά στάδια, παρουσιάζονται πρώτιστα anti-HBc IgM κλάσης αντισώματα (IgM anti-HBc) που παραμένουν 3 έως 12 μήνες σε υψηλούς τίτλους στις περιπτώσεις αυτοπεριοριζόμενης λοίμωξης. Στην διάρκεια της περιόδου του παραθύρου όταν τα IgM anti-HBc αντισώματα ανιχνεύονται σε επίπεδα υψηλών τίτλων αποτελούν τον μόνο ορολογικό δείκτη που καταδεικνύει πρόσφατη οξεία ηπατίτιδα Β.<sup>246,249</sup>

Ασθενείς με αναφερόμενο ιστορικό χρόνιας λοίμωξης από τον ΗΒV, εμφανίζουν κατά περιόδους ανιχνεύσιμα επίπεδα IgM anti-HBc, που παρουσιάζουν σημαντικές διακυμάνσεις αναλόγως της ενεργότητας που χαρακτηρίζει τη νόσο.<sup>193</sup> Έτσι, στις περιπτώσεις ασθενών «ανενεργών φορέων ή αλλιώς χρόνιας ΗΒeAg αρνητικής ΗΒV λοίμωξης» με επίμονα φυσιολογικά επίπεδα ALT, το anti-HBc IgM συνήθως δεν ανιχνεύεται καθόλου ή τα επίπεδά του είναι ιδιαίτερα χαμηλά. Αντιθέτως, στις περιπτώσεις ασθενών χρόνιας ηπατίτιδας Β τα επίπεδα τιμών του IgM anti-HBc μπορούν να ακολουθούν πορεία αυξομείωσης αναλόγως της ενεργότητας της νόσου, που σε κάποιες των περιπτώσεων αγγίζουν επίπεδα τιμών που απαντώνται σε περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας Β.<sup>251,252</sup>

Το ΗΒV-DNA: Στο παρελθόν οι συνηθέστερες τεχνικές που εφαρμόζονταν στα πλαίσια της καθημερινής κλινικής πρακτικής ήταν οι εξής: α) υβριδισμός υγρής



φάσης (π.χ. Genostics, Abbott Laboratories, Abbott Park, Chicago, Beltaville, Digene Diagnostics, IL και Digene Hybrid-Capture, MD), β) μέθοδος bDNA (π.χ. Versant™ HBV DNA, Emeryville, HBV Quantiplex™, Chiron Diagnostics, CA) και γ) με PCR ή με PCR αληθινού χρόνου (realtime) (π.χ. HBV Monitor™, Roche Molecular Diagnostics, NJ, Branchburg, πρωτόκολλα in-house PCR).<sup>253,254</sup> Στις μέρες μας, η εφαρμογή κυρίως της επανομαζόμενης δοκιμασίας real-time PCR (πραγματικού χρόνου) με προσδιορισμό του αποτελέσματος κατά τη χρονική διάρκεια της αντίδρασης και όχι κατά το τέλος αυτής όπως συμβαίνει στις περιπτώσεις των συμβατικών - απλών PCR, είναι η συνηθέστερη. Η χρησιμοποίηση των εκκινητών και των φθορίζοντων ανιχνευτών (probes) κατά τη μέθοδο αυτή που εντοπίζονται στην επικαλυπτόμενη περιοχή των γονιδίων στην ανάστροφη μεταγραφάση (RT) και το HBsAg. Με τη μέθοδο real-time PCR δύναται να πραγματοποιηθούν ποσοτικοποιημένες μετρήσεις HBV DNA κλίμακος  $10\text{-log}_{10}$  και ευαισθησίας 1 αντίγραφου/αντίδραση. Η μέθοδος real-time PCR ποσοτικού προσδιορισμού HBV DNA χαρακτηρίζεται από πλεονεκτήματα όπως, η εξαιρετική ταχύτητα, η μεγάλη ευαισθησία, η επαναληψιμότητα και το μεγάλο εύρος ποσοτικοποίησης αναλογικά των λοιπών μεθόδων.<sup>255</sup>

Το HBV DNA είναι ανιχνεύσιμο κατά τη διάρκεια της αρχικής φάσης της οξείας HBV λοίμωξης και περίπου 2-3 εβδομάδες πριν την εμφάνιση του HBsAg, όταν ανιχνεύεται με ευαίσθητες μεθόδους. Στις περιπτώσεις αυτοπεριοριζόμενης HBV λοίμωξης τα επίπεδα του HBV DNA μειώνονται σημαντικά και παύουν να ανιχνεύονται πριν την οροαναστροφή του HBeAg σε anti-HBe, ενώ η παραμονή τους είναι ένδειξη συνεχιζόμενου ιικού πολλαπλασιασμού και αυξημένης μολυσματικότητας.<sup>256,257</sup>

Για τους παραπάνω λόγους δεν συστήνεται ο προσδιορισμός του HBV DNA για τη διάγνωση της οξείας HBV λοίμωξης. Αντίθετα, ο ποσοτικός προσδιορισμός των επιπέδων HBV DNA είναι ακρογωνιαίος λίθος στην εκτίμηση των ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη για το ενδεχόμενο απόφασης λήψης αντιικής αγωγής (βάση βεβαίως και των λοιπών κλινικοεργαστηριακών δεικτών), για την συνεχή παρακολούθηση (follow-up) όσων λαμβάνουν αντιική θεραπεία, αλλά και για την παρακολούθηση μεταμοσχευμένων ασθενών καθώς και όσων βρίσκονται υπό ανοσοκαταστολή και δεν δύναται να αναπτύξουν προστατευτικό τίτλο αντισωμάτων.

### 3. Εκτίμηση της ίνωσης (βιοψία και ελαστογραφία ήπατος)

Η βιοψία ήπατος έχει υπάρξει σημαντικό εργαλείο στη διάγνωση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β, ενώ αντίθετα για τη διάγνωση της οξείας HBV λοίμωξης δεν απαιτείται η τέλεση βιοψίας ήπατος. Η συμβολή της είναι καθοριστική για την εκτίμηση της δραστηριότητας (grading) και του σταδίου της ίνωσης (staging) της νόσου. Οι πρωτεΐνες του ιού HBV δια της ανοσοϊστοχημικής μεθόδου ανίχνευσής τους στο ηπατικό παρέγχυμα καθιστούν την εν λόγω μέθοδο υψηλής ειδικότητας και ευαισθησίας. Σε περιπτώσεις παρόξυνσης της χρόνιας ηπατίτιδας και όχι οξείας μορφής της νόσου, η βιοψία ήπατος σε συνδυασμό με το λοιπό ιστορικό, τον ειδικό ορολογικό και ιολογικό έλεγχο οδηγούν ασφαλέστερα στο επιθυμητό αποτέλεσμα τελικής διάγνωσης. Ένα άλλο πλεονέκτημα της ιστολογικής εξέτασης του ήπατος είναι ότι μπορεί να αναδείξει την συνύπαρξη άλλης ηπατικής νόσου και βάσει των ευρημάτων να καθοριστεί η ενδεδειγμένη θεραπεία.<sup>242,245,258</sup>

Έχουν αναπτυχθεί πολλά συστήματα βαθμολόγησης της φλεγμονής και σταδιοποίησης της ίνωσης, από τα οποία ευρέως χρησιμοποιούνται, το σύστημα Ishak, το σύστημα Metavir και το σύστημα Hai-Knodell.<sup>259-265</sup>

Σύμφωνα με τα συστήματα αυτά εκτιμάται ο *βαθμός δραστηριότητας* της νόσου καθώς και το *στάδιο* αυτής. Όσον αφορά την δραστηριότητα (grading) ιστολογικά εκτιμάται η βαρύτητα που χαρακτηρίζει την ηπατοκυτταρική νέκρωση και τη φλεγμονή (βάση κλίμακας βαθμών: 0-18 στα συστήματα Ishak και Hai-Knodell). Η ιστολογική εκτίμηση του σταδίου (staging) υπολογίζεται γενικότερα δια της έκτασης της ίνωσης, της διαταραχής της αρχιτεκτονικής του ηπατικού ιστού και της πιθανής ανάπτυξης κίρρωσης (βάση κλίμακας βαθμών: 0-4 για τα συστήματα Hai-Knodell, και κλίμακα βαθμών: 0-6 για το σύστημα Ishak).<sup>8,259-265</sup> Στις μέρες μας κερδίζει όλο και περισσότερο έδαφος η εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης με μη επεμβατικές μεθόδους, με κυριότερη τη μέθοδο της ελαστογραφίας (Fibroscan). Είναι ένας νέος τύπος συσκευής, στην οποία παράγεται μια εικόνα υπερήχων του ήπατος (20 με 80 mm) μαζί με μια ένδειξη της πίεσης (σε kPa.). Αποτελείται από μία «κεφαλή» υπερήχου προσαρμοσμένη στον άξονα ενός δονητή, μεταδίδει δόνηση προς τον ιστό και επάγει ένα ελαστικό κύμα που πολλαπλασιάζεται διά του ιστού. Αυτό ακολουθείται από υπερηχογραφική καταγραφή της ταχύτητας που σχετίζεται άμεσα με τη ακαμψία/σκληρία του ηπατικού ιστού.<sup>266</sup>

Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου αφορούν στο ότι είναι απολύτως ανώδυνη διαδικασία, στο ότι εκτιμάει την ηπατική ακαμψία (liver stiffness) σε κυλινδρικό όγκο πλάτους 1 εκ. και μήκους 4 εκ., το οποίο είναι 100 φορές μεγαλύτερη από το δείγμα της ηπατικής βιοψίας και στο ότι δεν είναι χρονοβόρα (περίπου 5 λεπτά). Επίσης, διενεργείται στη βάση εξωτερικού ιατρείου και τα αποτελέσματα των μετρήσεων τα οποία είναι άμεσα, εκφράζονται σε kPa (kilopascals) ανταποκρινόμενα σε διάμεση τιμή τουλάχιστον 10 έγκυρων μετρήσεων (το εύρος τιμών κυμαίνεται μεταξύ 2.5 και 75 kPa).<sup>266</sup>

Όσον αφορά τους περιορισμούς και τα μειονεκτήματα της μεθόδου αυτά αφορούν τη δυσκολία εκτέλεσής της σε παχύσαρκους ασθενείς και την σχεδόν καθολική αδυναμία διενέργειας στην κατηγορία ασθενών με παρουσία ασκίτη. Επίσης, ιδιαίτερη σημασία έχει και η εμπειρία του εξεταστή όσον αφορά στην ετερογένεια των μετρήσεων και τον αριθμό των επιτυχών μετρήσεων.

Σήμερα, όσον αφορά τη διάγνωση και παρακολούθηση της ηπατικής ίνωσης σε άτομα με χρόνια ηπατίτιδα Β, θα λέγαμε ότι έχει «αντικαταστήσει» τη βιοψία ήπατος σε πολύ μεγάλο βαθμό. Διεθνώς έγιναν μελέτες για τη διαπίστωση της αξιοπιστίας και της χρησιμότητας της μεθόδου στην αξιολόγηση της νόσου. Τέλος, διαφαίνεται ότι με την αυξανόμενη εμπειρία σε συνδυασμό με απαιτούμενες τεχνικές βελτιώσεων (π.χ. κεφαλές προσπέλασης της αδυναμίας διενέργειας σε παχύσαρκα άτομα), θα επαναπροσδιοριστεί εξ ολοκλήρου ο ρόλος της ελαστογραφίας στη σύγχρονη ηπατολογία.

## **Κεφάλαιο Ε**

### **Προφύλαξη έναντι του ιού της ηπατίτιδας**

Η προφύλαξη όσων δεν έχουν έρθει σε επαφή με τον ιό της ηπατίτιδας Β, γεγονός που δυνητικά μπορεί να συμβεί σε κάποια φάση της ζωής τους, αποτελεί τον αποτελεσματικότερο τρόπο περιορισμού της HBV λοίμωξης και των επιπτώσεων που συνεπάγονται αυτής. Η πρωτογενής πρόληψη (γενικά μέτρα προφύλαξης) και η δευτερογενής (που περιλαμβάνει την παθητική και την ενεργητική ανοσοποίηση) αποτελούν τις δυο σημαντικές υγειονομικές δράσεις προφύλαξης από τον ενδεχόμενο κίνδυνο λοίμωξης από τον HBV.

Τα γενικά μέτρα προφύλαξης περιλαμβάνουν μια σειρά δράσεων. Τα σημαντικότερα αφορούν: τη χρήση συριγγών μίας χρήσης, τη απαραίτητη χρησιμοποίηση γαντιών κατά τη διάρκεια των αιματηρών ιατρικών πράξεων, τον άριστα εφαρμοζόμενο τρόπο αποστείρωσης σε χειρουργικά, οδοντιατρικά και ενδοσκοπικά εργαλεία, τις δράσεις προσεκτικής επιλογής των αιμοδοτών και του εκτενούς εργαστηριακού ελέγχου στα κέντρα Αιμοδοσίας με εφαρμογή σύγχρονων και αξιόπιστων μεθόδων ανίχνευσης, δράσεις συνεχούς ενημέρωσης στο ιατρικό, οδοντιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό, την ειδική διαχείριση φορέων της ηπατίτιδας Β κατά την αιμοκάθαρση με εφαρμογή ειδικών οδηγιών όσον αφορά στους θαλάμους και τα μηχανήματα αμοδιύλισης και τέλος, την εφαρμογή του υποχρεωτικού προγεννητικού ελέγχου των εγκύων. Οι δράσεις ενημέρωσης πρέπει να αφορούν στο σύνολο του πληθυσμού δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση και βαρύτητα στους τρόπους μετάδοσης, ιδίως διαμέσου καθημερινών δραστηριοτήτων (άνευ προφύλαξης σεξουαλική επαφή, κοινή χρήση δυνητικά μολυσματικών αντικειμένων π.χ. ξυραφάκια, βελόνες). Επίσης, είναι απαραίτητες δράσεις συνεχούς ενημέρωσης, κυρίως των ομάδων υψηλού κινδύνου, για την ύπουλη και ιδιαίτερα ασυμπτωματική πορεία της νόσου.<sup>8,267-269</sup>

## 1. Παθητική ανοσοποίηση

Η παθητική ανοσοποίηση πραγματοποιείται με τη χορήγηση ειδικής κατά του ιού υπεράνοσης γ-σφαιρίνης (HBIG), στην οποία περιέχονται υψηλοί τίτλοι anti-HBs αντισωμάτων (>1:100.000), και στη συνέχεια ακολουθεί εμβολιαστική έναρξη (εφόσον δεν έχει ήδη προηγηθεί). Ο μέγιστος βαθμός προστασίας επιτυγχάνεται, εφόσον η διαδικασία της ανοσοπροφύλαξης ξεκινήσει εντός 12ώρου από την πιθανή έκθεση στον ιό ή τον τοκετό από θετική στο HBsAg μητέρα. Συγκεκριμένα, η χορήγηση HBIG συνιστάται στις ακόλουθες περιπτώσεις:<sup>6,8,51,52</sup> α) *Στα νεογνά από θετικές μητέρες.* Χορήγηση μιας δόσης 0,05ml HBIG ενδομυϊκά εντός 12 ωρών από τη γέννηση και έναρξη εμβολιασμού εντός 24 ωρών από το τοκετό. β) *Κατόπιν διαδερμικής ή βλεννογικής έκθεσης σε HBsAg θετικά βιολογικά υγρά ή υλικά.* Χορήγηση μιας δόσης 0,06 ml/kg HBIG ή 5 ml HBIG στους ενήλικες εντός 24 ωρών από την έκθεση και άμεση έναρξη ταχέως σχήματος εμβολιασμού (0,1,2/μήνες). Στον Πίνακα 5 αποτυπώνεται η σειρά ενεργειών που ακολουθείται αναλόγως της ανοσολογικής κατάστασης του εκτεθέντος. γ) *Κατόπιν σεξουαλικής επαφής με άτομο θετικό στο HBsAg.* Χορήγηση μιας δόσης (0,06 ml/kg HBIG) εντός 14 το πολύ

ημερών από την έκθεση και άμεση έναρξη ταχείας σχήματος εμβολιασμού (0,1,2/μήνες).

Επίσης, συνιστάται η χορήγηση υπεράνοσης γ-σφαιρίνης (HBIG), σε αυτούς που μεταμοσχεύτηκαν λόγω τελικού σταδίου χρόνιας HBV λοίμωξης ασθενείς για τη διατήρηση συνεχούς προστασίας του μοσχεύματος από ενδεχόμενη υποτροπή της λοίμωξης.

**Πίνακας 5.** Ανοσοπροφύλαξη για τον ιό της ηπατίτιδας Β μετά από έκθεση σε αυτόν.

<b>Άτομο που έχει εκτεθεί</b>	<b>Πηγή μόλυνσης στον ιό</b>		
	<i>Άγνωστη</i>	<i>Αρνητική</i>	<i>Θετική</i>
Ανεμβολίαστος	Εμβολιασμός + HBIG	Εμβολιασμός	Εμβολιασμός + HBIG
Εμβολιασμένος (anti-HBs <10IU/L)	Αναμνηστική δόση	Αναμνηστική δόση	Αναμνηστική δόση + HBIG
Εμβολιασμένος (anti-HBs >10IU/L)	Ουδέν	Ουδέν	Ουδέν

HBIG = υπεράνοση γ-σφαιρίνη ειδική κατά του HBV

Τέλος, όταν απαντάται περίπτωση με δύο ή περισσότερα κρούσματα τα οποία συνδέονται με κοινή πηγή έκθεσης, χρήζει:

- να επιβεβαιώνεται η διάγνωση κλινικά και εργαστηριακά,
- να ερευνάται και να ανευρίσκεται η κοινή πηγή μόλυνσης έτσι ώστε να τεθεί υπό έλεγχο και να περιοριστεί, και
- να ερευνάται η ύπαρξη και άλλων δυνητικά κρουσμάτων που ενδεχομένως εκτέθηκαν στην ίδια πηγή της λοίμωξης (π.χ. κοινή χρήση ίδιας σύριγγας ανάμεσα σε χρήστες ενδοφλεβίων τοξικών ουσιών).

## 2. Ενεργητική ανοσοποίηση

Επίτευξη ενεργητικής ανοσοποίησης συμβαίνει κατόπιν έγκαιρου και σωστού εμβολιασμού. Το 1982 διατέθηκε στην κοινότητα το πρώτο εμβόλιο έναντι του HBV το οποίο παρασκευάστηκε από κεκαθαμένο πλάσμα φορέων του ιού.<sup>52</sup> Στη

συνέχεια, ξεκινώντας από τις αναπτυσσόμενες χώρες, ακολούθησε αντικατάσταση του εμβολίου αυτού από άλλα, παραγόμενα με γενετικά ανασυνδυασμένο DNA.<sup>3</sup> Τα εμβόλια αυτά είναι ασφαλή και η προφυλακτική τους δράση αφορά περίπου στο 95% των περιπτώσεων.<sup>4,270</sup> Λόγω των διαστάσεων σε παγκόσμια κλίμακα που έλαβε κατά καιρούς το μείζον πρόβλημα της ηπατίτιδας Β και σε συνδυασμό με την πολύ υψηλή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του εμβολίου, το 1997 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) συνέστησε την εισαγωγή του εμβολίου στο πρόγραμμα υποχρεωτικού εμβολιασμού όλων των βρεφών και των ανεμβολίαστων παιδιών σε όλες τις χώρες (ανεξαρτήτως των δεικτών συχνότητας της λοίμωξης).<sup>3</sup>

Στην χώρα μας, τα εμβόλια που κυκλοφορούν έναντι της ηπατίτιδας Β χορηγούνται δωρεάν εξ ολοκλήρου στο σύνολο του γενικού πληθυσμού. Επίσης, κυκλοφορούν και συνδυασμένα εμβόλια, όπως το εμβόλιο έναντι διφθερίτιδας – τετάνου – κοκκύτη - HBV, που αποδείχθηκε εξίσου αποτελεσματικό και για τα τέσσερα αντιγόνα, και το συνδυασμένο επίσης εμβόλιο έναντι διφθερίτιδας – τετάνου – κοκκύτη – αιμόφιλου - HBV - πολιομυελίτιδας, που προφυλάσσουν από τα έξι κυριότερα παιδικά νοσήματα συγχρόνως.<sup>271,272</sup>

Παγκοσμίως και σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. δύο είναι τα προτεινόμενα σχήματα εμβολιασμού. Το πρώτο περιλαμβάνει 3 δόσεις στους 0, 1 και 6 μήνες από την πρώτη δόση (κλασικό σχήμα) και το δεύτερο (εντατικό σχήμα) 4 δόσεις στους 0, 1, 2 και 12 μήνες από την πρώτη δόση. Η δόση σε παιδιά έως 10 ετών είναι το ήμισυ της αντίστοιχης δόσης του ενήλικα. Για τους ενήλικες η χορήγησή του γίνεται ενδομυϊκά στο δελτοειδή, ενώ για τα βρέφη στην εξωτερική επιφάνεια του μηρού. Το εμβόλιο είναι ασφαλές και εμφανίζει την ίδια ανοσογονικότητα ακόμα και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.<sup>8,52</sup>

Ο εμβολιασμός θεωρείται επιτυχής όταν ανιχνευτεί τίτλος anti-HBs >10 IU/L. Περίπου το 95% όσων εμβολιάζονται αναπτύσσουν προστατευτικό τίτλο αντισωμάτων έναντι του HBV.<sup>270</sup> Έχει αναφερθεί χαμηλή ανοσολογική απάντηση σε καπνίζοντες, σε άτομα αυξημένου σωματικού βάρους, και σε άτομα με υπόβαθρο καρδιακής ή αναπνευστικής νόσου.<sup>270</sup> Κατηγορίες ανοσοκατασταλμένων ασθενών (αιμοκαθαιρόμενων, μεταμοσχευμένων, HIV θετικών με μειωμένα CD4+ λεμφοκύτταρα) όπως είναι λογικό αδυνατούν ικανής παραγωγής anti-HBs ακόμα και ύστερα από δεύτερο εντατικό κύκλο εμβολιασμού. Εξαιτίας αυτού, οι ασθενείς αυτοί, χρήζουν εμβολιασμού, ήτοι δυνατόν προ της έκδηλης εμφάνισης της

ανοσοκαταστολής (π.χ. εμβολιασμός ασθενών με ΧΝΑ προ την ένταξή τους σε περιοδικό πρόγραμμα αιμοκάθαρσης).

Δεν είναι επακριβώς καθορισμένη η διάρκεια της προστασίας που προσφέρει ο επιτυχής εμβολιασμός, αλλά θεωρείται μακροχρόνια και δεν σχετίζεται με ενδεχόμενο χαμηλό τίτλο των anti-HBs κατόπιν πτωτικής τους πορείας, λόγω της ανέπαφης ανοσολογικής μνήμης και έτσι, κατόπιν ενδεχόμενης έκθεσης στον ιό παρατηρείται ραγδαία ανοσολογική ανταπόκριση.<sup>273-275</sup> Χορήγηση αναμνηστικών δόσεων συνιστώνται κυρίως σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα, αλλά σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ όχι σε εκείνα που κατά το αρχικό σχήμα εμβολιασμού η απάντηση ήταν μεγαλύτερη των 100 IU/L.<sup>276</sup>

Όσον αφορά το κεφάλαιο των παρενεργειών του εμβολίου, αυτές είναι πολύ σπάνιες και ως επί το πλείστον ιδιαίτερα ήπιες. Οι συχνότερες αφορούν κυρίως το άλγος και την ερυθρότητα τοπικά στο δελτοειδή μυ στο σημείο της ένεσης και ενίοτε εμφάνιση χαμηλής πυρετικής κίνησης, κεφαλαλγίας, εξανθήματος, ναυτίας, εμέτου, αρθραλγιών και κόπωσης.<sup>8,52</sup>

Παγκοσμίως, σπανιότατα αλλά έχουν καταγραφεί κατόπιν εμβολιασμού περιπτώσεις, αγγειίτιδας τόσο σε υγιείς όσο και σε μεταμοσχευμένο νεφροπαθή ασθενή και λειχηνοειδούς αντίδρασης σε μικρό σχετικά ποσοστό εμβολιασθέντων παιδιών αλλά και σε ενήλικες. Βέβαια, η σοβαρότερη παρενέργεια που έχει αναφερθεί ποτέ, χωρίς όμως στη συνέχεια να αποδειχθεί ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της εν λόγω πάθησης και του εμβολίου, ήταν εκείνη της πρόκλησης ή αναζωπύρωσης της πολλαπλής σκλήρυνσης.<sup>277-280,282-286</sup> Όμως, παρ' όλα αυτά, δημοσιευμένη μελέτη, ανέδειξε την ύπαρξη κοινών ακολουθιών αμινοξέων μεταξύ του αντιγόνου επιφανείας και της βασικής πρωτεΐνης μυελίνης, που λειτουργεί ως αυτοαντιγόνο στόχος στην περίπτωση της πολλαπλής σκλήρυνσης.<sup>287</sup> Επομένως, η ενδεχόμενη ανοσορυθμιστική δράση του εμβολίου, μέσω ενεργοποίησης λειτουργιών αυτοανόσου αρχής λόγω διασταυρούμενης αντίδρασης, τελεί υπό έρευνα.

Κλείνοντας την ενότητα της ενεργητικής ανοσοποίησης, να αναφέρουμε πως το έτος 1998, αποτελεί ορόσημο για τη χώρα μας λόγω της καθιέρωσης του υποχρεωτικού εμβολιασμού των βρεφών και της ενεργητικής ανοσοποίησης των νεογνών στα μαιευτήρια ή τουλάχιστον στη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής, στο σύνολο του πληθυσμού της Ελλάδας. Επίσης, το ίδιο έτος ξεκίνησε παράλληλα και η εφαρμογή του υποχρεωτικού εμβολιασμού των εφήβων ηλικίας 11 ετών, έτσι ώστε με την πάροδο τουλάχιστον δεκαετίας να έχει ολοκληρωθεί η εμβολιαστική κάλυψη ενός

μεγάλου μέρους του πληθυσμού. Εξυπακούεται επίσης, ότι το εμβόλιο χρήζει απόλυτης εφαρμογής και σε ενήλικες που ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου. Τέλος, μόνο διαμέσου της καθολικής προφύλαξης του πληθυσμού θα επιτευχθεί η ελαχιστοποίηση ή και η επιθυμητή εξάλειψη του προβλήματος της ηπατίτιδας Β στη Ελλάδα.<sup>288</sup>

### **3. Η αξία των προγραμμάτων μαζικού εμβολιασμού**

Ενώ ο ΠΟΥ είχε συστήσει από το 1997 να ενταχθεί το εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Β στα Εθνικά Προγράμματα των παιδικών εμβολιασμών σε παγκόσμια βάση, εντούτοις μόνο 130 από τις 216 χώρες έκαναν χρήση αυτής της οδηγίας έως το 2001. Ακόμη και σήμερα, η εφαρμογή ενός τέτοιου μείζονος σημασίας προγράμματος μαζικού εμβολιασμού με τεράστιο όφελος στο συνεχή αγώνα θωράκισης της δημόσιας υγείας, εξακολουθεί ιδίως για τις υπό ανάπτυξη χώρες, να θεωρείται «ακριβό» πρόγραμμα (υψηλού οικονομικού κόστους).<sup>289</sup> Επίσης, ο σχεδιασμός και η εφαρμογή τέτοιων προγραμμάτων δεν αποτελούν πρωταρχική προτεραιότητα σε χώρες με ανύπαρκτες υποδομές υγειονομικών υπηρεσιών και πολύ μικρή εφαρμογή προγραμμάτων εμβολιασμού στην παιδική ηλικία κατά των κυριότερων νοσημάτων. Ίσως τα συνδυασμένα εμβόλια της μίας ή δύο δόσεων για την πρόληψη συνολικά και άλλων νοσημάτων θα συνδράμουν σε πιθανή εφαρμογή των οδηγιών του ΠΟΥ, από περισσότερες χώρες.

Υλοποιήσιμα προγράμματα μαζικού εμβολιασμού σε περιοχές ανά τον κόσμο σηματοδοτούν τεράστιες ανακατατάξεις στο φάσμα της επιδημιολογίας της HBV λοίμωξης. Χαρακτηριστικό παράδειγμα, όπως ήδη προαναφέρθηκε, αποτελεί η χώρα της Ταϊβάν, όπου ο επιπολασμός των μολυσμένων νεογέννητων μειώθηκε από 85-95% σε 12-14%, ενώ ο επιπολασμός αντίστοιχα για τα παιδιά ηλικίας έξι ετών και κάτω, μειώθηκε στο ποσοστό 1,7% από 10,5%.<sup>43,290</sup> Αντίστοιχα αξιοθαύμαστα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και από σειρά άλλων χωρών (Κίνας, Ιταλίας, Σαουδικής Αραβίας, Ταϊλάνδης).<sup>43,45,46,291</sup>

Πρέπει διαρκώς να αναδεικνύεται η σημαντικότητα του εμβολιασμού κατά της ηπατίτιδας Β, ο οποίος πέραν της προσφερόμενης αρχικής προστασίας από τη λοίμωξη καθαρά, παρέχει μακροπρόθεσμα και προστασία κατά του ΗΚΚ, της κεραυνοβόλου ηπατίτιδας, και της λοίμωξης από τον HDV. Κατόπιν, εφαρμογής μαζικού προγράμματος εμβολιασμού στην Ταϊβάν, όπως προαναφέραμε,



σημειώνουμε στο σημείο αυτό που αφορά τον ΗΚΚ, πως η μέση ετήσια επίπτωση του σε παιδιά ηλικίας 6-14 ετών, μειώθηκε κατά 50% (0,36/100.000 παιδιά) στην 15ετή διάρκεια εφαρμογής του προγράμματος εμβολιασμού.<sup>267</sup> Ανάλογες πτωτικές τάσεις αναμένεται να παρατηρηθούν τα επόμενα χρόνια και στην κατηγορία των νεαρών ενηλίκων.<sup>267</sup> Στη χώρα της Σιγκαπούρης, η ετήσιος αριθμός επίπτωσης της εμφάνισης πρώιμου ΗΚΚ στο άρρεν φύλο μειώθηκε στις 19 νέες περιπτώσεις ανά πληθυσμό 100.000 ανδρών (από 27,8/100.000) σε μεσοδιάστημα 5 ετών.<sup>292</sup> Υπολογίζεται ότι κατ' έτος θα καταγράφονται 500.000 λιγότερες νέες περιπτώσεις ΗΚΚ μετά την εφαρμογή μαζικών προγραμμάτων εμβολιασμού, δεδομένου ότι σχεδόν το 70% του συνόλου των περιπτώσεων ΗΚΚ που καταγράφονται στην κατηγορία των αναπτυσσόμενων χωρών οφείλεται στον ΗΒV.<sup>293</sup>

Ακόμη και σήμερα, πέραν των σημαντικότερων βημάτων που έγιναν για την καλύτερη κατανόηση αρχικά και στη συνέχεια αντιμετώπιση της ηπατίτιδας Β, πρωταρχικοί στόχοι για την προφύλαξη παραμένουν: η πρόληψη της κάθετης μετάδοσης, ο εμβολιασμός επιλεγμένων ηλικιακών ομάδων και η πρόληψη της ενδονοσοκομειακής μετάδοσης.<sup>294</sup>

Ενώ μία κοινή παγκόσμια στρατηγική συνολικής διαχείρισης της νόσου θεωρητικά είναι εφικτή, εντούτοις διαφαίνεται ότι χρειάζεται περισσότερος χρόνος, έτσι ώστε να ξεπεραστούν διάφορα εμπόδια, κυρίως οικονομικής αλλά και κοινωνικο-πολιτικής φύσεως, η ανάλυση των οποίων δεν δύναται να συμβεί στην παρούσα μελέτη.

## **Κεφάλαιο ΣΤ**

### **Θεραπεία**

Η πλειοψηφία των ασθενών με οξεία ΗΒV λοίμωξη δεν θα χρειαστούν ειδική αντιική θεραπεία, δεδομένου ότι το 95% αυτών θα έχει αυτοπεριοριζόμενη νόσο με επίτευξη ανοσίας. Αρκεί η σύσταση κατάκλισης και ανάπαυσης έως ότου υποχωρήσει ο ίκτερος. Προτεινόμενες παραδοσιακές υπολιπιδαιμικές και παράλληλα πλούσιες σε ποσοστό υδατανθράκων δίαιτες δεν αποφέρουν οφέλη στον ασθενή. Ούτε είναι απαραίτητη συμπληρωματική πρόσληψη αναφορικά με βιταμίνες, αμινοξέα ή λιποτροφικούς παράγοντες. Πρέπει να ακολουθείται ελεύθερη ισορροπημένη διαίτα. Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας για τη Μελέτη του Ήπατος (EASL) θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα θα χρειαστεί να λάβουν μόνο

ασθενείς με σοβαρή οξεία ηπατίτιδα Β, που χαρακτηρίζεται από διαταραχή της πήξης και παρατεταμένη κλινική πορεία.

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών αποδείχτηκε ότι δεν προσφέρει όφελος, εφόσον αδυνατεί να μεταβάλλει την ηπατική νέκρωση, να επιταχύνει τη διαδικασία επούλωσης και εν τέλει δεν βοηθάει στην απόκτηση ανοσίας. Αντιθέτως, δύναται η χρήση τους να ενέχει ιδιαίτερους κινδύνους για τον ασθενή. Εισαγωγή στο νοσοκομείο χρήζουν μόνο οι νοσούντες με διαταραχή της πήκτικότητας (παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης >3 sec σε σχέση με του μάρτυρα), παρουσία υπολευκωματιναιμίας (<3gr/dl) καθώς και όσοι εμφανίζουν εικόνα πολλαπλών εμέτων ανεξάρτητα των επιπέδων των AST, ALT και της χολερυθρίνης. Μετά την ανάρρωση, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη βαρύτητα στις συστάσεις για πλήρη αποχή από το αλκοόλ (6-12 μήνες). Προτείνεται η συνέχιση της ελεύθερης ισορροπημένης δίαιτας. Σε διάστημα 3 με 4 εβδομάδων κατόπιν της εξόδου από το νοσοκομείο ή της ανάρρωσης στην οικία πρέπει να ακολουθεί κλινικοεργαστηριακή εκτίμηση. Αν υφίσταται ακόμη διαταραχή των ηπατικών ενζύμων, τότε προτείνεται εκτίμηση ανά μήνα για διάστημα έως και 6 μηνών, και σε εμμένουσα παθολογική ηπατική βιοχημεία (κυρίως τρανσαμινασαιμία) παραπομπή σε ειδικό ηπατολογικό κέντρο.<sup>8</sup>

Στην αρχική εκτίμηση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β έχουμε αναφερθεί στο αντίστοιχο κεφάλαιο Δ.

Στους βασικούς στόχους όλων των θεραπευτικών παρεμβάσεων της χρόνιας ηπατίτιδας Β σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του EASL 2017 ανήκουν εκείνοι της βελτίωσης του προσδόκιμου επιβίωσης και της ποιότητας ζωής καθώς και της πρόληψης και ανάπτυξης ΗΚΚ. Πρόσθετοι στόχοι της αντιικής θεραπείας αποτελούν η αποφυγή της περιγεννητικής μετάδοσης του ιού, της αναζωπύρωσης της νόσου σε άτομα που λαμβάνουν ανοσοκαταστολή ή/και χημειοθεραπεία και της αντιμετώπισης των εξωηπατικών εκδηλώσεων. Στους θεραπευτικούς στόχους πρέπει να προστεθούν η σταθεροποίηση της κλινικής κατάστασης των ασθενών με ΗΚΚ και η αντιμετώπιση των σοβαρών περιπτώσεων οξείας ηπατίτιδας Β. Επίσης, η υποστρόφη της ίνωσης και κίρρωσης σε ασθενείς με εγκατεστημένη σοβαρή νόσο μπορεί να θεωρηθεί ένας ακόμη θεραπευτικός στόχος, αν και ο αντίκτυπος στην κλινική έκβαση της νόσου δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως.<sup>378,379</sup> (Πίνακας 6).

**Πίνακας 6.** Θεραπευτικοί στόχοι στη χρόνια ηπατίτιδα Β.

*Βασικοί στόχοι*

Βελτίωση προσδόκιμου επιβίωσης

Βελτίωση ποιότητας ζωής

Πρόληψη ανάπτυξης ΗΚΚ

*Πρόσθετοι στόχοι*

Αποφυγή περιγεννητικής μετάδοσης

Αποφυγή της αναζωπύρωσης του ιού

Αντιμετώπιση εξωηπατικών εκδηλώσεων

Σταθεροποίηση κλινικής κατάστασης ασθενών με ΗΚΚ

Αντιμετώπιση σοβαρών περιπτώσεων οξείας ηπατίτιδας Β

Υποστροφή της ίνωσης και κίρρωσης

Η ευόδωση των παραπάνω στόχων γίνεται με την επίτευξη των βασικών καταληκτικών σημείων της θεραπείας της HBV λοίμωξης. Συνοπτικά τα σημεία αυτά είναι:

- ✓ Η μακροχρόνια καταστολή του ιικού πολλαπλασιασμού (HBV DNA), θεωρείται το βασικότερο καταληκτικό σημείο της θεραπείας. Ο λόγος είναι ότι έχει αποδειχθεί μέχρι στιγμής ο μόνος και βασικότερος προγνωστικός δείκτης που σχετίζεται με την εξέλιξη της νόσου και τη μακροχρόνια επιβίωση των ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη. Πληθώρα μελετών έχουν δείξει ότι η καταστολή του ιικού πολλαπλασιασμού με την αντιική θεραπεία μπορεί να εξαλείψει τη νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα στο ήπαρ, αλλά παράλληλα αναστέλει ή ακόμα και μπορεί να υποστρέψει τη διαδικασία της ίνωσης. Τα παραπάνω είναι σημαντικά για την πρόληψη του ΗΚΚ.<sup>378-381,386-391</sup>
- ✓ Κάθαρση του ΗBeAg και ορομετατροπή σε anti-HBeAg. Όχι σπάνια μετά τη διακοπή της αντιικής θεραπείας παρατηρείται είτε επανεμφάνιση του ΗBeAg είτε

ανάπτυξη HBeAg – αρνητικής χρόνιας ηπατίτιδας Β. Τα παραπάνω καθιστούν την κάθαρση του HBeAg λιγότερο αξιόπιστο θεραπευτικό καταληκτικό σημείο.

Βιοχημική ανταπόκριση που ορίζεται ως η επάνοδος των τιμών της ALT εντός των φυσιολογικών ορίων (<40IU/L). Συνήθως ακολουθεί τα πολύ χαμηλά ή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα του HBV DNA και αντανακλά την μείωση της νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας στο ήπαρ.

- ✓ Απώλεια του HBsAg. Αποτελεί τον ορισμό της «λειτουργικής ίασης» (functional cure) και είναι το ιδανικό καταληκτικό σημείο, γιατί η επανεμφάνισή του είναι εξαιρετικά σπάνια, συνοδεύεται με σημαντικά μειωμένες επιπλοκές και αυξημένη επιβίωση και τέλος καθορίζει την απόφαση ασφαλούς διακοπής της θεραπείας. Βέβαια, με το σημερινό αντιικό οπλοστάσιο το ποσοστό κάθαρσης του HBsAg είναι χαμηλό και ακόμα δεν είναι σαφές κατά πόσο η απώλεια του HBsAg υπερτερεί τελικά της παρατεταμένης ιολογικής και βιοχημικής ύφεσης στα πλαίσια της μακροχρόνιας αντιικής θεραπείας όσον αφορά στη μείωση των επιπλοκών της νόσου και της ανάπτυξης ΗΚΚ. Όπως έχει ήδη αναφερθεί εκτενώς πρωτίτερα, βασικός λόγος είναι η παραμονή του cccDNA και του ενσωματωμένου HBV DNA.

Όσον αφορά τις βασικές θεραπευτικές ενδείξεις, αυτές δεν διαφέρουν μεταξύ HBeAg-θετικών και HBeAg-αρνητικών ασθενών.<sup>378,379</sup>

Η απόφαση έναρξης θεραπευτικής αγωγής εξαρτάται από τρία κριτήρια: α) από τα επίπεδα του HBV DNA, β) τα επίπεδα της ALT και γ) τη σοβαρότητα της ηπατικής βλάβης. Συνοπτικά, οι βασικές θεραπευτικές συστάσεις είναι:

- Όλοι οι HBeAg-θετικοί και HBeAg-αρνητικοί ασθενείς με επίπεδα HBV DNA ορού >2.000 IU/mL, επίπεδα ALT >40 IU/L και βιοψία ήπατος με τουλάχιστον μέτριου βαθμού νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα (σκορ ενεργότητας  $\geq 6$  κατά Ishak ή  $\geq 2$  κατά Metavir) και/ή τουλάχιστον μέτριου βαθμού ίνωση (σκορ ίνωσης  $\geq 3$  κατά Ishak ή  $\geq 2$  κατά Metavir) πρέπει να λάβουν αντιική θεραπεία.
- Θεραπεία μπορεί να δοθεί ακόμα και με φυσιολογικές τιμές ALT, εφόσον πληρούνται τα άλλα δύο κριτήρια.
- Ασθενείς με επίπεδα HBV DNA ορού >20.000 IU/mL και επίπεδα ALT >2 x Α.Φ.Τ (>80 IU/L) μπορούν να ξεκινήσουν θεραπεία χωρίς εξέταση των ιστολογικών βλαβών ήπατος.

- Ασθενείς με αντιρροπούμενη ή μη αντιρροπούμενη κίρρωση πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία εφόσον έχουν απλώς ανιχνεύσιμο HBV DNA ορού.
- Αντιική θεραπεία μπορούν να λάβουν οι HBeAg-θετικοί ασθενείς με επίμονα φυσιολογική ALT, ανεξαρτήτως ιστολογικής βλάβης, εάν έχουν ηλικία >30 ετών.
- Ένδειξη για θεραπεία έχουν επίσης οι HBeAg-θετικοί ή HBeAg-αρνητικοί ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό ΗΚΚ ή κίρρωσης ή εξωηπατικές εκδηλώσεις.

Η εφαρμογή των μη επεμβατικών μεθόδων εκτίμησης της ηπατικής ίνωσης αποτελεί αξιόπιστη εναλλακτική πρακτική για τους ασθενείς που δεν επιθυμούν να υποβληθούν σε βιοψία ήπατος. Από τις μη επεμβατικές μεθόδους στην Ελλάδα πρακτικά εφαρμόζεται κυρίως η εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης με βάση την ελαστογραφία. Για τη διάκριση ασθενών με σοβαρή ίνωση ή κίρρωση πρέπει να ληφθούν υπόψη τα επίπεδα της ALT. Ειδικότερα, μετά από αξιόπιστη ελαστογραφία ήπατος, διάγνωση σοβαρής ίνωσης ή κίρρωσης τίθεται σε τιμές ηπατικής ακαμψίας >9 kPa σε ασθενείς με φυσιολογικές τιμές ALT και σε τιμές ηπατικής ακαμψίας >12 kPa για ασθενείς με αυξημένες τιμές ALT αλλά <5xΑ.Φ.Τ. Η ελαστογραφία δεν μπορεί να διακρίνει αξιόπιστα την ήπια από τη μέτρια ίνωση. Έτσι, για τους ασθενείς με οριακές τιμές HBV DNA και/ή ήπιες αυξήσεις ALT η απόφαση για έναρξη θεραπείας θα πρέπει να στηρίζεται στη βιοψία ήπατος.

Σήμερα, με δεδομένη τη τάση του HBV να εμμένει και τη χαμηλή αποτελεσματικότητα των πλέον σύγχρονων αντιικών φαρμάκων να προκαλούν *μόνιμη ιική καταστολή κατόπιν διακοπής τους*, η μακροχρόνια θεραπεία είναι απαραίτητη.

Το χρονοδιάγραμμα των ενδεδειγμένων θεραπειών που χρησιμοποιήθηκαν για την αντιμετώπιση της ηπατίτιδας Β, με εναρκτήριο έτος το 1990 αφορούσε αρχικά την ενέσιμη ιντερφερόνη α-2b (Intron-A<sup>®</sup>). Το 1998 κυκλοφόρησε η λαμβουδίνη (ZEFFIX<sup>®</sup>) που αποτέλεσε την πρώτη από του στόματος θεραπεία σε μορφή χαπιών, ακολούθησε το 2002 η αδεφοβίρη (HEPSERA<sup>®</sup>) και το 2005 προστέθηκε η ενέσιμη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη α-2a (PegIntron<sup>®</sup> και Pegasys<sup>®</sup>) και η εντεκαβίρη (BARACLUDE<sup>®</sup>). Το 2006 ακολούθησε η τελμπιβουδίνη (SEBIVO<sup>®</sup>) και το 2008 η τενοφοβίρη (VIREAD<sup>®</sup>). Η τελευταία από του στόματος θεραπεία που κυκλοφόρησε στην Αμερική τον Νοέμβριο του 2016 και στην Ευρώπη τον Ιανουάριο του 2017 είναι η tenofovir alafenamide fumarate (VEMLIDY<sup>®</sup>).<sup>378</sup> (Πίνακας 7).

**Πίνακας 7.** Ανασκόπηση των εγκεκριμένων θεραπειών της ηπατίτιδας Β και χρονοδιάγραμμα αυτών.



## 1. Ιντερφερόνες

Η αποτελεσματική δράση της ιντερφερόνης-α κατά του ιού της ηπατίτιδας Β έχει αποδειχθεί.<sup>52</sup> Οι ιντερφερόνες (α,β,γ,δ,ω,τ) αποτελούν φυσικές ουσίες, που διαθέτουν αντιική, ανοσοτροποποιητική, αντι-αυξητική, αντι-αγγειογενετική, αιτιοφλεγμονώδη και αντι-νεοπλασματική δράση. Έτσι, βάση της δραστικότητάς τους τίθενται απέναντι στις ιογενείς λοιμώξεις σε θέση πρώτης γραμμής άμυνας.<sup>298</sup> Η ιντερφερόνη-α εγκρίθηκε το 1990 ως θεραπευτική αγωγή για τη χρόνια ηπατίτιδα Β. Η αντιική της δράση οφείλεται στην επαγωγή των κυτταρικών ενζύμων, όπως η 2΄5΄αδενυλική συνθετάση και μια πρωτεϊνική κινάση (IFN-induced protein kinase, PKR), οι οποίες παρεμβαίνουν στη σύνθεση των ιικών πρωτεϊνών.<sup>52,298</sup> Παράλληλα,

η ιντερφερόνη-α ενδυναμώνει τη λειτουργία της κυτταρικής ανοσολογικής απάντησης μέσω: επαγωγής της έκφρασης των τάξης I HLA στα κύτταρα, αύξησης της έκφρασης των Fc υποδοχέων για τις IgG ανοσοσφαιρίνες, ενεργοποίησης των φυσικών φονικών λεμφοκυττάρων και διαφοροποίησης των κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων.<sup>298</sup> Επιπλέον, πιθανόν η δράση της επεκτείνεται και στον μεταβολισμό του κολλαγόνου με την αναστολή των διαφόρων αυξητικών παραγόντων (π.χ. TGF-β), οι οποίοι συνδράμουν στις περιπτώσεις ανάπτυξης ίνωσης.

