

ΜΑΡΙΛΕΝΑ ΣΤΑΜΟΥΛΗ

**ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΦΟΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΟΣΙΑΣ
ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΣΕ ΝΕΟΣΥΛΛΕΚΤΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ
ΤΟΥ ΠΟΛΕΜΙΚΟΥ ΝΑΥΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑ ΤΗΝ
ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΑΣΤΙΚΟΥ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ**

Διπλωματική Εργασία για την απόκτηση
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

Πειραιάς 2010



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ**

ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ



**ΤΕΙ
ΠΕΙΡΑΙΑ**

ΜΑΡΙΛΕΝΑ ΣΤΑΜΟΥΛΗ

**ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΦΟΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΟΣΙΑΣ
ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΣΕ ΝΕΟΣΥΛΛΕΚΤΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ
ΤΟΥ ΠΟΛΕΜΙΚΟΥ ΝΑΥΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑ ΤΗΝ
ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΑΣΤΙΚΟΥ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ**

*Επιβλέπων Καθηγητής : Εμμανουήλ Βελονάκης
Καθηγητής Τμήματος Νοσηλευτικής
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών*

**Μελέτη για την απόκτηση
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης**

Πειραιάς 2010



UNIVERSITY OF
PIRAEUS

**M.Sc in Health
Management**



TEI OF PIRAEUS

MARILENA STAMOULI

**PREVALENCE OF HEPATITIS B AND IMMUNITY
AMONG NAVAL RECRUITS
AFTER THE IMPLEMENTATION OF THE
VACCINATION PROGRAM IN GREECE**

*Thesis Supervisor : Emmanouil Velonakis
Professor, Faculty of Nursing, National and Kapodistrian University of
Athens*

M.Sc. Thesis

Pireaus 2010

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Διοίκηση της Υγείας» από τον Μάρτιο του 2009 ως τον Μάρτιο του 2010. Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή του Πανεπιστημίου Αθηνών και επιβλέποντα της παρούσας διπλωματικής εργασίας κ. Εμμανουήλ Βελονάκη για τις πολύτιμες επιστημονικές του υποδείξεις, τη συνεχή καθοδήγηση και τη σημαντική συμβολή του στην εκπόνησή της. Επιθυμώ επίσης να ευχαριστήσω τον Λέκτορα του Πανεπιστημίου Αθηνών, κ. Ιωάννη Ελευσινιώτη, για τη συνεργασία και τη συνεισφορά του στην αποτίμηση και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Θερμές ευχαριστίες οφείλω στον Διευθυντή του εργαστηρίου Βιοπαθολογίας του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών, Αντιπλοίαρχο (ΥΙ) Γρηγόριο Τότο ΠΝ, για την εκ μέρους του παροχή της δυνατότητας συλλογής και αξιοποίησης των εργαστηριακών μετρήσεων που χρησιμοποιήθηκαν στην εργασία αυτή, τη συμπαράσταση και την καθοδήγησή του. Ευχαριστώ θερμά τη συνάδελφο Βιολόγο κ. Ιωάννα Παναγιώτου για τη συνεργασία της στην εκτέλεση των εργαστηριακών μετρήσεων, την αμέριστη φιλία και υποστήριξή της. Ακόμα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον αδελφό μου, Καθηγητή του Οικονομικού Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Γεώργιο Σταμούλη για την πολύπλευρη βοήθειά του και τις εποικοδομητικές συμβουλές του κατά την εκπόνηση και συγγραφή της παρούσας εργασίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ηπατίτιδα Β είναι μία από τις πιο διαδεδομένες λοιμώξεις σε ολόκληρο τον κόσμο, αποτελεί ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα δημόσιας υγείας και σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Περίπου 350 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από χρόνια λοίμωξη ενώ ένας μεγάλος αριθμός θανάτων κάθε χρόνο οφείλεται στην ηπατίτιδα Β και τις συνέπειές της (κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα). Η ενδημικότητα του ιού της ηπατίτιδας Β παρουσιάζει ποικίλη κατανομή, τόσο μεταξύ των διαφόρων γεωγραφικών περιοχών του κόσμου, όσο και μεταξύ διαφορετικών υπο-ομάδων του πληθυσμού. Περιοχές υψηλής ενδημικότητας θεωρούνται οι περιοχές στις οποίες ο επιπολασμός του HBsAg είναι μεγαλύτερος από 8%, μέσης ενδημικότητας οι περιοχές με επιπολασμό του HBsAg 2-7 % και χαμηλής ενδημικότητας οι περιοχές με επιπολασμό του HBsAg μικρότερο από 2 %. Σύμφωνα με επιστημονικά στοιχεία της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης του Ήπατος περισσότερα από 300.000 άτομα στην Ελλάδα πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα Β και σε πολλές περιπτώσεις χωρίς να το γνωρίζουν. Το 50-80% των ηπατοκυτταρικών καρκίνων στη χώρα μας οφείλεται σε λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β.

Η μετάδοση του ιού παλαιότερα ήταν κυρίως ενδοοικογενειακή και συνέβαινε σε μικρή ηλικία, ενώ σήμερα γίνεται, κατά το μοντέλο των ανεπτυγμένων χωρών, με χρήση ναρκωτικών ουσιών και σεξουαλικές συμπεριφορές υψηλού κινδύνου. Ο ιός της ηπατίτιδας Β είναι ένας DNA ιός και το γενετικό του υλικό είναι ένα μερικά δίκλωνο μόριο DNA μεγέθους 3200 bp. Η δομή του γονιδιώματος είναι πολύπλοκη εξ αιτίας των αλληλοεπικαλυπτόμενων ανοιχτών πλαισίων ανάγνωσης και ο πολλαπλασιασμός του περιλαμβάνει ένα ενδιάμεσο στάδιο αντίστροφης μεταγραφής. Ο ιός παρουσιάζει μεγάλη ποικιλότητα με οκτώ γονοτύπους, πολλούς υποτύπους και πολλές μεταλλαγές στο γονιδιώμα του, οι οποίες σχετίζονται με αλλαγή στους ανοσολογικούς μηχανισμούς απόκρισης του ξενιστή, με αυξημένη βαρύτητα της νόσου, με αντοχή σε αντιϊκούς παράγοντες και με την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Η φυσική πορεία της HBV λοίμωξης περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων και εξαρτάται από την ανοσιακή κατάσταση του ξενιστή και το ιικό φορτίο σε κάθε φάση της λοίμωξης. Έτσι, οι κλινικές εκδηλώσεις ποικίλλουν από ασυμπτωματική μέχρι κεραινοβόλο ηπατίτιδα κατά την οξεία λοίμωξη, και από την κατάσταση του χρόνιου ασυμπτωματικού φορέα μέχρι τη χρόνια ηπατίτιδα, την

κίρρωση και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα κατά τη χρόνια φάση.

Αν και δεν έχει ακόμα ανακαλυφθεί το φάρμακο που θα εκριζώνει τον ιό, εντούτοις υπάρχουν θεραπείες που μπορούν να περιορίσουν δραστικά τον πολλαπλασιασμό του και κατ' επέκταση να περιορίσουν τη νοσηρότητα. Η μείωση του ιϊκού φορτίου καθώς και η διατήρησή του σε χαμηλά επίπεδα για μεγάλο χρονικό διάστημα αποτελεί τον πρωταρχικό στόχο της θεραπείας για τους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β, ωστόσο η ανάπτυξη ιϊκής αντοχής αποτελεί μείζον πρόβλημα που προκύπτει κατά την χορήγηση θεραπείας.

Ο εμβολιασμός είναι ο αποτελεσματικότερος τρόπος πρόληψης της ηπατίτιδας Β και περιορισμού των συνεπειών της. Η ελληνική κυβέρνηση συμπεριέλαβε το εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Β στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών από το 1998. Ο εμβολιασμός είναι υποχρεωτικός για τα νεογνά, τα νήπια, τους εφήβους και τις ομάδες υψηλού κινδύνου, με αποτέλεσμα να παρατηρείται στην χώρα μας μια σαφής, σημαντική και διαχρονική μείωση του επιπολασμού της λοίμωξης και όσον αφορά στον γενικό πληθυσμό και όσον αφορά στις ομάδες υψηλού κινδύνου. Ωστόσο υπάρχουν ειδικές πληθυσμιακές ομάδες που αποτελούν εστίες υψηλής ενδημικότητας και για τις οποίες απαιτείται επιδημιολογική επιτήρηση και παρεμβάσεις ώστε να περιοριστεί η μετάδοση της λοίμωξης. Η έλευση μεταναστών τα τελευταία δέκα χρόνια, ειδικά από χώρες μεγάλης ενδημικότητας, έχει αλλάξει τα επιδημιολογικά δεδομένα, γεγονός που πρέπει να προβληματίσει τις υγειονομικές αρχές αφού η χώρα μας είναι μεγάλη δεξαμενή μεταναστών.

Στην παρούσα εργασία έγινε προσδιορισμός των δεικτών της ηπατίτιδας Β σε 1000 νεοσύλλεκτους άνδρες του Πολεμικού Ναυτικού, σε μια προσπάθεια εκτίμησης του επιπολασμού της λοίμωξης σε άτομα ηλικίας 18-28 ετών μετά την εφαρμογή του προγράμματος μαζικού εμβολιασμού στη χώρα μας. Επίσης έγινε μια λεπτομερής παρουσίαση όλων των συνιστωσών του προβλήματος και όλων των ιδιοτήτων που καθιστούν δύσκολη την αντιμετώπισή του, καθώς και μια εκτεταμένη αναφορά σχετικά με τους μελλοντικούς στόχους και προκλήσεις που σχετίζονται με την ηπατίτιδα Β.

Λέξεις κλειδιά: ηπατίτιδα Β, δημόσια υγεία, εμβολιασμός, επιπολασμός, αντισώματα anti-HBs.

ABSTRACT

Hepatitis B virus (HBV) infection is a global healthcare problem and is associated with increased morbidity and mortality. In particular, over 350 million people are chronically infected worldwide. Moreover, it is estimated that over 250,000 patients worldwide die annually from HBV sequelae such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The endemicity of hepatitis B is described by the prevalence of HBsAg in the general population of a defined geographical area, and it varies considerably globally: HBsAg prevalence of more than 8% is typical in highly endemic areas, prevalence of 2–7% is found in areas of intermediate endemicity, whereas in areas with low endemicity less than 2% of the population is HBsAg positive. In this Master's thesis, we study several aspects related to the endemicity of hepatitis B and elaborate on a wide variety of factors that make the disease very difficult to manage. Furthermore, since hepatitis B has long been a serious public health problem in Greece, we analyze statistically the prevalence of hepatitis B in a sample of 1000 Greek Naval recruits aged between 18 and 28, in order to estimate the effectiveness of the compulsory vaccination program introduced in Greece in 1998.

Hepatitis B virus can be transmitted in several ways; namely, by inoculation with contaminated blood or blood products, by sexual contact, by transplantation of organs from infected donors, by sharing contaminated needles, syringes, razors, blades, tooth brushes, and perinatally from infected mothers. Hepatitis B virus is a partly double-stranded DNA virus that produces several proteins (both structural and non-structural) through a rather complicated reproduction process that, oddly, includes a reverse transcription step. The proteins that HBV produces are surrogate markers for clinical diagnosis. The template of hepatitis B virus transcription, the covalently closed circular DNA (cccDNA), plays a key role in the life cycle of the virus and enables the persistence of infection, because it accumulates in hepatocyte nuclei as a stable mini-chromosome. Studies of the sequence of HBV in different populations have led to the classification of the virus into a number of different genotypes, associated with different disease outcomes and different therapeutic responses.

Infection with the hepatitis B virus leads to different disease outcomes. In particular, some individuals develop an acute hepatitis that resolves, in weeks, without secondary consequences, while a small proportion suffer from a very severe (fulminant) hepatitis that is often fatal; finally, other infected individuals develop a chronic infection that causes a slowly progressive hepatitis leading in some cases to cirrhosis and liver cancer after many decades of infection. Host and environmental factors, as well as age at infection have significant impact on disease outcome. Thus, given the poor rate of spontaneous remission and the increased risk of progression to cirrhosis and/or the development of hepatocellular carcinoma, it is apparent that effective therapeutic intervention is required in all patients with chronic hepatitis B. Seven drugs are currently approved for treatment of adults with chronic HBV infection. These drugs have proved on short-term randomized controlled trials to improve intermediate disease markers. Unfortunately long term treatment, often indefinite in duration, may promote emergence of resistance.

Immunization with hepatitis B vaccine is our most effective weapon against hepatitis B virus (HBV) infection and its consequences. Hepatitis B vaccine is 95% effective in preventing HBV infection and its chronic consequences, and has an outstanding record of safety and effectiveness. As of December 2007, 171 countries reported that they had included the hepatitis B vaccine in their Immunization Program. The protective efficacy of hepatitis B vaccination is related to the induction of anti-HBs antibodies. Anti-HBs concentration of more than 10 m IU/ml measured 1 to 3 months after administration of the last dose of the primary vaccination series is considered a reliable marker of protection against infection. The primary 3-dose vaccine series induces protective antibody concentrations in >95% of healthy infants, children and young adults.

Hepatitis B has long been a serious public health problem in Greece. In recent years, a decline in hepatitis B infection is observed; this is ascribed to many factors such as demographic and socioeconomic changes, medical precautions, use of disposable medical equipments, screening of blood donors and vaccination. Studies on military recruits exhibit a significant decline of HBsAg prevalence, from 4% in 1973 to 0.95% in 1999. The Greek government integrated the hepatitis B vaccine in the

existing childhood immunization schedules on a nationwide basis in 1998. Vaccination is now compulsory for newborns and for children entering puberty, while immunization of high risk groups is also applied. Nevertheless, there are special groups and populations (economical refugees, religious minorities, HIV-positive patients, abroad pregnant women, prostitutes, etc.) who represent groups of high HBV endemicity and require epidemiological supervision and intervention, in order to limit the spread of the infection and to further improve the existing epidemiological data. The immigration of populations from countries of high endemicity appears to contribute significantly to the rapid modification of epidemiological data, especially in areas where the highest part of the immigrant population resides.

The management of chronic HBV infection requires the thorough understanding of a wide variety of factors, such as the natural history of the disease, the factors affecting disease progression and the benefits and risks of currently available therapies, the organization and the activity of the cccDNA mini-chromosome and the complexity of the mechanisms controlling its function, the need for vaccine booster dose administration, catch-up vaccination of children and older age groups, as well as the appreciation of the social and economic challenges. Each of these factors is addressed in this Master's thesis, while the interplay among them is studied too. Furthermore, we assess the effectiveness of the compulsory vaccination program introduced in Greece. In particular, we analyze statistically the prevalence of hepatitis B in a sample of 1000 Greek Naval recruits aged between 18 and 28. This analysis revealed only one recruit that was HBsAg (+) positive, 745 (74.5 %) recruits had antibodies against HBsAg, while 255 recruits (25.5 %) had undetectable anti-HBs levels. Antibodies to HBV core antigen were found in 9 recruits (0.9 % of the total population under study). Anti-HBs titers ranged from 10 IU/ml to 1000 IU/ml. A percentage of 30.5 % of the positive subjects showed high antibody titers (> 900 IU/ml). Furthermore, we analyzed statistically the data of the sample of our study. In particular, the participants were divided in two groups according to their age: group A (18-24 years) and group B (25-28 years). By means of hypothesis testing, we derived evidence of statistically significant difference between the two groups regarding only the negative subjects (group A 21.69 %, group B 28.54 %) and the low anti-HBs titer subjects (group A 21.0 % and group B 13.65 % respectively). The percentage of

positive subjects was almost the same in both groups (approximately 57.6%). Our study provides evidence of a further reduction of the prevalence of HBsAg compared with previous epidemiological data regarding HBV infection in army recruits in Greece. In particular, in 1971, the HBsAg prevalence among Hellenic Air Force recruits was 4.9%. In 1998 prevalence of HBsAg in male navy recruits was 0.95%. Our findings show a continuing decreasing trend of HBV infection in Greece, about 10 years after the establishment of mandatory vaccination for infants and adolescents not previously immunized.

Despite the positive findings about the impact of compulsory immunization, continued immigration of people from parts of the world with moderate to high endemicity will further increase the prevalence rate of the infection. WHO strongly recommends that all regions and associated countries develop goals for hepatitis B control appropriate for their epidemiological situation. Given the increasing population at risk and the associated disease burden to society, improved screening, vaccination and management of chronic hepatitis B are vital. Eliminating HBV transmission is an attainable goal and measures towards this direction should be a top public health priority.

Key words: hepatitis b, public health, vaccination, prevalence, anti-HBs antibodies

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β	3
2. Ο ΙΟΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β	5
2.1 Περιγραφή του ιού.....	5
2.2 Το γονιδίωμα του ιού.....	7
2.2.1 Το γονίδιο S.....	8
2.2.2 Το γονίδιο C.....	10
2.2.3 Το γονίδιο X.....	10
2.2.4 Το γονίδιο P.....	12
3. Ο ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ ΤΟΥ ΙΟΥ	13
4. ΟΙ ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΚΑΙ Η ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΟΥΣ ΣΗΜΑΣΙΑ	17
4.1 Αντιγόνο HBsAg.....	17
4.2 Αντίσωμα anti-HBs.....	17
4.3 Αντιγόνο HBcAg και αντίσωμα anti-HBc.....	18
4.4 Αντιγόνο HBeAg και αντίσωμα anti-Hbe.....	18
4.5 HBV DNA.....	19
5. ΜΕΤΑΛΛΑΓΕΣ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β	20
5.1 Μεταλλαγές του γονιδίου S.....	20
5.2 Μεταλλαγές του γονιδίου C.....	21
5.3 Μεταλλαγές του γονιδίου P.....	22
5.4 Μεταλλαγές του γονιδίου X.....	22
6. ΟΙ ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β	25
7. ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β	28
7.1 Μετάδοση με σεξουαλική επαφή.....	29
7.2 Μετάδοση κατά την μετάγγιση αίματος και παραγόντων πήξεως.....	29
7.3 Μετάδοση κατά την αιμοκάθαρση.....	29
7.4 Περιγεννητική μετάδοση.....	30
7.5 Η ενδοοικογενειακή διασπορά.....	31
7.6 Έντομα και ζώα.....	31
7.7 Μετάδοση λόγω επαγγελματικής έκθεσης στον ιό.....	31
7.8 Μετάδοση λόγω χρήσης ναρκωτικών ουσιών.....	32
7.9 Μετάδοση λόγω χρήσης μη αποστειρωμένων εργαλείων.....	32
7.10 Μετάδοση λόγω επαφής με σωματικά υγρά.....	32
8. ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β	33
8.1 Οξεία ηπατίτιδα.....	34
8.2 Κεραυνοβόλος ηπατίτιδα.....	36

8.3 Χρόνια ηπατίτιδα.....	37
8.3.1 Φάση ανοσοανοχής.....	38
8.3.2 Ενεργός φάση ή φάση κάθαρσης.....	38
8.3.3 Φάση ανοσοεπιτήρησης ή ανοσολογικού ελέγχου.....	39
8.3.4 Φάση ανοσολογικής διαφυγής.....	40
8.4 Κρυπτική ή λανθάνουσα ηπατίτιδα Β.....	41
8.5 Ηπατοκυτταρικό Καρκίνωμα.....	42
9. ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ D.....	47
9.1 Επιδημιολογία του ιού της ηπατίτιδας D.....	47
9.2 Μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας D.....	48
9.3 Ορολογικοί δείκτες.....	48
9.4 Φυσική ιστορία.....	48
9.5 Θεραπεία.....	49
10. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ.....	52
10.1 Οικονομικοί Μετανάστες.....	52
10.2 Μειονότητες.....	53
10.3 Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.....	54
10.4 Στρατεύσιμοι άνδρες.....	54
10.5 Ασθενείς οροθετικοί για HIV.....	54
10.6 Εκδιδόμενα άτομα.....	55
10.7 Χρήστες ναρκωτικών ουσιών.....	55
10.8 Εργαζόμενοι στον χώρο της υγείας.....	56
10.9 Γεωγραφικά διαμερίσματα.....	56
10.10 Ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.....	57
10.11 Γενικός πληθυσμός.....	57
11. ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β.....	59
12. ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	63
12.1 Κριτήρια χορήγησης θεραπείας.....	63
12.2 Φαρμακευτική αγωγή.....	65
12.2.1 Ιντερφερόνη.....	65
12.2.2 Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα.....	66
12.2.3 Τα νουκλεοτιδικά ανάλογα.....	67
12.2.4 Μειονεκτήματα της φαρμακευτική αγωγής.....	67
13. ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ.....	70
13.1 Είδη εμβολίων.....	71
13.2 Εμβολιαστικό σχήμα.....	73
13.3 Σύσταση του εμβολίου.....	73
13.4 Τρόπος χορήγησης.....	74
13.5 Ασφάλεια του εμβολίου.....	74
13.6 Ανοσιακή απόκριση.....	75
13.7 Εμβόλιο και πρόληψη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.....	77

14. ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΔΙΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ.....	80
15. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	87
16. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	88
17. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	98
18. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β.....	104
18.1 Μελλοντικοί στόχοι που σχετίζονται με τον ιό.....	105
18.2 Μελλοντικοί στόχοι που σχετίζονται με την θεραπεία.....	106
18.3 Μελλοντικοί στόχοι που σχετίζονται με τις οδούς μετάδοσης.....	108
18.4 Μελλοντικοί στόχοι που σχετίζονται με τον εμβολιασμό.....	108
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	109

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

	σελ
1 Επιπολασμός του HBsAg στις διάφορες χώρες της γης	4
2 Σχηματική παράσταση του σωματιδίου Dane και των τμημάτων που το αποτελούν	5
3 Φωτογραφία ιικών σωματιδίων με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.	6
4 Φωτογραφία σωματιδίων Dane, σφαιρικών και σωληνοειδών σχηματισμών του HBsAg με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο	6
5 Σχηματική παράσταση του γονιδιώματος του ιού της ηπατίτιδας B	7
6 Σχηματική παράσταση του γονιδίου S του ιού της ηπατίτιδας B και των προϊόντων που κωδικοποιεί.	9
7 Σχηματική παράσταση του γονιδίου C και των προϊόντων του	11
8 Σχηματική παράσταση του γονιδίου X και των προϊόντων του	11
9 Σχηματική παράσταση του γονιδίου P	12
10 Σχηματική απεικόνιση των σταδίων του πολλαπλασιασμού του ιού της ηπατίτιδας B	16
11 Τα προϊόντ της μεταγραφής και της μετάφρασης του γονιδιώματός του ιού	16
12 Σχηματική παράσταση της σημειακής μεταλλαγής στο νουκλεοτίδιο 1896,	23
13 Σχηματική παράσταση της ίδιας μεταλλαγής στον γονότυπο A	24
14 Μεταλλαγές που σχετίζονται με την ανάπτυξη φαρμακοαντοχής	24
15 Γεωγραφική κατανομή των γονοτύπων του ιού της ηπατίτιδας B	27
16 Γεωγραφική κατανομή των γονοτύπων του ιού της ηπατίτιδας B στις Ευρωπαϊκές χώρες.	27
17 Διαγραμματική απεικόνιση της φυσικής ιστορίας της ηπατίτιδας B	33
18 Ορολογικό πρότυπο οξείας ηπατίτιδας B.	35
19 Διαγραμματική απεικόνιση της πιθανότητας μετάπτωσης σε χρόνια ηπατίτιδα	36
20 Ορολογικό πρότυπο χρόνιας ηπατίτιδας B.	41
21 Διάγραμμα που συσχετίζει το ιικό φορτίο με την θνησιμότητα από ΗΚΚ	44
22 Μορφολογικές και ιστολογικές αλλοιώσεις του ήπατος που οφείλονται στην χρόνια ηπατίτιδα B	45
23 Φωτογραφία του ιού της ηπατίτιδας D με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο	50
24 Παγκόσμιος χάρτης που παρουσιάζει την ενδημικότητα του ιού της ηπατίτιδας D.	50
25 Ορολογικό πρότυπο συλλοίμωσης HBV/HDV	51
26 Ορολογικό πρότυπο επιλοίμωσης HBV/HDV	51
27 Επιπολασμός των δεικτών ηπατίτιδας B σε έγκυες γυναίκες στην Ελλάδα ανάλογα με την χώρα καταγωγής τους.	58
28 Ποσοστό ασθενών με μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV-DNA μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας	68
29 Μηχανισμός δράσης της ιντερφερόνης και των νουκλεοσιδικών αναλόγων	68
30 Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών	76
31 Παγκόσμιος χάρτης με την εμβολιαστική κάλυψη στον παιδικό πληθυσμό	77
32 Διάγραμμα εμβολιαστικής κάλυψης που αφορά την Ευρώπη και το χρονικό διάστημα 1995-2007	77

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

	σελ
1 ΟΡΟΛΟΓΙΚΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΩΝ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΦΑΣΕΩΝ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ	19
2 ΟΙ ΤΕΣΣΕΡΕΙΣ ΦΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β	40
3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ	46
4 ΑΝΟΣΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΑΤΟΜΩΝ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΕΚΤΕΘΕΙ ΣΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β	61

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

1 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΙΜΗ ΤΟΥ anti-HBs	93
2 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΣΕ ΤΑΞΕΙΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΙΜΗ ΤΟΥ anti-HBs	93
3 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΗΛΙΚΙΩΝ ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	94
4 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΙΜΗ ΤΟΥ anti-HBs ΓΙΑ ΤΙΣ ΗΛΙΚΙΕΣ 18-24	94
5 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΙΜΗ ΤΟΥ anti-HBs ΓΙΑ ΤΙΣ ΗΛΙΚΙΕΣ 25-28	95
6 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΠΟΣΟΣΤΩΝ ΤΩΝ ΔΥΟ ΗΛΙΚΙΑΚΩΝ ΟΜΑΔΩΝ	95

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

A	αδενίνη
ADV	αδεφοβίρη
a-FP	α-εμβρυϊκή σφαιρίνη
ala	αλανίνη
ALP	αλκαλική φωσφατάση
ALT	πυροσταφυλική τρανσαμινάση
anti-HBcAg	αντίσωμα έναντι του αντιγόνου του πυρήνα
anti-HBeAg	αντίσωμα έναντι του αντιγόνου e
anti-HBsAg	αντίσωμα έναντι του αντιγόνου επιφανείας
anti-HDV	αντίσωμα έναντι του ιού της ηπατίτιδας D
arg	αργινίνη
asp	ασπαρτικό οξύ
AST	οξαλοξεική τρανσαμινάση
AUG	κωδικόνιο μεθειονίνης
bp	ζεύγη βάσεων
C	κυτοσίνη
cccDNA	covalently closed circular DNA (υπερελικομένο DNA)
cys	κυστεΐνη
DNA	δεοξυριβονουκλεϊνικό οξύ
ELISA	ανοσοενζυμική μέθοδος
ENH	ενισχυτές
ETV	εντεκαβίρη
FTC	εμτρισιταμπίνη
G	γουανίνη
glu	γλουταμικό οξύ
HBcAg	αντιγόνο του πυρήνα
HBeAg	αντιγόνο e
HBIG	ειδική ανοσοσφαιρίνη για τον ιό της ηπατίτιδας B
HBsAg	αντιγόνο επιφανείας ή αυστραλιανό αντιγόνο
HBV	ιός ηπατίτιδας B
HBV-DNA	DNA του ιού της ηπατίτιδας B
HDSAg	αντιγόνο δέλτα
HDV	ιός ηπατίτιδας D
his	ιστιδίνη
HIV	ιός επίκτητης ανοσοανεπάρκειας
HKK	ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
IFN	ιντερφερόνη
ile	ισολευκίνη
IU	διεθνείς μονάδες

kd	Kilodaltons = μονάδα μέτρησης μήκους των πρωτεϊνών
LAM	λαμβουδίνη
leu	λευκίνη
met	μεθειονίνη
mRNA	μήνυμα (messenger) RNA
nm	μονάδα μήκους ίση με 10^{-9} μέτρα
ORF	ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης
PCR	αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης
pdsDNA	μερικά δίκλωνο DNA
pgRNA	προγενωμικό RNA
pro	προλίνη
QALY	ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής
RIA	ραδιοενζυμική μέθοδος
RNA	ριβονουκλεϊνικό οξύ
splicing	μετα-μεταγραφική μετατροπή του RNA κατά την οποία αφαιρούνται τα ιντρόνια και ενώνονται τα εξώνια
T	θυμίνη
TDF	τενοφοβίρη
thr	θρεονίνη
tyr	τυροσίνη
ULN	ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους τιμών
YMDD	τυροσίνη-μεθειονίνη-ασπαρτικό-ασπαρτικό
γ-GT	γ-γλουταμινική τρανσφεράση

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας η ηπατίτιδα Β είναι μία από τις πιο διαδεδομένες λοιμώξεις σε ολόκληρο τον κόσμο, αποτελεί ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα δημόσιας υγείας και σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα (Maddrey 2000). Περισσότεροι από δύο δισεκατομμύρια άνθρωποι έχουν μολυνθεί από τον ιό και περίπου 350 εκατομμύρια από αυτούς πάσχουν από χρόνια λοίμωξη (Hou et al 2005, WHO 2004). Το 75% των χρόνιων φορέων βρίσκεται στις χώρες της Ασίας και του Δυτικού Ειρηνικού (Gust 1996, Tran and Martin 2004). Στις ΗΠΑ αναφέρονται ετησίως περίπου 300.000 νέες λοιμώξεις από τον ιό της ηπατίτιδας Β, στην Ευρώπη 1.000.000 και πιστεύεται ότι στην Ασία και την Αφρική, που η ενδημικότητα είναι υψηλή, οι νέες περιπτώσεις είναι πολύ περισσότερες. Στην ευρύτερη ευρωπαϊκή επικράτεια οι χρόνιοι φορείς της νόσου ανέρχονται σε 14 εκατομμύρια.

Η ηπατίτιδα Β, παρά την ύπαρξη σχετικού εμβολίου, αποτελεί ένα από τα δέκα σημαντικότερα αίτια θανάτου παγκοσμίως και τον δεύτερο σημαντικότερο καρκινογόνο παράγοντα μετά το κάπνισμα. Η χρόνια μορφή της νόσου ευθύνεται για το 80% των περιστατικών καρκίνου του ήπατος σε ολόκληρο τον κόσμο. Περισσότεροι από το 1/4 των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β θα αποβιώσουν από νόσο του ήπατος ενώ υπολογίζεται ότι 500.000 έως 1.200.000 ασθενείς καταλήγουν ετησίως από τις συνέπειες της νόσου (Aggarwal and Ranjan 2004). Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι ο ιός της ηπατίτιδας Β είναι 100 φορές πιο μολυσματικός από τον ιό του HIV, και καθώς τα συμπτώματα παραμένουν “μη ορατά” για πολλά χρόνια, οι πάσχοντες συχνά δεν γνωρίζουν ότι έχουν προσβληθεί από τον ιό και έτσι μπορεί να τον μεταδώσουν ακούσια σε άλλους.

Η ηπατίτιδα Β επί πολλά χρόνια αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας και στη χώρα μας. Η Ελλάδα ως το 1992 υπαγόταν στις χώρες με ενδιάμεση ενδημικότητα και είχε τον υψηλότερο επιπολασμό λοίμωξης με HBV από όλες τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται σταδιακή μείωση του επιπολασμού και μια τάση προς χαμηλή ενδημικότητα, η οποία θα πρέπει να αποδοθεί στη βελτίωση των συνθηκών υγιεινής και του βιοτικού επιπέδου,

σε αλλαγή των επικίνδυνων συμπεριφορών, στον περιορισμό της ιατρογενούς διασποράς, στην υποχρεωτική χρήση βελονών και συρίγγων μιας χρήσεως, στον συστηματικό έλεγχο των εθελοντών αιμοδοτών και των εγκύων με ευαίσθητες τεχνικές, αλλά κυρίως στην εφαρμογή του εμβολιαστικού προγράμματος έναντι της λοίμωξης (Pantazis *et al* 2008). Το πρόβλημα όμως εξακολουθεί να υπάρχει και σύμφωνα με επιστημονικά στοιχεία της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης του Ήπατος περισσότερα από 300.000 άτομα στην Ελλάδα πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα Β και σε πολλές περιπτώσεις χωρίς να το γνωρίζουν. Το 50-80% των ηπατοκυτταρικών καρκίνων στην χώρα μας οφείλεται σε λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β. Η μετάδοσή του παλαιότερα ήταν κυρίως ενδοοικογενειακή και συνέβαινε σε μικρή ηλικία, ενώ σήμερα γίνεται, κατά το μοντέλο των ανεπτυγμένων χωρών, με χρήση ναρκωτικών ουσιών και σεξουαλικές συμπεριφορές υψηλού κινδύνου.

Ο όρος «ηπατίτιδα Β» περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Mac Callum (Mac Callum 1947) σε μια προσπάθεια κατηγοριοποίησης των λοιμώξεων του ήπατος και υιοθετήθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Το 1965 ο Blumberg εντόπισε στο αίμα ενός ιθαγενούς της Αυστραλίας μια άγνωστη πρωτεΐνη (Blumberg 1967 και 1974) η οποία ονομάστηκε αυστραλιανό αντιγόνο. Ένα χρόνο αργότερα άλλοι ερευνητές όπως ο Prince, ο Okochi και ο Murakami απέδειξαν ότι το αυστραλιανό αντιγόνο ανιχνεύεται μόνο στον ορό των προσβεβλημένων από ηπατίτιδα Β ατόμων (Okochi and Murakami 1968, Prince 1968). Το 1973 ο Dane περιέγραψε τα σωματίδια του ιού και ο Kaplan επιβεβαίωσε την λοιμογόνο δράση τους, ανιχνεύοντας μια ενδογενή DNA πολυμεράση στον πυρήνα τους (Dane *et al* 1970, Kaplan *et al* 1973). Οι ιδιαιτερότητες στη δομή και την οργάνωση του γονιδιώματος του ιού, ο τρόπος πολλαπλασιασμού του, η ύπαρξη πολλών διαφορετικών γονοτύπων, οι μεταλλαγές που παρατηρούνται στο γονιδιόματά του, η ανάπτυξη αντοχής στα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της λοίμωξης, καθώς και η φυσική ιστορία της λοίμωξης καθιστούν ιδιαίτερα δύσκολη την εξάλειψη της νόσου και απαιτούν διαρκή έρευνα και επαγρύπνηση.

1.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

Η ενδημικότητα του ιού της ηπατίτιδας Β παρουσιάζει ποικίλη κατανομή, τόσο μεταξύ των διαφόρων γεωγραφικών περιοχών του κόσμου, όσο και μεταξύ διαφορετικών υπο-ομάδων του πληθυσμού.

Περιοχές υψηλής ενδημικότητας θεωρούνται οι περιοχές εκείνες, στις οποίες ο επιπολασμός του HBsAg είναι μεγαλύτερος από 8%. Τέτοιες περιοχές είναι η Κίνα, η ΝΑ Ασία, η Μέση Ανατολή, η κεντρική Αφρική, οι Φιλιππίνες, η Ινδονησία, τα νησιά του Ειρηνικού, η περιοχή του Αμαζονίου και η Αλάσκα. Στις περιοχές αυτές ορολογικοί δείκτες παρελθούσας ή παρούσας λοίμωξης ανευρίσκονται σε ποσοστό μεγαλύτερο από 70% του πληθυσμού και η μετάδοση του ιού είναι είτε κάθετη, από τη μητέρα στο νεογνό, είτε οριζόντια, από τους γονείς στα παιδιά στα πέντε πρώτα χρόνια της ζωής τους. Το 45% του πληθυσμού της γης κατοικεί στις περιοχές υψηλής ενδημικότητας (*Alter 2003, CDC 2007*).

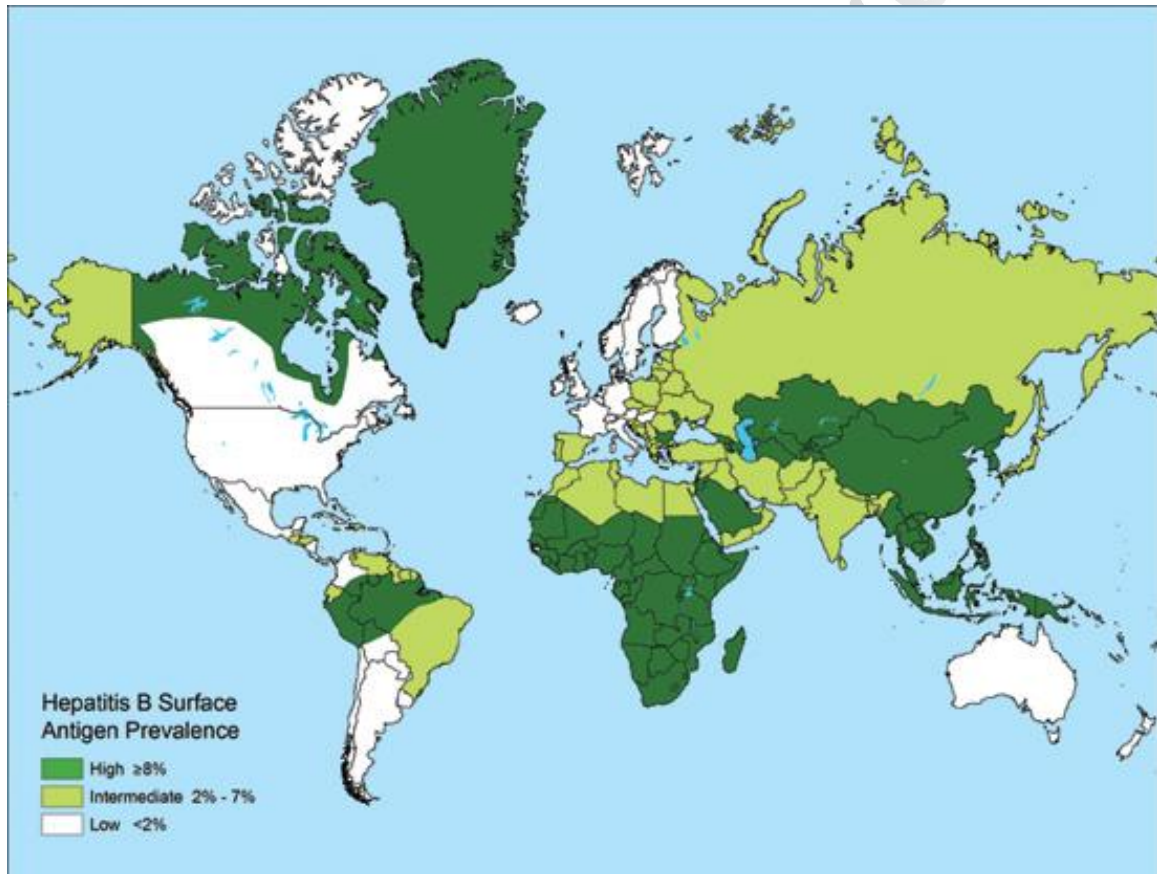
Περιοχές μέσης ενδημικότητας θεωρούνται οι περιοχές εκείνες όπου ο επιπολασμός του HBsAg κυμαίνεται από 2 ως 7%. Τέτοιες περιοχές είναι η Ιαπωνία, η Ρωσία, η Ινδία, η Ανατολική και Νότια Ευρώπη, καθώς και περιοχές της Κεντρικής και Νότιας Αμερικής. Ορολογικοί δείκτες παρελθούσας λοίμωξης ανευρίσκονται σε ποσοστό 20 ως 60% του πληθυσμού. Η μετάδοση του ιού μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία (*Alter 2003, Basin et al 2003, Toukan 1990*). Στις περιοχές αυτές κατοικεί το 43% του πληθυσμού της γης.

Περιοχές χαμηλής ενδημικότητας είναι οι περιοχές εκείνες όπου ο επιπολασμός του HBsAg είναι μικρότερος του 2%. Μόνο το 12% του πληθυσμού της γης κατοικεί στις περιοχές αυτές, που είναι η Βόρεια Αμερική, η Δυτική Ευρώπη, η Νέα Ζηλανδία (εκτός από τον πληθυσμό των Μαορί) και η Αυστραλία. Ορολογικοί δείκτες παρελθούσας λοίμωξης ανιχνεύονται στο 5 ως 7% του πληθυσμού, ενώ η μετάδοση αφορά κυρίως στις ομάδες υψηλού κινδύνου (*ECDC 2008, Funk et al 2002, Mosley 1975, Shepard et al 2005, Steinke 2002*).

Σύμφωνα με τα παραπάνω δεδομένα, το μεγαλύτερο τμήμα του πληθυσμού της γης κατοικεί στις περιοχές μέσης και υψηλής ενδημικότητας, που στην

πλειονηφία τους χαρακτηρίζονται από χαμηλό κοινωνικό, οικονομικό και μορφωτικό επίπεδο ζωής του πληθυσμού και από χαμηλό επίπεδο δημόσιας υγείας.

ΕΙΚΟΝΑ 1



Επιπολασμός του HBsAg στις διάφορες χώρες της γης

Χώρες υψηλής ενδημικότητας (σκούρο πράσινο χρώμα)

HBsAg $> 8\%$

Χώρες ενδιάμεσης ενδημικότητας (ανοιχτό πράσινο χρώμα)

HBsAg 2%-7%

Χώρες χαμηλής ενδημικότητας (λευκό χρώμα)

HBsAg $< 2\%$

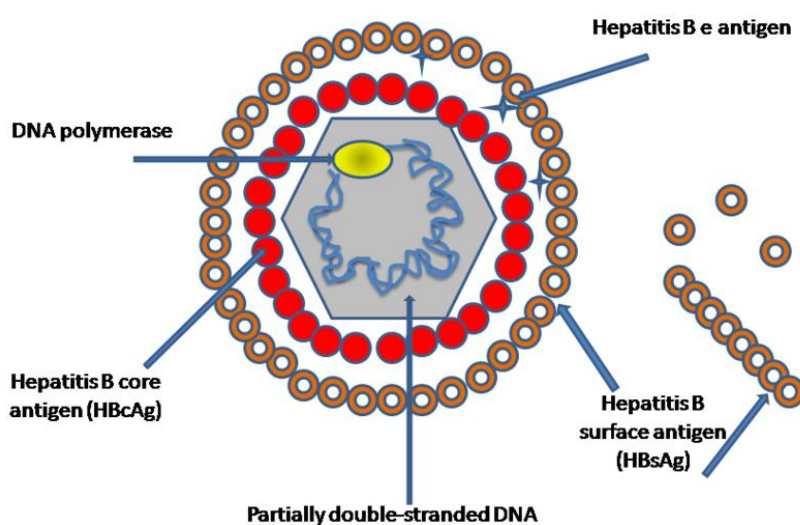
Πηγή: Ιστοσελίδα WHO

2. Ο ΙΟΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

2.1 Περιγραφή του ιού

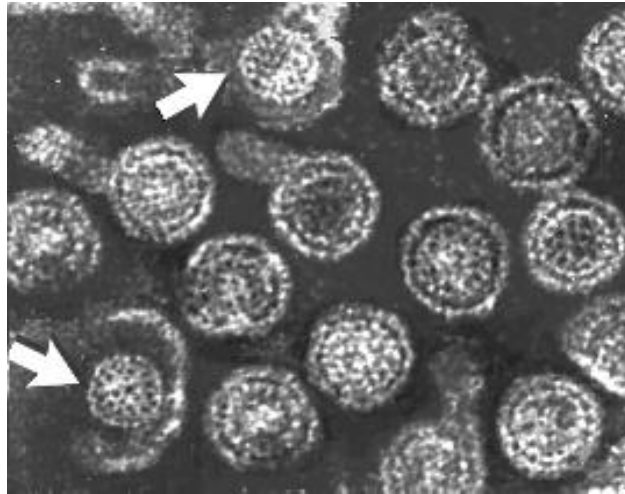
Ο ιός της ηπατίτιδας Β είναι DNA ιός, έχει πολύπλοκη δομή, ανήκει στην οικογένεια των *Hepadnaviridae* και χρησιμοποιεί σαν φυσικό ξενιστή τον άνθρωπο. Ο πλήρης ιός, ή αλλιώς σωματίδιο Dane είναι ένα σφαιρικό σωματίδιο διαμέτρου 42 nm. Εξωτερικά αποτελείται από ένα λιποπρωτεϊνικό περίβλημα (envelope) πάχους 7 nm. Η πρωτεΐνη του περιβλήματος ονομάζεται και αντιγόνο επιφανείας και μερικές φορές προεξέχει σαν μια ουρά στην μια πλευρά του ιϊκού σωματιδίου. Το εξωτερικό περίβλημα επίσης περιλαμβάνει πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην πρόσδεση του ιού και στην είσοδό του στα κύτταρα στόχους. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο εμφανίζεται σαν ένα σφαιρικό σωματίδιο το οποίο χαρακτηρίζεται από την παρουσία μικρότερων σφαιρικών και σωληνοειδών σχηματισμών. Μέσα σε αυτό το περίβλημα βρίσκεται ένα πυρηνοκαψίδιο διαμέτρου 28 nm. Το πυρηνοκαψίδιο αποτελείται από 180 διαφορετικά μόρια πρωτεΐνης τοποθετημένα σε εικοσαεδρική μορφή με συμμετρία T=4 και περιέχει το γενετικό υλικό και την πολυμεράση του ιού (*Gerlich 1991, Kratz et al 1999, Wynne et al 1999*).

ΕΙΚΟΝΑ 2



Σχηματική παράσταση του σωματιδίου Dane και των τμημάτων που το αποτελούν
Πηγή: Wikipedia

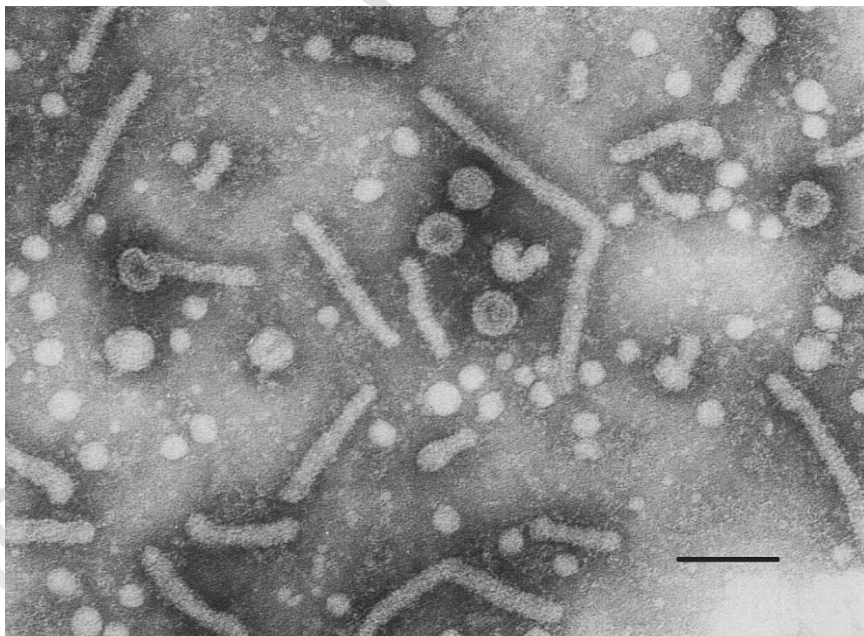
ΕΙΚΟΝΑ 3



Φωτογραφία σωματιδίων Dane με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Τα βέλη υποδεικνύουν πυρηνοκαψίδια.

Πηγή: International Committee on Taxonomy of Viruses ICTV Picture Gallery

ΕΙΚΟΝΑ 4



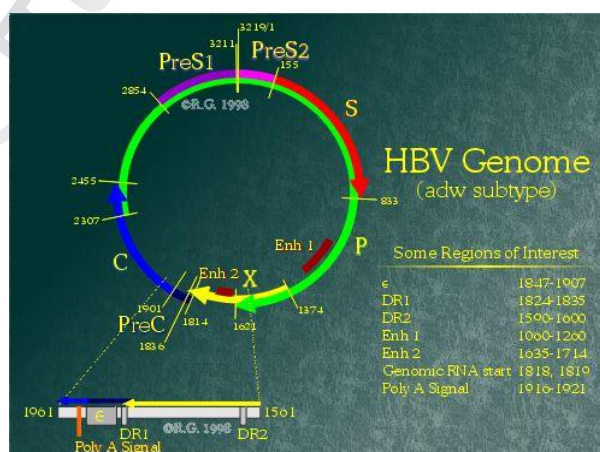
Φωτογραφία σωματιδίων Dane καθώς και σφαιρικών και σωληνοειδών σχηματισμών του HBsAg του ιού της ηπατίτιδας B με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (μεγέθυνση 300.000X)

Πηγή: International Committee on Taxonomy of Viruses ICTV Picture Gallery

2.2 Το γονιδίωμα του ιού

Το γονιδίωμα του ιού έχει μέγεθος 3200 bp και είναι ένα μικρό εν μέρει δίκλωνο μόριο DNA, του οποίου το μονόκλωνο τμήμα έχει μεταβλητό μέγεθος. Η μεγάλη L(-) και η μικρή S(+) έλικα είναι γραμμικές. Η μεγάλη έχει σταθερό μήκος και η μικρή μεταβλητό. Τα 5' και 3' άκρα της μεγάλης έλικας καθώς και το 5' άκρο της μικρής έλικας είναι σταθερά ενώ το 3' άκρο της μικρής έλικας είναι μεταβλητό. Η δομή του γονιδιώματος είναι πολύπλοκη εξ αιτίας των αλληλοεπικαλυπτόμενων ανοιχτών πλαισίων ανάγνωσης. Το γονιδίωμα του HBV περιέχει τέσσερα ανοικτά πλαίσια ανάγνωσης (ORFs), τα οποία κωδικοποιούν το αντιγόνο HBsAg (S ORF), το αντιγόνο HBcAg και το αντιγόνο HBeAg (C ORF), την DNA πολυμεράση (P ORF) και το αντιγόνο HBxAg (X ORF). Η έκφρασή τους ρυθμίζεται από τέσσερα ρυθμιστικά στοιχεία της μεταγραφής (pre-S1, pre-S2, Cp, Xp) και από δύο στοιχεία επαγωγής (ENH) τα οποία διεγείρουν τη γονιδιακή έκφραση και την αναπαραγωγή του ιού. Τα τέσσερα πλαίσια ανάγνωσης οδηγούν σε μεταγραφή και μετάφραση των επτά διαφορετικών πρωτεϊνών του ιού, χρησιμοποιώντας μια ποικιλία από in frame κωδικόνια έναρξης. Όλα τα προϊόντα μεταγραφής του ιού έχουν ένα κοινό σήμα αδενυλίωσης στην περιοχή 1916-1921 του γονιδιώματος. Το σήμα αυτό έχει δομή TATAAA σε αντίθεση με το αντίστοιχο AATAAA των ευκαρυωτικών κυττάρων. Περιοχές μη κωδικοποίησης δεν περιλαμβάνονται στο γονιδίωμα του ιού (Jilg 1998, Μακρής 2001).

ΕΙΚΟΝΑ 5



Σχηματική παράσταση του γονιδιώματος του ιού της ηπατίτιδας B και των τεσσάρων ανοιχτών πλαισίων ανάγνωσης που το αποτελούν. Πηγή: Ιστοσελίδα του Kenyon College, Ohio, Biology Department

2.2.1 Το γονίδιο S

Το γονίδιο S περιέχει τρία κωδικόνια έναρξης AUG που ρυθμίζουν τη σύνθεση τριών διακριτών πρωτεϊνών του ιϊκού περιβλήματος οι οποίες αποτελούν μέρος του αντιγόνου επιφανείας του ιού και αναφέρονται ως pre-S1 (large), pre-S2 (middle) και S (major) (Herrman and Gerlich 1991). Οι πρωτεΐνες αυτές διαφέρουν ως προς το αμινοτελικό τους άκρο και ως προς τον βαθμό της μετα-μεταφραστικής τους τροποποίησης με γλυκοζυλίωση, ενώ το καρβοξυλικό τους άκρο είναι κοινό (Eble et al 1986, Mendi et al 1996, Mehta et al 1997).

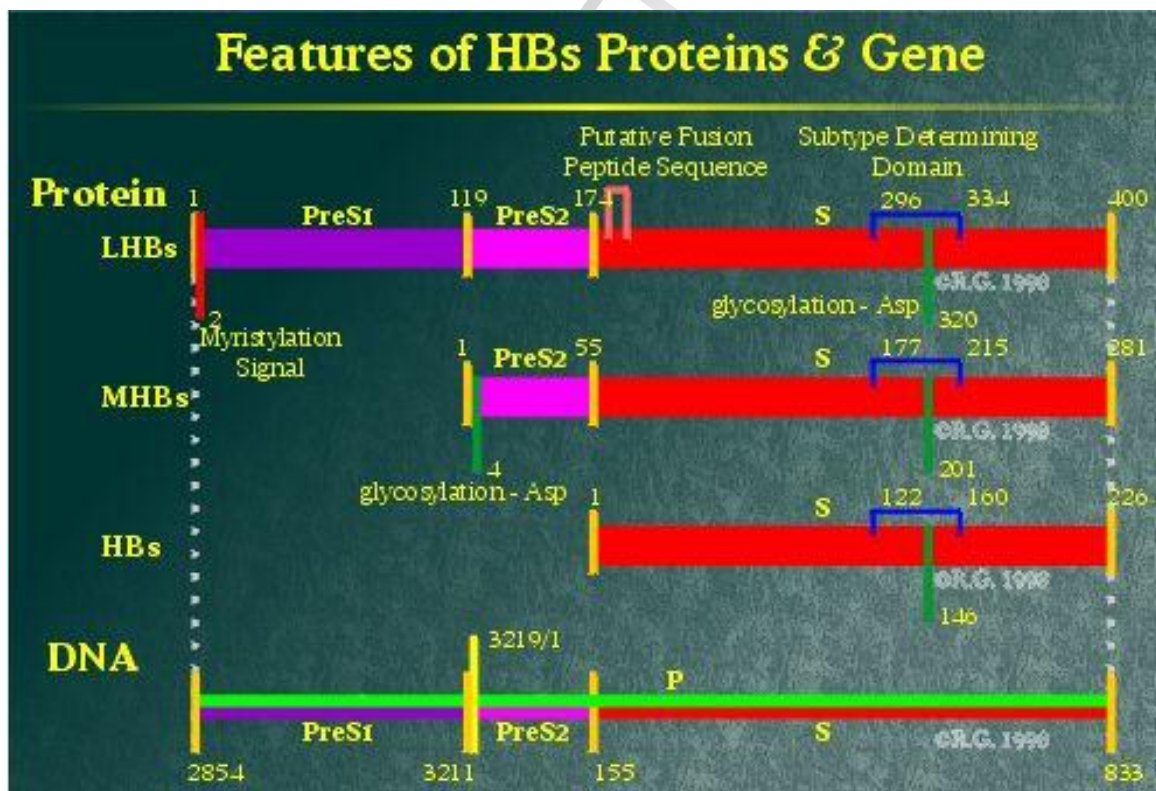
Η πρωτεΐνη S αποτελεί το 85% του HBsAg που παράγεται από τον ιό, αποτελείται από 226 αμινοξέα και έχει μοριακό βάρος 24 kd. Αποτελείται μόνο από την περιοχή S του γονιδίου. Είναι ιδιαίτερα υδροφοβική πρωτεΐνη, περιέχει 14 συνολικά κυστεΐνες, μπορεί να γλυκοζυλιωθεί στη θέση asp 146 και παράγεται σε μεγάλες ποσότητες από τον ιό.

Οι πρωτεΐνες pre-S1 και pre-S2 αποτελούν το 15 % και το 1-2 % αντίστοιχα του HBsAg. Η πρωτεΐνη pre-S2 έχει μήκος 31 kd και περιλαμβάνει τις περιοχές S και pre-S2, η οποία αποτελείται από 55 αμινοξέα. Η πρωτεΐνη pre-S1 έχει μήκος 39 kd και περιλαμβάνει τις περιοχές S, pre-S2 και pre-S1, η οποία αποτελείται από 119 αμινοξέα (Melegari et al 1997). Οι πρωτεΐνες αυτές φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην προσκόλληση του ιού στα ηπατοκύτταρα (Bruss and Vieluf 1995).

Το HBsAg συντίθεται στα ηπατοκύτταρα, σε ποσότητες πολύ μεγαλύτερες από αυτές που απαιτούνται για το σχηματισμό των σωματιδίων του ιού, με αποτέλεσμα το πλεονάζον υλικό να απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος σε μικρότερους, μη λοιμογόνους σχηματισμούς (σε σφαιρικά σωματίδια διαμέτρου 22 nm και σε σωληνοειδείς σχηματισμούς). Η μη λοιμογόνος δράση τους οφείλεται στην απουσία πρωτεϊνών του πυρήνα, DNA πολυμεράσης και γονιδιώματος. Το σφαιρικό σωματίδιο αποτελείται μόνο από μικρή και μεσαία πρωτεΐνη επιφανείας ενώ ο σωληνοειδής σχηματισμός περιλαμβάνει και μεγάλου μήκους πρωτεΐνη. Υψηλά επίπεδα αυτών των σωματιδίων ανιχνεύονται κατά την οξεία φάση της λοίμωξης και πιστεύεται ότι διευκολύνουν τα λοιμογόνα σωματίδια του ιού να διασχίσουν την κυκλοφορία του αίματος χωρίς να ανιχνευθούν από αντισώματα του ξενιστή που θα μπορούσαν να τα εξουδετερώσουν (Xu et al 1997).

