ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: Καθηγήτρια Π.Δ. Λάγιου

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΦΟΡΤΙΟΥ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΜΟΝΤΕΛΩΝ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ηλία Γκούντα

ΑΘΗΝΑ 2018

Μέλη τριμελούς επιτροπής

Βασιλική-Αναστασία Σύψα, Επίκουρη Καθηγήτρια Επιδημιολογίας και Προληπτικής Ιατρικής, Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ (επιβλέπουσα)

Γεώργιος Παπαθεοδωρίδης, Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Κυριάκος Σουλιώτης, Αναπληρωτής Καθηγητής Πολιτικής Υγείας, Σχολή Κοινωνικών Επιστημών Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

Επταμελή εξεταστική επιτροπή

1. Βασιλική-Αναστασία Σύψα (Επίκουρη Καθηγήτρια)
2. Γεώργιος Παπαθεοδωρίδης (Καθηγητής)
3. Κυριάκος Σουλιώτης (Αναπληρωτής Καθηγητής)
4. Άγγελος Χατζάκης (Καθηγητής)
5. Δημήτριος Παρασκευής (Επίκουρος Καθηγητής)
6. Κλέα Κατσουγίαννη (Καθηγήτρια)
7. Σπήλιος Μανωλακόπουλος (Αναπληρωτής Καθηγητής)

Όρκος του Ιπποκράτη

Ὄμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγείαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἵστορας ποιεύμενος, ἐπιτελέα ποιήσειν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὅρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε.

Ἡγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτῃσιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωὐτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄῤῥεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἢν χρηίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἁπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὡρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί.

Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξειν.

Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὁμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἁγνῶς δὲ καὶ ὁσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν.

Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτῃσιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε.

Ἐς οἰκίας δὲ ὁκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἑκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπί τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῴων, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

Ἃ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπηίης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄῤῥητα ἡγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.

Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγχέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τἀναντίατουτέων.

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ θερμά την επιβλέπουσα Επίκουρη Καθηγήτρια κ. Βασιλική-Αναστασία Σύψα για την άριστη συνεργασία και συνεννόηση για όλο το διάστημα της διδακτορικής διατριβής μου.

Ευχαριστώ επίσης τα δύο μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής Καθηγητή κ. Γεώργιο Παπαθεοδωρίδη και τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Κυριάκο Σουλιώτη για την παρακολούθηση της διατριβής, τα εποικοδομητικά τους σχόλια καθώς και την διάθεσή τους να με βοηθήσουν άμεσα σε οποιοδήποτε επιστημονικό πρόβλημα είχα.

Τέλος, ευχαριστώ βαθύτατα τον Καθηγητή κ. Άγγελο Χατζάκη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, τον άπλετο χρόνο που μου διέθεσε, την συνεχή καθοδήγηση του, την διαρκή ενθάρρυνση στις διάφορες επιστημονικές προκλήσεις, την σημαντική του βοήθεια στην επιστημονική μου πρόοδο, καθώς και στην μεταλαμπάδευση της νοοτροπίας της συνεχούς εξέλιξης.

Περιεχόμενα

Εισαγωγή - Σκοπός 12

Γενικό μέρος 15

Κεφάλαιο 1. HCV λοίμωξη 17
1.1. Ο ιός της HCV 17
1.2. Φυσική ιστορία της HCV λοίμωξης 17
1.2.1. Ανασκόπηση μεθόδων υπολογισμού εξέλιξης της ίνωσης 20
1.2.1.1. Μέθοδοι που εκτιμούν σταθερό ρυθμό εξέλιξης της ίνωσης ανάμεσα στα στάδια 21
1.2.1.2. Μέθοδοι που υπολογίζουν ρυθμό εξέλιξης της ίνωσης που αλλάζει ανάμεσα στα στάδια 23
1.3. Επιδημιολογικά στοιχεία 26

Κεφάλαιο 2. Μαθηματικά επιδημικά μοντέλα 33
2.1. Επιδημίες 33
2.2. Βασικές έννοιες στην επιδημιολογία λοιμωδών νοσημάτων 34
2.3. Μαθηματικά μοντέλα 40
2.3.1. Μοντέλα Markov 40
2.3.2. Μοντέλα Markov για τη περιγραφή της εξάπλωσης των μολυσματικών ασθενειών 41
2.3.3. Ντετερμινιστικά μοντέλα για τη μελέτη λοιμωδών νοσημάτων 41
2.3.4. Στοχαστικά μοντέλα για τη μελέτη λοιμωδών νοσημάτων 43
2.3.5. Individual based models (IBM) 44
2.4. Παρουσίαση βασικών μοντέλων 45
2.4.1. Το SI Μοντέλο 45
2.4.2. Το SIS Μοντέλο 46
2.4.3. Το SIR Μοντέλο 48

Ειδικό μέρος 51

Κεφάλαιο 3. Μεθοδολογία για την πρόβλεψη του φορτίου ηπατίτιδας C στο γενικό πληθυσμό και την οικονομική αξιολόγηση της στρατηγικής εξάλειψης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας στην Ελλάδα 53
3.1. Προγνωστικό μοντέλο πρόβλεψης γενικού πληθυσμού 53
3.2. Σενάρια για εκτίμηση του μελλοντικού φορτίου ηπατίτιδας C στην Ελλάδα 55
3.3. Οικονομική αξιολόγηση στρατηγικής εξάλειψης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας 59

Κεφάλαιο 4. Μαθηματικά μοντέλα ηπατίτιδας C σε χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών 63
4.1. Μοντέλο μετάδοσης ηπατίτιδας C σε ΧΕΝ που λαμβάνει υπόψη τη θεραπεία και τα προγράμματα μείωσης της βλάβης 63
4.2. Εφαρμογή του μοντέλου σε χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών στην Αθήνα 65
4.3. Επέκταση του μοντέλου μετάδοσης της Ηπατίτιδας C στον πληθυσμό των χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών- Σχεδιάζοντας βιώσιμες στρατηγικές εξάλειψης 68

Κεφάλαιο 5. Μεθοδολογία για τη μελέτη της επίδρασης της ηλικίας των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C στο ρυθμό εξέλιξης της ίνωσης 73
5.1. Εισαγωγικά στοιχεία 73
5.2. Μεθοδολογία εκτίμησης τις πιθανότητας εμφάνισης κίρρωσης ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς 74

Κεφάλαιο 6. Η επίδραση της ηλικίας στον ρυθμό εξέλιξης της ίνωσης - Αποτελέσματα 77
6.1. Διάμεσος χρόνος μέχρι την κίρρωση 77
6.2. Πενταετής και δεκαετής αθροιστική πιθανότητα εμφάνισης κίρρωσης 78

Κεφάλαιο 7. Προβλέψεις μελλοντικού φορτίου της χρόνιας ηπατίτιδας C στην Ελλάδα τα επόμενα χρόνια και οικονομική αξιολόγηση 83
7.1. Προβλέψεις μελλοντικού φορτίου της χρόνιας ηπατίτιδας C στην Ελλάδα 83
7.2. Οικονομική αξιολόγηση της στρατηγικής εξάλειψης της Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για την Ηπατίτιδα C 91
7.2.1. Ετήσια Άμεσα κόστη 91
7.2.2. Ετήσια έμμεσα κόστη 93
7.2.3. Συνολικό κόστος (άμεσο και έμμεσο κόστος) 94
7.2.4. Εκτιμήσεις των DALYs και ICER 96

Κεφάλαιο 8. Εξάλειψη της Ηπατίτιδας C στους χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών 97

Κεφάλαιο 9. Επέκταση του μοντέλου μετάδοσης της Ηπατίτιδας C στον πληθυσμό των χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών- Σχεδιάζοντας βιώσιμες στρατηγικές εξάλειψης 103

Κεφάλαιο 10. Συζήτηση 115

Περίληψη 131
Abstract 133

Βιβλιογραφικές αναφορές 135

Εισαγωγή - Σκοπός

Ο ιός της ηπατίτιδας C (Hepatitis C Virus, HCV) αποτελεί ένα από τα σημαντικά προβλήματα δημόσιας υγείας της εποχή μας. Βασικοί λόγοι αποτελούν τόσο το υψηλό φορτίο νοσηρότητας και θνησιμότητας διεθνώς, όσο και το γεγονός ότι δεν υπάρχει μέχρι στιγμής προστατευτικό εμβόλιο έναντι του ιού. Τελευταία, έχουν αναπτυχθεί καινοτόμα θεραπευτικά σχήματα, τα οποία μπορούν να επιτύχουν την ίαση της νόσου σχεδόν σε όλους τους ασθενείς (επιτυγχάνουν ποσοστά ιολογικής ανταπόκρισης σε πάνω από το 90% των ασθενών). Ορμώμενος από τα σημαντικά κλινικά επιτεύγματα, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) έθεσε ένα φιλόδοξο όραμα, έναν κόσμο χωρίς ιογενείς Ηπατίτιδες μετά το 2030. Οι στόχοι του ΠΟΥ περιλαμβάνουν στόχους όσον αφορά την πρόληψη, δηλαδή μείωση των νέων μολύνσεων, όσο και στόχους για τη μείωση του αριθμού των θανάτων που σχετίζονται με την Ηπατίτιδα C. Πιο συγκεκριμένα, οι στόχοι είναι: α) η μείωση των νέων μολύνσεων από την Ηπατίτιδα C κατά 90% το 2030 σε σχέση με το 2015, β) 80% του συνόλου των ασθενών με Ηπατίτιδα C να λάβει θεραπεία και γ) η μείωση της θνητότητας που σχετίζεται με την Ηπατίτιδα C κατά 65% το 2030 σε σχέση με το 2015.

Για να επιτευχθούν οι παραπάνω στόχοι θα πρέπει να γίνουν σημαντικές τροποποιήσεις στις πολιτικές διαχείρισης της Ηπατίτιδας C. Για την χάραξη/επικαιροποίηση πολιτικών δημόσιας υγείας είναι πολύ σημαντικό να υπάρχουν εκτιμήσεις για την μελλοντική εξέλιξη του φορτίου της νόσου, ώστε να μπορούν να σχεδιαστούν μακροπρόθεσμες παρεμβάσεις. Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι:

α) η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας στρατηγικών πρόληψης και θεραπείας που μπορούν να οδηγήσουν σε επίτευξη του στόχου της εξάλειψης της Ηπατίτιδας C, τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και σε ειδικούς πληθυσμούς

β) η εκτίμηση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας των προτεινόμενων παρεμβάσεων εξάλειψης της Ηπατίτιδας C

Δευτερεύοντες σκοποί αποτελούν:

γ) ο προσδιορισμός βιώσιμων στρατηγικών εξάλειψης της Ηπατίτιδας C στον πληθυσμό των χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών οι οποίες είναι ικανές να διατηρήσουν τα αποτελέσματα της εξάλειψης (πρόληψη της αναζωπύρωσης της νόσου) και μετά πέρας του 2030 για να ένα σημαντικό χρονικό διάστημα (μια δεκαετία, 2031-2040), απουσία θεραπείας

δ) η εύρεση ενός δείκτη προτεραιοποίησης των καινούργιων θεραπειών που να λαμβάνει υπόψη με την ηλικία των ασθενών όταν δεν είναι εφικτή η χορήγηση των νέων θεραπειών στο σύνολο των ασθενών.

Γενικό μέρος

Κεφάλαιο 1. HCV λοίμωξη

1.1. Ο ιός της HCV

Ο ιός της ηπατίτιδας C (Hepatitis C Virus, HCV) αναγνωρίστηκε το 1989 (1) και αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας σε όλο τον κόσμο (2). Είναι ένας ρετροϊός που εμφανίζει εκτεταμένη γενετική ετερογένεια στο γονιδίωμά του (3, 4) και ο οποίος πολλαπλασιάζεται κυρίως στο ήπαρ. Η οξεία φάση της νόσου που προκαλείται από τον ιό είναι συνήθως ασυμπτωματική, με μόνο μια μικρή μειοψηφία ασθενών να παρουσιάζει συμπτώματα σε αυτό το διάστημα. Το HCV-RNA του ιού ανιχνεύεται στο αίμα μετά από 1-3 εβδομάδες, ενώ μετά από 6-12 εβδομάδες παρουσιάζεται αύξηση των αμινοτρανσφερασών (ALT, AST). Μετά την μόλυνση, ένα μικρό ποσοστό των ασθενών 20-30%, θα καταφέρει να αποβάλει φυσικά τον ιό. Η πιθανότητα της φυσικής αποβολής εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες όπως το φύλο, την ηλικία ή την πιθανότητα συλλοίμωξης (5, 6)

Ο έλεγχος για τον ιό της Ηπατίτιδας C ξεκινά συνήθως με εξετάσεις αίματος για την ανίχνευση παρουσίας αντισωμάτων, μέσω μιας ενζυμο-ανοσολογικής δοκιμής. Εφόσον αυτή η εξέταση είναι θετική, διεξάγεται μια δεύτερη εξέταση (HCV RNA), για την επαλήθευση των πρώτων αποτελεσμάτων. Αν στην δεύτερη δοκιμασία δεν ανιχνευτεί ιικό RNA, αλλά το ανοσο-αποτύπωμα είναι θετικό τότε το άτομο είχε παρουσιάσει μόλυνση στο παρελθόν και είτε έλαβε θεραπεία είτε απέβαλε τον ιό φυσικά. Απαιτούνται έξι έως οκτώ εβδομάδες, μετά τη μόλυνση, για να εμφανιστεί πιθανώς θετικό αποτέλεσμα (7). Η επιμονή της ιαιμίας για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την μόλυνση, αποτελεί σημάδι μετάπτωσης της οξείας λοίμωξης σε χρόνια λοίμωξη. Οι χρόνοι φορείς της Ηπατίτιδας C είναι σε κίνδυνο εμφάνισης κίρρωσης, ηπατοκυτταρικού καρκίνου, τα οποία μπορούν να οδηγήσουν μέχρι στον θάνατο (8).

1.2. Φυσική ιστορία της HCV λοίμωξης

Η Ηπατίτιδα C είναι μια νόσος που είναι για μεγάλο διάστημα ασυμπωματική και έχει αργή εξέλιξη. Η σταδιοποίηση της ηπατικής αλλοιώσεως που προκαλεί ο ιός γίνεται είτε με χρήση βιοψίας ήπατος, είτε με μη επεμβατικούς μέθοδος όπως η ελαστογραφία. Ένα από τα πιο γνωστά συστήματα ταξινόμησης είναι η κλίμακα Metavir που διακρίνεται σε πέντε στάδια (F0, F1, F2, F3, F4) με το στάδιο F0 να αντιπροσωπεύει την έλλειψη ίνωσης, το στάδιο F1 την πυλαία ίνωση, το στάδιο F2 την περιπυλαία ίνωση, το στάδιο F3 τη γεφυροποιό ίνωση και τέλος, το στάδιο F4 που αντιπροσωπεύει την κίρρωση (9).

Παρότι αναγνωρίστηκε σχετικά πρόσφατα, η φυσική ιστορία της έχει μελετηθεί εκτενώς στην βιβλιογραφία. Πιο συγκεκριμένα, εκτιμάται ότι το 80% των ατόμων που θα εκτεθούν στον ιό της Ηπατίτιδας C, θα αναπτύξουν χρονιότητα (8, 10), εξ αυτών ένα 5%-20% θα αναπτύξει κίρρωση στα επόμενα 20 χρόνια και τελικά 1%-5% θα πεθάνει από νόσο σχετιζόμενη με την Ηπατίτιδα C (8, 11-13). Πρόσφατή μελέτη που υπολόγισε τον ρυθμό εξέλιξης της Ηπατίτιδας C σε Έλληνες ασθενείς έδειξε ότι η μέση διάρκεια από την μόλυνση μέχρι την εμφάνιση κίρρωσης ήταν τα 38.7 (95% ΔΕ: 31.6, 52.8) έτη και ότι η πλειοψηφία των Ελλήνων ασθενών θα εμφανίσει κίρρωση περίπου στα 64 έτη (14). Μετά την κίρρωση τα ποσοστά εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου ανά έτος κυμαίνονται από 1,4-3,1%, με τον αντίστοιχο 5-ετή κίνδυνο να είναι κυμαίνεται περίπου στο 10%. Μετά την ρήξη της αντιρροπήσεως, η 5-ετής επιβίωση μειώνεται κατακόρυφα, φτάνοντας μόλις στο 50% (15-17).

Υπάρχουν αρκετοί παράγοντες που φαίνεται να επηρεάζουν την εξέλιξη της ίνωσης. Οι παράγοντες αυτοί μπορούν να διακριθούν σε 3 κατηγορίες: α) παράγοντες που σχετίζονται με τον ίδιο τον ιό (πχ. γονότυπος), β) παράγοντες που σχετίζονται με τον ξενιστή (πχ. ηλικία, φύλο, συλλοιμώξεις) και γ) εξωτερικοί παράγοντες (πχ. κατανάλωση αλκοόλ) (18) (8). Από τους παράγοντες που σχετίζονται με τον ίδιο ιό, η ύπαρξη του γονοτύπου 3 αποτελεί προγνωστικό παράγοντα τόσο για την ταχύτερη εξέλιξη της ίνωσης όσο και για την πιθανότητα ανταπόκρισης στη θεραπεία (κυρίως για τις παλιές θεραπείες) (19-21). Από τους παράγοντες που σχετίζονται με τον ξενιστή, ο πιο σημαντικός παράγοντας είναι η ηλικία μόλυνσης του ασθενή, με μεγαλύτερη ηλικία μόλυνσης να σχετίζεται με ταχύτερη εξέλιξη της νόσου (8, 10, 18, 20, 22, 23). Όσο αφορά το φύλο, μελέτες έχουν δείξει ότι στις γυναίκες η πορεία της νόσου είναι βραδύτερη σε σχέση με τους άνδρες (18, 20). Τέλος, από τους εξωτερικούς παράγοντες, από την βιβλιογραφία φαίνεται ότι οι ασθενείς με συλλοίμωξη με HIV ή Ηπατίτιδα B παρουσιάζουν ταχύτερους ρυθμούς εξέλιξης της ίνωσης (20, 24, 25). Στον πίνακα 1.1 παρουσιάζονται οι ρυθμοί εξέλιξης της ίνωσης ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι συλλοίμωξης από δύο μεγάλες μεταναλύσεις (24, 26).

Πίνακας 1.1: Ρυθμός εξέλιξης της ίνωσης σε ασθενείς με HCV λοίμωξη και σε ασθενείς με HCV-HIV συλλοίμωξη (24, 26)

Στάδιο ίνωσης (ανά έτος)	Ασθενείς με HCV μόνο*	Ασθενείς με συλλοίμωξη HCV-HIV**
F0→F1	0.117	0.122
F1→F2	0.085	0.115
F2→F3	0.120	0.124
F3→F4	0.116	0.115
Χρόνος από την μόλυνση μέχρι την κίρρωση	37.2 έτη	33.6 έτη

** Διορθωμένος ρυθμός εξέλιξης για τύπο έρευνας, πληθυσμό, φύλο, ηλικία κατά την μόλυνση, κατανάλωση αλκοόλ, διάρκεια μόλυνσης, πιθανή πηγή μόλυνσης, HIV status*

*** Διορθωμένος ρυθμός εξέλιξης φύλο, ηλικία κατά την μόλυνση, κατανάλωση αλκοόλ, διάρκεια μόλυνσης ,πιθανή πηγή μόλυνσης,*

Τέλος, το αλκοόλ αποτελεί επίσης επιβαρυντικό παράγοντα για την εξέλιξη της ίνωσης. Πιο συγκεκριμένα, κατανάλωση αλκοόλ πάνω από 50 γραμμάρια/μέρα έχει συσχετιστεί με την επιτάχυνση του ρυθμού εξέλιξης. Είναι σημαντικό όμως ότι η παραπάνω επίδραση επηρεάζει τους ρυθμούς εξέλιξης μόνο στα προχωρημένα στάδια της νόσου (στάδιο F3 ή στάδιο F4) (20, 23).

Στην βιβλιογραφία υπάρχει μια σημαντική διακύμανση στις εκτιμήσεις όσο αφορά την εξέλιξη της ίνωσης. Οι διακυμάνσεις αυτές οφείλονται κατά κύριο λόγο στο είδος της μελέτης (προοπτικές, αναδρομικές, προοπτικές-αναδρομικές) από όπου προέρχονται οι εκτιμήσεις. Κύρια αιτία αυτού του φαινομένου είναι η ετερογένεια του πληθυσμού της κάθε μελέτης. Στις αναδρομικές μελέτες το δείγμα αποτελείται από ασθενείς από τριτοβάθμια ηπατολογικά κέντρα, που είναι κατά κύριο λόγο ασθενείς με προχωρημένη ίνωση (σε αυτή την περίπτωση υποεκπροσωπούνται ασθενείς με μικρή ή μέτρια ίνωση). Αυτό έχει ως συνέπεια οι εκτιμήσεις που βασίζονται σε αυτές τις μελέτες να υπερεκτιμούν τους ρυθμούς εξέλιξης της ίνωσης. Από την άλλη μεριά, εκτιμήσεις του ρυθμού εξέλιξης της ίνωσης που προέρχονται από προοπτικές μελέτες, στις οποίες οι ασθενείς τείνουν να είναι μικρότερης ηλικίας, συνήθως υποεκτιμούν τους πραγματικούς ρυθμούς εξέλιξης. Οι Thein et al. σε μεγάλη μετανάλυση (26) υπολόγισαν τους ρυθμούς εξέλιξης ανάλογα με τον τύπο της μελέτης, τονίζοντας την διακύμανση των αποτελεσμάτων ανάλογα με τον τύπο της μελέτης (Πίνακας 1.2).

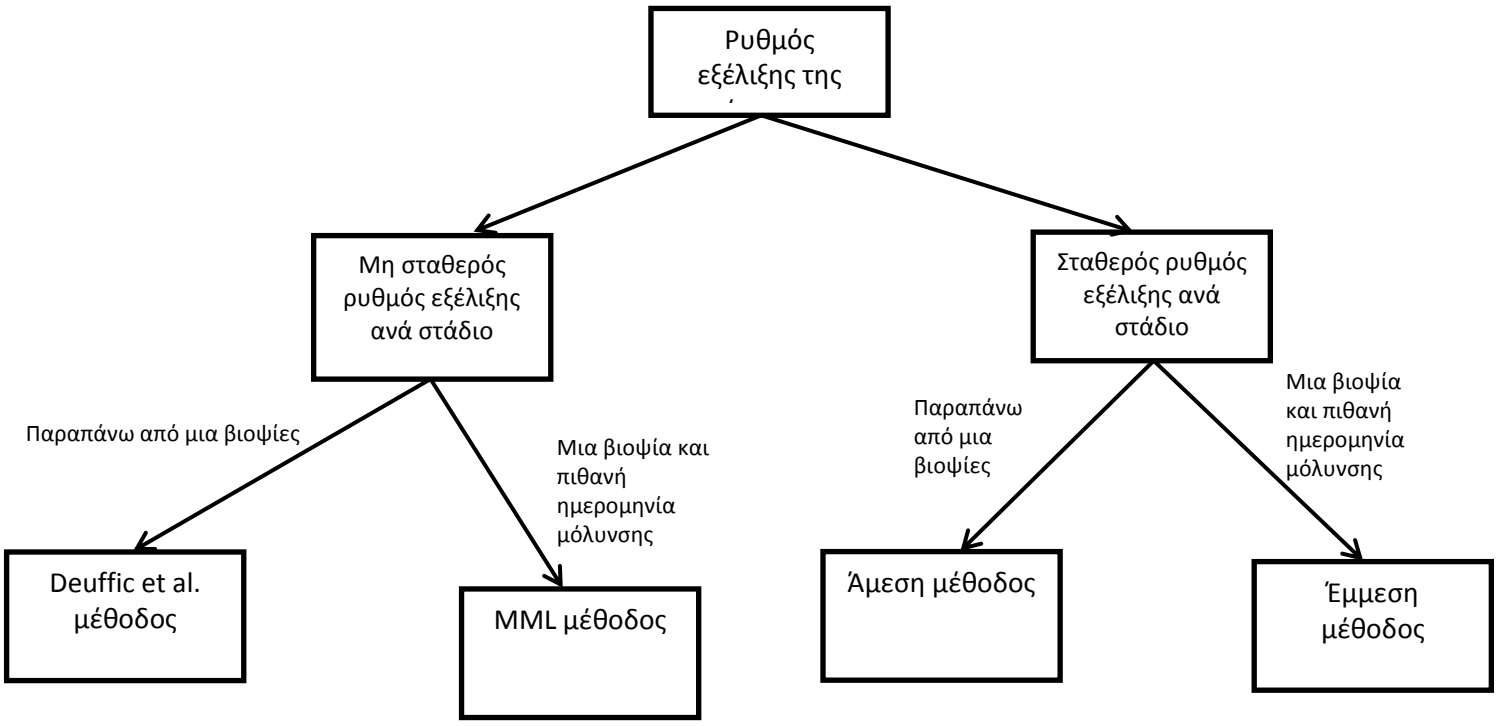
Πίνακας 1.2: Εκτιμώμενος χρόνος μέχρι την κίρρωση ανάλογα με τον τύπο της μελέτης. Οι εκτιμήσεις διορθώθηκαν για ηλικία, διάρκεια μόλυνσης, φύλο, χρήση ενδοφλεβίων ναρκωτικών, κατανάλωση αλκοόλ (26).

Στάδιο ίνωσης	Συγχρονική /Αναδρομική	Προοπτική	Κλινικά περιβάλλοντα	Μη Κλινικά περιβάλλοντα
F0→F1	0.126	0.067	0.125	0.082
F1→F2	0.080	0.082	0.083	0.059
F2→F3	0.121	0.090	0.122	0.093
F3→F4	0.119	0.069	0.120	0.070
Χρόνος μέχρι κίρρωση	37	52	36	54

1.2.1. Ανασκόπηση μεθόδων υπολογισμού εξέλιξης της ίνωσης

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν δύο προσεγγίσεις για τον υπολογισμό του ρυθμού εξέλιξης της ίνωσης: α) οι μέθοδοι που υπολογίζουν σταθερούς ρυθμούς εξέλιξης ανά στάδιο ίνωσης και β) οι μέθοδοι που υπολογίζουν ρυθμούς εξέλιξης που αλλάζουν ανά στάδιο ίνωσης. Οι παραπάνω μέθοδοι έχουν υποκατηγορίες ανάλογα με τον διαθέσιμο αριθμό βιοψιών ή/και τη γνώση της πιθανής ημερομηνίας μόλυνσης του ασθενούς. Το Σχήμα 1.1 παρουσιάζει συνοπτικά τους πιθανούς τρόπους εκτίμησης του ρυθμού εξέλιξης της ίνωσης.

Σχήμα 1.1:Τρόποι εκτίμησης του ρυθμού εξέλιξης της ίνωσης



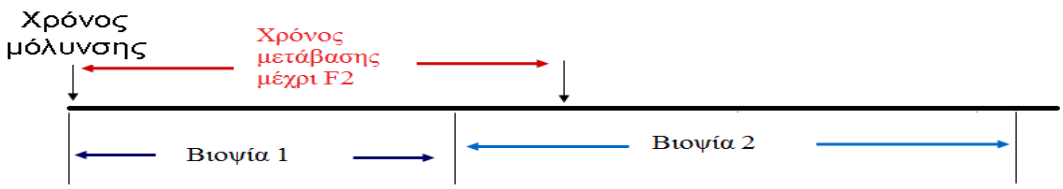
1.2.1.1. Μέθοδοι που εκτιμούν σταθερό ρυθμό εξέλιξης της ίνωσης ανάμεσα στα στάδια

Η βασική υπόθεση των μεθόδων που υπολογίζουν σταθερούς ρυθμούς εξέλιξης για όλα τα στάδια ίνωσης είναι ότι η πιθανότητα μετάβασης - καθώς και ο χρόνος παραμονής σε κάθε στάδιο- είναι ίδια ανεξαρτήτως σταδίου ίνωσης. Δηλαδή η πιθανότητα μετάβασης από το F0 στο F1 είναι ίση με την πιθανότητα μετάβασης από το F1 στο F2 κ.ο.κ. (P(F0→F1)= P(F1→F2)= P(F2→F3)= P(F3→F4)). Η μέθοδος που υπολογίζει σταθερούς ρυθμούς εξέλιξης της ίνωσης διακρίνεται σε άμεση και έμμεση, ανάλογα με τον αριθμό των διαθέσιμων βιοψιών.

Άμεση μέθοδος και έμμεση μέθοδος

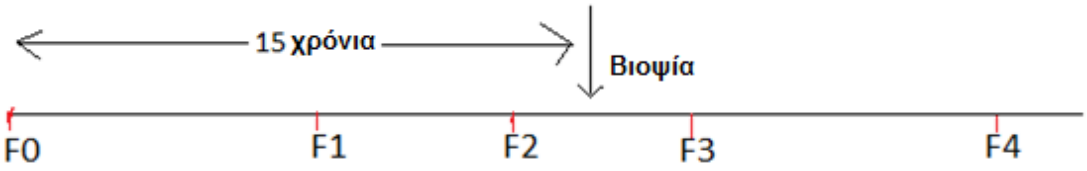
Η άμεση μέθοδος χρησιμοποιείται από μελέτες που διαθέτουν παραπάνω από μια βιοψία για κάθε ασθενή. Ο ρυθμός εξέλιξης σε αυτή τη μέθοδο, ορίζεται ως ο λόγος της διαφοράς των σταδίων ανάμεσα σε δύο βιοψίες προς τον αντίστοιχο χρόνο που μεσολάβησε μεταξύ των βιοψιών (Σχήμα 1.2). Για παράδειγμα, αν κάποιος ασθενής κατά τη διάρκεια της πρώτης βιοψίας βρισκόταν στο στάδιο ίνωσης F1 και κατά τη διάρκεια της δεύτερης βιοψία, η οποία γινόταν 8 χρόνια μετά, βρισκόταν στο στάδιο F3 τότε ο ρυθμός εξέλιξης εκτιμάται ως (3-1)/8=0,25 στάδια/έτος.

Σχήμα 1.2: Παράδειγμα άμεσης μεθόδου



Στην έμμεση μέθοδο, που χρησιμοποιείται από μελέτες που έχουν διαθέσιμη μόνο μια βιοψία, είναι απαραίτητη η γνώση της ημερομηνίας μόλυνσης του ασθενούς για τον υπολογισμό του ρυθμού εξέλιξης της ίνωσης. Σε αυτή την περίπτωση ο ρυθμός εξέλιξης ορίζεται ως ο λόγος του σταδίου της ίνωσης προς τον εκτιμώμενο χρόνο της λοίμωξης (26). Παράδειγμα του υπολογισμού της έμμεσης μεθόδου δίνεται στην Σχήμα 1.3. Πιο συγκεκριμένα, αν κατά τη διάρκεια της βιοψίας ο ασθενής έχει βρεθεί στο στάδιο F2 και γνωρίζουμε ότι έχει μολυνθεί πριν 15 χρόνια τότε η εκτίμηση του ρυθμού εξέλιξης είναι: (2-0)/15 =0,133 στάδια/έτος.

Σχήμα 1.3: Παράδειγμα έμμεσης μεθόδου



Παρόλο που οι προσεγγίσεις που χρησιμοποιούν σταθερούς ρυθμούς εξέλιξης της ίνωσης είναι πολύ διαδεδομένες, έχει φανεί ότι η παραδοχή του σταθερού ρυθμού εξέλιξης ανάμεσα στα στάδια της ίνωσης δεν αντανακλά τελικά την πραγματικότητα (27, 28). Η άμεση μέθοδος, παρόλο που είναι σε θέση να εκτιμήσει την πιθανότητα μετάβασης μεταξύ των σταδίων ίνωσης χωρίς την παραδοχή του σταθερού ρυθμού εξέλιξης, απαιτεί παραπάνω από δύο βιοψίες ήπατος, οι οποίες είναι διαθέσιμες σε λίγες μελέτες και συνήθως με μικρό μέγεθος δείγματος. Συνεπώς οι περισσότερες μελέτες συνήθως υπολογίζουν μια μέση πιθανότητα μετάβασης ανάμεσα στα στάδια της ίνωσης (29, 30).

Σημαντικό πρόβλημα της άμεσης μεθόδου είναι πως αν οι διαδοχικές βιοψίες ήπατος είναι ανάμεσα σε μεγάλα χρονικά διαστήματα, τότε είναι πιθανόν οι ασθενείς να έχουν περάσει παραπάνω από ένα στάδιο οπότε και πάλι δεν είναι δυνατόν να υπολογιστούν πιθανότητες μετάβασης ανά στάδιο. Επιπρόσθετα, μια έμμεση παραδοχή που κάνουν οι παραπάνω μέθοδοι είναι πως η στιγμή που γίνεται η βιοψία είναι η στιγμή όπου ο ασθενής μπαίνει στο στάδιο της ίνωσης.

Η υπόθεση του σταθερού ρυθμού εξέλιξης της ίνωσης έχει αμφισβητηθεί στη βιβλιογραφία. Οι Datz et al. (28) μελέτησαν 20 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και βρήκαν ότι οι πιθανότητες μετάβασης ανάμεσα στα στάδια δεν ήταν σταθερές. Παρατήρησαν ότι ένας ασθενής παρέμενε στο ίδιο στάδιο για 11 χρόνια, πριν επιταχύνει προς την κίρρωση μέσα σε 5 χρόνια. Αντίστοιχη παρατήρηση έκαναν οι Matsumura et al. (27) καθώς υπολόγισαν τις πιθανότητες μετάβασης για ασθενείς που βρίσκονταν στο F1, F2, F3, F4 και παρατήρησαν πως ήταν πολύ διαφορετικές μεταξύ τους. Συνεπώς, η παραδοχή των σταθερών πιθανοτήτων μετάβασης ανάμεσα στα στάδια της ίνωσης είναι αμφίβολη ακόμα και μέσα στον ίδιο ασθενή.

1.2.1.2. Μέθοδοι που υπολογίζουν ρυθμό εξέλιξης της ίνωσης που αλλάζει ανάμεσα στα στάδια

Οι Deuffic-Burban et al.(25) και οι Q. Yi et al. (31) παρουσίασαν μεθόδους με τις οποίες μπορεί να υπολογιστεί ο ρυθμός εξέλιξης της ίνωσης χωρίς την παραδοχή της σταθερότητας, Η μέθοδος των Deuffic et al. βασίζεται σε παραπάνω από μια βιοψίες ανά ασθενή ενώ του Yi et al. μπορεί να εφαρμοστεί και με μία μόνο μια βιοψία ανά ασθενή.

Η πλειοψηφία όμως των μελετών διαθέτουν ασθενείς στους οποίους έχει πραγματοποιηθεί μόνο μια βιοψία, όποτε η δεύτερη μέθοδος χρησιμοποιείται πιο ευρέως. Ο υπολογισμός του ρυθμού εξέλιξης από τους Yi et al. έγινε χρησιμοποιώντας ένα μαρκοβιανό μοντέλο (Σχήμα 1.4) και την Markov Maximum Likehood (MML) μέθοδο που περιγράφεται παρακάτω.

Σχήμα 1.4: Μοντέλο προσομοίωσης φυσικής ιστορίας Ηπατίτιδας C για τον υπολογισμό πιθανοτήτων μετάβασης

Σύμφωνα με το παραπάνω μαρκοβιανό μοντέλο, που αναπαριστά την φυσική ιστορία της HCV λοίμωξης κατά την METAVIR σταδιοποίηση, η κατανομή των ασθενών σε στάδια κίρρωσης μετά από T χρόνια θα είναι P_T = (F_0(t) , F_1 (t), F_2 (t), F_3 (t), F_4 (t)) και εξαρτάται από τον πίνακα μετάβασης M_T και τις αρχικές συνθήκες P_0 =(F_0 (0), F_1 (0), F_2 (0), F_3 (0), F_4 (0)) σύμφωνα με τη σχέση $P_t=P_o*(M_T)^T$ (σχέση 1).

Ο πίνακας μετάβασης παρουσιάζεται παρακάτω:

$$P_t = P_0 * \begin{bmatrix} 1-p_{01} & p_{01} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1-p_{12} & p_{12} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1-p_{23} & p_{23} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1-p_{34} & p_{34} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}^T$$

όπου p_{ij}= η πιθανότητα μετάβασης από το i-στάδιο στο j-στάδιο. Δεδομένης της κατανομής των ασθενών στο τελικό στάδιο της ίνωσης (P_T), του χρόνου στον οποίο έφτασαν εκεί T και των αρχικών συνθήκες P_o μπορούμε να υπολογίσουμε τις πιθανότητες μετάβασης. Στο πρώτο βήμα

υποθέτουμε συντηρητικές-υποθετικές αρχικές πιθανότητες μετάβασης και με βάση την αρχική κατάσταση των ασθενών στη χρονική στιγμή 0 υπολογίζουμε την αναμενόμενη $\widehat{P_t^0}$. Ο $\widehat{P_t^0}$ είναι ένας πίνακας 5x1 με την εκτιμώμενη κατανομή του πληθυσμού με βάση τις αρχικές πιθανότητες μετάβασης.

$$\widehat{P_t^0} = \begin{bmatrix} \widehat{F_0} \\ \widehat{F_1} \\ \widehat{F_2} \\ \widehat{F_3} \\ \widehat{F_4} \end{bmatrix}$$

Έπειτα συγκρίνουμε την εκτιμώμενη κατανομή του πληθυσμού με την παρατηρηθείσα. Πιο συγκεκριμένα υπολογίζουμε τη διαφορά (Residuals) μεταξύ της παρατηρηθείσας και της εκτιμώμενης κατανομής:

$$RES = \widehat{P_t^0} - P_t = \begin{bmatrix} \widehat{F_0} - F_0 \\ \widehat{F_1} - F_1 \\ \widehat{F_2} - F_2 \\ \widehat{F_3} - F_3 \\ \widehat{F_4} - F_4 \end{bmatrix}$$

Στη συνέχεια υπολογίζουμε την τιμή σφάλματος Error=Res*Res^T , όπου Res^T ο ανάστροφος

του Res. Αν η τιμή του Error είναι μεγαλύτερη από μια δοσμένη τιμή ακρίβειας τότε οι τιμές των πιθανοτήτων μετάβασης τροποποιούνται και επαναϋπολογίζεται η εκτιμώμενη κατανομή των σταδίων η οποία ξανά συγκρίνεται με την παρατηρηθείσα. Οι πιθανότητες μετάβασης αλλάζουν σύμφωνα με το πρόσημο του Res. Αν πχ $\widehat{F_1} - F_1$ <0 τότε η επόμενη εκτιμώμενη πιθανότητα μετάβασης από το F0 →F1 θα αυξηθεί. Η παραπάνω διαδικασία συνοψίζεται στην επαναλαμβανόμενη Runge–Kutta μέθοδο

$$p_{s,s+1}^{i+1} = p_{s,s+1}^{i} + sign(\hat{P}s - Ps) * \Delta ,$$

όπου το πρόσημο θα παίρνει τιμή -1 αν η διαφορά της εκτιμώμενης μείον την παρατηρηθείσα είναι αρνητική και 1 αν η διαφορά είναι θετική. Η τιμή Δ είναι το σφάλμα που επιτρέπουμε στο μοντέλο να κάνει. Μια συνηθισμένη τιμή γα το Δ είναι το 0,0001.

Μια δεύτερη προσέγγιση για τον υπολογισμό των πιθανοτήτων μετάβασης ανάμεσα στα στάδια, η οποία απαιτεί λιγότερο χρόνο για την επίτευξη σύγκλισης είναι με τη χρήση ολοκληρωμάτων.

Τα ολοκληρώματα, που παρουσιάζονται παρακάτω, χρησιμοποιούν την αναμενόμενη πιθανότητα κάποιος ασθενής να βρίσκεται στο i-στάδιο της ίνωσης κατά το τέλος της παρακολούθησης.

$$1.\ P_0 = \mathrm{e}^{-T\alpha_{01}}$$

$$2.\ P_1 = \int_0^T \alpha_{01}\,\mathrm{e}^{-\alpha_{01}t_0} \times \mathrm{e}^{-\alpha_{12}(T-t_0)}\mathrm{d}t_0$$

$$3.\ P_2 = \int_0^T \int_0^{t_1} \alpha_{01}\alpha_{12}\,\mathrm{e}^{-\alpha_{01}t_0} \times \mathrm{e}^{-\alpha_{12}(t-t_0)} \times \mathrm{e}^{-\alpha_{23}(T-t_1)}\mathrm{d}t_0\mathrm{d}t_1$$

$$4.\ P_3 = \int_0^T \int_0^{t_2} \int_0^{t_1} \alpha_{01}\alpha_{21}\alpha_{23}\,\mathrm{e}^{-\alpha_{01}t_0} \times \mathrm{e}^{-\alpha_{12}(t_1-t_0)}\,\mathrm{e}^{-\alpha_{23}(t_2-t_1)} \times \mathrm{e}^{-\alpha_{34}(T-t_2)}\mathrm{d}t_0\mathrm{d}t_1dt_2$$

$$5.\ P_4 = 1 - P_0 - P_1 - P_2 - P_3,$$

όπου P_0, P_1, P_2, P_3, P_4 η πιθανότητα κάποιος να είναι στο στάδιο F_0, F_1, F_2, F_3, F_4 αντίστοιχα στο τέλος της μελέτης και α_{01}, α_{12}, α_{23}, α_{34} οι πιθανότητες μετάβασης από το στάδιο i στο στάδιο j. Έτσι λύνοντας το σύστημα των ολοκληρωμάτων ως προς τα α_{ij} υπολογίζονται οι πιθανότητες μετάβασης από το ένα στάδιο στο άλλο.

Σε μεγάλη μετα-ανάλυση (26) με πάνω από 33.00 ασθενείς με γνωστή ημερομηνία μόλυνσης και μια βιοψία φάνηκε ότι ο ρυθμός εξέλιξης της ίνωσης είναι μη γραμμικός, δηλαδή ότι ο μέσος χρόνος που περνά ένας ασθενής σε κάθε στάδιο δεν είναι ίδιος ανά στάδιο, και ότι επιπλέον επηρεάζεται από αρκετούς παράγοντες. Πιο συγκεκριμένα βρέθηκε ότι οι πιθανότητες μετάβασης ήταν:

- F0 → F1 = 0.117 (95% ΔΕ: 0.104-0.130)
- F1 → F2 = 0.085 (95% ΔΕ: 0.075-0.096)
- F2 → F3 = 0.120 (95% ΔΕ: 0.109-0.133)
- F3 → F4 = 0.116 (95% ΔΕ: 0.104-0.129)

Σύμφωνα με τα παραπάνω ο αναμενόμενος χρόνος από τη μόλυνση μέχρι την κίρρωση ήταν 37.2 (95% CI: 33.3, 41.7) χρόνια. Επιπλέον βρέθηκε ότι στα 20 χρόνια μετά την μόλυνση ένα 16% (14%-19%) των ασθενών θα έχει αναπτύξει κίρρωση, αν δεν πάρει θεραπεία. Αντίστοιχα, οι Smith et al.(32) χρησιμοποιώντας τη ίδια μεθοδολογία υπολόγισαν ρυθμούς εξέλιξης για τον πληθυσμό

των χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών (ΧΕΝ), που είναι η κύρια ομάδα μόλυνσης τα τελευταία έτη παγκοσμίως (33, 34). Πιο συγκεκριμένα υπολόγισαν ότι οι πιθανότητες μεταβάσεις από στάδιο σε στάδιο στο πληθυσμό των ΧΕΝ ήταν:

- F0 → F1 = 0.128 (95% ΔΕ: 0.080, 0.176)
- F1 → F2 = 0.059 (95% ΔΕ: 0.035, 0.082)
- F2 → F3 = 0.078 (95% ΔΕ: 0.056, 0.100)
- F3 → F4 = 0.116 (95% ΔΕ: 0.070, 0.161)

Ο αναμενόμενος χρόνος από τη μόλυνση μέχρι την κίρρωση σε αυτό τον πληθυσμό υπολογίστηκε στα 46.2 (34.1, 73.2) έτη. Ο χρόνος από την μόλυνση μέχρι την κίρρωση ήταν μεγαλύτερος στους χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών πιθανόν επειδή αυτός ο πληθυσμό τείνει να είναι ηλικιακά μικρότερος από τον πληθυσμό ασθενών που έχουν μολυνθεί μέσω μετάγγισης.

1.3. Επιδημιολογικά στοιχεία

Οι τρόποι μετάδοσης της Ηπατίτιδας C κατατάσσονται στις εξής κατηγορίες: α. Παρεντερική μετάδοση (μεταγγίσεις αίματος και παραγώγων, ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών, ιατρική έκθεση) β. Αφανής παρεντερική (νοσηλείες, εγχείρηση χωρίς μετάγγιση) και γ. Μη παρεντερική (κάθετη μετάδοση από τη μητέρα στο παιδί, σεξουαλική μετάδοση). Η μόλυνση μέσω μεταγγίσεων αίματος ή προϊόντων αίματος αποτελούσαν στο παρελθόν την κυριότερη πηγή μετάδοσης της Ηπατίτιδας C. Είναι σημαντικό ότι περίπου 25% των μολυσμένων ατόμων σε ολόκληρο τον κόσμο αναφέρουν ιστορικό μετάγγισης αίματος (35). Η εισαγωγή μεθόδων ελέγχου του αίματος εξάλειψε την πιθανότητα μόλυνσης μέσω αυτού του τρόπου και έτσι τα τελευταία χρόνια η ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών αποτελεί πλέον τον συχνότερο τρόπο διασποράς της Ηπατίτιδας C στον αναπτυγμένο κόσμο (36).

Πρόσφατες μελέτες υπολογίζουν τον παγκόσμιο επιπολασμό της Ηπατίτιδας C στο 1%, με 71 εκατομμύρια χρόνιους φορείς, εκ των οποίων 14 εκατομμύρια είναι στην Ευρώπη (2). Είναι σημαντικό ότι από την νόσο πεθαίνουν περίπου 400.000 άτομα το χρόνο κυρίως λόγω εκδηλώσεων επιπλοκών του ήπατος, όπως ηπατοκυτταρικοί καρκίνοι. Στην Ελλάδα σύμφωνα με πρόσφατες επιδημιολογικές έρευνες, ο επιπολασμός της Ηπατίτιδας C στον ενήλικο πληθυσμό της χώρας μας εκτιμάται εντός ενός εύρους 0,83-1,79% στον γενικό πληθυσμό, ενώ όταν σε αυτές τις εκτιμήσεις συμπεριλαμβάνονται και οι ομάδες υψηλού κινδύνου, ο επιπολασμός της νόσου

ανέρχεται σε 1,03-1,87% (Πίνακας 1.3) (37, 38). Σε αδρά μεγέθη, 93.000-130.000 άτομα στον ενήλικο πληθυσμό έχουν μολυνθεί από τον Ηπατίτιδα C και 74.000-104.000 άτομα στον ενήλικο πληθυσμό έχουν χρόνια ηπατίτιδα C.

Πίνακας 1.3: Επιπολασμός anti-HCV στον πληθυσμό ενηλίκων στην Ελλάδα

	% Anti-HCV(+)	Αριθμός anti-HCV(+) (~9 εκατ. ενήλικος πληθυσμός)	Αριθμός ασθενών με χρόνια HCV (~80% με ιαιμία)
Hprolipsis- εκτίμηση διορθωμένη για ηλικιακή κατανομή πληθυσμού Ελλάδας (37)	0,83	74.700 51.300-107.100	59.760 41.000 - 80.600
Συμπεριλαμβάνοντας ομάδες υψηλού κινδύνου	1,03 0,75-1,44	92.700 67.500 - 129.600	74.200 54.000-104.000
Τηλεφ. έρευνα - εκτίμηση διορθωμένη για ηλικιακή κατανομή πληθυσμού Ελλάδας (38)	1,79	161.100 87.300 -234.900	128.800 70.00-188.000
Συμπεριλαμβάνοντας ομάδες υψηλού κινδύνου	1,87	168.000 94.200-241.000	134.400 75.400-192.800

Επιπλέον, έρευνες σε διαφορετικές περιοχές της χώρας έχουν δείξει ότι ο επιπολασμός διαφοροποιείται σε γεωγραφικό επίπεδο (39) (Πίνακας 1.4). Από μελέτες σε συγκεκριμένους υπό-πληθυσμούς της χώρας, εκτιμάται ότι ο επιπολασμός της νόσου στους Ρομά είναι 1.3% (37) χωρίς να διαφέρει στατιστικά σημαντικά από αυτόν του γενικού πληθυσμού.

Όσον αφορά στην επίπτωση της νόσου, διαχρονικά μέχρι και τη δεκαετία 1990 παρουσίαζε ανοδική πορεία (40), ενώ τα τελευταία χρόνια εκτιμάται ότι έχει συντελεστεί σημαντική μείωση. Σήμερα, υποθέτοντας 50% μείωση της επίπτωσης της νόσου λόγω του ελέγχου του αίματος, εκτιμάται ότι στη χώρα έχουμε περίπου 3.700 νέες μολύνσεις, εκ των οποίων περίπου οι 2.960 γίνονται χρόνιες (41, 42). Επιπλέον, κατά το χρονικό διάστημα 1992-2004 οι 7 στις 10 νέες διαγνώσεις Ηπατίτιδας C αφορούσαν άτομα με ιστορικό ενδοφλέβιας χρήσης ναρκωτικών (43).