Στη θεραπεία της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας έχουν δοκιμαστεί τέσσερις μορφές IFN. Οι IFN-α2α και IFN-α2β παράγονται δια τεχνικών ανασυνδυασμένου DNA και η διαφορά τους αφορά μόνο ένα αμινοξύ. Η IFN-η1 (λεμφο/βλαστοειδής) αποτελεί μίγμα 9 υποτύπων IFN παραγόμενες εκ μιας ανθρώπινης B λεμφοβλαστοειδούς σειράς. Η συναινετική IFN αποτελεί ιντερφερόνη περιέχουσα των πιο συχνά απαντώμενων αμινοξέων σε κάθε θέση, από τους λοιπούς τύπους IFN. Όταν χορηγούνται σε βιολογικά ισοδύναμες δόσεις, η αποτελεσματικότητά τους είναι ισοδύναμη, διαφορετικής όμως συχνότητας εμφάνισης εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι των ιντερφερονών.<sup>52</sup> Από την προσθήκη ενός μορίου πολυαιθυλενογλυκόλης (PEG) στην κλασσική IFN-α προέκυψαν οι πεγκυλιωμένες μορφές IFN-α.<sup>299</sup> Η τροποποίηση αυτή αποδείχθηκε προστατευτική για την IFN από σειρά δράσεων όπως ταχείας απορρόφησης, μεταβολισμού και απέκκρισης. Επίσης, πιθανόν να δρα υπέρ της αύξησης της έκτασης και της διάρκειας δράσης της, να ελαττώνει την αντιγονική της δράση και δρα υπέρ της βελτίωσης της συμμόρφωσης του ασθενούς, εφόσον χορηγείται μία φορά την εβδομάδα, ενώ εμφανίζει παρόμοια επίπεδα ασφάλειας και ανοχής με την απλή IFN.<sup>299</sup>

Η θεραπευτική αποτελεσματικότητα της IFN στη χρόνια ηπατίτιδα Β έχει περιγραφεί με σαφήνεια στη βιβλιογραφία.<sup>296,299-301</sup> Σε μετα-ανάλυση 15 μελετών, η χορήγηση IFN-α σε δόσεις 5-10 MU καθημερινά ή τρεις εβδομαδιαίως για 4-6 μήνες ήταν αποτελεσματικότερη συγκρινόμενη με εικονικό φάρμακο ή μη θεραπεία ως προς την πιθανότητα απώλειας του HBeAg (33% έναντι 12%), του HBsAg (7,8% έναντι 1,8%) και κάθαρσης του HBV DNA (μέθοδος υβριδισμού υγρής φάσης, 37% έναντι 17%),<sup>303</sup> ενώ σε μία άλλη μελέτη το ποσοστό κάθαρσης του HBsAg μετά από 5 έτη παρακολούθησης, μεταξύ των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, ανήλθε στο 35%.<sup>300</sup>

Όπως προαναφέρθηκε στη χώρα μας, όπου επικρατεί η μορφή του μεταλλαγμένου στελέχους (χρόνια anti-HBe θετική ηπατίτιδα Β), το ποσοστό ύφεσης κατόπιν θεραπείας με IFN-α είναι χαμηλότερο (κυμαίνεται μεταξύ 20-25%), ενώ μετά το τέλος της θεραπείας οι υποτροπές αποτελούν συχνό φαινόμενο.<sup>303</sup> Μελέτη αναδρομικής ανάλυσης δεδομένων από την εξέταση 216 Ελλήνων ασθενών με HBeAg (-) χρόνια ηπατίτιδα Β έδειξε ότι το 18,1% αυτών, ύστερα 5-12 μήνες αγωγής με IFN-α, εμφάνισε μακροχρόνια ιολογική ύφεση (αρνητικό HBVDNA).<sup>304</sup> Στους ασθενείς που παρατηρήθηκε μακροχρόνια ιολογική ύφεση, αναφέρθηκε σημαντική βελτίωση και στο ιστολογικό στάδιο της νόσου, ενώ το 32% αυτών εμφάνισε κάθαρση του HBsAg. Περιπτώσεις επαναχορήγησης IFN-α φάνηκε να έχουν ανάλογα ποσοστά μακροχρόνιας ανταπόκρισης.<sup>304</sup>

Κατά τη χορήγηση IFN-α οι παρενέργειες είναι συχνές και οι σημαντικότερες εξ αυτών είναι: συστηματικές εκδηλώσεις (κόπωση, πυρετός, ρίγος, κεφαλαλγίες, μυαλγίες, αρθραλγίες, ανορεξία, απώλεια βάρους, ναυτία, έμετοι, διάρροια, τριχόπτωση), συμπτώματα από το νευρικό σύστημα (διαταραχές ύπνου, παραισθησίες, απώλεια όρασης και ακοής, εμβοές), συμπτώματα από την ψυχική σφαίρα (ευερεθιστότητα, μελαγχολία, αϋπνία, ψύχωση), ευρήματα καταστολής του μυελού των οστών (πτώση αιματοκρίτη, λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων), συμπτώματα από την εμφάνιση λοιμώξεων (βρογχίτιδα, κολπίτιδα, ουρολοιμώξεις, δοθιήνες) και άλλες κλινικές εκδηλώσεις όπως καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρωσικό συνδρόμο, απόρριψη μοσχεύματος.<sup>305-308</sup> Επίσης, ποσοστό περί το 3% των ασθενών αυτών εμφανίζει μη αναστρέψιμο υποθυρεοειδισμό και 50% αναπτύσσει αυτοαντισώματα μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας ή και περισσότερο (SMA, ANA, αντιθυρεοειδικά). Περιπτώσεις αυτοάνοσων διαταραχών όπως θρομβοκυτταροπενική πορφύρα, αιμολυτική αναιμία, αγγειίτιδα ή σακχαρώδης διαβήτης τύπου Ι είναι πιθανόν να εμφανιστούν, αλλά κατόπιν της διακοπής της θεραπείας συνήθως υποχωρούν πέραν της περίπτωσης του υποθυρεοειδισμού.

### **1.1. Ιντερφερόνες και επίδραση στη φυσική πορεία της HBV λοίμωξης**

Είναι δύσκολο να εκτιμηθεί ο βαθμός επίδρασης της αγωγής με IFN-α στην πρόληψη της κίρρωσης και των επιπλοκών αυτής εξαιτίας της μακράς φυσικής πορείας της



νόσου. Είναι μικρός ο αριθμός των μελετών εκείνων στις οποίες γίνεται σύγκριση της μακροχρόνιας έκβασης της νόσου ανάμεσα σε ασθενείς που έλαβαν IFN-α και άλλων ασθενών που δεν έλαβαν ποτέ θεραπευτική αγωγή με IFN-α.

Σε μελέτη των Lin και συνεργατών 67 ασθενείς που έλαβαν IFN-α και 34 της ομάδας ελέγχου παρακολούθηθηκαν για μέσο διάστημα 7 ετών. Ένα έτος από την έναρξη της θεραπείας, 42% των θεραπευθέντων και 8% της ομάδας ελέγχου εμφάνισαν ορομετατροπή του HBeAg σε anti-HBe.<sup>309</sup> Στη λήξη της παρακολούθησης ποσοστό 56% όσων δεν ανταποκρίθηκαν και 19% όσων δεν εμφάνισαν ορομετατροπή στην ομάδα ελέγχου, παρουσίασαν εν τέλει ορομετατροπή. Η θεραπευτική αγωγή με IFN-α στη μελέτη αυτή φάνηκε πως επηρέασε ευνοϊκά την επιβίωση ( $p=0,05$ ) και την ανάπτυξη ΗΚΚ ( $p=0,011$ ).

Επίσης, οι Niederau και συνεργάτες έδειξαν ότι σε 103 ασθενείς, που έλαβαν αγωγή με IFN-α και 53 ασθενείς της ομάδας ελέγχου, το 56% της πρώτης ομάδας αρνητικοποίησε το HBeAg και το HBV DNA μετά από μέσο χρόνο 4,1 έτη, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για το HBsAg ήταν 11,6%.<sup>301</sup> Από την ομάδα ελέγχου 28,1% παρουσίασε απώλεια του HBeAg και κανείς απώλεια του HBsAg ( $p<0,001$ ). Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης 16 από τους 103 θεραπευθέντες (15,53%) παρουσίασαν επιπλοκές σχετιζόμενες με την ηπατική νόσο. Κανείς από αυτούς δεν είχε ανταποκριθεί στη θεραπεία. Η πιθανότητα επιβίωσης ήταν μεγαλύτερη στους ανταποκριθέντες ( $p=0,004$ ), όπως και η πιθανότητα επιβίωσης χωρίς επιπλοκές ( $p=0,018$ ). Από τους 53 ασθενείς της ομάδας ελέγχου 13 παρουσίασαν επιπλοκές και κανένας από αυτούς δεν είχε αυτόματη ορομετατροπή. Η πιθανότητα επιβίωσης ήταν όμοια μεταξύ αυτών που είχαν ορομετατροπή και αυτών που παρέμειναν HBeAg θετικοί ( $p=0,091$ ), όμως η πιθανότητα επιβίωσης χωρίς επιπλοκές ήταν μεγαλύτερη για αυτούς που είχαν ορομετατροπή ( $p=0,006$ ).

Σε άλλη Ευρωπαϊκή μελέτη με παρακολούθηση 2-12 έτη, 33 ασθενείς έλαβαν IFN-α και 31 ασθενείς έμειναν χωρίς αγωγή.<sup>310</sup> Το 90% των θεραπευθέντων με IFN-α έναντι 61% της ομάδας ελέγχου αρνητικοποίησε το HBeAg, ενώ 12 θεραπευθέντες έναντι 3 της ομάδας ελέγχου παρουσίασαν απώλεια του HBsAg και ορομετατροπή σε anti-HBs. Στην ομάδα των θεραπευθέντων εμφανίστηκαν 4 νέες περιπτώσεις κίρρωσης (12%) και 1 περίπτωση ΗΚΚ (3%), ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά στην ομάδα ελέγχου ήταν 19% και 6%.

Ανάλογα έχει μελετηθεί η επίδραση που ασκεί η IFN-α στη φυσική ιστορία της χρόνιας anti-HBe (+) ηπατίτιδας Β σε Έλληνες ασθενείς (209 που έλαβαν IFN-α και

195 ασθενείς της ομάδας ελέγχου).<sup>311</sup> Στη διάρκεια της παρακολούθησης στο 8% και των δύο ομάδων διαγνώσθηκε ΗΚΚ, ενώ 9% αυτών στους οποίους χορηγήθηκε IFN-α πέθαναν από ηπατικά αίτια, έναντι 11% αυτών που δεν έλαβαν θεραπεία. Βάσει των ανωτέρω, δεν υπήρξαν διαφορές στην επίπτωση της κίρρωσης μεταξύ των 2 ομάδων. Οι μελέτες από την Ευρώπη, έδειξαν να μην υπάρχει προστατευτική δράση της IFN-α στην ανάπτυξη ΗΚΚ, αλλά πιθανόν να συμβάλει στην αύξηση της επιβίωσης των ασθενών με χρόνια ΗΒεΑg θετική ή αρνητική ηπατίτιδα Β.<sup>310-312</sup> Αντιθέτως, στην Ασιατική μελέτη των Lin και συνεργατών διαφαίνεται σημαντική δράση της IFN-α τόσο σε επίπεδο πρόληψης της εμφάνισης ΗΚΚ, όσο και σε επίπεδο μείωσης των σχετιζόμενων με τη νόσο θανάτων.<sup>309</sup> Αντίστοιχα αποτελέσματα εμφανίζονται και σε κίρρωτικούς ασθενείς ως προς την επίδραση της IFN-α στη φυσική ιστορία της νόσου.<sup>313-316</sup> Διαφαίνεται πως η δράση της IFN-α συντελεί στη μείωση του σχετικού κινδύνου προς ανάπτυξης ΗΚΚ σε ασθενείς από την Ασία σε ποσοστό περίπου 50%, ενώ τα αντίστοιχα αποτελέσματα στην Ευρώπη δεν ήσαν τόσο ενθαρρυντικά. Αυτό ίσως να εξηγείται από το γεγονός ότι οι ασθενείς από την Ευρώπη που δεν έλαβαν καθόλου θεραπεία, εμφανίζουν πολύ μικρότερα ποσοστά εμφάνισης ΗΚΚ σε σχέση με τους αντίστοιχους από την Ασία. Δεν είναι όμως ξεκάθαρο αν τα παραπάνω αποτελέσματα αντικατοπτρίζουν πραγματικό όφελος από τη δράση της IFN-α ή οφείλονται σε διαφορετικά χαρακτηριστικά των υπό μελέτη ασθενών, ειδικά αυτών της ομάδας ελέγχου (μεγαλύτερη ηλικία και προχωρημένη ιστολογικά νόσος κατά την έναρξη της παρακολούθησης).

## **2. Νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα (NAs)**

Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα διακρίνονται σε 2 κατηγορίες: 1) τα νουκλεοσίδια/νουκλεοτίδια, που εμφανίζουν εικόνα τροποποιημένων χημικών μορίων στα σάκχαρα είτε στην κυκλική είτε στην ακυκλική τους διαμόρφωση. Στους κύριους εκπροσώπους αυτής της κατηγορίας ανήκουν τα παράγωγα των πουρινών, η αδεφοβίρη (adefovir dipivoxil) και η φαμισκλοβίρη/πενσικλοβίρη (famciclovir/penciclovir). Επιπλέον, ανήκουν η γανσικλοβίρη (ganciclovir), η λομπουκαβίρη (lobucavir), η εντεκαβίρη (entecavir) και η τενοφοβίρη (tenofovir) και 2) τα στερεοϊσομερή νουκλεοσιδίων με την L-διαμόρφωση. Σ' αυτή την κατηγορία τους κύριους εκπροσώπους αποτελούν ουσίες από τα παράγωγα των πυριμιδινών,

όπως η λαμιβουδίνη (lamivudine), η εμπρισιταμπίνη (emtricitabine), η κλεβουντίνη (clevudine) και η τελμιβουντίνη (telmivudine).

Η νέα γενιά των νουκλεοσιδικών αναλόγων εμφανίζουν ισχυρή ανασταλτική δράση στην αναπαραγωγή του HBV. Λόγω των πολλαπλών λειτουργιών της HBV πολυμεράσης, η ίδια καθίσταται ιδανικός στόχος για τα αντιικά φάρμακα και τη λειτουργία τους. Μελέτες *in vivo* και *in vitro* μοντέλων έδειξαν ότι η λειτουργία όλων των νουκλεοσιδικών αναλόγων αναστέλλει την HBV DNA πολυμεράση μέσω σύζευξής τους στην ενεργό θέση της πολυμεράσης, ανταγωνιζόμενη την αντίστοιχη λειτουργία των διδεοξυνουκλεοτιδίων.<sup>381</sup> Βέβαια, η ακριβής δράση του μηχανισμού αυτού δεν είναι πλήρως γνωστή και διαφαίνεται ποικιλία στη δράση ανάμεσα στους διάφορους παράγοντες. Το σύνολο αυτών των αναλόγων, με εξαίρεση την αδεφοβίρη (η οποία λόγω της φωσφορυλίωσης που επιδέχεται αναγάγεται σε νουκλεοτίδιο και όχι νουκλεοσίδιο) απαιτούν βασική 5'-φωσφορυλίωση σε τριφωσφορικό παράγωγο, για να αποκτήσουν ενεργότητα. Εντούτοις, η κατηγορία των φαρμάκων αυτών δεν επιφέρει την καταστροφή του ήδη ενδοκυττάριου ιού, ο οποίος δια της μορφής του cccDNA συνεχίζει αμετάβλητος την ενδοκυττάρια παραμονή του και δύναται να οδηγήσει σε κατάσταση υποτροπής κατόπιν διακοπής της αντιικής αγωγής.<sup>382</sup>

## 2.1. Λαμιβουδίνη (LAM)

Η Λαμιβουδίνη είναι το πρώτο από του στόματος νουκλεοσιδικό ανάλογο που δοκιμάστηκε στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β.

Η λαμιβουδίνη (2'3'dideoxycytidine, 3TC) είναι 5'τριφωσφορυλιωμένο 2'3'διδεοξυνουκλεοσιδικό ανάλογο της κατηγορίας των πυριμιδινών - κυτοσινών. Εκτός από την μείωση του ιικού πολλαπλασιασμού, η χορήγησή της σχετίστηκε με βελτίωση παραμέτρων της ανοσολογικής απάντησης των T λεμφοκυττάρων.<sup>319,320</sup>

Οι αρχικές μελέτες σε HBeAg θετικούς από τις Η.Π.Α., την Ευρώπη και την Ασία έδειξαν ότι η χορήγηση λαμιβουδίνης από του στόματος για διάστημα ενός έτους οδήγησε σε εικόνα ορομετατροπής του HBeAg στο 16-18% των ασθενών σε σχέση με το 4-6% της ομάδας ελέγχου με βελτίωση τη νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας σε μεγάλο μέρος αυτών.<sup>321-325</sup> Αντίστοιχα μελέτες που ακολούθησαν έδειξαν να αυξάνονται τα ποσοστά της ορομετατροπής του HBeAg στους ασθενείς αυτούς με την παράταση της χορηγούμενης θεραπείας (17%, 27%, 40%, 47%, 50%

για 1, 2, 3, 4, 5 έτη θεραπείας αντίστοιχα).<sup>326</sup> Περιορισμένου βαθμού καταγράφεται η εμπειρία, από τις περιπτώσεις χορήγησης λαμβουδίνης σε παιδιά.<sup>327</sup> Σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα αμινοτρανσφερασών (και κυρίως ALT), η λαμβουδίνη φάνηκε να μην είναι αρκετά δραστική.<sup>328,329</sup>

Στις περιπτώσεις ασθενών χρόνιας ΗΒεΑg αρνητικής ηπατίτιδας Β όμως τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά με βιοχημική και ιολογική ανταπόκριση σε ποσοστά που κυμάνθηκαν από 70-96% των ασθενών και εικόνα ιστολογικής βελτίωσης εμφανίστηκε σε ποσοστό 20-95% επι των ασθενών που έλαβαν αγωγή.<sup>330-332</sup> Η διακοπή της αγωγής σχετίστηκε με υποτροπή της ιαιμίας σε πολύ υψηλό ποσοστό (90%).<sup>332,333</sup> Ένα άλλο σημαντικό μειονέκτημα της θεραπείας με λαμβουδίνη είναι η ανάπτυξη αντοχής στο φάρμακο, που όπως έχει προαναφερθεί οφείλεται σε ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών του ιού (Βλέπε Κεφάλαιο 2, μεταλλάξεις). Εικόνα υποτροπής της λοίμωξης με ανίχνευση του HBV DNA με μέθοδο PCR αποτελεί ταυτοποίηση των ανωτέρω.<sup>321,324,325</sup> Η υποτροπή εμφανίζεται κατόπιν ενός έτους αγωγής με συχνότητα που κυμαίνεται μεταξύ 14-32%, και συνεχίζει με αύξουσα πορεία αναλόγως της χρονικής διάρκειας της θεραπείας. Η παρουσία του ανδρικού φύλου, της μη Ασιατικής εθνικότητας, των αυξημένων επιπέδων HBV DNA πριν την θεραπεία και του αυξημένου δείκτη μάζας σώματος φαίνεται να αποτελούν παράγοντες οι οποίοι συσχετίζονται θετικά με τις περιπτώσεις υποτροπής.<sup>329</sup> Λοιπούς παράγοντες που σχετίζονται, συμπληρώνει η σειρά: των αυξημένων τιμών ALT πριν την έναρξη θεραπείας, της ανίχνευσης ποσοτικού προσδιορισμού HBV DNA  $>10^3$  copies/ml κατόπιν 6 μηνών θεραπείας και του υποτύπου του ιού.<sup>334</sup> Στις περιπτώσεις χρόνιας ΗΒεΑg αρνητικής ηπατίτιδας Β τα ποσοστά συχνότητας εμφάνισης αντίστασης στη λαμβουδίνη κυμαίνεται μεταξύ 0-27% μετά την ολοκλήρωση του πρώτου χρόνου θεραπείας και μεταξύ 10-56% μετά του δεύτερου έτους.<sup>335</sup>

Μελέτη που αφορούσε ασθενείς από την Ελλάδα ανέδειξε εικόνα θεαματικών αποτελεσμάτων στη διάρκεια του 1<sup>ου</sup> έτους χορήγησης λαμβουδίνης (68% εμφάνιση ιολογικής ανταπόκρισης με μέθοδο PCR), και σταδιακής μείωσης της ιολογικής ανταπόκρισης στην διάρκεια του επόμενου 1<sup>1/2</sup> έτους (52% και 41,6% στον 1<sup>1/2</sup> και 2<sup>ο</sup> χρόνο αντίστοιχα), η οποία αποδόθηκε στην εμφάνιση YMDD μεταλλάξεων στο σύνολο των ασθενών.<sup>336</sup> Η εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών χαρακτηρίζεται από αυξητική πορεία των αμινοτρανσφερασών σε επίπεδα που συχνά μπορεί να ξεπερνούν ακόμη και εκείνα των προ έναρξεως της αγωγής. Αυτός είναι και ο λόγος

που η λαμβουδίνη δεν είναι πλέον πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς τόσο με HBeAg θετική όσο και με HBeAg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β (EASL 2017).<sup>378</sup>

## 2.2 Αδεφοβίρη (ADV)

Η αδεφοβίρη είναι ένα νουκλεοτιδικό παράγωγο της αδερίνης, που κυκλοφόρησε το 2002. Δρα αναστέλλοντας τόσο την ανάστροφη μεταγραφάση όσο και τη DNA πολυμεράση.<sup>337,338</sup> Η αδεφοβίρη φάνηκε να είναι αποτελεσματική ακόμα και σ' εκείνη τη σειρά των στελεχών που υπέστησαν μεταλλαγή M552I, M552V, L528M/M552V (αντοχή στη λαμβουδίνη), καθώς και σε σειρά στελεχών που είχαν απλή μεταλλαγή L528M (αντοχή στη φαμσικλοβίρη).<sup>339,340</sup>

Γενικά, η θεραπεία με αδεφοβίρη συσχετίζεται με εκδήλωση ιικής αντίστασης σε ποσοστό 0% με την ολοκλήρωση του 1<sup>ου</sup> χρόνου θεραπείας, 2% στα 2 χρόνια χρόνια θεραπείας, 11% στα 3 χρόνια, 18% στα 4 χρόνια και 29% στα 5 χρόνια θεραπείας. Επίπεδα HBV DNA  $\geq 10^3$  IU/mL στην ολοκλήρωση του 1<sup>ου</sup> χρόνου θεραπείας αποτελούν κακό προγνωστικό δείκτη που αφορά ανάπτυξη αντοχής στο φάρμακο μετά την ολοκλήρωση του 3<sup>ου</sup> χρόνου θεραπείας.<sup>341</sup>

## 2.3. Εντεκαβίρη (ETV)

Η εντεκαβίρη είναι ισχυρό αντιικό νουκλεοσιδικό ανάλογο της γουανοσίνης.<sup>342</sup> Είναι δραστική στον φυσικό HBV ιό και στον ανθεκτικό στην λαμβουδίνη HBV.<sup>343,344</sup> Η χορήγησή της είναι καθημερινή και γίνεται σε δόση 0,5 mg. Σε ανθεκτικά στην λαμβουδίνη στελέχη πρέπει να χορηγείται σε δόση 1 mg ημερησίως.

Δεν καταγράφεται ανάπτυξη αντοχής καθώς και αναδυόμενα ανθεκτικά στελέχη κατά τα πρώτα 3 χρόνια της χορήγησης, ενώ στα 4 χρόνια το ποσοστό ανάπτυξης αντίστασης σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς (naïve) είναι 0,8%.<sup>345-348</sup> Όταν αφορά όμως, χορήγηση σε ασθενείς με ανάπτυξη ανθεκτικού στελέχους στην λαμβουδίνη, το ποσοστό ανάπτυξης αντοχής στον πρώτο χρόνο είναι 1%, στο δεύτερο 11%, στον τρίτο 27% και στον τέταρτο χρόνο 39%.<sup>345-348</sup> Εάν υφίσταται ήδη η παρουσία των μεταλλάξεων M204V/I L180M που αφορούν ανάπτυξη αντίστασης στην λαμβουδίνη, παρόλα αυτά η χρήση εντεκαβίρης μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε νέες μεταλλάξεις (T184S/A/I/L/F/G στην περιοχή B, S202G/I στην περιοχή C ή M250V στην περιοχή D) και ανάπτυξη ανθεκτικού στελέχους, με αποτέλεσμα την ιολογική υποτροπή.

## 2.4. Τελμπιβουδίνη (TBV)

Η τελμπιβουδίνη είναι επίσης, ισχυρό αντιικό L νουκλεοσιδικό ανάλογο της θυμιδίνης, που χορηγείται σε δόση των 600 mg ημερησίως.<sup>349</sup> Η μετάλλαξη M204I είναι αυτή που προσδίδει αντίσταση στην τελμπιβουδίνη, ενώ η M204I ή η M204V στην λαμβιβουδίνη. Τα στελέχη του HBV με μία από αυτές τις μεταλλάξεις είναι λιγότερο ευαίσθητα στα νουκλεοσιδικά ανάλογα, παραμένοντας όμως ευαίσθητα στα νουκλεοτιδικά ανάλογα (αδεφοβίρη και τενοφοβίρη). Στην αντίσταση στην τελμπιβουδίνη, οι μεταλλάξεις L80I/V και L80I/V+L180M συνοδεύουν την M204I σε ποσοστό 2,2% και 0,3%, αντίστοιχα.<sup>350</sup>

Η τελμπιβουδίνη παρουσιάζει αντιική αντίσταση 6–12% στον πρώτο χρόνο της χορήγησής της και 9% (HBeAg αρνητικοί) έως 22% (HBeAg θετικοί ασθενείς) στο δεύτερο χρόνο. Το χαμηλότερο αυτό ποσοστό πρόκλησης αντίστασης σε σχέση με την λαμβιβουδίνη αποδίδεται στη μεγαλύτερη αντιική δράση που παρουσιάζει.<sup>351</sup> Η ανάδυση μεταλλαγμένων στελεχών εξαρτάται και στο φάρμακο αυτό από το βαθμό καταστολής της ιαιμίας. Έτσι, η μετάλλαξη M204I διαπιστώθηκε στο 6,8% των ασθενών στις 52 εβδομάδες της θεραπείας που έλαβαν τελμπιβουδίνη και παρουσίαζαν επίπεδα HBV DNA >1000 ιικά γονιδιώματα/mL.<sup>351</sup>

Σε ασθενείς με HBV DNA <1000 ιικά γονιδιώματα/mL, η πιθανότητα ανάδυσης στελεχών διαφυγής είναι 2% στα δύο χρόνια, ενώ με HBV DNA >1000 ιικά γονιδιώματα/mL ανέρχεται σε 30–60%.

## 2.5. Τενοφοβίρη (TDF)

Η τενοφοβίρη, είναι ακυκλικό νουκλεοτιδικό ανάλογο που κυκλοφόρησε το 2008 και παρουσιάζει δραστηριότητα στο φυσικό ιό και σε πολλά μεταλλαγμένα στελέχη των άλλων νουκλεοσιδικών-νουκλεοτιδικών αντιικών φαρμάκων, χωρίς να οδηγεί σε αντίσταση, τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα.<sup>352</sup>

Μέχρι στιγμής, αποτελώντας πρώτης επιλογής θεραπευτική επιλογή, τα αποτελέσματα θα λέγαμε ότι είναι σπουδαία από τη χρήση της τενοφοβίρης. Μεγάλη αντιική δράση και μηδενικά ποσοστά ανάπτυξης αντοχής στην τριετία έχει αναφερθεί τόσο στους HBeAg θετικούς όσο και στους HBeAg αρνητικούς ασθενείς

στα 3 και 4 έτη συνεχούς χορήγησης.<sup>353-355</sup> Επίσης έχει δειχθεί ότι σχετίζεται με άμεση βιοχημική ύφεση αλλά και εντυπωσιακή βελτίωση της ηπατικής νέκρωσης – φλεγμονής, ύφεση της ηπατικής ινώσεως και ακόμη υποστροφή της κίρρωσεως.

Η τενοφοβίρη έχει συνδεθεί με περιπτώσεις νεφροτοξικότητας, γεγονός που ουσιαστικά αποτελεί ίσως από τα ελάχιστα μέχρι στιγμής μειονεκτήματά της. Βέβαια, αυτό σήμερα πλέον δύναται να αποφευχθεί με την χρήση της Tenofovir Alafenamide Fumarate (TAF) (VEMOLIDY®), η οποία από το 2017 είναι διαθέσιμη και στην Ελλάδα. Γενικά, τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής απεκκρίνονται από τα νεφρά και επί νεφρικής ανεπάρκειας χρήζουν προσαρμογή της δοσολογίας τους. Η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με όλα τα νουκλεοσ(τ)ιδικά φαίνεται να αποτελεί βασική προϋπόθεση για την έγκαιρη διάγνωση της νεφροτοξικότητας. Η νεφρική βλάβη δύναται να εμφανιστεί με έναν αριθμό κλινικών συνδρόμων συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Fanconi, του άποιου διαβήτου και της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας.<sup>356</sup> Σε όλες τις ανωτέρω περιπτώσεις ενέχεται σωληναριακή βλάβη.

### **3. Θεραπευτικά συμπεράσματα**

Σήμερα, η ανάπτυξη αντοχής στη θεραπεία είναι το πιο ουσιαστικό πρόβλημα στη μακράς διάρκειας αγωγή με νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα (NAs) και, πριν κληθούμε να την αντιμετωπίσουμε, θα πρέπει να λάβουμε όλα τα απαραίτητα μέτρα για να την αποφύγουμε ή έστω να την καθυστερήσουμε. Προς επίτευξη αυτού του στόχου, ως φάρμακα πρώτης γραμμής πρέπει να επιλέγονται τα έχοντα ισχυρή αντιική δράση και χαμηλό κίνδυνο για αντοχή. Επίσης, είναι σημαντικό να χορηγείται θεραπευτική αγωγή επί ενδείξεων δραστηριότητας της νόσου και να αποφεύγεται η άσκοπη θεραπεία σε ασθενείς με απουσία ιικού πολλαπλασιασμού ή ηπατικής βλάβης.

Συνδυασμοί NAs σε μακροχρόνια χορήγηση αποτελούν το μέλλον της θεραπείας της χρόνιας ηπατίτιδας Β, αφού θα μπορούσαν να καθυστερήσουν την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών και θα επέτρεπαν τη μακροχρόνια αντιική θεραπεία.

Έτσι, συνοψίζοντας, οι τρέχουσες θεραπείες καταστέλλουν αλλά δεν εκριζώνουν τον HBV, συνεπάγονται χαμηλά ποσοστά απώλειας HBsAg (λειτουργική ίαση) και μερική υποστροφή της νέκρωσης/φλεγμονής και της ίνωσης/κίρρωσης του ήπατος, περιορίζουν αλλά δεν εξαφανίζουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ και αναμένεται ότι εν

εξελιξεί και μελλοντικές θεραπείες (Πίνακας 7) μπορεί να επιτύχουν όχι μόνο λειτουργική αλλά και ιολογική (ριζική) ίαση του HBV, πλήρη αποκατάσταση της ηπατικής δομής και λειτουργίας και πλήρη πρόληψη της ανάπτυξης κίρρωσης και ΗΚΚ.<sup>357</sup>

**Πίνακας 7.** Οι θεραπείες 1-7 στοχεύουν φάσεις του κύκλου ζωής του ιού της ηπατίτιδας Β, ενώ οι θεραπείες 8 και 9 στοχεύουν τον ξενιστή.

<i>Κατηγορία</i>	<i>Τύπος</i>	<i>Φάση κλινικής ανάπτυξης</i>
1	Αναστολείς εισόδου	2
2	Αναστολείς cccDNA	Προκλινική
3	Σίγαση cccDNA	Προκλινική
4	Αναστολείς σχηματισμού πυρηνοκαψιδίου	Προκλινική και 1/2
5	Αναστολείς πολυμεράσης	2 και 3
6	HBV RNA interference	Προκλινική και 1/2
7	Αναστολείς έκκρισης HBsAg	2/3
8	TLR αγωνιστές και αντι-PD1	Προκλινική και 2
9	Θεραπευτικά εμβόλια	1,2,3



#### 4. Θεραπευτικά εμβόλια

Σε μελέτες, που αφορούσαν στην ανοσοπαθογένεια της HBV λοίμωξης, έχει επανειλημμένα τονιστεί ο σημαντικός ρόλος του ανοσολογικού συστήματος του ξενιστή στην φυσική πορεία της λοίμωξης. Βάσει αυτών η μετάπτωση της HBV λοίμωξης σε χρόνια σχετίζεται κυρίως με την αδυναμία έγερσης επαρκούς ανοσολογικής απάντησης από την πλευρά του ξενιστή, παρά στο γεγονός της άμεσης κυτταροπαθογενετικής δράσης του ιού (βλέπε Κεφάλαιο Γ, Παθογενετικοί μηχανισμοί της HBV λοίμωξης).

Εντούτοις, η κατάσταση που αφορά τη μερική ή πλήρη ανοσολογική ανοχή τυγχάνει αναστροφής, όπως παρατηρείται κατά τη διάρκεια των περιπτώσεων οξείας έξαρσης της νόσου, και μερικές περιπτώσεις εξ αυτών μπορούν να οδηγήσουν ακόμα και σε εικόνα πλήρους ορομετατροπής (κάθαρση του HBsAg και ανάπτυξη anti-HBs). Ακριβώς, στην επίτευξη επαναδραστηριοποίησης του ανοσολογικού συστήματος στοχεύουν και οι ειδικές ανοσοτροποποιητικές θεραπείες με τη χορήγηση θεραπευτικών εμβολίων. Εξάλλου, έχει αναφερθεί κάθαρση του HBsAg σε ασθενείς με χρόνια HBeAg (+) ηπατίτιδα Β μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών από δότες με φυσική ανοσία στον ιό.<sup>358</sup> Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός, ότι δεν παρατηρήθηκε κάθαρση του HBsAg σε καμιά εκ των περιπτώσεων που ο δότης ήταν εμβολιασμένος έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β.<sup>358</sup>

Μέχρι τώρα η σειρά των θεραπευτικών εμβολίων που χρησιμοποιήθηκαν σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β εμπεριέχουν συνδυασμό ουσιών όπως: ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες του φακέλου, κυτταροτοξικοί επίτοποι του πυρηνοκαψιδίου ή DNA που κωδικογραφεί επιτόπους και κυτταροκίνες οι οποίες ενεργοποιούν τα δενδριτικά κύτταρα.<sup>359-361</sup> Βέβαια η εφαρμογή αυτών των εμβολίων σε σειρά πειραματόζων είχε ενθαρρυντικά αποτελέσματα.<sup>362</sup> Ο εμβολιασμός ποντικών με DNA που εκφράζει το HBcAg ή συνδυασμό HBcAg με πρωτεΐνες του φακέλου προκάλεσε έντονη απάντηση σε Β και Τ κυτταρικό επίπεδο.<sup>363</sup> Όμως στους ανθρώπους η εφαρμογή τους έχει δείξει μειωμένη αποτελεσματικότητα, για την βελτίωση της οποίας δοκιμάζονται εργαστηριακώς νέα διαλύματα με εντονότερη ανοσογόνο δράση, εναλλακτικές οδοί χορήγησής τους καθώς και σειρά νέων αντιγόνων.<sup>359,360,364,365</sup>

## 5. Επίδραση της θεραπείας με νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα (NAs) στη φυσική ιστορία της νόσου

Σήμερα, πρώτης επιλογής θεραπεία με αντιικό είναι η μονοθεραπεία με NAs της ομάδας υψηλού γενετικού φραγμού, δηλαδή ETV, TDF ή TAF, ενώ δεν συστήνεται πλέον η θεραπεία με LAM, ADV ή TBV (ομάδα με χαμηλό ουδό για ανάπτυξη ανοχής).<sup>370,379</sup>

Τα πλεονεκτήματα της θεραπείας με τα από του στόματος χορηγούμενα αντιικά φάρμακα είναι τα πολύ υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης υπό θεραπεία και η πολύ καλή ανοχή και ασφάλεια. Συνδυασμοί Peg-IFNα και αντιικού ή δύο αντιικών δεν προτείνονται, αφού το σύνολο των κλινικών δοκιμών δεν ανέδειξαν σημαντικό πλεονέκτημα της συγχορήγησης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

Η πιθανότητα απώλειας του HBsAg με τα NAs στη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας είναι μηδενική, ενώ ελάχιστοι ασθενείς επιτυγχάνουν αυτό το στόχο (~1%) μετά από χορήγηση ETV ή TDF για 5-8 έτη.<sup>378-380,382</sup>

Η μακροχρόνια χορήγηση NAs θεωρείται γενικά ασφαλής, ακόμη και σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Ωστόσο, μικρά ποσοστά νεφρικής δυσλειτουργίας έχουν αναφερθεί με όλα τα NAs, εκτός από τη TBV που φαίνεται να μην επηρεάζει και ίσως να βελτιώνει τη νεφρική λειτουργία.<sup>379</sup>

Η επίτευξη ιολογικής και βιοχημικής ανταπόκρισης έχει βρεθεί ότι επιβραδύνει την εξέλιξη της ηπατικής νόσου, συχνά επιτυγχάνει αναστροφή εγκατεστημένης κίρρωσης, ελαττώνει τις μείζονες επιπλοκές, μειώνει της ανάγκη για μεταμόσχευση ήπατος και βελτιώνει την επιβίωση. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ, όμως, ελαττώνεται αλλά δεν εξαφανίζεται για τους ασθενείς υπό μακροχρόνια θεραπεία με NAs. Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα ο κίνδυνος εμφάνισης ΗΚΚ μειώνεται περαιτέρω μετά από 5 έτη χορήγησης ETV ή TDF, κυρίως σε ασθενείς με κίρρωση κατά την έναρξη θεραπείας.<sup>388</sup> Επιπλέον, ο ΗΚΚ φαίνεται να είναι ο μόνος παράγοντας που επηρεάζει μακροπρόθεσμα την επιβίωση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β που έχουν λάβει θεραπεία με ETV ή TDF με ή χωρίς αντιρροπούμενη κίρρωση.<sup>389</sup>

Επειδή τα NAs χρησιμοποιούνται στην πλειοψηφία των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β που χρήζουν αντιική αγωγή λόγω των ευνοϊκών επιδράσεών τους στο σύνολο των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων, η κύρια κλινική πρόκληση είναι ο εντοπισμός εκείνων των ασθενών με κίνδυνο εμφάνισης ΗΚΚ που απαιτούν στενή παρακολούθηση. Για την αναγνώριση των ασθενών υπό θεραπεία με NAs που

βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΗΚΚ έχουν προταθεί διάφορα «σκορ κινδύνου» (risk scores) σε Ασιάτες αλλά και σε Καυκάσιους ασθενείς.<sup>390,391</sup> Το προτεινόμενο PAGE-B σκορ είναι το μόνο που έχει ικανοποιητική προβλεψιμότητα σε Καυκάσιους ασθενείς. Η χρησιμότητα του σκορ είναι ότι διακρίνει τους ασθενείς σε εκείνους με χαμηλό, μέτριο και υψηλό κίνδυνο για ΗΚΚ. Ασθενείς χαμηλού κινδύνου για ΗΚΚ φαίνεται ότι δεν χρειάζονται επιτήρηση, αφού η πιθανότητα ΗΚΚ είναι σχεδόν μηδενική.<sup>378-382, 386,391</sup>

Οι ασθενείς με αποτελεσματική μακροχρόνια θεραπεία NAs πρέπει να παραμένουν υπό επιτήρηση για ανάπτυξη ΗΚΚ. Η επιτήρηση για ΗΚΚ είναι υποχρεωτική για όλους τους ασθενείς με κίρρωση καθώς και για ασθενείς με μέτριο ή υψηλό κίνδυνο για ΗΚΚ.<sup>378,379,382, 386,387</sup>

Γενικότερα, η μακροχρόνια μονοθεραπεία με ETV ή TDF έχει αποδειχθεί ότι σταματά την πρόοδο της ηπατικής νόσου και μπορεί επίσης να οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση της νεκροφλεγμονώδους ιστολογικής δραστηριότητας και της ίνωσης, συχνά με υποστροφή της εγκατεστημένης κίρρωσης.<sup>384,385</sup>

Βέβαια, έως και σήμερα η ακριβής επίδραση της μακροχρόνιας αντιικής θεραπείας στην επιβίωση των ασθενών με χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) δεν έχει επαρκώς εκτιμηθεί.

Σε πολύ πρόσφατη μελέτη των Παπαθεοδωρίδη και συνεργατών φάνηκε ότι η επιβίωση των Καυκάσιων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β και αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, οι οποίοι λάμβαναν μακροχρόνια αγωγή με entecavir ή tenofovir, δεν διαφέρει από την επιβίωση του γενικού πληθυσμού. Η μόνη παράμετρος η οποία φάνηκε να επηρεάζει τον χρόνο ζωής αυτών των ασθενών είναι η εμφάνιση του ΗΚΚ.<sup>382</sup>

Η μελέτη είναι σημαντική καθώς αναδεικνύει το όφελος της αντιικής αγωγής υψηλού γενετικού φραγμού στη μακροχρόνια επιβίωση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β, καθώς και της πρόληψης ανάπτυξης του ΗΚΚ, σε μεγάλο αριθμό των Καυκάσιων Ευρωπαίων ασθενών. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο χρόνος ζωής των μη κίρρωτικών ασθενών αποδείχθηκε μεγαλύτερος από αυτό του γενικού πληθυσμού, γεγονός, το οποίο οι ίδιοι οι συγγραφείς αποδίδουν στην τακτική ιατρική παρακολούθηση, την ενθάρρυνση διατήρησης φυσιολογικού σωματικού βάρους, την αποφυγή κατάχρησης αλκοόλ και του υγιεινού τρόπου ζωής. Το γεγονός ότι η παρουσία κίρρωσης κατά την ένταξη στη μελέτη δεν σχετιζόταν με τη θνητότητα επίσης

αποτελεί σημαντικό εύρημα, καθώς υποδηλώνει την απουσία εξέλιξης η/και αναστροφής της ηπατικής ίνωσης υπό αντιική θεραπεία.

Επίσης, πρόσφατη μελέτη των Chen και συνεργατών σε ασθενείς από ΗΠΑ και Ασία με ΗΚΚ σχετιζόμενο με HBV έδειξε, πως η αντιική θεραπεία βελτιώνει την συνολική επιβίωση, ανεξάρτητα του σταδίου του καρκίνου και του είδους της θεραπείας.<sup>383</sup>

Συμπερασματικά σε αυτή τη μελέτη, βρέθηκε ότι η χορήγηση αντιικής θεραπείας οποιαδήποτε στιγμή σε ασθενείς με ΗΚΚ συνεπεία της χρόνιας HBV λοίμωξης, σχετίζεται με 20-40% χαμηλότερη θνητότητα και αυτή η ωφέλιμη δράση είναι ανεξάρτητη της ηλικίας, της ύπαρξης ή όχι κίρρωσης, της σοβαρότητας της κίρρωσης, του σταδίου του καρκίνου και της αντικαρκινικής θεραπείας. Βρέθηκε ωστόσο, χαμηλό ποσοστό χρήσης αντιικής θεραπείας, με την πλειοψηφία των ασθενών να μη λαμβάνουν αντιική αγωγή πριν τη διάγνωση του ΗΚΚ, παρόλο που οι περισσότεροι πληρούσαν τα κριτήρια έναρξης αγωγής σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, γεγονός που σηματοδοτεί την ανάγκη περισσότερων μελετών προκειμένου να κατανοηθούν και να ξεπεραστούν οι φραγμοί κατάλληλης διαχείρισης ασθενών με HBV λοίμωξη.

