

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ - ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΟΣ

**ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ – ΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΧΡΗΣΤΕΣ
ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C**

ΕΥΤΥΧΙΑ Σ. ΕΥΑΓΓΕΛΙΔΟΥ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ ΠΕ, MSc

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2017

**ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ – ΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΧΡΗΣΤΕΣ
ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C**

Copyright © 2017 ΕΥΑΓΓΕΛΙΔΟΥ ΕΥΤΥΧΙΑ για την ελληνική γλώσσα σε όλο τον κόσμο. Η πνευματική ιδιοκτησία αποκτάται χωρίς καμία διατύπωση και χωρίς την ρήτρα απαγορευτικής των προσβολών της. Επισημαίνεται πάντως ότι κατά το Ν. 2387/20 (όπως έχει τροποποιηθεί με το Ν. 2121/1993 και ισχύει σήμερα) και κατά τη Διεθνή σύμβαση της Βέρνης (που έχει κυρωθεί με το Ν. 100/1975) απαγορεύεται η αναδημοσίευση, η αποθήκευση σε κάποιο σύστημα διάσωσης και γενικά η αναπαραγωγή του παρόντος έργου, με οποιονδήποτε τρόπο ή μορφή, τμηματικά ή περιληπτικά, στο πρωτότυπο ή σε μετάφραση ή άλλη διασκευή, χωρίς γραπτή άδεια του συγγραφέα.

«Η έγκριση Διδακτορικής Διατριβής από το τμήμα Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Αθηνών δε σημαίνει και αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα».

(Σχετικές διατάξεις του Άρθρου 50 του Νόμου 1268/82, σε συνδυασμό με τις διατάξεις του Πανεπιστημίου Αθηνών, Άρθρο 202 Παρ. 2 του Νόμου 5343/32)

Μέλη τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Αναπληρωτής Καθηγητής (Επιβλέπων)	Ιωάννης Ελευσινιώτης
Καθηγητής	Γεώργιος Φιλντίσης
Καθηγητής	Κωνσταντίνος Τσουμάκας

Μέλη επταμέλους Εξεταστικής Επιτροπής:

Αναπληρωτής Καθηγητής (Επιβλέπων)	Ιωάννης Ελευσινιώτης
Καθηγητής	Γεώργιος Φιλντίσης
Καθηγητής	Κωνσταντίνος Τσουμάκας
Καθηγήτρια	Χρυσούλα Λεμονίδου
Καθηγητής	Χρήστος Μαυρογιάννης
Αναπληρωτής Καθηγητής	Ιωάννης Κακλαμάνος
Επίκουρος Καθηγητής	Θεόδωρος Μαριόλης

Ημερομηνία Αιτήσεως και κατάθεσης ερευνητικού πρωτοκόλου:

Αρ. Πρωτ.:2298/23.06.2013

Ημερομηνία Ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Αρ. Πρωτ.:2488/11.07.2013

Μέλη τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Αναπληρωτής Καθηγητής	Ιωάννης Ελευσινιώτης
Καθηγητής	Γεώργιος Φιλντίσης
Καθηγητής	Κωνσταντίνος Τσουμάκας

Ημερομηνία οριστικοποίησης του θέματος:

Αρ.Πρωτ.: 503/06.02.2014

Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής:

Πρόεδρος Νοσηλευτικής ΕΚΠΑ:

Καθηγήτρια κ. Λεμονίδου Χρυσούλα

Μέλη επταμέλους Εξεταστικής Επιτροπής:

Αναπληρωτής Καθηγητής (Επιβλέπων)	Ιωάννης Ελευσινιώτης
Καθηγητής	Γεώργιος Φιλντίσης
Καθηγητής	Κωνσταντίνος Τσουμάκας
Καθηγήτρια	Χρυσούλα Λεμονίδου
Καθηγητής	Χρήστος Μαυρογιάννης
Αναπληρωτής Καθηγητής	Ιωάννης Κακλαμάνος
Επίκουρος Καθηγητής	Θεόδωρος Μαριόλης

*Αφιερωμένη στον πατέρα μου Σπυρίδωνα Ευαγγελίδη, που δεν πρόλαβε...την
ολοκλήρωσή της*

*Αφιερωμένη στη μητέρα μου Χρυσάνθη Ευαγγελίδου, που με την ανεξάντλητη
και στωική υπομονή της με βοήθησε στην ολοκλήρωσή της*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Έναυσμα για την παρούσα διατριβή αποτέλεσε η γνωριμία μου σε επίπεδο προπτυχιακού με τον αναπληρωτή καθηγητή Παθολογίας κύριο Ελευσινιώτη Ιωάννη, καθώς και η εξειδίκευσή του στην Ηπατολογία, που τελικά οδήγησαν στο σχεδιασμό της παρούσας μελέτης. Απώτερος σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αναζήτηση συγκεκριμένων ιολογικών – επιδημιολογικών χαρακτηριστικών μιας ειδικής ομάδας πληθυσμού, αυτής των χρηστών ενδοφλέβιων ναρκωτικών με χρόνια ηπατίτιδα C, και η αναζήτηση της ιδανικής φαρμακευτικής αγωγής λαμβάνοντας υπόψιν όρους αποτελεσματικότητας της θεραπείας και κόστους επιλεγμένου θεραπευτικού σχήματος.

Το όλο εγχείρημα ήταν σίγουρα φιλόδοξο και απαιτητικό και η ολοκλήρωσή του αποτέλεσε έργο μιας πλειάδας συνεργατών και συναδέρφων, στους οποίους οφείλω τουλάχιστον τις παρακάτω ευχαριστίες.

Πρωτίστως, θέλω να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή της Διδακτορικής Διατριβής, Αναπληρωτή Καθηγητή κ.Ιωάννη Ελευσινιώτη για την πολύτιμη, ακάματη και αμέριστη υποστήριξη και καθοδήγησή του και την μοναδική ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον και πρωτότυπο θέμα, από τη σύλληψη έως τη συγγραφή, για τη συνεχή υποστήριξη και τη γενικότερη συμπαράσταση, επίβλεψη, υπομονή και επιμονή, που μου έδειξε, όσο και την άψογη συνεργασία, που είχαμε. Όλα αυτά τα χρόνια της ευρύτερης συνεργασίας μας, με στήριξε με την εμπιστοσύνη του, με βοήθησε γενναιόδωρα να αποκτήσω γνώσεις και εμπειρίες στο πεδίο της Ηπατολογίας και Λοιμωξιολογίας, ενώ μου παρείχε όλες τις δυνατότητες και το ζωτικό χώρο να αναπτύξω κριτική σκέψη και πρωτοβουλία. Είχα την τύχη να συνεργαστώ μαζί του τόσο σε ερευνητικό επίπεδο όσο και σε εκπαιδευτικό επίπεδο, ασκώντας διαρκή επιρρόη με τον παιδαγωγικό του ρόλο. Αποτελεί για μένα έναν σπουδαίο ακαδημαϊκό δάσκαλο.

Πολύτιμες και καθοριστικές υπήρξαν και οι συμβουλές της Προέδρου του Τμήματος Νοσηλευτικής κ.Χρυσούλας Λεμονίδου, που στοϊκά και υπομονετικά διέθεσε πολύτιμο χρόνο για την οργάνωση της συγγραφής, κάνοντας πάντα επικοινωνητικές διορθώσεις και παρεμβάσεις, αποτελώντας

με την ουσιαστική της παρουσία και συμβολή σε όλες τις φάσεις της μελέτης, από το σχεδιασμό έως και τη συγγραφή, πολύτιμη αρωγό και συνοδοιπόρο ακόμα και στους δύσκολους καλοκαιρινούς μήνες, μετατρέποντας την όλη διαδικασία συγγραφής της διατριβής σε μια όμορφη και απολαυστική διαδικασία. Πραγματικά η συμβολή της ήταν καθοριστική και σημαντική στην ολοκλήρωση της διαδικασίας συγγραφής με την ενθάρρυνση και τον μοναδικό τρόπο κινητοποίησής της, όταν πλέον η κούραση είχε εγκατασταθεί και ήταν εμπόδιο στην πρόοδο της διατριβής.

Παράλληλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγέτες κ. Φιλντίση και κ. Τσουμάκα, που παρακολουθούσαν τις προόδους της διατριβής και συνέβαλαν στην ολοκλήρωση ενός άρτιου αποτελέσματος με το ενδιαφέρον τους και τις εύστοχες υποδείξεις τους σε κάθε επιστημονικό μου βήμα.

Θα ήθελα να εκφράσω ότι είναι τιμή μου να παραστούν ως μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής, διακεκριμένοι καθηγητές του Πανεπιστημίου Αθηνών, οι οποίοι πέραν της τριμελούς επιτροπής είναι οι παρακάτω: Χρυσούλα Λεμονίδου, Χρήστος Μαυρογιάννης, Ιωάννης Κακλαμάνος και Θεόδωρος Μαριόλης.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θέλω να απευθύνω στο Επιστημονικό Συμβούλιο του Γενικού Ογκολογικού Νοσοκομείου Κηφισιάς «Οι Άγιοι Ανάργυροι» για την αμέριστη συμπαράσταση στην υλοποίηση της μελέτης και πρωτίστως για την άδεια έγκρισης εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, και ξεχωριστά την μητέρα μου Χρυσάνθη, που με υπομονή, ανεκτίμητη στήριξη και απαραίτητη ηθική συμπαράσταση, βοήθησε στην ολοκλήρωση της Διδακτορικής Διατριβής μου. Δεν αρκεί ένα μόνο ευχαριστώ για να αποδώσει την απεριόριστη αγάπη, την ευγνωμοσύνη και το σεβασμό μου προς το πρόσωπό της.

Η Διδακτορική Διατριβή είναι αφιερωμένη στον αείμνηστο, αγαπημένο μου πατέρα, Σπυρίδωνα Ευαγγελίδη, που με έμαθε να είμαι επαγγελματίας, ανεξάρτητη και αυτόνομη, υπενθυμίζοντάς μου ότι:

«Η διαφορά μεταξύ ενός ερασιτέχνη και ενός επαγγελματία συνίσταται στο ότι ο ερασιτέχνης εγκαταλείπει όταν συναντήσει δυσκολίες, ενώ ο επαγγελματίας επιταχύνει»

«Μην λες στους ανθρώπους πώς να κάνουν κάτι. Πες τους τι να κάνουν και άφησέ τους να σε καταπλήξουν με τα αποτελέσματά τους»

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο: ΧΡΗΣΗ ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ.....	18
1. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΤΩΝ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ.....	18
1.1. Η ιστορία των ναρκωτικών.....	18
1.2. Εννοιολογική προσέγγιση.....	23
1.2.1.Ναρκωτικά ή ψυχοτρόπες ουσίες.....	23
1.2.2.Κατάχρηση – Εξάρτηση.....	24
1.2.3.Εθισμός.....	28
1.2.4. Ανοχή.....	29
1.2.5. Σύνδρομο στέρησης.....	30
1.3. Η εξαρτητική διαδικασία.....	30
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο: ΔΙΑΙΡΕΣΗ ΤΩΝ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ.....	35
2. ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΚΑΙ Η ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ	35
2.1. Διεγερτικά του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.....	35
2.1.1. Αμφεταμίνες και σχετικές ουσίες.....	36
2.1.2. Κοκαΐνη.....	37
2.1.3. Crack.....	37
2.1.4. Καφεΐνη.....	38
2.2. Κατασταλτικά του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.....	38
2.2.1. Υπνωτικά.....	39
2.2.2. Αγχολυτικά.....	39
2.3. Οπιούχα και οπιοειδή.....	40
2.3.1. Ηρωίνη.....	40
2.4.Ψευδαισθησιογόνα ή ψυχομιμητικά.....	41
2.4.1.LSD (Διαυθυλαμίνη του λυσεργικού οξέος).....	42
2.5. Η κατάσταση των νέων ουσιών στην Ελλάδα.....	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο ΧΡΗΣΗ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ.....	45
3. ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ.....	45
3.1.Επιπτώσεις της χρήσης στην οικονομία.....	45
3.2.Επιπτώσεις της χρήσης στην κοινωνική συνοχή.....	47
3.3.Ποινική διάσταση της χρήσης.....	49
3.4.Επιπτώσεις της χρήσης στην υγεία.....	56
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο: ΙΟΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C.....	61

4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ	61
4.1. Ηπατίτιδα C.....	61
4.2. Ανάλυση του γονιδιώματος του ιού της ηπατίτιδας C	65
4.3. Χρόνια και οξεία λοίμωξη από τον HCV	66
4.4. Επιπολασμός και επίπτωση της ηπατίτιδας C	66
4.5. Τρόποι μετάδοσης – πηγές λοίμωξης.....	77
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ^ο : ΧΡΗΣΗ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΝ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ	90
5. ΧΡΗΣΗ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΚΑΙ ΧΡΗΣΤΕΣ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΝ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ	90
5.1. Επιδημιολογία χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών παγκοσμίως	90
5.2. Χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών και ηπατίτιδα C	92
5.3.Χρήση παράνομων ουσιών (ενδοφλέβιων και μη) και HCV λοίμωξη στην Ελλάδα	97
5.4.Θάνατοι από χρήση ναρκωτικών ουσιών στην Ελλάδα	105
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ^ο : ΙΟΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C ΚΑΙ ΓΟΝΟΤΥΠΙΚΗ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ.....	106
6. ΓΟΝΟΤΥΠΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ ΧΡΗΣΤΕΣ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΝ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ.....	106
6.1. Γονότυποι και υπότυποι HCV λοίμωξης παγκοσμίως.....	106
6.2. Η κατανομή των γονοτύπων του HCV στο γενικό πληθυσμό	110
6.3. Η κατανομή των γονοτύπων του HCV στους χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών.....	118
6.4. Φυλογενετικές προσεγγίσεις για την εξάπλωση του HCV στους γονοτύπους 1a και 1b.....	125
6.5. Παράγοντες που ευθύνονται στη διαφορετική κατανομή των γονοτύπων στους ΧΕΝ	128
6.6. Συνέπειες της διαφορετικής επίπτωσης των HCV γονοτύπων στους πληθυσμούς υψηλού κινδύνου	130
6.7. Νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός γονιδιώματος της ιντερλευκίνης 28B (IL28B).....	133
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 ^ο : ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ HCV.....	135
7. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ HCV ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ ΧΡΗΣΤΕΣ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΝ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ	135
7.1. Διάγνωση του HCV	135
7.2. Θεραπεία του HCV	136
7.2.1. Ενδείξεις θεραπείας του HCV	137
7.2.2. Στόχοι θεραπευτικής παρέμβασης.....	139
7.2.3. Θεραπευτική παρέμβαση σε ασθενείς με οξεία HCV λοίμωξη	141

7.2.4. Θεραπευτική παρέμβαση σε ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη	142
7.2.5. Θεραπευτικά σχήματα στην Ελλάδα.....	144
7.2.6. Θεραπεία με το κλασσικό σχήμα PEG – IFNA/RBV αναλόγως γονοτύπου.....	151
7.2.7. Παρενέργειες του σχήματος της διπλής θεραπείας με IFN/RBV και PEG-IFNA/RBV	155
7.3. Θεραπεία του HCV σε χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών	157
7.3.1. Εισαγωγή	157
7.3.2. Ιστορικό θεραπείας χρηστών ενδοφλέβιων ναρκωτικών	159
7.3.3. Θεραπεία χρηστών ενδοφλέβιων ναρκωτικών.....	160
7.3.4. Επαναμόλυνση χρηστών ενδοφλέβιων ναρκωτικών μετά από επιτυχή θεραπεία.....	164
7.3.5. Ο ρόλος του πολυμορφισμού IL28B στη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη	165
7.4. Στρατηγικές πρόληψης και χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών	168
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 ^ο : ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	173
8. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	173
8.1. Σκοπός μελέτης και επιμέρους στόχοι	173
8.1.1. Σκοπός μελέτης.....	173
8.1.2.. Επιμέρους Στόχοι	174
8.3. Ερευνητικά ερωτήματα.....	174
8.3. Υλικό και μέθοδος	175
8.3.1. Ερευνητικός σχεδιασμός	175
8.4. Πληθυσμός της μελέτης	178
8.4.1. Κριτήρια ένταξης	179
8.4.2. Κριτήρια αποκλεισμού.....	180
8.6. Διαχείριση δεδομένων – Στατιστική ανάλυση	181
8.7. Ηθική και δεοντολογία	182
8.8. Περιορισμοί της μελέτης.....	183
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9 ^ο : ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	184
9.1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά	184
9.2. Αιματολογικοί – βιοχημικοί δείκτες (τιμές εργαστηριακών εξετάσεων.....	191
9.3. Επιδημιολογικά – Ιολογικά χαρακτηριστικά	198
9.4. Άλλες παθήσεις του ήπατος και στοιχεία θεραπείας των ασθενών με HCV	210

9.5. Ιολογική ανταπόκριση των ασθενών με HCV	215
9.6. Συσχετίσεις.....	220
9.6.1. Εξαρτημένη μεταβλητή: Μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN	220
9.6.2. Εξαρτημένη μεταβλητή: Ταχεία ιολογική ανταπόκριση (RVR).....	225
9.6.3. Εξαρτημένη μεταβλητή: Πρώιμη ιολογική ανταπόκριση (EVR)	229
9.6.4. Εξαρτημένη μεταβλητή: Ιολογική ανταπόκριση τέλους θεραπείας (EOT-VR)	233
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10 ^ο : ΣΥΖΗΤΗΣΗ	237
10. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ	237
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11 ^ο : ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ	255
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	259
ABSTRACT	262
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	265
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	267
ΔΙΕΘΝΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	267
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	305
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	308
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1. ΦΟΡΜΑ ΕΝΗΜΕΡΩΜΕΝΗΣ ΣΥΝΑΙΝΕΣΗΣ	308
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2. ΦΟΡΜΑ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	309
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3. ΕΓΓΡΑΦΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	312
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ	312
ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ ΓΟΝΚ «ΑΓΙΟΙ ΑΝΑΡΓΥΡΟΙ»	321
ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ	322
ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΗΘΙΚΗΣ ΚΑΙ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ	323
ΠΡΩΤΗ ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΟΔΟΥ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	324
ΔΕΥΤΕΡΗ ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΟΔΟΥ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.....	326
ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	330

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) αποτελεί σημαντικό πρόβλημα υγείας, καθώς είναι μια από τις συχνότερες αιτίες που προκαλούν χρόνια ηπατική νόσο και υπολογίζεται ότι έχει προσβάλλει 170 – 200 εκατομμύρια ατόμων σε ολόκληρο τον κόσμο, με 4 εκατομμύρια νέα κρούσματα ετησίως στις Ηνωμένες Πολιτείες και 8 – 9 εκατομμύρια στην Ευρώπη (EASL, 1999; Eurosurveillance, 2003). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκτιμά ότι το 2-3 % του παγκόσμιου πληθυσμού έχει μολυνθεί με τον ιό της ηπατίτιδας C, δηλαδή 120 – 170 εκατομμύρια άνθρωποι με ευρύτατες διαφορές στη γεωγραφική κατανομή (WHO, 1999; Lavanchy, 2009). Η μόλυνση με τον ιό της ηπατίτιδας C στις περισσότερες περιπτώσεις καταλήγει σε χρονιότητα (Lauer & Walker, 2001). Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C παραμένουν μολυσματικοί στον υπόλοιπο πληθυσμό και είναι σε κίνδυνο να αναπτύξουν σοβαρή ηπατική νόσο, όπως κίρρωση του ήπατος ή ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ) αργότερα στη ζωή τους (National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, 2002; Sorrell et al., 2009). Η πρόγνωση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (ΧΗC) εξαρτάται από την ταχύτητα προόδου της ίνωσης με τον κίνδυνο εξέλιξης σε κίρρωση να κυμαίνεται μεταξύ 5 και 25% των προσβεβλημένων ατόμων εντός 25 – 30 ετών (Liang et al. 2000) και ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου 1% έως 8% ετησίως (Fattovich et al., 1997; Thomas & Seeff, 2005). Επίσης, οι ασθενείς με κίρρωση του ήπατος διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να εμφανίσουν ηπατική ανεπάρκεια (30% μέσα σε δέκα χρόνια), ενώ η λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C αποτελεί την πιο συχνή ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος στις βιομηχανοποιημένες κοινωνίες (Kim, 2002; Brown, 2005). Σύμφωνα και με άλλους μελετητές, πάνω από το 85% των ασθενών που εκτίθενται στον HCV αναπτύσσουν χρόνια λοίμωξη, με το 10-20% αυτών να εξελίσσεται σε κίρρωση (Alter, 1997). Περίπου 7% των ασθενών με κίρρωση αναπτύσσουν ηπατοκυτταρικό καρκίνο (Di Bisceglie, 1997) και ο HCV είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη αυτού του τύπου καρκίνου (Hatzakis et al., 2011). Οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με τον HCV παρουσιάζουν αυξανόμενη νοσηρότητα, υψηλότερα ποσοστά εισαγωγών σε νοσοκομεία

(Mc Donald 2011) και τρεις φορές υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας από το γενικό πληθυσμό, εξαιτίας τόσο της χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών (που φαίνεται να αποτελεί τον σημαντικότερο τρόπο διασποράς της λοίμωξης στις μέρες μας) όσο και της ηπατικής νόσου (Neal et al., 2007).

Οι χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών (XEN) ανήκουν σε μία από τις ομάδες με το μεγαλύτερο κίνδυνο να αποκτήσουν αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία τους σαν αποτέλεσμα τόσο της ίδιας της χρήσης τοξικών ουσιών όσο και του γενικότερου τρόπου ζωής τους (κατάχρηση αλκοόλ, κάπνισμα, συνθήκες διαβίωσης κ.ά.) καθώς και εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου που διατρέχουν για μετάδοση λοιμώξεων δια της αιματογενούς οδού διασποράς όπως HIV, HCV και HBV. Στην Ευρώπη, η χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών είναι η κυριότερη οδός μετάδοσης λοίμωξης με τον ιό της ηπατίτιδας C, και οι XEN αποτελούν την πλειοψηφία των νέο – αναφερόμενων περιπτώσεων με HCV λοίμωξη (ECDCAND EMCDDA GULDANCE, 2004). Οι εκτιμήσεις καταλήγουν ότι περίπου 1 εκατομμύριο, ενεργοί ή πρώην XEN, μπορεί να έχουν χρόνια HCV λοίμωξη στην Ευρώπη (EMCDDA, 2010a). Τα ποσοστά της λοίμωξης με τον ιό της HCV είναι συχνά πολύ υψηλά ανάμεσα στους XEN με μια διακύμανση από 12 έως 85% (EMCDDA, 2010b) με την πλειονότητα αυτών (50 - 90%) να ανεπαρκούν να εκριζώσουν τη λοίμωξη αυτόματα. Η μετάδοση της HCV ανάμεσα στους XEN έχει παρατηρηθεί ότι έχει πτωτική τάση σε 9 χώρες στην Ευρώπη, αλλά έχει αυξηθεί σε άλλες τρεις, ενώ δεδομένα για άλλες τέσσερις χώρες δε δείχνουν σαφείς τάσεις (ECDC, 2010). Ο κίνδυνος να μολυνθεί κάποιος από HCV είναι γνωστό ότι αυξάνεται με τη διάρκεια της χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών (Hickman, 2010), αλλά πιο πρόσφατες έρευνες επίσης καταλήγουν ότι πολλοί XEN μολύνονται από τον ιό πολύ νωρίς, από τις πρώτες εβδομάδες της χρήσης ενδοφλέβιων ουσιών (EMCDDA, 2010b). Για αυτό το λόγο στις περισσότερες μελέτες όταν υπολογίζεται η διάρκεια λοίμωξης, θεωρείται ως έναρξη της περιόδου λοίμωξης με τον HCV το έτος έναρξης χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών. Μεγάλο ποσοστό XEN που έχουν μολυνθεί με τον HCV, δε γνωρίζουν την μόλυνσή τους με τον ιό, γεγονός που επιβεβαιώνει ότι η πρώιμη έναρξη προφυλακτικών μέτρων είναι σημαντική. Επιπρόσθετα, εκτός από τα υψηλά ποσοστά λοίμωξης με τον HCV ανάμεσα σε XEN, αυτοί συχνά μολύνονται και με άλλους ιούς, συμπεριλαμβανομένων του HBV και του HIV.

Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, οι ΧΕΝ δε θεωρούνται πλέον ομάδα αποκλεισμού - αντένδειξης για αντιική θεραπεία ενάντια στον ιό της χρόνιας ηπατίτιδας C. Ωστόσο, στην κλινική πράξη μόνο μερικοί ΧΕΝ έχουν πρόσβαση σε ειδική θεραπεία για τον ιό της HCV εξαιτίας προκαταλήψεων, κακής συμμόρφωσης και έλλειψης αποτελεσματικότητας της θεραπείας λόγω μη συμμόρφωσης (Zanini et al., 2009). Η θεραπεία της χρόνιας HCV στους ΧΕΝ έχει αποδειχθεί να είναι αποτελεσματική (Farley, 2009). Προηγούμενες έρευνες έχουν καταλήξει ότι τα ποσοστά επαναλοίμωξης σε ΧΕΝ είναι χαμηλά. Υπάρχουν ωστόσο λίγα δεδομένα μακροχρόνιας παρακολούθησης των ΧΕΝ που έλαβαν θεραπεία και επέτυχαν εκρίζωση της HCV λοίμωξης. Γενικώς, οι ΧΕΝ με χρόνια HCV λοίμωξη αντιπροσωπεύουν έναν δύσκολο για θεραπευτική αντιμετώπιση πληθυσμό. Οι ενεργοί ΧΕΝ και οι ασθενείς σε θεραπεία υποκατάστασης δε διαφέρουν από τους πρώην χρήστες όσον αφορά την επίτευξη μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) και τη συμμόρφωση στη θεραπεία της χρόνιας HCV λοίμωξης (Anagnostou et al., 2008). Η επίτευξη μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης είναι παρόμοια με αυτή που αναμένεται στο γενικό πληθυσμό με χρόνια HCV λοίμωξη. Επομένως, οι ΧΕΝ με χρόνια ηπατίτιδα C – ειδικά όταν υποβάλλονται σε πρόγραμμα θεραπείας υποκατάστασης – δε θα πρέπει να αποκλείονται από θεραπευτικά σχήματα (Anagnostou et al., 2008), αφού φαίνεται να αποτελούν και τη μεγαλύτερη ομάδα ασθενών με τελικού σταδίου ηπατική νόσο σήμερα, προκαλώντας μεγάλο οικονομικό βάρος στο σύστημα υγείας (Bruggmann et al., 2008). Η συμμόρφωση των ΧΕΝ μπορεί να βελτιωθεί από ένα σύστημα ολοκληρωμένης φροντίδας και με τη αποτελεσματική σύνδεση μεθόδων και πρακτικών υποκατάστασης με την HCV θεραπεία (Bruggmann et al., 2008).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο: ΧΡΗΣΗ ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΤΩΝ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ

1.1. Η ιστορία των ναρκωτικών

Το πρόβλημα των ναρκωτικών αποτελεί ένα πολύπλοκο, σύνθετο και πολυπαραγοντικό πρόβλημα με τεράστιες διαστάσεις σε ατομικό, οικογενειακό, κοινωνικό, οικονομικό και ποινικό επίπεδο. Ανατρέχοντας στην ανθρώπινη ιστορία, διαπιστώνεται η χρήση ναρκωτικών ουσιών πρώιμα, καλύπτοντας κάθε φορά, διαφορετικές κοινωνικές και πολιτιστικές ανάγκες. Τις τελευταίες δεκαετίες, η αύξηση της χρήσης ψυχοτρόπων ουσιών που παρατηρείται διεθνώς έχει κατακόρυφη και αλματώδη πορεία, αποτελώντας ένα από τα δυσεπίλυτα και μείζονος σημασίας προβλήματα των σύγχρονων κοινωνιών. Οι ναρκωτικές ουσίες, οι οποίες στις μέρες μας χαρακτηρίζονται ως παράνομες, κατείχαν ιδιαίτερη θέση στις καθημερινές συνήθειες των πολιτών από αρχαιοτάτων χρόνων.

Η ιστορία της χρήσης ψυχοτρόπων ουσιών είναι τόσο παλιά, όσο και η ιστορία του ανθρώπινου γένους (Guillen DG et al., 1985).

Στην Ασία καλλιεργούνταν η Κάνναβη για την κατασκευή υφασμάτων ήδη από το 8.500 π.Χ. όπως αναφέρεται τόσο σε αρχαία Κινέζικα κείμενα όσο και σε Συριακά κείμενα της ίδιας εποχής. Η χρήση δε του φυτού για την κατασκευή υφασμάτων, τεκμηριώνεται από ευρήματα της νεολιθικής εποχής στην Κίνα (5.200-6.200 π.Χ.), ενώ στο περίφημο γραπτό του αυτοκράτορα Σεν – Νουγκ του 2.700 π.Χ. επιβεβαιώνεται η ιατρική της χρήση. Η φαρμακολογική και τοξική της ενέργεια αναγράφεται επίσης σε παλαιό Περσικό κείμενο του 600 π.Χ. Οι Σουμέριοι φαίνεται ότι γνώριζαν το όπιο περίπου 6.000 χρόνια πριν.

Ένας ινδιανικός μύθος των κατοίκων των Άνδεων, μιλάει για το Θεό Χούνου – κύριο της αστραπής, της βροντής και του χιονιού, ο οποίος θύμωσε με τη φυλή Younga, που καίγοντας το δάσος, μάλυψε τη λευκή όψη του παλατιού του. Οι Younga απομακρύνθηκαν από την πρωτεύουσα και κατέληξαν πεινασμένοι νομάδες, αλλά ανακάλυψαν την αξία των φύλλων της

κόκας και αφού απέκτησαν δύναμη και επιδεξιότητα χρησιμοποιώντας την, κατόρθωσαν τελικά να επιστρέψουν στην πρωτεύουσα.

Το φυτό της κόκας αναφέρεται πριν το 500 π.Χ. στις Άνδεις της Νότιας Αμερικής. Τα φύλλα της χρησιμοποιούνταν στην καταπολέμηση της εξασθένησης που προκαλούσε το μεγάλο υψόμετρο και σε θρησκευτικές τελετές.

Αναφορές για τη χρήση της κόκας υπάρχουν από την ανακάλυψη ενός σχεδίου, με το μάγουλο φουσκωμένο - χαρακτηριστικό γνώρισμα όσων μασούν κόκα - το οποίο και οδηγεί στο συμπέρασμα ότι στο Εκουαδόρ χρησιμοποιούσαν κόκα πριν το 3.000 π.Χ.

Η χρησιμοποίηση της κόκας υιοθετήθηκε από τους Ίνκας, οι οποίοι την αντιμετώπιζαν σαν μια θεϊκή ουσία και έθιγαν τα πτώματα με το στόμα γεμάτο φύλλα κόκας και με μερικά σακιά κόκας στο πλάι για να χρησιμοποιηθούν «στη διάρκεια του ταξιδιού» (Σέκα, 2013). Η τέταρτη δε βασίλισσα των Ίνκας ονομάστηκε «Μαμά – Κόκα», όνομα που συμβολίζει τη θεϊκή υπόσταση της ναρκωτικής ουσίας.

