

ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ SPECIAL ARTICLE

Εξάλειψη της ηπατίτιδας Β Μύθος ή πραγματικότητα;

Η ιογενής ηπατίτιδα Β αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως, με >600.000 ετήσιους θανάτους από κίρρωση του ήπατος ή και ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Πρόσφατες εξελίξεις στην πρόληψη της κάθετης μετάδοσης της HBV λοίμωξης και στη θεραπεία της, μαζί με την καινοτόμο ανάπτυξη θεραπειών ίασης της ηπατίτιδας C, δημιούργησαν ελπίδες εξάλειψης και των δύο αυτών λοιμωδών νοσημάτων. Στη Γενική Συνέλευση του WHO του 2016 κατατέθηκε σχέδιο για παγκόσμιο έλεγχο της ηπατίτιδας Β μέχρι το 2020 και για εξάλειψή της περί το 2030. Επισημαίνεται ότι σε μεγάλο βαθμό πληρούνται οι βασικές προϋποθέσεις για εξάλειψη λοιμώδους νοσήματος: (α) Ευχερής και αξιόπιστη δοκιμασία προληπτικού ελέγχου (screening), (β) πλήρως προστατευτικό εμβόλιο και (γ) αποτελεσματική θεραπεία, η οποία παρ'όλο ότι δεν είναι ριζική, η μακροχρόνια ωστόσο εφαρμογή της εξασφαλίζει 100% καταστολή της αναπαραγωγής του HBV. Περιγράφονται οι πρόσφατοι στόχοι του WHO για εξάλειψη της ηπατίτιδας Β περί το 2030 και οι απαραίτητες παγκόσμιες δράσεις για την υλοποίησή τους. Γίνεται αναφορά στις στηρικτικές θέσεις και δραστηριότητες των ανά την υφήλιο Επιστημονικών Εταιρειών Ηπατολογίας, στις ήδη καταβαλλόμενες κυβερνητικές προσπάθειες ορισμένων χωρών για έλεγχο και μελλοντική εξάλειψη της ηπατίτιδας Β, στον ρεαλιστικό σχεδιασμό για εξάλειψη της ιογενούς ηπατίτιδας στις ΗΠΑ και σε άλλα συναφή προγράμματα και δράσεις. Συνάγεται το συμπέρασμα ότι η εξάλειψη της ηπατίτιδας Β δεν είναι μύθος ούτε και πραγματικότητα, αλλά μια αισιόδοξη προοπτική και ελπίδα.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εξάλειψη της ιογενούς ηπατίτιδας Β αποτέλεσε θέμα ομιλίας στο Πανελλήνιο Συνέδριο Ηπατολογίας στη Λάρισα, τον Μάιο του 2017. Ως τίτλος της προφορικής παρουσίασης του θέματος είχε οριστεί από την Ελληνική Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος (ΕΕΜΗ) το ίδιο ακριβώς ερώτημα, που διατηρήθηκε και ως τίτλος της ανά χείρας κριτικής ανασκόπησης.¹

Η συγγραφή του παρόντος άρθρου κρίθηκε σκόπιμη δεδομένης όχι μόνο της επικαιρότητας του θέματος αλλά και της ευρύτερης σημασίας, από πλευράς δημόσιας υγείας, της προσπάθειας που στοχεύει στην εξάλειψη όχι μόνο της ηπατίτιδας Β αλλά και της C.²⁻⁶

Στο παρόν κείμενο συμπεριλαμβάνονται το περιεχόμενο, καθώς και τα κύρια σχήματα και οι απεικονίσεις που προβλήθηκαν κατά την προφορική ανάπτυξη του θέματος στο Πανελλήνιο Συνέδριο της ΕΕΜΗ.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2017, 34(4):515-523
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2017, 34(4):515-523

Σ.Ι. Χατζηγιάννης

Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική
Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο
Αθηνών «Ιπποκράτειο», Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Αθήνα

Elimination of viral hepatitis B: A myth or reality?

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Εκρίζωση
Εμβόλιο
Εξάλειψη
Ηπατίτιδα Β
Θεραπεία

2. ΟΡΟΛΟΓΙΚΕΣ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΕΙΣ

Πριν από την ανασκόπηση του θέματος είναι απαραίτητες ορισμένες διευκρινίσεις, που αφορούν στην ορολογία, στην τρέχουσα επιδημιολογία, στη θεραπεία και στην πρόληψη λοιμώδους νοσήματος, όπως η ιογενής ηπατίτιδα Β.

Κατ' αρχάς, ο όρος «εξάλειψη» αποτελεί μετάφραση στη γλώσσα μας του αγγλικού όρου "elimination" και δεν πρέπει να συγχέεται με τον όρο «εκρίζωση» (eradication).⁷

Εκρίζωση ενός λοιμώδους νοσήματος είναι η μείωση του επιπολασμού του στον παγκόσμιο πληθυσμό στο μηδέν, ενώ εξάλειψη είναι η μείωση του επιπολασμού του στο μηδέν στον πληθυσμό μίας γεωγραφικής περιοχής ή χώρας, π.χ. εξάλειψη της πολιομυελίτιδας στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ).⁸

Στο πλαίσιο της ορολογίας πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι χρησιμοποιείται και ο όρος «έλεγχος» (control), που

σημαίνει μείωση του επιπολασμού, της επίπτωσης, της νοσηρότητας ή της θνησιμότητας σε ένα τοπικά αποδεκτό επίπεδο.⁸ Έλεγχος ενός νοσήματος μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα στοχευμένων προσπαθειών, αλλά για τη διατήρησή του είναι αναγκαία η συνέχιση των λαμβανόμενων μέτρων.