Τέλος, παρόλο τα δεδομένα από τυχαιοποιημένες και εγκεκριμένες ελεγχόμενες μελέτες δείχνουν ότι η μακροχρόνια θεραπεία με NAs επηρεάζει ευνοϊκά την φυσική πορεία της νόσου και την επίπτωση του ΗΚΚ, το γεγονός ότι ο ΗΚΚ ενδέχεται να αναπτυχθεί, εξακολουθεί να παραμένει η κύρια ανησυχία για τους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β που έλαβαν NAs.<sup>386,387</sup>

## **6. Τρέχουσες δυνατότητες για εξάλειψη της ηπατίτιδας Β**

Πρόσφατα, ο ΠΟΥ στην παγκόσμια συνέλευση του 2016 κατέθεσε απόφαση και πρόγραμμα για παγκόσμια εξάλειψη της ηπατίτιδας Β μέχρι το 2030. Προς την κατεύθυνση αυτή έχουν συναινέσει και πολλές Επιστημονικές Ηπατολογικές Εταιρείες ανά την υφήλιο. Στόχος και προοπτική είναι αρχικά ο έλεγχος και στη συνέχεια η εξάλειψη, όχι μόνο της ηπατίτιδας Β αλλά και της C.<sup>366,367</sup>

Παρόλα αυτά, σε παγκόσμιο επίπεδο για την επίτευξη του συγκεκριμένου στόχου πρέπει να υπερπηδηθούν πολλά εμπόδια και προβλήματα, που είναι ιδιαίτερα έντονα σε γεωγραφικές περιοχές υψηλού επιπολασμού της ηπατίτιδας Β και περιορισμένων, μάλιστα, οικονομικών πόρων.<sup>368-370</sup> Έτσι, ορισμένοι οραματίζονται την εξάλειψη της HBV σε χρόνο πολύ μεταγενέστερο από το 2030, κάποιοι άλλοι

επισημαίνουν την ανάγκη για σταθερή πολιτική και στρατηγική των κυβερνήσεων, ενώ άλλοι θέτουν το ερώτημα αν ο στόχος της εξάλειψης της HBV είναι πράγματι υλοποιήσιμος.<sup>371,372</sup> Κλειδί για την εξάλειψη της ηπατίτιδας Β είναι η προστασία από την HBV μόλυνση των νεογνών, νηπίων και παιδιών, δεδομένου ότι η HBV μόλυνσή τους καταλήγει σε χρονιότητα στα μεν νεογνά σε ποσοστό 90%, στα δε νήπια και στα παιδιά σε ποσοστό 15–20%, ενώ στους ανοσοεπαρκείς ενήλικες δεν υπερβαίνει το 2–3%.<sup>373</sup>

Από το 2015, ο έλεγχος και η εξάλειψη της ηπατίτιδας Β μαζί με τον έλεγχο και την προσπάθεια εξάλειψης της ηπατίτιδας C αλλά και της HIV λοίμωξης εντάσσονται στους στόχους του ΠΟΥ. Συγχρόνως, ο ΠΟΥ επισημαίνει ότι απαραίτητη προϋπόθεση για επίτευξη του στόχου της εξάλειψης της ιογενούς ηπατίτιδας ως παγκόσμιας απειλής δημόσιας υγείας είναι η σημαντική κλιμάκωση συγκεκριμένων παρεμβάσεων όπως: (α) Εμβολιασμός όλων των παιδιών και των νηπίων και όλων των νεογνών με χορήγηση της πρώτης δόσης του εμβολίου την ημέρα της γέννησής τους και, στην περίπτωση ΗΒeAg-θετικών μητέρων, η χορήγηση νουκλεοσ(τ)ιδικών αναλόγων (NAs) στο τρίτο τρίμηνο της κύησής τους. (β) Βελτίωση των συστημάτων ασφαλούς μετάγγισης αίματος και των προϊόντων του και, γενικά, ασφάλεια σε κάθε ένεση. (γ) Παρεμβάσεις για πρόληψη της μετάδοσης της ηπατίτιδας Β αλλά και της C μεταξύ χρηστών ενδοφλέβιων τοξικών ουσιών (IVDU). (δ) Αύξηση του προληπτικού ελέγχου (screening) και σύνδεση των αποτελεσμάτων του με ιατρική φροντίδα και θεραπεία.<sup>357</sup>

Παράλληλα στην συλλογική προσπάθεια και στην προοπτική για έλεγχο και εξάλειψη της ηπατίτιδας Β αλλά και της C εντάσσονται και οι παρακάτω προτεινόμενες δράσεις:

- Κοινή δήλωση που υπογράφηκε από τις επιστημονικές εταιρείες American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), European Association for the Study of the Liver (EASL), International Association for the Study of the Liver (IASL), Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) και Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL) για υποστήριξη της στρατηγικής του ΠΟΥ, με στόχο την εξάλειψη της ιογενούς ηπατίτιδας. Η δήλωση αυτή παρουσιάστηκε στην Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος (EASL) και στη Γενική Συνέλευση του ΠΟΥ τον Μάιο του 2016. Αναγνωρίστηκε το μεγάλο φορτίο της ιογενούς ηπατίτιδας στην υγεία του

ανθρώπου και οι επιστημονικές εταιρείες δεσμεύτηκαν να εργαστούν από κοινού με τον ΠΟΥ για να επιτευχθεί, μέχρι το 2030, εξάλειψη της ιογενούς ηπατίτιδας ως μείζων απειλή δημόσιας υγείας.<sup>357,374</sup>

- Πρόσφατη (28 Μαρτίου 2017) αναφορά φάσης 2 της Εθνικής Στρατηγικής των ΗΠΑ για εξάλειψη περί το 2030 της ηπατίτιδας Β και C από πρόβλημα δημόσιας υγείας. Η προσπάθεια αυτή προέρχεται από τις Εθνικές Ακαδημίες των ΗΠΑ, με υποστήριξη του CDC, του US Department of Health and Human Services, της AASLD, της Infectious Diseases Society of America και του National Viral Hepatitis Roundtable. Συγκροτήθηκε Επιτροπή Ειδικών που περιέγραψε και καθόρισε την εθνική στρατηγική των ΗΠΑ, ενώ στη δεύτερη αναφορά του 2017 συστήνονται ειδικές δράσεις για επιτάχυνση του τέλους των εν λόγω νοσημάτων και καταγράφονται πέντε τομείς δράσης του εθνικού σχεδίου των ΗΠΑ: (α) Πληροφόρηση, (β) παρεμβάσεις, (γ) παροχή υπηρεσιών, (δ) χρηματοδότηση και (ε) έρευνα.<sup>375,376</sup>
- (γ) Μια άλλη πρόσφατη δραστηριότητα για στήριξη της προσπάθειας εξάλειψης της ιογενούς ηπατίτιδας Β αλλά και της C είναι η δημιουργία του International Coalition to Eliminate Hepatitis B Virus (ICE-HBV). Στόχος του είναι η διευκόλυνση της δημιουργίας διεθνών ομάδων εργασίας στην ιολογία, στην ανοσολογία της ηπατίτιδας Β, σε καινοτομικά εργαλεία και κλινικές δοκιμές, για την προαγωγή της ενημερότητας και της εκπαίδευσης, αλλά και για αλλαγές της κυβερνητικής πολιτικής που θα διασφαλίζουν διοχέτευση κεφαλαίων στην έρευνα για ίαση από την ηπατίτιδα Β και στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων. Με το ICE-HBV σε δράση, θα ήταν δυνατόν να υλοποιηθεί ο έλεγχος της ηπατίτιδας Β εντός της επόμενης δεκαετίας και να ενισχυθεί η παγκόσμια στρατηγική για ίαση και εξάλειψη της HBV λοίμωξης περί το 2030.<sup>377</sup>

Πρόσφατη επίσης σχετική εκδήλωση έλαβε χώρα τον Απρίλιο του 2017 στο ετήσιο συνέδριο της EASL στο Amsterdam. Σε συμπόσιο του ΠΟΥ επισημάνθηκε ο ρόλος-κλειδί των κλινικών ιατρών, ηπατολόγων στην κλιμάκωση προς τα άνω της θεραπείας της ιογενούς ηπατίτιδας εν γένει, στην ανάπτυξη εθνικών σχεδίων αντιμετώπισής της, στην παροχή ιατρικής φροντίδας από ειδικούς σε απομακρυσμένες αγροτικές κοινότητες με Τηλεϊατρική και στη συνδρομή των ηπατολόγων για αξιολόγηση του θετικού αντίκτυπου της προοδευτικής αύξησης του

αριθμού των επιτυχώς θεραπευομένων ασθενών. Η πρόκληση για κινητοποίηση και δράση των κλινικών ιατρών και των ηπατολόγων υπενθυμίζει μια πρόσφατη, ανάλογη επισήμανση ενός διάσημου Αμερικανού ηπατολόγου, του W. Maddrey, ότι στον τομέα της ιογενούς ηπατίτιδας, εκτός από την ανάλογη δραστηριοποίηση, αναμένονται και μείζονες αλλαγές που μπορεί να μεταβάλλουν γρήγορα το τοπίο, επιταχύνοντας την εξάλειψη, όπως μια θεραπεία ριζικής ιολογικής ίασης της ηπατίτιδας Β και μια επιτυχής ανάπτυξη εμβολίου κατά της ηπατίτιδας C.<sup>357</sup> Τέλος, μια συγκρατημένη και ρεαλιστική θεώρηση του θέματος του ελέγχου και της εξάλειψης της ηπατίτιδας Β επισημαίνει τις μεγάλες δυσκολίες και τα εμπόδια για επίτευξη του εν λόγω στόχου, αλλά συγχρόνως και τη δυνατότητα υλοποίησής του σε ορισμένες τουλάχιστον χώρες και σε κάποιες ευρύτερες γεωγραφικές περιοχές.<sup>371</sup>

Κλείνοντας, θα επισημάνουμε την άποψη του Καθηγητή κου Χατζηγιάννη, για το ότι η εξάλειψη της ηπατίτιδας Β δεν αποτελεί μύθο ούτε και πραγματικότητα, αλλά μια προοπτική και ελπίδα που αφορά όχι μόνο στην ηπατίτιδα Β αλλά και στην ηπατίτιδα C.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organization. Hepatitis B. World Health Organization Fact Sheet 204 (Revised October 2004). WHO Web site. 2000. <http://who.int/inffs/en/fact204.html>.
2. Margolis HS. Hepatitis B virus infection. Bull World Health Organ 1998; 76: 152-153.
3. Kane M. Global program for control of hepatitis B infection. Vaccine 1995; 13 (1): 47-49.
4. Margolis HS, Coleman PJ, Brown RE, Mast EE, Sheingold SH, Arevalo JA. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization: an economic analysis of current recommendations. JAMA 1995; 264: 1201-1208.
5. Dalekos GN, Zervou E, Elisaf M, Germanos N, Galanakis E, Bourantas K, et al. Antibodies to hepatitis E virus among several populations in Greece: Increased prevalence in a haemodialysis unit. Transfusion 1998; 38: 589-95.
6. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus infection. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 351-66.
7. Lee WM. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 1997; 337: 1733-45.
8. Νταλέκος ΓΝ. Παθήσεις του ήπατος, των χοληφόρων οδών και του παγκρέατος. Ιατρικό Τμήμα Λάρισας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα 1999, σελ 15-47.
9. Ott JJ, Stevens GA, Groger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine 2012,30:2212–2219
10. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet 2015, 386:1546–1555
11. Cui F, Shen L, Li L, Wang H, Wang F, Bi S et al. Prevention of chronic hepatitis B after 3 decades of escalating vaccination policy, China. Emerg Infect Dis 2017, 23:765–772
12. Blum HE. History and global burden of viral hepatitis. Dig Dis 2016, 34:293–302)



13. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Hepatitis C – fact sheet no 164. WHO, Geneva, 2017. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
14. Hadziyannis SJ. Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African countries. *J Hepatol* 2011, 55:183–191
15. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975; 292: 771-774.
16. Kane MR. WHO Estimates of HBV Carriers Worldwide (Personal Communication, March 13, 1997).
17. Kane M. Control of hepatitis B virus infection through universal infant immunization with hepatitis B vaccine. In: *Viral hepatitis Management, Standards for the Future*. Schering Plough International, p. 14.
18. Stamouli M, Gizaris V, Totos G, Papaevangelou G. Decline of hepatitis B in Greece. *Eur J Epidemiol* 1999; 15:447–449.
19. Gogos CA, Fouka KP, Nikiforidis G, Avgeridis K, Sakellaropoulos G, Bassaris H, et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in the general population and selected groups in South-Western Greece. *Eur J Epidemiol* 2003; 18:551–557.
20. Elefsiniotis IS, Glynou I, Pantazis D, Fotos NY, Magaziotou I, Kada H. Prevalence of chronic HBV infection among 13581 women at reproductive age in Greece. A prospective single center study. *J Clin Virol* 2005; 32:179–180.
21. German V, Giannakos G, Koptarides P, Liaskonis K, Falagas M. Serologic indices of hepatitis C virus infection in military recruits in Greece (2004–2005). *BMC Infect Dis* 2006; 6:163–170.
22. Τουλούμη Π., Εθνική επιδημιολογική μελέτη λοιμωδών νοσημάτων “Hprolipsis”, 24<sup>η</sup> Διεθνής Διημερίδα Ιογενών Ηπατιτίδων Β & C “Στ. Χατζηγιάννης”, Αθήνα 2016
23. Βυσσούλης Χ, Χατζηγιάννης Σ, Παπαευαγγέλου Γ, Αφρουδάκης Α, Γιαννόπουλος Χ, Γκιουστόζι Α, Μέρικας Γ. Γεωγραφική κατανομή του αντιγόνου ηπατίτιδας στην Ελλάδα. *Νοσοκομειακά Χρονικά* 1972; 34: 5-10.
24. Kyriakis KP, et al. Seroprevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) among first-time and sporadic blood donors in Greece: 1991-1996. *Transfus Med* 2000; 10: 175-180.

25. Koulentaki M, et al. Prevalence of hepatitis B and C markers in volunteer blood donors in Crete. A 5-year study. *J Viral Hepat* 1999; 6: 243-248.
26. Zervou EK, et al. Value of anti-HBc screening of blood donors for prevention of HBV infection: results of a 3-year prospective study in Northwestern Greece. *Transfusion* 2001; 41: 652-658.
27. Syspa V, et al. Prevalence, risk factors and evaluation of a screening strategy for chronic hepatitis C and B virus infections in healthy company employees. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 721-728.
28. Βενιζέλος Μ, και συν. Επιπολασμός HBsAg σε γενικό και νοσοκομειακό πληθυσμό της κεντρικής Ελλάδας: Πρόδρομα αποτελέσματα με τη χρήση ταχείας μεθόδου ανοσοαποτυπώματος. 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο, 29 Μαρτίου-1 Απριλίου 2001, Αθήνα.
29. Gogos CA, et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in the general population and selected groups in South-Western Greece. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 551-7.
30. Kouroumalis E, Skordilis P, Moschandrea J, Alexandrakis G, Charoulakis N, Tzardi M, Manousos O. Natural History of advanced hepatocellular carcinoma in Crete. Association with hepatitis C virus. *Eur J Gastroenterology* 1997.
31. Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K, Vasilaki A, Moschandrea J, Manousos O. Treatment of hepatocellular carcinoma with somatostatin. *Gut* 1998; 42: 442-447.
32. Kuper HE, Tzonou A, Kaklamani E, Hadziyannis S, Tassopoulos N, Lagiou P, Trichopoulos D, Sturer S. Hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma; a study in Greece using third-generation assays. *Cancer Causes Control* 2000; 11(2): 171-175.
33. Γαλάνης Κ., Ρηγοπούλου Ε., Γατσέλης Ν., Ζάχου Κ, Παπαδάμου Γ., Νταλέκος ΓΝ., Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) στη Θεσσαλία, 14ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο, Κως 2015
34. Dalekos GN, Zervou E, Karabini F, Tsianos EV. Prevalence of viral markers among refugees from southern Albania: increased incidence of infection with hepatitis A, B and D viruses. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7(6): 553-558.
35. Dalekos GN, Zervou E, Merkouropoulos MH, Tsianos EV. Prevalence of hepatitis B and C viruses infection in chronic alcoholics with or without liver

- disease in Ioannina, Greece. Low incidence of HCV infection. *Eur J Epidemiology* 1996; 12(1): 21-25.
36. Kyriakis KP, Foudoulaki LE, Papoulia EI, Sofroniadou KE. Seroprevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) among first-time and sporadic blood donors in Greece: 1991-1996. *Transfus Med* 2000; 10(3): 175-180.
37. Koulentaki M, Spanoudakis S, Kantidaki E, Drandakis P, Tsagarakis N, Biziagos E, Moschandrea J, Kouroumalis EA. Prevalence of hepatitis B and C markers in volunteer blood donors in Crete. A 5-year study. *J Viral Hepat* 1999; 6(3): 243-248.
38. Tsantoulas D, et al. Hepatitis B in 2001: Changes in Epidemiology in Public Health. *Ημερίδα Ηπατίτιδας Β και C*. Ιανουάριος 2001. 7-12.
39. Zervou EK, Dalekos GN, Boumba DS, Tsianos EV. Value of anti-HBc screening of blood donors for prevention of HBV infection: results of a 3-year prospective study in Northwestern Greece. *Transfusion* 2001; 41: 652-658.
40. Syspa V, Hadjipaschali E, Hatzakis A. Prevalence, risk factors and evaluation of a screening strategy for chronic hepatitis C and B virus infections in healthy company employees. *Eur J Epidemiol* 2001; 17(8): 721-728.
41. Βενιζέλος Μ, Τσούτσου Π, Πλιάκα Α, Ζάχου Κ, Λιάσκος Χ, Μακρή Ε, Γουργουλιάνης Κ, Νταλέκος ΓΝ. Επιπολασμός HBsAg σε γενικό και νοσοκομειακό πληθυσμό της κεντρικής Ελλάδας: Πρόδρομα αποτελέσματα με τη χρήση ταχείας μεθόδου ανοσοαποτυπώματος. 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο, 29 Μαρτίου-1 Απριλίου 2001, Αθήνα.
42. Tsakris A, Kyriakis KP, Chryssou S, Papoutsakis G. Seroprevalence of hepatitis B markers among female and transsexual sex workers in Athens, Greece. *Genitourinary Medicine* 1997; 73: 223-224.
43. Chen HL, Chang MH, Hsu HY. et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children: ten years of mass vaccination in Taiwan. *JAMA*.1996;276:906-908.
44. Harpaz R, McMahon BJ, Margolis HS, et al. Elimination of new chronic hepatitis B virus infections: results of the Alaska immunization program. *J Infect Dis* 2000; 181:413-8.
45. Da Villa G, Rationale for infant and adolescent hepatitis B vaccination programs in Italy. *Vaccine*. 2000; 18:S31-S34

46. Al-Faleh FZ, Al-Jeffri M, Ramai S, Al-Rashed R, Arif M, Rezeig M, et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in Saydi children 8 Years after mass hepatitis B vaccination program. *J Infect* 1999; 38: 167-170
47. Poovorawan Y, Theamboonlers A, Vimolket T, Sinlaparatsamee S, Chaicar K, Siraprasiri T, et al. Impact of hepatitis B immunization as part of EPI. *Vaccine* 2001; 18(supp 1):20-22
48. Boag F, et al. Hepatitis B: heterosexual transmission and vaccination strategies. *Int J STD AIDS* 1991; 2: 318-24.
49. Dodd RY, et al. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion* 2002; 42: 975-979.
50. Harrison TJ. Genetic variation in hepatitis B virus. *E J Gastroenterology & Hepatology* 1996; 8: 306-311.
51. Lai ME, Farci P, Figus A, Balestrieri A, Arnone M, Vyas GN: Hepatitis B virus DNA in the serum of Sardinian blood donors negative for the hepatitis B surface antigen. *Blood* 1989; 73: 17-19
52. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. *Schiff's Diseases of the Liver*. 8<sup>th</sup> Edition, 1999; 1: 757-792.
53. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ for the Retrovirus Epidemiology Donor Study. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996; 334: 1685-1690.
54. Dodd RY, Notari EP 4<sup>th</sup>, Sstramer SL. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion* 2002 Aug; 42(8): 975-979.
55. Nishioka Sde A, Gyorkos TW. Tattoos as risk factors for transfusion-transmitted diseases. *Int J Infect Dis* 2001; 5(1) :27-34.
56. Limentani AE, Elliott LM. An outbreak of hepatitis B from tattooing. *Lancet* 1979; 2: 86-88.
57. Kent GB, Brondum J, Keenlyside RA, LaFazia LM, Scott HD. A large outbreak of acupuncture – associated hepatitis B. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 591-598.
58. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. *Int J Med Sci* 2005; 2: 50-57.

59. Kane A, et al. Transmission of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency viruses through unsafe injections in the developing world: model-based regional estimates. *Bull World Health Organ* 1999; 77: 801-807.
60. Balogun MA, et al. Acute hepatitis B infection in England and Wales: 1985-1996. *Epidemiol Infect* 1999; 122: 125-31.
61. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. *JAMA* 1990; 263: 1218-1222.
62. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. *Int J Med Sci* 2005; 2: 50-57.
63. Holland CA, Ma Y, Moscicki B, Durako SJ, Levin L, Wilson CM. Seroprevalence and risk factors of hepatitis B, hepatitis C and human cytomegalovirus among HIV-infected and high-risk uninfected adolescents: findings of the REACH Study. *Adolescent Medicine HIV/AIDS Research Network. Sex Transm Dis* 2000; 27(5): 296-303.
64. Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, Szmuness W. HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay. Correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virol* 1979; 3: 237-241.
65. Xu ZY, Liu CB, Francis DP, Purcell RH, Gun ZL, Duan SC, et al. Prevention of perinatal acquisition of hepatitis B virus carriage using vaccine: preliminary report of a randomized double – blind placebo – controlled and comparative trial. *Pediatrics* 1985; 76: 713-718.
66. Wong VC, Ip HM, Reesing HW, et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis B vaccine and hepatitis B immunoglobulin. Double-blind randomized placebo-controlled study. *Lancet* 1984; 1: 921-926.
67. Xu DZ, Yan YP, Choi BC, Xu JQ, Men K, Zhang JX, Liu ZH, Wang FS. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. *J Med Virol* 2002 May; 67(1): 20-26.
68. Giraud P, Drouet J, Dupuy JM. Letter: Hepatitis B virus infection of children born to mothers with severe hepatitis. *Lancet* 1975; 2: 1088-1089.
69. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975; 2: 740-741.

70. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002 Jun; 99(6): 1049-1052.
71. Hutin YJ, Harpaz R, Drobeniuc J, Melnic A, Ray C, Favorov M, et al. Injections given in healthcare settings as a major source of acute hepatitis B in Moldova. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 782-6.
72. Douvin C, Simon D, Zinelabidine H, Wirquin V, Perlemuter L, Dhumeaux D. An outbreak of hepatitis B in an endocrinology unit traced to a capillary-blood-sampling device. *N Engl J Med* 1990; 322: 57-8.
73. Hutin YJ, Goldstein ST, Varma JK, O'Dair JB, Mast EE, Shapiro CN, et al. An outbreak of hospital acquired hepatitis B virus infection among patient receiving chronic hemodialysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 731-735.
74. Dienstag JL, Ryan DM. Occupational exposure to hepatitis B virus in hospital personnel: infection or immunization. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 26-39.
75. Gerberding JL. The infected health care provider. *N Engl J Med* 1996; 334: 594-595.
76. Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention and treatment. *Clinical Chemistry* 1997; 43:8(B) 1500-1506.
77. Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for 1 week. *Lancet* 1981; 1: 550-1.
78. Quale JM, Landman D, Wallace B, Atwood E, Ditore V, Fruchter G. Déjà vu: nosocomial hepatitis B virus transmission and finger stick monitoring. *Am J Med* 1998; 105: 296-301.
79. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks of hepatitis B virus infection among hemodialysis patients – California, Nebraska and Texas. 1994 *MMWR* 1996; 45: 285-289.
80. Shulman N. Hepatitis associated antigen. *Am J Med* 1970; 49: 669-692.
81. Alter H, Seeff L, Kaplan P, et al. Type B Hepatitis: The infectivity of blood positive for e antigen and DNA polymerase after accidental needle stick exposure. *N Engl J Med* 1976; 295: 909-913.

82. Centers for Disease Control and Prevention, Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR* 2001; 50(No. RR-5): 1-43.
83. The Incident Investigation Team et al. Transmission of Hepatitis B to patients from four infected surgeons without hepatitis B e antigen. *N Engl J Med* 1997; 336: 178-184.
84. Harpaz R, Seidlein LV, Averhoff FM, et al. Transmission of hepatitis B virus to multiple patients from a surgeon without evidence of inadequate infection control. *N Engl J Med* 1996; 334: 549-554.
85. Turner DP, Zuckerman M, Alexander GJ, Waite J, Wreghitt T. Risk of inappropriate exclusion of organ donors by introduction of hepatitis B core antibody testing. *Transplantation* 1997; 63: 775-777.
86. Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, Bretan PN, Emond J, Lake JR. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg (-), HBcAb (-), HBIgM (-) organ donors. *Transplantation* 1995; 59: 230-34.
87. Hoft RH, Pflugfelder SC, Forster RK, Ullman S, Polack FM, Schiff ER. Clinical evidence for hepatitis B transmission resulting from corneal transplantation. *Cornea* 1997; 16: 132-137.
88. Caldwell SH. Hard times and imperfect organs. *Liver transplant Surg* 1997; 3: 181-184.
89. Douglas DD, Rakela J, Wright TL, Krom RAF, Wiesner RH. The clinical course of transplantation-associated de novo hepatitis B infection in the liver transplant recipient. *Liver Transplan Surg* 1997; 3: 105-11.
90. Karayannis P, Novick DM, Lok AS, Fowler MJ, Monjardino J, Thomas HC. Hepatitis B virus DNA in saliva, urine, and seminal fluid of carriers of hepatitis B e antigen. *Br Med J* 1985; 290: 1853-1855.
91. Scott RM, Snitban R, Bancroft WH, Alter HJ, Tingpalapong M. Experimental transmission of hepatitis B virus by semen and saliva. *J Infect Dis* 1980; 142: 67-71.
92. Bancroft WH, Snitbhan R, Scott RM, et al. Transmission of hepatitis B virus to gibbons by exposure to human saliva containing hepatitis B surface antigen. *J Infect Dis* 1977; 135: 79-85.

93. Lettau LA, McCarthy JG, Smith MH, Hadler SC, Morse LJ, Ukena T, et al. An outbreak of severe hepatitis due to delta and hepatitis viruses in parenteral drug abusers and their contacts. *N Engl J Med* 1987; 317: 1256-61.
94. Polakoff S. Acute hepatitis B in Britain related to previous operations and dental treatment. *Br Med J* 1986; 293: 33-6.
95. Zervou EK, Gatselis NK, Xanthi E, Ziciadis K, Georgiadou SP, Dalekos GN. Intrafamilial spread of hepatitis B virus infection in Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 911-15.
96. Lok ASF, Akarca U, Greene S. Mutations in the pre-core region of hepatitis virus serve to enhance the stability of the secondary structure of the pre-genomic encapsidation signal. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4077-4081.
97. Tur-Kaspa R, Klein A, Aharonson S. Hepatitis B viral mutants are identical in carriers from various ethnic origins and are associated with a range of liver disease severity. *Hepatology* 1992; 16: 1338-1342.
98. Malliori M, Syspa V, Psychogiou M, Touloumi G, Skoutelis A, Tassopoulos N, Hatzakis A, Stefanis C. A survey of bloodborne viruses and associated risk behaviours in Greek prisons. *Addiction* 1998 Feb; 93(2): 243-51.
99. Hadler SC, Doto IL, Maynard JE, Smith J, Clark B, Mosley J, et al. Occupational risk of hepatitis B infection in hospital workers. *Infect Control* 1985; 6: 24-31.
100. Tokars JI, Alter MJ, Favero MS, Moyer LA, Miller E, Bland LA. National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 1993. *ASAIO* 1996; 42: 219-229.
101. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks of hepatitis B virus infection among hemodialysis patients – California, Nebraska and Texas. 1994 *MMWR* 1996; 45: 285-289.
102. Girndt M, Kohler H. Hepatitis B virus infection in hemodialysis patients. *Semin Nephrol* 2002 Jul; 22(4): 340-350.
103. Wei Y, Tiolaris P. Molecular biology of hepatitis B virus. *Clin Liver Dis* 1999; 3: 189-219.
104. Testut P, Renard CA, Terradillos O. et al. A new hepadnavirus endemic in arctic ground squirrels in Alaska. *J Virol* 1996; 70: 4210-4215.



105. Nassal M, et al. Hepatitis B virus replication- an update. *J Viral Hepat* 1996; 3: 217-26.
106. Ganem D. Hepadnaviridae and their replication: In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds), "Virology". Philadelphia, Lippincott-Raven: 2703-37.
107. Miller R, Keneko S, Chung C, Girones R, Purcell R. Compact organization of the hepatitis B virus genome. *Hepatology* 1989; 9: 322-327.
108. Ganem D, Varmus HE. The molecular biology of the hepatitis B virus. *Ann Rev Biochem* 1987; 56: 651-693.
109. Liang TJ *Hepatology* 2009; 49: S13-21
110. Gerlich W. Hepatitis B surface proteins. *J Hepatol* 1991; 13(4): S90-S92
111. McLachlan A, Milich DR, Raney AK. Expression of hepatitis B surface and core antigens: influences of pre-S and precore sequences. *J Virol* 1987; 61: 683-692.
112. Ou J-H, Laub O, Rutter W. Hepatitis B virus gene function: the precore region targets the core antigen to cellular membranes and causes the secretion of e antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 83: 1578-1582.
113. Schlicht H-J. Biosynthesis of the secretory core protein of duck hepatitis virus: intracellular transport, proteolytic processing and membrane expression of the precore protein. *J Virol* 1991; 65: 3489-3495.
114. Yeh C-T, Liaw Y-F, Ou J-H. The arginine-rich domain of hepatitis B virus precore and core proteins contains a signal for nuclear transport. *J Virol* 1990; 64: 6141-6147.
115. Eckhardt S, Millich D, McLachlan A. Hepatitis B virus core antigen has two nuclear localization sequences in the arginine-rich carboxyl terminus. *J Virol* 1991; 65: 575-582.
116. Chang C, Enders G, Sprengel R, Peters N, Varmus HE, Ganem D. Expression of the precore region of an avian hepatitis B virus is not required for viral replication. *J Virol* 1987; 61: 3322-3325.
117. Schlicht HJ, Schaller H. The secretory core protein of human hepatitis B virus is expressed on the cell surface. *J Virol* 1989; 63: 5399-5404.
118. Milich DR, Jones JE, Hughes JL, et al. Is a function of the secreted hepatitis B e antigen to induce immunologic tolerance in utero? *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:6599-6003.

119. Thomas HC, Jacyna M, Waters J, et al. Virus-host interaction in chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 1988; 8: 342-349.
120. Rossner MT. Review: Hepatitis B virus X-gene product: A promiscuous transcriptional activator. *J Med Virol* 1992; 36: 101-117.
121. Tiollais P, Pourcell C, Dejean A. The hepatitis B virus. *Nature* 1985; 317: 489-495.
122. Kaplan PM, et al. DNA polymerase associated with human hepatitis B antigen. *J Virol* 1973; 12: 995-1005.
123. Weber M, et al. Hepadnavirus P protein utilizes a tyrosine residue in the TP domain to prime reverse transcription. *J Virol* 1994; 68: 2994-9.
124. Radziwill G, et al. Mutational analysis of the hepatitis B virus P gene product: domain structure and R-Nase H activity. *J Virol* 1990; 64: 613-620.
125. Halpern MS, Egan J, Mason WS, England JM. Viral antigen in endocrine cells of the pancreatic isles and adrenal cortex of Pekin ducks infected with duck hepatitis B virus. *Virus Res* 1984; 1: 213-223.
126. Halpern MS, Egan J, McMahon SB, Ewert DL. Duck hepatitis B virus is topic for exocrine cells of the pancreas. *Virology* 1985; 146: 157-161.
127. Halpern MS, England JM, Deery DT, et al. Viral nucleic acid synthesis and antigen accumulation in pancreas and kidney of Pekin ducks infected with duck hepatitis B virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 4865-4869.
128. Jilbert AR, Freiman EJ, Gowans M, et al. Duck hepatitis B virus DNA in liver spleen and pancreas: analysis by in situ and Southern blot hybridization. *Virology* 1987; 158: 330-338.
129. Tagana MW, Robinson WS, Marion PL. Duck hepatitis B virus replicates in the yolk sac of developing embryos. *J Virol* 1987; 61: 2273-2279.
130. Stoll-Becker SR, Repp D, Glebe S, et al. Transcription of hepatitis B virus in peripheral blood mononuclear cells from persistently infected patients. *J Virol* 1997; 71: 5399-5407.
131. Kock J, Theilmann L, Gelle P, Schlicht HJ. Hepatitis B virus nucleotic acids associated with human peripheral blood mononuclear cells do not originate from replicating virus. *Hepatology* 1996; 23: 406-413.
132. Valaydon and Locarnini *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2017; 31: 257-264.

133. Ni Y, Lempp FA, Mehrle S, Nkongolo S, Kaufman C, Falth M, et al. Hepatitis B and D viruses exploit sodium taurocholate co-transporting polypeptide for species-specific entry into hepatocytes. *Gastroenterology* 2014;146(4): 1070e83
134. Seeger C, Mason W. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Molecular Biol Rev* 2000; 64: 51-68.
135. Weiser B, Genem D, Seeger C, et al. Closed circular viral DNA and asymmetrical heterogeneous forms in livers from animals infected with ground squirrel hepatitis virus. *J Virol* 1983; 48: 1-8.
136. Kramvis A, Kew MC. The core promoter of hepatitis B virus. *J Viral Hepat* 1999; 6: 415-427.
137. Summers J, Mason WS. Replication of the genome of a hepatitis B-like virus by reverse transcription of an RNA intermediate. *Cell* 1982; 29: 403-415.
138. Miyakawa Y, Okamoto H, Mayumi M. The molecular basis of hepatitis B e antigen (HBeAg)-negative infections. *J Viral Hepat* 1997; 4: 1-8.
139. Yuh CH, Ting LP. C/EBP-like proteins binding to the functional box-alpha and box-beta of the second enhancer of hepatitis B virus. *Mol Cell Biol* 1991; 11: 5044-5052.
140. Garcia AD, Ostapchuk P, Hearing P. Functional interaction of nuclear I. *J Virol* 1993; 67: 3940-3950.
141. Wang GH, Seeger C. Novel mechanism for reverse transcription in hepatitis B viruses. *J Virol* 1993; 67: 6507-6512.
142. Tavis JE, Perri S, Ganem D. Hepadnavirus reverse transcription initiates within the stem-loop of the RNA packaging signal and employs a novel strand transfer. *J Virol* 1994; 68: 3536-3543.
143. Tuttleman JS, Pugh JC, Summers JW. In vitro experimental infection of primary duck hepatocyte cultures with duck hepatitis B virus. *J Virol* 1986; 58: 17-25.
144. Summers J, Smith PM, Horwick AL. Hepadnavirus envelope proteins regulate covalently closed circular DNA amplification. *J Virol* 1990; 64: 2819-2824.
145. Summers J, Smith PM, Huang MJ, Yu MS. Morphogenetic and regulatory effects of mutations in the envelope proteins of an avian hepadnavirus. *J Virol* 1991; 65: 1310-1317.

146. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. Drug therapy: the treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 347-356.
147. Zoulim F, Trepo C. Drug therapy for chronic hepatitis B: antiviral efficacy and influence of hepatitis B virus polymerase mutations on the outcome of therapy. *J Hepatol* 1998; 29: 151-168.
148. Wu T-T, Coates L, Aldrich CE, et al. In hepatocytes infected with duck hepatitis B virus, the template for viral RNA synthesis is amplified by an intracellular pathway. *Virology* 1990; 175: 255-261.
149. Lai C-L, Ching C-K, Tung A K-M, Li E Young J, Hill A, et al. Lamivudine is effective in suppressing hepatitis B virus DNA in Chinese hepatitis B surface antigen carriers: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 1997; 25: 241-244.
150. Fourel I, Saputelli J, Schaffel P, Mason W. The carbocyclic analog of 2-deoxyguanosine induces a prolonged inhibition of duck hepatitis B virus DNA synthesis in primary hepatocyte cultures and in the liver. *J Virol* 1994; 68: 1059-1065.
151. Nowak MA, Bonhoeffer S, Hill AM, et al. Viral dynamics in hepatitis B virus infection. *Proc Natl Aca Sci USA* 1996; 93: 4398-4402.
152. Jungueira LC, Kelley RO, Carneiro José. *Basic Histology*, sixth edition 1992
153. Fourel I, Cullen JM, Saputelli J. Evidence that hepatocyte turnover is required for rapid clearance of duck hepatitis B virus during antiviral therapy of chronically infected ducks. *J Virol* 1994; 68: 8321-8330.
154. Tsiang M, Rooney JF, Toole JJ, Gibbs CS. Biphasic clearance kinetics of hepatitis B virus from patient during adefovir dipivoxil therapy. *Hepatology* 1999; 29: 1863-9
155. Tsiang M, Rooney JF, Toole JJ, Gibbs CS. Biphasic clearance kinetics of hepatitis B virus from patient during adefovir dipivoxil therapy. *Hepatology* 1999; 29: 1863-9
156. Norder H, Courouce AM, Magdius LO, Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes. *Virology* 1994; 198: 489-503.

157. Carman WF, Hadziyannis S, McGarvey MJ, et al. Mutation preventing formation of the hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1989; 2: 588-590.
158. Omata M, Ehata T, Yokosuka O, Hosoda K, Ohto M. Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1699-1704.
159. Okamoto H, Yotsumoto S, Akahane Y, et al. Hepatitis B viruses with precore region defects prevail in persistently infected hosts along with seroconversion to the antibody against e antigen. *J Virol* 1990; 64: 1298-1303.
160. Laskus T, Persing DH, Nowicki MJ, Mosley JW, Rakela J. Nucleotide sequence analysis of the precore region in patients with fulminant hepatitis B in the United States. *Gastroenterology* 1993; 105: 1173-1178.
161. Feray C, Gigou M, Samuel D, Bernuau J, Bismuth H, Brechot C. Low prevalence of precore mutations in hepatitis B virus DNA in fulminant Hepatitis in France. *J Hepatol* 1993; 18: 119-122.
162. Hasegawa K, Huang JK, Rogers SA, Blum HE, Liang TJ. Enhanced replication of a hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *J Virol* 1994; 68: 1651-1659.
163. Harrison TJ. Genetic variation in hepatitis B virus. *E J Gastroenterology & Hepatology* 1996; 8: 306-311.
164. Scaglioni PP, Melegari M, Wands JR. Biological properties of hepatitis B viral genomes with mutations in the precore promoter and precore open reading frame. *Virology* 1997; 233: 374-381.
165. Lim SG, Cheng Y, Guindon S, Seet BL, Lee LY, Hu P, et al. Viral quasi-species evolution during hepatitis Be antigen seroconversion. *Gastroenterology* 2007;133(3):951e8.
166. Liang TJ, Hasegawa K, Rimon N, Wands JR, Ben-Porah E. A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1705-1709.
167. Omata M et al. *NEJM* 2001; 324: 1699-1704]
168. Norder H, Courouce AM, Magdius LO, Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis

- B virus, four of which represent two new genotypes. *Virology* 1994; 198: 489-503.
169. Arauz-Ruiz P, et al. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J Gen Virol* 2002; 83: 2059-73.
  170. Warren KS, Heeney JL, Swan RA, et al. A new group of hepadnaviruses naturally infecting orangutans. *J Virol* 1999; 73: 7860-7865.
  171. Magnius LO, et al. Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene. *Intervirology* 1995; 38: 24-34.
  172. Mizokami M, Nakano T, Orito E, et al. Hepatitis B virus genotype assignment using restriction fragment length polymorphism patterns. *FEBS Lett* 1999; 450: 66-71.
  173. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14;20(18):5427-34
  174. Shi W et al. *Infection Genetics and Evolution* 2013; 16: 355-361
  175. Suzuki Y, Kobayashi M, Ikeda K, Suzuki F, Arfase Y, Akuta N, Hosaka T, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, Matsuda M, Sato J, Watabiki S, Miyakawa Y, Kumada H. Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol* 2005; 76: 33-39
  176. Liu CJ, Kao JH. Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J. *Semin Liver Dis* 2013; 33: 97-102
  177. Janeway et al, Innate Immune recognition, *Annu Rev Immunology* 2002 (20):172-216
  178. Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol*. 1995;13:29-60
  179. Rehermann B. Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cells and NK cells. *Nat Med*. 2013 Jul;19(7):859-68
  180. Bertoletti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *J Hepatol*. 2016 Apr;64(1 Suppl):S71-S83
  181. Maini et al, The role of virus-specific CD8+ cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis B virus infection, *J Exp Med* 2000 (19): 1269-80,

182. Guidotti et al, Intracellular inactivation of hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes, *Immunity* 1996 (1): 25-36
183. Oldstone M, How viruses escape from cytotoxic T lymphocytes: molecular parameters and players, *Virology* 1997 (234): 179-185
184. Mueller et al, High antigen levels are the cause of T cell exhaustion during chronic viral infection, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009 (106): 8623–8628
185. Evans A, Riva A, Cooksley H, Phillips S, Puranik S, Nathwani A, Brett S, Chokshi S, Naoumov NV. Programmed death 1 expression during antiviral treatment of chronic hepatitis B: Impact of hepatitis B e-antigen seroconversion. *Hepatology*. 2008 Sep;48(3):759-69.
186. Das et al, IL-10–producing regulatory B cells in the pathogenesis of chronic hepatitis B virus infection, *J. Immunol.* 2012 (189): 3925–3935
187. Dunn et al, Temporal analysis of early immune responses in patients with acute hepatitis B virus infection, *Gastroenterology* 2009 (4): 1289-300
188. Bonorino et al, Fine characterization of intrahepatic NK cells expressing natural killer receptors in chronic hepatitis B and C, *J. Hepatol.* 2009 (51), 458–467
189. Peppas et al, Blockade of immunosuppressive cytokines restores NK cell antiviral function in chronic hepatitis B virus infection, *PLoS Pathog.* 2010 (6), e1001227
190. Hadziyannis, S.J. Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African Countries. *Journal of Hepatology*, 2011; 55: 183-191.
191. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23(1): 47-58.
192. Lok AS, et al. Clinical manifestations and natural history of hepatitis B virus infection. In: Rose, B.D. (Ed), *UpToDate*, Wellesley, UA. 2000
193. Hadziyannis SJ. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: from clinical recognition to pathogenesis and treatment. *Vir Hep Rev* 1995; 1: 7-36.
194. Lok ASF, Lai CL. Acute exacerbations of Chinese patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Incidence, predisposing factors and etiology. *J Hepatol* 1990; 10: 29-34.

195. Lok AS, et al. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987; 92: 1839-43.
196. Liaw YT, Tai DI, Chu CM, et al. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 1988; 8: 493-496.
197. Weissberg JI, Andres LL, Smith CI, et al. Survival in chronic hepatitis B: an analysis of 379 patients. *An Intern Med* 1984; 101: 613.
198. Carmann WF, Dourakis SP, Karayiannis P, et al. Incidence of hepatitis B viraemia, detected using the Polymerase Chain Reaction, after successful therapy of Hepatitis B Virus carriers with interferon- $\alpha$ . *J Med Virol* 1991; 34: 114-118.
199. McMahon BJ, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985; 151: 599-603.
200. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. *J Hepatol* 1994; 21: 656-666.
201. Papatheodoridis GV, Delladetsima JK, Hatzakis A, Tassopoulos NC. Etiology and natural history of acute hepatitis superimposed on chronic HBsAg carriage. *Hepatology* 1994; 20: 297A.
202. Hadziyannis SJ. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: from clinical recognition to pathogenesis and treatment. *Viral Hep Reviews* 1995; 1: 7-36.
203. Harrison TJ. Genetic variation in hepatitis B virus. *E J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 306-311
204. Koff RS. Viral hepatitis. In *diseases of the liver*, 7<sup>th</sup> edition, Schiff L, Schiff ER (eds) JB Lippincott Company Philadelphia 1993; 492-541.
205. Tassopoulos N, Papaevangelou G, Roumeliotou-Karayannis A, Purcell R. Reactivation of chronic type B hepatitis presenting as acute viral hepatitis. *Ann Intern Med* 1985; 103: 481.
206. Navascues CA, Rodrigues M, Suarez A, et al. Acute exacerbation in chronic HBsAg carriers: is HCV implicated? *J Hepatol* 1993; 18: 260-261.



207. Sheen IS, Liaw YF, Tai DI, Chu CM. Hepatic decompensation associated with hepatitis B e antigen clearance in chronic type B hepatitis. *Gastroenterol* 1985; 89: 732-735.
208. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seef LB, Jones EA, Waggoner JG, Bales ZB. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med* 1981; 94: 744-748.
209. Chu CM. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in adults with emphasis on the occurrence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: E25-30.
210. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006;43:S173-181
211. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: GLOBOCAN 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153–56.
212. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463–472.
213. Colombo M. Risk groups and preventive strategies. In: Berr F, Bruix J, Hauss J, Wands J, Wittekind Ch, eds. *Malignant liver tumors: basic concepts and clinical management*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers BV and Falk Foundation, 2003:67–74.
214. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991;325:675–680
215. Zhou XD, Tang ZY, Yang BH, et al. Experience of 1000 patients who underwent hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001;91:1479–1486.
216. Sun Z, Lu P, Gail MH, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in male hepatitis B surface antigen carriers with chronic hepatitis who have detectable aflatoxin metabolite M1. *Hepatology* 1999;30:379–383.
217. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997;336:1855–1859.
218. Parkin D, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 18 major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993; 54: 594-606.

219. Rustgi VK. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1987; 16: 545-551.
220. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988; 61: 1942-1956.
221. Rizzetto M. Viral infections of the liver. In *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, Birtcher J, Benhamou J-P, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J (eds). Second edition, Oxford Medical Publications, Oxford University Press 1999; 827-922.
222. Nagaya T, Nakamura T, Tokino T, et al. The mode of hepatitis B virus DNA integration in chromosomes of human hepatocellular carcinoma. *Genes Dev* 1987; 1: 773-782.
223. Wang J, Chenivresse X, Henglein B, Brechot C. Hepatitis B virus integration in a cyclin A gene in a hepatocellular carcinoma. *Nature* 1991; 343: 555-557.
224. Henkler F F, Koshy R. Hepatitis B virus transcriptional activators: mechanisms and possible role in oncogenesis. *J Viral Hepat* 1996; 3(3): 109-21.
225. Lara-Pezzi E, Gomez-Gavero MV, Galvez BG, et al. The hepatitis B virus X protein promotes tumor cell invasion by inducing membrane-type matrix metalloproteinase-1 and cyclooxygenase-2 expression. *J Clin Invest* 2002; 110: 1831-1838.
226. Kim CM, Koike K, Saito I, et al. HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer in transgenic mice. *Nature* 1991; 351: 317-320.
227. Feitelson M, Zhu M, Duan LX, London WT. Hepatitis B X antigen and p53 are associated in vitro and liver tissues from patients with primary hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 1993; 8: 1109-1117.
228. Wang XW, Hussain SP, Huo TI, et al. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Toxicology* 2002 Dec; 27: 181-182:43-47.
229. Buetow KH, Murray JC, Israel JL, et al. Loss of heterozygosity suggest tumor suppressor gene responsible for primary hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 8852-8856.
230. Chisari FV, Klopechin K, Moriyama T, et al. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus transgenic mice. *Cell* 1989; 59: 1145-1156.

231. Hino O, Kajino K, Umeda T, Arakawa Y. Understanding the hypercarcinogenic state in chronic hepatitis: a clue to the prevention of human hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2002; 37(11): 883-887.
232. Liaw YF. Role of Hepatitis C virus in dual and triple hepatitis virus infection. *Hepatology* 1995; 22: 1101-1108.
233. Qian G, Ross RK, Yu MC, et al. A follow-up study of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 3-10.
234. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002 Nov; 36(5): 1206-1213.
235. Dalekos GN, et al. Prevalence of viral markers among refugees from southern Albania: increased incidence of infection with hepatitis A, B and D viruses. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 553-558.
236. Τασσόπουλος Ν, και συν. Κύρια χαρακτηριστικά και μορφές κεραυνοβόλου ηπατίτιδας στην Ελλάδα. *Ιατρική* 1983; 44: 233-9.
237. Rizzetto M. Viral infections of the liver. In *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, Birtcher J, Benhamou J-P, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J (eds). Second edition, Oxford Medical Publications, Oxford University Press 1999; 827-922.
238. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002 Nov; 36(5): 1206-1213.
239. Laskus T, Radkowski M, Lupa E, Horban A, et al. Prevalence of markers of hepatitis viruses in out-patient alcoholics. *J Hepatol* 1992; 15: 174-178.
240. Zignego AL, Foschi M, Laffi G, et al. « Inapparent » hepatitis B virus infection and hepatitis C virus replication in alcoholic subjects with and without liver disease. *Hepatology* 1994; 19: 577-582.
241. Shiomi S, Kuroki T, Minamitani S, et al. Effect of drinking on the outcome of cirrhosis in patients with hepatitis B or C. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7: 274-276.

242. Lai ME, Farci P, Figus A, Balestrieri A, Arnone M, Vyas GN: Hepatitis B virus DNA in the serum of Sardinian blood donors negative for the hepatitis B surface antigen. *Blood* 1989; 73: 17-19
243. Hoofnagle et al. Serologic diagnosis of acute and chronic viral hepatitis. *Serum Liver Dis* 1991; 11: 73-83.
244. Hadziyannis SJ, et al. *Liver Diseases: Diagnosis and management*. New York: Churchill Livingstone; 2000; Viral Hepatitis: Clinical features. 79-107.
245. EASL international consensus conference on hepatitis B, 13-14 September 2002, Geneva, Switzerland, Consensus statement. *J Hepatol* 2003; 38: 533-40.
246. Hoofnagle et al. Serologic diagnosis of acute and chronic viral hepatitis. *Serum Liver Dis* 1991; 11: 73-83.
247. Seeger C, et al. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64: 51-68.
248. Chen HKY *J Hepatol* 2011; 55: 1121–1131
249. Hadziyannis SJ, et al. *Liver Diseases: Diagnosis and management*. New York: Churchill Livingstone; 2000; Viral Hepatitis: Clinical features. 79-107.
250. Shiels MT, et al. Frequency and significance of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody in acute and chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1987; 93: 675-80.
251. Hadziyannis SJ, et al. Clinical significance of quantitative anti-HBc IgM assay in acute and chronic HBV infection. *Hepatogastroenterology* 1993; 40: 588-92.
252. Maruyama T, et al. Distinguishing between acute and symptomatic chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1994; 106: 1006-15
253. Kapke G, et al. Comparison of the Chiron Quantiplex branched DNA (bDNA) assay and the Abbott Genostics solution hybridization assay for quantification of hepatitis B viral DNA. *J Viral Hepat* 1997; 4: 67-75.
254. Pawlotsky JM. Hepatitis B virus (HBV) DNA assays (methods and practical use) and viral kinetics. *J Hepatol* 2003; 39: 31-35.
255. Paraskevis D, et al. Development and assessment of a novel real-time PCR assay for quantitation of HBV DNA. *J Virol Methods* 2003; 110: 115.

256. Fong TL, et al. High levels of viral replication during acute hepatitis B infection predict progression to chronicity. *J Med Virol* 1994; 43: 155-158.
257. Michalak TI, et al. Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis. *J Clin Invest* 1994; 93: 230-239.
258. Παπαδημητρίου ΚΣ. Ειδική Παθολογική Ανατομική (Συστηματική Παθολογία), τόμος 2<sup>ος</sup>.
259. 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: 431-435.
260. Desmet VJ, Gerber MA, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-1520.
261. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology* 31: 241-246, 2000
262. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 344:495-500, 2000
263. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 39:239-244, 2003
264. Lefkowitz JH. Liver biopsy assessment in chronic hepatitis. *Arch Med Res* 2007;38:634-643.
265. Guido M, Mangia A, Faa G. Chronic viral hepatitis: the histology report. *Dig Liver Dis* 2011;43(Suppl 4):S331-343.
266. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, *et al.* (2006). «Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study». *Gut* 55 (3): 403–8. doi:10.1136/gut.2005
267. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 395-403.
268. Chen DS. Public health measures to control hepatitis B virus infection in the developing countries of the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: E7-10.
269. Osinska H. The hepatitis B prevention education programme in Poland. *Vaccine* 2000; 18(1): S44-45.