Το 3.000 π.Χ., η παπαρούνα του οπίου, το «φυτό της χαράς», όπως το ονόμασαν οι Σουμέριοι του Τίγρη και του Ευφράτη, χρησιμοποιούνταν ευρέως. Αργότερα διαδόθηκε από τους Βαβυλώνιους στην Περσία και την Αίγυπτο, όπου από το 16^ο π.Χ. αιώνα υπάρχουν στον πάπυρο Ebers γραπτές μαρτυρίες για την ιατρική χρήση του οπίου. Στην Ευρώπη ήδη από το 2.500 π.Χ. οι Ελβετοί της λίμνης Dwellers χρησιμοποιούσαν το όπιο.

Ακόμα και από το έπος του Ομήρου, Οδύσσεια, υπάρχουν σαφείς πληροφορίες σχετικά με τη χρήση ουσιών που προκαλούν εθισμό και οδηγούν στο θάνατο. Ο Όμηρος ομιλεί για τα «νηπένθη», ένα παρασκεύασμα οπίου.

Η λατρεία μιας θεότητας «της γονιμότητας», που στέκονταν στην είσοδο του λαβυρίνθου, είναι γνωστή στην Κρήτη. Ειδώλια παρουσιάζουν τη θεά να φέρει στο κεφάλι της κωδείες οπίου. Οι κίνδυνοι από τη χρήση του οπίου μεταφέρονται εντυπωσιακά στο μύθο του Μινώταυρου και του Θησέα. Όποιος περάσει την πύλη του λαβυρίνθου (περάσει δηλαδή στη χρήση), δε γυρίζει πίσω. Από την άλλη όμως πλευρά υπάρχει και η δυνατότητα απεξάρτησης. Ο Θησέας προχωράει στο λαβύρινθο συνδεδεμένος με τον έξω κόσμο με το μίτο

της αγαπημένης του Αριάδνης, αυτό τον βοηθά να σκοτώσει το Μινώταυρο και να βγει από το λαβύρινθο.

Ο φιλόσοφος Διαγόρας της Μήλου αναφέρει τον 5^ο π.Χ. αιώνα την επιφυλακτικότητά του για τη χρήση του οπίου, επειδή θεωρεί ότι είναι προτιμότερο κάποιος να αντέχει μια επώδυνη και δυσάρεστη κατάσταση, παρά να κατάφευγει στη θεραπευτική. Ακόμα και ο ίδιος ο Ιπποκράτης, αναγνώριζε ιδιαίτερα τις θεραπευτικές ιδιότητες του οπίου, αλλά συνιστούσε γενικά να αποφεύγεται η χρήση του.

Στην Αρχαία Ελλάδα, η χρήση τέτοιων ουσιών κάλυπτε συγκεκριμένες ανάγκες ανάλογα με την ομάδα χρηστών. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα της Πυθίας, η οποία με τη χρήση ουσιών και σε φάση έκστασης, ήταν σε θέση να μεταφέρει τη χρησμοδότηση του Θεού στους Αρχαίους Έλληνες που ζητούσαν απαντήσεις σε συγκεκριμένα ερωτήματα. Η χρησμοδότηση, όμως, γινόταν με αινιγματικό και σύντομο τρόπο καθιστώντας την απάντηση δυσνόητη (Harissis, 2014).

Υπάρχουν αναφορές χρήσης ναρκωτικών ουσιών και στα Διονυσιακά Μυστήρια. Σε αυτές τις γιορτές της Αρχαίας Ελλάδας, επιφανείς Έλληνες έκαναν χρήση ναρκωτικών ουσιών με στόχο τη χαλάρωση και την αύξηση της σαρκικής απόλαυσης (Μάτσα, 2001). Σε αυτή την περίπτωση, λοιπόν, η χρήση ναρκωτικών ουσιών αποτελούσε τρόπο επιβεβαίωσης κοινωνικού στάτους. Παράλληλα, σε αρκετές περιπτώσεις η χρήση ναρκωτικών ουσιών γινόταν στα πλαίσια ιατρικής θεραπείας ή αντιμετώπισης πόνου. Όπως γίνεται αντιληπτό, σε αυτές τις περιπτώσεις της Αρχαίας Ελλάδας η χρήση ναρκωτικών ουσιών δεν ήταν παράνομη, όμως η ίδια η κοινωνία είχε συγκεκριμένους κανόνες οι οποίοι καθόριζαν ποιοι και πότε μπορούσαν να κάνουν χρήση.

Το 600 μ.Χ. οι Άραβες εισβάλλουν στην Ινδία και μεταφέρουν εκεί το όπιο.

Σε παγκόσμιο επίπεδο, υπάρχουν ιστορικές αναφορές σε αρχαίους πολιτισμούς στους οποίους η χρήση τοξικών ουσιών αποτελούσε μέρος της καθημερινότητας των πολιτών και εξυπηρετούσε συγκεκριμένες κοινωνικές και πολιτισμικές ανάγκες. Για παράδειγμα, υπάρχουν ιστορικές αναφορές στους αρχαίους πολιτισμούς της Λατινικής Αμερικής, όπου η χρήση ναρκωτικών ουσιών γινόταν στα πλαίσια συγκεκριμένων τελετουργιών. Τέτοιες τελετουργίες ήταν οι τελετές μύησης σε ομάδες πληθυσμού μιας

κοινωνίας, τελετές ενηλικίωσης, θρησκευτικές τελετές, τελετουργίες μετάβασης στον πόλεμο, ιατρικές θεραπείες και άλλα (Μάτσα, 2001). Και σε αυτές τις κοινωνίες, όπως και στην Αρχαία Ελλάδα, υπήρχαν κανόνες που καθόριζαν τον χρόνο και τον τρόπο χρήσης ναρκωτικών ουσιών.

Το 1500 μ.Χ. ο Χριστόφορος Κολόμβος φέρνει τον καπνό από την Αμερική. Επίσης, το 1.500 μ.Χ. μπαίνει στη Δυτική Ιατρική το όπιο από τον πατέρα της Αλχημείας Παράκελσο, που παρασκεύασε το λάβδανο (εκχύλισμα οπίου) (Κούτρας, 1990). Το 1729 μ.Χ. προβλέπεται στην Κίνα η ποινή του θανάτου δια στραγγαλισμού για όποιον χρησιμοποιεί ή πωλεί όπιο. Το 1800 μ.Χ. ο στρατός του Ναπολέοντα φέρνει από την Αίγυπτο στη Γαλλία την κάνναβη.

Το 1805 μ.Χ. ο γερμανός χημικός Friederich Sorturner απομονώνει το ενεργό συστατικό του οπίου, τη μορφίνη, ενώ ακολούθησε σύντομα η ανακάλυψη της κωδεΐνης. Οι ουσίες αυτές χρησιμοποιούνταν ευρύτατα ως παυσίπονα και η μεγάλη διάδοσή τους οφείλεται στην χρήση τους για την ανακούφιση των τραυματισμένων στρατιωτών οι οποίοι συχνά εθίζονταν στα οπιούχα (η λεγόμενη «νόσος των στρατιωτών»).

Μετά τη μορφίνη και την κωδεΐνη, στα τέλη του 19^{ου} αιώνα η Bayer παρασκεύασε την ηρωίνη, η οποία θα ήταν πολύ πιο δραστική από τη μορφίνη και θεωρούνταν μη εθιστική. Η μεθαδόνη παρασκευάστηκε από τους Γερμανούς κατά τη διάρκεια του Β' παγκοσμίου πολέμου λόγω της μεγάλης ζήτησης παυσίπων φαρμάκων για τους τραυματίες (Σιμώνη, 2002). Συγκεκριμένα οι C.Bockmuhl και H. Schumann εφηύραν το 1943μ.Χ. ένα νέο συνθετικό της μορφίνης, τη μεθαδόνη. Αναφορικά με τη χρήση της κοκαΐνης, αυτή ως ναρκωτική ουσία (σύνθετο χημικό που προέρχεται από τα φύλλα της κόκας) ανακαλύφθηκε το 19ο αιώνα. Ο Φρόιντ χορηγούσε κοκαΐνη σε ασθενείς του που έπασχαν από κατάθλιψη καθώς ήταν εντυπωσιακή η δραστική βελτίωση της διάθεσης των ασθενών του μετά τη χορήγηση αυτής (Σιμώνη, 2002).

Το 1840 μ.Χ. ο Γάλλος γιατρός Ζακ Μορώ θεραπεύει τις ψυχικές ασθένειες με την κάνναβη. Το 1860 μ.Χ. απομονώνεται από το χημικό Albert Neumann η κοκκαΐνη από τα φύλλα του φυτού Coca, ενώ ο Περουβιανός γιατρός Mair υποδεικνύει τη χρήση της σαν τοπικό αναισθητικό. Με τη σύμβαση

«περί οπίου» που υπογράφηκε στη Χάγη το 1912 μ.Χ. υποβάλλεται σε έλεγχο η κοκαΐνη.

Στη Γερμανία το 1% των γιατρών είναι εξαρτημένοι από τη μορφίνη το 1928μ.Χ. Ο Albert Hoffman πειραματίζεται τυχαία με το L.S.D. (Lysergic acid diethylamide) το 1942 μ.Χ.

Είναι γεγονός πως η εξέλιξη των ανθρώπινων κοινωνιών, έχει επιφέρει αρκετές αλλαγές στη διάρκεια του χρόνου σε οικονομικό, κοινωνικό και πολιτισμικό επίπεδο. Αντίστοιχα, έχει επιφέρει αλλαγές και στη χρήση των ναρκωτικών ουσιών στην εξέλιξη του χρόνου. Με την εξέλιξη της ιατρικής, οι ναρκωτικές ουσίες εξελίχθηκαν από μέσο τελετουργιών σε ιατρικές θεραπείες σε επιστημονικό επίπεδο. Σε κοινωνικό επίπεδο έχουν ξεφύγει από τα στενά πλαίσια της ιατρικής επιστήμης και έχουν έναν νέο ρόλο απόλαυσης για τους οικονομικά δυνατούς, αλλά και ανακούφισης από τα καθημερινά προβλήματα των οικονομικά ασθενέστερων πολιτών, λόγω της κοινωνικής παθογένειας που μαστίζει τις σημερινές κοινωνίες. Η χρήση των ναρκωτικών ουσιών έχει εξαπλωθεί σε όλα τα κοινωνικά στρώματα και ηλικίες, ενώ αποτελεί για πολλούς ένδειξη αντίστασης και ρήξης με την προβληματική κοινωνία (Μάτσα, 2001).

Η χρήση ναρκωτικών τοξικών ουσιών εμφανίζεται περιορισμένη στην Ελλάδα, μέχρι τη δεκαετία του 1970 και κυρίως περιορίζεται στη χρήση χασίς. Μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1970 δεν υπάρχει τοξικομανία στην Ελλάδα ούτε δημόσιος λόγος γύρω από το θέμα (Τσίλη, 1995). Το 1970 σημειώνονται στην Ευρώπη και οι πρώτες κλινικές μεθαδόνης, ενώ στην Ιταλία εγκρίνεται ο νόμος 685, που ρυθμίζει την παραγωγή, εμπόριο και κατανάλωση ναρκωτικών και ψυχοτρόπων ουσιών το 1975 μ.Χ. Στην Ελλάδα, από τη δεκαετία, όμως, του 1980 αρχίζει να γίνεται αισθητή η διάδοση της ηρωίνης και να επεκτείνεται σταδιακά σε ευρύτερα στρώματα πληθυσμού, προκαλώντας την ανησυχία της κοινής γνώμη (Παρασκευόπουλος, 2004). Το 1983 ιδρύεται η πρώτη θεραπευτική κοινότητα η «Ιθάκη» για την αντιμετώπιση της ραγδαίας αύξησης της χρήσης ναρκωτικών ουσιών στη Σίνδο Θεσσαλονίκης, η οποία μετεξελίχθηκε και καθιερώνεται ως μόνιμος οργανισμός στον ΚΕΘΕΑ (Κέντρο Θεραπείας Εξαρτημένων Ατόμων), ενώ το 1987 ψηφίζεται ο ν. 1729/1987 (ΦΕΚ Α 114/1987) ο οποίος ρυθμίζει την ποινική καταστολή της διάδοσης ναρκωτικών. Το 1993 ιδρύεται ο Οργανισμός

Κατά των Ναρκωτικών (ΟΚΑΝΑ), ενώ το 1999 η επιτροπή για το Διεθνή Έλεγχο των Ναρκωτικών πρότεινε την περιορισμένη διαθεσιμότητα ουσιών για συγκεκριμένους ιατρικούς σκοπούς. Τα νέα προγράμματα που ενισχύουν την χάραξη πολιτικής εναντίον της χρήσης ναρκωτικών ουσιών συνεχώς αυξάνονται και ανανεώνονται.

1.2. Εννοιολογική προσέγγιση

1.2.1.Ναρκωτικά ή ψυχοτρόπες ουσίες

Σύμφωνα με τους ν. 3459/2006 (ΦΕΚ Α 103/2006) και ν. 1729/1987 (ΦΕΚ Α 114/1987), ναρκωτικά είναι «ουσίες τεχνητές ή φυσικές που δρουν στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και προκαλούν εξάρτηση του ατόμου από αυτές». Με τον παραπάνω ορισμό γίνεται σαφές ότι τα ναρκωτικά περιλαμβάνουν ουσίες ευρύτατης προέλευσης, επεξεργασίας και μορφής που δρουν ποικιλοτρόπως στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα προκαλώντας διέγερση, καταστολή ή ψευδαισθήσεις και άλλες ψυχικές αντιδράσεις και όχι μόνο τη νάρκωση όπως είχε καθιερωθεί παλαιότερα (Επιβατιανός, 1988).

Η ισχύουσα νομοθεσία στην Ελλάδα συνεχώς εμπλουτίζεται και ανανεώνεται, και ο ν. 4139/2013 ορίζει στο άρθρο 1 τα ναρκωτικά ως «εκείνες τις ουσίες που έχουν διαφορετική χημική δομή καθώς επίσης και διαφορετικό τρόπο δράσης στο κεντρικό νευρικό σύστημα, οι οποίες, όμως, έχουν κοινά χαρακτηριστικά γνώρισμα τη μεταβολή της θυμικής κατάστασης του χρήστη και την πρόκληση εξάρτησης διαφορετικής φύσης, ψυχικής ή και σωματικής και ποικίλου βαθμού, καθώς και την ανακούφιση των χρονίως πασχόντων από τα συμπτώματα συγκεκριμένης νόσου, για την οποία κρίνονται ιατρικά επιβεβλημένες».

Σύμφωνα με τον ίδιο νόμο (ν. 4139/2013) «Στις παραπάνω ουσίες δεν περιλαμβάνονται τα ακατέργαστα συγκομιζόμενα προϊόντα που προκύπτουν από την καλλιέργεια ποικιλιών κάνναβης του είδους *Cannabis Sativa L* χαμηλής περιεκτικότητας σε τετραϋδροκανναβινόλη (THC) και συγκεκριμένα μέχρι 0,2%, σύμφωνα με τις εκάστοτε ισχύουσες διατάξεις της νομοθεσίας της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Με κοινή απόφαση των Υπουργών Αγροτικής

Ανάπτυξης και Τροφίμων και Δικαιοσύνης, Διαφάνειας και Ανθρωπίνων Δικαιωμάτων ορίζονται οι όροι και οι προϋποθέσεις καλλιέργειας των ποικιλιών κάνναβης του είδους *Cannabis Sativa L*, οι έλεγχοι τήρησης των όρων και προϋποθέσεων και κάθε σχετικό θέμα».

Εκτός από τον νομικό ορισμό των ναρκωτικών, υπάρχει η ιατρική, φαρμακολογική και συμβατική έννοια του όρου των ναρκωτικών που σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO, 2010), ο όρος ναρκωτικά στον τομέα της ιατρικής, αναφέρεται «σε οποιαδήποτε ουσία έχει την ικανότητα να προλαμβάνει, να θεραπεύει ασθένειες ή να ενισχύει την σωματική ή πνευματική υγεία. Στην φαρμακολογία, ναρκωτικό είναι κάθε χημική ουσία που αλλάζει τις βιοχημικές διεργασίες των ιστών ή των οργανισμών. Στην κοινή τους χρήση, ο όρος αναφέρεται συχνά σε ψυχοτρόπα φάρμακα και ακόμη πιο συγκεκριμένα στα παράνομα ναρκωτικά, για τα οποία δεν υπάρχει ιατρική χρήση».

Σύμφωνα με το Κέντρο Πρόληψης των Εξαρτήσεων και Προαγωγής της Ψυχοκοινωνικής Υγείας Ηρακλείου Κρήτης, το ΚΕΣΑΝ ο όρος ναρκωτικά αναφέρεται στο σύνολο των ουσιών που εισάγονται σε έναν οργανισμό με αποτέλεσμα να μεταβάλλει μία ή περισσότερες λειτουργίες του, με ιδιαίτερες επιπτώσεις στις ψυχικές λειτουργίες. Επομένως, σύμφωνα με το ΚΕΣΑΝ, τα ναρκωτικά ορίζονται και ως ψυχοτρόπες ουσίες, οι οποίες δρουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα, προκαλώντας μεταβολές στη διανοητική λειτουργία, τις αισθήσεις και τη συμπεριφορά του χρήστη.

Ο όρος «ψυχοτρόπες» ή «ψυχοδραστικές» ουσίες χρησιμοποιείται συχνά στην βιβλιογραφία εναλλακτικά, αδιαφοροποίητα και ισοδύναμα με τον όρο ναρκωτικά. Οι «ψυχοτρόπες» ή «ψυχοδραστικές» ουσίες ορίζονται ως ουσίες οι οποίες έχουν την ικανότητα να αλλάζουν τη συνείδηση, τη διάθεση και τη σκέψη ενός ατόμου (WHO, 2004).

1.2.2. Κατάχρηση – Εξάρτηση

Το 1964 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συστήνει την αντικατάσταση του όρου τοξικομανία (addiction) με τον όρο εξάρτηση (dependence),

δημιουργώντας την ανάγκη να καθοριστεί ο βαθμός εξάρτησης κάθε ουσίας ξεχωριστά και να υπάρξει διάκριση ανάμεσα στη σωματική και ψυχική εξάρτηση. Από το 1980 και μετά, οι διαταραχές από τη χρήση ουσιών διακρίνονται με νομοθετική θέσπιση, σε δύο κατηγορίες:

Κατάχρηση ουσίας (drug abuse) και εξάρτηση από ουσία (drug dependence), και ορίζονται ως εξής (Γκιουζέπας, 1988):

Κατάχρηση είναι η κατάσταση κατά την οποία το άτομο χρησιμοποιεί με παθολογικό τρόπο τη ναρκωτική ουσία, αδυνατεί να ρυθμίσει τις δόσεις της και βρίσκεται σε όλη τη διάρκεια της ημέρας σε κατάσταση τοξίκωσης. Στο άτομο αυτό συνυπάρχουν έκπτωση της κοινωνικής και επαγγελματικής λειτουργίας, που εκδηλώνεται με βίαιη συμπεριφορά.

Από την άλλη μεριά, **εξάρτηση** είναι η κατάσταση κατά την οποία συνυπάρχουν τα σημεία της κατάχρησης και το στερητικό σύνδρομο (withdrawal syndrome) ή η κατάσταση ανοχής (tolerance).

Η κατάχρηση αφορά γενικά τη συνεχή χρήση ουσιών διαφόρων μορφών που προκαλεί σημαντικά προβλήματα στον χρήστη. Διακρίνεται σε δύο σημαντικές μορφές: α) Κατάχρηση παράνομων ναρκωτικών, β) Κατάχρηση ουσιών νόμιμης χρήσης.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ορίζει την κατάχρηση παράνομων ναρκωτικών ως συνεχή χρήση που προκαλεί σωματικές, ψυχολογικές κοινωνικές και άλλες βλάβες στον χρήστη, παρά το γεγονός ότι ο χρήστης γνωρίζει τις αρνητικές επιπτώσεις των παράνομων ναρκωτικών. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ο όρος κατάχρηση αναφέρεται στη χρήση και μόνο των παράνομων ναρκωτικών, ανεξαρτήτου συχνότητας χρήσης, προσπαθώντας να οδηγήσει τον χρήστη στην διακοπή (WHO, 2010). Η κατάχρηση είναι ορισμός που δημοσιεύτηκε το 1969 από την Επιτροπή Εμπειρογνομόνων για την τοξικομανία, ως «η συνεχής ή σποραδική υπερβολική χρήση ναρκωτικών που είναι ασυνεπής ή δε συνάδει με την αποδεκτή ιατρική πρακτική» (WHO, 1964:9). Από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας χρησιμοποιούνται ισοδύναμοι όροι για τον όρο κατάχρηση που είναι η «επιβλαβής χρήση» και η «επικίνδυνη χρήση»

Η κατάχρηση ουσιών ορίζεται ως επαναλαμβανόμενη και λανθασμένη χρήση διαλυμάτων, των οποίων οι ουσίες συνοδεύονται από επιβλαβή σωματικά ή ψυχολογικά αποτελέσματα ή από συχνή μη αναγκαία επαφή με

επαγγελματίες υγείας ή και τα δύο (WHO, 2010). Οι ουσίες αυτές αφορούν μη συνταγογραφούμενα φάρμακα, φυτικές ουσίες και «λαϊκές» - εμπειρικές θεραπείες. Στην πραγματικότητα, η χρήση αυτών των ουσιών δεν προκαλεί ευχαρίστηση, όμως οποιαδήποτε προσπάθεια για μείωση ή οριστική διακοπή της χρήσης τους αποκρούεται έντονα και σθεναρά από τον χρήστη. Επιπροσθέτως, δεν προκαλούν σωματική εξάρτηση στον χρήστη λόγω φαρμακευτικών φαινομένων, όμως ο χρήστης αναπτύσσει σημαντικά κίνητρα για να συνεχίσει να τις χρησιμοποιεί. Συμπερασματικά, η εξάρτηση που αναπτύσσεται είναι αποκλειστικά ψυχολογικής φύσεως.

Ο όρος εξάρτηση, στη γενική του μορφή, χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια κατάσταση στην οποία ο εξαρτώμενος έχει ανάγκη ή εξαρτάται από κάτι ή κάποιον ως υποστήριξη ή χρήση ή επιβίωση. Ο όρος χρησιμοποιείται συχνά όταν αναφερόμαστε στους χρήστες παράνομων ναρκωτικών ουσιών, ορίζοντας την εξάρτηση ως μία κατάσταση στην οποία ο εξαρτώμενος έχει ανάγκη χρήσης επαναλαμβανόμενων δόσεων ναρκωτικών προκειμένου να νιώσει καλά ή τουλάχιστον να μη νιώθει άσχημα (WHO, 2010).

Ο ΠΟΥ το 2010 και το Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών στην έκδοση DSM-3R ορίζει την εξάρτηση ως «ένα σύμπλεγμα γνωστικών, συμπεριφοριολογικών και φυσικών συμπτωμάτων που δείχνουν ότι ένα άτομο έχει απολέσει τον έλεγχο στη χρήση ψυχοδραστικών ουσιών και συνεχίζει τη χρήση της ουσίας, παρά τις δυσμενείς και αρνητικές συνέπειες» (Mayes & Horwitz, 2005; Oldham, 2005; WHO, 2010).

Σύμφωνα με το ICD -10 (International Classification of Diseases, Διεθνής Στατιστική Ταξινόμηση των Νόσων και των Σχετικών Προβλημάτων Υγείας) η διάγνωση της εξάρτησης γίνεται με τα παρακάτω κριτήρια: α) καταναγκαστική επιθυμία χρήσης της ουσίας, β) αποτυχημένες προσπάθειες στο ιστορικό του ατόμου να μετριάσει ή να διακόψει τη χρήση, γ) εμφάνιση στερητικού συνδρόμου αμέσως μετά τη διακοπή της χρήσης, δ) η ουσία ή οι ουσίες έχουν μπει στο επίκεντρο της ζωής αυτού του ατόμου σε βάρος άλλων ενδιαφερόντων ή δραστηριοτήτων του, υποχρεώνοντας το να αφιερώνει το μεγαλύτερο μέρος του χρόνου του στην χρήση και στην αναζήτηση ουσιών και ε) όταν πια εγκατασταθεί η εξάρτηση όλες οι ουσίες μπορούν να λειτουργήσουν εξαρτητικά. Για αυτό όταν λείπει η κύρια ουσία εξάρτησης, οι τοξικομανείς καταφεύγουν στη χρήση οποιασδήποτε ουσίας βρουν.

Ο όρος εξάρτηση αποτελείται από δύο βασικά στοιχεία: τη σωματική και στην ψυχολογική εξάρτηση. Η ψυχολογική ή ψυχική εξάρτηση αναφέρεται στην αδυναμία του εξαρτώμενου να έχει τον έλεγχο της χρήσης των παράνομων ναρκωτικών (ψυχολογικός εξαναγκασμός). Η ψυχική εξάρτηση είναι η ψυχική έλξη και το αίσθημα ικανοποίησης που προέρχεται από την ευχάριστη επίδραση της ουσίας και χαρακτηρίζεται από: α) επιθυμία για συνεχή χρήση των ουσιών, χωρίς να αποκλείεται και η περιστασιακή χρήση τους, β) επιθυμία για σταδιακή αύξηση των δόσεων, γ) δυσάρεστα επακόλουθα λόγω της χρήσης, που όμως αφορούν κυρίως το άτομο και όχι τόσο το κοινωνικό σύνολο. Η ψυχική εξάρτηση είναι το πρώιμο στάδιο της σωματικής εξάρτησης. Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν ουσίες που παρά τη μακροχρόνια χρήση τους προκαλούν μόνο ψυχική εξάρτηση (για παράδειγμα η κοκαΐνη) (Μαρσέλος, 1986). Η σωματική εξάρτηση αναφέρεται στην ανοχή και στα συμπτώματα απόσυρσης δηλαδή στη διαδικασία κατά την οποία ο εξαρτώμενος ανέχεται και αποσύρει τα συμπτώματα που προκαλούνται από τη χρήση των παράνομων ναρκωτικών, γεγονός που οδηγεί σε αδυναμία διακοπής της χρήσης (WHO, 2010). Η σωματική ή φυσική εξάρτηση είναι η κατάσταση κατά την οποία η χρήση του ναρκωτικού αποτελεί προϋπόθεση για κάποια σχετικά ομαλή λειτουργία του οργανισμού και χαρακτηρίζεται σε γενικές γραμμές από : α) σταθερή τάση για αύξηση της δόσης και β) έντονες ψυχικές αντιδράσεις και επώδυνες διαταραχές διάφορων φυσιολογικών λειτουργιών. Ο όρος ανοχή αναφέρεται στη διαδικασία προσαρμογής του οργανισμού στα αποτελέσματα της ουσίας. Τα αποτελέσματα μιας ορισμένης δοσολογίας μειώνονται σε ένταση μετά από κάποιο διάστημα συστηματικής χρήσης, άρα χρειάζεται μεγαλύτερη δόση για να προκληθούν τα επιθυμητά αποτελέσματα.

Σε ιατρικούς όρους, η εξάρτηση από ναρκωτικά γενικά συνιστά μια χρόνια νόσο, η οποία χαρακτηρίζεται από υποτροπές και υφέσεις. Προσδιορίζεται, επίσης, από μια σειρά συμπτωμάτων, τα οποία έχουν μακροπρόθεσμες προγνωστικές επιπτώσεις (Γκόλνα και συν., 2014). Για την αντιμετώπιση της εξάρτησης σήμερα υπάρχουν διαθέσιμες αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές, αλλά δεν υπάρχει άμεση και οριστική θεραπεία, καθώς δεν είναι σπάνιο τα άτομα με εξάρτηση να υποτροπιάσουν στη χρήση, κάποια στιγμή,

μετά την ολοκλήρωση ενός ή περισσότερων θεραπευτικών προγραμμάτων (WHO, 2009; UNODC; 2010, NTA; 2012).

Ιστορικά, η εξάρτηση από ναρκωτικά και, δη οπιοειδή, αντιμετωπιζόταν ως διαταραχή της θέλησης, χαρακτηρίζοντας αρνητικά το άτομο που τη βίωνε (WHO, 2009). Πρόσφατες εξελίξεις στην κατανόηση των βιολογικών μηχανισμών πίσω από την εξάρτηση και τις επιπλοκές της έχουν πλέον θεμελιώσει την παραδοχή ότι, ανεξαρτήτως των λόγων που συμβάλλουν στη χρήση οπιοειδών, οι νευρολογικές διαταραχές που την ακολουθούν συνιστούν μια διαταραχή του εγκεφάλου (brain disorder) (WHO, 2009).

Να σημειωθεί ότι η εξάρτηση από οπιοειδή δεν μπορεί να αναπτυχθεί χωρίς να παρέλθει μια περίοδος συστηματικής χρήσης, αν και η συστηματική χρήση από μόνη της δεν επαρκεί για να προκαλέσει εξάρτηση (WHO, 2009).

Η εξάρτηση από παράνομες ναρκωτικές ουσίες συχνά συγχέεται με τον όρο τοξικομανία. Σύμφωνα, όμως, με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η τοξικομανία αποτελεί συνώνυμο του εθισμού σε παράνομες ναρκωτικές ουσίες (WHO, 2010). Επομένως, σε αυτή την περίπτωση θα πρέπει να χρησιμοποιείται ο όρος τοξικοεξάρτηση.

Υπάρχει ειδική μορφή εξάρτησης που ονομάζεται «διασταυρούμενη εξάρτηση», κατά την οποία με τη χρήση συγκεκριμένων ουσιών, προλαμβάνεται η εκδήλωση του συνδρόμου στέρησης. Πάνω στην αρχή αυτή στηρίζονται όλα τα θεραπευτικά σχήματα υποκατάστασης των ναρκωτικών ουσιών με άλλες ουσίες λιγότερο βλαπτικές.

1.2.3.Εθισμός

Με τον όρο εθισμό εννοούμε την επαναλαμβανόμενη χρήση ψυχοτρόπων ή άλλων ουσιών, σε βαθμό κατά τον οποίο ο χρήστης (ο οποίος πλέον αναφέρεται ως εθισμένος) κατακλύζεται από τις ουσίες αυτές («τοξικώνεται») περιοδικά ή χρόνια, με αποτέλεσμα να εμφανίζει τις κάτωθι συμπεριφορές: α) παρουσιάζει εξαναγκασμό να κάνει χρήση των ουσιών, β) παρουσιάζει σημαντική δυσκολία έως αδυναμία εθελούσιας μείωσης ή διακοπής της χρήσης των ουσιών, γ) παρουσιάζει έντονη αποφασιστικότητα να αποκτήσει με κάθε τρόπο και κόστος ψυχοτρόπες ουσίες με στόχο την άμεση χρήση.

Τυπικά, η ανοχή είναι εμφανής στον εθισμένο, ενώ ένα σύνδρομο στέρησης εμφανίζεται όταν η χρήση της ουσίας έχει διακοπεί. Η ζωή του εξαρτημένου μπορεί να κυριαρχείται από τη χρήση της ουσίας, με αποτέλεσμα τον αποκλεισμό όλων των άλλων δραστηριοτήτων στη ζωή του. Ο όρος εθισμός παραπέμπει, επίσης, στην αίσθηση ότι η χρήση της ουσιών έχει αρνητικές συνέπειες για την κοινωνία, και όχι μόνο για τον χρήστη, όπως επισημαίνει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας.