Το αντιγόνο επιφανείας χαρακτηρίζεται από γενετική ετερογένεια και έρευνες έχουν δείξει ότι υπάρχουν τέσσερις κυρίως ορότυποι του αντιγόνου αυτού: adw, adr, ayw, και ayg. Σε όλους παρουσιάζεται σαν κοινός παράγοντας ο αντιγονικός επίτοπος a, ο οποίος συνδυάζεται με δύο ζεύγη αμοιβαίως αποκλειόμενων αντιγονικών προσδιοριστών d/y και w/r. Τα δύο αυτά ζεύγη είναι αμοιβαίως αποκλειόμενα διότι στην θέση 122 το d έχει λυσίνη ενώ το y αργινίνη. Ομοίως το w έχει λυσίνη στη θέση 169 ενώ το r αργινίνη (Peterson 1981, Peterson et al 1984).

ΕΙΚΟΝΑ 6



Σχηματική παράσταση του γονιδίου S του ιού της ηπατίτιδας B και των προϊόντων του

Πηγή: Ιστοσελίδα του Kenyon College, Ohio, Biology Department

2.2.2 Το γονίδιο C

Το γονίδιο C με τις περιοχές C και pre-C κωδικοποιεί τα αντιγόνα HBcAg ή αντιγόνο core και HBeAg ή αντιγόνο e. Όταν η μεταγραφή αρχίζει στο νουκλεοτίδιο 1901 παράγεται το αντιγόνο core, ενώ όταν αρχίζει στο νουκλεοτίδιο 1814 παράγεται το αντιγόνο e. Το αντιγόνο core αποτελείται από 185 αμινοξέα, έχει ελικοειδή δομή με πέντε α-έλικες και μοριακό βάρος 22 kd (Gerlich 1991). Η ανάλυση της πρωτεΐνης αυτής αποδεικνύει ότι αποτελείται από υδροφιλικά και φορτισμένα αμινοξέα. Δεν υφίσταται γλυκοζυλίωση ούτε μετατροπή μέσω προσθήκης λιπιδίων. Η περιοχή της που σχετίζεται με τον σχηματισμό του πυρηνοκαψιδίου βρίσκεται στα πρώτα 149 αμινοξέα (Roosinck and Siddiqui 1987). Το αντιγόνο core δεν κυκλοφορεί ποτέ ελεύθερο αφού είναι δομικό στοιχείο του πυρήνα του ιού, είναι πάντα καλυμμένο από το HBsAg και απαντάται μόνο σε πλήρεις ιούς. Το HBcAg δεν ανιχνεύεται στο αίμα ακόμα και όταν υπάρχει στα δείγματα της ηπατικής βιοψίας (Chen et al 2004).

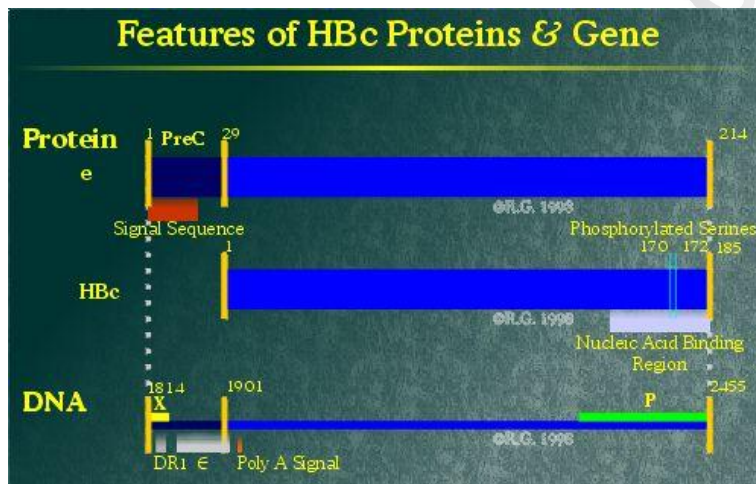
Το αντιγόνο e έχει μήκος 18 kd και παράγεται με πρωτεολυτική διάσπαση του pre-core προϊόντος του γονιδίου core στο ενδοπλασματικό δίκτυο των ηπατοκυττάρων. Αφαιρούνται 19 από τα 29 αμινοξικά κατάλοιπα της pre-core περιοχής και παράγεται το HBeAg το οποίο και εκκρίνεται στην συνέχεια (Ou et al 1986, Wasenauer et al 1992). Αυτή η θεμελιώδης αλλαγή μεταβάλλει την αντιγονικότητα του HBeAg, έτσι ώστε να μην έχει αντιγονική ομολογία με το HBcAg, παρόλο που οι αμινοξικές ακολουθίες τους σχεδόν ταυτίζονται (Bruss and Gerlich 1988). Το αντιγόνο HBeAg εμφανίζεται στον ορό των προσβεβλημένων ατόμων σαν μια υδατοδιαλυτή πρωτεΐνη που δεν συνδέεται με άλλα μόρια, παράγεται κατά την πολλαπλασιασμό του ιού και δεν ενσωματώνεται στο ιϊκό σωματίδιο (Wallace and Carman 1994).

2.2.3 Το γονίδιο X

Είναι το μικρότερο γονίδιο του ιού και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη X, η οποία αποτελείται από 154 αμινοξέα και έχει μοριακό βάρος 17 kd. Στην πρωτεΐνη αυτή έχει αποδοθεί μια πληθώρα λειτουργιών όπως η δραστηριότητα κινάσης της σερίνης-θρεονίνης (Wu et al 1990), η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης και του πολλαπλασιασμού του ιού (Barnabas et al 1997) και η δραστηριότητα επαγωγέα που συμβάλλει στην παθογένεση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (Kim et al 1991, Lau and Wright 1993, Lee et al 1998, Schek et al 1991, Tang et al 2006).

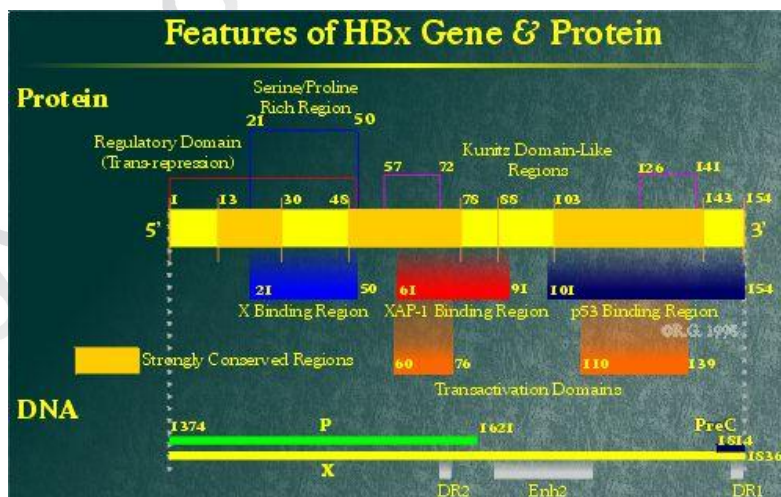
Αντισώματα που παράγει ο ανθρώπινος οργανισμός έναντι αυτής της πρωτεΐνης ανευρίσκονται συχνά στον ορό ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (Chen *et al* 2005, Iavarone *et al* 2003, Zhu *et al* 2007). Η πρωτεΐνη X αυξάνει την φωσφορυλίωση στην πρωτεΐνη core διευκολύνοντας έτσι τον πολλαπλασιασμό του ιού, την ενσωμάτωση του pg RNA στο πυρηνοκαψίδιο και την αντίστροφη μεταγραφή.

ΕΙΚΟΝΑ 7



Σχηματική παράσταση του γονιδίου C και των προϊόντων του
 Πηγή: Ιστοσελίδα του Kenyon College, Ohio, Biology Department

ΕΙΚΟΝΑ 8

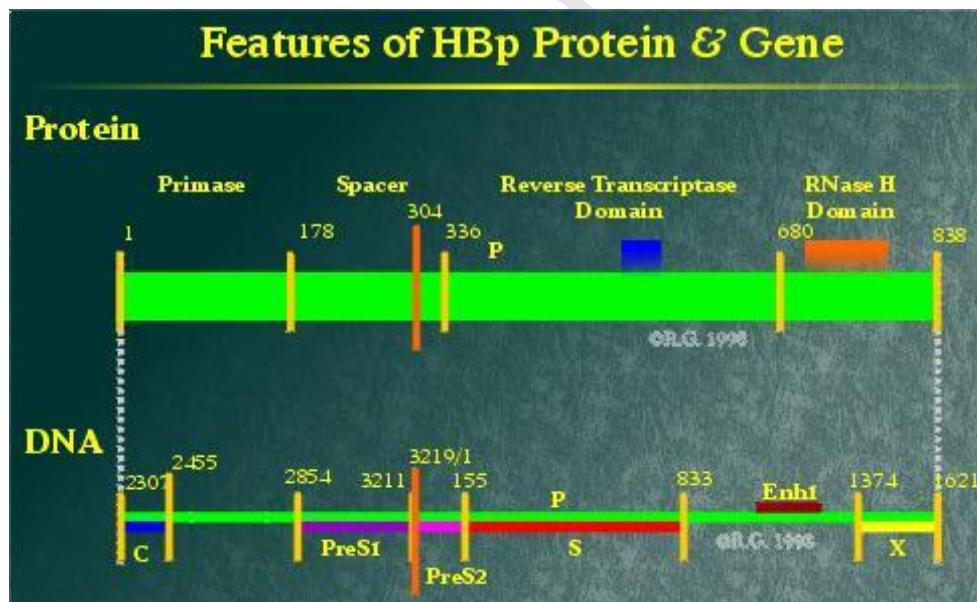


Σχηματική παράσταση του γονιδίου X και των προϊόντων του
 Πηγή: Ιστοσελίδα του Kenyon College, Ohio, Biology Department

2.2.4 Το γονίδιο P

Η DNA πολυμεράση του ιού κωδικοποιείται από το γονίδιο P, έχει μέγεθος 90 kd και είναι ένα πολύ-λειτουργικό ένζυμο. Συμμετέχει σε πολλές λειτουργίες του κύκλου ζωής του ιού αφού εμφανίζει λειτουργία υποκινητή για να αρχίσει η σύνθεση της αλυσίδας (-), ενεργότητα πολυμεράσης που συνθέτει DNA χρησιμοποιώντας σαν μήτρα είτε pg RNA είτε DNA, ενεργότητα νουκλεάσης που αποικοδομεί την αλυσίδα του RNA από υβριδικά μόρια DNA-RNA, καθώς και λειτουργικό ρόλο στην συσκευασία του προ-γενωμικού RNA σε πυρηνοκαψίδια (Chang *et al* 1990, Hatton *et al* 1992).

ΕΙΚΟΝΑ 9



Σχηματική παράσταση του γονιδίου P

Πηγή: Ιστοσελίδα του Kenyon College, Ohio, Biology Department

3. Ο ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ ΤΟΥ ΙΟΥ

Ο πολλαπλασιασμός του ιού της ηπατίτιδας Β είναι ένα περίπλοκο φαινόμενο και παρουσιάζει την ιδιαιτερότητα ότι ο ιός, ενώ τυπικά δεν ανήκει στην ομάδα των ρετροϊών, απαιτεί τη δράση αντίστροφης μεταγραφάσης για τον πολλαπλασιασμό του (Xuanrong and Block 2004). Ο πολλαπλασιασμός του ιού γίνεται μέσα στο προσβεβλημένο ηπατοκύτταρο και περιλαμβάνει τα εξής στάδια (Rodes et al 2007, Seeger and Mason 2000) :

Είσοδος στο κύτταρο του ξενιστή : Ο ιός προσκολλάται στην επιφάνεια ενός ηπατοκυττάρου, σε ειδικό υποδοχέα πάνω στην κυτταρική μεμβράνη. Ο υποδοχέας αυτός δεν έχει ακόμη απομονωθεί. Ως πιθανοί υποδοχείς του ηπατοκυττάρου έχουν θεωρηθεί από ορισμένους ερευνητές ο υποδοχέας της τρανσφερίνης (Franco et al 1992), ο υποδοχέας της ασιαλογλυκοπρωτεΐνης και η ενδονεξίνη του ήπατος. Επίσης θεωρείται ότι στην προσκόλληση του ιού στο ηπατοκύτταρο συμμετέχει η πρωτεΐνη επιφανείας L. Σύμφωνα με τις μελέτες του Neurath, το σημείο πρόσδεσης βρίσκεται στην περιοχή pre-S1 (Neurath et al 1992). Όσον αφορά στην πρόσδεση έχουν μελετηθεί και οι τρεις πρωτεΐνες επιφανείας, αλλά ακόμη ο ρόλος τους παραμένει ασαφής (Pontisso et al 1989). Το είδος του υποδοχέα και ο μηχανισμός πρόσδεσης του ιού στο ηπατοκύτταρο θα καταστεί δυνατό να μελετηθούν εντατικότερα όταν θα επιτευχθεί η δημιουργία μιας ευαίσθητης κυτταρικής σειράς που θα επιτρέπει την μελέτη του ιού in vitro (Paran et al 2001).

Η είσοδος του ιού στο ηπατοκύτταρο γίνεται με ενδοκύττωση του ιϊκού σωματιδίου και αφαίρεση του περιβλήματός του. Η σύντηξη της ιϊκής πρωτεΐνης και της κυτταρικής μεμβράνης επιτρέπει την απελευθέρωση του ιϊκού γονιδιώματος στο κυτταρόπλασμα του ηπατοκυττάρου. Η πρόσδεση και η σύντηξη είναι δύο ξεχωριστές διαδικασίες. Η πρόσδεση γίνεται με την μεσολάβηση υποδοχέα και συνεπώς είναι κυτταροειδική, ενώ η σύντηξη εξαρτάται από μία ειδική περιοχή στο αντιγόνο επιφανείας που αποτελείται από μια σειρά υδροφοβικών αμινοξέων, είναι ανεξάρτητη από υποδοχείς και συνεπώς μη κυτταροειδική.

Μεταφορά του μερικά δίκλωνου DNA στον πυρήνα : Το μερικά δίκλωνο DNA μόριο του ιού μεταφέρεται στον πυρήνα με την μεσολάβηση πρωτεϊνών του ηπατοκυττάρου.

Μετατροπή του μερικά δίκλωνου DNA του ιού σε κυκλικό : Το μερικά δίκλωνο DNA του ιού μετασχηματίζεται σε πλήρως δίκλωνο κυκλικό μόριο, το cccDNA, μέσα στον πυρήνα του ηπατοκυττάρου. Για το σκοπό αυτό ο ιός χρησιμοποιεί το σύστημα επιδιόρθωσης DNA του ξενιστή (*Köck et al 1993, Laras et al 2006*). Αντίθετα με το μερικά δίκλωνο DNA που είναι μερικά ασταθές, το cccDNA είναι σταθερό μόριο και ανθεκτικό έναντι των αντιϊκών παραγόντων. Υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός επιγενετικών γεγονότων με περιπελεγμένο μεταξύ τους συσχετισμό, που επηρεάζουν τόσο την λειτουργία του cccDNA, όσο και τον πολλαπλασιασμό του HBV (*Zoulim 2005*). Οι έρευνες που έχουν διενεργηθεί ως τώρα δείχνουν ότι οι ασυμπτωματικοί φορείς, οι anti-HBe θετικοί ασθενείς κατά την φάση χαμηλού ιϊκού πολλαπλασιασμού και οι ασθενείς με κρυπτική ηπατίτιδα έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό (σε διαφορετικό βαθμό) κοινούς μηχανισμούς καταστολής του cccDNA, που επιτυγχάνεται μέσω επιγενετικών τροποποιήσεων του cccDNA και των ιστονών που είναι συνδεδεμένες με αυτό (*Levero et al 2009*). Η διερεύνηση των επιγενετικών αυτών παραγόντων, η ταυτοποίηση των κυτταρικών ενζύμων που ρυθμίζουν τη μεταγραφή του cccDNA μικρο-χρωμοσώματος καθώς και η διερεύνηση των κυτταρικών παραγόντων που ρυθμίζουν την ενεργότητα των ενζύμων αυτών, αποτελούν αντικείμενο μελλοντικών ερευνών.

Μεταγραφή : Ο ιός, σε αντίθεση με άλλους DNA ιούς, δεν χρησιμοποιεί την εναλλακτική διαδικασία του μετα-μεταγραφικού splicing του mRNA ώστε να μεγιστοποιήσει την δυνατότητα κωδικοποίησης (*Yen 1993*). Με τη δομή του γονιδιώματός του και με τη χρήση αλληλοεπικαλυπτόμενων ανοιχτών πλαισίων ανάγνωσης και ρυθμιστικών στοιχείων, το cccDNA επαρκεί σαν μήτρα για τη μεταγραφή τεσσάρων RNA, από την RNA πολυμεράση II του ξενιστή. Τα τέσσερα αυτά RNA είναι πολύ-αδενυλιωμένα και έχουν μήκος 3,5 kb, 2,4 kb 2,1 kb και 0,7 kb. Το RNA μήκους 3,5 Kb περικλείει ολόκληρη την γονιδιακή αλληλουχία του ιού και λέγεται προ-γενωμικό (pg) RNA. Σαν μήτρα για τη μεταγραφή του χρησιμοποιείται η (-) αλυσίδα.

Μεταφορά των RNA του ιού στο κυτταρόπλασμα ώστε να γίνει η μετάφραση σε πρωτεΐνες από τα ριβοσώματα, στο ενδοπλασματικό δίκτυο του ηπατοκυττάρου .

Μετάφραση και σύνθεση των πρωτεϊνών του ιού : Τα RNA μεταφράζονται στις πρωτεΐνες core, pre-core, DNA πολυμεράση, στις τρεις πρωτεΐνες επιφανείας L,M,S και σε πρωτεΐνη X.

Σχηματισμός πυρηνοκαψιδίου : Γίνεται σχηματισμός του πυρηνοκαψιδίου που περικλείει το σύμπλοκο pgRNA, DNA πολυμεράσης του ιού και πρωτεϊνικής κινάσης.

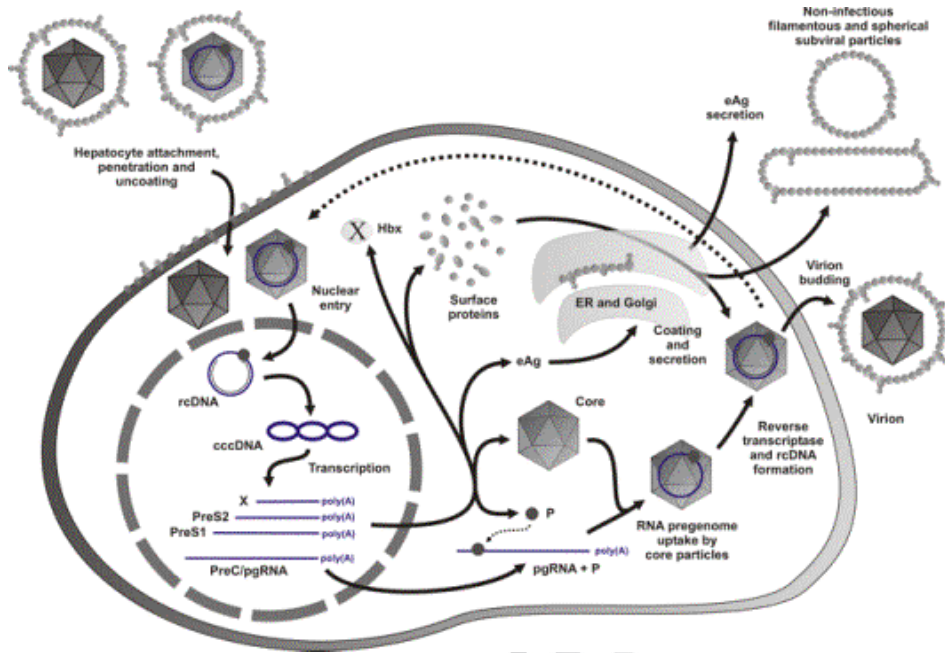
Αντίστροφη μεταγραφή και σύνθεση του ιϊκού DNA μέσα στο πυρηνοκαψίδιο : Με την διαδικασία της αντίστροφης μεταγραφής επιμηκύνεται η (-) αλυσίδα και κατόπιν συντίθεται και η (+) αλυσίδα και έτσι ολοκληρώνεται η σύνθεση του pds DNA του ιού (*Nassal 1992, Wang et al 1992, Wang et al 1993*). Τα πυρηνοκαψίδια που έχουν σχηματισθεί ακολουθούν δύο οδούς, είτε τον σχηματισμό και απέκκριση πλήρων ιών, είτε τον επαναπολλαπλασιασμό του ιϊκού γονιδιώματος μέσα στον πυρήνα.

Η συναρμολόγηση του πλήρους ιϊκού σωματιδίου γίνεται στο κυτταρόπλασμα (στο ενδοπλασματικό δίκτυο και το σύστημα Golgi) με την προσθήκη των πρωτεϊνών του εξωτερικού περιβλήματος του ιού. Μετά την συναρμολόγηση τα νέα σωματίδια του ιού εξέρχονται από το κύτταρο

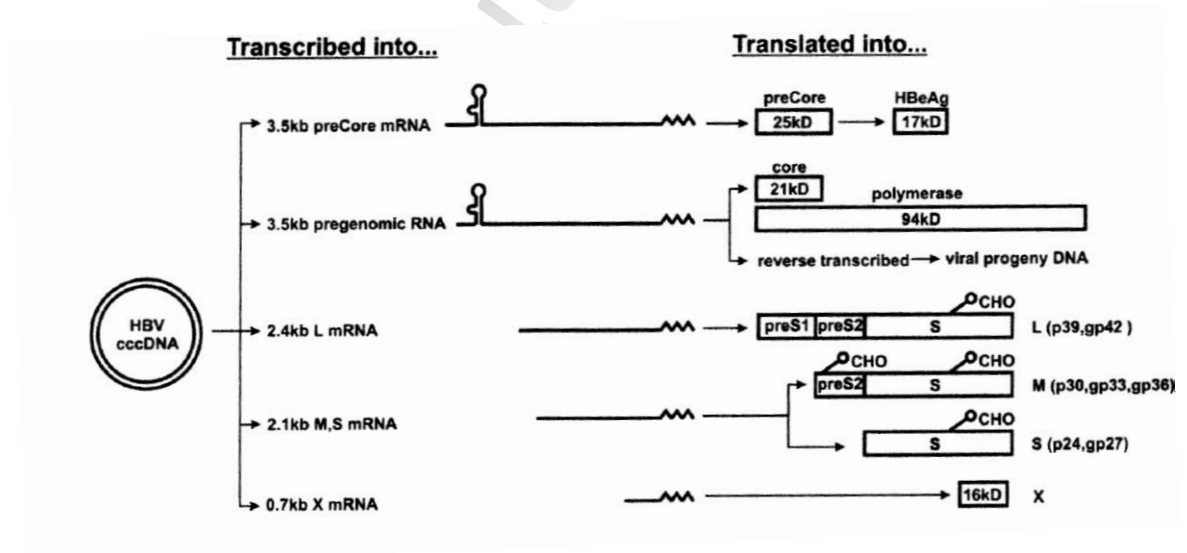
Απέκκριση : Τα νέα σωματίδια του ιού και η περίσσεια του επιφανειακού αντιγόνου απελευθερώνονται στην κυκλοφορία του ασθενούς μέσω της πλασματικής μεμβράνης του ηπατοκυττάρου και είναι έτοιμα από το σημείο αυτό να μολύνουν άλλα κύτταρα (*Kann et al 2007*).

Η ανωτέρω διαδικασία επαναλαμβάνεται πολλές φορές με αποτέλεσμα να παρατηρούνται μεγάλες συγκεντρώσεις λοιμογόνων σωματιδίων του ιού στην κυκλοφορία. Ο πολλαπλασιασμός του HBV είναι ιδιαίτερος ταχύς με ημερήσια παραγωγή σε άτομα με θετικό HBeAg της τάξεως των $6,09 \times 10^{11}$ γονιδιωμάτων (*Yen 2002*). Στη χρόνια HBV λοίμωξη είναι προσβεβλημένο το 5-40% των 2×10^{11} ηπατοκυττάρων. Ο πολλαπλασιασμός των ηπατοκυττάρων είναι σχετικά βραδύς με χρόνο μισής ζωής 10-100 ημέρες και ημερήσια ανανέωση 1-7%.

EIKONA 10



EIKONA 11



Σχηματική απεικόνιση των σταδίων του πολλαπλασιασμού του ιού της ηπατίτιδας Β (Εικόνα 10) και των προϊόντων της μεταγραφής και της μετάφρασης του γονιδιώματός του (Εικόνα 11).

Πηγή: Ιστοσελίδα του Kenyon College Ohio, Biology Department

4. ΟΙ ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΚΑΙ Η ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΟΥΣ ΣΗΜΑΣΙΑ

Η ανακάλυψη του αυστραλιανού αντιγόνου το 1960 αποτέλεσε σταθμό στην ορολογική διάγνωση της ηπατίτιδας Β. Σήμερα η διάγνωση και η εκτίμηση της βαρύτητάς της βασίζεται στον έλεγχο όλων των ορολογικών δεικτών του ιού, στην εκτίμηση της ηπατικής βιοχημείας, στα ευρήματα της βιοψίας ήπατος και στον ποσοτικό προσδιορισμό των επιπέδων DNA του ιού με ευαίσθητες μεθόδους PCR.

4.1 Αντιγόνο HBsAg

Το πιο διαδεδομένο τεστ διάγνωσης της λοίμωξης είναι ο έλεγχος για το αντιγόνο HBsAg, το οποίο αποτελεί τον αντιγονικό επίτοπο της πρωτεΐνης επιφανείας. Ανιχνεύεται στον ορό ασθενών με οξεία αλλά και χρόνια λοίμωξη. Οι συγκεντρώσεις του στον ορό δεν σχετίζονται με τον ιικό πολλαπλασιασμό και τη βαρύτητα της νόσου, ούτε υποδηλώνουν εάν η λοίμωξη είναι οξεία ή χρόνια. Το αντιγόνο αυτό ανιχνεύεται αρκετές μέρες πριν από την έναρξη των κλινικών συμπτωμάτων και εμφανίζει μέγιστο επίπεδο όταν αυτά εμφανίζονται. Κατά την πορεία της λοίμωξης σταδιακά η συγκέντρωσή του ελαττώνεται και πέφτει σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα 4-8 εβδομάδες αργότερα. Σε πολύ πρόσφατη λοίμωξη το αντιγόνο αυτό δεν ανιχνεύεται, όπως επίσης δεν ανιχνεύεται και σε ποσοστό 5% των περιπτώσεων με οξεία λοίμωξη. Η διατήρηση της οροθετικότητας HBsAg για διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών υποδηλώνει την παρουσία χρόνιας φορέας του ιού. Ακόμη και μετά την πλήρη υποχώρηση της λοίμωξης αλλά πριν από την οροαναστροφή σε anti-HBs, το HBsAg είναι δυνατόν να ανιχνεύεται για κάποιο διάστημα, λόγω της περίσσειας της πρωτεΐνης που κυκλοφορεί υπό την μορφή σφαιροειδών και σωληνοειδών σχηματισμών (*Lau and Hewlett 2005, Liu et al 2003, Lin and Kirchner 2004*).

4.2 Αντίσωμα anti-HBs

Εμφανίζεται κατά την αποδρομή της οξείας ηπατίτιδας Β, από μερικές ημέρες έως και τρεις μήνες μετά την εξαφάνιση του HBsAg και η παρουσία του αποτελεί δείκτη ανάπτυξης ανοσίας. Το anti-HBs σε συνδυασμό με το anti-HBc σημαίνει ίαση και ανοσία σε νέα λοίμωξη. Μόνη η παρουσία του anti-HBs χωρίς άλλο ορολογικό δείκτη μπορεί να σημαίνει επιτυχημένο εμβολιασμό. Κατά την περίοδο «παραθύρου»,

μπορεί η εμφάνιση του anti-HBs να καθυστερήσει σημαντικά (αρκετούς μήνες), οπότε η μοναδική μαρτυρία της HBV λοίμωξης να προέρχεται από τα αντισώματα έναντι των πρωτεϊνών του πυρήνα.

4.3 Αντιγόνο HBcAg και αντίσωμα anti-HBc

Το αντιγόνο έναντι της πρωτεΐνης του πυρήνα του ιού δεν ανιχνεύεται στον ορό. Η ανεύρεσή του γίνεται με τη βοήθεια ανοσοϊστοχημείας ή ανοσοφθορισμού στον ηπατικό ιστό και αποτελεί δείκτη ιικού πολλαπλασιασμού. Το έναντι του HBcAg αντίσωμα μπορεί να είναι IgG ή/και IgM. Υψηλοί τίτλοι IgM anti-HBc επιβεβαιώνουν την ύπαρξη οξείας HBV λοίμωξης και αποτελούν δείκτη ιικού πολλαπλασιασμού. Ανιχνεύονται με την έναρξη της συμπτωματολογίας και σταδιακά υποχωρούν δίνοντας τη θέση τους σε anti-HBc IgG που διατηρούνται εφ' όρου ζωής. Έτσι το αντίσωμα μπορεί να συνυπάρχει με το HBsAg στην οξεία και στη χρόνια λοίμωξη. Ανίχνευση μόνο anti-HBc χωρίς άλλο δείκτη HBV λοίμωξης μπορεί να οφείλεται σε οξεία HBV λοίμωξη που βρίσκεται σε περίοδο αποδρομής, όπου οι τίτλοι του anti-HBs είναι μη ανιχνεύσιμοι και τέλος σε χρόνια λοίμωξη όπου το HBsAg είναι μη ανιχνεύσιμο λόγω χαμηλών συγκεντρώσεων. Το anti-HBc δεν παρέχει ανοσία και δεν παράγεται με τον εμβολιασμό.

4.4 Αντιγόνο HBeAg και αντίσωμα anti-HBe

Το αντιγόνο HBeAg, ανιχνεύεται στη διάρκεια της οξείας αλλά και χρόνιας λοίμωξης και είναι άμεσα συνδεδεμένο με αυξημένη μολυσματικότητα. Εμφανίζεται σχεδόν ταυτόχρονα με το HBsAg και εξαφανίζεται πριν από την κάθαρση του HBsAg. Παραμονή του HBeAg αντιγόνου πέραν των 12 εβδομάδων είναι ενδεικτική μετάπτωσης σε χρονιότητα. Σε προσβεβλημένα άτομα που φέρουν την μεταλλαγή HBeAg minus του ιού, δεν εκκρίνεται καθόλου το αντιγόνο αυτό αν και πρόκειται για άτομα με υψηλή ιαιμία. Το anti-HBe είναι IgG αντίσωμα, υποδηλώνει καλή έκβαση και παραμένει σε ανιχνεύσιμα επίπεδα για πολλά χρόνια (*Liu et al 2003, Rodes et al 2007*).

4.5 HBV DNA

Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης των νουκλεϊνικών οξέων του ιού στον ορό, έχει καταστεί σήμερα αναπόσπαστο τμήμα στην προσέγγιση της χρόνιας HBV λοίμωξης.

Ο δείκτης αυτός προσφέρει την δυνατότητα άμεσης ανίχνευσης του ιού στο αίμα και αποτελεί τον ακριβέστερο δείκτη μολυσματικότητας, ειδικά σε περιπτώσεις που η εικόνα από τους ορολογικούς δείκτες είναι ασαφής (Kessler et al 2000, Kuhns and Busch 2006, Noborg et al 2000, Ohata et al 2004, Seo et al 2005). Η μέτρηση του HBV DNA στον ορό έχει προγνωστική αξία για την έκβαση της λοίμωξης και αποτελεί κριτήριο τόσο για την χορήγηση αντιϊκής θεραπείας, όσο και για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς της (Valsamakis 2007). Το HBV-DNA ανιχνεύεται με την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης, μια τεχνική με υψηλή ευαισθησία, που επιτρέπει την ανίχνευσή του ακόμη και σε πολύ χαμηλά επίπεδα ιαμίας (Chevalier and Pawlotsky 2009, Hochberger et al 2006).

Σε Ευρωπαϊκό επίπεδο έχει συσταθεί ειδική επιτροπή, με αντικείμενο τις μεθόδους προσδιορισμού των διαφόρων δεικτών της ηπατίτιδας Β και την προτυποποίησή τους, έτσι ώστε τα εργαστηριακά αποτελέσματα να είναι συγκρίσιμα μεταξύ των διαφόρων κλινικών εργαστηρίων (Kafatos et al 2007).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

ΟΡΟΛΟΓΙΚΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΩΝ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΦΑΣΕΩΝ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

	<i>HBsAg</i>	<i>anti-HBs</i>	<i>antiHBc-IgM</i>	<i>anti-HBc</i>	<i>HBV-DNA c/ml</i>	<i>HBeAg</i>	<i>anti-Hbe</i>	<i>Επίπεδα ALT/AST</i>
ΟΞΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗ (ΠΡΩΪΜΗ ΦΑΣΗ)	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ ή ΑΡΝΗΤΙΚΟ	$>10^5$	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	υψηλά
ΟΞΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗ ΦΑΣΗ "ΠΑΡΑΘΥΡΟΥ"	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ ή ΑΡΝΗΤΙΚΟ	$\leq 10^4$	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ	υψηλά
ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ HBeAg ΘΕΤΙΚΗ	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ	$> 10^5$	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	υψηλά
ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ HBeAg ΑΡΝΗΤΙΚΗ	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ	$> 10^4$	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ	υψηλά
ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΦΟΡΕΑΣ	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ	$\leq 10^4$	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ	φυσιολογικά
ΙΑΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΔΡΟΜΗ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ	φυσιολογικά
ΕΠΙΤΥΧΗΣ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	φυσιολογικά

5. ΜΕΤΑΛΛΑΓΕΣ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

Κατά τον πολλαπλασιασμό του ιού της ηπατίτιδας Β και ειδικότερα στο στάδιο της αντίστροφης μεταγραφής, η DNA πολυμεράση κάνει λάθη δημιουργώντας διαρκώς μεταλλαγές, λόγω έλλειψης μηχανισμού διόρθωσης. Ο αριθμός αυτών των μεταλλαγών είναι πολύ μεγάλος, όμως τα περισσότερα από τα στελέχη που προκύπτουν είναι θνησιγενή γιατί οι μεταλλαγές αυτές τροποποιούν περιοχές απαραίτητες για τον ιικό πολλαπλασιασμό. Επιβιώνουν μόνο τα μεταλλαγμένα στελέχη που προσφέρουν στον ιό το πλεονέκτημα της επιβίωσης κάτω από συνθήκες ανοσιακής ή φαρμακευτικής πίεσης. Τα τελευταία δέκα χρόνια έχουν καταγραφεί και μελετηθεί πολλές μεταλλαγές του ιού που αφορούν και στα τέσσερα γονιδιά του (Locarnini 2003, Locarnini 2005, Yim 2006).

5.1 Μεταλλαγές του γονιδίου S

Οι μεταλλαγές του γονιδίου S αφορούν αλλαγές στους ανοσολογικούς μηχανισμούς απόκρισης του ξενιστή. Ο στόχος της χυμικής απόκρισης του ξενιστή στον ιό της ηπατίτιδας Β είναι η υδροφιλική περιοχή του αντιγόνου επιφανείας μεταξύ των αμινοξικών καταλοίπων 99 και 170. Μεταλλαγές σε αυτή την περιοχή του γονιδίου S μπορούν να οδηγήσουν στην δημιουργία των επονομαζομένων διαφευγόντων μεταλλαγμένων στελεχών του ιού (escape mutants). Μια τέτοια σημειακή μεταλλαγή, που μετατρέπει την γλυκίνη στην θέση 145 σε αργινίνη, περιγράφηκε για πρώτη φορά στην Ιταλία, σε ένα παιδί το οποίο ασθένησε από ηπατίτιδα Β παρά τον εμβολιασμό και την ΗΒΙG που του χορηγήθηκαν κατά την στιγμή της γέννησής του (Carman et al 1990). Η μεταλλαγή αυτή έχει ανιχνευθεί και στην Ιαπωνία, τη Γκάμπια και τη Σιγκαπούρη. Άλλες μεταλλαγές της περιοχής αυτής είναι οι Asp-144-Ala, Met-133-Leu, Gln-129-His και Ile/Thr-126-Ala και είναι συχνές σε παιδιά ασιατικής καταγωγής (Hou et al 2001, Hunt et al 2000, Magnius and Norder 1995). Συνέπεια όλων αυτών των μεταλλαγών είναι η μεταβολή της αντιγονικότητας του αντιγόνου επιφανείας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία ανίχνευσής του με τις κλασσικές δοκιμασίες ανίχνευσης και σε αποτυχία ανάπτυξης αντισωματικής προστασίας έναντι των μεταλλαγμένων στελεχών του ιού από τα χρησιμοποιούμενα εμβόλια. Σε ψευδώς αρνητικό HBsAg εργαστηριακό αποτέλεσμα μπορεί να οδηγήσουν και οι προσθήκες

αμινοξέων στην περιοχή 121-124 (*Carman et al 1995, Hou et al 1995, Wallace and Carman 1994*).

5.2 Μεταλλαγές του γονιδίου C

Οι μεταλλαγές του γονιδίου C σχετίζονται με την κλινική εικόνα της ηπατίτιδας B καθώς και με την πιθανότητα και το ρυθμό εξέλιξης της χρόνιας HBV λοίμωξης σε κίρρωση του ήπατος και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.

Μεταλλαγές στην περιοχή του πυρηνικού υποκινητή

Οι πλέον συνήθεις είναι οι αντικαταστάσεις νουκλεοτιδίων A1762T και G1764A, οι οποίες σχετίζονται με την βαρύτητα της νόσου (*Okamoto et al 1994, Zhong-Liao et al 2008*), με αυξημένο ποσοστό εκδήλωσης κεραυνοβόλου ηπατίτιδας (*Okamoto et al 1994, Sterneck et al 1998*), με την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (*Baptista et al 1999, Fang et al 1998, Takahashi et al 1995, Watcharasak and Lok 2009*) και με την απόκριση στην θεραπεία με ιντερφερόνη (*Erhardt et al 2000*). Οι δύο αυτές μεταλλαγές απαντώνται πιο συχνά στους γονότυπους C και D και σε πολύ μικρότερο ποσοστό στους A και B.

Μεταλλαγές της περιοχής pre-core

Η περισσότερο μελετημένη είναι η σημειακή μεταλλαγή στο νουκλεοτίδιο 1896, η οποία μετατρέπει το κωδικόνιο 28 από κωδικόνιο τρυπτοφάνης (TGG) σε κωδικόνιο λήξης (TAG) (*Brunetto et al 1999, Carman et al 1989, Hussain et al 2003*). Η λοίμωξη με αυτό το προπυρηνικά μεταλλαγμένο στέλεχος του ιού χαρακτηρίζεται από οροαρνητικότητα για HBeAg και από οροθετικότητα για το HBV-DNA. Παρά την απουσία έκφρασης του αντιγόνου HBeAg ορισμένοι ασθενείς είναι θετικοί για anti-HBe αντισώματα (*Friedt et al 1999, Hadziyannis and Vassilopoulos 2001, Yoo et al 2003*). Η μεταλλαγή εντοπίζεται στην Νότια Ευρώπη και σε χώρες της Ασίας και της Αφρικής (*Lindh et al 1996*) ενώ σπανίζει στην Βόρεια Αμερική και την Βόρεια Ευρώπη. Η μεταλλαγή αυτή έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με κεραυνοβόλο ηπατίτιδα, σε ασθενείς με χρόνια ενεργό ηπατίτιδα αλλά και σε ασυμπτωματικούς φορείς (*Chan 2000, Knoll et al 1999, Lorient et al 1995, Tillman et al 1995*). Απαντάται στους γονότυπους D, B, C και A με φθίνουσα σειρά και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (*Llovet and Lok 2008*). Άλλες σημειακές μεταλλαγές της περιοχής αυτής είναι οι G1862T, G1899A και G1862T.

Μεταλλαγές της περιοχής του κυρίως πυρηνικού αντιγόνου

Έχουν επισημανθεί κυρίως σε ασθενείς με χρόνια ενεργό ηπατίτιδα, οι οποίοι όμως δεν βρίσκονται στην φάση της ανοσοανοχής. Ελλείψεις στην περιοχή του κυρίως πυρηνικού αντιγόνου οδηγούν σε μειωμένη απόκριση από τα T-κυτταροτοξικά κύτταρα και αυξημένο ιϊκό πολλαπλασιασμό (Ackrill *et al* 1993, Akarca and Lok 1995, Bozkaya *et al* 1996). Σύμφωνα με την άποψη ορισμένων ερευνητών οι ελλείψεις αυτές έχουν κάποια σημασία στην μετάπτωση από οξεία σε χρόνια λοίμωξη και στην ανταπόκριση στην θεραπεία με ιντερφερόνη.

5.3 Μεταλλαγές του γονιδίου P

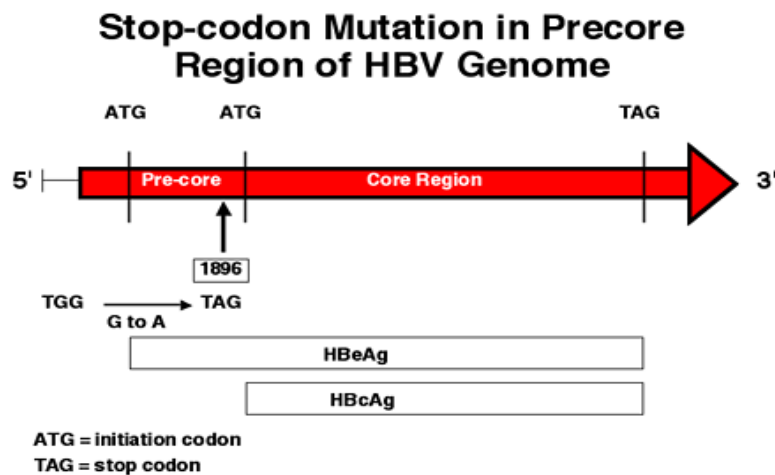
Οι μεταλλαγές στο καταλυτικό κέντρο της πολυμεράσης του ιού δεν συμβαίνουν, όπως οι υπόλοιπες, με φυσικό τρόπο, αλλά είναι αποτέλεσμα της θεραπείας με ανάλογα νουκλεοτιδίων. Κατά την θεραπεία με λαμβουδίνη έχουν παρατηρηθεί πολλές μεταλλαγές στο ενεργό κέντρο της αντίστροφης τρανσκριπτάσης (Allen *et al* 1998, Chayama *et al* 1998, Dienstag *et al* 1999, Lai *et al* 1998, Liaw *et al* 1999, Rosenberg and Dienstag 1999). Κατά τη θεραπεία με φαμκικλοβίρη παρατηρούνται οι μεταλλαγές Val-521-Leu και Leu-52-Met στο καταλυτικό κέντρο της πολυμεράσης (Aye *et al* 1996). Η ανάπτυξη ανοχής στην αδεφοβίρη σχετίζεται με μια μεταλλαγή στο κωδικόνιο 236 που μετατρέπει την θρεονίνη σε ασπαραγίνη στην D περιοχή, ενώ η ανοχή στην εντεκαβίρη οφείλεται σε μεταλλαγές στις περιοχές B και E της πολυμεράσης του ιού.

5.4 Μεταλλαγές του γονιδίου X

Το γονίδιο X επικαλύπτει το καρβοξυλικό άκρο του γονιδίου P και το αμινοτελικό άκρο του γονιδίου C και συνεπώς μεταλλαγές στο γονίδιο X μπορεί να επηρεάσουν ταυτόχρονα την έκφραση τριών γονιδίων (Kidd-Ljunggren *et al* 1997). Οι μεταλλαγές του γονιδίου X έχουν σχέση με την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, αφού επηρεάζουν ρυθμιστικά στοιχεία που ελέγχουν τον πολλαπλασιασμό του ιού (Sirma *et al* 1999). Σε μελέτη που έγινε σε ασθενείς με ΗΚΚ στο Χονγκ Κονγκ, τόσο σε δείγματα ορού όσο και σε δείγματα ιστών, ταυτοποιήθηκαν 54 διαφορετικές μεταλλαγές του γονιδίου X. Το 95,3 % των δειγμάτων παρουσίαζαν μεταλλαγή του γονιδίου X ενώ τα περισσότερα δείγματα περιελάμβαναν περισσότερους από ένα τύπους μεταλλαγών. Οι πιο συχνές ήταν οι σημειακές G260A και G/C/T264A

καθώς και η προσθήκη 204 AGGCCC οι οποίες εμφανίζονταν στην πρωτεΐνη X στα ηπατοκύτταρα των ιστών των όγκων. Οι πολλαπλοί τύποι μεταλλαγών υποδεικνύουν πολλαπλά στάδια στον μηχανισμό της καρκινογένεσης (*Chen et al 2005*). Οι ίδιες σημειακές μεταλλαγές παρατηρήθηκαν και σε δείγματα ασθενών από το Ιράν (*Hekmat et al 2007*), ενώ σε άλλες μελέτες παρατηρήθηκαν κυρίως ελλείψεις (*Iavarone et al 2003*), όπως η έλλειψη των νουκλεοτιδίων 382-400 του γονιδίου X που εντοπίζεται στην Κίνα (*Zhu et al 2007*) και η έλλειψη που εντοπίζεται στο καρβοξυλικό άκρο της πρωτεΐνης X (*Poussin et al 1999*).

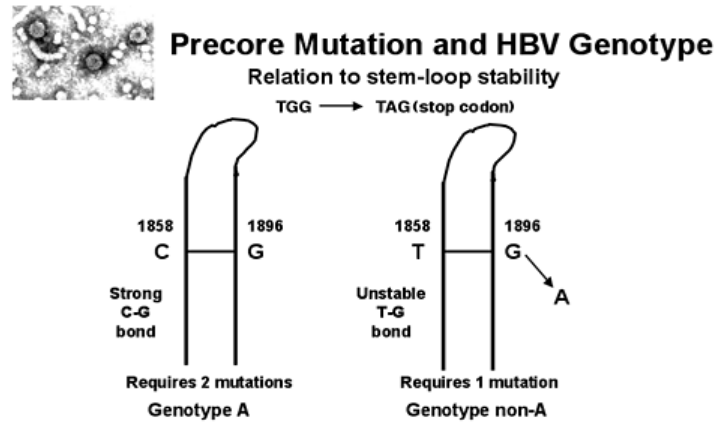
ΕΙΚΟΝΑ 12



Σχηματική παράσταση της σημειακής μεταλλαγής στο νουκλεοτίδιο 1896, που μετατρέπει το κωδικόνιο τρυπτοφάνης σε κωδικόνιο λήξης και εμποδίζει την σύνθεση του HBeAg

Πηγή: Dienstag J. “Introduction to Chronic Hepatitis B”

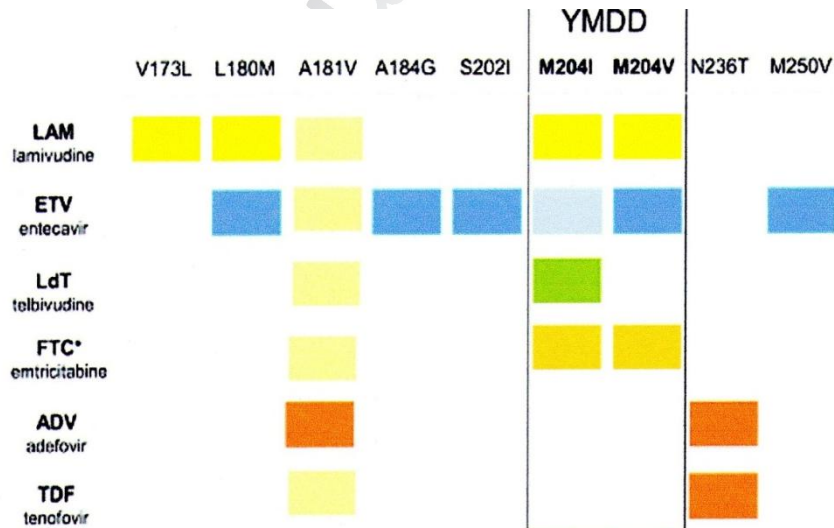
EIKONA 13



Σχηματική παράσταση της ίδιας μεταλλαγής που εξηγεί γιατί η μεταλλαγή αυτή εμφανίζεται στον γονότυπο A σε πολύ μικρότερο ποσοστό από τους άλλους γονοτύπους.

Πηγή: Dienstag J. "Introduction to Chronic Hepatitis B"

EIKONA 14



Μεταλλαγές που σχετίζονται με την ανάπτυξη αντοχής του ιού έναντι των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B. Οι αριθμοί υποδηλώνουν το αμινοξικό κατάλοιπο στο γονίδιο της DNA πολυμεράσης του ιού.

Πηγή: Hepatology 2009, A clinical Textbook

6. ΟΙ ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

Ο ιός της ηπατίτιδας Β παρουσιάζει μεγάλη ποικιλότητα. Έχουν καταγραφεί οκτώ γονότυποι του ιού, οι οποίοι συμβολίζονται με κεφαλαία γράμματα από Α έως Η και παρουσιάζουν διαφορετική γεωγραφική κατανομή (Kao and Chen 2006, Lindh et al 1997). Οι γονότυποι του ιού καθορίζονται βάσει νουκλεοτιδικής απόκλισης εντός του γονιδιώματος, μεγαλύτερης από 8% (Norder et al 1992, Okamoto et al 1988, Schaefer 2007).

Ο γονότυπος Α είναι πανδημικός, ωστόσο εντοπίζεται με επικράτηση στην Ευρώπη, τη Βόρεια Αμερική και την Κεντρική Αφρική. Οι γονότυποι Β και C εντοπίζονται κυρίως στην Άπω Ανατολή και τη Νοτιοανατολική Ασία (Zhu 1999). Ο γονότυπος D είναι επίσης πανδημικός, με μεγαλύτερη επικράτηση στην περιοχή της Μεσογείου, στη Μέση Ανατολή, τη Ρωσία και την Ινδία. Ο γονότυπος E είναι επικρατέστερος στην Αφρική ενώ ο γονότυπος F εντοπίζεται στη Νότια και Κεντρική Αμερική και την Πολυνησία. Ο γονότυπος G έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς στις Ηνωμένες Πολιτείες, τη Γαλλία, τη Γερμανία και το Μεξικό. Ο γονότυπος H εντοπίζεται σε χρόνιους φορείς στην Κεντρική Αμερική (Arauz-Ruiz et al 2002). Πρόσφατα (Tatematsu et al 2009) αναφέρθηκε και νέος γονότυπος του ιού, ο γονότυπος J, ο οποίος παρατηρήθηκε στην Ιαπωνία σε ασθενή ηλικίας 88 ετών που έπασχε από ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Ο γονότυπος αυτός παρουσιάζει νουκλεοτιδική απόκλιση 9,9 ως 16,5 % σε σχέση με τους υπόλοιπους γονότυπους του ανθρώπου και η γεωγραφική του κατανομή θα αποτελέσει αντικείμενο περαιτέρω επιδημιολογικών ερευνών. Οι συνηθέστεροι γονότυποι στην Ελλάδα είναι οι D, A και G. Έχει αναφερθεί συλλοίμωξη σε ποσοστό έως και 10,9% με τους γονότυπους του ιού, με υψηλότερα ποσοστά συλλοίμωξης μεταξύ των γονοτύπων Α και G (Schaefer 2007).

Αρκετές μελέτες συσχετίζουν τον γονότυπο του ιού με την κάθαρση του αντιγόνου ΗΒεΑg, την ηπατική βλάβη (Mayerat et al 1999, Sumi et al 2003), την ανταπόκριση στη θεραπεία με ιντερφερόνη (Chu et al 2002, Chu et al 2003, Ding et al 2001, Kao et al 2000, Orito et al 2001) καθώς και την εξέλιξη σε ΗΚΚ (Livingstone et al 2007). Μελέτες που έγιναν στην ανατολική Ασία δείχνουν ότι ο γονότυπος Β σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα ιαμίας, ορομετατροπή σε μικρότερη ηλικία, λιγότερες διακυμάνσεις στα επίπεδα των τρανσαμινασών και βραδύτερο

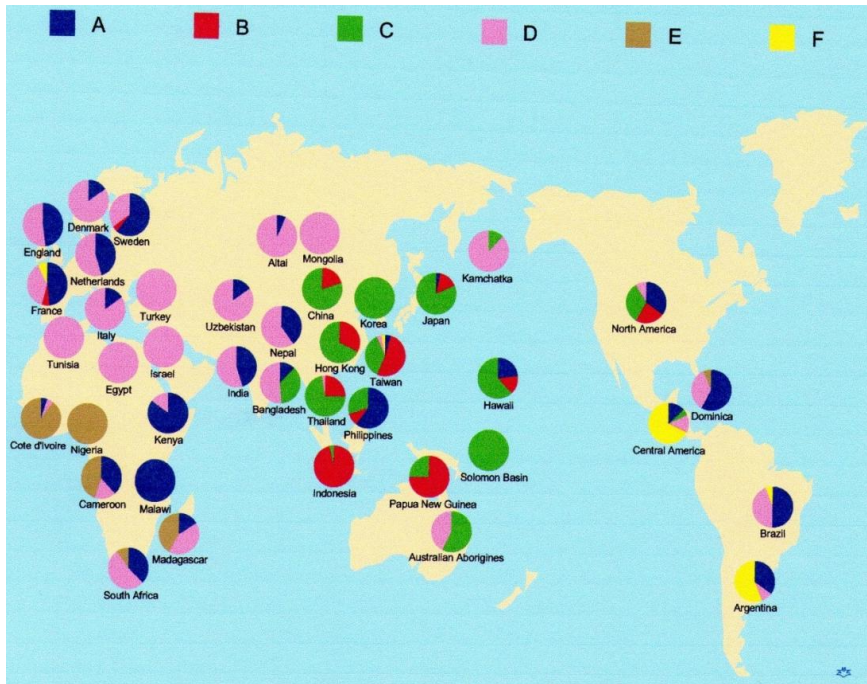
ρυθμό ανάπτυξης κίρρωσης και ΗΚΚ σε σχέση με τον γονότυπο C (*Chan et al 2008, Schaefer 2007*). Η ανταπόκριση του γονότυπου A στη θεραπεία με ιντερφερόνη είναι καλύτερη σε σχέση με τους άλλους γονοτύπους (*Schaefer 2005*). Επίσης η μεταλλαγή HBeAg minus στην προ-πυρηνική περιοχή παρατηρείται σπανιότερα στον γονότυπο A σε σχέση με τον γονότυπο D.

Οι γονότυποι του ιού A, B, C, D και F παρουσιάζουν υπότυπους με νουκλεοτιδική απόκλιση της τάξεως του 4 %. Οι υπότυποι παρουσιάζουν και αυτοί χαρακτηριστική γεωγραφική κατανομή. Για παράδειγμα ο υπότυπος B₁ ανιχνεύεται σε ασθενείς στην Ιαπωνία ενώ ο B₂ στις υπόλοιπες ασιατικές χώρες. Επίσης παρατηρείται και ανασυνδυασμός μεταξύ των διαφόρων γονοτύπων του ιού με αποτέλεσμα την δημιουργία υβριδικών μορίων, γεγονός που αυξάνει την ποικιλότητά του ακόμη περισσότερο (*Chan et al 2008, Purdy et al 2008, Schaefer 2007*).

Από τον ιό της ηπατίτιδας B προσβάλλονται και άλλα πρωτεύοντα, οι μεγάλοι πίθηκοι χιμπαντζής, γορίλλας, γίββωνας και ουρακοτάγκος. Έχουν καταγραφεί τέσσερεις γονότυποι του ιού για τα πρωτεύοντα, διαφορετικοί από τους γονοτύπους του ανθρώπου. Ο χιμπαντζής χρησιμεύει σαν μοντέλο μελέτης της λοίμωξης για περισσότερο από 20 έτη.

Όλα τα δεδομένα που αφορούν στις αλληλουχίες του ιού καταγράφονται στην βάση δεδομένων HepSEQ-research Database System, με στόχο την καταγραφή και ταυτοποίηση όλων των αλληλουχιών των γονοτύπων, των υποτύπων και των μεταλλάξεων του ιού. Μέχρι σήμερα (ημερομηνία 2/4/2010) η βάση αυτή περιλαμβάνει 2457 αλληλουχίες του ιού της ηπατίτιδας B. Ο προσδιορισμός του γονοτύπου προς το παρόν δεν αποτελεί μέρος του εργαστηριακού ελέγχου των ασθενών, γεγονός που αναμένεται να αλλάξει μελλοντικά αφού γίνεται εντατική έρευνα σχετικά με την προγνωστική αξία των γονοτύπων και τη διαφοροποίηση ως προς την ανταπόκριση στη θεραπεία.

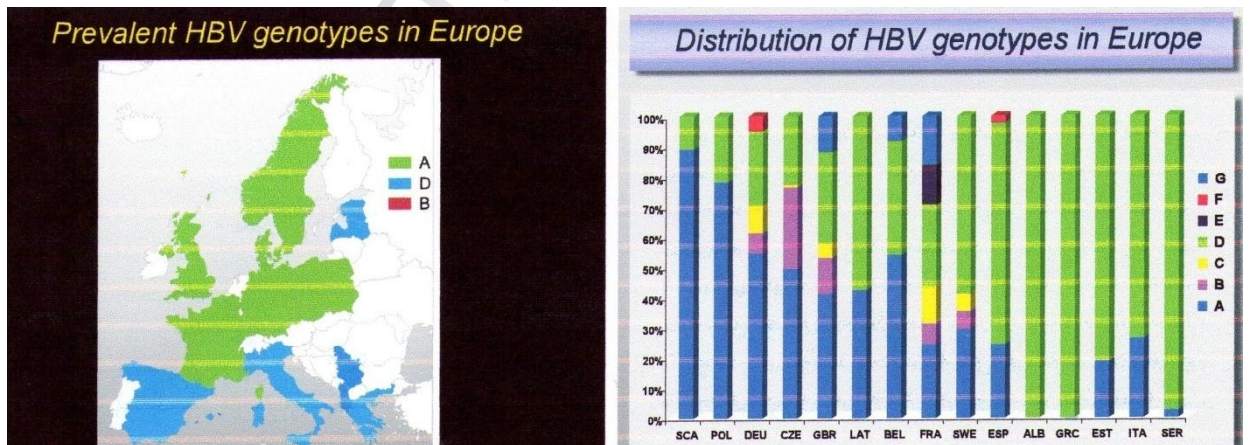
EIKONA 15



Γεωγραφική κατανομή των γονοτύπων του ιού της ηπατίτιδας Β

Πηγή: Miyakawa and Mizokami 2003

EIKONA 16



Γεωγραφική κατανομή των γονοτύπων του ιού της ηπατίτιδας Β στις Ευρωπαϊκές χώρες.