270. Keyserling HL, West DJ, Hersley TM, et al. Antibody responses of healthy infants to a recombinant hepatitis B vaccine administered at two, four and twelve or fifteen months of age. *J Pediatr* 1994; 125: 67-69.
271. Papaevangelou G, Karvelis E, Alexiou D, et al. Evaluation of a combined tetravalent diphtheria, tetanus, whole-cell pertussis and hepatitis B candidate vaccine administered to healthy infants according to a three-dose vaccination schedule. *Vaccine* 1995; 13: 175-178.
272. Papaevangelou G. Current combined vaccines with hepatitis B. *Vaccine* 1998; 16: 569-572.
273. Bloom BS, et al. A reappraisal of hepatitis B virus vaccination strategies using cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1993; 118: 298-306.
274. Lee S, et al. Prevention of maternal-infant hepatitis B virus transmission by immunization: the role of serum hepatitis B virus DNA. *Hepatology* 1986; 6: 369-373.
275. Beasley RP, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; i: 1099-1102.
276. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 355: 561-565.
277. Le Hello C, Cohen P, Letellier P, Guillevin L. Suspected hepatitis B vaccination related vasculitis. *J Rheumatol* 1999; 26: 191-194.
278. Bui-Quang D, Thomas E, Riols M, et al. Cutaneous vasculitis after hepatitis B vaccination with recombinant vaccine in a renal transplant patient. *Presse Med* 1998; 27: 1321-1323.
279. Merigou D, Leaute-Labrese C, Louvet S, et al. Lichen planus in children: role of the campaign for hepatitis B vaccination. *Ann Dermatol Venereol* 1998; 125: 399-403.
280. Saywell CA, Wittal RA, Kossard S. Lichenoid reaction to hepatitis B vaccination. *Australas J Dermatol* 1997; 38: 152-154.
281. Barbaud A, Trechot P, Reichert PS, et al. Allergic mechanisms and urticaria/angioedema after hepatitis B immunization. *Br J Dermatol* 1998; 139: 925-926.

282. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, et al. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 319-326.
283. Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 327-332.
284. Sadovnick AD, Scheifele DW. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet* 2000; 355: 549-550.
285. Zipp F, Weil JG, Einhaupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nat Med* 1999; 5: 964-965.
286. Halsey NA, Duclos P, Damme P, et al. Hepatitis B vaccine and central nervous system demyelinating diseases. *Viral Hepatitis Prevention Board. Pediatr Infect Dis* 1999; 18: 23-24.
287. Bogdanos DP, Smith H, Ma Y, Baum H, Mieli-Vergani G, Vergani D. A study of molecular mimicry and immunological cross-reactivity between hepatitis B surface antigen and myelin mimics. *Clin Dev Immunol* 2005; 12(3): 217-24.
288. Papaevangelou G. Perspectives on Viral Hepatitis Elimination in Europe. *Viral Hepatitis and Liver Disease* 1994; pp 435-438.
289. Goldstein ST, Fiore AE. Toward the global elimination of hepatitis B virus transmission. *J Pediatr* 2001; 139: 343-345.
290. Liu CJ, Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chens DS. Molecular epidemiology of hepatitis B viral serotypes in Taiwan. *J Biomed Sci* 2002; 9: 166-170.
291. Zhao S, Xu Z, Lu Y. A mathematical model of hepatitis B virus transmission and its application for vaccination strategy in China. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 744-752.
292. Goh KT. Prevention and control of hepatitis B virus infection in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1997; 26: 671-681.
293. Kao JH, Chen DS. Recent updates in hepatitis vaccination and the prevention of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2002; 97: 269-271.
294. Mast EE, Alter MJ, Margolis HS. Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: a global perspective. *Vaccine* 1999; 17: 1730-1733.
295. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000 Summary of a workshop. *Gastroenterol* 2001; 113: 1668-1674.

296. Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention and treatment. *Clinical Chemistry* 1997; 43:8(B) 1500-1506.
297. Tilg H. New insights into the mechanisms of interferon alpha: an immunoregulatory and anti-inflammatory cytokine. *Gastroenterol* 1997; 112: 1017-1021.
298. Foster GR. Interferon in host defense. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 287-294.
299. Glue P, Fang JWS, et al. Peg-interferon-a2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and preliminary efficacy data. *Hepatology* 1999; 30: 189.
300. Korenman J, Baker B, Waggoner J, Everhart JE, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991; 114: 629-34.
301. Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis B. *N Engl Med* 1996; 334: 1422-1427.
302. Wong DK, Cheung AM, et al. Effect of alpha interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A metanalysis. *Ann Intern Med* 1993; 119: 312-23.
303. Fattovich G, Farci P, Rugge M, et al. A randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon- $\alpha$  in patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg. *Hepatology* 1992; 15: 584-589.
304. Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterol* 2001; 121: 101-109.
305. Hoofnagle GH, Lau D. Chronic viral hepatitis – benefits of current therapies. *N Engl J Med* 1996; 334: 1470-1.
306. Renault PF, Hoofnagle JH. Side effects of alpha interferon. *Semin Liver Dis* 1989; 9: 273-7.
307. Dalekos GN, Christodoulou D, Kistis KG, Zervou EK, Hatzis J, Tsianos EV. A prospective evaluation of dermatological side-effects during alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10(11): 933-9.



308. Dalekos GN, Hatzis J, Tsianos EV. Dermatologic disease during interferon-alpha therapy for chronic viral hepatitis. *Ann Intern Med* 1998; 128(5):409-10.
309. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu SM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 971-5.
310. Di Marco V, Lo Iacono O, Camma C, et al. The long-term course of chronic hepatitis B. *Hepatology* Jul 1999; 30: 257-264.
311. Papatheodoridis GV, Manesis E, Tsiopou M, Papadimitropoulos V, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon alpha treated and untreated patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999; 30: 343A.
312. Teuber G, Dienes HP, Meyer Zum Buschenfelde KH, Gerken G. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B after interferon treatment. *Z Gastroenterol* 1996; 34(4): 230-6.
313. Oon CJ. Long-term survival following treatment of hepatocellular carcinoma in Singapore: evaluation of interferon in the prophylaxis of high-risk pre-cancerous conditions. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31(1): 137-142.
314. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Fukusa M, Koida I, et al. Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus. *Cancer* 1998; 82: 827-35.
315. Fattovich G, Giustina G, Realdi G, Corrocher R, Schalm SW. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alpha. *Hepatology* 1997; 26: 1338-1342.
316. International Interferon-a Hepatocellular Carcinoma Study Group. Effect of interferon-a on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Lancet* 1998; 351: 1535-39.
317. Torresi J, Locarnini S. Antiviral chemotherapy for the treatment of hepatitis B virus infections. *Gastroenterol* 2000; 118: 83-103.
318. Mortaleda G, Saputelli J, Aldrich CE, et al. Lack of effect of antiviral therapy in nondividing hepatocyte cultures on the closed circular DNA of woodchuck hepatitis virus. *J Virol* 1997; 71: 9392.

319. Kruining G, Heitjink RA, Schalm SW. Antiviral agents in hepatitis B virus transfected cell lines: inhibitory and cytotoxic effects related to time of treatment. *J Hepatol* 1995; 22: 263.
320. Boni C, Bertolotti A, Penna A, et al. Lamivudine treatment can restore T cell responsiveness in chronic hepatitis B. *J Clin Invest* 1998; 102: 968.
321. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998; 339: 61.
322. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perillo RP, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999; 341: 1256.
323. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomized trial. *Gut* 2000; 46: 562.
324. Liaw YF, Leung NW, Chang TT, Guan R, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterol* 2000; 119: 172.
325. Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, et al. On behalf of the Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: Results after three years of therapy. *Hepatology* 2001; 33: 1527.
326. Guan R, Lai CL, Liaw YF, et al. Efficacy and safety of 5 years lamivudine treatment of Chinese patients with chronic hepatitis B. *J (abstract). Gastroenterol Hepatol* 2001; 16(1): A60 Abstract 187.
327. Jonas MM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. International Pediatric Lamivudine Investigator Group. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346: 1706.
328. Chien RN, Liaw YF, Atkins M, for Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999; 30: 770.
329. Perillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, Heathcote EJ, Brown NA, Atkins M, Woessner M, Gardner SD. Predictors of

- HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 36: 186.
330. Rizzetto M. Efficacy of lamivudine in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2002; 66: 435.
331. Gaia S, Volpes R, Smedile A, Paganin S, Actis CG, Rizzetto M. Lamivudine in anti-HBeAg positive chronic hepatitis B: response after one year of treatment. *J Hepatol* 2000; 32(2): 112.
332. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine Precore Mutant Study Group. *Hepatology* 1999; 29: 889.
333. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for twelve months with lamivudine. *J Hepatol* 2000; 32: 300.
334. Conjeevaram HS, Lok ASF. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 38: 90-103
335. Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papadimitropoulos V, Hadziyannis S. Course of virological breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. *Hepatology* 2002; 36: 219.
336. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, et al. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 32: 847-51.
337. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003, 348:808–81664.
338. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote J, Chang T, Kitis G, Rizzetto M et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003, 348:800–807
339. Xiong X, Yang H, Westland CE, Zou R, Gibbs CS. In vitro evaluation of hepatitis B virus polymerase mutations associated with famciclovir resistance. *Hepatology* 2000; 31: 219-24.

340. Xiong X, Flores C, Yang H, Toole JJ, Gibbs CS. Mutations in hepatitis B DNA polymerase associated with resistance to lamivudine do not confer resistance to adefovir in vitro. *Hepatology* 1998; 28: 1669-73.
341. Hadziyannis ST, Tassopoulos NC, Heathcote J, Chang T, Kitis G, Rizzetto M et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006, 131:17443-1751
342. Langley DR, Walsh AW, Baldick CJ, Eggers BJ, Rose RE, Levine SM et al. Inhibition of hepatitis B virus polymerase by entecavir. *J Virol* 2007, 81:3992–4001
343. Chang TT, Gish RG, De Man E, Gadano A, Sollano J, Chao YC et al. a comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006,354:1001–1010
344. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006, 354:1011–1020
345. Colonna RJ, Rose RE, Pokornowski K, Baldick CJ, Kleczewski K, Tenney DJ. Assessment at three years shows high barrier to resistance that is maintained in entecavir-treated nucleoside naïve patients while resistance emergence increases over time in lamivudine refractory patients. *Hepatology* 2006, 44(Suppl 1):229A–230A
346. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Levine SM, Pokornowski KA, Walsh AW et al. Two-year assessment of entecavir resistance in lamivudine-refractory hepatitis B virus patients reveals different clinical outcomes depending on the resistance substitutions present. *Antimicrob Agents Chemother* 2007, 51:902–911
347. Colonna RJ, Rose RE, Pokornowski K, Baldick CJ, Eggers B, Xu D et al. Four year assessment of ETV resistance in nucleoside-naive and lamivudine refractory patients. Program and abstracts of the 42nd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Barcelona, Spain, 2007, Abstract 781
348. Gish RG, Lok AS, Chang TT, De Man RA, Gadano A, Sollano J et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007, 133:1437–1444
349. Keam SJ. Telbivudine. *Drugs* 2007, 67:1917–1929

350. Lai CL, Leung N, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005, 129:528–536
351. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007, 357:2576–2588
352. Wong SN, Lok AS. Tenofovir disoproxil fumarate: Role in hepatitis B treatment. *Hepatology* 2006, 44:309-313
353. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*; 140:132-43.
354. Marcellin P, Buti M, Krastev Z, et al. Continued Efficacy and Safety Through 4 Years of Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Treatment in HBeAg-Negative Patients with Chronic Hepatitis B (Study 102): Preliminary Analysis. 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2010). Boston; 2010.
355. Heathcote E, Gane EJ, deMan RA, et al. Long Term (4 Year) Efficacy and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Treatment in HBeAg-Positive Patients (HBeAg+) with Chronic Hepatitis B (Study 103): Preliminary Analysis. 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2010). Boston; 2010
356. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:1331-3.
357. Χατζηγιάννης ΣΙ, Η Εξάλειψη της ηπατίτιδας Β – Μύθος ή πραγματικότητα, *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2017,34(4):515/523
358. Lau GK, Liang R, Lee CK, Yuen ST, Hou J, Lim WL, et al. Clearance of persistent hepatitis B virus infection in Chinese bone marrow transplant recipients whose donors were anti-HBc(+) and HBsAg(+). *J Infect Dis* 1998; 178: 1585-91.
359. Couillin I, Pol S, Mancini M, Driss F, Brechot C, Tiollais P, et al. Specific vaccine therapy in chronic hepatitis B: induction of T cell proliferative responses specific for envelope antigens. *J Infect Dis* 1999; 180: 15-26.

360. Heathcote J, McHutchison J, Lee S, Tong M, Benner K, Minuk G, et al. A pilot study of the CY-1899 T-cell vaccine in subjects chronically infected with hepatitis B virus. The CY 1899 t-Cell Vaccine Group. *Hepatology* 1999; 30: 531-6.
361. Davis HL. DNA-based vaccination against hepatitis B virus. *Adv Drug Deliv Rev* 1996; 21(1): 33-47.
362. Davis HL, Brazolot-Millan CL, Mancini M, et al. DNA-based immunization against hepatitis B surface antigen (HBsAg) in normal and HBsAg-transgenic mice. *Vaccine* 1997; 15(8): 849-852.
363. Geeissler M, Tokushige K, Chante CC, Zurawski VR Jr, Wands JR. Cellular and humoral immune response to hepatitis B virus structural proteins in mice after DNA-based immunization. *Gastroenterology* 1997; 112: 1307-20.
364. Shimizu Y, Guidotti L, Fowler P, et al. Dendritic cells immunization breaks cytotoxic T lymphocyte tolerance in hepatitis B virus transgenic mice. *J Immunol* 1998; 161(9): 4520-29.
365. Schirmbeck R, Wild J, Stober D, et al. Ongoing murine T1 or T2 immune responses to the hepatitis B surface antigen are excluded from the liver that expresses transgene-encoded hepatitis B surface antigen. *J Immunol* 2000; 164: 4235-43.
366. Revill P, Testoni B, Locarnini S, Zoulim F. Global strategies are required to cure and eliminate HBV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016, 13:239–248
367. Duffell EF, Hedrich D, Mardh O, Mozalevskis A. Towards elimination of hepatitis B and C in European Union and European Economic Area countries: Monitoring the World Health Organization's global health sector strategy core indicators and scaling up key interventions. *Euro Surveill* 2017, 22; pii: 30476
368. Giles-Vernick T, Hejoaka F, Sanou A, Shimakawa Y, Bamba I, Traore A. Barriers to linkage to care for hepatitis B virus infection: A qualitative analysis in Burkina Faso, West Africa. *Am J Trop Med Hyg* 2016, 95:1368–1375
369. Choconta-Piraquive LA, De La Hoz-Restrepo F, Sarmiento-Limas CA. Compliance with birth dose of hepatitis B vaccine in high endemic and hard to reach areas in the Colombian amazon: Results from a vaccination survey. *BMC Health Serv Res* 2016, 16:293

370. Lemoine M, Nayagam S, Thursz M. Viral hepatitis in resourcelimited countries and access to antiviral therapies: Current and future challenges. *Future Virol* 2013, 8:371–380
371. Nayagam S, Thursz M, Sicuri E, Conteh L, Wiktor S, Low-Beer D et al. Requirements for global elimination of hepatitis B: A modelling study. *Lancet Infect Dis* 2016, 16:1399–1408
372. Tseng TC, Kao JH. Elimination of hepatitis B: Is it a mission possible? *BMC Med* 2017, 15:53
373. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016, 63:261–283
374. Colombo M, Hirschall G. WHO symposium: Hepatologists as key partners in meeting the elimination goals of the WHO hepatitis strategy. The International Liver Congress (ILC), Amsterdam, 2017
375. NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES ENGINEERING MEDICINE. A national strategy for the elimination of hepatitis B and C: Phase Two report. The National Academies Press, Washington, DC, 2017
376. Lok AS. Focus on global effort to eliminate hepatitis B and C by 2030. AASLD, Virginia, 2017. Available at: <http://www.aasldnews.org/focus-global-effort-eliminate-hepatitis-b-c/>
377. Revill P, Testoni B, Locarnini S, Zoulim F. Global strategies are required to cure and eliminate HBV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016, 13:239–248
378. EASL 2017, Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370-398.
379. Νταλέκος ΓΝ, Γουλής Ι, Μανωλακόπουλος Β, Παπαευαγγέλου Β, Παπαευαγγέλου Γ, Κατευθυντήριες Οδηγίες Αντιμετώπισης Ασθενών με Λοίμωξη από τον Ιό της Ηπατίτιδας Β, ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ., 2017
380. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, Calleja JL, Chi H, Manolakopoulos S, Mangia G, Gatselis N, Keskin O, Savvidou S, de la Revilla J, Hansen BE, Vlachogiannakos I, Galanis K, Idilman R, Colombo M, Esteban R, Janssen HL, Lampertico P. PAGE-B: A risk score for hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B

- under a 5-year entecavir or tenofovir therapy. *J Hepatol.* 2015 Dec;S0168-8278(15)
381. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, Calleja JL, Chi H, Manolakopoulos S, Mangia G, Gatselis N, Keskin O, Savvidou S, de la Revilla J, Hansen BE, Vlachogiannakos I, Galanis K, Idilman R, Colombo M, Esteban R, Janssen HL, Lampertico P. The risk of hepatocellular carcinoma is decreasing after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B, *J Hepatol.* 2017, Nov;66(5):1444-1453.
382. Papatheodoridis GV, Sypsa V, Dalekos G, Yurdaydin C, van Boemmel F, Buti M, Goulis J, Calleja JL, Chi H, Manolakopoulos S, Loglio A, Siakavellas S, Gatselis N, Keskin O, Lehretz M, Savvidou S, de la Revilla J, Hansen BE, Kourikou A, Vlachogiannakos I, Galanis K, Idilman R, Colombo M, Esteban R, Janssen HLA, Berg T, Lampertico P. Eight-year survival in chronic hepatitis B patients under long-term entecavir or tenofovir therapy is similar to the general population, *J Hepatol.* 2018 Jun;68(6):, 1129–1136.
383. Chen VL, Yeh ML, Le AK, Jun M, Saeed WK, Yang JD, Huang CF, Lee HY, Tsai PC, Lee MH, Giama N, Kim NG, Nguyen PP, Dang H, Ali HA, Zhang N, Huang JF, Dai CY, Chuang WL, Roberts LR, Jun DW, Lim YS, Yu ML, Nguyen MH. Anti-viral therapy is associated with improved survival but is underutilised in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: real-world east and west experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Jul;48(1):44-54
384. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–185.
385. Su T-H, Hu T-H, Chen C-YC-L, Huang Y-HY-W, Chuang W-L, Lin C-LC-C, et al. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. *Liver Int* 2016;36:1755–1764. <http://dx.doi.org/10.1111/liv.13253>.
386. Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, Janssen HL, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol* 2015;62:956–967.



387. Varbobitis I, Papatheodoridis GV. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:319–326.
388. Papatheodoridis G, Yurdaydin C, Dalekos G, Buti M, Chi H, Van Boemmel F. The risk of hepatocellular carcinoma (HCC) is decreasing after the first 5 years of entecavir (ETV) or tenofovir (TDF) therapy in Caucasian chronic hepatitis B (CHB) patients. *Hepatology* 2016;64 (Suppl.):923A.
389. Papatheodoridis G, Dalekos G, Yurdaydin C, Van Boemmel F, Buti M, Sypsa V, et al. Hepatocellular carcinoma (HCC) is the only factor affecting the excellent survival of Caucasian chronic hepatitis B (CHB) patients with or without cirrhosis under long-term entecavir (ETV) or tenofovir (TDF) therapy. *Hepatology* 2016;64 (Suppl.):35A–36A.
390. Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, Janssen HL, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol* 2015;62:956–967.
391. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol* 2016;64:800–806.

# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

# 1 Εισαγωγή

Η μόλυνση από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) παραμένει στις μέρες μας ένα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας με μεταβαλλόμενη επιδημιολογία λόγω διαφόρων παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των προγραμμάτων εμβολιασμού και της μετανάστευσης του πληθυσμού. Υπολογίζεται ότι περίπου 240 εκατομμύρια άνθρωποι είναι φορείς του αντιγόνου επιφανείας του ιού (hepatitis B surface antigen, HBsAg), ωστόσο υπάρχει μεγάλη γεωγραφική διακύμανση μεταξύ περιοχών με χαμηλή (<2%) και περιοχών με υψηλή (>8%) ενδημικότητα.<sup>1-3</sup>

Ο επιπολασμός της νόσου βαίνει μειούμενος σε περιοχές υψηλής ενδημικότητας λόγω βελτιώσεων του κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου, των προγραμμάτων καθολικού εμβολιασμού του πληθυσμού και πιθανά της αποτελεσματικής αντιικής θεραπείας.<sup>4</sup> Παρόλο αυτά, οι μετακινήσεις του πληθυσμού και η μετανάστευση συντελούν στη συνεχή αλλαγή του επιπολασμού και της επίπτωσης σε πολλές περιοχές με προηγούμενα χαμηλή ενδημικότητα (π.χ. Ιταλία και Γερμανία), αλλά και στη συντήρηση του προβλήματος σε άλλες χώρες όπως είναι η Ελλάδα.<sup>5-9</sup> Ακόμα και με την εφαρμογή μαζικών προγραμμάτων εμβολιασμού του πληθυσμού, παραμένει ακόμα αδύνατο να περιοριστούν πλήρως οι περιπτώσεις οξείας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β, ειδικά σε ομάδες υψηλού κινδύνου.<sup>10,11</sup> Επιπλέον, οι θάνατοι σχετιζόμενοι με κίρρωση ή/και ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ) λόγω χρόνιας ηπατίτιδας Β αυξήθηκαν κατά 33% μεταξύ 1990 και 2013 (>686,000 περιπτώσεις ασθενών το 2013 παγκοσμίως).<sup>12</sup>

Επισημαίνεται ότι, κατά τους υπολογισμούς του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization, WHO) και του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Center for Disease Control and Prevention, CDC) των ΗΠΑ, ενώ ο παγκόσμιος επιπολασμός της χρόνιας ηπατίτιδας Β μειώθηκε από 4.5% το 1990 σε 3.7% το 2005, την ίδια χρονική περίοδο και λόγω της αύξησης του παγκόσμιου πληθυσμού, το σύνολο των ατόμων με θετικό HBsAg αυξήθηκε από 223 σε 240 εκατομμύρια.<sup>13</sup> Επίσης τονίζεται ότι ο επιπολασμός του HBsAg σε άτομα μικρής ηλικίας, που ως γνωστόν μεταπίπτουν σε χρόνια ηπατίτιδα Β σε υψηλό ποσοστό, παραμένει αρκετά μεγάλος σε ενδημικές χώρες.<sup>14</sup>

Η Ελλάδα κατατάσσεται πλέον στις χώρες με χαμηλή ενδημικότητα, δηλαδή με επιπολασμό <2%, με τις τελευταίες μελέτες να παρουσιάζουν μια μείωση του

επιπολασμού και τον εκτιμώμενο επιπολασμό στο γενικό πληθυσμό το 2016 να οριοθετείται στο 1.74% (με διόρθωση 1.88%) από το Εργαστήριο Υγιεινής Επιδημιολογίας & Ιατρικής Στατιστικής της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών (Στοιχεία από την Εθνική Επιδημιολογική Μελέτη Λοιμωδών Νοσημάτων “Hrgolipsis”).<sup>15-18</sup> Βέβαια, η ανάλυση του επιπολασμού της ηπατίτιδας Β στην Ελλάδα είναι δύσκολη, γιατί αφενός υπάρχουν μεγάλες διακυμάνσεις ακόμα και σε γειτονικές περιοχές και αφετέρου υπάρχουν διαφορές ανάλογα με την ηλικιακή σύνθεση και τα ειδικά χαρακτηριστικά των εξεταζόμενων πληθυσμών.<sup>7-9,19-23</sup> Έτσι, είναι απαραίτητες μελέτες μεγάλης κλίμακας και ευρείας ηλικιακής κατανομής, για μεγάλο χρονικό διάστημα στο σύνολο των περιοχών της Ελλάδας, αφού έως και σήμερα σε ορισμένες γεωγραφικές περιφέρειες τα στοιχεία είναι ανύπαρκτα.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η μελέτη επιδημιολογικών χαρακτηριστικών και η αποτύπωση της εξέλιξης της νόσου σε μία μεγάλη σειρά 1910 διαδοχικών ασθενών που παρακολουθούνται τα τελευταία 16 έτη (1999-2016) στο Ηπατολογικό Ιατρείο της Παθολογικής Κλινικής και του Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Έμφαση δόθηκε στον κίνδυνο και στους παράγοντες που σχετίζονται με την εξέλιξη της νόσου σε κίρρωση, ρήξη της αντιρρόπησης, ανάπτυξη ΗΚΚ, θάνατο σχετιζόμενο με το ηπατικό νόσημα. Επίσης, μελετήθηκαν επιδημιολογικές μεταβολές κατά την πορεία των τελευταίων χρόνων, με στόχο την καλύτερη ανάδειξη-κατανόηση του προβλήματος της χρόνιας HBV λοίμωξης στην Κεντρική Ελλάδα και τελικά τον σχεδιασμό στοχευμένων προγραμμάτων αγωγής υγείας και πρόληψης.

Τέλος, πραγματοποιήθηκε υποανάλυση σε 255 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με τενοφοβίρη (TDF) ή εντεκαβίρη (ETV) για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών, δηλαδή με ένα από τα δύο νεότερα αντιικά τα οποία χαρακτηρίζονται από υψηλό φραγμό ανοχής και λαμβάνονται πλέον από τη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β.

## 2 Ασθενείς και Μέθοδοι

Από τους ιατρικούς φακέλους παρακολούθησης χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία 1910 διαδοχικών ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β με παρακολούθηση στο Ηπατολογικό

Ιατρείο της Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Η συλλογή των στοιχείων πραγματοποιήθηκε από το 1999 έως και το 2016, από στοιχεία που συλλέγονταν προοπτικά κατά τη διάρκεια των επισκέψεων των ασθενών στο Εξωτερικό Ηπατολογικό Ιατρείο και των νοσηλίων τους στην Κλινική.

Η χρόνια ηπατίτιδα Β τεκμηριώθηκε με βάση το ορολογικό profile των ασθενών, δηλαδή ήταν θετικοί για το HBsAg για διάστημα πέραν των 6 μηνών, αρνητικοί για αντισώματα κατά του HBsAg (anti-HBs) και θετικοί για αντισώματα κατά του πυρηνικού αντιγόνου του HBV (anti-HBc).<sup>3</sup> Επίσης, ελέγχθηκε σε όλους η παρουσία του αντιγόνου e (HBeAg), αντισωμάτων έναντι του HBeAg (anti-HBe) και αντισωμάτων έναντι του ιού της ηπατίτιδας δέλτα (anti-HDV). Όλοι οι ασθενείς ήταν αρνητικοί για αντισώματα έναντι του ιού της ηπατίτιδας C (anti-HCV) και του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (anti-HIV).

Κατά τη συλλογή των στοιχείων καταγράφηκαν οι ακόλουθες παράμετροι:

- **δημογραφικά στοιχεία:**

- ο ονοματεπώνυμο (κωδικοποίηση), φύλο, ηλικία, εθνικότητα, τόπος καταγωγής και μόνιμης κατοικίας, γραμματικές γνώσεις.

- **αιτία προσέλευσης στο Ηπατολογικό Ιατρείο – διαπίστωσης της HBV λοίμωξης:**

- ο κλινική εικόνα οξείας ηπατίτιδας, κλινική εικόνα χρόνιας ηπατικής νόσου, έλεγχος λόγω οικογενειακού ιστορικού, έλεγχος λόγω ασυμπτωματικής τρανσαμινασαιμίας, διαπίστωση στα πλαίσια αιμοδοσίας, τυχαίος έλεγχος-screening, προεγχειρητικός έλεγχος-νοσηλεία.

- **παρουσία συμπτωμάτων κατά την αρχική εκτίμηση:**

- ο ασυμπτωματικός, κόπωση, ανορεξία, ίκτερος, ασκίτης, κίρσοραγία, ηπατική εγκεφαλοπάθεια.

- **παράγοντες κινδύνου / τρόπος μετάδοσης:**

- ο κάθετη - οριζόντια ενδοοικογενειακή μετάδοση, παραδοσιακές πρακτικές (βεντούζες, ξυραφάκια, κοινόχρηστες βελόνες για ιατρικούς λόγους), ιατρογενείς (οδοντιατρικές πράξεις και μεταγγίσεις αίματος στο παρελθόν), σεξουαλική μετάδοση, ενδοφλέβια χρήση ουσιών, επαγγελματική έκθεση, άγνωστη.

Σημειώνεται ότι για να προσδιοριστεί όσο το δυνατό ακριβέστερα η πηγή λοίμωξης των ασθενών αξιοποιήθηκαν δεδομένα που αφορούν το

ορολογικό profile των συγγενών πρώτου βαθμού, καθώς και στοιχεία από το ατομικό ιστορικό του. Εφόσον, δεν ήταν δυνατό για κάποιους ασθενείς να προσδιοριστεί επακριβώς ο τρόπος - πηγή λοίμωξης ανάλογα με τις πληροφορίες και τα δεδομένα του κάθε ασθενή και δεν στοιχειοθετούνταν παράγοντας υπεύθυνος για τη μετάδοση του HBV τότε αυτή καταχωρήθηκε ως άγνωστη.

- **κατανάλωση οινοπνεύματος στην έναρξη και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης:**
  - καθόλου ή ήπια εάν ανέφεραν ημερήσια κατανάλωση <20 gr αλκοόλ για τους άνδρες και <10 gr αλκοόλ για τις γυναίκες, *μέτρια* εάν ανέφεραν 20-60 gr ή 10-40 gr και *κατάχρηση* εάν ανέφεραν >60 gr ή >40 gr αντίστοιχα.
- **βιομετρικά στοιχεία:**
  - σωματικό ύψος/βάρος και δείκτης μάζας σώματος (body mass index, BMI).
- **χρονικός προσδιορισμός διάγνωσης και διάρκεια λοίμωξης, διάρκεια παρακολούθησης στο Ηπατολογικό Ιατρείο**
- **κλινική φάση της χρόνιας λοίμωξης από τον HBV κατά την έναρξη της παρακολούθησης**
  - χρόνια HBV λοίμωξη (προηγούμενως γνωστή ως φάση του «ανενεργού φορέα»), χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση (αντιρροπούμενη), κίρρωση (μη αντιρροπούμενη), ηπατοκυτταρικός καρκίνος.

Οι ασθενείς χαρακτηρίστηκαν με χρόνια λοίμωξη (ή αλλιώς χρόνιοι ανενεργοί φορείς) με βάση το ιικό φορτίο (HBV DNA <2000 IU/ml), την απουσία βιοχημικής δραστηριότητας (ALT <40 IU/ml σε επανειλημμένες μετρήσεις) και τη βιοψία ήπατος χωρίς ή με ελάχιστη νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα και καθόλου ή ελάχιστη ίνωση. Ως χρόνια ηπατίτιδα ορίστηκαν οι ασθενείς με βάση τη βιοχημική δραστηριότητα (ALT >40 IU/ml διαλειπόντως ή συνεχώς), το ιικό φορτίο του ιού (HBV DNA >2000 IU/ml) ή/και τη βιοψία ήπατος (μέτρια ή σοβαρή νεκροφλεγμονώδης δραστηριότητα και ίνωση).<sup>3,24</sup>

Η παρουσίας κίρρωσης τεκμηριώθηκε είτε ιστολογικά, εφόσον υπήρχε διαθέσιμη βιοψία ήπατος είτε από κλινικά / εργαστηριακά / απεικονιστικά στοιχεία. Συγκεκριμένα, κίρρωτικοί θεωρήθηκαν οι ασθενείς με απεικονιστικά ευρήματα όζων στο ηπατικό παρέγχυμα, σπληνομεγαλίας (>12 εκ.), διάταση

πυλαίας φλέβας >16 mm ή/και ενδοσκοπικά ευρήματα παρουσίας κιστών, πυλαίας γαστροπάθειας. Επί ύπαρξης ασκίτη, εγκεφαλοπάθειας, κισσορραγίας θεωρήθηκε ότι οι ασθενείς έπασχαν από μη αντιρροπούμενη κίρρωση.<sup>25-28</sup> Η διάγνωση του ΗΚΚ έγινε με βάση τα υπάρχοντα διεθνή κριτήρια με βάση συμβατά απεικονιστικά ή/και ιστολογικά ευρήματα.<sup>29</sup>

- **εργαστηριακές παράμετροι:**

- ο αιμοπετάλια, INR, ασπαρτική και αλανινική αμινοτρανσφεράση (AST, ALT), γ-γλουταμινική τρανσφεράση (γ-GT), αλβουμίνη, χολερυθρίνη, άλφα φετοπρωτεΐνη (AFP), ιικό φορτίο του HBV (HBV DNA).

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό του HBV DNA ήταν η πραγματικού χρόνου αντίδραση αλυσιδωτής πολυμεράσης (real-time PCR) με όριο ανίχνευσης τα 6 IU/ml (Cobas® TaqMan 48).

- **βιοψία ήπατος κατά την έναρξη παρακολούθησης**

- ο αξιολόγηση του σταδίου ίνωσης κατά METAVIR σε καθόλου/ήπια (F0-1), μέτρια (F2), σοβαρή (F3), κίρρωση (F4).<sup>30</sup>

- **θεραπευτική αγωγή και ανταπόκριση:**

- ο προηγούμενη αντιική αγωγή (είδος αγωγής, διάρκεια)
- ο αντιική αγωγή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (είδος, διάρκεια)
- ο προσδιορισμός βιοχημικής και ιολογικής ανταπόκρισης στις θεραπείες:<sup>24</sup>
  - **ιολογική ανταπόκριση υπό νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα (NAs):**
    - *ιολογική ανταπόκριση:* μη ανιχνεύσιμο HBV DNA ορού με ευαίσθητη μέθοδο PCR).
    - *ιολογική διαφυγή:* αύξηση HBV DNA ορού  $\geq 1 \log_{10}$  IU/mL πάνω από την κατώτερη τιμή (σε  $\geq 2$  μετρήσεις με μεσοδιάστημα 1 μηνός) μετά από αρχική ιολογική ανταπόκριση σε ασθενή με συμμόρφωση στη θεραπεία.
  - **ιολογική ανταπόκριση υπό κλασική ιντερφερόνη ή πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (Peg-IFN):**
    - *μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση μετά θεραπεία:* διατήρηση HBV DNA μη ανιχνεύσιμου ή  $< 2.000$  IU/mL για  $> 12$  μήνες μετά τη διακοπή οποιασδήποτε θεραπείας σε συνδυασμό με αρνητικό HBeAg και θετικό anti-HBe σε ασθενείς με HBeAg-θετική ΧΗΒ.
  - **βιοχημική ανταπόκριση:**

- *βιοχημική ανταπόκριση*: επίτευξη φυσιολογικής ALT.
- *βιοχημική διαφυγή*: αύξηση της ALT υπό θεραπεία (σε  $\geq 2$  μετρήσεις με μεσοδιάστημα 1 μηνός) μετά από αρχική βιοχημική ανταπόκριση σε ασθενή με συμμόρφωση στη θεραπεία.
  - ορομετατροπή του HBsAg
- **έκβαση των ασθενών κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης:**
  - ανάπτυξη κίρρωσης
  - ανάπτυξη ρήξης της αντιρρόπησης της κίρρωσης
  - ανάπτυξη ΗΚΚ
  - διενέργεια μεταμόσχευσης ήπατος
  - θάνατος σχετιζόμενος ή μη με την ηπατική νόσο.

Οι ασθενείς παρακολουθούνταν στο Ιατρείο κάθε 6 μήνες. Ασθενείς με κίρρωση (αντιρροπούμενη ή μη-αντιρροπούμενη υποβαλλόταν σε έλεγχο με υπερηχογράφημα και AFP τουλάχιστον κάθε 6 μήνες). Στους μη-κίρρωτικούς ασθενείς πραγματοποιούνταν υπερηχογράφημα ήπατος κάθε έτος. Τέλος, υπερηχογράφημα ήπατος διενεργούνταν σε κάθε ασθενή με κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα ύποπτα για ΗΚΚ.

### 3 Στατιστική ανάλυση

Στο σύνολό της η στατιστική επεξεργασία και οι υπολογισμοί έγιναν με τη χρήση των προγραμμάτων SPSS 20.0 και EPI INFO v.7.

Οι ποσοτικές παράμετροι εκφράστηκαν ως μέση τιμή  $\pm$  σταθερή απόκλιση [mean  $\pm$  standard deviation (SD)], ενώ οι ποιοτικές παράμετροι ως αριθμός παρατηρήσεων (% του συνόλου).

Για τη ανάλυση των ευρημάτων χρησιμοποιήθηκαν οι εξής παραμετρικές μέθοδοι: t-test,  $\chi^2$ -test (με διόρθωση κατά Yates), Fisher's exact test, Anova test (με post-hoc multiple comparisons κατά Bonferroni), Kaplan-Meier's, Log-rank test, μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική Cox Regression ανάλυση. Στατιστικά σημαντική διαφορά θεωρήθηκε εκείνη όπου η διπλής κατεύθυνσης τιμή του P ήταν μικρότερη του 0.05 ( $P < 0.05$ ).



Για την αποτύπωση της γεωγραφικής κατανομής της χρόνιας ηπατίτιδας Β στη Θεσσαλία, καταγράφηκε η καταγωγή και η κατοικία του κάθε ασθενή και τα αποτελέσματα στη συνέχεια ομαδοποιήθηκαν με βάση τους Καποδιστριακούς δήμους. Ακολούθως, υπολογίστηκε η συχνότητα λοίμωξης σε κάθε περιοχή αναλογικά με το συνολικό αριθμό ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β του αντίστοιχου νομού, δηλ. προσδιορίστηκε το ποσοστό των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β με καταγωγή ή κατοικία από μία περιοχή προς το συνολικό αριθμό ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β από τον αντίστοιχο νομό. Η γεωγραφική αποτύπωση έγινε με τη χρήση του Epi map και πολιτικών χαρτών του Υπουργείου Εσωτερικών.

## 4 Αποτελέσματα

### 4.1 Βασικά επιδημιολογικά, κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα ασθενών

Συνολικά συμπεριελήφθησαν 1910 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β. Τα επιδημιολογικά, κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα των ασθενών κατά την αρχική τους εκτίμηση στο Ηπατολογικό Ιατρείο της Παθολογικής Κλινικής του Π.Θ. παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**.

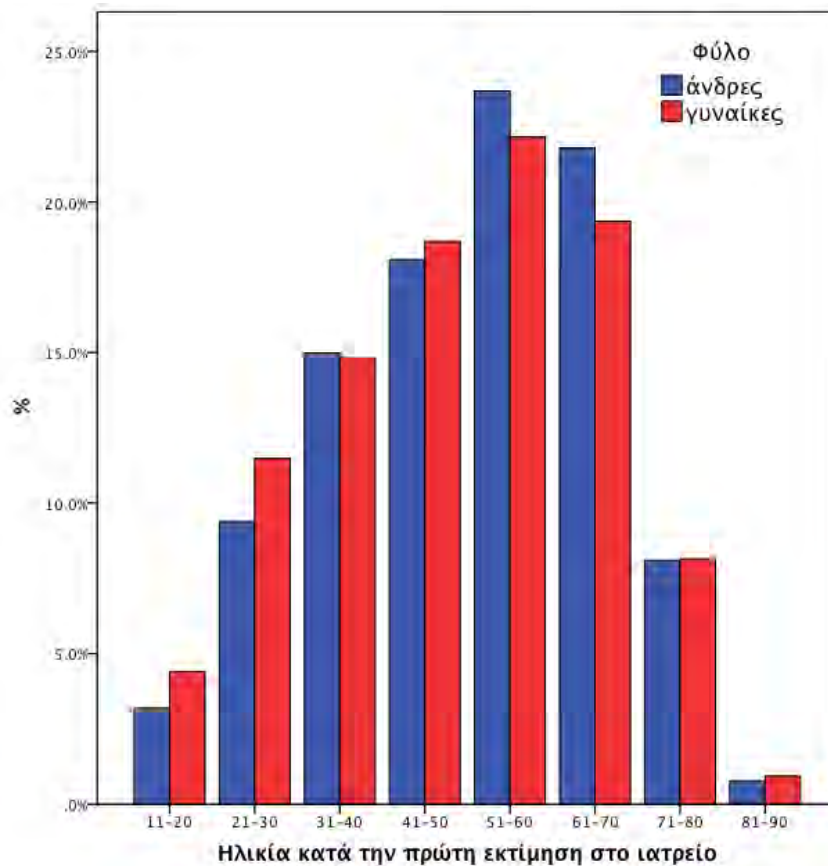
**Πίνακας 1.** Βασικά επιδημιολογικά, κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα ασθενών κατά την αρχική εκτίμηση (n=1910).

Χαρακτηριστικά ασθενών	n (%) ή μέση τιμή ±SD
<b>Φύλο</b>	
άνδρες	1161 (60.8%)
γυναίκες	749 (39.2%)
<b>Ηλικία (έτη)</b>	50.1 ± 15.8
<b>Διάρκεια λοίμωξης (έτη)</b>	42.2 ± 15.8
<b>Δείκτης μάζας σώματος, BMI (kg/m<sup>2</sup>), (φυσιολογικό εύρος 18.5 - 25)</b>	26.6 ± 3.4
<b>Αλκοόλ</b>	
ναι (μέτρια ή κατάχρηση)	622 (32.6%)
όχι (καθόλου ή ήπια)	1288 (67.4%)
<b>Πηγές λοίμωξης</b>	
κάθετη - ενδοοικογενής	1085 (56.8%)
παραδοσιακές πρακτικές (βεντούζες, βελόνες)	328 (17.2%)
ιατρογενείς	133 (6.7%)

<b>Χαρακτηριστικά ασθενών</b>	<b>n (%) ή μέση τιμή ±SD</b>
σεξουαλική	57 (3%)
ενδοφλέβια χρήση ουσιών	3 (0.2%)
επαγγελματική έκθεση	7 (0.4%)
άγνωστη	297 (15.5%)
<b>Μορφωτικό επίπεδο</b>	
αναλφάβητοι - πρωτοβάθμια εκπαίδευση	1101 (57.6%)
δευτεροβάθμια εκπαίδευση	507 (26.5%)
τριτοβάθμια εκπαίδευση	302 (15.8%)
<b>Εθνικότητα</b>	
Ελλάδα	1731 (90.6%)
Αλβανία	153 (8%)
Ρωσία	11 (0.6%)
Ρουμανία	4 (0.2%)
Βουλγαρία	3 (0.2%)
Ουκρανία	2 (0.1%)
Πολωνία	2 (0.1%)
Αφρική	2 (0.1%)
Γερμανία	1 (0.1%)
Πακιστάν	1 (0.1%)
<b>Τρόπος παρουσίασης - διαπίστωσης της λοίμωξης</b>	
οξεία ηπατίτιδα	23 (1.2%)
συμπτωματολογία χρόνιας ηπατικής νόσου	84 (4.4%)
έλεγχος λόγω θετικού οικογενειακού ιστορικού	691 (36.2%)
έλεγχος λόγω αιμοδοσίας	378 (19.8%)
προληπτικός έλεγχος	243 (12.7%)
ασυμπτωματική τρανσαμινασαιμία	218 (11.4%)
νοσηλεία / προεγχειρητικός έλεγχος	273 (14.3%)
<b>Κλινική φάση της λοίμωξης</b>	
χρόνια μόλυνση (ανενεργοί φορείς)	1314 (68.8%)
χρόνια ηπατίτιδα χωρίς κίρρωση	415 (21.7%)
κίρρωση	116 (6.1%)
ηπατοκυτταρικός καρκίνος	65 (3.4%)
<b>HBeAg</b>	
pos	31 (1.6%)
neg	1879 (98.4%)
<b>HBV DNA (IU/ml)</b>	2629644 ± 13291480
<b>anti-HDV</b>	
pos	30 (1.6%)
neg	1880 (98.4%)

Χαρακτηριστικά ασθενών	n (%) ή μέση τιμή ±SD
<b>Στάδιο ίνωσης με βάση τη βιοψία ήπατος (n=262)</b>	
καθόλου/ήπια ίνωση (F0-F1)	112 (42.7%)
μέτρια ίνωση (F2)	86 (32.8%)
σοβαρή ίνωση (F3)	26 (9.9%)
κίρρωση (F4)	38 (14.5%)
<b>Θεραπεία προ ή κατά της αρχικής εκτίμησης</b>	
όχι	1815 (95%)
IFN ή Peg-IFN	19 (1%)
IFN ή Peg-IFN + NA	18 (1%)
NA	58 (3%)
<b>Ανταπόκριση στη θεραπεία κατά την αρχική εκτίμηση (n=95)</b>	
ανταπόκριση εκτός αγωγής	15 (15.8%)
ανταπόκριση υπό αγωγή	54 (56.8%)
μη ανταπόκριση υπό αγωγή	26 (27.4%)
<b>Αιμοπετάλια (/mm<sup>3</sup>), (φυσιολογικό εύρος: 140000 - 440000)</b>	212256 ± 54005
<b>INR (φυσιολογικό εύρος: 0.85 - 1.15)</b>	1.05 ± 0.18
<b>AST (U/L), (ανώτερη φυσιολογική τιμή: 40)</b>	46 ± 138
<b>ALT (U/L), (ανώτερη φυσιολογική τιμή: 40)</b>	61 ± 182
<b>γGT (U/L), (ανώτερη φυσιολογική τιμή: 37)</b>	31 ± 36
<b>Αλβουμίνη (g/dL), (φυσιολογικό εύρος: 3.5 - 5.2)</b>	4.4 ± 0.5
<b>Χολερυθρίνη (mg/dL), (Α.Φ.Τ.: 1.1)</b>	0.9 ± 0.9
<b>AFP (ng/mL), (Α.Φ.Τ.: 10)</b>	6.9 ± 108.4

Από τους 1910 ασθενείς, 1161 (60.8%) ήταν άνδρες και 749 (39.2%) ήταν γυναίκες. Η μέση ηλικία  $\pm$  SD των ασθενών κατά την αρχική εκτίμηση στο Ιατρείο ήταν  $50.1 \pm 15.8$  έτη, με τους άνδρες να εμφανίζουν τάση προσέλευσης σε μεγαλύτερη ηλικία συγκριτικά με τις γυναίκες,  $50.8 \pm 15.6$  έναντι  $49.2 \pm 16.1$  έτη αντίστοιχα,  $P=0.08$ .



**Εικόνα 1.** Ηλικιακή κατανομή των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β κατά την αρχική εκτίμηση ( $n=1910$ ).