Συμπερασματικά, ο όρος εθισμός είναι ένας όρος που αφορά μακροχρόνια χρήση ουσιών με πολλές μεταβλητές για τον χρήστη και την κοινωνία. Από πολλούς αναφέρεται ως μια διακριτή νοσολογική οντότητα, μια εξουθενωτική διαταραχή που εξελίσσεται προοδευτικά και έχει τις ρίζες της στις φαρμακευτικές επιδράσεις των ψυχοτρόπων ουσιών.

1.2.4. Ανοχή

Με τον όρο «ανοχή» εκφάζεται εκείνη η κατάσταση κατά την οποία για την επίτευξη του ίδιου αποτελέσματος απαιτείται ολοένα και αυξανόμενη ποσότητα της λαμβανόμενης δόσης. Αυτή η κατάσταση προκαλείται και οφείλεται είτε στην εξοικείωση των κυττάρων του οργανισμού στη δράση της ουσίας, είτε στην ταχύτερη αποδόμηση και αποβολή της (WHO, 2010).

Ο όρος ανοχή αναφέρεται στη διαδικασία προσαρμογής του οργανισμού στα αποτελέσματα της ουσίας. Τα αποτελέσματα μιας ορισμένης δοσολογίας μειώνονται σε ένταση μετά από κάποιο διάστημα συστηματικής χρήσης, άρα χρειάζεται μεγαλύτερη δόση για να προκληθούν τα επιθυμητά αποτελέσματα.

Η ανοχή μπορεί να διαχωριστεί σε «διασταυρούμενη» και σε «ανάστροφη». Όταν αυτή επεκτείνεται και σε άλλες ουσίες, τότε πρόκειται για τη διασταυρούμενη ανοχή. Η κατάσταση όμως, κατά την οποία ο χρήστης με μια μικρή δόση εμφανίζει συμπτώματα, που για άλλους θα απαιτούνταν μεγαλύτερες δόσεις, ονομάζεται ανάστροφη ανοχή.

Μία από τις αιτίες αιφνίδιων θανάτων των τοξικομανών, είναι ο εμπειρικός τρόπος αύξησης των δόσεων χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η μέγιστη ανεκτικότητα του οργανισμού (Giusti GV et al., 1982; Brita & Bugge, 1988). Οι χρήστες λόγω της ανάγκης αύξησης της συχνότητας και της ποσότητας

των δόσεων, οδηγούνται σε αξιόποινες πράξεις, προκειμένου να εξασφαλίσουν τους ανάλογους πόρους για την προμήθεια των ουσιών.

1.2.5. Σύνδρομο στέρησης

Η ελάττωση της χορηγούμενης ποσότητας της ουσίας ή η απότομη διακοπή της προκαλούν ένα σύνολο φαινομένων που καλείται σύνδρομο στέρησης. Το σύνδρομο αυτό προκαλεί πάντα δυσάρεστα συμπτώματα που σε ορισμένες περιπτώσεις αποβαίνουν θανατηφόρα.

Η βαρύτητα, η διάρκεια και οι λοιπές εκδηλώσεις του συνδρόμου βρίσκονται σε συνάρτηση με το είδος της ουσίας, την ποσότητα της δόσης, τη συχνότητα της λήψης και τη γενική κατάσταση της υγείας του χρήστη (Pihl & Spiers, 1978).

1.3. Η εξαρτητική διαδικασία

Πολλά ερωτήματα προκύπτουν αναφορικά με την εξαρτητική διαδικασία. Το βασικό ερώτημα που απασχολεί τους ερευνητές που ασχολούνται και μελετούν τα αίτια της τοξικομανίας, είναι για ποιο λόγο ένας άνθρωπος καταλήγει και γίνεται τοξικομανής, ποια είναι η εξαρτητική διαδικασία που τον οδηγεί στην τοξικομανία. Οι παράγοντες και οι λόγοι που ενοχοποιούνται για την εξάρτηση από τις ναρκωτικές ουσίες είναι πολλοί και αλληλοδιαπλέκονται σύμφωνα με την κοινή άποψη πολλών ερευνητών. Οι λόγοι για τους οποίους κάποιος οδηγείται σε χρήση παράνομων ουσιών έχουν απασχολήσει διαχρονικά την επιστημονική κοινότητα αλλά μέχρι και σήμερα οι λόγοι αυτοί δεν έχουν αποτυπωθεί πλήρως, με αποτέλεσμα να έχουν δημιουργηθεί θεωρίες περισσότερες εκ των οποίων στηρίζονται σε μαρτυρίες ατόμων που κάνουν χρήση των ναρκωτικών ουσιών. Είναι σαφές πως ένας χρήστης ψυχοτρόπων ουσιών μέχρι να καταλήξει στην εξάρτηση από την απλή δοκιμή, ακολουθεί και διανύει μια μακρά διαδρομή και πορεία, και δεν είναι απαραίτητο ότι αυτή η διαδρομή είναι μονόδρομος και θα την ακολουθήσουν

όλοι οι χρήστες ουσιών. Υπάρχουν διάφορες διαβαθμίσεις χρήσης ουσιών οι οποίες μπορούν ή όχι να οδηγήσουν στην εξάρτηση. Η περιέργεια, η μίμηση, ο πειραματισμός, η έλξη του απαγορευμένου, η μυθοποίηση των ναρκωτικών, οι παρέες, η μεγάλη διαθεσιμότητα των ουσιών είναι μερικοί από τους ποικίλλους λόγους που οδηγούν στην εξάρτηση (Μάτσα, 2004α; Μάτσα 2004β).

Υπάρχουν διάφορες μορφές χρήσης ψυχοτρόπων ουσιών πριν καταλήξει το άτομο στην εξάρτηση. Η ταξινόμηση των διαφόρων μορφών χρήσης ψυχοτρόπων ουσιών περιλαμβάνει την ευκαιριακή, την περιστασιακή και την συστηματική χρήση από την εξάρτηση (Κουκουτσάκη, 2002). Σε αυτές τις μορφές χρήσης το άτομο ελέγχει ακόμα τη χρήση ουσιών, ενώ οι συνέπειες στην υγεία και την κοινωνική συμπεριφορά του ατόμου είναι μικρές έως ανύπαρκτες, γεγονός που δε συμβαίνει με την κατάσταση που βιώνει το άτομο που βρίσκεται σε εξάρτηση από τις ναρκωτικές ουσίες. Από νομικής και κοινωνικής άποψης δεν υπάρχουν αποδεκτές μορφές χρήσης και οποιαδήποτε χρήση γίνεται έξω από το πλαίσιο που καθορίζει η ιατρική πρακτική αποτελεί παραβατική συμπεριφορά.

Μέχρι και σήμερα, δεν υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες που να αποδεικνύουν ότι η κληρονομικότητα αποτελεί παράγοντα που να οδηγεί κάποιο άτομο σε χρήση ναρκωτικών ουσιών. Παρόλα αυτά, υπάρχουν αρκετές μελέτες που παρουσιάζουν ενδείξεις οι οποίες οδηγούν σε αυτό το συμπέρασμα.

Οι μελέτες αυτές αφορούν μελέτες συμπεριφορών συγκεκριμένων ειδών ζώων, κυρίως άγριων, στο φυσικό τους περιβάλλον, τα οποία από τη φύση τους ψάχνουν προς βρώση καρπούς ή φυτά που περιέχουν ναρκωτικές ουσίες. Ακόμα, όμως, και σε επίπεδο εργαστηρίου, υπάρχουν παραδείγματα ζώων σε πειράματα, στα οποία παρουσιάζουν συμπεριφορές αναζήτησης και χρήσης ναρκωτικών ουσιών.

Συμπερασματικά, οι επιστήμονες δεν έχουν αποδείξεις για την ύπαρξη γενετικών λόγων που ευνοούν την χρήση ναρκωτικών ουσιών, αλλά ενδείξεις. Ακόμα όμως και αν ισχύει αυτή η θεωρία, οι γενετικοί παράγοντες λειτουργούν σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες (για παράδειγμα περιβαλλοντικοί) προκειμένου να οδηγήσουν το άτομο στη χρήση ναρκωτικών ουσιών (Shapiro, 2009).

Σύμφωνα με την άποψη που ρίχνει το βάρος σε βιολογικούς παράγοντες, υποστηρίζεται ότι ορισμένα άτομα γεννιούνται με κάποια γενετική προδιάθεση προς τον αλκοολισμό ή την τοξικομανία (Μάτσα, 2001). Οι εξωτερικοί παράγοντες και οι συναναστροφές δεν επαρκούν για να στρέψουν ένα άτομο στη χρήση ναρκωτικών ουσιών. Με βάση αυτές τις απόψεις η τοξικομανία προσεγγίζεται ως ιατρικό κατά βάση πρόβλημα και αντιμετωπίζεται ως «νόσος», μία μορφή «ψυχικής διαταραχής». Χαρακτηρίζεται μάλιστα και επίσημα ως «χρόνια υποτροπιάζουσα νόσος του εγκεφάλου» με προτεινόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση μια ευρεία γκάμα υποκατάστατων (μεθαδόνη, ναλτρεξόνη, βουπρενορφίνη κτλ). Είναι φανερό ότι η αντιμετώπιση της εξάρτησης σε αυτό το πλαίσιο γίνεται με την προσφυγή σε φαρμακευτικά υποκατάστατα και υποβαθμίζεται η αξία της ψυχολογικής υποστήριξης (Παρασκευόπουλος, 2004). Παρόλα αυτά η βιολογική θεώρηση της τοξικομανίας αδυνατεί να δώσει επαρκείς και ικανοποιητικές απαντήσεις σε πολλά ερωτήματα όπως την μικρή αποτελεσματικότητα της χορήγησης μεθαδόνης για θεραπεία ή την πλήρη απεξάρτηση χιλιάδων ατόμων χωρίς την προσφυγή σε κανένα απολύτως φάρμακο (Μάτσα, 2006).

Η παθολογία των οικογενειακών σχέσεων, η ελλιπής κοινωνικοποίηση, ψυχοπαθολογικοί παράγοντες όπως η χαμηλή αυτοπεποίθηση, η ανασφάλεια, η αβεβαιότητα, οι συναισθηματικές διαταραχές και εκρήξεις, ο κοινωνικός αποκλεισμός, η κοινωνική απομόνωση, οι συναναστροφές με άτομα που έχουν ροπή προς καταχρήσεις ή που κάνουν χρήση και άλλα, είναι αιτίες που οδηγούν στην εξάρτηση. Αυτές οι κοινωνιολογικές και ψυχολογικές εξηγήσεις της εξάρτησης αποτελούν συνήθως τη βάση και εμπνέουν τις μεθόδους των «στεγνών» προγραμμάτων (Παρασκευόπουλος, 2004).

Ζούμε στην εποχή της πληροφορίας. Όλοι οι χρήστες στις μέρες μας είναι ενήμεροι για τους κινδύνους και τα σοβαρά προβλήματα που προκαλεί η χρήση ναρκωτικών ουσιών. Το γεγονός αυτό έχει οδηγήσει τους επιστήμονες στο συμπέρασμα ότι πολλοί χρήστες έχουν τάσεις αυτοκαταστροφής. Τέλος, επισημαίνουν, μέσα από έρευνες, ότι τα άτομα αυτά παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα αυτοεκτίμησης, καθώς επίσης και ενδείξεις επιθετικότητας προς τον ίδιο τους τον εαυτό (Shapiro, 2009), πιθανά έχοντας την αίσθηση της απόρριψης από την κοινωνία. Η τοξικομανία αποτελεί το προϊόν της συνάντησης μιας προσωπικότητας με μια ψυχοδραστική ουσία σε

συγκεκριμένη κοινωνικοπολιτιστική στιγμή (Olievenstein, 1997). Το άτομο που κάνει χρήση ουσιών, έχει βαθιά ψυχικά ελλείμματα, ο ψυχισμός του νοσεί και μέσω της συνάντησης με την ψυχοδραστική ουσία, αναδεικνύει αυτή ως μέσο ανακούφισης με τον αφόρητο ψυχικό πόνο που βιώνει. Εδώ, η τοξικομανία ισοδυναμεί, όχι με μια μορφή αυτοκαταστροφής, αλλά, με μια μορφή «παράδοξης αυτοσυντήρησης» (Sylvie Le Poulicket, 2000).

Η συνηθέστερη απάντηση που δίνει ένας χρήστης στην ερώτηση για ποιο λόγο κάνει χρήση ναρκωτικών ουσιών είναι η απόλαυση. Όπως προαναφέραμε, οι ναρκωτικές ουσίες μεταβάλλουν τις λειτουργίες του οργανισμού του χρήστη με ιδιαίτερες επιπτώσεις στις ψυχικές λειτουργίες. Επομένως, ο χρήστης βλέπει τις ναρκωτικές ουσίες ως ένα μέσο διασκέδασης, που θα τον βοηθήσει να ξεφύγει από τα προβλήματα της καθημερινότητας του (Shapiro, 2009; Zafeiropoulos, 2004).

Μελέτες έχουν δείξει ότι η ηλικία στην οποία η πλειοψηφία των χρηστών έρχονται σε επαφή με τις ναρκωτικές ουσίες είναι η εφηβεία. Σύμφωνα με μαρτυρίες των χρηστών και των οικογενειών τους, οδηγούνται σε δοκιμή μιας ναρκωτικής ουσίας όταν η παρέα τους κάνει χρήση. Το γεγονός αυτό το αποδίδουν στην περιέργεια της ηλικίας, αλλά κυρίως στο ότι δεν θέλουν να ξεχωρίζουν από την παρέα τους, καθώς επιθυμούν να αποτελούν μέρος μιας ομάδας. Θεωρούν, επομένως, ότι οι ναρκωτικές ουσίες είναι το χαρακτηριστικό που τους ενώνει με τα υπόλοιπα μέλη της ομάδας και υπό τον φόβο της απόρριψης οδηγούνται και αυτοί στη χρήση ναρκωτικών ουσιών (Shapiro, 2009). Αυτή είναι και η λεγόμενη θεωρία της μάζας.

Ενώ στην αρχαιότητα η χρήση ναρκωτικών ουσιών αποτελούσε «προνόμιο» συγκεκριμένων κοινωνικών ομάδων, στις μέρες μας έχει εξαπλωθεί σε όλα τα κοινωνικά στρώματα. Παρόλα αυτά, έχει παρατηρηθεί ότι η χρήση ναρκωτικών ουσιών έχει εξαπλωθεί περισσότερο σε κοινωνίες με χαμηλό βιοτικό επίπεδο. Το φαινόμενο αυτό εξηγείται για δύο λόγους σύμφωνα με τους ερευνητές. Καταρχήν, τα ναρκωτικά για τους φτωχότερους πληθυσμούς αποτελούν μέσο διασκέδασης και τρόπος διαφυγής από τα καθημερινά τους προβλήματα. Κατά δεύτερον, σε αυτές τις κοινωνίες αποτελούν και μέσο οικονομικού κέρδους, μέσω της διακίνησης και πώλησης τους (Shapiro, 2009). Η χρήση ουσιών γίνεται σε όλα τα επίπεδα της κοινωνίας και η οικονομική άνεση δεν αποτρέπει το πρόβλημα, αν η συνασθηματική στήριξη

και η αρμονική συνύπαρξη απουσιάζουν από την οικογένεια. Παρ' όλα αυτά, είναι γεγονός πως τα πιο σοβαρά προβλήματα ουσιών είναι πιθανό να συνδέονται με την φτώχεια και τη στέρηση σε κοινωνίες με υψηλά επίπεδα ανεργίας και με μια ολόκληρη σειρά κοινωνικής και οικονομικής δυσπραγίας. Για τους νέους που ζουν σε τέτοιες συνθήκες, οι ουσίες μπορεί να επιτελέσουν μια σειρά από λειτουργίες, όπως έναν τρόπο να απωθούνται τα προβλήματα, μια καθημερινή ρουτίνα που οικοδομείται γύρω από την εξεύρεση χρημάτων για την αγορά ναρκωτικών, καθώς και μια πηγή εισοδήματος από την πώλησή τους.

Σύμφωνα τέλος με τις ηθικολογικές απόψεις, η χρήση των ναρκωτικών συνδέεται με μια γενική πτώση των κοινωνικών αξιών και για την αντιμετώπισή της προτείνεται η προσφυγή σε ιδεολογικά μέσα (ενημέρωση, συμβουλευτική) και στην ενίσχυση της ποινικής καταστολής (Παρασκευόπουλος, 2004).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: ΔΙΑΙΡΕΣΗ ΤΩΝ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

2. ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΚΑΙ Η ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ

Οι ναρκωτικές ουσίες με κριτήρια τον βαθμό ψυχικής εξάρτησης, την εγκατάσταση ή όχι της σωματικής εξάρτησης και την εμφάνιση ή όχι ανοχής, κατατάσσονται στις παρακάτω κατηγορίες (Φιλιππόπουλος, 1980; American Psychiatric Association, 1987): α) διεγερτικά του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), β) κατασταλτικά του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, γ) οπιούχα και οπιοειδή και δ) ψευδαισθησιογόνα ή ψυχομιμητικά.

2.1. Διεγερτικά του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος

Στην κατηγορία αυτή υπάγονται οι αμφεταμίνες, η κοκαΐνη, καφεΐνη, μεθυφαινοδάτη, φαινμετραξίνη, και η χλωροφεντερμίνη. Πρόκειται για φαρμακευτικές ουσίες με περιορισμένου βαθμού θεραπευτικές ιδιότητες, που χορηγούνται συνήθως στις εξής περιπτώσεις (Κουτσελίνης, 1973; Λογοθέτης, 1976; Στεφανής, 1980; Παπαδέλλης, 1985; Σταυράκης, 1986): 1) κόπωση και κατάπτωση, 2) ναρκοληψία, 3) υπερκινητικό σύνδρομο παιδικής ηλικίας, 4) παχυσαρκία.

Τα συμπτώματα που προκαλούνται από τη χρήση διεγερτικών ουσιών είναι τα εξής: 1) άγχος, 2) επιθετικότητα, 3) ευερεθιστότητα, 4) παρανοϊκά φαινόμενα, 5) λήθαργος, 6) ψευδαισθήσεις, 7) αλλοιώσεις του ρινικού βλεννογόνου και διάτρηση του ρινικού διαφράγματος, εφόσον λαμβάνονται εισπνοές, 8) φλεβοθρομβώσεις, εφόσον λαμβάνονται ενέσιμα, 9) αλλοιώσεις οδόντων, εφόσον λαμβάνονται από το στόμα. Σε σοβαρές καταστάσεις παρατηρείται αύξηση της θερμοκρασίας, εφίδρωση, μυδρίαση, ξηροστομία, ταχυσφυγμία, μυϊκές συσπάσεις και διαταραχές συμπεριφοράς.

2.1.1. Αμφεταμίνες και σχετικές ουσίες

Δρουν στους περιφερικούς και κεντρικούς α και β υποδοχείς των κατεχολαμινών και η τοπική τους δράση εξαρτάται από την τοπική απελευθέρωση νορεπινεφρίνης στον εγκέφαλο.

Σε μικρές δόσεις αυξάνουν την πνευματική ικανότητα και ευεξία, γιατί προκαλούν αυξημένη απελευθέρωση της νοραδρεναλίνης. Σε μεγαλύτερες δόσεις οδηγούν σε αγχωτικές καταστάσεις και τάσεις αυτοκτονίας. Χρησιμοποιούνται ως αναλγητικά, γιατί διεγείρουν τα κέντρα αναπνοής και της κυκλοφορίας στον προμήκη και για την ελάττωση του σωματικού βάρους, πιθανώς γιατί διεγείρουν την ανορεξιογόνο ζώνη του εγκεφάλου.

Η χρήση των αμφεταμινών μπορεί να είναι ευκαιριακή ή χρόνια καθημερινή συνδυαζόμενη συχνά με εξάρτηση από αγχολυτικά, κατασταλτικά ή αλκοόλ, καθώς ο χρήστης προσπαθεί να καταστείλει τις παρενέργειες που προκαλούν. Η λήψη αμφεταμινών από χειριστές αεροπλάνων, αθλητών και γενικά από άτομα που ασχολούνται με επίπονες εργασίες, αποτελεί κλασσική περίπτωση κακής χρήσης αυτών. Στις περιπτώσεις αυτές, εκτός των άλλων κινδύνων, υπάρχει περίπτωση αιφνίδιας κατάρρευσης του οργανισμού, γιατί λόγω της ψυχοκινητικής υπερδιέγερσης δεν συνειδητοποιείται ο βαθμός κόπωσης (Mac Linden VJ, 1987).

Ο συνηθισμένος τρόπος λήψης των αμφεταμινών είναι από το στόμα, ενώ η ενδοφλέβια χρήση τους παρουσιάζει τα ίδια αποτελέσματα με πρόσθετο χαρακτηριστικό το λεγόμενο spread – freaks (γρήγορη ανατριχίλα).

Στην Ελλάδα τα τελευταία τέσσερα χρόνια κυκλοφορούν τα φαρμακευτικά παρασκευάσματα αμφεταμινών «ICE». Πρόκειται για κρυσταλλική μεθαμφεταμίνη, που καπνίζεται και προκαλεί ευφορία και ψευδαισθήσεις, που διαρκούν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σχέση με τα άλλα διεγερτικά. Εγκαθιστά ταχύτητα εξάρτηση.

2.1.2. Κοκαΐνη

Η κοκαΐνη δρα σε επίπεδο συνάψεων, αναστέλλοντας την επαναπρόσληψη των νευροδιαβιβαστών νορεπινεφρίνης. Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού με ένα τέτοιο μηχανισμό προκαλεί αγγειοσύσπαση, ταχυκαρδία και προδιάθεση για κοιλιακές αρρυθμίες. Η διέγερση του συμπαθητικού μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υπεργλυκαιμία, μυδρίαση και υποθερμία.

Η τοξίκωση χαρακτηρίζεται από ευφορία, αίσθημα μεγαλείου, επιθετικότητα, διαταραχή στην κριτική ικανότητα και οπτικές ή απτικές ψευδαισθήσεις. Μπορεί να εκδηλωθούν σπασμοί ή συγκοπή και να επέλθει ο θάνατος από αναπνευστική παράλυση ή αρρυθμία. Από μία ως έξι ώρες μετά τη λήψη της ουσίας μπορεί να εκδηλωθεί παραλήρημα, ενώ το στερητικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από δυσφορική διάθεση, αϋπνία ή υπνηλία, ψυχοκινητική υπερένταση και εξάντληση.

Η λήψη της κοκαΐνης γίνεται με εισρόφησεις κρυσταλλικής ουσίας από τη ρινική κοιλότητα, με ενδοφλέβια ένεση, με κάπνισμα με πίπα ή τσιγάρα, υπογλωσσίως, από τον κόλπο και από το απευθυσμένο. Ο ευρύτερα όμως διαδεδομένος τρόπος, τουλάχιστον στις ΗΠΑ, είναι ο ερρινισμός (πρέζα, μυτιά, σνιφάκια) (Cregler & Mark, 1986).

2.1.3. Crack

Το μεγάλο κόστος της κοκαΐνης, που την καθιστούσε δυσεύρετη μεταξύ των ασθενέστερων οικονομικά τοξικομανών, οδήγησε στην παρασκευή μιας νέας μορφής κοκαΐνης με το όνομα Crack, που είναι κατά πολύ φθηνότερη και εξαιρετικά προσιτή.

Πρόκειται για μικροσταλλικά τεμάχια της ελεύθερης βάσης της κοκαΐνης, που καπνίζονται με ειδική γυάλινη πίπα ή με μορφή τσιγάρου (Washton, Gold & Pottash, 1986).

Απορροφάται ταχύτατα από τους πνεύμονες και προκαλεί ευφορία, που χαρακτηρίζεται αρχικά από έντονη διέγερση, μετά την οποία ακολουθεί ένα στάδιο βαθιάς κατάθλιψης, που οδηγεί τον χρήστη σε απεγνωσμένη αναζήτηση νέας δόσης. Το χρόνιο κάπνισμα Crack προκαλεί βλάβες των

πνευμονικών κυψελίδων, έντονη δύσπνοια και πνευμονικό οίδημα. Σε σπάνιες περιπτώσεις αναφέρονται περιστατικά πτώσης των φρυδιών και των βλεφάρων από τους ατμούς της ελεύθερης κοκαΐνης κατά την έξοδό τους από την πίπα (Itkonen, Schnoll & Glassroth, 1984).

2.1.4. Καφεΐνη

Η χρήση της είναι κοινωνικά αποδεκτή και γίνεται με τη λήψη ποτών ή αφεψημάτων, όπως είναι ο καφές, το τσάι, η Coca Cola και άλλα.

Μετά τη διακοπή της χρήσης της εκδηλώνεται κεφαλαλγία, η οποία όμως δεν έχει τη μορφή του τυπικού στερητικού συνδρόμου. Σε περίπτωση όμως που ληφθούν περισσότερο από 250 mg της ουσίας, εμφανίζεται πλήρης εικόνα τοξίκωσης που χαρακτηρίζεται από ψυχοκινητική διέγερση, αϋπνία, λογοδιάρροια, καρδιακή αρρυθμία, γαστρεντερικά ενοχλήματα, εξέρυθρο προσωπείο.

2.2. Κατασταλτικά του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος

Στην κατηγορία αυτή υπάγονται τα γενικά αναισθητικά, τα υπνωτικά, αγχολυτικά, αντεπιληπτικά, και η αλκοόλη. Είναι οι πλέον διαδεδομένες ουσίες που χρησιμοποιούνται για την καταστολή της αϋπνίας ή του άγχους. Χρησιμοποιούνται από άτομα των οποίων η προσωπικότητα δεν αντέχει τα συνηθισμένα επίπεδα του καθημερινού άγχους και τα οποία τα προμηθεύονται μετά από ιατρική συνταγή. Χρησιμοποιούνται επίσης από άτομα για ευφορικούς λόγους, μόνες ή σε συνδυασμό με οπιούχα, τα οποία τα προμηθεύονται παρανόμως. Μετά τη διακοπή ή ελάττωση της χρήσης των ουσιών αυτών εμφανίζεται το στερητικό σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία τριών τουλάχιστον από τα παρακάτω συμπτώματα: 1. αδυναμία, 2. έμετος – ναυτία, 3. κακουχία, 4. άγχος ή ευερεθιστότητα, 5. αδρός τρόμος χεριών, γλώσσας, βλεφάρων, 6. αϋπνία, 7. επιληπτικοί σπασμοί, 8. εφίδρωση, 9. ορθοστατική υπόταση και 10. ταχυκαρδία.

Επίσης μετά τη διακοπή των ουσιών αυτών μπορεί να εκδηλωθεί και στερητικό παραλήρημα, που χαρακτηρίζεται από αποδιοργάνωση στη σκέψη, αντιληπτικές διαταραχές, μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης της προσοχής και μείωση επιπέδου συνείδησης. Λιγότερο συχνό σύνδρομο μετά από μακρόχρονη χρήση των ουσιών αυτών, είναι το αμνησιακό σύνδρομο, που όμως έχει καλή πρόγνωση και μπορεί να υποχωρήσει πλήρως.

2.2.1. Υπνωτικά

Τα υπνωτικά διακρίνονται σε βαρβιτουρικά και σε μη βαρβιτουρικά. Δρουν κατασταλτικά στο ΚΝΣ χρησιμοποιούμενα για τη θεραπεία διαφόρων ψυχικών παθήσεων, ως ηρεμιστικά και ως υπνωτικά, ιδιαίτερα για την εισαγωγή στη νάρκωση. Εφόσον η δράση τους παρατείνεται, είναι δυνατό να προκαλέσουν βρογχοπνευμονία και πνευμονικό οίδημα, ενώ ο θάνατος επέρχεται συνήθως από αναπνευστική ανεπάρκεια ύστερα από δόση 1 gr βαρβιτουρικών μέσης δράσης ή 2 gr βαρβιτουρικών βραδείας δράσης. Η παρατεταμένη χρήση τους προκαλεί συναισθηματική άμβλυνση ή καταστολή, ψυχικές διαταραχές, αταξία και διαταραχές στην κρίση και στη συμπεριφορά. Η στέρησή τους ύστερα από μακρά χρήση προκαλεί άγχος, αϋπνίες, επιγαστραλγίες, εμέτους, εφιδρώσεις, κεφαλαλγίες και μυϊκές συσπάσεις.

2.2.2. Αγχολυτικά

Τα αγχολυτικά χρησιμοποιούνται ως ηρεμιστικά, υπνωτικά και μυοχαλαρωτικά, προκαλώντας σε υπερβολική δόση αδυναμία, αμνησία, διαταραχές στην όραση και στην ομιλία, ενώ στη συνέχεια επέρχεται κυάνωση, πτώση της πίεσης και καταστολή της αναπνοής που οδηγεί στο θάνατο. Η θανατηφόρος δόση υπολογίζεται περίπου σε 10 gr.

2.3. Οπιούχα και οπιοειδή

Στην κατηγορία αυτή υπάγονται φάρμακα ευρείας θεραπευτικής εφαρμογής με κοινό χαρακτηριστικό την πρόκληση ισχυρής ψυχικής και σωματικής εξάρτησης και την εγκατάσταση ανοχής, που έχει ως αποτέλεσμα την τάση για συνεχή αύξηση της δόσης. Στα οπιούχα και οπιοειδή περιλαμβάνονται το όπιο, τα αλκαλοειδή του οπίου όπως η μορφίνη και η κωδεΐνη, τα ημισυνθετικά οπιούχα, όπως η ηρωίνη και τα συνθετικά ναρκωτικά αναλγητικά, όπως είναι η μεθαδόνη και η μεπεριδίνη. Οι ουσίες αυτές λαμβάνονται από το στόμα, με ρινικές εισροφήσεις, ενδομυϊκά ή με το κάπνισμα και προκαλούν εναλλαγές στη συμπεριφορά, διαταραχή της κριτικής ικανότητας και μύση της κόρης ή μυδρίαση λόγω ανοξίας από σοβαρή δηλητηρίαση, που την ακολουθεί υπνηλία, δυσαρθρία και έκπτωση της προσοχής ή της μνήμης. Η προέλευση των ουσιών αυτών είναι το όπιο, που προέρχεται από τον καρπό της μηκώνου της υπνοφόρου και αποτελεί την πρώτη ύλη για την παρασκευή τόσο των νόμιμων όσο και των παράνομων ναρκωτικών ουσιών. Το δραστικότερο συστατικό του οπίου είναι η μορφίνη, σκόνη λευκή, κρυσταλλικής υφής, πικρή στη γεύση και υδατοδιαλυτή. Επιδρά στο ΚΝΣ, προκαλεί παράλυση στον φλοιό, στα κέντρα του προμήκη και διέγερση στο νωτιαίο μυελό. Παρόμοια αλλά ασθενέστερη δράση παρουσιάζει η κωδεΐνη.