Πηγή: D. Paraskevis

7. ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

Ο ιός της ηπατίτιδας Β πολλαπλασιάζεται σχεδόν αποκλειστικά στα ηπατοκύτταρα. Εκτός από το ήπαρ ο ιός έχει ανιχνευθεί και σε άλλα σημεία του οργανισμού, όπως τα βλαστικά κύτταρα του αιμοποιητικού συστήματος (*Romet-Lemonne et al 1983*), τα λευκά αιμοσφαίρια (*Lie-Injo et al 1983, Shen et al 1986*) τα μονοκύτταρα (*Hadchouel et al 1988, Noonan et al 1986, Pontisso et al 1991, Yoffe et al 1986*), τα επιθηλιακά κύτταρα της χοληφόρου οδού, το ενδοθήλιο, τα παγκρεατικά κυψελοειδή κύτταρα και οι λείες μυϊκές ίνες. Μετάγραφα του ιού έχουν ακόμη ανιχνευθεί στα επινεφρίδια, στις γονάδες, σε καλλιέργειες μυελού των οστών (*Elfassi et al 1984*), σε λεμφαδένες, στον σπλήνα και στον θυρεοειδή αδένω των προσβεβλημένων ατόμων.

Ο ιός της ηπατίτιδας Β δεν έχει απευθείας κυτταροπαθογόνο δράση, αλλά η έκφραση των ιικών πρωτεϊνών στα κύτταρα του ξενιστή τα καθιστούν στόχο της ανοσιακής αντίδρασης του οργανισμού. Έτσι η δράση των παραγόντων του ανοσολογικού συστήματος του ξενιστή είναι αυτή που ουσιαστικά εξαλείφει την ιική προσβολή και προκαλεί την ηπατική βλάβη και όχι αυτός καθαυτός ο ιός. Η χυμική ανοσιακή απάντηση κατευθύνεται κατά κύριο λόγο έναντι των κυρίων πρωτεϊνών του ιού HBsAg, HBcAg και HBeAg ενώ η κυτταρική ανοσιακή απάντηση κατευθύνεται έναντι των μολυσμένων από τον HBV ηπατοκυττάρων. Ο μέσος όρος ζωής του μολυσμένου ηπατοκυττάρου είναι 10-100 ημέρες. Οι συγκεντρώσεις των λοιμογόνων σωματιδίων του ιού μπορεί να φτάσουν σε 10^{13} λοιμογόνα σωματίδια ανά κυβικό χιλιοστό αίματος (*Lai et al 2003*).

Ο ιός της ηπατίτιδας Β επιβιώνει έξω από το ανθρώπινο σώμα για μια εβδομάδα. Η σταθερότητα του HBV δεν συμπίπτει με αυτή του HBsAg. Όσον αφορά στο HBsAg, η έκθεση σε αιθέρα, η έκθεση σε οξύ (pH= 2,4) για τουλάχιστον 6 ώρες και η έκθεση σε αυξημένη θερμοκρασία (98°C για 1 min ή 60°C για 10 min) δεν καταστρέφουν την αντιγονικότητα και την λοιμογονικότητά του. Αυτές καταστρέφονται μόνο μετά από έκθεση του HBsAg σε 0,25% υποχλωριώδες νάτριο για 3 min. Ο ιός απενεργοποιείται με έκθεση σε υποχλωριώδες νάτριο για 10 min, με έκθεση σε υδατικό διάλυμα γλουταραλδεϋδης για 5 min, με θέρμανση στους 98°C για 2 min, με έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία και άλλους χημικούς παράγοντες. Ο ιός διατηρεί την λοιμογονικότητά του για τουλάχιστον 6 μήνες όταν

αποθηκεύεται στους 30-32 °C, για 15 χρόνια όταν ψύχεται στους -15°C και για μία εβδομάδα όταν βρίσκεται σε ελεύθερη επιφάνεια (*Bond et al 1981*). Εφόσον ο ιός επιβιώνει για αρκετές ημέρες έξω από τον οργανισμό, μπορεί να ανευρίσκεται σε αντικείμενα και επιφάνειες σε μεγάλες ποσότητες, ακόμη και όταν δεν υπάρχουν εμφανή ίχνη αίματος.

Ο ιός δεν μεταδίδεται με την κοινωνική επαφή, το φτέρνισμα, τον βήχα, τη χειραγία, την από κοινού χρήση της ίδιας πετσέτας, των μαχαιροπήρουνων και των σκευών διατροφής (*Hahne et al 2004*).

Οι τρόποι μετάδοσης του ιού είναι οι εξής:

7.1 Μετάδοση με σεξουαλική επαφή

Η μετάδοση με σεξουαλική επαφή με άτομο που πάσχει από ηπατίτιδα Β είναι ο συνηθέστερος τρόπος μετάδοσης στους ενήλικες (30% των περιστατικών οξείας ηπατίτιδας). Υψηλότερο κίνδυνο διατρέχουν τα άτομα με πολλές σεξουαλικές επαφές (ομοφυλόφιλες ή ετεροφυλόφιλες), σεξουαλικές πρακτικές υψηλού κινδύνου και πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους (*Alter 2003*). Η σεξουαλική μετάδοση αποτελεί τον σημαντικότερο τρόπο μετάδοσης στις ανεπτυγμένες χώρες.

7.2 Μετάδοση κατά την μετάγγιση αίματος και παραγόντων πήξεως

Το μεταγγιζόμενο αίμα και οι παράγοντες πήξεως ελέγχονται για ενδεχόμενη μόλυνσή τους από τον ιό και δεν αποτελούν κύρια πηγή λοίμωξης. Συμβαίνουν ελάχιστα μεμονωμένα περιστατικά. Ο κίνδυνος λοίμωξης θεωρητικά αυξάνεται με την αύξηση του αριθμού των χορηγούμενων μονάδων αίματος (*Association of Blood Banks 2002, Candotti and Allain 2009*). Στη χώρα μας έχει θεσμοθετηθεί ο έλεγχος για HBsAg σε όλες τις μονάδες αίματος και των παραγώγων του που συλλέγονται στις αιμοδοσίες της χώρας, καθώς και ο έλεγχος όλων των υποψηφίων δωρητών οργάνων.

7.3 Μετάδοση κατά την αιμοκάθαρση

Η συχνότητα μετάδοσης του ιού σε μονάδες αιμοκάθαρσης έχει μειωθεί σημαντικά κατά τα τελευταία χρόνια λόγω των αυστηρότερων ελέγχων και των μέτρων που

λαμβάνονται στις μονάδες αυτές. Οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια εμβολιάζονται, ωστόσο ο εμβολιασμός είναι λιγότερο αποτελεσματικός σε αυτούς (CDC 2001).

7.4 Περιγεννητική μετάδοση

Περιγεννητική μετάδοση γίνεται από προσβεβλημένες μητέρες στα νεογνά και συνήθως συμβαίνει στην στιγμή της γέννησης. Περιγεννητική μετάδοση γίνεται με:

- διαπλακουντιακή λοίμωξη μέσα στην μήτρα, που μπορεί να γίνει είτε αιματογενώς είτε μέσω κυτταρικής μεταφοράς (Xu *et al* 1998, Yan *et al* 1999) αιματογενώς: κάποιιοι παράγοντες, όπως επαπειλούμενη αποβολή, μπορεί να προκαλέσουν ρήξη σε μικρά αγγεία του πλακούντα και το αίμα της μητέρας να διαρρεύσει προς την κυκλοφορία του εμβρύου (Lin *et al* 1987, Ohto *et al* 1987). κυτταρική μεταφορά: ο ιός της ηπατίτιδας B φθάνει στο έμβρυο μέσω της λοίμωξης των ενδοθηλιακών κυττάρων των τριχοειδών του πλακούντα (Xu *et al* 1999, Xu *et al* 2001, Xu *et al* 2002).
- λοίμωξη κατά τη διάρκεια του τοκετού
- λοίμωξη του εμβρύου κατά την αμνιοκέντηση (Alexander *et al* 1999).
- λοίμωξη κατά τη διάρκεια της μητρικής φροντίδας και του θηλασμού, κυρίως λόγω επαφής με εκδορές ή μικροτραυματισμούς του θηλοειδούς επάρματος (Hill *et al* 2002).

Χαρακτηριστικό γνώρισμα της ηπατίτιδας B αποτελεί το γεγονός ότι ο κίνδυνος μετάπτωσης σε χρόνιατητα εξαρτάται από την ηλικία κατά την οποία αποκτήθηκε η λοίμωξη. Νεογνά και νήπια που μολύνονται από τον ιό της ηπατίτιδας B περιγεννητικά, παρουσιάζουν μετάπτωση σε χρόνιατητα σε ποσοστό 90% (Hyams 1995, Wang *et al* 1999, Wang *et al* 2003). Ο κίνδυνος μετάπτωσης σε χρόνιατητα στα παιδιά ηλικίας 1-5 ετών είναι 30% ενώ στα παιδιά που είναι μεγαλύτερα των 5 ετών και στους ενήλικες ο κίνδυνος ελαττώνεται σε ποσοστό 2%. Όσον αφορά στην γαλουχία, αν και ο ιός έχει ανευρεθεί στο μητρικό γάλα, δεν υπάρχουν ενδείξεις για την πρόκληση λοίμωξης σε νεογνά που θηλάζουν από μητέρες φορείς του ιού. Σήμερα όλες οι έγκυες γυναίκες ελέγχονται κατά την διάρκεια της κύησης για την παρουσία του ιού και λαμβάνονται ειδικά μέτρα που προλαμβάνουν τη μετάδοσή του στο νεογνό. Η περιγεννητική μετάδοση επηρεάζει τον επιπολασμό περισσότερο από κάθε άλλο τρόπο μετάδοσης στις περιοχές μεγάλης ενδημικότητας (Papadakis *et al* 2007, Ranger-Roger and Denis 2004).

7.5 Η ενδοοικογενειακή διασπορά

Σε μια οικογένεια όπου υπάρχει προσβεβλημένο άτομο θα πρέπει να λαμβάνονται όλες οι προφυλάξεις για τη αποτροπή επαφής με το μολυσμένο αίμα (χρήση από κοινού για ξυραφάκια, ψαλίδια και οδοντόβουρτσες). Μετάδοση από παιδί σε παιδί μπορεί να συμβεί σε παιδικούς σταθμούς, στα σχολεία και μέσα στην οικογένεια.

Η μετάδοση γίνεται μέσω ελκών και μικρών λύσεων της συνοχής του δέρματος και των βλεννογόνων καθώς και μέσω του σιέλου από δαγκώματα. Τα δαγκώματα συνιστούν έκθεση σε αίμα και για τα δύο εμπλεκόμενα άτομα (Δρακόπουλος 2007).

7.6 Έντομα και ζώα

Η πιθανότητα μετάδοσης από αιμομυζητικά έντομα όπως τα κουνούπια και οι κοριοί δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Έχουν επίσης αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις μετάδοσης του ιού από βδέλλες, είτε λόγω διαβίωσης σε περιβάλλον που αυτές αφθονούν, είτε λόγω χρήσης τους για ιατρικούς λόγους σε μη ανεπτυγμένες χώρες.

7.7 Μετάδοση λόγω επαγγελματικής έκθεσης στον ιό

Όλο το προσωπικό που εργάζεται σε ιατρικά και οδοντιατρικά τμήματα και διαγνωστικά εργαστήρια, οι νοσηλευτές, καθώς και το προσωπικό υποστήριξης των τμημάτων αυτών, οι ασκούμενοι φοιτητές, οι τραυματιοφορείς και οι εργαζόμενοι στο ΕΚΑΒ, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης από τον ιό, κυρίως από τραυματισμούς και τυχαία δια-δερματικά τρυπήματα με βελόνες των συρίγγων, με εργαλεία, με αιχμηρά αντικείμενα και με εκτίναξη σταγονιδίων αίματος και σιέλου. Τα επαρκή και κατάλληλα μέτρα προστασίας είναι απαραίτητα και οι κανόνες ασφαλείας πρέπει να τηρούνται με συνέχεια και συνέπεια (CALTEC 2004, ΚΕΕΛΠΝΟ 2007). Ομάδα επαγγελματικού κινδύνου επίσης αποτελούν οι εργαζόμενοι σε μονάδες αποκομιδής απορριμμάτων και επεξεργασίας λυμάτων. Για το υγειονομικό προσωπικό που εργάζεται κοντά σε άτομα με νοητική υστέρηση ελλοχεύει ο κίνδυνος μετάδοσης από δαγκώματα ή εκδορές, λόγω επιθετικής συμπεριφοράς των ατόμων αυτών (Van Ditzhuijsen *et al* 1988).

Οι αστυνομικοί, οι πυροσβέστες και οι στρατιωτικοί είναι εργαζόμενοι που έρχονται σε επαφή με αίμα τραυματισμένων ατόμων, λόγω της παρουσίας τους σε ατυχήματα και βίαια επεισόδια, καθώς και λόγω της επαφής τους με άτομα υψηλού

κινδύνου. Στην ομάδα αυτή επίσης υπάρχει κίνδυνος λοίμωξης κατά τη διάρκεια ατυχημάτων που μπορεί να συμβούν κατά την διάρκεια της εκπαίδευσής τους και σε στρατιωτικές ασκήσεις.

7.8 Μετάδοση λόγω χρήσης ναρκωτικών ουσιών

Η χρήση ναρκωτικών ουσιών αποτελεί σημαντική οδό μετάδοσης κυρίως λόγω υιοθέτησης συμπεριφορών υψηλού κινδύνου, όπως η από κοινού χρήση συρίγγων και βελονών ή η από κοινού χρήση του εξαρτήματος «καλαμάκι» για την λήψη κοκαΐνης από την μύτη. Οι τοξικομανείς έχουν υψηλό δείκτη επιπολασμού του HBsAg (2,5-12 %). Στη Δυτική Ευρώπη και τις ΗΠΑ το 23% των ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη είναι χρήστες ναρκωτικών ουσιών (Hyams 1995, Margolis 1991).

7.9 Μετάδοση λόγω χρήσης μη αποστειρωμένων εργαλείων

Η χρήση μη αποστειρωμένων εργαλείων για τατουάζ, piercing, περιποίηση νυχιών και τεχνικές βελονισμού αποτελεί οδό μετάδοσης του ιού (Aylward 1995, De Man 1999). Σε αναπτυσσόμενες χώρες πολλά φάρμακα χορηγούνται με μη αποστειρωμένες βελόνες και χρησιμοποιούνται μη αποστειρωμένα ιατρικά και οδοντιατρικά υλικά.

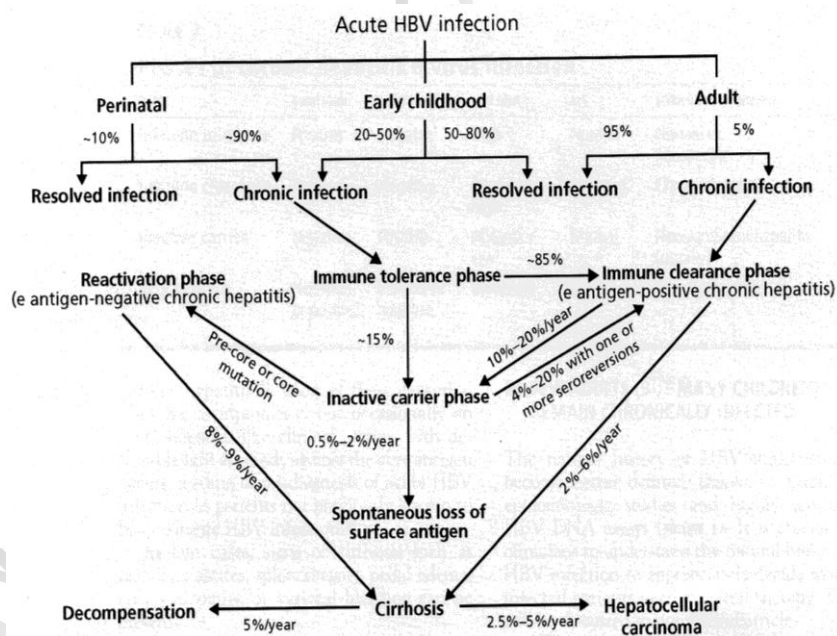
7.10 Μετάδοση λόγω επαφής με σωματικά υγρά

Αν και οι συγκεντρώσεις του ιού στο αίμα είναι 100 έως 1000 φορές υψηλότερες από ό,τι σε άλλες σωματικές εκκρίσεις, τόσο το σπέρμα όσο και το σάλιο είναι αποδεδειγμένα μολυσματικά (Alter et al 1977, Bancroft et al 1977, Davison et al 1987, Scott 1980). Ο ιός έχει επίσης ανευρεθεί στις κολπικές εκκρίσεις, σε ρινοφαρυγγικά υγρά, στο μητρικό γάλα και στα δάκρυα αν και η μολυσματικότητα αυτών των υγρών δεν έχει αποδειχθεί. Ούρα και έμετοι που περιέχουν αίμα επίσης ενέχουν τον κίνδυνο μετάδοσης καθώς και οποιοδήποτε βιολογικό υγρό (εγκεφαλονωτιαίο, αρθρικό, πλευριτικό, περιτοναϊκό, περικαρδιακό, αμνιακό) με ορατή πρόσμιξη αίματος. Ο ιός δεν ανιχνεύεται στα κόπρανα, πιθανόν λόγω απενεργοποίησης και αποικοδόμησης στον εντερικό βλεννογόνο από την χλωρίδα (Grabow et al 1995).

8. ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

Η ηπατίτιδα Β είναι μια πολυποίκιλη νόσος. Η φυσική πορεία της λοίμωξης περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων που ποικίλλουν από ασυμπτωματική μέχρι κεραυνοβόλο ηπατίτιδα κατά την οξεία λοίμωξη, και από την κατάσταση του χρόνιου ασυμπτωματικού φορέα μέχρι τη χρόνια ηπατίτιδα, την κίρρωση και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα κατά τη χρόνια φάση (Carey 2009, Chu 2000, Tran and Martin 2004, Yim and Lok 2006). Η έκβασή της επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως η ηλικία του ξενιστή κατά την μόλυνση από τον ιό, οι ιικές μεταλλάξεις, τα επίπεδα ιαίμας, το φύλο, η ανοσολογική κατάσταση του ξενιστή, η χρήση αιθανόλης και η παράλληλη λοίμωξη με άλλους ηπατοτρόπους ιούς.

ΕΙΚΟΝΑ 17



Διαγραμματική απεικόνιση της φυσικής ιστορίας της ηπατίτιδας Β

Πηγή: Sherman 2009

8.1 Οξεία ηπατίτιδα

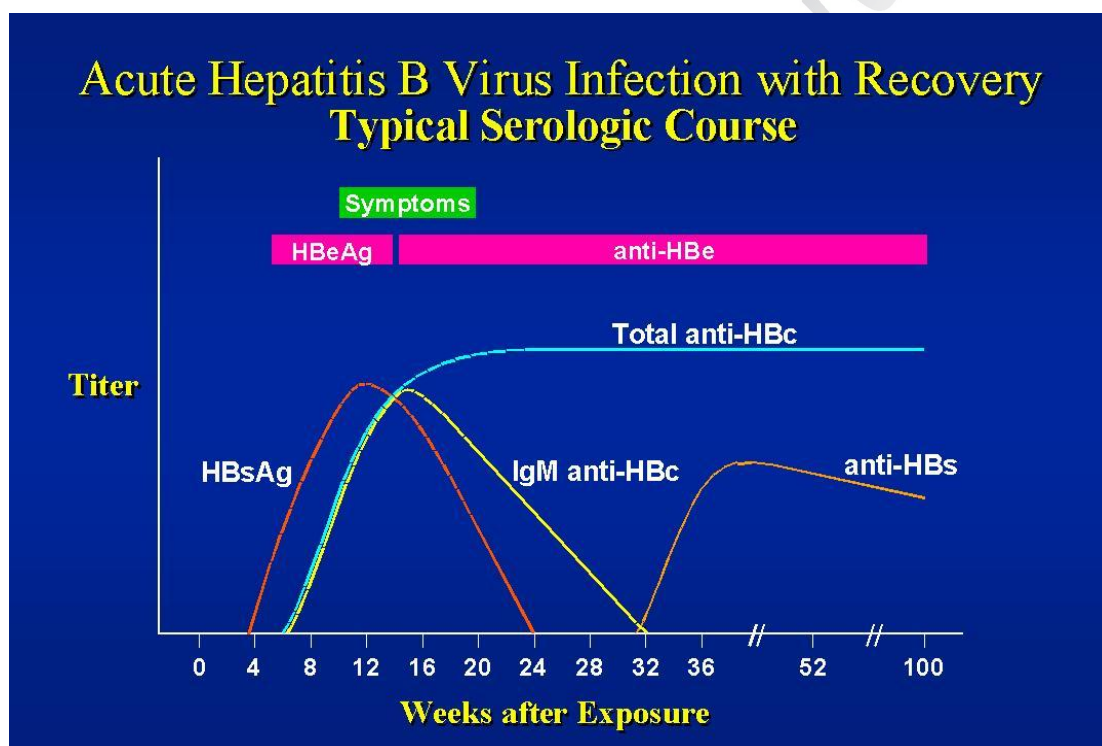
Ο χρόνος επώασης της οξείας ηπατίτιδας είναι 45-120 ημέρες. Οι ασθενείς μπορεί να είναι τελείως ασυμπτωματικοί ή να εμφανίζουν ελαφρά συμπτώματα από το πεπτικό σύστημα, όπως ανορεξία, ναυτία και μεγάλη καταβολή δυνάμεων. Μπορεί να συνυπάρχει ήπιος πυρετός και εξάνθημα, αρθρίτιδα (που οφείλεται σε σχηματισμό άνοσων συμπλεγμάτων), βαθυχρωματικά ούρα λόγω υψηλής συγκέντρωσης της χολερυθρίνης και ίκτερος. Εργαστηριακά ανιχνεύονται υψηλές τιμές τρανσαμινασών, της τάξεως των 1000-1500 IU/L, υψηλές τιμές χολερυθρίνης, λευκοπενία, λεμφοπενία και υψηλή ταχύτητα καθίζησης. Σε περισσότερους από το 95% των ενηλίκων η ανοσιακή απάντηση είναι έντονη και ειδική καταλήγοντας σε μείωση του ιϊκού φορτίου και ανάπτυξη μακροχρόνιας χυμικής και κυτταρικής ανοσίας (Lee 1997, Lok 2007, Μακρής 2001).

Η φυσική ανάρρωση από την οξεία προσβολή εξαρτάται από πολλά στοιχεία της κυτταρικής ανοσίας όπως τα φονικά κύτταρα NK, τα ειδικά CD4(+) κύτταρα έναντι των προσδιοριστών των γλυκοπρωτεϊνών του περιβλήματος, τα λεμφοκύτταρα και τα CD8(+) κυτταροτοξικά κύτταρα. Τα CD8 (+) ανιχνεύονται στο περιφερικό αίμα ασθενών με οξεία αυτοπεριοριζόμενη ηπατίτιδα, δεν ανιχνεύονται όμως στο αίμα ασθενών με χρόνια λοίμωξη, υποδεικνύοντας ότι η αδυναμία παραγωγής τέτοιων κυττάρων ίσως είναι προδιαθεσικός παράγοντας για επιμένουσα λοίμωξη. Τα ενεργοποιημένα T-κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα CD8(+) αναγνωρίζουν ιϊκά αντιγόνα (κυρίως HBcAg) και γλυκοπρωτεΐνες του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (MHC Class I) στην πρωτοπλασματική μεμβράνη, ενώ τα T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα CD4(+) αναγνωρίζουν αντιγόνα του MHC Class II στα μακροφάγα του ηπατικού λοβίου. Αποτέλεσμα όλων αυτών είναι η έκκριση κυττοκινών και η λύση των ηπατοκυττάρων. Επιπρόσθετα, η ενεργοποίηση των B λεμφοκυττάρων οδηγεί στην παραγωγή αντισωμάτων anti-HBs και αυτή η χυμική ανοσία προφυλάσσει από την επαναμόλυνση (Chang 2007).

Συνήθως μετά από την οξεία λοίμωξη ακολουθεί πλήρης ανάρρωση, ωστόσο σε ποσοστό που κυμαίνεται μέχρι 5% των ασθενών ενηλίκων και 95% των νεογνών η νόσος μεταπίπτει σε χρόνια. Επειδή πολλά περιστατικά οξείας ηπατίτιδας βγαίνουν ασυμπτωματικά, συνήθως υποεκτιμάται ο αριθμός τους σε σχέση με την πραγματικότητα. Για τον λόγο αυτό ο αριθμός των αναφερόμενων περιστατικών πρέπει να πολλαπλασιάζεται με τον ανάλογο συντελεστή, υπολογίζοντας επιπλέον

ένα ποσοστό 25% των αναφερομένων (Van Damme 2001). Η συχνότητα εμφάνισης οξείας ηπατίτιδας διαφέρει μεταξύ 5/100.000 στην Δυτική Ευρώπη, 22 /100.000 στην Κεντρική Ευρώπη και 92/100.000 στην Ανατολική Ευρώπη. Περίπου το 15-20% των περιστατικών οξείας ηπατίτιδας που αναφέρονται αφορά χρήστες ναρκωτικών ουσιών (CDC 2009, Mele et al 2008, Pungarong et al 2007).

EIKONA 18



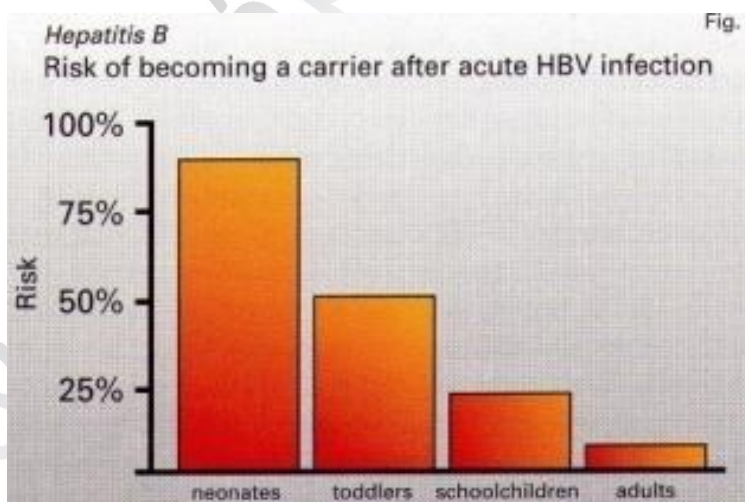
Ορολογικό πρότυπο οξείας ηπατίτιδας B. Διακρίνεται η χρονική στιγμή εμφάνισης του κάθε ορολογικού δείκτη καθώς και η αντίστοιχη χρονική διάρκεια ανίχνευσής του στον ορό των προσβεβλημένων ατόμων.

Πηγή: J. Dienstag "Introduction to chronic hepatitis B"

8.2 Κεραυνοβόλος ηπατίτιδα

Είναι μια σπάνια αλλά συχνά θανατηφόρος μορφή οξείας ηπατίτιδας που χαρακτηρίζεται από ταχεία επιδείνωση της κατάστασης του ασθενούς, εμφάνιση εγκεφαλοπάθειας, νέκρωση του ηπατικού παρεγχύματος, διαταραχές της πήξης του αίματος, νεφρική ανεπάρκεια και κώμα. Τα προπυρηνικά μεταλλαγμένα στελέχη του ιού προκαλούν συχνότερα κεραυνοβόλο ηπατίτιδα από ότι το φυσικό στέλεχος του. Στο 50% περίπου των περιπτώσεων που καταλήγουν σε θάνατο η κύρια αιτία θανάτου είναι η πρόκληση μη αναστρέψιμου εγκεφαλικού οιδήματος (Hoofnagle *et al* 2007). Η κεραυνοβόλος ηπατίτιδα είναι δυνατόν να αναπτυχθεί εξαιρετικά γρήγορα, πριν από την εκδήλωση των κλασικών συμπτωμάτων της λοίμωξης (Bracho *et al* 2006, Pollicino *et al* 1997, Pungarong *et al* 2007). Ορισμένοι ερευνητές συσχετίζουν τον γονότυπο του ιού με την εξέλιξη της λοίμωξης σε κεραυνοβόλο ηπατίτιδα (Sterneck *et al* 1998).

ΕΙΚΟΝΑ 19



Διαγραμματική απεικόνιση της πιθανότητας μετάπτωσης σε χρονιότητα ανάλογα με την ηλικία κατά την οποία έγινε η λοίμωξη

Πηγή : W. Jilg "Viral Hepatitis: A Clinical Guide"

8.3 Χρόνια ηπατίτιδα

Ως χρόνιος φορέας της ηπατίτιδας Β ορίζεται ο ασθενής στο αίμα του οποίου ανιχνεύεται ο ιός για διάστημα μεγαλύτερο από 6 μήνες. Ένας φορέας μπορεί να μην έχει συμπτώματα, όμως παραμένει μολυσμένος με τον ιό επί πολλά χρόνια και μπορεί να τον μεταδώσει και σε άλλους (Lok 2000, McMahon 2004). Η πιθανότητα μετάπτωσης σε χρόνια ηπατίτιδα εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς και από την κλινική εικόνα. Οι ασυμπτωματικές λοιμώξεις μεταπίπτουν πολύ συχνότερα από τις συμπτωματικές ικτερικές οξείες ηπατίτιδες Β (Bortolotti 1990, McMahon et al 1985).

Η μετάπτωση της λοίμωξης σε χρονιότητα έχει σχέση και με την κατάσταση του ανοσολογικού συστήματος του ξενιστή. Παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς με βλάβη ή ανεπάρκεια του κυτταρικού σκέλους της ανοσίας λόγω χαμηλής παραγωγής ιντερφερόνης. Οι ενδογενείς ιντερφερόνες παράγονται ως μέρος της άμυνας του οργανισμού έναντι ιών και βακτηρίων και σε κύτταρα προσβεβλημένα από ιό επάγουν την παραγωγή διαφόρων αντιϊκών πρωτεϊνών που αναστέλλουν την σύνθεση του ιϊκού γενετικού υλικού. Η άλφα ιντερφερόνη επάγει επίσης την έκφραση των HLA-1, γεγονός που επιτρέπει την ευχερέστερη αναγνώριση των προσβεβλημένων ηπατοκυττάρων από τα κυτταροτοξικά T-κύτταρα. Η ανεπαρκής παραγωγή ενδογενούς ιντερφερόνης μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία έκφρασης αυτών των HLA-1 αντιγόνων και συνεπώς σε αποτυχία αναγνώρισης των μολυσμένων ηπατοκυττάρων από τα κυτταροτοξικά T-κύτταρα. Η ανάπτυξη της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA έδωσε την δυνατότητα της παραγωγής μεγάλων ποσοτήτων ανθρώπινων ιντερφερονών έτσι ώστε να είναι δυνατή η χρήση τους για θεραπευτικούς σκοπούς. Η ιδιαίτερα υψηλή συχνότητα μετάπτωσης που παρατηρείται στα νεογνά πιστεύεται ότι οφείλεται στην παρουσία μητρικών αντισωμάτων, τα οποία συγκαλύπτουν την έκφραση των ιϊκών αντιγόνων ή στην παρουσία του ΗBeAg το οποίο δρά ως ανοσοτροποποιητική πρωτεΐνη. Ακόμη στα νεογνά και στα παιδιά η λοίμωξη συμβαίνει πριν από την πλήρη ανάπτυξη του ανοσοποιητικού τους συστήματος.

Περίπου το 15-25 % των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β θα αναπτύξει κίρρωση ή ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (Fattovich 2003, Fattovich et al 2008, Lok 2007). Η πιθανότητα θανάτου από τις συνέπειες της νόσου έχει εκτιμηθεί σε 40-50 % για τους άνδρες και σε 15% για τις γυναίκες.

Η πορεία της χρόνιας λοίμωξης διαμορφώνεται από μια δυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ του ιού και του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή. Περιλαμβάνει 4 φάσεις που διαφέρουν σε χρονική διάρκεια και χαρακτηρίζονται από συγκεκριμένους ορολογικούς, ιολογικούς, βιοχημικούς και ιστολογικούς δείκτες.

8.3.1 Φάση ανοσοανοχής (immunotolerant phase)

Μετά την λοίμωξη υπάρχει μειωμένη ανοσολογική απόκριση του ξενιστή. Ο ιός διαφεύγει της προσοχής του ανοσιακού συστήματος, με τη δράση της πρωτεΐνης *e* που προκαλεί λειτουργική καταστολή των T-λεμφοκυττάρων και πολλαπλασιάζεται φθάνοντας σε υψηλά επίπεδα αιμίας. Τα αντιγόνα HBsAg και HBeAg ανιχνεύονται σε πολύ υψηλούς τίτλους, ενώ το HBV DNA φθάνει στα 10^9 copies/ml (Lok and McMahon 2001, Lok 2002). Επειδή δεν υπάρχει ανοσολογική απόκριση, δεν υπάρχει ηπατική φλεγμονή και οι τιμές των τρανσαμινασών είναι φυσιολογικές (Lai 2007). Η φάση αυτή μπορεί να διαρκέσει από 10 ως 30 χρόνια.

8.3.2 Ενεργός φάση (immunoactive phase) ή φάση κάθαρσης

Ο ιός συνεχίζει να πολλαπλασιάζεται αλλά αναγνωρίζεται από το ανοσιακό σύστημα, που επιδιώκει έστω και ανεπιτυχώς την εκρίζωσή του. Η διακοπή της ανοσοανοχής οδηγεί σε ανοσιακή επίθεση εναντίον των μολυσμένων ηπατοκυττάρων και η επακόλουθη κυτταρόλυση έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών. Το anti-HBc IgM ανιχνεύεται σε υψηλούς τίτλους στον ορό, ενώ το HBcAg συνεχίζει να εκφράζεται στον πυρήνα και το πρωτόπλασμα των ηπατοκυττάρων. Το ανοσολογικό σύστημα είτε καταφέρνει να ελέγξει αποτελεσματικά τον ιό και η νόσος υποστρέφεται, είτε αποτυγχάνει και έτσι ο ασθενής οδηγείται σε παρατεταμένη περίοδο ηπατικής φλεγμονής που συχνά καταλήγει στην ανάπτυξη κίρρωσης. Στην πρώτη περίπτωση παρατηρείται απώλεια του HBeAg και εμφάνιση του anti-HBe. Ο μέσος ετήσιος ρυθμός της αυτόματης ορομετατροπής είναι 10-15% (Chu and Liaw 2007). Το HBsAg παραμένει ανιχνεύσιμο. Η ορομετατροπή αυτή οδηγεί σε χαμηλά επίπεδα HBV DNA (μικρότερα από 10^5 copies/ml). Πολλοί παράγοντες έχουν αναφερθεί ως προσδιοριστικοί της ορομετατροπής, όπως το φύλο, η ηλικία, τα επίπεδα ALT και ο γονότυπος. Στην δεύτερη περίπτωση, που το ανοσολογικό σύστημα δεν καταφέρνει

να ελέγξει την λοίμωξη, τα αντιγόνα HBsAg και HBeAg επιμένουν και το HBV DNA κυμαίνεται σε υψηλά επίπεδα ($10^6 - 10^9$ copies/ml) (Lok and McMahon 2001, Lok 2002).

8.3.3 Φάση ανοσοεπιτήρησης (immunosurveillance) ή ανοσολογικού ελέγχου

Κατά την διάρκειά της οι ασθενείς έχουν χαμηλά επίπεδα HBV DNA, μη ανιχνεύσιμο HBeAg και ανιχνεύσιμο HBsAg και χαρακτηρίζονται με τον όρο του χρόνιου ασυμπτωματικού φορέα. Το 70-80% των ανενεργών φορέων θα παραμείνουν στην ανενεργή αυτή μορφή της νόσου για όλη τους την ζωή. Ένα ποσοστό 10-20% θα παρουσιάσει ενεργοποίηση της χρόνιας λοίμωξης που οφείλεται στο φυσικό στέλεχος του ιού και που εκδηλώνεται με αύξηση των τρανσαμινασών, του HBV-DNA και του anti-HBc IgM, επανεμφάνιση του HBeAg στον ορό και του HBcAg στο πρωτόπλασμα και στον πυρήνα των ηπατοκυττάρων. Η ενεργοποίηση αυτή συμβαίνει συνήθως τον πρώτο χρόνο μετά την επίτευξη της ορομετατροπής και παρατηρείται συχνότερα στους ηλικιωμένους, στους ασθενείς με μακροχρόνια λοίμωξη και στους κίρρωτικούς ασθενείς.

Τέλος, ένα μικρό ποσοστό των ασθενών αυτών θα εξαλείψουν τελικά το HBsAg, κάτι που συμβαίνει ετησίως στο 1-2% των φορέων σε χώρες χαμηλής ενδημικότητας όπου η λοίμωξη επέρχεται κατά την ενήλικη ζωή και σε ποσοστό φορέων μικρότερο του 1% σε χώρες υψηλής ενδημικότητας όπου η λοίμωξη επέρχεται κατά τη νεογνική, νηπιακή και πρώτη παιδική ηλικία. Σε όλους αυτούς τους ασθενείς και σε συνθήκες σοβαρής ανοσοκαταστολής, όπως για παράδειγμα κατά την διάρκεια χημειοθεραπείας, μπορεί να παρατηρηθεί υποτροπή (Lok and McMahon 2001, Lok 2002, Lok 2004).

8.3.4 Φάση ανοσολογικής διαφυγής (immunoescape phase)

Σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με θετικό HBsAg τα επίπεδα της ιαμίας αυξάνονται ($>10^5$ copies/ml) και η ηπατίτιδα υποτροπιάζει. Το HBeAg παραμένει μη ανιχνεύσιμο ενώ ανιχνεύεται το anti-HBeAg. Η υποτροπή οφείλεται σε μεταλλαγμένα στελέχη του ιού που έχουν χάσει την δυνατότητα να παράγουν HBeAg. Η μορφή αυτή είναι η επικρατέστερη μορφή χρόνιας ηπατίτιδας Β στις χώρες της Μεσογείου και της Άπω Ανατολής (35-80%) και χαρακτηρίζεται από

αρνητικό ΗΒεΑg, θετικό anti-ΗΒe, θετικό ΗΒV-DNA στον ορό, σχετικά αυξημένα επίπεδα anti-ΗΒc IgM, ανοσοϊστοχημική έκφραση του ΗΒcΑg στον πυρήνα και το κυτταρόπλασμα των ηπατοκυττάρων και κυμαινόμενες τιμές τρανσαμινασών (*Chan et al 2000, Hadziyannis and Vassilopoulos 2001, Hadziyannis and Papatheodoridis 2006, Lok and McMahon 2007*).

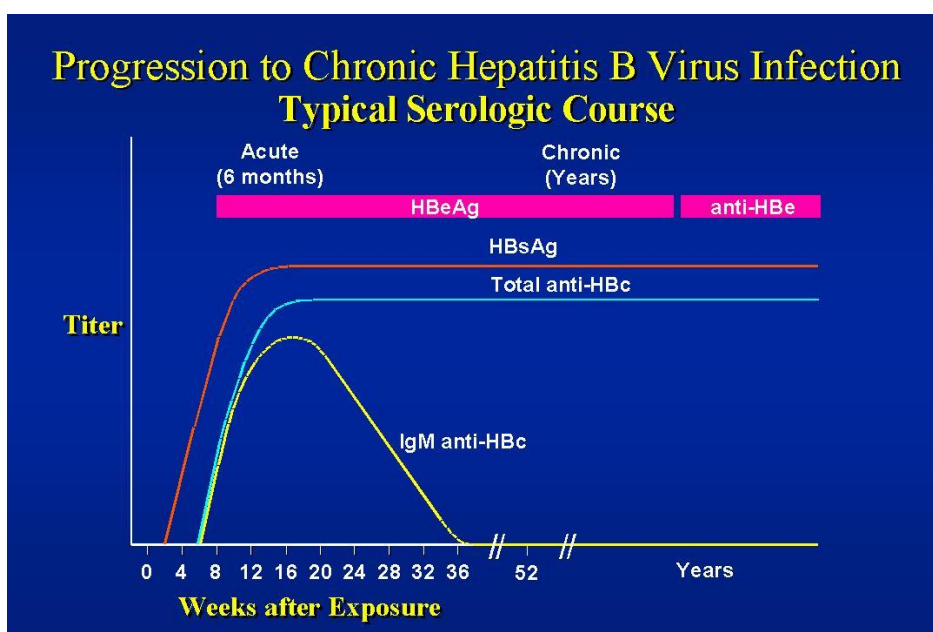
Στην χώρα μας οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β είναι κατά 76,4% ανενεργοί φορείς, 5,3 % ασθενείς με χρόνια ΗΒεΑg (+) ηπατίτιδα Β και 18,3 % ασθενείς με χρόνια ΗΒεΑg(-) ηπατίτιδα Β (*Zacharakis et al 2005*). Η διαφοροποίηση των ανενεργών ασυμπτωματικών φορέων του ΗΒsΑg από τους ασθενείς με χρόνια ΗΒsΑg αρνητική ηπατίτιδα Β πρέπει να βασίζεται στην παρακολούθηση των επιπέδων των τρανσαμινασών και του ιϊκού φορτίου για ένα έτος.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

ΟΙ ΤΕΣΣΕΡΕΙΣ ΦΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

	ΗΒV-DNA IU/ML	επίπεδα ALT	ΗΒeΑg	anti-ΗΒeΑg	ΧΡΟΝΙΚΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ
ΦΑΣΗ ΑΝΟΣΟΑΝΟΧΗΣ	>20000	φυσιολογικά	ΘΕΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	20-30 έτη
ΕΝΕΡΓΟΣ ΦΑΣΗ	>20000	αυξημένα	ΘΕΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ ή ΑΡΝΗΤΙΚΟ	χρονικά παρατεινόμενη
ΦΑΣΗ ΑΝΟΣΟΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ	<2000	φυσιολογικά	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ	χρονικά παρατεινόμενη
ΦΑΣΗ ΑΝΟΣΟΔΙΑΦΥΓΗΣ	2000-20000	αυξημένα	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ	–

EIKONA 20



Ορολογικό πρότυπο χρόνιας ηπατίτιδας Β. Διακρίνεται η χρονική στιγμή εμφάνισης του κάθε ορολογικού δείκτη καθώς και η διάρκεια παραμονής του στον ορό των προσβεβλημένων ατόμων.

Πηγή: J.Dienstag "Introduction to chronic hepatitis B"

8.4 Κρυπτική ή λανθάνουσα ηπατίτιδα Β

Η κρυπτική (occult) ηπατίτιδα Β είναι μια ξεχωριστή κλινική οντότητα που χαρακτηρίζεται από την απουσία HBsAg και από την παρουσία HBV DNA στον ορό των προσβεβλημένων ατόμων, συνήθως σε συγκεντρώσεις μικρότερες από 10^4 αντίγραφα ιικού DNA ανά ml (Brechot et al 2001). Ο ακριβής επιπολασμός της δεν έχει προσδιοριστεί και η κλινική της σημασία παραμένει ασαφής (Hu 2002, Marusawa et al 2000). Η διάγνωσή της βασίζεται στην ευαισθησία των μεθόδων ανίχνευσης του HBV DNA. Αποτελεί μια δυνητική πηγή μετάδοσης της λοίμωξης μέσω της αιμοδοσίας ή της μεταμόσχευσης οργάνων, δεδομένου ότι πρόκειται για μια μορφή χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας (Hennig et al 2002, Raimondo et al 2008). Δεν είναι γνωστό ποιοί παράγοντες σχετιζόμενοι με τον ξενιστή οδηγούν στη δημιουργία της κρυπτικής λοίμωξης. Έχει παρατηρηθεί ότι η κρυπτική λοίμωξη είναι συχνή στα μέλη των οικογενειών των ασθενών με ηπατίτιδα Β (ποσοστό 28,8 %) και αφορά στην πλειοψηφία των περιπτώσεων στους γονοτύπους Α και D.

Επίσης, σύμφωνα με μελέτες που έχουν γίνει στην Ιαπωνία, σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (Ikeda et al 2009, Kukka 2009). Όσον αφορά στην Ελλάδα, σύμφωνα με μελέτη που διενεργήθηκε σε δείγμα αποτελούμενο από 231.027 αιμοδότες, η συχνότητα εμφάνισής της εκτιμήθηκε σε 1/6080 με τις υψηλότερες συχνότητες να καταγράφονται στην Πάτρα, την Αθήνα και τη Βόρειο Ελλάδα (Politis et al 2007).

8.5 Ηπατοκυτταρικό Καρκίνωμα

Ο ιός της ηπατίτιδας Β έχει την ικανότητα να προκαλεί νεοπλασματική εξαλλαγή φυσιολογικών ηπατοκυττάρων *in vitro* και να επάγει τη δημιουργία ηπατοκυτταρικών όγκων σε πειραματόζωα. Το μακρό χρονικό διάστημα, συνήθως δεκαετίες, που παρεμβάλλεται μεταξύ της αρχικής λοίμωξης και της ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος υποδηλώνει ότι ο HBV δεν φέρει κάποιο ογκογονίδιο στο γονιδιώμα του (Lau and Wright 1993, Neuveut et al 2010). Για την εκδήλωση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος έχουν ενοχοποιηθεί αρκετά κυτταρικά ογκογονίδια όπως το *c-ras* και το *c-myc* (Morris et al 1995, Wang et al 1997). Οι μηχανισμοί με τους οποίους ο HBV επάγει την καρκινογένεση στο ήπαρ είναι υπό διερεύνηση αλλά φαίνεται ότι αυτό γίνεται με πολλούς τρόπους: α) με την ενσωμάτωση του γονιδιώματος του ιού στο γενετικό υλικό των ηπατοκυττάρων επηρεάζεται η λειτουργία γονιδίων που σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό και την ανάπτυξη των κυττάρων αυτών β) τα ενσωματωμένα γονίδια του ιού με την επίδραση και άλλων παραγόντων αλλά και της χρόνιας φλεγμονής προκαλούν χρωμοσωμική αστάθεια και ανακατατάξεις στο γενετικό υλικό του ξενιστή γ) η χρόνια νεκροφλεγμονώδης δραστηριότητα στο ήπαρ λόγω της χρόνιας ηπατίτιδας, οδηγεί στην παραγωγή κυττοκινών και στην επαγωγή κυτταρικής βλάβης δ) ορισμένες πρωτεΐνες του ιού όπως οι πρωτεΐνες X και pre-S2/S επιδρούν άμεσα στην ανάπτυξη και την απόπτωση των ηπατοκυττάρων (Favre et al 2003, Hongtae et al 1998, Neuveut et al 2010, Seifer et al 1992).

Όπως έχει αποδειχθεί από πολλούς ερευνητές, υφίσταται άμεση συσχέτιση μεταξύ της χρόνιας ηπατίτιδας Β, είτε αυτή έχει εξελιχθεί σε κίρρωση είτε όχι, και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (Beasley et al 1981, Beasley 1988, Chen et al 1997, Chisari 2000). Ο επιπολασμός του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος βαίνει παράλληλα με τον επιπολασμό της φορείας του ιού σε παγκόσμια κλίμακα (Chan

and Sung 2006). Η ηπατίτιδα Β προκαλεί περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις ηπατοκυτταρικού καρκινώματος παγκοσμίως με το 70% ως 80% των περιπτώσεων αυτών να εμφανίζονται στις χώρες υψηλής ενδημικότητας (Yu et al 2000). Τα υψηλότερα ποσοστά ΗΚΚ παρατηρούνται στην ΝΑ Ασία και την Κεντρική Αφρική με συχνότητα 50/100.000 πληθυσμού (Bosch et al 1999). Η πιθανότητα εκδήλωσης ΗΚΚ σε χρόνιους φορείς ηπατίτιδας Β είναι 100 φορές μεγαλύτερη από όσο σε μη προσβεβλημένα άτομα. Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα είναι η τρίτη αιτία θανάτου από κακοήθειες παγκοσμίως και η διάγνωσή του γίνεται με μια σειρά από ακτινολογικά, ορολογικά και ιστοπαθολογικά κριτήρια.

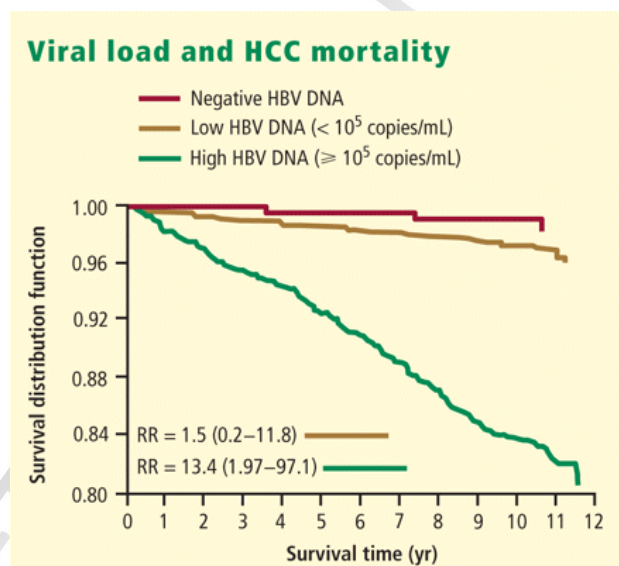
Εκτός από την χρόνια φορεία του ιού HBV, στην ανάπτυξη του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος συμβάλλουν και πρόσθετοι επικουρικοί παράγοντες όπως το φύλο, η ηλικία, η κατανάλωση αλκοόλ, η αφλατοξίνη Β₁ και η συλλοίμωξη με HCV και HDV (Jee et al 2004, (Kuniholm et al 2008, Liaw and Sollano 2006, Perz et al 2006, Ribes et al 2006, Yuan et al 2004). Έχει διαπιστωθεί ότι ασθενείς με συνδυασμένη χρόνια λοίμωξη HBV/HDV αναπτύσσουν ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα πολύ νωρίτερα από ασθενείς που πάσχουν από ηπατίτιδα Β και μόνο. Ως επικουρικοί παράγοντες ανάπτυξης του ΗΚΚ θεωρείται και η συγκέντρωση του ιϊκού φορτίου, όταν είναι μεγαλύτερη από 10⁴ αντίγραφα ανά ml αίματος (Chen et al 2006, Chen et al 2006, Chen et al 2008, Highleyman 2008, Hoshida 2009, Llovet and Lok 2008), οι αυξημένες τιμές της ALT (Ishikawa et al 2001), η παρουσία μεταλλάξεων, τα αυξημένα επίπεδα α-εμβρυϊκής σφαιρίνης (διότι υποδεικνύουν αυξημένο ρυθμό κυτταρικών διαιρέσεων, άρα αυξημένη πιθανότητα μεταλλαγών επομένως και κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ), ο χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων που υποδεικνύει την ύπαρξη κίρρωσης άρα και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ, καθώς και ιστολογικοί παράγοντες (Lin 1991). Πολλές μελέτες συσχετίζουν το θετικό HBeAg αντιγόνο με τον υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης ΗΚΚ (Lin 1991, Yang et al 2002). Σύμφωνα με τους ερευνητές αυτούς ο κίνδυνος εκδήλωσης ΗΚΚ είναι υψηλότερους σε ασθενείς που έχουν και θετικό HBsAg αντιγόνο και θετικό HBeAg αντιγόνο, παρά σε αυτούς που έχουν μόνο θετικό HBsAg (You et al 2004, Yang et al 2002).

Η πιθανότητα ανάπτυξης ΗΚΚ εξαρτάται και από τον γονότυπο του ιού. Οι ασθενείς με τον γονότυπο C έχουν πέντε φορές περισσότερες πιθανότητες ανάπτυξης ΗΚΚ από τους ασθενείς που είναι προσβεβλημένοι από άλλους γονοτύπους. Μεγάλη

πιθανότητα ανάπτυξης ΗΚΚ ενέχεται και στις λοιμώξεις με γονοτύπους D και F (Ishikawa 2001, Ikeda 2003 Ohata 2004, Yang et al 2008, Yu et al 2005).

Η πρόγνωση της νόσου είναι πτωχή κατά κανόνα και εξαρτάται από το στάδιο στο οποίο γίνεται η διάγνωση (Parikh 2007, Neuveut 2010). Από μελέτες που έχουν διεξαχθεί στις ΗΠΑ το 50 % των ασθενών έχουν περιοχική ή απομακρυσμένη διασπορά του όγκου κατά τον χρόνο της διάγνωσης και η πενταετής επιβίωση είναι μόνο 4-7%.

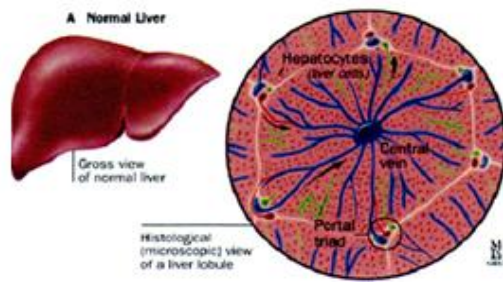
ΕΙΚΟΝΑ 21



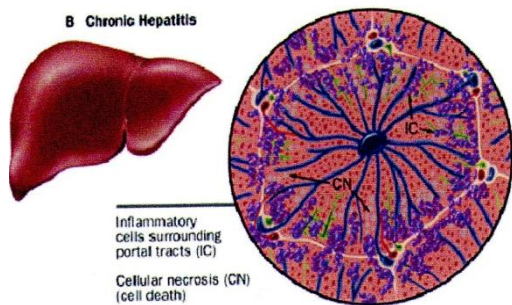
Διάγραμμα που συσχετίζει το ιικό φορτίο με την θνησιμότητα από ΗΚΚ

Πηγή: Sherman 2009

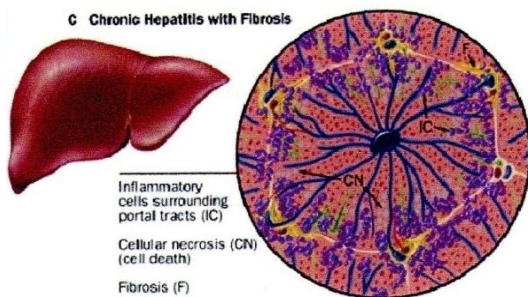
ΕΙΚΟΝΑ 22



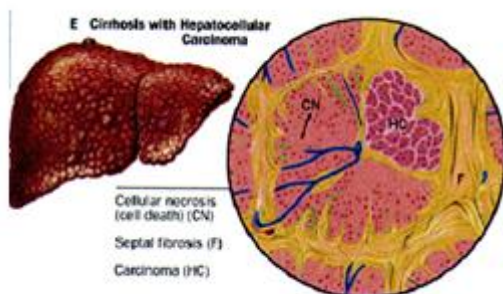
Φυσιολογικό ήπαρ



Χρόνια ηπατίτιδα Β



Χρόνια ηπατίτιδα Β με ίνωση



Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Μορφολογικές και ιστολογικές αλλοιώσεις του ήπατος που οφείλονται στην χρόνια ηπατίτιδα Β

Πηγή: Ιστοσελίδα John Hopkins University, Department of Gastroenterology and Hepatology.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

1. ΣΧΕΤΙΚΟΙ ΜΕ ΤΟΝ ΞΕΝΙΣΤΗ

ΗΛΙΚΙΑ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΗ ΤΩΝ 40 ΕΤΩΝ
ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ
ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΗΣ ΙΝΩΣΗΣ
ΑΝΑΖΩΠΥΡΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ
ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

2. ΣΧΕΤΙΚΟΙ ΜΕ ΤΟΝ ΙΟ

ΥΨΗΛΑ ΕΠΙΠΕΔΑ HBV-DNA
ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ (C > B και D > A)
ΜΕΤΑΛΛΑΓΕΣ ΤΟΥ ΙΟΥ
ΣΥΛΛΟΙΜΩΣΗ ΜΕ HCV
ΣΥΛΛΟΙΜΩΣΗ ΜΕ HDV
ΣΥΛΛΟΙΜΩΣΗ ΜΕ HIV

3. ΆΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΛΚΟΟΛ
ΣΤΕΑΤΩΣΗ
ΔΙΑΒΗΤΗΣ
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΗΚΚ

4. ΣΧΕΤΙΚΟΙ ΜΕ ΤΟΝ ΞΕΝΙΣΤΗ

ΗΛΙΚΙΑ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΗ ΤΩΝ 40 ΕΤΩΝ
ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ
ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΗΚΚ ΣΤΗΝ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ
ΦΥΛΗ (Ασία Αφρική)
ΚΙΡΡΩΣΗ
ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

5. ΣΧΕΤΙΚΟΙ ΜΕ ΤΟΝ ΙΟ

ΥΨΗΛΑ ΕΠΙΠΕΔΑ HBV-DNA
ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ ΤΟΥ ΙΟΥ (C > B)
ΜΕΤΑΛΛΑΓΜΕΝΑ ΣΤΕΛΕΧΗ ΤΟΥ ΙΟΥ
ΣΥΛΛΟΙΜΩΣΗ ΜΕ HDV
ΣΥΛΛΟΙΜΩΣΗ ΜΕ HCV
ΣΥΛΛΟΙΜΩΣΗ ΜΕ HIV

6. ΆΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΛΚΟΟΛ
ΑΦΛΑΤΟΞΙΝΗ B₁
ΚΑΠΝΙΣΜΑ
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ
ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Πηγή: Mc Mahon 2008

9. ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ D

Ο ιός της ηπατίτιδας D ανακαλύφθηκε το 1977 στην Ιταλία από τον *Rizzetto* (*Rizetto* 1977) και είναι ο μικρότερος σε μέγεθος ιός που προσβάλλει τον άνθρωπο. Είναι ατελής ιός και χρησιμοποιεί τον βιολογικό μηχανισμό του ιού της ηπατίτιδας B για να μπορέσει να πολλαπλασιαστεί. Για το λόγο αυτό ηπατίτιδα D παρουσιάζεται μόνο σε άτομα που πάσχουν από οξεία ή χρόνια ηπατίτιδα B (*Hess* 1993). Τα σωματίδια του ιού έχουν μέγεθος 35- 40 nm. Ο πυρήνας τους αποτελείται από το αντιγόνο δέλτα και το περίβλημά τους από το αντιγόνο επιφανείας του ιού της ηπατίτιδας B (*Coppola et al* 1996). Το γονιδίωμα του ιού είναι ένα μονόκλωνο μόριο RNA που αποτελείται από 1.700 νουκλεοτίδια. Ο ιός κωδικοποιεί δύο διαφορετικές μορφές του αντιγόνου δέλτα, το HD_{Ag}-S (small) και το HD_{Ag}-L (large) που εκφράζονται σε διαφορετικές χρονικές στιγμές της λοίμωξης (*Koziel and Siddiqui* 2005). Με την τεχνική του προσδιορισμού της αλληλουχίας βάσεων (sequencing) έχουν προσδιοριστεί τρεις μεγάλοι αντιγονικοί υπότυποι του ιού, που διαφέρουν ως προς τη γεωγραφική κατανομή και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων που προκαλούν.