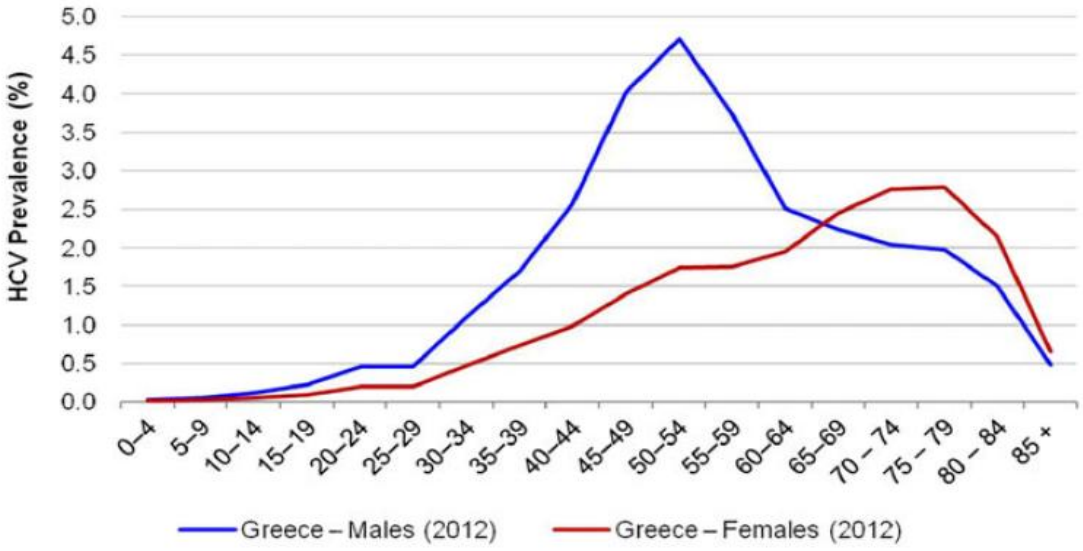
Εκτός των παραπάνω, ενδιαφέρον παρουσιάζει και η διαφοροποίηση του επιπολασμού της νόσου ανά ηλικία και φύλο. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 1.5, στους άνδρες ο επιπολασμός είναι

υψηλότερος στις ηλικίες 50-54 ετών, όπου φθάνει περίπου 4,7%, ενώ για τις γυναίκες ο υψηλότερος επιπολασμός παρατηρείται στις ηλικίες 70-79 ετών, όπου ανέρχεται σε περίπου 2,8%, εμφανώς χαμηλότερος από το ανώτατο όριο των ανδρών (42). Επιπλέον, εκτιμάται ότι το 73% των χρόνιων ασθενών με ηπατίτιδα C έχει γεννηθεί μεταξύ των ετών 1940-1970 (Σχήμα 1.6) (44).

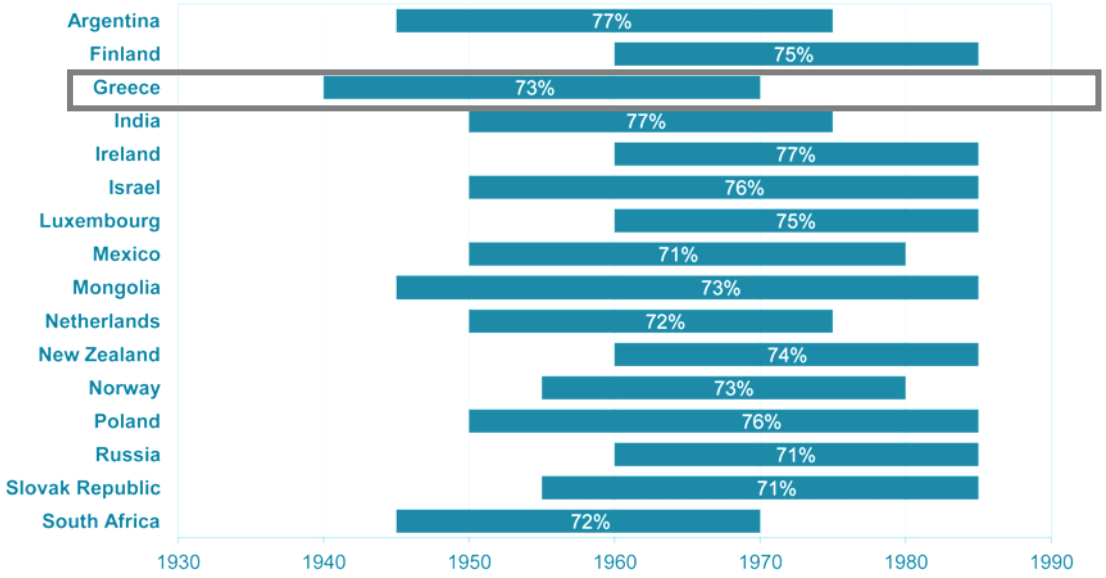
Πίνακας 1.4: Επιπολασμός anti-HCV σε συγκεκριμένες περιοχές στην Ελλάδα

Περιοχή	**% Anti-HCV(+)**
Κρήτη - ≥15 ετών (45)	
Τυχαίο δείγμα νοικοκυριών	3,00
Κέντρο υγείας	10,90
Διάφορες περιοχές - άτομα 0-40 ετών (39)	
Κατάκολο	7,50
Περιοχή Κατάκολου	2,89
Λαμία	2,77
Νεμέα	1,11
Αρχάγγελος Ρόδου	0,72
Σαντορίνη	0,61
Νοτιοδυτική Ελλάδα ≥15 ετών (46)	0,50
Βόρεια Ελλάδα ≥13 ετών (47)	0,19

Σχήμα 1.5: Επιπολασμός χρόνιας ηπατίτιδας C στην Ελλάδα ανά ηλικία και φύλο (42)



Σχήμα 1.6: Ηλικιακή κατανομή πληθυσμού χρόνιας ηπατίτιδας C σε διάφορες χώρες (44).



Αναφορικά με τους τρόπους μετάδοσης της νόσου, η πρόσφατη βιβλιογραφία δείχνει ότι η πλειοψηφία των μολύνσεων αφορά άτομα με ιστορικό ενδοφλέβιας χρήσης ναρκωτικών ουσιών (Πίνακας 1.5) ενώ υψηλό είναι και το ποσοστό των πασχόντων για τους οποίους ο τρόπος μετάδοσης καταχωρείται ως άγνωστος (43).

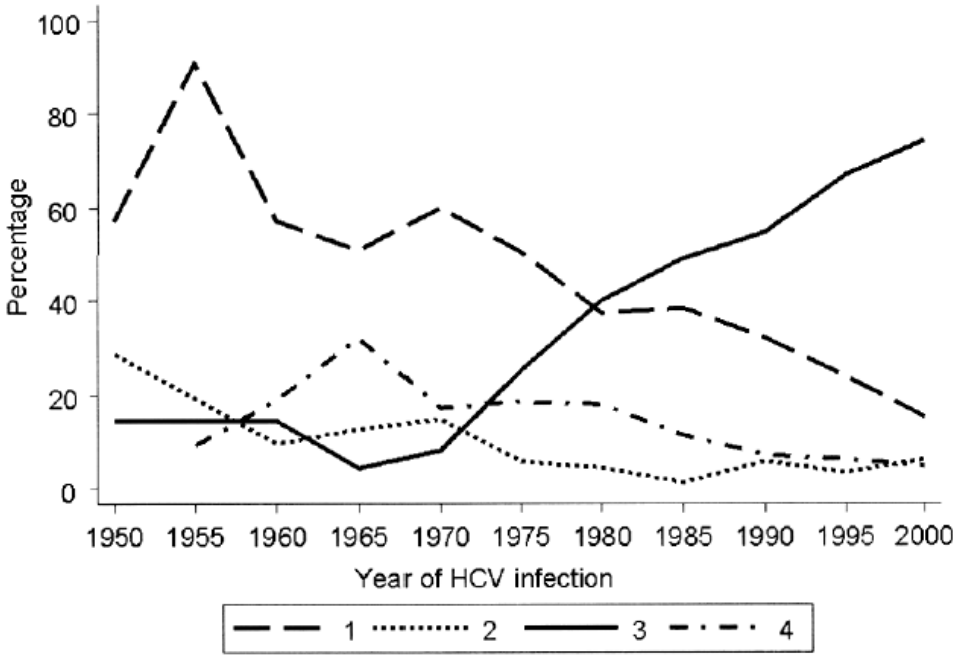
Πίνακας 1.5: Κατανομή των ασθενών με ηπατίτιδα C ανά ομάδα μετάδοσης (43)

	Εκτίμηση (%)
HEPNET (2817 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που προσήλθαν σε ηπατολογικά κέντρα 1997-2006)	
Ιστορικό ενδοφλέβιας χρήσης ναρκωτικών	30,7
Μετάγγιση	22,6
Άλλο	10,1
Άγνωστο	36,6
1146 anti-HCV(+) άτομα από 2 ηπατολογικά κέντρα (2002-2010)	
Ιστορικό ενδοφλέβιας χρήσης ναρκωτικών	47,0
Μετάγγιση	7,0

Ιατρογενής (Αιγύπτιοι)	6,0
Άγνωστο	40,0

Τα παραπάνω επιβεβαιώνονται και από το εύρημα ότι ο γονότυπος του ιού ο οποίος απαντάται σε μεγαλύτερη συχνότητα στους ασθενείς που διαγιγνώσκονται τα τελευταία χρόνια είναι ο γονότυπος 3, ο οποίος συνδέεται με τη μόλυνση μέσω χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών (43) (Σχήμα 1.7).

Σχήμα 1.7: Κατανομή γονοτύπου Ηπατίτιδας C διαχρονικά (43)



Κεφάλαιο 2. Μαθηματικά επιδημικά μοντέλα

2.1. Επιδημίες

Επιδημιολογία είναι η επιστήμη που μελετάει τη κατανομή και την εξέλιξη διαφόρων νοσημάτων ή χαρακτηριστικών στον ανθρώπινο πληθυσμό και των παραγόντων που τον διαμορφώνουν ή τον επηρεάζουν. Ως λοιμώδη νοσήματα, ονομάζουμε τα νοσήματα που οφείλονται σε ζωντανούς λοιμογόνους παράγοντες, οι οποίοι μεταδίδονται στον ευπαθή άνθρωπο είτε άμεσα είτε άμεσα. Στα λοιμώδη νοσήματα συγκαταλέγονται η γρίπη, η ιλαρά, η ελονοσία, η ηπατίτιδα Β, η ηπατίτιδα C, η HIV λοίμωξη και άλλα νοσήματα. Η μελέτη τους παρουσιάζει ιδιαιτερότητες καθώς σε αυτά δεν μας ενδιαφέρει μόνο η διερεύνηση της φυσικής τους ιστορίας ή η επίδραση διαφόρων προγνωστικών παραγόντων, αλλά και η μελέτη της δυναμικής της μετάδοσής τους.
Όταν υπάρχει αυξημένη συχνότητα μόλυνσης, τότε αναφέρουμε ότι οδηγούμαστε σε επιδημία. Μια επιδημία μπορεί να διαρκέσει από ώρες (τροφική δηλητηρίαση) μέχρι δεκαετίες (χολέρα) και μπορεί να αφορά ολόκληρες ηπείρους ή ακόμα και μικρά κομμάτια του πληθυσμού (ένα σχολικό συγκρότημα). Επιδημίες λοιμωδών νοσημάτων έχουν αναφερθεί σε όλη τη διάρκεια της καταγεγραμμένης ιστορίας πχ. η διάκριση μεταξύ ενδημικών και επιδημικών νοσημάτων περιγράφεται ήδη από τα ιπποκρατικά κείμενα.

Οι επιδημίες επέδρασαν σημαντικά στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό, κατά τον Μεσαίωνα, με προεξάρχον παράδειγμα την πανώλη, που εξαπλώθηκε το 1347 μΧ. στην Ιταλία και την υπόλοιπη Ευρώπη (48). Η συγκεκριμένη επιδημία είχε ως αποτέλεσμα 24 εκατομμύρια νεκρούς σε όλη την Ευρώπη, άλλα και τη θεσμοθέτηση των πρώτων μέτρων ελέγχου κατά της διασποράς των επιδημιών, όπως η καραντίνα των μολυσμένων ή η καύση των πτωμάτων και των προσωπικών τους αντικείμενων. Από την εμφάνιση των πρώτων επιδημιών άρχισαν επίσης και οι πρώτες προσπάθειες για την εξήγηση των φαινομένων και εύρεση τρόπων αντιμετώπισης αυτών. Συνήθως όμως, οι επιδημιολογικές θεωρίες σχετικά με τη διασπορά και τη μετάδοση των λοιμώξεων, προηγούνται των κλινικών επιτευγμάτων. Το πιο γνωστό παράδειγμα της παραπάνω έκφρασης παραμένει ο John Snow ο οποίος στα μέσα του 19ου αιώνα ο κατόρθωσε να εξηγήσει τη διασπορά της χολέρας στο Λονδίνο πριν την ταυτοποίηση του παθογόνου αιτίου (49).

Σε μία επιδημία, ο πληθυσμός συνήθως διακρίνεται σε επίνοσα (Susceptibles), μολυσμένα (Infected) και άνοσα άτομα (Recovered). Ιδιαίτερη σημασία έχει η έννοια της συλλογικής ανοσίας (herd immunity) του πληθυσμού που υποδηλώνει την αντοχή του πληθυσμού απέναντι σε ένα λοιμώδες νόσημα. Στην αρχή κάθε επιδημίας προσβάλλονται τα επίνοσα άτομα με αποτέλεσμα

τον πολλαπλασιασμό των λοιμογόνων πηγών και τη διόγκωση του επιδημικού κύματος. Με την πρόοδο όμως της επιδημίας τα άτομα που προσβλήθηκαν, αναπτύσσουν ανοσία έχοντας ως αποτέλεσμα την αύξηση των άνοσων ατόμων. Ο συνδυασμός της αύξησης του ποσοστού των άνοσων και της μείωσης των επίνοσων ατόμων, έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της συχνότητας των επαφών μεταξύ επίνοσων και των μολυσματικών ατόμων. Έτσι, οδηγούμαστε στον τερματισμό της επιδημίας πριν προσβληθούν όλα τα επίνοσα άτομα.

Οι επιδημίες μπορούν να διαχωριστούν σε δυο τύπους. Σε επιδημία από κοινή πηγή (common source outbreak) και σε προοδευτική επιδημία (propagated outbreak). Οι επιδημίες από κοινή πηγή οφείλονται στην έκθεση πολλών επίνοσων ατόμων σε μια κοινή πηγή ενός νοσογόνου παράγοντα πχ. μολυσμένο νερό ή τρόφιμο. Βασικό γνώρισμα των σημειακών επιδημιών είναι ο εκρηκτικός χαρακτήρας και η μεγάλη συγκέντρωση των κρουσμάτων σε μικρό χρονικό διάστημα. Οι προδευτικές επιδημίες αφορούν κυρίως μολυσματικά λοιμώδη νοσήματα που μπορούν να μεταδοθούν από άτομο σε άτομο, όπως η επιδημία της ηπατίτιδας C. Σε αυτή την κατηγορία των επιδημιών που εκτείνονται σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από τις κοινής πηγής, τα κρούσματα αυξάνονται απότομα σε αρχική φάση αντανακλώντας την προοδευτική αύξηση των μολυσματικών πηγών, τα οποία όμως μειώνονται προοδευτικά.

2.2. Βασικές έννοιες στην επιδημιολογία λοιμωδών νοσημάτων

Η μετάδοση μιας νόσου μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε άμεσα είτε έμμεσα. Άμεση μετάδοση θεωρείται η μεταφορά ενός μολυσματικού παράγοντα από το μολυσμένο άτομο απευθείας στον ξενιστή (σταγονίδια, σεξουαλική επαφή), ενώ έμμεση είναι εκείνη που γίνεται μέσω μολυσμένων εντόμων ή αντικειμένων του άψυχου περιβάλλοντος (μόλυνση νερού / τροφίμων). Οι πιο συνήθεις επιδημίες αφορούν άμεση επαφή μεταξύ μολυσμένων και ευπαθών ατόμων (ιλαρά, ευλογιά, γρίπη, φυματίωση, HIV). Το αποτέλεσμα της έκθεσης στον παράγοντα μπορεί να είναι η μόλυνση. Είναι πιθανόν η έκθεση να μην οδηγήσει σε μόλυνση καθώς είτε η δόση του λοιμογόνου παράγοντα ήταν ανεπαρκής είτε το άτομο να είχε ανοσία. Ως μόλυνση ορίζουμε την εγκατάσταση και τον πολλαπλασιασμό του λοιμογόνου παράγοντα στον οργανισμό του ανθρώπου.

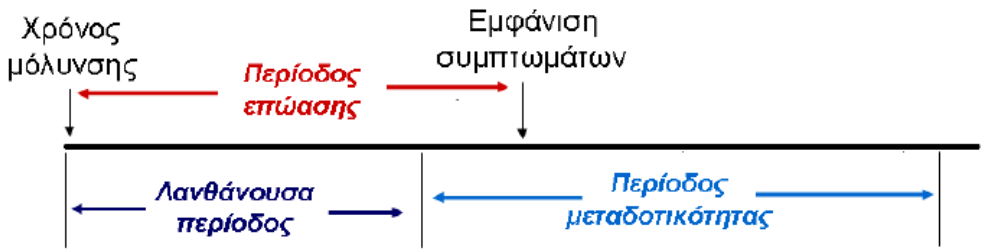
Στοχεύοντας στην κατανόηση της δυναμικής των μεταδοτικών ασθενειών, είναι απαραίτητο να διαχωρίσουμε τις τρεις χαρακτηριστικές χρονικές περιόδους που διακρίνονται κατά τη διαδικασία μετάδοσης. Αν θεωρηθεί ως αρχή της μέτρησης η μόλυνση, διακρίνονται οι εξής χρονικές περίοδοι (Σχήμα 2.1):

- Περίοδος επώασης (incubation period): το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από το χρόνο μόλυνσης μέχρι την εμφάνιση συμπτωμάτων

- Λανθάνουσα περίοδος (latent period): το χρονικό διάστημα μεταξύ του χρόνου μόλυνσης και της έναρξης της περιόδου μεταδοτικότητας

- Περίοδος μεταδοτικότητας (infectious period): το χρονικό διάστημα κατά το οποίο ο λοιμογόνος παράγοντας μεταδίδεται (άμεσα ή έμμεσα) από ένα μολυσμένο άνθρωπο σε ένα άλλον.

Σχήμα 2.1: Διαγραμματική πορεία μιας μολυσματικής ασθενείας

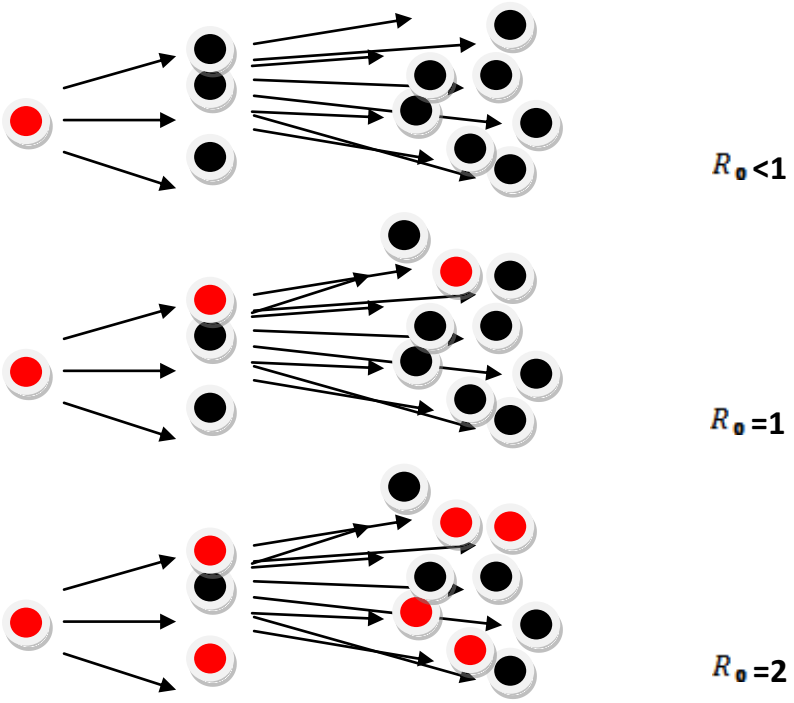


Για παράδειγμα στη γρίπη ο χρόνος επώασης είναι 1-3 ημέρες και ο πάσχων μεταδίδει τη νόσο 1 ημέρα πριν και 3-7 ημέρες μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Αντίθετα στον HIV η περίοδος επώασης διαρκεί από 2 έως 5 εβδομάδες ενώ η λανθάνουσα περίοδος του ιού μπορεί να διαρκέσει έως 20 χρόνια (50).

Βασικός αριθμός αναπαραγωγής R_0

Ο επιπολασμός και η επίπτωση είναι πολύτιμα επιδημιολογικά μέτρα για τη περιγραφή της συχνότητας μιας μολυσματικής ασθένειας, αλλά δεν μας πληροφορούν για το πόσο μεταδοτική μπορεί να είναι. Το γνωστότερο μέτρο μεταδοτικότητας της νόσου είναι ο βασικός αριθμός αναπαραγωγής (R_0). Ως R_0 ορίζεται ο μέσος αριθμός δευτερογενών κρουσμάτων που οφείλονται σε ένα μόνο άτομο στην αρχή της επιδημίας, όπου όλος ο πληθυσμός είναι επίνοσος (51). Η σημασία του δείκτη είναι μεγάλη στην επιδημιολογία γιατί μέσα από αυτόν μπορούμε να προβλέψουμε αν η εισαγωγή ενός λοιμογόνου παράγοντα σε ένα πληθυσμό θα οδηγήσει σε επιδημία. Ειδικότερα αν το $R_0>1$, τότε πιθανότατα η εισαγωγή του λοιμογόνου παράγοντα θα οδηγήσει σε επιδημία, ενώ αν το $R_0<1$ δεν θα υπάρξει επιδημία (52). Στο σχήμα 2.2 παρουσιάζεται διαγραμματικά η μολυσματική πορεία μιας ασθένειας με $R_0<1$, $R_0=1$ και $R_0=2$.

Σχήμα 2.2: Μετάδοση ενός λοιμώδους νοσήματος με R_0<1, R_0=1 και R_0=2



Παρατηρούμε ότι η δυναμική της μετάδοσης είναι πολύ μεγαλύτερη στην ασθένεια με R_0=2 και συνεπώς η πιθανότητα να προκύψει επιδημία από είναι πολύ μεγαλύτερη από ότι στην ασθένεια με R_0=1. Η τιμή του R_0 έχει εκτιμηθεί για ασθένειες όπως η ιλαρά, η ανεμοβλογιά και η ευλογιά. Ο πίνακας 2.1 αναφέρει εκτιμήσεις του R_0 για τις κάποιες σημαντικές νόσους. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι εκτιμήσεις του βασικού ρυθμού αναπαραγωγής εξαρτώνται από τον τόπο της επιδημίας και το χρόνο στον οποίο εκδηλώθηκε η επιδημία. Για παράδειγμα η εκτίμηση του βασικού αριθμού αναπαραγωγής για την ευλογιά ήταν 13 πριν την εξάλειψη της, η οποία επιτεύχθηκε μέσω μίας εκτεταμένης εκστρατείας εμβολιασμού (53) (ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ανακοίνωσε την εξάλειψη της ευλογιάς το 1980). Το R_0 για την ευλογιά στις μέρες μας είναι κάτω από 1. Το μέγεθος του βασικού αριθμού αναπαραγωγής αποτελεί μία ένδειξη της δυσκολίας ελέγχου μίας επιδημίας ή της δυσκολίας εξάλειψης της. Όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή του R_0, τόσο δυσκολότερο είναι να ελεγχθεί η επιδημία.

Πίνακας 2.1 : Βασικός αριθμός αναπαραγωγής επιλεγμένων ασθενειών (53)

Μολυσματική Ασθένεια	Τόπος και Χρόνος	R_0
Ευλογιά	Αναπτυσσόμενες Χώρες, πριν την παγκόσμια εκστρατεία	3-5
Ιλαρά	ΗΠΑ, διάφορες περιοχές, 1908-1917	12
Ιλαρά	Αγγλία και Ουαλία, 1956-1968	13
Κοκκύτης	Μέρυλαντ, ΗΠΑ, 1908-1917	13
Κοκκύτης	Αγγλία και Ουαλία, 1942-1950	17
Ανεμοβλογιά ΗΠΑ	ΗΠΑ, διάφορες περιοχές, 1943	10
Παρωτίτιδα	ΗΠΑ, διάφορες περιοχές, 1910-1920	4

Βασικός αριθμός αναπαραγωγής (R_0) και Αποτελεσματικός αριθμός αναπαραγωγής (R)

Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που επηρεάζουν το βασικό ρυθμό αναπαραγωγής. Αυτοί είναι η διάρκεια της μολυσματικότητας της ασθένειας (D), ο ρυθμός πραγματοποίησης επαφών (C) καθώς και η πιθανότητα μετάδοσης ανά επαφή (p) (54, 55). Είναι όμως σημαντικό ότι το R_0 αναφέρεται μόνο στο αρχικό στάδιο της επιδημίας όπου ολόκληρος ο πληθυσμός είναι επίνοσος. Για τα μετέπειτα στάδια της επιδημίας, όπου έχει μειωθεί ο επίνοσος πληθυσμός, χρησιμοποιούμε το δείκτη ”Effective reproduction number” R. Ως ”Effective reproduction number” ορίζεται ο μέσος αριθμός κρουσμάτων που οφείλονται μόνο σε ένα άτομο σε πληθυσμό που δεν είναι όλοι επίνοσοι (56). Η σχέση του R με το R0 δίνεται από τον τύπο:

$$R= R_0*S/N$$

όπου S/N :η αναλογία των επίνοσων στον πληθυσμό. Στην αρχή της επιδημίας οι δυο έννοιες συμπίπτουν αφού όλος ο πληθυσμός είναι ευπαθής και ο λόγος $S/N=1 \Rightarrow R= R_0$. Έτσι, βλέπουμε ότι η δυναμική της μετάδοσης περιορίζεται με τη πάροδο του χρόνου όσο ο αριθμός των ευπαθών μειώνεται. Όταν ο αριθμός των ευπαθών είναι πολύ μικρός δηλαδή $S \ll N \Rightarrow S \ll 1 \Rightarrow R = R_0 * S N < 1$, υπάρχει έλεγχος πια της επιδημίας.

Στην αρχή μιας επιδημίας προσβάλλονται πολλά από τα επίνοσα άτομα, με αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό των λοιμογόνων πηγών και τη διόγκωση του επιδημικού κύματος. Με την πρόοδο της επιδημίας άτομα που προσβλήθηκαν από τον λοιμογόνο παράγοντα πολλαπλασιάζονται, με αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό των άνοσων και την παρεμπόδιση της επαφής των μολυσμένων ατόμων με τα εναπομείναντα επίνοσα άτομα. Η αντίστροφη σχέση μεταξύ του ποσοστού άνοσων και επίνοσων ατόμων έχει ως αποτέλεσμα την προοδευτική μείωση της συχνότητας των επαφών μεταξύ τους με τελικό αποτέλεσμα τον τερματισμό της επιδημίας πριν προσβληθούν όλα τα επίνοσα άτομα. Πάρα τον μεγάλο αριθμό των επίνοσων η διασπορά ανάμεσα σε ένα πλήθος άνοσων δυσκολεύει την εξέλιξη της επιδημίας (57, 58).

Σημαντικός λοιπόν είναι ο ορισμός του κρίσιμου ποσοστού άνοσων (Pc), δηλαδή του επίπεδου συλλογικής ανοσίας (herm immunity) που μπορεί να προστατεύσει ένα πληθυσμό από την εκτεταμένη διασπορά ενός λοιμογόνου παράγοντα (59). Το ποσοστό δηλαδή των ατόμων ενός πληθυσμού που θα έχει ανοσία, ώστε είτε να μην μπορεί να ξεκινήσει επιδημία στον πληθυσμό είτε να περιοριστεί η μετάδοση όταν ένα ποσοστό του πληθυσμού έχει μολυνθεί (Πίνακας 2.2). Η μαθηματική έκφραση που υπολογίζει την κρίσιμη τιμή συλλογικής ανοσίας είναι:

$$Pc=1-1/ R_0$$

Για παράδειγμα αν το R_0 ενός νοσήματος είναι ίσο με 2 τότε θα πρέπει να έχει ανοσία το 50% του πληθυσμού για να αποφευχθεί μια ενδεχόμενη επιδημία.

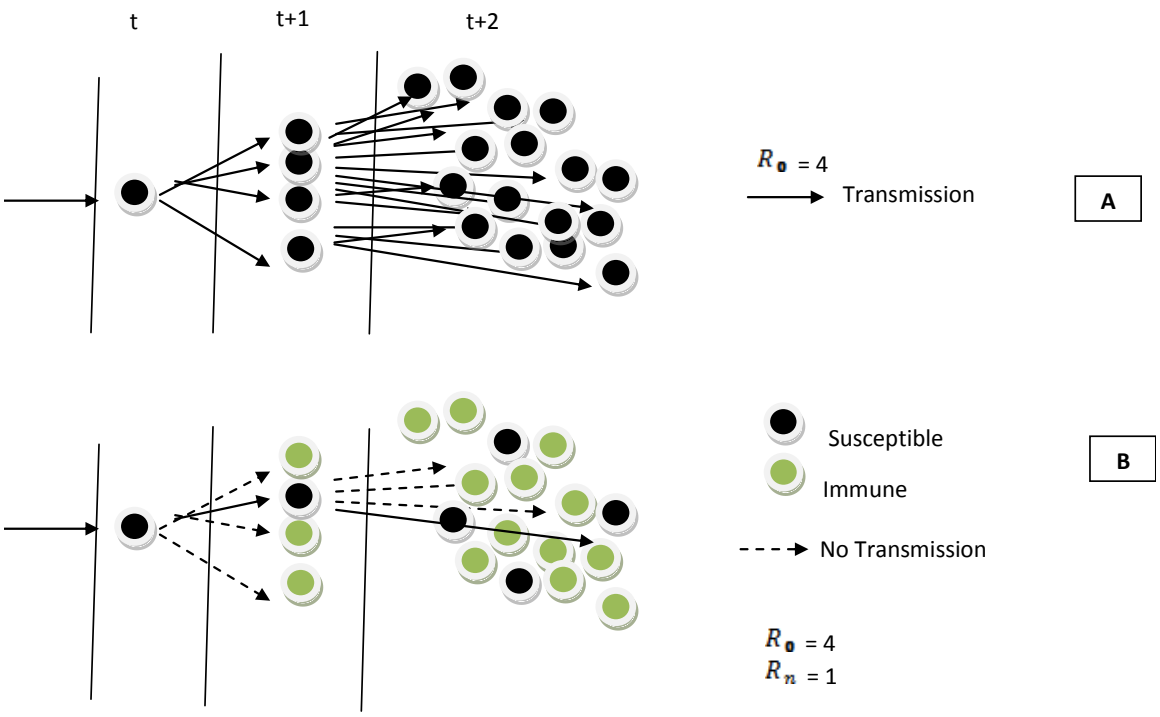
Πίνακας 2.2 : Κρίσιμη τιμή συλλογικής ανοσίας επιλεγμένων ασθενειών (53)

Μολυσματική Ασθένεια	**Τόπος και Χρόνος**	**R_0**	**Pc**
Ευλογιά	Αναπτυσσόμενες Χώρες, πριν την παγκόσμια εκστρατεία	3-5	66-80%
Ιλαρά	ΗΠΑ, διάφορες περιοχές, 1908-1917	12	91%
Ιλαρά	Αγγλία και Ουαλία, 1956-1968	13	92%
Κοκκύτης	Μέρυλαντ, ΗΠΑ, 1908-1917	13	92%
Κοκκύτης	Αγγλία και Ουαλία, 1942-1950	17	94%
Ανεμοβλογιά ΗΠΑ	ΗΠΑ, διάφορες	10	90%

	περιοχές, 1943		
Παρωτίτιδα	ΗΠΑ, διάφορες περιοχές, 1910-1920	4	75%

Στο σχήμα 2.3 παρουσιάζονται δυο παραδείγματα της πορείας της μετάδοσης σε δυο διαφορετικούς πληθυσμούς. Συγκεκριμένα, ο πληθυσμός Α έχει 21 ευπαθή άτομα και εφόσον ο βασικός ρυθμός αναπαραγωγής R_0 ισούται με 4, με την εισαγωγή του λοιμογόνου παράγοντα στο πληθυσμό θα μολυνθεί το 100% των ατόμων. Από την άλλη πλευρά στο Β πληθυσμό, μόνο 6 άτομα είναι ευπαθή και 3 από αυτά θα μολυνθούν, δηλαδή το 14% του συνολικού πληθυσμού θα νοσήσει. Επομένως, μειώνοντας τον αριθμό των ευπαθών, επιτυγχάνεται η ύφεση μιας επιδημίας και με τη πάροδο του χρόνου πιθανότατα η εξάλειψή της. Ωστόσο με τη γέννηση όμως νέων ατόμων, που γίνονται ευπαθή αμέσως μετά την πάροδο της φυσικής παθητικής ανοσίας, το ποσοστό των άνοσων μειώνεται κάτω από την κρίσιμη τιμή της συλλογικής ανοσίας, δημιουργώντας τις προϋποθέσεις για την έκρηξη μιας νέας επιδημίας. Έτσι υπάρχει μια περιοδικότητα στις επιδημικές εκρήξεις πριν να εξαλειφθούν τελείως από τον πληθυσμό.

Σχήμα 2.3: Η αρχή της συλλογικής ανοσίας. Οι άσπροι κύκλοι σημαίνουν άτομα που είναι ευπαθή στο λοιμώδες νόσημα, ενώ οι μαύροι κύκλοι δείχνουν τα άτομα που έχουν αποκτήσει ανοσία. Τα βέλη δείχνουν την κατεύθυνση της ενεργούς επαφής και μετάδοσης.



2.3. Μαθηματικά μοντέλα

2.3.1. Μοντέλα Markov

Τα μοντέλα Markov ή Μαρκοβιανή αλυσίδα πήραν το όνομα τους από τον Ρώσο μαθηματικό Αντρέι Μαρκόφ. Αυτά εκφράζουν ένα μαθηματικό σύστημα που μεταβάλλεται από μια κατάσταση σε μια άλλη, ανάμεσα σε ένα πεπερασμένο αριθμό μεταβολών. Είναι μια τυχαία διαδικασία που δε διατηρεί μνήμη για τις προηγούμενες μεταβολές δηλαδή η επόμενη κατάσταση εξαρτάται μόνο από την τωρινή κατάσταση και σε καμιά περίπτωση από αυτές που προηγήθηκαν (Μαρκοβιανή ιδιότητα).
Συνήθως μια Μαρκοβιανή αλυσίδα ορίζεται για μια διακριτή συλλογή χρόνων (Μαρκοβιανή αλυσίδα διακριτών χρόνων). Μια τυχαία διαδικασία διακριτού χρόνου περιλαμβάνει ένα σύστημα που βρίσκεται σε μια συγκεκριμένη κατάσταση σε κάθε βήμα, με την κατάσταση αυτή να μεταβάλλεται τυχαία μεταξύ των βημάτων. Τα βήματα συχνά θεωρούνται ως στιγμές στο χρόνο αλλά μπορούν εξίσου να αναφέρονται σε φυσική απόσταση ή οποιαδήποτε άλλη διακριτή μέτρηση. Η Μαρκοβιανή ιδιότητα δηλώνει ότι η υποθετική πιθανότητα κατανομής του συστήματος στο επόμενο βήμα (και κατά βάση, σε όλα τα μελλοντικά βήματα) εξαρτάται μόνο από την παρούσα κατάσταση του συστήματος και όχι αθροιστικά από την κατάσταση του συστήματος σε προηγούμενα βήματα.

Καθώς το σύστημα μεταβάλλεται τυχαία, είναι γενικά αδύνατο να προβλεφθεί με βεβαιότητα η κατάσταση μιας Μαρκοβιανής αλυσίδας σε ένα δεδομένο μελλοντικό σημείο. Παρ' όλα αυτά, οι στατιστικές ιδιότητες του μέλλοντος του συστήματος μπορούν να προβλεφθούν. Σε πολλές εφαρμογές, είναι αυτές οι στατιστικές ιδιότητες που είναι οι σημαντικές.

Οι αλλαγές κατάστασης του συστήματος ονομάζονται μεταβάσεις και οι πιθανότητες που σχετίζονται με τις διάφορες μεταβατικές καταστάσεις ονομάζονται πιθανότητες μετάβασης. Η διαδικασία χαρακτηρίζεται από ένα χώρο καταστάσεων, μια μήτρα μετάβασης που περιγράφει τις πιθανότητες μιας συγκεκριμένης μετάβασης και μια αρχική κατάσταση ή αρχική κατανομή στο χώρο καταστάσεων. Κατά συνθήκη, θεωρούμε ότι όλες οι δυνατές καταστάσεις και μεταβάσεις έχουν συμπεριληφθεί στον ορισμό των διαδικασιών, ώστε υπάρχει πάντα μια επόμενη κατάσταση και η διαδικασία συνεχίζεται για πάντα.

2.3.2. Μοντέλα Markov για τη περιγραφή της εξάπλωσης των μολυσματικών ασθενειών

Η χρήση μαθηματικών μοντέλων για τη περιγραφή της μετάδοσης και εξάπλωσης των μολυσματικών ασθενειών δεν αποτελεί καινούρια μέθοδο (60). Ήδη από το 1766, ο Daniel Bernoulli χρησιμοποίησε μοντέλα με τον εμβολιασμό ενάντια της ευλογιάς, ώστε να αυξήσει το προσδόκιμο ζωής των Γάλλων (61). Ωστόσο, από τον 20ο αιώνα, οι μη γραμμικές δυναμικές μετάδοσης μολυσματικών ασθενειών έγιναν καλύτερα κατανοητές. Ο Hammer το 1906 ήταν ένας από τους πρώτους που αναγνώρισαν ότι η μειωμένη πυκνότητα ευπαθών ατόμων θα μπορούσε να σταματήσει φυσικά την επιδημία. Το 1912 ο Sir Ronald Ross, ανέπτυξε μαθηματικά μοντέλα για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων στρατηγικών παρέμβασης για την ελονοσία. Μερικά χρόνια αργότερα, το 1927, οι Kermack και McKendrick ορίζουν το περίφημο 'θεώρημα ορίου' (threshold theorem) (62). Σύμφωνα με το θεώρημα, μόνο μια οριακή ποσότητα του πληθυσμού χρειάζεται να αποκτήσει ανοσία, προκειμένου να παρεμποδιστεί μια μολυσματική ασθένεια από το να εξαπλωθεί σε ένα ευαίσθητο πληθυσμό (επίπεδο συλλογικής ανοσίας).

Τα μαθηματικά μοντέλα διαιρούνται σε ντετερμινιστικά και στοχαστικά. Στα ντετερμινιστικά μοντέλα, τα αποτελέσματά τους, είναι πλήρως καθορισμένα από τις παραμέτρους του μοντέλου. Στα στοχαστικά μοντέλα αντίθετα, υπεισέρχεται παράγοντας αβεβαιότητας που είναι καθοριστικός για την συμπεριφορά του συστήματος. Η πραγματικότητα συνήθως συμβαδίζει με την τυχαιότητα, όποτε, με αυτή την έννοια, ένα στοχαστικό μοντέλο είναι ρεαλιστικότερο από ότι ένα ντετερμινιστικό. Σε κάθε περίπτωση ο ερευνητής είναι αυτός που θα καθορίσει την κατασκευή και την μορφή του μοντέλου.

2.3.3. Ντετερμινιστικά μοντέλα για τη μελέτη λοιμωδών νοσημάτων

Αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει μοντέλα διαφορικών εξισώσεων (ή ολοκληρωτικών - διαφορικών εξισώσεων) τα οποία περιγράφουν σε συνεχή χρόνο την εξέλιξη της ασθένειας. Τα ντετερμινιστικά μοντέλα προσπαθούν να περιγράψουν τι συμβαίνει κατά μέσο όρο σε κλίμακα πληθυσμού (63, 64). Προσαρμόζονται καλά κυρίως σε μεγάλους πληθυσμούς καθώς βασίζονται στο νόμο των μεγάλων αριθμών (Law of Large Numbers). Σύμφωνα με το θεώρημα, κάτω από κατάλληλες υποθέσεις, ο δειγματικός μέσος μιας ακολουθίας ανεξάρτητων τυχαίων μεταβλητών που ακολουθούν μία κοινή κατανομή συγκλίνει σχεδόν βεβαία προς τον θεωρητικό μέσο (τη μέση τιμή) της κατανομής.

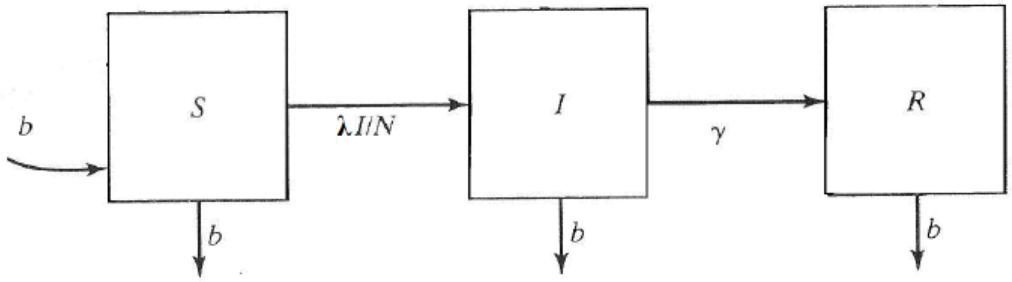
Στα συγκεκριμένα μοντέλα, θεωρούμε τέλεια ανάμειξη του πληθυσμού, δηλαδή κάθε επίνοσος έχει την ίδια πιθανότητα να έρθει σε επαφή με κάθε μολυσμένο άτομο. Η παραδοχή θεωρείται επιβεβλημένη, όταν δεν υπάρχει γνώση για τα δίκτυα μετάδοσης του πληθυσμού. Σε αρκετές περιπτώσεις η παραπάνω παραδοχή φαίνεται λογική. Για παράδειγμα, σε μία νόσο όπως η ιλαρά ή η ανεμοβλογιά, ο πληθυσμός των παιδιών ενός σχολείου ή ενός νηπιαγωγείου μπορεί να θεωρηθεί καλά συναναστρεφόμενος (homogeneous mixing), αφού τα παιδιά έρχονται σε επαφή μεταξύ τους για αρκετές ώρες της ημέρας χρησιμοποιώντας τους ίδιους χώρους. Από την άλλη πλευρά όμως, ολόκληρος ο πληθυσμός μίας πόλης δεν μπορεί να θεωρηθεί καλά συναναστρεφόμενος πληθυσμός, αφού κάποια ευπαθή άτομα μπορεί να μην συναντηθούν καθόλου με νοσούντες κατά τη διάρκεια μίας ημέρας, λόγω γεωγραφικών αποστάσεων ή άλλων συνθηκών.

Τα ντετερμινιστικά μοντέλα αυτού του είδους είναι χαμηλού επιπέδου ως προς τη περιγραφή των μηχανισμών μετάδοσης της ασθένειας, γεγονός που μας επιτρέπει να αποτυπώσουμε μόνο συγκεκριμένα γενικά χαρακτηριστικά της δυναμικής της νόσου. Θεωρούμε έναν πληθυσμό ατόμων ο οποίος μπορεί να βρεθεί σε μια από τις παρακάτω καταστάσεις

- S = οι επίνοσοι (Susceptible). Είναι τα μη πάσχοντα άτομα, τα οποία όμως έχουν τη δυνατότητα να μολυνθούν.
- I = οι μολυσμένοι (Infected). Είναι τα άτομα που έχουν μολυνθεί από τη νόσο και είναι ικανά να την μεταδώσουν σε άλλους.
- R = οι αφαιρεθέντες/άνοσοι (Removed/Recovered). Είναι τα άτομα που νόσησαν και έχουν αναρρώσει, αποκτώντας έτσι μόνιμη ανοσία

Συμβολίζουμε με S(t) τον αριθμό των ευπαθών στη ασθένεια ατόμων κάθε χρονική στιγμή, με I (t) τον αριθμό των μολυσμένων ατόμων και R(t) τον αριθμό των ατόμων που αναρρώσει από την ασθένεια (Σχήμα 2.4) (65, 66).

Σχήμα 2.4: Ένα τμηματικό διάγραμμα για το ενδημικό μοντέλο SIR (Susceptible-Infected-Recovered) με την παραδοχή ίσου ρυθμού θανάτων και γεννήσεων



γ= ρυθμός ανάρρωσης

1/γ= μέση διάρκεια μολυσματικής περιόδου

b= ο ρυθμός γεννήσεων = ρυθμός θανάτων

N= ολικό μέγεθος του πληθυσμού

λ= ρυθμός επαρκών επαφών που έγιναν από ένα πάσχον άτομο. Ως επαρκείς επαφές ορίζονται οι επαφές που έχουν ως αποτέλεσμα την μετάδοση του ιού

2.3.4. Στοχαστικά μοντέλα για τη μελέτη λοιμωδών νοσημάτων

Τα ντετερμινιστικά μοντέλα περιγράφουν τι αναμένεται να συμβεί κατά μέσο όρο σε επίπεδο πληθυσμού. Συχνά όμως ενδιαφερόμαστε να προβλέψουμε το εύρος των πιθανών εκβάσεων, καθώς επίσης και το πόσο πιθανό είναι να συμβούν. Για παράδειγμα αν ένα μολυσμένο άτομο εισαχθεί σε ένα πληθυσμό ευπαθών, είναι ενδιαφέρον να εκτιμηθεί η πιθανότητα να μη σημειωθεί επιδημία, καθώς και η κατανομή των δευτερογενών κρουσμάτων σε περίπτωση επιδημίας. Μια τέτοια πληροφορία δεν μπορεί να εξαχθεί από ντετερμινιστικά μοντέλα. Για αυτό το σκοπό έχουν αναπτυχθεί στοχαστικά μοντέλα, τα οποία λαμβάνουν υπ' όψιν την επίδραση της τυχαιότητας.

Αυτά είναι ιδιαίτερα χρήσιμα για την περιγραφή της μετάδοσης σε μικρούς πληθυσμούς ή στην αρχή μιας επιδημίας, όταν ένας μικρός αριθμός ασθενών εισάγεται στον πληθυσμό των ευπαθών. Επίσης χρησιμοποιούνται σε πληθυσμούς με σημαντική ετερογένεια, όπως σε απομονωμένους πληθυσμούς. Τα στοχαστικά μαθηματικά μοντέλα χωρίζονται σε δυο κατηγορίες ανάλογα με την παραμετροποίηση του χρόνου. Ο χρόνος μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διακριτή ή ως συνεχής μεταβλητή. Αντίστοιχα όπως και στα ντετερμινιστικά μοντέλα θεωρούμε ότι ο

πληθυσμός μπορεί να βρεθεί σε συγκεκριμένες καταστάσεις όπως να είναι επίνοσος (S), μολυσμένος (I) ή άνοσος (R).

2.3.5. Individual based models (IBM)

Μια σχετικά νέα κατηγορία μοντέλων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να κατανοήσουν ταυτόχρονες λειτουργίες και αλληλεπιδράσεις πολλών παραγόντων είναι τα μοντέλα που βασίζονται σε μεμονωμένα άτομα (IBM). Τα IBM μοντέλα, είναι ένα εργαλείο που επιτρέπει πειράματα προσομοίωσης λαμβάνοντας υπόψη τα μεμονωμένα χαρακτηριστικά και την αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των ατόμων. Έτσι μπορούν να αναδείξουν πτυχές που συνήθως αγνοούνται σε άλλα είδη μοντέλων. Είναι και αυτά κατηγορίας Markov (ιδιότητα της έλλειψης μνήμης) μόνο που δεν αναφέρονται σε όλη την ομάδα (πχ. Ομάδα ευπαθών), αλλά στα μεμονωμένα άτομα αυτής. Για παράδειγμα σε ένα κλασικό SIR με πιθανότητα μόλυνσης 20%, σημαίνει ότι 20% του υποπληθυσμού των ευπαθών θα μετέβαινε στην ομάδα των μολυσμένων. Από την άλλη μεριά σε ένα IBM μοντέλο το ίδιο παράδειγμα θα το αντιμετώπιζε με λίγο διαφορετική μεθοδολογία. Σε ένα IBM για όλα τα άτομα της ομάδας των ευπαθών θα δημιουργούνταν ένας τυχαίος αριθμός από το 0-1 και όσοι ευπαθείς είχαν τυχαίο αριθμό κάτω από 0.2 θα προωθούνταν στην ομάδα των μολυσμένων.

Τα IBM αντανακλούν πιο κοντά την πραγματικότητα καθώς αφενός έχουν την δυνατότητα να τροποποιούν την πιθανότητα μόλυνσης σύμφωνα με κάποια χαρακτηριστικά (πχ. Φύλο, ηλικία) αλλά και επειδή σε κάθε προσομείωση δεν είναι σίγουρο ότι ακριβώς το 20% των ευπαθών θα μολυνθούν. Με αυτό τον τρόπο εισάγουν μια αβεβαιότητα που επιτρέπει να αποτυπώσυν πιο αποτελεσματικά την πραγματικότητα.

2.4. Παρουσίαση βασικών μοντέλων

Οι ονομασίες των επιδημιολογικών μοντέλων προέρχονται από τα πρότυπα ροής ανάμεσα στις ομάδες του πληθυσμού (SI, SIS, SIR) (67-69). Για παράδειγμα στο σχήμα 2.4 παρουσιάζεται ένα SIR μοντέλο, στο οποίο στην αρχή ο ευπαθής πληθυσμός εκτίθεται στην ασθένεια (S), μολύνεται (I) και στη συνέχεια απομακρύνεται με μόνιμη ανοσία ή λόγω θανάτου (R). Αντίστοιχα το μοντέλο στο οποίο η ανάρρωση από την ασθένεια δεν προσφέρει ανοσία ονομάζεται SIS μοντέλο, Σε αυτό το μοντέλο τα άτομα μετακινούνται από την ομάδα των ευπαθών, στην ομάδα των μολυσμένων και στη συνεχεία μετά την ανάρρωση επιστρέφουν στην ομάδα των ευπαθών (70, 71). Τα μαθηματικά μοντέλα διακρίνονται επίσης σε ενδημικά ή επιδημικά. Στα ενδημικά, όπου μελετούν επιδημίες για μεγάλο χρονικό διάστημα, τα μοντέλα λαμβάνονται υπόψιν και την επίδραση των γεννήσεων και των θανάτων του πληθυσμού. Αντίθετα οι επιδημικές μορφές των μοντέλων που χρησιμοποιούνται για να μελετήσουν επιδημίες μικρού χρονικού διαστήματος δεν λαμβάνουν την επίδραση των γεννήσεων και των θανάτων του πληθυσμού στα αποτελέσματά τους και θεωρούν ότι ο πληθυσμός είναι κλειστός (χωρίς γεννήσεις και θανάτους).