2.3.1. Ηρωίνη

Η ηρωίνη, παράγωγο ειδικής επεξεργασίας της μορφίνης, είναι σκόνη λευκή, κρυσταλλικής υφής, ξινόπικρης γεύσης και μπορεί να προκαλέσει τις παρακάτω επιπλοκές (Κουτσελίνης & Πούλος, 1991):

- Επιπλοκές που σχετίζονται με τη φαρμακολογική δράση της ηρωίνης, όπως οι καρδιακές αρρυθμίες και οι διαταραχές της αναπνοής.
- Επιπλοκές που σχετίζονται με τα αδρανή συστατικά, όπως είναι οι εμβολές από άμυλο και τάλκη ή με τα φαρμακολογικά δραστικά πρόσθετα όπως είναι η κινίνη, στρυχνίνη, προκαΐνη και άλλα.

- Επιπλοκές που σχετίζονται με το προκαλούμενο κώμα, όπως είναι η ραβδομυόλυση, πνευμονία από εισρόφηση και οι βλάβες στο δέρμα.
- Λοιμώξεις από τη μη τήρηση κανόνων υγιεινής κατά την ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου.
- Ψυχιατρικές επιπλοκές, όπως είναι οι τοξικές ψυχώσεις ή η ενεργοποίηση συγκαλυμμένων ψυχώσεων.

Η διακίνηση της ηρωίνης παρουσιάζει τα τελευταία χρόνια συνεχή άνοδο και η νόθευσή της λόγω, της συγκριτικά με άλλα ναρκωτικά, υψηλής τιμής της είναι η αιτία πολλών θανάτων μεταξύ των τοξικομανών. Οι θάνατοι αυτοί δεν οφείλονται μόνο στις φαρμακολογικές ενέργειες της ηρωίνης αλλά και στη λήψη καθαρής ηρωίνης από άτομα που έχουν εθιστεί στη λήψη της ίδιας ποσότητας νοθευμένης.

2.4.Ψευδαισθησιογόνα ή ψυχομιμητικά

Στην κατηγορία αυτή υπάγεται μεγάλη ποικιλία ουσιών, που έχουν ως κοινό γνώρισμα τη δημιουργία συγχυτικών φαινομένων. Οι ουσίες αυτές με μια απλή και κατανοητή διαίρεση μπορεί να κατανεμηθούν στις παρακάτω κατηγορίες (Κουτσελίνης & Πούλος, 1991): 1. παράγωγα της ινδόλης, 2. παράγωγα της φαινυλαιθυλαμίνης, 3. παράγωγα της πιπεριδίνης και 4. κανναβινόλες. Στα ψευδαισθησιογόνα υπάγονται επίσης η νικοτίνη και διάφορες πτητικές ουσίες, όπως ο αιθέρας, οι βενζινόκολλες, το αιθύλιο και άλλες.

Τα σύνδρομα που προκαλούνται από τη χρήση των ψευδαισθησιογόνων είναι τα εξής (Κουτσινέλης & Πούλος, 1991): α) ψευδαισθήτωση που χαρακτηρίζεται από διαταραχές της συμπεριφοράς, παρανοειδή ιδεασμό, φόβο ότι το άτομο θα τρελαθεί, έκπτωση της κρίσης και παρεμπόδιση της επαγγελματικής και κοινωνικής λειτουργίας. Θα πρέπει επίσης να συνυπάρχουν δύο τουλάχιστον από τα ακόλουθα σημεία: μυδρίαση, ταχυκαρδία, εφίδρωση, τρόμος, διαταραχή των συνδυασμένων κινήσεων, θάμβος όρασης και αίσθημα παλμών, β) παραλήρημα, γ) παραληρητικό και συναισθηματικό οργανικό σύνδρομο, δ) επιβραδυνόμενη αντιληπτική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από την επαναβίωση συμπτωμάτων που

βιώθηκαν στη φάση της τοξίκωσης, ενώ έχει παρέλθει η δράση από τη χρήση της ουσίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν φωτεινές λάμπες, φαινόμενα μικρο και μακροψίας, γεωμετρικές ψευδαισθήσεις, ψευδείς αντιλήψεις κινήσεων και άλλα. Τα συμπτώματα αυτά προκαλούν στο χρήστη έντονο άγχος και ανησυχία.

Η χρήση των ψευδαισθησιογόνων συνδυάζεται με άλλες ουσίες όπως κάνναβη, αμφεταμίνες ή αλκοόλ και μπορεί να δημιουργήσει ευχάριστες ή δυσάρεστες εμπειρίες.

2.4.1.LSD (Διαιθυλαμίνη του λυσεργικού οξέος)

Είναι ουσία που κυκλοφορεί σε χάπι, σκόνη, διάλυμα ή εμποτισμένη σε διηθητικό χαρτί και λαμβάνεται από το στόμα και παρεντερικώς. Τα συμπτώματα που προκαλεί είναι ψευδαισθήσεις, υπερευερεθιστότητα, διαταραχές στη συνείδηση, παρατεταμένες ψυχωτικές καταστάσεις και κώμα. Σε χρόνιο εθισμό παρατηρείται υπέρταση, μυδρίαση, πυρετός, ψυχοπαθητικές διαταραχές της προσωπικότητας και σοβαρές χρωμοσωμικές διαταραχές.

2.4.2. Κανναβινόλες

Είναι οι πλέον διαδεδομένες και παράνομα διακινούμενες ουσίες στην Ελλάδα και το εξωτερικό. Η ινδική κάνναβις (χασίς) προέρχεται από το φυτό Cannabis Indica και πιο συγκεκριμένα από τα πλούσια σε ρητίνη φύλλα του τελευταίου ανθοφόρου στελέχους του φυτού. Αντίθετα η μαριχουάνα προέρχεται από όλα τα μέρη του φυτού Cannabis Sativa που ξηραίνονται και καπνίζονται όπως ο καπνός των τσιγάρων. Λαμβάνονται με τσιγάρα, εισπνεόμενα με ειδικές πίπες, από το στόμα με μάσηση και απορρόφηση από το γαστρεντερικό σωλήνα και σε σπάνιες περιπτώσεις με ενέσεις.

Τα συμπτώματα που προκαλεί η χρήση της ινδικής κάνναβης είναι αισθήματα ευφορίας, ευεξίας, πείνας, μείωση της πρόσφατης μνήμης, μείωση της μυϊκής δύναμης, αύξηση του ρυθμού αναπνοής και καρδιακής λειτουργίας, ερυθρότητα των επιπεφυκώτων και ξηρότητα στόματος. Σε παρατεταμένη

χρήση εκτός από την αλλοίωση της προσωπικότητας, εξασθενίζει η μνήμη και μειώνεται η ικανότητα παρακολούθησης ενός αντικειμένου. Δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί με βεβαιότητα αν η κάνναβη προκαλεί στερητικό σύνδρομο ή όχι.

2.4.3. Νικώτινη (καπνός)

Το κάπνισμα τσιγάρων, πίπας και πούρων είναι μια αποδεκτή κοινωνική συμπεριφορά, που δημιουργεί όμως στο χρήστη εξάρτηση από τη νικοτίνη και σύνδρομο στέρησης. Μετά τη διακοπή του καπνίσματος και σε διάστημα ωρών περίπου εμφανίζεται το στερητικό σύνδρομο, που εκδηλώνεται με τέσσερα τουλάχιστον από τα παρακάτω συμπτώματα: σφοδρή επιθυμία για κάπνισμα, άγχος, ευερεθιστότητα, κεφαλαλγία, αύξηση της όρεξης και μείωση του καρδιακού ρυθμού. Τα συμπτώματα όμως αυτά δεν εμποδίζουν την κοινωνική και επαγγελματική λειτουργία του καπνιστή.

2.4.4. Εισπνεόμενες ουσίες

Οι κόλλες, τα διαλυτικά, τα χρώματα, τα προϊόντα του πετρελαίου, τα ψυκτικά και τα αεροζόλ, είναι βιομηχανικά προϊόντα, τα οποία κατά τη διάρκεια της δεκαετίας 1960-1970 άρχισαν να χρησιμοποιούνται ως ναρκωτικά. Είναι ουσίες που εισπνεόμενες επιφέρουν ευφορική διάθεση. Κυκλοφορούν ελεύθερα, είναι χαμηλού κόστους, χρησιμοποιούνται συνήθως από άτομα 6-16 ετών, δημιουργούν εξάρτηση και προκαλούν σύνδρομο στέρησης.

Τα άτομα που κάνουν χρήση των ουσιών αυτών, χαρακτηρίζονται από επιθετικότητα, ευερεθιστότητα, απάθεια, μείωση της κριτικής ικανότητας, επιβραδυνόμενη ομιλία, αστάθεια στη βάδιση, τρόμο, γενικευμένη μυϊκή αδυναμία, εμβρονησία και ευφορία. Λόγω της ταχείας απορρόφησης των ουσιών αυτών από τους πνεύμονες τα συμπτώματα υποχωρούν γρήγορα (Κουτσινέλης & Πούλος, 1991).

2.5. Η κατάσταση των νέων ουσιών στην Ελλάδα

Στην Ελλάδα το Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης και Πληροφόρησης για τα Ναρκωτικά (ΕΚΤΕΠΝ) έχει οργανώσει από το 1998 το Δίκτυο του Συστήματος Έγκαιρης Προειδοποίησης (ΣΕΠ) αποτελούμενο από τα τοξικολογικά εργαστήρια, τις διωκτικές αρχές και τις θεραπευτικές υπηρεσίες, το οποίο συλλέγει στοιχεία για νέες ουσίες και αναδυόμενες τάσεις στη χρήση ουσιών.

Τα τελευταία πέντε χρόνια (2011-2015) παρατηρείται αύξηση στον αριθμό νέων ουσιών που εντοπίζονται στη χώρα μας. Αυτές οι ουσίες ανήκουν κυρίως σε δύο μεγάλες χημικές ομάδες, τα παράγωγα συνθετικών καθινόνων που έχουν διεγερτική δράση και οι συνθετικοί αγωνιστές υποδοχέων κανναβινοειδών (συνθετικά κανναβινοειδή) που μιμούνται τις επιδράσεις της δέλτα-9-τετραϋδροκανναβινόλης (THC), το βασικό δραστικό συστατικό της κάνναβης (ΕΚΤΕΠΝ, 2016).

Κατά τη χρονική περίοδο 2011-2015 εντοπίστηκαν στη χώρα μας 38 νέες ψυχοδραστικές ουσίες, εκ των οποίων οι δέκα πέντε (N=15) αφορούν συνθετικά κανναβινοειδή, οι δώδεκα (N=12) παράγωγα συνθετικών καθινόνων και οι πέντε (N=5) φαιραιθυλαμίνες (με διεγερτική, εντακτογόνα και παραισθησιογόνα δράση) (ΕΚΤΕΠΝ, 2016).

Το 2015 ο αριθμός των νέων ψυχοδραστικών ουσιών που εντοπίστηκαν για πρώτη φορά στη χώρα μας (N=17) ήταν μεγαλύτερος σε σχέση με τα προηγούμενα έτη (2011:2, 2012:8, 2013:6, 2014:5) (ΕΚΤΕΠΝ, 2016).

Η συντριπτική πλειοψηφία των νέων ψυχοδραστικών ουσιών ανήκουν στην κατηγορία των συνθετικών ουσιών. Δεν περιλαμβάνονται οι γνωστές συνθετικές ουσίες, όπως η ουσία Έκσταση (MDMA, MDA, κτλ.), οι αμφεταμίνες, το LSD, το PCP, και τα λοιπά.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο ΧΡΗΣΗ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

3. ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

Το φαινόμενο της χρήσης ναρκωτικών ουσιών είναι πολυπαραγοντικό. Η χρήση ψυχοτρόπων ουσιών έχει ποικίλες επιπτώσεις σε διάφορους τομείς όπως στον τομέα της υγείας, στην οικονομία, στην κοινωνική συνοχή (με πολλές επιπτώσεις της χρήσης στον ίδιο τον χρήστη, στην οικογένειά του αλλά και στην κοινωνία), αλλά και στην δικαιοσύνη (νομική, ποινική και εγκληματολογική διάσταση της χρήσης).

3.1.Επιπτώσεις της χρήσης στην οικονομία

Η εξάρτηση από τη χρήση ναρκωτικών ουσιών επηρεάζει το ατομικό εισόδημα, αφού μεγάλα ποσά διατίθενται για την προμήθεια ναρκωτικών ουσιών. Ακόμα περισσότερο, επηρεάζει το οικογενειακό εισόδημα, όταν πρόκειται για χρήστες που είτε δε τους επαρκεί το ατομικό τους εισόδημα και καταφεύγουν στην οικογένειά τους για αναζήτηση χρημάτων, είτε για άνεργους χρήστες, είτε ακόμα χειρότερα για χρήστες που έχουν δημιουργήσει οικογένειες και στερούν από το οικογενειακό εισόδημα υπέρογκα ποσά για προμήθεια της ουσίας τους. Η εξάρτηση από οπιοειδή δεν επηρεάζει μόνο το ατομικό και οικογενειακό εισόδημα. Εντούτοις, έχει ευρύτερες επιπτώσεις στις εθνικές οικονομίες, τόσο με όρους συνολικής δαπάνης για τη θεραπεία της εξάρτησης από τις ναρκωτικές ουσίες και των συννοσήσεων της (για παράδειγμα μόλυνση από τον ιό HCV ή HIV/AIDS) όσο και με όρους κόστους που σχετίζεται με την εγκληματικότητα, την αύξηση των προνοιακών δαπανών και την απώλεια εσόδων εξαιτίας της παράνομης διακίνησης ναρκωτικών (Γκόλνα & συν., 2014).

Στις μέρες μας, έχει αναγνωριστεί διεθνώς ότι η χρήση παράνομων ναρκωτικών συσχετίζεται με οικονομικές συναλλαγές και διακίνηση χρήματος λόγω παραγωγής και διακίνησης των ναρκωτικών. Διάφορες προσεγγιστικές

εκτιμήσεις προερχόμενες από άρθρα, εκθέσεις και δημοσιεύματα παγκοσμίως παρουσιάζουν εκτιμήσεις σχετικά με τα οικονομικά μεγέθη που προκύπτουν από την χρήση παράνομων ναρκωτικών ουσιών, καθώς τα ακριβή πραγματικά οικονομικά μεγέθη των ναρκωτικών είναι αδύνατο να αποτυπωθούν στο σύνολό τους, λόγω της παράνομης φύσης της διαδικασίας παραγωγής, διακίνησης και χρήσης ναρκωτικών.

Η Σύμβαση της Βιέννης του 1988, όπως και ο Νόμος 1990/1991 του ελληνικού κράτους, στο άρθρο αναγνωρίζουν επίσημα τη στενή και άμεση σχέση του οργανωμένου εγκλήματος με το ξέπλυμα βρώμικου χρήματος (Ν. 1990/1991, Άρθρο 3). Ο κανονισμός (ΕΟΚ) αριθμός 3677/1990 του Συμβουλίου στόχο είχε να εμποδίσει τη διοχέτευση ουσιών που αποτελούν αντικείμενο κανονικών συναλλαγών μεταξύ της Κοινότητας και των τρίτων χωρών, για παράνομους σκοπούς παρασκευής ναρκωτικών και ψυχοτρόπων ουσιών (ΕΟΚ, 1990).

Στην Ευρώπη η σχετιζόμενη γενικά με τα ναρκωτικά συνολική δημόσια δαπάνη υπολογίστηκε στα €34 δισεκατομμύρια το 2005, ίση περίπου με το 0.3% του ΑΕΠ της Ευρώπης, ενώ σε εθνικό επίπεδο τα ποσοστά αυτά μπορεί να είναι και υψηλότερα (EMCDDA, 2008).

Επιπτώσεις στην οικονομία από τη χρήση ναρκωτικών ουσιών επέρχονται και μέσω των προνοιακών επιδομάτων για τα άτομα με εξάρτηση από οπιοειδή, δεδομένου ότι στην Ευρώπη το 59% των ασθενών σε θεραπεία το 2009 ήταν άνεργοι (EMCDDA, 2011).

Η οικονομική επίπτωση της χρήσης οπιοειδών είναι πολύ σημαντική και στις έγκυες γυναίκες – χρήστριες οπιοειδών, καθώς επηρεάζει αυξητικά τις δαπάνες του τοκετού και φυσικά την αυξημένη πιθανότητα επιπλοκών και κάθετης μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων. Σύμφωνα με μία πρόσφατη έρευνα, καταγράφηκε διάρκεια νοσηλείας 16 ημερών για νεογέννητα βρέφη με νεογνικό σύνδρομο στέρησης, με κόστος άνω των \$ 53.000 ανά βρέφος, 77,6% του οποίου καλύπτεται από το δημόσιο σύστημα κοινωνικής ασφάλισης των ΗΠΑ (Patrick et al., 2012).

Στο Ηνωμένο Βασίλειο το Υπουργείο Εσωτερικών υπολογίζει ότι τα εγκλήματα που τελούνται από άτομα εξαρτημένα σε ναρκωτικά «στοιχίζουν» στην κοινωνία £13.9 δισεκατομμύρια το έτος, ενώ το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Κλινικής Αριστείας (NICE) έχει εκτιμήσει ότι το κόστος σε όρους

εγκληματικότητας και δημόσιας δαπάνης υγείας για κάθε ενδοφλέβιο χρήστη ανέρχεται σε 480.000 για όλη τη διάρκεια της ζωής του (NTA, 2012).

Στην Ιταλία το κοινωνικό κόστος από τη χρήση των παράνομων ναρκωτικών υπολογίστηκε €6.473 εκατομμύρια, με το μεγαλύτερο μερίδιο να καταλαμβάνουν οι δραστηριότητες επιβολής του νόμου (43%), ενώ το υπόλοιπο μοιράζονται ο τομέας υγειονομικής περίθαλψης και οι κοινωνικές υπηρεσίες (27%) καθώς και η απώλεια παραγωγικότητας των χρηστών και των ατόμων που επηρεάζονται έμμεσα από τη χρήση ναρκωτικών (30%). Επιπροσθέτως, υπολογίστηκε ότι οι χρήστες δαπάνησαν €3.980 εκατομμύρια για την αγορά παράνομων ναρκωτικών. Αντίστοιχες δαπάνες αναφέρονται στην Ουαλία, στην Ελβετία και στη Σουηδία.

Αξίζει να αναφερθεί ότι ενδεικτικά στις ΗΠΑ, το κόστος από την κατάχρηση συνταγογράφησης των οπιοειδών το 2011, είναι 45% για άμεσα κόστη υγείας, 45,9 % για κόστη απώλειας εργασίας και 9,1% για κόστη σχετιζόμενα με την εγκληματικότητα (Birnbbaum et al., 2011).

3.2.Επιπτώσεις της χρήσης στην κοινωνική συνοχή

Πέρα από τις δυσμενείς οικονομικές επιπτώσεις της χρήσης στην οικονομία, η χρήση έχει σοβαρές και βλαπτικές συνέπειες στην κοινωνική συνοχή. Αυτές εκδηλώνονται με ποικίλους τρόπους, όπως αύξηση της εγκληματικότητας, της παραβατικότητας, ληστείες, κλοπές, μικροκλοπές, απάτες, αύξηση των ποσοστών πορνείας για διασφάλιση της δόσης, απώλεια της εργασίας, μειωμένη παραγωγικότητα στην εργασία, αποδιοργάνωση της οικογενειακής ηρεμίας και γαλήνης (είτε σε οικογένειες με παιδί – χρήστη είτε σε οικογένειες με γονέα χρήστη). Πολύ άσχημες επιπτώσεις στην κοινωνική συνοχή υφίστανται οικογένειες όπου και οι δυο γονείς είναι χρήστες για την ανατροφή και την υποστήριξη του ή των παιδιών. Οι κοινωνικές επιπτώσεις της χρήσης ναρκωτικών είναι τεράστιες και το κόστος για τα εξαρτημένα άτομα και τις οικογένειες του δυσβάστακτο. Ο καλύτερος τρόπος για να αντιμετωπισθεί αυτό το κοινωνικό πρόβλημα είναι η όσο το δυνατό πλατιά και πλήρη

ενημέρωση του μέσου ανθρώπου και κυρίως των νέων για τα καταστρεπτικά αποτελέσματα των ναρκωτικών στον οργανισμό.

Η εξάρτηση από οπιοειδή αντανακλά στις προοπτικές κάθε κοινωνίας, στις οικογένειες και στις γειτονιές, όπου μεγαλώνουν οι νεότερες γενιές (NTA, 2012). Έχει δειχθεί ότι η εξάρτηση συνδέεται, μεταξύ άλλων, με φαινόμενα όπως: απώλεια στέγης, εξάρτηση από προνοιακά επιδόματα (περίπου 400.000 δικαιούχοι προνοιακών επιδομάτων στην Αγγλία είναι εξαρτημένοι σε ναρκωτικά ή αλκοόλ και προκαλούν προνοιακή δαπάνη άνω του £ 1,6 δισεκατομμυρίου κάθε χρόνο), μη ασφαλώς απορριπτόμενες βελόνες και σύριγγες, διακίνηση ναρκωτικών στις γειτονιές και φόβο εγκληματικότητας.

Αντίθετα, τα υπό θεραπεία άτομα μπορούν να αντιμετωπίσουν καλύτερα την κατάστασή τους, να παρακολουθήσουν εκπαιδευτικά σεμινάρια, να διατηρήσουν τις δουλειές τους και να φροντίσουν την οικογένειά τους (NTA, 2012). Οι περισσότερες επιπτώσεις διατάραξης της κοινωνικής συνοχής παρουσιάζεται κυρίως από ενεργούς ΧΕΝ που δεν είναι ενταγμένοι σε κάποιο πρόγραμμα θεραπείας. Επίσης, τα προγράμματα πρόληψης και μείωσης της βλάβης στοχεύουν και στη μείωση των κοινωνικών επιπτώσεων της χρήσης, με επανένταξη στο κοινωνικό γίγνεσθαι των ΧΕΝ με προγράμματα ακόμα και επαγγελματικής επανένταξης.

Η χρήση ναρκωτικών ουσιών και η παραβατικότητα των χρηστών αποτελούν σύνθετα φαινόμενα μεταξύ των οποίων παρεμβάλλεται πλήθος κοινωνικών παραγόντων. Οι κοινωνικές συνέπειες έχουν πυρήνα τους τη διάλυση της οικογένειας, την κοινωνική περιθωριοποίηση του τοξικομανούς και τέλος, το έγκλημα. Είναι πλέον εμφανής η αναγκαιότητα για την ανάπτυξη πολλαπλών παρεμβάσεων για τους χρήστες, οι οποίες δε θα πρέπει να περιορίζονται στο χώρο του ποινικού ελέγχου της χρήσης-κατάχρησης αλλά αντίθετα, θα πρέπει να αναπτύσσονται μέσα στα πλαίσια δράσης του ευρύτερου κοινωνικού ελέγχου και να περιλαμβάνουν δράσεις πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης, τόσο της χρήσης όσο και της παραβατικής συμπεριφοράς.

3.3. Ποινική διάσταση της χρήσης

Η χρήση ουσιών συνδέεται άμεσα με παραβατική συμπεριφορά ή βία και αντίστοιχη εμπλοκή στο σύστημα απονομής ποινικής δικαιοσύνης για παραβάσεις του Νόμου για τα Ναρκωτικά. Οι χρήστες εμπλέκονται σε πολλά νομικά αδικήματα όπως κλοπές, μικροκλοπές, παράνομη διακίνηση ναρκωτικών, αγοραπωλωσίες, τροχαία ατυχήματα, διάρρηξη φαρμακείων, κλοπή ναρκωτικών ουσιών από νοσηλευτικά ιδρύματα, ξυλοδαρμό αγνώστων για ληστεία, πορνεία και άλλα.

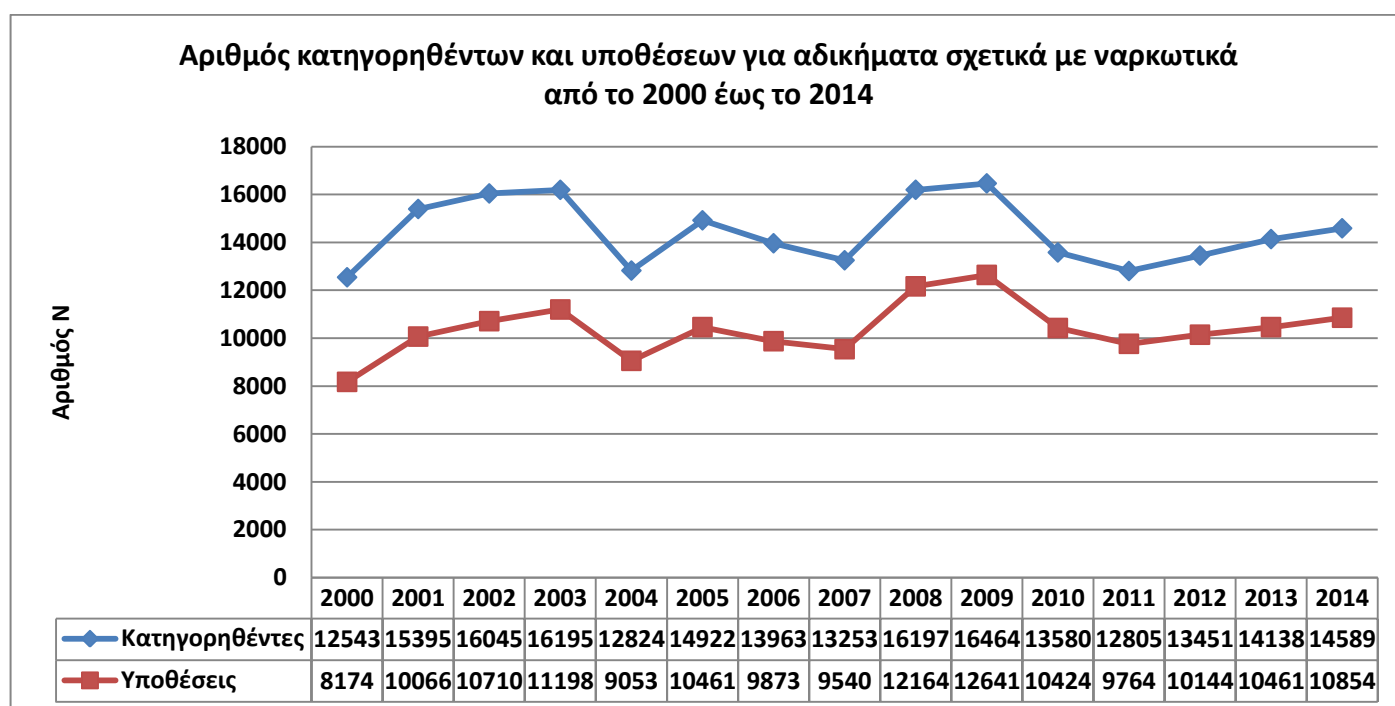
Οι προσπάθειες για την καταπολέμηση των ναρκωτικών είναι γνωστές και καταβάλλονται με τους Νόμους, την Δίωξη, τις διάφορες θεραπευτικές μεθόδους, προς απαλλαγή από την τοξικοεξάρτηση. Άλλωστε το ποινικό δίκαιο και οι κατασταλτικοί μηχανισμοί του αποτελούσαν ανέκαθεν ισχυρό όπλο των κοινωνιών απέναντι στις επιβλαβείς όψεις που μπορεί να εκδηλώσει η ανθρώπινη συμπεριφορά. Το φαινόμενο της διάδοσης των ναρκωτικών είναι φυσικό επόμενο να αντιμετωπισθεί παγκοσμίως με την εγκληματοποίηση διαφόρων συμπεριφορών που σχετίζονται με αυτά.

Υπάρχει αμφίδρομη σχέση μεταξύ της χρήσης ναρκωτικών ουσιών και εγκληματικότητας. Πιο συγκεκριμένα, υπάρχει η υπόθεση που υποστηρίζει ότι η χρήση ναρκωτικών, ωθεί τα άτομα να εμπλακούν σε περαιτέρω εγκληματική δραστηριότητα, μειώνοντας τις αναστολές τους, ενώ η συμμετοχή σε διαφορετικούς τύπους παρέκκλισης εισάγει τα άτομα στη χρήση, παρέχοντας τους το περιβάλλον και τις συνθήκες, οι οποίες συντελούν με τη σειρά τους στη χρήση ναρκωτικών ουσιών (Κίτσου, 2002).

Τα αδικήματα που διαπράττονται από χρήστες και σχετίζονται με την χρήση ναρκωτικών ουσιών είναι αδικήματα για χρήση, παραγωγή/καλλιέργεια, διακίνηση και άλλα αδικήματα σχετιζόμενα με τα ναρκωτικά. Αναφέρονται και άλλες μορφές παραβατικότητας όπως η διάρρηξη φαρμακείων και τροχαία ατυχήματα για την εξασφάλιση χρημάτων για την προμήθεια της ουσίας.

Αναφορικά με την Ελλάδα, η ποινική διάσταση της χρήσης ουσιών, καταγράφεται από το Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης και Πληροφόρησης για τα Ναρκωτικά (ΕΚΤΕΠΝ) το οποίο συλλέγει ετησίως από το Συντονιστικό Όργανο Δίωξης Ναρκωτικών (ΣΟΔΝ-ΕΜΠ) στοιχεία που αφορούν τις

κατηγορίες για αδικήματα που σχετίζονται με παραβάσεις του ισχύοντος νόμου (κωδικοποίηση 3459/2006). Το 2014 οι ελληνικές Διοικητικές Αρχές απήγγειλαν 14.018 κατηγορίες εις βάρος 14.589 ατόμων για χρήση, παραγωγή / καλλιέργεια, διακίνηση και άλλες κατηγορίες ναρκωτικών ουσιών. Στην Εικόνα 3.1 παρουσιάζεται αύξηση τόσο στον αριθμό των κατηγορηθέντων ατόμων όσο και των υποθέσεων κατά την τετραετία 2011-2014.