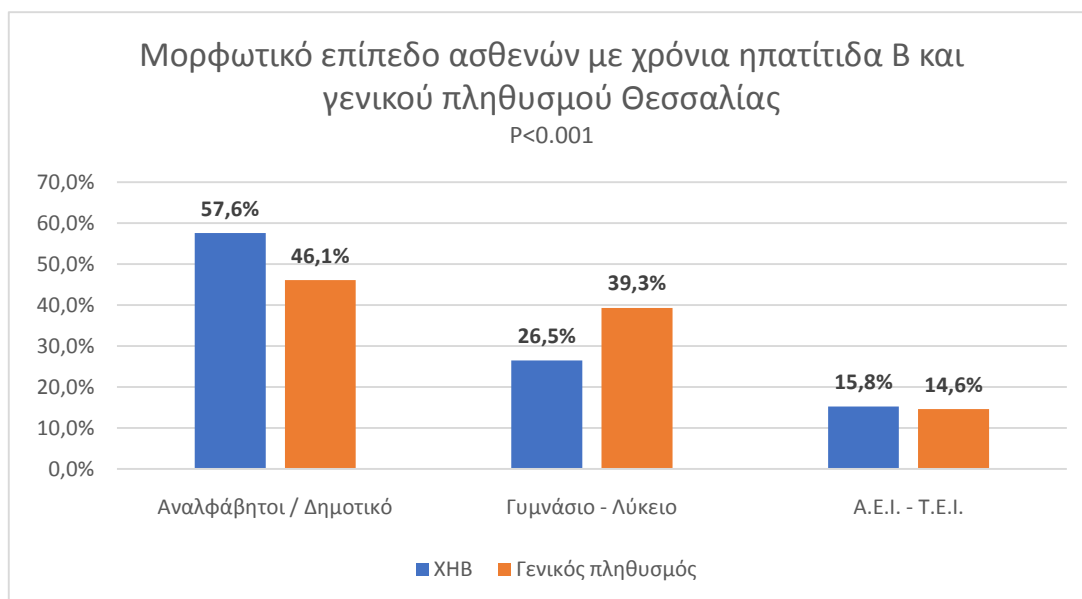
Στην **Εικόνα 1** παρουσιάζεται η ηλικιακή κατανομή ανά δεκαετίες κατά την πρώτη εκτίμηση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β στο Ιατρείο, όπου διαπιστώνεται ότι το 62.2% των ασθενών εκτιμώνται για πρώτη φορά από ειδικό ιατρείο μεταξύ 5<sup>ης</sup> και 7<sup>ης</sup> δεκαετίας της ζωής, με μία μέση διάρκεια λοίμωξης στα 42.2 ± 15.8 έτη. Μέτρια χρήση ή κατάχρηση αλκοόλ ανέφεραν 622 (32.6%) ασθενείς κατά την αρχική εκτίμηση αλλά μόλις 95/1910 (5%) συνέχισαν να καταναλώνουν αλκοόλ μετά την έναρξη της παρακολούθησης στο Ιατρείο. Ο BMI των ασθενών ήταν 26.5 ± 3.4 kg/m<sup>2</sup>, με 545 (28.5%) να έχουν BMI >25 kg/m<sup>2</sup> και να χαρακτηρίζονται ως υπέρβαροι ή παχύσαρκοι.



**Εικόνα 2.** Πηγές λοίμωξης των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β (n=1910).

Πιθανότερες πηγές λοίμωξης θεωρήθηκαν η κάθετη-ενδοοικογενής μετάδοση κατά την παιδική ηλικία των ασθενών (1085, 56.8%) και οι παραδοσιακές πρακτικές δηλ. κοινόχρηστες βελόνες, βεντούζες (328, 17.2%). Πιθανές ιατρογενείς οδοί μόλυνσης δηλ. οδοντιατρικές εργασίες και μεταγγίσεις αίματος αναφέρθηκαν σε 133 (6.7%) ασθενείς. Σεξουαλική μετάδοση αναφέρθηκε σε 57 (3%) των ασθενών, ενώ χρήση ενδοφλέβιων ουσιών ανέφεραν μόλις 3 (0.2%) ασθενείς. Επαγγελματική έκθεση προσδιορίστηκε σε 7 (0.4%) ασθενείς. Στους υπόλοιπους 297 (15.5%) ασθενείς δεν έγινε εφικτός ο προσδιορισμός της πηγής της λοίμωξης (**Εικόνα 2**).

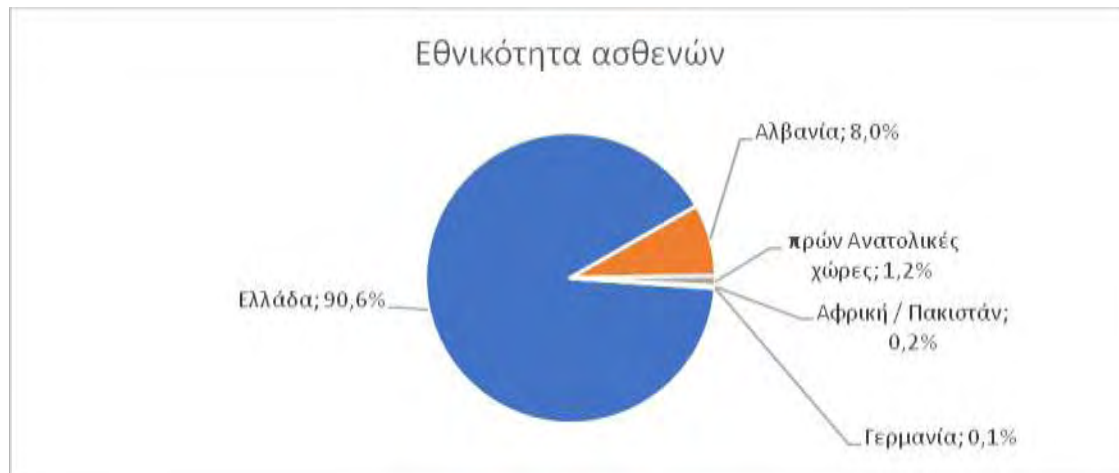
Στο σύνολο των ασθενών, 1101 (57.6%) ήταν αναλφάβητοι ή απόφοιτοι δημοτικού σχολείου, 507 (26.5%) απόφοιτοι γυμνασίου ή λυκείου και 302 (15.8%) είχαν αποφοιτήσει από ανώτερο τεχνολογικό ίδρυμα ή ανώτατο εκπαιδευτικό ίδρυμα (**Εικόνα 3**). Με βάση την απογραφή του 2011, αναλφάβητοι / απόφοιτοι δημοτικού αποτελούν το 46.1% του γενικού πληθυσμού του Θεσσαλίας, απόφοιτοι δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης (γυμνάσιο, λύκειο) το 39.3% και απόφοιτοι τριτοβάθμιας εκπαίδευσης το 14.6% ( $P < 0.001$  συγκριτικά με τους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β) (**Εικόνα 3**).



**Εικόνα 3.** Μορφωτικό επίπεδο ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β συγκριτικά με του γενικού πληθυσμού της Θεσσαλίας (απογραφή 2011) (n=1910).

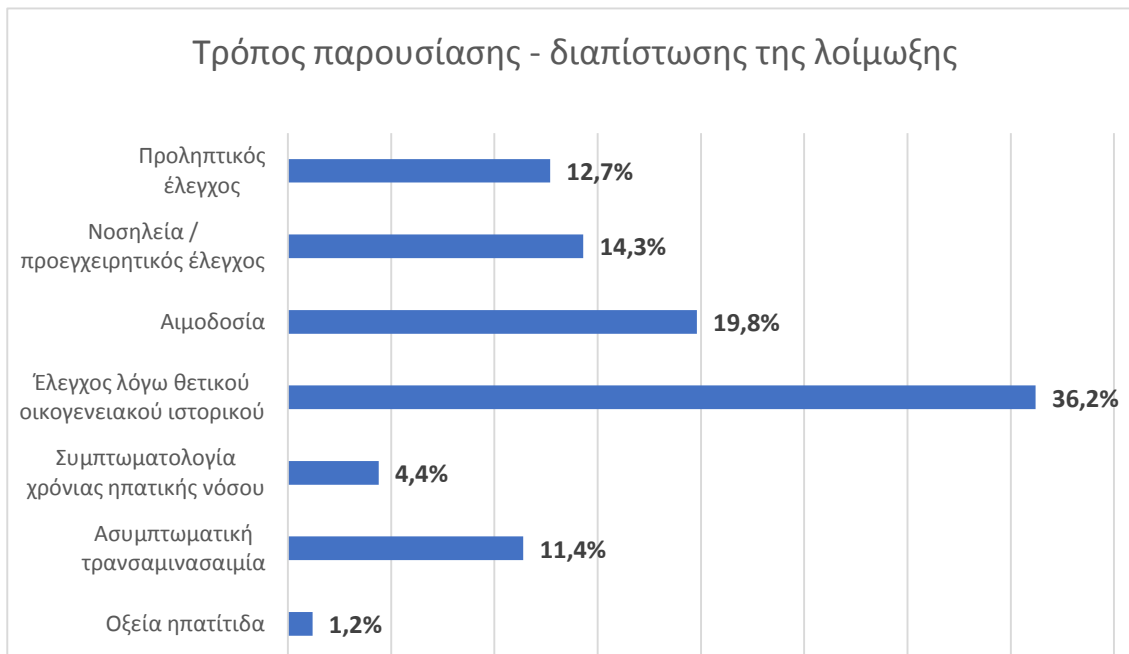
Η πλειοψηφία των ασθενών 1731 (90.6%) ήταν Ελληνικής καταγωγής, ενώ 153 (8%) ήταν Αλβανικής καταγωγής και πολύ μικρό ποσοστό (24, 1.3%) προέρχονταν από

τις πρώην Ανατολικές χώρες (Ρωσία, Ρουμανία, Βουλγαρία, Ουκρανία, Πολωνία), την Αφρική και το Πακιστάν (**Εικόνα 4**).

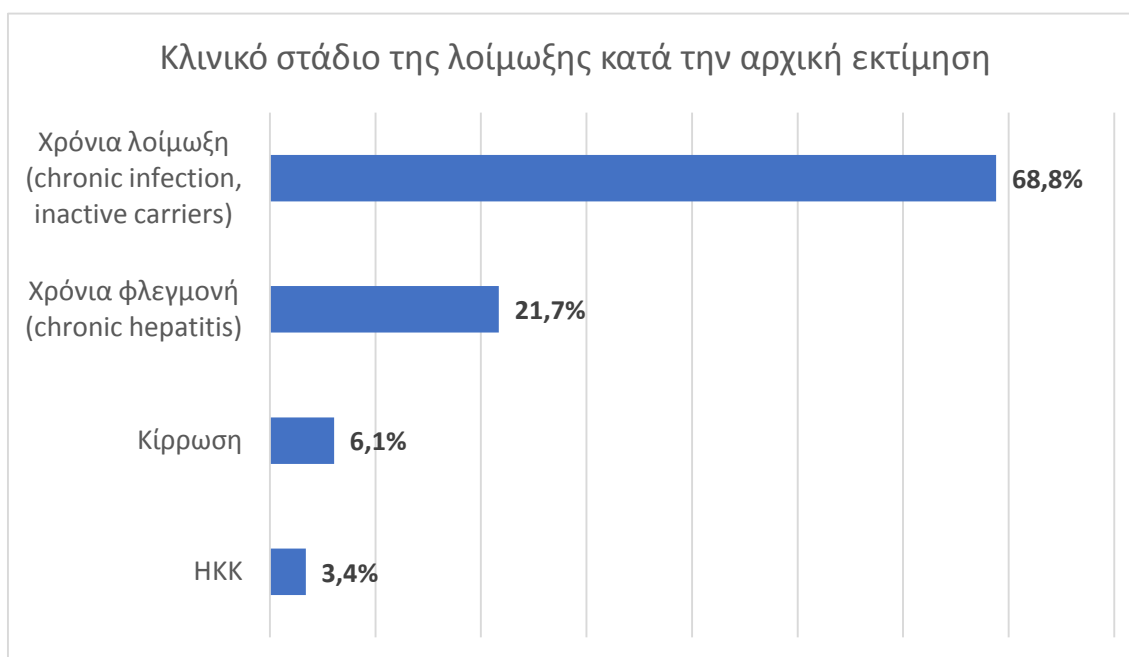


**Εικόνα 4.** Εθνικότητα των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β (n=1910).

Σχετικά με τον τρόπο παρουσίασης στο Ηπατολογικό Ιατρείο, 23 (1.2%) των ασθενών προσήλθαν με εικόνα οξείας ηπατίτιδας, ενώ σε 84 (4.4%) ασθενείς η νόσος διεγνώσθη λόγω συμπτωματολογίας χρόνιας ηπατικής νόσου. Κατόπιν ελέγχου λόγω θετικού οικογενειακού ιστορικού ανευρέθηκαν 691 (36.2%) ασθενείς, καθιστώντας τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών την πολυπληθέστερη του δείγματος. Στα πλαίσια ελέγχου των αιμοδοτών κατόπιν εθελοντικής ή μη αιμοδοσίας, έγινε διάγνωση σε 378 (19.8%) ασθενείς, 243 (12.7%) διεγνώσθησαν στα πλαίσια τυχαίου προληπτικού ελέγχου, 218 (11.4%) λόγω ασυμπτωματικής τρανσαμινασαιμίας, και 273 (14.3%) διεγνώσθησαν κατά τη διάρκεια νοσηλείας για άλλους λόγους ή/και προεγχειρητικού ελέγχου (**Εικόνα 5**).



**Εικόνα 5.** Τρόπος παρουσίασης - διαπίστωσης της λοίμωξης των ασθενών κατά την αρχική τους εκτίμηση (n=1910).



**Εικόνα 6.** Κλινικό στάδιο των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β κατά την αρχική εκτίμηση (n=1910).



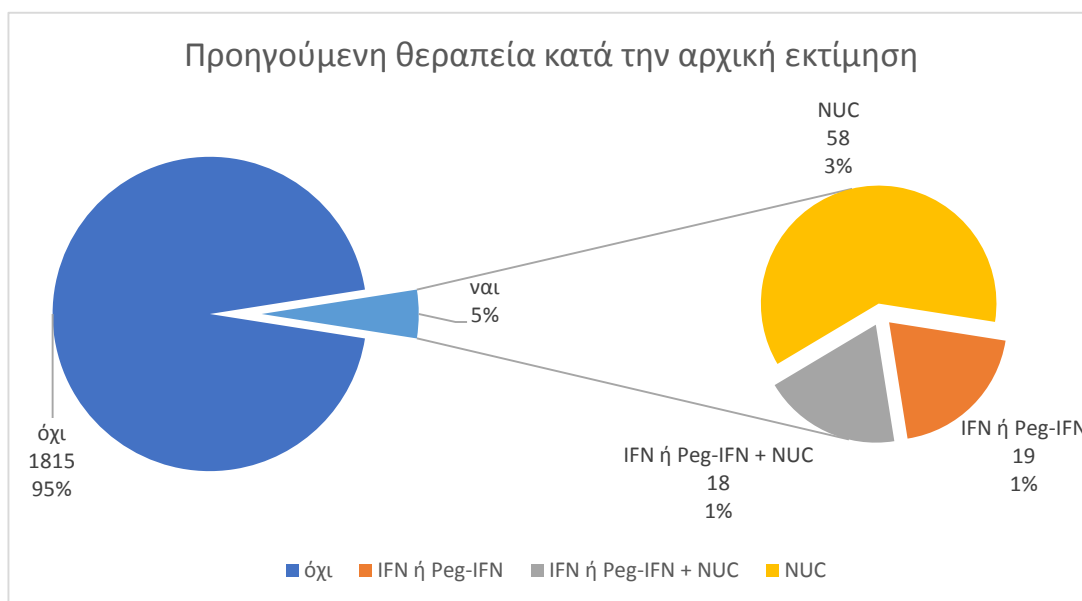
Σχετικά με την κλινική φάση της λοίμωξης κατά την πρώτη εκτίμηση στο ηπατολογικό ιατρείο, 1314/1910 (68.8%) ασθενείς χαρακτηριζόταν με χρόνια λοίμωξη (ή αλλιώς χρόνια ανενεργοί φορείς). Αντίθετα, 415/1910 (21.7%) ασθενείς χαρακτηρίστηκαν με χρόνια ηπατίτιδα. Τέλος, 105 (5.5%) ήταν ήδη κίρρωτικοί κατά το αρχικό στάδιο με αντιρροπούμενο στάδιο αυτής, 11 (0.6%) με ρήξη της αντιρρόπησης και 65 (3.4%) με ηπατοκυτταρικό καρκίνο ήδη κατά την αρχική εκτίμηση (**Εικόνα 6**). Κατά την έναρξη της παρακολούθησης μόνο 31/1910 (1.6%) των ασθενών ήταν ΗΒεΑg (+), ενώ η μέση τιμή  $\pm$  SD του HBV-DNA ήταν 2629644  $\pm$  13291480 IU/ml. Επιπλέον, σε 30/1910 (1.5%) άτομα ανιχνεύθηκε η παρουσία anti-HDV (+).

Βιοψία ήπατος ήταν διαθέσιμη σε 262/1910 ασθενείς (13.7%), στους οποίους η ίνωση ταξινομήθηκε με βάση το σύστημα METAVIR σε καθόλου/ήπια ίνωση (F0-F1) σε 112/262 (42.7%), μέτρια ίνωση (F2) σε 86/262 (32.8%), σοβαρή ίνωση (F3) σε 26/262 (9.9%) και κίρρωση (F4) σε 38/262 (14.5%) (**Εικόνα 7**).

Όσον αφορά το ιστορικό προηγούμενης αντιικής αγωγής, 1815/1910 (95%) δεν είχαν λάβει ποτέ κάποια αντιική θεραπεία στο παρελθόν (naïve ασθενείς), ενώ οι 95/1910 (5%) είχαν λάβει κάποια θεραπεία στο παρελθόν από άλλα κέντρα (19 μονοθεραπεία με κλασική ή Peg-IFN, 18 συνδυασμένη αγωγή με κλασική ή Peg-IFN και NA και 58 μονοθεραπεία με NA) (**Εικόνα 8**). Από αυτούς τους 95 ασθενείς οι 15 (15.8%) είχαν πετύχει βιοχημική και ιολογική ανταπόκριση και βρίσκονταν πλέον εκτός αντιικής θεραπείας, 54 (56.8%) διατηρούσαν βιοχημική και ιολογική ανταπόκριση υπό αγωγή, ενώ 26 (27.4%) δεν είχαν ανταποκριθεί ενώ βρίσκονταν υπό αγωγή. (**Πίνακας 1**).

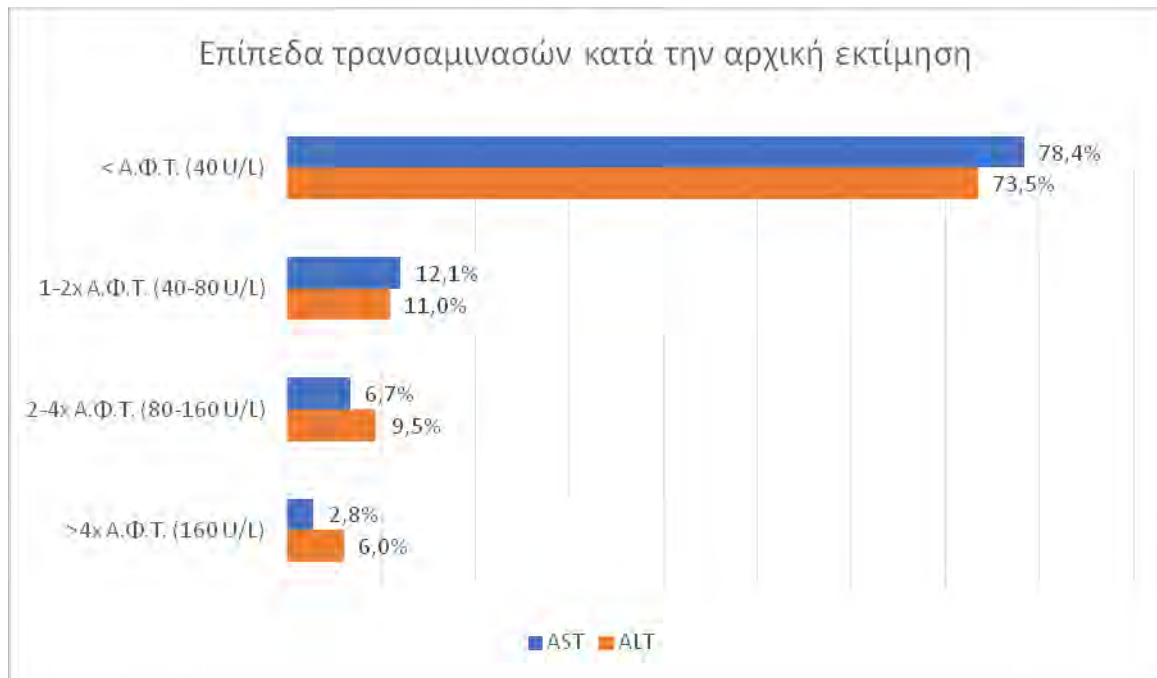


**Εικόνα 7.** Στάδιο ίνωσης με βάση την βιοψία ήπατος κατά την αρχική εκτίμηση με βάση το σύστημα METAVIR (n=262).



**Εικόνα 8.** Ιστορικό αντιικής αγωγής προ της αρχικής εκτίμησης (n=1910).

Οι μέσες τιμές του βασικού εργαστηριακού ελέγχου κατά την αρχική εκτίμηση των ασθενών στο ηπατολογικό ιατρείο παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**. Οι μέσες τιμές ( $\pm$ SD) των τρανσαμινασών ήταν  $46 \pm 138$  U/L για την AST και  $61 \pm 182$  U/L για την ALT. Φυσιολογικές τιμές ALT ( $\leq 40$  U/L) είχε το 73.5% των ασθενών, τιμές 1-2x Α.Φ.Τ. (41-80 U/L) το 11%, τιμές 2-4x Α.Φ.Τ. (80-160 U/L) είχε το 9.5% και τιμές >4x (>160 U/L) το 6%. Ομοίως φυσιολογικές τιμές AST ( $\leq 40$  U/L) είχε το 78.4% των ασθενών, τιμές 1-2x Α.Φ.Τ. (41-80 U/L) το 12.1%, και 2-4x Α.Φ.Τ. (80-160 U/L) είχε το 6.7% και >4x (>160 U/L) το 2.8% (**Εικόνα 9**).



**Εικόνα 9.** Επίπεδα τρανσαμινασών (AST, ALT) κατά την αρχική εκτίμηση στο ιατρείο (n=1910).

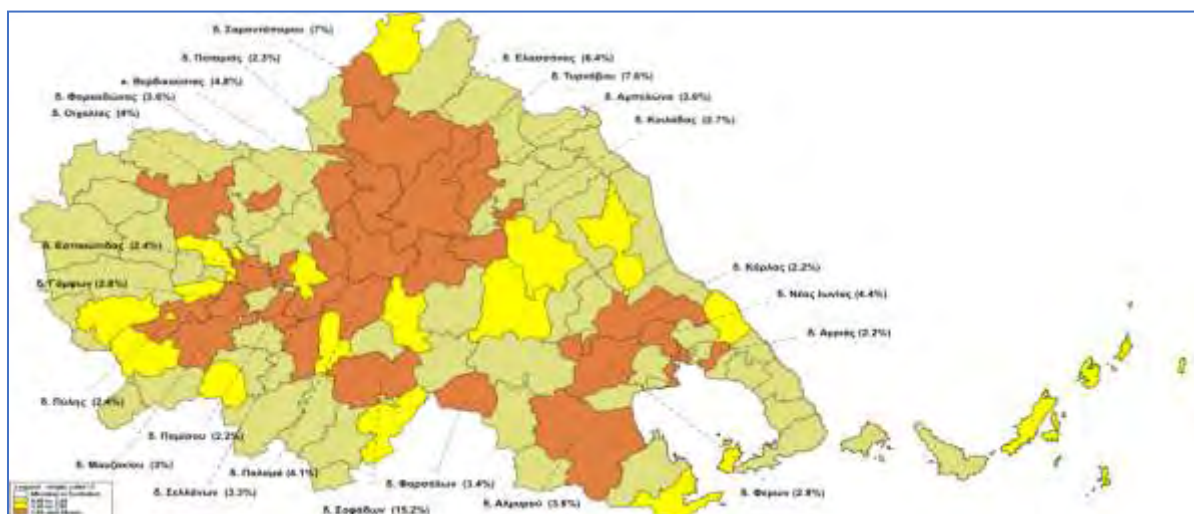
## 4.2 Γεωγραφική κατανομή των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β με καταγωγή από τη Θεσσαλία (n=1632)

Από το σύνολο των ασθενών της μελέτης, 1632 ασθενείς είχαν καταγωγή από τη Θεσσαλία και συγκεκριμένα 978 (59.9%) από το νομό Λάρισας, 269 (16.5%) από το νομό Καρδίτσας, 247 (15.1%) από το Τρικάλων και 138 (8.5%) από το νομό Μαγνησίας (Πίνακας 2).

**Πίνακας 2.** Κατανομή των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β ανά νομό της Θεσσαλίας με βάση την καταγωγή και την κατοικία.

	Καταγωγή	Κατοικία
<b>Ν. Λάρισας</b>	978 (59.9%)	1194 (62.7%)
<b>Ν. Καρδίτσας</b>	269 (16.5%)	263 (13.8%)
<b>Ν. Τρικάλων</b>	247 (15.1%)	243 (12.8%)
<b>Ν. Μαγνησίας</b>	138 (8.5%)	205 (10.5%)
<b>Σύνολο</b>	1632	1905

Στην **Εικόνα 10** παρουσιάζεται το ποσοστό των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β με καταγωγή από τους δήμους της Θεσσαλίας, υπολογιζόμενο από το λόγο του αριθμού των ασθενών με καταγωγή από κάθε δήμο προς το συνολικό αριθμό ασθενών από τον αντίστοιχο νομό.



**Εικόνα 10.** Γεωγραφική κατανομή των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β με καταγωγή από τη Θεσσαλία (n=1632). Για τον υπολογισμό των ποσοσθών χρησιμοποιήθηκε ο λόγος των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β από κάθε δήμο προς το συνολικό αριθμό ασθενών με καταγωγή από τον αντίστοιχο νομό της Θεσσαλίας.

Εξαιρώντας τις πρωτεύουσες του κάθε νομού (Λάρισα, Καρδίτσα, Τρίκαλα, Βόλος), ανευρέθηκαν στη συνέχεια οι εξής περιοχές με αυξημένη συχνότητα ασθενών (>95% CI) με χρόνια ηπατίτιδα Β εντός του νομού που ανήκουν οι περιοχές: δήμος Σοφάδων (15.2%), δήμος Καλαμπάκας (14.6%), δήμος Τυρνάβου (7.6%), δήμος Σαρανταπόρου (7.0%), δήμος Ελασσόνας (6.4%), κοινότητα Βερδικούσιας (4.8%), δήμος Νέας Ιωνίας (4.4%), δήμος Παλαμά (4.1%), δήμος Οιχαλίας (4.0%), δήμος Φαρκαδώνας (3.6%), δήμος Αλμυρού (3.6%), δήμος Φαρσάλων (3.4%), δήμος Σελλάνων (3.3%), δήμος Μουζακίου (3%), δήμος Φερών (2.9%), δήμος Γόμφων (2.8%), δήμος Κοιλιάδας (2.7%), δήμος Αμπελώννα (2.6%), δήμος Εστιαιώτιδας (2.4%), δήμος Πύλης (2.4%), δήμος Ποταμιάς (2.3%), δήμος Παμίσου (2.2%), δήμος Κάρλας (2.2%) και δήμος Αγριάς Βόλου (2.2%).

#### **4.3 Γεωγραφική κατανομή των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β με τόπο κατοικία στη Θεσσαλία (n=1905)**

Από το σύνολο των ασθενών της μελέτης, 1905 ασθενείς είχαν μόνιμη κατοικία στη Θεσσαλία και συγκεκριμένα 1194 (62.7%) στο νομό Λάρισας, 263 (13.8%) στο νομό Καρδίτσας, 243 (12.8%) στο νομό Τρικάλων και 205 (10.5%) στο νομό Μαγνησίας (Πίνακας 2).



#### 4.4 Χαρακτηριστικά ασθενών κατά την αρχική εκτίμηση ανάλογα με τη φάση της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β

Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών ανάλογα με τη φάση της λοίμωξης από τον HBV. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις κατηγορίες, δηλαδή χρόνια λοίμωξη από τον HBV ή αλλιώς ανενεργοί φορείς (n=1314), ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β χωρίς την παρουσία κίρρωσης (n=415) και ασθενείς με κίρρωση/ΗΚΚ.

**Πίνακας 3.** Χαρακτηριστικά ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β ανάλογα με τη φάση της λοίμωξης (n=1910).

	Χρόνια λοίμωξη (ανενεργοί φορείς) (n=1314)	Χρόνια ηπατίτιδα μη κίρρωτικοί (n=415)	Κίρρωση/ΗΚΚ (n=181)	P-value*	P-value**
<b>Φύλο</b>					
άνδρες	732 (55.7%)	276 (66.5%)	153 (84.5%)	<0.001	<0.001
γυναίκες	582 (44.3%)	139 (33.5%)	28 (15.5%)		
<b>Ηλικία (έτη)</b>	48.5 ± 15.9	50.1 ± 15.5	61.7 ± 10.9	0.189	<0.001
<b>Διάρκεια λοίμωξης (έτη)</b>	41.0 ± 15.2	41.4 ± 16.5	53.4 ± 15.1	1.000	<0.001
<b>BMI (Kg/m2)</b>	26.4 ± 3.3	27.0 ± 3.7	27.2 ± 3.2	0.003	1.000
<b>Αλκοόλ</b>					
ναι	357 (27.2%)	157 (37.8%)	108 (59.7%)	<0.001	0.002
όχι	957 (72.8%)	258 (62.2%)	73 (40.3%)		
<b>Μορφωτικό επίπεδο</b>					
πρωτοβάθμιο <sup>#</sup>	725 (55.2%)	236 (56.9%)	140 (77.3%)	0.267	<0.001
δευτεροβάθμιο	376 (28.6%)	103 (24.8%)	28 (15.5%)		
τριτοβάθμιο	213 (16.2%)	76 (18.3%)	13 (7.2%)		
<b>Εθνικότητα</b>					
Ελληνική	1177 (89.6%)	379 (91.3%)	175 (96.7%)	0.346	0.029
Άλλη	137 (10.4%)	36 (8.7%)	6 (3.3%)		

\*Αφορά σε σύγκριση μεταξύ ασθενών με χρόνια λοίμωξη (ανενεργοί φορείς, n=1314) έναντι μη-κίρρωτικών ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα (n=415). \*\*Αφορά σε σύγκριση μεταξύ μη-κίρρωτικών ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα (n=415) έναντι ασθενών με κίρρωση ± ΗΚΚ (n=181). <sup>#</sup>Συμπεριλαμβάνονται και οι αναλφάβητοι.

Οι μη-κίρρωτικοί ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα συγκριτικά με αυτούς με χρόνια λοίμωξη (ανενεργοί φορείς) ήταν συχνότερα άνδρες (66.5% έναντι 55.7%,  $P<0.001$ ), με μεγαλύτερο BMI ( $27.0 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$  έναντι  $26.4 \pm 3.3 \text{ kg/m}^2$ ,  $P=0.003$ ) και ανέφεραν συχνότερα κατανάλωση αλκοόλ (37.8% έναντι 27.2%,  $P<0.001$ ).

Οι ασθενείς με κίρρωση ± ΗΚΚ συγκριτικά με τους μη-κίρρωτικούς με χρόνια ηπατίτιδα Β ήταν συχνότερα άνδρες (84.5% έναντι 66.5%,  $P<0.001$ ), μεγαλύτερης ηλικίας ( $61.7 \pm 10.9$  έναντι  $50.1 \pm 15.5$  έτη,  $P<0.001$ ), με μεγαλύτερη διάρκεια λοίμωξης ( $53.4 \pm 15.1$  έναντι  $41.4 \pm 16.5$  έτη,  $P<0.001$ ) και τέλος ανέφεραν συχνότερα κατανάλωση αλκοόλ (59.7% έναντι 37.8%,  $P<0.001$ ).



#### 4.5 Διαχρονικές μεταβολές των επιδημιολογικών και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β (περίοδος 1999-2010 έναντι 2011-2016)

Κατά την περίοδο 1999-2010, 1601 άτομα με χρόνια ηπατίτιδα Β εκτιμήθηκαν για πρώτη φορά στο Ιατρείο, ενώ την περίοδο 2011-2016 εκτιμήθηκαν 309 άτομα. Στον **Πίνακα 4** παρουσιάζονται οι διαφορές στα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β, κατά τις περιόδους 1999-2010 και 2011-2016.

**Πίνακας 4.** Διαφορές ασθενών με αρχική εκτίμηση το 1999-2010 (n=1601) συγκριτικά με τους ασθενείς με αρχική εκτίμηση το 2011-2016 (n=309).

	1999-2010 n=1601	2011-2016 n=309	P-value
<b>Φύλο</b>			
άνδρες	972 (60.7%)	189 (61.2%)	0.932
γυναίκες	629 (39.3%)	120 (38.8%)	
<b>Ηλικία (έτη)</b>	49.2 ± 15.6	55.1 ± 16.1	<0.001
<b>Διάρκεια λοίμωξης (έτη)</b>	41.3 ± 15.6	47 ± 16.5	<0.001
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.7 ± 3.4	26.3 ± 3.6	0.037
<b>Αλκοόλ</b>			
ναι	1082 (67.6%)	206 (66.7%)	0.804
όχι	519 (32.4%)	103 (33.3%)	
<b>Πηγές-χρόνος λοίμωξης</b>			
παιδική ηλικία*	912 (57%)	173 (56%)	0.799
αργότερα	689 (43%)	136 (44%)	
<b>Μορφωτικό επίπεδο</b>			
πρωτοβάθμιο <sup>#</sup>	924 (57.7%)	177 (57.3%)	0.460
δευτεροβάθμιο	418 (26.1%)	89 (28.8%)	
τριτοβάθμιο	259 (16.2%)	43 (13.3%)	
<b>Εθνικότητα</b>			
Ελληνική	1472 (91.9%)	259 (83.8%)	<0.001
Άλλη	129 (8.1%)	50 (16.2%)	
<b>Κλινική φάση λοίμωξης</b>			
χρόνια μόλυνση	1100 (68.7%)	214 (69.3%)	0.085
χρόνια ηπατίτιδα	358 (22.4%)	57 (18.4%)	
κίρρωση / ΗΚΚ	143 (8.9%)	38 (12.3%)	
<b>HBeAg</b>			
pos	1574 (98.3%)	305 (98.7%)	0.800

<i>neg</i>	27 (1.7%)	4 (1.3%)	
<b>Στάδιο ίνωσης με βάση τη βιοψία ήπατος (n=262)</b>			
<i>καθόλου/ήπια ίνωση (F0F1)</i>	109 (43.3%)	3 (30%)	0.346
<i>μέτρια ίνωση (F2)</i>	82 (32.5%)	4 (40%)	
<i>σοβαρή ίνωση (F3)</i>	26 (10.3%)	0 (0%)	
<i>κίρρωση (F4)</i>	35 (13.9%)	3 (30%)	
<b>Θεραπεία κατά την αρχική εκτίμηση</b>			
όχι	1529 (95.5%)	286 (92.6%)	0.042
ναι	72 (4.5%)	23 (7.4%)	
<b>Ανταπόκριση στη θεραπεία κατά την αρχική εκτίμηση</b>			
<i>ανταπόκριση εκτός αγωγής</i>	11 (15.3%)	4 (17.4%)	0.065
<i>ανταπόκριση υπό αγωγή</i>	37 (51.4%)	17 (73.9%)	
<i>μη ανταπόκριση υπό αγωγή</i>	24 (33.3%)	2 (8.7%)	
<b>Αιμοπετάλια (/μL)</b>	212405±54015	211485±54037	0.784
<b>INR</b>	1.05±0.18	1.05±0.16	0.963
<b>AST (U/L)</b>	41±69	70±303	0.099
<b>ALT (U/L)</b>	56±98	85±390	0.188
<b>γGT (U/L)</b>	30±34	34±40	0.081
<b>Αλβουμίνη (g/dL)</b>	4.4±0.48	4.4±0.51	0.202
<b>Χολερυθρίνη (mg/dL)</b>	0.9±0.5	1.1±1.7	0.046
<b>AFP (ng/ml)</b>	7.3±118	4.5±10.7	0.687

\*Πηγές-χρόνος λοίμωξης κατά την παιδική ηλικία περιλαμβάνει τις περιπτώσεις ασθενών όπου η μετάδοση συνέβη είτε κάθετα-ενδοοικογενώς είτε με παραδοσιακές πρακτικές (βεντούζες-βελόνες).

Συγκρίνοντας τις δύο περιόδους δεν βρέθηκαν διαφορές όσον αφορά το φύλο των ασθενών, το ιστορικό κατανάλωσης αλκοόλ, τη χρονική περίοδο απόκτησης της λοίμωξης, το μορφωτικό επίπεδο και την οροθετικότητα για το HBeAg.

Επίσης από τις βασικές εργαστηριακές παραμέτρους δεν ανευρέθηκαν διαφορές όσον αφορά τα αιμοπετάλια, το INR, τις τρανσαμινάσες, την γGT, την αλβουμίνη και την AFP. Υπήρξε μία μικρή αύξηση της χολερυθρίνης κατά τη δεύτερη περίοδο ( $1.1 \pm 1.7$  mg/dL έναντι  $0.9 \pm 0.5$  mg/dL,  $P=0.046$ ).

Επιπλέον, από τη σύγκριση των δύο χρονικών περιόδων βρέθηκε ότι οι ασθενείς που εκτιμήθηκαν για πρώτη φορά στο ιατρείο κατά την περίοδο 2011-2016 είχαν μεγαλύτερη ηλικία ( $P<0.001$ ), μεγαλύτερη διάρκεια λοίμωξης ( $P<0.001$ ) και μικρότερο BMI ( $P=0.037$ ), συγκρινόμενοι με τους ασθενείς της περιόδου 1999-2010. Συχνότερη ήταν επίσης κατά τη περίοδο 2011-2016 η προσέλευση ασθενών με ξένη εθνικότητα ( $P<0.001$ ).

Παρατηρήθηκε μία τάση αύξησης των ασθενών που είχαν προχωρημένο στάδιο λοίμωξης κατά την αρχική εκτίμηση, δηλαδή ήταν κίρρωτικοί με ή χωρίς ΗΚΚ (12.3% έναντι 8.9%,  $P=0.085$ ). Σχετικά με το στάδιο ίνωσης με βάση τη βιοψία ήπατος δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, αλλά πρέπει να σημειωθεί η μεγάλη μείωση του αριθμού βιοψιών που πραγματοποιήθηκε κατά τη δεύτερη περίοδο (10/309, 3.2%) συγκριτικά με την πρώτη περίοδο (252/1601, 15.8%,  $P<0.001$ ), γεγονός που αποδίδεται στην εφαρμογή μη επεμβατικών μεθόδων εκτίμησης της ηπατικής ίνωσης όπως είναι η ελαστογραφία ήπατος.

Επίσης, διαπιστώθηκε μία αύξηση των ασθενών που λάμβαναν ήδη ή είχαν λάβει ειδική αντιική θεραπεία σε άλλο κέντρο προ της εκτίμησης στο Ιατρείο μας (23/309, 7.4% έναντι 72/1601, 4.5%,  $P=0.042$ ). Παρατηρήθηκε μία τάση μείωσης του ποσοστού μη ανταποκριθέντων ασθενών, ενώ λάμβαναν ήδη αντιική θεραπεία 2/23 (8.7%) έναντι 24/72 (33.3%).

#### 4.6 Έκβαση των ασθενών - προγνωστικά κριτήρια

Οι ασθενείς στο σύνολό τους (n=1910) παρακολούθηθηκαν στο Εξωτερικό Ηπατολογικό Ιατρείο και την Παθολογική Κλινική του Π.Θ. για μέσο χρονικό διάστημα  $7.3 \pm 4.6$  έτη.

##### 4.6.1 Απώλεια του αντιγόνου επιφανείας κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (n=1910)

Κατά την διάρκεια της παρακολούθησης απώλεια του HBsAg παρατηρήθηκε σε 161/1910 (8.4%) ασθενείς. Το ποσοστό απώλειας του HBsAg στο 5<sup>ο</sup>, 10<sup>ο</sup> και 15<sup>ο</sup> έτος της παρακολούθησης ήταν 3.7%, 9.6% και 20.4% αντίστοιχα (**Εικόνα 12**).



**Εικόνα 12.** Αθροιστική πιθανότητα απώλειας του HBsAg κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (n=1910).

Στον Πίνακα 5 φαίνεται ότι οι ασθενείς που απώλεσαν το HBsAg χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερο αριθμό αιμοπεταλίων ( $P < 0.001$ ), καθώς επίσης διαπιστώθηκε στατιστική τάση για αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών και μειωμένα επίπεδα γGT κατά την αρχική εκτίμηση.

**Πίνακας 5.** Χαρακτηριστικά ασθενών που παρουσίασαν απώλεια του αντιγόνου επιφανείας (HBsAg) κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

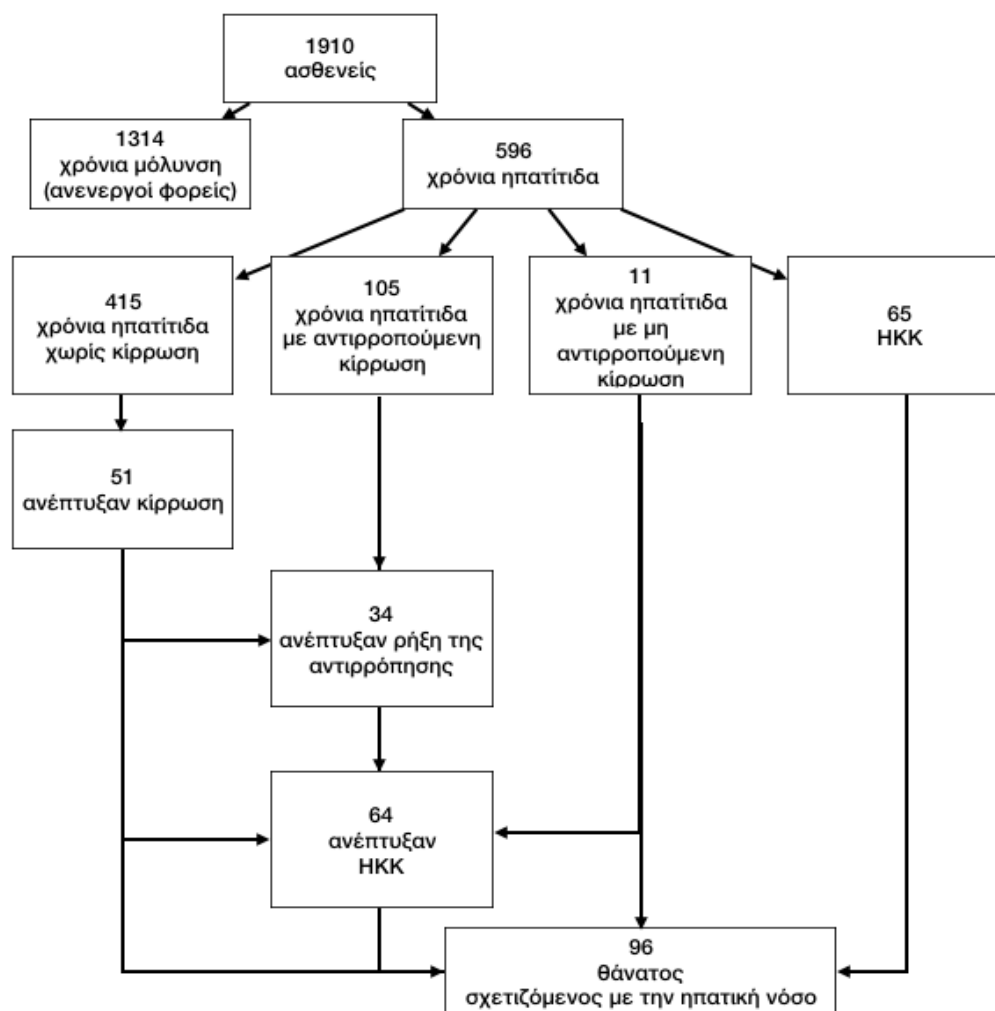
Χαρακτηριστικά ασθενών	απώλεια HBsAg		P-value
	ναι (n=161)	όχι (1749)	
<b>Φύλο</b>			
άνδρες	95 (59%)	1066 (60.9%)	0.690
γυναίκες	66 (41%)	683 (39.1%)	
<b>Ηλικία (έτη)</b>	50.6 ± 13.1	50.1 ± 16.1	0.668
<b>Διάρκεια λοίμωξης (έτη)</b>	40.5 ± 16.2	42.4 ± 15.8	0.147
<b>Αιμοπετάλια (/μL)</b>	224995 ± 48716	211084 ± 54329	<0.001
<b>INR</b>	1.04 ± 0.14	1.05 ± 0.18	0.251
<b>AST (U/L)</b>	96 ± 405	41 ± 73	0.089
<b>ALT (U/L)</b>	134 ± 543	54 ± 91	0.065
<b>γGT (U/L)</b>	27 ± 25	31 ± 36	0.064
<b>Αλβουμίνη (g/dL)</b>	4.5 ± 0.4	4.4 ± 0.5	0.472
<b>Χολερυθρίνη (mg/dL)</b>	1.05 ± 1.8	0.9 ± 0.7	0.362
<b>HBV DNA (IU/ml)</b>	1964834 ± 5035538	2696543 ± 13853718	0.717
<b>Θεραπεία με ιντερφερόνη*</b>			
ναι	19 (11.8%)	148 (8.5%)	0.197
όχι	142 (88.2%)	1601 (91.5%)	

\*Η θεραπεία με ιντερφερόνη αφορά είτε προ είτε μετά την έναρξη παρακολούθησης στο κέντρο μας.

#### 4.6.2 Συνολική έκβαση των ασθενών (Περίγραμμα)

Κανένας από τους 1314 ασθενείς οι οποίοι χαρακτηρίστηκαν εξαρχής ως ανενεργοί φορείς, δεν παρουσίασε πρόοδο σε χρόνια ηπατίτιδα Β καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησής τους ( $6.9 \pm 4.3$  έτη). Δεν συνέβη κανένα συμβάν που να σχετιζόταν με την ηπατική νόσο, οπότε και εξαιρέθηκαν από την περαιτέρω στατιστική ανάλυση.

Οι υπόλοιποι 596 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (με ή χωρίς κίρρωση/ΗΚΚ) παρακολουθήθηκαν για μέσο χρονικό διάστημα  $8.3 \pm 5.1$  έτη και στην ομάδα αυτή πραγματοποιήθηκε περαιτέρω ανάλυση σχετικά με την έκβασή τους και την αναζήτηση προγνωστικών παραγόντων.



**Εικόνα 13.** Περίγραμμα ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β που παρακολουθήθηκαν στο κέντρο μας ( $n=596$ ).

Από τους 596 ασθενείς, κίρρωση αναπτύχθηκε σε 51 άτομα, ρήξη της αντιρρόπησης παρουσιάστηκε σε 34 άτομα, ΗΚΚ αναπτύχθηκε σε 64 άτομα και τελικά 96 ασθενείς απεβίωσαν λόγω της ηπατικής νόσου (**Εικόνα 13**). Στον **Πίνακα 6** παρουσιάζονται τα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα κατά την αρχική εκτίμηση.

**Πίνακας 6.** Κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα κατά την αρχική εκτίμηση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β (n=596).

Χαρακτηριστικά ασθενών (n=596)	n (%) ή μέση τιμή ±SD
<b>Φύλο</b>	
άνδρες	429 (72%)
γυναίκες	167 (28%)
<b>Ηλικία (έτη)</b>	53.7 ± 15.2
<b>Διάρκεια λοίμωξης (έτη)</b>	45.0 ± 17
<b>Δείκτης μάζας σώματος (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.1 ± 3.5
<b>Αλκοόλ κατά την αρχική εκτίμηση</b>	
ναι	265 (44.5%)
όχι	331 (55.5%)
<b>Αιμοπετάλια (/μL)</b>	188683 ± 64543
<b>INR</b>	1.11 ± 0.21
<b>AST (U/L)</b>	97 ± 239
<b>ALT (U/L)</b>	138 ± 312
<b>γGT (U/L)</b>	50 ± 58
<b>Αλβουμίνη (g/dL)</b>	4.2 ± 0.6
<b>Χολερυθρίνη (mg/dL)</b>	1.2 ± 0.5
<b>AFP (ng/mL)</b>	16.3 ± 3.6
<b>HBV DNA* (IU/ml)</b>	3041552 ± 14281632

#### 4.6.3 Θεραπεία και ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, 529/596 (88.8%) ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β έλαβαν οποιαδήποτε αντιική θεραπεία (IFN ή νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα ή συνδυασμό τους). Οι υπόλοιποι 67 δεν έλαβαν θεραπεία λόγω προσωπικής επιθυμίας των ίδιων, κακής συμμόρφωσης και έλλειψη ασφάλισης.