Σε κάθε περίπτωση είναι απαραίτητο να διευκρινίζεται αν η προσπάθεια για εξάλειψη ή έλεγχο μιας λοιμώδους νόσου έχει ως στόχο την πάθηση ή τη μόλυνση από τον νοσογόνο παράγοντα. Για την ηπατίτιδα Β αλλά και τη C ο όρος εξάλειψη αφορά στην ηπατίτιδα, δηλαδή στη λοίμωξη και στην πάθηση, και όχι στους ιούς Β ή C.⁹⁻¹¹ Κατά συνέπεια, ο συχνά αναφερόμενος όρος «εξάλειψη του HBV» δεν είναι δόκιμος.

Όπως και στην περίπτωση του ελέγχου, έτσι και στην περίπτωση της εξάλειψης μιας νόσου είναι αναγκαίο να συνεχίζονται τα λαμβανόμενα μέτρα, εκτός αν επιτευχθεί η εκρίζωσή της.⁸

Από τη διεθνή επισκόπηση του θέματος είναι φανερό ότι, μέχρι σήμερα, μόνο ένα λοιμώδες νόσημα έχει εκριζωθεί: η ευλογιά, ενώ άλλα έχουν μεν εξαλειφθεί από ορισμένες περιοχές ή πληθυσμούς ή ο παγκόσμιος επιπολασμός τους έχει μειωθεί σε πολύ χαμηλά επίπεδα, χωρίς όμως να έχει ακόμη επιτευχθεί η εκρίζωσή τους.⁸ Στον πίνακα 1 αναγράφονται οι παθήσεις που έχουν ήδη εκριζωθεί, αλλά και οι παθήσεις εκείνες για τις οποίες η εκρίζωση ή ακόμη και η περιοχική εξάλειψή τους βρίσκεται «καθ' οδόν». Ωστόσο, πρέπει να τονιστεί ότι για να επιτευχθεί εξάλειψη και στη συνέχεια εκρίζωση μιας νόσου πρέπει να πληρούνται ορισμένα κριτήρια και προϋποθέσεις. Αυτές συνοψίζονται στον πίνακα 2 σε τρεις κύριες κατηγορίες: (α) Επιστημονική δυνατότητα, (β) διαθέσιμη και αποτελεσματική παρέμβαση και (γ) πολιτική θέληση και λαϊκή υποστήριξη.

Σχετικά με την τρίτη προϋπόθεση πρέπει να επισημανθεί, τουλάχιστον επιγραμματικά, ότι για να υπάρξει πολιτική βούληση και λαϊκή υποστήριξη είναι απαραίτητο να προηγηθούν: (α) Η αντίληψη του φορτίου της νόσου (όπως επιπολασμός, θάνατοι, αναπηρίες) και η σημασία του για κάθε χώρα, πλούσια ή πτωχή, (β) υπολογισμός του αναμενόμενου κόστους, (γ) δυνατότητα για συνέργεια με άλλες παρεμβάσεις και αναμενόμενες προστιθέμενες ωφέλειες και κέρδη και (δ) ανάγκη για την εξάλειψη και την εκρίζωση μιας νόσου αντί μόνο για τον έλεγχό της.

Όσον αφορά στις κύριες επιστημονικές προϋποθέσεις και στις δυνατότητες για εξάλειψη λοιμώδους νόσου που παρουσιάζονται στον πίνακα 2, αυτές τόσο για την ηπατίτιδα Β όσο και για τη C συνοψίζονται στον πίνακα 3. Πρέπει δε να επισημανθεί ότι: (α) Οι δοκιμασίες ελέγχου

Πίνακας 1. Παθήσεις που έχουν ήδη εκριζωθεί ή η εκρίζωσή τους είναι καθ' οδόν και παθήσεις με περιοχική εξάλειψη ή εξάλειψη καθ' οδόν.⁸

- A. Παθήσεις που έχουν εκριζωθεί:
Smallpox and rinderpest (ευλογιά και πανώλη των βοοειδών)
- B. Παθήσεις για τις οποίες η εκρίζωση είναι καθ' οδόν:
Poliomyelitis and dracunculiasis (Guinea worm) (πολιομυελίτιδα και δρακοντίαση)
- Γ. Περιοχικά εξαλειφθείσες ή με εξάλειψη καθ' οδόν:
Hookworm, malaria, lymphatic filariasis, measles, rubella, onchocerciasis, yaws, bovine spongiform encephalopathy (BSE) (αγκυλοστομίαση, ελονοσία, λεμφική φιλαρίαση, ιλαρά, ερυθρά, ογκοκέρκωση, τροπικό θήλωμα, βόειος σπογγιοειδής εγκεφαλοπάθεια)

Πίνακας 2. Κριτήρια και προϋποθέσεις εξάλειψης και εκρίζωσης λοιμώδους νοσήματος.⁸

- A. Επιστημονική δυνατότητα
Επιδημιολογική ευαλωτότητα (π.χ. μη ανθρωπίνη δεξαμενή, ευκολία εξάπλωσης, επαγόμενη ανοσία, ευχερής διάγνωση)
- B. Διαθέσιμη και αποτελεσματική παρεμβατική πρακτική (π.χ. εμβόλιο και θεραπεία ίασης)
- Γ. Πολιτική θέληση και λαϊκή υποστήριξη

Πίνακας 3. Σύνοψη των τρεχουσών δυνατοτήτων για προληπτικό έλεγχο, προφύλαξη με εμβολιασμό και θεραπεία της ηπατίτιδας Β και C.