Εικόνα 3.1: Αριθμός κατηγορηθέντων και υποθέσεων για αδικήματα σχετικά με ναρκωτικά από το 2000 έως το 2014

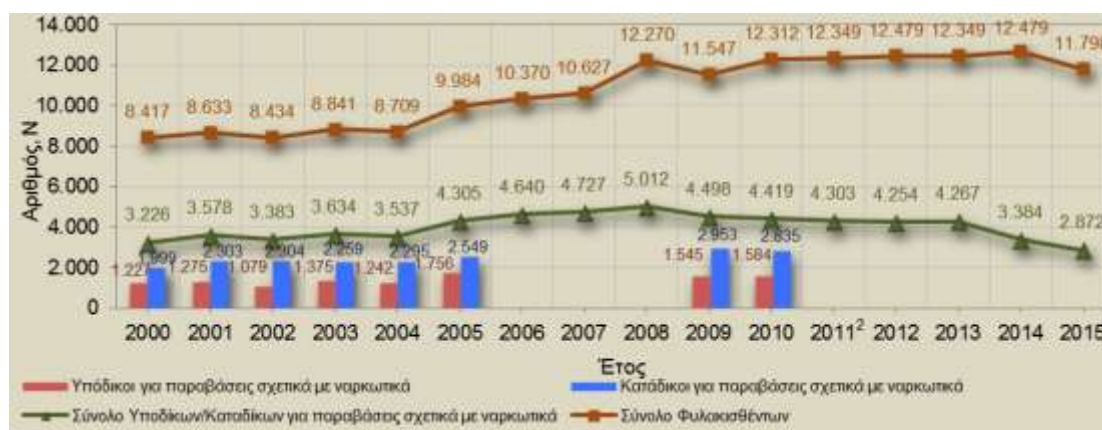
Πηγή: ΕΚΤΕΠΝ, 2016 (Στοιχεία: ΣΟΔΝ-ΕΜΠ) – (Προσαρμοσμένη από την συγγραφέα)

Με βάση την επεξεργασία των δικαστικών αποφάσεων του δικαστικού έτους 2013-2014 (Σεπτέμβριος 2013 - Ιούλιος 2014), εισήχθησαν σε δίκη στα Δικαστήρια Ανηλίκων Αθηνών (Μονομελές και Τριμελές) 151 συνολικά κατηγορούμενοι ανήλικοι με την κατηγορία ότι τέλεσαν παράβαση του ισχύοντος νόμου, ενίοτε σε συνδυασμό και με άλλη πράξη (ΕΚΤΕΠΝ, 2016). Για τους 112 από αυτούς εκδόθηκε καταδικαστική ή αθωωτική απόφαση, ενώ για τους υπόλοιπους 39 η εκδίκαση της υπόθεσης αναβλήθηκε.

Επί συνόλου 151 κατηγορουμένων, οι 94 (81 φυσικά πρόσωπα) εισήχθησαν για τέλεση πλημμεληματικής παράβασης του ισχύοντος νόμου (προμήθεια

ναρκωτικών προς ιδίαν χρήση και σε μια περίπτωση μικρο-διακίνηση από ποσότητα για ιδία χρήση), ενώ οι 57 (49 φυσικά πρόσωπα) εισήχθησαν για τέλεση κακουρηγηματικής παράβασης του ισχύοντος νόμου (αγορά, κατοχή ή και πώληση ναρκωτικών).

Σύμφωνα με στατιστικά δελτία του Υπουργείου Δικαιοσύνης, Διαφάνειας και Ανθρωπίνων Δικαιωμάτων, το ΕΚΤΕΠΝ παρουσιάζει στοιχεία για την κατάσταση Ελλήνων και αλλοδαπών κρατουμένων για παραβάσεις του νόμου περί ναρκωτικών στις ελληνικές φυλακές. Ειδικότερα, ο αριθμός των παραβατών του νόμου περί ναρκωτικών την 1η Ιανουαρίου του 2015 ανήλθε στους 2.872, επί συνόλου 11.785 κρατουμένων (ΕΚΤΕΠΝ, 2016). Όπως παρουσιάζεται στην Εικόνα 3.2, το σύνολο των υποδίκων / καταδίκων του νόμου περί ναρκωτικών παρουσιάζουν αύξηση κατά το χρονικό διάστημα 2000-2008 (9 έτη) και σταδιακή μείωση κατά τη χρονική περίοδο 2009-2015. Ειδικότερα, η μείωση 33% παρατηρείται μεταξύ των ετών 2013-2015.



Εικόνα 3.2: Αριθμός υποδίκων, καταδίκων και σύνολο ανά έτος, για αδικήματα σχετικά με ναρκωτικά (2000-2015)¹

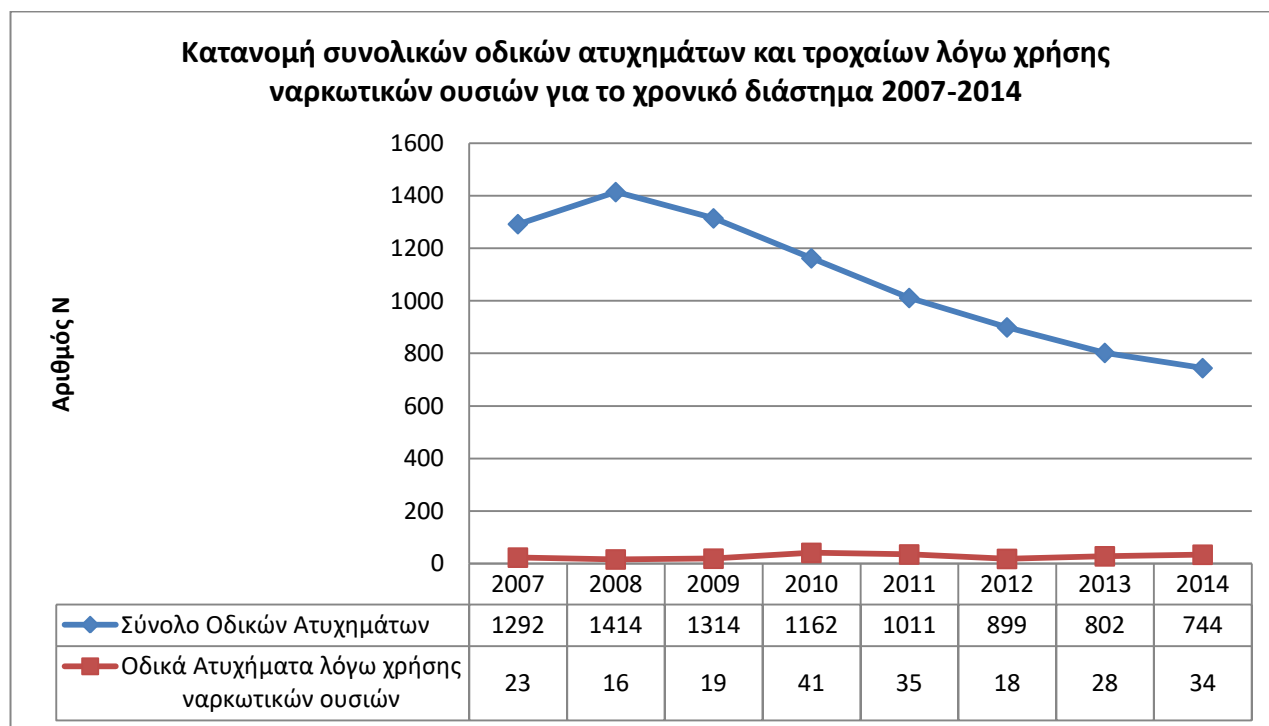
Πηγή: ΕΚΤΕΠΝ, 2016 (Στοιχεία: Υπουργείο Δικαιοσύνης, Διαφάνειας και Ανθρωπίνων Δικαιωμάτων)

¹ Για τα έτη 2006-2008, 2009-2015 δεν υπάρχει διαθέσιμη πληροφορία σχετικά με τον αριθμό των καταδίκων και υποδίκων.

² Η πληροφορία για τον αριθμό των καταδίκων και υποδίκων από το 2011 και μετέπειτα προσδιορίστηκε στις 1.1.2011-2015, ενώ για τα προηγούμενα έτη ο προσδιορισμός γινόταν στις 1.12.2000-2010.

Δείκτης της σχετιζόμενης με τα ναρκωτικά παραβατικότητας αποτελεί ο αριθμός των διαρρηχθέντων φαρμακείων. Σύμφωνα με τα στοιχεία της Ελληνικής Αστυνομίας (ΕΛ.ΑΣ.), κατά το έτος 2014 καταγράφηκαν παραβιάσεις σε 19 φαρμακεία, αριθμός αντίστοιχος με τον αριθμό των διαρρήξεων κατά το 2007.

Ο αριθμός των τροχαίων τα οποία οφείλονται σε χρήση ναρκωτικών ουσιών αποτελεί συμπληρωματική ένδειξη της σχετιζόμενης με τα ναρκωτικά παραβατικότητας και αποτελεί ποινικό αδίκημα. Τα οριστικοποιημένα στοιχεία της Διεύθυνσης Τροχαίας κατά την οκταετία 2007-2014 αποκαλύπτουν ότι το ποσοστό των τροχαίων ατυχημάτων λόγω χρήσης ναρκωτικών ουσιών επί του συνολικού αριθμού των τροχαίων ανήλθε σε 1,8% (23 σε 1.292 τροχαία) το 2007, σε 1,1% (16 σε 1.414 τροχαία) το 2008, σε 1,4% (19 σε 1.314 τροχαία) το 2009, σε 3,5% (41 σε 1.162 τροχαία) το 2010, σε 3,5% (35 σε 1.011 τροχαία) το 2011, σε 2,0% (18 σε 899 τροχαία) το 2012, σε 3,5% (28 σε 802 τροχαία) το 2013 και σε 4,6% (34 σε 744) το 2014 (ΕΚΤΕΠΝ, 2016) (Εικόνα 3.3)



Εικόνα 3.3 : Κατανομή συνολικών οδικών ατυχημάτων και τροχαίων λόγω χρήσης ναρκωτικών ουσιών για το χρονικό διάστημα 2007-2014

Πηγή: ΕΚΤΕΠΝ, 2016 (Στοιχεία: ΕΛ.ΑΣ.) - (Προσαρμοσμένη από την συγγραφέα)

Το ΣΟΔΝ-ΕΜΠ συλλέγει στοιχεία από όλες τις Διωκτικές Αρχές, τα οποία αφορούν τις κατασχεθείσες ποσότητες ναρκωτικών ουσιών, τους συνηθέστερους τρόπους διακίνησής τους, καθώς και τις χώρες παραγωγής και προέλευσής τους.

Οι μεγαλύτερες ποσότητες ηρωίνης μεταφέρονται και διακινούνται στην Ευρώπη από τα χερσαία εδάφη, ξεκινώντας από τις χώρες παραγωγής (κυρίως Αφγανιστάν) και ακολουθούν εναλλακτικές διαδρομές είτε μέσω

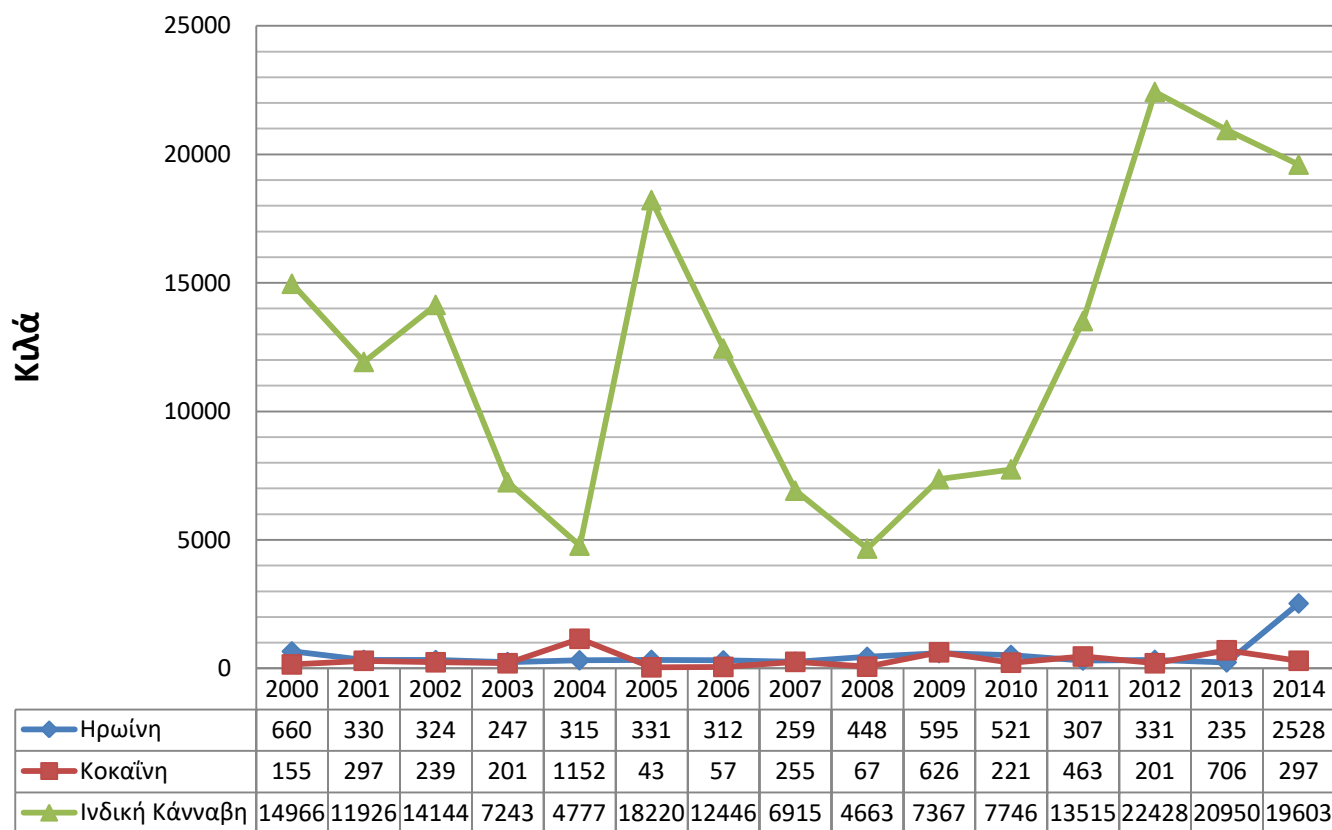
Τουρκίας (προς Βαλκανικές χώρες – Ελλάδα, Βουλγαρία, την Πρώην Γιουγκοσλαβική Δημοκρατία της Μακεδονίας (Π.Γ.Δ.Μ.) και Αλβανία) είτε μέσω χωρών Μέσης Ανατολής και Βόρειο – Ανατολικής Αφρικής (προς χώρες της Μεσογείου), με τελικό προορισμό τις χώρες της Δυτικής Ευρώπης (ΕΚΤΕΠΝ, 2016).

Η Ελλάδα όπως αναφέρθηκε, αποτελεί ως κατεξοχήν ενδιάμεση χώρα (transit) διακίνησης μεγάλων ποσοτήτων ηρωίνης που παράγονται στην Ασία και προορίζονται για την Ευρώπη μέσω του νότιου Βαλκανικού Άξονα (ΕΚΤΕΠΝ, 2016). Το έτος 2014 διαπιστώθηκε τόσο σημαντική αύξηση στις κατασχέσεις ηρωίνης όσο και χρήση πολλών διαφορετικών μέσων μεταφοράς.

Η συνολική ποσότητα ηρωίνης που κατασχέθηκε στη χώρα μας από τις αρχές επιβολής του Νόμου ήταν περίπου 2.528 κιλά, παρουσιάζοντας υπέρ δεκαπλάσιασμό σε σχέση με το 2013 (Εικόνα 3.4). Οι μεγαλύτερες ποσότητες κατασχέθηκαν από το Λιμενικό Σώμα – Ελληνική Ακτοφυλακή.

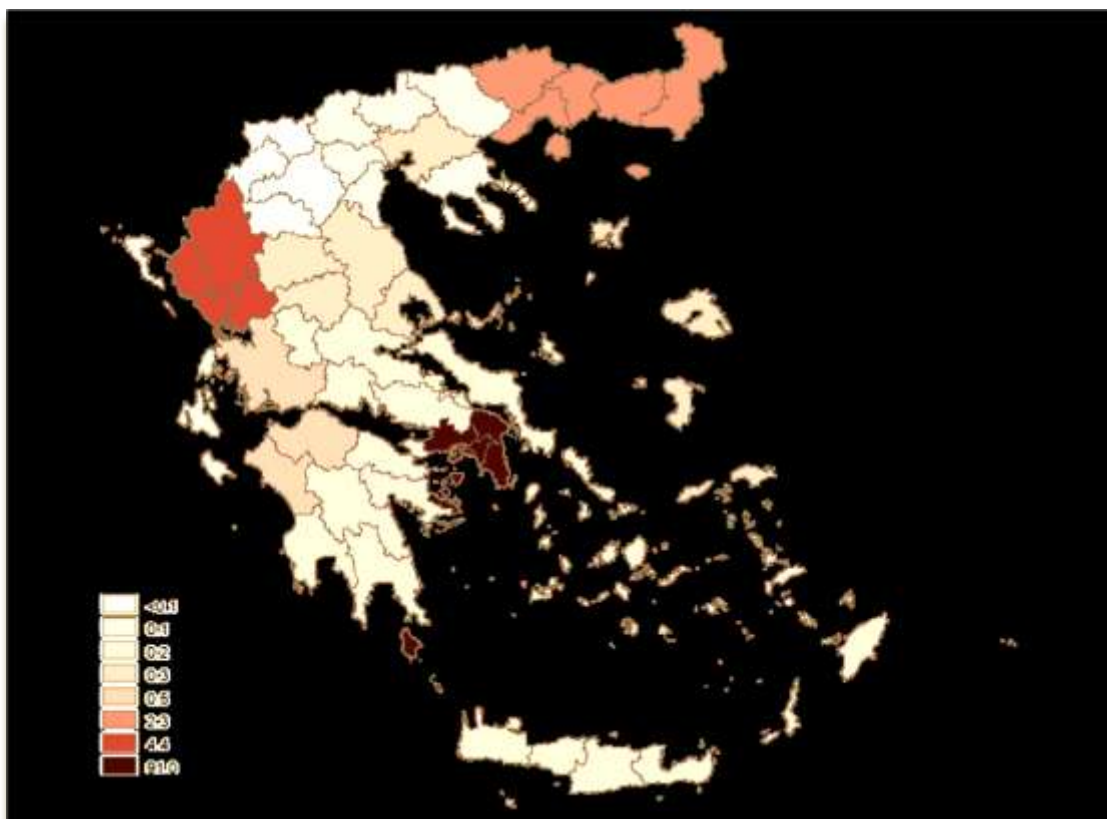
Η συνολική ποσότητα κοκαΐνης που κατασχέθηκε στη χώρα μας από τις διωκτικές αρχές το 2014 ήταν περίπου 297 κιλά, σχεδόν η μισή σε σχέση με το 2013 (Εικόνα 3.4). Οι μεγαλύτερες ποσότητες κατασχέθηκαν από την Ελληνική Αστυνομία. Η γεωγραφική θέση της Ελλάδας την καθιστά ιδανική χώρα για τη θαλάσσια μεταφορά κοκαΐνης, είτε απευθείας από τις χώρες παραγωγής της Νοτίου Αμερικής ή μέσω των ενδιάμεσων λιμένων της Ισπανίας και της Ιταλίας (ΕΚΤΕΠΝ, 2016). Μεγάλες ποσότητες κοκαΐνης διακινούνται με πλοία εντός εμπορευματοκιβωτίων (containers), έχοντας την κάλυψη νόμιμου φορτίου. Η Ελλάδα λειτουργεί κατά κανόνα ως πύλη εισόδου της ουσίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση με προορισμό τις χώρες της Δυτικής Ευρώπης και δευτερευόντως ως χώρα προορισμού για εγχώρια κατανάλωση (ΕΚΤΕΠΝ, 2016).

Κατασχεθείσες ποσότητες ηρωίνης, κοκαΐνης και ινδικής κάνναβης 200-2014



Εικόνα 3.4 :Κατασχεθείσες ποσότητες ηρωίνης, κοκαΐνης και ινδικής κάνναβης (2000-2014)
Πηγή: ΕΚΤΕΠΝ 2016 (Στοιχεία: ΣΟΔΝ-ΕΜΠ) - (Προσαρμοσμένη από την συγγραφέα)

Σύμφωνα με τα στοιχεία της Ετήσιας Έκθεσης του ΣΟΔΝ, στις υποθέσεις για παραβάσεις του ισχύοντος νόμου που απασχόλησαν τις Διοικητικές Αρχές το έτος 2014 η συντριπτική πλειονότητα των κατασχέσεων ηρωίνης σε επίπεδο επικράτειας παρατηρούνται στην Περιφέρεια Αττικής 91,0% έναντι 34,8% το 2013 και ακολουθεί η Περιφέρεια Ηπείρου με ποσοστό 4,4% (16,6% το 2013). Στην Περιφέρεια Ανατολικής Μακεδονίας και Θράκης κατασχέθηκε ποσοστό της τάξης του 2,3% (10,6% το 2013), με το υπολειπόμενο ποσοστό των κατασχέσεων να μοιράζεται εξίσου στις λοιπές περιφέρειες (ΕΚΤΕΠΝ, 2016),(Εικόνα 3.5).



Εικόνα 3.5: Ποσοστά κατασχεθεισών ποσοτήτων ηρωίνης, ανά γεωγραφική περιφέρεια, για το έτος 2014

Πηγή: ΕΚΤΕΠΝ, 2016 (Στοιχεία: ΣΟΔΝ-ΕΜΠ) (Προσαρμοσμένη από την συγγραφέα)

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Έκθεση για τα Ναρκωτικά 2016- Ευρωπαϊκό Κέντρο Παρακολούθησης Ναρκωτικών και Τοξικομανίας, η Ευρώπη παρουσιάζει ανοδικές τάσεις χρήσης κάνναβης και διεγερτικών ουσιών (EMCDDA, 2016). Συνολικά, με βάση τα στοιχεία για την προσφορά ναρκωτικών, η καθαρότητα ή η δραστηριότητα των περισσότερων παράνομων ουσιών είναι υψηλή ή αυξάνεται. Με βάση τα στοιχεία από τις περισσότερες πρόσφατες έρευνες σχετικά με την επικράτηση, επίσης παρατηρείται μικρή αύξηση στις εκτιμήσεις για τη χρήση των πιο διαδεδομένων ουσιών. Επιπλέον, έχει αυξηθεί η πολυπλοκότητα της αγοράς ναρκωτικών, καθώς οι καταναλωτές έχουν στη διάθεσή τους νέες ουσίες παράλληλα με τα καθιερωμένα ναρκωτικά, παρατηρούνται ενδείξεις αυξανόμενης σημασίας των φαρμάκων, ενώ η πολλαπλή χρήση ουσιών αποτελεί τον κανόνα για τους προβληματικούς χρήστες. Το έργο των διωκτικών αρχών δυσχεραίνεται από το γεγονός ότι η παραγωγή κάνναβης, συνθετικών ναρκωτικών και ακόμη και

ορισμένων οπιοειδών και νέων ψυχοδραστικών ουσιών γίνεται πλέον εντός Ευρώπης, κοντά στους καταναλωτές (EMCDDA, 2016).

Η επάνοδος της MDMA (3,4-μεθυλενοδιοξυ-μεθαμφεταμίνη) ως δημοφιλές διεγερτικό μεταξύ των νέων φανερώνει κάποιες από τις νέες προκλήσεις που δημιουργεί η σύγχρονη αγορά ναρκωτικών. Η MDMA φαίνεται ότι αρχίζει να διαδίδεται περισσότερο, τόσο στους καθιερωμένους χρήστες διεγερτικών όσο και σε μια νέα γενιά νεαρών χρηστών. Συνεπώς, είναι ανάγκη οι δράσεις πρόληψης και μείωσης της βλάβης να απευθύνονται σε έναν νέο πληθυσμό χρηστών, οι οποίοι μπορεί να κάνουν χρήση προϊόντων υψηλής δραστηριότητας χωρίς να αντιλαμβάνονται τους συναφείς κινδύνους (EMCDDA, 2016).

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Έκθεση για τα Ναρκωτικά 2016- Ευρωπαϊκό Κέντρο Παρακολούθησης Ναρκωτικών και Τοξικομανίας, στην Ευρώπη περίπου 1% των ενηλίκων υπολογίζεται ότι κάνουν χρήση κάνναβης καθημερινά ή σχεδόν καθημερινά, με υγειονομικά, κοινωνικά και ποινικά κόστη, κυρίως στους συστηματικούς και χρόνιους χρήστες. Επίσης, 1 στους 4 Ευρωπαίους 15-64 ετών έχει δοκιμάσει ουσίες (συχνότερα άνδρες, συχνότερα κάνναβη), 1,3 εκατομμύρια προβληματικοί χρήστες οπιοειδών το 2014 υπολογίζονται στην Ευρώπη, ενώ η ενδοφλέβια χρήση συνδέεται κυρίως με οπιοειδή και πάντως έχει μειωθεί κυρίως σε νέους χρήστες (28% 2006- 20% 2014) (EMCDDA, 2016).

3.4.Επιπτώσεις της χρήσης στην υγεία

Η χρήση παράνομων ναρκωτικών ουσιών και η εξάρτηση από οπιοειδή δημιουργεί σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία. Η εξάρτηση αυτή σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας, κυρίως εξαιτίας υπερβολικής δόσης, βίας, τροχαίων ατυχημάτων, αυτοκτονιών και άλλων κινδύνων συνδεόμενων με το κάπνισμα και το αλκοόλ (WHO, 2009). Οι προβληματικοί χρήστες παρουσιάζουν ποσοστά θνητότητας της τάξης του 1% έως 2% ετησίως, ποσοστό που αντιστοιχεί σε δεκαπλάσιο έως εικοσαπλάσιο κίνδυνο

θνητότητας από τον αναμενόμενο, σύμφωνα με πολλές μελέτες κοόρτης (EMCDDA, 2013).

Αντίστοιχα ευρήματα έχει και το United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), σύμφωνα με τα οποία οι χρήστες οπιοειδών εμφανίζουν συνολικό δείκτη θνητότητας 20 φορές υψηλότερο από εκείνον του γενικού πληθυσμού (UNODC, 2010).

Παρουσιάζεται εκ νέου αύξηση των θανάτων από overdose ηρωίνης (η συχνότερα αναφερόμενη ουσία σε ΤΕΠ) κυρίως στη Β. Ευρώπη (EMCDDA, 2016).

Στην Ευρώπη το 2011, η μέση θνητότητα από υπερβολική δόση ναρκωτικών ουσιών υπολογίστηκε σε 18 θανάτους ανά εκατομμύριο πληθυσμού ηλικίας 15-64 ετών (Γκόλνα Χ και συν., 2014) .

Η χρήση οπιοειδών σχετίζεται με υψηλή επίπτωση εκδηλώσεων ψυχιατρικών εκδηλώσεων ή νοσημάτων, όπως διαταραχή προσωπικότητας, κατάθλιψη και μετατραυματική αγχώδης διαταραχή (WHO, 2009).

Επίσης, η εξάρτηση από τα ναρκωτικά σχετίζεται με σημαντική επιδείνωση της ποιότητας ζωής, δεδομένου ότι βασικές δραστηριότητες της καθημερινότητας υποκαθίστανται από τη διαρκή αναζήτηση ή τη χρήση οπιοειδών (WHO 2009).

Ειδικότερα για τους χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών προκύπτουν σοβαρά προβλήματα υγείας είτε άμεσα λόγω υπερβολικής δόσης ή λοιμώξεων, είτε έμμεσα σε δεύτερο χρόνο λόγω σηψαιμίας και θρόμβωσης.

Τα συνήθη λοιμώδη νοσήματα τα οποία είναι συνυφασμένα πλέον με τη χρήση και κυρίως με την ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών είναι οι ηπατίτιδες Β και C χωρίς να αποκλείονται οι Α και D καθώς και το AIDS. Αναφορικά με τις λοιμώξεις, οι περισσότεροι μηχανισμοί προστασίας δημόσιας υγείας παγκοσμίως, εστιάζουν στην πρόληψη λοίμωξης από τον ιό HIV.

Μεταξύ των έμμεσων αιτιών θανάτου, η λοίμωξη από τον ιό HIV είναι η καλύτερα τεκμηριωμένη. Η ενέσιμη χρήση είναι η αιτία από την οποία έχασαν τη ζωή τους από HIV/AIDS στην Ευρώπη, το 2010, περίπου 1700 άνθρωποι, σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες εκτιμήσεις. Με την είσοδό του στους πληθυσμούς XEN, ο ιός του HIV/AIDS εξαπλώνεται ταχύτατα. Τα μέτρα πρόληψης της εξάπλωσης του ιού μεταξύ των XEN, όπως η διεύρυνση

κάλυψης της ζήτησης για φαρμακευτικά υποστηριζόμενη θεραπεία της εξάρτησης και η διεύρυνση διανομής καθαρών αποστειρωμένων συρίγγων και βελόνων, περιορίζονται σε λιγότερο από το 5% των πραγματικών αναγκών του πληθυσμού αναφοράς σε παγκόσμια κλίμακα (WHO, 2009).

Ο ιός της Ηπατίτιδας Β μεταδίδεται και παρεντερικά από μολυσμένες σύριγγες/βελόνες με τη ΧΕΝ, πέραν της μετάδοσης με τη σεξουαλική επαφή, και από τη μητέρα με ΗΒsAg (+) στο παιδί κατά την κύηση ή τον τοκετό (κάθετη μετάδοση).

Η ηπατίτιδα C αναφέρεται και ως η ηπατίτιδα των χρηστών διότι το 97% των χρηστών ενδοφλέβιων ναρκωτικών είναι μολυσμένοι (ΚΕΕΛΠΝΟ, 2011). Επιπλέον, περίπου 170 εκατομμύρια άνθρωποι στον κόσμο είναι φορείς του ΗCV, ενώ περίπου 3–4 εκατομμύρια νέα περιστατικά διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο (ΗΜ. Government Drug Strategy, 2010). Βασική οδός μετάδοσης του ΗCV είναι η μη ασφαλής χρήση ενέσιμων ναρκωτικών, η οποία ευθύνεται για το 90% περίπου του συνόλου των μεταδόσεων (WHO, 2012). Και στην Ευρώπη, η ιογενής ηπατίτιδα και ειδικότερα ο ΗCV εμφανίζει πολύ υψηλό επιπολασμό στους ΧΕΝ. Οι ηπατοπάθειες, κυρίως λόγω λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C (ΗCV), η οποία συχνά επιδεινώνεται από την βαριά κατάχρηση αλκοόλ, ενοχοποιούνται για σημαντικό αριθμό θανάτων χρηστών ναρκωτικών ουσιών. Δυστυχώς για αυτήν την έμμεση αιτία θανάτου δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία ευρωπαϊκής εμβέλειας.

Παγκοσμίως, το 2013, πάνω από 10 εκατομμύρια DALYs (Disability Adjusted Life Years) εκτιμάται να μπορούν να αποδοθούν σε προηγούμενη έκθεση στον HIV, HBV και στον ΗCV μέσω της ΧΕΝ (Degenhardt et al., 2016). Αυτή η εκτίμηση αντιπροσωπεύει τέσσερις φορές αύξηση των DALYs από το 1990. Το μεγαλύτερο μέρος αυτής της επιβάρυνσης οφείλεται στα YLLs (Years of Life Lost) και φυσικά στην επίπτωση της ΗCV λοίμωξης και των συνεπειών της.