Στον παρακάτω πίνακα 2.3. φαίνονται οι σύμβολα που θα χρησιμοποιηθούν παρακάτω:

Πίνακας 2.3: Επεξήγηση συμβόλων που χρησιμοποιούνται στα μοντέλα

S	ευπαθή/επίνοσα άτομα (Susceptible)
E	άτομα στην περίοδο επώασης (Exposed)
I	μολυσμένα άτομα (Infected)
R	αφαιρεθέντα/αποθεραπευμένα άτομα με προσωρινή ή μόνιμη ανοσία (Removed/ Recovered)
λ	ρυθμός επαρκών επαφών (Effective contact rate)
γ	ρυθμός ανάρρωσης (Recovery rate)
1/γ	μέση περίοδος μόλυνσης (Duration of infection)
α	ρυθμός εμφάνισης της νόσου σε ένα εκτεθειμένο άτομο (Rate of occurrence)
1/α	μέση περίοδος επώασης (Incubation period)

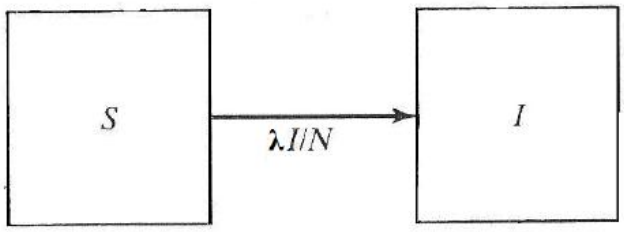
2.4.1. Το SI Μοντέλο

Ένα SI (Susceptible- Infected) μοντέλο (Σχήμα 2.5) μπορεί να προσομοιώσει ασθένειες για τις οποίες δεν υπάρχει θεραπεία η οποία να έχει ως αποτέλεσμα την ίαση της νόσου (72, 73). Τέτοιου είδους μοντέλα είναι εφαρμόσιμα στην HIV λοίμωξη, καθώς όταν κάποιος μολυνθεί με

HIV είναι οροθετικός για όλη του τη ζωή. Το σύστημα των διαφορικών εξισώσεων που περιγράφουν την μετάδοση της νόσου φαίνεται παρακάτω:

$$\begin{cases} \frac{\partial S}{\partial t} = -\frac{\lambda \cdot S \cdot I}{N} \\ \frac{\partial I}{\partial t} = \frac{\lambda \cdot S \cdot I}{N} \\ S(0) = S_0 \geq 0 \qquad , I(0) = I_0 \geq 0 \\ S(t) + I(t) = N \end{cases}$$

Σχήμα 2.5: Ένα τμηματικό διάγραμμα για το ενδημικό μοντέλο SI (Susceptible-Infected) με την παραδοχή ίσου ρυθμού θανάτων και γεννήσεων



όπου λ ο μέσος ρυθμός των επαρκών επαφών ανά άτομο.

Σε αυτά τα μοντέλα, ο πληθυσμός χωρίζεται σε δυο ομάδες, την ομάδα των ευπαθών και την ομάδα των μολυσμένων ατόμων. Οι αρχικές συνθήκες του μοντέλου μας S(0) = S0 ≥0 , I(0) = I0 ≥ 0 περιγράφουν ότι την χρονική στιγμή 0. Οι μερικές παράγωγοι ∂S/∂t και ∂I/∂t εκφράζουν τον ρυθμό μεταβολής των ευπαθών και των μολυσμένων τη χρονική στιγμή t, αντίστοιχα. Στο παραπάνω παράδειγμα έχει θεωρηθεί η επιδημική μορφή του μοντέλου οπότε δεν έχουμε ανανέωση της ομάδας των ευπαθών με νέα άτομα άλλα μόνο μείωση αυτής καθώς χάνει τα άτομα που μολύνονται κάθε χρονική στιγμή.

2.4.2. Το SIS Μοντέλο

Ένα μοντέλο SI μπορεί απλά να επεκταθεί σε ένα SIS (Susceptible – Infected – Susceptible), στο οποίο οι πάσχοντες αναρρώνουν, αλλά γίνονται και πάλι ευπαθείς στη συνέχεια (74, 75) (76). Μοντέλα τύπου SIS έχουν εφαρμοστεί σε μεταδιδόμενα νοσήματα όπως η Ηπατίτιδα C όπου τα άτομα λαμβάνουν θεραπεία και οδηγούνται σε ίαση χωρίς όμως αυτό να σημαίνει απόκτηση

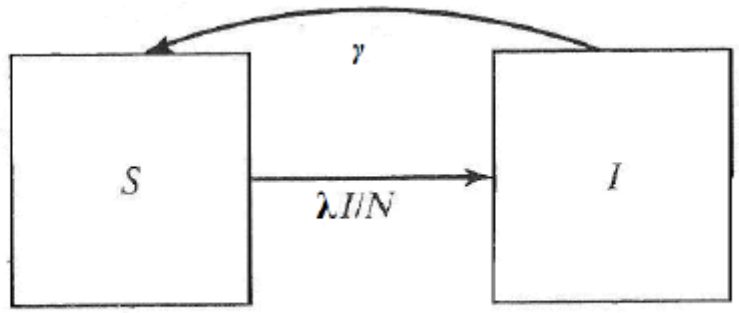
ανοσίας, οπότε τα άτομα γίνονται ευπαθή πάλι (77). Ένα SIS μοντέλο χωρίς γεννήσεις και θανάτους έχει τη παρακάτω μορφή:

$$\begin{cases} \frac{\partial S}{\partial t} = -\frac{\lambda \cdot S \cdot I}{N} + \gamma \cdot I \\ \frac{\partial I}{\partial t} = \frac{\lambda \cdot S \cdot I}{N} - \gamma \cdot I \\ S(0) = S_0 \geq 0 \qquad , I(0) = I_0 \geq 0 \\ S(t) + I(t) = N \end{cases}$$

όπου γ είναι ο ρυθμός ανάρρωσης, λ ο μέσος ρυθμός των επαρκών επαφών ανά άτομο, N το σταθερό μέγεθος του πληθυσμού.

Οι μερικές παράγωγοι ∂S/∂t και ∂I/∂t εκφράζουν το ρυθμό μεταβολής του αριθμού των ευπαθών και των μολυσμένων ατόμων τη χρονική στιγμή t, αντίστοιχα.

Σχήμα 2.6: Ένα τμηματικό διάγραμμα για το ενδημικό μοντέλο SIS (Susceptible – Infected – Susceptible) με την παραδοχή ίσου ρυθμού θανάτων και γεννήσεων



Αντικαθιστώντας το S(t) με το N-I(t) και λύνοντας προς I(t) προκύπτει:

$$\frac{\partial I}{\partial t} = (\lambda - \gamma)I(t)(1 - \frac{I(t)\lambda}{(\lambda - \gamma)N})$$

Ο βασικός ρυθμός αναπαραγωγής (R_0) ισούται με το γινόμενο της πιθανότητας μετάδοσης της ασθένειας (p), του ρυθμού πραγματοποίησης επαφών του πληθυσμού (C) και της διάρκεια της μολυσματικότητας της ασθένειας (D). Όμως ο μέσος ρυθμός επαρκών επαφών ανά άτομο (λ) ισούται με το γινόμενο της πιθανότητας μετάδοσης της ασθένειας επί του ρυθμού πραγματοποίησης επαφών του πληθυσμού και η διάρκεια μολυσματικότητας της ασθένειας ισούται με τον αντίστροφο του ρυθμού ανάρρωσης.

- RO=D*C*p (1)
- λ= C*p -> C=l/p (2)
- D=1/γ (3)

Αντικαθιστώντας τις (2),(3) στην (1) έχουμε: R_0=λ/γ.

Συνεπώς καταλήγουμε ότι αν λ> γ ⇒R_0>1 και θα υπάρξει πιθανότατα μια επιδημική έκρηξη. Αντίθετα, αν R_0<1 τότε ο αριθμός των ατόμων που πάσχουν προσεγγίζει το μηδέν, και η επιδημία δεν εμμένει (78).

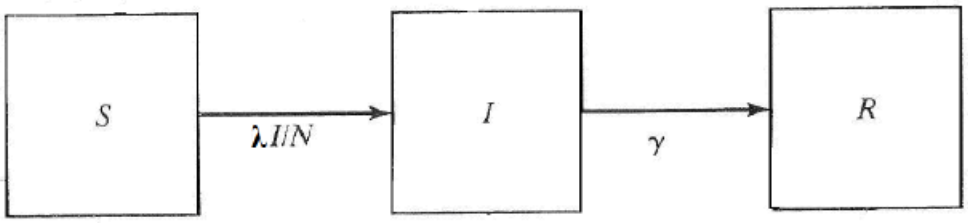
2.4.3. Το SIR Μοντέλο

Το μοντέλο SIR (Susceptible – Infected – Recovered), που δημοσιεύτηκε από τους Kermack και McKendrick το 1927, είναι αδιαμφισβήτητα το πιο γνωστό μαθηματικό μοντέλο διάδοσης μολυσματικών ασθένειών (62). Το SIR μοντέλο περιγράφει την κατάσταση όπου άτομα μεταφέρονται από την ευπαθή ομάδα S, στη μολυσματική ομάδα I και όταν αυτά αποθεραπεύονται με μόνιμη ανοσία μεταφέρονται στην ομάδα R (79, 80). Τα SIR μοντέλα μπορούν να χρησιμοποιηθεί για ασθένειες όπως η Ιλαρά, στην οποία όταν οι ασθενείς θεραπευτούν τον ιό αποκτούν ταυτόχρονα και ανοσία σε αυτόν. Ένα SIR μοντέλο περιγράφεται με τις παρακάτω διαφορικές εξισώσεις:

$$\begin{cases} \frac{\partial S}{\partial t} = -\frac{\lambda \cdot S \cdot I}{N} \\ \frac{\partial I}{\partial t} = \frac{\lambda \cdot S \cdot I}{N} - \gamma \cdot I \\ \frac{\partial R}{\partial t} = \gamma \cdot I \\ S(0) = S_0 \geq 0 \qquad , I(0) = I_0 \geq 0 \qquad R(0) = R_0 \geq 0 \\ S(t) + I(t) + R(t) = N \end{cases}$$

όπου γ είναι ο ρυθμός ανάρρωσης, λ ο μέσος ρυθμός των επαρκών επαφών ανά άτομο>0, N το σταθερό μέγεθος του πληθυσμού.

Σχήμα 2.7: Ένα τμηματικό διάγραμμα για το ενδημικό μοντέλο SIR (Susceptible-Infected-Recovered) με την παραδοχή ίσου ρυθμού θανάτων και γεννήσεων



Οι μερικές παράγωγοι ∂S/∂t, ∂I/∂t και ∂R/∂t εκφράζουν τον ρυθμό μεταβολής του αριθμού των ευπαθών, των μολυσμένων και των άνοσων ατόμων τη χρονική στιγμή t, αντίστοιχα.

Σχέση SIR Επιδημικού Μοντέλου και συλλογική ανοσίας

Τα αποτελέσματα των προγραμμάτων μαζικού εμβολιασμού μπορούν να ερευνηθούν στα βασικά επιδημικά μοντέλα. Ο εμβολιασμός μειώνει ή εξαλείφει τα περιστατικά της μόλυνσης άμεσα ή έμμεσα. Τα εμβολιασμένα άτομα είναι προστατευμένα από τη μόλυνση και έτσι περιορίζεται ο αριθμός των ατόμων που πάσχουν. Οι λιγότεροι πάσχοντες οδηγούν στη συνέχεια σε μειωμένη πιθανότητα ένα ευπαθές άτομο να έρθει σε επαφή με τη νόσο. Το τελευταίο έμμεσο αποτέλεσμα, αναφέρεται ως συλλογική ανοσία (herd immunity).

Για να είναι ένα πρόγραμμα εμβολιασμού αποτελεσματικό, το ποσοστό p των εμβολιασμένων ατόμων πρέπει να είναι τέτοιο ώστε ο εναπομένων πληθυσμός να είναι μικρότερος από το οριακό επίπεδο που είναι απαραίτητο για να συνεχιστεί η διάδοση της νόσου. Υπενθυμίζεται ότι $R = R_0 * S(0)/N$. Στην αρχή μίας επιδημίας, το $S(0) \approx N$. Έτσι, αν pN από τα ευπαθή άτομα

εμβολιαστούν, τότε το $S(0) \approx N(1-p)$ και το $R= R_0* (1-p)$. Για να αποτραπεί μία επιδημία θα πρέπει:

$$R = R_0* (1 - p) < 1.$$

Μία εκτίμηση για την μικρότερη τιμή του p μπορεί να βρεθεί λύνοντας την εξίσωση:

$$R = R_0* (1 - p) = 1,$$

οπότε προκύπτει $p = (R_0 - 1)/ R_0 = 1 - 1/ R_0$. Για παράδειγμά στη Αγγλία τις δεκαετίες 1950 και 1960, η ιλαρά είχε βασικό αριθμό αναπαραγωγής ίσο με 13. Αυτό σημαίνει ότι για να αποτραπεί μία επιδημία με αυτή τη τιμή του R_0, θα ήταν απαραίτητο να εμβολιαστεί τουλάχιστον το P= (13-1)/13=92% του πληθυσμού.

Ειδικό μέρος

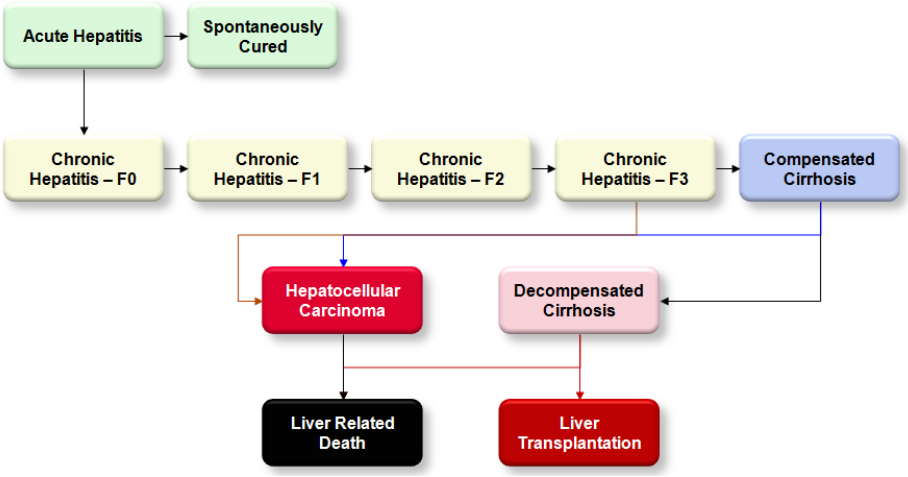
Κεφάλαιο 3. Μεθοδολογία για την πρόβλεψη του φορτίου ηπατίτιδας C στο γενικό πληθυσμό και την οικονομική αξιολόγηση της στρατηγικής εξάλειψης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας στην Ελλάδα

3.1. Προγνωστικό μοντέλο πρόβλεψης γενικού πληθυσμού

Προκειμένου να πραγματοποιηθούν προβλέψεις για το φορτίο της Ηπατίτιδας C στην Ελλάδα τα επόμενα έτη δημιουργήθηκε ένα πολυδιάστατο μοντέλο Markov. Τα μοντέλα Markov είναι ένα μαθηματικό σύστημα που μεταβάλλεται από μια κατάσταση σε μια άλλη, ανάμεσα σε ένα πεπερασμένο αριθμό καταστάσεων. Είναι μια τυχαία διαδικασία που δε διατηρεί μνήμη για τις προηγούμενες μεταβολές: Η επόμενη κατάσταση εξαρτάται μόνο από την τωρινή κατάσταση και σε καμιά περίπτωση από αυτές που προηγήθηκαν (Μαρκοβιανή ιδιότητα).

Στα μοντέλα Markov στην HCV λοίμωξη, προσομοιώνεται η πορεία των ασθενών μέσα στο χρόνο καθώς μεταβαίνουν από το ένα στάδιο της νόσου στο άλλο χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο φυσικής ιστορίας (Σχήμα 3.1). Σε κάθε ετήσιο κύκλο, το μοντέλο καταγράφει το ποσοστό των ασθενών που εισέρχονται και εξέρχονται από τα επιμέρους στάδια και έτσι γίνεται δυνατός ο υπολογισμός των ασθενών που εισέρχονται για πρώτη φορά στα στάδια (Incident cases-ετήσια επίπτωση) όσο και ο αριθμός των ασθενών που βρίσκονται στα στάδια αυτά ανά έτος (prevalent cases- ετήσιος επιπολασμός). Στην παρούσα διατριβή η φυσική ιστορία αναλύθηκε για μια περίοδο 80 ετών (από 1950 μέχρι 2030) με τους ασθενείς να είναι ταξινομημένοι κατά φύλο και ηλικία (ανά 5-ετία) (81). Το μοντέλο, προσομοιώνει την εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την METAVIR κατηγοριοποίηση, χρησιμοποιώντας κατάλληλες πιθανότητες μετάβασης ανά στάδιο από την βιβλιογραφία (81).

Σχήμα 3.1: Μοντέλο προσομοίωσης φυσικής ιστορίας Ηπατίτιδας C στο γενικό πληθυσμό (82)



Για την διενέργεια προσομοιώσεων στην Ελλάδα, το μοντέλο παραμετροποιήθηκε στην τοπική επιδημία χρησιμοποιώντας δεδομένα που προήλθαν κυρίως από τη βιβλιογραφία. Εκτιμήσεις για τον επιπολασμό της Ηπατίτιδας C στην Ελλάδα λήφθηκαν από τηλεφωνική έρευνα σε αντιπροσωπευτικό δείγμα του ελληνικού πληθυσμού που έγινε το 2012. Η έρευνα αυτή έδειξε ότι ο επιπολασμός HCV στον ενηλίκο πληθυσμό της Ελλάδας ήταν 1,87% και ότι από το σύνολο των ασθενών με Ηπατίτιδα C, ένα 20% είχε διαγνωστεί, και εξ αυτών μόνο το 48% είχαν πάρει ποτέ θεραπεία (38). Όσο αφορά την κατανομή των γονοτύπων της Ηπατίτιδας C στην Ελλάδα θεωρήθηκε ότι τα ποσοστά των γονοτύπων 1,2,3 και 4 ήταν 45%, 7%, 34% και 14%, αντίστοιχα (43). Τέλος, δεδομένα για την διαχρονική εξέλιξη του πληθυσμού της Ελλάδας ανά ηλικία και φύλο βρέθηκαν από τη βάση των Ηνωμένων Εθνών (2).

Η εξέλιξη της ίνωσης προσομοιώθηκε πολλαπλασιάζοντας τον αριθμό των ασθενών της κάθε ομάδας (ηλικίας και φύλου) με τις κατάλληλες πιθανότητες εξέλιξης. Καινούργιοι ασθενείς μπορούν να εισέλθουν στο μοντέλο οποιαδήποτε στιγμή και να εξέλθουν λόγω i) είτε θανάτου, ii) είτε ανταπόκρισης στη θεραπεία iii) είτε λόγω φυσικής αποβολής (κάθαρση) της νόσου. Δημιουργήθηκαν 36 ηλικιακές ομάδες με εύρος πενταετίας για την ακριβή προσομοίωση της ηλικιακής εξέλιξης του πληθυσμού. Όλοι οι ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης από 85 ετών ομαδοποιήθηκαν σε μια ομάδα (85+). Κάθε χρόνο, το 1/5 των ατόμων σε μία ηλικιακή ομάδα μετέβαινε στην επόμενη ηλικιακή ομάδα προκειμένου να αναπαρασταθεί η ηλικιακή μεταβολή του πληθυσμού. Χρησιμοποιήθηκαν ετήσιες πιθανότητες θανάτου για τον Ελληνικό πληθυσμό ανά φύλο και ηλικία (2, 81). Οι παραπάνω πιθανότητες θανάτου διορθώθηκαν για ασθενείς που ήταν χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών και για ασθενείς που έχουν μολυνθεί μέσω μετάγγισης δεδομένου ότι στα άτομα αυτά η θνησιμότητα είναι υψηλότερη από τον υπόλοιπο πληθυσμό.

Στο μοντέλο, οι ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στη θεραπεία, θεωρήθηκαν ως υγιείς και είχαν τις ίδιες πιθανότητες θανάτου με το γενικό πληθυσμό. Η σύνοψη των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 3.1).

Πίνακας 3.1: Παράμετροι μοντέλου για την εκτίμηση φορτίου ηπατίτιδας C στο γενικό πληθυσμό της Ελλάδας

Παράμετρος	Εκτίμηση	Βιβλιογραφία
Κατανομή γονοτύπων HCV στην Ελλάδα		(43)
1	45.1%	
2	7.0%	
3	34.0%	
4	13.9%	
Ποσοστό που προχωράει σε χρονιότητα	80%	(40)
Anti-HCV Επιπολασμός	1.87%	(38)
Νέες διαγνώσεις το χρόνο	3700	(42, 44)
Ασθενείς που παίρνουν θεραπεία το χρόνο	1970	(42, 44)
Πολλαπλασιαστής για το δείκτη θνησιμότητας σε ειδικές ομάδες ασθενών		(81)
XEN	10	
Μετάγγιση	2.1	

3.2. Σενάρια για εκτίμηση του μελλοντικού φορτίου ηπατίτιδας C στην Ελλάδα

Προκειμένου να πραγματοποιηθούν προβλέψεις για το φορτίο της νόσου τα επόμενα έτη, είναι απαραίτητο να γίνουν υποθέσεις για την πορεία της επίπτωσης και της θεραπευτικής στρατηγικής τα επόμενα χρόνια. Στην παρούσα ανάλυση, υποτέθηκε ότι η επίπτωση παραμένει σταθερή και σε επίπεδα παρόμοια με τα σημερινά (83, 84). Όσο αφορά την θεραπευτική στρατηγική έπρεπε να γίνουν υποθέσεις όσο αφορά το ποσοστό των ασθενών που θα λαμβάνει θεραπεία ανά έτος (treatment coverage), όσο και για το ποσοστό αυτών με μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (sustained virological response, SVR). Όσο αφορά την αποτελεσματικότητα των θεραπειών, στην παρούσα ανάλυση διερευνήθηκαν σενάρια με θεραπείες που βασίζονται στην ιντερφερόνη (SVR: 65%-90%) και με τις νέες διαθέσιμες θεραπείες χωρίς ιντερφερόνη (interferon-free Direct Acting Antivirals) που οδηγούν σε υψηλότερά επίπεδα ιολογικής ανταπόκρισης (85-87).

Δεδομένης της μεγάλης αβεβαιότητας για το πώς θα διαμορφωθεί μελλοντικά η θεραπευτική κάλυψη, διερευνήθηκαν διάφορα σενάρια που περιλαμβάνουν τόσο την τρέχουσα θεραπευτική κάλυψη (χορήγηση θεραπείας σε περίπου 2000 άτομα/έτος) (88) όσο και πιο διευρυμένη χορήγηση θεραπείας (έως 7000 άτομα/έτος).

Διερευνήθηκαν έξι διαφορετικές πιθανές στρατηγικές (σενάρια) οι οποίες αποτυπώνονται στον πίνακα 3.2. Πιο αναλυτικά:

Σενάριο Α: Βασικό σενάριο

Στο βασικό σενάριο που αντιπροσωπεύει την διαχείριση της επιδημίας πριν την έλευση των νέων αντιιικών θεραπειών θεωρήσαμε ότι υπάρχουν 3.700 και 1.970 νέες μολύνσεις και ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία το χρόνο, αντίστοιχα Σε αυτό το σενάριο, οι θεραπείες γίνονται με χρήση πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης. Η πιθανότητα μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης στη θεραπεία εξαρτάται από το γονότυπο του ασθενούς. Πιο συγκεκριμένα, η πιθανότητα μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης ήταν 70%, 90%, 75%, και 65%, για τους γονότυπους 1, 2, 3 και 4 αντίστοιχα. Επίσης, επιλέξιμοι ασθενείς για θεραπεία ήταν οι ασθενείς ηλικίας 30 με 69 ετών ανεξαρτήτου σταδίου ίνωσης (Πίνακας 3.2).

Σενάριο Β: Βασικό σενάριο και πρόληψη

Στο δεύτερο σενάριο εξετάστηκε η επίδραση της αύξησης της κάλυψης των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης κάτω από το βασικό σενάριο. Πιο συγκεκριμένα, υποθέσαμε ότι θα πραγματοποιηθούν παρεμβάσεις που θα οδηγήσουν σε 10% μείωση της επίπτωσης το χρόνο το διάστημα 2015-2020. Συνεπώς, μετά το 2020 υπολογίζουμε ότι οι νέες μολύνσεις ανά έτος θα είναι σταθερές και ίσες με 2140 (σε σχέση με τις 3700 νέες μολύνσεις το 2015). Οι πιθανότητες μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης και τα κριτήρια επιλεξιμότητας για την θεραπεία θα ήταν ίδια με το βασικό σενάριο (Πίνακας 3.2).

Σενάριο Γ: Σενάριο με θεραπείες χωρίς ιντερφερόνη (IFN-free σενάριο)

Το σενάριο αυτό χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογηθεί η επίδραση των νέων θεραπειών, οι οποίες πετυχαίνουν υψηλότερα ποσοστά ιολογικής ανταπόκρισης, στο μελλοντικό φορτίο της νόσου χρησιμοποιώντας όμως την περιορισμένη θεραπευτική κάλυψη του βασικού σεναρίου. Οι νέες θεραπείες υποθέσαμε ότι πετυχαίνουν SVR της τάξης του 90% για τους γονότυπους 1, 3, 4 και 95% για τον γονότυπο 2. Τα κριτήρια επιλεξιμότητας για αυτό το σενάριο ήταν διευρυμένα (στάδιο ίνωσης ≥ F2) (Πίνακας 3.2).

Σενάριο Δ: IFN-free σενάριο με στοχευμένη θεραπευτική κάλυψη

Στο τέταρτο σενάριο θεωρούμε ότι οι καινούργιες θεραπείες θα δίνονται σε ασθενείς με στάδιο ίνωσης μεγαλύτερο/ίσο από F3 καθώς αυτοί οι ασθενείς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν επιπλοκές της νόσου ή να πεθάνουν. Υποθέσαμε μια αρχική αύξηση στη θεραπευτική κάλυψη, 3.000 ασθενείς το χρόνο, τα έτη 2016-2020. Τα επόμενα έτη ο αριθμός των ασθενών που θα λαμβάνει αντιική θεραπεία θα είναι 2000 ασθενείς ανά έτος. Οι μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση και τα κριτήρια επιλεξιμότητας θεωρήθηκαν τα ίδια με το προηγούμενο σενάριο (Πίνακας 3.2).

Σενάριο Ε: IFN-free σενάριο και αύξηση θεραπευτικής κάλυψης

Στο πέμπτο σενάριο εξετάζεται η επίδραση της αύξησης της θεραπευτικής κάλυψης χρησιμοποιώντας τις νέες θεραπείες. Πιο συγκεκριμένα, υποθέσαμε ότι 5.000 ασθενείς θα παίρνουν θεραπεία το διάστημα 2015-2020 ενώ 2.500 ασθενείς τα επόμενα χρόνια. Για την πραγματοποίηση της αύξησης της θεραπευτικής κάλυψης χρειάζεται να αυξηθεί ο ρυθμός διάγνωσης νέων περιστατικών ανά έτος. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται ανά έτος θα πρέπει να αυξηθούν σταδιακά σε 8.700. Μέχρι το 2018 οι θεραπείες θα δίνονται στοχευμένα σε ασθενείς σταδίου≥ F3. Μετά το 2018 η θεραπευτική κάλυψη θα διευρυνθεί σε πρωιμότερα στάδια ίνωσης (Πίνακας 3.2).

Σενάριο ΣΤ: Σενάριο εξάλειψης της νόσου σύμφωνα με τις οδηγίες του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας

Τέλος, αναπτύχθηκε σενάριο που να οδηγεί στους στόχους της εξάλειψης της Ηπατίτιδας C σύμφωνα με τις οδηγίες του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας. Σύμφωνα με το μοντέλο, για να επιτευχθούν οι στόχοι της εξάλειψης στην Ελλάδα μέχρι το 2030, θα πρέπει να αυξηθεί σταδιακά τόσο ο αριθμός των ασθενών που διαγιγνώσκονται όσο και ο αριθμός αυτών που λαμβάνουν θεραπεία σε 9.000 και 7.000 άτομα ανά έτος, αντίστοιχα. Επίσης, θα πρέπει να διευρυνθούν τα κριτήρια θεραπείας σε πιο πρώιμα στάδια της νόσου. Τέλος τα ηλικιακά όρια θα πρέπει να αυξηθούν, καθώς οι ηλικιωμένοι ηλικιακά ασθενείς έχουν ταχύτερη μετάβαση προς την κίρρωση καθώς και μεγαλύτερη πιθανότητα θανάτου σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς (89).

Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά τη θεραπευτική κάλυψη θα πρέπει να δοθούν 4.700 θεραπείες το 2017-2019, 6.800 το 2020-2023 και 7.000 το 2024-2030. Επίσης οι νέες μολύνσεις θα πρέπει να

μειωθούν στις 2.700 το 2017-2019, 1.750 το 2020-2021, 870 το 2022-2023, 520 το 2022-2023 και στις 340 μέχρι το 2024-2030 (Πίνακας 3.2).

Πίνακας 3.2: Σενάρια που αξιολογήθηκαν για τις προβλέψεις του μελλοντικού φορτίου της HCV λοίμωξης στην Ελλάδα

	Ποσοστό ιολογικής ανταπόκρισης	**Θεραπευτική κάλυψη**	**Στάδιο ίνωσης**
Σενάριο Α Βασικό	65%-90%	~2000/έτος	Όλα
Σενάριο Β Βασικό και πρόληψη	65%-90%	~2000/έτος	Όλα
	10% ετήσια μείωση στις νέες μολύνσεις (2015-2020)		
Σενάριο Γ IFN-free σενάριο	μέχρι 95%	~2000/έτος	≥F2
Σενάριο Δ IFN-free με στοχευόμενη θεραπεία σε F3 και πάνω	μέχρι 95%	~3000/έτος το 2015-2020 ~2000/έτος το 2021-2030	≥F3 (≥F2 το 2020)
Σενάριο Ε IFN-free και αύξηση θεραπευτικής κάλυψης	μέχρι 95%	~5000/έτος το 2015-2020 ~2500 το 2021-2030	≥F3 (≥F2 το 2017)
Σενάριο ΣΤ Σενάριο Εξάλειψης σύμφωνα με στόχους Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας	μέχρι 95%	~4700/ έτος το 2017-2019 ~6800/ έτος το 2020-2021 ~6800/ έτος το 2021-2022 ~7000/ έτος το 2023-2030	≥F3 (≥F2 από 2019) (≥F0 από 2021) (≥F0 από 2022)

3.3. Οικονομική αξιολόγηση στρατηγικής εξάλειψης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας

Για να εκτιμήσουμε τα κόστη που αναμένεται να προκαλέσει η νόσος τα επόμενα χρόνια επεκτείναμε το προηγούμενο μαθηματικό μοντέλο ώστε να υπολογίζει και εκτιμήσεις κόστους. Τα κόστη της επιδημίας χωρίστηκαν σε άμεσα και έμμεσα κόστη (Πίνακας 3.3)

Άμεσα κόστη

Τα άμεσα κόστη αποτελούνται από τα κόστη της αντιιικής θεραπείας, τα κόστη υγειονομικής περίθαλψης, τα κόστη του προσυμπτωματικού ελέγχου καθώς και τα κόστη των εργαστηριακών εξετάσεων (HCV, RNA, εξέταση γονότυπου και βιοψία ή Fibroscan ήπατος (Πίνακας 3.3). Στοιχεία για τα κόστη της υγειονομικής περίθαλψης βρέθηκαν μέσω Ελληνικής βάσης δεδομένων από τριτοβάθμια θεραπευτικά κέντρα. Από τη βάση βρέθηκε ότι το ετήσιο κόστος για τους ασθενείς σταδίου F0-F3, χωρίς τα κόστη θεραπείας, ήταν 1.081 €. Αντίστοιχά, το ετήσιο κόστος της αντιρροπούμενης κίρρωσης (F4), της μη αντιρροπούμενης κίρρωσης και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ) - χωρίς το κόστος των αντιιικών θεραπειών - ήταν 1.340€, 4.440€, 33.000€. Οι ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος είχαν κόστος 134.630 € κατά το πρώτο έτος και 4.640 € για τα επόμενα έτη. Τα εργαστηριακά κόστη ανά ασθενή εκτιμήθηκαν στα 350 € και το κόστος για διαγνωστεί ένας ασθενής υπολογίστηκε στα 10€.

Το κόστος θεραπείας ανά ασθενή με πεγκυλιωμένη-IFN και ριμπαβιρίνη υπολογίστηκε στα 3.700€ ενώ το κόστος των DAAs το 2015 & 2016 στα 42.000 €. Λόγω της ύπαρξης αβεβαιότητας όσον αφορά το μελλοντικό κόστος των DAA θεωρήσαμε δύο σενάρια πτώσης τιμών, το αισιόδοξο και το συντηρητικό σενάριο πτώσης τιμών. Πιο συγκεκριμένα, στο αισιόδοξο σενάριο εκτιμούμε οι τιμές για τα DAAs θα κινηθούν στα 23.700 € το 2017-2018, 22.800 € το 2019-2021, 15.400 το 2022-2025 και 7.700 € το 2026-2030. Αντίστοιχα κάτω από το συντηρητικό σενάριο οι τιμές υποθέτουμε ότι θα κινηθούν στα 27.000 € το 2017-2018, 26.100 € το 2019-2021, 25.200 το 2022-2025 και 16.500 € το 2026-2030.

Πίνακας 3.3: Δεδομένα κόστους για το οικονομικό μοντέλο

	Ετήσια κόστη (€)	Βιβλιογραφία
Εργαστηριακά κόστη (Anti-HCV, RNA Test, Εξέταση Γονότυπου και Βιοψία ή Fibroscan)	350	(90)
Κόστος για εξέταση για Ηπατίτιδα C	10	
Ετήσιο κόστος διαγνωσμένου ασθενή (χωρίς αντιική θεραπεία)		
F0-F3	1.080	Δεδομένα από ηπατολογικά κέντρα
Αντιρροπούμενη κίρρωση (F4)	1.340	Δεδομένα από ηπατολογικά κέντρα
Μη Αντιρροπούμενη κίρρωση	4.440	Δεδομένα από ηπατολογικά κέντρα
Ηπατοκυτταρικό καρκίνός	33.000	
Μεταμόσχευση ήπατος-πρώτο έτος	134.630*	(90)
Μεταμόσχευση ήπατος-Μετέπειτα έτη	4.600	(90)
Αντιική θεραπεία		
PegIFN/RIBA	3.700	Δεδομένα από ηπατολογικά κέντρα
DAAs		
2015-2016	42.000	Δεδομένα από ηπατολογικά κέντρα
2017-2018	15.000	Υπόθεση

Έμμεσα κόστη

Τα έμμεσα κόστη είναι μια πολύ σημαντική παράμετρος όσο αφορά την οικονομική αξιολόγηση πιθανών παρεμβάσεων δημόσιας υγείας. Αυτά γίνονται ακόμα πιο σημαντικά στην περίπτωση της Ηπατίτιδας C, καθώς έχει δειχθεί στην βιβλιογραφία ότι πρόκειται για μια νόσο που προκαλεί σημαντικά έμμεσα κόστη (91, 92).

Για την εκτίμηση του έμμεσου κόστους που προκαλείται από τη νόσο χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης των DALYs (Year of Life Adapted Life Year) (93). Ένα DALY μπορεί να θεωρηθεί ως ένα χαμένο έτος της "υγιούς" ζωής. Συνεπώς, το άθροισμα όλων των DALYs εκφράζει την μέτρηση του χάσματος μεταξύ της τρέχουσας κατάστασης υγείας και μιας ιδανικής κατάστασης υγείας, όπου ολόκληρος ο πληθυσμός ζει σε μια προχωρημένη ηλικία, απαλλαγμένη από ασθένειες και αναπηρίες (94). Τα DALYs υπολογίζονται συνδυάζοντας τα έτη που χάνει κάποιος λόγω πρώιμου θανάτου (YLLs, Years of Life Lost) καθώς και τα χρόνια που χάνει λόγω αναπηρίας που προκαλείται από τη νόσο

(YLD, Years Lost due to Disability). Τα παραπάνω σταθμίζονται σε σχέση με τη σοβαρότητα της ασθένειας (υψηλότερη όσο αυξάνεται η σοβαρότητα της νόσου). Περαιτέρω οδηγίες σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο υπολογίστηκαν τα DALYs μπορούν να βρεθούν στη σελίδα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (94). Η χρηματική αξία ενός DALY καθορίστηκε ίσο με 16.400 €, το οποίο είναι ίσο με το ΑΕΠ της Ελλάδας το 2016 (95) .

Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας

Για την εκτίμηση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας, υπολογίστηκε ο δείκτης ICER (96). Ο ICER ορίζεται ως η διαφορά στο κόστος μεταξύ δύο παρεμβάσεων, διαιρούμενη με τα αποφευγμένα DALYs, και αντιπροσωπεύει το μέσο κόστος, για την αποτροπή μιας επιπλέον μονάδα DALY, ως εξής:

$$ICER = \frac{Κόστος\ εξεταζόμενης\ στρατηγικής - Κόστος\ τρέχουσας\ στρατηγικής}{|\ DALYS\ εξεταζόμενης\ στρατηγικής - DALYS\ τρέχουσας\ στρατηγικής|}$$

Για την αξιολόγηση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας συγκρίναμε το αποτέλεσμα του ICER με το ΑΕΠ της χώρας (97). Εάν ο ICER είναι χαμηλότερος από τρεις φορές το ΑΕΠ της χώρας, τότε η παρέμβαση θεωρείται ως αποδοτική από πλευράς κόστους. Επιπλέον, εάν ο ICER είναι χαμηλότερος από μία φορά ανά ΑΕΠ κεφαλαίου, τότε η παρέμβαση θεωρείται ως εξαιρετικά αποδοτική.

Επιπλέον για να αξιολογήσουμε την απόδοση της επένδυσης υπολογίσαμε τον δείκτη ROI (Return on investment). Ο ROI μετρά πόσο αποτελεσματικά χρησιμοποιούνται τα κεφάλαια της επένδυσης. Είναι πολύ δημοφιλής δείκτης μέτρησης λόγω της ευελιξίας και της απλότητα του. Εάν η επένδυση έχει θετικό πρόσημο, τότε η επένδυση είναι επικερδής.

$$ROI = \frac{Κέρδος\ από\ την\ επένδυση\ -\ Κόστος\ επένδυσης}{Κόστος\ επένδυσης}$$

Κεφάλαιο 4. Μαθηματικά μοντέλα ηπατίτιδας C σε χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών

4.1. Μοντέλο μετάδοσης ηπατίτιδας C σε ΧΕΝ που λαμβάνει υπόψη τη θεραπεία και τα προγράμματα μείωσης της βλάβης

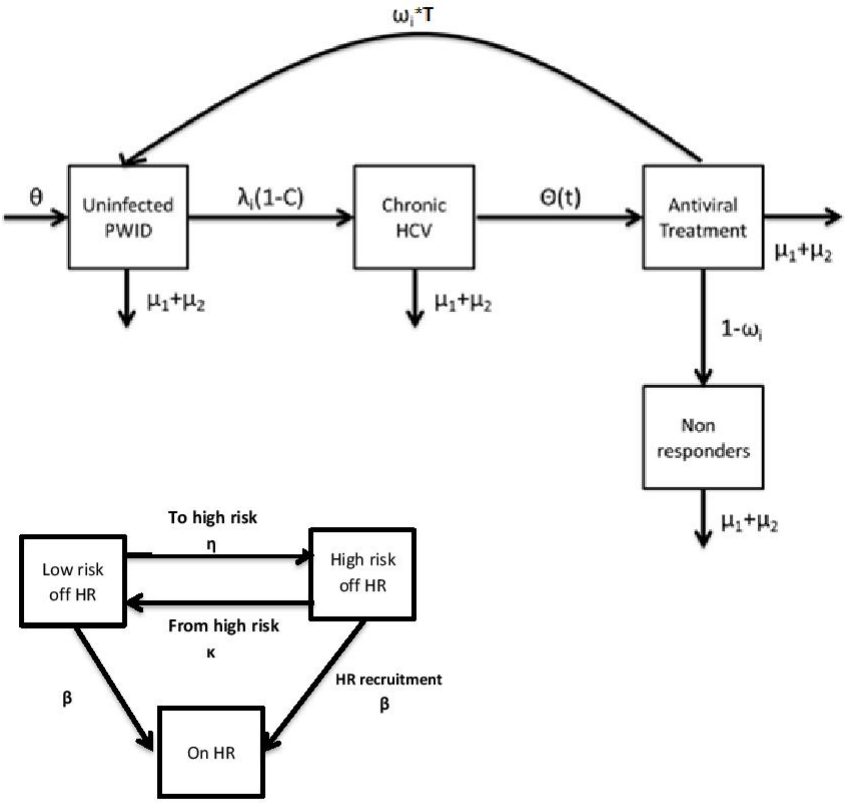
Για την πραγματοποίηση προβλέψεων για τον επιπολασμό και την επίπτωση της Ηπατίτιδας C στον πληθυσμό των χρηστών ενδοφλέβιων ναρκωτικών (ΧΕΝ) χρησιμοποιήθηκαν προσομοιώσεις σε στοχαστικό δυναμικό μαθηματικό μοντέλο. Η βασική διαφορά του προηγούμενου μοντέλου, το οποίο αναφερόταν στον γενικό πληθυσμό, και σε αυτό που αναφέρεται στους χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών είναι ότι το τελευταίο δεν θεωρεί ότι ο αριθμός των νέων μολύνσεων (επίπτωση) είναι σταθερός αλλά εξαρτάται κάθε χρονική στιγμή από τον επιπολασμό (συμπεριλαμβάνει δηλαδή την δυνατότητα της θεραπείας να λειτουργεί και ως πρόληψη). Σε αυτό το μοντέλο η πιθανότητα μόλυνσης είναι γραμμικώς εξαρτώμενη από τον επιπολασμό. Επιπλέον, σε αυτό το μοντέλο, το ενδιαφέρον επικεντρώνεται στην εκτίμηση του επιπολασμού και της επίπτωσης στα επόμενα έτη κάτω από διάφορα σενάρια παρέμβασης, και όχι η εκτίμηση του φορτίου νοσηρότητας και θνησιμότητας. Τέλος, το μοντέλο επιτρέπει την εκτίμηση της πιθανότητας μόλυνσης των ΧΕΝ με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα επιπολασμού στον πληθυσμό αυτό.

Το μοντέλο περιγράφει τη μετάδοση της Ηπατίτιδας C κατηγοριοποιώντας τους χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών σε 4 ομάδες: i) ευπαθείς χρήστες (Uninfected PWID), όπου συμπεριλαμβάνονται χρήστες που είτε δεν έχουν μολυνθεί με Ηπατίτιδας C, έχουν αποβάλει την νόσο (clearance) ή είχαν επιτυχή θεραπεία, ii) τους χρήστες με χρόνια λοίμωξη (Chronic HCV), iii) τους χρήστες που βρίσκονται σε θεραπεία (Antiviral Treatment) και iv) τους χρήστες που δεν ανταποκρίθηκαν στην αντιική θεραπεία (Non responders) (Σχήμα 4.1). Ο πληθυσμός, επιπλέον, κατηγοριοποιήθηκε ανάλογα με τον κίνδυνο της λοίμωξης (υψηλού ή χαμηλού κινδύνου) και με το αν συμμετέχει σε προγράμματα μείωσης της βλάβης. Στο μοντέλο ως πληθυσμός υψηλού κίνδυνου, θεωρήθηκαν οι χρήστες με απουσίας μόνιμης στέγης καθώς έχει δειχτεί ότι η απουσία στέγης σχετίζεται με συμπεριφορές υψηλού κινδύνου (98).

Κάθε χρόνο, νέοι χρηστές εισέρχονται στην ομάδα ευπαθών με ρυθμό θ και απομακρύνονται λόγω θανάτου (μ_1) ή λόγω διακοπής της χρήσης ναρκωτικών (μ_2). Η πιθανότητα μόλυνσης για τους ευπαθείς χρήστες εξαρτάται από: α) τον επιπολασμό της Ηπατίτιδας C, β) το εάν είναι υψηλού κινδύνου και γ) το εάν συμμετέχουν σε προγράμματα μείωσης της βλάβης ή όχι. Μετά τη μόλυνση, οι χρηστές έχουν μια πιθανότητα να αποβάλουν φυσικά τον ιό και να επιστρέψουν στην ομάδα των ευπαθών. Παρόλο που έχει παρατηρηθεί μερική φυσική ανοσία μετά την φυσική κάθαρση της Ηπατίτιδας C (99, 100) το ποσοστό των ασθενών που είναι πιθανό να εμφανίσουν ανοσία είναι προς το παρόν ασαφές. Επιπλέον, προηγούμενη μελέτη αναφέρει ότι η προσθήκη πιθανής ανοσίας στο μοντέλο δεν επηρεάζει σημαντικά τα αποτελέσματά του (101). Για τους παραπάνω λόγους, η πιθανότητα ανοσίας μετά την φυσική αποβολή της Ηπατίτιδας C δεν συμπεριλαμβάνεται στο μοντέλο.

Όσοι δεν αποβάλουν φυσικά τον ιό, προχωρούν στην ομάδα των χρόνιων ασθενών. Κάθε χρόνο, ένας σταθερός αριθμός (Θ(t)) από την ομάδα των διαγνωσμένων χρηστών παίρνει θεραπεία. Εάν ο αριθμός των χρόνιων λοιμώξεων είναι μικρότερος από Θ(t), τότε όλοι οι χρήστες λαμβάνουν θεραπεία. Αν οι χρήστες επιτύχουν μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση, τότε επανέρχονται στην ομάδα των ευπαθών και βρίσκονται πάλι σε κίνδυνο επαναμόλυνσης. Σε αντίθετη περίπτωση, προωθούνται στην ομάδα των χρονίως μολυσμένων. Υποθέτουμε ότι οι χρήστες αυτής της ομάδας δεν επαναθεραπεύονται. Στο μοντέλο ως πληθυσμός υψηλού κίνδυνου, θεωρήθηκαν οι χρήστες με απουσίας μόνιμης στέγης (98).

Σχήμα 4.1: Σχηματική περιγραφή του μαθηματικού μοντέλου για τους χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών (ΧΕΝ). Παράμετροι: θ αντιπροσωπεύει το ποσοστό των νέων ΧΕΝ που εισέρχονται στο μοντέλο, λ_i η πιθανότητα μόλυνσης ετησίως, η οποία εξαρτάται από το αν οι ΧΕΝ είναι υψηλού κινδύνου ή όχι και / ή αν συμμετέχουν σε πρόγραμμα μείωσης της βλάβης ή όχι), C η πιθανότητα ο ΧΕΝ να αποβάλει τη νόσο, Θ(t) η πιθανότητα ένας ΧΕΝ να πάρει θεραπεία, ω_i το ποσοστό των ΧΕΝ που επιτυγχάνει SVR, η οποία εξαρτάται από το αν συμμετέχουν σε πρόγραμμα μείωσης της βλάβης (HR), μ_1 (θνησιμότητα στον πληθυσμό της PWID), μ_2 (ποσοστό ΧΕΝ που σταματάει τη χρήση).



4.2. Εφαρμογή του μοντέλου σε χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών στην Αθήνα

Στο μοντέλο η πλειοψηφία των παραμέτρων προέκυψε από δεδομένα του πληθυσμού των χρηστών ενδοφλέβιων ναρκωτικών της Αθήνας (μέγεθος πληθυσμού, διάρκεια χρήσης ενδοφλεβίων ναρκωτικών, πιθανότητα θανάτου) (Πίνακας 4.1). Πιο συγκεκριμένα, ο συνολικός πληθυσμός των ΧΕΝ το 2015 ήταν 8.300, με επιπολασμό Ηπατίτιδας C που εκτιμάται περίπου στο 80% (102). Υποθέτοντας ένα 20% των χρηστών καθαρίζουν φυσικά τον ιό, υπολογίζεται ότι ο πληθυσμός των χρηστών με χρόνια Ηπατίτιδα C στην Αθήνα το 2015 ήταν 5.300. Σημαντικό

ποσοστό επίσης των χρηστών συμμετείχαν σε κάποιο πρόγραμμα μείωσης βλάβης (26% σε προγράμματα υποκατάστασης με οποιοειδή (OST), 15% σε προγράμματα διανομής συρριγγών (NSP) και 3% και στα δύο (103)).

Στις αναλύσεις μας θεωρούμε ότι η κάλυψη των προγραμμάτων μείωσης βλάβης θα αυξάνεται κατά 2% το χρόνο και ότι οι χρήστες που βρίσκονται σε πρόγραμμα υποκατάστασης έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να λάβουν θεραπεία από ότι οι χρήστες εκτός προγραμμάτων. Όλες οι παραδοχές του μοντέλου βρίσκονται στον πίνακα 4.2. Για κάθε σενάριο πραγματοποιήθηκαν 1000 προσομοιώσεις παραμετροποιώντας τον πληθυσμό των ΧΕΝ της Αθήνας (N=8.300) χρησιμοποιώντας ένα IBM μοντέλο και την ομοιόμορφη κατανομή. Τα αποτελέσματα των 1000 προσημειώσεων συνοψίστηκαν υπολογίζοντας την διάμεσος το 2.5 και το 97.5 εκατοστημόριο των εκτιμήσεων.