	Ηπατίτιδα Β	Ηπατίτιδα C
Προληπτικός έλεγχος (screening)*	Ευχερής και αξιόπιστος	Αξιόπιστος
Προφύλαξη με εμβόλιο**	Ναι	Όχι
Διαθέσιμη θεραπεία***	Καταστολή του ιού	Ριζική ίαση

* Με σημαντικό έως μεγάλο διαγνωστικό έλλειμμα και για την ηπατίτιδα Β και για τη C

** Διαθέσιμο για τη Β από τη δεκαετία του 1980 και λίαν αποτελεσματικό. Δεν έχει αναπτυχθεί ακόμη για τη C

*** Καταστέλλει την αναπαραγωγή του ιού Β χωρίς ριζική ίαση

(screening) είναι εύκολα εφαρμόσιμες και αξιόπιστες και για τις δύο ιογενείς ηπατίτιδες, αλλά στην πράξη υπάρχει μεγάλο διαγνωστικό έλλειμμα λόγω περιορισμένης εφαρμογής του προληπτικού ελέγχου. (β) Εμβόλιο, και μάλιστα πολύ αποτελεσματικό, έχει αναπτυχθεί για την ηπατίτιδα Β, όχι όμως και για τη C, παρά τις μέχρι σήμερα σχετικές προσπάθειες.¹² (γ) Η ηπατίτιδα Β είναι μεν αντιμετωπίσιμη με φαρμακευτική θεραπευτική αγωγή, αλλά χωρίς ιολογική ίαση, με κάθαρση δηλαδή του cccDNA του HBV. Είναι όμως δυνατή η λειτουργική ίασή της, δηλαδή η κάθαρση του αντιγόνου της επιφανείας του ιού (HBsAg), αλλά σε μικρό ποσοστό ασθενών υπό μακροχρόνια θεραπεία.¹³ Αντίθετα, για την ηπατίτιδα C έχουν αναπτυχθεί, τα τελευταία έτη, θεραπείες που επιτυγχάνουν πλήρη ίαση με εκρίζωση του ιού σε ποσοστά 98–100%.^{14–16}

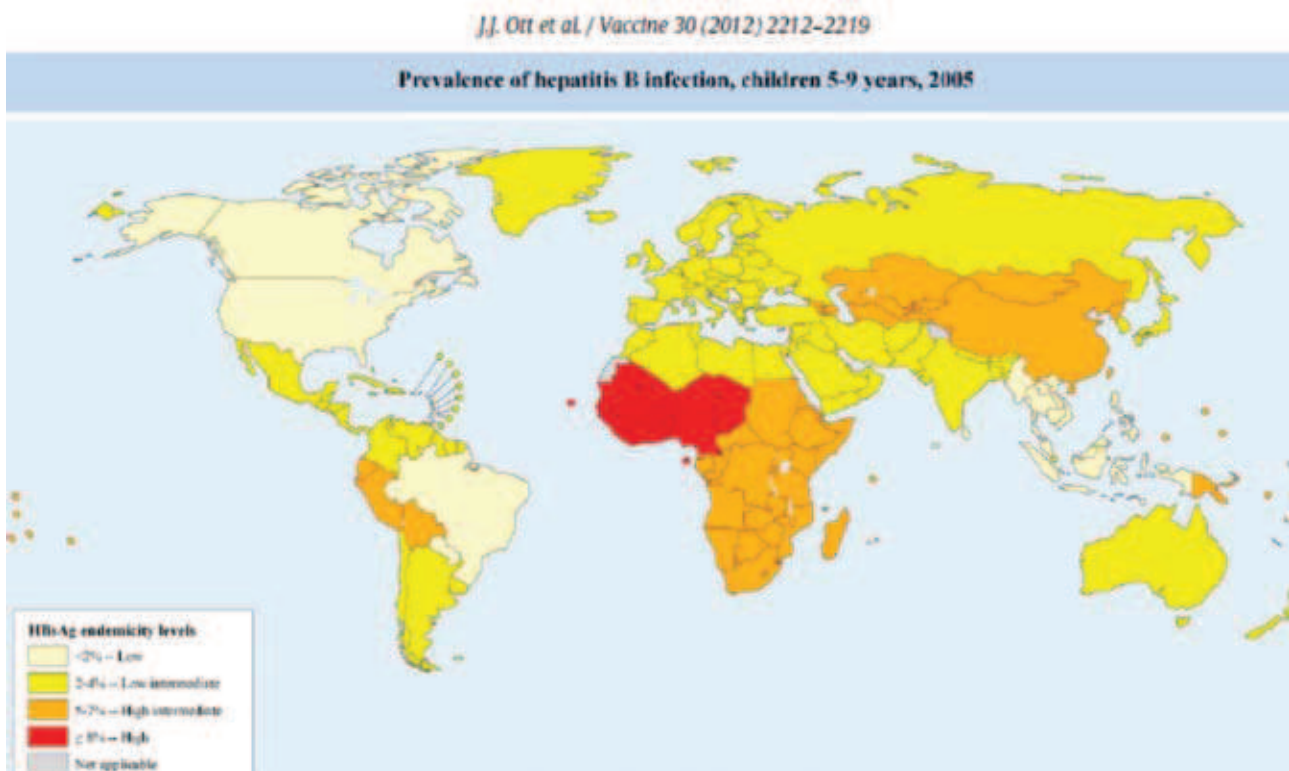
3. ΟΙ ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ ΓΙΑ ΕΞΑΛΕΙΨΗ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