9.1 Επιδημιολογία του ιού της ηπατίτιδας D

Υψηλή ενδημικότητα του ιού παρατηρείται στις χώρες της Μεσογείου, στη Μέση Ανατολή, στην Κεντρική Ασία, στη Δυτική Αφρική, στην περιοχή του Αμαζονίου και στα νησιά του Νοτίου Ειρηνικού. Στη Λατινική Αμερική καθώς και στην Ινδία έχουν περιγραφεί μεγάλες επιδημίες της ηπατίτιδας D. Γεωγραφική διαφοροποίηση παρατηρείται και ως προς τη βαρύτητα της λοίμωξης. Στην περιοχή του Αμαζονίου η εξέλιξη είναι δυσμενής με χαρακτηριστική μικρο-κυψελιδική λιπώδη διήθηση του ήπατος και συχνά θάνατο, ενώ στο Νότιο Ειρηνικό και την Ελλάδα η λοίμωξη διαδράμει με ήπιο τρόπο. Χαμηλή ενδημικότητα παρατηρείται στη Δυτική και Βόρεια Ευρώπη. Εκτιμάται ότι παγκοσμίως υπάρχουν 15 εκατομμύρια φορείς της ηπατίτιδας D. Επιδημιολογικά δεδομένα για την ηπατίτιδα D που να αφορούν στο σύνολο του ελληνικού πληθυσμού δεν υπάρχουν. Ομάδες υψηλού κινδύνου συνιστούν οι χρήστες ναρκωτικών ουσιών, οι τρόφιμοι φυλακών, οι HIV οροθετικοί ασθενείς και τα εκδιδόμενα άτομα. Στους μετανάστες αλβανικής καταγωγής το ποσοστό επιπολασμού ανέρχεται σε 12,7% (*Βακαλόπουλος και συν* 2004). Στην

Ευρώπη ο επιπολασμός της λοίμωξης παρουσίασε κατακόρυφη πτώση την δεκαετία 1980-1990 , ενώ την επόμενη δεκαετία 1990-2000 η πτώση ήταν μικρότερη. Από το 2000 και μετά δεν έχει παρατηρηθεί περαιτέρω πτώση, γεγονός που αποδίδεται στην έλευση μεταναστών από χώρες υψηλής ενδημικότητας της Ασίας, της Αφρικής και της Ανατολικής Ευρώπης (*Farci 2003, Rizetto 2009*).

9.2 Μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας D

Ο ιός της ηπατίτιδας D μεταδίδεται παρεντερικά με το αίμα, με παράγωγα του αίματος, με τη σεξουαλική επαφή και με μολυσμένες βελόνες ή εργαλεία. Η πιθανότητα μετάδοσης κατά τη μετάγγιση αίματος είναι 1/400000. Ο ιός προσβάλλει κυρίως τους χρήστες ναρκωτικών ουσιών (*EKTEIIN 2006*), τους αιμορροφιλικούς και τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Για λόγους που είναι ακόμη υπό διερεύνηση, οι ομοφυλόφιλοι άνδρες και οι εργαζόμενοι στους χώρους υγείας εμφανίζουν μικρότερα ποσοστά προσβολής από τον ιό της ηπατίτιδας D. Η περιγεννητική μετάδοση είναι πολύ σπάνια (*Μάθου 2006*).

9.3 Ορολογικοί δείκτες

Για την διάγνωση της ηπατίτιδας D χρησιμοποιούνται δύο ορολογικοί δείκτες , το αντίσωμα anti-HDV IgM και το αντίσωμα anti-HDV IgG. Τα αντισώματα αυτά είναι ανιχνεύσιμα στον ορό των προσβεβλημένων ατόμων την δέκατη εβδομάδα μετά την λοίμωξη (*Hess 1993*).

9.4 Φυσική ιστορία

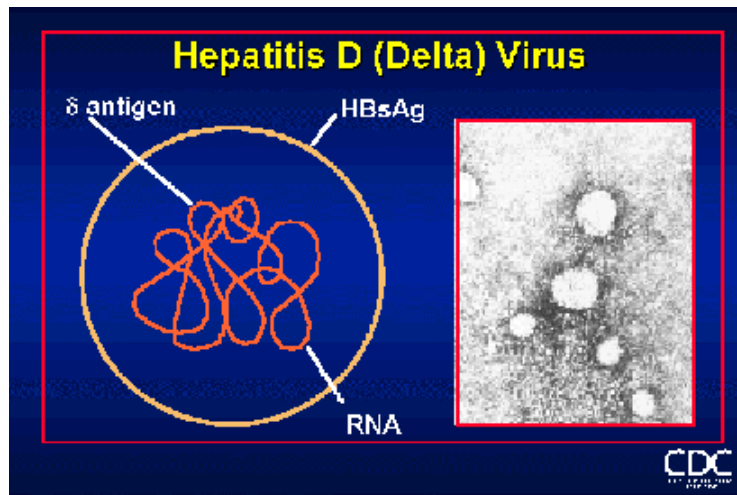
Η ηπατίτιδα D παρουσιάζεται είτε ως συλλοίμωξη, είτε ως επιλοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας B, με χρόνο επώασης 2-8 εβδομάδες. Συλλοίμωξη συμβαίνει όταν και οι δυο ιοί προσβάλλουν ταυτόχρονα τον ανθρώπινο οργανισμό. Στην περίπτωση αυτή ο ασθενής παρουσιάζει δύο διακριτές φορές αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών, μία που οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας B και μία στον ιό της ηπατίτιδας D, λίγες εβδομάδες αργότερα. Μόνο το 2,4 - 4,7 % των περιπτώσεων συλλοίμωξης μεταπίπτει σε χρονιότητα. Επιλοίμωξη συμβαίνει όταν ο ιός της ηπατίτιδας D προσβάλλει χρόνιους φορείς ηπατίτιδας B. Στην περίπτωση αυτή η ηπατίτιδα είναι βαρύτερη κλινικά με συνέπεια την κίρρωση και τη χρόνια ηπατική

ανεπάρκεια. Ο κίνδυνος εξέλιξης σε κεραυνοβόλο ηπατίτιδα και θάνατο είναι 5% έναντι του 1% που ενέχει η λοίμωξη από ηπατίτιδα Β μόνο. Μετάπτωση σε χρονιότητα συμβαίνει στο 90 % των ασθενών, διότι τα ήδη μολυσμένα με τον ιό της ηπατίτιδας Β ηπατοκύτταρα αποτελούν κατάλληλο περιβάλλον για τον πολλαπλασιασμό του HDV. Η λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας D αυξάνει ακόμη περισσότερο την πιθανότητα ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

9.5 Θεραπεία

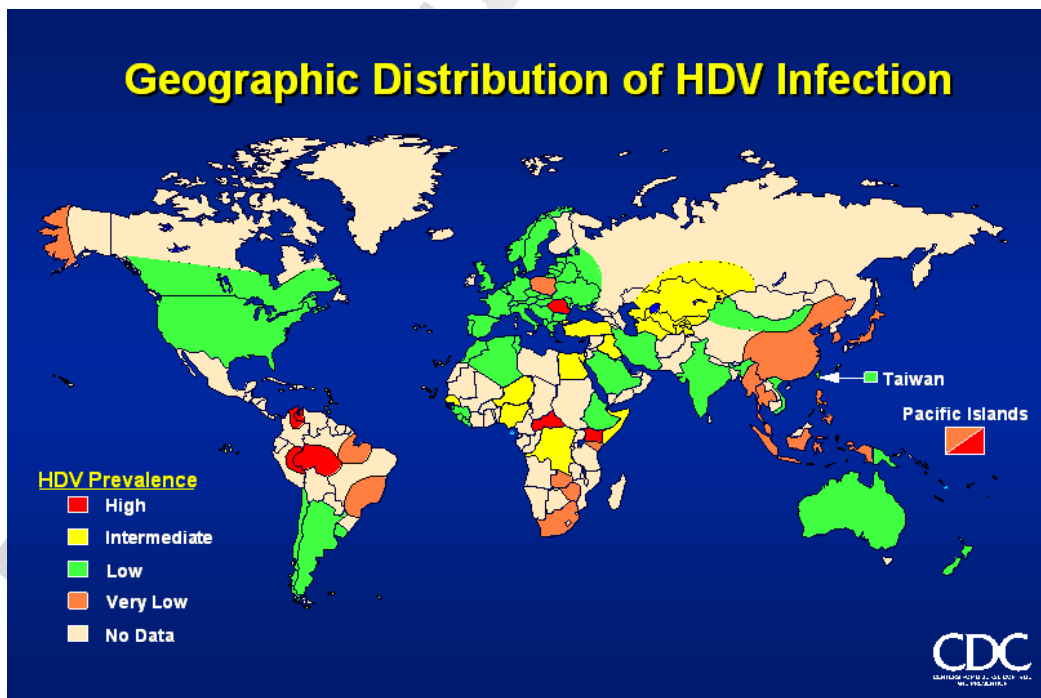
Η ανταπόκριση στη θεραπεία είναι μικρή (20% των ασθενών) και εξαρτάται από τη βαρύτητα της ηπατικής βλάβης πριν την έναρξή της. Χρησιμοποιείται είτε η ιντερφερόνη άλφα, είτε συνδυασμός ιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης. Ο εμβολιασμός του πληθυσμού με το εμβόλιο για την ηπατίτιδα Β είναι ο αποτελεσματικότερος τρόπος αντιμετώπισης της ηπατίτιδας D (*Farci 2003, Lavancy 2004*).

ΕΙΚΟΝΑ 23



Φωτογραφία του ιού της ηπατίτιδας D με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο και σχηματική παράσταση του ιικού σωματιδίου. Πηγή: CDC

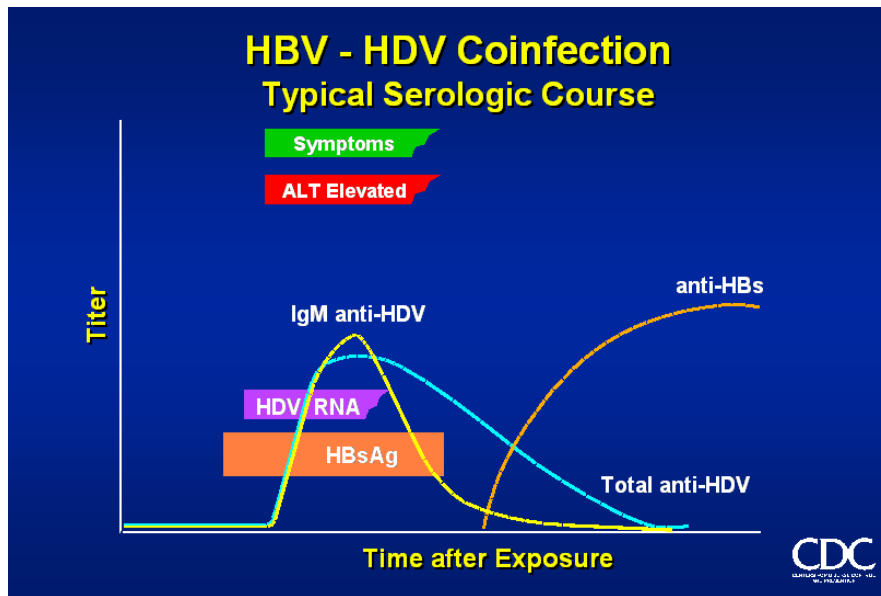
ΕΙΚΟΝΑ 24



Παγκόσμιος χάρτης που παρουσιάζει την ενδημικότητα του ιού της ηπατίτιδας D.

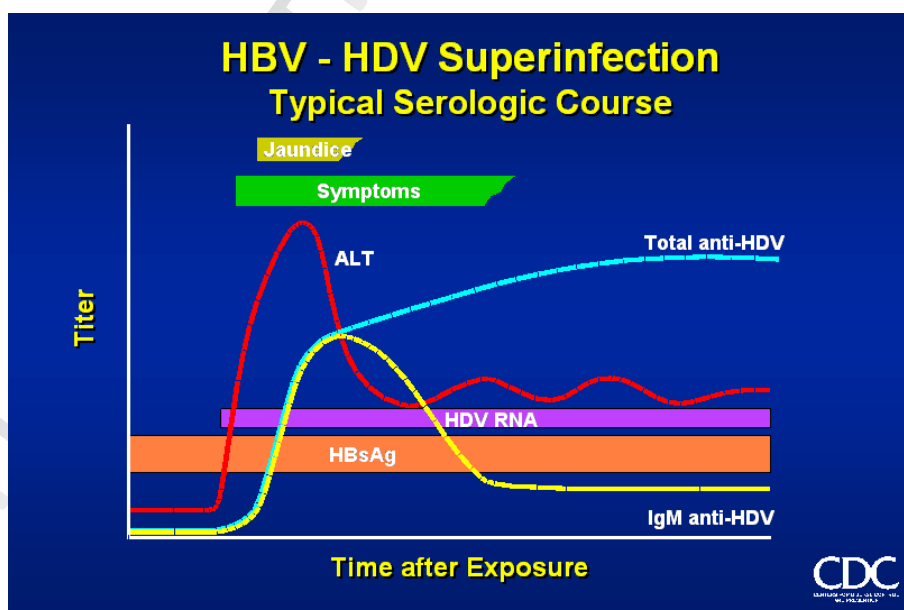
Πηγή: CDC

EIKONA 25



Ορολογικό πρότυπο συλλοίμωξης HBV/HDV Πηγή: CDC

EIKONA 26



Ορολογικό πρότυπο επιλοίμωξης HBV/HDV Πηγή: CDC

10. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Οι μελέτες σχετικά με τον επιπολασμό της ηπατίτιδας Β στην Ελλάδα αφορούν είτε σε συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες (εθνικές και θρησκευτικές μειονότητες, οικονομικοί μετανάστες, στρατιώτες, παιδιά, επίτοκες γυναίκες) είτε σε ομάδες υψηλού κινδύνου (τρόφιμοι φυλακών, χρήστες ναρκωτικών ουσιών, πολυμεταγγιζόμενοι ασθενείς, ασθενείς οροθετικοί για HIV, εκδιδόμενα άτομα) είτε σε συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές της χώρας. Οι μελέτες που αφορούν τον γενικό πληθυσμό είναι περιορισμένες και τα δεδομένα προέρχονται κυρίως από τον έλεγχο των αιμοδοτών. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών δείχνουν ότι υπάρχει διαφοροποίηση στον επιπολασμό μεταξύ των διαφόρων πληθυσμιακών ομάδων και των γεωγραφικών περιοχών, ωστόσο ορισμένα γενικά συμπεράσματα που προκύπτουν από τις μελέτες αυτές είναι ενδεικτικά για την πορεία της λοίμωξης στη χώρα μας (Αρβανίτη 2007, Αρβανίτη και Βελονάκης 2008).

10.1 Οικονομικοί Μετανάστες

Η μετανάστευση πληθυσμού μεταβάλλει διαρκώς τα επιδημιολογικά δεδομένα, ειδικά στις περιοχές που δέχονται μεγάλο αριθμό μεταναστών. Στην Ελλάδα, σύμφωνα με τα επίσημα στοιχεία της ΕΣΥΕ, οι αλλοδαποί μετανάστες συνιστούν το 10 % του πληθυσμού και προέρχονται κυρίως από χώρες υψηλής ή ενδιάμεσης ενδημικότητας (Βαλκανικές χώρες, χώρες της Ανατολικής Ευρώπης, Ασία και Αφρική). Σε μελέτη 1.020 ατόμων από την Νότια Αλβανία, που εργάζονται στην περιοχή των Ιωαννίνων, ο επιπολασμός του HBsAg ήταν 22,2 % και του anti-HBc 70,6 %. Σημαντικό ποσοστό των οροθετικών ατόμων είχαν αντιγόνο HBeAg θετικό (21,1 %) και συλλοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας D (Dalekos et al 1995, Dalekos et al 1996, Peteinellis et al 2006). Σε μελέτη σε άστεγους λαθρομετανάστες της περιοχής των Αθηνών, σε δείγμα 158 ατόμων βρέθηκε επίσης υψηλός επιπολασμός της ηπατίτιδας Β καθώς και συλλοίμωξη με ηπατίτιδα C (Δρίτσας 1996). Δεδομένα από μετανάστες στην περιοχή των Αθηνών, οι οποίοι προέρχονται από χώρες της Ασίας και την Αλβανία, εκτιμούν τον επιπολασμό του HBsAg σε 15,4 % και του HBeAg σε 53,1 % (Roussos et al 2003). Υψηλός επιπολασμός του HBsAg (17,2%) παρατηρήθηκε και σε στρατόπεδο Κούρδων προσφύγων στην Αθήνα (Skliros et al 2001). Σε διμερές πρόγραμμα που εφαρμόστηκε το 2002 μεταξύ της Αλβανίας και του Πανεπιστημίου των Ιωαννίνων με σκοπό τον έλεγχο νέων μη εμβολιασμένων

ατόμων από την Αλβανία, βρέθηκε υψηλός επιπολασμός (11,89%) του HBsAg (Katsanos *et al* 2004). Οι συνθήκες διαβίωσης των μεταναστών (συνωστισμός, έλλειψη υποδομής, μη τήρηση κανόνων υγιεινής, πτωχή διατροφή) διευκολύνουν τη μετάδοση νοσημάτων. Περαιτέρω διαφοροποίηση παρατηρείται σχετικά με την οροθετικότητα για αντιγόνο ΗΒεΑg. Οι Έλληνες με χρόνια ηπατίτιδα Β είναι σε ποσοστό 92,1% ΗΒεΑg αρνητικοί ενώ οι μετανάστες κατά 16,6 % ΗΒεΑg θετικοί (Raptopoulou 2009). Το ποσοστό των περιστατικών μεταναστών με χρόνια ΗΒV λοίμωξη που νοσηλεύθηκαν στα ελληνικά νοσοκομεία κατά την χρονική περίοδο 1997-2006 ήταν 19% (συνολικά 3.234 περιστατικά).

10.2 Μειονότητες

Πληθυσμούς μεγάλης ενδημικότητας μέσα στην χώρα συνιστούν η θρησκευτική μειονότητα των μουσουλμάνων της Θράκης και οι επαναπατρισθέντες από την πρώην Σοβιετική Ένωση Έλληνες. Ο υψηλός επιπολασμός που παρατηρείται στην μουσουλμανική μειονότητα (8,2%) οφείλεται κυρίως σε θρησκευτικά και ιδεολογικά αίτια, όπως είναι η απουσία ελέγχου των εγκύων γυναικών, οι γεννήσεις που γίνονται στο σπίτι και όχι σε οργανωμένα μαιευτήρια με δυνατότητα εφαρμογής προληπτικών μέτρων και άλλα (Zacharakis *et al* 2007, Zacharakis *et al* 2005). Η κάθετη μετάδοση είναι ο κύριος τρόπος λοίμωξης στα παιδιά μουσουλμανικής καταγωγής (61,8%) και η οριζόντια (44%) στα παιδιά που έχουν γεννηθεί στη Ρωσία (Zacharakis *et al* 2007). Όσον αφορά στην κατανομή των γονοτύπων του ιού δεν παρατηρείται διαφοροποίηση (Theodorou *et al* 2005, Zaharakis *et al* 2009).

Η κατανομή των γονοτύπων έχει ως εξής:

Ελλάδα D 94.3%, A 3.8%, A/D 1.9%.

Αλβανία D 92.3%, A/D 7,7%

Ανατολική Ευρώπη και Ασία D 88.2%, A 5.9%, C 5.9%.

Υψηλός επιπολασμός HBsAg έχει καταγραφεί και στους Ρομά που κατοικούν στην Αθήνα. Το 17,2% είναι θετικοί για HBsAg και το 5,5% μόνο για anti-HBc, με κύρια οδό μετάδοσης την ενδοοικογενειακή, λόγω αλλαγών τόπου κατοικίας, δυσμενών συνθηκών διαβίωσης και μη τήρησης των κανόνων υγιεινής (Michos *et al* 2008, Νικολάου και συν 1995).

10.3 Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Ο επιπολασμός του HBsAg στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία είχε εκτιμηθεί το 1998 σε 2,8-3,0% (Papaevangelou et al 1998). Το 2005 ο επιπολασμός στις ελληνίδες ήταν 0,29% ενώ σε γυναίκες αλβανικής και ασιατικής καταγωγής ήταν 5,1% και 4,2% αντίστοιχα. Η μεγαλύτερη πλειοψηφία των HBeAg θετικών γυναικών (ποσοστό 71,34%) ήταν αλβανικής καταγωγής με σημαντικό ιικό πολλαπλασιασμό κατά την περιγεννητική περίοδο (Elefsiniotis et al 2005, Elefsiniotis 2007, Papaevangelou et al 2006). Η ανάγκη εφαρμογής προγεννητικού ελέγχου στις αλλοδαπές έγκυες είναι επιτακτική ώστε να εντοπίζονται οι μητέρες - φορείς και να γίνεται έγκαιρη ανοσοποίηση των νεογνών.

10.4 Στρατεύσιμοι άνδρες

Μελέτες σε στρατεύσιμους άνδρες δείχνουν μείωση στον επιπολασμό του HBsAg από 4% το 1973 σε 0,95% το 1999, που οφείλεται κυρίως σε αλλαγές κοινωνικών και οικονομικών παραμέτρων, σε βελτίωση των υγειονομικών μέτρων και σε επιτυχημένο εμβολιασμό (Stamouli et al 1999). Σε σύγκριση με ανάλογες μελέτες της δεκαετίας του '70, η φορεία HBsAg μεταξύ στρατευσίμων έχει γενικά μειωθεί κατά 75% (Βακαλόπουλος και συν 2004). Όσον αφορά στα διαφορετικά όπλα, οι συνθήκες διαβίωσης και η συνύπαρξη στο πολεμικό πλοίο δεν διαφοροποιούν την πιθανότητα μετάδοσης σε σύγκριση με τις υπηρεσίες ξηράς (Mazokopakis et al 2000). Οι μελέτες σε στρατεύσιμους άνδρες επίσης εκτιμούν ότι ποσοστό 62,17% είναι θετικοί για αντισώματα anti-HBs ενώ ποσοστό 36,14% δεν έχουν ανιχνεύσιμα επίπεδα anti-HBs (German et al 2006).

10.5 Ασθενείς οροθετικοί για HIV

Στην ομάδα αυτή του πληθυσμού παρατηρείται υψηλό ποσοστό χρόνιας HBV λοίμωξης με υψηλά επίπεδα ιαμίας και εξαιρετικά χαμηλό ποσοστό ορομετατροπής του HBeAg (Soriano et al 2004). Το 13% των HIV οροθετικών ασθενών, στην πλειοψηφία τους ομοφυλόφιλοι άνδρες (68,5%), ήταν θετικοί για HBsAg και το ποσοστό έκθεσης στον ιό ήταν 67,4% (Dimitrakopoulos et al 2000). Σε μελέτη κοορτής με 737 οροθετικούς ασθενείς, ο επιπολασμός του HBsAg ήταν 12,1% ενώ η πλειοψηφία των ασθενών με συλλοίμωξη HIV/HBV (60,9%) ήταν οροθετικοί για

HBeAg με πολύ υψηλά επίπεδα ιαμίας. Για αυτή την ομάδα υψηλού κινδύνου πρέπει άμεσα να ληφθούν προληπτικά μέτρα, τόσο για την υγεία των ασθενών αυτών όσο και για την δημόσια υγεία γενικότερα (Elefsiniotis et al 2004).

10.6 Εκδιδόμενα άτομα

Παρατηρείται πτωτική τάση του επιπολασμού HBsAg από 11,8% στην αρχή της δεκαετίας του '80 σε 3,3% στα τέλη της δεκαετίας του '90 ενώ το 52,7% εμφανίζουν δείκτες παλαιάς λοίμωξης (Kaklamani et al 1980, Tsakris et al 1997). Τα δεδομένα θα πρέπει να επανεκτιμηθούν λόγω της εκτεταμένης παράνομης διακίνησης στην χώρα μας, με σκοπό την πορνεία, ατόμων προερχομένων κυρίως από χώρες ενδιάμεσης και υψηλής ενδημικότητας, τα οποία συνιστούν σημαντική πηγή μετάδοσης της λοίμωξης και δεν υφίστανται υγειονομικούς ελέγχους.

10.7 Χρήστες ναρκωτικών ουσιών

Σύμφωνα με δημοσιευμένα στοιχεία που αφορούν στις περασμένες δεκαετίες, η λοίμωξη με HBV είναι ευρύτατα διαδεδομένη μεταξύ των χρηστών λόγω της κοινής χρήσης συρίγγων και άλλων συνέργων (Malliori et al 1998, Roumeliotou-Karayiannis et al 1987). Τρεις στους τέσσερις χρήστες (76,2%) δηλώνουν ότι έχουν κάνει τουλάχιστον μία φορά στη ζωή τους κοινή χρήση κάποιου ενέσιμου ή μη ενέσιμου σύνεργου (σύριγγα, βαμβάκι, κουτάλι, νερό, καλαμάκι). Το δημοφιλέστερο σύνεργο κοινής χρήσης είναι η σύριγγα. Σύμφωνα με τα στοιχεία του EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction) για την Ελλάδα, το ποσοστό των φορέων παρουσιάζει μικρή πτώση από 4,3% το 2001 σε 3,6% το 2006. Επιπλέον έχουν παρατηρηθεί και διαφορές στον επιπολασμό μεταξύ ανδρών και γυναικών (Koulentaki et al 2001). Σε ευρωπαϊκό επίπεδο ο επιπολασμός των δεικτών του ιού της ηπατίτιδας Β στους χρήστες διαφέρει σημαντικά μεταξύ των χωρών. Οι παρατηρήσεις από τις σχετικές μελέτες υποδεικνύουν ότι μεγάλη σημασία έχει η χρονολογία έναρξης της χρήσης. Οι χρήστες που ξεκίνησαν τη χρήση πριν από το 1992 είχαν δείκτες έκθεσης στον ιό ενώ οι νεώτεροι χρήστες, με χρόνο έναρξης της χρήσης μετά το 1992, ήταν στην πλειοψηφία τους οροαρνητικοί (Elefsiniotis et al 2005). Μείωση του επιπολασμού HBV σε αυτή την ομάδα υψηλού κινδύνου συμπεραίνει και η μελέτη που έγινε στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών

(*Elefsiniotis et al 2006*). Αξίζει να σημειωθεί ότι ενώ σε σχέση με προηγούμενες δεκαετίες έχει αυξηθεί το ποσοστό των εμβολιασμένων χρηστών, αυτό εξακολουθεί να είναι χαμηλό σε σχέση με τον επιθυμητό στόχο .

10.8 Εργαζόμενοι στον χώρο της υγείας

Την δεκαετία του '70 ο επιπολασμός του HBsAg ήταν 2,4 % στους φοιτητές της ιατρικής και 4,6% στο νοσηλευτικό προσωπικό. Σε πρόσφατη μελέτη, που αφορά στο νοσηλευτικό προσωπικό και που διεξήχθη στο Ιπποκράτειο, το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 1,25 % (*Antypra et al 2005*). Ωστόσο μόνο το 61% αυτής της ομάδας υψηλού κινδύνου ήταν εμβολιασμένο, δηλαδή ένα μεγάλο ποσοστό εργαζομένων στον χώρο της υγείας παραμένει χωρίς προφύλαξη λόγω πλημμελούς εμβολιασμού.

10.9 Γεωγραφικά διαμερίσματα

Ο επιπολασμός HBsAg και η ολική έκθεση στον HBV διέφερε σημαντικά μεταξύ των 10 γεωγραφικών διαμερισμάτων της χώρας, με υψηλότερους δείκτες στη Β.Ελλάδα (2,38% και 14,07% αντίστοιχα) σε σχέση με την υπόλοιπη χώρα (1,06% και 8,16% αντίστοιχα). Μελέτη σε αιμοδότες στην Κρήτη έδειξε επιπολασμό του HBsAg της τάξεως του 0,4 % , ποσοστό σημαντικά μικρότερο από εκτιμήσεις που αναφέρονται σε άλλα γεωγραφικά διαμερίσματα της χώρας (*Koulentaki et al 1999*). Χαμηλός επιπολασμός αναφέρεται στην Κρήτη στα παιδιά σχολικής ηλικίας, στους εφήβους και στον αστικό πληθυσμό, της τάξεως του 0,33 % (*Lionis et al 1997a, Lionis et al 1997b*). Στην περιοχή της Ηπείρου, σε μία τριετούς διάρκειας μελέτη αιμοδοτών, ο επιπολασμός του HBsAg ήταν 0,85 %, σχετικά υψηλότερος από τον αναφερόμενο σε άλλα γεωγραφικά διαμερίσματα (*Zervou et al 2001*). Στη μελέτη που δημοσιεύθηκε και αφορά στον γενικό πληθυσμό στην περιοχή της Νοτιοδυτικής Ελλάδος αναφέρεται μείωση του επιπολασμού του HBsAg στο 2,15 % και ποσοστό έκθεσης στο ιό 22,6 % (*Gogos et al 2003*).

10.10 Ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Κατά την ανάλυση κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων από 396 ασθενείς με ΗΚΚ διαπιστώθηκε χρόνια HBV λοίμωξη στο 52,3 % από αυτά (*Kuper et al 2000*). Αν και η HBV λοίμωξη αποτελεί την κύρια αιτία ανάπτυξης ΗΚΚ στην Ελλάδα,

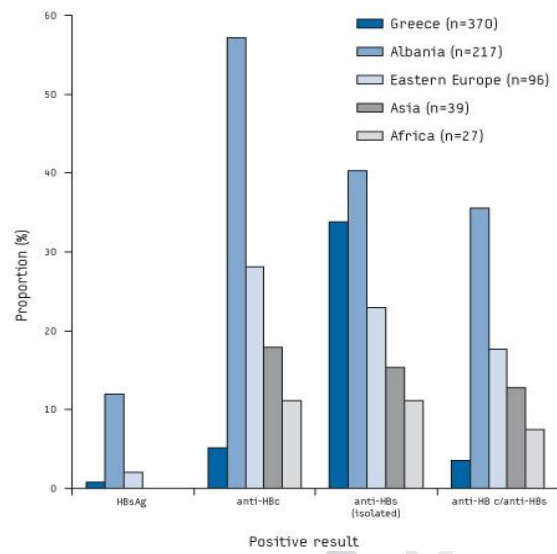
παρατηρείται μείωση την τελευταία πενταετία (*Raptis et al 2003*). Στην Κρήτη, όπου διαπιστώθηκε χαμηλότερος επιπολασμός του HBsAg, παρατηρείται και χαμηλότερο ποσοστό ανάπτυξης ΗΚΚ. Τα μέλη των οικογενειών των ασθενών με HBV λοίμωξη εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού των δεικτών σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό, ιδιαίτερα τα αδέλφια, οι σύζυγοι και οι γονείς λόγω της ενδοοικογενειακής διασποράς. Η γέννηση σε αγροτικές περιοχές και το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης συνδυάζονται με ακόμη υψηλότερο ποσοστό ενδοοικογενειακής διασποράς (*Zervou et al 2005*).

10.11 Γενικός πληθυσμός

Δύο μελέτες που αναφέρονται στον γενικό πληθυσμό είναι των *Foudoulaki et al* του 2003 που βασίζεται σε δεδομένα αιμοδοτών διάρκειας 10 ετών και αποφαίνεται για πτώση του επιπολασμού σε επίπεδα χαμηλότερα του 2%, και των *Kyriakis et al* του 2000 που αφορά στη μεγαλύτερη κοορτή του μελετήθηκε για 6 συνεχόμενα χρόνια και σύμφωνα με την οποία ο μέσος επιπολασμός του HBsAg ήταν 0,84 % (*Αρβανίτη 2007*). Από το 1997 χρηματοδοτείται από την ελληνική κυβέρνηση και διενεργείται σε εθνικό επίπεδο από το ΚΕΕΛΠΝΟ η μελέτη κοορτής HEPNET, με στόχο να εκτιμηθεί η επιδημιολογία και η πορεία της ηπατίτιδας Β στην Ελλάδα καθώς και οι αλλαγές που παρατηρούνται στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές (*Raptopoulou et al 2009*).

Συμπερασματικά, παρατηρείται μια σαφής, σημαντική και διαχρονική μείωση του επιπολασμού της λοίμωξης HBV στην χώρα μας και όσον αφορά στον γενικό πληθυσμό και όσον αφορά στις ομάδες υψηλού κινδύνου, ως αποτέλεσμα διαρκούς ενημέρωσης, μείωσης της ιατρογενούς διασποράς, της υιοθέτησης μέτρων πρόληψης και του υποχρεωτικού εμβολιασμού για τα νεογνά, τα νήπια, τους εφήβους και τις ομάδες υψηλού κινδύνου (*Raptopoulou et al 2009*). Ωστόσο υπάρχουν ειδικές πληθυσμιακές ομάδες που αποτελούν εστίες υψηλής ενδημικότητας και για τις οποίες απαιτείται επιδημιολογική επιτήρηση και παρεμβάσεις ώστε να περιοριστεί η μετάδοση της λοίμωξης. Η έλευση μεταναστών ειδικά από χώρες μεγάλης ενδημικότητας τα τελευταία δέκα χρόνια έχει αλλάξει τα επιδημιολογικά δεδομένα, γεγονός που πρέπει να προβληματίσει τις υγειονομικές αρχές αφού η χώρα μας είναι μεγάλη δεξαμενή μεταναστών.

ΕΙΚΟΝΑ 27



Επιπολασμός των δεικτών ηπατίτιδας Β σε έγκυες γυναίκες στην Ελλάδα ανάλογα με την χώρα καταγωγής τους.

Πηγή: Elefsiniotis et al 2007

11. ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

Η πρόληψη της ηπατίτιδας Β μπορεί να γίνει με τρεις διαφορετικές στρατηγικές :

1. Με ενημέρωση και γενικευμένα μέτρα (Lok et al 2001, Lavancy 2004) που στοχεύουν σε αλλαγή συμπεριφοράς ώστε να μειωθεί η μετάδοση όπως:

- υπεύθυνη σεξουαλική ζωή, αποφυγή ανεξέλεγκτων σεξουαλικών σχέσεων, χρησιμοποίηση προφυλακτικών κατά τη σεξουαλική επαφή
- αυστηρή αποστείρωση και σχολαστικός καθαρισμός των ιατρικών εργαλείων και χρησιμοποίηση συρίγγων και βελονών μιάς χρήσης
- έλεγχος όλων των εγκύων γυναικών για τον εντοπισμό φορέων της ηπατίτιδας Β και την έγκαιρη λήψη κατάλληλων μέτρων για αποφυγή μετάδοσης του ιού στο νεογνό
- τήρηση κανόνων ατομικής υγιεινής όπως ο καθαρισμός αίματος από τραύματα και αντικείμενα και η ατομική χρήση προσωπικών ειδών που μπορεί να φέρουν αίμα όπως ξυραφάκια, οδοντόβουρτσες και ψαλίδια
- ενημέρωση των ατόμων που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για μόλυνση από τον ιό και εκπαίδευση των ατόμων αυτών ώστε να προστατεύουν τόσο τον εαυτό τους όσο και τους άλλους
- κατάλληλα μέτρα και προφυλάξεις από τους εργαζόμενους στον χώρο της υγείας
- έλεγχος όλων των υποψηφίων αιμοδοτών και δωρητών οργάνων και αποκλεισμός ατόμων με ιστορικό ηπατίτιδας, χρηστών ναρκωτικών, ατόμων με συμπεριφορά υψηλού κινδύνου και όσων υποβλήθηκαν σε μετάγγιση αίματος τους τελευταίους 6 μήνες

2. Με παθητική ανοσοπροφύλαξη που επιτυγχάνεται με την χορήγηση της HBIG

Η ειδική ανοσοσφαιρίνη για την ηπατίτιδα Β (HBIG) παρασκευάστηκε για πρώτη φορά το 1974 και είναι ένα στείρο παρασκεύασμα αντισωμάτων anti-HBs ανθρώπινης προέλευσης σε υψηλές συγκεντρώσεις (>100000 IU/ml). Παρέχει άμεση προστασία ενάντια στην λοίμωξη, αλλά πρέπει να χορηγείται το πολύ εντός 48 ωρών μετά την έκθεση στον ιό ενώ η διάρκεια της προστασίας

αυτής είναι περιορισμένη (3- 6 μήνες). Μειονεκτήματα αποτελούν επίσης το υψηλό κόστος, η περιορισμένη αποτελεσματικότητα και το γεγονός ότι δεν είναι ευρέως διαθέσιμη. Οι παρενέργειες από την χορήγηση HBIG είναι πολύ σπάνιες. Η ανοσοσφαιρίνη HBIG μπορεί να χρησιμοποιηθεί στις εξής περιπτώσεις:

- σε νεογνά μητέρων με HBV λοίμωξη. Η συνιστώμενη δοσολογία για τα νεογνήματα είναι 0.13ml/kg HBIG αμέσως μετά τον τοκετό ή εντός 12 ωρών μετά την γέννηση σε συνδυασμό με εμβολιασμό. Με την παρέμβαση αυτή επιτυγχάνεται ποσοστό πρόληψης μεγαλύτερο του 90% για την περιγεννητική μετάδοση του HBV. Υπάρχει ωστόσο ένα ποσοστό νεογνών που μολύνεται περιγεννητικά από μητέρες φορείς του ιού παρά την ανοσοπροφύλαξη. Αυτή η αποτυχία μπορεί να οφείλεται στην παρουσία διαφευγόντων στελεχών του ιού (Wang *et al* 1999, Xu *et al* 2001, Yan *et al* 1999). Στη χώρα μας εφαρμόζεται τόσο η χορήγηση HBIG όσο και ο εμβολιασμός στα νεογνά που γεννιούνται από μητέρες με θετικό HBsAg, ανεξάρτητα από το αν έχουν και θετικό HBeAg και ανεξάρτητα από τα επίπεδα ιαμίας (Elefinitis *et al* 2007).
- μετά από έκθεση σε αίμα μολυσμένο με τον ιό της ηπατίτιδας B, δια μέσου του δέρματος (τρύπημα βελόνας, δάγκωμα, πληγή, εκδορές) ή δια μέσου των βλεννογόνων (Τσιόδρας 2005).
- μετά από σεξουαλική επαφή με ασθενείς ή φορείς της Ηπατίτιδας B.
- κατά την μεταμόσχευση ήπατος. Η ανοσοσφαιρίνη HBIG αποτελεί σημαντικό παράγοντα προφύλαξης σε ασθενείς με HBV οι οποίοι υφίστανται μεταμόσχευση ήπατος. Παρέχει ανοσοπροφύλαξη έναντι υποτροπής στο 65 ως 80% των ασθενών και μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε συνδυασμό με νουκλεοσιδικά ανάλογα.

3. Με ενεργητική ανοσοποίηση

Η ενεργητική ανοσοποίηση επιτυγχάνεται με χορήγηση του εμβολίου της ηπατίτιδας B σε όλα τα νεογνά, παιδιά και εφήβους και στις ομάδες υψηλού κινδύνου όπως:

- πολυμεταγγιζόμενοι ασθενείς που λαμβάνουν συχνά αίμα ή παράγωγά του

- ασθενείς μονάδων αιμοκάθαρσης
- ομοφυλόφιλοι και άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους
- εκδιδόμενα άτομα
- άτομα που λόγω επαγγέλματος εκτίθενται στο αίμα όπως γιατροί, οδοντίατροι, νοσηλευτικό και εργαστηριακό προσωπικό, ασκούμενοι φοιτητές
- μέλη οικογενειών ή σεξουαλικοί σύντροφοι ατόμων με θετικό HBsAg
- χρήστες ναρκωτικών ουσιών
- προσωπικό και τρόφιμοι ιδρυμάτων και φυλακών
- ταξιδιώτες που ταξιδεύουν σε χώρες με υψηλή ενδημικότητα της ηπατίτιδας B
- ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση οργάνων
- ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο, εκτός από ηπατίτιδα B
- ασθενείς οροθετικοί για HIV
- ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα για ρευματολογικές και γαστρεντερολογικές παθήσεις
- οποιοσδήποτε που μέσω της εργασίας του ή του προσωπικού τρόπου ζωής μπορεί να εκτεθεί στον ιό της ηπατίτιδας B

Η Χορήγηση του εμβολίου σε συνδυασμό με την ειδική ανοσοσφαιρίνη για τον ιό ηπατίτιδας B συνιστάται σε περιπτώσεις έκθεσης στον ιό ατόμων που δεν έχουν εμβολιαστεί και υπάρχει άμεσος κίνδυνος προσβολής τους από ηπατίτιδα (Arsian *et al* 2001, CDC 2006, Murphy 2000, NIH 2008 Siconolfi *et al* 2009).

ΠΙΝΑΚΑΣ 4

Ανοσοπροφύλαξη ατόμων που έχουν εκτεθεί στον ιό της ηπατίτιδας B

<i>Τύπος έκθεσης</i>	<i>Τύπος ανοσοπροφύλαξης</i>
Περιγεννητική	Εμβόλιο + HBIG
Σεξουαλική επαφή με άτομο με οξεία HBV λοίμωξη	Εμβόλιο + HBIG
Σεξουαλική επαφή με άτομο με χρόνια HBV λοίμωξη	Εμβόλιο
Οικογενειακό περιβάλλον ατόμου με χρόνια HBV	Εμβόλιο
Οικογενειακό περιβάλλον ατόμου με οξεία HBV λοίμωξη	Εμβόλιο + HBIG
Έκθεση στον HBV μέσω του δέρματος ή των βλεννογόνων	Εμβόλιο + HBIG

12. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Για την οξεία ηπατίτιδα Β δεν υπάρχει θεραπεία. Χορηγείται μόνο συμπτωματική αγωγή για τη ναυτία, την ανορεξία, τον πυρετό και τα άλλα συμπτώματα. Η θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης HBV στοχεύει στη μείωση της θνησιμότητας από τον ιό της ηπατίτιδας Β, στον περιορισμό της μετάδοσης και της εξάπλωσης και στην πρόληψη του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (*Paratheodoridis 2007, Σαβεριάδης και Μανωλακόπουλος 2006*). Με τη χορήγηση της θεραπείας επιδιώκεται:

- κάθαρση των δεικτών που υποδηλώνουν πολλαπλασιασμό του HBV
- μείωση της μολυσματικότητας
- ομαλοποίηση των τιμών της αλανινο-αμινοτρανσφεράσης (ALT)
- υποχώρηση της ηπατικής φλεγμονής
- βελτίωση της κλινικής και ιστολογικής εικόνας
- μείωση του ρυθμού προόδου της ηπατοπάθειας
- ελάττωση του ιϊκού φορτίου

Ο πιο σημαντικός στόχος της θεραπείας είναι η ελάττωση του ιϊκού φορτίου, άρα και η καταστολή του ιϊκού πολλαπλασιασμού, διότι αυτός είναι ο καθοριστικός παράγοντας για την ανάπτυξη κίρρωσης και ΗΚΚ (*Gambarin-Gelman and Jacobson, Lin et al 2007, Mommeja-Marin et al 2003*). Ως πλήρης θεραπευτική απάντηση θεωρείται η κάθαρση του HBsAg και η ανάπτυξη αντισωμάτων anti-HBs (*Hilleman 2003, Karayiannis 2003*). Αυτός όμως ο στόχος δύσκολα μπορεί να επιτευχθεί, διότι η παρουσία του cccDNA που είναι ενσωματωμένο στο γενετικό υλικό του ξενιστή στον πυρήνα των ηπατοκυττάρων, συνιστά προϋπόθεση για ενεργοποίηση του ιού (*Wong et al 2006*).

12.1 Κριτήρια χορήγησης θεραπείας

Η χορήγηση θεραπείας στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β γίνεται εξετάζοντας ορισμένα κριτήρια. Σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής (AASLD) και της

Ευρωπαϊκής Εταιρείας (EASL) για τη μελέτη του ήπατος, οι ασθενείς έχουν απόλυτη ένδειξη θεραπευτικής παρέμβασης, εφόσον υπάρχουν υψηλά επίπεδα HBV DNA στον ορό, μεγαλύτερα από 20.000 IU/ml ή μεγαλύτερα από 100.000 copies/ml, επίπεδα ALT ίσα ή μεγαλύτερα από το διπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου και/ή μετρίου βαθμού ίνωση στην ηπατική βιοψία (*De Franchis 2003, EASL 2009, Keeffe et al 2006, Lok 2007, Lai and Yuen 2007*). Στις περιπτώσεις με τιμές ALT μεταξύ 1-2 ULN και ηλικία μεγαλύτερη των 40 ετών προτείνεται βιοψία ήπατος και χορήγηση θεραπείας, εάν διαπιστωθεί σημαντική φλεγμονή ή ίνωση. Τελευταία, με βάση τα αποτελέσματα πολλών ερευνών που δείχνουν σημαντική ιστολογική βλάβη σε ασθενείς με χαμηλό επίπεδο ALT και HBV-DNA, οι παραπάνω ενδείξεις οδηγούνται σε τροποποίηση.

Οι ασθενείς με HBeAg-θετική χρόνια HBV λοίμωξη δεν συστήνεται να λαμβάνουν θεραπεία, αφού έχουν πολύ μικρή πιθανότητα (λιγότερο από 10%) για HBeAg ορομετατροπή. Ωστόσο η δυνατότητα ελαττώσεως των επιπέδων HBV DNA ορού, με αντιικά φάρμακα που χορηγούνται από το στόμα και οι πιθανές ευεργετικές επιδράσεις αυτής της στρατηγικής έχουν εγείρει αρκετές συζητήσεις για την ανάγκη θεραπείας αυτών των ασθενών. Το γεγονός αυτό επιβάλλει την προσεκτική εκτίμηση διαφόρων παραγόντων, όπως η ηλικία του ασθενούς, η σοβαρότητα της ηπατικής νόσου και το κληρονομικό ιστορικό ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

Άτομα με HBV λοίμωξη στη φάση της ανοσοανοχής δεν έχουν ανάγκη θεραπείας, ενώ οι κύριες ομάδες ασθενών στις οποίες χορηγείται θεραπεία είναι οι ευρισκόμενοι στη φάση της ορομετατροπής (HBeAg θετικοί) (*Chu and Liaw 2007*) και αυτοί που βρίσκονται στη φάση της ενεργοποίησης ή της παρουσίας μεταλλαγμένου ιού (HBeAg αρνητικοί και anti-HBe θετικοί).

Οι χρόνιοι ανενεργοί φορείς (αρνητικό HBeAg, θετικό anti HBe, φυσιολογική τιμή ALT και HBV DNA <2.000 U/ml) τίθενται σε παρακολούθηση με προσδιορισμό της τιμής ALT κάθε 3 μήνες για το πρώτο έτος και κάθε 6-12 μήνες στη συνέχεια (*Shiv et al 2008*). Εάν πρόκειται να υποβληθούν σε ανοσοκατασταλτική αγωγή πρέπει να λάβουν αντιική θεραπεία, διότι υπάρχει κίνδυνος αναζωπύρωσης της HBV λοίμωξης. Η αντιική θεραπεία αρχίζει 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της ανοσοκατασταλτικής αγωγής και συνεχίζεται μέχρι και 3-6 μήνες μετά από τη διακοπή της (*KEEL 2003, KEEΛIΠNO 2008*). Σε ορισμένες περιπτώσεις συνιστάται

και η χορήγηση θεραπείας με αντιϊκούς παράγοντες κατά τα τελευταία στάδια της εγκυμοσύνης, με στόχο τη μείωση του ιϊκού φορτίου και τον περαιτέρω περιορισμό της περιγεννητικής μετάδοσης.

12.2 Φαρμακευτική αγωγή

Οι δυνατότητες θεραπευτικής παρέμβασης στην χρόνια ηπατίτιδα Β έχουν βελτιωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια (Caselman and Koshy 1998, Poynard 2002). Οι εγκεκριμένες μορφές θεραπείας για ενήλικες ασθενείς είναι η ιντερφερόνη-άλφα (IFNα), η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (Peg-IFNα-2a), τα νουκλεοσιδικά ανάλογα λαμβουδίνη (LAM), τελμπιβουδίνη (LdT), εντεκαβίρη (ETV) και τα νουκλεοτιδικά ανάλογα διπιβαλική αντεφοβίρη (ADV) και δισοπροξική φουμαρική τενοφοβίρη (TDF) (NIH 2008).

12.2.1 Ιντερφερόνη

Η ιντερφερόνη είναι μια ουσία με αντιϊκή και με ανοσοτροποποιητική δράση (Thomas et al 2003). Η θεραπεία με ιντερφερόνη στοχεύει στο να διεγείρει το ανοσοποιητικό σύστημα των ασθενών που έχουν ελλιπή απόκριση στην ενδογενή ιντερφερόνη, ώστε αυτό να επιτεθεί στα προσβεβλημένα από τον ιό ηπατοκύτταρα και έτσι να αναστείλει τη σύνθεση των πρωτεϊνών του ιού. Οι ανοσοτροποποιητικές της ιδιότητες περιλαμβάνουν ενεργοποίηση των μακροφάγων, των φονικών κυττάρων και των κυτταροτοξικών Τ-κυττάρων, την ωρίμανση των Β-λεμφοκυττάρων και ρύθμιση της παραγωγής αντισωμάτων. Η αντιϊκή της δράση συνίσταται στην επαγωγή του ενζύμου 2,5-ολιγοαδενυλο-συνθετάσης και της πρωτεϊνικής κινάσης (Manesis and Hadziyannis 2001, Papatheodoridis et al 2001). Μειονεκτήματα της θεραπείας με ιντερφερόνη είναι η παρεντερική χορήγηση επί τρεις φορές την εβδομάδα, οι σοβαρές και δύσκολα ανεκτές παρενέργειες (θρομβοπενία, λευκοπενία, κατάθλιψη, απώλεια μαλλιών, διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς) και το υψηλό κόστος. Το φάρμακο είναι αναποτελεσματικό σε HIV οροθετικούς ασθενείς και επικίνδυνο σε μεταμοσχευμένους ασθενείς. Οι ασθενείς ασιατικής καταγωγής δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία αυτή και επιπλέον δεν μπορεί να χορηγηθεί σε εγκύους (Hou et al 2007). Τελευταία έχει αντικατασταθεί από την συζευγμένη με μόριο πολυαιθυλενικής γλυκόλης μορφή της (πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη), που έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και χορηγείται μια φορά την εβδομάδα αντί για τρεις (Lau et al 2004). Θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη για ένα χρόνο

επαναφέρει τις τρανσαμινάσες σε φυσιολογικά επίπεδα στο 59 % των ασθενών και καταστέλλει το HBV DNA στο 19% αυτών. Πλεονέκτημα της θεραπείας με ιντερφερόνη είναι ότι κατά την διάρκεια της θεραπείας δεν αναπτύσσεται ιϊκή αντοχή (*Cooksley et al 2003*).

12.2.2 Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα

Οι ουσίες αυτές ως προς την χημική τους δομή είναι διδεοξυνουκλεοτίδια, ενσωματώνονται στο ιικό γονιδίωμα κατά τον πολλαπλασιασμό και διακόπτουν την επιμήκυνση της αλυσίδας του DNA του ιού. Τα ανάλογα αυτά χορηγούνται από το στόμα, δεν παρουσιάζουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και μπορεί να χορηγηθούν και σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς κάθε κατηγορίας.

Η **λαμβουδίνη** είναι ένα νουκλεοσιδικό ανάλογο της κυτιδίνης και αναστέλλει την δράση της πολυμεράσης του ιού. Πλεονεκτήματα της ουσίας αυτής είναι η μεγάλη ασφάλεια και ανοχή, η χορήγηση από το στόμα, οι περιορισμένες παρενέργειες και το χαμηλό κόστος (*Chang et al 2004, DiMarco et al 2004, Lok et al 2003, Yao et al 2001*). Σημαντικό μειονέκτημα αποτελεί η εμφάνιση ιϊκής αντοχής προοδευτικά αυξανόμενης (περίπου κατά 14-32 % ανά έτος θεραπείας) λόγω μεταλλαγών στην YMDD περιοχή της πολυμεράσης (*Liaw et al 2000, Liaw 2002, Lok et al 2000*). Αυτή η συγκεκριμένη αλληλουχία αμινοξέων τυροσίνη - μεθειονίνη - ασπαρτικό οξύ - ασπαρτικό οξύ, φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο στη σύζευξη των νουκλεοτιδίων και είναι ουσιώδης για τη δραστηριότητα της πολυμεράσης. Έτσι, μεταλλάξεις στην περιοχή αυτή συνοδεύονται από μείωση της δράσεως της λαμβουδίνης κατά 20-100 φορές. Η λαμβουδίνη επαναφέρει τις τρανσαμινάσες σε φυσιολογικά επίπεδα σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90 % και επιτυγχάνει πλήρη καταστολή του HBV DNA στο 65 % των ασθενών μετά από ένα χρόνο θεραπείας (*Hadziyannis et al 2000, Perrillo et al 2002*).

Η **εντεκαβίρη** είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο της γουανοσίνης και είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική έναντι του φυσικού στελέχους του ιού, τόσο σε HBeAg θετικούς όσο και σε HBeAg αρνητικούς ασθενείς (*DeMan et al 2001, Gish 2005a, Shouval et al 2004*). Η **τελμπιβουδίνη** είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο του dTTP, με μεγάλη αποτελεσματικότητα στην καταστολή του HBV DNA, το οποίο μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας μεταπίπτει σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα.

12.2.3 Τα νουκλεοτιδικά ανάλογα

Η **διπιβαλική αντεφοβίρη** είναι ένα νουκλεοτιδικό ανάλογο της αδενοσίνης με ανάπτυξη ιϊκής αντοχής σημαντικά μικρότερης της λαμβουδίνης (2% στα 2 χρόνια, 5% στα 3 χρόνια και 16 % στα 4 χρόνια θεραπείας). Η αντεφοβίρη επαναφέρει τις τρανσαμινάσες στο 79% των ασθενών και αρνητικοποιεί το HBV DNA στο 50% αυτών. Έχει χρησιμοποιηθεί σαν θεραπεία τόσο σε ασθενείς με χρόνια HBeAg αρνητική ηπατίτιδα Β (*Hadziyannis et al 2003a, Hadziyannis et al 2003b, Hadziyannis et al 2004, Hadziyannis et al 2005 Hadziyannis et al 2006*) όσο και σε ασθενείς με χρόνια HBeAg θετική ηπατίτιδα Β (*Dando and Plosker 2003, Marcellin et al 2003*). Η κυριότερη παρενέργεια του φαρμάκου είναι η νεφροτοξικότητα.

Με τη χρήση της **τενεφοβίρης**, που είναι νουκλεοτιδικό ανάλογο της αδενοσίνης, το HBV DNA μεταπίπτει σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας (*Van Boemmel 2006*).

Νέα νουκλεοσιδικά/νουκλεοτιδικά ανάλογα όπως η φαμκυκλοβίρη, η εμτρισιταμπίνη, η κλεβουντίνη και η βαλτορσιταμπίνη βρίσκονται υπό κλινική δοκιμή. Η εμτρισιταμπίνη είναι δομικά παρόμοια με την λαμβουδίνη (είναι και αυτή ανάλογο της κυτιδίνης) και προκαλεί ορομετατροπή από HBeAg σε anti-HBe στο 33% των ασθενών μετά από 96 εβδομάδες θεραπείας (*Buster and Janssen 2006, Gish 2005b, Keeffe and Marcellin 2007, Tassopoulos et al 2002*).