Αγωγή με IFN ή Peg-IFN έλαβαν 138 άτομα, εκ των οποίων 31/138 (22.5%) ανταποκρίθηκαν στην αγωγή, ενώ νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα έλαβαν οι 516

ασθενείς. Από τα 529 άτομα που έλαβαν οποιαδήποτε αντιική αγωγή, οι 214/529 (40.5%) παρουσίασαν ένα τουλάχιστον επεισόδιο ιολογικής διαφυγής κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, ενώ 204/529 (38.6%) ένα τουλάχιστον επεισόδιο βιοχημικής υποτροπής (Πίνακας 7).

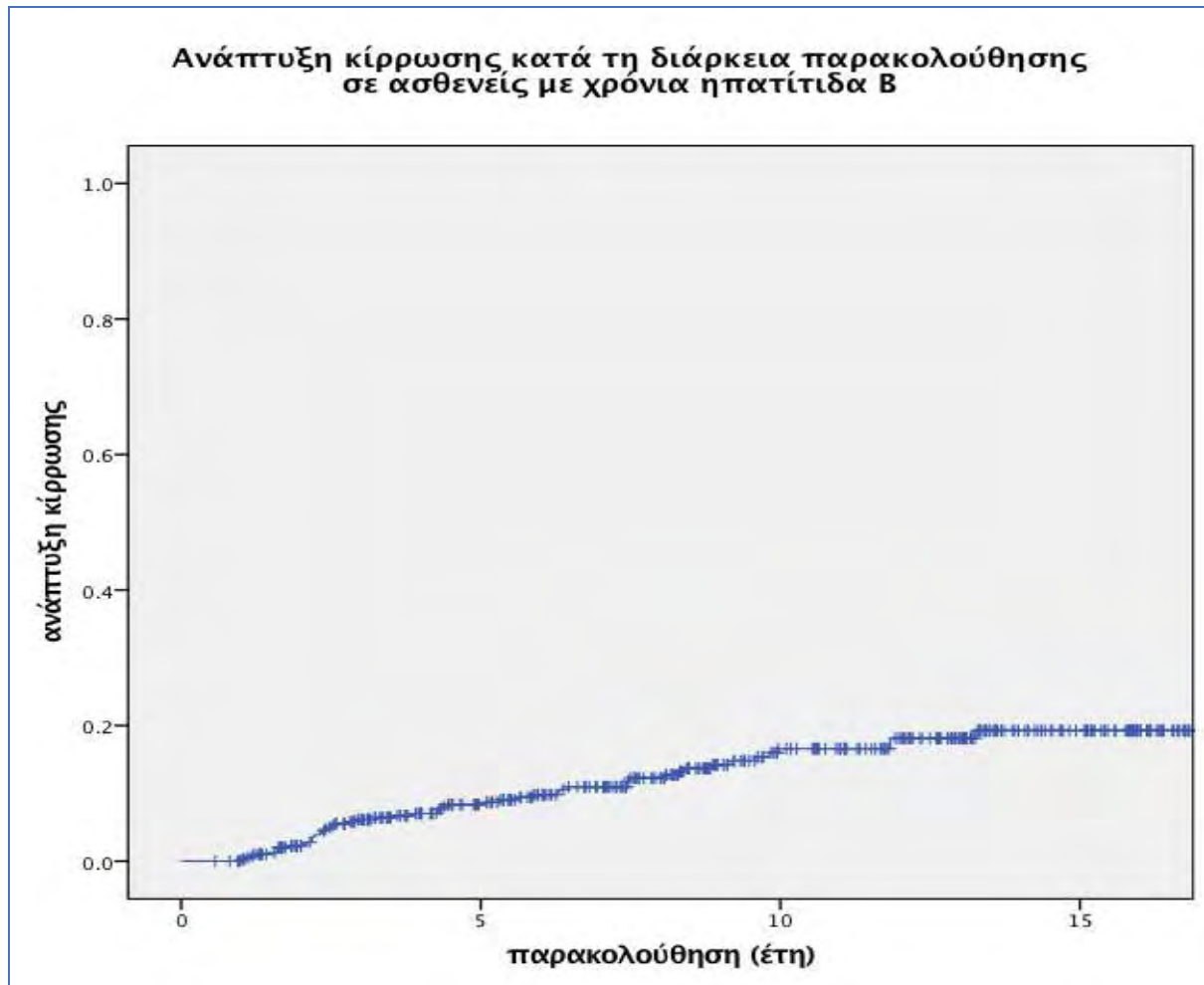
**Πίνακας 7.** Θεραπευτικά σχήματα ασθενών και ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

<b>Αντιική θεραπεία με IFN ή Peg-IFN ή νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα ή συνδυασμό</b>	
<i>ναι</i>	529 (88.8%)
<i>όχι</i>	67 (11.2%)
<b>IFN ή Peg-IFN θεραπεία</b>	
<i>ναι</i>	138 (23.2%)
<i>όχι</i>	458 (76.8%)
<b>Ανταπόκριση στην IFN ή Peg-IFN (n=138)</b>	
<i>ναι</i>	31 (22.5%)
<i>όχι</i>	107 (77.5%)
<b>Νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα</b>	
<i>ναι</i>	516 (86.6%)
<i>όχι</i>	80 (13.4%)
<b>Ιολογική διαφυγή (n=529)</b>	
<i>ναι</i>	214 (40.5%)
<i>όχι</i>	315 (59.5%)
<b>Βιοχημική υποτροπή (n=529)</b>	
<i>ναι</i>	204 (38.6%)
<i>όχι</i>	325 (61.4%)
<b>Ανταπόκριση κατά τη τελευταία εκτίμηση (n=529)</b>	
<i>ναι</i>	519 (98.1%)
<i>όχι</i>	10 (1.9%)



#### 4.6.4 Ανάπτυξη κίρρωσης σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (n=415)

Από τους 415 μη κίρρωτικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β κατά την έναρξη της παρακολούθησης, 51/415 (12.3%) ανέπτυξαν κίρρωση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (μέση παρακολούθηση  $9.5 \pm 4.8$  έτη). Η αθροιστική επίπτωση πιθανότητας εμφάνισης κίρρωσης στο 1<sup>ο</sup>, 5<sup>ο</sup>, 10<sup>ο</sup> και 15<sup>ο</sup> έτος παρακολούθησης ήταν αντίστοιχα 0.2%, 8.3%, 15.3% και 17.5% (Εικόνα 14).



**Εικόνα 14.** Αθροιστική επίπτωση πιθανότητας ανάπτυξης κίρρωσης σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (n=415).

Από την μονοπαραγοντική ανάλυση το άρρεν φύλο, η αυξημένη ηλικία, η μεγαλύτερη διάρκεια λοίμωξης, το αυξημένο BMI, η κατανάλωση αλκοόλ, ο μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, η αυξημένη γGT και η ιολογική διαφυγή κατά τη διάρκεια της θεραπείας συσχετίστηκαν θετικά με την πρόοδο της νόσου σε κίρρωση. Επίσης, τάση διαπιστώθηκε με τα αυξημένα επίπεδα INR και τα χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης (Πίνακας 8).

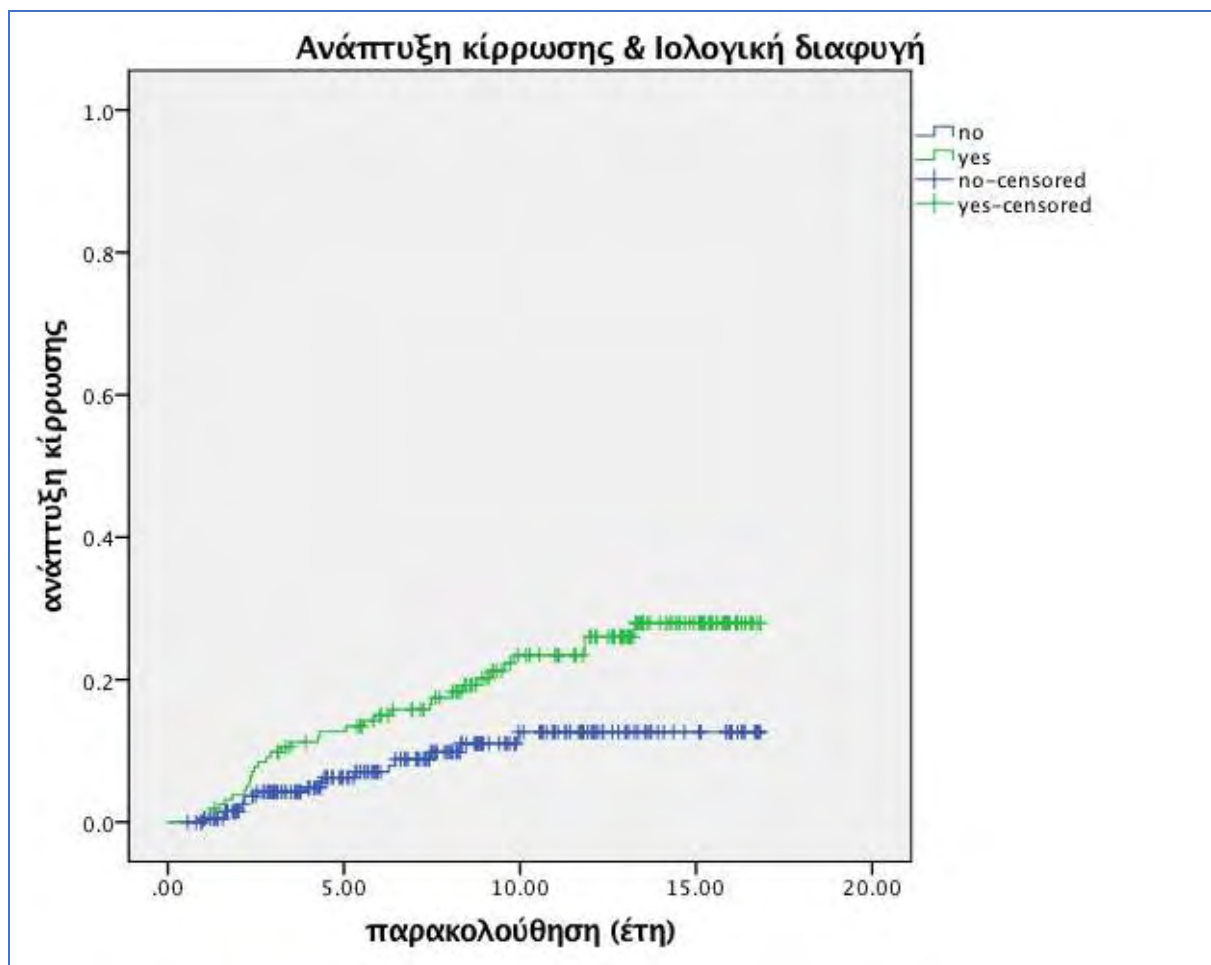
Από την πολυπαραγοντική ανάλυση, τα επίπεδα γGT (P=0.019) και η ιολογική διαφυγή κατά τη διάρκεια της θεραπείας (P=0.004) παρέμειναν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες εξέλιξης σε κίρρωση, ενώ διατηρήθηκε μία τάση για το αυξημένο BMI (P=0.057) (Πίνακας 8 και Εικόνα 15).

**Πίνακας 8.** Προγνωστικοί παράγοντες ανάπτυξης κίρρωσης σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (n=415).

	Μονοπαραγοντική ανάλυση				Πολυπαραγοντική ανάλυση			
	HR	95%CI		P	HR	95%CI		P
<b>Άρρεν φύλο</b>	2.15 9	1.081	4.311	0.029	2.044	0.870	4.800	0.101
<b>Ηλικία</b>	1.04 1	1.019	1.063	<0.01	1.021	0.987	1.057	0.224
<b>Διάρκεια λοίμωξης</b>	1.03 2	1.012	1.051	0.001	1.020	0.992	1.048	0.164
<b>BMI</b>	1.09 4	1.026	1.168	0.006	1.072	0.998	1.150	0.057
<b>Αλκοόλ</b>	1.98 4	1.143	3.444	0.015	1.109	0.563	2.183	0.766
<b>Αιμοπετάλια*</b>	0.11 1	0.036	0.342	<0.00 1	0.555	0.084	3.665	0.541
<b>INR</b>	2.34 9	0.880	6.271	0.088	-	-	-	-
<b>AST</b>	1.00 0	0.999	1.001	0.869	-	-	-	-
<b>ALT</b>	1.00 0	0.998	1.001	0.770	-	-	-	-
<b>γGT</b>	1.00 6	1.003	1.009	<0.00 1	1.006	1.001	1.011	0.019
<b>Αλβουμίνη</b>	0.63 2	0.396	1.009	0.055	0.850	0.486	1.486	0.568
<b>Χολερυθρίνη</b>	1.03	0.833	1.277	0.777	1.732	0.533	5.625	0.361

	Μονοπαραγοντική ανάλυση			Πολυπαραγοντική ανάλυση		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
	1					
HBV DNA*	1.14 0	0.911 1.425	0.252	-	-	-
Ιολογική διαφυγή κατά τη θεραπεία	2.01 4	1.121 3.618	0.019	2.558	1.361 4.809	0.004
Βιοχημική υποτροπή κατά τη θεραπεία	1.56 0	0.892 2.728	0.119	-	-	-

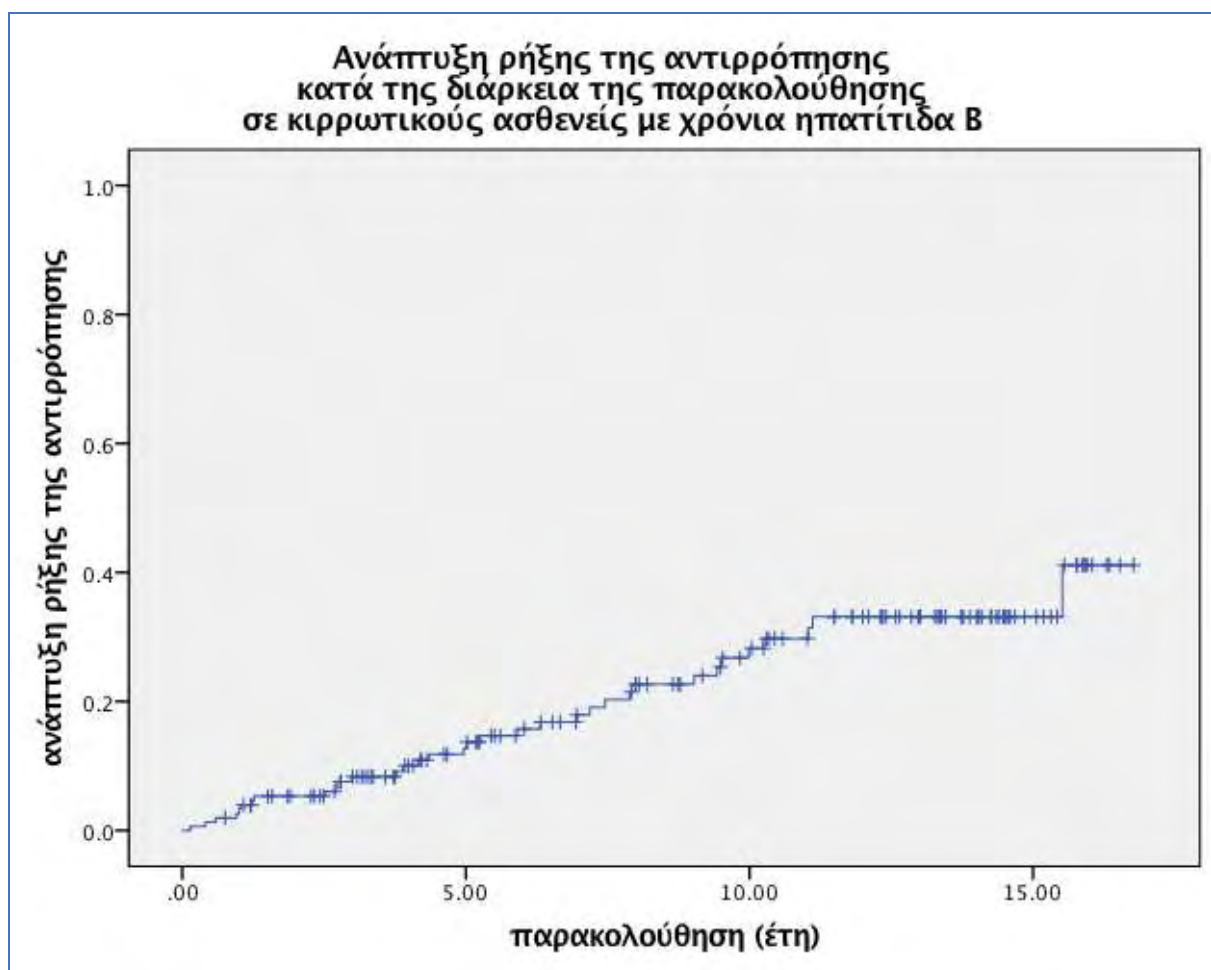
\*Κατόπιν λογαριθμικής τροποποίησης.



**Εικόνα 15.** Ανάπτυξη κίρρωσης σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β σε σχέση με την ανάπτυξη ιολογικής διαφυγής κατά τη θεραπεία. Ασθενείς με ιολογική διαφυγή παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε κίρρωση (HR: 2.6, 95%CI: 1.4-4.8, P=0.004).

#### 4.6.5 Ανάπτυξη ρήξης της αντιρρόπησης σε κίρρωτικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (n=156)

Από τους 156 ασθενείς που είτε ήταν κίρρωτικοί (χωρίς ΗΚΚ) κατά την αρχική εκτίμηση στο ιατρείο (n=105) είτε ανέπτυξαν κίρρωση κατά τη διάρκεια παρακολούθησης (n=51), συνολικά 34/156 (21.8%) παρουσίασαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο ρήξης της αντιρρόπησης κατά τη διάρκεια αυτής (μέση παρακολούθηση 9.4 ± 4.9 έτη). Η αθροιστική επίπτωση πιθανότητας εμφάνισης ρήξης της αντιρρόπησης επί εδάφους κίρρωσης στο 1<sup>ο</sup>, 5<sup>ο</sup>, 10<sup>ο</sup> και 15<sup>ο</sup> έτος παρακολούθησης ήταν 3.2%, 12.8%, 24.6% και 28.2% αντίστοιχα (**Εικόνα 16**).



**Εικόνα 16.** Αθροιστική επίπτωση πιθανότητας ανάπτυξης ρήξης της αντιρρόπησης σε κίρρωτικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (n=156).

Από την μονοπαραγοντική ανάλυση, η κατανάλωση αλκοόλ και τα χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης συσχετίστηκαν θετικά με την εξέλιξη σε ρήξη της αντιρρόπησης (**Πίνακας 9**).

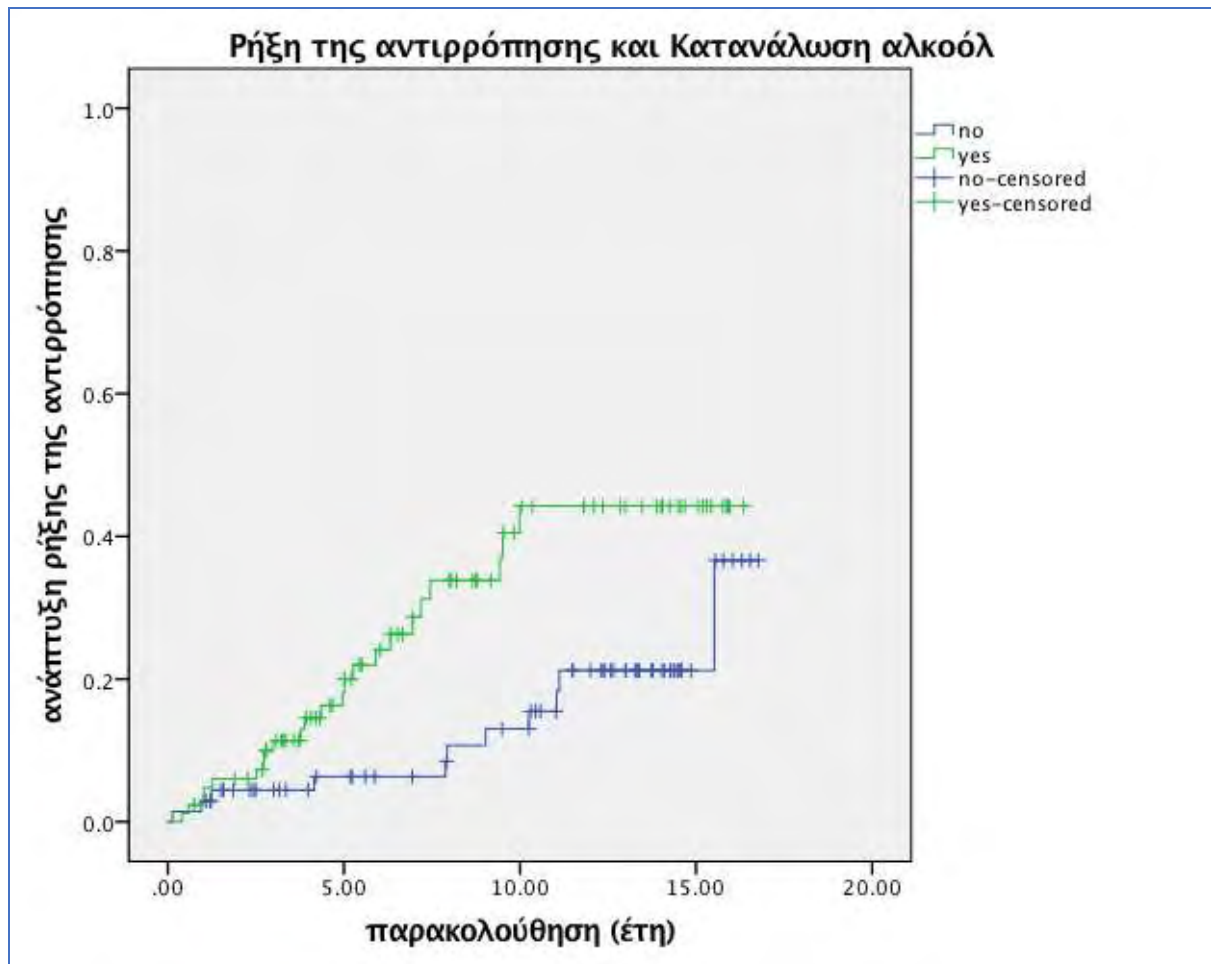
Από την πολυπαραγοντική ανάλυση, τα επίπεδα αλβουμίνης παρέμειναν ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας εξέλιξης σε ρήξη της αντιρρόπησης (P=0.014), ενώ διατηρήθηκε μία στατιστική τάση για την κατανάλωση αλκοόλ (P=0.055) (Πίνακας 9 και Εικόνα 17).

**Πίνακας 9.** Προγνωστικοί παράγοντες ανάπτυξης ρήξης της αντιρρόπησης σε κίρρωτικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (n=156).

	Μονοπαραγοντική ανάλυση				Πολυπαραγοντική ανάλυση			
	HR	95%CI		P	HR	95%CI		P
<b>Άρρεν φύλο</b>	0.92 7	0.403	2.132	0.859	-	-	-	-
<b>Ηλικία</b>	0.99 4	0.961	1.028	0.994	-	-	-	-
<b>Διάρκεια λοίμωξης</b>	1.00 1	0.978	1.023	0.962	-	-	-	-
<b>BMI</b>	0.94 9	0.854	1.055	0.332	-	-	-	-
<b>Αλκοόλ</b>	2.13 8	1.037	4.405	0.039	2.036	0.985	4.206	0.055
<b>Αιμοπετάλια*</b>	0.66 9	0.058	7.656	0.746	-	-	-	-
<b>INR</b>	0.52 8	0.065	4.258	0.549	-	-	-	-
<b>AST</b>	1.00 2	0.999	1.005	0.256	-	-	-	-
<b>ALT</b>	1.00 1	0.998	1.004	0.461	-	-	-	-
<b>γGT</b>	1.00 0	0.996	1.005	0.852	-	-	-	-
<b>Αλβουμίνη</b>	0.37 0	0.173	0.789	0.010	0.389	0.183	0.827	0.014
<b>Χολερυθρίνη</b>	1.22	0.793	1.880	0.364	-	-	-	-

	Μονοπαραγοντική ανάλυση			Πολυπαραγοντική ανάλυση		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
	1					
HBV DNA*	1.08 3	0.822 1.426	0.570	-	-	-
Ιολογική διαφυγή κατά τη θεραπεία	0.93 6	0.454 1.928	0.857	-	-	-
Βιοχημική υποτροπή κατά τη θεραπεία	1.13 1	0.551 2.323	0.737	-	-	-

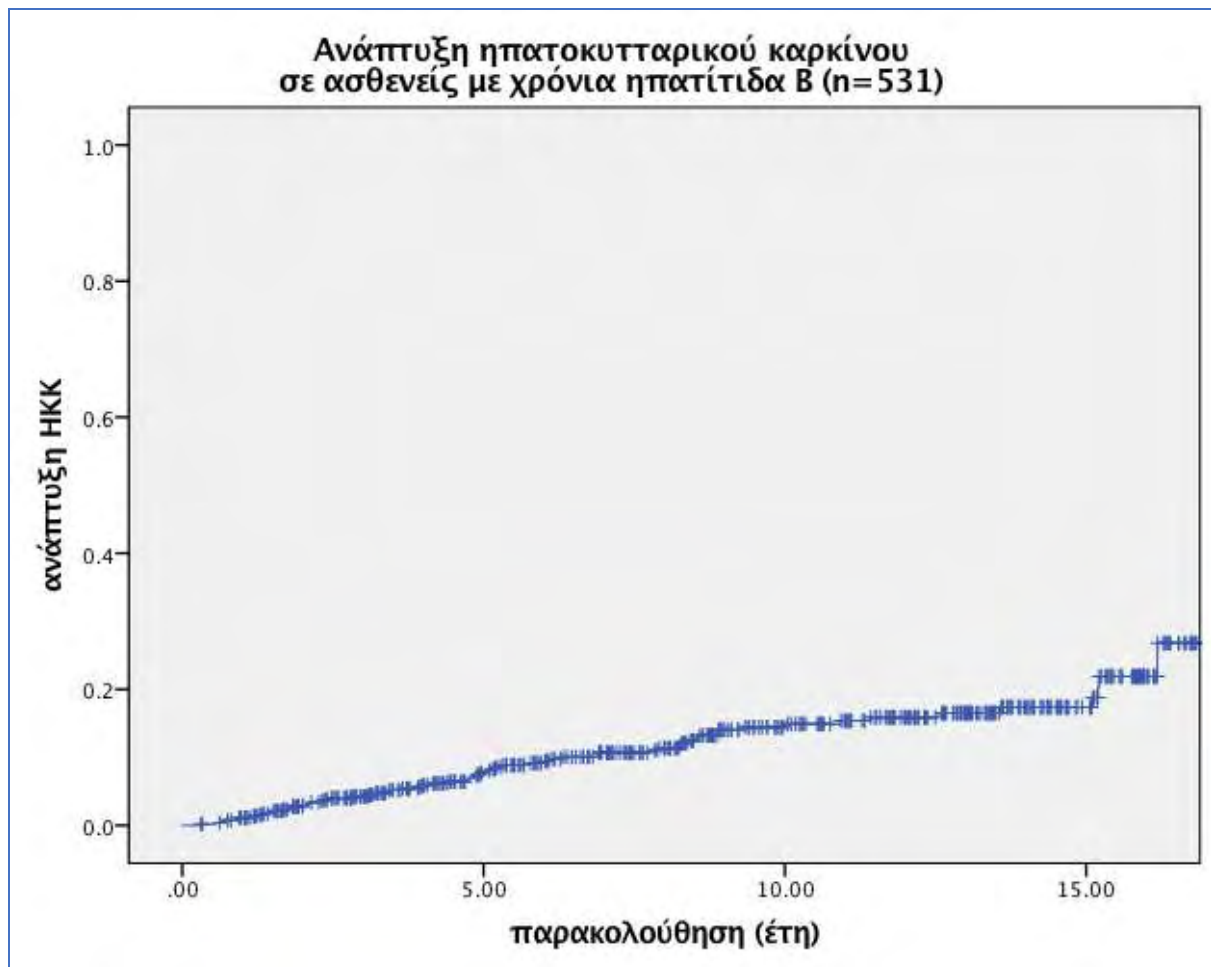
\*Κατόπιν λογαριθμικής τροποποίησης.



**Εικόνα 17.** Ανάπτυξη ρήξης της αντιρρόπησης σε κίρρωτικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β σε σχέση με το ιστορικό κατανάλωσης αλκοόλ προ της αρχικής εκτίμησης. Ασθενείς με κατανάλωση αλκοόλ παρουσίασαν στατιστική τάση αυξημένου κινδύνου ρήξης της αντιρρόπησης (HR: 2.0, 95%CI: 0.9-4.2, P=0.055).

#### 4.6.6 Ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ανεξάρτητα από την παρουσία κίρρωσης κατά την αρχική εκτίμηση (n=531)

Από τους 531 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β χωρίς ΗΚΚ και ανεξάρτητα από την παρουσία κίρρωσης κατά την αρχική εκτίμηση, 64/531 (12.1%) ανέπτυξαν ΗΚΚ κατά τη διάρκεια παρακολούθησης (μέση παρακολούθηση  $9 \pm 4.9$  έτη). Η αθροιστική επίπτωση εμφάνισης ΗΚΚ στο 1<sup>ο</sup>, 5<sup>ο</sup>, 10<sup>ο</sup> και 15<sup>ο</sup> έτος παρακολούθησης ήταν 1.1%, 7.7%, 13.8% και 15.9% αντίστοιχα (Εικόνα 18).



**Εικόνα 18.** Αθροιστική επίπτωση πιθανότητας ανάπτυξης ΗΚΚ σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β με ή χωρίς κίρρωση (n=531).

Από την μονοπαραγοντική ανάλυση, η αυξημένη ηλικία και διάρκεια λοίμωξης, η παρουσία κίρρωσης, τα χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων και αλβουμίνης και τα αυξημένα επίπεδα INR συσχετίστηκαν θετικά με την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Επίσης στατιστική τάση βρέθηκε με το άρρεν φύλο, την κατανάλωση αλκοόλ, την αυξημένη τιμή χολερυθρίνης. Αξιοσημείωτα, τάση επίσης βρέθηκε για

τους ασθενείς που παρουσίασαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο ιολογικής διαφυγής κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Πίνακας 10).

**Πίνακας 10.** Προγνωστικοί παράγοντες ανάπτυξης ΗΚΚ σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (n=531).

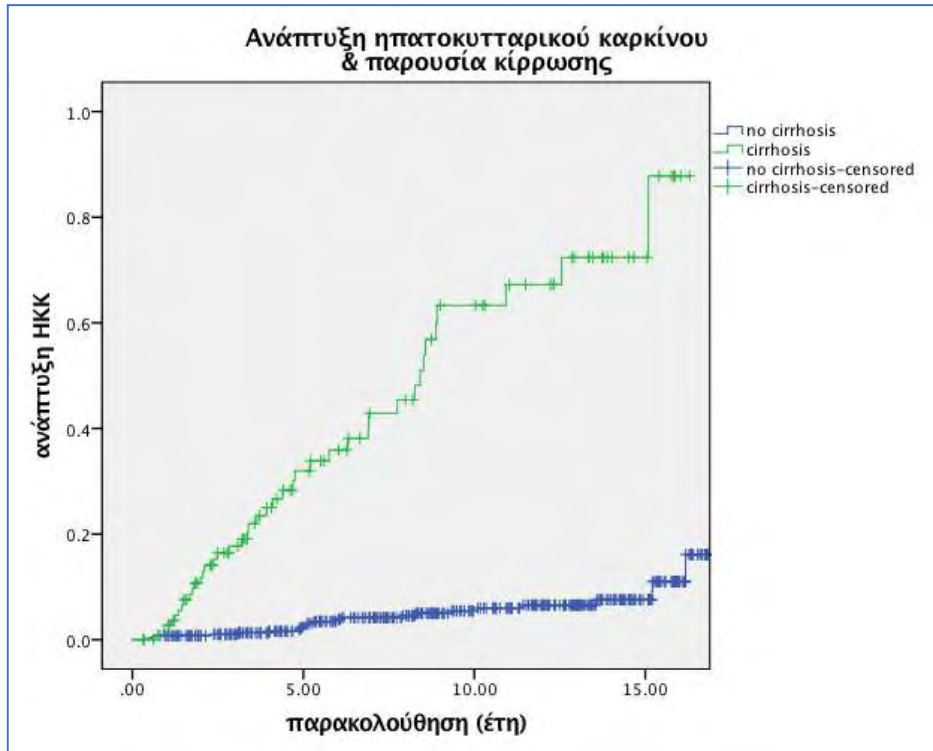
	Μονοπαράγοντική ανάλυση			Πολυπαράγοντική ανάλυση				
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P		
<b>Άρρεν φύλο</b>	1.78 3	0.970	3.278	0.063	1.276	0.676	2.408	0.452
<b>Ηλικία</b>	1.05 8	1.036	1.081	<0.00 1	1.031	0.999	1.065	0.055
<b>Διάρκεια λοίμωξης</b>	1.04 1	1.023	1.059	<0.00 1	1.004	0.982	1.028	0.701
<b>BMI</b>	1.05 0	0.985	1.119	0.131	-	-	-	-
<b>Αλκοόλ</b>	1.62 9	0.996	2.663	0.052	1.448	0.189	11.067	0.722
<b>Κίρρωση</b>	9.94 4	5.936	16.659	<0.00 1	5.571	3.148	9.859	<0.001
<b>Αιμοπετάλια*</b>	0.08 7	0.031	0.241	<0.00 1	0.312	0.062	1.559	0.156
<b>INR</b>	3.15 2	1.443	6.886	<0.00 4	1.096	0.306	3.929	0.888
<b>AST</b>	1.00 0	0.999	1.001	0.700	-	-	-	-
<b>ALT</b>	1.00 0	0.998	1.001	0.624	-	-	-	-
<b>γGT</b>	1.00 3	0.999	1.006	0.104	-	-	-	-
<b>Αλβουμίνη</b>	0.41 8	0.298	0.587	<0.00 1	0.667	0.374	1.190	0.170
<b>Χολερυθρίνη</b>	1.11 5	1.000	1.244	0.05	0.969	0.785	1.197	0.769



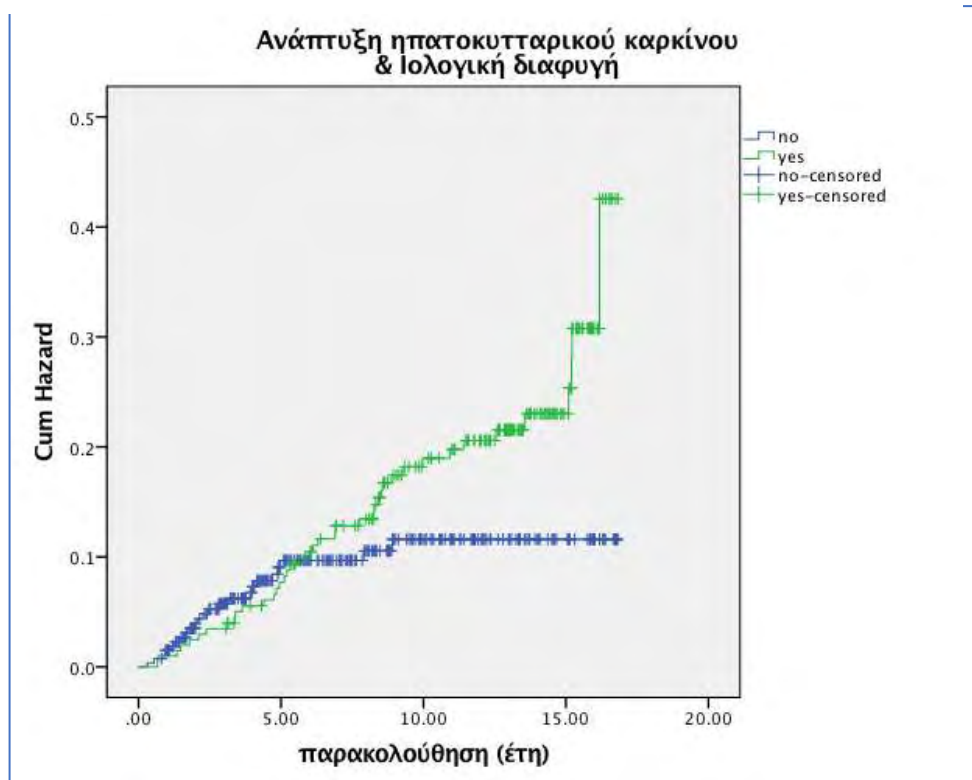
<b>HBV DNA*</b>	1.09 6	0.889	1.350	0.391	-	-	-	-
<b>Ιολογική διαφυγή κατά τη θεραπεία</b>	1.62 8	0.973	2.724	0.064	1.732	1.007	2.980	0.047
<b>Βιοχημική υποτροπή κατά τη θεραπεία</b>	1.30 1	0.789	2.146	0.302	-	-	-	-

\*Κατόπιν λογαριθμικής μετατροπής.

Από την πολυπαραγοντική ανάλυση προέκυψε ότι η παρουσία κίρρωσης ( $P<0.001$ ) και η ιολογική διαφυγή κατά τη διάρκεια της θεραπείας ( $P=0.047$ ) παρέμειναν ως ανεξάρτητοι παράγοντες ανάπτυξης ΗΚΚ (**Πίνακας 10, Εικόνα 19, Εικόνα 20**).



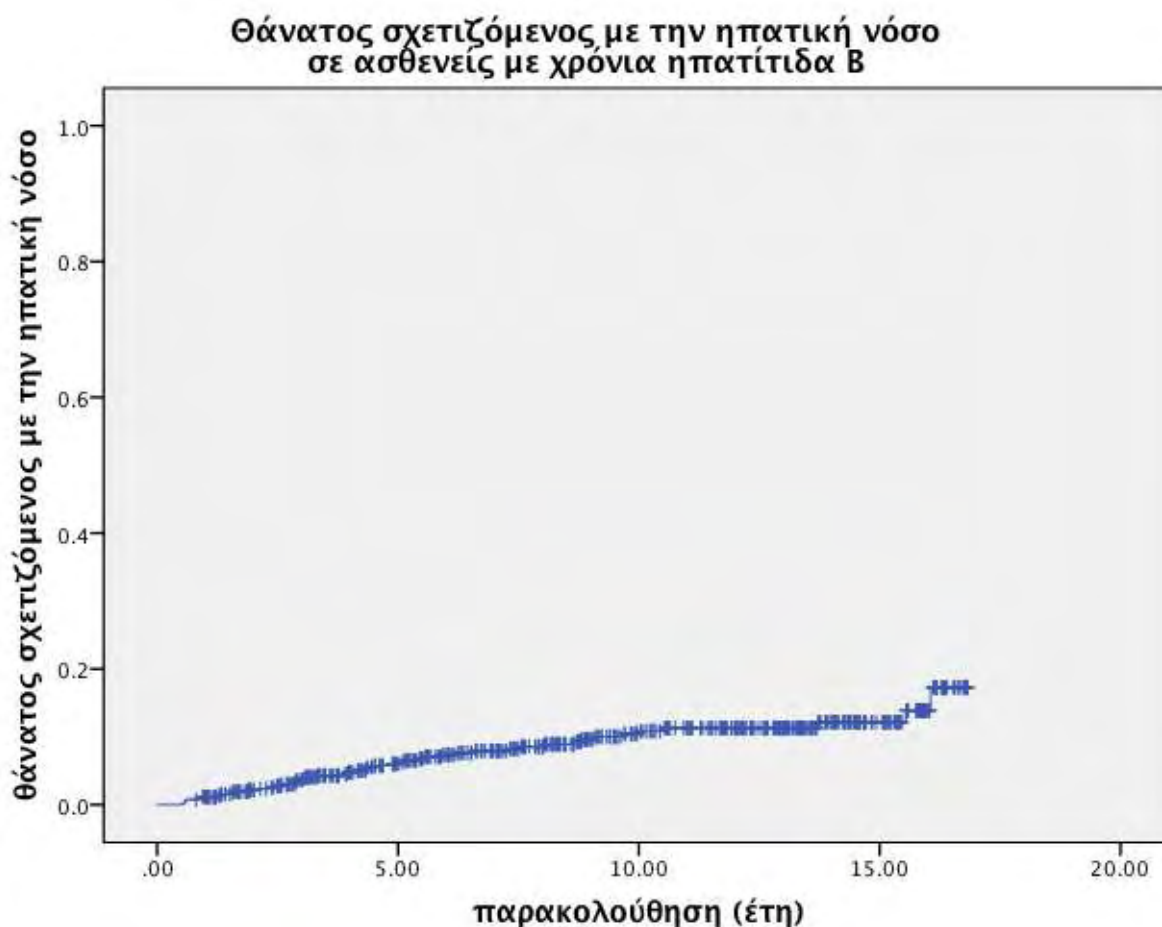
**Εικόνα 19.** Ανάπτυξη ΗΚΚ σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β σε σχέση με την παρουσία ή όχι κίρρωσης κατά την αρχική εκτίμηση. Ασθενείς με κίρρωση παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ (HR: 5.6, 95%CI: 3.1-9.9,  $P < 0.001$ ).



**Εικόνα 20.** Ανάπτυξη ΗΚΚ σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα σε σχέση με την ιολογική διαφυγή κατά τη θεραπεία. Ασθενείς που παρουσίασαν ιολογική διαφυγή κατά τη θεραπεία παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ (HR: 1.7, 95%CI: 1.01-2.98,  $P = 0.047$ ).

#### 4.6.7 Θάνατος σχετιζόμενος με την ηπατική νόσο σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (n=596)

Από τους 531 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β χωρίς ΗΚΚ και ανεξάρτητα από την παρουσία κίρρωσης κατά την αρχική εκτίμηση, 47/531 (8.9%) απεβίωσαν λόγω της ηπατικής νόσου κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (μέση παρακολούθηση  $9.0 \pm 4.9$  έτη). Η αθροιστική επίπτωση θανάτου σχετιζόμενου με την ηπατική νόσο στο 1<sup>ο</sup>, 5<sup>ο</sup>, 10<sup>ο</sup> και 15<sup>ο</sup> έτος παρακολούθησης ήταν 1.1%, 5.8%, 9.9% και 11.4%, αντίστοιχα (Εικόνα 21).



**Εικόνα 21.** Αθροιστική επίπτωση πιθανότητας θανάτου σχετιζόμενου με την ηπατική νόσο σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β με ή χωρίς κίρρωση και χωρίς την παρουσία ΗΚΚ (n=531).

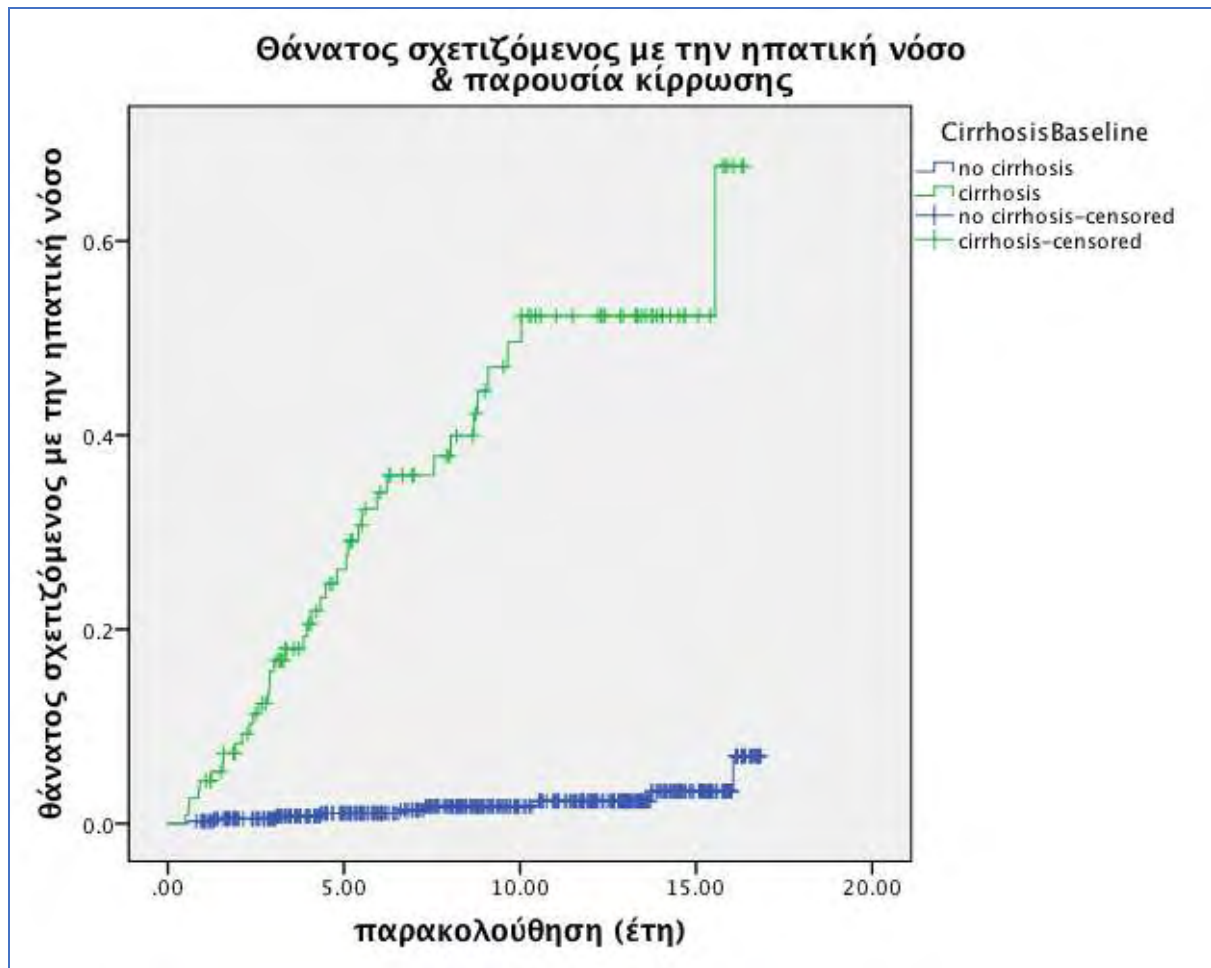
Από την μονοπαραγοντική ανάλυση, η αυξημένη ηλικία και η διάρκεια της λοίμωξης, η κατανάλωση αλκοόλ, η παρουσία κίρρωσης, τα μειωμένα αιμοπετάλια και επίπεδα αλβουμίνης, τα αυξημένα επίπεδα INR, γGT και χολερυθρίνης συσχετίστηκαν θετικά με θάνατο σχετιζόμενο με την ηπατική νόσο (Πίνακας 11).

**Πίνακας 11.** Προγνωστικοί παράγοντες θανάτου σχετιζόμενου με την ηπατική νόσο σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (n=531).