Σύμφωνα με το ΕΚΤΕΠΝ στην Ελλάδα για το έτος 2014, η εκτίμηση του συνολικού αριθμού χρηστών υψηλού κινδύνου ηλικίας 15-64 ετών με κύρια ουσία τα οπιοειδή είναι 17.245. Η εκτίμηση αυτή δεν διαφέρει σημαντικά από την αντίστοιχη εκτίμηση για το 2013 δίνοντας ενδείξεις ότι δεν συνεχίζεται η μείωση που παρατηρήθηκε στις εκτιμήσεις των τελευταίων ετών (ΕΚΤΕΠΝ, 2016). Αυτό σίγουρα έχει επιπτώσεις στην υγεία των ΧΕΝ, που

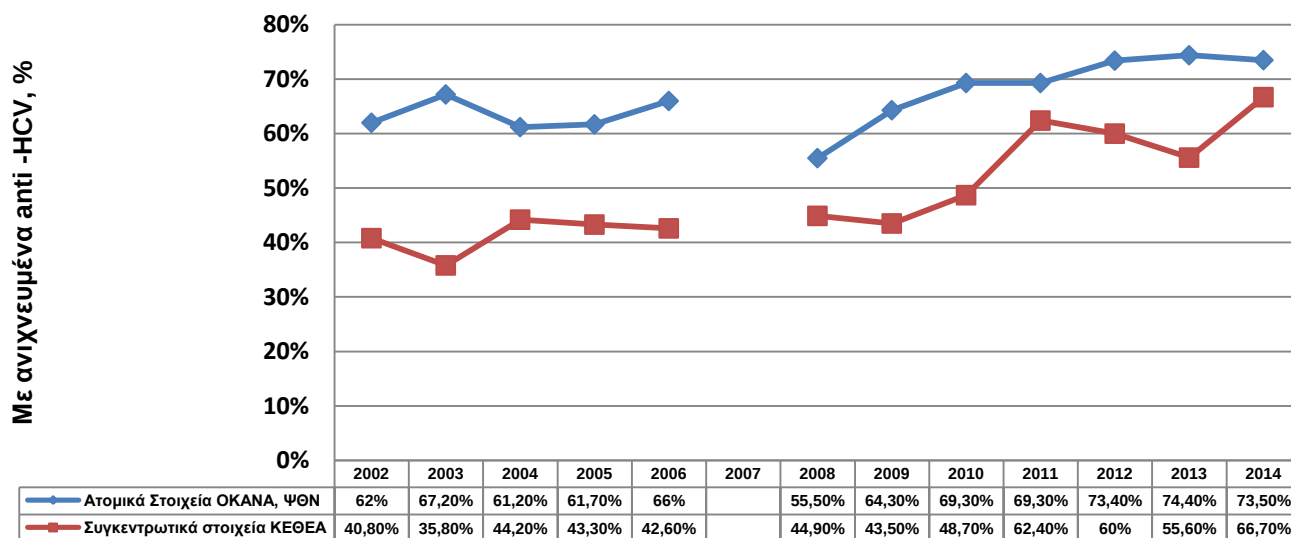
σύμφωνα πάλι με την ετήσια έκθεση του ΕΚΤΕΠΝ για το έτος 2015 παρατηρήθηκε: α) ανακοπή της επιδημικής έξαρσης της HIV λοίμωξης του 2011-2012, β) μείωση αριθμού νέων περιπτώσεων οροθετικών με πιθανή μετάδοση λόγω ενδοφλέβιας χρήσης το 2014 κατά 61% σε σχέση με 2013 και 2011 (106 νέες περιπτώσεις 2014-ΚΕΕΛΠΝΟ), αλλά γ) αυξητική τάση ποσοστών ΧΕΝ με ΗCV λοίμωξη στα έτη 2002-2014 και δ) το 2014 υπολογίζεται ότι το 67-74% των ΧΕΝ που απευθύνθηκαν σε πρόγραμμα ήταν anti ΗCV + (ΕΚΤΕΠΝ, 2016).

Αναφορικά με την επίπτωση της ΗCV λοίμωξης σε ΧΕΝ στην Ελλάδα, υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία κυρίως μέσω του Δείκτη Επικράτησης Μολυσματικών Ασθενειών (ΔΕΜΑ), με κύρια πηγή τα άτομα που εντάσσονται στα προγράμματα θεραπείας ή απευθύνονται στις μονάδες μείωσης της βλάβης για προβλήματα από τη χρήση ουσιών (ΕΚΤΕΠΝ, 2016). Το 2014 το ποσοστό των χρηστών ενέσιμων ουσιών στους οποίους διαγνώστηκαν αντισώματα έναντι του ΗCV (anti-ΗCV θετικό) κυμάνθηκε μεταξύ 66,7% και 73,5%, ανάλογα με την πηγή των στοιχείων.

Ειδικότερα η ΗCV λοίμωξη ήταν υψηλότερη στο δείγμα που περιλαμβάνει το πρόγραμμα υποκατάστασης, γεγονός που συνδέεται με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ατόμων που εντάσσονται στο πρόγραμμα (π.χ. μεγαλύτερη ηλικία και μακρύτερο ιστορικό ενέσιμης χρήσης), στην περιοχή της Αττικής έναντι των λοιπών περιοχών, ανεξαρτήτως προγράμματος, και στους χρήστες ενέσιμων ουσιών ηλικίας 25 ετών και άνω, στους χρήστες με ιστορικό ενέσιμης χρήσης 2 ετών και άνω, και -μόνο για την περιοχή της Αττικής– στους χρήστες που δεν είχαν ενταχθεί σε θεραπεία ποτέ στο παρελθόν (ΕΚΤΕΠΝ, 2016).

Την περίοδο 2002-2014 παρατηρείται γραμμική τάση αύξησης του ποσοστού των χρηστών ενέσιμων ουσιών με ΗCV λοίμωξη, με την τάση αυτή να χαρακτηρίζει τόσο το πρόγραμμα υποκατάστασης όσο και τα στεγνά θεραπευτικά προγράμματα (Εικόνα 3.6) (ΕΚΤΕΠΝ, 2016).

Επιπολασμός της HCV λοίμωξης (θετικά αντισώματα έναντι του HCV) στους χρήστες ενέσιμων ουσιών που προσέγγισαν τα προγράμματα θεραπείας ή μείωσης της βλάβης, ανά πηγή στοιχείων με πανελλαδική κάλυψη 2002-2014



Εικόνα 3.6: Επιπολασμός της HCV λοίμωξης (θετικά αντισώματα έναντι του HCV) στους χρήστες ενέσιμων ουσιών που προσέγγισαν τα προγράμματα θεραπείας ή μείωσης της βλάβης, ανά πηγή στοιχείων με πανελλαδική κάλυψη 2002-2014

1 Δείγμα αποτελούμενο από άτομα που εντάχθηκαν στο πρόγραμμα υποκατάστασης του ΟΚΑΝΑ (77%), σε «στεγνά» προγράμματα ή προγράμματα αποτοξίνωσης (15%), και σε υπηρεσίες άμεσης πρόσβασης (8%). Πανελλαδικό, μη αντιπροσωπευτικό δείγμα.

2 «Στεγνό» πρόγραμμα. Πανελλαδικό, μη αντιπροσωπευτικό δείγμα.

3 Μη διαθέσιμα στοιχεία.

ΠΗΓΗ: ΕΚΤΕΠΝ, 2016 – (προσαρμοσμένη από την συγγραφέα)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο: ΙΟΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C

4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ

4.1. Ηπατίτιδα C

Ο ιός της ηπατίτιδας C (Hepatitis C Virus, HCV) αναγνωρίστηκε για πρώτη το 1974 ως ο ιικός παράγοντας που προκαλεί ηπατίτιδα, η οποία σχετίστηκε με τη μετάγγιση αίματος αλλά δεν ήταν τύπου A ή B. Η λοίμωξη που προκαλούσε ο άγνωστος μέχρι τότε παράγοντας αρχικά ονομάστηκε μη-A, μη-B ηπατίτιδα (MAMBH) (Alter et al., 1975; Feinstone et al., 2001; Knodell et al., 1975). Στις αρχές του 1989 ο ιός κλωνοποιήθηκε και χαρακτηρίστηκε το γονιδίωμα του αποτελούμενο από ένα μόριο RNA θετικής πολικότητας, μήκους περίπου 10.000 νουκλεοτιδίων (Choo et al., 1989) και στη συνέχεια κατηγοριοποιήθηκε στο γένος *Hepacivirus* της οικογένειας *Flaviviridae*. Η οικογένεια περιλαμβάνει ιούς με γονιδίωμα RNA θετικής πολικότητας και μεμβρανώδη φάκελο. Στην ίδια οικογένεια ανήκουν οι *Pestivirus* όπως και οι πιο πρόσφατα ανακαλυφθέντες ιοί GB (Adams et al., 1998) οι οποίοι μολύνουν όλα τα πρωτεύοντα. Οι ιοί HCV και GBV-B ανιχνεύονται κυρίως στο ήπαρ ανθρώπων και πειραματικά μολυσμένων πιθήκων του Νέου Κόσμου αντίστοιχα, αν και ιικά γονιδιώματα μπορεί να βρεθούν σε μονοπύρρηνα κύτταρα (PBMCs) του περιφερικού αίματος σε ορισμένους μολυσμένους ξενιστές (Bright et al., 2004; Ishii et al., 2007; Jacob et al., 2004).

Ο ιός που προκαλούσε τη λοίμωξη μη-A, μη-B Ηπατίτιδας, ονομάστηκε HCV και επιβεβαιώθηκε ότι αποτελεί την κύρια αιτία μη-A, μη-B ηπατίτιδας που συνδέεται με τη μετάγγιση αίματος. Ο ιός μπορεί να προκαλέσει χρόνια ασθένεια του ήπατος και συχνά οδηγεί σε στεάτωση, ίνωση, κίρρωση και, σε ορισμένες περιπτώσεις, ηπατοκυτταρικό καρκίνο (Poenisch & Bartenschlager, 2010). Η μεγάλη καθυστέρηση στην ταυτοποίηση του γονιδιώματος του ιού HCV οφείλεται στον πολύ μικρό τίτλο του ιού στο αίμα των ασθενών σε συνδυασμό με την έλλειψη κατάλληλου συστήματος για την αναπαραγωγή του.

Η ηπατίτιδα C (Hepatitis C) είναι μια ιογενής νόσος που παρουσιάζει ευρεία γεωγραφική κατανομή παγκοσμίως, ένα λοιμώδες νόσημα με σημαντικό αντίκτυπο παγκοσμίως. Ο ιός της ηπατίτιδας θεωρείται ένα από τα κυρίαρχα παθογόνα παγκοσμίως και έναν από τους κύριους λόγους θανάτων και νοσηρότητας στην Ευρώπη (Omland et al., 2010; Omland et al., 2011; Cooke et al., 2013). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, παγκοσμίως υπάρχουν 170 εκατομμύρια άτομα που έχουν προσβληθεί από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) (με 2,7 εκατομμύρια κατοίκους στην Αμερική), ποσοστό που αντιστοιχεί στο 3% του συνολικού πληθυσμού του πλανήτη (Denniston et al., 2014; Ditah et al., 2014). Ο πραγματικός αριθμός περιπτώσεων με HCV λοίμωξη είναι μεγαλύτερος, επειδή οι περισσότερες νέες λοιμώξεις είναι ασυμπτωματικές και μέχρι σήμερα μόνο 25% - 30% των κρουσμάτων διαγιγνώσκονται (Poynard et al., 2003; Mohd Hanafiah et al. 2013). Εκτιμάται ότι 3-4 εκατομμύρια νέες λοιμώξεις συμβαίνουν κάθε χρόνο και περίπου 350000 ασθενείς πεθαίνουν κάθε χρόνο εξαιτίας επιπλοκών που σχετίζονται με την HCV λοίμωξη (Perz et al., 2006).

Σε μερικές χώρες, π.χ., την Αίγυπτο, ο επιπολασμός είναι πολύ υψηλός και φτάνει το 20%. Στην Ευρώπη εκτιμάται ότι υπάρχουν 2-5 εκατομμύρια HCV θετικά (μολυσμένα) άτομα. Στην Ελλάδα, ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης υπολογίζεται ότι είναι περίπου 1,5%-2%, δηλαδή πάσχουν 160.000-220.000 Έλληνες (Mausse et al., 2010). Σε πληθυσμό αιμοδοτών αναδεικνύεται ακόμα χαμηλότερος επιπολασμός, 0,38% στην Κρήτη και 0,61% στη Βορειοδυτική Ελλάδα (Koulentaki et al. 1999, Zervou et al. 2003). Επιπρόσθετα, ο πληθυσμός των anti – HCV (+) στην Ελλάδα ανέρχεται στο 44,9-55,5% (Nelson et al., 2011).

Ο ιός της ηπατίτιδας C μολύνει μόνο ανθρώπους (*Homo sapiens*) και χιμπατζήδες (*Pan troglodytes*). Ο κύριος στόχος του είναι τα ηπατοκύτταρα, ενώ ιικό γενετικό υλικό έχει εντοπιστεί σε κύτταρα του ανοσοποιητικού, όπως B - λεμφοκύτταρα, δενδριτικά και μακροφάγα, χωρίς όμως να είναι επιβεβαιωμένη η ικανότητα αντιγραφής του ιού στα κύτταρα αυτά (Poenisch & Bartenschlager, 2010). Ο ιός μεταδίδεται με έκθεση σε μολυσμένο αίμα ή παράγωγά του, μη επαρκώς αποστειρωμένα ιατρικά εργαλεία και χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών, καθώς και από τη μητέρα στο έμβρυο (Alter 2011). Η μετάδοση μέσω σεξουαλικής επαφής είναι σπάνια (Bresee et al., 1996). Να

σημειωθεί ότι ο συστηματικός έλεγχος των αποθεμάτων του αίματος έχει μειώσει σημαντικά των αριθμό των νέων μολύνσεων (Poenisch & Bartenschlager, 2010).

Εντός του ξενιστή, ο ιός της ηπατίτιδας C απαντά ως μίγμα συγγενικών αλλά διαφορετικών αλληλουχιών RNA, με ομολογία 65-70% (Kuiken & Simmonds, 2009), οι οποίες μπορούν να αναπτύξουν ανθεκτικότητα σε αντιικά φάρμακα. Ο ιός επίσης παρουσιάζει γενετική ποικιλομορφία και κατατάσσεται σε 6 γονότυπους και περισσότερους από 100 υποτύπους (Simmonds et al., 2005). Οι γονότυποι 1, 2 και 3 παρουσιάζουν παγκόσμια εξάπλωση και σχετίζονται με διαφορετικές κλινικές εικόνες και αποκρίσεις σε θεραπείες (Zein et al., 1996; Feld & Hoofnagle, 2005,).

Σύμφωνα με άλλες εκτιμήσεις, παγκοσμίως, ο επιπολασμός της μόλυνσης από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV, Hepatitis C Virus) είναι 2,2%, με 180.000.000 να έχουν χρόνια λοίμωξη από τον ιό και να έχουν κίνδυνο να αναπτύξουν ηπατική νόσο, συμπεριλαμβανομένων της κίρρωσης και του ηπατοκυτταρικού καρκίνου, ενώ 350.000 θάνατοι συμβαίνουν κάθε χρόνο που οφείλονται σε αίτια σχετιζόμενα με την HCV λοίμωξη (GBD, 2004; Alter, 2007; Mohd Hanafiah, 2013). Οι τελευταίες εκτιμήσεις δείχνουν μία αύξηση της οροθετικότητας τα τελευταία 15 έτη από 2,2% σε 2,8% που αντιστοιχεί σε πάνω από 185.000.000 λοιμώξεις από τον ιό παγκοσμίως (Mohd Hanafiah, 2013). Η σοβαρότητα της HCV λοίμωξης οφείλεται ουσιαστικά στις μακροχρόνιες ηπατικές και εξωηπατικές επιπτώσεις της (Lee et al., 2012; Van der Meer et al., 2012). Οι ασθενείς που έχουν μολυνθεί είναι το ρεζερβουάρ της μετάδοσης του ιού σε άλλους και είναι σε κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιας ηπατικής νόσου, κίρρωσης, πρώιμου ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) και θανάτου, ενώ ένα σημαντικό μέρος των μεταμοσχεύσεων ήπατος αποδίδεται σε διαταραχές που σχετίζονται με τη χρόνια ηπατίτιδα C (Lauer & Walker, 2001; Muhlberger et al., 2009). Έχει εκτιμηθεί ότι ο HCV ευθύνεται για το 27% της κίρρωσης και 25% των περιπτώσεων ΗΚΚ σε όλο τον κόσμο. Η μόλυνση από τον ιό της HCV ήταν πιθανότατα ενδημική σε πολλούς πληθυσμούς για αιώνες. Ωστόσο, το κύμα της αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας που σχετίζονται με τον ιό της ηπατίτιδας C που αντιμετωπίζουμε σήμερα, είναι το αποτέλεσμα μιας άνευ προηγούμενου αύξησης της εξάπλωσης του HCV κατά τη διάρκεια του 20^{ου} αιώνα. Δύο γεγονότα του 20^{ου}

αιώνα φαίνεται να είναι υπεύθυνα για αυτήν την αύξηση: η ευρεία διαθεσιμότητα των ενέσιμων θεραπειών και η παράνομη χρήση των ενέσιμων – ενδοφλέβιων ναρκωτικών (Alter, 2007). Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν πλέον διαθέσιμοι έλεγχοι προϊόντων αίματος και προγράμματα για την μείωση της χρήσης που έχουν μειώσει δραματικά την επίπτωση νέων HCV λοιμώξεων, ο πληθυσμός που γεννάει και έχει μολυνθεί από τον HCV στο παρελθόν έρχεται αντιμέτωπος με σοβαρές επιπλοκές της λοίμωξης όπως η κίρρωση, η ηπατική ανεπάρκεια, ο ΗΚΚ και ο θάνατος (Seeff, 2009; Rein et al., 2011; Lee et al., 2012). Επίσης, η επίπτωση των επιπλοκών της χρόνιας HCV λοίμωξης δε θα μειωθεί τα επόμενα 10 χρόνια παρά την αποτελεσματικότητα των αντιικών θεραπειών, επειδή οι περισσότεροι ασθενείς με ΧΗC παραμένουν αδιάγνωστοι (Davis et al., 2010). Τέλος, η κλινική επίπτωση μερικών εξωηπατικών διαταραχών, που οδηγούν σε νεφρικές, καρδιακές και εγκεφαλοαγγειακές επιπτώσεις που σχετίζονται με την κρουοσφαιριναιμία και ο διαβήτης, έχουν τονιστεί μόνο πρόσφατα (Prz et al., 2006; Mohd Hanafiah et al., 2013; Hsu CS et al., 2013; Hsu et al. 2014).

Οι μη μεταδοτικές ασθένειες έχουν αντικαταστήσει τα λοιμώδη νοσήματα ως τις πιο σημαντικές αιτίες νοσηρότητας στο γενικό πληθυσμό τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Οι μεταδοτικές ασθένειες είναι υπεύθυνες για το 24,9% του συνόλου των 52,8 εκατομμυρίων θανάτων που καταγράφηκαν παγκοσμίως το 2010, ποσοστό που δείχνει σημαντική μείωση αναφορικά με το 1990, όπου οι μεταδοτικές ασθένειες ήταν υπεύθυνες για το 34,1% του συνόλου των 46,5 εκατομμυρίων θανάτων (Lozano et al., 2012). Ο HIV, η φυματίωση και η χρόνια ιογενής ηπατίτιδα αποτελούν εξαιρέσεις. Ειδικότερα, η χρόνια Ηπατίτιδα C (ΧΗC) αποτελεί σημαντική αιτία ηπατικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Επιπλέον, όπως ήδη έχει αναφερθεί 3-4 εκατομμύρια άτομα μολύνονται κάθε χρόνο (Mohd Hanafiah et al. 2013). Εκτιμάται ότι το 57% και το 78% των ασθενών με συνεχώς αυξανόμενο ιικό φορτίο θα αναπτύξει κίρρωση και ΗΚΚ, αντίστοιχα, μέσα σε δύο ή τρεις δεκαετίες χωρίς την κατάλληλη αντιική θεραπεία, με 500.000 θανάτους να αναφέρονται ετησίως (Cooke et al., 2013). Μία μεγάλη αυστραλιανή μελέτη έδειξε ότι τα άτομα με ΧΗC διατρέχουν ένα σημαντικά αυξημένο κίνδυνο θανάτων από αιτίες σχετιζόμενες με βλάβες του ήπατος σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (Amin et al., 2006).

4.2. Ανάλυση του γονιδιώματος του ιού της ηπατίτιδας C

Ο ιός της ηπατίτιδας C ανήκει στο γένος *Hepacivirus* της οικογένειας *Flaviviridae* (Reed & Rice, 2000). Ο ιός της ηπατίτιδας C συνίσταται από ένα νουκλεοκαψίδιο το οποίο αποτελείται από την καψιδιακή πρωτεΐνη (core) και το ιικό γονιδίωμα, ενώ περιβάλλεται από ένα έλυτρο λιποπρωτεϊνικής φύσης: μια λιπιδική διπλοστιβάδα στην οποία εντοπίζονται οι επιφανειακές γλυκοπρωτεΐνες του ιού). Τα ιικά σωματίδια είναι σφαιρικά, διαμέτρου περίπου 50nm.

Ο κύκλος ζωής του HCV περιλαμβάνει τα εξής στάδια (Καραμιχάλη, 2014):

1. αλληλεπίδραση με τον ιικό υποδοχέα του κυττάρου-ξενιστή,
2. ενδοκυττάρωση του ιικού σωματιδίου, 3. σύντηξη της ιικής μεμβράνης,
4. απελευθέρωση του ιικού RNA, 5. μετάφραση του ιικού RNA μέσω IRES και επεξεργασία της πολυπρωτεΐνης, 6. αναπαραγωγή του ιικού RNA μέσω της σύνθεσης συμπληρωματικού κλώνου αρνητική πολικότητας, 7. συγκρότηση νουκλεοκαψιδίων και απόκτηση φακέλου με μετάβαση σε μεμβρανικά κυστίδια,
8. ωρίμανση και μεταφορά των ιικών σωματιδίων στην κυτταρική επιφάνεια και
9. απελευθέρωση του ιού με εξωκυττάρωση.

Το ιικό γονιδίωμα είναι ένα μονόκλωνο μόριο RNA θετικής πολικότητας, μεγέθους 9600 νουκλεοτιδίων και κωδικοποιεί μια πρόδρομη πολυπρωτεΐνη μεγέθους 3.000 αμινοξικών καταλοίπων (Bartenschlager et al., 2004; Moradpour et al., 2007). Το ιικό RNA περιλαμβάνει στα άκρα 5' και 3' μη μεταφραζόμενες περιοχές πολύ συντηρημένες, με ισχυρή δευτεροταγή δομή που είναι απαραίτητες για τη μετάφραση και την αντιγραφή του RNA (Pineiro & Martinez-Salas, 2012). Το γονιδίωμα του ιού δεν ενσωματώνεται στο γονιδίωμα του μολυσμένου κυττάρου, καθώς η αντιγραφή του ιικού γονιδιώματος συμβαίνει εξ ολοκλήρου στο κυτταρόπλασμα του μολυσμένου κυττάρου.

Ο ιός της ηπατίτιδας C περιγράφεται επίσης ότι έχει μονόκλωνα γονιδιώματα RNA (ριβονουκλεϊκό οξύ) θετικής κατεύθυνσης. Αυτό σημαίνει ότι κάθε σωματίδιο ιού περιέχει ένα μονόκλωνο RNA στον πυρήνα του. Το RNA γονιδίωμα έχει δύο λειτουργίες. Πρώτον, κατέχει τις πληροφορίες σχετικά με τη γενετική του ιού της ηπατίτιδας C. Δεύτερον, περιέχει επίσης πληροφορίες σχετικά με το πώς να παράγει τις πρωτεΐνες που χρειάζεται ο ιός για τον

αναδιπλασιασμό (αναπαραγωγή και πολλαπλασιασμό) του, τόσο από τα ίδια τα συστατικά του όσο και από εκείνα του ηπατικού κυττάρου-ξενιστή (που τον φιλοξενεί).

4.3. Χρόνια και οξεία λοίμωξη από τον HCV

Η HCV μόλυνση χαρακτηρίζεται από ένα υψηλό βαθμό μετάπτωσης (80-85%) σε χρόνια ηπατίτιδα. Η χρόνια λοίμωξη διακρίνεται σε χρόνια ενεργή και σε χρόνια εμμένουσα ηπατίτιδα. Το υψηλό ποσοστό μετάπτωσης σε χρόνια ηπατίτιδα οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι η πλειοψηφία των ασθενών αδυνατούν να εξαλείψουν τον ιό, λόγω της ικανότητας του να διαφεύγει των μηχανισμών απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών (20%) αναπτύσσει κίρρωση ήπατος ενώ ετησίως το 3%-5% των κίρρωτικών ασθενών θα αναπτύξει ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (Di Bisceglie, 2000; Poynard et al., 2001; Hoofnagle 2002).

Οξεία λοίμωξη εμφανίζεται μόλις στο 20% των περιπτώσεων, με συμπτώματα συνήθως ήπια και ασαφή: μειωμένη όρεξη, κόπωση, ναυτία, πόνοι στους μύες ή τις αρθρώσεις, απώλεια βάρους και σε ελάχιστες περιπτώσεις ίκτερος (Hoofnagle, 2002). Η οξεία λοίμωξη υποχωρεί χωρίς θεραπεία (Poynard et al., 2003). Στο υπόλοιπο 80% των περιπτώσεων αναπτύσσεται χρόνια λοίμωξη (Amin et al., 2007). Η νόσος στους περισσότερους ασθενείς είναι ασυμπτωματική για χρόνια ή δεκαετίες, όμως τελικά ο ιός προκαλεί ηπατικές βλάβες, καρκίνο του ήπατος και θάνατο. Δεν υπάρχει εμβόλιο για τον ιό της ηπατίτιδας C (Houghton & Abrignani, 2005).

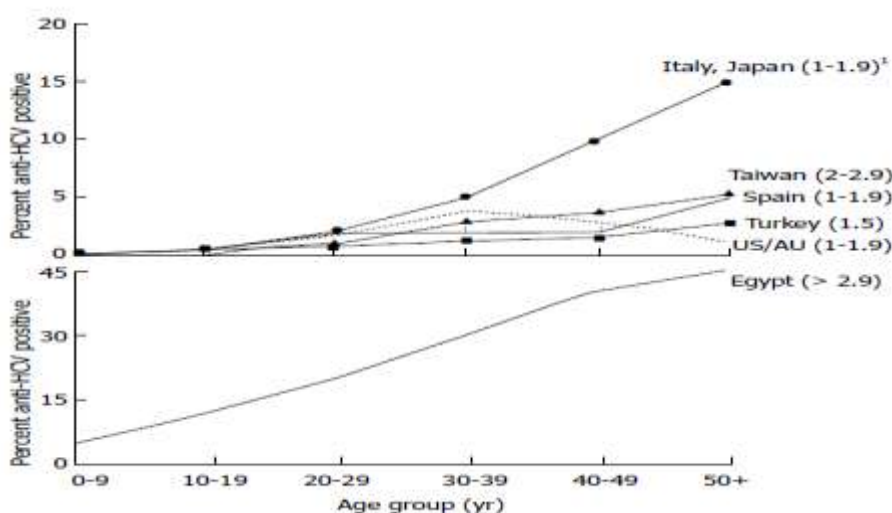
4.4. Επιπολασμός και επίπτωση της ηπατίτιδας C

Ο εκτιμώμενος επιπολασμός της μόλυνσης από τον HCV είναι 2,2%. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ και πρόσφατες έρευνες, υπολογίζεται ότι το 3% του παγκόσμιου γενικού πληθυσμού έχει μολυνθεί από τον ιό HCV (Lavanchy, 2009; Mohd Hanafiah et al., 2013; Lee et al., 2014). Επειδή πολλές χώρες δε

διαθέτουν στοιχεία, η εκτίμηση αυτή βασίζεται σε σταθμισμένους μέσους όρους περιοχών και όχι σε εκτιμήσεις μεμονωμένων χωρών. Εκτιμήσεις του επιπολασμού της μόλυνσης από ΗCV σε συγκεκριμένες περιοχές κυμαίνονται από <1,0% στη Βόρεια Ευρώπη έως >2,9% στη Βόρεια Αφρική (Alter, 2007). Ο χαμηλότερος επιπολασμός (0,01%-0,1%) έχει αναφερθεί από τις χώρες του Ηνωμένου Βασιλείου και της Σκανδιναβίας. Η υψηλότερη επίπτωση έχει αναφερθεί στην Αίγυπτο (Frank et al., 2000; Shepard et al., 2005). Εκτιμάται ότι 27% της κίρρωσης και 25% του ΗΚΚ σε όλο τον κόσμο συμβαίνει σε άτομα μολυσμένα από τον ΗCV (Perz et al., 2006).

Υπάρχουν δύο γεωγραφικές και χρονικές διαφορές στα πρότυπα της μόλυνσης από τον ιό της ηπατίτιδας C (Alter, 2000). Για παράδειγμα, πολύ διαφορετικές χώρες, συμπεριλαμβανομένων των Ηνωμένων Πολιτειών, της Αυστραλίας, της Τουρκίας, της Ισπανίας, της Ιταλίας, και της Ιαπωνίας, ανήκουν σε περιοχές του κόσμου με παρόμοιο συνολικό επιπολασμό ΗCV λοίμωξης (1,0-1,9%), αλλά παρουσιάζουν διαφορετικά πρότυπα ως προς τον σχετιζόμενο με την ηλικία επιπολασμό (βλέπε Εικόνα 4.2).

Σχετιζόμενος με την ηλικία επιπολασμός του anti – HCV+ σε επιλεγμένες χώρες



Εικόνα 4.2: Σχετιζόμενος με την ηλικία επιπολασμός του anti – HCV+ σε επιλεγμένες χώρες.

Πηγή: Alter, 2007

Οι αριθμοί στην παρένθεση δείχνουν τον μέσο επιπολασμό στις αντίστοιχες χώρες.

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η επικράτηση του ΗCV είναι υψηλότερη μεταξύ ατόμων 30-49 ετών, και ο πληθυσμός αυτός αντιπροσωπεύει τα δύο τρίτα του συνόλου των λοιμώξεων, και κάτω από το μέσο όρο μεταξύ των ατόμων που

έχουν ηλικία μικρότερη των 20 ετών και μεγαλύτερη των 50 ετών (Alter et al., 1999; Armstrong et al., 2006). Αυτό το πρότυπο δείχνει ότι το μεγαλύτερο ποσοστό HCV μετάδοσης σημειώθηκε τα τελευταία 20-40 χρόνια, και κυρίως στους νεαρούς ενήλικες, ένα μοτίβο παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στην Αυστραλία (Law et al., 2003). Στις Ηνωμένες Πολιτείες (Alter, 2002; CDC, 1998), την Αυστραλία (Dore, 2003), και τις χώρες της Δυτικής και Βόρειας Ευρώπης με παρόμοια επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της HCV (Gerard et al., 2003; Payan et al., 2005), οι μεγαλύτερες διαφοροποιήσεις στον επιπολασμό συμβαίνουν μεταξύ ατόμων με διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου για μόλυνση από τον ιό της Ηπατίτιδας C.