Πίνακας 4.1: Παράμετροι μοντέλου για χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών Αθήνας

Παράμετροι	Εκτίμηση	Βιβλιογραφία
Πληθυσμός ΧΕΝ Αθήνας (95% CI)	8300 (6392-10985)	(102)
Anti-HCV επιπολασμός στους ΧΕΝ (95% CI)	80% (77.5%, 82.5%)	(102)
Ποσοστό που καθαρίζει τη νόσο	20%	(40)
Διάρκεια ενδοφλέβιας χρήσης	12 έτη	(98)
Θνησιμότητα σε ΧΕΝ κατ'ετος (όχι σχετιζόμενη με HCV)	2%	(2, 104, 105)
Ποσοστό ΧΕΝ υψηλού κίνδυνου (η)*	23%	(98)
Ποσοστό ΧΕΝ που συμμετέχει σε προγράμματα μείωσης βλάβης (β)	44%	(103)
Σχετική πιθανότητα για HCV μόλυνση σε ΧΕΝ υψηλού κινδύνου (Π)	2.3	(98)
Σχετική πιθανότητα για HCV μόλυνση κατά τη συμμετοχή σε προγράμματα μείωσης βλάβης (Ζ)	0.41	(106)
Διάρκεια συμπεριφορών υψηλού κινδύνου (12/κ)	12 μήνες	(103)
Διάρκεια θεραπείας με DAAs (52/Τ)	12 εβδομάδες	(107)
Πιθανότητα ίασης με DAAs (SVR)	90% μέχρι 2017 95% μέχρι 2030	(85-87)

** Ορίζεται σαν το ποσοστό των ΧΕΝ που δεν έχει μόνιμη στέγη.*

4.3. Επέκταση του μοντέλου μετάδοσης της Ηπατίτιδας C στον πληθυσμό των χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών- Σχεδιάζοντας βιώσιμες στρατηγικές εξάλειψης

Στο παρακάτω κεφάλαιο εξελίξαμε το προηγούμενο μοντέλο ώστε η πιθανότητα μόλυνσης να μην είναι γραμμική με τον επιπολασμό αλλά να σχετίζεται μη γραμμικά με τον επιπολασμό κάθε χρονική στιγμή. Πιο συγκεκριμένα, αν P η πιθανότητα τότε:

P (Μόλυνση από m επικίνδυνες εγχύσεις) =1-P (Μη Μόλυνση από m επικίνδυνες εγχύσεις) (1)

P (Μη Μόλυνση από m επικίνδυνες εγχύσεις) =(1-P(Μόλυνση από m επικίνδυνες εγχύσεις)^ (Αριθμό επικίνδυνων εγχύσεων)) (2)

P (Μόλυνση από 1επικίνδυνες έγχυση) =P(Μόλυνση από μια μολυσμένη βελόνα)* Επιπολασμός μολυσμένων βελονών (3)

Συνδυάζοντας (1), (2), and (3):

P (Μόλυνση από m επικίνδυνες εγχύσεις) =1-(1- P (Μόλυνση από μια μολυσμένη βελόνα)* Επιπολασμός μολυσμένων βελονών) ^(Αριθμό επικίνδυνων εγχύσεων)

Δημιουργήθηκε ένα δυναμικό στοχαστικό μοντέλο μεταξύ των χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών όπως φαίνεται στο Σχήμα 4.2. Το μοντέλο περιγράφει τη μετάδοση της Ηπατίτιδας C κατηγοριοποιώντας τους χρήστες σε 3 ομάδες: i) ευπαθείς χρήστες, όπου συμπεριλαμβάνονται χρήστες που είτε δεν έχουν μολυνθεί με Ηπατίτιδα C, έχουν αποβάλει φυσικά την νόσο (clearance) ή είχαν επιτυχή θεραπεία, ii) τους χρήστες με χρόνια λοίμωξη και iii) τους χρήστες που βρίσκονται σε θεραπεία.

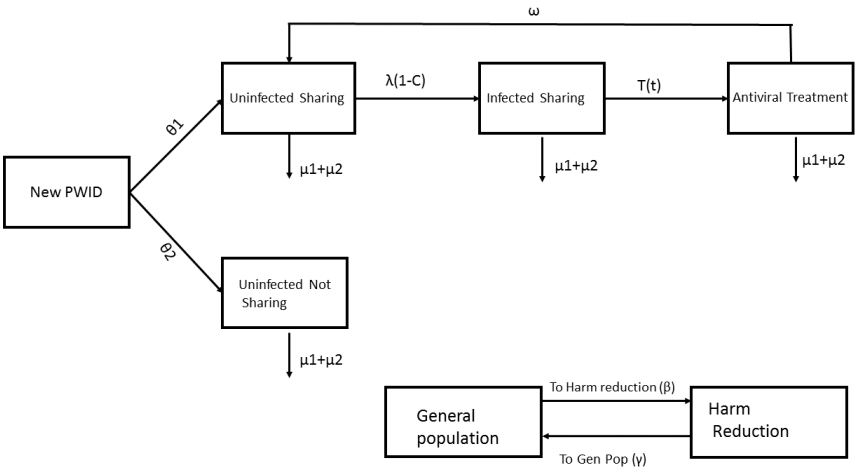
Ο πληθυσμός, επιπλέον, κατηγοριοποιήθηκε ανάλογα με τον κίνδυνο της λοίμωξης (υψηλού ή χαμηλού κινδύνου) και με το αν συμμετέχει σε προγράμματα μείωσης της βλάβης. Κάθε χρόνο, νέοι χρήστες εισέρχονται στην ομάδα ευπαθών με ρυθμό θ και απομακρύνονται λόγω θανάτου (μ_1) ή λόγω διακοπής της χρήσης ναρκωτικών (μ_2). Μετά τη μόλυνση, οι χρήστες έχουν μια πιθανότητα να καθαρίσουν τον ιό και να επιστρέψουν στην ομάδα των ευπαθών. Όσοι δεν αποβάλουν τον ιό, προχωρούν στην ομάδα των χρόνιων ασθενών. Κάθε χρόνο, ένας σταθερός αριθμός (Θ(t)) από την ομάδα των διαγνωσμένων χρηστές παίρνει θεραπεία. Εάν ο αριθμός των χρόνιων λοιμώξεων είναι μικρότερος από Θ(t), τότε όλοι οι χρήστες λαμβάνουν θεραπεία. Αν

οι χρήστες επιτύχουν μακροχρονια ιολογικη ανταποκριση (SVR) τότε επανέρχονται στην ομάδα των ευπαθών και βρίσκονται πάλι σε κίνδυνο επαναμόλυνσης.

Σημαντικός δείκτης για την μελέτη της HCV είναι ο μέσος χρόνος μόλυνσης. Στην ανάλυσή μας ο μέσος χρόνος από την έναρξη χρήσης μέχρι την μόλυνση ενός χρήστη μπορεί να υπολογιστεί χρησιμοποιώντας το αντίστροφο της πιθανότητας μόλυνσης κάθε χρονική στιγμή.

Η εξάλειψη του ιού της Ηπατίτιδας C μεταξύ των χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών μπορεί να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας μόνο αύξηση της θεραπευτικής κάλυψης με αντιιικές θεραπείες ή χρησιμοποιώντας συνδυασμένες στρατηγικές θεραπείας και αύξησης της κάλυψης των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης (108-112). Η εξάλειψη όμως της Ηπατίτιδας C είναι μια ακριβή επένδυση (92, 113-115) οπότε οι στρατηγικές θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη όχι μόνο παρεμβάσεις που μπορούν να οδηγούν σε εξάλειψη αλλά παρεμβάσεις που μπορεί να είναι βιώσιμες και μετά την εξάλειψη χωρίς την αναγκαιότητα των θεραπειών. Σκοπός του μοντέλου είναι να εξετάσει ποιες στρατηγικές εξάλειψης θεωρούνται βιώσιμες μετά το 2030. Ως βιώσιμες στρατηγικές ορίζονται οι στρατηγικές οι οποίες μπορούν να διατηρήσουν τα αποτελέσματα της εξάλειψης (90% μείωση στις νέες μολύνσεις το 2030 σε σχέση με το 2016) για τα επόμενα 10 χρόνια μετά το 2030, χωρίς την επίδραση της θεραπείας.

Σχήμα 4.2 Σχηματική περιγραφή του μοντέλου για τους χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών. Παράμετροι: θ αντιπροσωπεύει το ποσοστό των νέων ΧΕΝ που εισέρχονται στο μοντέλο, C η πιθανότητα ο ΧΕΝ να αποβάλει τη νόσο, Θ(t) η πιθανότητα ένας ΧΕΝ να πάρει θεραπεία, ω_i το ποσοστό των ΧΕΝ που επιτυγχάνει SVR, η οποία εξαρτάται από το αν συμμετέχουν σε πρόγραμμα μείωσης της βλάβης, μ_1 (θνησιμότητα στον πληθυσμό της PWID), μ_2 (ποσοστό ΧΕΝ που σταματάει τη χρήση).



Με το μοντέλο αυτό, διερευνήθηκαν 3 πιθανά σενάρια επιδημίας Ηπατίτιδας C μεταξύ των χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών: χαμηλού επιπολασμού (20% επιπολασμός χρόνιας Ηπατίτιδας C), μέτριού επιπολασμού (40% επιπολασμός χρόνιας Ηπατίτιδας C) και υψηλού επιπολασμού (60% επιπολασμός χρόνιας Ηπατίτιδας C). Επιπλέον οι παραπάνω επιδημίες χωρίστηκαν ανάλογα με τις επικίνδυνες συμπεριφορές του χρηστών (χαμηλός, μεσαίος ή υψηλός αριθμός επικίνδυνων εγχύσεων ανά άτομο και ανά έτος). Στην ανάλυση εξετάστηκαν και οι 9 δυνατοί συνδυασμοί επιπολασμού και επικίνδυνων συμπεριφορών. Συγκεκριμένα, χωρίσαμε τις 3 επιδημίες (επιπολασμός χρόνιας Ηπατίτιδας C 20%, 40% και 60%) σε περιπτώσεις όπου οι χρήστες είχαν χαμηλά (30 μη ασφαλείς ενέσεις ανά άτομο ετησίως (ppy)), μεσαία (50 μη ασφαλείς εγχύσεις) και υψηλά επίπεδα συμπεριφορών υψηλού κινδύνου (80 μη ασφαλείς εγχύσεις). Όλες οι παράμετροί του μοντέλου παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.2. Το μοντέλο είναι της κλάσης IBM χρησιμοποιώντας την ομοιόμορφη κατανομή και κατασκευάστηκε στην γλώσσα προγραμματισμού C++ (v.5.6.3).

Πίνακας 4.2: Παράμετροι μοντέλου για χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών

Παράμετροι	Εκτίμηση	Βιβλιογραφία
Διάρκεια ενδοφλέβιας χρήσης ($1/\mu_1$)	11 έτη	(116)
Πιθανότητα μόλυνσης από μια μολυσμένη βελόνα	1.8%	(117)
Θνησιμότητα σε ΧΕΝ κατ'ετος (όχι σχετιζόμενη με HCV)	1%	(104)
Ποσοστό που καθαρίζει τη νόσο (C)	26%	(5)
Σχετική πιθανότητα για HCV μόλυνση κατά τη συμμετοχή σε προγράμματα μείωσης βλάβης (Z)	0.41	(106)
Σχετική πιθανότητα για HCV μόλυνση μετά την συμβουλευτική	0.7	(118)
Διάρκεια συμπεριφορών υψηλού κινδύνου (12/κ)	12 εβδομάδες	(107)
Πιθανότητα ίασης με DAAs (SVR)	90% μέχρι 2017 95% μετά 2017	(85-87)

Εξεταζόμενα σενάρια

Υπολογίσαμε τις ελάχιστες θεραπείες που απαιτούνται για να επιτευχθεί ο στόχος της εξάλειψης (90% μείωση της επίπτωσης Ηπατίτιδας C το 2030 σε σύγκριση με το 2016) χρησιμοποιώντας μόνο αύξηση θεραπευτικής κάλυψης με τις καινούργιες αντιικές θεραπείες ή συνδυασμένες στρατηγικές αύξησης θεραπευτικής κάλυψης με ταυτόχρονη αύξηση των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης.

Εξετάσαμε επίσης το πρόσθετο αποτέλεσμα των παρεμβάσεων συμβουλευτικής υγείας κατά τη διάρκεια της θεραπείας για τη μείωση της επαναλοίμωξης (118). Μετά την επίτευξη της εξάλειψης, θεωρήσαμε ότι δεν δίνεται πλέον θεραπεία και παρατηρήσαμε ποιες στρατηγικές ήταν ικανές να διατηρήσουν τα αποτελέσματα εξάλειψης και να αποτρέψουν την ανάκαμψη της νόσου τα επόμενα 10 χρόνια (2031-2040). Για κάθε σενάριο εκτελέστηκαν 1000 προσομοιώσεις σε ένα IBM μοντέλο και τα αποτελέσματα συνοψίστηκαν. Προκειμένου να συμπεριληφθεί η αβεβαιότητα (στοχαστική μεταβλητότητα), οι εκτιμήσεις συνοδεύονται από τα 2,5 και 97,5 εκατοστημόρια των προσομοιώσεων.

Κεφάλαιο 5. Μεθοδολογία για τη μελέτη της επίδρασης της ηλικίας των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C στο ρυθμό εξέλιξης της ίνωσης

5.1. Εισαγωγικά στοιχεία

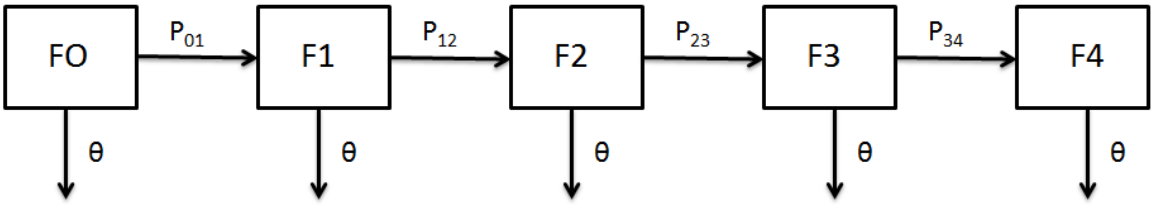
Η καλύτερη κατανόηση της φυσικής ιστορίας της Ηπατίτιδας C καθώς και των παραγόντων που επηρεάζουν τον ρυθμό εξέλιξης της ίνωσης θα συμβάλει στην βελτίωση των στρατηγικών θεραπείας. Για παράδειγμα, έχει δειχθεί ότι η εξέλιξη της ίνωσης δεν είναι σταθερή στη διάρκεια του χρόνου αλλά αλλάζει από στάδιο σε στάδιο ακολουθώντας μια μη γραμμική μορφή (26, 31). Επιπλέον, παρόλο που οι ασθενείς σε στάδιο F2 δεν είναι σε κίνδυνο άμεσης εμφάνισης επιπλοκών, μελέτες έχουν δείξει ότι κοινωνικο-βιολογικοί παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο, η διάρκεια της λοίμωξης, οι συλλοιμώξεις, η μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ ή ο γονότυπος επιταχύνουν τον ρυθμό εξέλιξης της ίνωσης (23, 26, 119).

Η ηλικία μόλυνσης έχει συσχετιστεί με αύξηση του ρυθμού εξέλιξης της ίνωσης, καθώς μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς κατά τη μόλυνση έχουν μεγαλύτερους ρυθμούς εξέλιξης και μεγαλύτερη πιθανότητα HCV-σχετιζόμενου θανάτου (10, 23, 119-121). Επιπλέον, οι Thein et al(26) έδειξαν ότι η διάρκεια της λοίμωξης σχετίζεται με αύξηση του ρυθμού εξέλιξης της ίνωσης. Παρόλ' αυτά τις περισσότερες φορές είναι δύσκολο να διαφοροποιηθεί η ηλικία μόλυνσης από τη διάρκεια της λοίμωξης και να διευκρινιστεί ποιος από τους παραπάνω δύο παράγοντες επηρεάζει περισσότερο την εξέλιξη της ίνωσης. Για παράδειγμα, έχει παρατηρηθεί ότι μικρότερη ηλικία μόλυνσης οδηγεί σε χαμηλότερους ρυθμούς εξέλιξης ανεξάρτητως της διάρκειας της λοίμωξης (122) (123). Επίσης εύρημα αρκετών μελετών είναι ότι ο ρυθμός εξέλιξης της ίνωσης επιταχύνεται μετά την ηλικία των 50 ετών (10, 23, 119, 121). Το παραπάνω εύρημα είναι πολύ σημαντικό καθώς η διάμεση ηλικία των ασθενών με Ηπατίτιδα C στην Ευρώπη είναι τα 54 χρόνια (124). Σκοπός της ανάλυσης είναι να εκτιμήσει την πιθανότητα ενός ασθενή να αναπτύξει κίρρωση ανάλογα με την τρέχουσα ηλικία του και το στάδιο ίνωσής του.

5.2. Μεθοδολογία εκτίμησης τις πιθανότητας εμφάνισης κίρρωσης ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς

Χρησιμοποιήθηκαν προσομοιώσεις σε ένα διακριτού χρόνου, στοχαστικό Μαρκοβιανό μοντέλο που αναπαριστά την εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση κατά Metavir, απουσία θεραπείας (Σχήμα 5.1).

Σχήμα 5.1: Γραφική απεικόνιση του μοντέλου. Το θ αντιπροσωπεύει την ετήσια πιθανότητα θανάτου και τα Pij τις ετήσιες πιθανότητες μετάβασης. Όλες οι μεταβάσεις του μοντέλου εξαρτώνται από την ηλικία (age-dependent)

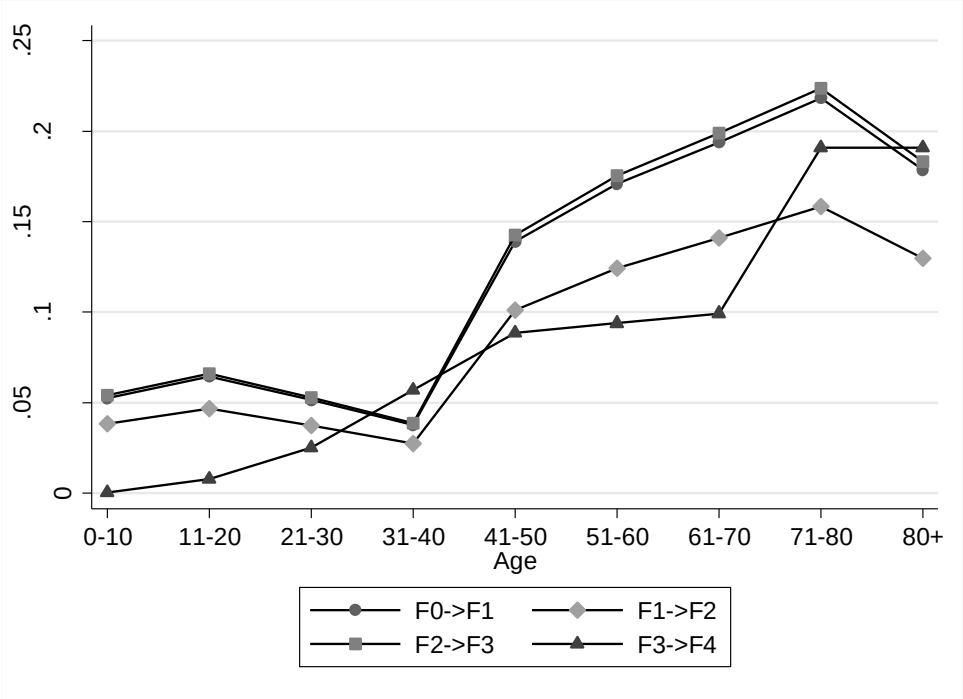


Οι πιθανότητες μετάβασης κατά ηλικία και φύλο προήλθαν από τη βιβλιογραφία (88, 125) (Σχήμα 5.1). Οι πιθανότητες μετάβασης των γυναικών υπολογίστηκαν μειώνοντας τις πιθανότητες μετάβασης των ανδρών κατά 20%, καθώς αρκετές μελέτες έχουν δείξει οι γυναίκες έχουν χαμηλότερους ρυθμούς εξέλιξης από αυτούς των ανδρών (10, 23, 26, 119, 126) (Σχήμα 5.1).

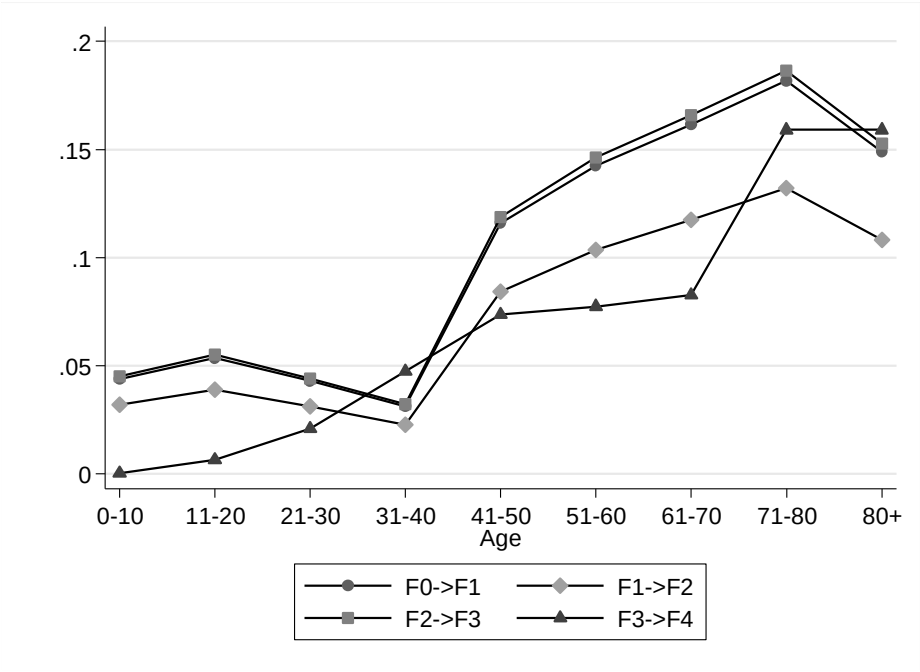
Οι ετήσιες πιθανότητες θανάτου κατά φύλο και ηλικία προήλθαν από το United Nations Statistics Division. (2)(2)(2). Για κάθε εξεταζόμενη ομάδα κατά ηλικία και φύλο, δημιουργήθηκε μια ομάδα 1000 ασθενών οι οποίοι προχωρούν ανάμεσα στα στάδια της νόσου χρησιμοποιώντας τις κατάλληλες πιθανότητες μετάβασης κατά φύλο και ηλικία. Αυτή η διαδικασία επαναλήφθηκε 1000 φορές χρησιμοποιώντας ένα IBM μοντέλο και την ομοιόμορφη κατανομή. Στα αποτελέσματα παρουσιάζεται η διάμεση εκτίμηση καθώς και τα 2,5 και 97,5 ποσοστημόριο. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την κίρρωση υπολογίζεται ως ο χρόνος που χρειάζεται ώστε το 50% της ομάδας που δημιουργήθηκε, να αναπτύξει κίρρωση. Το μοντέλο κατασκευάστηκε στην γλώσσα προγραμματισμού C++ (v.5.6.3).

Σχήμα 5.1. Ετήσιες πιθανότητες μετάβασης κατά φύλο και στάδιο νόσου για άνδρες και γυναίκες ασθενείς (125)

Α. Άνδρες



Β. Γυναίκες



Κεφάλαιο 6. Η επίδραση της ηλικίας στον ρυθμό εξέλιξης της ίνωσης - Αποτελέσματα

6.1. Διάμεσος χρόνος μέχρι την κίρρωση

Ο πίνακας 6.1 δείχνει τον διάμεσο χρόνο μέχρι την κίρρωση από κάθε στάδιο ίνωσης, για έναν ασθενή 30, 40, 50 και 60 ετών κατά την εισαγωγή στο αντίστοιχο στάδιο. Πιο συγκεκριμένα ο διάμεσος χρόνος ενός ασθενή 30 ετών κατά την εισαγωγή στο F1, F2 ή F3 είναι 31, 22 και 12 έτη αντίστοιχα. Ο αντίστοιχος χρόνος για ένα ασθενή 40 ετών κατά την εισαγωγή στο F1, F2 ή F3 είναι τα 23, 14 και 8 έτη. Όσο αφορά ασθενείς 60 ετών κατά την εισαγωγή στο F1, F2 ή F3 ο διάμεσος χρόνος είναι 18, 12 και 8 (Πίνακας 6.1).

Πίνακας 6.1: Διάμεσος χρόνος (σε έτη) μέχρι την εμφάνιση κίρρωσης από επιμέρους στάδια ίνωσης κατά ηλικία και φύλο

Φύλο	**Μετάβαση**	**Ηλικία ασθενή κατά την εισαγωγή στο συγκεκριμένο στάδιο**			
		30 ετών	**40 ετών**	**50 ετών**	**60 ετών**
Άνδρες	**F1→ F4**	31	23	21	16
	F2 → F4	22	14	13	11
	F3→ F4	12	8	7	7
Γυναίκες	**F1→ F4**	34	25	22	18
	F2 → F4	24	16	15	12
	F3→ F4	13	9	8	8

Όπως αναμενόταν ο χρόνος από το F2 στην κίρρωση ήταν μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο χρόνο από το F3 μέχρι την κίρρωση. Ωστόσο, αυτή η διαφορά μειώνεται καθώς αυξάνεται η ηλικία των ασθενών. Για παράδειγμα ο διάμεσος χρόνος ενός άνδρα 30 ετών κατά την εισαγωγή στο F2 είναι 10 χρόνια περισσότερος από το διάμεσο χρόνο ενός άνδρα 30 ετών κατά την εισαγωγή στο F3. Επίσης ένας ασθενής που εισέρχεται στάδιο F2 στην ηλικία των 60 ετών, έχει μόλις 4 χρόνια περισσότερο χρόνο έως την κίρρωση περισσότερο σε σύγκριση με ένα ασθενή που εισέρχεται στάδιο F3 στην ηλικία των 6ο. Τέλος, οι ασθενείς ηλικίας 50 ή 60 ετών κατά την είσοδο στην F2 φτάνουν σε κίρρωση πιο γρήγορα σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας 30 ετών κατά την έναρξη σε F3 (7 έτη έναντι 12 ετών) (Πίνακας 6.1).

6.2. Πενταετής και δεκαετής αθροιστική πιθανότητα εμφάνισης κίρρωσης

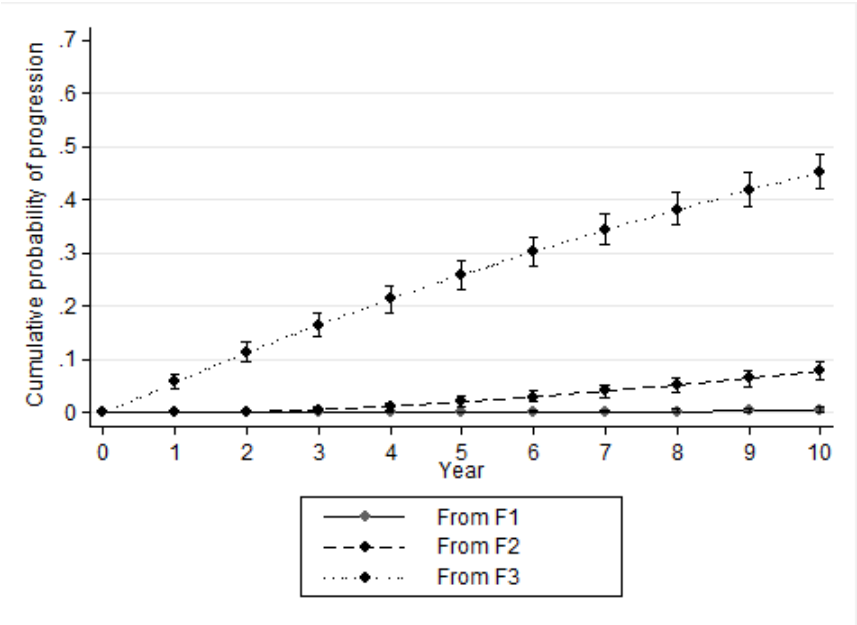
Η 5-ετής αθροιστική πιθανότητα εξέλιξης σε κίρρωση (95% διάστημα εμπιστοσύνης από το 2.5 και το 97.5 εκατοστημόριο των εκτιμήσεων) [CI]) για έναν άνδρα 30 ετών ήταν 0% (0,0% -0,002%), 2,1% (1,3% -3,1%) και 26% (23,3% -28,7%) από το στάδιο ίνωσης F1, F2 και F3, αντίστοιχα. Όμοια, η 10-ετης αθροιστική πιθανότητα εξέλιξης σε κίρρωση (95% CI) από το F1, F2 ή F3 για ένα άνδρα 30 ετών ήταν 0,006% (0,002% -0,012%), 7,9% (6,1% -9,6%) και 44,2% (42,2% -48,5%) (Σχήμα 6.1).

Όσον αφορά ασθενείς ηλικίας 50 ετών κατά την είσοδο στα στάδια F1, F2 ή F3, η 5-ετής αθροιστική πιθανότητα εξέλιξης σε κίρρωση ήταν 1,9% (1,2% -2,9%), 13,6% (11,6% - 15,8%) και 39,6% (36,6 % -42,5%), αντίστοιχα. Κατά αντιστοιχία, η 10-ετής πιθανότητα για έναν άνδρα 50 ετών κατά την είσοδο στα στάδια F1, F2 ή F3 ήταν 13,4% (11,4% - 15,5%), 38,1% (35,0% -41,3%) και 62,6% (59,5% -65,6%) (Σχήμα 6.1).

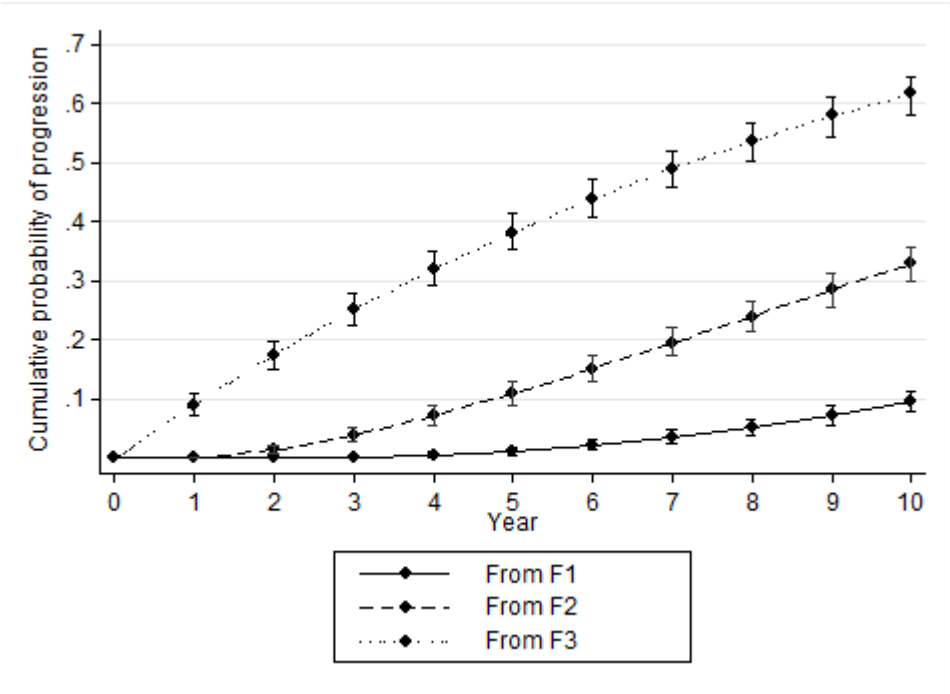
Όσον αφορά τα άτομα ηλικίας 60 ετών κατά την είσοδο στα στάδια F1, F2 ή F3, η 5-ετής αθροιστική πιθανότητα εξέλιξης σε κίρρωση ήταν 2,6% (1,7% -3,8%), 15,9% (13,5% -17,9%) και 41,2% (38,1 % -44,3%), αντίστοιχα. Επιπλέον, η 10-ετης αθροιστική πιθανότητα κίρρωσης ήταν 16,3% (14,1% -18,4%), 41,3% (37,8% -44,6%) και 63,1% (59,8% -66,2%), αντίστοιχα για έναν άνδρα ηλικίας 60 ετών κατά την είσοδο στα στάδια F1, F2 ή F3 (Σχήμα 6.1).

Σχήμα 6.1: Αθροιστική πιθανότητα μετάβασης στην κίρρωση, απουσία θεραπείας ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς, το φύλο και το στάδιο της νόσου

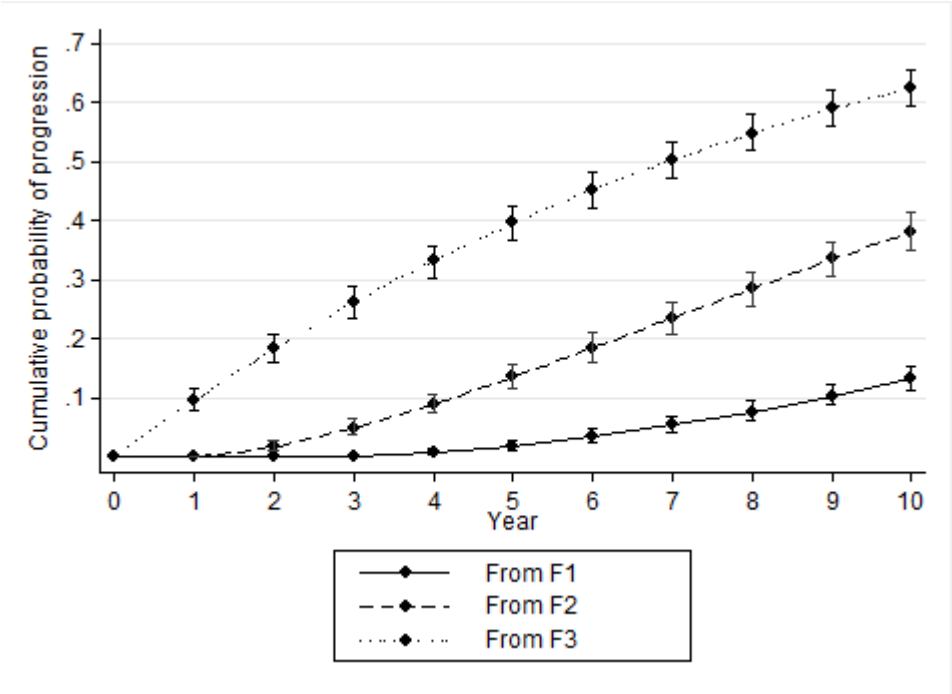
Α) 30 ετών



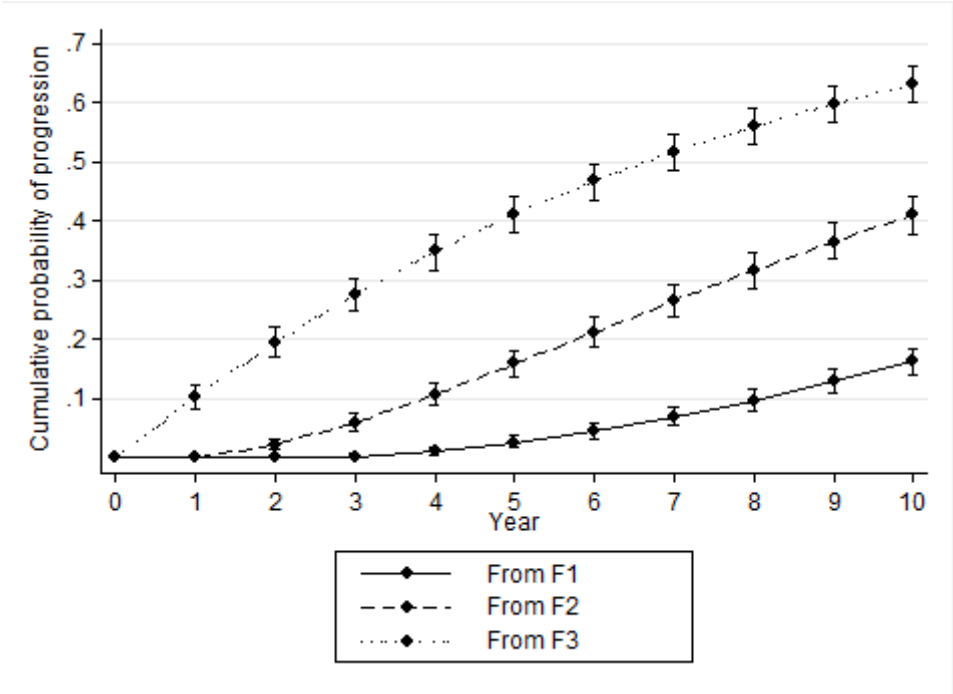
Β) 40 ετών



Γ) 50 ετών

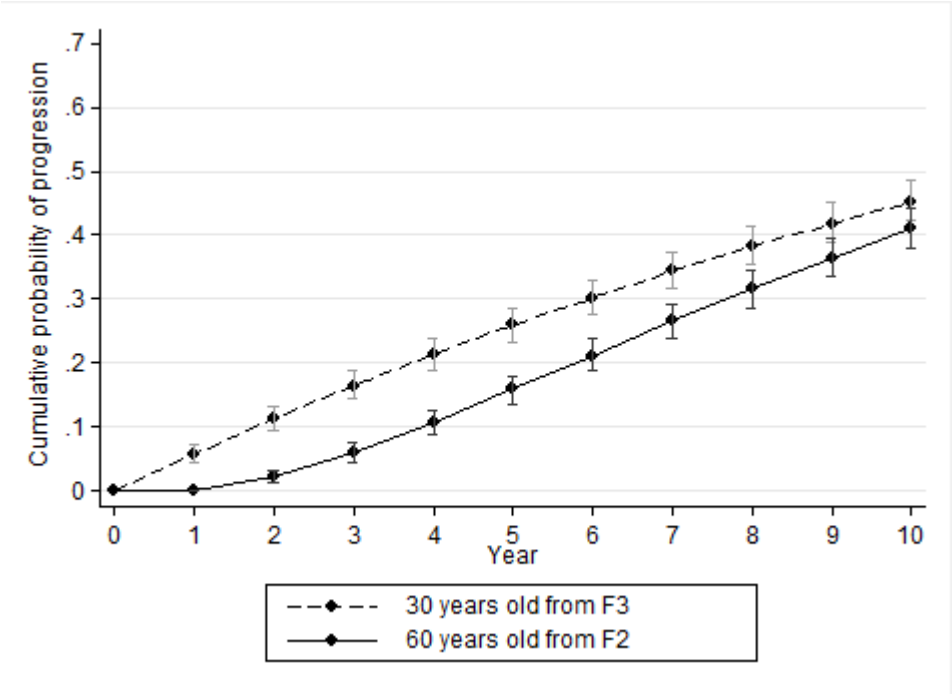


Δ) 60 ετών



Το σχήμα 6.2 δείχνει ότι οι διαφορές στην 10-ετή αθροιστική πιθανότητα κίρρωσης μεταξύ ανδρών ηλικίας 30 ετών κατά την είσοδο στην F3 και ανδρών ηλικίας 60 ετών κατά την είσοδο στην F2 είχαν επικαλυπτόμενες εκτιμήσεις, πράγμα που σημαίνει ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ τους.

Σχήμα 6.2: Αθροιστική πιθανότητα εμφάνισης κίρρωσης για άνδρα 30 και 60 ετών από το F2 και το F3 αντίστοιχα απουσία θεραπείας

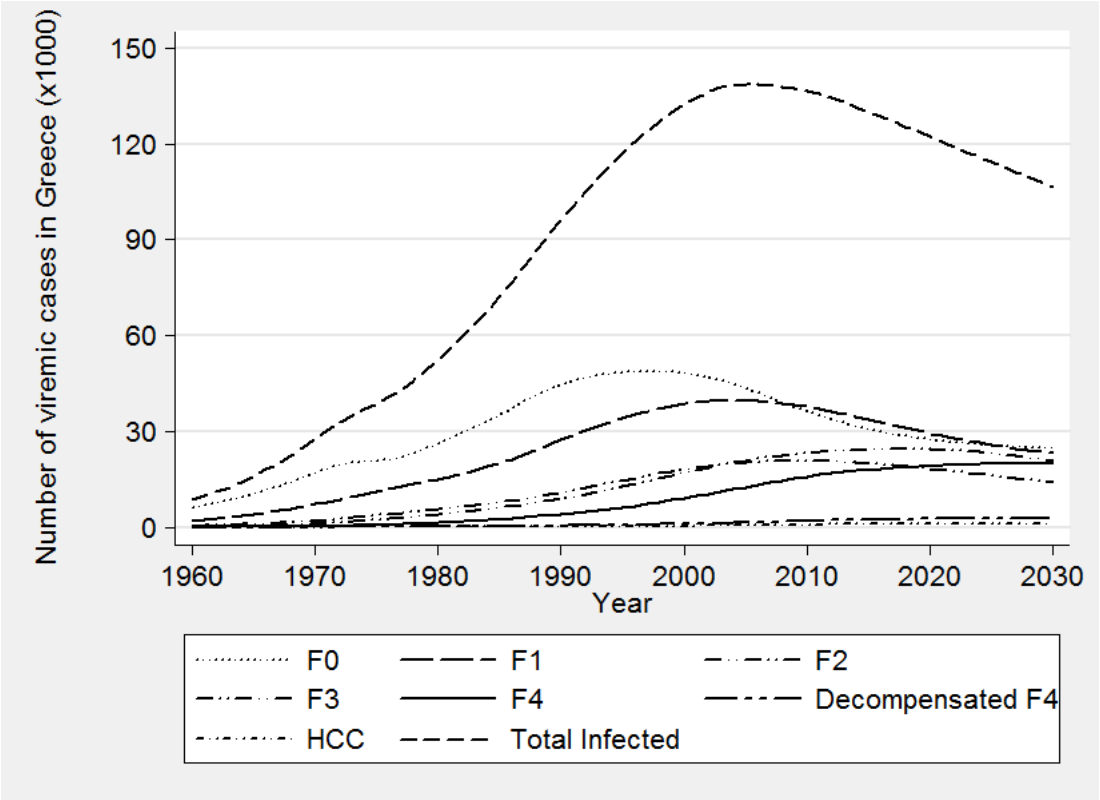


Κεφάλαιο 7. Προβλέψεις μελλοντικού φορτίου της χρόνιας ηπατίτιδας C στην Ελλάδα τα επόμενα χρόνια και οικονομική αξιολόγηση

7.1. Προβλέψεις μελλοντικού φορτίου της χρόνιας ηπατίτιδας C στην Ελλάδα

Σύμφωνα με το μοντέλο που περιγράφηκε στο κεφάλαιο 3, ο επιπολασμός της Ηπατίτιδας C στην Ελλάδα κορυφώθηκε το 2005 με 138.800 ασθενείς (Σχήμα 7.1). Το 2015 υπολογίζεται ότι οι συνολικές μολύνσεις μειώθηκαν σε 130.166 ασθενείς. Είναι σημαντικό ότι παρόλο που ο επιπολασμός παρουσιάζει πτωτικές τάσεις, το φορτίο της νόσου αναμένεται να αυξηθεί τα επόμενα χρόνια. Όταν υποθέτουμε ότι θα συνεχιστεί διαχείριση της επιδημίας πριν την έλευση των νέων αντιιικών θεραπειών τότε αναμένεται μια πτωτική τάση του επιπολασμού της Ηπατίτιδα C μέχρι και το 2030 (οι ασθενείς υπολογίζονται σε 106.700 ασθενείς (18.0% μείωση σε σχέση με το 2015). Αντίθετα, αυξητικές τάσεις αναμένεται να παρατηρηθούν όσο αφορά τις επιπλοκές της νόσου μέχρι το 2030. Πιο συγκεκριμένα, τα ποσοστά της αντιρροπούμενης κίρρωσης, της μη αντιρροπούμενης κίρρωσης, του ηπατοκυτταρικού καρκίνου καθώς και των HCV-σχετιζόμενων θανάτων αναμένεται να αυξηθούν κατά 10.5%, 20.4%, 25.5% και 23.6% σε σχέση με το 2015, αντίστοιχα (Πίνακας 7.1, Σχήμα 7.1).

Σχήμα 7.1: Προβλέψεις μοντέλου για τον αριθμό ασθενών κάτω από το βασικό σενάριο



Όταν υποθέτουμε αύξησης της κάλυψης των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης κάτω από το βασικό σενάριο, ο επιπολασμός αναμένεται να μειωθεί κατά 10% και 32% το 2020 και 2030, σε σχέση με το 2015 αντίστοιχα. Από το μοντέλο εκτιμήθηκε ότι αριθμός των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση θα αυξηθεί κατά 7.1% και 9.2% το 2020 και 2030 σε σχέση με το 2015, αντίστοιχα. Ομοίως, ο αριθμός των ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, ηπατοκυτταρικό καρκίνο και οι HCV-σχετιζόμενοι θάνατοι θα αυξηθούν κατά 19.5%, 24.7% και 23.0% το 2030, σε σχέση με το 2015.

Στο σενάριο όπου χρησιμοποιούμε τις νέες θεραπείες χρησιμοποιώντας όμως την περιορισμένη θεραπευτική κάλυψη του βασικού σεναρίου, ο αριθμός των ασθενών με χρόνια Ηπατίτιδα C αναμένεται να μειωθεί κατά 7.8% και 21.3% το 2020 και 2030 σε σχέση με το 2015, αντίστοιχα. Όσο αφορά τους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση και μη αντιρροπούμενη κίρρωση, το μοντέλο προβλέπει μια μείωση 22.1% και 17.7% το 2030, σε σχέση με το 2015, αντίστοιχα. Πτωτικές τάσεις της τάξης του 4.7% και 7.8% αναμένεται να παρατηρηθούν το 2030 σε σχέση με το 2015 στις περιπτώσεις ηπατοκυτταρικού καρκίνου και στους HCV-σχετιζόμενους θανάτους, αντίστοιχα.

Κάτω από το σενάριο Δ στο οποίο οι καινούργιες θεραπείες θα δίνονται σε ασθενείς με στάδιο ίνωσης μεγαλύτερο/ίσο από F3, ο επιπολασμός εκτιμάται ότι θα μειωθεί κατά 21.0% και 34.4% το 2020 και 2030 αντίστοιχα σε σχέση με το 2015. Επίσης, υπολογίζεται ότι ο αριθμός ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση και μη αντιρροπούμενη κίρρωση θα μειωθεί κατά 30% το 2030 σε σχέση με το 2015. Όσο αφορά τον αριθμό των ηπατοκυτταρικών καρκίνων και των HCV-σχετιζόμενων θανάτων, θα μειωθούν κατά 16% και 20% το 2030 σε σχέση με το 2015, αντίστοιχα. Η εφαρμογή μιας στρατηγικής αύξησης της θεραπευτικής κάλυψης χρησιμοποιώντας τις νέες θεραπείες (σενάριο Ε), θα έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση στο φορτίο της νόσου τα επόμενα χρόνια. Πιο συγκεκριμένα, ο αριθμός ασθενών με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωσης αναμένεται να μειωθεί κατά 31.8% και 34.0% το 2020 και κατά 52.8% και 54.3% το 2030 σχέση με το 2015, αντίστοιχα. Επιπλέον, οι ηπατοκυτταρικοί καρκίνοι και οι HCV-σχετιζόμενοι θάνατοι θα μειωθούν κατά 40.5% και 43.3% το 2030 σε σχέση με το 2015, αντίστοιχα.

Κάτω από το σενάριο εξάλειψης, η νοσηρότητα και η θνησιμότητα αναμένεται να μειωθεί σημαντικά. Πιο συγκεκριμένα, ο αριθμός ασθενών με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση και με ηπατοκυτταρικό καρκίνό αναμένεται να μειωθεί κατά 62.0%, 65.0% και 70.5% το 2030 σε σχέση με το 2015, αντίστοιχα. Όσο αφορά το συνολικό αριθμό των ασθενών με χρόνια Ηπατίτιδα C, αναμένεται να μειωθεί κατά 78.6% το 2030 σε σχέση με το 2015. Για να επιτευχθούν οι στόχοι του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας για την εξάλειψη της HCV θα πρέπει να δοθούν 90.000 θεραπείες με τα DAAs το διάστημα 2017-2030.

Πίνακας 7.1: Εκτιμώμενος αριθμός ασθενών σε κάθε στάδιο της νόσου το 2020 και το 2030 κάτω από τα 6 διαφορετικά σενάρια για την πρόληψη και τη θεραπεία της ηπατίτιδας C.

