

## **ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΗΒV ΛΟΙΜΩΞΗ**

### Υπόβαθρο

Η χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (ΗΒV) αποτελεί σημαντικό αίτιο περιπτώσεων χρόνιας ηπατοπάθειας και κίρρωσης στις ΗΠΑ (5-10%) και το κύριο αίτιο χρόνιας ηπατοπάθειας, κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου παγκοσμίως (1). Στη χώρα μας ο υψηλός επιπολασμός της χρόνιας ηπατίτιδας Β την τελευταία εικοσαετία οφειλόταν σε κάθετη και/ή ενδοοικογενειακή μετάδοση του ιού, με κύρια αίτια τις χαμηλές κοινωνικοοικονομικές συνθήκες και τη κοινή χρήση βελονών και συριγγών πολλαπλών χρήσεων. Τα τελευταία όμως χρόνια φαίνεται να έχει επέλθει σημαντική μείωση του επιπολασμού της νόσου (υπολογιζόμενη συχνότητα ΗΒsAg μεταξύ 1.5 και 3%). Οι φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β με στοιχεία ενεργού ιικού πολλαπλασιασμού έχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης επιδεινούμενης ηπατικής νόσου. Υπολογίζεται ότι 25-40% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β καταλήγουν από επιπλοκές της νόσου όπως η κίρρωση του ήπατος και ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (2-7). Τυπικά, οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β έχουν θετικό το ΗΒeAg καθώς και το ΗΒV-DNA στον ορό. Η εξαφάνιση του ΗΒeAg και η εμφάνιση του anti-HBe αποτελεί ευνοϊκό προγνωστικό δείκτη και συχνά συνοδεύεται από ύφεση της νόσου (8,9). Εντούτοις, ΗΒeAg (-) / anti-HBe (+) ασθενείς μπορεί να έχουν επίμονη ιαιμία από τον ΗΒV. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται συνήθως σε μεταλλαγή του νουκλεοτιδίου 1896 της προπυρηνικής περιοχής του ΗΒV γονιδιώματος ή σπανιότερα σε μεταλλαγές στην περιοχή του βασικού πυρηνικού εκκινήτη (10,11). Οι μεταλλαγές αυτές έχουν ως αποτέλεσμα την αναστολή της παραγωγής ΗΒeAg χωρίς να επηρεάζουν την παραγωγή του ΗΒcAg και τον ιικό πολλαπλασιασμό. Οι ασθενείς με ΗΒeAg (-) χρόνια ηπατίτιδα Β μπορεί να έχουν επίμονη ιαιμία, αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφερασών και να εμφανίσουν επιδεινούμενη χρόνια ηπατοπάθεια (6,7,12-14).

Η ΗΒeAg (-) χρόνια ηπατίτιδα Β ανευρίσκεται σε όλο τον κόσμο, είναι όμως ιδιαίτερα συχνή στις Μεσογειακές χώρες και στην Ασία. Υπολογίζεται ότι στις Μεσογειακές χώρες 40-80% των ασθενών με χρόνια ενεργό ηπατίτιδα Β φέρουν τον προπυρηνικά μεταλλαγμένο ιό (12,13-16). Στην Ελλάδα, η ΗΒeAg (-) χρόνια ηπατίτιδα Β αποτελεί τη συχνότερη μορφή χρόνιας ηπατίτιδας Β στους ενήλικες, και κατά κανόνα οφείλεται σε ενεργοποίηση προπυρηνικά μεταλλαγμένων στελεχών του ΗΒV (15). Ο διαφορετικός επιπολασμός της ΗΒeAg (-) / anti-HBe (+) χρόνιας ηπατίτιδας Β σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές πιθανώς συνδέεται με τον κυρίαρχο τύπο του ιού σε κάθε περιοχή, αφού το προπυρηνικά μεταλλαγμένο στέλεχος ανευρίσκεται σχεδόν αποκλειστικά στους ΗΒV γονότυπους που έχουν θυμιδίνη στο νουκλεοτίδιο 1858 (17,18).

### Σκοπός

Η παρακολούθηση της φυσικής ιστορίας των ασθενών με χρόνια ΗΒV λοίμωξη, ανεξάρτητα από τυχόν θεραπευτικά σχήματα, καθώς και η διαχρονική μελέτη των δημογραφικών, ιολογικών, κλινικών και εργαστηριακών χαρακτηριστικών που σχετίζονται με τη χρόνια ΗΒV λοίμωξη στην Ελλάδα.

### Σχεδιασμός της μελέτης

Καταγραφή στο Βασικό Δελτίο Ασθενών από το δίκτυο των Κλινικών που εισηγήθηκε η Επιστημονική Επιτροπή Ηπατίτιδας του ΚΕΕΛ (και ενέκρινε το ΔΣ του ΚΕΕΛ) όλων των ασθενών που θα πληρούν τα παρακάτω κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη.

*Κριτήρια εισαγωγής ασθενών με χρόνια λοίμωξη από τον ΗΒV.*

- ΗΒsAg (+) για διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών.

- Όλοι οι ασθενείς που βρίσκονταν υπό παρακολούθηση στα ανωτέρω κέντρα ανεξαρτήτως θεραπευτικής αγωγής και τελικής έκβασης την 1-1-1997 ή που προσήλθαν κατά το χρονικό διάστημα 1-1-1997 έως 31-12-2002 (ή κατά το χρονικό διάστημα που θα ορίσει το ΚΕΕΛ).
- Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν παρακολουθηθεί στη συγκεκριμένη κλινική του δικτύου για τουλάχιστον 12 μήνες ή να εξακολουθούν να παρακολουθούνται από την κλινική του δικτύου κατά τη λήξη του παραπάνω διαστήματος.