Σε αντίθεση, οι σχετιζόμενοι με την ηλικία επιπολασμοί της HCV λοίμωξης αυξάνουν σταθερά με την ηλικία στην Τουρκία, στην Ισπανία, την Ιταλία, την Ιαπωνία, και την Κίνα (San et al., 1999; Domínguez et al., 2001; San et al., 2001; Campel, 2002; Sagnelli, 2005) (βλέπε εικόνα 4.2). Σε αυτές τις χώρες, οι περισσότερες λοιμώξεις από τον HCV, εμφανίζονται σε άτομα ηλικίας >50 ετών, γεγονός που επιβεβαιώνει ότι ο κίνδυνος για μόλυνση από τον HCV ήταν μεγαλύτερος στο μακρινό παρελθόν, για παράδειγμα 40-60 χρόνια πριν. Σε πολλές χώρες, που επικρατεί αυτό το μοτίβο, οι μεγαλύτερες διαφοροποιήσεις στην επικράτηση του HCV, παρατηρούνται γεωγραφικά. Στην Ιταλία, στην Ιαπωνία και στην Κίνα, για παράδειγμα, υπάρχουν υπερενδημικές περιοχές της χώρας στις οποίες τα μεγαλύτερης ηλικίας άτομα έχουν είκοσι φορές μεγαλύτερη επικράτηση του HCV από το μέσο όσο συνολικά και 1,5-2 φορές μεγαλύτερη επικράτηση μεταξύ των ηλικιωμένων σε άλλες περιοχές της χώρας (Di Stefano et al. 2002; Mayo et al. 2000; Okayama et al. 2002; Zhang et al., 2005).

Η υψηλότερη επικράτηση HCV λοίμωξης στον κόσμο παρατηρείται στην Αίγυπτο όπου ο επιπολασμός της λοίμωξης αυξάνεται σταθερά με την ηλικία, και τα υψηλά ποσοστά λοίμωξης παρατηρούνται μεταξύ ατόμων σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (Abdel-Aziz, 2000; Perz et al., 2006)(βλέπε Εικόνα 4.2). Αυτό το μοτίβο επιδεικνύει αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης από τον HCV στο μακρινό παρελθόν που ακολουθείται από έναν συνεχή υψηλό κίνδυνο για απόκτηση HCV λοίμωξης, παρόλο που υπάρχουν διαφορές ανάλογα με την περιοχή στο συνολικό μέσο επιπολασμό (Perz et al., 2006; Medhat 2002). Για να καθορίσουμε την επίπτωση της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της

ηπατίτιδας C, είναι δύσκολο επειδή οι περισσότερες οξείες λοιμώξεις από τον ιό είναι ασυμπτωματικές, οι διαθέσιμες αναλύσεις δεν διαχωρίζουν την οξεία από την χρόνια ή την λοίμωξη που έχει αντιμετωπισθεί, ενώ πολλές χώρες δεν συλλέγουν συστηματικά δεδομένα περιπτώσεων από οξείες ασθένειες. Ακόμα και σε χώρες που έχουν εδραιωμένα συστήματα επιτήρησης, τα συστήματα αναφοράς των οξέων περιπτώσεων της λοίμωξης, υποεκτιμούν την επίπτωση της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C (Spada et al., 2001; Hagan et al., 2002, Robotin et al., 2004). Σε πολλές χώρες, έχουν χρησιμοποιηθεί μαθηματικά μοντέλα που αναφέρονται σε τάσεις στην επίπτωση της νόσου, οι οποίες βασίζονται στην παραδοχή ότι η τρέχουσα ηλικία σε σχέση με την ειδική επίπτωση αντανακλά στον αθροιστικό κίνδυνο απόκτησης λοίμωξης (Alter, 2007).

Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, οι τάσεις στην επίπτωση της λοίμωξης από τον HCV, προτυποποιήθηκαν χρησιμοποιώντας ένα σχετιζόμενο με την ηλικία ειδικό σύστημα επίπτωσης οξέων περιπτώσεων νόσησης (Alter et al., 1990) και ένα σχετιζόμενο με την ηλικία ειδικό σύστημα επίπτωσης από μία διασταυρούμενη εθνική έρευνα (Alter et al, 1999). Αυτό το μοντέλο έδειξε μία μεγάλη αύξηση στην επίπτωση νεοαποκτηθέντων λοιμώξεων από HCV από τα τέλη της δεκαετίας του 1960 μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1980 (Armstrong et al., 2000). Η εκτιμώμενη ετήσια επίπτωση ήταν χαμηλή (18 ανά 100 000) πριν το 1965, αυξήθηκε σταθερά μέχρι το 1980, και παρέμεινε υψηλή (130 ανά 100 000) μέχρι το 1989, που αντιστοιχεί σε κατά μέσο όρο 240 000 λοιμώξεις ετησίως στη δεκαετία του 1980.

Από το 1989, η συχνότητα εμφάνισης των κρουσμάτων HCV λοίμωξης μειώθηκε κατά περισσότερο από 80% (Alter, 1997), σύμφωνα με το εύρημα ότι η εθνική οροθετικότητα της λοίμωξης παραμένει αμετάβλητη μεταξύ 1988 και 2002 (Armstrong et al., 2006). Ο ρυθμός των νέων μολύνσεων από HCV μειώθηκαν επίσης και στην Ιταλία τη δεκαετία του 1990 σύμφωνα με δηλωθείσες περιπτώσεις – κρούσματα οξείας λοίμωξης (Spada et al., 2001). Σύμφωνα με άλλες μελέτες, τόσο στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής όσο και στην Ιταλία, οι περισσότερες νεοαποκτειθείσες λοιμώξεις από HCV είναι σε νεαρούς ενηλίκους (30-35 ετών) (Alter, 1997; Prati et al., 1997). Ένα μοντέλο HCV επίπτωσης στην Γαλλία, το οποίο χρησιμοποίησε τα ποσοστά θανάτου από ΗΚΚ επιπρόσθετα με μελέτες διασταυρούμενης οροθετικότητας για να

εκτιμήσει την παλιά επίπτωση, έδειξε μια τάση παρόμοια με εκείνη των Ηνωμένων Πολιτειών με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης λοιμώξεων από HCV μέσα στη δεκαετία του 1980 (Deuffic et al., 1999a), ενώ μια εναλλακτική προσέγγιση στην μοντελοποίηση της επιβάρυνσης νόσησης στην Αυστραλία έδειξε μια σταθερή αύξηση των νέων μολύνσεων από HCV σε αυτή τη χώρα από το 1961 – 2001 (Law et al., 2003).

Μελέτες Cohort που διεξάγονται σε υπερενδημικές περιοχές στην Ταϊβάν και στην Ιαπωνία έδειξαν ποσοστά εμφάνισης της λοίμωξης από HCV 110/10 000 και 28-36/10 000 ανθρώπους, αντίστοιχα (Fukuizumi et al., 1997; Sun et al., 2003; Okayama et al., 2002). Ο μέσος όρος ηλικίας των ατόμων με νεοαποκτειθείσα λοίμωξη από τον HCV ήταν τα 50 έτη ηλικίας στην ομάδα μελέτης της Ταϊβάν και τα 40 και 60 έτη αντίστοιχα, στις δύο ομάδες μελέτης της Ιαπωνίας. Σε ομάδες μελετών στην Αίγυπτο βρέθηκαν ποσοστά επίπτωσης της τάξης του 0,8/1000 ανθρωπο – έτη σε μία περιοχή της Άνω Αιγύπτου, όπου ο επιπολασμός ήταν 9%, και 6,8/1000 στο Δέλτα του Νείλου, όπου ο επιπολασμός ήταν 24% (Mohamed et al., 2005). Ποσοστό 75% της επίπτωσης των λοιμώξεων από τον HCV ήταν σε άτομα ηλικίας <20 ετών.

Επειδή η χρόνια ηπατική νόσος μπορεί να αναπτυχθεί πολλά χρόνια μετά τη μόλυνση, η τελευταία επίπτωση είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της μελλοντικής επιβάρυνσης των σχετιζόμενων με την HCV λοίμωξη επιπλοκών (Perz & Alter, 2006). Στις Ηνωμένες Πολιτείες και σε άλλες χώρες όπου η εμφάνιση της λοίμωξης από τον HCV είναι ένα πιο πρόσφατο γεγονός, η πλήρης έκταση της επιβάρυνσης της χρόνιας ηπατικής νόσου που σχετίζεται με τον HCV, δε μπορεί ακόμα να προσδιοριστεί, αφού η διάρκεια της μόλυνσης από τον HCV ανάμεσα στα πιο μολυσμένα άτομα δεν έχει φτάσει ακόμα στο σημείο όπου οι επιπλοκές από την χρόνια ηπατική νόσο τυπικά συμβαίνουν (Deuffic et al., 1999a; Armstrong et al., 2000). Σε χώρες όπου η εμφάνιση της λοίμωξης από τον HCV συνέβη στο μακρινό παρελθόν (όπως η Ιαπωνία και η Ιταλία), η έκταση των χρόνιων ηπατικών νόσων σχετιζόμενων με τον HCV θα μπορούσε ήδη να έχει φτάσει στα υψηλότερα μεγέθη, αλλά οι αλλαγές στους τρόπους μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας C που καταλήγει σε μετάδοση – απόκτηση λοίμωξης σε μικρότερες ηλικίες, θα οδηγήσει σε μελλοντικές αυξήσεις των χρόνιων ηπατικών νοσών σε αυτή την ηλικιακή ομάδα μελέτης (Deuffic et al., 1999b). Στην Αίγυπτο, όπου υπήρξε ένας

συνεχής υψηλός κίνδυνος μετάδοσης λοίμωξης για δεκαετίες, το υψηλό μέγεθος του τρέχοντος φορτίου από χρόνιες ηπατικές νόσους σχετιζόμενες με τη λοίμωξη από HCV προβλέπεται ότι θα συνεχιστεί και στο μέλλον (Deuffic-Burban et al., 2006).

Στην Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες η χρόνια ηπατίτιδα C είναι η πιο κοινή χρόνια ηπατική νόσος. Η πλειοψηφία των ηπατικών μεταμοσχεύσεων που πραγματοποιούνται στις περιοχές αυτές είναι για χρόνια ηπατίτιδα C.

Στον πίνακα 4.1 και στην εικόνα 4.1, απεικονίζεται ο επιπολασμός της HCV παγκοσμίως σε 21 γεωγραφικές περιφέρειες του κόσμου.

GBD Region	Countries* & Total Population in 2005	Prevalence % (95% UI) & Numbers of Persons with Anti-HCV in 2005†	Evidentiary Support‡
1 High-income Asia Pacific	Brunei, Japan, South Korea, Singapore >180 million	1.4 (1.2-1.5) >2.4 million	Extensive
2 Central Asia	America, Azerbaijan, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Mongolia, Tajikistan, Turkmenistan, Uzbekistan >77 million	3.8 (3.0-4.5) >2.9 million	Very Limited
3 East Asia	China, Hong Kong, Macau, North Korea, Taiwan >1,351 million	3.7 (3.1-4.5) >50 million	Extensive
4 South Asia	Afghanistan, Bangladesh, Bhutan, India, Nepal, Pakistan >1,520 million	3.4 (2.6-4.4) >50 million	Moderate
5 Southeast Asia	Cocos Islands, Christmas Island, Indonesia, Cambodia, Laos, Sri Lanka, Maldives, Myanmar, Mauritius, Malaysia, Philippines, Réunion, Seychelles, Thailand, Timor Leste, Vietnam >577 million	2.0 (1.7-2.3) >11 million	Moderate
6 Australasia	Australia, New Zealand >24 million	2.7 (2.2-3.2) >0.6 million	Moderate
7 Caribbean	Aruba, Anguilla, Netherlands Antilles, Antigua and Barbuda, Bahamas, Saint Barthelemy, Belize, Bermuda, Barbados, Cuba, Cayman Islands, Dominica, Dominican Republic, Guadeloupe, Grenada, French Guiana, Guyana, Haiti, Jamaica, Saint Kitts and Nevis, Saint Lucia, Saint Martin, Montserrat, Martinique, Puerto Rico, Suriname, Turks and Caicos Islands, Trinidad and Tobago, Saint Vincent and the Grenadines, British Virgin Islands, US Virgin Islands > 42 million	2.1 (1.6-2.6) >0.7 million	Very Limited
8 Central Europe	Albania, Bulgaria, Bosnia and Herzegovina, Czechoslovakia, Czech, Croatia, Hungary, Macedonia, Montenegro, Poland, Romania, Serbia and Montenegro, Serbia, Slovakia, Slovenia, Yugoslavia >119 million	2.4 (2.0-2.8) >2.9 million	Moderate
9 Eastern Europe	Belarus, Estonia, Lithuania, Latvia, Moldova, Russia, USSR, Ukraine >212 million	2.9 (2.3-3.5) >6.2 million	Limited
10 Western Europe	Aland Islands, Andorra, Austria, Belgium, Belgium-Luxembourg, Switzerland, Cyprus, Germany, Denmark, Spain, Finland, France, Faeroe Islands, UK, Guernsey, Gibraltar, Greece, Greenland, Isle of Man, Ireland, Iceland, Israel, Italy, Jersey, Liechtenstein, Luxembourg, Monaco, Malta, Netherlands, Norway, Portugal, Svalbard and Jan Mayen, San Marino, Sweden, Vatican City, Årøttini and Dhekelia, Channel Islands >409 million	2.4 (2.2-2.7) >10 million	Extensive
11 Andean Latin America	Peru, Ecuador, Bolivia >50 million	2.0 (1.4-2.7) >1.0 million	Very Limited
12 Central Latin America	Colombia, Costa Rica, Guatemala, Honduras, Mexico, Nicaragua, Panama, El Salvador, Venezuela >216 million	1.6 (1.3-1.9) >3.4 million	Moderate
13 Southern Latin America	Argentina, Chile, Uruguay, Falkland Island >58 million	1.6 (1.1-2.2) >0.9 million	Moderate
14 Tropical Latin America	Brazil, Paraguay >193 million	1.2 (1.0-1.4) >2.3 million	Extensive
15 North Africa/Middle East	United Arab Emirates, Bahrain, Algeria, Egypt, Western Sahara, Iran, Iraq, Jordan, Kuwait, Lebanon, Libya, Morocco, Oman, Occupied Palestinian Territory, Qatar, Saudi Arabia, Syria, Tunisia, Turkey, Yemen >420 million	3.6 (3.2-4.1) >15 million	Moderate
16 High-income North America	United States, Canada, Saint Pierre & Miquelon >337 million	1.3 (1.1-1.6) >4.4 million	Extensive
17 Oceania	American Samoa, Cook Islands, Fiji, Micronesia, Guam, Kiribati, Marshall Islands, Northern Marianas, New Caledonia, Norfolk Island, Niue, Nauru, Pitcairn Islands, Palau, Papua New Guinea, French Polynesia, Solomon Islands, Tokelau, Tonga, Tuvalu, Vanuatu, Wallis and Futuna, Samoa >8 million	2.6 (2.1-3.1) >0.2 million	Moderate
18 Central Sub-Saharan Africa	Angola, Central Africa, Congo democratic, Congo, Gabon, Equatorial Guinea >87 million	2.3 (1.6-3.1) >1.9 million	Very Limited

19	East Sub-Saharan Africa	Burundi, Comoros, Djibouti, Eritrea, Ethiopia , Ethiopia PDR, Kenya, Madagascar, Mozambique, Malawi, Mayotte, Rwanda, Sudan, Somalia, Tanzania, Uganda, Zambia	2.0 (1.6-2.4)	Moderate
		>317 million	>6.1 million	
20	South Sub-Saharan Africa	Botswana, Lesotho, Namibia, Swaziland, South Africa, Zimbabwe	2.1 (1.7-2.5)	Moderate
		>68 million	>1.4 million	
21	West Sub-Saharan Africa	Benin, Burkina Faso, Cote d'Ivoire, Cameroon, Cape Verde, Ghana, Guinea, The Gambia, Guinea-Bissau, Liberia, Mali, Mauritania, Niger, Nigeria , Senegal, Saint Helena, Sierra Leone, Sao Tome and Principe, Chad, Togo	2.8 (2.4-3.3)	Moderate
		>303 million	>8.4 million	
	WORLD (1990)	>5.3 billion	2.3(2.1-2.5)	
			>122 million	
	WORLD (2005)	>6.5 billion	2.8(2.6-3.1)	
			>184 million	

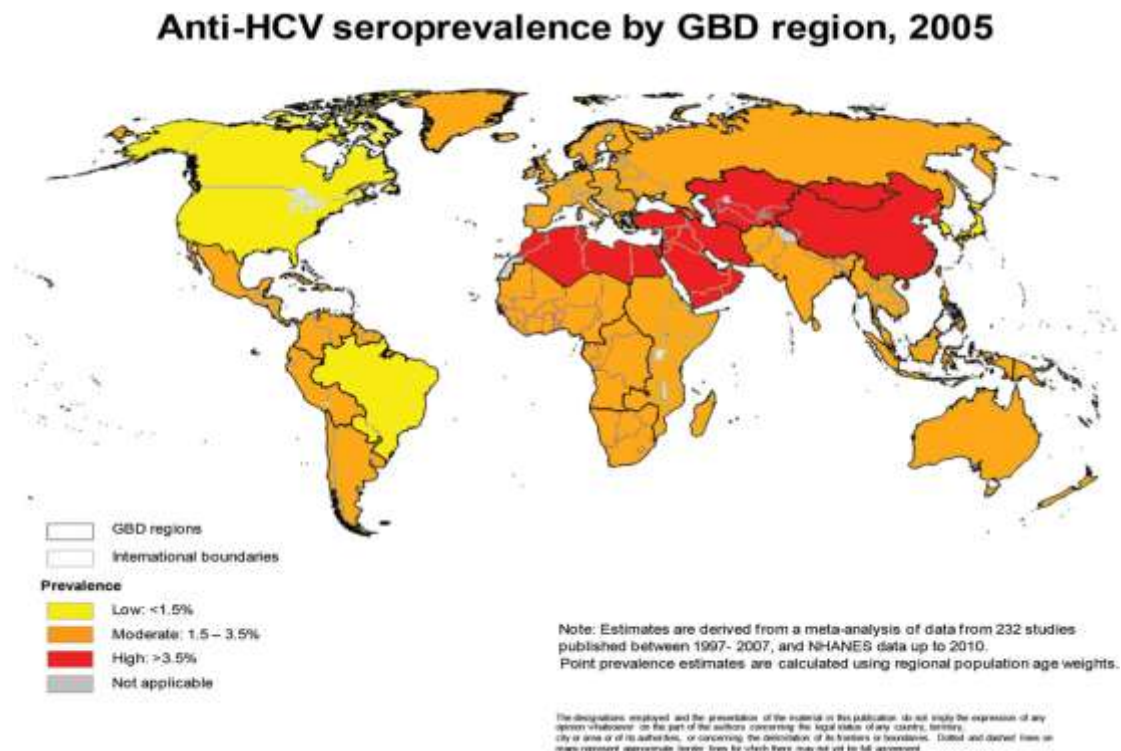
*Countries contributing highest number of datapoints for a region are highlighted in bold.

†Overall prevalence and numbers of people with anti-HCV estimated by applying age-specific prevalence to IHME age-specific population data 2005.

‡Extensive: Average of ≥ 5 datapoints per country; Moderate: Average of 2-4 datapoints per country; Limited: Average of 1 datapoint per country; Very Limited: Average of <1 datapoint per country.

Πίνακας 4.1: Επιπολασμός της HCV σε 21 γεωγραφικές περιφέρειες του κόσμου

Πηγή: Mohd Hanafiah et al, 2013



Εικόνα 4.1: Επίπτωση της HCV σε 21 γεωγραφικές περιφέρειες του κόσμου

Πηγή: Mohd Hanafiah et al, 2013

1.Ευρώπη 1.5-3.5% (2005)

Περίπου το 80% όλων των περιπτώσεων HCV λοιμώξεων παρατηρούνται σε χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος χώρες στη Μέση Ανατολή, τη Βόρεια Αφρική, τη Νότια και Ανατολική Ασία (βλέπε Πίνακα 4.2).

Τα ποσοστά της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C στις περιοχές του ΠΟΥ και το ποσοστό των ανθρώπων που κάνουν ενέσιμα ναρκωτικά

Περιφέρειες ΠΟΥ	Πληθυσμός (εκατομμύρια) ¹	Υπολογιζόμενη οροθετικότητα 22από HCV (%) ²	Υπολογιζόμενος επιπολασμός των ατόμων με HCV λοίμωξη ³	Ποσοστό ΧΕΝ με HCV λοίμωξη (χαμηλότερες – υψηλότερες εκτιμήσεις) ⁴
Αφρική	1396	1,0-5,3%	0,6-4,1%	55-97
Λατινική Αμερική	572	0,9-1,3%	0,6-1,0%	69-96
Βόρεια Αμερική	355	1,3%	0,8-1,0%	
Ευρώπη	751	0,9-3,3%	0,6-2,3%	36-69
Ασία	3985	1,1-5,4%	0,7-2,3%	50-53

Πίνακας 4.2: Ποσοστά της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C στις περιοχές του ΠΟΥ και το ποσοστό των ανθρώπων που κάνουν ενέσιμα ναρκωτικά

Πηγή: 1. World Health Statistics, 2014 (available from: www.who.int/world_health_statistics); 2. Mohd Hanafiah, 2013; 3. Gower et al., 2014; 4. World Drug Report, 2014. ΧΕΝ: Χρήστες Ενδοφλέβιων Ναρκωτικών; HCV: Hepatitis C Virus – (μεταφρασμένος και προσαρμοσμένος από την συγγραφέα)

Η συχνότητα εμφάνισης λοίμωξης από τον HCV είναι γενικά χαμηλή στη Βόρεια Αμερική (<1,5%) (Thomas et al., 2012). Η εκτιμώμενη μέση συχνότητα της λοίμωξης από HCV είναι 1,03% στην Ευρώπη, με μεγάλες γεωγραφικές διακυμάνσεις, από 0,2% στις χώρες του Βορρά σε περίπου 1% στις Δυτικές χώρες. Πιο αναλυτικά, στη Βόρεια Ευρώπη η επίπτωση της HCV λοίμωξης κυμαίνεται από 0,1 έως και 1%, στην Κεντρική Ευρώπη από 0,2% στην Ολλάνδια έως 1,2% στη Γαλλία, ενώ στη Νότια Ευρώπη (για παράδειγμα Ισπανία, Ιταλία, Νότια Γαλλία), η συνολική επίπτωση κυμαίνεται από 2,5% έως 3,5% (Colombo et al., 1987; Trepo & Pradat, 1999; Touzet et al., 2000; van Damme et al., 2002; Grob et al., 2000, Dominguez et al., 2001; Koulentaki et al., 2001). Τα υψηλότερα ποσοστά έχουν αναφερθεί στη Ρουμανία (3,3%) και σε αγροτικές περιοχές της Ελλάδας και της Ιταλίας (Esteban et al., 2008, ECDC, 2012). Η επίπτωση της HCV λοίμωξης δεν είναι ομοιογενής, και σε απομακρυσμένες-απομονωμένες περιοχές της Ιταλίας και της Ελλάδας, 7% - 20% του γενικού πληθυσμού έχει μολυνθεί από τον HCV, μέσω της ιατρογενούς μετάδοσης, στο μακρινό παρελθόν (Stroffolini et al., 1995; Guadagnino et al., 1997; Lionis et al., 1997a; Osella et al., 1997; Wasley & Alter, 2000; Goritsas et al., 2000; Maio et al., 2000; Raffaele et al., 2001; Shepard et al., 2005; Prati, 2007). Η ηλικιακή ομάδα που εμφανίζει

μεγαλύτερα ποσοστά μόλυνσης από τον ιό είναι το γκρουπ από 25 – 34 έτη, με συχνότητα εμφάνισης 22,3 σε άντρες και 13,3 σε γυναίκες ανά 100 000 κατοίκους. Η συχνότητα εμφάνισης στα δύο φύλα δεν είναι σταθερή και ποικίλλει από χώρα σε χώρα (Cornberg et al., 2011; ECDC, 2012).

Στον αιμοδοτικό πληθυσμό της Ελλάδας η συχνότητα των anti-HCV θετικών ατόμων είναι περίπου 0,14%. Σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα, που προέρχονται από τις αιμοδοσίες της χώρας, τα υψηλότερα ποσοστά του επιπολασμού της HCV λοίμωξης βρέθηκαν στους Νομούς Έβρου (0,39%), Δωδεκανήσων (0,35%), Κιλκίς (0,34%), Τρικάλων (0,33%), Σερρών και Χανίων (0,30%) (4^η Υγειονομική Περιφέρεια Μακεδονίας – Θράκης).

Στο γενικό πληθυσμό υπολογίζεται ότι ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης είναι κατά 50% έως 75% υψηλότερος του αντίστοιχου στον αιμοδοτικό πληθυσμό. Από τις λιγοστές έρευνες που έγιναν σχετικά με τον επιπολασμό της ηπατίτιδας C στην ομάδα μεταναστών προκύπτει ότι αυτός φτάνει τα επίπεδα 3,9% στους μετανάστες από την Αλβανία. Ωστόσο, λόγω του μεγάλου επιπολασμού της λοίμωξης από HCV στο γενικό ελληνικό πληθυσμό (όπως και στον ιταλικό), η μετανάστευση δεν φαίνεται να έχει αλλάξει τον επιπολασμό της HCV λοίμωξης (Esteban et al., 2008).

Επιδημιολογικά δεδομένα από πολλές μελέτες στην Ελλάδα υπολογίζουν ότι ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης κυμαίνεται από 0,5% έως 2% (Koulentaki et al., 2001; Gogos et al., 2003; Sypsa et al., 2004; Raptopoulou et al., 2011). Η HCV ηπατίτιδα «θερίζει» στην Ελλάδα, καθώς στο γενικό πληθυσμό ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης υπολογίζεται σε 1,7%, πάνω από 165.000 Έλληνες, άνδρες και γυναίκες πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα C, ενώ την ανησυχία εντείνει το γεγονός η συντριπτική πλειονότητα του 80% δεν το γνωρίζουν, καθώς δεν πραγματοποιούν προληπτικό έλεγχο (Papatheodoridis et al., 2015).

Ακόμα, όμως, και από όσους γνωρίζουν ότι πάσχουν, περισσότεροι από τέσσερις στους δέκα αποδεικνύεται ότι δεν έχουν κάνει ποτέ θεραπεία.

Αυτό προέκυψε από τα ευρήματα μελέτης που πραγματοποίησε ομάδα επιστημόνων υπό τον κ. Γιώργο Παπαθεοδωρίδη, αναπληρωτή καθηγητή Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας στο Πανεπιστήμιο Αθηνών και διευθυντή της Πανεπιστημιακής Γαστρεντερολογικής Κλινικής στο Νοσοκομείο «Λαϊκό» της Αθήνας, σε συνεργασία με την ομάδα του καθηγητή Άγγελου Χατζάκη από το

Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας & Ιατρικής Στατιστικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, σε δείγμα 9.974 εθελοντών.

Συγκεκριμένα, όπως έδειξε η μελέτη, η οποία δημοσιεύθηκε πρόσφατα στην ιατρική επιθεώρηση «Journal of Viral Hepatitis», μόνο το 20,7% των ερωτηθέντων είχαν κάνει αιματολογική εξέταση για τον ιό HCV, ενώ απ' όσους είχαν εξεταστεί και ήξεραν πως είναι μολυσμένοι, το 42,3% δεν είχαν κάνει καμία θεραπεία.

Με βάση, μάλιστα, τις απαντήσεις των εθελοντών, οι ερευνητές υπολόγισαν ότι το 1,87% των ενηλίκων στη χώρα μας είναι μολυσμένο με τον HCV (Raptopoulou et al., 2011; ΚΕΕΛΠΝΟ, 2015). Σε μια πρόσφατη αξιολόγηση που πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα, υπολογίστηκε ότι η θνητότητα και η θνησιμότητα σχετιζόμενη με τον HCV αναμένεται να αυξηθεί κατά τη διάρκεια των επόμενων 20-30 ετών (Sypsa et al., 2005).

Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει και στη χώρα μας ευρεία διακύμανση, από 0,6% έως και 7,5%, ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή. Για παράδειγμα, ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης στην Κρήτη είναι υψηλότερος από τον αναφερόμενο μέσο επιπολασμό της Κεντρικής Ελλάδας (Lionis et al., 1997a; Lionis et al., 2000; Drositis et al., 2013). Ειδικότερα ο υψηλότερος επιπολασμός anti – HCV αντισωμάτων έχει αναφερθεί στο Ρέθυμνο (0,52%), ενώ το χαμηλότερο ποσοστό οροθετικότητας έχει σημειωθεί στα Χανιά (0,23%) (Koulentaki et al. 1999). Επίσης, η Θεσσαλία, στην Κεντρική Ελλάδα, αποτελεί γεωγραφική περιοχή με χαμηλό επιπολασμό λοίμωξης από τον ιό HCV (0,34%), ενώ υπάρχουν τρεις δήμοι στη Θεσσαλία (Νέα Ιωνία στη Μαγνησία, Παλαμάς και Σοφάδες στην Καρδίτσα) όπου αντίθετα το ποσοστό των anti – HCV θετικών αντισωμάτων είναι υψηλό (Gatselis et al., 2007). Επιπρόσθετα, μερικές περιοχές της Βορειοδυτικής Ελλάδας, όπως η Αχαΐα (στην Πελοπόννησο) και η Κέρκυρα εμφανίζουν χαμηλό επιπολασμό HCV λοίμωξης (0,5%) (Zervou et al., 1998; Gogos et al., 2003; Zervou et al., 2003; Andrioti et al., 2011). Σύμφωνα με μία άλλη μελέτη, η οποία διεξήχθη στο νησί της Ζακύνθου, με σαφώς καθορισμένο μικτό (αστικό και αγροτικό) πληθυσμό, ανευρέθη ότι ο συνολικός επιπολασμός οροθετικότητας με anti – HCV (+) ήταν 1,25%, ενώ ο αντίστοιχος επιπολασμός ήταν πολύ υψηλότερος (6,8%) σε μια σαφώς καθορισμένη αγροτική περιοχή του νησιού (Goritsas et al., 2000). Μια πιο πρόσφατη μελέτη αναφορικά με την ενδημικότητα της HCV

λοίμωξης στον πληθυσμό της Κρήτης έδειξε ότι υπάρχει ένας υψηλότερος επιπολασμός anti – HCV θετικών ανάμεσα σε νέα άτομα (Drositis et al., 2013). Αξίζει να αναφερθεί ότι στην ίδια περιοχή οι δείκτες λοίμωξης από ηπατίτιδα C απουσίαζαν στα παιδιά. Το γεγονός αυτό εγείρει πολλά ερωτήματα σχετικά με τις πιθανές πηγές μετάδοσης του ιού κατά τη διάρκεια των περασμένων ετών όπως η χρήση ναρκωτικών ή η κατανάλωση αλκοόλ, η διενέργεια τατουάζ ή piercing (Lionis et al., 1997b). Κατά την περίοδο 1998-2011, στο ΚΕΕΛΠΝΟ δηλώθηκαν 200.000 άτομα που μολύνθηκαν με τον ιό HCV ενώ 958 άτομα είχαν οξεία HCV λοίμωξη με μέση επίπτωση 0,62 περιστατικά ανά 100000 πληθυσμού χωρίς σημαντικές διαφορές στα δύο φύλα (Lionis et al., 2000; ΚΕΕΛΠΝΟ, 2015). Σύμφωνα με μία νέα επιδημιολογική μελέτη που παραθέτει δεδομένα από τη διενέργεια μιας πρόσφατης τηλεφωνικής έρευνας, αναφέρει επιπολασμό της HCV λοίμωξης της τάξεως του 1,79% για τον πληθυσμό της μελέτης (ηλικίες 18-70 ετών) και έναν υπολογιζόμενο επιπολασμό του γενικού πληθυσμού 1,47% (Paratheodoridis et al., 2015; Saraswat et al., 2015).