12.2.4 Μειονεκτήματα της φαρμακευτική αγωγής

Τα νουκλεοσιδικά και τα νουκλεοτιδικά ανάλογα αναστέλλουν τον ιϊκό πολλαπλασιασμό, αλλά δεν εξαφανίζουν το ενδοκυττάριο cccDNA. Μερικά αντίγραφα του μπορεί να παραμένουν ακόμη και μετά από την απώλεια του HBsAg, με ή χωρίς οροαναστροφή σε anti-HBs. Έτσι, παρά τη δραστική θεραπεία και την εξαφάνιση της ιαιμίας, μετά από έλεγχο με ευαίσθητες τεχνικές μοριακής βιολογίας ανιχνεύονται στον πυρήνα του ηπατοκυττάρου 30–40 αντίγραφα cccDNA που παρουσιάζουν μακρά ημιπερίοδο ζωής και προκαλούν την υποτροπή της λοίμωξης μετά από τη διακοπή του φαρμάκου. Επειδή οι ουσίες αυτές χορηγούνται για μεγάλο χρονικό διάστημα, συχνά οδηγούν στην ανάπτυξη μεταλλαγμένων στελεχών που δεν είναι πλέον ευαίσθητα στη θεραπεία και συνεπώς και σε απώλεια του κλινικού οφέλους (*Doo and Liang 2001, Locarnini 2003, Locarnini 2005, Lok 2005, Yim et*

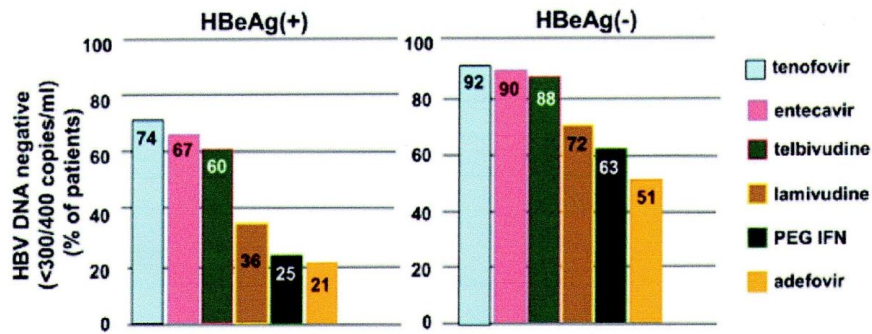
al 2006). Η συχνότητα εκδήλωσης της ιικής αντοχής ποικίλλει ανάλογα με τη φαρμακευτική ουσία. Η θεραπεία με λαμβουδίνη συσχετίζεται με εκδήλωση ιικής αντοχής στο 70% των ασθενών στα 5 χρόνια, η αδεφοβίρη σε ποσοστό 29% στα 5 χρόνια, η εντεκαβίρη σπάνια και η τελμπιβουδίνη σε ποσοστό 22% στα 2 χρόνια (Lok 2009).

Σε περίπτωση εμφάνισης αντοχής κατά την διάρκεια της θεραπείας, συνήθως προστίθεται ένα νέο φάρμακο, χωρίς να διακόπτεται η χορήγηση του αρχικού (Buti et al 2007, Sung et al 2003, Tassopoulos et al 2001). Δεδομένα από μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι η ADV και η TDF δεν έχουν διασταυρούμενη αντοχή με τη LAM, ενώ η αποτελεσματικότητα της ETV μειώνεται παρουσία στελεχών με μεταλλαγές αντοχής στη LAM (Tenney et al 2004, Van Boemmel et al 2004). Η έγκαιρη προσθήκη ADV έχει κυρίως μέχρι σήμερα χρησιμοποιηθεί με πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα. Η TDF έχει επίσης δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα (Yang et al 2002).

Σε πολλές περιπτώσεις έχουν εφαρμοσθεί θεραπευτικά σχήματα με συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης και λαμβουδίνης ή λαμβουδίνης και αδεφοβίρης με την σκέψη ότι ο συνδυασμός δύο αναλόγων θα μπορούσε να μεγιστοποιήσει την καταστολή του ιού (Janssen et al 2005, Marcellin et al 2004 Perrillo et al 2004, Peters et al 2004, Shepherd et al 2006). Η συνδυασμένη θεραπεία φαίνεται να μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης ιικής αντοχής, χωρίς ωστόσο να αυξάνει την αποτελεσματικότητα, όπως διαπιστώθηκε από μια μελέτη που έγινε στη Ελλάδα (Papadopoulos et al 2009). Τα αποτελέσματα για το αν οι συνδυασμοί πλεονεκτούν έναντι της μονοθεραπείας δεν είναι ακόμη γνωστά και οι πληροφορίες είναι περιορισμένες. Για την αξιολόγηση των θεραπευτικών σχημάτων αυτών απαιτούνται μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών και μακροχρόνια παρακολούθηση αυτών (Marcellin et al 2004, Σαβεριάδης και Μανωλακόπουλος 2006, Τσαντούλας 2009).

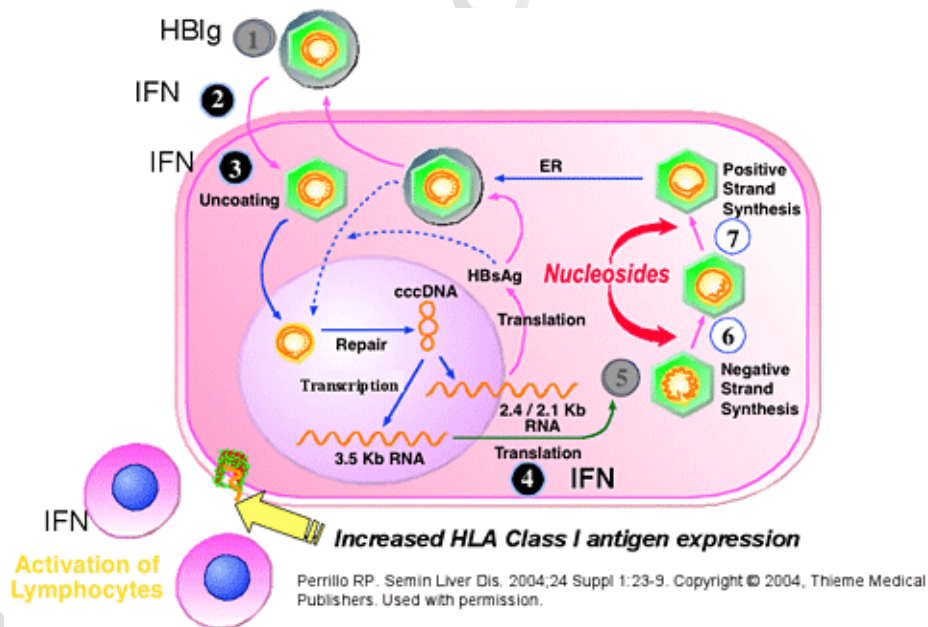
Σύμφωνα με απόφαση της Ελληνικής Κυβέρνησης, η οποία έχει τεθεί σε ισχύ από την 21η Δεκεμβρίου 2006 (ΦΕΚ 272, Νόμος 3518), η ηπατίτιδα Β θεωρείται χρόνια πάθηση και οι ασθενείς δεν επιβαρύνονται με συμμετοχή στη δαπάνη των φαρμάκων και των εργαστηριακών εξετάσεων.

ΕΙΚΟΝΑ 28



Ποσοστό ασθενών με μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV-DNA μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας Πηγή: *Hepatology* 2009

ΕΙΚΟΝΑ 29



Εικόνα που δείχνει τον κύκλο ζωής του ιού της ηπατίτιδας Β. Οι μαύροι και λευκοί κύκλοι υποδεικνύουν τον μηχανισμό δράσης της ιντερφερόνης και των νουκλεοσιδικών αναλόγων αντίστοιχα. Η ιντερφερόνη ενεργοποιεί κυτταρικά ένζυμα όπως η 2'5' ολιγοαδενυλοσυνθετάση με αποτέλεσμα την αποικοδόμηση των mRNAs του ιού. Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα εμποδίζουν την δράση της πολυμεράσης του ιού και συνεπώς τον πολλαπλασιασμό του. Πηγή: Perrillo 2004

13. ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ

Εμβολιασμός ή ενεργητική ανοσοποίηση είναι η χορήγηση εμβολίου με σκοπό την πρόκληση ειδικής ανοσολογικής απόκρισης (χυμικής ή κυτταρικής) με αποτέλεσμα την παράκαμψη των κινδύνων που απειλούν το επίνοσο άτομο από την φυσική νόσηση. Οι εμβολιασμοί συγκαταλέγονται στα επιτυχέστερα μέσα τα οποία διατίθενται για την πρόληψη της νοσηρότητας επειδή:

- προστατεύουν το εμβολιαζόμενο άτομο από την εκδήλωση σοβαρών λοιμωδών νοσημάτων
- μειώνουν τη διασπορά των λοιμώξεων στην ευρύτερη κοινωνία μέσω του μηχανισμού της συλλογικής ανοσίας. Με τον εμβολιασμό δεν ωφελούνται μόνο τα άτομα που υπόκεινται σε αυτόν, αλλά έμμεσα και όλα τα υπόλοιπα άτομα στην ίδια κοινότητα, επειδή μειώνεται ο πληθυσμός που μπορεί να μεταδώσει τη συγκεκριμένη νόσο (*Brisson and Edmunds 2003*).

Παρά τις αναμφισβήτητες επιτυχίες των εμβολιασμών και τις συντονισμένες και σημαντικές προσπάθειες για την εφαρμογή των προτεινόμενων εμβολιαστικών προγραμμάτων, τα ποσοστά της εμβολιαστικής κάλυψης συνήθως υπολείπονται των στόχων, ενώ η νοσηρότητα και θνησιμότητα από λοιμώδη νοσήματα που μπορούν να προληφθούν με εμβόλια εξακολουθούν να αποτελούν σημαντικό παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας. Εμπόδια στην υλοποίηση των εμβολιασμών προκύπτουν εκ μέρους:

- των χρηστών (πλημμελής ενημέρωση, αμέλεια, προκαταλήψεις και ιδεολογικοί λόγοι, φόβοι για τυχόν παρενέργειες, αντίληψη ότι ο κίνδυνος έκθεσης είναι χαμηλός)
- των υγειονομικών λειτουργών (εμμονή σε παλαιότερα εμβολιαστικά σχήματα, υπερεκτίμηση των κινδύνων και των παρενεργειών των εμβολίων)
- των φορέων (οργανωτικά αίτια, ελλείψεις αποθεμάτων εμβολίων, έλλειψη προσωπικού).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ο εμβολιασμός έναντι της ηπατίτιδας Β είναι το μόνο αποτελεσματικό μέτρο πρόληψης της ηπατίτιδας Β και των επιπλοκών της (χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση του ήπατος, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα) και για τον λόγο αυτό έχει συστήσει να συμπεριλαμβάνεται στα

υποχρεωτικά για τα παιδιά εμβόλια παγκοσμίως (WHO 2000-2008) . Μέχρι τώρα 171 χώρες έχουν συμπεριλάβει το εμβόλιο αυτό στα εθνικά προγράμματα εμβολιασμού. Δεδομένου ότι τα εμβολιαστικά σχήματα που προσφέρονται είναι ευέλικτα, το εμβόλιο της ηπατίτιδας Β μπορεί εύκολα να ενσωματωθεί στα υπάρχοντα προγράμματα χωρίς να απαιτηθούν αλλαγές (Zanetti et al 2008). Η επιλογή του εμβολιαστικού σχήματος εξαρτάται από τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα και τον κρατικό προγραμματισμό. Μεγαλύτερη και εντατικότερη προσπάθεια έχει γίνει για τον εμβολιασμό των νεογνών ώστε να μειωθεί η περιγεννητική μετάδοση της λοίμωξης (CDC 2005, CDC 2008). Σε κάποιες χώρες η υιοθέτηση του μέτρου ακόμη αναβάλλεται λόγω αδυναμίας για κοινωνική δέσμευση, έλλειψης γνώσης και οικονομικών δυσχερειών.

Στην Ελλάδα εφαρμόστηκε, αρχικά το 1982, ένα πρόγραμμα πρόληψης που είχε σαν στόχο τις ομάδες υψηλού κινδύνου, χωρίς όμως τα επιθυμητά αποτελέσματα, λόγω της δυσκολίας προσέγγισης των ατόμων αυτών. Ο εμβολιασμός έναντι της ηπατίτιδας Β εντάχθηκε στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών από 1/1/1998 με τη διάταξη 4543/10-9-97, σύμφωνα με την οποία ο εμβολιασμός είναι υποχρεωτικός σε βρέφη και σε παιδιά και πρέπει να ολοκληρώνεται μέχρι την εφηβική ηλικία (Περδικάρης και συν 2000, Παραεναγγέλου 1998, Υπουργείο Υγείας 2008). Ένδειξη εμβολιασμού έχουν επίσης άτομα που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου όπως έχουν ήδη περιγραφεί αναλυτικά στο κεφάλαιο 11.

Το αρμόδιο όργανο που γνωμοδοτεί για τα προγράμματα εμβολιασμού είναι η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών η οποία έχει συσταθεί από το 1982, αποτελείται από 11 μέλη και συνεδριάζει 4 φορές ανά έτος.

13.1 Είδη εμβολίων

Εμβόλια για την ηπατίτιδα Β είναι διαθέσιμα εδώ και 25 έτη περίπου και όλα περιέχουν την πρωτεΐνη ή τμήματα της πρωτεΐνης του περιβλήματος του ιού. Τα πρώτα εμβόλια κατά της ηπατίτιδας Β παρασκευάστηκαν το 1982 με εξαγωγή του αντιγόνου επιφανείας από το πλάσμα των χρόνιων φορέων του ιού. Αυτά τα πλασματικής προέλευσης εμβόλια ήταν υψηλής καθαρότητας, η οποία επιτυγχανόταν μέσω διαδικασιών αδρανοποίησης. Παρ' όλα αυτά η ανθρώπινη προέλευσή τους και το ενδεχόμενο μετάδοσης άλλων λοιμώξεων αποτελούσε λόγο δημόσιας ανησυχίας.

Το δεύτερο εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Β παρασκευάστηκε το 1986 με την τεχνική του ανασυνδυασμένου DNA. Σύμφωνα με αυτή την τεχνική το γονίδιο S απομονώνεται και αποκόπτεται από το γονιδίωμα του ιού και ενσωματώνεται με την μορφή πλασμιδίου στο κατάλληλο βιολογικό σύστημα παραγωγής. Για την παραγωγή του εμβολίου κατά της ηπατίτιδας Β χρησιμοποιούνται τα κύτταρα του ζυμομύκητα *Saccharomyces cerevisiae*. Τα μετασχηματισμένα με το πλασμίδιο κύτταρα του μύκητα παράγουν το αντιγόνο HBsAg. Το πλασμίδιο περιλαμβάνει το τμήμα του γονιδιώματος του ιού που είναι απαραίτητο για την κωδικοποίηση των 226 αμινοξέων του HBsAg, ενώ σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να περιλαμβάνει και τις περιοχές Pre-S1 και/ή Pre-S2. Τα δύο είδη εμβολίων διαφέρουν ως προς τον βαθμό γλυκοζυλίωσης του αντιγόνου επιφανείας (*Hollinger et al 2007, Jilg 1998, Michel and Loirat 2001, Yu et al 2004*).

Το εμβόλιο έναντι της ηπατίτιδας Β διατίθεται στην αγορά είτε ως μονοδύναμο, είτε ως πολυδύναμο, συνδυασμένο δηλαδή με άλλα εμβόλια. Στην Ελλάδα κυκλοφορούν τόσο μονοδύναμο όσο και πολυδύναμο εμβόλια. Τα συνδυασμένα εμβόλια δεν χορηγούνται πριν από την 6^η εβδομάδα της ζωής.

Τα μονοδύναμα εμβόλια είναι:

- HBvax Pro (Aventis Pasteur) 5μg/0,5 ml για ηλικίες 0-19 ετών, 10 μg/ml για ενήλικες άνω των 20 ετών και 40 μg/ml για αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς
- Engerix (Glaxo Smith Kline) 10 μg/0,5 ml για ηλικίες 0-19 ετών και 20 μg/ml για ενήλικες άνω των 20 ετών
- Fendrix (Glaxo Smith Kline) 20 μg/0,5 ml με ανοσοενισχυτικό παράγοντα για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και ηλικία μεγαλύτερη των 15 ετών

Τα πολυδύναμα εμβόλια είναι:

- Procomvax (Merk) συνδυασμένο εμβόλιο για τον αιμόφιλο τύπου b και την ηπατίτιδα Β
- Infanrix - Hexa (Glaxo Smith Kline) συνδυασμένο εμβόλιο διφθερίτιδας τετάνου, κοκκίτη, πολιομυελίτιδας, αιμόφιλου τύπου b και ηπατίτιδας Β
- Infanrix - Penta (Glaxo Smith Kline) συνδυασμένο εμβόλιο διφθερίτιδας, τετάνου, κοκκίτη, πολιομυελίτιδας και ηπατίτιδας Β

- Twinrix (Glaxo Smith Kline) συνδυασμένο εμβόλιο για την ηπατίτιδα Α και την Ηπατίτιδα Β (Davis 2005)

13.2 Εμβολιαστικό σχήμα

Το εμβολιαστικό σχήμα περιλαμβάνει χορήγηση τριών δόσεων του εμβολίου σε χρόνο 0, 1 και 6 μήνες. Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθούν τέσσερις δόσεις του εμβολίου σε χρόνο 0, 1, 2 και 12 μήνες σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα και σε περιπτώσεις που απαιτείται ταχεία ανοσοποίηση. Σε περίπτωση μη τήρησης του χρονοδιαγράμματος ο εμβολιασμός ολοκληρώνεται και δεν ξεκινά από την αρχή. Επίσης η ανοσιακή απόκριση δεν εξαρτάται από το αν για την ολοκλήρωση του εμβολιασμού θα χρησιμοποιηθούν εμβόλια διαφορετικών κατασκευαστικών εταιρειών.

Όταν η μητέρα είναι φορέας του επιφανειακού αντιγόνου HBsAg ή όταν δεν γνωρίζουμε αν η μητέρα είναι φορέας ή όχι, η πρώτη δόση του εμβολίου χορηγείται αμέσως μετά τη γέννηση. Στην περίπτωση αυτή η δόση χορηγείται ως μονοδύναμο εμβόλιο αποκλειστικά. Όταν η πρώτη δόση χορηγείται αμέσως μετά τη γέννηση, ο βασικός εμβολιασμός περιλαμβάνει συνολικά τέσσερις δόσεις αντί για τρεις. Το ελάχιστο μεσοδιάστημα μεταξύ 1^{ης} και 2^{ης} καθώς και μεταξύ 2^{ης} και 3^{ης} δόσης είναι 4 εβδομάδες.

13.3 Σύσταση του εμβολίου

Το εμβόλιο είναι στείρο εναιώρημα αντιγόνου επιφανείας υψηλής καθαρότητας, που είναι προσροφημένο σε υδροξείδιο του αργιλίου. Το υδροξείδιο του αργιλίου επιβραδύνει την απορρόφηση, με αποτέλεσμα το αντιγόνο να κατακρατείται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στο σημείο της ένεσης και να παρατείνεται η διέγερση για παραγωγή αντισωμάτων. Το εμβόλιο αποθηκεύεται σε 2-8°C και όχι στην κατάψυξη και μπορεί να χορηγηθεί σε οποιαδήποτε ηλικία.

13.4 Τρόπος χορήγησης

Το εμβόλιο πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκά στον δελτοειδή μύ σε ενήλικες και παιδιά ή στην πρόσθιο-πλάγια επιφάνεια του μηρού σε νεογέννητα και βρέφη. Η βελόνα

πρέπει να εισέλθει στον μύ σε βάθος 25,0-37,5 mm για επίτευξη άριστων αποτελεσμάτων .

13.5 Ασφάλεια του εμβολίου

Το εμβόλιο έναντι της ηπατίτιδας Β είναι ένα από τα ασφαλέστερα στον κόσμο και είναι καλά ανεκτό αφού παρουσιάζει ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ασφαλώς, δεν μεταδίδει ηπατίτιδα αφού δεν περιέχει γενετικό υλικό του ιού. Εκτεταμένες κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι ο εμβολιασμός είναι ακίνδυνος σε νεογνά, παιδιά, εφήβους και ενήλικες. Η κύηση και η γαλουχία δεν συνιστούν αντενδείξεις για τον εμβολιασμό. Αντιδράσεις όπως πυρετός (1-6%), πόνος στο σημείο εφαρμογής (6-29%) ή τοπικές αντιδράσεις (10-29%) αναφέρονται σε πολύ χαμηλότερο ποσοστό από ό,τι στα υπόλοιπα χορηγούμενα εμβόλια και είναι ήπιες. Η αναφυλακτική αντίδραση, ως παρενέργεια του εμβολίου, παρατηρείται με συχνότητα 1 / 600.000 δόσεις. Ιστορικό αναφυλακτικής αντίδρασης σε κάποια δόση του εμβολίου ή σε κάποιο από τα συστατικά του συνιστά ισχυρή αντένδειξη για την χορήγησή του (Duclos 2003).

Ορισμένοι ερευνητές έχουν αναφέρει συσχέτιση του εμβολίου με την εμφάνιση διαφόρων νοσημάτων, όπως σύνδρομο χρόνιας κοπώσεως, διαβήτη, ρευματοειδής αρθρίτιδα, αυτοάνοσα νοσήματα, σύνδρομο αιφνιδίου θανάτου στα νεογνά, σύνδρομο Guillain-Barré, λεμφοβλαστική λευχαιμία και πολλαπλή σκλήρυνση (Asherio *et al* 2001, Confavreux *et al* 2001, De Stefano *et al* 2002, De Stefano *et al* 2003, Herman *et al* 2004, MacIntyre *et al* 2005). Επίσης έχουν εκφραστεί ανησυχίες ως προς την ασφάλεια του εμβολίου σε σχέση με το υδροξείδιο του αργιλίου και την θειομερσάλη που περιέχει (Francois *et al* 2005). Οι απόψεις αυτές έχουν εξετασθεί διεξοδικά από αρμόδιες εθνικές και διεθνείς επιτροπές όπως η USA Institute of Medicine και η Global Advisory Committee on Vaccine Safety του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, ωστόσο δεν έχει αποδειχθεί επιστημονικά κάποια από αυτές.

13.6 Ανοσιακή απόκριση

Η συνιστώμενη χορήγηση των τριών δόσεων έχει σαν αποτέλεσμα την επαγωγή προστατευτικού τίτλου αντισωμάτων anti- HBs > 10 IU/l σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες και σε ποσοστό μεγαλύτερο του 95% σε ανοσοεπαρκή βρέφη και παιδιά. Η ανοσία από το εμβόλιο αρχίζει 14-21 ημέρες μετά

τον εμβολιασμό. Στη Μεγάλη Βρετανία ωστόσο υπάρχει μια πιο συντηρητική προσέγγιση ως προς το ποιά επίπεδα είναι συμβατά με προστασία και η οποία θεωρεί ως προστατευτικό το επίπεδο αντισωμάτων άνω των 100 IU/L. Οι ενδιάμεσες τιμές 10-100 IU/L θεωρούνται ως μη άριστες και ως υποπροστατευτικές, ειδικά για εργαζόμενους στον χώρο της υγείας. Το 10% περίπου των υγιών κατά τα άλλα ενηλίκων και παιδιών δεν αποκρίνεται στον εμβολιασμό (μη αποκρινόμενοι - non responders). Ένα 10% ακόμη απαντά με τίτλους μεταξύ 10 και 100 IU/L (υπο-αποκρινόμενοι).

Στους μη αποκρινόμενους χορηγείται μια δεύτερη πλήρης σειρά εμβολίου, είτε σαν νέο σχήμα, σε χρόνο 0, 1 και 6 μήνες, είτε σαν ανεξάρτητες δόσεις που απέχουν μεταξύ τους 3 μήνες. Η πιθανότητα απόκρισης μετά την χορήγηση της δεύτερης σειράς είναι 30-50%. Οι μη αποκρινόμενοι και στον δεύτερο κύκλο είναι επίνοσοι για λοίμωξη και πρέπει να λαμβάνουν προφύλαξη με χορήγηση HBIG μετά από έκθεση στον ιό της ηπατίτιδας Β. Στους υπο-αποκρινόμενους συνιστάται η χορήγηση μιας επιπλέον δόσης εμβολίου (*Van Damme and Banatvala 2003, Van Herck and Van Damme 2008*).

Παράγοντες που μειώνουν την ανοσιακή απόκριση είναι η ηλικία μεγαλύτερη των 40 ετών, το φύλο, ο διαβήτης, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η ύπαρξη υποκείμενης χρόνιας νόσου, η ανοσοκαταστολή, η γενετική προδιάθεση, η χορήγηση του εμβολίου στους γλουτούς και οι συνθήκες συντήρησης του εμβολίου (*Fisman et al 2002, Micozkadioglu et al 2007, Polychronopoulou et al 1996*). Τα πρόωρα νεογνά με βάρος σώματος μικρότερο από τα 2 kg παρουσιάζουν μειωμένη ανοσιακή απόκριση στο εμβόλιο, αν αυτό τους χορηγηθεί πριν συμπληρωθεί ο πρώτος μήνας της ζωής τους. Μετά τον πρώτο μήνα, αν η κατάσταση της υγείας τους είναι σταθερή, αποκρίνονται φυσιολογικά όπως και τα υπόλοιπα νεογνά, ανεξάρτητα από το αρχικό βάρος γέννησης (*Kim et al 1997, Linder et al 2002, Patel et al 1997, Sood et al 2002, Saari 2003*).

Η ανοσιακή απόκριση είναι μειωμένη σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, ενήλικες και παιδιά, σε ασθενείς που είναι ανοσοκατεσταλμένοι και σε HIV οροθετικούς ασθενείς. Στις περιπτώσεις αυτές χορηγούνται είτε μεγαλύτερες δόσεις εμβολίου είτε περισσότερες δόσεις από αυτές που περιλαμβάνει το εμβολιαστικό σχήμα, ώστε να

εξασφαλιστεί η παραγωγή προστατευτικού τίτλου αντισωμάτων (*Paitoonpong and Suankratay 2008, Stevens et al 1984, Watkins et al 2002*).

Για τα παιδιά και τα βρέφη δεν απαιτείται έλεγχος των ορολογικών δεικτών της ηπατίτιδας Β πριν από τον εμβολιασμό. Ο έλεγχος αυτός πρέπει να γίνεται σε ενηλίκους για λόγους οικονομίας και για να αποφευχθεί η κατασπατάληση των εμβολίων σε άτομα που δεν τα χρειάζονται. Έλεγχος της αντισωματικής απόκρισης μπορεί να γίνει 6-12 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση του εμβολιαστικού σχήματος, ωστόσο δεν απαιτείται σε κανένα από τα τρέχοντα εμβόλια.

Η χρονική διάρκεια της αντισωματικής προστασίας από το εμβόλιο δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί με ακρίβεια. Με την πάροδο των ετών ο προστατευτικός τίτλος αντισωμάτων μπορεί σταδιακά να μειωθεί σε χαμηλά επίπεδα. Η ανοσιακή μνήμη που προκαλείται από τον βασικό εμβολιασμό είναι ικανή να προστατεύσει το άτομο σε δεύτερη επαφή με τον ιό, ακόμη και αν τα επίπεδα anti-HBs είναι χαμηλά ή και μη ανιχνεύσιμα. Η έκθεση οδηγεί σε ισχυρή αντιγονική διέγερση και σε παραγωγή προστατευτικού τίτλου αντισωμάτων εντός 2-3 ημερών (*Bialek et al 2008, But et al 2008, Floreani et al 2004*). Προσδιοριστικοί παράγοντες της διάρκειας της αντισωματικής προστασίας είναι η ηλικία εμβολιασμού, το φύλο, το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ εμβολιασμού και ανάπτυξης μέγιστων επιπέδων αντισωμάτων, ο αρχικός τίτλος αντισωμάτων, η χορήγηση HBIG, το είδος του εμβολίου και η φυσική κατάσταση του εμβολιαζόμενου.

Σύμφωνα με τα ως τώρα επιστημονικά δεδομένα δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι απαιτούνται επαναληπτικές δόσεις εμβολίου μετά από επιτυχημένο εμβολιασμό, για χρονικό διάστημα 20 ετών (*Petersen et al 2004*). Για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα δεν υπάρχουν ακόμη αρκετά δεδομένα.

13.7 Εμβόλιο και πρόληψη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος

Οι μελέτες από χώρες υψηλού επιπολασμού της λοίμωξης HBV στις οποίες εφαρμόστηκε ο καθολικός εμβολιασμός νεογνών και παιδιών έδειξαν ότι η συχνότητα του ΗΚΚ μειώθηκε σημαντικά. Το πρώτο πρόγραμμα μαζικού εμβολιασμού νεογνών και παιδιών εφαρμόστηκε στην Ταϊβάν το 1984. Μετά από την εφαρμογή του

παρατηρήθηκε μείωση του επιπολασμού του HBsAg από 9,8% το 1984 σε 1,3% το 1994 στα παιδιά ηλικίας μικρότερης των 15 ετών. Τα επόμενα χρόνια παρατηρήθηκε περαιτέρω μείωση σε 0,7% (Chang et al 1997, Ni et al 2001). Οι ερευνητές προβλέπουν ότι η μείωση αυτή θα συνεχιστεί καθώς συνεχίζεται το εμβολιαστικό πρόγραμμα και αναμένεται να είναι της τάξεως του 0.1% το 2010 (Chen 2009, Huang and Lin 2000). Παράλληλα μειώθηκε και η ετήσια επίπτωση του ΗΚΚ στα παιδιά ηλικίας 6 ως 14 ετών από 5,2 για όσα γεννήθηκαν πριν την εφαρμογή του εμβολιασμού, σε 2,4 για όσα γεννήθηκαν μετά την εφαρμογή του. Τα αγόρια ωφελήθηκαν περισσότερο σε σχέση με τα κορίτσια, αφού η μέση ετήσια επίπτωση ΗΚΚ ανά 100.000 αγόρια μειώθηκε από 4,5 σε 1,9 στη διάρκεια 15 ετών ενώ η αντίστοιχη μείωση στα κορίτσια ήταν από 0,67 σε 0,38. Στον γενικό πληθυσμό η μείωση της επίπτωσης του ΗΚΚ ήταν από 48,1 (χρονική περίοδος 1969-1988) σε 27,8 (χρονική περίοδος 1988-2002). Ταυτόχρονα αναφέρθηκε σημαντική τάση μείωσης της θνητότητας από ΗΚΚ μετά το 1984. Στην Κίνα παρατηρήθηκε μείωση της επίπτωσης ΗΚΚ από 3,27 σε 0,17 στην ηλικιακή ομάδα 0-19 ετών (Chang et al 1997, Chang et al 2005). Αντίστοιχες μελέτες έγιναν και στις ΗΠΑ, την Ιταλία, την Ιαπωνία, όπου ο επιπολασμός του ΗΚΚ μειώθηκε από 3% σε 0,3% και την Γκάμπια όπου καταγράφηκε μείωση από 10,0% σε 0,6% (Blumberg 2004, Da Villa et al 2007, Goldstein et al 2005, Poovorawan et al 2009, Shepard et al 2006, Sherman 2009a, Sherman 2009 b). Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα το εμβόλιο της ηπατίτιδας Β είναι αποτελεσματικό και για την πρόληψη του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και είναι το σημαντικότερο όπλο της επιστήμης για την αντιμετώπιση της ηπατίτιδας Β και των συνεπειών της (Χρηστίδου 2008).

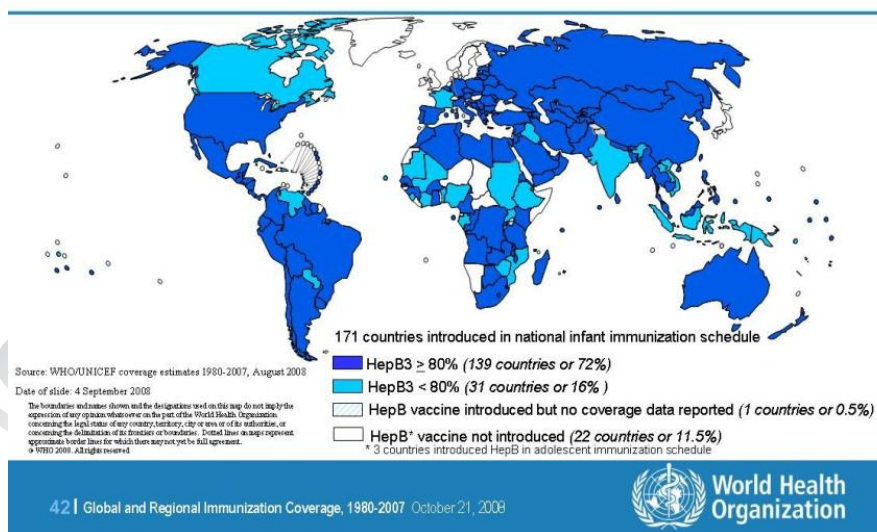
ΕΙΚΟΝΑ 30



Το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Πηγή: Ιστοσελίδα Υπουργείου Υγείας

ΕΙΚΟΝΑ 31

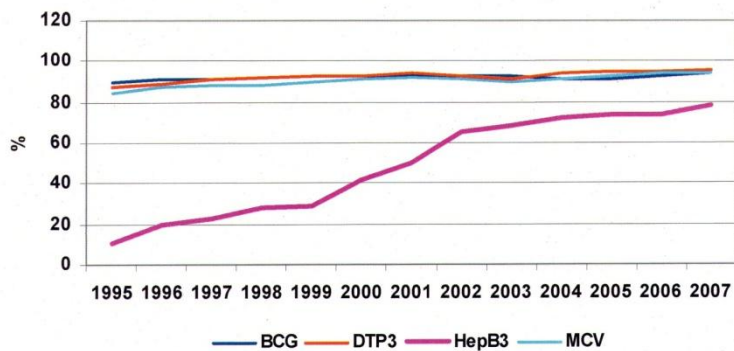
Countries having introduced HepB vaccine and infant HepB3 coverage, 2007



Παγκόσμιος χάρτης που δείχνει τις χώρες που έχουν συμπεριλάβει το εμβόλιο της ηπατίτιδας Β στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού καθώς και την αντίστοιχη εμβολιαστική κάλυψη στον παιδικό πληθυσμό Πηγή: WHO

ΕΙΚΟΝΑ 32

Immunization coverage rates, WHO European Region, 1995-2007



WHO Regional Office for Europe Vaccine preventable diseases and Immunization programme

Διάγραμμα εμβολιαστικής κάλυψης που αφορά την Ευρώπη για το χρονικό διάστημα 1995-2007 Πηγή:WHO

Πανεπιστήμιο Γεωπονίας

14. ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΔΙΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ

Οι εμβολιασμοί έχουν οδηγήσει σε πολύ σημαντικές βελτιώσεις στον τομέα της δημόσιας υγείας, συνεισφέροντας στην αντιμετώπιση των λοιμωδών νοσημάτων. Για την ένταξη ενός εμβολίου στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών λαμβάνονται υπ' όψιν τα εξής στοιχεία:

- η δραστηριότητα και η ασφάλεια του εμβολίου. Κάθε εμβόλιο πρέπει να ενεργοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα των ατόμων που εμβολιάζονται και να μη προκαλεί παρενέργειες. Τα στοιχεία αυτά τεκμηριώνονται μέσα από κλινικές μελέτες κατά τη διάρκεια της έρευνας και ανάπτυξης του εμβολίου και με επιτήρηση των επιδημιολογικών δεικτών πριν και μετά τη χορήγησή του
- τα επιδημιολογικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά κάθε χώρας, διότι βάσει αυτών τίθενται οι προτεραιότητες για τα προγράμματα εμβολιασμών
- το όφελος που προκύπτει από την εφαρμογή κάθε εμβολιαστικού προγράμματος σε σχέση με το κόστος εφαρμογής του

Προκειμένου να διεξαχθεί μια ολοκληρωμένη μελέτη οικονομικής αξιολόγησης για ένα πρόγραμμα ανοσοποίησης θα πρέπει να συνδυαστούν όλα τα παραπάνω στοιχεία. Απαιτείται η ανάπτυξη του κατάλληλου επιδημιολογικού μοντέλου, από το οποίο θα εκτιμηθούν τα άμεσα και έμμεσα κόστη και οφέλη από την εφαρμογή του προγράμματος (*Beutels et al 2003*). Συνήθως συγκρίνονται διάφορες στρατηγικές εμβολιασμού με μια στρατηγική μη μεσολάβησης ως αναφορά (*Antoñanzas et al 1993, Van Damme and Beutels 1996*). Οι αξιολογήσεις αυτές είναι πολύ σημαντικές για την διαμόρφωση πολιτικών υγείας και την λήψη αποφάσεων σχετικά με παρεμβάσεις στην υγεία (*Tu et al 2009*). Οι εμβολιασμοί είναι οι ιατρικές παρεμβάσεις με την καλύτερη σχέση κόστους - αποτελεσματικότητας και συγκαταλέγονται στις αποτελεσματικότερες μεθόδους διάθεσης των περιορισμένων πόρων για την υγεία.

Η οικονομική αξιολόγηση μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε πριν από την απόφαση ένταξης του εμβολιασμού στα Εθνικά Προγράμματα Εμβολιασμών, είτε μετά την ένταξη του εμβολίου στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών. Στην πρώτη περίπτωση υπάρχει το μειονέκτημα ότι δεν υπάρχουν εμπειρικά δεδομένα και

στοιχεία που θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην εκτίμηση του κόστους και των οφελών. Έτσι συνήθως σε αυτές τις περιπτώσεις χρησιμοποιούνται υποθετικά δεδομένα από την εμπειρία παρόμοιων ανοσοποιητικών προγραμμάτων (*Walker et al 2009*).

Για τα εμβολιαστικά προγράμματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι εξής τύποι οικονομικής αξιολόγησης:

- *Ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους* όταν συγκρίνονται εναλλακτικές στρατηγικές εμβολιασμού μόνο ως προς το κόστος, εφ' όσον τα εμβόλια έχουν αποδεδειγμένα την ίδια αποτελεσματικότητα.
- *Ανάλυση κόστους - οφέλους* η οποία αποτιμά τόσο το κόστος όσο και τα αποτελέσματα των προγραμμάτων εμβολιασμού σε νομισματικές μονάδες, αξιολογώντας αν η παρέμβαση αυτή αξίζει να χρηματοδοτηθεί.
- *Ανάλυση κόστους- αποτελεσματικότητας* που είναι και η πλέον διαδεδομένη. Το κόστος αποτιμάται σε νομισματικές μονάδες και τα οφέλη σε φυσικές μονάδες

Ο μαζικός εμβολιασμός νεογνών, παιδιών και ενηλίκων είναι η βέλτιστη στρατηγική παγκοσμίως για την πρόληψη της ηπατίτιδας Β (*Beutels et al 2002*). Η εκπόνηση οικονομικών αξιολογήσεων για τα προγράμματα εμβολιασμού έναντι της ηπατίτιδας Β χρονολογείται από το 1980. Μελέτες για ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας έχουν γίνει για εμβολιασμό όλων των πληθυσμιακών ομάδων, των ομάδων υψηλού κινδύνου (*Hu and Grau, Kim et al 2006, Williams et al 1996, Yiqing et al 2007*), για ορολογικό έλεγχο και εμβολιασμό, για εμβολιασμό διαφορετικών ηλικιακών ομάδων και για σύγκριση μονοδύναμου και πολυδύναμων εμβολίων (*Beutels 1998, Harris et al 2008, Levaux et al 2001, Vimolket and Poovorawan 2005*). Ορισμένες από τις αξιολογήσεις αυτές λαμβάνουν υπ' όψιν τις εξωτερικές επιδράσεις, ενώ άλλες όχι. (*Brisson and Edmunds 2003*).

Για τους μαζικούς εμβολιασμούς έναντι της ηπατίτιδας Β έχει ευρύτατα χρησιμοποιηθεί η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας και τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ο εμβολιασμός είναι απαραίτητος σε παγκόσμια κλίμακα, ακόμη και σε χώρες χαμηλής ενδημικότητας (*Krahn et al 2000*). Ο καλύτερος τρόπος για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα του εμβολίου είναι η μέτρηση του επιπολασμού

της λοίμωξης στα παιδιά (Da Villa et al 2002). Για την εκπόνηση μιας τέτοιας μελέτης οικονομικής αξιολόγησης θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψη τα εξής δεδομένα :

Άμεσο κόστος

- αριθμός εμβολίων και αριθμός δόσεων ανάλογα με τις ομάδες στόχους
- το κόστος των μονοδύναμων και πολυδύναμων εμβολίων. Κατά κανόνα το πολυδύναμο εμβόλιο είναι και ακριβότερο, όμως με την χορήγησή του μειώνεται ο απαιτούμενος αριθμός ιατρικών επισκέψεων, συρίγγων και βελονών, απαιτείται λιγότερο προσωπικό και καθίσταται πιο εύκολη η τήρηση αρχείου. Από την άλλη πλευρά το μονοδύναμο εμβόλιο εύκολα μπορεί να συμπεριληφθεί σε οποιοδήποτε ισχύον πρόγραμμα διότι μπορεί να χορηγηθεί από την πρώτη κιόλας ημέρα της ζωής ενώ τα πολυδύναμα όχι
- το κεφάλαιο που απαιτείται για την αγορά των ποσοτήτων του εμβολίου, το κεφάλαιο που απαιτείται για επένδυση σε ψυγεία για τη συντήρηση των εμβολίων, για εκστρατείες πληροφόρησης των πολιτών, σύριγγες, εκπαίδευση προσωπικού, αποκομιδή των απορριμμάτων και αξιολόγηση του προγράμματος
- το κόστος αντιμετώπισης πιθανών παρενεργειών του εμβολίου
- το κόστος ορολογικού ελέγχου πριν και μετά τον εμβολιασμό, όπου αυτό απαιτείται
- το κόστος επιπλέον δόσεων εμβολίου σε μη αποκρινόμενους στο αρχικό εμβολιαστικό σχήμα
- το κόστος αντιμετώπισης οξείας λοίμωξης χωρίς νοσηλεία σε νοσοκομείο
- το κόστος αντιμετώπισης οξείας λοίμωξης με νοσηλεία σε νοσοκομείο
- το κόστος αντιμετώπισης χρόνιας ηπατίτιδας Β
- ο αριθμός εισαγωγών ανάλογα με το στάδιο της νόσου και την βαρύτητά της
- το κόστος, η ποσότητα, το είδος και η διάρκεια θεραπείας χρόνιας ηπατίτιδας Β
- το κόστος ελέγχου του ασθενούς. Το κόστος των εργαστηριακών προσδιορισμών είναι πολύ μεγάλο κυρίως επειδή οι περισσότεροι από αυτούς πρέπει να επαναλαμβάνονται κατά τακτά χρονικά διαστήματα για παρακολούθηση της εξέλιξης της λοίμωξης. Πρέπει επίσης να διενεργούνται

και σε όσους λαμβάνουν θεραπεία ώστε να παρακολουθείται η αποτελεσματικότητά της, τυχόν επιπλοκές και η ανάπτυξη φαρμακοαντοχής

- το κόστος μεταμόσχευσης ήπατος, η έλλειψη μοσχευμάτων, οι εγχειρητικοί και μετεγχειρητικοί κίνδυνοι
- το κόστος αντιμετώπισης προ-καρκινικών καταστάσεων ή ελασσόνων κυτταρικών βλαβών
- το κόστος αντιμετώπισης της κίρρωσης του ήπατος
- το κόστος φαρμακευτικής και παρηγορητικής αγωγής για την αντιμετώπιση του ΗΚΚ σε περίπτωση δυσμενούς εξέλιξης (Butler et al 2004).

Έμμεσο κόστος

- το έμμεσο κόστος αφορά στις ιδιωτικές δαπάνες και στο κόστος μετακίνησης του ασθενούς και αποτελεί κόστος μόνο για τον ίδιο και την οικογένειά του
- έμμεσο κόστος που αφορά στην απώλεια παραγωγικότητας λόγω απουσίας ή μειωμένης ικανότητας προς εργασία
- απώλεια εισοδήματος συγγενών και φίλων που συνδράμουν τον ασθενή (Υφαντόπουλος 2006)

Κρυφό κόστος

Αναφέρεται σε ποιοτικά μεγέθη τα οποία είναι δύσκολο να προσεγγισθούν και να αποτιμηθούν με ποσοτικές μεθόδους, όπως είναι ο φόβος, η αγωνία του ασθενή, οι αλλαγές στην κοινωνική λειτουργικότητα και τις δραστηριότητες της καθημερινής του ζωής (Galanis et al 2007, Yang et al 2001, Υφαντόπουλος 2006).

Οφέλη

- αριθμός περιστατικών οξείας λοίμωξης που αποφεύγονται
- αριθμός περιστατικών χρόνιας λοίμωξης που αποφεύγονται
- αριθμός περιστατικών κίρρωσης του ήπατος και ΗΚΚ που αποφεύγονται

- αριθμός θανάτων που αποφεύγονται . Στη Μοζαμβίκη υπολογίστηκε ότι με την εφαρμογή του εμβολιαστικού προγράμματος αποφεύγονται 4.000 θάνατοι ετησίως (*Griffiths et al 2005*)
- αριθμός λοιμώξεων με ηπατίτιδα D που αποφεύγονται
- όφελος από την διατήρηση του αιμοδοτικού πληθυσμού, αφού μεγάλο ποσοστό αιμοδοτών δεν θα απορρίπτεται από την αιμοδοσία
- μείωση θνητότητας και θνησιμότητας
- μείωση της συχνότητας θανάτων από κεραυνοβόλο ηπατίτιδα. Μετά την εφαρμογή του μαζικού εμβολιασμού καταγράφηκε μείωση κατά 70 %
- μείωση περιστατικών ασθενειών που σχετίζονται με την ηπατίτιδα B όπως η μεμβρανώδης νεφροπάθεια και η σχετιζόμενη με την HBV σπειραματονεφρίτιδα (*Chen 2009*)
- όφελος από τα διασωζόμενα ως προς την ποιότητα έτη ζωής. Είναι ευνόητο ότι δεν είναι δυνατό να υπάρχει ένα σταθερό μοντέλο μέτρησης της ποιότητας ζωής καθώς οι ατομικές, ηθικές, πολιτιστικές και κοινωνικές αξίες διαφέρουν και συνεχώς μεταβάλλονται .

Για την πραγματοποίηση των οικονομικών αξιολογήσεων έχει ιδιαίτερη σημασία η επιλογή του κατάλληλου μαθηματικού μοντέλου, το οποίο θα πρέπει να περιλαμβάνει παραμέτρους σχετικά με τον συγκεκριμένο πληθυσμό, την ενδημικότητα της νόσου, τη φυσική ιστορία της νόσου, τις διάφορες κλινικές εκδηλώσεις και καταστάσεις με τις αντίστοιχες πιθανότητες εκδήλωσής τους, τις επιπτώσεις σε βάθος χρόνου, την αποτελεσματικότητα του εμβολίου και άλλα στοιχεία (*Aggrawal et al 2003, Ginsberg et al 1992, Hens et al 2008, Jefferson and Demicheli 1994*). Στο μοντέλο αυτό ενσωματώνονται στρατηγικές επιλογές και πιθανότητες για τα αναμενόμενα οικονομικά και κλινικά αποτελέσματα, δημιουργώντας έτσι ένα ευέλικτο και κατάλληλο πλαίσιο ανάλυσης. Για να εκτιμηθεί το παγκόσμιο φορτίο της ασθένειας λόγω συνεπειών της ηπατίτιδας B έχει αναπτυχθεί ένα μοντέλο από τον WHO (*Kou 2002*) στο οποίο περιλαμβάνονται τα εξής δεδομένα:

- η πιθανότητα προσβολής από οξεία ηπατίτιδα B
- η πιθανότητα ανάρρωσης μετά από οξεία ηπατίτιδα B

- η πιθανότητα εκδήλωσης κεραυνοβόλου ηπατίτιδας B
- η πιθανότητα ανάρρωσης μετά από κεραυνοβόλο ηπατίτιδα
- η πιθανότητα θανάτου μετά από κεραυνοβόλο ηπατίτιδα. Οι θάνατοι από οξεία προσβολή υπολογίζονται στο 10% των θανάτων από χρόνια ηπατίτιδα (Goldstein et al 2005)
- η πιθανότητα μετάπτωσης σε χρονιότητα
- η πιθανότητα ανάρρωσης ή ανοσοποίησης κατά την φάση ανοσοανοχής της χρόνιας ηπατίτιδας B
- η πιθανότητα παραμονής σε κατάσταση χρόνιου ασυμπτωματικού φορέα
- η πιθανότητα μετάπτωσης σε χρόνια ενεργό ηπατίτιδα κατά την φάση της ανοσοανοχής της χρόνιας ηπατίτιδας B
- η πιθανότητα ανάπτυξης κίρρωσης του ήπατος
- η πιθανότητα ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος
- η πιθανότητα θανάτου από κίρρωση ή ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
- η πιθανότητα συλλοίμωξης και επιλοίμωξης με τον ιό της ηπατίτιδας D
- η πιθανότητα περιγεννητικής μετάδοσης της λοίμωξης
- το ποσοστό των ατόμων που θα ανοσοποιηθούν με την εφαρμογή του εμβολιαστικού προγράμματος
- το ποσοστό των μη αποκρινόμενων και των υπο-αποκρινόμενων στον εμβολιασμό ατόμων
- η κατανομή των φύλων και οι ηλικιακές ομάδες του πληθυσμού
- οι τρόποι μετάδοσης της λοίμωξης (Postmal et al 2001)
- το χρονικό διάστημα στο οποίο μπορεί να εκδηλωθούν οι συνέπειες της λοίμωξης
- η ετήσια απώλεια αποτελεσματικότητας του εμβολίου η οποία εκτιμάται από τη σχέση : $(-1/t) \times \ln (St/S_0)$, όπου St/S_0 είναι το ποσοστό του πληθυσμού που ανταποκρίνεται στον εμβολιασμό (τίτλος anti-HBs > 10 IU/L) και που την χρονική στιγμή t διατηρεί προστατευτικά επίπεδα αντισωμάτων και t είναι η μέση διάρκεια του follow-up σε έτη (Zou et al 2009).

Επειδή δεν υπάρχουν πάντα διαθέσιμα ακριβή στοιχεία για όλες αυτές τις παραμέτρους οι αναλυτές κινούνται μέσα σε ένα κλίμα αβεβαιότητας για την ορθότητα των τελικών αποτελεσμάτων τους. Για το λόγο αυτό διενεργούνται

αναλύσεις ευαισθησίας με μία ή πολλές παραμέτρους και προσομοιώσεις τύπου Μόντε Κάρλο (*Brisson and Edmunds 2006, Garuz et al 1997, Kim et al 2007, Zou et al 2009*).

Από όλες τις αξιολογήσεις που έχουν γίνει προκύπτει ότι το εμβόλιο της ηπατίτιδας Β χαρακτηρίζεται από πολύ καλή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας, όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα της εφαρμογής του εμβολιαστικού προγράμματος τόσο σε χώρες υψηλής και μέσης ενδημικότητας, όσο και σε χώρες με επιπολασμό της τάξεως του 1 ως 2 % (*Da Villa and Sepe 1999, Da Villa 2000, Kim et al 2007, Mulley et al 1982, Zurn et al 2000, Van Vliet et al 2004*). Σύμφωνα με την έρευνα που έγινε στο πανεπιστήμιο Antwerp στο Βέλγιο, το εμβόλιο έναντι της ηπατίτιδας Β έχει 300 φορές καλύτερη σχέση κόστους- αποτελεσματικότητας από το εμβόλιο για τον αιμόφιλο τύπου b και ο εμβολιασμός των παιδιών αποτρέπει 5.400 νέες λοιμώξεις ανά εμβολιαζόμενη κοορτή (*Beutels 2001*). Τα δεδομένα από τον WHO για την Ευρώπη υπολογίζουν το πηλίκο κόστους-αποτελεσματικότητας σε £ 6.443 και £ 4.745 για κάθε λοίμωξη που αποφεύγεται σε νεογνά και ενήλικες εμβολιασμένους αντίστοιχα (*Brown et al 2004, Van Damme 2001*).

15. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Το υλικό της μελέτης αυτής αποτέλεσαν 1.000 δείγματα ορού, προερχόμενα από νεοσύλλεκτους άνδρες του Πολεμικού Ναυτικού, ηλικίας 18 ως 28 ετών. Τα δείγματα συνελέγησαν τον Νοέμβριο του 2008 και η φύλαξή τους έγινε σε βαθιά κατάψυξη (-70° C). Το δείγμα μπορεί να θεωρηθεί αντιπροσωπευτικό του ελληνικού πληθυσμού ως προς την κοινωνική τάξη, το επίπεδο εκπαίδευσης, το επίπεδο διαβίωσης και τη γεωγραφική περιοχή, λόγω της υποχρεωτικής στρατιωτικής θητείας. Σε όλα τα δείγματα ορού έγινε προσδιορισμός τριών δεικτών της ηπατίτιδας Β : HBsAg, anti-HBs και anti-HBc. Για τον προσδιορισμό των δεικτών χρησιμοποιήθηκε ο AxSYM, αυτόματος ανοσοενζυμικός αναλυτής της Abbott, που η λειτουργία του βασίζεται σε μικροσωματιδιακή ανοσοενζυμική τεχνολογία (MEIA=Microparticle Enzyme ImmunoAssay).

Ο προσδιορισμός του HBsAg έγινε με την μέθοδο AxSYM HBsAg, που συνιστά ποιοτικό προσδιορισμό του αντιγόνου επιφανείας. Δείγματα που δίνουν αποτέλεσμα S/CO (Sample rate/Cutoff rate) μεγαλύτερο της τιμής 2 θεωρούνται θετικά. Δείγματα με αποτέλεσμα S/CO μικρότερο του 2 θεωρούνται αρνητικά. Ο προσδιορισμός του anti-HBc έγινε με την μέθοδο AxSYM CORE που συνιστά ποιοτικό προσδιορισμό των συνολικών αντισωμάτων anti-HBc (IgG και IgM) του δείγματος. Δείγματα που δίνουν αποτέλεσμα S/CO μεγαλύτερο της τιμής 1 θεωρούνται αρνητικά ενώ δείγματα με $0 \leq S/CO \leq 1$ θεωρούνται θετικά.

Ο προσδιορισμός του anti-HBs έγινε με την μέθοδο AxSYM AUSAB. Η μέθοδος είναι ποσοτική και η μέτρηση των αντισωμάτων γίνεται με πρότυπη καμπύλη εύρους από 0 ως 1.000 IU/L. Δείγματα με αποτέλεσμα μεγαλύτερο των 10 IU/L θεωρούνται θετικά, ενώ δείγματα με αποτέλεσμα μικρότερο των 10 IU/L θεωρούνται αρνητικά.

Στα θετικά για HBsAg και anti-HBc δείγματα, στα θετικά μόνο για anti-HBc δείγματα και στα θετικά για anti-HBs και anti-HBc δείγματα έγινε έλεγχος για anti-HBe. Ο έλεγχος για anti-HBe έγινε με την μέθοδο AxSYM anti-HBe της Abbott. Πρόκειται για ποιοτικό προσδιορισμό των αντισωμάτων έναντι του αντιγόνου HBeAg. Τα δείγματα τα οποία δίνουν ως αποτέλεσμα S/CO μεγαλύτερο της τιμής 1 θεωρούνται αρνητικά. Τα δείγματα τα οποία δίνουν ως αποτέλεσμα $0 \leq S/CO \leq 1$ θεωρούνται θετικά.

16. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα παράγραφο παρουσιάζονται και αποτιμώνται τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την επεξεργασία του δείγματός μας.

Από τα 1.000 δείγματα που ελέγχθηκαν:

- τα 745 (ποσοστό 74,5 %) έδωσαν θετικό αποτέλεσμα για anti-HBs, και
- τα 255 (ποσοστό 25,5 %) έδωσαν αρνητικό αποτέλεσμα για anti-HBs.

Τα θετικά δείγματα χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με τον τίτλο των αντισωμάτων που ανιχνεύθηκαν:

- μια ομάδα περιλαμβάνει 182 δείγματα (ποσοστό 18,2 %) με τίτλο αντισωμάτων anti-HBs από 10 ως 100 IU/L, και
- η δεύτερη περιλαμβάνει 563 δείγματα (ποσοστό 56,3 %) με τίτλο αντισωμάτων από 100 ως 1.000 IU/L [ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1]

Η μέση τιμή του δείγματος ήταν anti-HBs=407,1 IU/L.

Σε εννέα από τα δείγματα ανιχνεύθηκαν δείκτες παλαιάς λοίμωξης ως εξής:

- Σε ένα δείγμα ανιχνεύθηκαν θετικό HBsAg, θετικό anti-HBc και θετικό anti-HBe.
- Σε ένα δείγμα ανιχνεύθηκαν θετικό anti-HBc και θετικό anti-HBe χωρίς ανιχνεύσιμο HBsAg.
- Σε επτά δείγματα ανιχνεύθηκαν θετικό anti-HBs, θετικό anti-HBc και θετικό anti-HBe

Τα δείγματα χωρίστηκαν ανάλογα με τον τίτλο αντισωμάτων anti-HBs σε έντεκα τάξεις όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα :

Τίτλος anti-HBs σε IU/ml	Πλήθος δειγμάτων n	ποσοστό %
0-10	255	25,5
11-100	182	18,2
101-200	83	8,3
201-300	43	4,3
301-400	32	3,2
401-500	37	3,7
501-600	20	2,0
601-700	17	1,7
701-800	16	1,6
801-900	10	1,0
901-1000	305	30,5

[ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2]

Παρατηρούμε ότι το μεγαλύτερο μέρος των δειγμάτων συγκεντρώνεται στις δύο ακραίες τάξεις. Για τον λόγο αυτό ο συντελεστής μεταβλητότητας του δείγματος έχει τιμή μεγαλύτερη από την μονάδα (συντελεστής μεταβλητότητας =1,064).