	2015 N	2020 N (% αλλαγής σε σχέση με το 2015)	2030 N (% αλλαγής σε σχέση με το 2015)	2030 N (%αλλαγής σε σχέση με το 2030 του σεναρίου Α)
Σενάριο Α (Βασικό σενάριο)				
Σύνολο μολυσμένων	130166	122368 (-6.0)	106706 (-18.0)	-
Ασθενείς με ίνωση (F0-F3)	108892	99504 (-8.6)	82819 (-23.9)	-
Αντιρροπουμενη κιρρωση	17904	19158 (+7.0)	19779 (+10.5)	-
Μη αντιρροπουμενη κιρρωση	2342	2557 (+9.2)	2820 (+20.4)	-
ΗΚΚ[ǂ]	974	1090 (+11.9)	1222 (+25.5)	-
HCV-σχετιζόμενοι θάνατοι	830	924 (+11.3)	1026 (+23.6)	-
Σενάριο Β (Προγράμματα μείωσης της βλάβης & Βασικό σενάριο)				
Σύνολο μολυσμένων	130166	116594 (-10.4)	88431 (-32.0)	88431 (-17.1)
Ασθενείς με ίνωση	108892	93716 (-13.9)	64805 (-40.4)	64805 (-21.7)
Αντιρροπουμενη κιρρωση	17904	19170 (+7.1)	19546 (+9.2)	19546 (-0.1)
Μη αντιρροπουμενη κιρρωση	2342	2559 (+9.2)	2800 (+19.5)	2800 (-0.01)
ΗΚΚ[ǂ]	974	1090 (+12.0)	1215 (+24.7)	1215 (-0.06)
HCV-σχετιζόμενοι θάνατοι	830	925 (+11.4)	1021 (+23.0)	1021 (-0.05)
Σενάριο Γ (DAAs χωρίς αύξηση θεραπευτικής κάλυψης)				
Σύνολο μολυσμένων	130166	119993 (-7.8)	102359 (-21.3)	102359 (-4.1)
Ασθενείς με ίνωση	108892	99548 (-8.5)	85515 (-21.4)	85515 (+0.3)
Αντιρροπουμενη κιρρωση	17904	17079 (-4.6)	13944 (-22.1)	13944 (-29.5)
Μη αντιρροπουμενη κιρρωση	2342	2290 (-2.2)	1927 (-17.7)	1927 (-31.7)

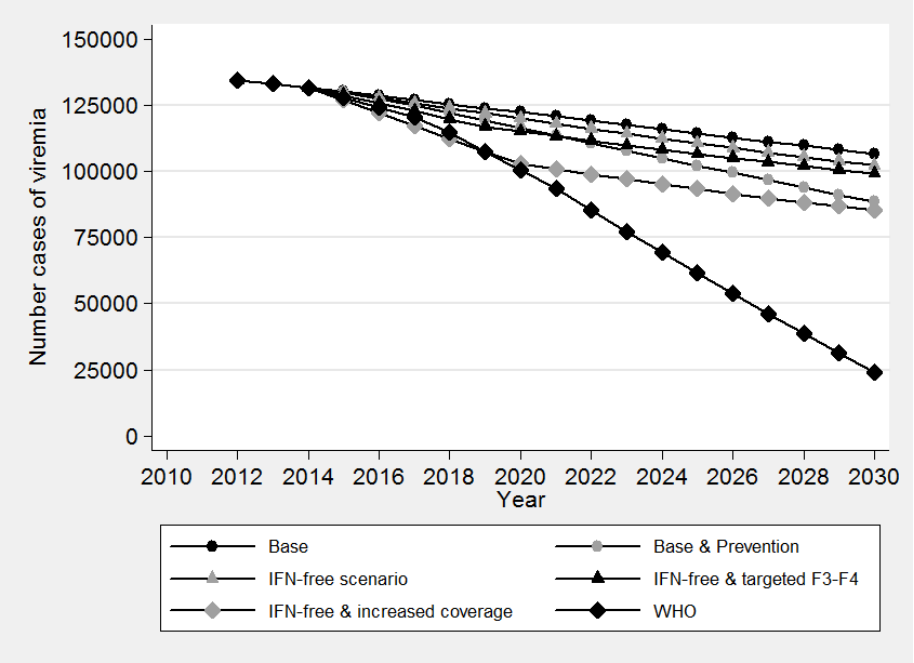
	2015 N	2020 N (% αλλαγής σε σχέση με το 2015)	2030 N (% αλλαγής σε σχέση με το 2015)	2030 N (%αλλαγής σε σχέση με το 2030 του σεναρίου Α)
ΗΚΚ[ǂ]	974	1023 (+5.0)	928 (-4.7)	928 (- 24.1)
HCV-σχετιζόμενοι θάνατοι	830	869 (+4.7)	765 (-7.8)	765 (-25.4)
Σενάριο Δ (DAAs σε ασθενείς με στάδιο ίνωσης μεγαλύτερο/ίσο από F3)				
Σύνολο μολυσμένων	130166	115138 (-11.5)	99232 (-23.7)	99232 (-7.0)
Ασθενείς με ίνωση	108892	98934 (-9.1)	84018 (-22.8)	84018 (+0.1)
Αντιρροπουμενη κιρρωση	17904	13510 (-24.5)	12734 (-28.8)	12734 (-35.6)
Μη αντιρροπουμενη κιρρωση	2342	1764 (-24.6)	1626 (-30.5)	1626 (-42.3)
ΗΚΚ[ǂ]	974	888 (-8.8)	818 (-16.0)	818 (-33.0)
HCV-σχετιζόμενοι θάνατοι	830	754 (-9.1)	665 (-19.9)	665 (-35.2)
Σενάριο Ε (Αύξηση της θεραπευτικής κάλυψης χρησιμοποιώντας τις νέες θεραπείες)				
Σύνολο μολυσμένων	130166	102904 (-21.0)	85322 (-34.4)	85322 (-20.0)
Ασθενείς με ίνωση	108892	88310 (-18.9)	75205 (-30.9)	75205 (-9.2)
Αντιρροπουμενη κιρρωση	17904	12196 (-31.8)	8444 (-52.8)	8444 (-57.3)
Μη αντιρροπουμενη κιρρωση	2342	1544 (-34.0)	1069 (-54.3)	1069 (-62.1)
ΗΚΚ[ǂ]	974	817 (-16.1)	579 (-40.5)	579 (-52.6)
HCV-σχετιζόμενοι θάνατοι	830	702 (-15.4)	470 (-43.3)	470 (-54.2)
Σενάριο ΣΤ (Σενάριο εξάλειψης)				
Σύνολο μολυσμένων	130166	107619 (-18.9)	28376 (-78.6)	28376 (-73.6)
Ασθενείς με ίνωση	108892	86828 (-20.2)	19193 (-82.4)	19193 (-82.4)
Αντιρροπουμενη κιρρωση	17904	13486 (-20.1)	6452 (-62.1)	6452 (-63.9)
Μη αντιρροπουμενη	2342	1141 (-35.2)	602 (-65.8)	602 (-72.3)

	2015 N	2020 N (% αλλαγής σε σχέση με το 2015)	2030 N (% αλλαγής σε σχέση με το 2015)	2030 N (%αλλαγής σε σχέση με το 2030 του σεναρίου Α)
κιρρωση				
ΗΚΚ[1] *	974	392 (-30.3)	193 (-65.7)	193 (-80.1)
HCV-σχετιζόμενοι θάνατοι	830	409 (-35.9)	224 (-64.9)	224 (-73.0)

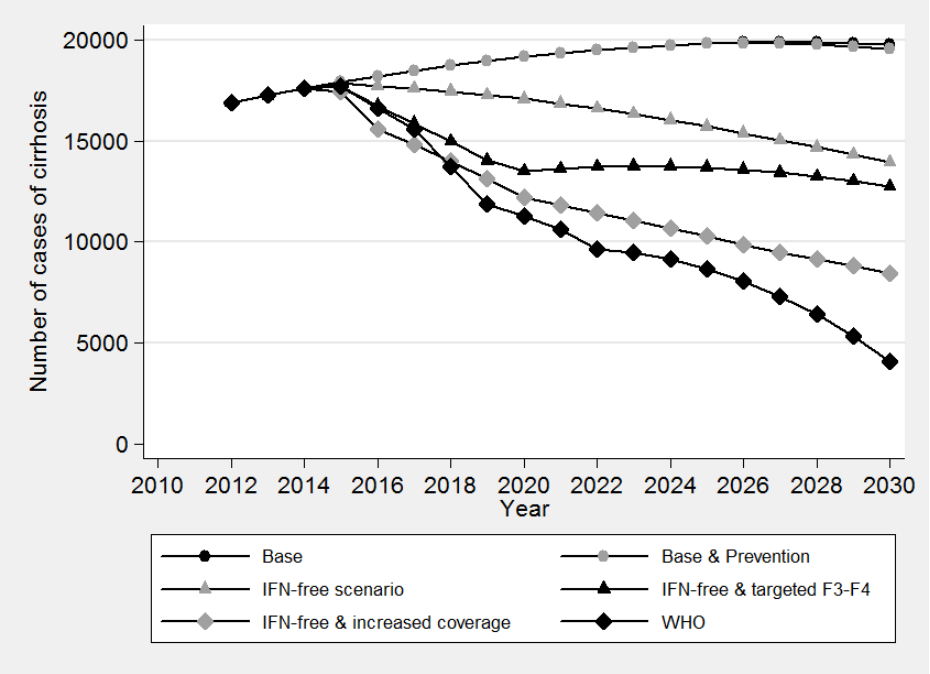
**** ΗΚΚ[1]**: Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα*

Σχήμα 7.2: Προβλέψεις μοντέλου για τον αριθμό ασθενών κάθε έτος ανάλογα με το εξεταζόμενο σενάριο (Α, Β, Γ, Δ, Ε)

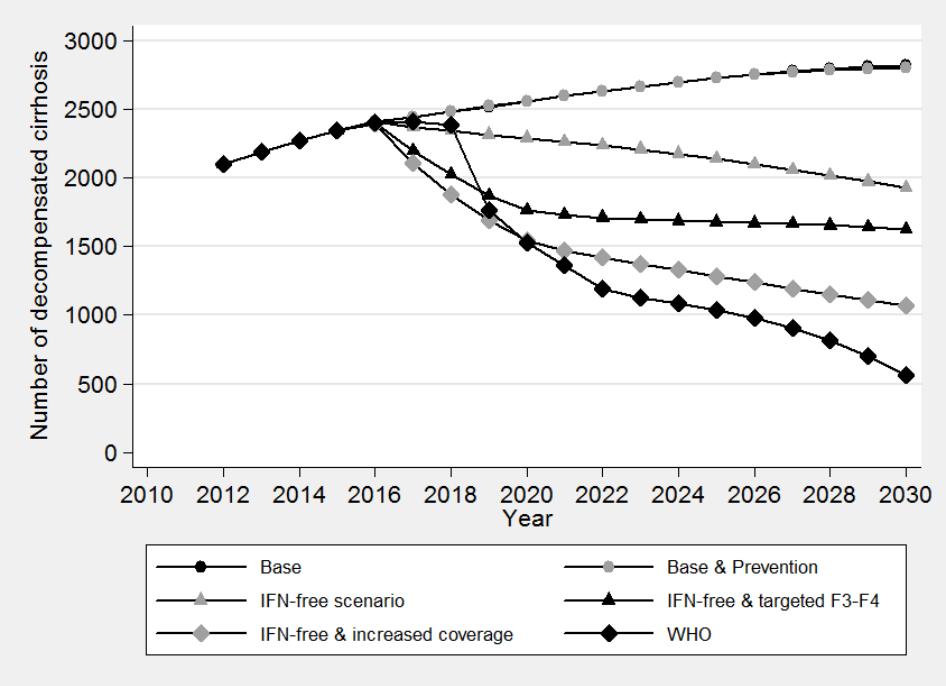
Α. Σύνολο ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C



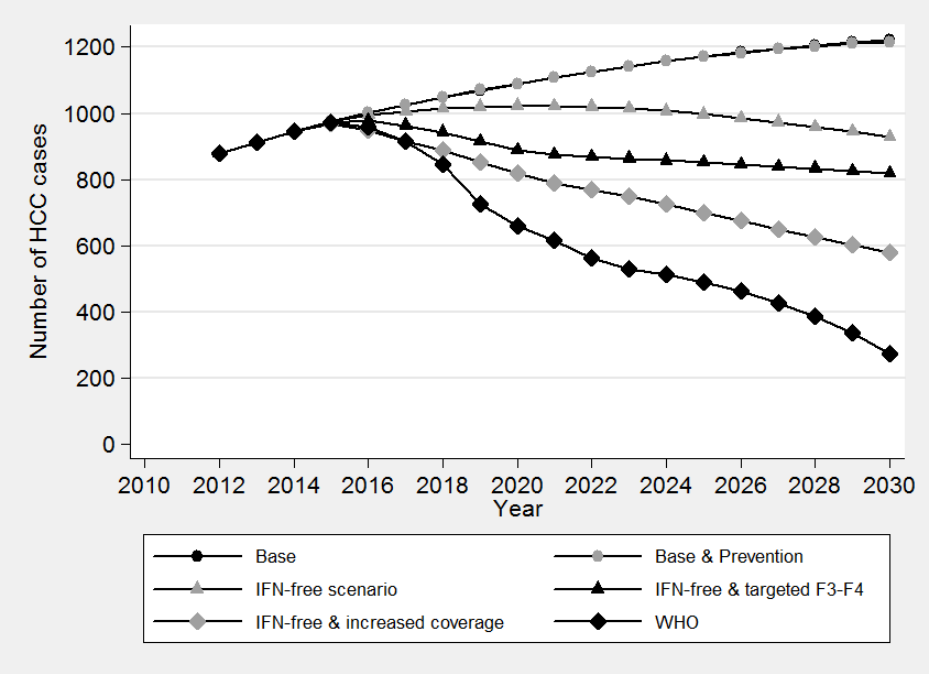
Β. Αντιρροπούμενη κιρρωση



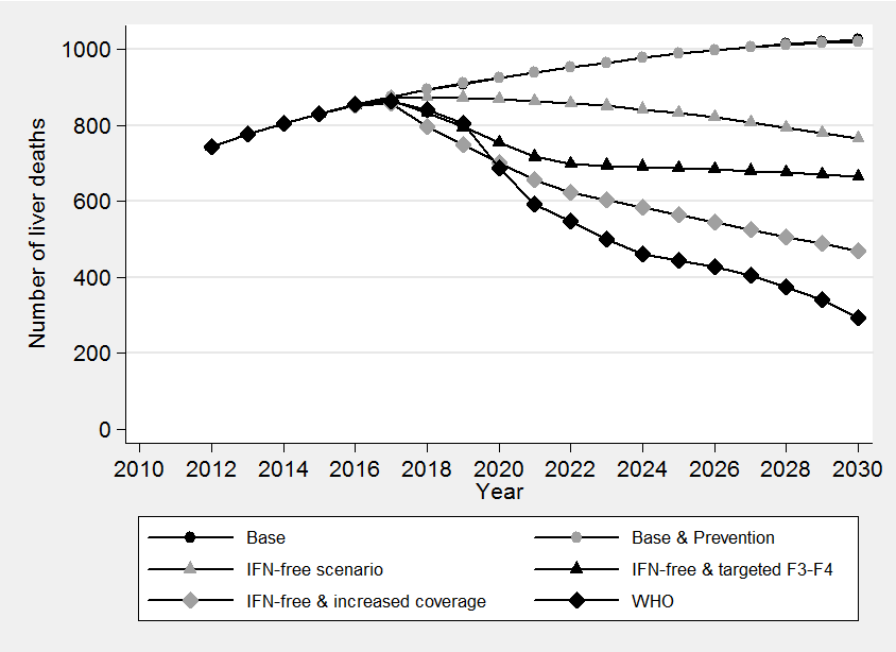
Γ. Μη Αντιρροπούμενη κίρρωση



Δ. Ηπατοκυτταρικός καρκίνος



Ε. HCV-σχετιζόμενοι θάνατοι



7.2. Οικονομική αξιολόγηση της στρατηγικής εξάλειψης της Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για την Ηπατίτιδα C

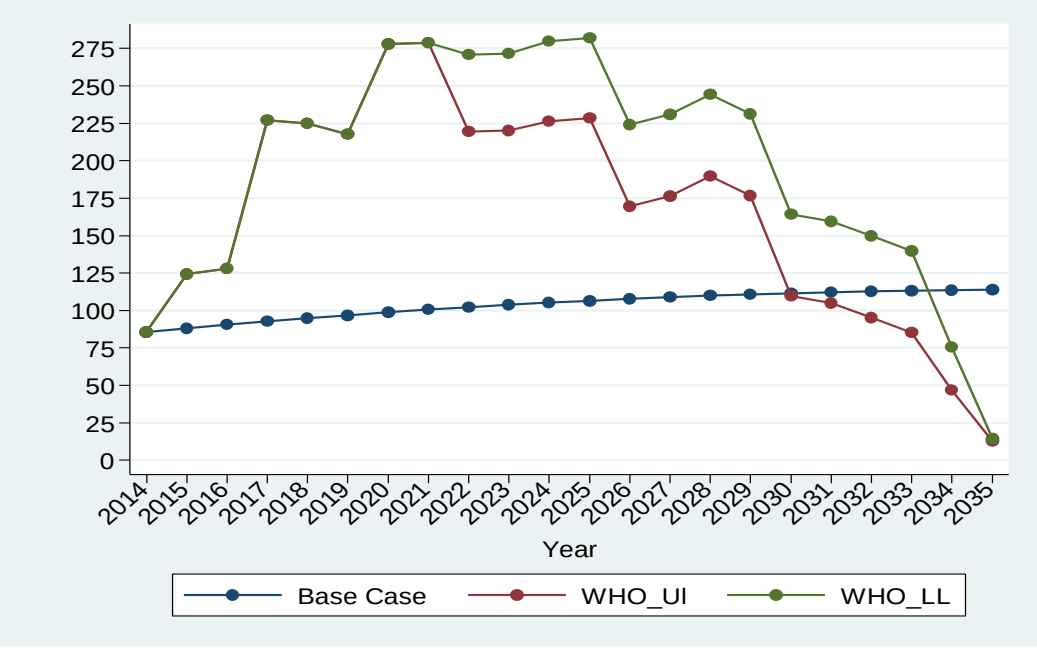
7.2.1. Ετήσια Άμεσα κόστη

Σύμφωνα με το βασικό σενάριο, το ετήσιο άμεσο κόστος της Ηπατίτιδας C στην Ελλάδα το 2016 είναι περίπου 90,4 εκατ. ευρώ, το οποίο αναμένεται να αυξάνεται συνεχώς μέχρι το 2035. Συγκεκριμένα, τα ετήσια άμεσα κόστη για το 2030 και το 2035 αναμένεται να ανέλθουν σε 111 εκατ. ευρώ (29% αύξηση σε σύγκριση με το 2014) και 114 εκατ. ευρώ (32% αύξηση σε σχέση με το 2014), αντίστοιχά (Σχήμα 7.3).

Όσον αφορά τη στρατηγική εξάλειψης της Ηπατίτιδα του Παγκόσμιού Οργανισμού Υγείας (Σενάριο ΣΤ), το μοντέλο προβλέπει μια ανοδική τάση των άμεσων δαπανών μέχρι το 2021 και το 2025, για το αισιόδοξο και το συντηρητικό σενάριο, αντίστοιχα, η οποία ακολουθείται από σημαντική μείωση μέχρι το 2035. Συγκριτικά με το βασικό σενάριο, τα άμεσα κόστη στο αισιόδοξο σενάριο ήταν υψηλότερα μέχρι το 2030 αλλά χαμηλότερα τα επόμενα έτη. Αντίστοιχα, κάτω από το συντηρητικό σενάριο μείωσης των τιμών τα άμεσα κόστη θα ήταν υψηλότερο μέχρι το 2033. Ειδικότερα, τα άμεσα κόστη της στρατηγικής εξάλειψης κάτω από το αισιόδοξο σενάριο θα είναι 107 (1.5% φθηνότερο από το βασικό) και 12 (90% φθηνότερο από το βασικό) εκατ. ευρώ το 2030 και 2035 αντίστοιχα. Κάτω από το συντηρητικό σενάριο, τα ετήσια κόστη θα είναι 170 (53% ακριβότερο από το βασικό) και 12 (90% φθηνότερο από το βασικό) εκατ. ευρώ το 2030 και 2035 αντίστοιχα (Σχήμα 7.3).

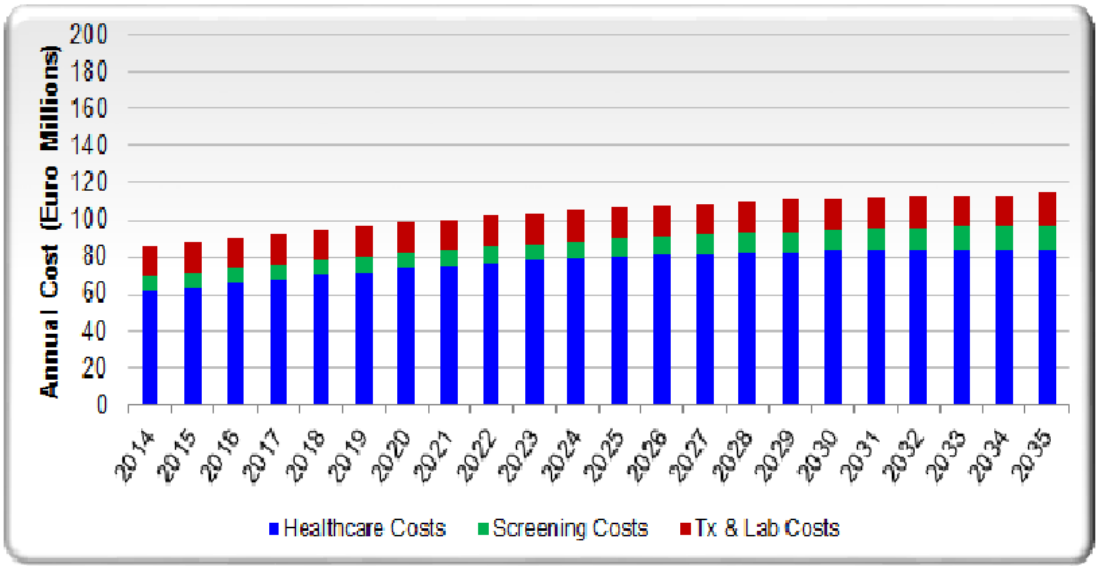
Τα άμεσα κόστη κατανέμονται διαφορετικά στο βασικό σενάριο και στο σενάριο εξάλειψης. Στο βασικό σενάριο, όπου το κόστος της θεραπείας είναι σχετικά μικρό, το μεγαλύτερο μέρος του κόστους αποδίδεται στο κόστος της υγειονομικής περίθαλψης των ασθενών. Από την άλλη πλευρά, στο σενάριο της εξάλειψης, το κόστος είναι κυρίως το κόστος των νέων αντιικών θεραπειών. Τονίζεται ότι το κόστος του προσυμπτωματικού ελέγχου, θα αποτελέσει ένα σημαντικό κόστος μεταξύ 2026 και 2029 λόγω του γεγονότος ότι θα είναι δύσκολο να βρεθούν οι τελευταίοι ασθενείς με Ηπατίτιδα C (Σχήμα 7.4 α, β).

Σχήμα 7.3: Προβλέψεις μοντέλου για τον άμεσο κόστος του βασικού σεναρίου και της στρατηγικής εξάλειψης. Για την στρατηγική εξάλειψης χρησιμοποιήθηκαν δύο διακριτά σενάρια πτώσης των τιμών των νέων θεραπειών (αισιόδοξο (WHO_UI) και συντηρητικό(WHO_LL)

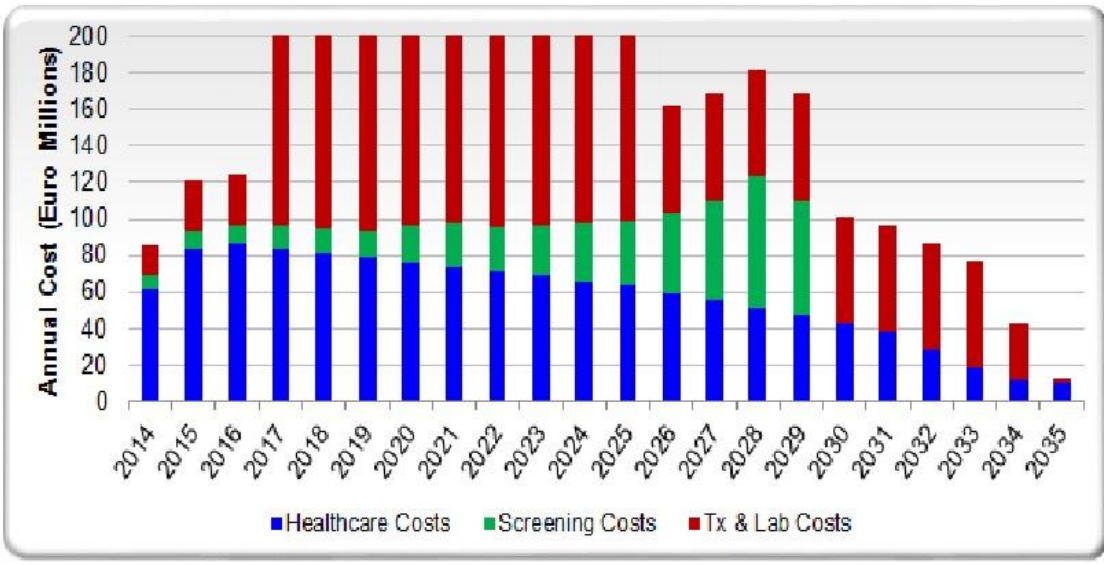


Σχήμα 7.4: Κατανομή του άμεσου κόστους για το βασικό σενάριο και το σενάριο εξάλειψης.

α) Βασικό σενάριο



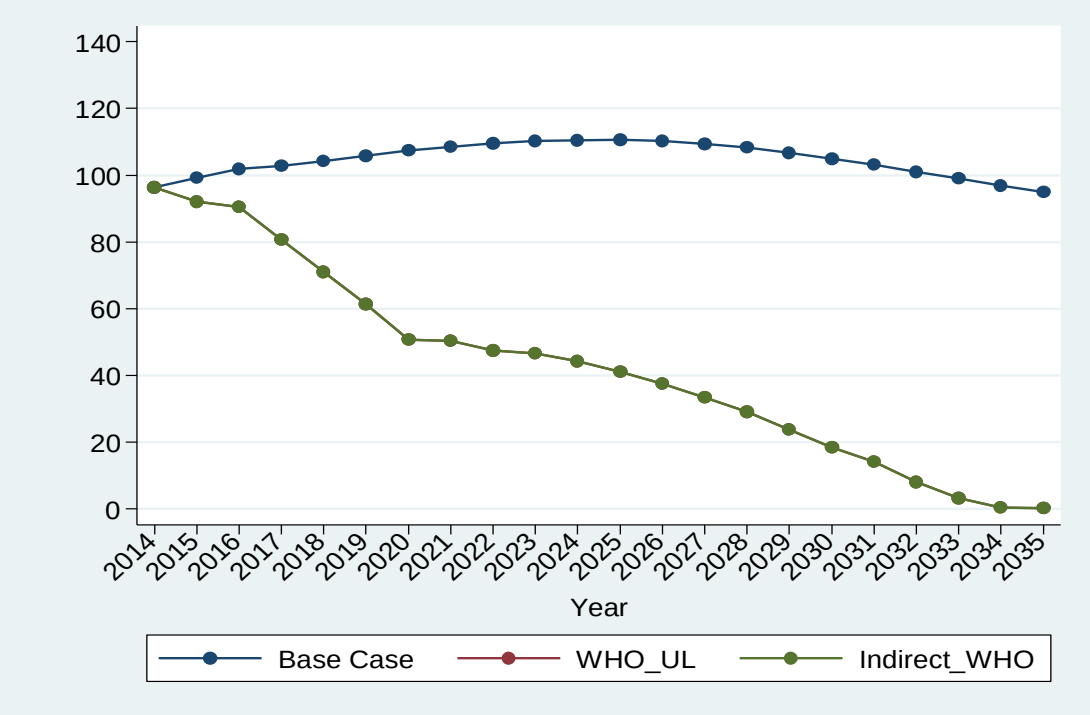
β) Σενάριο εξάλειψης



7.2.2. Ετήσια έμμεσα κόστη

Όσον αφορά τα έμμεσα κόστη, η στρατηγική της εξάλειψης θα είναι σημαντικά φθηνότερη σε σχέση με το βασικό σενάριο, σε ολόκληρο τον ορίζοντα της περιόδου που εξετάστηκε (Σχήμα 7.5). Συγκεκριμένα, τα έμμεσα κόστη εξάλειψης προβλέπεται να είναι 11, 86 και 94 εκατ. ευρώ φθηνότερα σε σχέση με το βασικό σενάριο το 2016, 2030 και 2035 αντίστοιχα. Τα παραπάνω αποτελέσματα προέρχονται από το γεγονός ότι, εάν θεραπευτεί ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών, ο αριθμός των ασθενών με προχωρημένη ίνωση θα μειωθεί όπως επίσης και οι επακόλουθες συνέπειες (Σχήμα 7.5). Επειδή το κόστος των φαρμάκων δεν επηρεάζει τα έμμεσα κόστη, οι καμπύλες του αισιόδοξου και συντηρητικού σεναρίου συμπίπτουν.

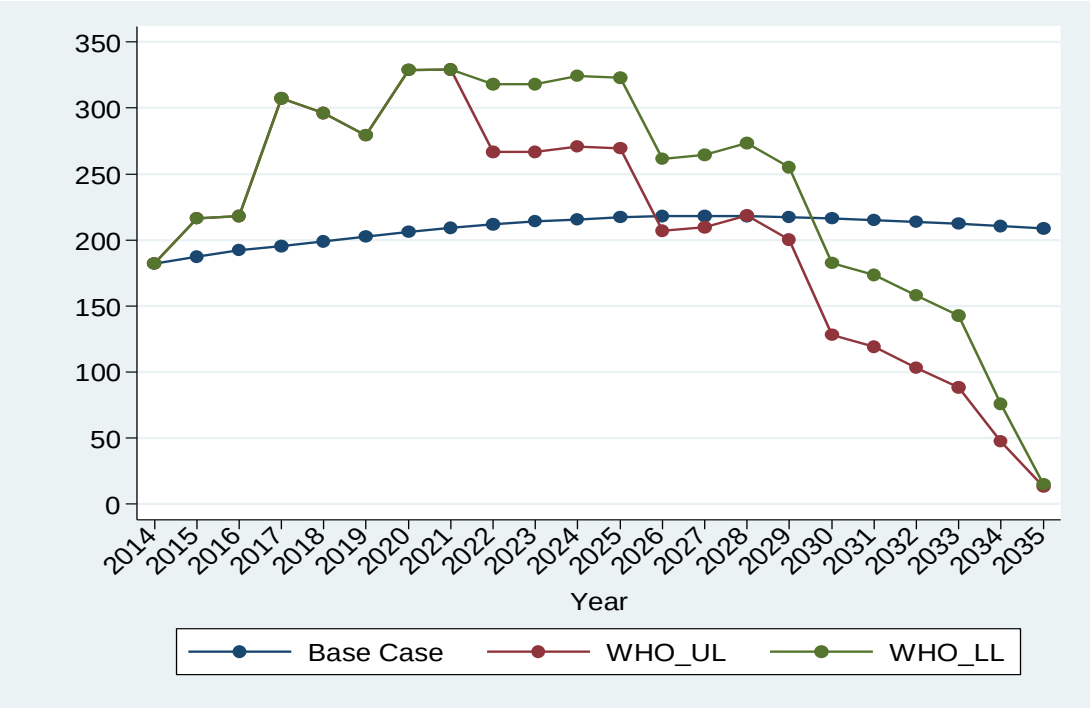
Σχήμα 7.5: Προβλέψεις του μοντέλου για τον έμμεσο κόστος του βασικού σεναρίου και της στρατηγικής εξάλειψης.



7.2.3. Συνολικό κόστος (άμεσο και έμμεσο κόστος)

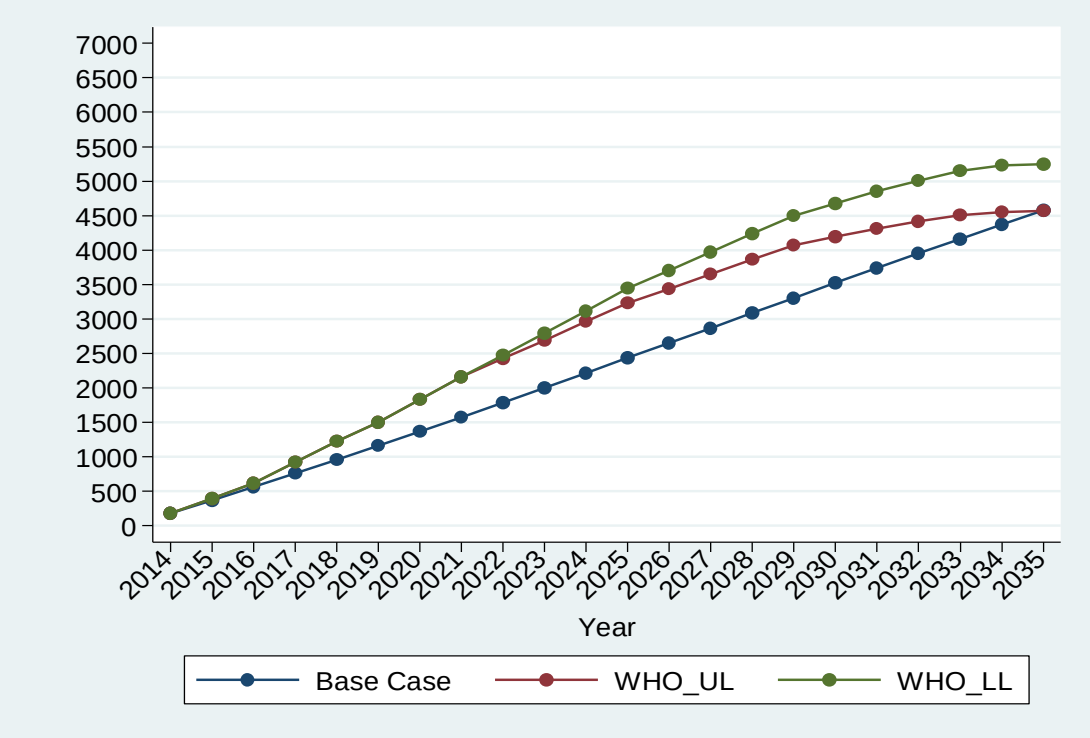
Το ετήσιο συνολικό κόστος στο βασικό σενάριο θα αυξάνεται μέχρι το 2032, ενώ έπειτα θα παρουσιάσει μια μικρή μείωση μέχρι το 2035. Από την άλλη πλευρά η στρατηγική εξάλειψης, με το αισιόδοξο σενάριο πτώσης των τιμών, θα έχει αυξανόμενο άμεσο κόστος μέχρι το 2021 αλλά μειούμενο έπειτα. Είναι σημαντικό ότι το άμεσο κόστος της στρατηγικής εξάλειψης είναι πιο φθηνό μετά το 2026. Συγκρίνοντας τις δύο στρατηγικές, παρατηρούμε ότι οι διαφορές στο κόστος των δύο εξεταζόμενων στρατηγικών θα ήταν 90 και 192 εκατ. ευρώ το 2030 και 2035 αντίστοιχα (Σχήμα 7.6). Όσο αφορά το συντηρητικό σενάριο πτώσης των τιμών, η στρατηγική εξάλειψης γίνεται πιο φτηνή μετά το 2030. Όσο αφορά τις διαφορές των κοστών, οι διαφορές στο κόστος των δύο εξεταζόμενων στρατηγικών θα ήταν 30 και 192 εκατ. ευρώ το 2030 και 2035 αντίστοιχα (Σχήμα 7.6).

Σχήμα 7.6: Προβλέψεις μοντέλου για τον συνολικό κόστος (άμεσο και έμμεσο) του βασικού σεναρίου και της στρατηγικής εξάλειψης.



Εξετάζοντας την καμπύλη των αθροιστικών δαπανών παρατηρούμε ότι το κόστος του βασικού σεναρίου και του αισιόδοξου σεναρίου της εξάλειψης είναι σχεδόν ίσο μέχρι το 2035 (περίπου 4.5 δις ευρώ). Αντίθετα το συντηρητικό σενάριο θα κοστίσει μέχρι το 2035 5,2 δις ευρώ. Είναι επίσης σημαντικό ότι το κόστος της εξάλειψης (με το αισιόδοξο ή το συντηρητικό σενάριο) σταθεροποιείται στα παραπάνω νούμερα ενώ το αντίστοιχο του βασικού σεναρίου παρουσιάζει μια συνεχή άνοδο (Σχήμα 7.7).

Σχήμα 7.7: Προβλέψεις μοντέλου για τον συνολικό αθροιστικό κόστος (άμεσο και έμμεσο) του βασικού σεναρίου και της στρατηγικής εξάλειψης.



7.2.4. Εκτιμήσεις των DALYs και ICER

Η προτιμότερη στρατηγική σύμφωνα με τα DALYs είναι αυτή που τα ελαχιστοποιεί. Στο βασικό σενάριο, τα ετήσια DALYs αναμένεται να αυξηθούν κατά 22,3% κατά την περίοδο 2014-2030 (από 8000 σε 9800) και στη συνέχεια να ακολουθήσουν μια πτωτική τάση (9.500 DALYs το 2035). Αντίθετα στην στρατηγική εξάλειψης τα DALYs θα μειωθούν σημαντικά μέχρι το 2035. Ειδικότερα, τα DALYs της στρατηγικής εξάλειψης θα 7.650 (10,5% χαμηλότερα από τα βασικό σενάριο), 1.870 (81% χαμηλότερα από το βασικό σενάριο) και 77 (99% χαμηλότερα από το βασικό σενάριο) το 2016, 2030 και 2035 αντίστοιχα.

Η διαφορά του άμεσου κόστους των στρατηγικών εξάλειψης ήταν 1.340 και 2.607 εκατομμύρια ευρώ αντίστοιχα και τα κερδισμένα DALYs 161.900. Συνεπώς ο ICER για τις δύο στρατηγικές ήταν 8.276 και 16.100 ευρώ / DALY που είναι χαμηλότερο από το κατά κεφαλήν εισόδημα της χώρας, κάνοντας την στρατηγική εξάλειψης να έχει πολύ καλή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας και στα δύο σενάρια πτώσης των τιμών.

Κεφάλαιο 8. Εξάλειψη της Ηπατίτιδας C στους χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών

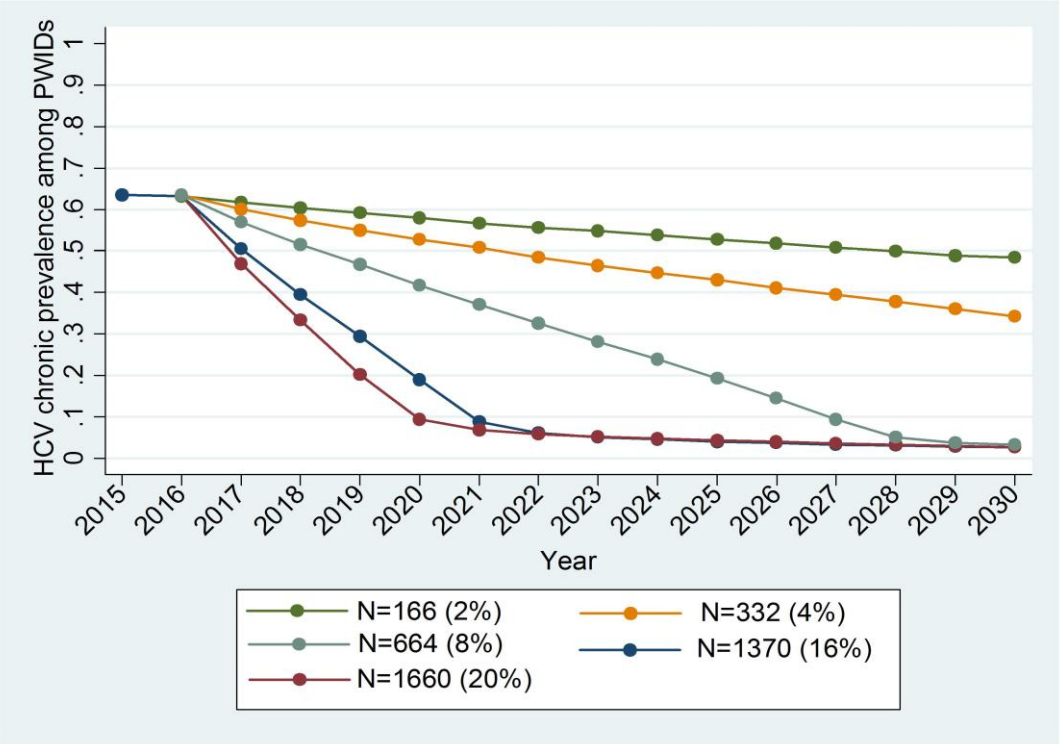
Εκτιμώμενη επίπτωση της HCV στους χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών (ΧΕΝ) της Αθήνας

Από το μοντέλο εκτιμάται ότι υπήρχαν περίπου 680 νέες μολύνσεις (επίπτωση (95% ΔΕ): 22.7 (17.3, 27.4) ανά 100 ανθρωποέτη) στον πληθυσμό των ΧΕΝ της Αθήνας το 2015.

Αποτελέσματα μοντέλου κάτω από σενάρια διεύρυνσης θεραπείας

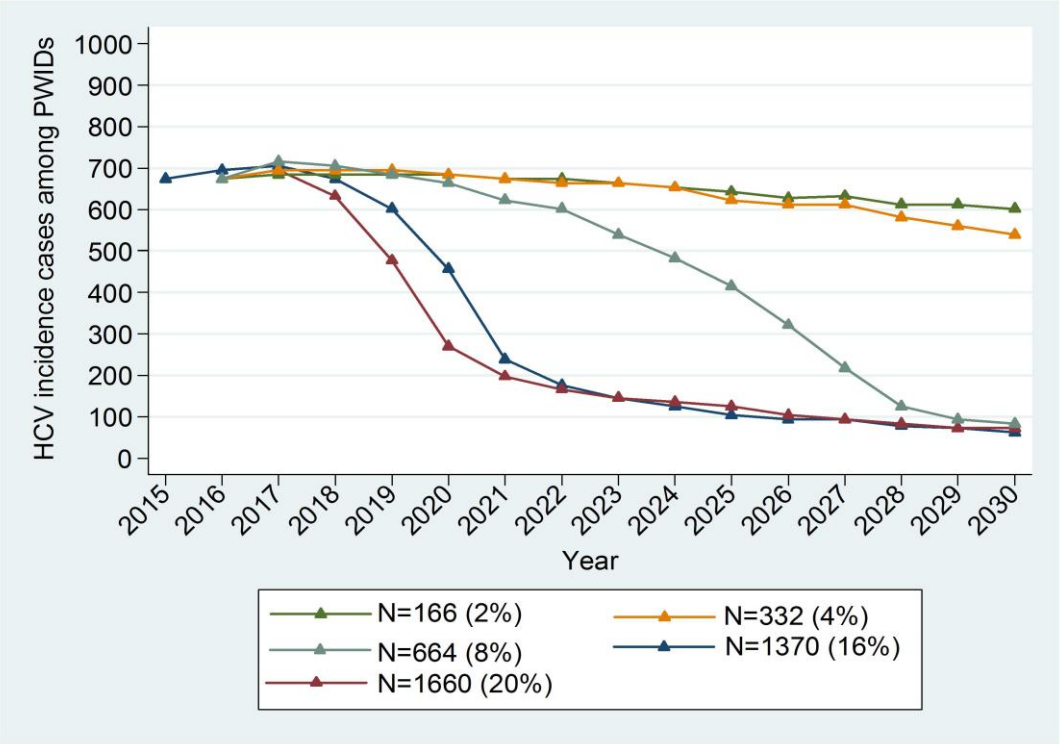
Το σχήμα 8.1 δείχνει τη διαχρονική μείωση στον επιπολασμό της χρόνιας Ηπατίτιδας C κάτω από διάφορα σενάρια θεραπείας, θεωρώντας μια παράλληλη αύξηση 2%/έτος της κάλυψης στα προγράμματα μείωσης βλάβης (από 44% το 2015 σε 72% το 2030). Μέτρια θεραπευτική κάλυψη, δηλαδή δίνοντας θεραπεία σε 166 χρήστες το χρόνο (2% των ΧΕΝ το χρόνο) ή σε 332 ΧΕΝ το χρόνο (4% των ΧΕΝ) οδηγεί σε 26.5% (18.6%-31.5%) και 46.2% (38.7%-53.8%) μείωση στον επιπολασμό το 2030 σε σχέση με το 2016. Αν αυξηθεί η θεραπευτική κάλυψη σε 664 ΧΕΝ το χρόνο (8% των ΧΕΝ), ο επιπολασμός θα μειωθεί κατά 94.8% (92.3%-97.0%) το 2030 σε σχέση με το 2016. Για να μειωθεί ο επιπολασμός σε επίπεδα κάτω από το 10% στα επόμενα 4-5 χρόνια, θα πρέπει να δοθεί θεραπεία σε πάνω από 1370 ΧΕΝ (16% των ΧΕΝ) το χρόνο. Πιο συγκεκριμένα, δίνοντας θεραπεία σε 1370 ΧΕΝ ή σε 1660 ΧΕΝ το χρόνο, ο επιπολασμός της HCV θα πέσει κάτω από το 10% το 2021 και 2020 αντίστοιχα.

Σχήμα 8.1: Αποτελέσματα μοντέλου για μείωση του επιπολασμού στους ΧΕΝ της Αθήνας κάτω από διάφορα σενάρια για τον αριθμό των ΧΕΝ που λαμβάνει θεραπεία ανά έτος, υποθέτοντας 2% ετήσια αύξηση στα προγράμματα μείωσης της βλάβης (από 44% το 2015 σε 72% το 2030).



Όσο αφορά την επίπτωση, υπολογίζεται ότι θα παρατηρηθεί μια μείωση κατά 88% (75.5%-97%) το 2030, αν δοθεί θεραπεία σε 664 ΧΕΝ το χρόνο. Κάτω από μέτρια θεραπευτική κάλυψη, δηλαδή 166 ΧΕΝ ή 332 ΧΕΝ το χρόνο η επίπτωση θα μειωθεί κατά 14% (1%-34%) και 21% (1%-42%) το 2030 σε σχέση με το 2016 (Σχήμα 8.2).

Σχήμα 8.2: Αποτελέσματα μοντέλου για την επίπτωση ηπατίτιδας C στους ΧΕΝ της Αθήνας κάτω από διάφορα σενάρια για τον αριθμό των ΧΕΝ που λαμβάνει θεραπεία ανά έτος, υποθέτοντας 2% ετήσια αύξηση στα προγράμματα μείωσης της βλάβης (από 44% το 2015 σε 72% το 2030).

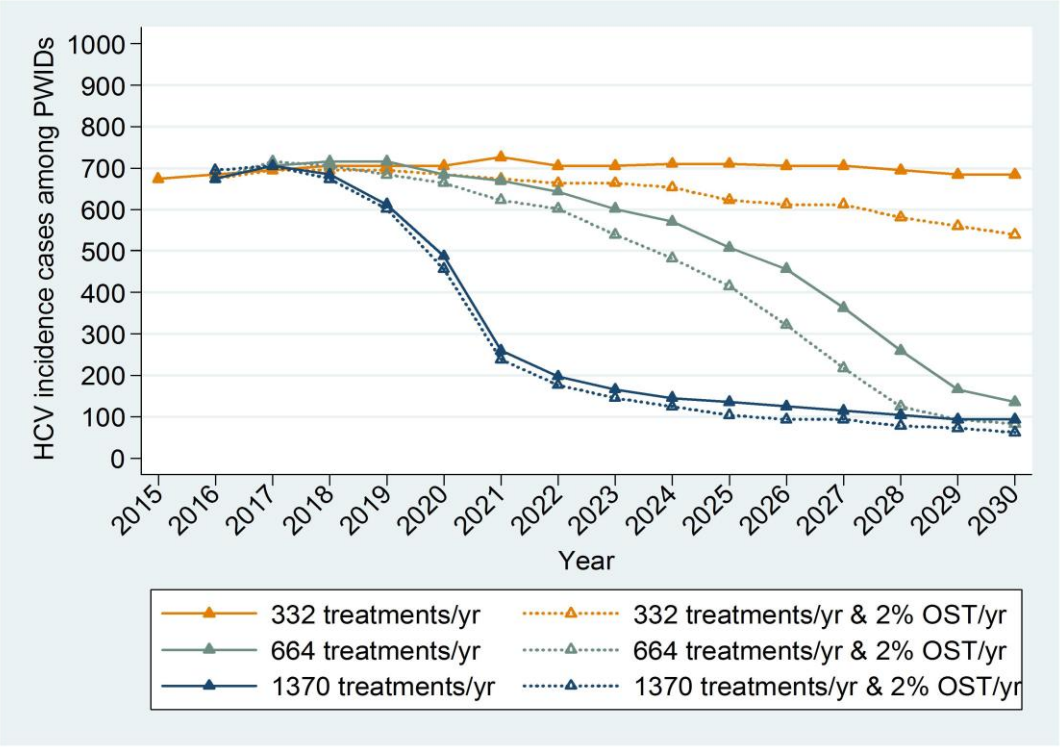


Η επιπρόσθετη αξία των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης.

Το σχήμα 8.3 δείχνει τη συνεισφορά των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης όσον αφορά τη μείωση του της επίπτωσης, όταν υλοποιούνται παράλληλα με τη χορήγηση θεραπείας. Κάτω από μέτρια θεραπευτική κάλυψη (332 ΧΕΝ το χρόνο), η αύξηση της κάλυψης των προγραμμάτων βλάβης κατά 2% το χρόνο εκτιμάται ότι θα συνεισφέρει 5.1% (1.5%, 11.7%) και 19.2% (1%, 42.8%) περαιτέρω μείωση του επιπολασμού και της επίπτωσης, αντίστοιχα, σε σχέση με το σενάριο που δεν συμπεριλαμβάνει αύξηση των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης. Ομοίως, κάτω από παρεμβάσεις με υψηλή θεραπευτική κάλυψη (664 ΧΕΝ το χρόνο), η επιπλέον μείωση λόγω των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης είναι 1% (0.3%, 4.2%) στον επιπολασμό και 38% (5%, 71.1%) στην επίπτωση το 2030 σε σχέση με μια παρέμβαση η οποία δεν θα συμπεριλαμβάνει αύξηση των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης. Σε στρατηγικές με πολύ εντατική θεραπευτική κάλυψη (πάνω από 1370 ΧΕΝ το χρόνο) το επιπλέον όφελος των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης είναι πολύ μικρό.

Σχήμα 8.3: Προβλέψεις μοντέλου για την διαχρονική πορεία και της επίπτωσης της HCV κάτω από διάφορα σενάρια για τον αριθμό των ΧΕΝ που λαμβάνει θεραπεία ανά έτος σε σχέση με την κάλυψη των προγραμμάτων βλάβης (συνεχόμενη γραμμή: Κάλυψη ίδια με το 2015, δηλαδή 44%, διακεκομμένη γραμμή: αύξηση των προγραμμάτων μείωσης βλάβης κατά 2%/ έτος).

Επίπτωση HCV



Σχέση μεταξύ της κάλυψης των προγραμμάτων μείωσης βλάβης και του αριθμού αναγκαίων θεραπειών για την επίτευξη συγκεκριμένων στόχων ως προς τον επιπολασμό και την επίπτωση

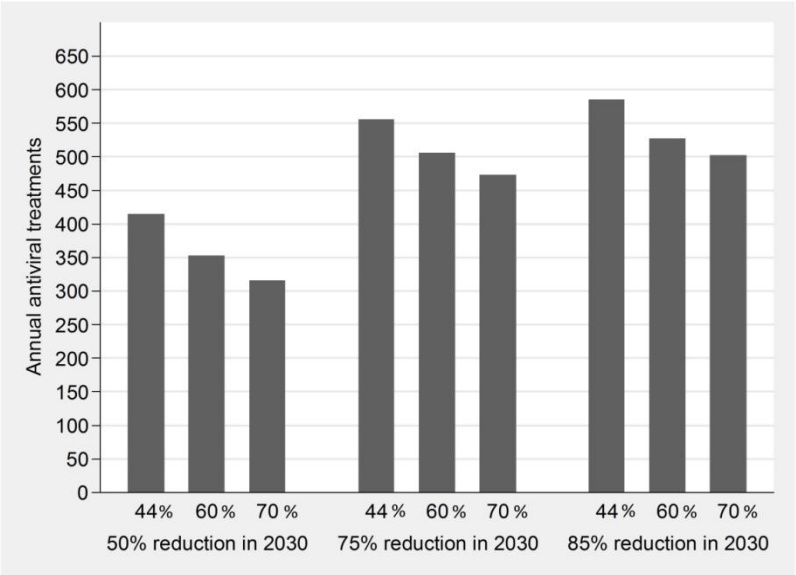
Μείωση του επιπολασμού ή της επίπτωσης μπορεί να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας είτε μόνο θεραπείες, είτε μόνο προγράμματα μείωσης βλάβης, είτε χρησιμοποιώντας και τα δύο μαζί. Με την εφαρμογή συνδυασμένης παρέμβασης, που συμπεριλαμβάνει θεραπείες μαζί με προγράμματα μείωσης της βλάβης, ο αναγκαίος αριθμός θεραπειών μειώνεται. Η σχέση του αναγκαίου αριθμού θεραπειών και αύξησης των προγραμμάτων μείωσης βλάβης είναι σχεδόν γραμμική.