Πριν από τη θεώρηση των αναγκαίων εκείνων μέτρων που στοχεύουν αρχικά στον έλεγχο και ακολούθως στην εξάλειψη της ηπατίτιδας Β (αλλά και C), είναι σκόπιμη μια σύντομη θεώρηση του μεγέθους του τρέχοντος προβλήματος δημόσιας υγείας σε παγκόσμια κλίμακα.²⁻⁶ Αυτό συνοψίζεται σε: (α) 240 εκατομμύρια άτομα με χρόνια ηπατίτιδα Β και 600.000 θανάτους κάθε χρόνο από κίρρωση του ήπατος ή και ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ). (β) 130–170 εκατομμύρια με χρόνια ηπατίτιδα C και 350.000 ετήσιους θανάτους από κίρρωση του ήπατος ή και ΗΚΚ.

Επισημαίνεται ότι, κατά 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, ενώ ο παγκόσμιος επιπολασμός της χρόνιας ηπατίτιδας Β από 4,5% το 1990 μειώθηκε σε 3,7% το 2005, την ίδια χρονική περίοδο, λόγω αύξησης του παγκόσμιου πληθυσμού, το σύνολο των ατόμων με θετικό HBsAg αυξήθηκε από 223 σε 240 εκατομμύρια.^{3,17} Επίσης τονίζεται ότι ο επιπολασμός του HBsAg σε άτομα μικρής ηλικίας, που ως γνωστόν μεταπίπτουν σε χρόνια ηπατίτιδα Β σε υψηλό ποσοστό,¹⁸ παραμένει αρκετά μεγάλος³ (εικ. 1).

Το ερώτημα λοιπόν που προκύπτει μετά από θεώρηση των εν λόγω δεδομένων είναι: Ποιες μπορεί να είναι οι προσδοκίες μας για εξάλειψη της ηπατίτιδας Β;

Οι προσδοκίες αυτές αναδύθηκαν στη δεκαετία του 1980 με την ανάπτυξη και την εφαρμογή σε πολλές χώρες αποτελεσματικού εμβολίου κατά της ηπατίτιδας Β και, σήμερα, ενισχύονται σημαντικά με την απόλυτη επιτυχή πρόληψη της κάθετης μετάδοσης του HBV τόσο από ΗBeAg-αρνητικές όσο και από θετικές μητέρες στα νεογνά τους,¹⁹⁻²⁸ αλλά και με τη σημαντική επίσης πρόοδο και τις προοπτικές στον τομέα της θεραπείας.^{21,29-36} Την τελευταία μάλιστα τριετία, ο έλεγχος και η εξάλειψη της ηπατίτιδας Β και C βρίσκονται συνεχώς στο προσκήνιο της επικαιρότητας και επισημαίνονται στην παγκόσμια βιβλιογραφία σε μεγάλο αριθμό δημοσιεύσεων και σε πολλαπλά μάλιστα επίπεδα. Το προηγούμενο έτος, ο WHO στην παγκόσμια συνέλευση του 2016 κατέθεσε απόφαση και πρόγραμμα για παγκόσμια εξάλειψη της ηπατίτιδας Β περί το 2030. Προς την κατεύθυνση αυτή συσσωρεύεται και μεγάλος αριθμός στηρικτικών αποφάσεων και ανακοινώσεων από όλες τις, ανά την υφήλιο, Επιστημονικές Εταιρείες Ηπατολογίας. Στόχος και προοπτική είναι αρχικά ο έλεγχος και στη συνέχεια η εξάλειψη, όχι μόνο της ηπατίτιδας Β αλλά και της C.³⁷⁻³⁹ Ωστόσο, για την επίτευξη του συγκεκριμένου στόχου σε παγκόσμιο επίπεδο πρέπει να υπερπηδηθούν



Εικόνα 1. Επιπολασμός της HBV λοίμωξης σε παιδιά ηλικίας 5–9 ετών.