1. *Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών.*

- HIV συν-λοίμωξη [anti-HIV (+)].
- Συν-λοίμωξη με HCV [HBV (+)/HCV (+)]ασθενείς καταγράφονται στις HCV λοιμώξεις].

Επισημαίνεται ότι καταγραφή του Βασικού Δελτίου Ασθενών θα συμπληρωθεί και για τους ασθενείς που έχουν αποβιώσει ή έχουν μεταμοσχευθεί κατά το ανωτέρω διάστημα εφόσον πληρούν τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού.

Για τους ασθενείς που εξακολουθούν να παρακολουθούνται μετά την 31-12-2002 θα συμπληρώνεται το Δελτίο Προοπτικής Καταγραφής (ανά εξάμηνο). Για τους νέους ασθενείς που προσέρχονται στην κλινική μετά από την 31-12-2002 συμπληρώνεται το Βασικό Δελτίο (με όσες αναδρομικές πληροφορίες είναι διαθέσιμες) και στη συνέχεια η πορεία του ασθενούς καταγράφεται στο Δελτίο Προοπτικής Καταγραφής ανά εξάμηνο.

*Αναμενόμενα μείζονα ευρήματα της μελέτης*

Η έκβαση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β μετά από μακροχρόνια παρακολούθηση. Η επίδραση -εάν υπάρχει- της έκβασης των ασθενών μετά από θεραπευτικά σχήματα. Η κατανομή και οι χρονικές τάσεις εξέλιξης των παραγόντων κινδύνου ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β. Η κατανομή του κλινικοεργαστηριακού σταδίου της ηπατίτιδας Β κατά τη διάγνωση και η παρακολούθηση της κατανομής και των μεταβολών τους στο χρόνο. Οι συνθήκες διάγνωσης της ηπατίτιδας Β καθώς και η διαχρονική εξέλιξή τους. Η κατανομή των δημογραφικών χαρακτηριστικών των ασθενών και παρακολούθηση των ενδεχόμενων μεταβολών στο χρόνο. Διατύπωση υποθέσεων που θα κατευθύνουν ενδεχόμενες συμπληρωματικές μελέτες. Χρήση των δεδομένων από την παρακολούθηση των HBV θετικών ασθενών σε συνδυασμό με κατάλληλα στατιστικά μοντέλα, για τον υπολογισμό του επιπολασμού της ηπατίτιδας Β στον Ελληνικό πληθυσμό καθώς και πρόβλεψη του αναμενόμενου αριθμού HBV θετικών ατόμων στο μέλλον. Η εκτίμηση του μελλοντικού αριθμού αναμένεται να συνεισφέρει σημαντικά στον κατάλληλο προγραμματισμό των αναγκών για τη Δημόσια Υγεία.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Hoofnagle JH., Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. N Engl J Med 1997; 336: 347-356.
2. De Jongh FE, Janseen HL, De Man RA, et al. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. Gastroenterology 1992; 103:1630-1635.
3. Hadziyannis SJ, Lieberman HM, Karvountzis GG, et al. Analysis of liver disease, nuclear HBcAg, DNA viral replication, and hepatitis B virus in liver and serum HbeAg vs anti-Hbe positive carriers of hepatitis B. Hepatology 1983; 3:656-662.

4. Alberti A, Pontisso P, Fattovich G, et al. Changes in serum hepatitis B virus (HBV) DNA positivity in chronic HBV infection: results of a long-term follow-up study of 138 patients. *J Infect Dis* 1986; 154:562-569.
5. Chu CM, Liaw YF. Intrahepatic distribution of hepatitis B and core antigens in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987; 92:220-225.
6. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, et al. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 1988; 8:493-496.
7. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991; 32:294-298.
8. Realdi G, Alberti A, Rugge M, et al. Seroconversion from hepatitis B e antigen to anti-HBe in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1980; 79:195-199.
9. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seef LB, et al. Seroconversion from hepatitis B e antigen to anti-HBe in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med* 1981; 94:744-748.
10. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, et al. Mutation preventing formation of e antigen in patients with chronic HBV infection. *Lancet* 1989; 2:588-591.
11. Brunetto MR, Stemler M, Schodel F, et al. Identification of HBV variants which cannot produce pre-core derived HBeAg and may be responsible for severe hepatitis. *Ital J Gastroenterol* 1989; 21:151-154.
12. Brunetto MR, Giarin M, Saracco G, et al. Hepatitis B virus unable to secrete e antigen and response to interferon in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993; 105:845-850.
13. Laras A, Koskinas J, Avgidis K, Hadziyannis SJ. Incidence and clinical significance of hepatitis B virus precore gene translation initiation mutations in e-antigen negative patients. *J Viral Hepatitis* 1998; 5:241-248.
14. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34:617-624.
15. Hadziyannis SJ. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: from clinical recognition to pathogenesis and treatment. *Viral Hepat Rev* 1995; 1:7-36.
16. Lindh M, Horal P, Dhillon AP, et al. Hepatitis B virus carriers without pre-core mutations in hepatitis B e antigen-negative stage show more severe liver damage. *Hepatology* 1996; 24:494-501.
17. Lok ASF, Akarca US, Greene S. Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus serve to enhance stability of the secondary structure of the pregenome encapsidation signal. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:4077-4081.
18. Li JS, Tong SP, Wen YM, et al. Hepatitis A genotype rarely circulates as an HBe-minus mutant: possible contribution of a single nucleotide in the precore region. *J Virol* 1993; 67:5402-5410.