Για παράδειγμα, εκτιμήθηκε από το μοντέλο ότι για να μειωθεί στο μισό ο επιπολασμός μέχρι το 2030, θα πρέπει να αυξηθεί το ποσοστό θεραπείας σε 5%, 4.25% και 3.8% ΧΕΝ το χρόνο, αν δεν αυξήσουμε την κάλυψη των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης ή αν τα αυξήσουμε στο 60% ή

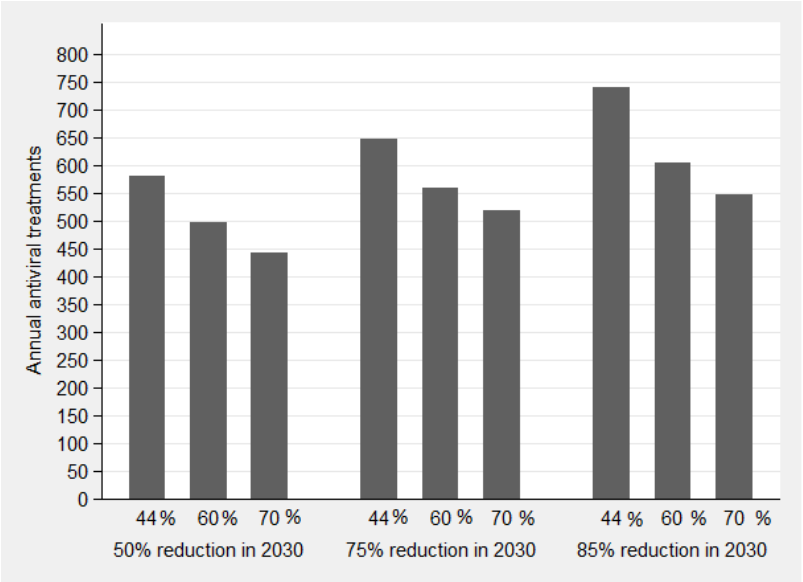
70%, αντίστοιχα. Χρησιμοποιώντας γραμμική παλινδρόμηση, εκτιμήθηκε ότι 10% αύξηση της κάλυψης των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης οδηγεί σε περίπου 40 λιγότερες θεραπείες το χρόνο (Σχήμα 8.4α). Αντίστοιχα αν ο στόχος είναι η μείωση της επίπτωσης, τότε υπολογίζεται ότι αύξηση της κάλυψης των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης κατά 10% οδηγεί σε περίπου 60 λιγότερες θεραπείες το χρόνο (Σχήμα 8.4) ομοίως.

Σχήμα 8.4: Επίδραση της κάλυψης των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης στον απαιτούμενο αριθμό θεραπειών για την επίτευξη συγκεκριμένων στόχων όσο αφορά τον επιπολασμό και την επίπτωση της HCV στους ΧΕΝ της Αθήνας. Οι στήλες αναφέρονται σε σενάρια για την κάλυψη προγραμμάτων βλάβης στο 44%, 60% και 70% των ΧΕΝ της Αθήνας

Α. Επιπολασμός χρόνιας HCV



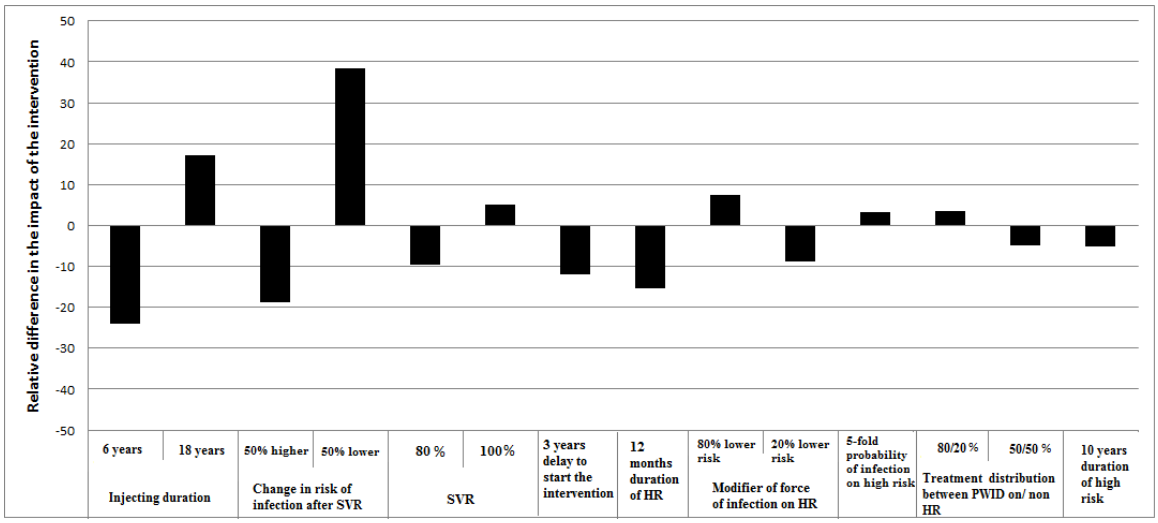
Β. Νέες μολύνσεις HCV



Ανάλυση ευαισθησίας

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας για να διερευνηθεί η επίδραση των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο κάτω από το σενάριο της 4% θεραπευτικής κάλυψης (Σχήμα 8.5). Η ανάλυση ευαισθησίας έδειξε ότι η διάρκεια ενδοφλέβιας χρήσης επηρεάζει σημαντικά τα αποτελέσματα του μοντέλου. Πιο συγκεκριμένα, αν η μέση διάρκεια είναι 18 έτη αντί για 12 έτη, η επίδραση της παρέμβασης στον επιπολασμό θα ήταν μεγαλύτερη κατά 17%. Αντίθετα, αν η διάρκεια ενδοφλέβιας χρήσης ήταν τα 6 έτη (αντί τα 12 έτη), τότε η επίδραση της παρέμβασης θα ήταν 24% χαμηλότερη. Αλλαγή της συμπεριφοράς μετά από επιτυχημένη θεραπεία, επηρεάζει επίσης το αποτέλεσμα της παρέμβασης. Πιο συγκεκριμένα, αν η πιθανότητα επαναμόλυνσης αυξηθεί/μειωθεί κατά 50% τότε το αποτέλεσμα της παρέμβασης θα αυξηθεί/ μειωθεί κατά 38,3% και 18,7% αντίστοιχα σε σχέση με το σενάριο της μη αλλαγής της συμπεριφοράς των ΧΕΝ μετά από επιτυχημένη θεραπεία.

Σχήμα 8.5: Αποτελέσματα ανάλυσης ευαισθησίας. Απόκλιση από την τιμή 0 σημαίνει διαφορά από τον εκτιμώμενο επιπολασμό της ανάλυσης κάτω από το σενάριο του 4% των ΧΕΝ να παίρνουν θεραπεία. Θετική τιμή αναφέρεται σε αύξηση της επίδρασης της παρέμβασης.



Κεφάλαιο 9. Επέκταση του μοντέλου μετάδοσης της Ηπατίτιδας C στον πληθυσμό των χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών- Σχεδιάζοντας βιώσιμες στρατηγικές εξάλειψης

Αρκετά μαθηματικά μοντέλα έχουν δείξει ότι η θεραπεία είναι μια αποτελεσματική στρατηγική για τη μείωση του επιπολασμού και της επιπτωσης της Ηπατίτιδας C μεταξύ των ΧΕΝ (109, 110, 127-131). Επιπλέον, προγράμματα μείωσης της βλάβης (όπως η θεραπεία υποκατάστασης με οπιούχα (OST) ή τα προγράμματα διανομής συρίγγων (NSP)) είναι ένας άλλος αποτελεσματικός τρόπος πρόληψης της εξάπλωσης της νόσου (110, 132). Όταν συνδυάζονται οι παραπάνω παρεμβάσεις μπορούν να επιτευχθούν μεγαλύτερες μειώσεις στον επιπολασμό και στη επίπτωση της Ηπατίτιδας C (110, 112). Η εξάλειψη όμως είναι μια ακριβή επένδυση (92, 113-115) οπότε οι στρατηγικές θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη όχι μόνο στρατηγικές που να είναι ικανές να οδηγήσουν σε εξάλειψη αλλά στρατηγικές που να είναι βιώσιμες και μετά την εξάλειψη, χωρίς την αναγκαιότητα των θεραπειών.

Εκτίμηση της επίπτωσης

Σύμφωνα με το μοντέλο, εκτιμάται ότι σε πληθυσμούς ΧΕΝ με επιπολασμό χρόνιας Ηπατίτιδας C ίσο με 20%, το ποσοστό των χρηστών που μοιράζονται σύριγγες είναι 59%, 44% ή 35% ανάλογα με το αν με το αν το επίπεδο συμπεριφορών υψηλού κινδύνου είναι χαμηλό (30 κοινές ενέσεις ανά άτομο και έτος), μέτριο (50 κοινές ενέσεις ανά άτομο και έτος) ή υψηλό (80 κοινές ενέσεις ανά άτομο και έτος) (Πίνακας 9.1). Η διαφοροποίηση στις επικίνδυνες συμπεριφορές των χρηστών επηρεάζουν σημαντικά την ετήσια επίπτωση η οποία κυμαίνεται από 6.7-17.1% (Πίνακας 2). Αντίστοιχα αποτελέσματα φαίνονται και σε πληθυσμούς ΧΕΝ με επιπολασμό χρόνιας Ηπατίτιδας C στο 40% όπου η επίπτωση κυμαίνεται από 13,5-31,5% (Πίνακας 9.1).

Πληθυσμοί με επιπολασμό χρόνιας Ηπατίτιδας C 60%, μπορούν να αναπαρασταθούν αν το ποσοστό των ΧΕΝ που μοιράζεται βελόνες είναι 100%, 88% ή 80% για πληθυσμούς όπου οι ΧΕΝ κάνουν από 30, 50 ή 80 μη ασφαλείς κοινές ενέσεις ανά άτομο και έτος, αντίστοιχα. Στην περίπτωση αυτή, η επίπτωση της Ηπατίτιδας C κυμαίνεται μεταξύ 20,6-41,9% (Πίνακας 9.2).

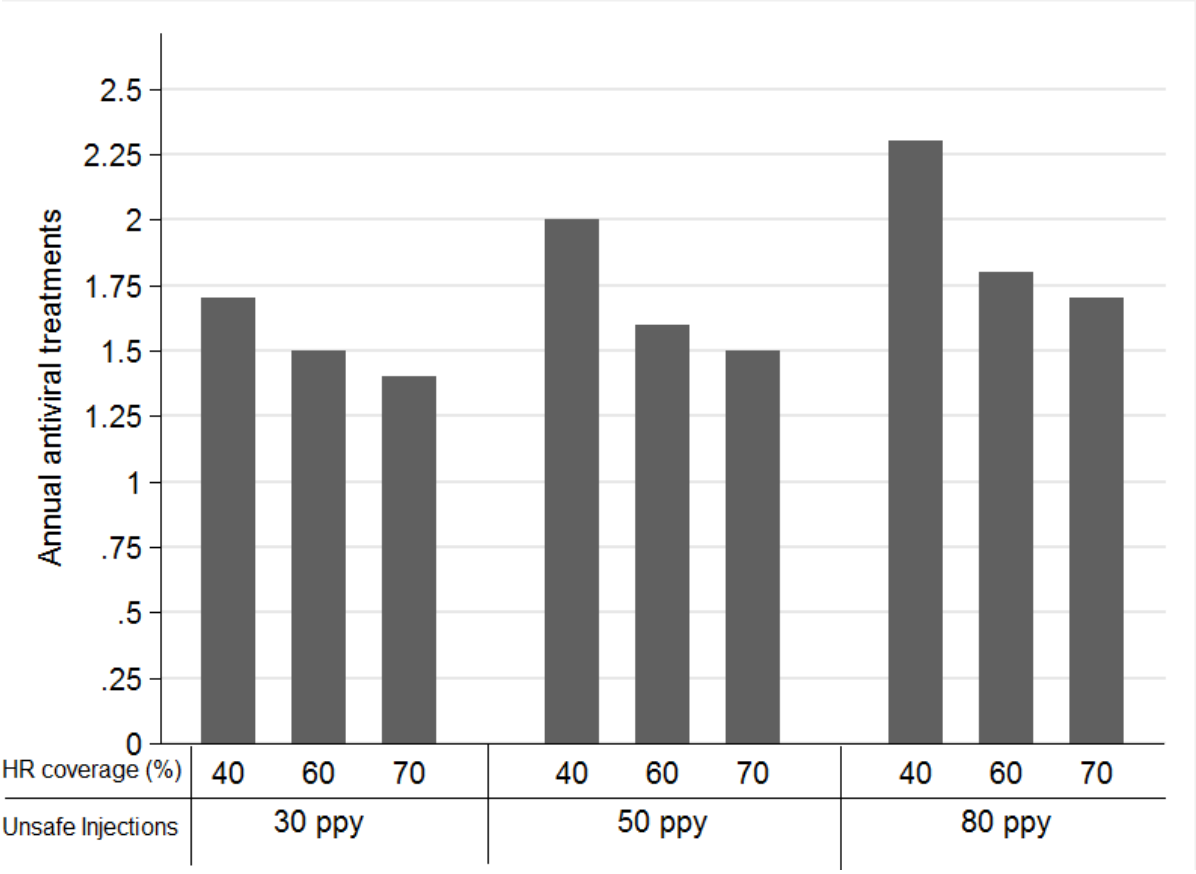
Πίνακας 9.1: Εκτιμώμενο ποσοστό ΧΕΝ που μοιράζονται σύριγγες και αντίστοιχη επίπτωση HCV σε διαφορετικά σενάρια επιπολασμού χρόνιας ηπατίτιδας C και επιπέδου συμπεριφορών υψηλού κινδύνου (χαμηλό, μέτριο, υψηλό)

Επιπολασμός χρόνιας Ηπατίτιδας C	Αριθμός φορών που οι ΧΕΝ κάνουν κοινή χρήση (ανά ΧΕΝ ανά έτος)	Ποσοστό ΧΕΝ που μοιράζονται σύριγγες (%)	Επίπτωση Ηπατίτιδας C ανά 100 ανθρωποέτη
20%	30	59	6.7 (3.8, 11.1)
	50	44	11.2 (7.3, 15.7)
	80	35	17.1 (9.9, 25.2)
40%	30	81	13.5 (10.2, 17.8)
	50	65	21.1 (15.1, 27.5)
	80	58	31.5 (20.2, 42.1)
60%	30	100	20.6 (16.2, 24.6)
	50	88	29.4 (23.1, 38.1)
	80	80	41.9 (31.0, 52.1)

Αναγκαίος αριθμός θεραπειών για την εξάλειψη της Ηπατίτιδας C για κάθε σενάριο

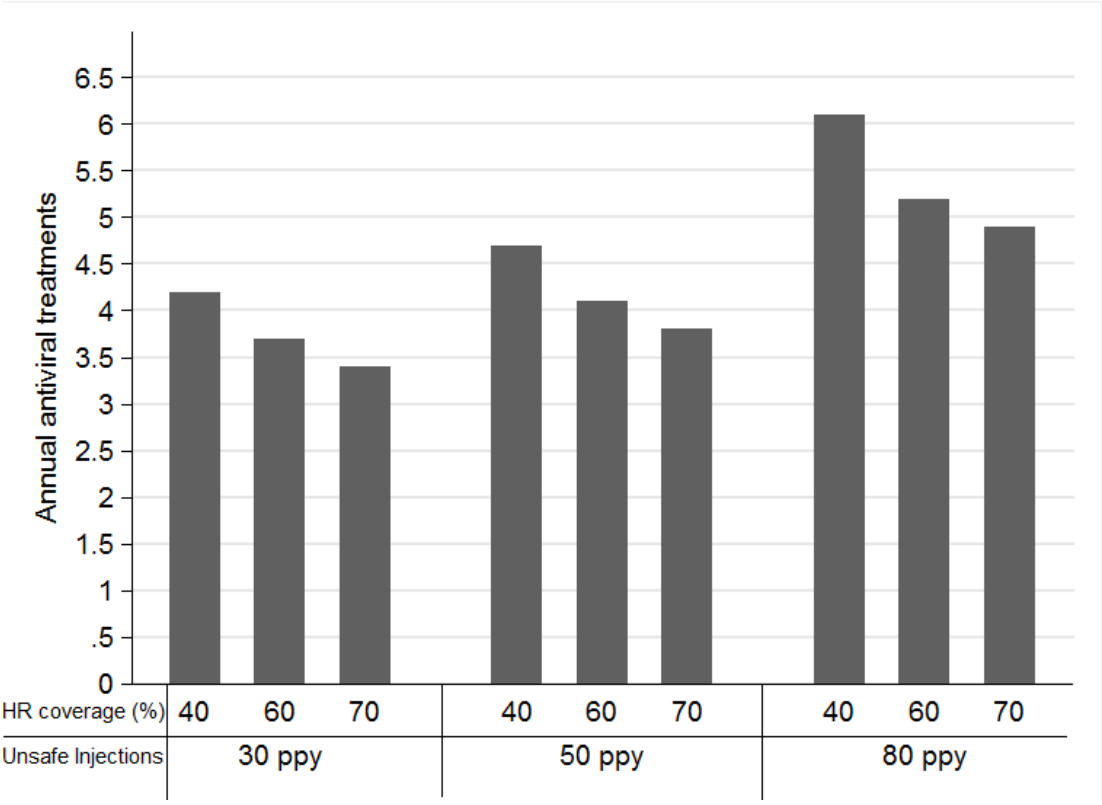
Το σχήμα 9.1 δείχνει τον απαιτούμενο αριθμό θεραπείων για την επίτευξη της εξάλειψης της Ηπατίτιδας C, κάτω από διάφορα σενάρια κάλυψης των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης σε ένα περιβάλλον με χρόνιο επιπολασμό ίσο με 20%. Σε αυτούς τους πληθυσμούς, η αναγκαία θεραπευτική κάλυψη είναι σχετικά χαμηλή (κυμαίνεται μεταξύ 1,7-2,3% ανάλογα με τις συμπεριφορές κινδύνου του πληθυσμού). Η αύξηση των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης σε αυτούς τους πληθυσμούς έχει μικρό αντίκτυπο (αύξηση των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης μειώνουν τις αναγκαίες θεραπείες μεταξύ 0,3-0,6%).

Σχήμα 9.1: Απαιτούμενο ποσοστό θεραπευτικής κάλυψης σε πληθυσμούς ΧΕΝ με επιπολασμό χρόνιας Ηπατίτιδα C 20% για την επίτευξη της εξάλειψης της Ηπατίτιδας C έως το 2030 ανάλογα με την κάλυψη των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης (HR) και τον αριθμό μη ασφαλών εγχύσεων (unsafe injections) ανά ΧΕΝ και έτος



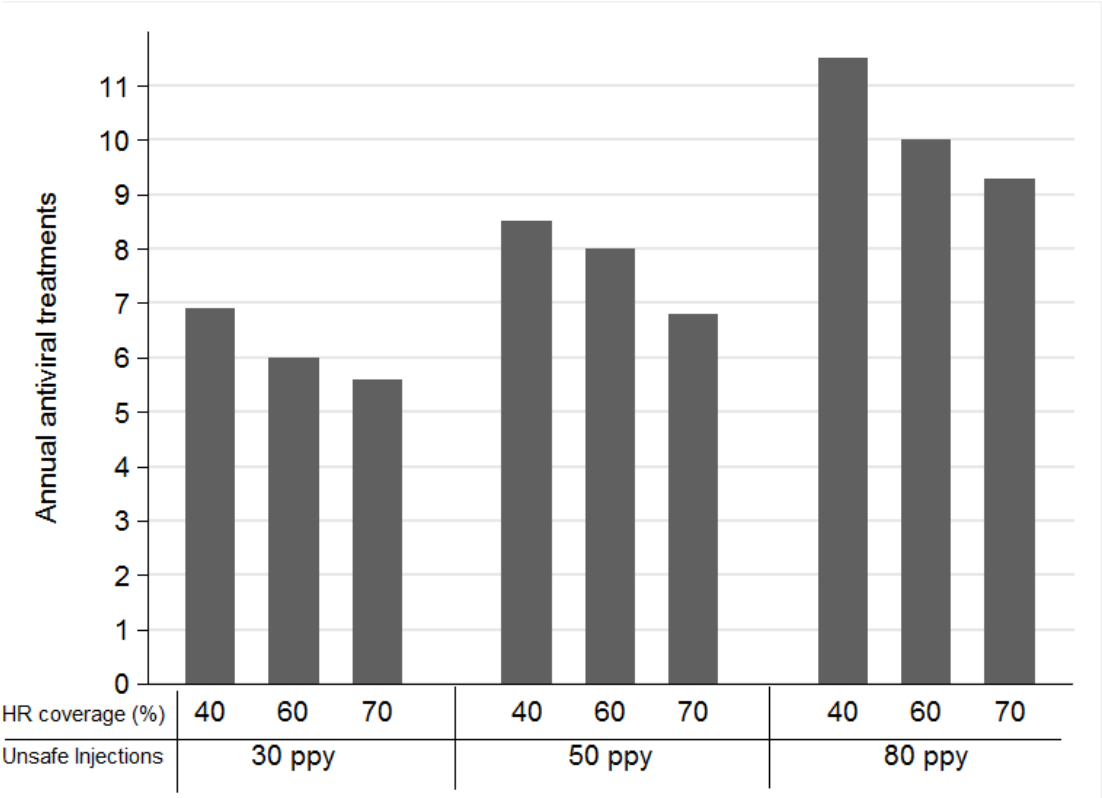
Σε πληθυσμούς ΧΕΝ με επιπολασμό χρόνιας Ηπατίτιδας C ίσο με 40%, η απαιτούμενη κάλυψη θεραπείας για την επίτευξη της εξάλειψης κυμαίνεται μεταξύ 4%-6% ανάλογα με το ποσοστό κάλυψης των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης (Σχήμα 9.2). Είναι σημαντικό ότι καθώς αυξάνεται ο επιπολασμός, η διαφοροποίηση των επικίνδυνων συμπεριφορών επηρεάζει τις αναγκαίες θεραπείες για την εξάλειψη. Για παράδειγμα, το εύρος των απαιτούμενων ρυθμών θεραπείας είναι στενότερο σε 20% επιπολασμό χρόνιας Ηπατίτιδας C σε σύγκριση με 40% επιπολασμό χρόνιας Ηπατίτιδας C. Η συνεισφορά των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης σε αυτό τον επιπολασμό είναι μέτρια. Αύξηση του ποσοστού μείωση της βλάβης στο 70%, μειώνει το απαιτούμενο ποσοστό θεραπείας κατά 0,6-1,3%, ανάλογα με το εξεταζόμενο σενάριο.

Σχήμα 9.2: Απαιτούμενο ποσοστό θεραπευτικής εξάλειψης της Ηπατίτιδας C έως το 2030 ανάλογα με την κάλυψη των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης (HR) και τον αριθμό μη ασφαλών εγχύσεων (unsafe injections) ανά ΧΕΝ και έτος



Σε πληθυσμούς με υψηλό επιπολασμό χρόνιας Ηπατίτιδας C (60% CHC), τα αναγκαία ποσοστά θεραπευτικής κάλυψης κυμαίνονται από 7,0 έως 11,5%. Σε αυτολυς τους πληθυσμούς, η συμβολή των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης είναι υψηλή. Πιο συγκεκριμένα, επέκταση της κάλυψης των προγραμμάτων βλάβης από 40% σε 70% μειώνει τον απαιτούμενο αριθμό θεραπείας μεταξύ 1,4-2,2% (Σχήμα 9.3).

Σχήμα 9.3: Απαιτούμενο ποσοστό θεραπευτικής κάλυψης για την επίτευξη της εξάλειψης της Ηπατίτιδας C σε πληθυσμούς με επιπολασμό 40% χρόνια Ηπατίτιδα C έως το 2030 ανάλογα με την κάλυψη των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης (HR) και τον αριθμό μη ασφαλών εγχύσεων (unsafe injections) ανά ΧΕΝ και έτος



Τα παραπάνω αποτελέσματα υπογραμμίζουν ότι η επίδραση των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης είναι πιο έντονη σε περιβάλλοντα με συμπεριφορές υψηλότερου κινδύνου.

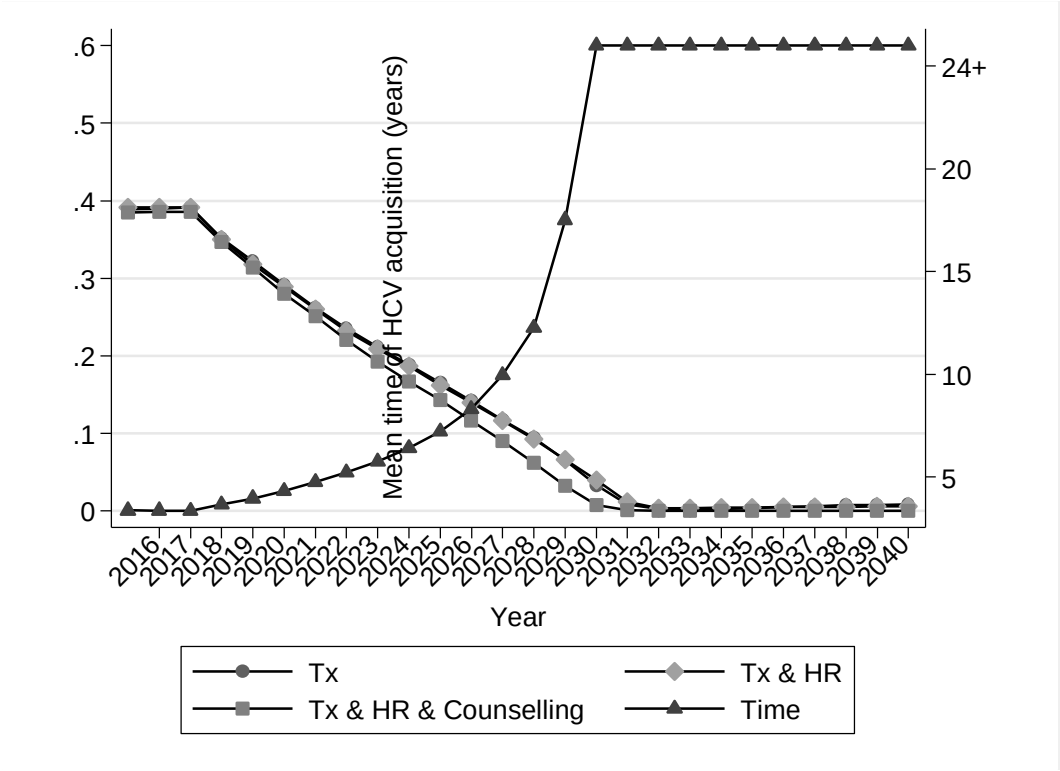
Μακροπρόθεσμα βιώσιμες στρατηγικές εξάλειψης

Σε πληθυσμούς ΧΕΝ με χαμηλό (20%) ή μεσαίο (40%) επιπολασμό χρόνιας Ηπατίτιδας C, η θεραπεία με παράλληλη αύξηση των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης στο 70% μπορούν να εμποδίσουν επαρκώς την επάνοδο της λοίμωξης μετά το 2030 ανεξάρτητα από τη δομή της επιδημίας (ποσοστό συμμετεχόντων και αριθμός μη ασφαλών ενέσεων). Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο μέσος χρόνος από την πρώτη ένεση έως τη μόλυνση από HCV, υπό το σενάριο μόνο για θεραπεία μετά το 2030, είναι περίπου 20 έτη.

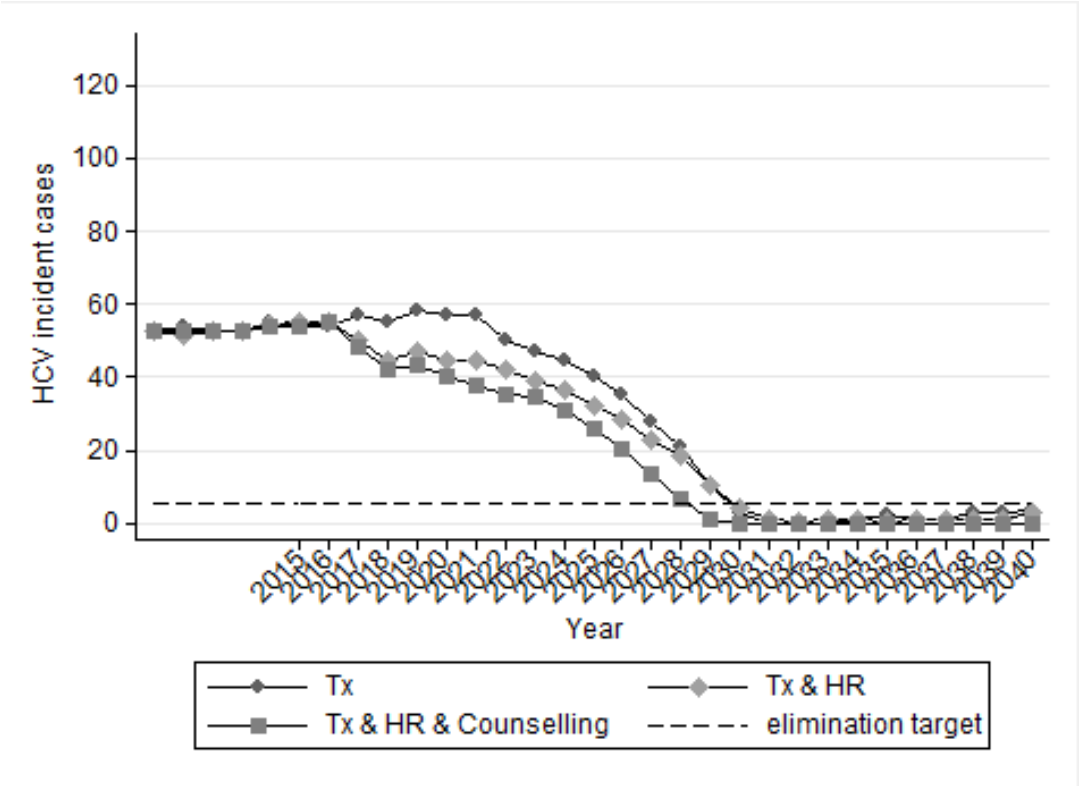
Σχήμα 9.4: Αποτελέσματα μοντέλου για την πορεία επιπολασμού και επίπτωσης Ηπατίτιδας θεωρώντας ότι δεν δίνονται θεραπείας μετά το 2030 (πληθυσμός με 40% επιπολασμό χρόνιας ηπατίτιδας C). Στον δεξιό άξονα, ο χρόνος μετά τα 25 χρόνια παρουσιάζεται ως 24+. Ο χρόνος παρουσιάζεται για το σενάριο όπου δίνεται μόνο αντιική θεραπεία. Παρουσιάζονται διάφορα σενάρια, ανάλογα με τις επικίνδυνες συμπεριφορές του πληθυσμού των ΧΕΝ. Tx: Παρέμβαση θεραπείας, HR: Αύξηση των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης, Counselling: παρεμβάσεις συμβουλευτικής

Α) 40% επιπολασμός με ΧΕΝ με μέτριες επικίνδυνες συμπεριφορές

Α1. Επιπολασμός

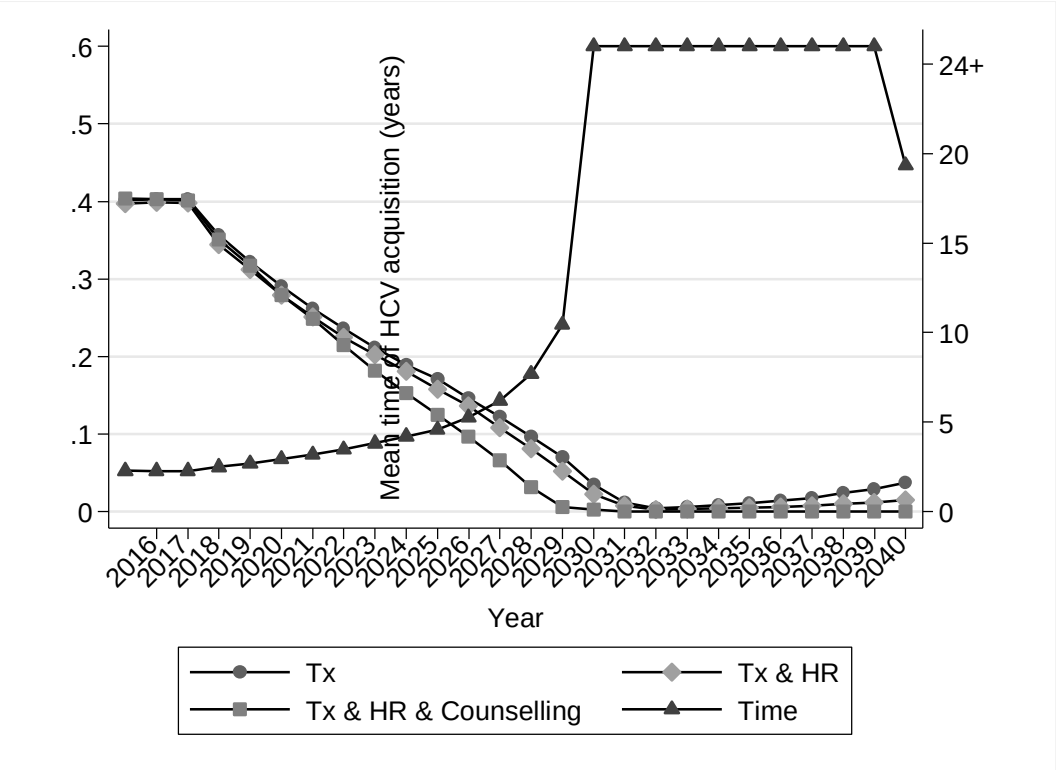


A2. Νέες λοιμώξεις Ηπατίτιδας C

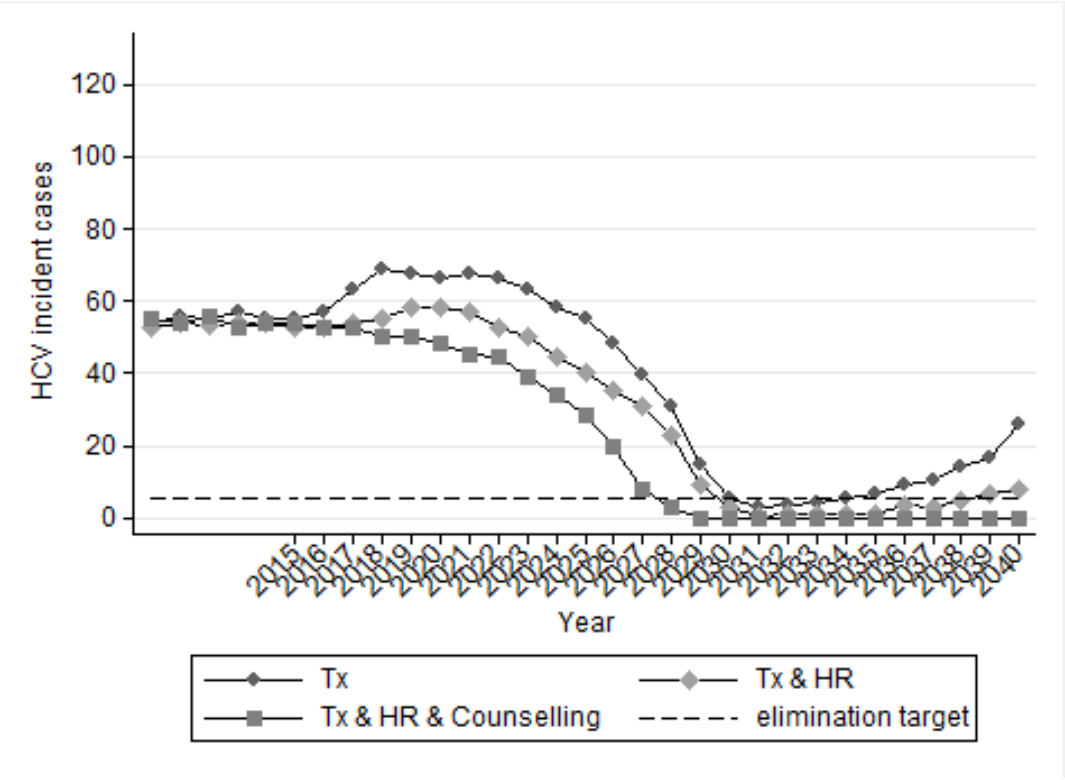


B) 40% επιπολασμός με ΧΕΝ με υψηλές επικίνδυνες συμπεριφορές

B1. Επιπολασμός



B2. Νέες λοιμώξεις Ηπατίτιδας C

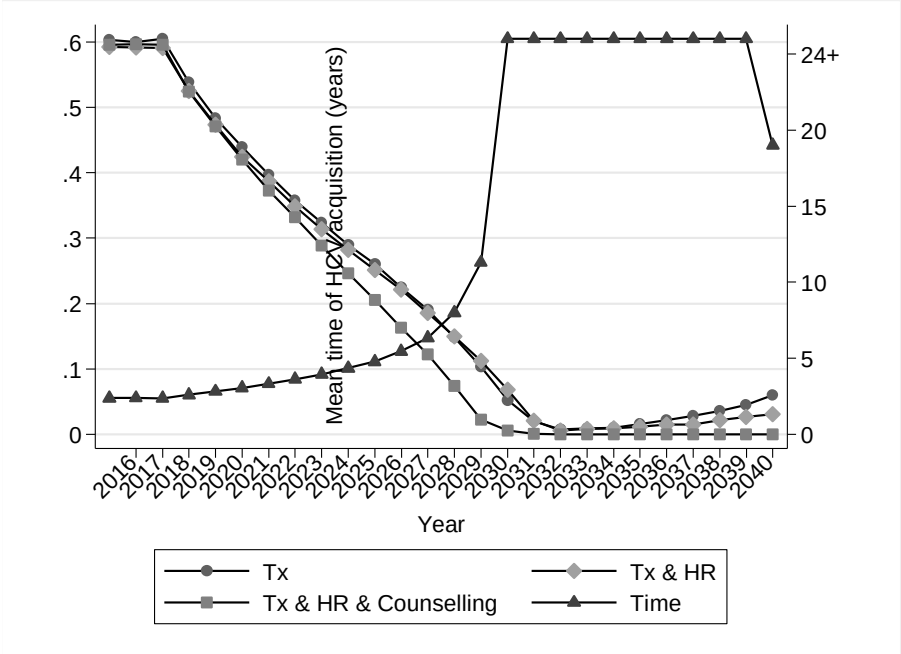


Σε περιοχές με υψηλό επιπολασμό ίσο με 60%, η αύξηση των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης είναι σε θέση να αποτρέψει την ανάκαμψη μόνο σε περιπτώσεις όπου οι χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών έχουν χαμηλό ή μεσαίο επίπεδο επικίνδυνων συμπεριφορών. Σε περιπτώσεις όπου ο επιπολασμός είναι υψηλός και οι χρήστες έχουν υψηλό επίπεδο επικίνδυνων συμπεριφορών, η επέκταση των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης δεν μπορεί να διατηρήσει τα αποτελέσματα της εξάλειψης. Σε αυτές τις συνθήκες, για να διατηρηθούν τα αποτελέσματα της εξάλειψης, θα πρέπει να πραγματοποιηθούν και παρεμβάσεις συμβουλευτικής για να μειώσουν οι χρήστες τις επικίνδυνες συμπεριφορές. Το σχήμα 9.6 δείχνει τα αποτελέσματα μιας παρέμβασης στην οποία οι χρήστες λαμβάνουν συμβουλευτική επιπλέον μετά από επιτυχή θεραπεία, η οποία μειώνει τον κίνδυνο επανεμφάνισης κατά 30%.

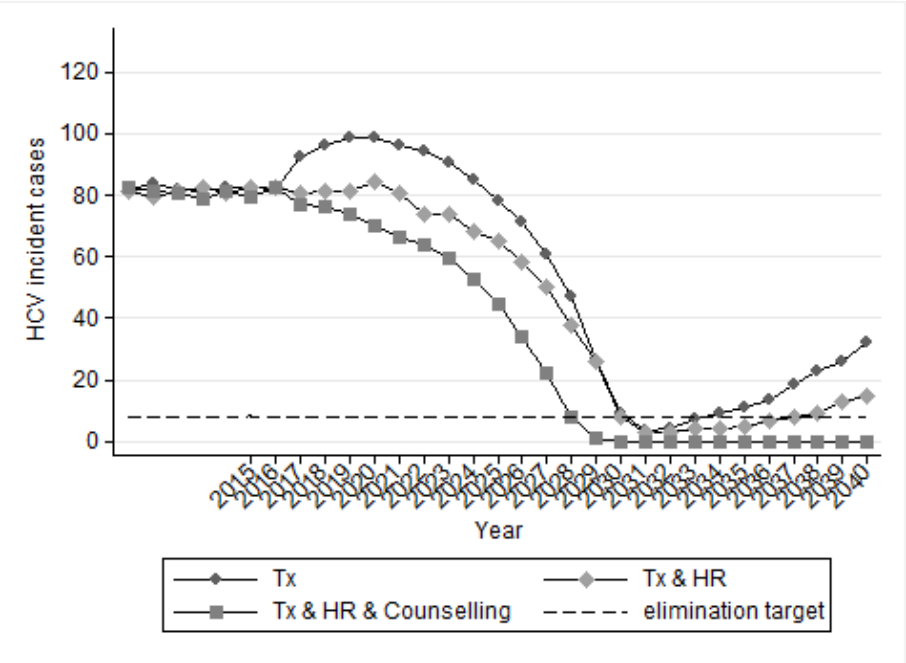
Σχήμα 9.5: Αποτελέσματα μοντέλου για την πορεία επιπολασμού και επίπτωσης Ηπατίτιδας θεωρώντας ότι δεν δίνονται θεραπείας μετά το 2030 (πληθυσμός με 40% επιπολασμό χρόνιας ηπατίτιδας C). Στον δεξιό άξονα, ο χρόνος μετά τα 25 χρόνια παρουσιάζεται ως 24+. Ο χρόνος παρουσιάζεται για το σενάριο όπου δίνεται μόνο αντιική θεραπεία. Παρουσιάζονται διάφορα σενάρια, ανάλογα με τις επικίνδυνες συμπεριφορές του πληθυσμού των ΧΕΝ. Tx: Παρέμβαση θεραπείας, HR: Αύξηση των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης, Counselling: παρεμβάσεις συμβουλευτικής

Α. 60% επιπολασμός με ΧΕΝ με μέτριες επικίνδυνες συμπεριφορές

Α1.Επιπολασμός

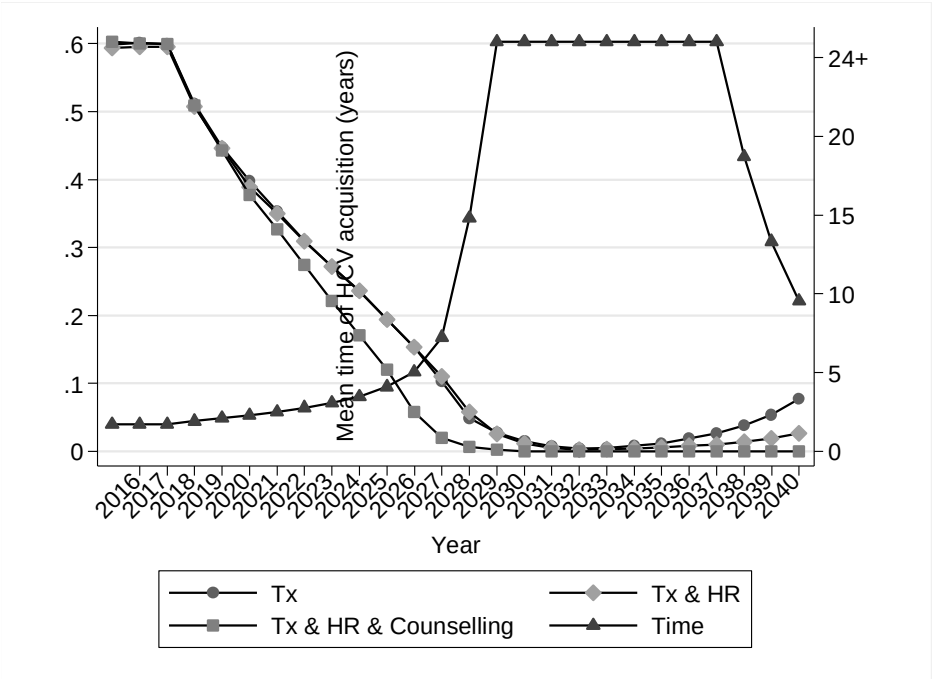


A2. Νέες λοιμώξεις Ηπατίτιδας C

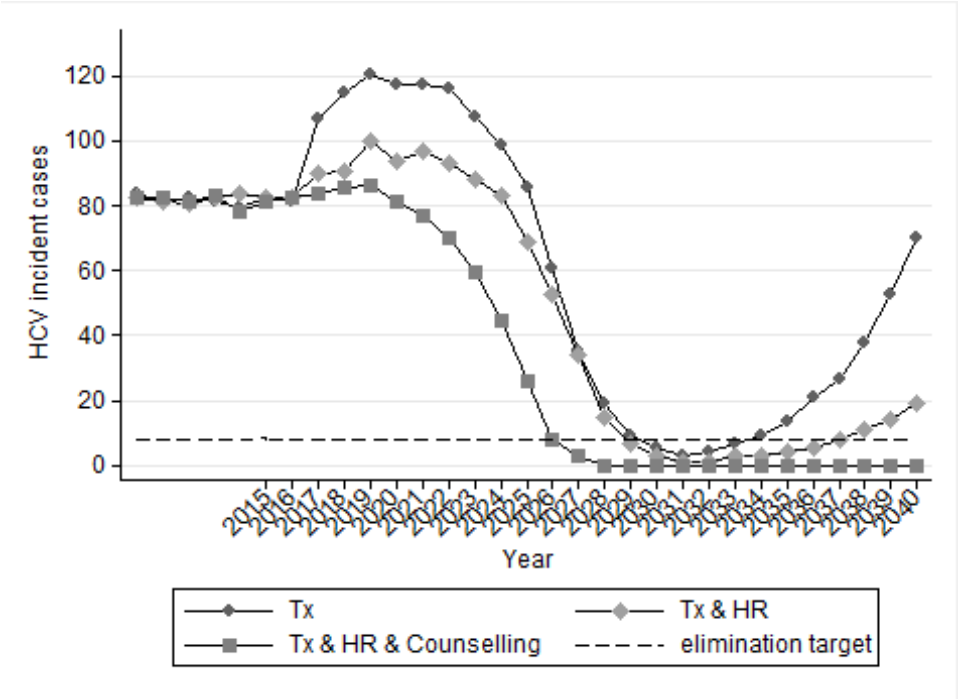


B. 60% επιπολασμός με ΧΕΝ με υψηλές επικίνδυνες συμπεριφορές

B1. Επιπολασμός Ηπατίτιδας C



B2. Νέες λοιμώξεις Ηπατίτιδας C



Ανάλυση ευαισθησίας

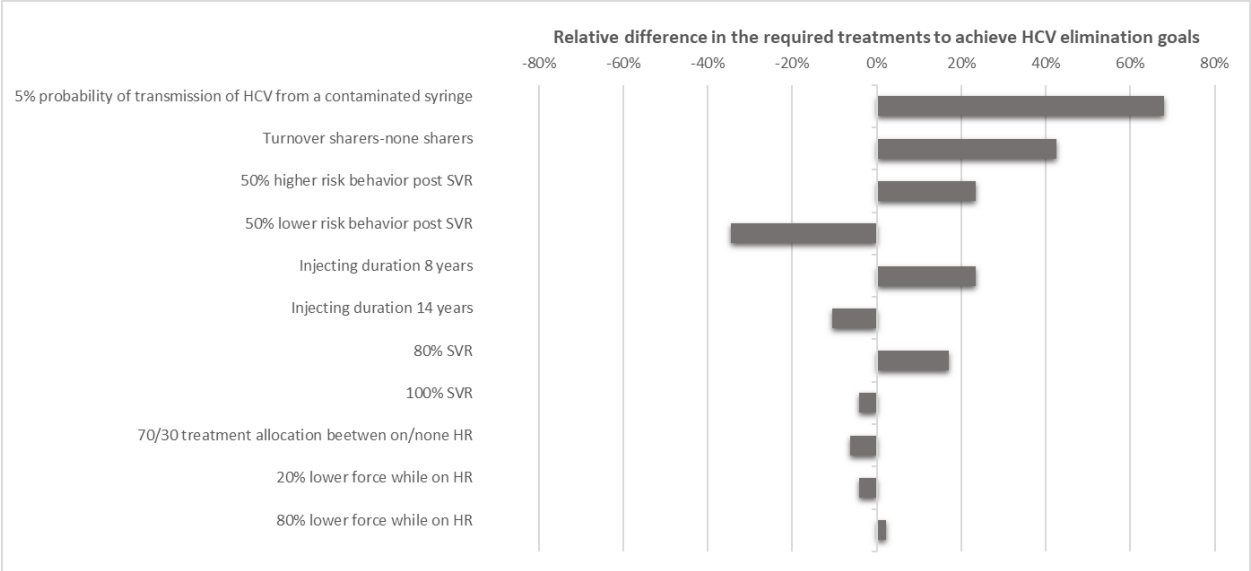
Η ανάλυση ευαισθησίας έδειξε ότι η διακύμανση στη διάρκεια της ενέσιμης χρήσης επηρεάζει τα αναγκαία ποσοστά θεραπείας που απαιτούνται για την εξάλειψη της νόσου. Συγκεκριμένα, κάτω από μικρότερη διάρκεια ενδοφλέβιας χρήσης (8 έτη αντί για 11 έτη), οι απαιτούμενες θεραπείες αυξάνονται κατά 22% σε σύγκριση με την βασική περίπτωση, ενώ για μεγαλύτερη διάρκεια (14 έτη αντί για 11 έτη) οι θεραπείες μειώνονται κατά 11%.