πολλά εμπόδια και προβλήματα, που είναι ιδιαίτερα έντονα σε γεωγραφικές περιοχές υψηλού επιπολασμού της ηπατίτιδας Β και χαμηλών, μάλιστα, οικονομικών δυνατοτήτων.⁴⁰⁻⁴² Έτσι, ορισμένοι οραματίζονται την εξάλειψη της HBV σε χρόνο πολύ μεταγενέστερο από το 2030,⁴³ 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.⁴⁴

4. ΟΙ ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΠΟΥ ΑΥΞΑΝΟΥΝ ΤΗΝ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΕΞΑΛΕΙΨΗΣ ΤΗΣ

4.1. Αύξηση της προστασίας του αντι-HBV εμβολιασμού με βάση τα παλιά και τα νεότερα δεδομένα

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 χρόνια 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%.⁴⁵

Η διάρκεια της προστασίας του αντι-HBV εμβολιασμού έχει ήδη αποδειχθεί ότι είναι μεγάλη, ενώ σε πρόσφατη

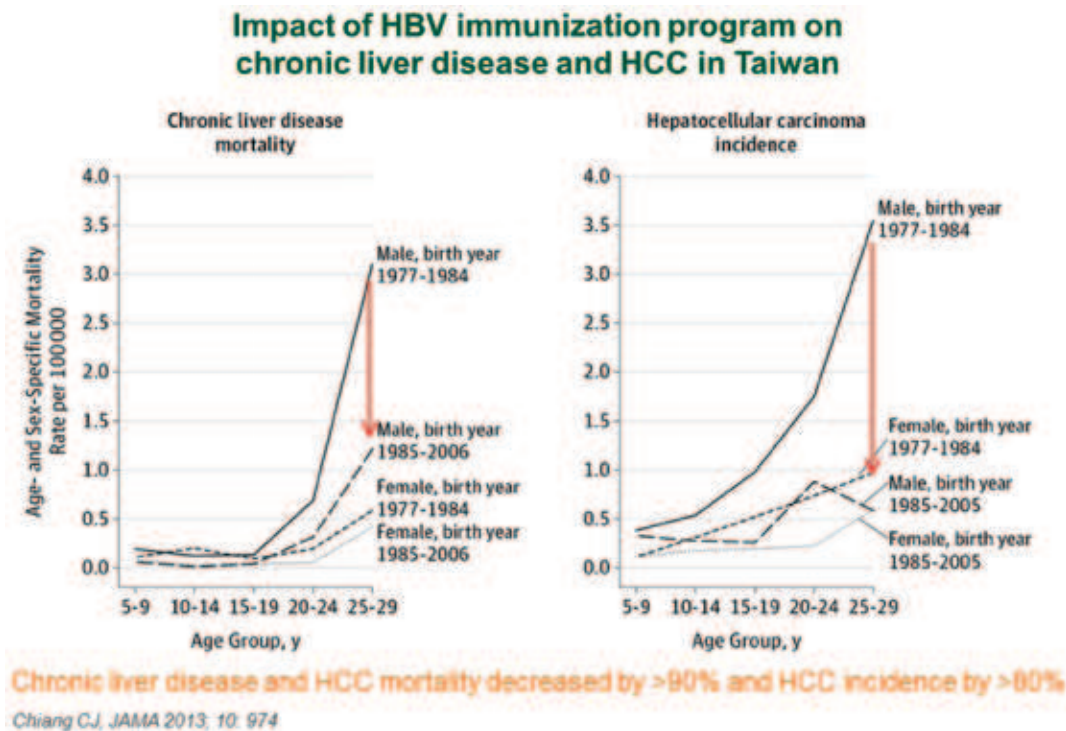
μελέτη δείχθηκε ότι υπερβαίνει την 30ετία.¹² Ανάλογη είναι και η παρατήρηση των McMahon et al στην Αλάσκα το 2011,⁴⁶ ότι το 2008, 20 δηλαδή έτη μετά την εφαρμογή του εμβολίου ηπατίτιδας Β, όλα τα άτομα ηλικίας μέχρι 20 ετών ήταν HBsAg αρνητικά (πίν. 4).

Επίσης, η ευεργετική επίδραση του εμβολιασμού κατά της ηπατίτιδας Β στη θνησιμότητα και στη συχνότητα ΗΚΚ στην Ταϊβαν⁴⁷ παρουσιάζονται στην εικόνα 2.

Από άλλη μελέτη στην Ταϊβαν,²⁸ σε 359 παιδιά τα οποία γεννήθηκαν από HBsAg-θετικές μητέρες και όλα έλαβαν τρεις δόσεις εμβολίου μέσα στην πρώτη εβδομάδα από τη γέννησή τους, καθώς και HBIG εντός του πρώτου 24ώρου, διαπιστώθηκε ότι όλα τα παιδιά (n: 222) που γεννήθηκαν από HBeAg-αρνητικές μητέρες προστατεύτηκαν από την HBV λοίμωξη, ενώ 10 από τα 81 νεογνά (12,3%) HBeAg-

Πίνακας 4. Αριθμός ατόμων ηλικίας μέχρι 20 ετών, με θετικό HBsAg στην Αλάσκα.⁴⁶

Έτος	HBsAg (+)
1988	463
1993	298
1998	117
2003	5
2008	0



Εικόνα 2. Η θνησιμότητα από χρόνια ηπατοπάθεια μειώθηκε κατά 90% και η συχνότητα από ηπατοκυτταρικό καρκίνο (HCC) κατά 80%.