\*Κατόπιν λογαριθμικής μετατροπής

	Μονοπαραγοντική ανάλυση				Πολυπαραγοντική ανάλυση			
	HR	95%CI		P	HR	95%CI		P
Άρρεν φύλο	1.652	0.821	3.321	0.159	-	-	-	-
Ηλικία	1.039	1.015	1.063	0.001	0.970	0.932	1.009	0.126
Διάρκεια λοίμωξης	1.035	1.015	1.056	0.001	1.036	1.036	1.003	0.032
BMI	0.964	0.887	1.048	0.396	-	-	-	-
Αλκοόλ	2.248	1.248	4.050	0.007	1.243	0.649	2.377	0.512
Κίρρωση	19.607	9.443	40.712	<0.001	10.978	4.901	24.592	<0.001
Αιμοπετάλια*	0.084	0.026	0.270	<0.001	0.706	0.119	4.191	0.702
INR	5.401	2.929	9.958	<0.001	2.132	0.675	6.733	0.197
AST	1.000	1.000	1.001	0.126	-	-	-	-
ALT	1.000	0.999	1.001	0.897	-	-	-	-
γGT	1.005	1.002	1.007	<0.001	1.001	0.998	1.004	0.495
Αλβουμίνη	0.285	0.208	0.390	<0.001	0.336	0.181	0.623	0.001
Χολερυθρίνη	1.165	1.073	1.266	<0.001	0.958	0.802	1.145	0.636
HBV DNA*	0.951	0.762	1.186	0.655	-	-	-	-
Ιολογική διαφυγή κατά τη θεραπεία	0.772	0.416	1.434	0.413	-	-	-	-
Βιοχημική υποτροπή κατά τη θεραπεία	0.974	0.525	1.807	0.934	-	-	-	-

Από την πολυπαραγοντική ανάλυση, τελικά μόνο η παρουσία κίρρωσης (P<0.001), η διάρκεια της λοίμωξης (P=0.032) και τα χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης (P=0.001) παρέμειναν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες θανάτου σχετιζόμενου με την ηπατική νόσο (Πίνακας 11, Εικόνα 22).



**Εικόνα 22.** Θάνατος σχετιζόμενος με την ηπατική νόσο σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα σε σχέση με την παρουσία κίρρωσης κατά την αρχική εκτίμηση. Ασθενείς με κίρρωσης παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο θανάτου (HR: 11.0, 95%CI: 4.9-24.6,  $P < 0.001$ ).

#### 4.6.8 Διαχρονικές μεταβολές ανταπόκρισης στη θεραπεία και εξέλιξης της νόσου

Στον Πίνακα 12 παρουσιάζονται οι διαχρονικές μεταβολές όσον αφορά την ανταπόκριση στη θεραπεία αλλά και την εξέλιξη της νόσου. Ορίστηκαν δύο περίοδοι, 1999-2010 και 2011-2016, ανάλογα με την ημερομηνία πρώτης εκτίμησης στο Ηπατολογικό Ιατρείο της Παθολογικής Κλινικής του Π.Θ.

**Πίνακας 12.** Διαχρονικές μεταβολές ανταπόκρισης στη θεραπεία και εξέλιξης της χρόνιας ηπατίτιδας Β κατά τις περιόδους 1999-2010 και 2011-2016.

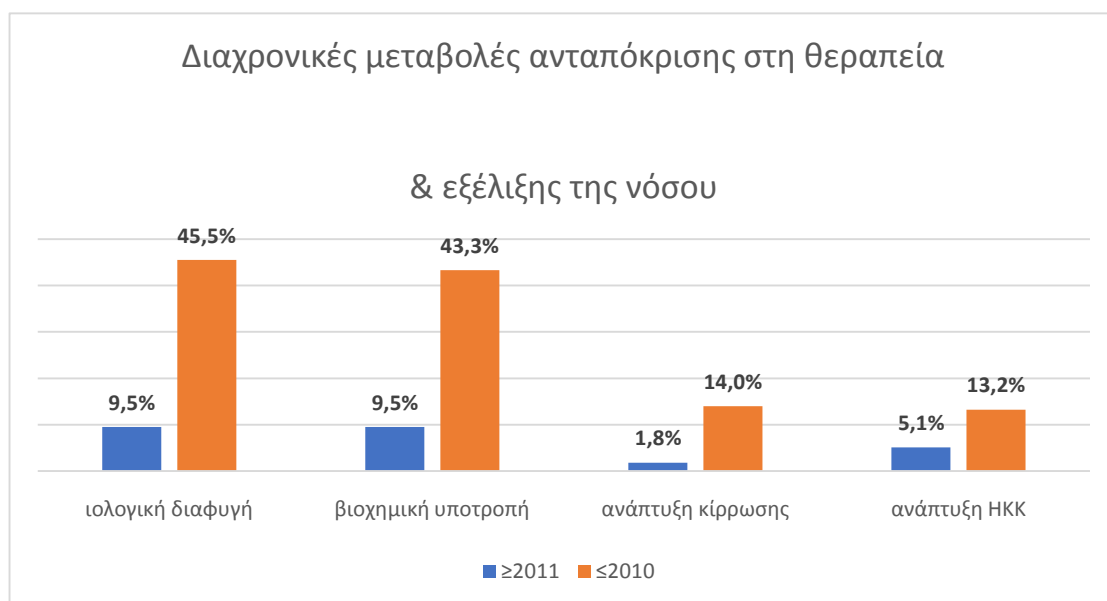
	Έναρξη παρακολούθησης			P
	n	≤ 2010	≥ 2011	
<b>Απώλεια HBsAg</b>	1910 <sup>1</sup>	139/1601 (8.7%)	22/309 (7.1%)	0.428
<b>Ανταπόκριση στην IFN ή Peg-IFN</b>	138 <sup>2</sup>	31/136 (22.8%)	0/2 (0%)	1.000
<b>Ιολογική διαφυγή</b>	529 <sup>3</sup>	207/455 (45.5%)	7/74 (9.5%)	<0.001
<b>Βιοχημική υποτροπή</b>	529 <sup>3</sup>	197/455 (43.3%)	7/74 (9.5%)	<0.001
<b>Ανάπτυξη κίρρωσης</b>	415 <sup>4</sup>	50/358 (14%)	1/56 (1.8%)	0.017
<b>Ανάπτυξη ρήξης της αντιρρόπησης</b>	156 <sup>5</sup>	32/104 (23.5%)	2/20 (10%)	0.218
<b>Ανάπτυξη ΗΚΚ</b>	531 <sup>6</sup>	60/453 (13.2%)	4/78 (5.1%)	0.039
<b>Θάνατος σχετιζόμενος με την ηπατική νόσο</b>	596 <sup>7</sup>	73/501 (14.6%)	17/95 (17.9%)	0.501

<sup>1</sup>Το σύνολο των ασθενών. <sup>2</sup>Οι ασθενείς που έλαβαν ιντερφερόνη. <sup>3</sup>Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα. <sup>4</sup>Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β χωρίς κίρρωση κατά την έναρξη της παρακολούθησης. <sup>5</sup>Οι ασθενείς που ήταν κίρρωτικοί κατά την αρχική εκτίμηση ή ανέπτυξαν κίρρωση κατά τη διάρκεια της

παρακολούθησης. <sup>6</sup>Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β χωρίς ΗΚΚ και ανεξάρτητα από την παρουσία κίρρωσης κατά την αρχική εκτίμηση. <sup>7</sup>Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ανεξάρτητα από την παρουσία κίρρωσης ή/και ΗΚΚ κατά την αρχική εκτίμηση.

Συγκρίνοντας τις δύο περιόδους δεν βρέθηκαν διαφορές όσον αφορά την απώλεια HBsAg, την ανταπόκριση στη θεραπεία με IFN ή Peg-IFN, την ανάπτυξη ρήξης της αντιρρόπησης ή το θάνατο σχετιζόμενο με την ηπατική νόσο (**Πίνακας 12**).

Αντίθετα, οι ασθενείς με έναρξη παρακολούθησης στο κέντρο μας από το 2011 και έπειτα παρουσίαζαν χαμηλότερα ποσοστά ιολογικής διαφυγής (9.5% έναντι 45.5%,  $P<0.001$ ) και βιοχημικής υποτροπής (9.5% έναντι 43.3%,  $P<0.001$ ). Επίσης, σε μικρότερο ποσοστό παρατηρήθηκε πρόοδος της νόσου σε κίρρωση (1.8% έναντι 14%,  $P=0.017$ ) και ανάπτυξη ΗΚΚ (5.1% έναντι 13.2%,  $P=0.039$ ) (**Εικόνα 23**).



**Εικόνα 23.** Διαχρονικές μεταβολές ανταπόκρισης στη θεραπεία και εξέλιξης της νόσου κατά τις περιόδους 1999-2010 και 2011-2016.

## 4.7 Ανάλυση σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β υπό εντεκαβίρη (ETV) τενοφοβίρη (TDF)

### 4.7.1 Επίπτωση και προγνωστικοί παράγοντες ΗΚΚ σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β χωρίς ή με κίρρωση (αντιρροπούμενη) υπό εντεκαβίρη (ETV) ή τενοφοβίρη (TDF)

Στην ανάλυση αυτή συμπεριελήφθησαν 255 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β υπό αγωγή με ETV ή TDF για μέσο χρονικό διάστημα  $6.2 \pm 2.4$  ετών. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ρήξη της αντιρρόπησης ή με ήδη διαγνωσμένο ΗΚΚ κατά τη χρονική φάση έναρξης της αγωγής με ETV ή TDF.

Χρόνια ηπατίτιδα Β χωρίς κίρρωση διαπιστώθηκε σε 196 (76.9%) ασθενείς, ενώ αντιρροπούμενη κίρρωση διαπιστώθηκε σε 59 (23.1%) ασθενείς. Τα κύρια χαρακτηριστικά των ασθενών κατά τη στιγμή της έναρξης της ETV ή TDF παρουσιάζονται στον **Πίνακα 13**.

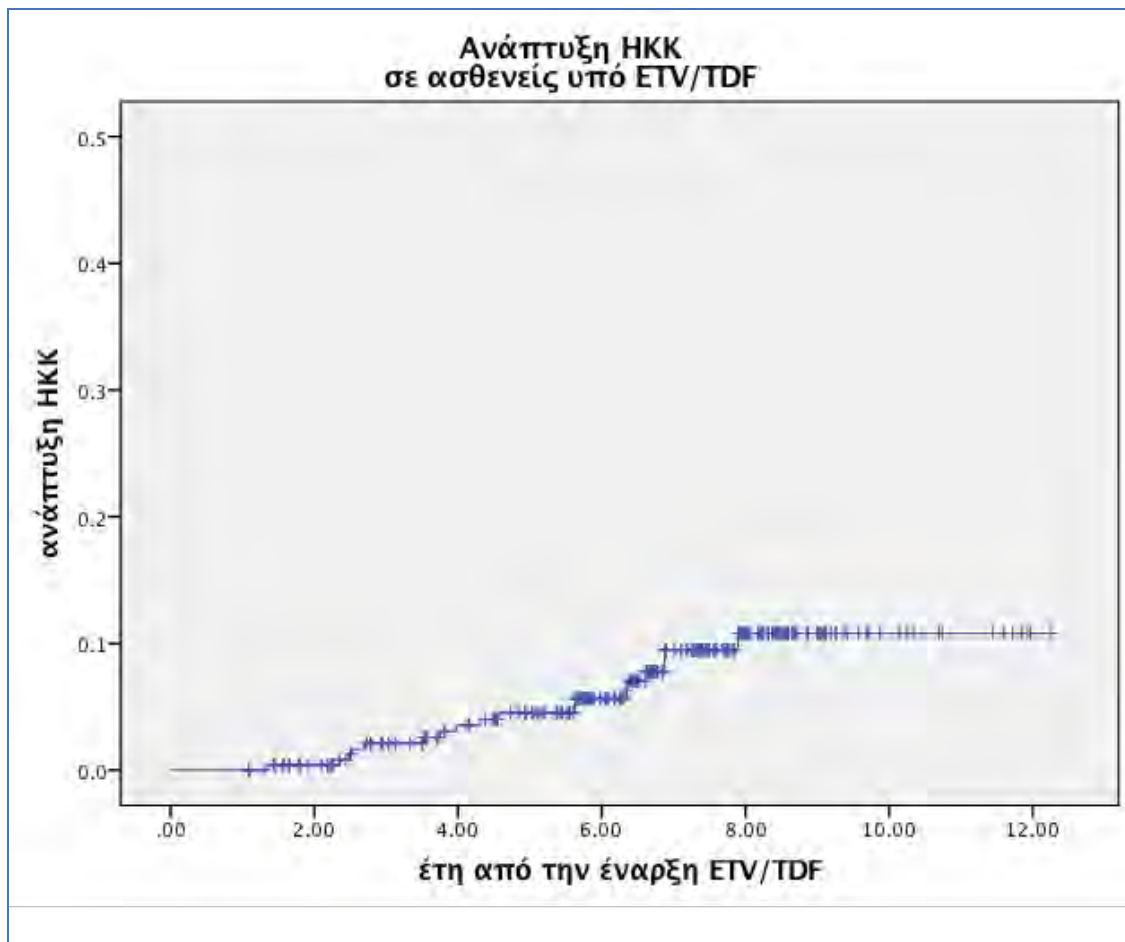
**Πίνακας 13.** Δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β κατά τη στιγμή της έναρξης αντιικής αγωγής με ETV/TDF (n=255).

Χαρακτηριστικά ασθενών (n=255)	n (%) ή μέση τιμή $\pm$ SD
Ηλικία, έτη	57.7 $\pm$ 14.8
Άρρεν φύλο	164 (64.3%)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	27.2 $\pm$ 3.9
Σακχαρώδης διαβήτης	23 (9%)
Οικογενειακό ιστορικό ΗΚΚ	14 (5.5%)
Κατανάλωση αλκοόλ όχι/ήπια μέτρια κατάχρηση (τρέχουσα ή προηγηθείσα)	144 (56.5%) 70 (27.5%) 41 (16.1%)
HBeAg θετικοί ασθενείς	21 (8.2%)
ALT, U/L	94 $\pm$ 170
Χολερυθρίνη, mg/dL	0.97 $\pm$ 0.99
Αλβουμίνη, g/dL	4.3 $\pm$ 0.5
Αιμοπετάλια, $\times 10^3$ /mm <sup>3</sup>	191 $\pm$ 72
HBV DNA, pos/neg	143 (56.1%) / 112 (43.9%)
HBV DNA, log <sub>10</sub> IU/ml*	5.1 $\pm$ 1.6
Βαρύτητα ηπατικής νόσου XHB χωρίς κίρρωση Κίρρωση αντιρροπούμενη	196 (76.9%) 59 (23.1%)
PegIFNα στο παρελθόν	59 (23.1%)
NAs προ του ETV/TDF όχι ναι χωρίς ιική αντοχή ναι με ιική αντοχή	141 (55.3%) 62 (24.3%) 52 (20.4%)
Τρέχουσα αγωγή ETV	136 (53.3%)



TDF	119 (46.7%)
Παρακολούθηση υπό ETV/TDF, έτη	6.2 ± 2.4

ΗΚΚ αναπτύχθηκε σε 18 (7.1%) άτομα σε ένα μέσο διάστημα  $4.7 \pm 1.9$  έτη από την έναρξη ETV ή TDF. Η αθροιστική επίπτωση ΗΚΚ ήταν 0.4%, 2.1%, 4.4%, 9.1%, 10.2% στον 2<sup>ο</sup>, 3<sup>ο</sup>, 5<sup>ο</sup>, 7<sup>ο</sup> και 10<sup>ο</sup> χρόνο μετά την έναρξη ETV ή TDF, αντίστοιχα (Εικόνα 24).



**Εικόνα 24.** Αθροιστική επίπτωση πιθανότητας ανάπτυξης ΗΚΚ σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β υπό ETV/TDF (n=255).

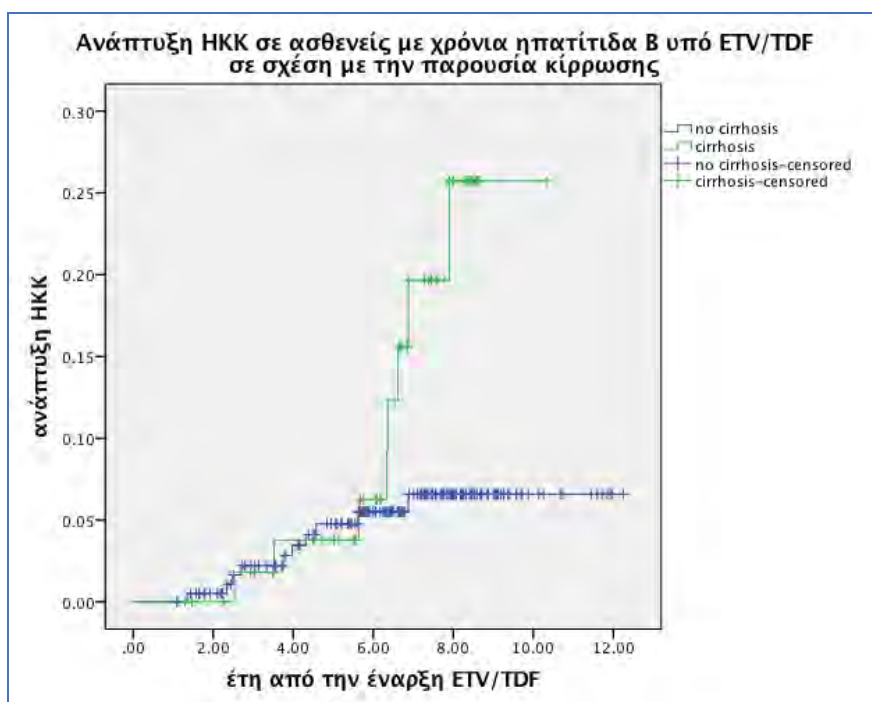
Κατά την μονοπαραγοντική ανάλυση προέκυψε ότι η αυξημένη ηλικία, η κατάχρηση αλκοόλ και η παρουσία κίρρωσης σχετίζονται με την ανάπτυξη ΗΚΚ συνολικά, ενώ διαπιστώθηκε τάση για τα χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων και τη λήψη στο παρελθόν άλλων νουκλεοσ(τ)ιδικών αναλόγων με ανάπτυξη ιολογικής αντοχής. Στην

πολυπαραγοντική ανάλυση η ηλικία (P<0.001) και η κατανάλωση αλκοόλ (P=0.014) παρέμειναν ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου (Πίνακας 14, Εικόνες 25-27).

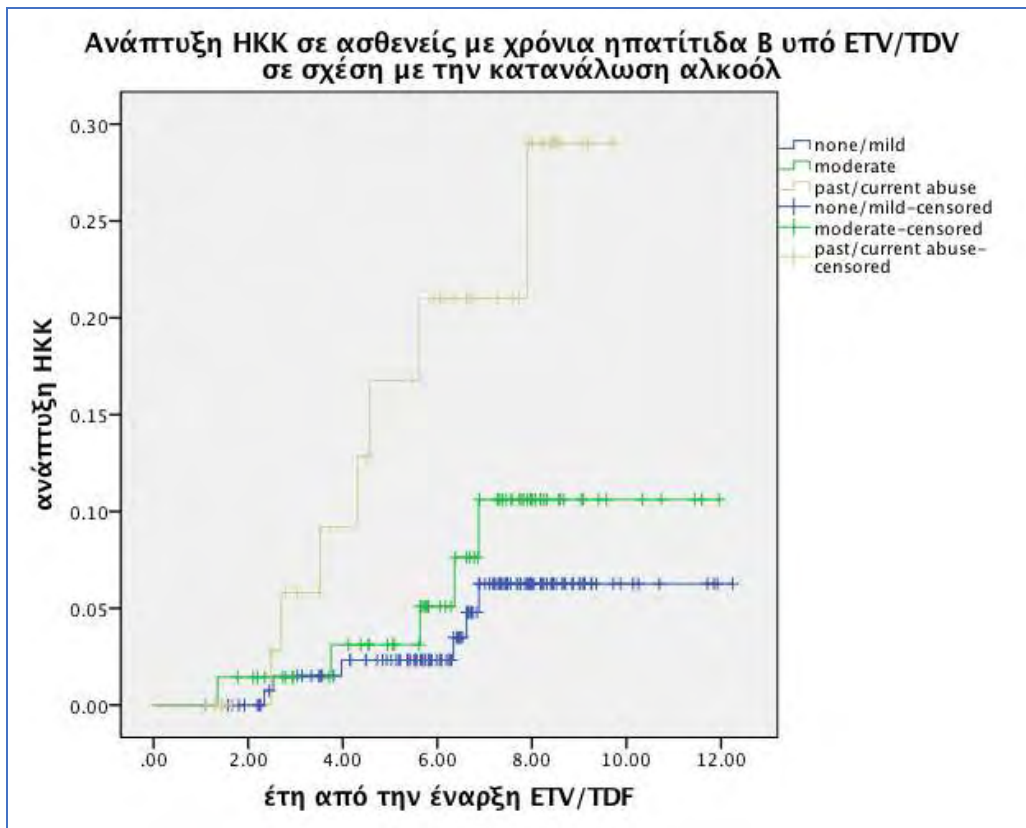
**Πίνακας 14.** Προγνωστικοί παράγοντες ανάπτυξης ΗΚΚ σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β υπό αγωγή με ETV ή TDF (n=255).

	Μονοπαραγοντική ανάλυση				Πολυπαραγοντική ανάλυση			
	HR	95%CI		P	HR	95%CI		P
Άρρεν φύλο	2.167	0.713	6.584	0.173	-	-	-	-
Ηλικία	1.091	1.038	1.147	0.001	1.085	1.032	1.141	0.001
BMI	1.038	0.929	1.160	0.511	-	-	-	-
Σακχαρώδης διαβήτης	0.592	0.079	4.452	0.611	-	-	-	-
Οικογενειακό ιστορικό ΗΚΚ	0.912	0.121	6.868	0.929	-	-	-	-
Κατανάλωση αλκοόλ								
όχι/ήπια	1	-	-	-	-	-	-	-
μέτρια	1.715	0.523	5.620	0.373	-	-	-	-
κατάχρηση	4.782	1.606	14.23	0.005	3.975	1.329	11.88	0.014
HBeAg θετικότητα	0.044	0.000	80.88	0.415	-	-	-	-
ALT	1.000	0.996	1.003	0.817	-	-	-	-
Χολερυθρίνη	1.188	0.799	1.767	0.395	-	-	-	-
Αλβουμίνη	0.729	0.244	2.179	0.572	-	-	-	-
Αιμοπετάλια	0.992	0.983	1.000	0.061				
Αιμοπετάλια <100000 /mm <sup>3</sup>	2.041	0.467	8.921	0.343	-	-	-	-
HBV DNA	1.342	0.678	2.654	0.398	-	-	-	-
Κίρρωση	2.644	1.043	6.701	0.040	1.725	0.674	4.417	0.256
RegIFNa στο παρελθόν	0.575	0.166	1.987	0.382	-	-	-	-
NA στο παρελθόν	2.374	0.891	6.326	0.084	-	-	-	-
NA στο παρελθόν								
όχι	1	-	-	-	-	-	-	-
ναι χωρίς	1.935	0.590	6.341	0.276	-	-	-	-

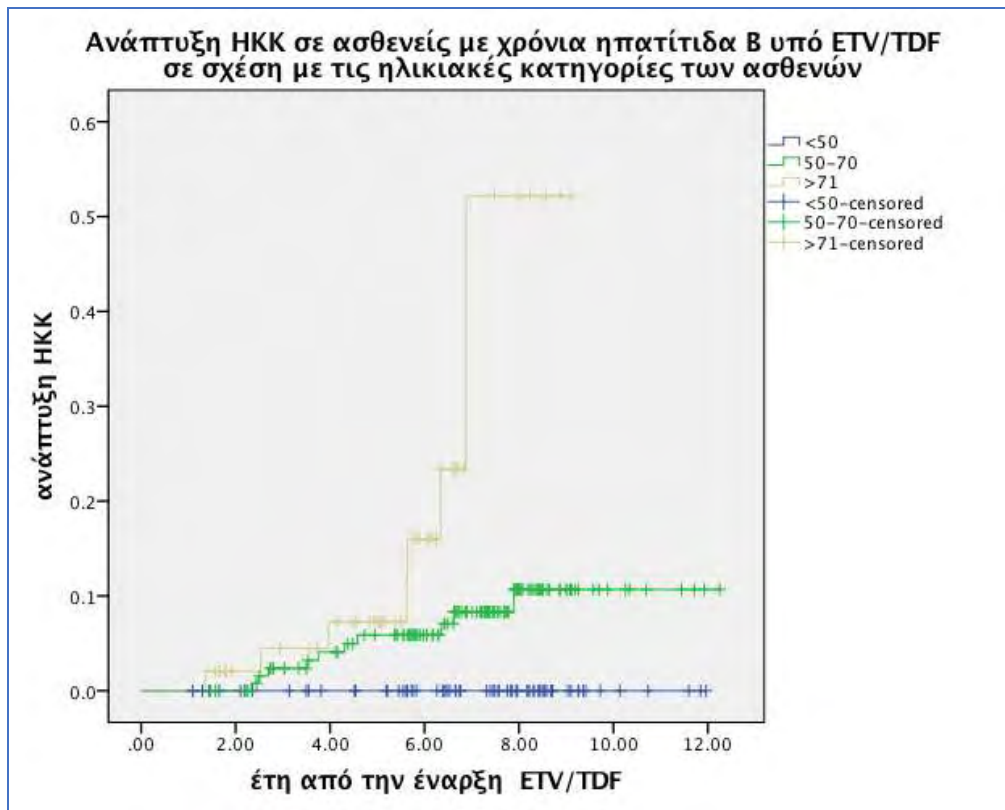
	Μονοπαραγοντική ανάλυση				Πολυπαραγοντική ανάλυση				
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
αντοχή ναι με αντοχή	2.834	0.952	8.434	0.061	-	-	-	-	-
Τρέχουσα αγωγή (ETV έναντι TDF)	2.503	0.892	7.025	0.081	-	-	-	-	-



**Εικόνα 25.** Ανάπτυξη ΗΚΚ σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β υπό ETV/TDF. Ασθενείς με κίρρωση παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ κατά την μονοπαραγοντική ανάλυση (HR: 2.6, 95%CI: 1.04-6.7, P=0.04).



**Εικόνα 26.** Ανάπτυξη ΗΚΚ σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β υπό ETV/TDF. Ασθενείς με κατάχρηση αλκοόλ παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ (HR: 3.9, 95%CI: 1.3-11.9,  $P=0.014$ ).



**Εικόνα 27.** Ανάπτυξη ΗΚΚ σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β υπό ETV/TDF. Αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΗΚΚ με την αύξηση της ηλικίας (HR: 1.09, 95%CI: 1.03-1.14, P=0.001).

#### 4.7.2 Εκτίμηση του PAGE-B risk score σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β υπό ETV ή TDF

Το PAGE-B risk score για την εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ υπολογίστηκε στους ασθενείς της μελέτης υπό ETV ή TDF (n=255) και ακολούθως εκτιμήθηκε η προγνωστική του αξία.<sup>27</sup> (Πίνακας 15). Η μέση παρακολούθηση των ασθενών μέχρι την τελευταία επίσκεψη ή μέχρι την ανάπτυξη ΗΚΚ ήταν  $6.4 \pm 2.4$  έτη.

**Πίνακας 15.** PAGE-B risk score για τον προσδιορισμό του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ σε ασθενείς υπό ETV/TDF.

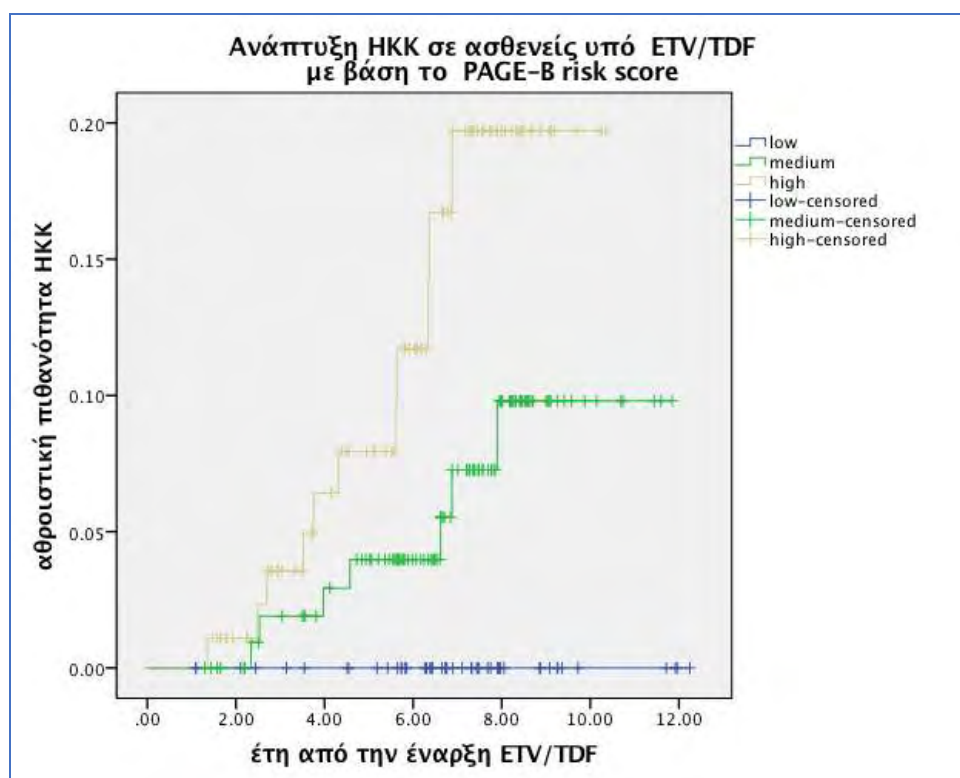
PAGE-B risk score για την ανάπτυξη ΗΚΚ		
Ηλικία (έτη)	Φύλο	Αιμοπετάλια (/mm <sup>3</sup> )
16-29: 0	Θήλυ: 0	≥200000: 0
30-39: 2	Άρρεν: 6	100000-199999: 6
40-49: 4		<100000: 9
50-59: 6		
60-69: 8		
≥70: 10		
score 0-9: χαμηλού κινδύνου score 10-17: μέτριου κινδύνου score 18-25: υψηλού κινδύνου		

Συγκεκριμένα υπολογίστηκε ότι η AUROC (95%CI) του PAGE-B risk score σε ασθενείς με ΧΗΒ ανεξάρτητα από την παρουσία κίρρωσης ήταν 0.709 (0.605-0.813), P=0.003. Στην υποομάδα των ασθενών με ΧΗΒ χωρίς κίρρωση ήταν 0.758 (0.623-0.892), P=0.006, ενώ μικρότερη απόδοση υπήρχε στην υποομάδα των ασθενών με ΧΗΒ με κίρρωση όπου ήταν 0.525 (0.324-0.725), P=0.825 (Πίνακας 16).

**Πίνακας 16.** Διαγνωστική απόδοση του PAGE-B risk score για την εκτίμηση της πιθανότητας ανάπτυξης ΗΚΚ σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β υπό ETV ή TDF.

	AUROC	95% CI		P
Ασθενείς με ΧΗΒ ± κίρρωση (n=255)	0.709	0.605	0.813	0.003
Ασθενείς με ΧΗΒ κίρρωση (n=59)	0.525	0.324	0.725	0.825
Ασθενείς με ΧΗΒ χωρίς κίρρωση (n=196)	0.758	0.623	0.892	0.006

Από τους 255 ασθενείς και με βάση το PAGE-B risk score, 51 (20%) ήταν χαμηλού κινδύνου (score<10), 112 (43.9%) μετρίου κινδύνου (score 10-17) και 92 (36.1%) υψηλού κινδύνου (score>17). Η πενταετής αθροιστική πιθανότητα εμφάνισης ΗΚΚ σε ασθενείς με χαμηλό, μέτριο και υψηλό PAGE-B risk score ήταν αντίστοιχα 0%, 3.9% και 7.6% (P=0.010) (**Εικόνα 28**).



**Εικόνα 28.** Αθροιστική πιθανότητα εμφάνισης ΗΚΚ σε ασθενείς με χαμηλό, μέτριο και υψηλό PAGE-B risk score.

Επί του συνόλου των ασθενών, οι 51 (20%) είχαν PAGE-B risk score <10 και οι υπόλοιποι 204 (80%) είχαν score ≥10. Κανένας ασθενής με score <10 δεν ανέπτυξε καρκίνο, δηλαδή η αρνητική προγνωστική αξία ήταν 100%. (Πίνακας 17).

**Πίνακας 17.** Διαγνωστική απόδοση του PAGE-B risk score για την πρόγνωση ανάπτυξης ΗΚΚ σε ασθενείς με score <10.

PAGE-B risk score <10	
Ευαισθησία	100%
Ειδικότητα	21.5%
Θετική προγνωστική αξία	8.8%
Αρνητική προγνωστική αξία	100%

#### 4.7.3 Εκτίμηση ανάπτυξης ΗΚΚ κατά την πρώτη ή δεύτερη πενταετία υπό αγωγή με ETV/TDF

Από τους 255 ασθενείς, 194 (76%) παρακολουθήθηκαν >5 έτη από την έναρξη του ETV/TDF χωρίς να έχουν αναπτύξει ΗΚΚ κατά την πρώτη πενταετία. ΗΚΚ διαγνώσθηκε σε 10 (3.9%) από τους 255 ασθενείς εντός της πρώτης πενταετίας από την έναρξη του ETV/TDF και σε 8 (4.1%) από τους 194 που παρέμειναν σε κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ μετά την πρώτη πενταετία θεραπείας (Πίνακας 18).

Στο σύνολο των ασθενών, η ετήσια επίπτωση ΗΚΚ ήταν 0.86% εντός της πρώτης πενταετίας και 0.54% μετά τα πρώτα 5 έτη θεραπείας με ETV/TDF. Στην **Εικόνα 24** φαίνεται ότι η μείωση στην επίπτωση του ΗΚΚ, γίνεται περισσότερο έκδηλη μετά τα πρώτα 7 έτη θεραπείας.

**Πίνακας 18.** Χαρακτηριστικά ασθενών που ανέπτυξαν ΗΚΚ εντός της πρώτης 5 ετίας ή μεταγενέστερα.

	< 5 έτη n=10	> 5έτη n=8	P
Άρρεν φύλο	8 (80%)	6 (75%)	1.000
Ηλικία, έτη	67.8 ± 7.5	68.5 ± 8.1	0.852
BMI	27.7 ± 2.8	28.0 ± 5.0	0.874



	< 5 έτη n=10	> 5 έτη n=8	P
<b>ΗΒεΑg θετικότητα</b>	0 (0%)	0 (0%)	n.a.
<b>ALT</b>	114 ± 162	21 ± 11	0.106
<b>Χολερυθρίνη</b>	1.08 ± 0.42	1.01 ± 0.43	0.744
<b>Αλβουμίνη</b>	4.14 ± 0.51	4.42 ± 0.59	0.292
<b>Αιμοπετάλια</b>	164 ± 57	169 ± 53	0.863
<b>Αιμοπετάλια &lt;100000 /mm<sup>3</sup></b>	2 (20%)	0 (0%)	0.477
<b>Κίρρωση</b>	2 (20%)	6 (75%)	0.05
<b>RegIFNa στο παρελθόν</b>	2 (20%)	1 (12.5%)	1.000
<b>NA στο παρελθόν</b>	5 (50%)	7 (87.5%)	0.152
<b>NA στο παρελθόν</b>			
<i>όχι</i>	5 (50%)	1 (12.5%)	0.137
<i>ναι χωρίς αντοχή</i>	3 (30%)	2 (25%)	
<i>ναι με αντοχή</i>	2 (20%)	5 (62.5%)	
<b>Τρέχουσα αγωγή (ETV έναντι TDF)</b>	7 (70%)	6 (75%)	1.000

Από τη σύγκριση των χαρακτηριστικών των ασθενών που ανέπτυξαν ΗΚΚ την πρώτη πενταετία από την έναρξη του ETV/TDF με αυτούς που ανέπτυξαν ΗΚΚ στη συνέχεια προέκυψε ως μοναδική διαφορά ότι το ποσοστό των κίρρωτικών είναι μεγαλύτερο στους ασθενείς που παρουσίασαν ΗΚΚ όψιμα (75% έναντι 20%, P=0.05).

#### 4.7.4 Επιβίωση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β υπό ETV/TDF

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, 221/255 (86.7%) ασθενείς παρέμειναν ζωντανοί μέχρι και την τελευταία παρακολούθησή τους στο Ιατρείο της Κλινικής, 9/225 (3.5%) απεβίωσαν λόγω της ηπατικής νόσου και 25 (9.8%) απεβίωσαν λόγω μη-ηπατικής νόσου (**Εικόνα 29**). Η μέση διάρκεια παρακολούθησης μέχρι την τελευταία εκτίμηση ή το θάνατο των ασθενών ήταν  $6.5 \pm 2.3$  έτη.

Η σχετιζόμενη με την ηπατική νόσο θνητότητα ήταν 0.5 θάνατοι ανά 100 ασθενείς το έτος και η μη σχετιζόμενη με το ήπαρ θνητότητα ήταν 1.5 θάνατοι ανά 100 ασθενείς το έτος.

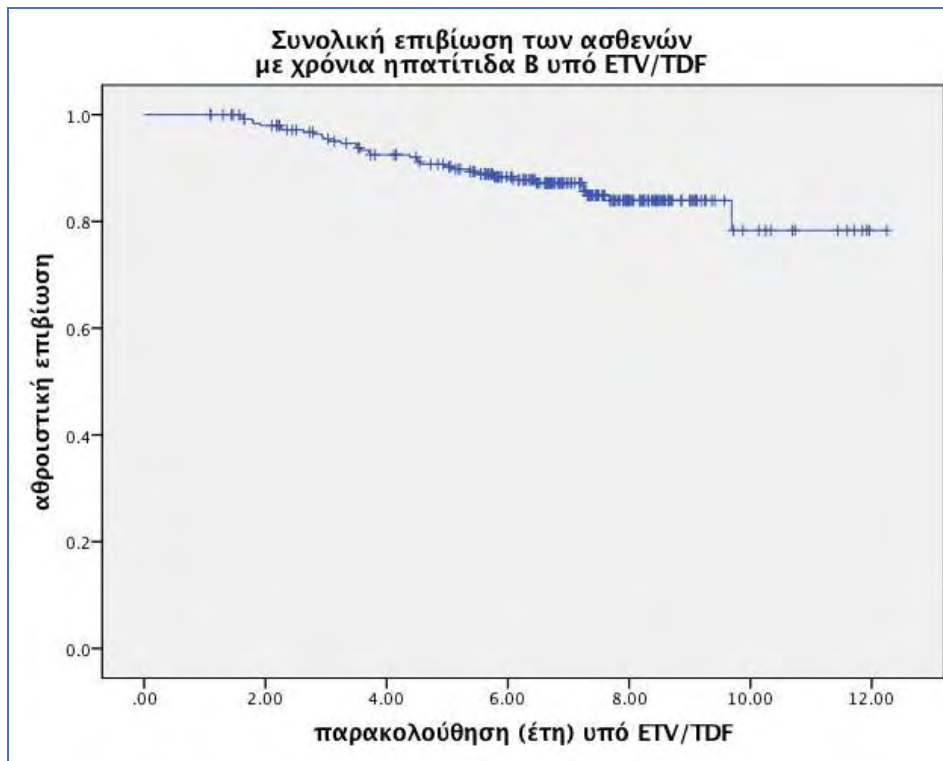


**Εικόνα 29.** Έκβαση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β υπό αγωγή με ETV ή TDF.

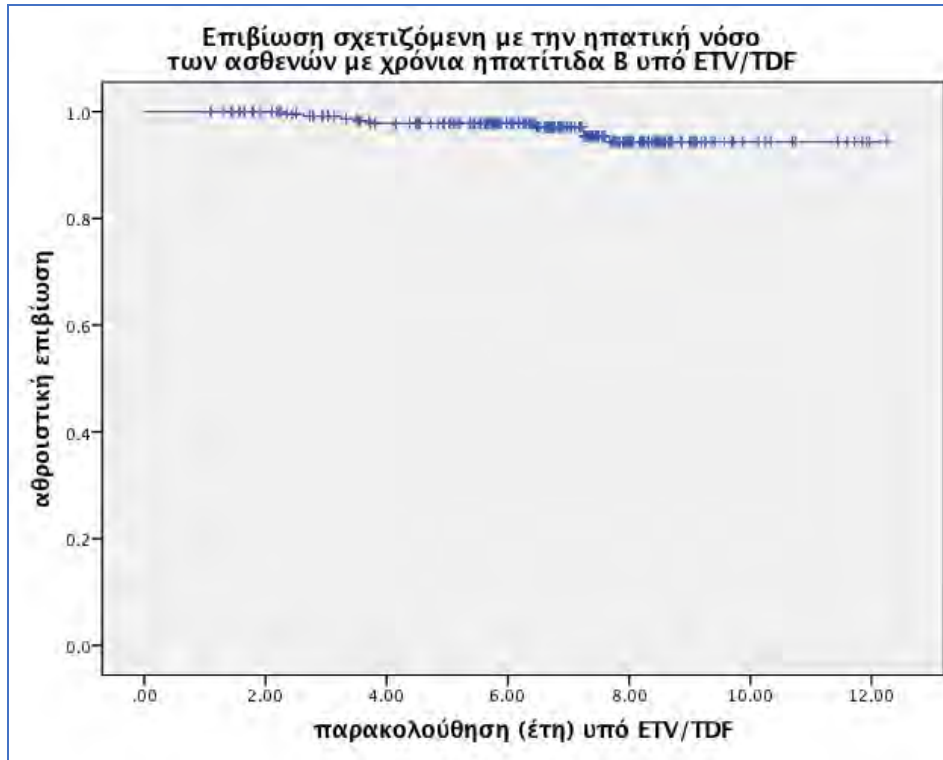
Η συνολική επιβίωση κατά το 1ο, 5ο και 8ο έτος παρακολούθησης των ασθενών μετά την έναρξη του ETV ή TDF ήταν αντίστοιχα 100%, 90.3% και 83.9% (**Εικόνα 30**). Αντίστοιχα, η επιβίωση σχετιζόμενη με την ηπατική νόσο ήταν 100%, 97.8% και 94.3% (**Εικόνα 31**).

Η επίδραση των χαρακτηριστικών των ασθενών κατά τη χρονική στιγμή της έναρξης της αντιικής αγωγής με ETV ή TDF καθώς επίσης και της ανάπτυξης ΗΚΚ κατά τη

διάρκεια της παρακολούθησης στην συνολική θνητότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 19.



**Εικόνα 30.** Αθροιστική πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β υπό ETV ή TDF (n=255).



**Εικόνα 31.** Αθροιστική πιθανότητα επιβίωσης σχετιζόμενης με την ηπατική νόσο των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β υπό ETV ή TDF.

**Πίνακας 19.** Προγνωστικοί παράγοντες συνολικής θνητότητας σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β υπό αγωγή με ETV ή TDF (n=255).

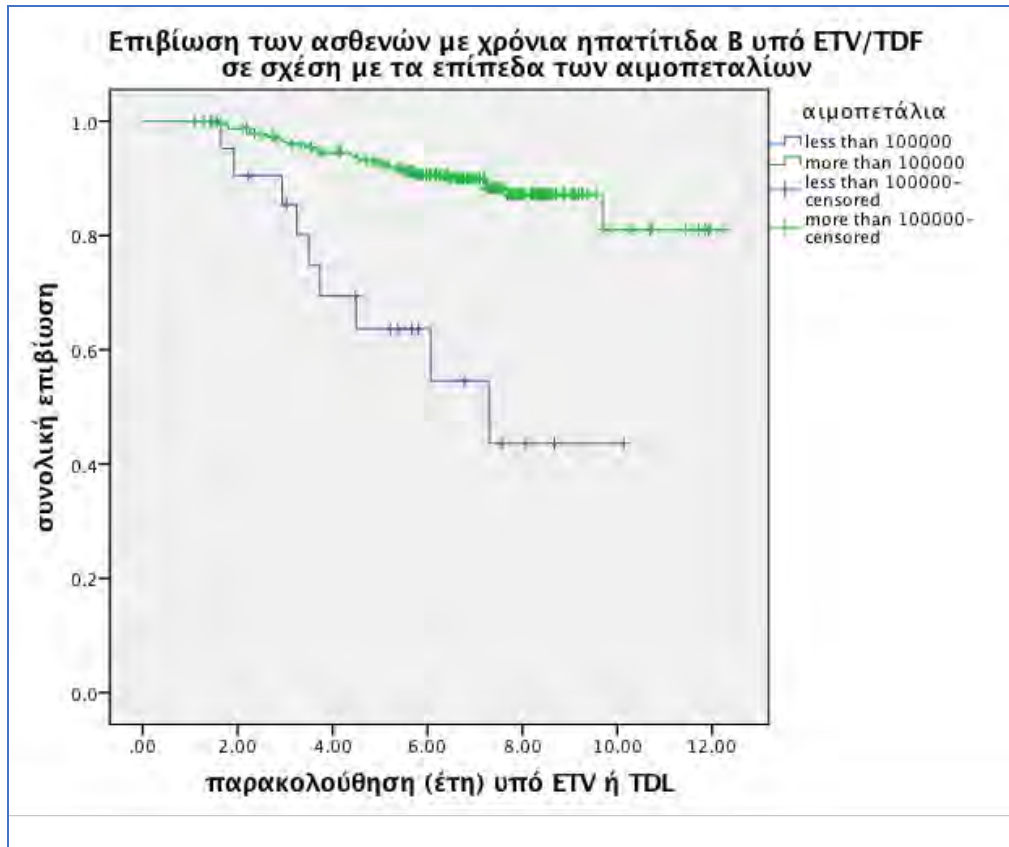
	Μονοπαραγοντική ανάλυση				Πολυπαραγοντική ανάλυση			
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P		
<b>Άρρεν φύλο</b>	1.705	0.795	3.657	0.171	-	-	-	-
<b>Ηλικία</b>	1.075	1.039	1.112	<0.001	1.087	1.045	1.130	<0.001
<b>BMI</b>	1.031	0.949	1.120	0.471	-	-	-	-
<b>Σακχαρώδης διαβήτης</b>	2.165	0.895	5.232	0.086	-	-	-	-
<b>Οικογενειακό ιστορικό ΗΚΚ</b>	0.475	0.065	3.476	0.464	-	-	-	-
<b>Κατανάλωση αλκοόλ</b>								
<b>όχι/ήπια</b>	1	-	-	-	-	-	-	-
<b>μέτρια</b>	1.759	0.814	3.804	0.151	-	-	-	-
<b>κατάχρηση</b>	2.279	0.955	5.437	0.063	-	-	-	-

	Μονοπαραγοντική ανάλυση				Πολυπαραγοντική ανάλυση			
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P		
HBsAg θετικότητα	0.757	0.181	3.159	0.702	-	-	-	-
ALT	1.002	1.001	1.003	0.004	1.002	1.000	1.003	0.018
Χολερυθρίνη	1.324	1.107	1.584	0.002	1.091	0.838	1.420	0.517
Αλβουμίνη	0.269	0.144	0.501	<0.001	0.435	0.215	0.880	0.021
Αιμοπετάλια	0.982	0.975	0.988	<0.001	na**	na**	na**	na**
Αιμοπετάλια <100000 /mm <sup>3</sup>	5.415	2.516	11.654	<0.001	4.909	2.047	11.771	<0.001
HBV DNA*	1.455	1.064	1.991	0.019	na**	na**	na**	na**
HBV DNA θετικότητα*	1.333	0.665	2.673	0.418	-	-	-	-
Κίρρωση	1.828	0.902	3.704	0.094	-	-	-	-
Ανάπτυξη ΗΚΚ	4.456	2.003	9.915	<0.001	3.012	1.342	6.759	0.008
RegIFNa στο παρελθόν	0.398	0.140	1.131	0.084	-	-	-	-
NA στο παρελθόν	0.957	0.485	1.888	0.899	-	-	-	-
NA στο παρελθόν όχι								
ναι χωρίς	1	-	-	-	-	-	-	-
αντοχή	1.221	0.567	2.630	0.611	-	-	-	-
ναι με	0.667	0.249	1.791	0.422	-	-	-	-
αντοχή								
Τρέχουσα αγωγή (ETV έναντι TDF)	1.350	0.681	2.674	0.390	-	-	-	-

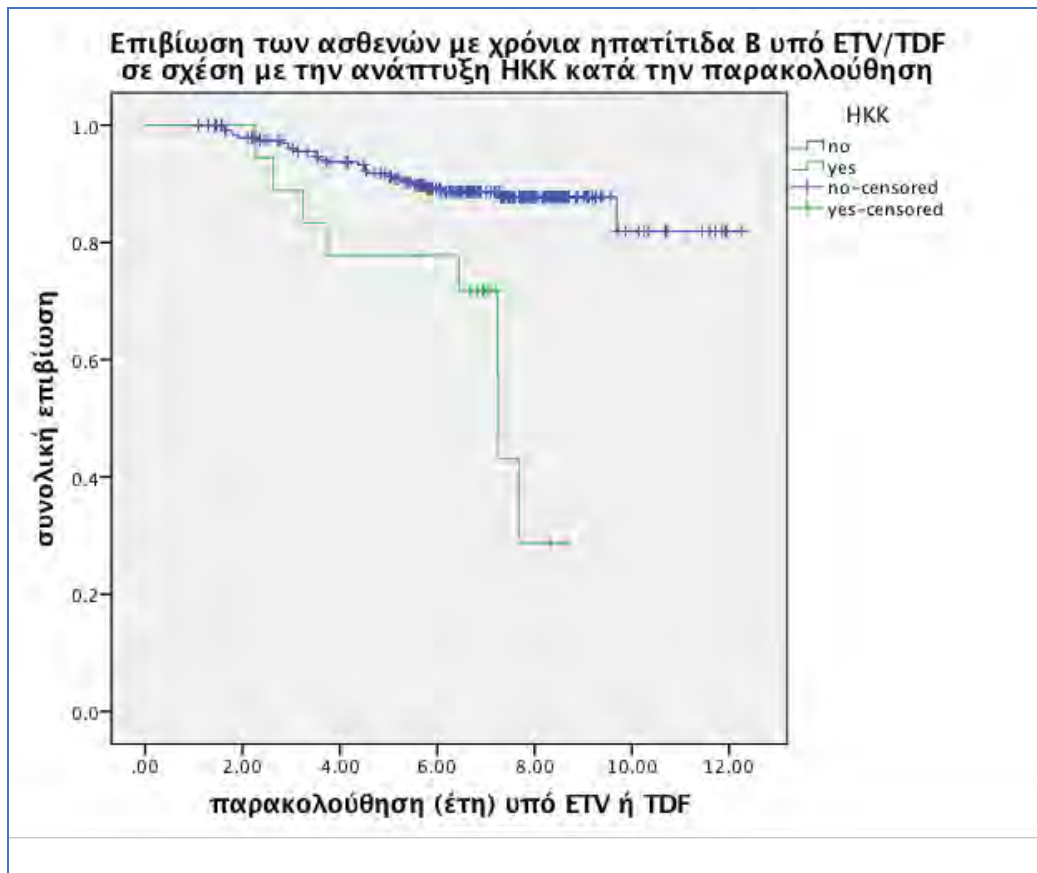
\*Κατόπιν λογαριθμικής μετατροπής (σε 143 άτομα με διαθέσιμο ιικό φορτίο). \*\*Δεν συμπεριλήφθηκαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο

Από την μονοπαραγοντική ανάλυση προέκυψε ότι η αυξημένη ηλικία, τα αυξημένα επίπεδα ALT, χολερυθρίνης, HBVDNA, τα μειωμένα επίπεδα αλβουμίνης, αιμοπεταλίων κατά την στιγμή έναρξης ETV ή TDF και η ανάπτυξη ΗΚΚ κατά τη διάρκεια παρακολούθησης συσχετίστηκαν θετικά με τη θνητότητα των ασθενών (Πίνακας 19).