Πιθανή μεταβλητότητα των αναμενόμενων ποσοστών ιολογικής ανταπόκρισης ως συνέπεια μη συμμόρφωσης της θεραπείας επηρεάζει τον αριθμό των απαιτούμενων θεραπειών. Εάν τα ποσοστά ιολογικής ανταπόκρισης ήταν 80% (αντί για 90% -95%), οι απαιτούμενες θεραπείες αυξάνονται κατά 17%. Από την άλλη πλευρά, αν τα ποσοστά ιολογικής ανταπόκρισης ήταν 100%, οι θεραπείες θα μειώνονταν κατά 4,5% (Σχήμα 9.7)

Πιθανές αλλαγές στις συμπεριφορές κινδύνου μετά την επιτυχή θεραπεία επηρεάζουν επίσης τις προβλέψεις του μοντέλου. Συγκεκριμένα, εάν οι συμπεριφορές κινδύνου μειωθούν κατά το ήμισυ μετά τη θεραπεία, οι απαιτούμενες θεραπείες θα μειωθούν κατά 34% σε σύγκριση με την βασική περίπτωση (Σχήμα 9.7). Από την άλλη πλευρά, εάν οι συμπεριφορές κινδύνου αυξηθούν κατά 50% μετά από επιτυχή θεραπεία (π.χ. λόγω εφησυχασμού από την υψηλή αποτελεσματικότητα των DAAs), οι απαιτούμενες θεραπείες θα αυξηθούν κατά 22%. Οι πιθανές αλλαγές στις συμπεριφορές των χρηστών θα μπορούσαν να αυξήσουν τις απαιτούμενες

θεραπείες κατά 41% σε σύγκριση με την βασική περίπτωση. Υψηλότερη πιθανότητα μόλυνσης από κοινή χρήση με μολυσμένη σύριγγα (5% έναντι 1,8% ανά επαφή) θα αυξήσει τις απαιτούμενες θεραπείες κατά 69%.

Σχήμα 9.6: Αποτελέσματα της ανάλυσης ευαισθησίας που δείχνει τη σχετική διαφορά στον αναγκαίο αριθμό θεραπειών για την επίτευξη των στόχων εξάλειψης της HCV για διάφορες παραμέτρους του μοντέλου σε σύγκριση με τις τιμές παραμέτρων βάσης στον Πίνακα 9.1.



Κεφάλαιο 10. Συζήτηση

Η ταυτοποίηση του ιού της Ηπατίτιδας C, αν και πρόσφατη (133), έχει οδηγήσει σε σημαντικές εξελίξεις τόσο στην μελέτη της φυσικής ιστορίας του ιού (23, 26, 32, 121, 134) καθώς και στην θεραπευτική του αντιμετώπιση (85-87) . Παρόλο αυτά, η επιδημία της Ηπατίτιδας C εξακολουθεί να είναι σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας (2, 135). Αρκετοί είναι οι λόγοι που συμβαίνει αυτό. Κάποιοι από αυτούς είναι η απουσία προστατευτικού εμβολίου, η μεγάλη ασυμπτωματική περίοδος της λοίμωξης και η μέχρι πρότινος μέτρια αποτελεσματικότητα των διαθέσιμων θεραπευτικών σχημάτων. Πιο συγκεκριμένα, πριν από λίγα χρόνια, η συνήθης θεραπευτική αντιμετώπιση του ιού της Ηπατίτιδας C γινόταν με σχήματα που βασίζονταν σε ιντερφερόνη τα οποία επιτύγχαναν ποσοστά ιολογικής ανταπόκρισης περίπου στο 50-80% ανάλογα με τον γονότυπο του ιού. Τελευταία, οι νέες θεραπείες για την αντιμετώπιση της Ηπατίττιδας C επιτυγχάνουν ποσοστά ιολογικής ανταπόκρισης πάνω από 90% (85-87) με ελάχιστες έως και καθόλου παρενέργειες και πολύ μικρότερη διάρκεια θεραπείας. Η σημαντική πρόοδος που έχει επιτευχθεί στα θεραπευτικά σχήματα έχουν προσθέσει στην ατζέντα το θέμα της εξάλειψης της Ηπατίτιδας C παγκοσμίως μέχρι το 2030 (136).

Σκοπός της διατριβής ήταν να εξετάσει και να ποσοτικοποιήσει την επίδραση πιθανών παρεμβάσεων δημόσιας υγείας που μπορούν να οδηγήσουν στην εξάλειψη της Ηπατίτιδας C στην Ελλάδα τα επόμενα χρόνια. Αξίζει να σημειωθεί ότι αποτελέσματα της παρούσας διατριβής συμπεριλήφθηκαν στο Εθνικό Σχέδιο Δράσης για την εξάλειψη της ηπατίτιδας C στην Ελλάδα (137). Στη συνέχεια, ακολουθεί συζήτηση των κυρίων ευρημάτων της παρούσας διατριβής.

Προβλέψεις μελλοντικού φορτίου της νόσου στην Ελλάδα τα επόμενα χρόνια και οικονομική αξιολόγηση

Η Ελλάδα έχει ένα από τα υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού της χρόνιας Ηπατίτιδας C στην Ευρώπη και περίπου το 33% των χρόνιων μολυσμένων ασθενών βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο ίνωσης (≥F3) [7]. Επιπλέον, έχει έναν ηλικιωμένο μολυσμένο πληθυσμό σε σύγκριση με άλλες χώρες, που σημαίνει ότι η μέση εξέλιξη της ίνωσης του πληθυσμού είναι ταχεία και η πιθανότητα θνησιμότητας ή νοσηρότητας είναι υψηλή (44, 89, 138). Αυτά τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού των ασθενών καθώς και η μεγάλη διάρκεια της χρόνιας ηπατίτιδας C μέχρι την κίρρωση και το θάνατο εξηγούν το γεγονός ότι αν και ο επιπολασμός της Ηπατίτιδας C στην Ελλάδα μειώνεται (έφθασε στην κορύφωση του το 2005), η νοσηρότητα και η θνησιμότητα

προβλέπεται να αυξηθεί τα επόμενα χρόνια (41, 88). Ο κύριος λόγος της πτώσης του επιπολασμού στην Ελλάδα είναι η εξάλειψης της μετάδοσης του ιού μέσω μετάγγισης αίματος καθώς και η θνητότητα των ασθενών που βρίσκονται με προχωρημένο στάδιο ίνωσης.

Πριν μια δεκαετία ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (λόγω και των διαθέσιμων θεραπευτικών σχημάτων που είχαν μέτρια αποτελεσματικότητα) πρότεινε ως βέλτιστο τρόπο για να μειωθεί ο επιπολασμός της Ηπατίτιδας C την επέκταση των παρεμβάσεων μείωσης της βλάβης (136, 139) . Το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα διατριβή έδειξε ότι η επέκταση των παρεμβάσεων μείωσης της βλάβης, χωρίς την παράλληλη αύξηση της θεραπευτικής κάλυψης, δεν αναμένεται να έχει σημαντική επίδραση όσο αφορά τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα της νόσου στην Ελλάδα μέχρι το 2030. Αυτό το αποτέλεσμα είναι λογικό λόγω της αργής εξέλιξης της νόσου και του σύντομου χρονικού ορίζοντα που έχει θέσει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ως στόχο για την εξάλειψη, ώστε να γίνει εμφανής μια διαφορά στο φορτίο της νόσου. Αυτό το αποτέλεσμα δεν πρέπει να μεταφράζεται ότι οι παρεμβάσεις μείωσης βλάβης δεν είναι σημαντικές αλλά ότι, χωρίς το συνδυασμό τους με αύξηση της θεραπευτικής κάλυψης, δεν αναμένεται να προκαλέσουν αξιοσημείωτες αλλαγές στο φορτίο της νόσου βραχυπρόθεσμα. Επιπλέον, το μοντέλο δεν έδειξε σημαντικές μειώσεις ακόμα και όταν χρησιμοποιηθούν οι νέες θεραπείες χωρίς παράλληλη αύξηση της θεραπευτικής κάλυψης. Το αποτέλεσμα της χρήσης των νέων θεραπειών χωρίς αύξηση της θεραπευτικής κάλυψης θα οδηγήσει το φορτίου της νόσου το 2030στα επίπεδα του 2011.

Για να μειωθεί η νοσηρότητα και η θνησιμότητα της νόσου στην Ελλάδα θα πρέπει να υλοποιηθούν στρατηγικές που να εστιάζουν στην αύξηση της διάγνωσης και της θεραπευτικής κάλυψης. Είναι σημαντικό να γίνει αύξηση της διάγνωσης κυρίως στα άτομα με συμπεριφορές υψηλού κινδύνου. Όσο αφορά την αύξηση της θεραπευτικής κάλυψης, αν το κόστος των νέων θεραπειών αποτελούν εμπόδιο για την αύξηση της θεραπευτικής κάλυψης, τότε οι νέες θεραπείες θα μπορούσαν να επικεντρωθούν αρχικά σε ασθενείς με στάδιο ίνωσης μεγαλύτερο/ίσο από F3. Σύμφωνα με το αντίστοιχο σενάριο, αν οι θεραπείες επικεντρωθούν σε ασθενείς με στάδιο ίνωσης F3/F4, τα ποσοστά της μη αντιρροπούμενης κίρρωσης και των θανάτων που σχετίζονται με Ηπατίτιδα C θα μειωθούν κατά 30% και 20% το 2030 σε σχέση με το 2015, αντίστοιχα. Από τον Ιούλιο 2017, στην Ελλάδα το κριτήριο ένταξης στις νέες θεραπείας έχει μετατεθεί στο στάδιο ίνωσης F2.

Εφαρμόζοντας το σενάριο της εξάλειψης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας αναμένεται σημαντική μείωση στο φορτίο νοσηρότητας και θνησιμότητα μέχρι το 2030. Για την εφαρμογή της παραπάνω στρατηγικής θα πρέπει να γίνουν παρεμβάσεις αύξησης της θεραπευτικής κάλυψης παράλληλα με αύξηση των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης. Πιο συγκεκριμένα, για να επιτευχθεί ο στόχος της εξάλειψης θα πρέπει οι νέες μολύνσεις να μειωθούν στις 1.820 μέχρι το 2018, 1.270 μέχρι το 2020, 760 μέχρι το 2024 και 390 μέχρι το 2030. Λαμβάνοντας υπόψιν ότι οι περισσότεροι από τους ασθενείς δεν γνωρίζουν την ορολογική τους κατάσταση, χρειάζεται να πραγματοποιηθούν παρεμβάσεις ενημέρωσης/εξέτασης και διασύνδεσης στη θεραπεία. Μια πιθανή στρατηγική εξέτασης θα είναι να εξεταστούν οι ασθενείς με ηλικιακά κριτήρια καθώς στην Ελλάδα το 70% των HCV+ ασθενών έχει γεννηθεί ανάμεσα στο 1940 και 1970.

Για να επιτύχουμε το στόχο της μείωσης κατά 65% των θανάτων, οι θεραπείες αρχικά θα πρέπει να δοθούν κατά προτεραιότητα σε ασθενείς με προχωρημένη ίνωση ή ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Πιο συγκεκριμένα για να επιτευχθεί η εξάλειψη της Ηπατίτιδας C θα πρέπει να δοθούν 4.700 θεραπείες το 2017-2019, 6.800 το 2020-2022, 7.000 το 2023-2030. Αν εφαρμοστεί το σενάριο εξάλειψης, το φορτίο της νόσου θα μειωθεί σημαντικά τα επόμενα χρόνια. Πιο συγκεκριμένα, αναμένεται να παρατηρηθεί μια μείωση κατά 81.5%, 77.1%, 76.0%, 72.1%, 64.7% στον αριθμό των ασθενών με χρόνια Ηπατίτιδα C, της αντιρροπούμενης κίρρωσης, της μη αντιρροπούμενης κίρρωσης, του ηπατοκυτταρικού καρκίνου καθώς και των HCV σχετιζόμενων θανάτων το 2030 σε σχέση με τις αντίστοιχες εκτιμήσεις για το 2015.

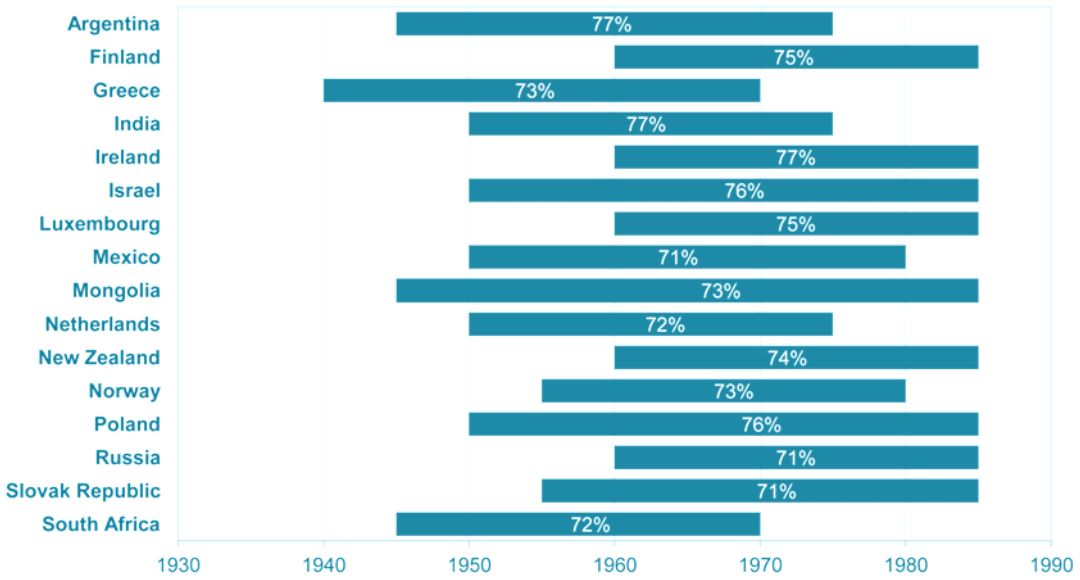
Όσον αφορά τις αποφευχθείσες περιπτώσεις, κάτω από το σενάριο εξάλειψης, θα έχουμε 15.425, 1.835 και 569 λιγότερες περιπτώσεις αντιρροπούμενης κίρρωσης, μη αντιρροπούμενης κίρρωσης και Ηπατοκυταρικού καρκίνου μέχρι το 2030, αντίστοιχα. Όσον αφορά τους θανάτους που σχετίζονται με το ήπαρ, σύμφωνα με τη στρατηγική της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας, θα αποφευχθούν 5.854 θάνατοι που σχετίζονται με την HCV μέχρι το 2030.

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι ο παραπάνω αριθμός θεραπειών αποτελεί μια πιθανή υλοποίηση του στόχου της εξάλειψης. Άλλες παραλλαγές μπορεί να οδηγήσουν σε παρόμοια αποτελέσματα. Το συγκεκριμένο σενάριο προοδευτικής αύξησης του αριθμού θεραπειών χρησιμοποιήθηκε δεδομένου ότι κρίθηκε πιο ρεαλιστικό μιας και στα επόμενα έτη αναμένεται να μειωθεί η τιμή των θεραπειών και να διευρυνθεί ο προσυμπτωματικός έλεγχος.

Εξάλειψη HCV με χρήση μαθηματικών μοντέλων σε άλλες χώρες

Το παρόν μαθηματικό μοντέλο έχει χρησιμοποιηθεί και σε πολλές άλλες χώρες βιβλιογραφια. Αρκετοί είναι οι παράγοντες που επηρεάζουν την επιλογή της βέλτιστης αντιμετώπισης της επιδημίας της Ηπατίτιδας C στην εκάστοτε χώρα. Ένας από τους πιο σημαντικούς, είναι η ηλικιακή κατανομή του μολυσμένου πληθυσμού της χώρας. Όσο ηλικιακά μεγαλύτερος είναι ο μολυσμένος πληθυσμός της χώρας, τόσο μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών θα βρίσκεται σε πιο προχωρημένο στάδιο ίνωσης. Για παράδειγμα στην Ελλάδα και στην Σαουδική Αραβία, όπου ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών είναι ήδη σε προχωρημένο στάδιο ίνωσης, μια εμπροσθοβαρή πολιτική εξάλειψη με αρκετές θεραπείες αρχικά θα ήταν η ιδανική. Αντίθετα σε χώρες όπως Νορβηγία ή το Λουξεμβούργο, όπου τα ποσοστά ασθενών με προχωρημένη ίνωση είναι μικρά, δεν είναι απαραίτητη μια σημαντική αύξηση της θεραπευτικής κάλυψης από τα πρώτα έτη (Σχήμα 10.1).

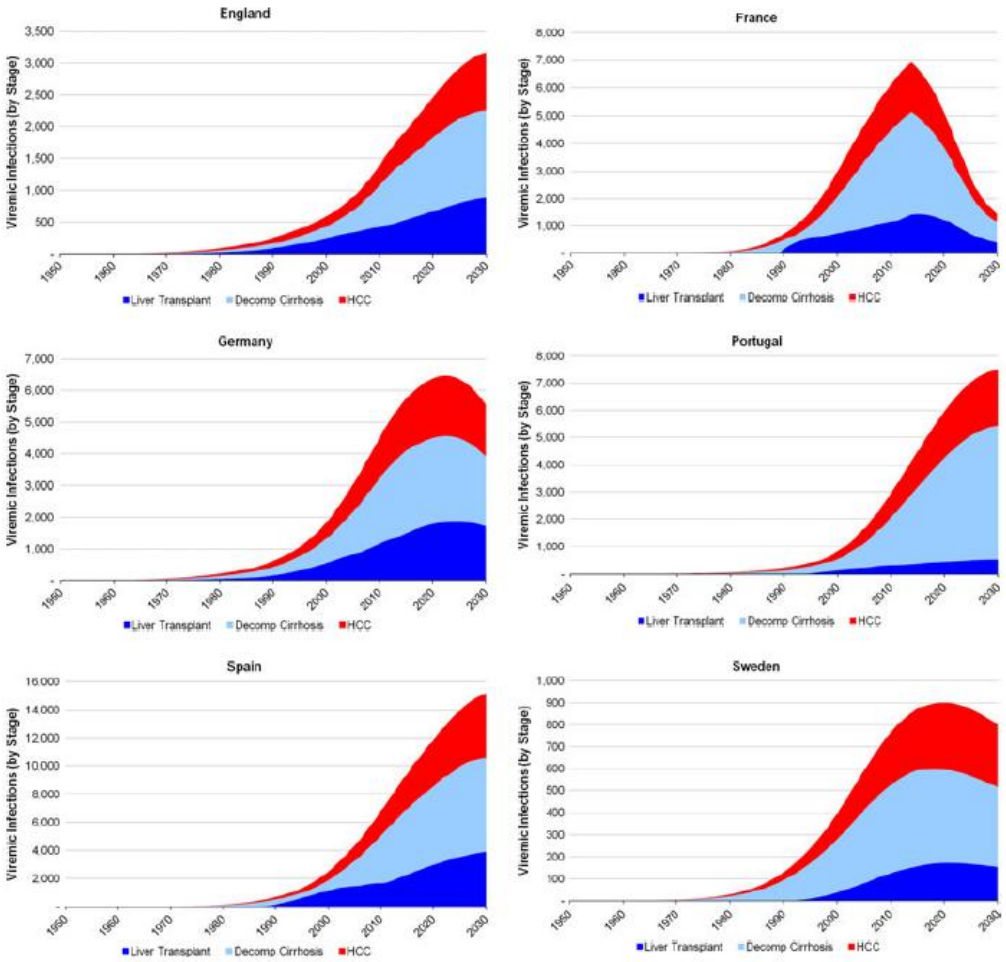
Σχήμα 10.1: Ηλικιακή κατανομή πληθυσμού χρόνιας ηπατίτιδας C σε διάφορες χώρες (45).



Στις πιο πολλές χώρες αναμένεται αύξηση του φορτίου της νόσου τα επόμενα έτη αν δεν χρησιμοποιηθούν οι νέες θεραπείας. Όμως υπάρχουν και χώρες που προβλέπεται να έχουν πτωτικές τάσεις τόσο στον επιπολασμό όσο και στο φορτίο της νόσου τα επόμενα χρόνια. Δύο είναι οι σημαντικοί λόγοι για το παραπάνω αποτέλεσμα. Χώρες όπως η Ολλανδία και η Γαλλία

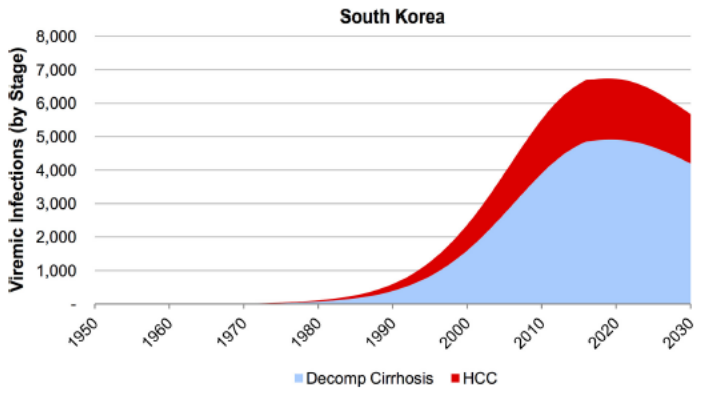
αναμένεται να έχουν πτωτικές τάσεις λόγο των υψηλών ποσοστών διάγνωσης και θεραπευτικής κάλυψης που υπάρχουν.

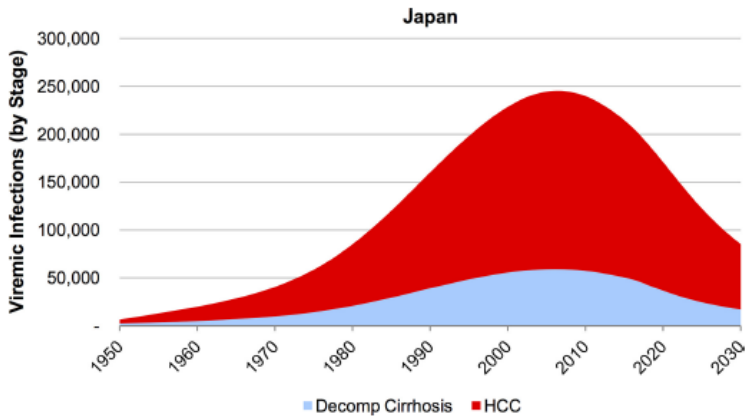
Σχήμα 10.2: Εκτιμήσεις για μελλοντικό φορτίο νοσηρότητας σε διάφορες χώρες (82)



Αντίθετα χώρες όπως η Ιαπωνία και Νότια Κορέα αναμένεται να έχουν και αυτές πτωτικές τάσεις λόγω της παλαιότητας της επιδημίας και ότι αυτή έχει ήδη φτάσει στο αποκορύφωμα της.

Σχήμα 10.3: Εκτιμήσεις για μελλοντικό φορτίο νοσηρότητας σε διάφορες χώρες (140)





Οικονομική αξιολόγηση

Κάθε προτεινόμενη παρέμβαση δημόσιας υγείας είναι σημαντικό να ακολουθείται και από μια οικονομική ανάλυση της παρέμβασης. Στην Ελλάδα αυτό είναι ακόμα πιο επιτακτικό καθώς η χώρα εκτός από την σημαντική επιδημία της Ηπατίτιδας C έχει να αντιμετωπίσει και μια σημαντική οικονομική κρίση η οποία έχει οδηγήσει σε μείωση κατά 22% του εγχώριου ακαθάριστου προϊόντος όπως επίσης και πτώση της χρηματοδότησης για την υγεία κατά 50%. σε σχέση με το 2008 (141).

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης δείχνουν ότι ενώ ο συνολικός επιπολασμός της Ηπατίτιδας C στην Ελλάδα αναμένεται να μειωθεί, η επιβάρυνση της νόσου που σχετίζεται με την νόσο και το σχετικό κόστος αναμένεται να αυξηθούν. Παρόμοιες τάσεις στην διαχρονική πορεία του κόστους έχουν παρατηρηθεί στην πλειονότητα των ευρωπαϊκών χωρών καθώς και στις Ηνωμένες

Πολιτείες της Αμερικής, όπου η μεγιστοποίηση του κόστους που προκαλείται από τη νόσο παρουσιάζεται 20 περίπου χρόνια μετά την αύξηση του επιπολασμού. Να σημειωθεί ότι εκτιμάται πως ο μέγιστος επιπολασμός στην Ελλάδα παρατηρήθηκε το 2005 (42, 44, 82, 91, 92, 138, 142, 143).

Στην Ελλάδα υπάρχει ένα σημαντικό ποσοστό υποδιάγνωσης. Από όλους τους ασθενείς μόνο ένα 22% γνωρίζει ότι έχει μολυνθεί από τον ιό (38). Αυτό σημαίνει ότι για να επιτύχουμε τον στόχο της εξάλειψης της νόσου μέχρι το 2030 χρειάζεται να υλοποιηθούν προγράμματ προσυμπτωματικού ελέγχου. Το τρέχον κόστος της εξέτασης για τον ιό της Ηπατίτιδας C (αντίσωμα) στην Ελλάδα είναι περίπου 10 € ανά δοκιμασία. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του Παγκόσμιού Οργανισμού Υγείας για την ανίχνευση νέων ασθενών με Ηπατίτιδας C προτείνουν σε χώρες στις οποίες η μετάδοση της Ηπατίτιδας C έχει πραγματοποιηθεί μέσω υγειονομικής περίθαλψης να πραγματοποιήσουν προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου σε άτομα που έχουν γεννηθεί σε συγκεκριμένο εύρος ετών (birth cohort screening) (144). Στην Ελλάδα, εκτιμάται ότι η πλειοψηφία των μολυσμένων ασθενών γεννήθηκε από το 1945 έως το 1970 Ο επιπολασμός σε αυτή την ομάδα στόχου εκτιμάται 2% (41), που σημαίνει ότι 1 στα 50 άτομα έχουν μολυνθεί με Ηπατίτιδα C. Έτσι είναι αναγκαίο να εφαρμοστούν επικαιροποιημένες συστάσεις για την εξέταση του γενικού πληθυσμού για Ηπατίτιδα C για να διαγνωστούν ασθενείς που δεν γνωρίζουν την ιολογική τους κατάσταση.

Όσο αφορά τα αθροιστικά άμεσα κόστη του σεναρίου εξάλειψης παρόλο που είναι υψηλότερα από το βασικό σενάριο, λαμβάνοντας υπόψη τα έμμεσα κόστη που προκαλούνται από την ασθένεια, το σενάριο της εξάλειψης γίνεται φθηνότερο. Επιπλέον τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι το έμμεσο κόστος της Ηπατίτιδα C που σχετίζεται με την απώλεια παραγωγικότητας ή με τον πρόωρο θάνατο αποτελεί σημαντικό κομμάτι του κόστους και είναι σχεδόν συγκρίσιμο με το αντίστοιχο άμεσο κόστος της ασθένειας. Αντίστοιχα ευρήματα έχουν δειχθεί και σε άλλες χώρες (91, 92).

Τα αποτελέσματα υπογραμμίζουν ότι στρατηγικές χαμηλής θεραπευτικής κάλυψης είναι δαπανηρές και αναποτελεσματικές όσο αφορά την δημόσια υγεία. Ο λόγος είναι ότι όταν θεραπεύουμε λίγους ασθενείς και αφήνουμε ένα σημαντικό ποσοστό να προχωρήσει σε μεταγενέστερα στάδια, τότε τα χρήματα που κερδίζουμε από τη θεραπεία καταβάλλονται τα επόμενα χρόνια σε δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης (για να θεραπεύσουν τα αυξημένα ποσοστά επιπλοκών της νόσου) και έμμεσο κόστος. Αντίθετα, το σενάριο εξάλειψης που

διερευνήθηκε στην παρούσα ανάλυση είναι μια αποτελεσματική στρατηγική καθώς περιορίζει το μετέπειτα υψηλό κόστος των επιπλοκών της νόσου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το σενάριο της εξάλειψης είναι μια εξαιρετικά αποδοτική παρέμβαση, όπου το κόστος για κάθε κερδισμένο DALY είναι μόλις 8.000€. Είναι σημαντικό όμως να υπογραμμιστεί ότι για να εξαλείψουμε την Ηπατίτιδα C τα κόστη θα είναι εμπροσθοβαρή, δηλαδή θα πρέπει να δοθούν αρκετά χρήματα για θεραπείες αρχικά ώστε να εξοικονομηθούν χρήματα αργότερα από την αποφυγή των κοστοβόρων επιπλοκών της Ηπατίτιδας C.

Μειονεκτήματα του μοντέλου για την πρόβλεψη του φορτίου νοσηρότητας και θνησιμότητας που σχετίζεται με την ηπατίτιδα C στον πληθυσμό της Ελλάδας

Το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε έχει κάποιους περιορισμούς που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Πρώτον, το μοντέλο δεν διαχωρίζει τις επαναμολύνσεις και τις αρχικές μολύνσεις. Επίσης, άλλο μειονέκτημα του μοντέλου είναι ότι η επίπτωση δεν σχετίζεται με τον επιπολασμό (όσο πέφτει ο επιπολασμός πέφτει και η επίπτωση) και έτσι το μοντέλο δεν λαμβάνει υπόψη την επίδραση που έχει η θεραπεία ως πρόληψη. Αυτό μας οδηγεί σε πιο συντηρητικές εκτιμήσεις όσο αφορά την επίδραση της θεραπείας. Μειονέκτημα είναι επίσης το γεγονός ότι στο μοντέλο θεωρούμε ότι όλες οι παρεμβάσεις εφαρμόζονται αμέσως. Στην πραγματικότητα οι προτεινόμενες παρεμβάσεις χρειάζονται κάποιο χρόνο ώστε να υλοποιηθούν.

Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της ανάλυσης υποστηρίζουν ότι υλοποιώντας μόνο στρατηγικές μείωσης της βλάβης ή χρησιμοποιώντας τις καινούργιες θεραπείες χωρίς να αυξήσουμε τη θεραπευτική κάλυψη δεν αναμένεται να επιτευχθεί σημαντική μείωση στο φορτίο της νόσου στα επόμενα 15 χρόνια. Δίνοντας στοχευόμενη θεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο ίνωσης έχει καλύτερα αποτελέσματα από μη στοχευόμενες στρατηγικές θεραπείας. Βελτιώνοντας την κάλυψη στα προγράμματα μείωσης της βλάβης και αυξάνοντας την θεραπευτική κάλυψη μπορούμε να πετύχουμε το στόχο της εξάλειψης της Ηπατίτιδα C στην Ελλάδα μέχρι το 2030. Τέλος, ότι η στρατηγική εξάλειψης έχει πολύ καλή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας.

Εξάλειψη της Ηπατίτιδας C στους χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών

Στον αναπτυγμένο κόσμο, ο πιο κοινός τρόπος μόλυνσης με Ηπατίτιδα C είναι μέσω της χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών (33, 34). Υπολογίζεται ότι περίπου 10 εκατομμύρια χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών έχουν μολυνθεί με τον ιό παγκοσμίως (145). Οι στρατηγικές μείωσης βλάβης, όπως προγράμματα υποκατάστασης με οπιοειδή ή προγράμματα ανταλλαγής συρίγγων, χρησιμοποιούνται συχνά για να παρεμποδιστεί η εξάπλωση της νόσου ανάμεσα στους χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών. Εμπειρικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι παραπάνω παρεμβάσεις μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο μόλυνσης μέχρι και 80% (106, 132), όμως μελέτες μαθηματικής μοντελοποίησης έχουν δείξει ότι οι παραπάνω παρεμβάσεις από μόνες τους, χωρίς τον συνδυασμό θεραπείας, δεν θα αποφέρουν σημαντικά αποτελέσματα στη μείωση του επιπολασμού και του φορτίου της νόσου(41, 77, 112, 146, 147).

Χρησιμοποιώντας μαθηματικά μοντέλα στον πληθυσμό των χρηστών έχει δειχθεί ότι η χορήγηση θεραπείας για τη χρόνια ηπατίτιδα C είναι μια αποτελεσματική παρέμβαση όπως επίσης, ότι έχει πολύ καλή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας (127-130, 148, 149). Πριν το 2002, οι κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπεία της Ηπατίτιδας C απέκλειαν τους χρήστες, λόγω ανησυχιών όσον αφορά τη συμμόρφωση στην αντι-ιική θεραπεία και την πιθανότητα επαναμόλυνσης (150). Πρόσφατες μελέτες όμως, έχουν δείξει ότι οι χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών πετυχαίνουν παρόμοια ποσοστά μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς και η πιθανότητα επαναμόλυνσης είναι σχετικά μικρή (περίπου 1%-5% το χρόνο) (151-153). Για αυτό το λόγο, οι ανανεωμένες Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν οι νέες θεραπείες να δίνονται κατά προτεραιότητα σε χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών για την αποτροπή του κίνδυνου μετάδοσης (154). Σκοπός της παρούσας ανάλυσης ήταν να ποσοτικοποιηθεί η επίδραση συνδυασμένων παρεμβάσεων με στόχο την εξάλειψη της Ηπατίτιδας C στους χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών στην Ελλάδα.

Η ανάλυση έδειξε ότι η εξάλειψη της Ηπατίτιδα C ανάμεσα στους χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών της Αθήνας είναι δυνατή χρησιμοποιώντας συνδυασμένες στρατηγικές πρόληψης, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν αύξησης της θεραπευτής κάλυψης όσο και αύξηση των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης. Με αυτό τον τρόπο, το όφελος μεγιστοποιείται καθώς τα προγράμματα μείωσης βλάβης μειώνουν κυρίως την επίπτωση ενώ η θεραπεία τον επιπολασμό και έμμεσα την επίπτωση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η εξάλειψη της νόσου μέχρι το 2030, που είναι και ο στόχος του Παγκόσμιού Οργανισμού Υγείας (139), είναι δυνατή αν δοθεί θεραπεία σε περίπου 664 χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών το χρόνο με ταυτόχρονη μέτρια αύξηση των

προγραμμάτων μείωσης βλάβης. Επίσης εκτιμήθηκε ότι η εξάλειψη της νόσου είναι δυνατή στα επόμενα 4-5 χρόνια αν δοθεί θεραπεία σε παραπάνω από 1370 χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών/έτος.

Στα σενάρια που εξετάστηκαν θεωρούμε ότι παράλληλα με την αύξηση της θεραπευτικής κάλυψης υπάρχει και μια ετήσια αύξηση στα προγράμματα μείωσης της βλάβης κατά 2%/έτος. Αυτό σε περίοδο οικονομικής κρίσης μπορεί να φαίνεται ανέφικτο ή υπερβολικό αλλά ήδη τα πρώτα χρόνια της κρίσης είχαμε μια σημαντική αύξηση κατά 50% των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης (από 7 σύριγγες ανά ΧΕΝ ανά έτος το 2008 σε 45 σύριγγες ανά ΧΕΝ ανά έτος το 2011) (155).

Στο μοντέλο υπάρχει η παραδοχή ότι η πιθανότητα επαναμόλυνσης είναι αντίστοιχη με την αρχική, δηλαδή υποθέτουμε ότι δεν υπάρχει αλλαγή στην συμπεριφορά των χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών μετά από πετυχημένη θεραπεία. Αυτή η παραδοχή έχει γίνει επίσης και από πλήθος άλλων μελετών (108, 111, 128, 129, 147, 148). Επιπλέον οι Page et al (156) παρατήρησαν ότι η πιθανότητα επαναμόλυνσης ήταν σχεδόν ίδια με την πιθανότητα αρχικής μόλυνσης.

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης ήταν αντίστοιχα και με αυτά από άλλες αναλύσεις, που έδειξαν ότι συνδυασμένες παρεμβάσεις μπορούν να πετύχουν σημαντικές αυξήσεις στον επιπολασμό και την επίπτωση της Ηπατίτιδας C Είναι ενδιαφέρον ότι η ανάλυσή μας επικεντρώθηκε σε ένα επιπολασμό χρόνιας Ηπατίτιδας C της τάξης του 64%, ο οποίος είναι μεγαλύτερος από τον επιπολασμό που έχει εξεταστεί προηγούμενος στη βιβλιογραφία (127). Στα αποτελέσματα της ανάλυσης τονίστηκε η σημαντική συνεισφορά των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης στην στρατηγική εξάλειψης της Ηπατίτιδας C στους χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών.

Μειονεκτήματα μοντέλου

Το παρόν μοντέλο έχει κάποιους περιορισμούς που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Πρώτον, το μοντέλο αγνοεί την επίδραση των κοινωνικών δικτύων στη μετάδοση της Ηπατίτιδας C και υποθέτει ότι ο πληθυσμός είναι πλήρως αναμεμειγμένος, δηλαδή όλοι οι χρήστες έχουν ίδια πιθανότητα να έρθουν σε επαφή με οποιονδήποτε χρήστη. Αυτή η υπόθεση μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση της προβλεπόμενης μείωσης του επιπολασμού (157).

Δεύτερον, το μοντέλο δεν έλαβε υπόψη τα υψηλά ποσοστά συλλοίμωξης HIV στον πληθυσμό των χρηστών της Αθήνας (98). Παρόλ' αυτά η επίδραση της συλλοίμωξης με HIV δεν αναμένεται να έχει επηρεάσει σημαντικά τα αποτελέσματά μας καθώς οι χρήστες με συλλοίμωξη έχουν ταυτόσημα ποσοστά ιολογικής ανταπόκρισης με τους χρήστες που δεν έχουν συλλοίμωξη (158).

Ένας τρίτος περιορισμός είναι ότι το μοντέλο δεν λαμβάνει υπόψη ζητήματα που σχετίζονται με το πρόβλημα της υποδιάγνωσης της Ηπατίτιδας C. Είναι σημαντικό ότι ένα σημαντικό ποσοστό των ΧΕΝ παραμένουν αδιάγνωστοι, οπότε η επιτυχία της εξάλειψης βασίζεται στην επιτυχία της εύρεσης νέων αδιάγνωστών χρηστών και στη συνέχεια της διασύνδεσή τους σε θεραπεία. Τα υπάρχοντα κριτήρια ίνωσης (F2 και πάνω) για την έναρξη θεραπείας αποτελούν ένα επιπλέον φραγμό για την επίτευξη του αναγκαίου αριθμού ΧΕΝ που πρέπει να λάβει θεραπεία ώστε να επιτευχθεί εξαλειψη,

Τέλος το υψηλό κόστος της αντιιικής αγωγής είναι σήμερα ένα σημαντικό εμπόδιο για την αύξηση της κάλυψης της θεραπείας στους χρήστες. Σε αυτήν την ανάλυση το θέμα του υψηλού κόστους των αντιιικών φαρμάκων δεν αντιμετωπίστηκε λόγω της σημαντικής αβεβαιότητας που υπάρχει στις εκτιμήσεις του κόστους, καθώς πρόσφατα ξεκίνησαν στην Ελλάδα προσπάθειες για την διαπραγματεύσεις τιμών για τα DAA, οι οποίες αναμένονται να μειωθούν στο εγγύς μέλλον.

Σχεδιασμός βιώσιμων στρατηγικών εξάλειψης στους χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών μετά την εξάλειψη της Ηπατίτιδας C

Η εξάλειψη ορίζεται ως η μείωση της επίπτωσης της λοίμωξης σε σχεδόν μηδενικά επίπεδα σε μια καθορισμένη γεωγραφική περιοχή ως αποτέλεσμα σκόπιμων προσπαθειών, αλλά απαιτεί την ύπαρξη συνεχών μέτρων για την αποτροπή της αποκατάστασης της μετάδοσης. Η εξάλειψη της Ηπατίτιδας C είναι μια δαπανηρή επένδυση -αλλά ταυτόχρονα και μια οικονομικά αποδοτική επένδυση (92, 113-115) - οπότε οι στρατηγικές πρέπει να επικεντρωθούν όχι μόνο στην εξάλειψη της ασθένειας αλλά και στην πρόληψη της αναζωπύρωσης της νόσου.

Είναι σημαντικό ότι μειώνοντας τον επιπολασμό της νόσου μειώνεται και ο μέσος χρόνος μέχρι την μόλυνση από την Ηπατίτιδας C. Ένας δείκτης της επιτυχίας της στρατηγικής εξάλειψης μπορεί να είναι η αύξηση του μέσου χρόνου από την έναρξη της χρήσης μέχρι την μόλυνση να είναι μεγαλύτερός από τη μέση διάρκεια ενέσιμης χρήσης των χρηστών. Τα αποτελέσματά μας τόνισαν ότι χρησιμοποιώντας συνδυασμένες παρεμβάσεις για την εξάλειψη της Ηπατίτιδας C, τα οφέλη μεγιστοποιούνται καθώς τα προγράμματα μείωσης της βλάβης μειώνουν άμεσα την επίπτωση

ενώ η αντιική θεραπεία μειώνει άμεσα τον επιπολασμό - και έμμεσα και την επίπτωση - της μόλυνσης από Ηπατίτιδας C.

Το μοντέλο έδειξε ότι η εξάλειψη της Ηπατίτιδας C απαιτεί αύξηση της θεραπευτικής κάλυψης παράλληλα με σημαντικές βελτιώσεις στην πρωτογενή πρόληψη. Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματά μας υπογραμμίζουν ότι οι απαιτούμενες θεραπείες για την επίτευξη της εξάλειψης βασίζονται σε μεγάλο βαθμό στον αρχικό επιπολασμό της Ηπατίτιδας C καθώς και στη δομή του πληθυσμού. Είναι πιο δύσκολο να εξαλειφθεί η ασθένεια σε ένα περιβάλλον όπου ένα μικρό ποσοστό του πληθυσμού έχει υψηλό επιπολασμό επικίνδυνων συμπεριφορών σε σύγκριση με ένα περιβάλλον όπου ένα υψηλότερο ποσοστό του πληθυσμού έχει χαμηλό επιπολασμό επικίνδυνων συμπεριφορών, καθώς στο πρώτο περιβάλλον η ασθένεια εξαπλώνεται πιο γρήγορα σε σύγκριση με το δεύτερο για δεδομένο επιπολασμό. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να εξετάζουμε τις επικίνδυνες συμπεριφορές του πληθυσμού μας πριν εφαρμόσουμε μια στρατηγική εξάλειψης της Ηπατίτιδας C.

Τα προγράμματα μείωσης της βλάβης διαδραματίζουν ζωτικό ρόλο στο στόχο εξάλειψης της Ηπατίτιδας C. Πρώτον, μειώνουν την επίπτωση όσο και τα ποσοστά επαναμόλυνσης μετά από επιτυχείς θεραπείες και συνεπώς τις απαιτούμενες θεραπείες για την εξάλειψη της Ηπατίτιδας C. Έχουμε δείξει ότι η επίδραση των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης είναι πιο έντονη κάτω από υψηλό επιπολασμό. Δεύτερον, τα προγράμματα μείωσης της βλάβης είναι μια παρέμβαση που θα μπορούσε να διατηρήσει τα αποτελέσματα της θεραπείας και να αποτρέψει την επάνοδο της νόσου μετά το 2030. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι κάτω από συνθήκες υψηλού επιπολασμού, η εξάλειψη δεν είναι βιώσιμη και είναι εφικτή μόνο υπό συνδυασμένες παρεμβάσεις θεραπείας και πρόληψης. Τρίτον, τα προγράμματα μείωσης της βλάβης θα μπορούσαν να έχουν πιθανό ρόλο στην διάγνωση νέων περιπτώσεων και να χρησιμεύσουν ως σημείο πρόσβασης στην εκπαίδευση και την παροχή συμβουλών για την Ηπατίτιδας C. Τα αποτελέσματά των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης μπορούν να ενταθούν με ψυχοκοινωνικές / συμβουλευτικές παρεμβάσεις που αποσκοπούν στη μείωση των επικίνδυνων συμπεριφορών (πχ. κοινή χρήση σύριγγας) (110, 112). Όλα τα παραπάνω υπογραμμίζουν ότι οι στρατηγικές εξάλειψης της Ηπατίτιδας C θα πρέπει να βασίζονται στα υπάρχοντα προγράμματα μείωσης της βλάβης και να υποστηρίζουν την επέκταση αυτών σε χώρες που δεν έχουν αυτές τις υπηρεσίες.

Στην ανάλυσή μας, υποθέσαμε ότι οι θεραπείες θα σταματήσουν μετά την εξάλειψη της νόσου το 2030. Αυτή η υπόθεση/σενάριο χρησιμοποιήθηκε για να τονιστεί ότι χωρίς την ταυτόχρονη

επέκταση των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης, η επιδημία μπορεί να ανακάμψει. Πιθανοί λόγοι που μπορεί να οδηγήσουν στη μείωση της θεραπευτικής κάλυψης μπορεί να είναι η δυσκολία εύρεσης των τελευταίων μολυσμένων ατόμων, πιθανή αλλαγή προτεραιοτήτων για την δημόσια υγεία ή και εφησυχασμού μετά την επίτευξη των στόχων της εξάλειψης της HCV.

Η πιθανή επαναμόλυνση των χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών αποτελεί σημαντικό φραγμό στην προσπάθεια εξάλειψης της Ηπατίτιδας C (159, 160). Μια πρόσφατη μελέτη (160) έδειξε ότι τα ποσοστά επαναλοίμωξης είναι αντίστοιχα με τα ποσοστά της αρχικής μόλυνσης. Επομένως, σε περιβάλλοντα όπου η επίπτωση της Ηπατίτιδας C είναι μικρή, τότε και ο κίνδυνος της επαναλοίμωξης είναι και αυτός μικρός. Αντίστοιχα σε μέρη όπου η επίπτωση της Ηπατίτιδας C είναι υψηλή, τότε και η πιθανότητα επαναμόλυνσης είναι υψηλή. Τα παραπάνω αποτελέσματα αποτελούν μια ένδειξη ότι δεν υπάρχει αλλαγή στην συμπεριφορά των χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών ακόμα και μετά από επιτυχημένη θεραπεία. Στην ανάλυσή μας υποθέσαμε , όπως και άλλες αντίστοιχες μελέτες (108, 112, 129-131, 160), ότι ο κίνδυνος επαναμόλυνσης ήταν ίσος με τον κίνδυνο αρχικής μόλυνσης. Είναι σημαντικό ότι η χαμηλή ή μέτρια κάλυψη της θεραπείας δεν θα έχει σημαντικά αποτελέσματα στην μείωση του επιπολασμού. Όταν χρησιμοποιούμε προγράμματα με χαμηλή θεραπευτική κάλυψη, χωρίς να εφαρμόσουμε πρόσθετες παρεμβάσεις, ο επίνοσος πληθυσμός θα αυξηθεί χωρίς προηγουμένως να έχει μειωθεί σημαντικά ο επιπολασμός της νόσου και για αυτό αναμένεται να παρατηρηθεί πρόσκαιρη αύξηση της επίπτωσης λόγω πιθανών επαναμολύνσεων. Παρόλ' αυτά, η ύπαρξη επαναλοιμώξεων τα αρχικά έτη της παρέμβασης είναι αναμενόμενη καθώς αυτό αποτελεί ένδειξη ότι η θεραπεία απευθύνεται σε ενεργούς χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών που είναι και ο στόχος της παρέμβασης.

Βασική παραδοχή/ μειονέκτημα του μοντέλου

Η βασική παραδοχή του μοντέλου είναι ότι λόγω έλλειψης ακριβών δεδομένων σχετικά με τις συμπεριφορές κίνδυνου των ΧΕΝ υποθέσαμε ότι οι ΧΕΝ δεν αλλάζουν συμπεριφορά κατά τη διάρκεια των προσομοιώσεών μας. Υποθέσαμε δηλαδή ότι ένας ΧΕΝ που μοιράζεται σύριγγες, διατηρεί αυτή τη συμπεριφορά.

Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, η ανάλυση έδειξε ότι η Ηπατίτιδα C στους χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών μπορεί να εξαλειφθεί ακόμη και σε πληθυσμό με υψηλό επιπολασμό. Χρησιμοποιώντας

συνδυασμένες στρατηγικές (θεραπείες και προγράμματα μείωσης της βλάβης) οι απαραίτητες θεραπείες για την εξάλειψη μειώνονται.

Η επίδραση της ηλικίας στον ρυθμό εξέλιξης της ίνωσης

Το προφίλ των ασθενών με Ηπατίτιδα C στην Ευρώπη αλλάζει, καθώς αυξάνει η μέση ηλικία των ασθενών, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται σημαντικά νέα προβλήματα στη διαχείριση της Ηπατίτιδας C. Στην Ευρώπη, η μέση ηλικία των ασθενών το 2016 είναι τα 54 έτη, που σημαίνει ότι υπάρχει ένας πληθυσμός που πρόκειται να αντιμετωπίσει μια σημαντική αύξηση των ποσοστών της εξέλιξης της ίνωσης, υψηλότερα ποσοστά κίρρωσης και θνησιμότητας (44) (82). Αυτά τα φαινόμενα θα είναι ακόμα πιο σημαντικά σε χώρες όπως η Ελλάδα, η Νορβηγία ή η Δανία, όπου η μέση ηλικία των ασθενών είναι ήδη υψηλή.

Στην ανάλυση υπολογίστηκαν εκτιμήσεις για το διάμεσο χρόνο από το ένα στάδιο της ίνωσης στο άλλο. Τα αποτελέσματα μας έδειξαν ότι η 5-ετής πιθανότητα εμφάνισης κίρρωσης από το F2 κυμαίνεται από 2,1% μέχρι 38,1% και από το F3 στην κίρρωση από 26,0% μέχρι 39.6% για ασθενείς 30 και 60 χρονών, αντίστοιχα. Από τα παραπάνω γίνεται εμφανές ότι αύξηση της ηλικίας μειώνει την διαφορά όσο αφορά τον χρόνο μετάβασης από το F2 στην κίρρωση σε σχέση με το χρόνο από το F3 στην κίρρωση. Επιπλέον η 10-ετής πιθανότητα μετάβασης ενός ασθενή 30 ετών από το F3 είναι παρόμοια με την 10-ετή πιθανότητα ενός ασθενή 60 ετών από το F2. Έτσι η γήρανση του μολυσμένου πληθυσμού μπορεί να επιφέρει αλλαγές στον τρόπο προτεραιοποίησης των καινούργιων αντι-ικών θεραπειών. Ένας από τους στόχους της στρατηγικής του ΠΟΥ για την εξάλειψη των ιογενών ηπατιτίδων είναι η μείωση της θνησιμότητας της Ηπατίτιδα C κατά 65% το 2030. Για να το επιτύχουμε αυτό, η θεραπεία θα πρέπει να επικεντρωθεί σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο ίνωσης (π.χ. ≥ F3) ή όπως προτείνεται από την ανάλυσή μας, σε ηλικιωμένους ασθενείς με Ηπατίτιδα C. Είναι σημαντικό οι μελλοντικές κατευθυντήριες θεραπευτικές οδηγίες για την Ηπατίτιδα C να λαμβάνουν υπόψη τη γήρανση του πληθυσμού και πιθανώς να επεκτείνουν τα κριτήρια επιλεξιμότητας όσο αφορά την ηλικία, αν εξακολουθεί να υφίσταται ανάγκη για προτεραιοποίηση της θεραπείας.