Η κατανομή των ηλικιών στο δείγμα μας έχει ως εξής:

Ηλικία	ποσοστό %
18	2,25
19	4,01
20	4,48
21	3,18
22	9,55
23	12,03
24	16,04
25	14,74
26	11,20
27	7,90
28	14,62

Παρατηρούμε ότι οι ηλικίες 23-26 ετών συγκεντρώνουν το 54,01 % του δείγματος. Ο μέσος όρος της ηλικίας των ατόμων που εξετάστηκαν ήταν 24, 4 έτη [ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ3]

Η κατανομή του τίτλου των αντισωμάτων (αρνητικά δείγματα, δείγματα με τίτλο 10-100 IU/ml και δείγματα με τίτλο 900-1000 IU/ml) ανάλογα με την ηλικία έχει ως εξής:

Ηλικία	anti-HBs			Συνολικά δείγματα	Ποσοστά		
	0 - 10	10 - 100	900 - 1000	n	% 0 - 10	% 10 - 100	% 900 - 1000
18	2	6	4	19	10,53%	31,58%	21,05%
19	6	6	8	34	17,65%	17,65%	23,53%
20	6	5	14	38	15,79%	13,16%	36,84%
21	6	3	7	27	22,22%	11,11%	25,93%
22	16	22	26	81	19,75%	27,16%	32,10%
23	23	28	32	103	22,33%	27,18%	31,07%
24	36	22	39	136	26,47%	16,18%	28,68%
25	35	21	45	125	28,00%	16,80%	36,00%
26	24	14	32	95	25,26%	14,74%	33,68%
27	22	9	20	67	32,84%	13,43%	29,85%
28	36	12	43	123	29,27%	9,76%	34,96%

Το δείγμα μας χωρίστηκε ανάλογα με την ηλικία των εξεταζομένων σε δύο ομάδες που περιλαμβάνουν περίπου ίσο συνολικό πλήθος δειγμάτων. Συγκεκριμένα:

- Η πρώτη ομάδα περιλαμβάνει τα άτομα ηλικίας 18-24 ετών (συνολικό ποσοστό 51,54%).
- Η δεύτερη τα άτομα ηλικίας 25-28 ετών (συνολικό ποσοστό 48,46%).

Η διαφοροποίηση μεταξύ των δύο αυτών ομάδων έχει ως εξής:

		Ηλικία 18-24	Ηλικία 25-28
anti-HBs	0-10	21,69 %	28,54 %
anti-HBs	11-100	21,00 %	13,65 %
anti-HBs	101-1000	57,31 %	57,82 %

Παρατηρούμε ότι μεταξύ των δυο ομάδων υπάρχει αξιοσημείωτη διαφοροποίηση ως προς το ποσοστό των αρνητικών δειγμάτων και των δειγμάτων με τίτλο αντισωμάτων 10 ως 100. Αντίθετα, όσον αφορά στο ποσοστό των δειγμάτων με τίτλο αντισωμάτων

μεγαλύτερο του 100 είναι σχεδόν το ίδιο και στις δυο ηλικιακές ομάδες [ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4 ΚΑΙ 5].

Προκειμένου να αποτιμηθεί η στατιστική σημαντικότητα της προαναφερθείσας διαφοροποίησης, εκτελούμε στη συνέχεια έλεγχο υποθέσεως σχετικά με την ισότητα των ποσοστών των αρνητικών δειγμάτων. Συγκεκριμένα, έχουμε εν προκειμένω δύο πληθυσμούς με μεγέθη $n_1=438$ και $n_2=410$, στους οποίους τα ποσοστά αρνητικών δειγμάτων είναι $p_1=0,2169$ και $p_2=0,2854$ αντιστοίχως, ενώ το μέσο ποσοστό αρνητικών δειγμάτων στην ένωση των δύο πληθυσμών είναι:

$$p=(n_1*p_1+n_2*p_2)/(n_1+n_2)=0,25$$

Για τον έλεγχο της υποθέσεως

$$H_0 \rightarrow p_1=p_2$$

έναντι της υποθέσεως

$$H_1 \rightarrow p_1 \neq p_2$$

βάσει της θεωρίας της στατιστικής πρέπει να υπολογισθεί η ποσότητα

$$Z=(p_1-p_2)/\sqrt{[p(1-p)(1/n_1+1/n_2)]}$$

και να συγκριθεί με τις τιμές $Z_{\alpha/2}$ και $-Z_{\alpha/2}$ από την κανονική κατανομή $N(0,1)$, για τα επιλεγόμενα επίπεδα σημαντικότητας α . Η υπόθεση ισότητας ποσοστών H_0 δεν απορρίπτεται μόνο εάν το Z ευρίσκεται ανάμεσα στις προαναφερθείσες τιμές. Εν προκειμένω, από τον αριθμητικό υπολογισμό του Z προκύπτει ότι $Z=-2,302$. Επίσης, για επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0,05$ έχουμε $Z_{\alpha/2}=1,96$, και συνεπώς ισχύει $Z < -Z_{\alpha/2}$. Άρα, για επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0,05$ η υπόθεση H_0 (δηλ. $p_1=p_2$) απορρίπτεται έναντι της H_1 (δηλ. $p_1 \neq p_2$). Δηλαδή, για αυτό το επίπεδο σημαντικότητας, που είναι ένα από αυτά που χρησιμοποιούνται συνήθως στην πράξη, τόσο για ιστορικούς όσο και για κοινωνικούς λόγους (Stigler 2008), η ένδειξη την οποία παρέχουν τα διαθέσιμα εργαστηριακά δεδομένα είναι επαρκής για να θεωρήσουμε ότι $p_1 \neq p_2$. Από την άλλη πλευρά όμως, το μέγιστο επίπεδο σημαντικότητας α στο οποίο δεν απορρίπτεται η H_0 είναι περίπου $\alpha=0,02$. Συνεπώς, αν μάς ενδιαφέρει μια πιο ασφαλής ένδειξη για το αν ισχύει $p_1 \neq p_2$, τότε αυτή δεν παρέχεται από το παρόν δείγμα, και θα πρέπει να επεκταθεί το μέγεθός του και να εκτελεσθεί εκ νέου ο έλεγχος υποθέσεως [ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6].

Αντίστοιχος έλεγχος μπορεί να γίνει για την υπόθεση της ισότητας των ποσοστών των δειγμάτων των δύο ηλικιακών ομάδων των οποίων τα anti-HBs ευρίσκονται στο διάστημα 11-100. Τα δύο αυτά ποσοστά είναι 21% και 13,65% για τις ηλικιακές ομάδες 18-24 και 25-28 αντίστοιχα. Εργαζόμενοι ομοίως όπως ανωτέρω προκύπτει ότι $Z=2,818$. Συνεπώς, η υπόθεση ισότητας των ποσοστών απορρίπτεται, τόσο για επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0,05$ όσο και για $\alpha=0,01$. Στην προκειμένη περίπτωση, το μέγιστο επίπεδο σημαντικότητας στο οποίο δεν απορρίπτεται η υπόθεση ισότητας είναι περίπου $\alpha=0,005$, το οποίο είναι αρκετά χαμηλό. Συνεπώς, το δείγμα παρέχει μια ασφαλή ένδειξη ότι διαφέρουν τα ποσοστά των δειγμάτων των δύο ηλικιακών ομάδων των οποίων τα anti-HBs ευρίσκονται στο διάστημα 11-100.

Είναι αξιοσημείωτο ότι τα ποσοστά των δειγμάτων των δύο ηλικιακών ομάδων των οποίων τα anti-HBs ευρίσκονται στο τρίτο διάστημα, δηλ. 101-1000 είναι προφανώς σχεδόν ίσα, γεγονός που καθιστά την διενέργεια ελέγχου υποθέσεως ισότητας περιττή. Επίσης, για τον ίδιο λόγο, ίσως θα αναμενόταν ότι οι δύο εκτελεσθέντες έλεγχοι υποθέσεων έχουν το ίδιο αποτέλεσμα. Αυτό όμως δεν ισχύει, γιατί αν και η διαφορά των συγκρινόμενων ποσοστών είναι περίπου ίδια στις δύο περιπτώσεις (περίπου 6,5%), διαφέρει το αντίστοιχο «μέσο» ποσοστό p . Έτσι, για το διάστημα anti-HBs 11-100, η διαφορά αυτή είναι σαφώς πιο καθοριστική, γιατί το ποσοστό δειγμάτων είναι μικρότερο έναντι αυτού για το διάστημα anti-HBs 0-10 και για τις δύο ηλικιακές ομάδες, και συνεπώς το αντίστοιχο «μέσο» ποσοστό p είναι επίσης, χαμηλότερο και η τιμή του Z υψηλότερη.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί το ποσοστό αρνητικών δειγμάτων στον πληθυσμό αναφοράς είναι $p=0,25$ επομένως η έως τώρα αντιμετώπιση της Ηπατίτιδας Β δεν είναι απόλυτα αποτελεσματική. Προκειμένου να αξιοποιήσουμε τα αποτελέσματά μας για την επίτευξη καλύτερης αντιμετώπισης της Ηπατίτιδας Β, θα μπορούσαμε να συγκρίνουμε τις εξής δύο στρατηγικές:

1. *Εμβολιασμός όλου του πληθυσμού, χωρίς να προηγηθούν οι ανοσολογικές εξετάσεις:* Αν το κόστος ανά δόση εμβολίου είναι C_{dose} , και δεδομένου ότι απαιτούνται τρεις δόσεις ανά άτομο, το συνολικό κόστος εφαρμογής της εν λόγω στρατηγικής σε πληθυσμό N ατόμων είναι $N \cdot 3C_{\text{dose}}$.
2. *Ανοσολογικός έλεγχος και μετά εμβολιασμός μόνο των αρνητικών ατόμων:* Έστω ότι το κόστος για την πλήρη εξέταση ενός ατόμου είναι C_{test} . Δεδομένου ότι μόνο

ένα ποσοστό p των ατόμων θα διαγνωσθεί ως αρνητικό στον έλεγχο και θα εμβολιασθεί στην συνέχεια, το αναμενόμενο συνολικό κόστος εφαρμογής της εν λόγω στρατηγικής σε πληθυσμό N ατόμων είναι $N \cdot C_{\text{test}} + (Np) \cdot 3C_{\text{dose}}$.

Συνεπώς, η επιλογή της πιο αποδοτικής στρατηγικής προκύπτει βάσει σύγκρισης των ποσοτήτων $N \cdot 3C_{\text{dose}}$ και $N \cdot C_{\text{test}} + (Np) \cdot 3C_{\text{dose}}$. Συγκεκριμένα:

- A. Αν $N \cdot 3C_{\text{dose}} < N \cdot C_{\text{test}} + (Np) \cdot 3C_{\text{dose}}$, ή ισοδύναμα $3C_{\text{dose}} < C_{\text{test}} + 3p \cdot C_{\text{dose}}$ ή ισοδύναμα $(1-p)C_{\text{dose}} < 1/3C_{\text{test}}$, τότε πρέπει να υιοθετηθεί η στρατηγική εμβολιασμού όλου του πληθυσμού.
- B. Αντίθετα, αν ισχύει η συνθήκη $(1-p)C_{\text{dose}} > 1/3C_{\text{test}}$, τότε πρέπει να υιοθετηθεί η στρατηγική ανοσολογικού ελέγχου και μετά εμβολιασμού μόνο των αρνητικών ατόμων.

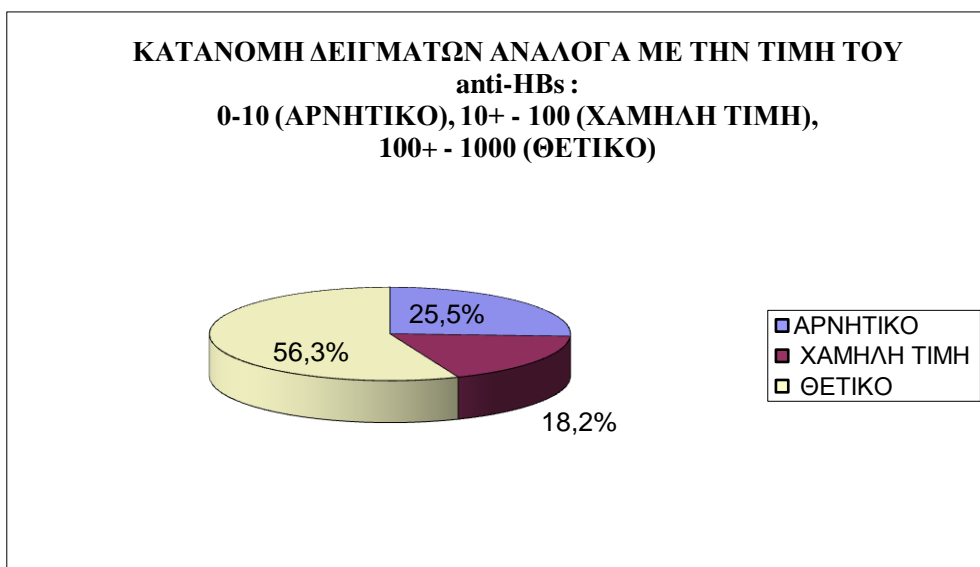
Η τρέχουσα τιμή κάθε δόσεως εμβολίου είναι $C_{\text{dose}} = 11,02$ €. Η τρέχουσα τιμή του κόστους ανά εξέταση είναι 9,51 €, ανεξαρτήτως του αν ελέγχεται anti-HBs, anti-HBc ή HBsAg.

Ως προς τους εργαστηριακούς προσδιορισμούς, διακρίνονται δύο δυνατές προσεγγίσεις:

- *Εκτέλεση σειράς τριών εξετάσεων για πλήρη έλεγχο της ανοσολογικής κατάστασης:* Οι τρέχουσες τιμές του κόστους εξετάσεων είναι 9,51 € για καθεμία από τις τρεις απαιτούμενες εξετάσεις, δηλαδή $1/3C_{\text{test}} = 9,51$ €. Επίσης, το ποσοστό p του συνολικού πληθυσμού που είναι αρνητικοί και στους τρεις δείκτες έχει ευρεθεί από την ανάλυση των δεδομένων μας ότι είναι $p=25,3\%$. Αυτό ισχύει διότι από τα 255 αρνητικά στο anti-HBs δείγματα, υπήρχαν δύο που είχαν θετικό HBsAg. Βάσει αυτών των τιμών για τις εμπλεκόμενες παραμέτρους, ισχύει η συνθήκη A, δηλ. $(1-p)C_{\text{dose}} < 1/3C_{\text{test}}$. Συνεπώς, είναι προτιμότερο να υιοθετηθεί η στρατηγική εμβολιασμού όλου του πληθυσμού αντί αυτής της πλήρους εξέτασεως προ του εμβολιασμού ως προς όλους τους δείκτες. Για την δεδομένη τιμή του κόστους εξετάσεων, το συμπέρασμα αυτό θα ισχύει όσο η τιμή κάθε δόσεως εμβολίου διατηρείται κάτω των 12,73 €.
- *Εκτέλεση ενός μόνο εργαστηριακού προσδιορισμού για έλεγχο αντισωμάτων anti-HBs:* Η προσέγγιση αυτή αναλύεται εναλλακτικά διότι οι άλλοι δύο

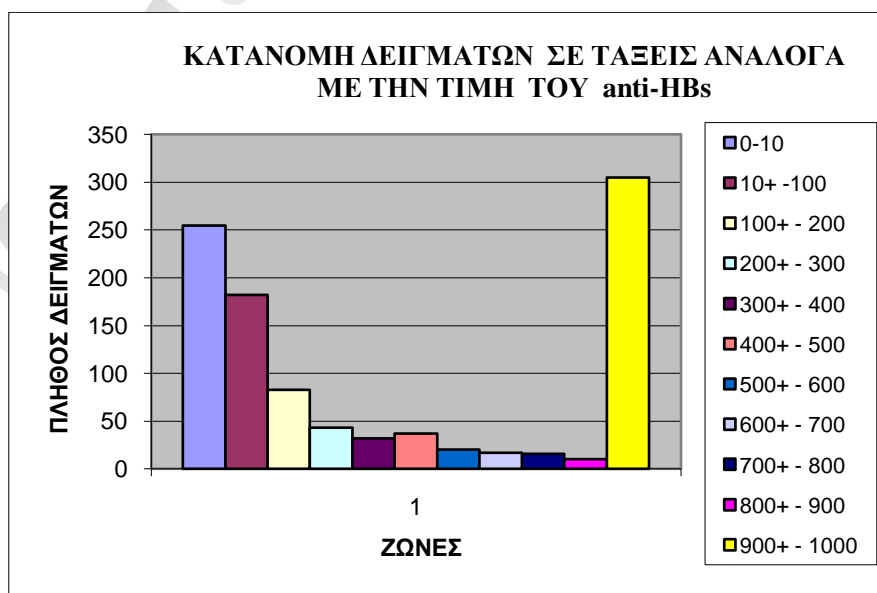
δείκτες HBsAg και anti-HBc είναι σπανιότερα θετικοί. Ισχύει στην προκειμένη περίπτωση ότι $1/3C_{\text{test}} = 3,17 \text{ €}$. Επίσης, το ποσοστό p του συνολικού πληθυσμού που είναι αρνητικοί στο anti-HBs έχει ευρεθεί από την ανάλυση των δεδομένων μας ότι είναι $p=25,5\%$. Συνεπώς, βάσει αυτών των τιμών για τις εμπλεκόμενες παραμέτρους, ισχύει η συνθήκη B, δηλαδή $(1-p)C_{\text{dose}} > 1/3C_{\text{test}}$. Συνεπώς, εάν κριθεί επαρκής ο έλεγχος αντισωμάτων μόνο (αντί του πλήρους ελέγχου της ανοσολογικής κατάστασης), τότε είναι προτιμότερο να υιοθετηθεί η στρατηγική εξετάσεως όλου του πληθυσμού προ του εμβολιασμού αντί της στρατηγικής εμβολιασμού όλου του πληθυσμού. Για την δεδομένη τιμή του κόστους εξετάσεως, το συμπέρασμα αυτό θα ισχύει όσο η τιμή κάθε δόσεως εμβολίου διατηρείται άνω των 4,25 €.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1

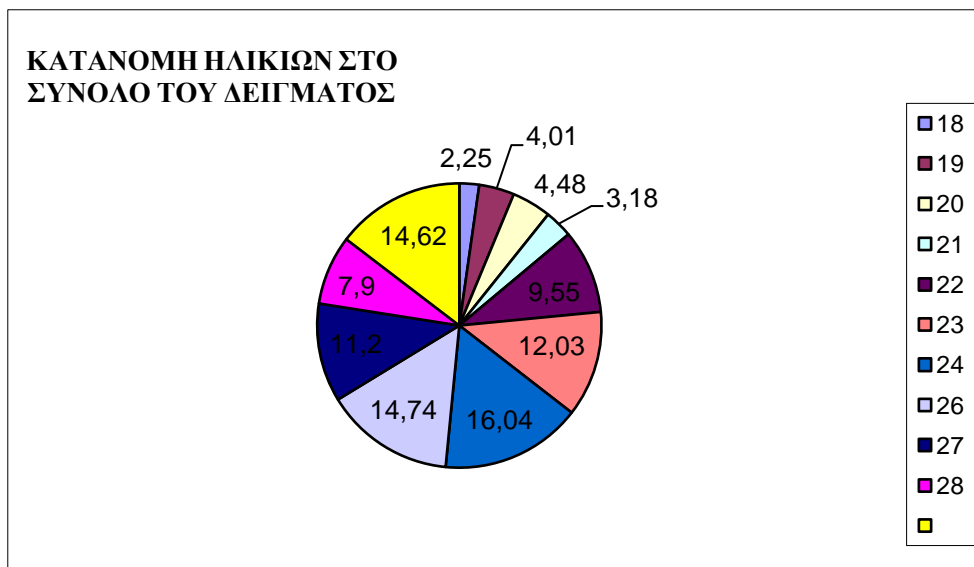


ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	1000
ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ anti-s	401,2
ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	426,17
ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑΣ	1,062

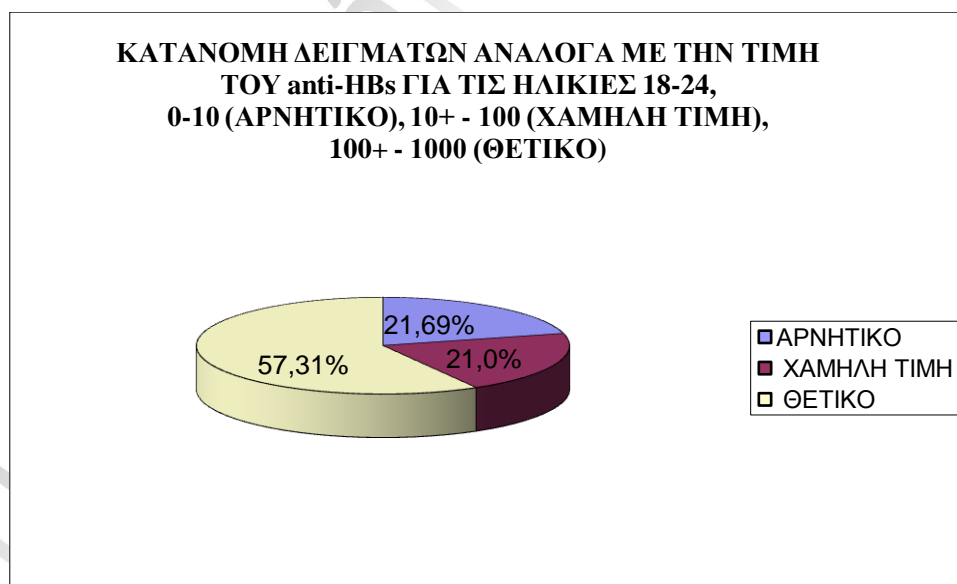
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3



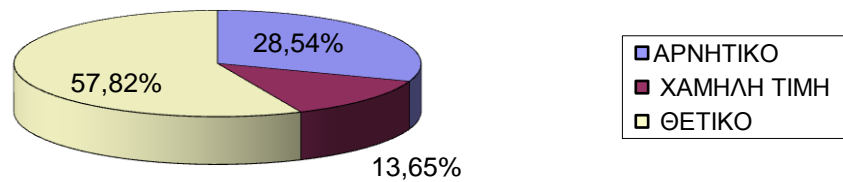
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4



ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ anti-s	406,3
ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	423,18
ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ	1,041
ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑΣ	

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 5

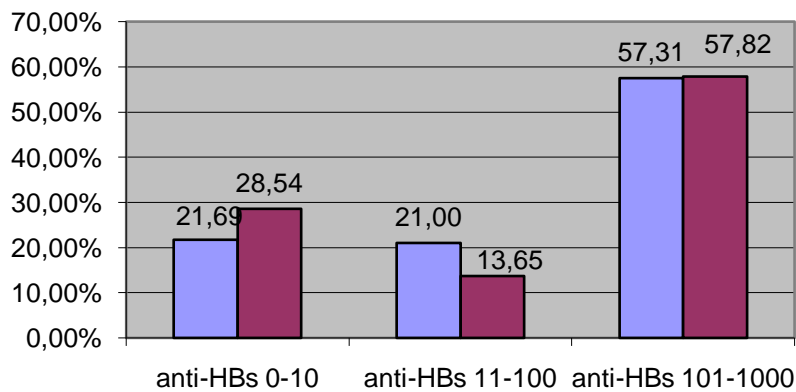
ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΙΜΗ ΤΟΥ
anti-HBs ΓΙΑ ΤΙΣ ΗΛΙΚΙΕΣ 25-28,
0-10 (ΑΡΝΗΤΙΚΟ), 10+ - 100 (ΧΑΜΗΛΗ ΤΙΜΗ),
100+ - 1000 (ΘΕΤΙΚΟ)



ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ anti-s	429,1
ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	437,70
ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ	1,020
ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑΣ	

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΠΟΣΟΣΤΩΝ ΓΙΑ anti-HBs
ΤΩΝ ΔΥΟ ΗΛΙΚΙΑΚΩΝ ΟΜΑΔΩΝ
18-24 και 25-28



17. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των εργαστηριακών προσδιορισμών που έγιναν στο δείγμα μας, ένα μεγάλο ποσοστό (25,5 %), βρέθηκε αρνητικό για αντισώματα anti-HBsAg, παρά το γεγονός ότι το εμβόλιο έχει συμπεριληφθεί στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών από το 1998. Από τα άτομα αυτά ορισμένα αναμένεται να ανήκουν στην κατηγορία των μη αποκρινόμενων στον εμβολιασμό ατόμων, ενώ άλλα είναι εμβολιασμένα άτομα που ο τίτλος αντισωμάτων τους έχει μειωθεί σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα. Οι υπόλοιποι είναι νεαρά άτομα που δεν έχουν εμβολιασθεί και που παραμένουν εκτεθειμένα έναντι της λοίμωξης HBV. Η διερεύνηση των λόγων για την μη διενέργεια εμβολιασμού δεν αποτελεί στόχο της παρούσας εργασίας. Σημειώνεται ότι το ποσοστό των αρνητικών ατόμων ήταν αρκετά μεγαλύτερο στην ομάδα ηλικίας 25-28 ετών σε σχέση με τις μικρότερες ηλικίες 18-24 ετών.

Το δεύτερο εύρημα αφορά στον επιπολασμό του αντιγόνου HBsAg του οποίου παρατηρούμε περαιτέρω μείωση μετά την εφαρμογή του εμβολιαστικού προγράμματος. Ο επιπολασμός του HBsAg στο δείγμα μας υπολογίστηκε στο 0,1 %. Όσον αφορά στον επιπολασμό του αντιγόνου anti-HBc στο δείγμα μας, ως δείκτη παλαιάς λοίμωξης, εκτιμήθηκε στο 0,99 %. Παρατηρείται επομένως σαφής μείωση τόσο στην χρονιότητα όσο και στην έκθεση στον ιό. Σχετικά με τους τίτλους των αντισωμάτων, το 56,3% των δειγμάτων έχει αναπτύξει υψηλούς τίτλους αντισωμάτων, γεγονός που υποδεικνύει πολύ καλή ανοσιακή απόκριση στο εμβόλιο. Ένα ποσοστό της τάξεως του 18,2 % ανέπτυξε τίτλους αντισωμάτων μεταξύ 10 και 100 IU/L. Τίτλος αντισωμάτων αυτού του επιπέδου θεωρείται ότι δεν παρέχει επαρκή αντισωματική προστασία σε εργαζόμενους στο χώρο της υγείας, ωστόσο για τον γενικό πληθυσμό θεωρείται επαρκής αντισωματική προστασία.

Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας επιβεβαιώνουν τη μεγάλη μείωση του επιπολασμού της ηπατίτιδας Β στην χώρα μας μετά την εφαρμογή του εμβολιασμού. Αυτό γίνεται φανερό από την σύγκριση με τα αποτελέσματα παλαιότερων ερευνών σε νεοσυλλέκτους των ενόπλων δυνάμεων. Σύμφωνα με τις μελέτες αυτές ο επιπολασμός το 1973 ήταν 3,9 %, το 1980 ήταν 3,4 %, το 1986 ήταν 0,9 % και το 1998 ήταν 0,95 % . Σε μελέτη που έγινε σε νεοσύλλεκτους άνδρες του στρατού ξηράς το 2003 ο επιπολασμός του HBsAg εκτιμήθηκε σε 0,32 % (*Stamouli et al 1999, German et al 2006*). Η μείωση αυτή άρχισε από το 1980 εν

μέρει ως συνέπεια της βελτίωσης των συνθηκών υγιεινής και των κοινωνικοοικονομικών παραμέτρων και συνεχίστηκε λόγω της εφαρμογής του εμβολιαστικού προγράμματος. Ως δείκτες επιτυχίας του εμβολιαστικού προγράμματος θεωρούνται:

- α) η μείωση των περιστατικών οξείας ηπατίτιδας
- β) η μείωση του ποσοστού θανάτων που αποδίδονται στην κίρρωση και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και
- γ) η μείωση του επιπολασμού του HBsAg στον εμβολιασμένο πληθυσμό (*Namgyal 2001*)

Ο προσδιορισμός των δεικτών της ηπατίτιδας Β που έγινε στο δείγμα μας εκτιμά εμμέσως και την εμβολιαστική κάλυψη για την ηλικιακή ομάδα των 18-28 ετών. Εμβολιαστική κάλυψη για κάθε εμβόλιο είναι το ποσοστό των ατόμων που είναι εμβολιασμένα. Υψηλή εμβολιαστική κάλυψη οδηγεί σε υψηλή συλλογική ανοσία που με τη σειρά της οδηγεί σε μείωση της αντίστοιχης νοσηρότητας και θνησιμότητας. Άρα η εμβολιαστική κάλυψη είναι υψηλός στόχος Δημόσιας Υγείας. Το ποσοστό εμβολιαστικής κάλυψης στην παρούσα εργασία εκτιμάται σε 73,8 % υπολείπεται όμως σημαντικά από τον στόχο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, που είναι ποσοστό μεγαλύτερο από 90 %. Πολλές χώρες αναφέρουν εμβολιαστική κάλυψη της τάξεως του 80-90%, όμως το ποσοστό συνήθως αυτό υπερεκτιμάται διότι οι εκτιμήσεις βασίζονται σε αρχεία ασθενών, καταγραφές από βιβλιάρια υγείας παιδιών και προσωπικές συνεντεύξεις, όπου ο ερωτώμενος απαντά αν έχει εμβολιασθεί και με πόσες δόσεις.

Στην Ελλάδα δεν γίνεται συστηματική και συνεχής καταγραφή της εμβολιαστικής κάλυψης του πληθυσμού, ενώ τα διαθέσιμα στοιχεία προέρχονται από μελέτες που δεν δίνουν συγκρίσιμα μεταξύ τους αποτελέσματα. Οι μελέτες αυτές επισημαίνουν ένα σημαντικό ποσοστό μη εμβολιασμένων ή ελλιπώς εμβολιασμένων παιδιών, που μπορεί να φθάνει και στο 30 %. Το Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού έχει εκπονήσει δύο μελέτες πανελλαδικής εμβέλειας, το 1998 και το 2001. Σε σχετικές μελέτες που διενεργήθηκαν σε παιδιά που εγγράφηκαν στην Α' δημοτικού, σε όλα τα δημόσια σχολεία των δήμων Νεάπολης, Πολίχνης και Συκεών του πολεοδομικού συγκροτήματος της Θεσσαλονίκης, στον νομό Αργολίδας και στην Κεντρική Ελλάδα διαπιστώθηκε ότι το 74% των παιδιών ήταν πλήρως εμβολιασμένο έναντι της ηπατίτιδας Β. Οι πληροφορίες συγκεντρώθηκαν από τα βιβλιάρια υγείας και τις κάρτες εμβολιασμού άλλων κρατών για τα παιδιά των μεταναστών (*Bitsori et al,*

Γαβανά και συν 2005, Tsiriga et al 2009). Επίσης σημειώνεται ότι ένας σημαντικός αριθμός εμβολιαστικών δόσεων δεν διενεργείται. Το ποσοστό απώλειας δόσεων στην Ελλάδα είναι 25 % (Κωβαίου και Ρουμελιώτη 2007) και όπως έχει δείξει η εμπειρία ο αριθμός των ατόμων που κάνουν όλες τις δόσεις του εμβολίου μειώνεται καθώς αυξάνεται ο αριθμός των δόσεων (Poland 2001). Επιπλέον παρατηρήθηκε σημαντική καθυστέρηση στην έναρξη του εμβολιασμού και την ολοκλήρωση της πρωτογενούς σειράς, αφού μόλις το 20% των παιδιών είχαν εμβολιαστεί με 3 δόσεις μέχρι την ηλικία των 12 μηνών. Τα ποσοστά κάλυψης με 3 δόσεις εμβολίου για ηπατίτιδα Β ήταν παρόμοια σε όλα τα γεωγραφικά διαμερίσματα, σε αστικές και αγροτικές περιοχές (Μιχαήλ και συν, Παναγιωτόπουλος και συν 2002, Παναγιωτόπουλος και συν 2006, Τσερμενίδης και συν 2007). Για τις ειδικές ομάδες του πληθυσμού η εικόνα ποικίλει. Η εμβολιαστική κάλυψη των Ελλήνων Μουσουλμάνων υπολείπεται σε μικρό βαθμό ή είναι παρόμοια με αυτή του γενικού πληθυσμού, των μεταναστών υπολείπεται σε μέτριο ή μεγάλο βαθμό, ενώ ο εμβολιασμός των Ρομά παρουσιάζει πολύ μεγάλες ελλείψεις. Οι εμβολιασμοί των ενηλίκων καθώς και των ομάδων υψηλού κινδύνου βρίσκονται επίσης σε χαμηλά επίπεδα.

Όσον αφορά στους εργαζόμενους στον χώρο της υγείας, σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε στο Γενικό Περιφερειακό Νοσοκομείο "Σωτηρία" στην Αθήνα, διαπιστώθηκε ότι μόνο ότι το 57,1 % του προσωπικού είχε εμβολιαστεί κατά της ηπατίτιδας Β και ότι το μεγαλύτερο ποσοστό από αυτούς που είχαν εμβολιαστεί εργαζόνταν κυρίως σε χειρουργικά τμήματα (Rachiotis et al 2005). Μελέτη σε φοιτητές νοσηλευτικής εκτιμά την εμβολιαστική κάλυψη σε 65,7 % (Noula et al 2008). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 57,5 % είναι συνεπείς στις επαναληπτικές δόσεις του εμβολίου της ηπατίτιδας Β, ενώ το 42,5 % δεν είναι.

Το ποσοστό εμβολιαστικής κάλυψης υπολείπεται του στόχου και σε άλλες χώρες. Το επίπεδο εμβολιαστικής κάλυψης σε φοιτητές της ιατρικής στο Ιράν, δέκα έτη μετά την έναρξη του σχετικού εμβολιαστικού προγράμματος, ήταν 71,7% , στη Σαουδική Αραβία 72 % (Panhotra et al 2005) στις ΗΠΑ 75 % (Simard et al 2007), στο Σίδνεϋ 56 %, στο Λονδίνο 33 %, στη Σουηδία 40 % (Dannetun et al 2006) και στην Αίγυπτο 16 % (Talaat et al 2003). Στη Γερμανία σε έρευνα που έγινε σε εθνικό επίπεδο σε ενήλικες, διαπιστώθηκε ότι η εμβολιαστική κάλυψη ήταν 29,6 % στον γενικό πληθυσμό και 58,2 % σε ομάδες στόχους για ηπατίτιδα Β. Ιδιαίτερα χαμηλά

ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης παρατηρήθηκαν στους επαγγελματίες υγείας (69,5 %). Επίσης διαπιστώθηκε ότι η γνώση για τους κινδύνους και τους τρόπους μετάδοσης ήταν πολύ χαμηλότερη του αναμενομένου (Schenkel K et al 2008). Στην Κίνα η εμβολιαστική κάλυψη από 70,7% το 1997 ανήλθε σε 89,9 % το 2003 (Cui et al 2006). Στη Σουηδία μόνο το 40% των επαγγελματιών υγείας ανέφερε τρεις δόσεις εμβολίου ενώ το 21% δεν έχει εμβολιασθεί. Στην Ιταλία η εμβολιαστική κάλυψη εκτιμήθηκε σε 85,3% σε επαγγελματίες υγείας, παρατηρούνται όμως διαφορές μεταξύ Βορείου και Νοτίου Ιταλίας (Stroffolini et al 2008). Σε μελέτη που έγινε στο Δουβλίνο τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 83 % του νοσηλευτικού προσωπικού είχε καλυφθεί επαρκώς από τις δόσεις του εμβολίου, το 93% πίστευε ότι είχε αντισώματα, ενώ μόνο το 14% ήξερε ακριβώς τον τίτλο των αντισωμάτων του. Πολλές έρευνες αναφέρουν τους λόγους για τους οποίους το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό δεν εμβολιάζεται. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην Ισπανία, το 17,9 % αποφεύγει να λαμβάνει φαρμακευτικές ουσίες ακόμη και αν πρόκειται για εμβόλιο, το 17% δεν έχει εμπιστοσύνη στην αποτελεσματικότητα των εμβολίων και το 16,8% φοβάται για τις παρενέργειες του εμβολίου (Jimenez-Garcia et al 2006). Όσον αφορά στον γενικό πληθυσμό, σύμφωνα με έρευνα που διενεργήθηκε το 2006, με χορηγό την Sanofi Pasteur-MSD, σε πέντε ευρωπαϊκές χώρες (Γαλλία, Γερμανία, Ιταλία, Ισπανία και Μεγάλη Βρετανία) και σε άτομα ηλικίας 14-17 ετών, οι παρενέργειες του εμβολίου (24%) και ο φόβος της ένεσης (31%) είναι οι κυριότεροι λόγοι που αποτρέπουν από τον εμβολιασμό τα νεαρά άτομα. Σημαντική είναι και η έλλειψη ενημέρωσης, η οποία οδηγεί σε εσφαλμένες αντιλήψεις, όπως «η ασθένεια αντιμετωπίζεται εύκολα» (9%), «δεν αισθάνομαι ότι έχω κίνδυνο προσβολής από τον ιό» (6%), «δεν είναι όλοι οι εμβολιασμοί απαραίτητοι» (9%) (Viral Hepatitis Prevention Board 2007). Το 2005 διενεργήθηκε με την χορηγία της Glaxo Smith Kline Biologicals έρευνα ώστε να διαπιστωθεί ο ρόλος των μητέρων σχετικά με την τήρηση των υποχρεωτικών εμβολιασμών. Η έρευνα περιελάμβανε χώρες από την Αμερική και την Ασία, και όπως διαπιστώθηκε σε περισσότερο από το 50% των περιπτώσεων, οι μητέρες είναι εκείνες που αποφασίζουν για τον εμβολιασμό των παιδιών τους (Viral Hepatitis Prevention Board 2007).

Οι παράγοντες που προσδιορίζουν την επιδημιολογία στις μέρες μας είναι τα ταξιδιωτικά ήθη και συνήθειες, τα μεταναστευτικά ρεύματα και οι νέες οδοί

μετάδοσης. Σε πολλές μελέτες έχει καταγραφεί υψηλό ποσοστό επιπολασμού του HBsAg στους μετανάστες ενώ αντίστοιχα είναι και αυτά που αφορούν στην Ελλάδα (Elefsiniotis et al 2009). Επιπλέον, η Κεντρική και Βόρεια Ευρώπη, περιοχές που στο παρελθόν παρουσιάζονταν χαμηλά ποσοστά ενδημικότητας, μετά την ευρεία μετανάστευση των τελευταίων δεκαετιών από τα Βαλκάνια και την Ανατολική Ευρώπη αντιμετωπίζουν πλέον και αυτές σημαντικό πρόβλημα νοσηρότητας. Αξίζει ακόμη να επισημάνουμε ότι στους μετανάστες-φορείς του ιού υπάρχει διαφοροποίηση και ως προς τον γονότυπο του ιού, άρα η αλλαγή στα επιδημιολογικά δεδομένα αφορά και στην ανταπόκριση στη θεραπεία και στη διαφοροποίηση ως προς την εξέλιξη της νόσου.

Η ηπατίτιδα Β αποτελεί αναμφισβήτητο πρόβλημα Δημόσιας Υγείας, γιατί έχει τέτοιο χαρακτήρα και έκταση (αριθμός προσβαλλόμενων ατόμων-συνέπειες-θάνατος) ώστε να επιλύεται μόνο με συστηματική και οργανωμένη κοινωνική δράση. Είναι απαραίτητο οι κυβερνητικές αρχές να πρωτοστατήσουν στην υιοθέτηση εθνικών στρατηγικών για την ευαισθητοποίηση και ενημέρωση του κοινού, την προληπτική εξέταση, τη διάγνωση, τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου, την εφαρμογή του εμβολιαστικού προγράμματος σε όλα τα παιδιά και την επέκτασή του στους ενήλικες και τις ομάδες υψηλού κινδύνου. Ο εμβολιασμός νηπίων, παιδιών και εφήβων που έχει εφαρμοσθεί προστατεύει τις μελλοντικές γενεές από την λοίμωξη αλλά αν δεν γίνουν προσπάθειες να εμβολιασθούν και οι ενήλικες η εξάλειψη της μετάδοσης θα χρειασθεί άλλα 20 χρόνια για να ελεγχθεί (CDC 2002). Είναι απαραίτητο να αποφευχθεί το λάθος του εφησυχασμού και της έλλειψης επιδημιολογικής εποπτείας στις υπηρεσίες υγείας λόγω της ραγδαίας μείωσης των κρουσμάτων, καθώς και η στροφή του ενδιαφέροντος σε νέα νοσήματα που προκύπτουν και την αντιμετώπιση αυτών. Η προώθηση της συλλογικής ανοσοποίησης του πληθυσμού με την εμβολιαστική κάλυψη καθώς και των πληθυσμών που παραδοσιακά δεν είχαν πρόσβαση στα εμβόλια αναμένεται να βελτιώσει το επιδημιολογικό προφίλ της Ελλάδας και να περιορίσει τη διασπορά της νόσου.

Τον Ιούνιο του 2007, στην αναφορά ευρωπαϊκής επιτήρησης που δημοσιεύθηκε από την ECDC, τονίζεται η μεγάλη ετερογένεια στη διαθεσιμότητα και την ποιότητα των δεδομένων για την ηπατίτιδα Β στις Ευρωπαϊκές χώρες.

Συνεπώς πρέπει να δημιουργηθεί ένα κοινό σύστημα συλλογής πληροφοριών που θα μετρούν το φορτίο της νόσου, τόσο της οξείας όσο και της χρόνιας μορφής της, ώστε να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα δημόσιας υγείας. Η επιδημιολογική επιτήρηση στοχεύει στην εκτίμηση των διαχρονικών τάσεων της επίπτωσης της νόσου, τη μέτρηση της συχνότητας νέων κρουσμάτων οξείας ηπατίτιδας Β, στον εντοπισμό ομάδων υψηλού κινδύνου και στην αξιολόγηση των πολιτικών πρόληψης (WHO 2002, Lavanchy 2004). Το τρέχον πρόγραμμα επιδημιολογικής επιτήρησης στην Ελλάδα τέθηκε σε εφαρμογή το 2003 (3172/2003 ΦΕΚ 197) και συνάδει με τις σχετικές οδηγίες 2002/253/EC και 2119/98EC του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου.

Η ηπατίτιδα Β προσβάλλει εκατομμύρια ανθρώπους και επιβαρύνει την κοινωνία συνολικά. Η επιτυχής αντιμετώπισή της άπτεται διαφορετικών τομέων πολιτικής. Τόσο η πολιτική για την υγεία όσο και οι πολιτικές για την απασχόληση, την οικογένεια, τη νεολαία, τις ατομικές ελευθερίες και τη μετανάστευση πρέπει να εναρμονιστούν προκειμένου να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά και απαιτείται η συνεργασία όλων των πολιτικών και κοινωνικών φορέων, των κυβερνητικών αρχών, της ιατρικής και επιστημονικής κοινότητας και των ενώσεων ασθενών, με επιπλέον στόχο και την βελτίωση της ποιότητας ζωής όσων έχουν ήδη προσβληθεί από την ασθένεια.

18. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

Μέχρι σήμερα έχουν γίνει πολύ σημαντικά και αποτελεσματικά βήματα για τον έλεγχο της ηπατίτιδας Β και των συνεπειών της σε παγκόσμιο επίπεδο. Ο επιπολασμός της νόσου έχει μειωθεί στις ανεπτυγμένες χώρες σε μεγάλο βαθμό, χάρη στη διαθεσιμότητα του εμβολίου, την αυξανόμενη γνώση σχετικά με τη μετάδοση του ιού, τον συστηματικό έλεγχο των εγκύων γυναικών και των αιμοδοτών, τον έλεγχο του αίματος και των παραγώγων του και τον έλεγχο δωρητών ιστών και οργάνων, μέτρα που αποτελούν πλέον κανόνα για οποιοδήποτε εθνικό πρόγραμμα πρόληψης της νόσου (*Hesham et al 2009*). Ωστόσο η εκρίζωση της νόσου δεν είναι ακόμη εφικτή σε πλήρη βαθμό εξαιτίας των ιδιαιτεροτήτων της. Ο ιός της ηπατίτιδας Β είναι ιδιαίτερα απρόβλεπτος και επανενεργοποιείται μετά από πολλά χρόνια παραμονής σε λανθάνουσα κατάσταση (*Andre 2004*). Οι μελλοντικοί στόχοι για τον έλεγχο της HBV λοίμωξης σχετίζονται με τον ιό, τις οδούς μετάδοσης, τη θεραπεία και τον εμβολιασμό.

18.1 Μελλοντικοί στόχοι που σχετίζονται με τον ιό

- ο ακριβής καθορισμός του επιπολασμού της κρυπτικής ηπατίτιδας στον πληθυσμό καθώς και η περαιτέρω μελέτη της κλινικής της εξέλιξης
- η διαρκής μελέτη του γονιδιώματος του ιού δεδομένου ότι ανακαλύπτονται νέοι γονότυποι και υπότυποι
- ο συνεχής έλεγχος για τυχόν αλλαγές στην συχνότητα εμφάνισης των μεταλλαγών ή για εμφάνιση νέων
- η μελέτη για τον προσδιορισμό του υποδοχέα του ιού στο ηπατοκύτταρο
- η ανάπτυξη ευαίσθητων μοριακών τεχνικών για άμεσο ποσοτικό προσδιορισμό του cccDNA στον ηπατικό ιστό και τεχνικών για την μελέτη της δυναμικής της χρωματίνης που θα μας αποκαλύψουν πολλά στοιχεία για την χρόνια φορεία του ιού.
- η έρευνα σχετικά με το cccDNA του ιού, την μοριακή βάση της σταθερότητάς του, την ταυτοποίηση των κυτταρικών πρωτεϊνών που εμπλέκονται στη μετατροπή του rcDNA σε cccDNA, την ταυτοποίηση των πρωτεϊνών και των μεταβολικών οδών που επηρεάζουν το πλήθος των αντιγράφων του cccDNA στον πυρήνα των ηπατοκυττάρων στις διαφορετικές κατηγορίες

ασθενών και οι μελέτες σύγκρισης της δομής του ανοιχτού cccDNA που μεταγράφεται, με την δομή του ανενεργού cccDNA. Όλα αυτά μπορεί να ανοίξουν νέους ορίζοντες για τούς θεραπευτικούς στόχους (Levrero et al 2009)

- η διερεύνηση της σημασίας του γονοτύπου στην εξέλιξη και τη βαρύτητα της νόσου καθώς και στην ανταπόκριση στη θεραπεία (Guettouche 2004, Ayano et al 2007)
- η διερεύνηση των μεταλλαγμένων στελεχών για το γονίδιο S, η κλινική και η επιδημιολογική τους σημασία και η σχέση τους με την αποτελεσματικότητα του εμβολίου. Για τα στελέχη αυτά εκφράζεται η ανησυχία ότι μπορεί να πολλαπλασιάζονται παρουσία του anti-HBs που προέρχεται είτε από εμβόλιο είτε από χορήγηση HBIG. Τα διαφεύγοντα στελέχη θα αποτελέσουν αντικείμενο έρευνας στο μέλλον ώστε να εξασφαλιστούν στρατηγικές εμβολιασμού και μετα-μεταμοσχευτικής προφύλαξης και να αποφευχθεί η διασπορά τους και η αύξηση του επιπολασμού τους (Cooreman et al 2001)
- η περαιτέρω μελέτη των σχέσεων ιού-ξενιστή. Ποιοί παράγοντες πυροδοτούν την αντίδραση του οργανισμού για εξάλειψη του ιού μετά από μήνες ή και χρόνια και γιατί δεν συμβαίνει αυτό σε όλους τους ασθενείς.

18.2 Μελλοντικοί στόχοι που σχετίζονται με την θεραπεία

- *Βελτιώσεις και αλλαγές στην θεραπευτική αντιμετώπιση των χρόνιων φορέων:*
Οι χρόνιοι φορείς της ηπατίτιδας B είναι μια ετερογενής ομάδα πασχόντων που δεν έχουν όλοι την ίδια αντιμετώπιση. Οι αποφάσεις για θεραπεία είναι εξατομικευμένες, αφού η εξέλιξη της λοίμωξης είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης ανάμεσα στο ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή και τον πολλαπλασιασμό του ιού. Οι υπάρχουσες θεραπείες δεν εκριζώνουν την ηπατίτιδα B. Το κλινικό όφελος από αυτές είναι ότι έχουν την ικανότητα να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου και να καταστέλλουν τον ιικό πολλαπλασιασμό. Οι θεραπείες διαφέρουν ως προς τη διάρκεια, την αποτελεσματικότητα, τις παρενέργειες, την ανάπτυξη φαρμακοαντοχής και το κόστος. Στόχος του μέλλοντος είναι η αποτελεσματικότερη και μικρότερου κόστους αντιική θεραπεία, με όσον το δυνατόν λιγότερες παρενέργειες αφού

πολλοί ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία εφ' όρου ζωής, καθώς και η αντιμετώπιση της φαρμακοαντοχής.

- *Επαναπροσδιορισμός των κριτηρίων επιλογής ενός ασθενούς για χορήγηση θεραπείας:* Τα κριτήρια χορήγησης θεραπείας μέχρι τώρα είναι η ηλικία, τα επίπεδα ALT, τα ιστολογικά δεδομένα και η κατάσταση αντιγόνου HBeAg. Μελλοντικά θα χρειαστεί επαναπροσδιορισμός σε κριτήρια που θα βασίζονται στον γονότυπο και το ιικό φορτίο, αφού οι πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα χαμηλά επίπεδα ιαιμίας και η ορομετατροπή δεν εξασφαλίζουν πάντοτε την καλή εξέλιξη της νόσου.

Όσον αφορά στην κατάσταση του αντιγόνου HBeAg, η ηπατική νόσος μπορεί να εξελιχθεί ακόμη και μετά την κάθαρση του HBeAg και ορομετατροπή σε anti-HBe. Η μελέτη των Yuen et al (Yuen et al 2005) που αφορά 3.233 κινέζους ασθενείς με HBV λοίμωξη έδειξε ότι ενώ η μέση ηλικία ορομετατροπής ήταν τα 35 έτη, η μέση ηλικία εκδήλωσης επιπλοκών ήταν τα 57 έτη. Το 73,3% των ασθενών με επιπλοκές ήταν anti-HBe θετικοί. Η ορομετατροπή αυτή έχει βρεθεί ότι είναι ακόμη λιγότερο αποτελεσματική όταν επιτυγχάνεται μέσω της θεραπείας.

Όσον αφορά το ιικό φορτίο δυο πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι το 25% ως 44% των ασθενών με επιπλοκές είχαν επίπεδα HBV-DNA μικρότερα του 10^4 copies/mL. Η μελέτη κοορτής REVEAL (Risk Evaluation of Viremia Elevation and Associated Liver Disease) επιβεβαιώνει ότι ασθενείς με επίπεδα ιαιμίας μεταξύ 300 και 10^4 copies/mL έχουν πιθανότητα εμφάνισης κίρρωσης. Από την μελέτη αυτή επίσης επιβεβαιώνεται ότι μια τιμή HBV-DNA της τάξεως των 10.000 copies/mL ή μεγαλύτερη σχετίζεται με την εξέλιξη τόσο σε κίρρωση όσο και σε ΗΚΚ ανεξάρτητα από την κατάσταση του αντιγόνου HBeAg.

Τέλος όσον αφορά στις τρανσαμινάσες, διαπιστώθηκε ότι ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα ALT μπορεί να αναπτύξουν κίρρωση και ΗΚΚ στην φάση ανοσοανοχής. (Chen et al 2007, Chen et al 2008, Enriquez et al 2007).

- *Εφαρμογή της ανοσοθεραπείας:* Εφαρμογή θεραπευτικού εμβολιασμού με ειδικά εμβόλια που περιέχουν μονοκλωνικά αντισώματα με στόχο την ανοσιακή απόκριση των CD4+ and CD8+ T-λεμφοκυττάρων και την επαγωγή

των κυττοκινών, με αποτέλεσμα τον έλεγχο του ιικού πολλαπλασιασμού (Yasuteru et al 2009, Karayiannis 2003, Maini and Schurich 2010).

- *Εφαρμογή νέων θεραπειών όπως :*
 - *χορήγηση antisense νουκλεοτιδίων, που είναι συνθετικά μόρια τα οποία συνδέονται με συμπληρωματικές αλληλουχίες mRNA και εμποδίζουν την μετάφραση τους*
 - *χορήγηση ριβονουκλεϊνικών ενζύμων, που βρίσκονται στην φάση II των κλινικών δοκιμών, τα οποία έχουν την ιδιότητα της αποκοπής σε επιλεγμένες περιοχές, όπως πχ στο RNA της πρωτεΐνης X*
 - *χορήγηση συνθετικής πρωτεΐνης που εμποδίζει τον σχηματισμό του πυρηνοκαψιδίου και συνεπώς τον πολλαπλασιασμό του ιού*
- *προσδιορισμός των κριτηρίων για χορήγηση θεραπείας στα παιδιά*

18.3 Μελλοντικοί στόχοι που σχετίζονται με τις οδούς μετάδοσης

- η σαφής, συνεχής και πλήρης ενημέρωση των πολιτών για τη λοίμωξη, τους τρόπους μετάδοσης, τις συμπεριφορές υψηλού κινδύνου, την πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπεία της ηπατίτιδας B
- η εντατικότερη προσπάθεια προσέγγισης των ομάδων υψηλού κινδύνου και η μείωση των περιστατικών οξείας ηπατίτιδας B στις ομάδες αυτές
- ο περιορισμός της διασποράς από περιγεννητική μετάδοση και μετάδοση στην παιδική ηλικία

18.4 Μελλοντικοί στόχοι που σχετίζονται με τον εμβολιασμό

- η επέκταση του εμβολιαστικού προγράμματος και στις χώρες που υπολείπονται
- η διαχείριση των μη ανταποκρινομένων στον εμβολιασμό ατόμων. Μελλοντικές βελτιώσεις στην αντιγονικότητα του εμβολίου θα επιφέρουν θετικά αποτελέσματα στην ανοσιακή απόκριση των μη αποκρινόμενων και των ανοσοκατεσταλμένων ασθενών. Ήδη προς της κατεύθυνση αυτή έχει

χρησιμοποιηθεί ως συστατικό του εμβολίου το 3-deacylated-monophosphoryl-lipid A καθώς και ένα φυσικό μόριο σαπωνίνης από την *Quillaja saponaria*, που υποβοηθούν την καλύτερη ανοσιακή απόκριση (Chen 2009). Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι οι μη αποκρινόμενοι στο εμβόλιο της ηπατίτιδας B αποκρίνονται στο συνδυασμένο εμβόλιο ηπατίτιδας A και B Twinrix, χορηγούμενο σε χρόνο 0,1 και 6 μήνες (Cardell et al 2008, Marshal et al 2007).

- η περαιτέρω διερεύνηση για την αναγκαιότητα χορήγησης αναμνηστικών δόσεων (Banatvala and Van Damme 2003, Lu et al 2008)
- η επέκταση της εμβολιαστικής κάλυψης των ενηλίκων
- η περαιτέρω διερεύνηση για το αν θα πρέπει να χορηγείται μαζικά μια εμβολιαστική δόση κατά την στιγμή της γέννησης σε όλες τις χώρες ανεξάρτητα από την ενδημικότητα της νόσου. Σύμφωνα με στοιχεία του CDC, στις χώρες με ενδημικότητα χρόνιας λοίμωξης μικρότερη από 8 %, ο μαζικός εμβολιασμός νεογνών μπορεί να μειώσει τη θνησιμότητα από την ηπατίτιδα B και τις επιπλοκές της κατά 10-20 % επιπλέον, σε σύγκριση με το ισχύον εμβολιαστικό πρόγραμμα (CDC 2008)
- η εφαρμογή του προγράμματος μαζικού εμβολιασμού και στις χώρες χαμηλής ενδημικότητας, λόγω των μεγάλων μεταναστευτικών ρευμάτων που παρατηρούνται σε παγκόσμια κλίμακα (Martin and Marshal 2004)
- η διατήρηση υψηλού επιπέδου εμβολιαστικής κάλυψης με την ενημέρωση του πληθυσμού. Ειδικότερα, πρέπει να δοθεί έμφαση στην ενημέρωση των νεαρών γονιών, ώστε να μην υποεκτιμούν τον κίνδυνο όταν πρόκειται να αποφασίσουν ποιά εμβόλια θα πρέπει να χορηγηθούν στα παιδιά και να μην παραλείπονται εμβολιαστικές δόσεις
- οι τεχνικές βελτιώσεις του εμβολίου που επιτρέπουν την διατήρησή του εκτός ψυγείου ώστε να μπορεί να μεταφερθεί ευκολότερα και σε απομακρυσμένες περιοχές. Τα εμβόλια αυτά ήδη προωθούνται από την UNICEF από το 2002 (Hipgrave et al 2006)
- μελλοντικό θέμα έρευνας αποτελεί και η ανοσιακή μνήμη των ατόμων που εμβολιάζονται και που ενώ αρχικά αναπτύσσουν αντισώματα, ο τίτλος των αντισωμάτων τους μειώνεται σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα

- η έρευνα σχετικά με τους προσδιοριστικούς παράγοντες της διάρκειας της εμβολιαστικής κάλυψης όπως η ηλικία κατά τον εμβολιασμό, το φύλο, το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ εμβολιασμού και ανοσιακής απόκρισης, το μέγεθος του τίτλου των αντισωμάτων που αναπτύσσονται και το είδος του εμβολίου
- η διατήρηση υψηλού επιπέδου εμβολιαστικής κάλυψης στους εργαζόμενους στον χώρο της υγείας

Η εκρίζωση μιας ασθένειας είναι εφικτή όταν η στρατηγική που ακολουθείται λαμβάνει υπ' όψιν βιολογικά χαρακτηριστικά, κόστη και οφέλη, κοινωνικές και πολιτικές συνθήκες. Στο συνέδριο στην Ατλάντα το 1998 σχετικά με την ηπατίτιδα Β, διατυπώθηκε η άποψη ότι η εκρίζωσή της είναι εφικτή και ότι θα πρέπει να γίνει με ανοσοποίηση του πληθυσμού για πολλές γενεές, επεκτείνοντας έτσι το αρχικό χρονικό πλαίσιο εκρίζωσης κατά πολύ, σε σχέση με τον στόχο των 15 ετών που είχε αρχικά οριστεί. Επίσης από οικονομική άποψη (δεδομένα από μελέτες κόστους – ωφέλειας) θεωρείται ο πρώτος στόχος για εφαρμογή μέτρων εκρίζωσης. Εκτός από την ανοσοποίηση, απαιτείται διαρκής και συνειδητή δέσμευση των διεθνών οργανισμών, των κρατών, των μη κυβερνητικών οργανώσεων και της διεθνούς ιατρικής κοινότητας, πολιτική και κοινωνική βούληση και συνεργασία σε παγκόσμια κλίμακα (*Lau et al 2007, Chen 2009, Mackie et al 2009, The International Conference on Prospects for Eradication of Hepatitis B Virus, Vorsters et al 2009*) και κυρίως να μην εφησυχάσουμε :

“Viral hepatitis: Be alert: millions are silently infected!”