Από την πολυπαραγοντική ανάλυση προέκυψε ότι η ηλικία ( $P<0.001$ ), τα αυξημένα επίπεδα ALT ( $P=0.018$ ), τα χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης ( $P=0.021$ ) και ο χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων ( $P<0.001$ ) και η ανάπτυξη ΗΚΚ ( $P=0.008$ ) σχετίζονται με τη συνολική θνητότητα των ασθενών (Πίνακας 19 και Εικόνες 32-33).



**Εικόνα 32.** Πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β υπό ETV ή TDF. Ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων  $<100.000 /mm^3$  κατά την έναρξη του ETV ή TDF έχουν υψηλότερη θνητότητα συνολικά (HR 4.9, 95%CI 2.04-11.7,  $P<0.001$ ).



**Εικόνα 33.** Πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β υπό ETV ή TDF. Ασθενείς που θα αναπτύξουν ΗΚΚ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης έχουν υψηλότερη θνητότητα συνολικά (HR 3, 95%CI 1.3-6.8,  $P=0.008$ ).

Η επίδραση των χαρακτηριστικών των ασθενών κατά τη χρονική στιγμή της έναρξης της αντιικής αγωγής με ETV ή TDF καθώς επίσης και της ανάπτυξης ΗΚΚ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης στην σχετιζόμενη με το ηπατικό νόσημα θνητότητα παρουσιάζονται στον **Πίνακα 20**.

Πίνακας 20. Προγνωστικοί παράγοντες σχετιζόμενης με το ηπατικό νόσημα θνητότητας σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β υπό αγωγή με ETV ή TDF (n=255).

	Μονοπαράγοντική ανάλυση				Πολυπαράγοντική ανάλυση			
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P		
Άρρεν φύλο	2.111	0.438	10.166	0.352	-	-	-	-
Ηλικία	1.041	0.984	1.101	0.165	-	-	-	-
BMI	1.072	0.921	1.247	0.371	-	-	-	-
Σακχαρώδης διαβήτης	0.042	0.000	884	0.534	-	-	-	-
Οικογενειακό ιστορικό ΗΚΚ	0.046	0.000	19264	0.60	-	-	-	-
Κατανάλωση αλκοόλ	1	-	-	-	-	-	-	-
όχι/ήπια	2.037	0.287	14.465	0.477	-	-	-	-
μέτρια	9.462	1.835	48.783	0.007	6.522	1.001	42.484	0.05
κατάχρηση								
HBeAg θετικότητα	0.044	0.000	1593.0	0.559	-	-	-	-
ALT	1.002	0.999	1.005	0.308	-	-	-	-
Χολερυθρίνη	1.405	0.967	2.042	0.074	-	-	-	-
Αλβουμίνη	0.218	0.064	0.740	0.015	0.226	0.028	1.789	0.159
Αιμοπετάλια	0.985	0.972	0.998	0.025	0.995	0.980	1.010	0.483
Αιμοπετάλια <100000 /mm <sup>3</sup>	4.758	0.977	23.175	0.053	-	-	-	-
HBV DNA*	1.584	0.661	3.793	0.302	-	-	-	-
HBV DNA θετικότητα*	0.407	0.102	1.629	0.204	-	-	-	-
Κίρρωση	2.627	0.705	9.787	0.150	-	-	-	-
Ανάπτυξη ΗΚΚ	133.2	16.42	1080.4	<0.001	126.8	11.64	1381.7	<0.001
RegIFNa στο παρελθόν	0.820	0.170	3.949	0.805	-	-	-	-
NA στο παρελθόν	0.948	0.255	3.531	0.937	-	-	-	-
NA στο παρελθόν								

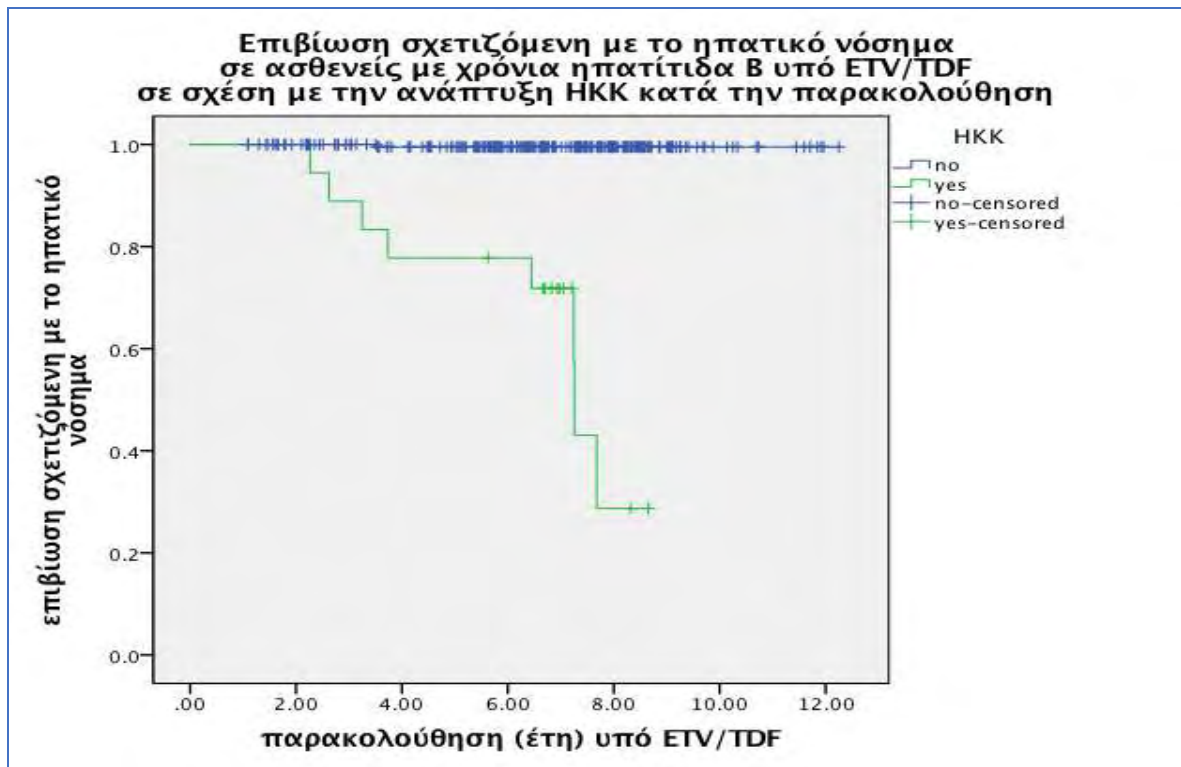


	Μονοπαραγοντική ανάλυση				Πολυπαραγοντική ανάλυση			
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P		
όχι	1	-	-	-	-	-	-	
ναι χωρίς	1.385	0.331	5.798	0.655	-	-	-	
αντοχή	0.487	0.057	4.168	0.511	-	-	-	
ναι με								
αντοχή								
<b>Τρέχουσα αγωγή (ETV έναντι TDF)</b>	1.910	0.477	7.637	0.360	-	-	-	

\*Κατόπιν λογαριθμικής μετατροπής (σε 143 άτομα με διαθέσιμο ιικό φορτίο).

Από την μονοπαραγοντική ανάλυση προέκυψε ότι η κατάχρηση αλκοόλ, τα χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης και αιμοπεταλίων και η ανάπτυξη ΗΚΚ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης συσχετίστηκαν θετικά με τη σχετιζόμενη με το ηπατικό νόσημα θνητότητα των ασθενών (Πίνακας 20).

Από την πολυπαραγοντική ανάλυση προέκυψε ότι η κατάχρηση αλκοόλ στο παρελθόν ή κατά την έναρξη ETV/TDF (HR 6.5, 95%CI 1.0-42.5, P=0.05) και η ανάπτυξη ΗΚΚ (HR 126.8, 95%CI 11.6-1381.7, P<0.001) σχετίζονται με τη σχετιζόμενη με το ηπατικό νόσημα θνητότητα των ασθενών (Πίνακας 20 και Εικόνα 34). Αξιοσημείωτα, από τους 9 θανάτους σχετιζόμενους με το ηπατικό νόσημα που συνέβησαν, οι 8 (89%) παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που ανέπτυξαν κατά την παρακολούθηση ΗΚΚ.



**Εικόνα 34.** Πιθανότητα επιβίωσης σχετιζόμενης με το ηπατικό νόσημα των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β υπό ETV ή TDF. Ασθενείς που θα αναπτύξουν ΗΚΚ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης έχουν υψηλότερη θνητότητα σχετιζόμενη με το ηπατικό νόσημα (HR 126.8, 95%CI 11.6-1381.7,  $P < 0.001$ ).

## 5 Συζήτηση - Συμπεράσματα

### 5.1 Συμπεράσματα από την ανάλυση στο σύνολο των ασθενών

Η παρούσα μελέτη παρέχει σημαντικά επιδημιολογικά και κλινικά στοιχεία από μία μεγάλη ομάδα ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β ( $n=1910$ ) στην περιοχή της Κεντρικής Ελλάδας. Η χώρα μας κατατάσσεται πλέον στις χώρες με χαμηλή ενδημικότητα ωστόσο τόσο σε αυτή όσο και σε προηγούμενες μελέτες της ομάδας μας δείξαμε ότι υπάρχουν ακόμα αρκετές περιοχές με αυξημένο επιπολασμό.<sup>7,8,15-18</sup> Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματά μας, είναι αυτονόητο ότι μέτρα δημόσιας υγείας σε αυτές τις περιοχές πρέπει να εστιαστούν στην πρόληψη νέων λοιμώξεων μέσω της ενημέρωσης και της εκπαίδευσης του πληθυσμού σχετικά με την περιγενετική, σεξουαλική, παρεντερική και ενδοοικογενή μετάδοση του ιού, μαζί με προσπάθειες εμβολιασμού έναντι του HBV όλων των επίνοσων ατόμων.

Στην περιοχή της Θεσσαλίας, η μετάδοση της ηπατίτιδας Β συνέβη κυρίως ενδοοικογενειακά λόγω των συνθηκών διαβίωσης των κατοίκων και όπως έδειξαν τα

στοιχεία μας πάνω από τα 2/3 των ασθενών απέκτησαν τη λοίμωξη διαμέσου κάθετης ή ενδοοικογενούς μετάδοσης (συμπεριλαμβανομένου και των παραδοσιακών πρακτικών, δηλ. κοινόχρηστες βελόνες για ιατρικούς λόγους και βεντούζες).<sup>7,8</sup> Είναι ευρέως γνωστό ότι η πλειονότητα των προηγούμενων λοιμώξεων συνέβησαν κατά τη διάρκεια της πρώιμης παιδικής ηλικίας και καθώς στο 90% των περιπτώσεων των μολύνσεων κατά την παιδική ηλικία είναι ασυμπτωματικές, οι ασθενείς δεν έχουν κλινικά έκδηλη νόσο. Από τα στοιχεία μας προέκυψε ότι λιγότερο από το 5% των ασθενών διαπίστωσε τη λοίμωξη λόγω συμπτωματικής νόσου, ενώ 36% διαπίστωσαν την χρόνια ηπατίτιδα Β στα πλαίσια ελέγχου λόγω θετικού οικογενειακού ιστορικού. Από τα δεδομένα μας, εκτιμήθηκε ότι η μέση διάρκεια της λοίμωξης προ της πρώτης εκτίμησης ήταν 42 έτη, το οποίο είναι ιδιαίτερα σημαντικό από άποψη δημόσιας υγείας καθώς κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου οι ασθενείς αντιπροσωπεύουν μία «αθόρυβη δεξαμενή» της λοίμωξης το οποίο και μπορεί να συντηρεί το πρόβλημα της λοίμωξης από τον HBV στην περιοχή μας.

Η ηπατίτιδα Β είναι μία λοίμωξη της οποίας η επιδημιολογία αλλάζει κατά τη διάρκεια των τελευταίων χρόνων. Από τη σύγκριση των ασθενών μας ανάλογα με τη δεκαετία προσέλευσης στο Ιατρείο προκύπτει ότι οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β είναι πλέον μεγαλύτερης ηλικίας και με μεγαλύτερη διάρκεια λοίμωξης κατά την αρχική τους εκτίμηση. Επίσης, το ποσοστό ασθενών μη ελληνικής καταγωγής έχει διπλασιαστεί από 8% σε 16%. Επιπλέον, ενώ το ποσοστό ατόμων με χρόνια μόλυνση ήταν σταθερό (~70%) υπήρχε μία τάση αύξησης των ασθενών που παρουσιάζονται για πρώτη φορά στο ιατρείο όντας κίρρωτικοί με ή χωρίς ΗΚΚ. Αυτό φαίνεται και από άλλες μελέτες που έδειξαν ότι οι θάνατοι λόγω κίρρωσης ή/και ΗΚΚ στα πλαίσια χρόνιας ηπατίτιδας Β αυξήθηκαν κατά 33% μεταξύ 1990 και 2013.<sup>12</sup>

Ένα επίσης σημαντικό στοιχείο είναι η κατανάλωση αλκοόλ από τα άτομα με χρόνια ηπατίτιδα Β, καθώς σε συμφωνία με άλλες μελέτες βρήκαμε αυξημένη χρήση από τους ασθενείς μας (το 1/3 ανέφερε τουλάχιστον μέτρια κατανάλωση).<sup>23,31,32</sup> Μάλιστα, από την ανάλυση των δύο διαφορετικών χρονικών περιόδων (1999-2010 έναντι 2011-2016) δεν προέκυψε διαφορά όσον αφορά αυτή τη συνήθεια. Από την ανάλυση επίσης βρήκαμε ότι η χρήση αλκοόλ σχετιζόταν με πιο προχωρημένα στάδια της νόσου, δηλαδή τη χρόνια ηπατίτιδα συγκριτικά με τους ανενεργούς φορείς όσο και την εμφάνιση κίρρωσης και ΗΚΚ έναντι των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα. Παρόλο ότι μόνο 5% συνέχιζαν να καταναλώνουν αλκοόλ μετά την πρώτη εκτίμηση στο

ιατρείο μας, υπήρξε θετική συσχέτιση της χρήσης του ακόμα και προ της βασικής εκτίμησης με την ρήξη της αντιρρόπησης κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, την ανάπτυξη ΗΚΚ και τη σχετιζόμενη με την ηπατική νόσο θνητότητα, όπως φάνηκε και σε άλλες μελέτες.<sup>33-35</sup>

Σχετικά με τα οφέλη της θεραπείας, είναι γνωστό ότι η αντιική θεραπεία οδηγεί σε αναστολή της εξέλιξης της νόσου.<sup>36</sup> Είναι όμως χαρακτηριστικό ότι από την ανάλυσή μας στο σύνολο των ασθενών προέκυψε ότι το ιστορικό ιολογικής διαφυγής κατά τη θεραπεία με NAs συσχετιζόταν θετικά με την ανάπτυξη κίρρωσης και ΗΚΚ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Αυτό συνέβαινε σχεδόν αποκλειστικά με την χρήση της πρώτης γενιάς από του στόματος αντιικών (π.χ. λαμβουδίνη, αδεφοβίρη) κατά την προηγούμενη δεκαετία τα οποία χαρακτηριζόταν από χαμηλό γενετικό φραγμό ανοχής έναντι του ιού και συνεπώς υπήρχαν κατά τη διάρκεια της χρήσης τους συχνά επεισόδια ιολογικής και ακολούθως βιοχημικής υποτροπής. Τα νεότερα αντιικά φάρμακα (ETV, TDF) που χρησιμοποιούνται σήμερα σε όλους τους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β υπερέχουν σαφώς όσον αφορά την ιολογική ανταπόκριση και την ομαλοποίηση των τρανσαμινασών τόσο στους ΗΒεΑg θετικούς όσο και στους ΗΒεΑg αρνητικούς ασθενείς.<sup>3,24,37-40</sup> Αυτό φαίνεται και από την ανάλυσή μας όσον αφορά τις διαχρονικές μεταβολές ανταπόκρισης στη θεραπεία, όπου μετά το 2011 τα επεισόδια ιολογικής διαφυγής και βιοχημικής υποτροπής ήταν σαφώς λιγότερα (περίπου υποπενταπλάσια). Επιπλέον, τα αποτελεσματικότερα φάρμακα σε συνδυασμό με τη βελτίωση της γενικότερης παρακολούθησης και αντιμετώπισης των ασθενών οδήγησαν μετά το 2011 σε μικρότερα ποσοστά ανάπτυξης κίρρωσης (1.8% έναντι 14%) και ανάπτυξης ΗΚΚ (5.1% έναντι 13.2%).

## **5.2 Συμπεράσματα από την ανάλυση των ασθενών υπό αγωγή με τα νεότερα από του στόματος αντιικά (ETV/TDF)**

Ιδιαίτερα σημαντικά ήταν τα ευρήματα που προέκυψαν από την ανάλυση της ομάδας των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β υπό αγωγή με τα νεότερα από του στόματος αντιικά σκευάσματα (ETV/TDF). Συγκεκριμένα, προέκυψε ότι ο κίνδυνος ΗΚΚ παρότι σαφώς μειωμένος παραμένει σημαντικός με 4.4% των ατόμων να εμφανίζουν ΗΚΚ κατά την πρώτη πενταετία υπό την ανωτέρω αγωγή. Το PAGE-B risk score, το οποίο περιλαμβάνει απλούς και εύκολα μετρήσιμους δείκτες όπως η ηλικία, το φύλο και ο αριθμός των αιμοπεταλίων, φάνηκε ότι είχε άριστη απόδοση στην πρόγνωση

ανάπτυξης ΗΚΚ και ιδιαίτερα στους ασθενείς με χαμηλό score, όπου η αρνητική προγνωστική αξία ήταν 100%. Μετά την πρώτη πενταετία και ιδιαίτερα μετά τα 7 έτη, η ετήσια επίπτωση του ΗΚΚ μειώθηκε αισθητά από 0.86% σε 0.54%. Τέλος, σημαντικά βελτιώθηκε και η σχετιζόμενη με την ηπατική νόσο επιβίωση, 97.8% στην πενταετία (θνητότητα 0.5/100 ασθενείς το έτος), δείχνοντας τη σταθεροποίηση που προσφέρει η μακροχρόνια καταστολή του πολλαπλασιασμού του ιού με τα νεότερα αντιικά, με τον ΗΚΚ και όχι την κίρρωση να αποτελεί ουσιαστικά τον μοναδικό παράγοντα κινδύνου θανάτου.

Συγκεκριμένα, τα ευρήματα της μελέτης μας στην ομάδα των ασθενών με τα νεότερα αντιικά δείχνουν ότι ο ΗΚΚ μπορεί να αναπτυχθεί ακόμα και σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο υπό μακροχρόνια αποτελεσματική αγωγή με ETV/TDF με το κίνδυνο να είναι υψηλότερος σε εκείνους με μεγαλύτερη ηλικία, περισσότερο προχωρημένη ηπατική νόσο (παρουσία κίρρωσης, χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων), ιστορικό κατανάλωσης αλκοόλ και ιστορικό προηγούμενης αγωγής με NAs με ανάπτυξη αντοχής (ευρήματα από μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση).

Όσον αφορά την εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ έχουν μέχρι στιγμής αναπτυχθεί και επικυρωθεί διάφορα συστήματα όπως τα GAG-HCC, CU-HCC και REACH-B σε μη θεραπευόμενους Ασιάτες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και στη συνέχεια η ικανότητα πρόγνωσης επιβεβαιώθηκε σε ασθενείς υπό ETV ξανά όμως ασιατικής καταγωγής.<sup>41-44</sup> Ωστόσο όταν τα συστήματα αυτά εφαρμόστηκαν σε Καυκάσιους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β, η απόδοσή τους ήταν φτωχή έως μέτρια.<sup>28,45</sup> Πρόσφατα, μία πολυκεντρική μελέτη στην οποία συμπεριελήφθησαν και ασθενείς της ομάδας μας, οδήγησε στη δημιουργία του PAGE-B score για την εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β με ή χωρίς κίρρωση υπό ETV/TDF, δηλαδή τα αντιικά που χρησιμοποιούνται ευρέως σήμερα λόγω της αποτελεσματικότητάς τους και του υψηλού φραγμού αντοχής που εμφανίζουν.<sup>27</sup> Ένα από τα μεγάλα πλεονεκτήματα του PAGE-B score είναι ότι πρόκειται για ένα πολύ απλό σύστημα που μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ευκολία στην καθημερινή κλινική πρακτική, καθώς βασίζεται μόνο σε τρεις παραμέτρους, την ηλικία, το φύλο του ασθενούς και τον αριθμό των αιμοπεταλίων, χωρίς την ανάγκη πολύπλοκων μαθηματικών πράξεων και χωρίς την ανάγκη εκτίμησης της παρουσίας κίρρωσης. Στην καθημερινή κλινική πράξη, η διάγνωση της κίρρωσης είναι αρκετές φορές «προβληματική» καθώς απαιτεί τη διενέργεια βιοψίας ήπατος ή τουλάχιστον

αξιόπιστες μη-επεμβατικές τεχνικές εκτίμησης της ηπατικής ίνωσης. Ακόμα όμως και σε αυτές τις περιπτώσεις, η ευαισθησία και η ειδικότητά τους δεν είναι 100% λόγω της υποκειμενικότητας του εξεταστή.<sup>46-50</sup> Το PAGE-B score αντιπαρέρχεται αυτής της δυσκολίας καθώς δε φάνηκε ότι η προσθήκη της κίρρωσης βελτιώνει την απόδοσή του. Αντίθετα, ο αριθμός των αιμοπεταλίων ο οποίος υπολογίζεται πάντα και αξιόπιστα σε όλους τους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β, αποτελεί ένα αξιόπιστο δείκτη βαρύτητας της ηπατικής νόσου.

Η εφαρμογή του score στην δική μας ομάδα ασθενών έδειξε πολύ καλή προγνωστική ικανότητα στους μη-κίρρωτικούς ασθενείς, στους οποίους τίθεται και το ερώτημα της στενής ή μη επιτήρησης για την ανάπτυξη ΗΚΚ. PAGE-B score <10 σημαίνει καθόλου ή ελάχιστο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ, ενώ score ≥10 και κυρίως >17 υποδεικνύει αυξημένο κίνδυνο, απαιτώντας συνεχή και προσεκτική επιτήρηση των ασθενών. Κανένας από τους ασθενείς μας με PAGE-B score <10 δεν ανέπτυξε καρκίνο (αρνητική προγνωστική αξία 100%), δείχνοντας ότι ενδεχομένως οι μη-κίρρωτικοί ασθενείς υπο ETV/TDF με χαμηλό κίνδυνο μπορούν να αποφύγουν, τουλάχιστον τη στενή, επιτήρηση για ΗΚΚ, το οποίο είναι πολύ σημαντικό από πλευράς οικονομίας της υγείας εάν λάβουμε υπόψη ότι το ποσοστό αυτών των ασθενών ανέρχεται στο 20%. Από την άλλη πλευρά όμως λαμβάνοντας υπόψη τη χαμηλή απόδοση του score στους κίρρωτικούς ασθενείς, πρέπει σε αυτούς η επιτήρηση να εφαρμόζεται στενά σύμφωνα με τις υπάρχουσες οδηγίες και ανεξάρτητα του score.

Με βάση τα ευρήματά μας, η επίπτωση ΗΚΚ μειώνεται σημαντικά μετά τα 5 πρώτα έτη θεραπείας με ETV/TDF. Το γεγονός αυτό υποστηρίζει την υπόθεση ότι ο κίνδυνος ΗΚΚ μειώνεται σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β κατόπιν επέκτασης της διάρκειας αποτελεσματικής θεραπείας με τα νεότερα αντιικά και συνεπώς παρατεταμένη αναστολή του ιικού πολλαπλασιασμού του HBV. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί σε πρόσφατες αναλύσεις από τις κλινικές μελέτες χρήσης του TDF σε 634 HBeAg-θετικούς και HBeAg-αρνητικούς ασθενείς (152 με αντιρροπούμενη κίρρωση).<sup>51</sup> Στην μελέτη αυτή, 14 περιπτώσεις ασθενών με ΗΚΚ διαγνώσθηκαν εντός της πρώτης τετραετίας, ενώ καμία περίπτωση δεν διαγνώσθηκε μεταξύ 4 και 7.5 ετών αγωγής υπό TDF.<sup>51</sup> Στοιχεία επίσης ότι η επέκταση της διάρκειας της θεραπείας με αντιικά πέραν των 4-5 ετών μειώνει την επίπτωση του ΗΚΚ προκύπτουν από ασιατικές μελέτες με σχετικά μικρό αριθμό ασθενών ή/και χωρίς μεγάλη διάρκεια παρακολούθησης.<sup>52-54</sup>

Είναι καλά κατανοητό ότι η καρκινογένεση που σχετίζεται με τον HBV είναι μία πολυπαραγοντική διαδικασία, η οποία περιλαμβάνει την δημιουργία μεταλλάξεων και την αστάθεια του ανθρώπινου DNA λόγω της ενσωμάτωσης του HBV DNA εντός του γονιδιώματος του ανθρώπου, της απευθείας επίδρασης των πρωτεϊνών του ιού και της απορρύθμιση τελικά διαδικασιών όπως ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων, η απόπτωση και η επιδιόρθωση του DNA.<sup>29,55</sup> Αυτή η απευθείας ογκογενετική δράση του HBV ενισχύεται περαιτέρω από την χρόνια ενεργό φλεγμονή διαμέσου του οξειδωτικού stress, της νέκρωσης, της αναγέννησης, της αγγειογένεσης και της κυτταρικής γήρανσης.<sup>29,55</sup> Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα NAs αναστέλλουν τον ιικό πολλαπλασιασμό και βελτιώνουν τις ιστολογικές αλλοιώσεις χωρίς να εκριζώνουν τον ιό από το ήπαρ, είναι λογικό να αναμένεται μείωση αλλά όχι πλήρης εξάλειψη του κινδύνου ΗΚΚ.

Η κίρρωση αποτελεί ένα καλά μελετημένο και γνωστό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΗΚΚ σε όλους τους ασθενείς ανεξάρτητα από το αίτιο.<sup>3,28,29,56-58</sup> Από τη δική μας ανάλυση παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ σε μακροπρόθεσμη βάση, η κίρρωση προέκυψε ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου μόνο στην μονοπαραγοντική ανάλυση, το οποίο μπορεί να αποτελεί στατιστικό σφάλμα τύπου II. Θα πρέπει να ληφθεί όμως υπόψη ότι οι περισσότερες μέχρι στιγμής μελέτες έχουν εκτιμήσει το κίνδυνο σε ασθενείς υπό αγωγή με τα νεότερα NAs για χρονικό διάστημα μικρότερο της πενταετίας ή ακόμη και με φάρμακα μικρότερου γενετικού φραγμού όπως η λαμβουδίνη και η αδεφοβίρη.<sup>56,57</sup> Αυτό αποδεικνύεται και στη δική μας ανάλυση όπου η κίρρωση ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου στο γενικό πληθυσμό ασθενών με ηπατίτιδα Β που αντιμετωπίστηκαν με διάφορα είδη θεραπειών, αλλά όχι στην υποομάδα ασθενών που έλαβαν αγωγή με ETV/TDF. Επίσης πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η χρήση της ύπαρξης ή μη κίρρωσης κατά τη στιγμή έναρξης αγωγής με ETV/TDF δεν μπορεί να λάβει υπόψη τη δυνητική υποστροφή της κίρρωσης, η οποία μπορεί να επιτευχθεί σε μεγάλο αριθμό ασθενών υπό θεραπεία με NAs πέραν της πενταετίας.<sup>59</sup> Σε συμφωνία με αυτό, τα ευρήματα από τη μελέτη των Παπαθεοδωρίδη και συν. (με συμμετοχή και των ασθενών του κέντρου μας) έδειξαν ότι η μείωση της ηπατικής ακαμψίας <12 kPa στο 5ο έτος θεραπείας σχετίζεται αρνητικά με την εμφάνιση του ΗΚΚ.<sup>25</sup>

Επιπλέον, η μελέτη μας δείχνει ότι οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση που λαμβάνουν αγωγή για μακρό χρονικό διάστημα με ETV/TDF έχουν εξαιρετική επιβίωση, η οποία όσον αφορά την επιβίωση που

σχετίζεται με την ηπατική νόσο είναι περίπου 98% στο 5ο έτος της αγωγής και μόλις κάτω από το 95% στο 8ο έτος θεραπείας. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η μη-σχετιζόμενη με ΗΚΚ θνητότητα έχει μειωθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β, λόγω της βελτίωσης στην αποτελεσματικότητα της αγωγής και στην πρόσβαση των ασθενών στη θεραπεία.<sup>60</sup> Επίσης μελέτες από την Ασία και την Ευρώπη έχουν δείξει γενικά βελτίωση της μακροπρόθεσμης έκβασης των ασθενών που λαμβάνουν από του στόματος αντιικά.<sup>61-64</sup> Το πλεονέκτημα της μελέτης μας είναι η μεγάλη διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών και η ένταξη στην ανάλυση ατόμων που έχουν λάβει αγωγή με τα νεότερα υψηλού φραγμού αντοχής αντιικά φάρμακα. Για το λόγο αυτό, τα ευρήματά μας επεκτείνουν τη γνώση μας σχετικά με την ευεργετική δράση των σύγχρονων αντιικών στην μακροπρόθεσμη επιβίωση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β.

Ένα ιδιαίτερα σημαντικό στοιχείο είναι ότι η επιβίωση δεν επηρεάστηκε από την παρουσία κίρρωσης, αλλά μόνο από την μετέπειτα ανάπτυξη ή όχι ΗΚΚ. Έτσι, τα ευρήματά μας σε συνδυασμό με άλλες μελέτες οδηγούν στο λογικό συμπέρασμα ότι οι διαγνωσμένοι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β που θεραπεύονται κατάλληλα έχουν επιβίωση η οποία αναμένεται να είναι παρόμοια με αυτή του γενικού πληθυσμού.<sup>25</sup> Η βελτίωση της επιβίωσης των μη-κίρρωτικών ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β χωρίς ΗΚΚ έγκειται στην καλύτερη και στενότερη παρακολούθησή τους, αλλά και στην υιοθέτηση από τους ασθενείς ενός υγιεινότερου τρόπου ζωής, καθώς καθοδηγούνται για διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους, αποφυγή χρήσης αλκοόλ, διακοπή καπνίσματος κ.α. Σε συμφωνία με αυτό, η ανάλυσή μας έδειξε ότι η κατάχρηση αλκοόλ συσχετίστηκε με τη θνητότητα των ασθενών.

Η συνολική θνητότητα φάνηκε να συσχετίζεται ανεξάρτητα με την αυξημένη ηλικία, την ανάπτυξη ΗΚΚ, τον χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων και αλβουμίνης και τις αυξημένες τιμές ALT. Η σχετιζόμενη με το ηπατικό νόσημα θνητότητα σχετίστηκε μόνο με την ανάπτυξη ΗΚΚ και την κατάχρηση αλκοόλ. Είναι ευρέως γνωστό ότι ο ΗΚΚ οδηγεί σε σημαντική μείωση της επιβίωσης των ασθενών και χαρακτηριστικά στη μελέτη μας οι 8 στους 9 (89%) ασθενείς που απεβίωσαν λόγω της χρόνιας ηπατίτιδας Β είχαν αναπτύξει ΗΚΚ.<sup>3,29,65</sup> Η συσχέτιση της ηλικίας με τη συνολική θνητότητα και όχι με τη θνητότητα που σχετίζεται με το ηπατικό νόσημα υποδεικνύει τη γενική συσχέτιση της προχωρημένης ηλικίας με τον αυξημένο κίνδυνο θανάτου από διάφορα αίτια εκτός του ηπατικού νοσήματος.<sup>25</sup>



Ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον εύρημα της ανάλυσής μας είναι τέλος, η απουσία συσχέτισης μεταξύ της παρουσίας κίρρωσης και τη θνητότητα οποιουδήποτε τύπου, υποδεικνύοντας ότι η πρόοδος της νόσου σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση που αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά αναστέλλεται. Μάλιστα, σύμφωνα με μελέτες παρατηρείται υποστροφή ιστολογικά της κίρρωσης μετά από θεραπεία ολίγων χρόνων με τα νεότερα αντιικά.<sup>59,66</sup> Δεν πρέπει όπως να αγνοείται το γεγονός ότι η κίρρωση παραμένει παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ σε θεραπευόμενους ασθενείς και η συντριπτική πλειοψηφία των θανάτων λόγω της ηπατικής νόσου ή των ηπατικών μεταμοσχεύσεων συμβαίνει σε ασθενείς με ΗΚΚ. Επομένως, είναι ενθαρρυντικό ότι ο κίνδυνος ΗΚΚ φαίνεται να μειώνεται πέρα από τα πρώτα 5 χρόνια θεραπείας με ETV ή TDF, ιδιαίτερα σε ασθενείς με κίρρωση κατά την έναρξη, γεγονός το οποίο αναμένεται να έχει ευνοϊκή επίδραση στην επιβίωση των ασθενών.<sup>26</sup>

### **5.3 Γενικά συμπεράσματα**

Η χρόνια ηπατίτιδα Β εξακολουθεί να αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας στην ευρύτερη περιοχή της Κεντρικής Ελλάδας, με περιοχές αυξημένου επιπολασμού να διατηρούνται ακόμα. Παρά την εφαρμογή μέτρων πρόληψης και έγκαιρης ανίχνευσης παρατηρείται αύξηση των ασθενών που διαγιγνώσκονται όντας ήδη κίρρωτικοί κατά την αρχική τους εκτίμηση. Η κατανάλωση αλκοόλ συνεχίζει να αποτελεί πρόβλημα και επιβαρυντικό παράγοντα.

Τα νεότερα αποτελεσματικά και υψηλού φραγμού αντοχής αντιικά φάρμακα (ETV/TDF) φαίνεται ότι συντελούν στην αλλαγή της φυσικής ιστορίας της νόσου μειώνοντας την επίπτωση του ΗΚΚ μετά την πρώτη πενταετία χορήγησής τους και βελτιώνοντας την επιβίωση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β.

Δεν πρέπει όμως να παραβλεφθεί το γεγονός ότι ΗΚΚ μπορεί να αναπτυχθεί ακόμα και σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά και για το λόγο αυτό είναι απαραίτητη η προσεκτική εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ και η στενή επιτήρηση των ασθενών. Το PAGE-B risk score μπορεί να βοηθήσει στην πρόβλεψη ανάπτυξης ΗΚΚ και λόγω της απλότητάς του είναι δυνατόν να χρησιμοποιείται στην καθημερινή κλινική πράξη.

## 6 Βιβλιογραφία

1. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015;386(10003):1546-55.
2. 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.
3. Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-98.
4. Chen CL, Yang JY, Lin SF, Sun CA, Bai CH, You SL, et al. Slow decline of hepatitis B burden in general population: Results from a population-based survey and longitudinal follow-up study in Taiwan. *J Hepatol*. 2015;63(2):354-63.
5. Hampel A, Solbach P, Cornberg M, Schmidt RE, Behrens GM, Jablonka A. [Current seroprevalence, vaccination and predictive value of liver enzymes for hepatitis B among refugees in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2016;59(5):578-83.
6. Coppola N, Alessio L, Gualdieri L, Pisaturo M, Sagnelli C, Caprio N, et al. Hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infection in undocumented migrants and refugees in southern Italy, January 2012 to June 2013. *Euro Surveill*. 2015;20(35):30009.
7. Stefos A, Gatselis N, Zachou K, Rigopoulou E, Hadjichristodoulou C, Dalekos GN. Descriptive epidemiology of chronic hepatitis B by using data from a hepatitis registry in Central Greece. *Eur J Intern Med*. 2009;20(1):35-43.
8. Zervou EK, Gatselis NK, Xanthi E, Ziciadis K, Georgiadou SP, Dalekos GN. Intrafamilial spread of hepatitis B virus infection in Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(9):911-5.
9. Dalekos GN, Zervou E, Karabini F, Tsianos EV. Prevalence of viral markers among refugees from southern Albania: increased incidence of infection with hepatitis A, B and D viruses. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995;7(6):553-8.
10. Iqbal K, Klevens RM, Kainer MA, Baumgartner J, Gerard K, Poissant T, et al. Epidemiology of Acute Hepatitis B in the United States From Population-Based Surveillance, 2006-2011. *Clin Infect Dis*. 2015;61(4):584-92.

11. Ott JJ, Horn J, Krause G, Mikolajczyk RT. Time trends of chronic HBV infection over prior decades - A global analysis. *J Hepatol.* 2017;66(1):48-54.
12. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2016;388(10049):1081-8.
13. Organization WH. Hepatitis C – fact sheet no 164. WHO, Geneva, 2017. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
14. Hadziyannis SJ. Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African countries. *J Hepatol.* 2011;55(1):183-91.
15. Stamouli M, Gizaris V, Totos G, Papaevangelou G. Decline of hepatitis B infection in Greece. *Eur J Epidemiol.* 1999;15(5):447-9.
16. Gogos CA, Fouka KP, Nikiforidis G, Avgeridis K, Sakellaropoulos G, Bassaris H, et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in the general population and selected groups in South-Western Greece. *Eur J Epidemiol.* 2003;18(6):551-7.
17. Elefsiniotis IS, Glynou I, Pantazis KD, Fotos NV, Magaziotou I, Kada H. Prevalence of chronic HBV infection among 13,581 women at reproductive age in Greece. A prospective single center study. *J Clin Virol.* 2005;32(2):179-80.
18. German V, Giannakos G, Kopterides P, Liaskonis K, Falagas ME. Serologic indices of hepatitis B virus infection in military recruits in Greece (2004-2005). *BMC Infect Dis.* 2006;6:163.
19. Mina P, Georgiadou SP, Rizos C, Dalekos GN, Rigopoulou EI. Prevalence of occult hepatitis B virus infection in haemodialysis patients from central Greece. *World J Gastroenterol.* 2010;16(2):225-31.
20. Georgiadou SP, Zachou K, Liaskos C, Gabeta S, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Occult hepatitis B virus infection in patients with autoimmune liver diseases. *Liver Int.* 2009;29(3):434-42.
21. Georgiadou SP, Zachou K, Rigopoulou E, Liaskos C, Mina P, Gerovasilis F, et al. Occult hepatitis B virus infection in Greek patients with chronic hepatitis C and in patients with diverse nonviral hepatic diseases. *J Viral Hepat.* 2004;11(4):358-65.
22. Zervou EK, Dalekos GN, Boumba DS, Tsianos EV. Value of anti-HBc screening of blood donors for prevention of HBV infection: results of a 3-year prospective study in Northwestern Greece. *Transfusion.* 2001;41(5):652-8.
23. Dalekos GN, Zervou E, Merkouropoulos MH, Tsianos EV. Prevalence of hepatitis B and C viruses infection in chronic alcoholics with or without liver disease

in Ioannina, Greece: low incidence of HCV infection. *Eur J Epidemiol.* 1996;12(1):21-5.

24. Νταλέκος ΓΝ, Γουλής Ι, Μανωλακόπουλος Σ, Παπαευαγγέλου Β, Παπαθεοδωρίδης Γ, ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. ΟΕ. Κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης ασθενών με λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β. 2017.

25. Papatheodoridis GV, Sypsa V, Dalekos G, Yurdaydin C, van Boemmel F, Buti M, et al. Eight-year survival in chronic hepatitis B patients under long-term entecavir or tenofovir therapy is similar to the general population. *J Hepatol.* 2018;68(6):1129-36.

26. Papatheodoridis GV, Idilman R, Dalekos GN, Buti M, Chi H, van Boemmel F, et al. The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2017;66(5):1444-53.

27. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol.* 2016;64(4):800-6.

28. Papatheodoridis GV, Dalekos GN, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, Arends P, et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. *J Hepatol.* 2015;62(2):363-70.

29. Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236.

30. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996;24(2):289-93.

31. Laskus T, Radkowski M, Lupa E, Horban A, Cianciara J, Slusarczyk J. Prevalence of markers of hepatitis viruses in out-patient alcoholics. *J Hepatol.* 1992;15(1-2):174-8.

32. Zignego AL, Foschi M, Laffi G, Monti M, Careccia G, Romanelli RG, et al. "Inapparent" hepatitis B virus infection and hepatitis C virus replication in alcoholic subjects with and without liver disease. *Hepatology.* 1994;19(3):577-82.

33. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology.* 2002;36(5):1206-13.

34. Shiomi S, Kuroki T, Minamitani S, Ueda T, Nishiguchi S, Nakajima S, et al. Effect of drinking on the outcome of cirrhosis in patients with hepatitis B or C. *J Gastroenterol Hepatol*. 1992;7(3):274-6.
35. Larkin J, Clayton MM, Liu J, Feitelson MA. Chronic ethanol consumption stimulates hepatitis B virus gene expression and replication in transgenic mice. *Hepatology*. 2001;34(4 Pt 1):792-7.
36. Vourli G, Papatheodoridis G, Raptopoulou M, Dalekos GN, Hounta A, Nikolopoulou G, et al. Association of antiviral therapy with reduced disease progression in chronic Hepatitis B patients: Results from a nation-wide cohort study. *Hippokratia*. 2016;20(3):214-21.
37. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Jr., Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016;63(1):284-306.
38. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2442-55.
39. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354(10):1011-20.
40. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354(10):1001-10.
41. Yuen MF, Tanaka Y, Fong DY, Fung J, Wong DK, Yuen JC, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009;50(1):80-8.
42. Wong VW, Chan SL, Mo F, Chan TC, Loong HH, Wong GL, et al. Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1660-5.
43. Yang HI, Yuen MF, Chan HL, Han KH, Chen PJ, Kim DY, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol*. 2011;12(6):568-74.
44. Wong GL, Chan HL, Chan HY, Tse PC, Tse YK, Mak CW, et al. Accuracy of risk scores for patients with chronic hepatitis B receiving entecavir treatment. *Gastroenterology*. 2013;144(5):933-44.

45. Arends P, Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Carey I, Brown A, Fasano M, et al. Entecavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: limited role for risk scores in Caucasians. *Gut*. 2015;64(8):1289-95.
46. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(6):1449-57.
47. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344(7):495-500.
48. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Marcellin P. Transient elastography in chronic viral hepatitis: a critical appraisal. *Gut*. 2011;60(6):759-64.
49. Castera L, Pinzani M. Non-invasive assessment of liver fibrosis: are we ready? *Lancet*. 2010;375(9724):1419-20.
50. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol*. 2011;54(4):650-9.
51. Kim WR, Loomba R, Berg T, Aguilar Schall RE, Yee LJ, Dinh PV, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cancer*. 2015;121(20):3631-8.
52. Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. Effect of nucleos(t)ide analogue therapy on hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B patients: a propensity score analysis. *J Hepatol*. 2013;58(3):427-33.
53. Chen YC, Peng CY, Jeng WJ, Chien RN, Liaw YF. Clinical outcomes after interruption of entecavir therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with compensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(10):1182-91.
54. Su TH, Hu TH, Chen CY, Huang YH, Chuang WL, Lin CC, et al. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. *Liver Int*. 2016;36(12):1755-64.
55. Levrero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2016;64(1 Suppl):S84-S101.
56. Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol*. 2010;53(2):348-56.

57. Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, Janssen HL, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol.* 2015;62(4):956-67.
58. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Touloumi G, Nikolopoulou G, Raptopoulou-Gigi M, Gogos C, et al. Hepatocellular carcinoma risk in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with or without cirrhosis treated with entecavir: HepNet.Greece cohort. *J Viral Hepat.* 2015;22(2):120-7.
59. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, 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(9865):468-75.
60. Walter SR, Thein HH, Amin J, Gidding HF, Ward K, Law MG, et al. Trends in mortality after diagnosis of hepatitis B or C infection: 1992-2006. *J Hepatol.* 2011;54(5):879-86.
61. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1521-31.
62. Lim YS, Han S, Heo NY, Shim JH, Lee HC, Suh DJ. Mortality, liver transplantation, and hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B treated with entecavir vs lamivudine. *Gastroenterology.* 2014;147(1):152-61.
63. Wong GL, Chan HL, Mak CW, Lee SK, Ip ZM, Lam AT, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. *Hepatology.* 2013;58(5):1537-47.
64. Yuen MF, Seto WK, Chow DH, Tsui K, Wong DK, Ngai VW, et al. Long-term lamivudine therapy reduces the risk of long-term complications of chronic hepatitis B infection even in patients without advanced disease. *Antivir Ther.* 2007;12(8):1295-303.
65. Bertuccio P, Turati F, Carioli G, Rodriguez T, La Vecchia C, Malvezzi M, et al. Global trends and predictions in hepatocellular carcinoma mortality. *J Hepatol.* 2017;67(2):302-9.
66. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2010;52(3):886-93.