Η γήρανση του πληθυσμού όμως πρόκειται να θέσει και άλλες νέες απαιτήσεις για το σύστημα υγείας, το οποίο εκτός από τις επιπλοκές της Ηπατίτιδας C, θα πρέπει να αντιμετωπίσει επίσης και θέματα με την ηλικία όπως διαβήτης, εγκεφαλικά και άλλα. Παρόμοια προβλήματα έχουν προκύψει και στην διαχείριση της HIV λοίμωξης (65).

Ο ακριβής προσδιορισμός των ασθενών που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης σε κίρρωση είναι επίσης ζωτικής σημασίας για την ιεράρχηση της αντι-ιικής θεραπείας, ιδίως σε χώρες όπου η υψηλή τιμή των φαρμάκων δεν επιτρέπει αύξηση στην θεραπευτική κάλυψη. Έχει δειχθεί ότι η

ηλικία του ασθενούς αποτελεί μια καλή παράμετρο πρόβλεψης της πορείας της ινωσης του ασθενή. Για παράδειγμα η διαφορά στο μέσο χρόνο από το στάδιο F2 μέχρι την κίρρωση και από το στάδιο F3 μέχρι την κίρρωση μειώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία.

Οι Pradat et al. (134) υπογράμμισαν επίσης την επίδραση της ηλικίας στην εργασία τους, δείχνοντας ότι η πλειοψηφία των ασθενών χωρίς θεραπεία θα αναπτύξει κίρρωση στα 65 έτη και καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι ηλικιωμένοι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προτεραιότητα λόγω της υψηλής πιθανότητας να εμφανίσουν κίρρωση. Επίσης οι Ryder et al. (122) έδειξαν ότι η ηλικία είναι σημαντικός παράγοντας επιτάχυνσης της εξέλιξης της ίνωσης, ίσως ακόμη πιο σημαντική από τη διάρκεια της μόλυνσης. Η σημασία του ρόλου της ηλικίας των ασθενών τονίζεται επίσης από το γεγονός ότι η πλειοψηφία των μελετών μοντελοποίησης, που εκτιμούν την μελλοντική επιβάρυνση της νόσου, χρησιμοποιούν ποσοστά εξέλιξης της ίνωσης που εξαρτώνται από την ηλικία (42, 44, 81, 82, 88, 125, 138, 161-164). Επιπλέον, τα αποτελέσματα μας είναι συνεπή με προηγούμενες μελέτες εξέλιξης ίνωσης (23, 24), όπου παρατηρήθηκε σημαντική επιτάχυνση της εξέλιξης της ίνωσης μετά την ηλικία των 50 ετών

Μειονεκτήματα μοντέλου

Η ανάλυση για την εκτίμηση των χρόνων μέχρι το επόμενο στάδιο της νόσου έχει κάποιους περιορισμούς. Το μοντέλο αγνοεί την επίδραση άλλων παραγόντων που επηρεάζουν την επιτάχυνση της εξέλιξης σε κίρρωση, όπως συλλοιμώξεις, η κατανάλωση αλκοόλ και ο γονότυπος. Παρ 'όλα αυτά, η ανάλυση βασίστηκε στον παράγοντα που επηρεάζει περισσότερο την εξέλιξη της ίνωσης (12, 26). Επίσης, δεν έχει ληφθεί υπόψη την πρόσθετη πιθανότητα θανάτου από HCV. Ωστόσο, αυτή πιθανότητα είναι σχετικά χαμηλή σε στάδια F0-F3 και το δυνητικό σφάλμα στις εκτιμήσεις μας είναι μικρό.

Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, η σωστή ταυτοποίηση των ασθενών που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης σε κίρρωση είναι σημαντική για την ιεράρχηση της αντι-ιικής θεραπεία. Η εξέλιξη της ίνωσης από το στάδιο F2 ή F3 επηρεάζεται σημαντικά από την ηλικία του ασθενούς και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην απόφαση σε θέματα ιεράρχηση της αντι-ιικής θεραπείας.

Συμπεράσματα από το σύνολο της διατριβής

Τα μαθηματικά μοντέλα μπορούν να γίνουν ένα σημαντικό εργαλείο για την χάραξη πολιτικών υγείας. Μέσα από αυτά, δείξαμε ότι η εξάλειψη της Ηπατίτιδας C είναι εφικτή ακόμα σε ειδικούς

πληθυσμούς με σημαντικό επιπολασμό. Επίσης, καθώς κάθε μελέτη πολιτικής υγείας πρέπει να συνοδεύεται από μια οικονομική αξιολόγηση, δείξαμε ότι η στρατηγική εξάλειψης στην Ελλάδα εκτός από εφικτή είναι επίσης και επικερδής. Είναι σημαντικό ότι για να εξαλείψουμε την Ηπατίτιδα C τα κόστη θα είναι εμπροσθοβαρή, δηλαδή θα πρέπει να δοθούν αρκετά χρήματα για θεραπείες αρχικά ώστε να εξοικονομηθούν χρήματα αργότερα από την αποφυγή των κοστοβόρων επιπλοκών της Ηπατίτιδας C. Τέλος, υπογραμμίστηκε ότι η επίτευξη και η διατήρηση της εξάλειψη της ηπατίτιδας C σε χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών προϋποθέτει παράλληλα με τη θεραπεία αύξηση της κάλυψης των ποργραμμάτων μείωσης της βλάβης.

Περίληψη

Η Ηπατίτιδα C αποτελεί ένα από τα σημαντικά προβλήματα δημόσιας υγείας της εποχής μας. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει θέσει ως στόχο την εξάλειψή της μέχρι το 2030 (80% μείωση της επίπτωσης και 65% μείωση της σχετιζόμενης θνησιμότητας μέχρι το 2030 σε σχέση με το 2015) και εναπόκειται στις χώρες να σχεδιάσουν τις κατάλληλες στρατηγικές για την επίτευξη του. Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας στρατηγικών πρόληψης και θεραπείας που μπορούν να οδηγήσουν σε επίτευξη του στόχου της εξάλειψης της Ηπατίτιδας C τόσο στο γενικό πληθυσμό της Ελλάδας όσο και στον πληθυσμό των χρηστών ενδοφλέβιων ναρκωτικών (ΧΕΝ). Επιπλέον στόχος είναι και η εκτίμηση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας των προτεινόμενων παρεμβάσεων εξάλειψης της Ηπατίτιδας C.

Οι ιδιαιτερότητες της νόσου, όπως ο άγνωστος πολλές φορές χρόνος έναρξης και ο ετερογενής χρόνος μετάβασης μεταξύ των σταδίων της νόσου, ευνοούν την ανάλυσή της με χρήση πολυδιάστατων μοντέλων Markov όπου οι ασθενείς περνούν μέσα από σειρά σταδίων μέχρι τη εμφάνιση σοβαρών επιπλοκών και θανάτου. Η μελέτη της αποτελεσματικότητας των διάφορων στρατηγικών/πολιτικών δημόσιας υγείας πραγματοποιήθηκε με την βοήθεια ενός τέτοιου μοντέλου χρησιμοποιώντας επιδημιολογικά δεδομένα για την Ελλάδα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, για να μειωθεί η επίπτωση και η θνησιμότητα που σχετίζεται με τη νόσο στην Ελλάδα θα πρέπει να υλοποιηθούν συνδυαστικές στρατηγικές θεραπείας, πρόληψης και διάγνωσης. Όσο αφορά τη θεραπεία, θα πρέπει να αυξηθεί η θεραπευτική κάλυψη με τις νέες διαθέσιμες θεραπείες, που επιτυγχάνουν υψηλά ποσοστά ιολογικής ανταποκόκρισης, με 4700-7000 ασθενείς να λαμβάνουν θεραπεία ανά έτος (~ 90.000 θεραπείες συνολικά μέχρι το 2030). Για να μπορούν υλοποιηθούν οι στόχοι της θεραπείας, καθώς μόνο το 25% έχει επίγνωση της ιολογικής του κατάστασης, είναι σημαντικό να αυξηθούν οι νεοδιαγνωσμένοι ασθενείς σε 4800-6800 ανά έτος. Μεταξύ άλλων βρέθηκε ότι η πρόληψη, χωρίς την παράλληλη αύξηση της θεραπευτικής κάλυψης, δεν αναμένεται να έχει επίδραση στη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας βραχυπρόθεσμα. Είναι επίσης σημαντικό ότι το μοντέλο δεν έδειξε σημαντικές μειώσεις στο φορτίο της νόσου ακόμα και όταν χρησιμοποιούνται οι νέες θεραπείες, χωρίς αυτές να συνδυάζονται με την παράλληλη αύξηση της θεραπευτικής κάλυψης (7.8% μείωση στην HCV σχετιζόμενης θνησιμότητας το 2030 σε σχέση με το 2015). Αν ακολουθηθεί το σενάριο που οδηγεί στην εξάλειψη της νόσου θα παρατηρηθεί μια μείωση 77%, 72% και 65% στις περιπτώσεις της αντιρροπούμενης κίρρωσης, του ηπατοκυτταρικού καρκίνου και της HCV σχετιζόμενης θνησιμότητας το 2030 σε σχέση με το 2015, αντίστοιχα. Η μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας

της στρατηγικής εξάλειψης έδειξε ότι μία τέτοια στρατηγική αναμένεται να έχει πολύ καλή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας (8.200 ευρώ ανά αποφευγμένο DALY) αλλά για να πραγματοποιηθεί χρειάζεται να δοθούν αρκετά χρήματα στην αρχή του σχεδίου ώστε να εξοικονομηθούν αργότερα από την μείωση των επιπλοκών και του έμμεσου κόστους.

Δεδομένου ότι στην Ελλάδα ο πιο κοινός τρόπος μόλυνσης με Ηπατίτιδα C τα τελευταία έτη είναι μέσω της χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών (ΧΕΝ), χρησιμοποιήθηκε επιπλέον ένα μοντέλο ειδικά για τον πληθυσμό αυτό. Σύμφωνα με τις προβλέψεις του μοντέλου, η εξάλειψη της Ηπατίτιδας C ανάμεσα στους χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών της Αθήνας είναι δυνατή χρησιμοποιώντας συνδυασμένες στρατηγικές πρόληψης, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν αύξησης της θεραπευτής κάλυψης όσο και αύξηση των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης. Χρησιμοποιώντας συνδυασμένες παρεμβάσεις το όφελος μεγιστοποιείται καθώς τα προγράμματα μείωσης βλάβης μειώνουν κυρίως την επίπτωση ενώ η θεραπεία τον επιπολασμό και έμμεσα την επίπτωση. Για να επιτευχθεί η εξάλειψη της HCV στους ΧΕΝ της Αθήνας μέχρι το 2030 θα πρέπει να δοθούν περίπου 660 θεραπείες ανά έτος (περίπου 7800 (95% ΔΕ: 7500-8100)) με ταυτόχρονη μέτρια αύξηση της κάλυψης των προγραμμάτων μείωσης βλάβης (2% ανά έτος).

Στη συνέχεια, για διάφορα σενάρια σχετικά με την επιδημία της ηπατίτιδας C σε ΧΕΝ (ανάλογα με το επιπολασμό του HCV και των επικίνδυνων συμπεριφορών) διερευνήθηκε ο ελάχιστος αριθμός ασθενών που θα πρέπει να λάβει θεραπεία για την επίτευξη της εξάλειψης του HCV (με/χωρίς πρόσθετη επέκταση κάλυψης προγραμμάτων μείωσης της βλάβης) και την εξέταση της βιωσιμότητας της εξάλειψης HCV μετά το 2030, εάν διακοπεί η θεραπεία. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης, σε επιπολασμούς χρόνιας Ηπατίτιδας C ≤45%, η αντιική θεραπεία και η επέκταση της κάλυψης των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης στο 70% θα μπορούσαν να αποτρέψουν επαρκώς την ανάκαμψη της νόσου μετά το 2030, ανεξάρτητα από το είδος της επιδημίας στους ΧΕΝ. Σε περιοχές με επιπολασμό χρόνιας Ηπατίτιδας C πάνω από 60%, απαιτείται επιπλέον η εφαρμογή προγραμμάτων συμβουλευτικής για τη μείωση της επαναμόλυνσης και ανάκαμψης της νόσου.

Συμπερασματικά, η εξάλειψη της Ηπατίτιδάς C στην Ελλάδα είναι εφικτή και προϋποθέτει αύξηση της διάγνωσης, της θεραπείας στο γενικό πληθυσμό καθώς και αύξηση της κάλυψης μείωσης της βλάβης στον πληθυσμό των χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών.

Abstract

Hepatitis C (HCV) infection is one of the major public health problems of our time. World Health Organization (WHO) targets the elimination of the disease by 2030 (80% reduction in incidence and 65% reduction in liver related mortality in 2030 compared to 2015). To achieve this goal, each country should implement appropriate health-care strategies depending on its epidemics. The aims of the present thesis are to investigate the effectiveness of prevention and treatment strategies leading to the elimination of HCV, both in the general population and among the population of people who inject drugs. An additional objective of the thesis is to identify whether the intervention leading to elimination of HCV is cost-effective or/and cost-saving in Greece.

The specificities of the disease, such as the often-unknown onset time or/and the heterogeneous transition time between the stages of the disease, favor the analysis using multi-state Markov models. In these model, patients pass through a series of stages, using appropriate annual rates or probabilities, until the occurrence of severe disease complications or death. The study of the effectiveness of various public health strategies-policies was implemented using a multi-state Markov model calibrated to appropriate epidemiological data from Greece.

According to the model, to reduce HCV incidence and liver-related mortality in Greece in the next years, integrated treatment, preventions and diagnosis strategies should be implemented. More specifically treatment coverage should be increased up to 4.700-7.000 treatments per year (about 90.000 cumulative number of treatments by 2030). To reach this target, given the low proportion of patients who are aware of their infection (25%), diagnosis rate should increase to 4800-6800 patients per year. The expansion of harm reduction interventions, without simultaneous increases in the treatment coverage, is not expected to have a significant impact on mortality and morbidity by 2030. The model did not project any significant reductions in the burden of the disease even if the new antiviral treatments are used, without increasing the treatment coverage (7.8% reduction in liver related deaths in 2030 compared to 2015). Under an intervention leading to elimination of HCV, the number of patients with compensated cirrhosis, HCC or liver related deaths in 2030 would be lower by 77%, 72%, and 65%, respectively, compared to 2015. The cost-effectiveness analysis of the strategy showed that the proposed HCV elimination strategy was highly cost-effective (8.200 euro per averted DALY). It is important that HCV elimination strategy is an upfront

investment as a significant amount of money should be spent in the beginning in order to save money later.

In Greece, the most common route of transmission of HCV is through the use of intravenous drugs. Model projections showed that elimination of Hepatitis C among intravenous drug users in Athens is possible using combined prevention strategies, which included an increase both in treatment and harm reduction coverage. Using combined interventions, the benefit is maximized as harm reduction programs reduce the incidence while antiviral treatment reduces the prevalence and indirectly the incidence. To eliminate the disease by 2030, treatment coverage rates should increase to at least than 660 PWID/year (about 7800 (95% CrI: 7500-8100) treatments by 2030), with a simultaneous annual increase of 2% in harm reduction coverage.

We also estimated the minimum number of required therapies to eliminate the disease with or without the additional expansion of harm reduction coverage in different settings concerning HCV prevalence and risk behaviors of the population. Furthermore, we examined the sustainability of HCV elimination after 2030 if treatment is discontinued. Our results emphasize that the required treatments to achieve elimination strongly rely on baseline HCV prevalence as well as the risky behaviors (sharers/non-sharers). It is more difficult to eliminate the disease in a population where a small proportion of the population has a lot of unsafe injections, compared to a setting where a higher proportion of the population has fewer unsafe injections. We have also found that in settings with baseline CHC prevalence ≤45%, antiviral treatment and harm reduction of 70% could sufficiently prevented disease rebound after 2030 regardless of the structure of the epidemic. Under a high CHC prevalence setting, harm reduction is capable of preventing disease resurgence only under medium prevalence of risk behaviors. In settings where CHC prevalence and risk behaviors are both high, counseling interventions need to be implemented in addition to previous interventions, to prevent the disease from rebounding.

In conclusion, the elimination of Hepatitis C in Greece is feasible but requires significant improvements in diagnosis, treatment coverage in the general population, as well as an increase in the coverage of harm reduction programmes in PWID population.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. CHOO Q. L., KUO G., WEINER A. J., OVERBY L. R., BRADLEY D. W., HOUGHTON M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome, Science 1989: 244: 359-362.
2. POLARIS OBSERVATORY H. C. V. C. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study, Lancet Gastroenterol Hepatol 2017: 2: 161-176.
3. BRECHOT C. Polymerase chain reaction for the diagnosis of hepatitis B and C viral hepatitis, Journal of hepatology 1993: 17 Suppl 3: S35-41.
4. BRECHOT C., KREMSDORF D. Genetic variation of the hepatitis C virus (HCV) genome: random events or a clinically relevant issue?, Journal of hepatology 1993: 17: 265-268.
5. MICALLEF J. M., KALDOR J. M., DORE G. J. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies, J Viral Hepat 2006: 13: 34-41.
6. SMITH D. J., JORDAN A. E., FRANK M., HAGAN H. Spontaneous viral clearance of hepatitis C virus (HCV) infection among people who inject drugs (PWID) and HIV-positive men who have sex with men (HIV+ MSM): a systematic review and meta-analysis, BMC infectious diseases 2016: 16: 471.
7. LI H. C., LO S. Y. Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and treatment, World journal of hepatology 2015: 7: 1377-1389.
8. SEEFF L. B. The history of the "natural history" of hepatitis C (1968-2009), Liver Int 2009: 29 Suppl 1: 89-99.
9. POYNARD T., BEDOSSA P., OPOLON P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups, Lancet 1997: 349: 825-832.
10. DAVIS G. L., ALTER M. J., EL-SERAG H., POYNARD T., JENNINGS L. W. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression, Gastroenterology 2010: 138: 513-521, 521 e511-516.
11. DORE G. J., FREEMAN A. J., LAW M., KALDOR J. M. Is severe liver disease a common outcome for people with chronic hepatitis C?, Journal of gastroenterology and hepatology 2002: 17: 423-430.
12. MOHD HANAFIAH K., GROEGER J., FLAXMAN A. D., WIERSMA S. T. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence, Hepatology 2013: 57: 1333-1342.
13. FU B., TOM B. D., DELAHOOKE T., ALEXANDER G. J., BIRD S. M. Event-biased referral can distort estimation of hepatitis C virus progression rate to cirrhosis, and of prognostic influences, Journal of clinical epidemiology 2007: 60: 1140-1148.
14. GOUNTAS I. Estimation of required time from infection to cirrhosis in Greek patients; 2017.
15. WESTBROOK R. H., DUSHEIKO G. Natural history of hepatitis C, Journal of hepatology 2014: 61: S58-68.
16. HAJARIZADEH B., GREBELY J., DORE G. J. Epidemiology and natural history of HCV infection, Nature reviews Gastroenterology & hepatology 2013: 10: 553-562.
17. FATTOVICH G., GIUSTINA G., DEGOS F., TREMOLADA F., DIODATI G., ALMASIO P. et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients, Gastroenterology 1997: 112: 463-472.
18. POYNARD T., RATZIU V., BENHAMOU Y., OPOLON P., CACOUB P., BEDOSSA P. Natural history of HCV infection, Bailliere's best practice & research Clinical gastroenterology 2000: 14: 211-228.
19. DE NICOLA S., AGHEMO A., RUMI M. G., COLOMBO M. HCV genotype 3: an independent predictor of fibrosis progression in chronic hepatitis C, Journal of hepatology 2009: 51: 964-966.

20. BOCHUD P. Y., CAI T., OVERBECK K., BOCHUD M., DUFOUR J. F., MULLHAUPT B. et al. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C, Journal of hepatology 2009: 51: 655-666.
21. KANWAL F., KRAMER J. R., ILYAS J., DUAN Z., EL-SERAG H. B. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV, Hepatology 2014: 60: 98-105.
22. SEEFF L. B. Natural history of chronic hepatitis C, Hepatology 2002: 36: S35-46.
23. POYNARD T., RATZIU V., CHARLOTTE F., GOODMAN Z., MCHUTCHISON J., ALBRECHT J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c, Journal of hepatology 2001: 34: 730-739.
24. THEIN H. H., YI Q., DORE G. J., KRAHN M. D. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis, AIDS 2008: 22: 1979-1991.
25. DEUFFIC-BURBAN S., MATHURIN P., VALLERON A. J. Modelling the past, current and future HCV burden in France: detailed analysis and perspectives, Stat Methods Med Res 2009: 18: 233-252.
26. THEIN H. H., YI Q., DORE G. J., KRAHN M. D. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression, Hepatology 2008: 48: 418-431.
27. MATSUMURA H., MORIYAMA M., GOTO I., TANAKA N., OKUBO H., ARAKAWA Y. Natural course of progression of liver fibrosis in Japanese patients with chronic liver disease type C--a study of 527 patients at one establishment, Journal of viral hepatitis 2000: 7: 268-275.
28. DATZ C., CRAMP M., HAAS T., DIETZE O., NITSCHKO H., FROESNER G. et al. The natural course of hepatitis C virus infection 18 years after an epidemic outbreak of non-A, non-B hepatitis in a plasmapheresis centre, Gut 1999: 44: 563-567.
29. WALI M., LEWIS S., HUBSCHER S., HARRISON R., AHMED M., ELIAS E. et al. Histological progression during short-term follow-up of patients with chronic hepatitis C virus infection, Journal of viral hepatitis 1999: 6: 445-452.
30. SOBESKY R., MATHURIN P., CHARLOTTE F., MOUSSALLI J., OLIVI M., VIDAUD M. et al. Modeling the impact of interferon alfa treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C: a dynamic view. The Multivirc Group, Gastroenterology 1999: 116: 378-386.
31. YI Q., WANG P. P., KRAHN M. Improving the accuracy of long-term prognostic estimates in hepatitis C virus infection, J Viral Hepat 2004: 11: 166-174.
32. SMITH D. J., COMBELLICK J., JORDAN A. E., HAGAN H. Hepatitis C virus (HCV) disease progression in people who inject drugs (PWID): A systematic review and meta-analysis, The International journal on drug policy 2015: 26: 911-921.
33. ACEIJAS C., RHODES T. Global estimates of prevalence of HCV infection among injecting drug users, The International journal on drug policy 2007: 18: 352-358.
34. VICKERMAN P., HICKMAN M., MAY M., KRETZSCHMAR M., WIESSING L. Can hepatitis C virus prevalence be used as a measure of injection-related human immunodeficiency virus risk in populations of injecting drug users? An ecological analysis, Addiction 2010: 105: 311-318.
35. MESSINA J. P., HUMPHREYS I., FLAXMAN A., BROWN A., COOKE G. S., PYBUS O. G. et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes, Hepatology 2015: 61: 77-87.
36. NELSON P. K., MATHERS B. M., COWIE B., HAGAN H., DES JARLAIS D., HORYNIAK D. et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews, Lancet 2011: 378: 571-583.
37. G. TOULOUMI A. K., S. KASKAFETOU, I. PETRAKI, O. ANAGNOSTOU, M. GAVANA, G. PAPATHEODORIDIS, A. KALPOURTZI, T. MIMIKOU, T. ANTYPAS, M. KANTZANOU, G. RACHIOTIS, A. VANTARAKIS, G. CHLOUVERAKIS, P. VOULGARI, Y. ALAMANOS, G. TRYPSIANIS, V. SYPSA, . Treatment cascade of hepatitis B and C in general, migrant and Roma populations; 2017.

38. PAPATHEODORIDIS G., SYPSA V., KANTZANOU M., NIKOLAKOPOULOS I., HATZAKIS A. Estimating the treatment cascade of chronic hepatitis B and C in Greece using a telephone survey, J Viral Hepat 2015: 22: 409-415.
39. TRIANTOS C., KONSTANTAKIS C., TSELEKOUNI P., KALAFATELI M., AGGELETOPOULOU I., MANOLAKOPOULOS S. Epidemiology of hepatitis C in Greece, World journal of gastroenterology 2016: 22: 8094-8102.
40. SYPSA V., TOULOUMI G., TASSOPOULOS N. C., KETIKOGLOU I., VAFIADIS I., HATZIS G. et al. Reconstructing and predicting the hepatitis C virus epidemic in Greece: increasing trends of cirrhosis and hepatocellular carcinoma despite the decline in incidence of HCV infection, Journal of viral hepatitis 2004: 11: 366-374.
41. GOUNTAS I., SYPSA V., PAPATHEODORIDIS G., SOULIOTIS K., RAZAVI H., HATZAKIS A. Is elimination of HCV possible in a country with low diagnostic rate and moderate HCV prevalence? The case of Greece, Journal of gastroenterology and hepatology 2016.
42. SARASWAT V., NORRIS S., DE KNEGT R. J., SANCHEZ AVILA J. F., SONDERUP M., ZUCKERMAN E. et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries - volume 2, Journal of viral hepatitis 2015: 22 Suppl 1: 6-25.
43. RAPTOPOULOU M., TOULOUMI G., TZOURMAKLIOTIS D., NIKOLOPOULOU G., DIMOPOULOU M., GIANNOULIS G. et al. Significant epidemiological changes in chronic hepatitis C infection: results of the nationwide HEPNET-GREECE cohort study, Hippokratia 2011: 15: 26-31.
44. GANE E., KERSHENOBICH D., SEGUIN-DEVAUX C., KRISTIAN P., AHO I., DALGARD O. et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) infection disease burden - volume 2, Journal of viral hepatitis 2015: 22 Suppl 1: 46-73.
45. LIONIS C., KOULENTAKI M., BIZIAGOS E., KOUROUMALIS E. Current prevalence of hepatitis A, B and C in a well-defined area in rural Crete, Greece, Journal of viral hepatitis 1997: 4: 55-61.
46. GOGOS C. A., FOUKA K. P., NIKIFORIDIS G., AVGERIDIS K., SAKELLAROPOULOS G., BASSARIS H. et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in the general population and selected groups in South-Western Greece, European journal of epidemiology 2003: 18: 551-557.
47. GATSELIS N. K., RIGOPOULOU E., STEFOS A., KARDASI M., DALEKOS G. N. Risk factors associated with HCV infection in semi-rural areas of central Greece, European journal of internal medicine 2007: 18: 48-55.
48. WIKIPEDIA. Μαύρη πανώλη; 2015.
49. WIKIPEDIA. 1854 Broad Street cholera outbreak; 2016.
50. KAHN J. O., WALKER B. D. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection, The New England journal of medicine 1998: 339: 33-39.
51. FRASER C., DONNELLY C. A., CAUCHEMEZ S., HANAGE W. P., VAN KERKHOVE M. D., HOLLINGSWORTH T. D. et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings, Science 2009: 324: 1557-1561.
52. DIEKMANN O., HEESTERBEEK J. A., METZ J. A. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations, Journal of mathematical biology 1990: 28: 365-382.
53. UNIVERSITY OF MICHIGAN S. O. P. H. Basic Reproductive Rate (Ro); 2016.
54. DIETZ K. The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases, Statistical methods in medical research 1993: 2: 23-41.
55. KWOK K. O., DAVOUDI B., RILEY S., POURBOHLOUL B. Early real-time estimation of the basic reproduction number of emerging or reemerging infectious diseases in a community with heterogeneous contact pattern: Using data from Hong Kong 2009 H1N1 Pandemic Influenza as an illustrative example, PloS one 2015: 10: e0137959.
56. BIGGERSTAFF M., CAUCHEMEZ S., REED C., GAMBHIR M., FINELLI L. Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature, BMC infectious diseases 2014: 14: 480.
57. ANDERSON R. M. M., ROBERT M. Infectious Diseases of Humans; 1997.

58. FRANCO E. L., SIMONS A. R. Epidemiologic programs for computers and calculators. Simple algorithms for the representation of deterministic and stochastic versions of the Reed-Frost epidemic model using a programmable calculator, American journal of epidemiology 1986: 123: 905-915.
59. MARCHUK G. I. Mathematical Modelling of Immune Response in Infectious Diseases; 1997.
60. VAN BOVEN M., KRETZSCHMAR M., WALLINGA J., O'NEILL P. D., WICHMANN O., HAHNE S. Estimation of measles vaccine efficacy and critical vaccination coverage in a highly vaccinated population, Journal of the Royal Society, Interface 2010: 7: 1537-1544.
61. HEFFERNAN J. M., SMITH R. J., WAHL L. M. Perspectives on the basic reproductive ratio, Journal of the Royal Society, Interface 2005: 2: 281-293.
62. BACAËR N. A Short History of Mathematical Population Dynamics; 2011.
63. SIETTOS C. I. Editorial: Mathematical modeling of infectious disease dynamics, Virulence 2016: 7: 119-120.
64. SIETTOS C. I., RUSSO L. Mathematical modeling of infectious disease dynamics, Virulence 2013: 4: 295-306.
65. KERMACK W. O., MCKENDRICK A. G. Contributions to the mathematical theory of epidemics--II. The problem of endemicity.1932, Bulletin of mathematical biology 1991: 53: 57-87.
66. KERMACK W. O., MCKENDRICK A. G. Contributions to the mathematical theory of epidemics--III. Further studies of the problem of endemicity. 1933, Bulletin of mathematical biology 1991: 53: 89-118.
67. HUPPERT A., KATRIEL G. Mathematical modelling and prediction in infectious disease epidemiology, Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2013: 19: 999-1005.
68. O DIEKMANN AND JAP HEESTERBEEK. Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation; 2000.
69. CARLOS CASTILLO-CHAVEZ S. B., PAULINE VAN DEN DRIESSCHE, DENISE KIRSCHNER, ABDUL-AZIZ YAKUBU. Mathematical Approaches for Emerging and Reemerging Infectious Diseases: Models, Methods, and Theory; 2002.
70. TROTTIER H., & PHILIPPE, P. Deterministic modeling of infectious diseases: theory and methods; 2001.
71. HETHCOTE H. W. Asymptotic behavior in a deterministic epidemic model, Bulletin of mathematical biology 1973: 35: 607-614.
72. VELIOV V. M., WIDDER A. Aggregation and asymptotic analysis of an SI-epidemic model for heterogeneous populations, Mathematical medicine and biology : a journal of the IMA 2016: 33: 295-318.
73. USAINI S., ANGUELOV R., GARBA S. M. Dynamics of SI epidemic with a demographic Allee effect, Theoretical population biology 2015: 106: 1-13.
74. ECONOMOU A., LOPEZ-HERRERO M. J. The deterministic SIS epidemic model in a Markovian random environment, Journal of mathematical biology 2016: 73: 91-121.
75. BICHARA D., KANG Y., CASTILLO-CHAVEZ C., HORAN R., PERRINGS C. SIS and SIR Epidemic Models Under Virtual Dispersal, Bulletin of mathematical biology 2015: 77: 2004-2034.
76. JUHER D., RIPOLL J., SALDANA J. Outbreak analysis of an SIS epidemic model with rewiring, Journal of mathematical biology 2013: 67: 411-432.
77. GOUNTAS I., SYPSA V., ANAGNOSTOU O., MARTIN N. K., VICKERMAN P., KAFETZOPOULOS E. et al. Treatment and primary prevention in people who inject drugs for chronic hepatitis C infection: Is elimination possible in a high prevalence setting?, Addiction 2017.
78. PAULHUS C., WANG X. S. Global stability analysis of a delayed susceptible-infected-susceptible epidemic model, Journal of biological dynamics 2015: 9 Suppl 1: 45-50.
79. PAENG S. H., LEE J. Continuous and discrete SIR-models with spatial distributions, Journal of mathematical biology 2016.

80. MALTZ A., FABRICIUS G. SIR model with local and global infective contacts: A deterministic approach and applications, Theoretical population biology 2016: 112: 70-79.
81. RAZAVI H., ELKHOURY A. C., ELBASHA E., ESTES C., PASINI K., POYNARD T. et al. Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States, Hepatology 2013: 57: 2164-2170.
82. RAZAVI H., WAKED I., SARRAZIN C., MYERS R. P., IDILMAN R., CALINAS F. et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm, J Viral Hepat 2014: 21 Suppl 1: 34-59.
83. SYPSA V., TOULOUMI G., TASSOPOULOS N. C., KETIKOGLOU I., VAFIADIS I., HATZIS G. et al. Reconstructing and predicting the hepatitis C virus epidemic in Greece: increasing trends of cirrhosis and hepatocellular carcinoma despite the decline in incidence of HCV infection, J Viral Hepat 2004: 11: 366-374.
84. HATZAKIS A., CHULANOV V., GADANO A. C., BERGIN C., BEN-ARI Z., MOSSONG J. et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm - volume 2, J Viral Hepat 2015: 22 Suppl 1: 26-45.
85. GANE E. J., STEDMAN C. A., HYLAND R. H., DING X., SVAROVSKAIA E., SYMONDS W. T. et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C, N Engl J Med 2013: 368: 34-44.
86. POORDAD F., MCCONE J., JR., BACON B. R., BRUNO S., MANNS M. P., SULKOWSKI M. S. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection, N Engl J Med 2011: 364: 1195-1206.
87. POORDAD F., LAWITZ E., KOWDLEY K. V., COHEN D. E., PODSADECKI T., SIGGELKOW S. et al. Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C, N Engl J Med 2013: 368: 45-53.
88. HATZAKIS A., CHULANOV V., GADANO A. C., BERGIN C., BEN-ARI Z., MOSSONG J. et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm - volume 2, Journal of viral hepatitis 2015: 22 Suppl 1: 26-45.
89. GOUNTAS I., SYPSA V., DELLADETSIMA I., TASSOPOULOS N., PAPATHEODORIDIS G., HATZAKIS A. The Impact of Age on Fibrosis Progression in Chronic Hepatitis C Patients. EASL Barcelona; 2016.
90. ATHANASAKIS K., FERRANTE S. A., KYRIOPOULOS, II, PETRAKIS I., HILL M., RETSA M. P. et al. Boceprevir for Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus in the Current Health Care Setting in Greece: A Cost-effectiveness Analysis, Clinical therapeutics 2015: 37: 1529-1540.
91. EL KHOURY A. C., KLIMACK W. K., WALLACE C., RAZAVI H. Economic burden of hepatitis C-associated diseases in the United States, Journal of viral hepatitis 2012: 19: 153-160.
92. ESTES C., ABDEL-KAREEM M., ABDEL-RAZEK W., ABDEL-SAMEEA E., ABUZEID M., GOMAA A. et al. Economic burden of hepatitis C in Egypt: the future impact of highly effective therapies, Alimentary pharmacology & therapeutics 2015: 42: 696-706.
93. MURRAY C. J., LOPEZ A. D. Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study, Science 1996: 274: 740-743.
94. WHO. Health statistics and information systems; 2016.
95. BANK T. W. The World bank: Greek GDP per capita; 2016.
96. MUSGROVE P., FOX-RUSHBY J. Cost-Effectiveness Analysis for Priority Setting. In: Jamison D. T., Breman J. G., Measham A. R., Alleyne G., Claeson M., Evans D. B. et al., editors. Disease Control Priorities in Developing Countries, Washington (DC); 2006.
97. MARSEILLE E., LARSON B., KAZI D. S., KAHN J. G., ROSEN S. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches, Bulletin of the World Health Organization 2015: 93: 118-124.
98. SYPSA V., PARASKEVIS D., MALLIORI M., NIKOLOPOULOS G. K., PANOPOULOS A., KANTZANOU M. et al. Homelessness and Other Risk Factors for HIV Infection in the Current Outbreak Among Injection Drug Users in Athens, Greece, American journal of public health 2015: 105: 196-204.

99. MEHTA S. H., COX A., HOOVER D. R., WANG X. H., MAO Q., RAY S. et al. Protection against persistence of hepatitis C, Lancet 2002: 359: 1478-1483.
100. OSBURN W. O., FISHER B. E., DOWD K. A., URBAN G., LIU L., RAY S. C. et al. Spontaneous control of primary hepatitis C virus infection and immunity against persistent reinfection, Gastroenterology 2010: 138: 315-324.
101. MARTIN N. K., VICKERMAN P., FOSTER G. R., HUTCHINSON S. J., GOLDBERG D. J., HICKMAN M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility, J Hepatol 2011: 54: 1137-1144.
102. DRUGS N. C. O. D. A. I. O. Annual Report 2014.
103. HATZAKIS A., SYPSA V., PARASKEVIS D., NIKOLOPOULOS G., TSIARA C., MICHA K. et al. Design and baseline findings of a large-scale rapid response to an HIV outbreak in people who inject drugs in Athens, Greece: the ARISTOTLE programme, Addiction 2015: 110: 1453-1467.
104. CORNISH R., MACLEOD J., STRANG J., VICKERMAN P., HICKMAN M. Risk of death during and after opiate substitution treatment in primary care: prospective observational study in UK General Practice Research Database, Bmj 2010: 341: c5475.
105. STOOVE M. A., DIETZE P. M., AITKEN C. K., JOLLEY D. Mortality among injecting drug users in Melbourne: a 16-year follow-up of the Victorian Injecting Cohort Study (VICS), Drug and alcohol dependence 2008: 96: 281-285.
106. TURNER K. M., HUTCHINSON S., VICKERMAN P., HOPE V., CRAINE N., PALMATEER N. et al. The impact of needle and syringe provision and opiate substitution therapy on the incidence of hepatitis C virus in injecting drug users: pooling of UK evidence, Addiction 2011: 106: 1978-1988.
107. DORE G. J. The changing therapeutic landscape for hepatitis C, The Medical journal of Australia 2012: 196: 629-632.
108. COUSIEN A., TRAN V. C., DEUFFIC-BURBAN S., JAUFFRET-ROUSTIDE M., DHERSIN J. S., YAZDANPANAH Y. Hepatitis c treatment as prevention of viral transmission and liver-related morbidity in persons who inject drugs, Hepatology 2015.
109. COUSIEN A., TRAN V. C., DEUFFIC-BURBAN S., JAUFFRET-ROUSTIDE M., DHERSIN J. S., YAZDANPANAH Y. Hepatitis C treatment as prevention of viral transmission and liver-related morbidity in persons who inject drugs, Hepatology 2016: 63: 1090-1101.
110. GOUNTAS I., SYPSA V., ANAGNOSTOU O., MARTIN N., VICKERMAN P., KAFETZOPOULOS E. et al. Treatment and primary prevention in people who inject drugs for chronic hepatitis C infection: is elimination possible in a high-prevalence setting?, Addiction 2017.
111. MARTIN N. K., FOSTER G. R., VILAR J., RYDER S., CRAMP M. E., GORDON F. et al. HCV treatment rates and sustained viral response among people who inject drugs in seven UK sites: real world results and modelling of treatment impact, J Viral Hepat 2015: 22: 399-408.
112. MARTIN N. K., HICKMAN M., HUTCHINSON S. J., GOLDBERG D. J., VICKERMAN P. Combination interventions to prevent HCV transmission among people who inject drugs: modeling the impact of antiviral treatment, needle and syringe programs, and opiate substitution therapy, Clin Infect Dis 2013: 57 Suppl 2: S39-45.
113. CURRY M. P., TAPPER E. B., BACON B., DIETERICH D., FLAMM S. L., GUEST L. et al. Effectiveness of 8- or 12-weeks of ledipasvir and sofosbuvir in real-world treatment-naive, genotype 1 hepatitis C infected patients, Alimentary pharmacology & therapeutics 2017: 46: 540-548.
114. HE T., LOPEZ-OLIVO M. A., HUR C., CHHATWAL J. Systematic review: cost-effectiveness of direct-acting antivirals for treatment of hepatitis C genotypes 2-6, Alimentary pharmacology & therapeutics 2017: 46: 711-721.
115. FARIA R., WOODS B., GRIFFIN S., PALMER S., SCULPHER M., RYDER S. D. Prevention of progression to cirrhosis in hepatitis C with fibrosis: effectiveness and cost effectiveness of sequential therapy with new direct-acting anti-virals, Alimentary pharmacology & therapeutics 2016: 44: 866-876.

116. SWEETING M., DE ANGELIS D., ADES A., HICKMAN M. Estimating the prevalence of ex-injecting drug use in the population, Statistical methods in medical research 2009: 18: 381-395.
117. CENTERS FOR DISEASE C., PREVENTION. Recommendations for follow-up of health-care workers after occupational exposure to hepatitis C virus, MMWR Morbidity and mortality weekly report 1997: 46: 603-606.
118. NAZRUL ISLAM M., D, PROF MEL KRAJDEN, MDB, D, PROF JEAN SHOVELLER, PHDA, E, PROF PAUL GUSTAFSON, PHDC, MARK GILBERT, MDD, F, PROF JANE A BUXTON, MBBSA, D, JASON WONG, MDA, D, PROF MARK W TYNDALL, MDA, D, DR NAVEED ZAFAR JANJUA, DRPHA, D, THE BRITISH COLUMBIA HEPATITIS TESTERS COHORT (BC-HTC) TEAM†,. Incidence, risk factors, and prevention of hepatitis C reinfection: a population-based cohort study, The Lancet 2017: Volume 2: 200-210.
119. MASSARD J., RATZIU V., THABUT D., MOUSSALLI J., LEBRAY P., BENHAMOU Y. et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C, Journal of hepatology 2006: 44: S19-24.
120. DE TORRES M., POYNARD T. Risk factors for liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C, Annals of hepatology 2003: 2: 5-11.
121. RUEGER S., BOCHUD P. Y., DUFOUR J. F., MULLHAUPT B., SEMELA D., HEIM M. H. et al. Impact of common risk factors of fibrosis progression in chronic hepatitis C, Gut 2015: 64: 1605-1615.
122. RYDER S. D., IRVING W. L., JONES D. A., NEAL K. R., UNDERWOOD J. C., TRENT HEPATITIS C. S. G. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study, Gut 2004: 53: 451-455.
123. MINOLA E., PRATI D., SUTER F., MAGGIOLO F., CAPRIOLI F., SONZOGNI A. et al. Age at infection affects the long-term outcome of transfusion-associated chronic hepatitis C, Blood 2002: 99: 4588-4591.
124. (CDA) C. D. A. Polaris Observatory; 2016.
125. WAKED I., DOSS W., EL-SAYED M. H., ESTES C., RAZAVI H., SHIHA G. et al. The current and future disease burden of chronic hepatitis C virus infection in Egypt, Arab journal of gastroenterology : the official publication of the Pan-Arab Association of Gastroenterology 2014: 15: 45-52.
126. BADEN R., ROCKSTROH J. K., BUTI M. Natural history and management of hepatitis C: does sex play a role?, The Journal of infectious diseases 2014: 209 Suppl 3: S81-85.
127. MARTIN N. K., VICKERMAN P., HICKMAN M. Mathematical modelling of hepatitis C treatment for injecting drug users, J Theor Biol 2011: 274: 58-66.
128. MARTIN N. K., VICKERMAN P., MINERS A., FOSTER G. R., HUTCHINSON S. J., GOLDBERG D. J. et al. Cost-effectiveness of hepatitis C virus antiviral treatment for injection drug user populations, Hepatology 2012: 55: 49-57.
129. MARTIN N. K., VICKERMAN P., GREBELY J., HELLARD M., HUTCHINSON S. J., LIMA V. D. et al. Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: Modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals, Hepatology 2013: 58: 1598-1609.
130. SCOTT N., MCBRYDE E., VICKERMAN P., MARTIN N. K., STONE J., DRUMMER H. et al. The role of a hepatitis C virus vaccine: modelling the benefits alongside direct-acting antiviral treatments, BMC Med 2015: 13: 198.
131. SCOTT N., MCBRYDE E. S., THOMPSON A., DOYLE J. S., HELLARD M. E. Treatment scale-up to achieve global HCV incidence and mortality elimination targets: a cost-effectiveness model, Gut 2016.
132. VICKERMAN P., PAGE K., MAHER L., HICKMAN M. Commentary on Nolan et al. (2014): Opiate substitution treatment and hepatitis C virus prevention: building an evidence base?, Addiction 2014: 109: 2060-2061.
133. HOUGHTON M. The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus, Journal of hepatology 2009: 51: 939-948.

134. PRADAT P., VOIRIN N., TILLMANN H. L., CHEVALLIER M., TREPO C. Progression to cirrhosis in hepatitis C patients: an age-dependent process, Liver Int 2007: 27: 335-339.
135. EUROPEAN UNION H. C. V. C. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study, The lancet Gastroenterology & hepatology 2017: 2: 325-336.
136. WHO. Global Health Sector Strategy on viral hepatitis, 2016–2021; 2015.
137. ΥΓΕΙΑΣ Υ. Εθνικό Σχέδιο Δράσης για την Αντιμετώπιση της Ηπατίτιδας C; 2017.
138. WEDEMEYER H., DUBERG A. S., BUTI M., ROSENBERG W. M., FRANKOVA S., ESMAT G. et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden, Journal of viral hepatitis 2014: 21 Suppl 1: 60-89.
139. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection; 2014.
140. SIBLEY A., HAN K. H., ABOURACHED A., LESMANA L. A., MAKARA M., JAFRI W. et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus infections with today's treatment paradigm - volume 3, J Viral Hepat 2015: 22 Suppl 4: 21-41.
141. SOULIOTIS K., PAPAGEORGIOU M., POLITI A., FRANGOS N., TOUNTAS Y. Estimating the Fiscal Effects of Public Pharmaceutical Expenditure Reduction in Greece, Frontiers in public health 2015: 3: 203.
142. BRUGGMANN P., BERG T., OVREHUS A. L., MORENO C., BRANDAO MELLO C. E., ROUDOT-THORAVAL F. et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries, Journal of viral hepatitis 2014: 21 Suppl 1: 5-33.
143. DAVIS K. L., MITRA D., MEDJEDOVIC J., BEAM C., RUSTGI V. Direct economic burden of chronic hepatitis C virus in a United States managed care population, Journal of clinical gastroenterology 2011: 45: e17-24.
144. . WHO Guidelines on Hepatitis B and C Testing, Geneva; 2017.
145. GREBELY J., DORE G. J. Can hepatitis C virus infection be eradicated in people who inject drugs?, Antiviral Res 2014: 104: 62-72.
146. VICKERMAN P., MARTIN N., TURNER K., HICKMAN M. Can needle and syringe programmes and opiate substitution therapy achieve substantial reductions in hepatitis C virus prevalence? Model projections for different epidemic settings, Addiction 2012: 107: 1984-1995.
147. SCOTT N., ISER D. M., THOMPSON A. J., DOYLE J. S., HELLARD M. E. Cost-effectiveness of treating chronic hepatitis C virus with direct-acting antivirals in people who inject drugs in Australia, Journal of gastroenterology and hepatology 2016: 31: 872-882.
148. HELLARD M. E., JENKINSON R., HIGGS P., STOOVE M. A., SACKS-DAVIS R., GOLD J. et al. Modelling antiviral treatment to prevent hepatitis C infection among people who inject drugs in Victoria, Australia, Med J Aust 2012: 196: 638-641.
149. AYOUB H. H., ABU-RADDAD L. J. Impact of treatment on hepatitis C virus transmission and incidence in Egypt: A case for treatment as prevention, Journal of viral hepatitis 2017: 24: 486-495.
150. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel statement: management of hepatitis C, Hepatology 1997: 26: 2S-10S.
151. HELLARD M., SACKS-DAVIS R., GOLD J. Hepatitis C treatment for injection drug users: a review of the available evidence, Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2009: 49: 561-573.
152. DORE G. J., HELLARD M., MATTHEWS G. V., GREBELY J., HABER P. S., PETOUMENOS K. et al. Effective treatment of injecting drug users with recently acquired hepatitis C virus infection, Gastroenterology 2010: 138: 123-135 e121-122.
153. BACKMUND M., MEYER K., VON ZIELONKA M., EICHENLAUB D. Treatment of hepatitis C infection in injection drug users, Hepatology 2001: 34: 188-193.
154. EUROPEAN ASSOCIATION FOR STUDY OF L. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015, Journal of hepatology 2015: 63: 199-236.

155. MALLIORI M., GOLNA C., SOULIOTIS K., HATZAKIS A. Managing opioid dependence treatment and controlling for HIV incidence among injecting drug users in Greece: a case study of optimism in the face of adversity, Addiction 2013: 108: 1174-1175.
156. PAGE K., HAHN J. A., EVANS J., SHIBOSKI S., LUM P., DELWART E. et al. Acute hepatitis C virus infection in young adult injection drug users: a prospective study of incident infection, resolution, and reinfection, The Journal of infectious diseases 2009: 200: 1216-1226.
157. HELLARD M., MCBRYDE E., SACKS DAVIS R., ROLLS D. A., HIGGS P., AITKEN C. et al. Hepatitis C transmission and treatment as prevention - The role of the injecting network, The International journal on drug policy 2015: 26: 958-962.
158. SHAFRAN S. D. HIV Coinfected Have Similar SVR Rates as HCV Monoinfected With DAAs: It's Time to End Segregation and Integrate HIV Patients Into HCV Trials, Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2015: 61: 1127-1134.
159. SIMMONS B., SALEEM J., HILL A., RILEY R. D., COOKE G. S. Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis, Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2016: 62: 683-694.
160. GRADY B. P., SCHINKEL J., THOMAS X. V., DALGARD O. Hepatitis C virus reinfection following treatment among people who use drugs, Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2013: 57 Suppl 2: S105-110.
161. DUBERG A. S., BLACH S., FALCONER K., KABERG M., RAZAVI H., ALEMAN S. The future disease burden of hepatitis C virus infection in Sweden and the impact of different treatment strategies, Scandinavian journal of gastroenterology 2015: 50: 233-244.
162. VANDIJCK D., MORENO C., STARKEL P., VAN DAMME P., VAN VLIERBERGHE H., HINDMAN S. J. et al. Current and future health and economic impact of hepatitis C in Belgium, Acta gastro-enterologica Belgica 2014: 77: 285-290.
163. STARKEL P., VANDIJCK D., LALEMAN W., VAN DAMME P., MORENO C., HINDMAN S. et al. The disease burden of hepatitis C in Belgium: development of a realistic disease control strategy, Acta gastro-enterologica Belgica 2014: 77: 280-284.
164. MYERS R. P., KRAJDEN M., BILODEAU M., KAITA K., MAROTTA P., PELTEKIAN K. et al. Burden of disease and cost of chronic hepatitis C infection in Canada, Canadian journal of gastroenterology & hepatology 2014: 28: 243-250.