(Dr João Mendonça, Member of the World Hepatitis Alliance Public Health Panel)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ackrill AM, Naoumov NV, Eddleston ALWF et al “Specific deletions in the hepatitis B virus core open reading frame in patients with chronic active hepatitis B” *J Med Virol* 1993; 41:165-169.
2. Aggarwal R, Ghoshal U, Naik S “Assessment of cost-effectiveness of universal hepatitis B immunisation in a low-income country with intermediate endemicity using a Markov model” *J Hepatol* 2003; 38:215–222.
3. Aggarwal R, Ranjan P “Preventing and treating hepatitis B infection” *BMJ* 2004; 329:1080–1086.
4. Αθανασόπουλος Δ. “Επαγωγική Στατιστική” Εκδόσεις ΑΒΣΠ, 1980
5. Akarca US, Lok AS “Naturally occurring hepatitis B virus core gene mutations” *Hepatology* 1995; 22:50-60.
6. Alexandrer JM, Ramus R, Jackson G, Sercely B, Wendel GD “Risk of hepatitis B transmission after amniocentesis in chronic hepatitis B carriers” *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999; 7: 283-286.
7. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW et al “Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to Lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group” *Hepatology* 1998; 27:1670-1677.
8. Alter HJ, Purcell RH, Gerin JL et al “Transmission of Hepatitis B Surface Antigen-Positive Saliva and Semen” *Infect Immun* 1977; 16: 928-933.
9. Alter M “Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide” *J Hepatol.* 2003; 39:S64-S69.
10. Alter MJ “Epidemiology and prevention of hepatitis B” *Semin Liver Dis.* 2003; 23:39-46.
11. Andre F “Hepatitis B: A comprehensive prevention, diagnosis and treatment program-past, present and future” *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2004; 19: S1-S4.
12. Antoñanzas F, Garuz R, Navas E, Trinxet C, Rovira J, Salleras L “Economic evaluation of three different strategies of hepatitis B vaccination” International Society of Technology Assessment in Health Care Meeting. Soikos, Barcelona, Spain *Abstr Int Soc Technol Assess Health Care Meet.* 1993; 9: 69.
13. Antypa-Theothoropoulou A, Pouyiouka M, Karabassi V, Papadouli Z, Lamprinoudi A, Kontou-Kastellanou C “Sero-epidemiologic survey of hepatitis B markers in healthcare workers of a major Greek Hospital” *Journal of Chemotherapy* 2005; 17: 129.
14. Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson BH, Magnius LO “Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America” *J Gen Virol.* 2002; 83: 2059-2073.
15. Αρβανίτη Δ, Βελονάκης Ε “Επιδημιολογικά δεδομένα ηπατίτιδας Β στις Μεσογειακές χώρες” *Πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας* 2008, τόμος 20, τεύχος 3:129-141.
16. Αρβανίτη Δ “Επιδημιολογικά δεδομένα ηπατιτίδων Β και C στις Μεσογειακές χώρες” *Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, Αθήνα* 2007.
17. Arslan M, Wiesner RH, Sievers C, Egan K, Zein NN “Double-dose accelerated hepatitis B vaccine in patients with end-stage liver disease” *Liver Transpl.* 2001; 7: 314–320.
18. 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.
19. Association of Blood Banks, Technical Manual, 14th edition. Edition AABB, Maryland, 2002, p. 622.
20. Australasian Society for HIV Medicine (ASHM) “B Positive – all you wanted to know about hepatitis B: a guide for primary care providers” Editors: Gail Matthews and Monica Robotin, Printed by: Paragon Print Australasia 2008 www.ashm.org.au
21. Ayano Inui, Haruki Komatsu, Tsuyoshi Sogo, Toshiro Nagai, Kenji Abe, Tomoo Fujisawa “Hepatitis B virus genotypes in children and adolescents in Japan: Before and after immunization for the prevention of mother to infant transmission of hepatitis B virus” *J. Med. Virol.* 2007;79: 670-675
22. Aye TT, Bartholomeusz AI, Shaw T et al “Hepatitis B virus polymerase mutations during famciclovir therapy in patients following liver transplantation” *Hepatology* 1996;24:285A.
23. Aylward B, Kane M, McNair-Scott R, Hu DH. “Model-based estimated of the risk of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus transmission through unsafe injections” *International journal of epidemiology* 1995;24 (2): 446-452
24. Βακαλόπουλος Α, Χολόγκιτας Ε, Μάνεσης ΕΚ “Επιπολασμός ηπατίτιδας Β και D στον ελληνικό χώρο. Νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα” *Ιατρική* 2004; 85 (5):405-412.
25. Banatvala JE, Van Damme P “Hepatitis B vaccine –do we need boosters?” *J Viral Hepat.* 2003; 10(1): 1-6.

26. Bancroft WH, Snitbhan R, Scott RM, Tingpalapong M, Watson WT, Tanticharoenyos P 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.
27. Barnabas S, Hai Tand Adrisani OM "The Hepatitis B Virus X Protein Enhances the DNA Binding Potential and Transcription Efficacy of bZip Transcription Factors" *J Biol Chem* 1997 ; 272(33): 20684-20690.
28. Baptista M, Kramvis A, Kew MC "High prevalence of 1762T 1764A mutations in the basic core promoter of hepatitis B virus isolated from black Africans with hepatocellular carcinoma compared with asymptomatic carriers" *Hepatology* 1999; 29:946-53.
29. BasinTahan V, Ozdogan O, Tozun N "Epidemiology of viral hepatitis in the Mediterranean Basin" *Annales Academiae Medicae Bialostocensis* 2003; 48:11-17.
30. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS "Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22707 men in Taiwan" *Lancet* 1981; 2:1129-1133.
31. Beasley RP "Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma" *Cancer* 1988; 61:1942-1956.
32. Beutels P, Edmunds WJ, Antoñanzas F, De Wit GA, Evans D, Feilden R, Fendrick AM, Ginsberg GM, Glick HA, Mast E, Péchevis M, Van Doorslaer EK, Van Hout BA "Viral Hepatitis Prevention Board. Economic evaluation of vaccination programmes: a consensus statement focusing on viral hepatitis" *Pharmacoeconomics* 2002; 20(1):1-7.
33. Beutels P "Economic evaluations of Hepatitis B immunization: a global review of recent studies (1994-2000)" *Health Econ* 2001; 10 (8):751-74.
34. Beutels P "Economic evaluations applied to hepatitis B vaccination: general observations" *Vaccine* 1998; 16 Suppl: S84-S92.
35. Beutels P, Van Doorslaer E, Van Damme P, Hall J "Methodological issues and new developments in the economic evaluation of vaccines" *Expert Rev Vaccines* 2003; 2(5): 649-660.
36. Bialek SR, Bower WA, Novak R, Helgenberger L, Auerbach SB, Williams IT, Bell BP "Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study" *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(10): 881-885.
37. Bitsori M, Ntokos M, Kontarakis N, Sianava O, Ntouros T, Galanakis E "Vaccination coverage among adolescents in certain provinces of Greece" *Acta Paediatrica* 94 (8):1122 – 1125
38. Βλαχοπαπαδοπούλου Ε, Παπαδοπούλου Ν, Καραχάλιου Φ, Μιχαλάκος Στ, Τσαρμακλής Γ. "Προληπτικοί έλεγχοι και αποτύπωση της εμβολιαστικής κατάστασης παιδιών δημοτικών σχολείων του νομού Αττικής" *Δελτίο Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών* 2002.
39. Blumberg BS, Gerstley BSJ, Hungerford DA, London WT and Sutnick AJ "A Serum Antigen (Australia Antigen) in Down's Syndrome, Leukemia and Hepatitis" *Annals of Internal Medicine* 1967; 66: 924-931.
40. Blumberg SB "From Australia antigen to eradication programs" available at: www.hepatitisbannual.org/text.asp?2004/1/1/10/27916
41. Bond W, FaveroMS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE "Survival of Hepatitis B Virus After Drying and Storage for One Week" *Lancet* 1981; 1: 550-551.
42. Bortolotti F, Cadrobbi P, Creivellaro C, Guido M, Rugge M, Noventa F, Calzia R, Realdi G "Long term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B virus infection in childhood" *Gastroenterology* 1990; 99:805-810.
43. Bosch FX, Ribes J, Borrás J "Epidemiology of primary liver cancer" *Semin Liver Dis* 1999; 19:271-285.
44. Bozkaya H, Ayola B, Lok AS "High rate of mutations in the hepatitis B core gene during the immune clearance phase of chronic hepatitis B virus infection" *Hepatology* 1996; 24:32-37.
45. Brachó MA, Gosalbes MJ, Gonzalez FA, Moya FA, Gonzalez-Candelas F "Molecular Epidemiology and Evolution in an Outbreak of Fulminant Hepatitis B virus" *Journal of Clinical Microbiology* 2006; 44 (4): 1288-1294.
46. Brisson M, Edmunds WJ "Economic Evaluation of Vaccination Programs: The Impact of Herd-Immunity" *Medical Decision Making* 2003; 23(1): 76-82.
47. Brisson M, Edmunds WJ "Impact of model, methodological and parameter uncertainty in the economic analysis of vaccination programmes" *Med Decis Making* 2006; 26:434-46.
48. Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Brechot P "Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"?" *Hepatology* 2001; 34: 194-203.

49. Brown R E, De Cock E, Colin X, Antoñanzas F, Iloeje UH “Hepatitis B Management Costs in France, Italy, Spain, and the United Kingdom” *Journal of Clinical Gastroenterology*: 2004; 38 (10): S169-S174
50. Bruss V and Gerlich WH “Formation of Transmembranous Hepatitis B e-antigen by Cotranslational in vitro Processing of the Viral Precore Protein” *Virology* 1988; 163: 268-275.
51. Bruss V and Vieluf K “Functions of the Internal pre-S Domain of the Large Surface Protein in Hepatitis B Virus Particle Morphogenesis” *J Virol* 1995; 69: 6652-6657.
52. Brunetto MR, Rodriguez UA, Bonino F “Hepatitis B virus mutants” *Intervirology* 1999; 42:69-80.
53. Birton A, Monasch R, Lautenbach B, Gacic-Dobo M, Neill M, Karimov R, Wolfson L, Jones G and Birmingham M “WHO and UNICEF estimates of national infant immunization coverage: methods and processes” *Bulletin of the World Health Organization* 2009;87:535-541.
54. Buster EHCJ, Janssen HLA “Antiviral treatment for chronic hepatitis B virus infection – immune modulation or viral suppression?” *The Netherlands journal of medicine* 2006; 64 (6): 175-185.
55. But DY, Lai CL, Lim WL, Fung J, Wong DK, Yuen MF “Twenty-two years follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccines without booster dose in children: final report” *Vaccine* 2008 2;26(51):6587-6591.
56. Buti M, Elefsiniotis I , R. Jardí, V. Vargas, F. Rodriguez-Frias, M. Schapper, S. Bonovas, R. Esteban “Viral genotype and baseline load predict the response to adefovir treatment in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients” *J Hepatol* 2007;47(3):366-372.
57. Butler JR, Pianko S, Korda RJ, Nguyen S, Gow PJ, Roberts SK, Strasser SI, Sievert W “The direct cost of managing patients with chronic hepatitis B infection in Australia” *J Clin Gastroenterol* 2004;38(10): S187-192.
58. Γαβανά Μ, Π.Τσουκανά, Ε.Γιαννακόπουλος ,Ε.Σμυρνάκης, Α.Μπένος “Επάρκεια εμβολιαστικής κάλυψης κατά την εγγραφή στο σχολείο. Έρευνα χρονικής στιγμής σε μαθητές αστικού πληθυσμού” *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 2005; 22(4), 358-369,
59. CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY: Environment, Health and Safety. Biosafety Manual Revised, August 2004.
60. Candotti D and Allain JP “Transfusion-transmitted hepatitis B virus infection” *Journal of Hepatology* 2009;51: 798–809
61. Cardell K; Akerlind B; Sallberg M; Fryden A Excellent response rate to a double dose of the combined hepatitis A and B vaccine in previous nonresponders to hepatitis B vaccine *J Infect Dis*. 2008 Aug 1;198(3):299-304.
62. Carey WD “The prevalence and natural history of hepatitis B in the 21st century” *Cleve Clin J Med* 2009; 76 Suppl 3:S2-5.
63. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, Karayiannis P, McGarvey MJ, Makris A et al “Mutation preventing formation of hepatitis B e-antigen in patients with chronic hepatitis B infection” *Lancet* 1989; 8663:588-591.
64. Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P et al “Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus” *Lancet* 1990; 336:325-329.
65. Caselmann WH, Koshy R “Hepatitis B Virus Molecular Mechanisms in Disease and Novel Strategies for Therapy”, Imperial College Press, London 1998
66. CDC “Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients” *MMWR* 2001; 50 (No. RR-5): 1-43
67. <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/hepb.pdf>
68. CDC “Childhood and Adolescent Immunization Schedule” 2008 <http://www.cdc.gov/nip/recs/child-schedule.htm/>
69. CDC “Immunizations for specific groups of people” <http://www.cdc.gov/vaccines/spec-grps/default.htm#adults/>
70. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/ACIP-list.htm>
71. CDC Hepatitis branch “Epidemiology and Prevention of Hepatitis A-E, an overview” *MMWR* 2007; 56 (18)
72. CDC “Surveillance for acute viral hepatitis” *MMWR* 2009 ; vol 58
73. CDC “Implementation of Newborn Hepatitis B Vaccination Worldwide” *MMWR* 2008 57(46): 1249-1252
74. CDC “A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus in the United States” *MMWR* 2005; 54(RR 16): 1-23
75. www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5516.pdf
76. CDC “ Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection” *MMWR* 2008; 57 (RR-8)

77. CDC "Achievements in Public Health: Hepatitis B Vaccination- United States, 1982—2002" *MMWR* June 28, 2002 / 51(25);549-552
78. CDC General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Morbidity and Mortality Yearly Report. Dec 1, 2006.
79. Cerri K, Ruppert A and De Vroey A "Immigration and the epidemiology of chronic hepatitis B in Western Europe" *Journal of Clinical Virology* 2006; 36 (Supplement 2): S85
80. Chan HL, Leung NW, Hussain M, Wong ML, Lok AS "Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in Hong Kong" *Hepatology* 2000 ; 31:763-768.
81. Chan HL and Sung JJ "Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus" *Semin Liver Dis* 2006; 26:153-161.
82. Chan HL, Tse CH, Mo F, Koh J, Wong VW, Wong GI, et al "High Viral Load and Hepatitis B virus subgenotype Ce are associated with increased risk of hepatocellular carcinoma" *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(2):177-182.
83. Chang LJ et al "Mechanism of translation of the hepadnaviral polymerase (P) gene" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990; 87: 5158-5162.
84. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS et al "Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group" *N Engl J Med* 1997; 336:1855-1859.
85. Chang MH "Hepatitis B virus infection" *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12:160-167
86. Chang MH, Chen TH, Hsu Hm et al "Prevention of Hepatocellular Carcinoma by Universal Vaccination against Hepatitis B Virus: The Effect and Problems" *Clinical Cancer Research* 2005; 11: 7953-7957.
87. Chang TT, Lai CL, Chien RN, et al "Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B" *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(11):1276-82.
88. Chang MH, shau WY, Chen CJ, Wu TC, Kong MS, Liang DC, Hsu HM, Chen HL, Hsu HY, Chen DS "Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma rates in boys and girls" *JAMA* 2000;284:3040-3042
89. Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M et al "Emergence and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and re-takeover by wild type after cessation of therapy" *Hepatology* 1998;27:1711-16.
90. Chen CJ, Yu MW, Liaw Y "Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma" *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: S294-S308.
91. Chen CJ, Iloeje UH, Yang HI "Long-term outcomes in hepatitis B: the REVEAL-HBV study" *Clin Liver Dis.* 2007 Nov; 11(4): 797-816.
92. Chen MT, Billaud JN, Sallberg M, Guidotti G, Chisari FV, Jones J, Hughes J, Milich DR "A function of the hepatitis B virus precore protein is to regulate the immune response to the core antigen" *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:14913-14918.
93. Chen GG, Li MY, Ho RLK, Chak ECW, Lau WY, Lai PBS "Identification of hepatitis B virus X gene mutation in Hong Kong patients with hepatocellular carcinoma" *Journal of clinical virology* 2005; 34 : 7-12.
94. Chen CJ, Yang HI, Su J et al "Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level" *JAMA* 2006;295:65-73.
95. Chen G, Lin W, Shen F, Iloeje UH, London WT, Evans AA "Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study" *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1797-1803.
96. Chen DS "Hepatitis B vaccination: The key towards elimination and eradication of hepatitis B" *Journal of Hepatology* 2009; 50(4): 805-816.
97. Chen CJ, HI Yang, J Su et al "The persistence of high HBV load leads to the highest HCC risk. Serial monitoring of viral load and serum alanine aminotranferase level and the risk of hepatocellular carcinoma (HCC): R.E.V.E.A.L.-HBV study update. 43rd annual meeting of the European Association for the Study of the Liver, Milan, Italy, April 23-27, 2008.
98. Chevalier S, Pawlotsky JM "Virological techniques for the diagnosis and monitoring of hepatitis B and C" *Annals of Hepatology* 2009; 8(1): 7-12
99. Chisari FV Rous-Whipple Award Lecture : "Viruses immunity and cancer:lessons from hepatitis B" *Am J Pathol* 2000 ;156:1117-1132
100. Chu CJ, Hussain M, Lok AS "Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared to hepatotos B genotype C" *Gastroenterology* 2002 ;122: 1756-1762

101. Chu CM, Liaw YF "Chronic hepatitis B virus infection acquired in childhood: special emphasis on prognostic and therapeutic implication of delayed HBeAg seroconversion" *J Viral Hepat* 2007; 14: 147-152.
102. Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, Perrillo RP, Min AD, Soldevila-Pico C, Carey W, Brown RS, Luketic VA, Terrault N, Lok AS "Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study" *Gastroenterology* 2003; 125:444-451
103. 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(suppl):E25-E30
104. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdes V, Vukusic S "Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis" *N Engl J Med* 2001;344(5):319-326.
105. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T *et al* "Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B" *J Viral Hepat* 2003; 10(4): 298-305.
106. Coppola RC, Rizzetto M, Bradley DW "Viral Hepatitis Handbook" Ed Os. Crivelli, 1996
107. Cooreman MP, Leroux-Roels G and Paulij WP "Vaccine and hepatitis B immune globulin-induced escape mutations of hepatitis B virus surface antigen" *Journal of Biomedical Science* 2001;8(3):237-247
108. Cui, F.Q., Wang, X.J., Liang, X.F. "Epidemiological analysis on reported hepatitis B under 15 years in China: the report from Chinese Center for Disease Control and Prevention" *Chin. J. Vaccines Immunization* 2006;12: 206-208.
109. 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):21-25.
110. 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.
111. Dane DS, Cameron CH and Briggs M "Virus-like Particles in Serum of Patients with Australia-Antigen-Associated Hepatitis" *Lancet* 1970 ; i: 695-698
112. Dando T, Plosker G "Adefovir dipivoxil: a review of its use in chronic hepatitis B" *Drugs* 2003; 63:2215-34
113. Dannetun E., A. Tegnell, A. Torner and J. Giesecke "Coverage of hepatitis B vaccination in Swedish healthcare workers" *J. Hosp. Infect.* 2006; 63: 201-204.
114. Destefano F, Weintraub ES, Chen RT "Hepatitis B vaccine and risk of multiple sclerosis." *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007 ;16(6):705-707
115. DaVilla G, Romanò L, Sepe A *et al* "Impact of hepatitis B vaccination in highly endemic area of south Italy and long-term duration of anti-HBs antibody in two cohorts of vaccinated individuals" *Vaccine* 2007;25:3133-3136.
116. DaVilla G "Rationale for the infant and adolescent vaccination programmes in Italy" *Vaccine* 2000; 18: S31-S34.
117. DaVilla G, Sepe A, Piccinino F, Scolastico C "Pilot project of universal hepatitis B vaccination of newborns in a hyperendemic area: results after 17 years" In: Margolis HS, Alter MJ, Liang TJ, Dienstag JL (eds) *Viral Hepatitis and Liver Disease*, International Medical Press, Atlanta, 2002: 258-260.
118. DaVilla G, Sepe A "Immunization program against hepatitis B virus infection in Italy: cost-effectiveness" *Vaccine* 1999; 17(13-14): 1734-1738.
119. Davis JP "Experience with hepatitis A and B vaccines" *Am J Med.* 2005; 118 Suppl 10A: 7S-15S
120. Davison F, Alexander GJM, Trowbridge R, Fagan EA and Williams R "Detection of Hepatitis B Virus DNA in Spermatozoa, Urine, Saliva and Leucocytes of Chronic HBsAg Carriers" *Hepatology* 1987; 4: 37-44.
121. DeFranchis R, Hadengue A, Lau G, Lavanchy D, Lok A, McIntyre N, *et al* "EASL international conference on hepatitis B, September, 2002, Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version)" *J Hepatol* 2003; 39 (Suppl 1):S3-25.
122. De Man RA, Wolters LM, Nevens F *et al* "Safety and efficacy of oral entecavir given for 28 days in patients with chronic hepatitis B virus infection" *Hepatology* 2001; 34(3): 578-582.
123. DeStefano F, Verstraeten T, Chen RT "Hepatitis B vaccine and risk of multiple sclerosis" *Expert Rev Vaccines* 2002;1 (4):461-466.
124. DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA. "Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults" *Archives of Neurology* 2003;60:504-509

125. Dienstag J, Schiff E, Wright TL et al "Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States" *N Engl J Med* 1999; 341:1256-1263.
126. Dienstag J. "Introduction to chronic hepatitis B: diagnosis, clinical features and natural history" www.meds.com/hepatitis/casebased/dienstag.html
127. DiMarco V, Marzano A, Lampertico P et al "Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine" *Hepatology* 2004; 40: 883-891.
128. Dimitrakopoulos A, Takou A, Haida A, Molangeli S, Gialeraki A, Kordossis T "The prevalence of hepatitis B and C in HIV-positive Greek patients: relationship to survival of deceased AIDS patients" *J Infect* 2000 Mar;40(2):127-131.
129. Ding X, Mizokami M, Yao G, Xu B, Orito E, Ueda et al "Hepatitis B virus genotype distribution among chronic hepatitis B virus carriers in Shanghai, China" *Intervirology* 2001 ; 44:43-47
130. Doo E, Liang TJ. "Molecular anatomy and pathophysiologic implications of drug resistance in hepatitis B virus infection" *Gastroenterology* 2001, 120:1000-1008
131. Δρίτσας Σ, Δ. Αδράκτα, Γ.Μ. Χατζηγεωργίου, Γ. Σαρρής, Δ. Χαλκιαδάκη, Σ. Γούλας, Α. Λουζιώτη, Π. Τσερέπης και Κ. Κεχαγιόγλου "Επιπολασμός των ηπατίτιδων Β και C, της HIV-λοίμωξης και της φυματίωσης σε άστεγους λαθρομετανάστες των Αθηνών" *Ιατρική* 1996 ;70(4):347-350
132. Δρακόπουλος Β "Οι ιοί της ηπατίτιδας Β και C και ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)" *Ιατρικό Βήμα* 2007; 22-34
133. Duclos PA "Safety of immunisation and adverse events following vaccination against hepatitis B" *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2(3):225-231.
134. European Association for the Study of the Liver (EASL) "Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B" *Journal of Hepatology* 2009;50: 227-242
135. Eble BE, Lingappa VR and Ganem D "Hepatitis B Surface Antigen: An Unusual Secreted Protein Initially Synthesized as a Transmembrane Polypeptide" *Mol and Cell Biology* 1986; 6: 1454-1463.
136. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών: Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης 2008 <http://www.mohaw.gr>
137. Elefsiniotis IS, Glynou I, Brokalaki H, Magaziotou I, Pantazis K, Fotiou A, Liosis G, Kada H, Saroglou G "Serological and virological profile of chronic HBV infected women at reproductive age in Greece: A two year single center study" *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2007; 132:200-203.
138. Elefsiniotis I.S., Pantazis K.D., Ketikoglou I.D., Koutsounas S.I., Tsianos E.V. "Changing serological status and low vaccination induced protection rates against hepatitis B characterize chronic hepatitis C virus infected injecting drug users" *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2006; 18 (11):1227-1231
139. Elefsiniotis IS, Glynou I, Pantazis KD, Fotos NV, 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(2):179-180.
140. Elefsiniotis IS, Brokalaki H, Mariolis A, Pantazis KD, Fotos NV, Ketikoglou I, Saroglou G. "Serological profile of HBV infection and liver histopathology among injecting drug users with chronic HCV infection in Greece" *Eur J Intern Med.* 2005 ;16(7):496-500.
141. Elefsiniotis IS, Mpotsi C, Papanizos V, Pantazis KD "Long-term follow-up of HIV/HBV coinfecting patients from a Greek center" *J Clin Virol* 2004; 30 (3):280-281.
142. Elefsiniotis IS, Glynou I, Magaziotou KD, Pantazis NV, Fotos H, Brokalaki H, Kada G, Saroglou G "HBeAg negative serological status and low viral replication levels characterize chronic HBV infected women at reproductive age in Greece. A one-year, prospective, single center study." *World J Gastroenterol* 2005; 11(31): 4879-4882
143. Elefsiniotis I, M. Papadakis, G. Vlahos, A. Antsaklis "Passive-active immunoprophylaxis for all infants born from HBeAG negative chronic HBV infected mothers: is it a cost-effective strategy?" *Hepato Res* 2007;37(7):577-578
144. Elefsiniotis IS, I Glynou, I Zorou, I Magaziotou, H Brokalaki, E Apostolopoulou, E Vezali, H Kada, G Saroglou "Surveillance for Hepatitis B virus infection in pregnant women in Greece shows high rates of chronic infection among immigrants and low vaccination-induced protection: Preliminary results of a single center study" *Eurosurveillance* 2009; 14(9):1-3.
145. Elfassi E, Romet-Lemmone JL, Essex M, Frances-McLane M and Haseltine WA "Evidence of Extrachromosomal Forms of Hepatitis B Viral DNA in Bone Marrow Culture Obtained from a Patient Recently Infected with Hepatitis B Virus" *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 3526-3528.

146. Enriquez AD, Campbell MS, Reddy KR “Cost-effectiveness of suppressing hepatitis B virus DNA in immune tolerant patients to prevent hepatocellular carcinoma and cirrhosis” *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(3):383-391
147. Erhardt A, Reineke U, Blondin D et al “Mutations of the core promoter and response to interferon treatment in chronic replicative hepatitis B” *Hepatology* 2000;31:716-725.
148. Erhardt A et al “Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D” *Gut* 2005; 54: 1009-1014.
149. European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). Epidemiology of Communicable diseases in Europe, 2006. In: Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe, 2008. www.ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Publications/Chapter%203.pdf
154. Ευλαμπίδου Ζαφειρούλα “Εμβολιαστική κάλυψη παιδιών μεταναστών σε ένα αστικό Δήμο της Κρήτης” <http://elocus.lib.uoc.gr/dlib/1/f/3/metadata-dlib-2005evlavidou.tkl/>
155. Fang ZL, Ling R, Wang SS et al “HBV core promoter mutations prevail in patients with hepatocellular carcinoma from Guangxi, China” *J Med Virol* 1998;56:18-24.
156. Farci P “Delta hepatitis: an update” *Journal of Hepatology* 2003;39: S212–S219
157. Fattovich G “Natural history and prognosis of hepatitis B” *Semin Liver Dis* 2003; 23:47-58.
158. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F “Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors” *Journal of Hepatology* 2008;48: 335–352
159. Favre D, Petit MA and Trepo C “Latent hepatitis B virus (HBV) infection and HBV DNA integration is associated with further transformation of hepatoma cells in vitro” *ALTEX*. 2003; 20(3): 131-142.
160. Fisman DN, Aggrawal D, Leder K “The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta analysis” *Clin Infect Dis* 2002;35(11):1368-1375
161. Floreani A, Baldo V, Cristofoleti M, Renzulli G, Valeri A, Zanetti C, Trivello R “Long-term persistence of anti-HBs after vaccination against HBV: an 18 year experience in health care workers” *Vaccine* 2004; 26:607-610
162. Foudoulaki-Paparizos Leontini, Kyriakos P. Kyriakis, Katerina Kourendi, Kyriaki Sofroniadou HBsAg seroprevalence in sporadic Greek blood donors (1991-2001) *Haema* 2003; 6(4): 490-495
163. Franco A, Paroli M, Testa U, BenvenutoR, Peschle C, Balsano F and Barnaba V “Tranferrin Receptor Mediates Uptake and Presentation of Hepatitis B Envelope Antigen by T-Lymphocytes” *J Exper Med* 1992;75:1195-1205.
164. Francois G, Duclos P, Margolis H, Lavanchy D, Siegrist CA, Meheus A, Lambert PH, Emiroğlu N, Badur S, Van Damme “Vaccine safety controversies and the future of vaccination programs” *Pediatr Infect Dis J*. 2005 ;24(11):953-961.
165. Friedt M, Gerner P, Lausch E, Trubel H, Zabel B amd Wirth S “Mutations in the basic core promoter and the precore region of hepatitis B virus and their selection in children with fulminant and chronic hepatitis B” *Hepatology* 1999 ;29:1252–1258.
166. Fung SK, Lok AS. “Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection?” *Hepatology* 2004;40 (4):790-2.
167. Funk ML, Rosenberg DM, Lok ASF “World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants” *J Viral Hepat* 2002; 9:52–61.
168. Gagnon YM, Levy AR, Iloeje UH , Briggs AH “Treatment Costs in Canada of Health Conditions Resulting From Chronic Hepatitis B Infection” *Journal of Clinical Gastroenterology*2004; 38(10): S179-S186
169. Galanis K, Kontodimopoulos N, Dalekos GN, Niakas D "A comparative study of health-related quality of life in patients with hepatitis B and CC" *Archives of Hellenic Medicine* 2007;24 (s1) : 51-57
170. Gambarin-Gelwan M and Jacobson I “Treatment of Chronic Hepatitis B Infection” Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, New York Presbyterian Hospital, New York
171. Garuz R, Torrea JL, Arnal JM, Forcen T, Trinxet C, Anton F, Antonanzas F “Vaccination against hepatitis B virus in Spain: a cost-effectiveness analysis” *Vaccine* 1997 ;15(15):1652-60.
172. Gerlich WH, Thomssen R “Terminology, structure and laboratory diagnosis of hepatitis viruses” In McIntyren, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodes J (eds) Oxford Textbook of Clinical Hepatology, Oxford Univeristy Press, 1991:537-565
173. German V , Giannakos G , Kopterides P , Liaskonis K and Falagas ME Serologic indices of hepatitis B virus infection in military recruits in Greece(2005-2005) *BMC Infectious Diseases* 2006, 6:163-170.

174. Ginsberg GM, Berger S, Shouval D “Cost-benefit analysis of a nationwide inoculation programme against viral hepatitis B in an area of inmediate endemicity” *Bulletin of the World Health Organization* 1992;70 (6) :757-767
175. Gish RG, Chang TT, De Man RA, et al “Entecavir results in substantial virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in HBeAg (+) chronic hepatitis B patients (study ETV-022)” *Hepatology* 2005;42(suppl 1):267A.
176. Gish RG, Trinh H, Leung N, et al “Safety and antiviral activity of emtricitabine (FTC) for the treatment of chronic hepatitis B infection: a two-year study” *J Hepatol* 2005;43(1):60-66
177. GIVS. Global Immunization Vision and Strategy 2006-2015. World Health Organization, Department of Immunization, Vaccines and Biologicals and UNICEF Programme Division, Health Section 2005 available at www.who.int/vaccines-documents/
178. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS “A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact” *Int J Epidemiol* 2005; 34:1329-1339.
179. Gogos CA, Fouka KP, Nikiforidis G, Avgeridis K, Sakellaropoulos G, Bassaris H, Maniatis A, Skoutelis A “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.
180. Grabow WOK, Prozesky OW, Applebaum PC and Lecatsas G. “Absence of Hepatitis B Antigens from Feces and Sewage as a Result of Enzymatic Destruction” *J Infect Dis* 1995 ;131: 658-664.
181. Griffiths U K, Hutton G, Pascoal ED “The cost-effectiveness of introducing hepatitis B vaccine into infant immunization services in Mozambique” *Health Policy and Planning* 2005;20(1):50-59
182. Guettouche T, Hnatyszyn HJ. “Chronic hepatitis B and viral genotype: the clinical significance of determining HBV genotypes” *Hepatology* 2004 ;40(4):790-2.
183. Gust ID “Epidemiology of hepatitis B infection in the Western Pacific and South East Asia” *Gut.* 1996 ;38(suppl 2):S18-S23
184. Hadchouel M, Pasquinelli C, Fournier JG, et al “Detection of Mononuclear Cells Expressing Hepatitis B Virus in Peripheral Blood from HBsAg Positive and Negative Patients by in situ Hybridization” *J. Med. Virol* 1988; 24: 27-32.
185. Hadziyannis S.J. and Papatheodoridis G.V “Hepatitis B e antigen- negative chronic hepatitis B, natural history and treatment” *Semin.Liver Dis* 2006;26:130-141
186. Hadziyannis S, 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: 847-851.
187. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ et al. “Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B” *N Engl J Med* 2003; 348: 800-807.
188. Hadziyannis S. J. and Vassilopoulos, D. (2001). “Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B” *Hepatology* 2001; 34: 617-624.
189. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Chang TT, et al. “Longterm Adefovir Dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B : Results after 5 years of therapy” *Hepatology* 2005 ;42 (Suppl 1):754A.
190. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Ma J, Brosgart CL, Borroto-Esoda K, Arterburn S, Chuck SL, “Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years”*Gastroenterology* 2006; 131(6):1743-1751.
191. Hadziyannis S, Tassopoulos N, Chang TT, et al “Three year study of adefovir dipivoxil (ADV) demonstrates sustained efficacy in presumed precore mutant chronic hepatitis B (CHB) patients in a long term safety and efficacy study (LTSES)” *J Hepatol* 2004;40(suppl 1):17.
192. Hadziyannis S, Tassopoulos N, Heathcote J, et al “Long-term (96 weeks) adefovir dipivoxil in HbeAg negative chronic hepatitis results in significant virological, biochemical and histological improvement” *Hepatology* 2003;38(suppl 1):273A.
193. Hahne S, Ramsay M, Balogun K, Edmunds WJ, Mortimer P. “Incidence and routes of transmission of hepatitis B virus in England and Wales, 1995-2000: implications for immunisation policy” *J Clin Virol* 2004; 29:211-220.
194. Harbarth S., Szucs T., Berger K and Jilg W. “The Economic Burden of Hepatitis B in Germany” *European Journal of Epidemiology* 2000; 16(2): 173-177
195. Harris A, Yong K, Kermode M “An economic evaluation of universal infant vaccination against hepatitis B virus using a combination vaccine (Hib-HepB): a decision analytic approach to cost effectiveness” *Am J Prev Med.* 2008 Jul; 35(1):25-32.

196. Hatton T., Zhou S. and Standing D.N. "RNA and DNA-Binding Activities in Hepatitis B Virus Capsid Protein .A Model for their Roles in Viral Replication" *J. Virol.* 1992 ; 66: 5232-5241.
197. Hatziandreu E, Hatzakis A, Hatziyannis S, Kane MA, Weinstein MC, "Cost-Effectiveness of Hepatitis -B Vaccine in Greece. A Country of Intermediate HBV Endemicity" *International Journal of Technology Assessment In Health Care* 1991; 7: 256-262.
198. Hermann K.H. and Gerlich W.S. "Surface Proteins of Hepatitis B Viruses" In: McLachlan, A. (ed.) *Molecular Biology of the Hepatitis B Viruses*. CRC Press, Boca Raton, 1991, pp. 109-144.
199. Hekmat S., Ahmadi Pour M., Amini S., Roohvand F., Alavian S., Joulaie M., Andalibi Mahmoudabadi S. "Studying the association between X gene mutations with hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in HBsAg-positive patients referring to medical centres in Tehran" Abstract number: 1733-983, 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ICC, Munich, Germany, 31 Mar - 04 Apr 2007
200. Herrnan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. "Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study" *Neurology* 2004; 63:838-842.
201. Hepatitis B: World Health Organization Fact Sheet 204,2000: World Health Organization. www.medsci.org/www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/
202. Hennig H., Puchta I., luhm J., schlenke P., Goerg S., Kirchner H "Frequency and load of hepatitis B virus DNA in first time blood donors with antibodies to hepatitis B core antigen" *Blood* 2002;100:2637-2641
203. Hens N, Aerts M, Shkedy Z, Kung'u Kimani P, Kojouharova M, van Damme P, Beutels P. "Estimating the impact of vaccination using age-time-dependent incidence rates of hepatitis B" *Epidemiol Infect.* 2008; 136(3):341-51.
204. Hesham M. Elgouhari I, Tarek I. Abu-Rajab Tamimi, Carey W "Hepatitis B: A strategy for evaluation and management" *Cleveland Clinic Journal of medicine* 2009; 76 (1):19-35
205. Hess G "Virological and serological aspects of hepatitis B and delta agent" *Gut* 1993;342:1335-1340
206. Hilleman MR "Critical overview and outlook: pathogenesis, prevention, and treatment of hepatitis and hepatocarcinoma caused by hepatitis B virus" *Vaccine.* 2003 Dec 1;21(32):4626-4649.
207. 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;99 ;1049-1052
208. Hipgrave DB, Tran TN, Huong VM, Dat DT, Nga NT, Long HT, et al "Immunogenicity of a locally produced hepatitis B vaccine with the birth dose stored outside the cold chain in rural Vietnam" *Am J Trop Med Hyg* 2006;74:225-260
209. Highleyman Liz "R.E.V.E.A.L.-HBV Study Shows Persistently High Hepatitis B Viral Load Raises the Risk of Liver Cancer" EASL conference April 2008, Milan Italy
210. Hochberger S., Althof D., Gallegos de Schrott R., Naschbaur N., Rock H., Lying H., "Fully automated quantitation of hepatitis B virus (HBV DNA) in human plasma by the Cobas AmpliPrep/Cobas Taqman system" *J.Clin Virol* 2006;35:373-380
211. Hollinger FB, Bell B, Levy-Bruhl D, Shouval D, Wiersma S, Van Damme P. "Hepatitis A and B vaccination and public health" *J Viral Hepat.* 2007; 14:1s-5s.
212. Hongtae Kim, Hyunsook Lee, and Yungdae Yun "X-gene Product of Hepatitis B Virus Induces Apoptosis in Liver Cells" *J Biol Chem* 1998; 273(1): 381-385
213. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS "Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop." *Hepatology* 2007; 45(4):1056-75.
214. Hoshida Y "Risk of recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: Impact of viral load in late recurrence" *Journal of Hepatology* 2009;51: 842-844
215. Hou J, Karayiannis P, Waters J et al. "A unique insertion in the S gene of surface antigen-negative hepatitis B virus Chinese carriers". *Hepatology* 1995; 21:273-78.
216. Hou J, Schilling R, Janssen HLA, Luo K, Liu D, Heijntink R. et al "Genetic characteristics of hepatitis B virus genotypes as a factor for interferon induced HbeAg clearance" *J Med Virol* 2007;79:1055-1063
217. Hou J, Wang Z, Cheng J, Lin Y, Lau GK, Sun J. et al "Prevalence of naturally occurring surface gene variants of hepatitis B virus in non-immunized surface antigen-negative Chinese carriers" *Hepatology.* 2001 ;34:1027-1034
218. Hou J., Liu Z., Gu F "Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection" *Int J Med Sci* 2005; 2:50-57

219. Hsu H-Y, M-H Chang, Y-H Ni, and H-L Chen “Survey of hepatitis B surface variant infection in children 15 years after a nationwide vaccination programme in Taiwan” *Gut*. 2004; 53(10): 1499–1503.
220. Hu KQ. “Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications” *J Viral Hepat*. 2002 ;9:243-257
221. Huang K, Lin S “Nationwide vaccination, a success story in Taiwan” *Vaccine* 2000; 18 suppl 1 ;S35-S38
222. Hu Y, Grau LE, Scott G, Seal KH, Marshall PA, Singer M, Heimer R. “Economic evaluation of delivering hepatitis B vaccine to injection drug users” *American Journal of Preventive Medicine* 2008;35(1): 25-32
223. Hussain M., Chu C.J., Sablon E., Lok A.S. “Rapid and sensitive assays for determination of hepatitis B virus HBV genotypes and detection of HBV precore and core promoter variants” *J Clin Microbiol* 2003; 41: 185-192
224. Hunt CM, McGill JM, Allen MI et al “Clinical relevance of hepatitis B viral mutations” *Hepatology* 2000; 31:1037-1044.
225. Hyams KC. “Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review” *Clin Infect Dis*. 1995 ;20:992-1000
226. Iavarone M, Trabut JB, Delpuech O, Carnot F, Colombo M, Kremsdorf D, Bréchet C, Thiers V. “Characterisation of hepatitis B virus X protein mutants in tumour and non-tumour liver cells using laser capture microdissection” *J Hepatol*. 2003; 39(2):253-61.
227. Ploje UH, Yang HI, Jen CL, You SL, Chen CJ. “Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load” *Gastroenterology* 2006; 130: 678–686.
228. Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, Someya T, Saitoh S, Suzuki Y. et al. “Consistently low hepatitis B virus DNA saves patients from hepatocellular carcinogenesis in HBV-related cirrhosis. A nested case-control study using 96 untreated patients” *Intervirology* 2003 ;46:96-104
229. Ikeda K, Kobayashi M, Someya T, Saitoh S, Hosaka T, Akuta N et al. “Occult hepatitis B virus infection increases hepatocellular carcinogenesis by eight times in patients with non-B non-C liver cirrhosis: a cohort study” *J Viral Hepat* 2009;16:437-443.
230. Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού “Πανελλαδική Μελέτη Κατάστασης Εμβολιασμού– Προτάσεις για τη βελτίωση της κάλυψης με εμβολιασμούς στην Ελλάδα” http://www.ich.gr/rd_emvoliasm.html
231. Ishikawa T, Ichida T, Yamagiwa S, Sugahara S, Uehara K, Okoshi S. et al. “High viral loads, serum alanine aminotransferase and gender are predictive factors for the development of hepatocellular carcinoma from viral compensated liver cirrhosis” *J Gastroenterol Hepatol*. 2001 ;16:1274-1281
232. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. “Pegylated interferon alfa 2b alone or in combination with lamivudine for HbeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial” *Lancet* 2005;365:123–129
233. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Samet JM. “Cigarette smoking, alcohol drinking, hepatitis B, and risk for hepatocellular carcinoma in Korea” *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1851–1855.
234. Jefferson T Demicheli V “Is vaccination against hepatitis B efficient? A review or world literature” *Health Economics* 1994;3:25-37
235. Jilg, Wolfgang. “Novel hepatitis B vaccines” *Vaccine* 1998;16: S65-S68.
236. Jilg W “Viral Hepatitis : A clinical guide” Abbott diagnostics Division
237. Jimenez-Garcia R, Carrasco-Garrido P, Hernandez-Barrera V, de Miguel AG “Influenza vaccination coverage and predictors for vaccination among Spanish healthcare workers” *Hum Vaccine* 2007;3(1):33–6
238. Kaklamani E, Kyriakidou A, Trichopoulos D, Papoutsakis G, Koumandaki I, Karalis D. “Hepatitis B serology in Greek prostitutes: significance of the different serum markers” *J Hyg* 1980;84(2):257-61.
239. Kann M, Schmitz A, Rabe B. “Intracellular transport of hepatitis B virus” *World J Gastroenterol* 2007; 13:39–47.
240. Καραταπάνης Στυλιανός “Χρόνιες Ιογενείς Ηπατίτιδες” Πρόγραμμα INTERREG-III Ρόδος 2008 www.med.net.gr/files/presentation_karatapanis.pdf/
241. Karayiannis P “Hepatitis B virus: old, new and future approaches to antiviral treatment” *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2003;51: 761-785
242. “Κατευθυντήριες οδηγίες για την προφύλαξη του προσωπικού από λοιμώδη νοσήματα σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας” Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων Αθήνα 2007
243. “Κατευθυντήριες οδηγίες θεραπευτικής παρέμβασης σε ασθενείς με λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας Β ή C” ΚΕΕΑ 2003

244. “Κατευθυντήριες οδηγίες θεραπευτικής παρεμβάσεως σε ασθενείς με λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας Β και C” Επιτροπή ιογενούς ηπατίτιδας ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ Μάρτιος 2008
245. Katsanos K.H., Zervou E., Babameto A., Craja B, Christodoulou Iou D., Tsonis G , Resuli B.F., Tsianos E.V. “Prevention and control of viral hepatitis in Greece: Lessons learnt and the way forward” *Annals of Gastroenterology* 2004, 17(2):185-188
246. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. “Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B” *Gastroenterology*. 2000 ;118:554-559
247. Kao JH, Wu NH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. “Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy” *J Hepatol*. 2000 ;33:998-1002
248. Kao JH, Liu CJ, Chen DS. “Hepatitis B viral genotypes and lamivudine resistance” *J Hepatol* 2002; 36(2):303-4.
249. Kao JH, Chen DS. Universal hepatitis B vaccination: killing two birds with one stone. *Am J Med*. 2008;121:1029–1031
250. Kao JH, Chen DS. “HBV genotypes: epidemiology and implications regarding natural history” *Curr Hepat Rep* 2006; 5:5–13.
251. Kaplan P.M., Greenman R.L., Gerin J.L., Purcell R.H. and Robinson W.S. 1973. “DNA Polymerase Associated with Human Hepatitis B Antigen” *Journal of Virology* 1973; 12: 995-1005.
252. Kafatos G, Anastassopoulou C, Nardone A, Andrews N, Barbara C, Boot H J, Butur D, Davidkin I, Gelb D, Griskevicius A, Hesketh L, Icardi G, Jones L, Kra-Oz Z, Miller E, Mossong J, Nemecek V, de Ory F, Sobotová Z, Thierfelder W, Van Damme P, Hatzakis A “The European Sero-Epidemiology Network 2: standardization of assay results for hepatitis B virus” *Journal of Viral Hepatitis* 2007; 14(4):260-268
253. Karayiannis P “Hepatitis B virus: old, new and future approaches to antiviral treatment” *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2003; 51: 761-785
254. Keam SJ. “Telbivudine” *Drugs* 2007, 67:1917–1929
255. Keeffe E.B., Dieterich D.T., Han S.H., Jacobson I.M., Martin P., Schiff E.R. Tobias H., Wright T.L “ A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States, an update” *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:936-962
256. Keeffe EB, Marcellin P. “New and emerging treatment of chronic hepatitis B” *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5(3):285-294.
257. Kessler H. H., Preininger S., Stelzl E., Daghofer E., Santner B.I., Marth E., Lackner H., Satuber R.E “Identification of different states of hepatitis B virus infections with a quantitative PCR assay” *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;7:298-300
258. Kidd-Ljunggren K., Berg M Kidd A.H. “Hepatitis B virus X gene 1751 to 1764 mutations; implications for HBeAg status and disease” *Journal of General Virology* 1997; 78: 1469–1478.
259. Kim S.Y, Joshua S.Y., Salomon A. and Goldie J.S. “Economic evaluation of hepatitis B vaccination in low-income countries: using cost-effectiveness affordability curves” *Bulletin of the World Health Organization (WHO)* 2007; 85:833–842.
260. Kim, C.M., Koike, K., Saito, I., Miyamura, T. and Jay, G. “HBx Gene of Hepatitis B Virus Induces Liver Cancer in Transgenic Mice” *Nature* 1991; 351: 317-320.
261. Kim SY, Billah K, Lieu TA, Weinstein MC. “Cost effectiveness of hepatitis B vaccination at HIV counseling and testing sites.” *Am J Prev Med*. 2006; 30 (6):498-506.
262. Kim SC, Chung EK, Hodinka RL, et al. “Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants” *Pediatrics* 1997;99:534-536.
263. Knoll A, Rohrhofer A, Kochanowski B et al. “Prevalence of precore mutants in anti-HBe-positive hepatitis B virus carriers in Germany” *J Med Virol* 1999; 59:14-18.
264. Köck, J. et al. “Analysis of the earliest steps of hepatitis B virus replication genome repair after infectious entry into hepatocytes does not depend on viral polymerase activity” *J. Virol.* 1993; 67: 4867-4874.
265. Κοσκινάς Ιωάννης “Χρόνια Ηπατίτιδα Β” *Ιατρικό Βήμα*, Ιανουάριος 2007
266. Kou U. “Guidelines for estimating costs of introducing new vaccines into the national immunization system” Geneva: World Health Organization; 2002.
267. Koulentaki M, Spanoudakis S, Kantidaki E, Drandakis P, Tzagarakis N, Bizziagos 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.
268. Koulentaki M, Ergazaki M, Moschandrea J, Spanoudakis S, Tzagarakis N, Drandakis PE, Spandidos DA, Kouroumalis EA. “Prevalence of hepatitis B and C markers in high-risk hospitalised patients in Crete: a five-year observational study” *BMC Public Health*. 2001;1: 17.

269. Koya DL, Hill EG, Darden PM “The effect of vaccinated children on increased hepatitis B immunization among high-risk adults” *Am J Public Health* 2008; 98(5): 832-838
270. Koziel M.J., Siddiqui S. “Hepatitis B virus and hepatitis delta virus” In G.L Mandell , J E Bennett and R Dolin (ed) Principles and practice of infectious diseases, Elsevier Philadelphia PA, 2005
271. Krahn M., Guasparini R, Sherman M and Detsky A.S. “Costs and cost-effectiveness of a universal, school-based hepatitis B vaccination program” *American Journal of Public Health* 1998;88(11):1638-1644
272. Kratz et al. “Native display of complete foreign protein domains on the surface of hepatitis B virus capsids” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999
273. Kuhns M.C and Busch M.P. “New strategies for blood donor screening for hepatitis B virus :nucleic acid testing versus immunoassay methods “ *Mol Diagn Ther* 2006;10:77-91
274. Kukka C “Hepatitis B” *HBV Journal Review* 2009;6(11 and 12)
275. Kuniholm MH, Lesi OA, Mendy M, Akano AO, Sam O, Hall AJ, Whittle H, Bah E, Goedert JJ, Hainaut P, Kirk GD. “Aflatoxin exposure and viral hepatitis in the etiology of liver cirrhosis in the Gambia, West Africa” *Environ Health Perspect.* 2008; 116(11):1553-1557.
276. Kuper HE, Tzonou A, Kaklamani E, Hadziyannis S, Tasopoulos N, Lagiou P, Trichopoulos D, Stuver S “Hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma; a study in Greece using third-generation assays” *Cancer Causes and Control*, 2000; 11(2): 171-175
277. 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.
278. Κωβαίου Ε και Ρουμελιώτη Π “Η εμβολιαστική κάλυψη του νοσηλευτικού προσωπικού στα δημόσια νοσοκομεία του νομού Ηρακλείου Κρήτης και οι παράγοντες που την επηρεάζουν” ΤΕΙ Κρήτης, Τμήμα Νοσηλευτικής 2007
279. Lai M, et al. “The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection” *J Hepatol* 2007; 47:760-767.
280. Lai C-L, Yuen M-F. “The natural history and treatment of chronic hepatitis B: a critical evaluation of standard treatment criteria and end points” *Ann Intern Med* 2007; 147:58-61.
281. Lai C.L., Ratziu V., Yuen M.F., Poynard T. “Viral hepatitis B” *Lancet* 2003; 362: 2089-2094.
282. Lai CL, Chien RN, Leung N et al. “A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B” *N Engl J Med* 1998; 339:61-68.
283. Laras A., Koskinas J., Dimou E., Kosatmena A., and Hadziyannis S.J. “Intrahepatic levels and replicative activity of covalently closed circular hepatitis B virus DNA in chronically infected patients” *Hepatology* 2006;44:694-702
284. Lau JYN and Wright TL “Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B” *Lancet* 1993;342:1335-1340
285. Lau DT and Hewlett AT “Screening for hepatitis A and B antibodies in patients with chronic liver disease” *Am J Med.* 2005;118 Suppl 10A:28S-33S
286. Lau G, Patrick Z, Marcellin Z, Peters M “Chronic hepatitis B: a global health problem requiring coherent worldwide treatment strategies” *Hep Intl* 2007; 1:316–325
287. Lau G, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongasawat S, Cooksley G, et al. ‘Peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS (R)) monotherapy and in combination with lamivudine is more effective than lamivudine monotherapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B: results from a large, multinational study” *Hepatology* 2004; 40 (4 Suppl 1):171A.
288. Lavanchy D. “Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current and emerging prevention and control measures” *J Virol Hepat* 2004; 11:97–107.
289. Lee Y.I., Lee S., Lee Y., Bong Y.S., Hyun S.W., Yoo Y.D., KimS.J., Kim Y.W. and PooH.R. 1998. “The Human Hepatitis B Virus Transactivator X Gene Product Regulates Sp1 Mediated Transcription of an Insulin-Like Growth Factor II Promoter 4” *Oncogene* 1998; 16: 2367-2380.
290. Lee WM. “Hepatitis B infection” *N Engl J Med.* 1997 ;337:1733-1745
291. Lee T A, Veenstra D L , Iloeje U H, Sullivan S D “Contribution Cost of Chronic Hepatitis B Infection in the United States” *Journal of Clinical Gastroenterology* 2004; 38 (10): S144-S147
292. Levaux HP, Schonfeld WH, Pellissier JM., Cassidy MW , Sheriff SK and Fitzsimon C “Economic Evaluation of a 2-Dose Hepatitis B Vaccination Regimen for Adolescents” *Pediatrics* 2001; 108 (2): 317-325
293. Levero M, Pollicino T, Petersen J, Belloni L, Raimondo G, Dandri M “Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection” *Journal of Hepatology* 2009; 51:581-592
294. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT et al. “Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy” *Hepatology* 1999;30:567-572.

295. Liaw YF, Leung NW, Chang TT *et al.* "Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group" *Gastroenterology* 2000; 119(1): 172-180.
296. Liaw Y. "Management of YMDD mutations during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B" *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:S333-337.
297. Liaw YF, Sollano JD. "Factors influencing liver disease progression in chronic hepatitis B" *Liver Int* 2006; 26:23-29.
298. Lie-Injo L.E., Balasegaram M., Lopez C.G. and Herrera A.R. "Hepatitis B Virus DNA in Liver and White Blood Cells of Patients with Hepatoma" *DNA* 1983; 2: 301-308.
299. Lin H, Lee T, Chen D, Sung JL, Ohto H, Etoh T. *et al.* "Transplacental leakage of HBeAg positive maternal blood as the most likely route in causing intrauterine infection with hepatitis B virus" *J Pediatr.* 1987 ;111:877-881
300. Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien RN, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. "Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma" *J Hepatol* 2007;46(1):45-52.
301. Lin TM, Chen CJ, Lu SN, Chang AS, Chang YC, Hsu ST. *et al.* "Hepatitis B virus e antigen and primary hepatocellular carcinoma" *Anticancer Res.* 1991 ;11:2063-2065
302. Lin KW, Kirchner JT "Hepatitis B" *Am Fam Physician.* 2004; 69(1):75-82.
303. Linder N, Vishne TH, Levin E, *et al.* "Hepatitis B vaccination: long-term follow-up of the immune response of preterm infants and comparison of two vaccination protocols" *Infection* 2002; 30:136-139.
304. Lindh M, Anderson AS, Gusdal A. "Genotypes, nt1858, and geographic origin of hepatitis B virus-large-scale analysis using a new genotyping method" *J Infect Dis.* 1997 ;175:1285-1293
305. Lindh M, Horal P, Dhillon AP *et al.* "Hepatitis B virus carriers without precore mutations in hepatitis B e antigen-negative stage show more severe liver damage" *Hepatology* 1996;24:494-501.
306. Lionis C, Frangoulis E, Koulentakis M, Bizziagos E, Kouroumalis E. "Prevalence of hepatitis A, B, and C markers in school children of a rural area of Crete, Greece" *Eur J Epidemiol.* 1997;13(4):417-420.
307. Lionis C, Koulentaki M, Bizziagos E, Kouroumalis E. "Current prevalence of hepatitis A, B and C in a well-defined area in rural Crete, Greece" *J Viral Hepatitis* 1997; 4: 55-61.
308. Liu C.J., Kao J.H. Chen D.S. "Molecular assays for hepatitis B virus infection" *Hepatology* 2003;37(6):1309-1319
309. Liu Y, Simsek E, Norton P, Sinnathamby G, Philip R, Block TM, Zhou T. "The role of the downstream signal sequences in the maturation of the HBV Middle Surface glycoprotein: Development of a novel therapeutic vaccine candidate" *Virology* 2007;365:10-19
310. Livingstone SE, Simonetti JP, McMahan BJ, Bulkow LR, Hurlburt KJ, Homan CE, *et al.* "Hepatitis B virus genotype in Alaska native people with hepatocellular carcinoma: preponderance of genotype F" *J Infect Dis* 2007;195:5-11
311. Llovat JM and Lok A. "Hepatitis B virus genotype and mutants: risk factors for hepatocellular carcinoma" *JNCI* 2008;100(16):1121-1123.
312. Locarnini S., McMillan J, Bartholomeusz A "The Hepatitis B Virus and common mutants" *Semin Liver Dis* 2003 ;23:5-20
313. Locarnini S. "Hepatitis B viral resistance: Mechanisms and diagnosis" *J Hepatol* 2003, 39:S124-S132
314. Locarnini S. "Molecular virology and the development of resistant mutants: Implications for therapy" *Semin Liver Dis* 2005, 25:9-19
315. Lok A.S., Heathcote E.J., Hoofnagle J.H. "Management of hepatitis B: 2000 a summary of a workshop" *Gastroenterology* 2001; 120:1828-1853
316. Lok A.S., Mc Mahon B.J "Chronic hepatitis B" *Hepatology* 2001; 34:1225-1241
317. Lok A.S., Mc Mahon B.J. "Chronic hepatitis B, update of recommendations" *Hepatology* 2004;39:857-861
318. Lok AS. "Chronic hepatitis B" *N Engl J Med.* 2002 ;346:1682-1683
319. Lok A.S.F. "Hepatitis B infection: pathogenesis and treatment" *J Hepatol* 2000; 32.(Suppl.1):89-97.
320. Lok ASF, *et al* "AASLD Practice Guidelines: Management of Chronic Hepatitis B" *Hepatology* 2007; 45:507-539.
321. Lok ASF, McMahan BJ. "Chronic hepatitis B" *Hepatology* 2007;45: 507-39.