θετικών μητέρων δεν προστατεύτηκαν από τη λοίμωξη. Σε πρόσφατη τυχαίοποιημένη προοπτική μελέτη που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό *New England Journal of Medicine* δείχθηκε ότι ο εμβολιασμός νεογνών ΗΒeAg-θετικών μητέρων, με επίπεδα HBV DNA >200.000 IU/mL, οι οποίες έλαβαν τενοφοβίρη 300 mg ημερησίως από την 30ή–32η εβδομάδα της κύησης τους, υπήρξε 100% προστατευτικός.²⁷

Ποια είναι, όμως, η τρέχουσα εφαρμογή του εμβολιασμού κατά της ηπατίτιδας Β σε παγκόσμιο επίπεδο;

Μέχρι το τέλος του 2015, 185 χώρες ανά την υφήλιο (ποσοστό 96% του συνόλου) είχαν αρχίσει πρόγραμμα πανεθνικού αντι-HBV εμβολιασμού νηπίων και παιδιών, με ποσοστό παγκόσμιας κάλυψης τριών δόσεων 83%. Δυστυχώς, 96 μόνο χώρες, δηλαδή ποσοστό 39%, είχαν εισαγάγει πρόγραμμα έναρξης του εμβολιασμού με πρώτη δόση στη γέννηση.⁴⁸

4.2. Η αποτελεσματικότητα των μέχρι σήμερα εγκεκριμένων αντι-HBV θεραπειών και οι περαιτέρω θεραπευτικές προοπτικές

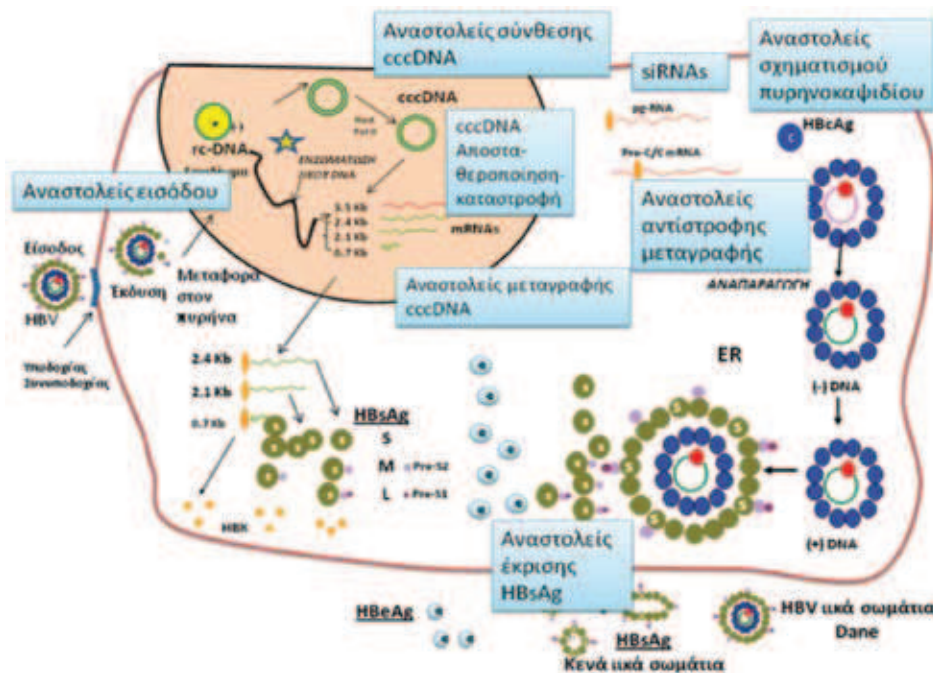
Από πρόσφατη ανασκόπησή μου του θέματος της θεραπείας της ηπατίτιδας Β στο πλαίσιο της Δι-Ημερίδας Ιογενούς Ηπατίτιδας του 2017, συνοψίζω τα παρακάτω. Οι τρέχουσες θεραπείες: (α) καταστέλλουν αλλά δεν εκριζώνουν τον HBV, (β) συνεπάγονται χαμηλά μόνο ποσοστά απώλειας του HBsAg (λειτουργική ίαση) και μερική μόνον

υποχώρηση της νέκρωσης/φλεγμονής και της ίνωσης/κίρρωσης του ήπατος, (γ) περιορίζουν αλλά δεν εξαφανίζουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ και (δ) ως εκ τούτου αναμένεται ότι εν εξελίξει και μελλοντικές θεραπείες (εικ. 3) 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.

Οι νέες και αναδυόμενες θεραπείες συνοψίζονται και στον πίνακα 5.

Πίνακας 5. Οι θεραπείες 1–7 στοχεύουν φάσεις του κύκλου ζωής του ιού της ηπατίτιδας Β, ενώ οι θεραπείες 8 και 9 στοχεύουν τον ξενιστή.

Κατηγορία	Τύπος	Φάση κλινικής ανάπτυξης
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	TAP αγωνιστές και αντι-PD1	Προκλινική και 2
9	Θεραπευτικά εμβόλια	1, 2, 3



Εικόνα 3. Στόχοι της αντι-HBV θεραπείας σε απλοποιημένο σχήμα του κύκλου ζωής του ιού ηπατίτιδας Β.

4.3. Η επίσημη θέση παγκόσμιων οργανισμών, όπως του WHO, διεθνών επιστημονικών εταιρειών και άλλων μείζονων φορέων

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 WHO. Συγχρόνως, ο WHO επισημαίνει ότι απαραίτητη προϋπόθεση για επίτευξη του στόχου της εξάλειψης της ιογενούς ηπατίτιδας ως παγκόσμιας απειλής δημόσιας υγείας είναι η σημαντική κλιμάκωση των παρεμβάσεων «κλειδί» 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 ΗBeAg-θετικών μητέρων, η χορήγηση νουκλεοσ(τι)δικών αναλόγων (NAs) στο τρίτο τρίμηνο της κύησής τους. (β) Βελτίωση των συστημάτων ασφαλούς μεταγγίσης 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.

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

- (α) 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 WHO, με στόχο την εξάλειψη της ιογενούς ηπατίτιδας. Η δήλωση αυτή παρουσιάστηκε στην Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος (EASL) και στη Γενική Συνέλευση του WHO 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 WHO για να επιτευχθεί, μέχρι το 2030, εξάλειψη της ιογενούς ηπατίτιδας ως μείζον απειλή δημόσιας υγείας.⁴⁹
- (β) 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.^{50,51}

- (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).³⁸ 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 2030.³⁸

Πρόσφατη επίσης σχετική εκδήλωση έλαβε χώρα τον Απρίλιο του 2017 στο ετήσιο συνέδριο της EASL στο Amsterdam. Σε συμπόσιο του WHO επισημάνθηκε ο ρόλος-κλειδί των κλινικών ιατρών, ηπατολόγων και ηπατολογούντων, 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.

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.⁴³

Προσωπικά, στηριζόμενος στις σημερινές δυνατότητές μας για διάγνωση, εμβολιασμό και θεραπεία της ηπατίτιδας Β, καταλήγω στο συμπέρασμα ότι η απάντηση στο ερώτημα

«αν η εξάλειψη της είναι μύθος ή πραγματικότητα», είναι 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.

ABSTRACT

Elimination of viral hepatitis B: A myth or reality?

S.J. HADZIYANNIS

Second Department of Medicine, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2017, 34(4):515–523

Morbidity and mortality from liver disease due to infection with the hepatitis B virus (HBV) constitute a major public health problem, with more than 600,000 annual deaths globally from HBV-induced cirrhosis and/or hepatocellular carcinoma (HCC). Recent advances, both in the prevention of vertical HBV transmission by vaccination and in the treatment of hepatitis B, together with the breakthrough development of curative forms of treatment for hepatitis C, have raised hopes for eliminating both these infectious diseases. In the 2016 General Assembly of WHO a document calling for the control of hepatitis B and C by 2020 and their elimination by 2030 was compiled and agreed upon unanimously. Considering viral hepatitis B specifically, the prerequisites for the elimination of an infectious disease, namely: (a) easy and reliable screening and, (b) a highly protective vaccine are already fulfilled. The third prerequisite, curative therapy, has not yet been achieved, but current long-term treatment can achieve 100% suppression of HBV replication and there are major expectations for curative HBV therapy. This paper describes the WHO goals for HBV elimination and the worldwide activities required for their achievement. Reference is made to the supportive activities of Liver Associations worldwide, specific efforts in certain countries, such as those in Taiwan and China, the realistic USA plan, and other relevant activities. It is concluded that elimination of viral hepatitis B is currently neither a Myth nor a Reality, but a Perspective and a Hope for the future, and that similar considerations apply also to hepatitis C.

Key words: Elimination, Eradication, Hepatitis B, Treatment, Vaccine

Βιβλιογραφία

- ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΗΣ Σ. Εξάλειψη του HBV: Μύθος ή πραγματικότητα; 15ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο, Λάρισα, 2017
- COANSFTEOHBA C. *Eliminating the public health problem of hepatitis B and C in the United States: Phase One report*. Buckley GJ, Strom BL (eds). The National Academies Press, Washington, DC, 2016
- 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, 30:2212–2219
- 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
- CUI F, SHEN L, LI L, WANG H, WANG F, BISI ET AL. Prevention of chronic hepatitis B after 3 decades of escalating vaccination policy, China. *Emerg Infect Dis* 2017, 23:765–772
- BLUM HE. History and global burden of viral hepatitis. *Dig Dis* 2016, 34:293–302
- DOWDLE WR. The principles of disease elimination and eradication. *Bull World Health Organ* 1998, 76(Suppl 2):22–25
- HOPKINS DR. Disease eradication. *N Engl J Med* 2013, 368:54–63
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030: Advocacy brief 2016. WHO, Geneva, 2016. Available at: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hep-elimination-by-2030-brief/en/>
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. New hepatitis data highlight need for urgent global response: News release. WHO, Geneva, 2017. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/global-hepatitis-report/en/>
- PAPATHEODORIDIS G, THOMAS HC, GOLNA C, BERNARDI M, CARBALLO M, CORNBERG M ET AL. Addressing barriers to the prevention, diagnosis and treatment of hepatitis B and C in the face of persisting fiscal constraints in Europe: Report from a high level conference. *J Viral Hepat* 2016, 23(Suppl 1):1–12