322. Lok AS, Hussain M, Cursano C *et al.* “Evolution of hepatitis B virus polymerase gene mutations in hepatitis B e antigen-negative patients receiving lamivudine therapy” *Hepatology* 2000; 32(5): 1145-1153.
323. Lok A S.F. « Evolution of nucleoside/tide analogues for hepatitis B: Is the ideal drug here yet?» *Journal of Hepatology* 2009;51: 416–418
324. Lok, ASF “The Maze of Treatments for Hepatitis B” *N engl j med* 2005;352:26:2743 -2746
325. Lok AS, Tan J. “Update on viral hepatitis: 2006” *Curr Opin Gastroenterol.* 2007 May;23(3):263-7
326. Lok ASF, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. “Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B” *Gastroenterology* 2003;125:1714–1722.
327. Lorient MA, Marcellian P, Talbodec N et al. “Low frequency of precore hepatitis B virus mutants in anti-hepatitis B e-positive reactivation after loss of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B” *Hepatology* 1995;21:627-631.
328. Lu CY, Ni YH, Chiang BL, Chen PJ, Chang MH, Chang LY, Su IJ, Kuo HS, Huang LM, Chen DS, Lee CY. “Humoral and cellular immune responses to a hepatitis B vaccine booster 15-18 years after neonatal immunization” *J Infect Dis.* 2008;197(10):1419-1426
329. Μάθου Ν.Γ. “Παθογένεση και φυσική πορεία ιογενών ηπατίτιδων” *Νοσοκομειακά Χρονικά* 2006; 68 : 214-219
330. Μακρής Κων. “Ιογενής Ηπατίτιδα” 2001 εκδόσεις Π.Γ.Ν.Α. ΚΑΤ
331. Mac Callum F. O. “Homologous Serum Jaundice” *Lancet* 1947; 2: 691-692.
332. Mackie CO, Buxton JA, Tadwalkar S, Patrick DM “Hepatitis B immunization strategies: timing is everything” *Canadian Medical Association Journal* 2009;180(2):196-202
333. Maddrey WC “Hepatitis B: an important public health issue” *Journal of medical Virology* 2000;61:362-366
334. Magnus LO, Norder H. “Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene” *Intervirol.* 1995 ;38:24-34
335. Maini MK , Schurich A “The molecular basis of the failed immune response in chronic HBV: Therapeutic implications” *Journal of Hepatology* published online 07 January 2010.
336. Malliori M, Sypsa 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;93(2):243-251.
337. Manesis E.K., Papatheodoridis G.V., Sevastianos V., Cholongitas E., Papaioannou C., Hadziyannis S.J. “Significance of hepatitis B viremia levels determined by a quantitative polymerase chain reaction assay in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection” *Am J Gastroenterol* 2003;98:2261–2267
338. Manesis EK, Hadziyannis SJ. “Interferon-alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B” *Gastroenterology* 2001;121:101-109.
339. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S., Jin R et al. “Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B” *N Engl J Med* 2004; 351:1206–1217.
340. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. “Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B” *N Engl J Med* 2003;348:808–816.
341. Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. “Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control” *Semin Liver Dis.* 1991 ;11:84-92
342. Marusawa H., Uemoto S., Hijikata M., Ueda Y., Tanaka K., Shimotohno K., Chiba T. “Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen” *Hepatology* 2000;31:488-495
343. Martin JF, Marshal J. “New tendencies and strategies in international immunization: GAVI and The Vaccine Fund” *Vaccine* 2003; 21:587-592.
344. Mazokopakis E, Vlachonikolis J, Philalithis A, Lionis C. “Seroprevalence of hepatitis A, B and C markers in Greek warship personnel” *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 1069-1072.
345. Mayerat C, Mantegani A, Frei PC. “Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the clinical outcome of HBV infection?” *J Viral Hepatitis.* 1999; 6: 299-304.
346. MacIntyre CR, Kelly H, Jolley D, et al. “Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study” *Neurology* 2005; 64:1317.
347. Marshall GS, Happe LE, Lunacsek OE, Szymanski MD, Woods CR, Zahn M, et al. “Use of combination vaccines is associated with improved coverage rates” *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:496–500.
348. Mauss, Berg , Rockstroh, Sarrazin Wedemayer (eds) *Hepatology 2009 A clinical textbook* , Flying Publisher, 2009

349. McMahon B.J., Alward W.L., Hall D.B., Heyward W.L., Bender T.R., Francis D.P., Maynard n.J.E. "Acute hepatitis B virus infection relation of age to the clinical exoression of disease and subsequent development of the carrier state" *J Infect Dis* 1985;151: 599-603
350. McMahon BJ "The natural history of chronic hepatitis B virus infection" *Semin Liver Dis.* 2004;24 Suppl 1:17-21.
351. McMahon BJ " natural history of chronic hepatitis B-Clinical implications" *medscape J med* 2008;10(4):91
352. Mehdi, H., Yang, X. and Peeples, M.E. "An Altered Form of Apolipoprotein H Binds Hepatitis B Virus Surface Antigen Most Efficiently" *Virology* 1996; 217: 58-66.
353. Mehta A., Lu X., Block T.M., Blumberg B.S. and Dwek R. "Hepatitis B Virus Envelope Glycoproteins Vary Drastically in their Sensitivity to Glycan Processing: Evidence that Alteration of a Single N-Linked Glycosylation Site Can Regulate HBV Secretion" *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1822-1827.
354. Mele A, Tosti ME, Mariano A, et al. "Acute hepatitis B 14 years after the implementation of universal vaccination in Italy: areas of improvement and emerging challenges" *Clin Infect Dis* 2008; 46:868-875.
355. Melegari, M., Scaglioni, P.P. and Wands, J.R. "The Small Envelope Protein Is Required for Secretion of a Naturally Occuring Hepatitis B Virus Mutant with Pre-S1 Deleted" *J Virol* 1997; 71: 5449-5454.
356. Michel, Marie-Louise and Delphine Loirat. "DNA Vaccines for Prophylactic or Therapeutic Immunization against Hepatitis B" *Intervirology*, 2001; 44:78-87.
357. Michos A, Terzidis A, Kalampoki V, Pantelakis K, Spanos Th, Petridou E. "Seroprevalence and Risk Factors for Hepatitis A, B, and C Among Roma and Non-Roma Children in a Deprived Area of Athens, Greece" *Journal of medical virology* 2008; 80(5):791-797
358. Μιχαήλ Κ. Τσίφτης Γ, Τσουμάκας Κ, Ανδρουλάκης Ι Παυλοπούλου Ι " Εμβολιαστική κάλυψη παιδιών προσχολικής ηλικίας με τα παλαιά και νεότερα εμβόλια στην περιοχή της Αθήνας" www.cyna.org/16thx/eleven.pdf
359. Micozkadioglu H, Zumurtdal A, Torun D, Sezer S, Ozdemir FN, Haberal M. "Low-dose intradermal vaccination is superior to high-dose intramuscular vaccination for hepatitis B in unresponsive hemodialysis patients" *Ren Fail.* 2007;29:285-288
360. Miyakawa Y and Mizokami M "Classifying hepatitis b virus genotypes" *Intervirology* 2003;46:239-338.
361. Mommeja-Marin H., Mondou E., Blum M.R., Rousseau F. "Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection : analysis and review of the literature" *Hepatology* 2003;37 :1309-1319
362. Morris JDH, Eddleston SLWF, Crook T. "Viral infection and cancer" *Lancet* 1995;346:754-758
363. Mosley J.W. "The Epidemiology of Viral Hepatitis: An Overview" *Am J Med Sci* 1975; 270: 253-270.
364. ΜΟΛΥΣΜΑΤΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΣΤΟΥΣ ΧΡΗΣΤΕΣ ΕΝΕΣΙΜΩΝ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ (XEN) ΕΤΗΣΙΑ ΕΚΘΕΣΗ ΤΟΥ ΕΚΤΕΙΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΟΙΝΟΠΝΕΥΜΑΤΩΔΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ, 2006
365. Mulley AG, Silverstein MD, Dienstag JI "Indications for use of hepatitis B vaccine, based on cost-effectiveness analysis" *N Eng J Med* 1982; 307(11):644-652
366. Murphy E. "Hepatitis B, vaccination and healthcare workers" *Occup Med London* 2000; 50(6):383-386
367. Namgyal Pem " Impact of hepatitis B immunization , Europe and worldwide" WHO/V&B/EPI, Geneva, Switzerland
368. Nassal M. "The Arginine-Rich Domain of the Hepatitis B Virus Core Protein is Required for Pregenome Encapsidation and Productive Viral Positive-Strand DNA Synthesis But Not for Virus Assembly" *J. Virol* 1992.; 66: 4107-4116.
369. National centre for pharmacoconomics "Cost effectiveness of HBV vaccine strategies in the Irish health care system" www.ncpe.ie/category.php?cid=33/
370. Neurath A.R., Strick N. and Sproul P. "Search for Hepatitis B Virus Cell Receptors Reveals Binding Sites for Interleukin 6 on the Virus Envelope Protein" *J Experimental Medicine* 1992; 175: 461-469.
371. Neuveut C, Wei Y, Buendia MA "Mechanisms of HBV-related hepatocarcinogenesis" *Journal of Hepatology*, published online 07 January 2010
372. NIH Consensus Development Conference: Management of Hepatitis B. Draft Statement October 2008. Available at <http://consensus.nih.gov/2008/hepB/>

373. Ni Y-H, Chang M-H, Huang L-M, et al. "Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination" *Ann Intern Med* 2001;135(9):796-800
374. Νικολάου Α., Μανωλάκου Κ., Καψαλή Ε., Σερέτη Ε., Λιώση Β., Χαϊδάς Α., Παπανδρρέου Φ. "Η ηπατίτιδα, μείζον πρόβλημα στους αθίγγανους της Αττικής" *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 1995; 12(2): 1406-1439
375. Noborg U., Gusdal A., Hoiral P., Lindh M. "Levels of viremia in subjects with serological markers of past or chronic hepatitis B virus infection" *Scand J Infect Dis* 2000;32:249-252
376. Noonan C.A., Yoffe B., Mansell P.W.A., Melnick J.L. and Holling F.B. "Extrachromosomal Sequences of Hepatitis B Virus DNA in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Acquired Immune Deficiency Syndrome Patients" *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 5698-5702.
377. Norder H., Hammas B., Lofdahl S., Courouse A.M. and Magnius L.O. "Comparison of the Amino Acid Sequences of Nine Different Serotypes of Hepatitis B Surface Antigen and Genomic Classification of the Corresponding Hepatitis B Virus Strains" *J Gen Virol* 1992; 73: 1201-1208.
378. Noula M., Gesouli E., Mastrogiannis D., Raftopoulos V., Tsetsekou E. "Vaccination coverage in primary school children of urban and sub-urban population in central Greece" *Medical Annals* 2008;31: 486-490
379. Noula M, Raftopoulos V, Gesouli E, Tsaprounis T, Deltsidou A "Greek nursing students' immunization coverage: Data from central continental Greece" *Nursing and Health Sciences* 2008; 10 (3): 169 – 174
380. Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, Ishikawa H, Nakao K, Eguchi K. "High viral load is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection" *J Gastroenterol Hepatol.* 2004 ;19:670-675
381. Ohto H, Lin H, Kawana T, Etoh T, Tohysma H. "Intrauterine transmission of hepatitis B virus is closely related to placental leakage" *J Med Virol.* 1987 ;21:1-6
382. Okochi K. and Murakami, S. "Observations on Australia Antigen in Japanese" *Vox Sang* 1968; 15: 374-385.
383. Okamoto H., Tsuda F., Sakugawa H., Sastrosoewignjo R.I., Imai M., Miyakawa Y. and Mayumi M. "Typing Hepatitis B Virus by Homology in Nucleotide Sequence: Comparison of Surface Antigen Subtypes" *J Gen Virol* 1988; 69: 2575-2583.
384. Okamoto, H., Tsuda, F., Akahane, Y., Sugai, Y., Yoshiba, M., Moriyama, K., Tanaka, T., Miyakawa, Y. & Mayumi, M. "Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen" *J Virol* 1994; 68:8102-8110.
385. Orito E, Mizokami M, Sakugawa H, Michitaka K, Ishikawa K, Ichida T. *et al.* "A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotype B and C" *Hepatology.* 2001 ;33:218-223
386. Ou J.H. et al. "Hepatitis B virus gene function: the precore region targets the core antigen to cellular membranes and causes the secretion of the e antigen" *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1986; 83: 1578-1582.
387. Paitoonpong L, Suankratay C. "Immunological response to hepatitis B vaccination in patients with AIDS and virologic response to highly active antiretroviral therapy" *Scand J Infect Dis.* 2008;40:54-58
388. Παναγιωτόπουλος Τ, Βαλάσση-Αδάμ Ε, Σαραφίδου Ε, Μπένος Α, Λειβαδίτη Β, Παπαδημητροπούλου Α, Σταύρου Θ, Περηφάνου Δ. Εθνική μελέτη εμβολιασμών 2001: κάλυψη με εμβόλιο για ηπατίτιδα Β, αιμόφιλο ινφλουέντσας τύπου b και μηνιγγιτιδόκοκκο. 40ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο. Θεσσαλονίκη, 21-23 Ιουνίου 2002. (Τόμος Περιλήψεων, No. 103).
389. Παναγιωτόπουλος Τ, Θ. Γεωργακοπούλου, Δ. Σταύρου, Κ. Ντάνης, Δ. Λάγγας, Λ. Γεωργιάδου, Μ. Βόβα, Ξ. Δεδούκου, Ζ. Ηλιοδρομήτη, Π. Κατερέλος, Δ. Μένεγας, Ε. Μυλωνά, Φ. Μυλωνά, Δ. Οικονομάκος, Μ. Γαβανά, Σ. Γιαννακόπουλος, Ν. Καβάκα, Α. Κούτης, Α. Μπένος, Γ. Σπάλα, Ι. Αντωνιάδου ΕΚΘΕΣΗ Εθνική μελέτη κατάστασης εμβολιασμού και συχνότητας φυματικής λοίμωξης στα παιδιά, 2006 Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, Τομέας Υγείας του Παιδιού και Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού, Διεύθυνση Κοινωνικής και Αναπτυξιακής Παιδιατρικής
390. Panhotra, B.R., A.K. Saxena, H.A. Al-Hamrani and A. Al-Mulhim "Compliance to hepatitis B vaccination and subsequent development of seroprotection among health care workers of a tertiary care center of Saudi Arabia" *Am. J. Infect. Control.* 2005; 33: 144-150.
391. Pantazis K.D., Elefsiniotis I.S., Brokalaki H "New data concerning the epidemiology of hepatitis B Virus infection in Greece" *Gastroenterology Research and Practice* 2008 , ArticleID580341
392. Papadakis M. , I. Elefsiniotis , G. Vlahos, G. Daskalakis, C. Barbatis, A. Antsaklis "Intrauterine-transplacental transmission of hepatitis B virus (HBV) from hepatitis B e antigen negative (precore mutant, G1896A) chronic HBV infected mothers to their infants. Preliminary results of a

- prospective study” *J Clin Virol* 2007;38(2) :181-183
393. Papadopoulos V; Protopapas A; Tsianos E ; Mimidis K *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1502-7708, Volume 44, Issue 8, First published 2009, Pages 1021 – 1022
Three-year follow-up of pegylated interferon alfa-2b as monotherapy or in combination with lamivudine in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B
 394. Papaevangelou G “Hepatitis B immunization programme: lessons learnt in Greece” *Vaccine* 1998; 16 Suppl:S 45-47.
 395. Papaevangelou V., Hadjicristodoulou C., Cassimos D., Theodoridou M “Adherence to the screening program for HBV infection in pregnant women delivering in Greece” *BMC Infect Dis* 2006; (9) 6: 84-90
 396. Papateodoridis George “Epidemiology of Hepatitis B and D in Greece”
www.vhpb.org/files/html/meetings_and_publications/Presentations/ATHS41.pdf
 397. Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ. “Current management of chronic hepatitis B” *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 25-37.
 398. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. “The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001; 34(2): 306-313.
 399. Papatheodoridis GV, et al. “Therapeutic strategies in the management of patients with Chronic Hepatitis B Virus infection” <http://infectionthelancetl.com/> Published online November 28, 2007
 400. Paran N, Geiger B and Shaul Y. “HBV infection of cell culture: evidence for multivalent and cooperative attachment” *EMBO J.* 2001; 20:4443-4453.
 401. Paraskevis D. “Molecular epidemiology of HBV and HCV infection in Greece” National Retrovirus Reference Center, Viral Hepatitis Prevention Board Meeting.
 402. Parikh S, Hyman D “Hepatocellular cancer: a guide for the internist” *Am J Med.* 2007; 120(3):194-202.
 403. Patel DM, Butler J, Feldman S, Graves GR, Rhodes PG. “Immunogenicity of hepatitis B vaccine in healthy very low birth weight infants” *J Pediatr* 1997;131:641--643.
 404. Peng J, Luo K, Zhu Y, Guo Y, Zhang L, Hou J. “Clinical and histological characteristics of chronic hepatitis B with negative hepatitis B e-antigen” *Chin Med J (Engl)* 2003 ;116:1312-1317
 405. Περδικάρης Π., Ανθούση Σ., Αμανατίδου Α., Παπαευαγγέλου Γ. “Η στάση Ελλήνων γιατρών απέναντι στο γενικό εμβολιασμό κατά της ηπατίτιδας Β” *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2000 ;17(6):593-599
 406. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, et al. “Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B” *Hepatology* 2002; 36(1):186-94.
 407. Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, et al. “Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus” *Gastroenterology* 2004;126:81–90.
 408. Pteinelis E., Theodorou M., Hounda A., Drakoulis H., Papanastasiou A., Georgoulis A., Toliopoulos A., Mavrommati A., Sagana E “Hepatitis B virus/hepatitis D virus co-infection in Greece” Abstract number: r2204, 16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Nice, France, April 1-4 2006, ESCMID
 409. Perz J.F., Armstrong G.L., Farrington L.A., Hutin Y.J., Bell B.P. “The contribution of hepatitis B virus and Hepatitis C virus infection s to cirrhosis and primary liver cancer worldwide” *J Hepatol* 2006; 45:529-538
 410. Peters MG, Hann Hw H, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P., Rubin R et al. “Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B” *Gastroenterology* 2004;126(1):91-101.
 411. Petersen KM, Bulkow LR, McMahon BJ, Zanis C, Getty M, Peters H, Parkinson “Duration of hepatitis B immunity in low risk children receiving hepatitis B vaccinations from birth” *AJ Pediatr Infect Dis J.* 2004 Jul;23(7):650-655.
 412. Peterson D.L. “Isolation and Characterization of the Major Protein and Glycoprotein of Hepatitis B Surface Antigen” *J Biological Chem* 1981; 256: 6975-6983.
 413. Peterson D.L., Paul D.A., Lam J., Tribby I.I and Achord D.T. “Antigenic Structure of Hepatitis B Surface Antigen: Identification of the "d" Subtype Determinant by Chemical Modification and Use of Monoclonal Antibodies” *J Immuno* 1984 ; 132: 920-927.
 414. Piorkowsky N Y “Europe’s hepatitis challenge: Defusing the “viral time bomb” *Journal of Hepatology* 2009;51: 1068–1073
 415. Poland GA “Adolescent Hepatitis B Immunization: Making It Simpler” *PEDIATRICS* Vol. 107 No. 4 April 2001, pp. 771-772

416. Pollicino T, Zanetti A.R., Cacciola I, Petit M.A, Smedile A., Campo S., Saggiocca L., Pasquiali M., Tanzi E., Longo G. and Raimondo G. "Pre-S2 Defective Hepatitis B Virus Infection in Patients with Fulminant Hepatitis". *Hepatology* 1997; 26(2): 495-499.
417. Politis AK Karafoulidou HT, Theodori AT, Tsoukala EA, Andrioti PT, Tseliou EZ, Zervou LK, Kavallierou GM, Martinis OM, Marandidou AK, Kaperoni AH, Hatzakis "Occult Hepatitis B Surveillance in Blood Donations in Greece" Poster Session: 6.2 Blood Safety - Transfusion Transmitted Disease (TTD) – Hepatitis Monday, 25 June 2007 (P-219)
418. Polychronopoulou-Androulakaki S, Panagiotou JP, Kostaridou S, Kyratzopoulou A, Haidas S. "Immune response of immunocompromised children with malignancies to a recombinant hepatitis B vaccine" *Pediatr Hematol Oncol* 1996;13:425-431.
419. Pontisso P, Ruvoletto M.G., Gerlich W.H., Heermann K-H, Bardini R. and Alberti A. "Identification of an Attachment Site for Human Liver Plasma Membranes on Hepatitis B Virus Particles" *Virology* 1989; 173: 522-530.
420. Pontisso P, Poon MC, Tiollais P, Brechot C. "Detection of polyadenylated RNA in hepatitis B virus infected peripheral blood mononuclear cells by polymerase chain reaction" *J Infect Dis* 1991 ;163 :996-1000
421. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Srinivasa K, Hutagalung Y, Bock HL, Hoet B. "Long-Term Benefit of Hepatitis B Vaccination among Children in Thailand with Transient Hepatitis B Virus Infection Who Were Born to Hepatitis B Surface Antigen-Positive Mothers" *J Infect Dis.* 2009 Jul 1;200(1):33-38.
422. Postmal MJ, Wiessing G, Jager JC "Pharmaco-economics of drug addiction: estimating the costs of hepatitis C virus, hepatitis B virus and human immunodeficiency virus infection among injecting drug users in member States of the European Union" *Bulletin on Narcotics* 2001; Volume LIII, Nos. 1 and 2
423. Poussin K, Dienes H, Sirma H, Urban S, Beaugrand M, Franco D, Schirmacher P, Bréchet C, Paterlini Bréchet P "Expression of mutated hepatitis B virus X genes in human hepatocellular carcinomas" *International Journal of Cancer* 1999;Vol 80 (4) 497-505
424. Prince A.M. "An Antigen Detected in the Blood During the Incubation Period of Serum Hepatitis" *Proc. Natl Acad Sci USA* 1968; 60: 814-821.
425. "Προφύλαξη Υγειονομικού Προσωπικού εναντι των Ιών Ηπατίτιδας Β και C μετά από επαγγελματική έκθεση σε αίμα ή βιολογικά υγρά" Κέντρο Ελέγχου Ειδικών Λοιμώξεων, Αθήνα 2004
426. Poynard Thierry. "Hepatitis B and C: Management and Treatment» Martin Dunitz Ltd, London 2002.
427. Purdy AM , Gonzales AC, Dimitrova Z and Khudyakov Y "Supragenotypic groups of the hepatitis B virus genome" *J Gen Virol* 2008;89 :1179-1183
428. Pungpapong S, Kim WR, Poterucha JJ. "Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians" *Mayo Clin Proc.* 2007 Aug;82(8):967-975
429. Rachtotis G, Goritsas C, Alikakou V, Ferti A, Roumeliotou A. "Vaccination against hepatitis B virus in workers of a general hospital in Athens" *Med Lav* 2005; 96(1):80-86.
430. Raimondo G, Navarra G, Mondello S, Costantino L, Colloredo G, Cucinotta E, Di Vita G, Scisca C, Squadrito G, Pollicino T "Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease" *Journal of Hepatology* 2008;48:743-746
431. Ranger-Rogez S., Denis F. "Hepatitis B mother to child transmission" *Expert Rev Anti- Infective ther* 2004; 2(1) 133-145
432. Raptis I ,Koskinas J, Emmanouil T, Hadziyannis S "Changing relative roles of hepatitis B and C viruses in the aetiology of hepatocellular carcinoma in Greece. Epidemiological and clinical observations" *Journal of Viral Hepatitis* 2003; 10(6):450-454.
433. Raptopoulou M, G. Papatheodoridis,A. Antoniou, J. Ketikoglou, D. Tzourmakliotis, T. Vasiliadis, N. Manolaki, G. Nikolopoulou, E. Manesis, I. Pierrotsakos "Epidemiology, Course and Disease Burden of Chronic Hepatitis B Virus Infection. HEPNET Study for Chronic Hepatitis B: A Multicentre Greek Study" *Journal of Viral Hepatitis* 2008;16 (3): 195-202
434. Ribes J, Cleries R, Rubio A, Hernandez JM, Mazzara R, Madoz P, et al. "Cofactors associated with liver disease mortality in an HBsAg-positive Mediterranean cohort: 20 years of follow-up" *Int J Cancer* 2006;119:687–694.
435. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, Crivelli O, Trepo CG, Bonino F, et al. "Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers" *Gut* 1977;18:997–1003.
436. Rizzetto M. "HepatitisD: the comeback?" *Liver International* 2009; 29(s1): 140–142

437. Rodes J., Benhamou J.P., Rizzetto M., Reichen J. "Textbook of Hepatology: From basic science to clinical practice" Wiley Blackwell publishing 2007
438. Romet-Lemone J.L., McLane M.F., Elfassi E., Haseltine W.A., Azocar J. and Essex M. "Hepatitis B Virus Infection in Cultured Human Lymphoblastoid Cells" *Science* 1983; 221: 667-669
439. Roosinck MJ and Siddiqui, A. "In vivo Phosphorylation and Protein Analysis of Hepatitis B Virus Core Antigen" *J. Virol* 1987; 61: 955-961.
440. Rosenberg PM, Dienstag JL. "Therapy with nucleoside analogues for hepatitis B virus infection" *Clin Liver Dis* 1999; 3:349-61.
441. Roumeliotou-Karayiannis A, Tassopoulos N, Karpodini E, Trichopoulou E, Kotsianopoulou M, Papaevangelou G: "Prevalence of HBV, HDV and HIV infections among intravenous drug addicts in Greece". *European Journal of Epidemiology* 1987; 3(2):143-146.
442. Roussos A, Goritsas C, Pappas T, Spanaki M, Papadaki P, Ferti A. "Prevalence of hepatitis B and C markers among refugees in Athens" *World J Gastroenterol*. 2003; 9(5):993-5.
443. Saari TN "Immunization of preterm and low birth weight infants. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases" *Pediatrics* 2003; 112(1 Pt 1):193-198.
444. Schaefer S. "Hepatitis B virus: significance of genotypes" *J Viral Hepat* 2005;12:111-124
445. Σαβεριάδης Α., Μανωλακόπουλος Σ. "Θεραπευτική αντιμετώπιση ιογενών ηπατιτίδων" *Νοσοκομειακά Χρονικά* 2006; 68 (S): 228-237
446. Schaefer S. "Hepatitis B virus: signigicance of genotypes" *Journal of Viral Hepatitis* 2005;12(2): 111-124
447. Schaefer S. "Hepatitis B virus genotypes in Europe" *Hepatology Research* 2007;37 (S1):S20-S26
448. Schaefer S "Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes" *World J gastroenterol* 2007; 13(1): 14-21
449. Schek N., Bartenschlager R., Kuhn C. and Schaller H. "Phosphorylation and Rapid Turnover of Hepatitis B Virus X-Protein Expressed in HepG2 Cells from a Recombinant Vaccinia Virus" *Oncogene* 1991; 6: 1735-1744.
450. Schenkel K, Radun D, Bremer V, Bocter N, Hamouda O. "Viral hepatitis in Germany: poor vaccination coverage and little knowledge about transmission in target groups" *BMC Public Health*. 2008; 23(8):132.
451. Scott RM, Snitbhan R, Bancroft WH, Alter HJ, Tingpalapong M. "Experimental transmission of hepatitis B virus by semen and saliva" *J Infect Dis*. 1980 ;142:67-71
452. Seddiqe Amini-Ranjbar, Mohammad Esmaeel Motlagh "Hepatitis B vaccination coverage among Iranian medical students and nursing staff" *American Journal of Applied Sciences* 2008;5 (6):747-749
453. Seeger C.,Mason W.S. "Hepatitis B virus Biology" *Microbiology and Biology Reviews* 2000; 64 (1): 51-68
454. Seifer M., Hohne M., Schaefer S. and Gerlich W.S. "In vitro Tumorigenicity of Hepatitis B Virus DNA and HBx Protein" *J Hepatology* 1992; 13 (suppl. 4): S61-S65.
455. Seo Y., Yoon S., Truong B.X., Kato H., Hamano K., Kato M., Yano Y., Katayama M., Ninomiya T., Hayashi Y., Kasyga M. "Serum hepatitis B virus DNA levels differentiating inactive carriers from patients with chronic hepatitis B" *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:753-757
456. Shen H.D., Choo K.B., Lee S.D., Tsai Y.T. and Han S.H. "Hepatitis B Virus DNA in Leukocytes of Patients with Hepatitis B Virus-Associated Liver Disease" *J Med Virol* 1986; 18: 201-211.
457. Shepard C.W., Simard E.P., Finelli L., Fiore A.E., Bell B.P. "Hepatitis B virus infection:epidemiology and vaccination" *Epidemiol Rev* 2006; 28:112-125
458. Shepard CW, Finelli L Fiore AE Bell BP "Epidemiology of hepatitis B and hepatitis B virus infection in United States children" *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Sep;24(9):755-60.
459. Shepherd J., Jones J., Takeda A., Davidson P., Price A. "Review adofovir dipivoxil and pegylated interferon alfa-2a for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review and economic evaluation" *Health Technology Assessment* 2006 10(28): iii-iv, xi-xiv 1-183
460. Sherman M "Risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B and prevention through treatment" *Clinic Journal of Medicine* 2009; 79 suppl 3:S6-S9
461. Sherman M. "Prenention of hepatocellular carcinoma. The holy grail of hepatitis B treatment" *Journal of Hepatology* 2009;50 : 854-856
462. Shiv Kumar Sarin Z, Manoj Kumar "Should chronic HBV infected patients with normal A LT treated: debate" *Hepatal Int* 2008; 2:179-184

463. Shouval D, Lai CL, Cheinquer H, et al. «Entecavir demonstrates superior histologic and virologic efficacy over lamivudine in nucleoside-naive HBeAg (-) chronic hepatitis B : Results of a Phase III trial” *Hepatology* 2004;40:728A.
464. Siconolfi DE, Halkitis PN, Rogers ME “Hepatitis Vaccination and infection among gay, bisexual and other men who have sex with men who attend Gyms in New York City” *Am J Mens Health* 2009 ;3(2):141-149.
465. Simard E.P., J.T. Miller, P.A. George, A. Wasley, M.J. Alter, B.P. Bell and L. Finelli “Hepatitis B vaccination coverage levels among healthcare workers in the United States, 2002-2003” *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2007; 28: 783-790.
466. Sirma H, Giannini C, Poussin K et al. “Hepatitis B virus X mutants, present in hepatocellular carcinoma tissue abrogate both the antiproliferative and transactivation effects of HBx” *Oncogene* 1999; 18:4848-59.
467. Skliros E, Lionis C, Foudoulaki L, Sotiropoulos A, Kouroumalis E, Spandidos D. “Hepatitis B and C markers in a Kurdish refugee camp in Greece” *J Gastroenterol Hepatol.* 2001 Jul; 16(7):839-840.
468. Σιώγου Α., Λικάρτσης Χ , Ιωαννίδου Μ., Ιωαννίδης ΤΟ ΒΗΜΑ ΤΟΥ ΑΣΚΛΗΠΙΟΥ Τόμος 6ος, Τεύχος 4ο, Οκτώβριος – Δεκέμβριος 2007 ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙ ΗΒV ΣΕ ΦΟΙΤΗΤΕΣ ΠΟΥ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΑ ΘΑ ΑΣΚΗΣΟΥΝ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΑ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΟΛΥΝΣΗΣ ΜΕ ΤΟΝ ΗΒV Σιούρδα Πηνελόπη1,
469. Sneller Vishnu-Priya, Daniel B. Fishbein, Cindy M. Weinbaum, Andrea Lombard, RN, Paula Murray, Jennie A. McLaurin, Lawrence Friedman “Vaccinating Adolescents in High-Risk Settings: Lessons Learned From Experiences With Hepatitis B Vaccine” *Pediatrics* 2008; 121: S55-S62
470. Soriano V, Miro JM, Garcia-Samaniego J, Torre-Cisneros J, Nunez M, del Romero J, Martin-Carbonero L, Castilla J, Iribarren JA, Quereda C, Santin M, Gonzalez J, Arribas JR, Santos I, Hernandez-Quero J, Ortega E, Asensi V, del Pozo MA, Berenguer J, Tural C, Clotet B, Leal M, Mallolas J, Sanchez-Tapias JM, Moreno S, Gatell JM, Tellez MJ, Rubio R, Ledesma E, Domingo P, Barreiro P, Pedreira J, Romero M, Gonzalez-Lahoz J, Lissen E. “Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: updated Spanish recommendations” *J Viral Hepat* 2004 ;11(1):2-17.
471. Sood A, Singh D, Mehta S, Midha V, Kumar R. “Response to hepatitis B vaccine in preterm babies” *Indian J Gastroenterol.* 2002; 21:52–54.
472. Stamouli M, Gizaris V, Totos G, Papaevangelou G. “Decline of hepatitis B infection in Greece” *Eur J Epidemiol.* 1999; 15(5):447-9.
473. Steinke DT, Weston TL, Morris AD, MacDonald TM, Dillon JF. “Epidemiology and economic burden of viral hepatitis: an observational population based study” *Gut.* 2002; 50(1):100-5.
474. Sterneck M., Kalinina T., Gunther S., Fischer L., Santantonio T., Greten H. and Will H. “Functional analysis of HBV genomes from patients with fulminant hepatitis” *Hepatology* 1998; 28:1390–1397.
475. Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, Zang EA, Harley EJ, Szmunes W. “Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis: Immunogenicity and efficacy” *N Engl J Med* 1984; 311:496-501.
476. Stigler “Mathematics and Statistics Fisher and the 5% level” *CHANCE* 2008; 21 (4): Page 12
477. Stroffolini T, R. Coppola, C. Carvelli, T. D’Angelo, S. De Masi, C. Maffei, F. Marzolini, P. Ragni, R. Cotichini, C. Zotti, A. Mele “Increasing hepatitis B vaccination coverage among healthcare workers in Italy 10 years apart” *Digestive and Liver Disease* 2008;40 : 275–277
478. Sumi H, Yokosuka O, Seki N, et al. “Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease” *Hepatology* 2003;37(1):19-26.
479. Sung JY, Lai JY, Zeuzem S, Chow WC, Heathcote E, Perrillo R, et al. “A randomised double-blind phase II study of lamivudine (LAM) compared to lamivudine plus adefovir dipivoxil (ADV) for treatment naive patients with chronic hepatitis B (CHB): week 52 analysis” *J Hepatol* 2003; 38 (Suppl 2):25–6.
480. Sypsa V., Hadjipaschali E., Hatzakis A. “Prevalence and evaluation of a screening strategy for chronic hepatitis B and B virus infections in healthy company employees” *European journal of epidemiology* 2002; 17:721-728.
481. Takahashi K, Aoyama K, Ohno N et al. “The precore/core promoter mutation of hepatitis B virus: clinical significance and an easy method of detection” *J Gen Virol* 1995;75:3159-64.
482. Talaat, M., A. Kandeel, W. El-Shoubary, C. Bodenschatz, I. Khairy, S. Oun and F.J. Mahoney “Occupational exposure to needlestick injuries and hepatitis B vaccination coverage among health care workers in Egypt” *Am. J. Infect. Control* 2003; 31:469-474.

483. Tang H, Oishi N, Kaneko S, Murakami S “Molecular functions and biological roles of hepatitis B virus x protein” *Cancer Sci.* 2006 ;97(10):977-983.
484. Tao-Tao Liu, Ying Fang, Hui Xiong, Tao-Yang Chen, Zheng-Pin Ni, Jian-Feng Luo, Nai-Qing Zhao, Xi-Zhong Shen “A case-control study of the relationship between hepatitis B virus DNA level and risk of hepatocellular carcinoma in Qidong, China” *World J Gastroenterol* 2008 May 21; 14(19): 3059-3063
485. Tassopoulos N, Hadziyannis S, Ideo G. “Famciclovir treatment of anti-HBe chronic hepatitis B: results of a randomized, placebo-controlled study” *J Hepatol* 2002; 32: 102.
486. Tassopoulos N. “Entecavir is effective in treating patients with chronic hepatitis B who have failed lamivudine therapy” *Hepatology* 2001; 34: (340A).
487. Tatematsu K., Tanaka Y., Kurbanov F., Sugauchi F., Mano T., Nakayoshi T., Wakuta M., Miyakawa Y., Mizokami M. “A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype” *J Virol* 2009;83(20)
488. Tenney DJ, Langley DR, Oliver AJ, et al. “Hepatitis B virus resistance to entecavir involves novel changes in the viral polymerase” *Hepatology* 2004; 40(suppl 1):245A.
489. Thermet Alexandre, et al. “Progress in DNA vaccine for prophylaxis and therapy of hepatitis B” *Vaccine* 2003; 21:659-662.
490. Theodorou M., Petinelli I., Mavrommati A., Tsellou A., Menexidou M., Toliopoulos A., Papanastasiou A., Chounda A., Boniatsi L., Sagana E. “Hepatitis B virus genotype distribution in Greek population and economic immigrants and association with HBeAg status” Abstract number: 1134-03-293 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Copenhagen, Denmark, April 2-5, 2005 ESCMID
491. Thomas H, Foster G, Platis D. “Mechanisms of action of interferon and nucleoside analogues” *J Hepatol* 2003;39: S93–S98.
492. Thomopoulos KC, Arvaniti V, Tsamantas AC, Dimitropoulou D, Gogos CA, Siagris D, et al. “Prevalence of liver steatosis in patients with chronic hepatitis B: a study of associated factors and of relationship with fibrosis” *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:233–237.
493. Tilson L., Thorton O, Flanagan D., Johnson H, Barry M. “Cost effectiveness of hepatitis B vaccination strategies in Ireland: an economic evaluation” *The European Journal of Public Health* 2008;18(3):275-282
494. Tilson L “Economic evaluation of hepatitis B and Pneumococcal conjugate vaccines” National centre for pharmacoeconomicw 30 may 2007
495. Tillmann H, Trautwein C, Walker D et al. “Clinical relevance of mutations in the precore genome of the hepatitis B virus” *Gut* 1995; 37:568-673.
496. Timothy M. Block, Haitao Guo, and Ju-Tao Guo “Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians” *Clin Liver Dis.* 2007; 11(4): 685–706.
497. Toukan A. “Strategy for the control of hepatitis B virus infection in the Middle East and North Africa” *Vaccine* 1990 ;8(suppl):S117-S121
498. Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, Chang WY, Hsieh MY, Lin ZY. *et al.* “Additive effect modification of hepatitis B surface antigen and e antigen on the development of hepatocellular carcinoma” *Br J Cancer.* 1996 ;73:1498-1502
499. Tsakris A., Kyriakis RP., Chryssou S., Paputsakis G. “Seroprevalence of hepatitis B markers among female and transexoual sex workwers in Athens” *Genitourin Med* 1997; 73:223-224.
500. Tsang PSY et al. “Significant Prevalence of Histologic Disease in Patients With Chronic Hepatitis B and Mildly Elevated Serum Alanine Aminotrasferase Levels” *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:569-574
501. Τσαντούλας Δ. “Θεραπεία της ηπατίτιδας Β” *Ιατρικά Ανάλεκτα*, 2009, Τόμος Γ 40, Τεύχος 1
502. Τσερμενίδης Ι, Ν. Νικητίδης , Φ. Δάντση , Θ. «Αξιολόγηση προγράμματος εμβολιασμών στο χώρο του σχολείου μετά από είκοσι έτη συνεχούς εφαρμογής του» *Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας* 2007;19(3):124-130
503. Τσιόδρας Σωτήριος “Ανοσοπρόφύλαξη Επαγγελματιών Υγείας και Αντιμετώπιση του Επαγγελματικού ατυχήματος” *Λαμία* 22-10-2005, Επιστημονική Δημερίδα.
504. Tsigira S, Yfadi E, Mastrapa E, Liapy F, Tsigira S, Yfadis A, Taxiarchopoulos N. “Greek schoolchildren immunization coverage. Data from central Greece” *WWW.HSJ.GR – Health Science Journal* 2009;3 (3):187-194
505. Tran TT, Martin P “Hepatitis B: epidemiology and natural history” *Clin Liver Dis.* 2004;8(2):255-66

506. Tu HA, Woerdenbag HJ, Kane S, Riewpaiboon A, van Hulst M, Postma MJ. "Economic evaluations of hepatitis B vaccination for developing countries" *Expert Rev Vaccines*.2009;8(7):907-20.
507. Valsamakis A. "Molecular Testing in the diagnosis and management of chronic hepatitis B" *Clinical Microbiology Review* 2007 20(3):426-439
508. Van Boemmel F, Mauss S, Shuermann D, et al. "No evidence for tenofovir resistance in patients with lamivudine-resistant HBV infection during long-term treatment for up to 5 years" *Hepatology* 2006;44(4):549A.
509. Van Bommel F, Wunsche T, Mauss S, et al. "Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection" *Hepatology* 2004;40(6):1421-1425
510. Van Damme P, Banatvala JE "Vaccine induced protection against hepatitis" *BMJ*. 2003 11;326:105
511. Van Damme P, Beutels P "Economic Evaluation of Vaccination" *Pharmacoeconomics* 1996; 9(3):8-15
512. Van Damme P "Hepatitis B: vaccination programmes in Europe- an update" *Vaccine* 2001; 19(17):2375-2379
513. Van Damme P, Van Herck K, Leuridan E, et al. "Introducing universal hepatitis B vaccine in Europe: differences still remain between countries" In: *Eurosurveillance* 2004 Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2004/041118.asp#1/>
514. Van Ditzhuijsen TJM, Kleijnen FM, RijntjesPJM, Van Loon AM and Yap SH. "Prevalence of Serological Markers, Hepatitis B Virus DNA and Elevated Serum Amino Transferase Values in Institutionalized Mentally Handicapped Males and Females: An Epidemiological Study of HBV Infection in Residents with Down's Syndrome or Other Forms of Mental Deficiency" *European Journal of epidemiology* 1988;4(3): 349
515. Van Herck K, Van Damme P. "Benefits of early hepatitis B immunization programs for newborns and infants" *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(10) :861-869
516. Van Vliet JA "Cost-effectiveness of national hepatitis B vaccination in the Netherlands" *EuroSurveillance* 2000;4(29): 1563
517. Vimolket T, Poovorawan Y. "An economic evaluation of universal infant vaccination strategies against hepatitis B in Thailand: an analytic decision approach to cost-effectiveness. Southeast Asian" *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health* 2005;36:693-9.
518. Viral Hepatitis Prevention Board "Factors influencing success of adolescent vaccination Programmes" November 2007; 16 (1)
520. Vorsters A, Van Herck K and Van Damme P "The clock is running" *Vaccine* 2009;27:2905-2906
521. Wallace LA, Carman WF. "Clinical implications of hepatitis B virus envelope protein variation" *Int J Clin Lab Res* 1994; 24:80-5.
522. Waldhober Q, I.K. Veldhuijzen, J.H. Richardusf, M. Schutten, G.J.J. van Doornum, R.A. de Man, S.J. Hahn, R.A. Coutinho H.J. Boot "Hepatitis B vaccination targeted at behavioural risk groups in the Netherlands: Does it work?" *Vaccine* 2009;27: 3530-3535
523. Walker D G, Hutubessy R, Beutels P. "WHO Guide for standardisation of economic evaluations of immunization programmes" *Vaccine* 2009
524. Wang, G-H et al. "The reverse transcriptase of hepatitis B virus acts as a protein primer for viral DNA synthesis" *Cell* 1992 ; 71: 663-670.
525. Wang, G-H, et al. "Novel mechanism for reverse transcription in hepatitis B viruses" *J. Virol* 1993; 67: 6507-6512.
526. Wang Z, Zhang J, Yang H, Li X, Wen S, Guo Y "Quantitative analysis of HBV DNA level and HBeAg titer in hepatitis B surface antigen positive mothers and their babies : HBeAg passage through the placenta and the rate of decay in babies" *Journal of Medical Virology* 2003;71,360-366
527. Wang H.D., Trivedi A., and Johnson D.L. "Hepatitis B Virus X Protein Induces RNA Polymerase III-Dependent Gene Transcription and Increases Cellular TATA-Binding Protein by Activating the Ras Signalling Pathway" *Mol Cell Biol* 1997; 17(12): 6838-6846.
528. Wang S, Xu D, Yan Y, Shi M, Zhang J, Ma J. et al. "An investigation on the risk factors of the intrauterine transmission of hepatitis B virus" *Chin J Public Health*. 1999 ;18:251-252
529. Wasenauer G., Kock J. and Schlicht H.J. "A Cysteine and a Hydrophobic Sequence in the Noncleaved Portion of the Pre-C Leader Peptide Determine the Biophysical Properties of the Secretory Core Protein (HBe protein) of Human Hepatitis B Virus" *J. Virol* 1992; 66: 5338-5346.
530. Watcharasak Chotiyaputta, Anna S. F. Lok "Hepatitis B virus variants" *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2009;6:453-462

531. Watkins SL, Alexander SR, Brewer ED, et al. "Response to recombinant hepatitis B vaccine in children and adolescents with chronic renal failure" *Am J Kidney Dis* 2002;40:365-372.
532. Williams JR, DJ Nokes and RM Anderson "Targeted hepatitis B vaccination: a cost effective immunisation strategy for the UK?" *J Epidemiol Community Health* 1996; 50(6): 667-673.
533. Wong D.K., Yuen M.F., Poon R.T., Yuen J.C., Fung J., Lai C.L. "Quantification of hepatitis B virus covalently closed circular DNA in patients with hepatocellular carcinoma" *J Hepatol* 2006; 45:553-559
534. Wu J.Y., Zhou Z.Y., Judd A., Cartwright C.A. and Robinson W.S. "The Hepatitis B Virus-Encoded Transcriptional Transactivator HBx Appears to be a Novel Protein Serine/Threonine Kinase" *Cell* 1990 ; 63: 687-695.
535. Wynne SA, Crowther RA and Leslie AGW "The crystal structure of the human hepatitis B capsid" *Molecular Cell* 1999;3(6):771-780
536. www.vhpb.org Viral Hepatitis Prevention Board
537. www.eekx-kb/labtests-online Ελληνική Εταιρεία Κλινικής Χημείας και Κλινικής Βιοχημείας
538. www.hepatitisbvirus.net Hepatitis B virus information and resources
539. www.publichealth.gc.ca The Laboratory biosafety guidelines 3rd edition 2004
540. www.hepb.org/hepb The hepatitis B foundation
541. www.immunize.org/ Vaccination information for healthcare professionals
542. www.gavialliance.org/ The global Alliance for Vaccination
543. www.hepseqresearch.org/Public/Web_Front/main.php The International Repository for Hepatitis B Virus Strain Data
544. www.kenyon.edu Kenyon College Ohio
545. www.ictvonline.org International Committee on Taxonomy of Viruses
546. www.aminumber12.org
547. www.eurosurveillance.org
548. www.hepseqresearch.org
549. WHO "Adding a vaccine to a national immunization programme: decision and implementation" 2005
550. WHO "Recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases" Vaccines and Biologicals, Geneva 2003
551. WHO WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD "Hepatitis B vaccines" 2004 (28); 79:253-264
552. WHO "Guidelines for certification of Achievement of Hepatitis B control goal in the Western Pacific Region" Philippines April 2007
553. WHO "Meeting on hepatitis B control through Immunization" Japan 2002
554. WHO "Introduction of hepatitis B into childhood immunisation services"(2001) Available at: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF01/www613.pdf/>
555. WHO. Hepatitis B WHO fact sheet (Revised Oct 2000) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
556. WHO "Laboratory biosafety manual"- 3rd ed, Geneva 2004.
557. WHO "Worldwide implementation of Hepatitis B vaccination in newborns 2008(48); 83: 429-440
558. www.who.int/immunization_delivery/new_vac/
559. <http://www.who.int/inf-fs/en/fact204.html/>
560. WHO "Hepatitis B Vaccines" 2003. <http://www.who.int/vaccines/en/hepatitisb.shtml/>
561. Hepatitis B vaccines WHO weekly report No. 40, 2009, 84, 405-420 www.who.int/wer
562. Global and regional immunization profile. Geneva, World Health Organization, Vaccine-preventable diseases monitoring system, 2009. http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/GS_GLOProfile.pdf/
563. Χρηστίδου Α "Η χρήση των εμβολίων για την πρόληψη του πρωτοπαθούς ηπατοκυτταρικού καρκίνου" *Νοσοκομειακά Χρονικά* Τόμος 70, 2008
564. Xu D, Yan Y, Xu J, Wang W, Men K, Zhang J, Liu B. et al. "A molecular epidemiology study on risk factors and mechanism of HBV intrauterine transmission" *Natl J Med China*. 1999 ;79:24-27
565. Xu D, Yan Y, Choi BC, Xu J, Men K, Zhang J. et al. "Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study" *J Med Virol*. 2002 ;67:20-26
566. Xu D, Yan Y, Zou S, Choi BC, Wang S, Liu P. et al. "Role of placental tissues in the intrauterine transmission of hepatitis B virus. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 ;185:981-987
567. Xu D, Yan Y, Xu J, Men K, Liu Z, Zhang J. et al. "A molecular epidemiologic study on the mechanism of intrauterine transmission of hepatitis B virus" *Chin J Epidemiol*. 1998 ;19:131-133

568. Xu, Z., Bruss, V. and Yen, T.S.B. "Formation of Intracellular Particles by Hepatitis B Virus Large Surface Protein" *J Virol* 1997; 71: 5487-5494.
569. Xuanyong Lu, Timothy Block "Study of the early steps of the Hepatitis B Virus life cycle" *Int. J. Med. Sci.* 2004 1(1): 21-33 21
570. Yan Y, Xu D, Wang W, Liu B, Liu Z, Men K. et al. "The role of placenta in hepatitis B virus intrauterine transmission" *Chin J Obstet Gynecol.* 1999 ;34:392-395
571. Yang H, Westland CE, Delaney WE *et al.* "Resistance surveillance in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil for up to 60 weeks" *Hepatology* 2002; 36(2): 464-473.
572. Yang BM, Paik SW, Hahn OS *et al.* "Economic evaluation of the societal costs of hepatitis B in South Korea" *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16(3): 301-308.
573. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY. *et al.* "Hepatitis B e Antigen and the Risk of Hepatocellular Carcinoma" *New Engl J Med.* 2002 ;347:168-174
574. Yang HI, Yeh SH, Chen PJ *et al.* "Associations Between Hepatitis B Virus Genotype and Mutants and the Risk of Hepatocellular Carcinoma" *Journal of the National Cancer Institute,* 2008; 100 (16):1134-1143
575. Yao FY, Terrault NA, Freise C *et al.* "Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: A comparative study using a matched, untreated cohort" *Hepatology* 2001;34: 411-416.
576. Yasuteru Kondo, Yoshiyuki Ueno, Tooru Shimosegawa" Immunopathogenesis of hepatitis B persistent infection: implications for immunotherapeutic strategies" *Clinical Journal of Gastroenterology*2009;2:2,71-79
- Yen, T.S.B. "Regulation of hepatitis B virus gene expression" *Semin. Virol* 1993; 4: 33-42.
577. Yen, T.S. Benedict. "The Molecular Biology of Hepatitis B Virus" In *Hepatitis Viruses*, ed. Ou, J.-H. James. Kluwer Academic Publishers, Norwell, Massachusetts 2002, pp 51-79.
578. Υφαντόπουλος Ι. «Τα οικονομικά της Υγείας. Θεωρία και Πολιτική» Εκδόσεις Δάρδανος Αθήνα 2006.
579. Yim H.J., Lok A.S "Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005" *Hepatology* 2006; 43: S173-S181
580. Yim HJ, Hussain M, Liu Y, Wong SN, Fung SK, Lok AS. "Evolution of multi-drug resistant hepatitis B virus during sequential therapy" *Hepatology* 2006, 44:703–712
581. Yiqing Hu , Greg Scott, Lauretta E. Grau, Robert Heimer, Karen H. Seal, Patricia A. Marshall and Merrill Singer "Cost-benefit analysis of Hepatitis B vaccination in injection drug users" American Public Health Association November 2006 annual meeting Boston MA. Available at: http://apha.confex.com/apha/134am/techprogram/paper_137911.htm/
582. Yoffe B., Noonan C.A., Melnick J.L. and Hollinger F.B. 1986. "Hepatitis B Virus DNA in Mononuclear Cells and Analysis of Cell Subsets for the Presence of Replicative Intermediates of Viral DNA" *J Infect Dis* 1986; 153: 471-477.
583. Yoo BC, Park JW, Kim HJ, Lee DH, Cha YJ, Park SM. "Precore and core promoter mutations of hepatitis B virus and hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in Korea" *J Hepatol.* 2003 ;38:98-103
584. You SL, Yang HI, Chen CJ. "Seropositivity of hepatitis B e antigen and hepatocellular carcinoma" *Ann Med* 2004; 36(3):215–224.
585. Yu MC, Yuan JM, Govindarajan S, Ross RK. "Epidemiology of hepatocellular carcinoma" *Can J Gastroenterol* 2000; 14(8): 703-709.
586. Yu AS, Cheung RC, Keefe EB "Hepatitis B vaccines" *Clin Liver Dis* 2004 8(2):283-300
587. Yu M-W, Yeh S-H, Chen P-J, *et al.* "Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men" *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:265–272.
588. Yuan JM, Govindarajan S, Arakawa K, Yu MC. "Synergism of alcohol, diabetes, and viral hepatitis on the risk of hepatocellular carcinoma in blacks and whites in the U.S" *Cancer* 2004;101:1009-1017.
589. Yuen M-F, Yuan H-J, Wong DK-H, *et al.* "Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications" *Gut* 2005; 54:1610–1614.
590. Zacharakis G., J. Koskinas, S. Kotsiou, E. Poulidou, M. Papoutselis, F. Tzara, N. Vafeiadis, E. Maltezos, A. Archimandritis, and K. Papoutselis "Natural history of chronic hepatitis B virus infection in children of different ethnic origins: a cohort study with up to 12 years' follow-up in northern Greece" *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44(1):84-91
591. Zacharakis G.H., Koskinas J., Kotsiou S., Papoutselis M., Tzara F, Vafeiadis N., Archimandritis A.J. and Papoutselis K "Natural history of chronic HBV infection : a cohort study with up to 12 years follow-up in North Greece (part of the I-II/EC project)" *J Med Virol* 2005;77:173-179

592. Zacharakis GH, S Kotsiou, M Papoutselis, N Vafiadis, F Tzara, E Pouliou, E Maltezos, J Koskinas, K Papoutselis "Changes in the epidemiology of Hepatitis B virus infection following the implementation of immunization programmes in Northeastern Greece" *Eurosurveillance* 2009; 14(32)
593. Zanetti AR., Van Damme P., Shouval D. "The global impact of vaccination against hepatitis B: a historical overview" *Vaccine* 2008 ;26(49): 6266-6273
594. 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):652-658
595. Zervou EK., Gatselis, NK, Xanthi, E, Ziciadis, K, Georgiadou SP., Dalekos GN. "Intrafamilial spread of hepatitis B virus infection in Greece" *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2005; 17 (9): 911-915
596. Zhong-Liao Fang , Caroline A Sabin , Bai-Qing Dong Shao-Chao Wei , Qin-Yan Chen , Kong-Xiong Fang , Jin-Ye Yang , Xue-Yan Wang Tim J. Harrison "The association of HBV core promoter double mutations (A1762T and G1764A) with viral load differs between HBeAg positive and anti-HBe positive individuals: A longitudinal analysis" *Journal of Hepatology* 2009;50 (2):273-280
597. Zhu B, Luo KX, Hu ZQ. "Establishment of a method for classification of HBV genome and its application" *Chin J Exp Clin Virol.* 1999 ;13:309-313
598. Zhu P., Tan D., Peng Z., Liu F., Song L "Polymorphism Analyses of Hepatitis B Virus X Gene in Hepatocellular Carcinoma Patients from Southern China" *Acta Biochim Biophys Sin* 2007; 39: 265–272
599. Zoulim F. "New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA" *J Hepatol* 2005;42:302–308.
600. Zou, Lan, WeinianZhang, ShiguiRuan "Modeling the transmission dynamics and control of hepatitis B virus in China" *J. Theor. Biol.* (2009) journal homepage: www.elsevier.com/locate/yjtbi
601. Zurn P, Carrin G, Danthine JP, Kammerlander R, Kane M "The Economics of Hepatitis B Virus Vaccination: An Analysis of Cost-Effectiveness Results for Switzerland" *Disease Management & Health Outcomes* 2000;7(6)331-347.