12. BRUCE MG, BRUDEN D, HURLBURT D, ZANIS C, THOMPSON G, REA L ET AL. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: Results of a 30-year follow-up study and response to a booster dose. *J Infect Dis* 2016, 214:16–22
13. HADZIYANNIS SJ, SEVASTIANOS V, RAPTI I, VASSILOPOULOS D, HADZIYANNIS E. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. *Gastroenterology* 2012, 143:629–636. e1
14. AASLD/IDSA HCV GUIDANCE PANEL. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015, 62:932–954
15. LAGGING M, WEJSTÅL R, NORKRANS G, KARLSTRÖM O, ALEMAN S, WEILAND O ET AL. Treatment of hepatitis C virus infection for adults and children: Updated Swedish consensus recommendations. *Infect Dis (Lond)* 2016, 48:251–261
16. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017, 66:153–194
17. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Hepatitis C – fact sheet no 164. WHO, Geneva, 2017. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
18. HADZIYANNIS SJ. Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African countries. *J Hepatol* 2011, 55:183–191
19. CHEN DS. Hepatitis B vaccination: The key towards elimination and eradication of hepatitis B. *J Hepatol* 2009, 50:805–816
20. CHEN HL, LEE CN, CHANG CH, NI YH, SHYU MK, CHEN SM ET AL. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology* 2015, 62:375–386
21. PAN CQ, DUAN Z, DAI E, ZHANG S, HAN G, WANG Y ET AL. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *N Engl J Med* 2016, 374:2324–2334
22. PAN CQ, YIW, LIU M, WAN G, HU YH, ZHOU MF. Lamivudine therapy during the second vs the third trimester for preventing transmission of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2017, 24:246–252
23. WEN WH, LAI MW, CHANG MH. A review of strategies to prevent mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016, 10:317–330
24. ZHANG H, PAN CQ, PANG Q, TIAN R, YAN M, LIU X. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice. *Hepatology* 2014, 60:468–476
25. ROMANÒ L, PALADINI S, ZANETTI AR. Twenty years of universal vaccination against hepatitis B in Italy: achievements and challenges. *J Public Health Res* 2012, 1:126–129
26. THIO CL, GUO N, XIE C, NELSON KE, EHRHARDT S. Global elimination of mother-to-child transmission of hepatitis B: Revisiting the current strategy. *Lancet Infect Dis* 2015, 15:981–985
27. WAIT S, KELL E, HAMID S, MULJONO DH, SOLLANO J, MOHAMED R ET AL. Hepatitis B and hepatitis C in southeast and southern Asia: Challenges for governments. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016, 1:248–255
28. WEN WH, CHANG MH, ZHAO LL, NI YH, HSU HY, WU JF ET AL. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: Significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol* 2013, 59:24–30
29. LIANG TJ, BLOCK TM, McMAHON BJ, GHANY MG, URBAN S, GUO JT ET AL. Present and future therapies of hepatitis B: From discovery to cure. *Hepatology* 2015, 62:1893–1908
30. SORIANO V, BARREIRO P, BENITEZ L, PEÑA JM, DE MENDOZA C. New antivirals for the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Opin Investig Drugs* 2017, 26:843–851
31. SCHINAZI RF, ASSELAH T. From HCV to HBV cure. *Liver Int* 2017, 37(Suppl 1):73–80
32. BOUCLE S, BASSIT L, EHTESHAMI M, SCHINAZI RF. Toward elimination of hepatitis B virus using novel drugs, approaches, and combined modalities. *Clin Liver Dis* 2016, 20:737–749
33. GANE EJ. Future anti-HBV strategies. *Liver Int* 2017, 37(Suppl 1):40–44
34. PAN J, TONG S, KANG L, TANG J. New anti-hepatitis B virus drugs under development and evaluation. *Curr Opin Infect Dis* 2016, 29:632–638
35. LUCIFORA J, TREPO C. Hepatitis: After HCV cure, HBV cure? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015, 12:376–378
36. LIN CL, YANG HC, KAO JH. Hepatitis B virus: New therapeutic perspectives. *Liver Int* 2016, 36(Suppl 1):85–92
37. KO SC, FAN L, SMITH EA, FENLON N, KONERU AK, MURPHY TV. Estimated annual perinatal hepatitis B virus infections in the United States, 2000–2009. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016, 5:114–121
38. 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
39. 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
40. GILES-VERNICK T, HEJOAKA F, SANOU A, SHIMAKAWA Y, BAMBA I, TRAORÉ 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
41. 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
42. LEMOINE M, NAYAGAM S, THURSZ M. Viral hepatitis in resource-limited countries and access to antiviral therapies: Current and future challenges. *Future Virol* 2013, 8:371–380
43. 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
44. TSENG TC, KAO JH. Elimination of hepatitis B: Is it a mission possible? *BMC Med* 2017, 15:53
45. 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
46. McMAHON BJ, BULKOW LR, SINGLETON RJ, WILLIAMS J, SNOWBALL M, HOMAN C ET AL. Elimination of hepatocellular carcinoma

- and acute hepatitis B in children 25 years after a hepatitis B newborn and catch-up immunization program. *Hepatology* 2011, 54:801–807
47. CHIANG CJ, YANG YW, YOU SL, LAI MS, CHEN CJ. Thirty-year outcomes of the national hepatitis B immunization program in Taiwan. *JAMA* 2013, 310:974–976
48. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Immunization coverage – fact sheet 378. WHO, Geneva, 2017. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/>
49. COLOMBO M, HIRNSCHALL G. WHO symposium: Hepatologists as key partners in meeting the elimination goals of the WHO hepatitis strategy. The International Liver Congress (ILC), Amsterdam, 2017
50. 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
51. 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/>

Corresponding author:

S.J. Hadziyannis, Second Department of Medicine, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece
e-mail: hadziyannis@ath.forthnet.gr