Από τους μολυνθέντες, 75-85% θα παραμείνουν χρόνιοι φορείς της νόσου, 10%-20% θα αναπτύξουν κίρρωση σε 20-30 έτη, 1%-5% θα παρουσιάσουν ηπατοκυτταρικό καρκίνο.

Από το έτος 2000, λειτουργεί στο ΚΕΕΛΠΝΟ Γραφείο Ηπατιτίδων με πολλούς και διακριτούς σκοπούς και ρόλους (ΚΕΕΛΠΝΟ, 2015): α. την πρόληψη της μετάδοσης των ιογενών ηπατιτίδων, β. την ενημέρωση του κοινού και των επαγγελματιών υγείας για θέματα μετάδοσης και πρόληψης Ιογενών Ηπατιτίδων, γ. την προαγωγή του εμβολιασμού για τις ηπατίτιδες Α και Β, δ. τη βελτίωση της κλινικής φροντίδας των ατόμων που πάσχουν από ιογενή ηπατίτιδα Β και C και ε. την επιδημιολογική επιτήρηση της χρόνιας ηπατίτιδας Β και C μέσω μελέτης Cohort του Εθνικού Προγράμματος Ιογενούς Ηπατίτιδας ΚΕΕΛΠΝΟ. Σκοπός της εν λόγω μελέτης είναι να παρακολουθεί τη φυσική ιστορία των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β και/ή C, χωρίς ή μετά από θεραπεία, και να μελετά διαχρονικά τα δημογραφικά, κοινωνικά, ιολογικά και άλλα χαρακτηριστικά αυτών των ασθενών. Η μελέτη απαρτίζεται από 23 κέντρα υποστήριξης ανά την Ελλάδα, που καταγράφουν δημογραφικά στοιχεία, ιατρικό ιστορικό, πιθανή πηγή μόλυνσης, κλινική εικόνα, εργαστηριακά ευρήματα, υπερηχογραφικά ευρήματα, ιολογικό έλεγχο, βιοψία

ήπατος, θεραπεία, έκβαση των ασθενών. Τα αποτελέσματα μιας τέτοιας μελέτης βοηθούν αναμφισβήτητα στον ορθότερο προγραμματισμό των αναγκών της Δημόσιας Υγείας.

4.5. Τρόποι μετάδοσης – πηγές λοίμωξης

Η πιο αποτελεσματική μετάδοση του HCV είναι μέσω μεγάλων ή επαναλαμβανόμενων άμεσων διαδερμικών εκθέσεων στο αίμα (για παράδειγμα μετάγγιση ή μεταμόσχευση από μολυσματικούς δωρητές, ενέσιμη χρήση ναρκωτικών ουσιών) (CDC, 1998). Ο ιός της ηπατίτιδας C μεταδίδεται λιγότερο αποτελεσματικά από μία μικρή δόση διαδερμικής έκθεσης (για παράδειγμα ατύχημα με βελόνα) (Puro, 1995; Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease, 1998) ή από έκθεση στο αίμα μέσω βλεννογόνων ή από υγρά που προέρχονται από ορό (για παράδειγμα γέννηση από μολυσμένη μητέρα, σεξ με μολυσμένο από HCV σύντροφο) (Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease, 1998; Roberts & Yeung, 2002; Terrault, 2002).

Υπάρχουν επίσης αποδείξεις ότι το περιβάλλον μπορεί να χρησιμεύσει ως δεξαμενή για τον μολυσματικό ιό. Η μετάδοση της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C από μη εμφανείς διαδερμικές εκθέσεις έχουν προκληθεί από διασταυρούμενη μόλυνση από επαναχρησιμοποιούμενες βελόνες και σύριγγες, πολλαπλών χρήσεων ιατρικά φιαλίδια, φλακόν έγχυσης, χρήσης ενέσιμων ναρκωτικών (Hagan et al., 2001; Williams et al., 2004). Αυτά τα επιδημιολογικά δεδομένα που ενοχοποιούν και εμπλέκουν τη μετάδοση του HCV από περιβαλλοντικές πηγές του HCV, υποστηρίζονται από μία πειραματική μελέτη που καταδεικνύει τη μολυσματικότητα του HCV στο αίμα μετά από έκθεση αυτού σε ξήρανση και αποθήκευση σε θερμοκρασία δωματίου (Kamili et al., 2007). Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί για τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV, Hepatitis B Virus) (Bond et al., 1981). Ωστόσο, ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας B από τις προαναφερόμενες μη εμφανείς διαδερμικές εκθέσεις φαίνεται να είναι μεγαλύτερη, πιθανόν λόγω των διαφορών στα χαρακτηριστικά μεταξύ των δύο ιών,

συμπεριλαμβανομένης της μεγαλύτερης περιβαλλοντικής επιβίωσης του HBV (Bond et al., 1981) και συγκεντρώσεων του ιού (ιικό φορτίο) στο αίμα των μολυσμένων από τον HBV ατόμων δύο με τέσσερις log υψηλότερων από το ιικό φορτίο του HCV (Gilbert et al., 2002).

Ωστόσο, στην πρόσφατη μελέτη κοόρτης στην Αίγυπτο, ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης κρούσματος από μόλυνση από τον HCV, ήταν να υπάρχει ένα μέλος της οικογένειας με θετικό αντίσωμα έναντι της Ηπατίτιδας C (anti – HCV θετικό) (Mohamed et al., 2005). Μεταξύ εκείνων που έχουν μέλος της οικογένειας με θετικό αντίσωμα έναντι της ηπατίτιδας C, η επίπτωση ήταν 5,8/1000 ανθρωποέτη ($p < 0.01$) συγκρινόμενο με αυτούς που δεν είχαν κάποιο μέλος της οικογένειας με θετικό anti – HCV. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης (14,1/1000 ανθρωποέτη) ήταν σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών τα οποία ζούσαν σε νοικοκοιριά με έναν θετικό anti – HCV γονέα. Η μελέτη δεν καθορίζει τους παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για αυτήν τη συσχέτιση. Αυτός ο τρόπος μετάδοσης ανήκει σε μία γενικότερη κατηγορία που ονομάζεται κρυπτογενής και περιλαμβάνει μόλυνση από τον ιό της ηπατίτιδας C χωρίς να είναι απολύτως γνωστή και αποδεδειγμένη η πηγή λοίμωξης.

Ο υψηλότερος επιπολασμός HCV λοίμωξης συναντάται σε άτομα ηλικίας 40-59 ετών. Η κύρια οδός μετάδοσης του ιού είναι σήμερα η παρεντερική χρήση ναρκωτικών (Χρήστες Ενδοφλέβιων Ναρκωτικών, ΧΕΝ), ενώ πριν το 1992, οι μεταγγίσεις μολυσμένου αίματος ή παραγώγων του αποτελούσαν επίσης συνηθισμένο τρόπο διασποράς του ιού, λόγω μη γενικευμένου ελέγχου αίματος στα κέντρα αιμοδοσίας. Όπως ήδη έχει αναφερθεί, οι ιατρικές πράξεις, η επαγγελματική έκθεση σε μολυσμένο αίμα, η γενετήσια οδός (σεξουαλικές επαφές), οι επικίνδυνες σεξουαλικές συμπεριφορές [εναλλαγή πολλαπλών ερωτικών συντρόφων, σεξουαλική επαφή ομοφυλοφίλων – (Men Sex to Men, MSM)] και η κάθετη μετάδοση (από μητέρα σε παιδί) αποτελούν πρόσθετους τρόπους διασποράς του ιού HCV, αν και έχουν πολύ μικρότερο κίνδυνο μετάδοσης (Mauss 2010; Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος, 2015). Ειδικότερα, τρόποι μετάδοσης του HCV είναι (Alter, 2007; Mauss, 2010; United Nations Office on Drugs and Crime, 2014; Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος, 2015):

α) Η χρήση ενδοφλέβιων-παρεντερικών ναρκωτικών ουσιών. Είναι ο κύριος τρόπος μετάδοσης στην εποχή μας, στις αναπτυσσόμενες χώρες (Savvas SP et al, 2005). Περισσότεροι από 80% των ατόμων που έχουν κάνει (έστω και βραχεία) ενδοφλέβια χρήση τοξικών ουσιών έχουν ηπατίτιδα C. Σύμφωνα με τα στοιχεία του ΕΚΤΕΠΝ, το ποσοστό της λοίμωξης μεταξύ των ατόμων που κάνουν ενδοφλέβια χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών είναι πολύ υψηλό (περίπου 70%) (ΚΕΕΛΠΝΟ, 2015). Η Χρήση Ενδοφλέβιων Ναρκωτικών αποτελεί ένα από αποτελεσματικούς τρόπους μετάδοσης της λοίμωξης HCV, η οποία είναι πιθανό να αποκτηθεί ειδικά το πρώτο έτος χρήσης, ενώ μετά από πέντε χρόνια, 50-90% των ΧΕΝ έχει εκτεθεί στον HCV (Villano et al., 1997).

Αναφορικά με την παράνομη χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών, υπήρξε ο κυρίαρχος τρόπος μετάδοσης του HCV κατά τη διάρκεια των τελευταίων 40 χρόνων στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής και στην Αυστραλία, και τώρα ενοχοποιείται για τις περισσότερες νεοαποκτειθείσες μολύνσεις από τον ιό της Ηπατίτιδας C σε πολλές άλλες χώρες, συμπεριλαμβανομένων της Δυτικής, Βόρειας και Νότιας Ευρώπης. Παρόλο που τα μεγάλα ποσοστά λοίμωξης μεταξύ νέων ΧΕΝ κατά τη διάρκεια των πρώτων 2-3 ετών της χρήσης έχουν μειωθεί τα τελευταία χρόνια, με μείωση από 80% κατά τα τέλη της δεκαετίας του 1980 σε 30% κατά τα τέλη της δεκαετίας του 1990, η επίπτωση της λοίμωξης από τον HCV μεταξύ των νέων χρηστών παραμένει υψηλή, κυμαινόμενη από 15-30% ετησίως (Des Jarlais et al., 2003). Ο HCV μπορεί να μεταδοθεί μέσω λιγότερων πρακτικών κοινής χρήσης από αυτές που απαιτούνται για τη μετάδοση άλλων αιματογενώς μεταδιδόμενων ιών (Murrey et al., 2003), ενώ η έμμεση κοινή χρήση ναρκωτικών ουσιών και οι διαδικασίες – πρακτικές προετοιμασίας τους, όπως η πρότερη και ύστερη κοινή χρήση βαμβακιού, κουταλάκι και νερού για ξέβγαλμα, έχουν συσχετισθεί με τη μετάδοση του HCV (Thorpe et al., 2002). Αυτά τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι μηνύματα που προωθούν τη διακοπή της χρήσης και δείχνουν τις βλάβες που προκαλεί η χρήση, καθώς και η πρόσβαση σε θεραπεία και απεξάρτηση πρέπει να εξαπλωθούν για τη προφύλαξη από νέες λοιμώξεις από τον HCV, ειδικότερα μεταξύ νέων ΧΕΝ.

β) Η μετάγγιση αίματος ή παραγώγων του (πλάσμα, παράγοντες πήξης) πριν από το 1992. Αναφορικά με τους τρόπους μετάδοσης του HCV, η

μετάγγιση ως τρόπος μετάδοσης του HCV αποτελούσε ένα παγκόσμιο κίνδυνο μετάδοσης του ιού πριν να γίνει διαθέσιμος και ευρέως χρησιμοποιούμενος ο γενικευμένος έλεγχος του αίματος στα κέντρα αιμοδοσίας της κάθε χώρας. Ο τρόπος αυτός μετάδοσης ήταν πολύ συχνός σε πολυμεταγγιζόμενους (π.χ. ασθενείς με μεσογειακή αναιμία) και σε αιμορροφιλικούς ασθενείς. Ο HCV ανακαλύφθηκε το 1989 και ο γενικευμένος έλεγχος του αίματος στα κέντρα αιμοδοσίας ξεκίνησε στην Ελλάδα και διεθνώς στην αρχή του 1992 (4^η Υγειονομική Περιφέρεια Μακεδονίας – Θράκης). Στις χώρες που πραγματοποιείται ο έλεγχος του αίματος για HCV σαν έλεγχος ρουτίνας σε όλους τους αιμοδότες (Busch et al., 2005), έχει σχεδόν εξαλειφθεί η σχετιζόμενη με την μετάγγιση λοίμωξη από τον HCV, ενώ σε άλλες χώρες, η λήψη μεταγγίσεων ή παραγώγων αίματος εξακολουθεί να αποτελεί μια σημαντική πηγή μόλυνσης. Ορισμένες χώρες, χρησιμοποιούν εμπορικούς χορηγούς – δωρητές για να συμπληρώσουν τις προμήθειες αίματός τους, δεν θεωρούν την ασφάλεια και τον έλεγχο της καταλληλότητας του αίματος του δότη προτεραιότητα, και φυσικά δε διαθέτουν και τους πόρους για την εφαρμογή ελέγχου ως διαδικασία τυπική και αναγκαία του αίματος του δότη (Hladik et al., 2006).

Οι μεταγγίσεις αίματος και παραγώγων του (πλάσμα, αιμοπετάλια, παράγοντες της πήξης) θεωρούνται σήμερα ασφαλείς σε όλη την Ευρώπη και δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μόλυνσης από τον HCV μέσω μετάγγισης από το 1994 (Prati, 2006). Παρά την σύγχρονη ασφάλεια των μεταγγίσεων, πολλές Ευρωπαϊκές χώρες αντιμετωπίζουν τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις από την τελευταία επιδημική επίπτωση της HCV λοίμωξης σχετιζόμενη με την μετάγγιση αίματος ή παραγώγων του (Esteban et al., 2008). Σε πολλές μελέτες κοόρτης από την Κεντρική και Βόρεια Ευρώπη, οι ασθενείς με λοίμωξη HCV που σχετίζεται με μετάγγιση υπολογίζονται σε 20-30% των ασθενών >50 ετών (κυρίως μολυσμένοι με το γονότυπο 1b) με χρόνια ηπατίτιδα C, κίρρωση ή ΗΚΚ (Bourliere et al., 2002; Serra et al., 2003; Gerard et al., 2005; Payan et al., 2005; Savvas et al., 2005; Katsoulidou et al., 2006). Η ασφάλεια των μεταγγίσεων καθιστά τη ΧΕΝ, ως τον κύριο παράγοντα κινδύνου για λοίμωξη από τον HCV και κατά συνέπεια έχει αλλάξει την γονοτυπική κατανομή (ανάμεσα σε ασθενείς νεώτερους από τα 50 έτη) (από τον γονότυπο 1b και 2 στον γονότυπο 1a, 3a και 4d) (Ansaldi et al., 2005;

Bruguera & Forns, 2006; Cataloube et al, 2006; Santantonio et al., 2006). Επίσης, καθιστά την κάθετη μετάδοση ως τη σχεδόν αποκλειστική πηγή λοίμωξης από τον HCV στα βρέφη (Bordolotti et al., 2007).

γ) Η μεταμόσχευση μολυσμένου οργάνου στο παρελθόν (πριν από το 1992). Όπως ήδη αναφέρθηκε, ο HCV ανακαλύφθηκε το 1989 και ο γενικευμένος έλεγχος του αίματος στα κέντρα αιμοδοσίας ξεκίνησε στην Ελλάδα και διεθνώς στην αρχή του 1992.

δ) Η αιμοκάθαρση. Περίπου 20-60% των αιμοκαθαιρομένων ασθενών έχουν HCV λοίμωξη. Η πιθανότητα μετάδοσης του HCV στις μονάδες τεχνητού νεφρού έχει ελαττωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια κυρίως λόγω της βελτίωσης των νοσηλευτικών πρακτικών.

ε) Η σεξουαλική μετάδοση είναι σπάνια, αφού μόλις 2-4% των σταθερών ερωτικών συντρόφων ασθενών με HCV λοίμωξη βρίσκονται να έχουν μολυνθεί. Γι' αυτό, ασθενείς με HCV λοίμωξη και μόνιμο ερωτικό σύντροφο μπορούν να έχουν ελεύθερες ερωτικές επαφές χωρίς να χρησιμοποιούν υποχρεωτικά προφυλακτικό. Η πιθανότητα σεξουαλικής μετάδοσης αυξάνει σε άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους, σε άντρες που έχουν ερωτικές επαφές με άντρες (MSM, Men Sex to Men), με σεξουαλικές πρακτικές μεγάλου κινδύνου να προκαλέσουν αιμορραγία ή με ερωτικές σχέσεις κατά τη διάρκεια της εμμηνορρυσίας ή ακόμα και εάν υπάρχει έρπης γεννητικών οργάνων. Η χρήση ελαστικών προφυλακτικών είναι απολύτως απαραίτητη στις παραπάνω περιπτώσεις.

στ) Η κάθετη μετάδοση (από μητέρα σε παιδί κατά τον τοκετό) είναι επίσης σπάνια και συμβαίνει μόνο σε 2-5% των περιπτώσεων. Η πιθανότητα μετάδοσης αυξάνει σε 20% όταν πρόκειται για μητέρες που πάσχουν από λοίμωξη με τον ιό του AIDS. Η καισαρική τομή δεν ελαττώνει τη μικρή πιθανότητα μετάδοσης και δεν θα πρέπει να επιλέγεται μόνο για αυτό το λόγο. Ο θηλασμός δεν μεταδίδει τον HCV και δεν πρέπει να διακόπτεται ή να αποφεύγεται. Απλώς πρέπει να γίνεται σωστή περιποίηση των θηλών.

Η κάθετη μετάδοση συμβαίνει μόνο στο 5,8% (95% διάστημα εμπιστοσύνης = 4,2 % έως 7,8%) των βρεφών που γεννήθηκαν από γυναίκες που έχουν προσβληθεί μόνο με τον HCV και έως και δύο φορές μεγαλύτερη για βρέφη που γεννήθηκαν από γυναίκες που έχουν επίσης προσβληθεί από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή που είχαν πολύ υψηλά ιικά φορτία

HCV (Benova et al., 2014; Dunkelberg et al., 2014; Kanninen et al., 2015). Δεν υπάρχουν έως σήμερα κατευθυντήριες οδηγίες για την προφύλαξη της μετάδοσης της μόλυνσης από τη μητέρα στο παιδί (Kanninen et al., 2015). Αναφέρεται αύξηση της επίπτωσης της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C μεταξύ των ατόμων ηλικίας ≤ 30 ετών (CDC, 2014; Zibbell et al., 2015) με ανάλογες αυξήσεις μεταξύ των γυναικών και των αντρών σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα (CDC, 2014), γεγονός που ενοχοποιείται για την ενδεχόμενη μελλοντική αύξηση του αριθμού των εγκύων γυναικών με λοίμωξη HCV, και του αριθμού των βρεφών που ενδέχεται να εκτεθούν στον HCV κατά τη γέννηση.

Διεξάχθηκε μία μελέτη στις ΗΠΑ και στο Κεντάκι, από το 2011-2014, μελετώντας την αύξηση της επίπτωσης της HCV σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και του πιθανού κινδύνου για κάθετη μετάδοση. Κατά τη διάρκεια του 2011-2014 και τη διεξαγωγή της μελέτης, δεδομένα από ένα πολύ μεγάλο εργαστήριο αναλύσεων και από δεδομένα πιστοποιητικών γέννησης, αποδεικνύουν αυξημένα ποσοστά ανίχνευσης του HCV (anti-HCV θετικό ή θετικό RNA) μεταξύ των γυναικών σε ηλικία τεκνοποίησης (η ηλικία τεκνοποίησης των γυναικών καθορίζεται από 15-44 έτη ηλικίας) και μεταξύ των παιδιών ηλικίας ≤ 2 ετών μετά από HCV έλεγχο (anti – HCV θετικό ή θετικό RNA), τόσο σε επίπεδο εθνικό (ΗΠΑ) όσο και στο Κεντάκι (22% και 14% σε εθνικό επίπεδο και $>200\%$ και 151% στο Κεντάκι, αντίστοιχα) (Koneru et al., 2016). Κατά την ίδια περίοδο, τα στοιχεία από τα πιστοποιητικά γεννήσεων έδειξαν ότι τα ποσοστά των βρεφών που γεννήθηκαν με HCV λοίμωξη αυξήθηκαν κατά 68% σε εθνικό επίπεδο (ΗΠΑ) (από 0,19% σε 0,32%) και 124% στο Κεντάκι (από 0,71% σε 1,59%).

Τα ευρήματα αυτά υπογραμμίζουν τη σημασία των κατευθυντήριων οδηγιών του CDC για τον εντοπισμό, τη συμβουλευτική και τον έλεγχο των ατόμων σε κίνδυνο για HCV λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένων των εγκύων γυναικών, καθώς και τη σημασία της ανάπτυξης και εφαρμογής πολιτικών δημόσιας υγείας για έλεγχο ρουτίνας του HCV των εγκύων γυναικών και επέκταση πολιτικών ελέγχου και παρακολούθησης παιδιών γεννημένων από μητέρες με HCV λοίμωξη. Η επέκταση της αναφοράς και επιτήρησης των περιπτώσεων με HCV, θα ενισχύσει την έγκαιρη αναγνώριση νέων κρουσμάτων και την υιοθέτηση στρατηγικών πρόληψης (Koneru et al., 2016).

Τα ευρήματα αυτά υπογραμμίζουν τη σημασία παροχής υπηρεσιών πρωτογενούς πρόληψης και την αναγκαιότητα να ακολουθούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες για τον εντοπισμό και έλεγχο ατόμων σε κίνδυνο για λοίμωξη HCV (CDC, 1998). Εφαρμόζοντας τα ίδια μεταξύ εγκύων γυναικών, θα επιτευχθεί έγκαιρη ανίχνευση των βρεφών με HCV λοίμωξη και σύνδεση της μητέρας και του εμβρύου για τη φροντίδα και τη θεραπεία. Επιπλέον, ο έγκαιρος προσδιορισμός των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία με HCV λοίμωξη πριν την εγκυμοσύνη, με σύνδεση στη φροντίδα και θεραπεία, θα βοηθήσει στο να αποφευχθεί η μόλυνση HCV κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και θα προλάβει τη μετάδοση της HCV μόλυνσης από τη μητέρα στο παιδί.

ζ) Η ενδοοικογενειακή μετάδοση του ιού είναι σπάνια. Το κάθε άτομο μιας οικογένειας πρέπει να έχει ατομικά δικά του αντικείμενα που μπορεί να έλθουν σε επαφή με αίμα, όπως ξυραφάκια, οδοντόβουρτσες, νυχοκόπτες, αποτριχωτικές συσκευές και άλλα και να μην τα μοιράζεται με άλλους. Η χλωρίνη αποτελεί το καλύτερο μέσο για καθαρισμό-απολύμανση των μολυσμένων με αίμα αντικειμένων. Βέβαια, σε μελέτες κοόρτης σε προηγούμενη αναφορά, η ύπαρξη ενός γονέα με θετικό anti – HCV αυξάνει σημαντικά την συχνότητα εμφάνισης της λοίμωξης από τον HCV στα παιδιά αυτού του νοικοκυριού.

η) Το τρύπημα με μολυσμένη βελόνη ή εργαλείο κατά την διεκπεραίωση ιατρονοσηλευτικών πρακτικών και δραστηριοτήτων. Η πιθανότητα μετάδοσης HCV μετά από τρύπημα με μολυσμένη βελόνα είναι μικρή, περίπου 2-6%. Όπως και να έχει, ο επαγγελματίας υγείας είναι υποχρεωμένος να αναφέρει το ατύχημα και μετά από αξιολόγηση της πηγής μόλυνσης (γνωστή, άγνωστη), γίνονται οι απαραίτητες εξετάσεις και ενέργειες.

θ) Οι επεμβάσεις αισθητικής (τατουάζ, τρύπημα σημείων του σώματος, περιποίηση ονύχων σε κέντρα αισθητικής και άλλα) ίσως ευθύνονται για παλαιότερες λοιμώξεις ιδίως σε χώρες με χαμηλό κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο. Σήμερα, αυτός ο τρόπος μετάδοσης είναι πλέον πολύ μικρός, εάν τηρούνται οι βασικοί κανόνες αποστείρωσης και υγιεινής. Θα πρέπει οπωσδήποτε τα άτομα που επιθυμούν τέτοιου είδους παρεμβάσεις να επιλέγουν πιστοποιημένα κέντρα και να ενημερώνονται ότι τηρούνται όλοι οι απαραίτητοι κανόνες αποστείρωσης και υγιεινής προς αποφυγήν μετάδοσης

όχι μόνο του HCV, αλλά και άλλων επικίνδυνων ιογενών και μυκητιασικών λοιμώξεων.

ι) Άγνωστος τρόπος μετάδοσης (σποραδικές περιπτώσεις, ο αναφερόμενος σε πολλές βιβλιογραφικές αναφορές και μελέτες ως κρυψιγενής τρόπος μετάδοσης). Σε 30-40% των ασθενών με HCV λοίμωξη δεν αποκαλύπτεται ποτέ έκθεση σε κάποιο γνωστό παράγοντα κινδύνου. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η μετάδοση του ιού συχνά οφείλεται σε παλαιότερη χρήση μολυσμένων βελονών και συρίγγων πολλαπλών χρήσεων (ο απλός βρασμός δεν σκοτώνει τους ιούς), που ήταν πολύ συχνή πριν από το 1980 ή σε παλαιότερες νοσοκομειακές νοσηλείες (αφανής παρεντερική μετάδοση) ή και μαζικούς εμβολιασμούς στη Ρωσία και σε κάποιες χώρες της Πρώην Σοβιετικής Ένωσης.

Η μη ασφαλής χορήγηση ενέσιμων θεραπειών, που πραγματοποιούνται χορηγούμενες σε ασθενείς από επαγγελματίες και μη επαγγελματίες, έχει μεγαλύτερη σημασία και σπουδαιότητα στη διάδοση του HCV. Έχει υπολογιστεί ότι περίπου 2 εκατομμύρια μολύνσεις από τον HCV, αποκτούνται ετησίως από μολυσμένες ενέσεις υγειονομικής περίθαλψης, και μπορεί να ευθύνονται για πάνω από το 40% όλων των μολύνσεων HCV παγκοσμίως (Hauri et al., 2004). Σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες, οι προμήθειες αποστειρωμένων συριγγών μπορεί να ανεπαρκής ή ανύπαρκτη, μη επαγγελματίες υγείας συχνά χορηγούν ενέσιμα φάρμακα εκτός νοσοκομειακού περιβάλλοντος και δεν είναι λίγες οι φορές που χρησιμοποιείται η παρεντερική οδός χορήγησης φαρμάκων που θα μπορούσαν διαφορετικά να χορηγηθούν και από τη στοματική οδό, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο μετάδοσης του HCV. Η επαναχρησιμοποίηση των γυάλινων συριγγών κατά τη διάρκεια της πρώιμης εκστρατείας για τη θεραπεία και την αντιμετώπιση της σχιστοσωμίας στην Αίγυπτο, φαίνεται να είναι υπεύθυνη για το μεγαλύτερο ξέσπασμα ιατρογενούς μετάδοσης αιματογενώς μεταδιδόμενου παθογόνου που είχε καταγραφεί ποτέ (Frank et al., 2000). Εκτός από τη μη ασφαλή χορήγηση και εφαρμογή ενέσιμων πρακτικών, η έλλειψη της απαραίτητης προσοχής στην καταλληλότητα της καθαριότητας και της απολύμανσης του εξοπλισμού που χρησιμοποιείται στο νοσοκομείο και σε οδοντιατρικούς χειρισμούς μπορεί επίσης να αποτελεί μία πηγή για τη μετάδοση του HCV.

Ο ιός HCV δεν μεταδίδεται με τις συνήθεις κοινωνικές δραστηριότητες στην εργασία και στο σπίτι, το αγκάλιασμα ή το φιλί, το φτάρνισμα ή το βήχα, την κοινή χρήση ποτηριών ή πιάτων, τις πετσέτες ή τις τουαλέτες. Γι' αυτό οι ασθενείς με HCV λοίμωξη δεν πρέπει να υποβάλλονται σε κανένα περιορισμό από οποιαδήποτε είδος εργασίας, απασχόλησης ή άθλησης, ενθαρρύνοντας την κοινωνικοποίησή τους και όχι την περιθωριοποίησή τους λόγω άγνοιας.

Παρολαυτά, οι ασθενείς με HCV λοίμωξη ενισχύονται και ενθαρρύνονται να χρησιμοποιούν τα προσωπικά τους αντικείμενα, ειδικά αν υπάρχουν και παιδιά μέσα στο νοικοκυριό για να αποφύγουν κάθε πιθανότητα έκθεσης στον ιό (για παράδειγμα, χρήση από ξυραφάκια, χρήση πιρουινιών και επαφή με βλεννογόνους που αιμορραγούν).

Οι τρόποι μετάδοσης συνοπτικά είναι α) η ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών, β) η μετάγγιση, γ) κρυψιγενείς πηγές μόλυνσης (παλαιότερη χρήση μολυσμένων βελονών και συρίγγων πολλαπλών χρήσεων, παλαιότερες νοσοκομειακές νοσηλείες, κρυφές επικίνδυνες σεξουαλικές συμπεριφορές, μαζικοί εμβολιασμοί και άλλα) και είναι και η κατηγοριοποίηση που χρησιμοποιείται και στην παρούσα διατριβή.

Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την απόκτηση λοίμωξης όπως καθορίζονται τόσο από προοπτικές και αναδρομικές μελέτες ατόμων με οξεία νόσο (ή λοίμωξη), περιλαμβάνουν τη μετάγγιση του αίματος και των παραγώγων του και μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων από μολυσμένους δότες, την ενέσιμη χρήση ναρκωτικών ουσιών, μη ασφαλείς μεθόδους ενέσιμων θεραπειών, επαγγελματική έκθεση σε αίμα (κυρίως μολυσμένες βελόνες), γέννηση από μολυσμένη μητέρα, σεξ με έναν μολυσμένο σύντροφο, και φυσικά σεξ με πολλαπλούς συντρόφους (Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease, 1998; Alter, 2002). Ανάμεσα σε αυτά, η μετάγγιση από μη ελεγμένους αιμοδότες, η χρήση ενέσιμων ναρκωτικών ουσιών και οι μη ασφαλείς μέθοδοι ενέσιμων θεραπειών, είναι οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου. Ωστόσο, υπάρχουν χρονικές και γεωγραφικές διαφορές στο βαθμό που αυτοί οι παράγοντες κινδύνου συνέβαλαν ή συνεχίζουν να συμβάλλουν στην μετάδοση του HCV (βλέπε Πίνακα 4.3).

Η σημασία των διαφορετικών τύπων έκθεσης στα μοντέλα της μετάδοσης της HCV λοίμωξης σε περιοχές χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού επιπολασμού παγκοσμίως			
	Ο βαθμός έκθεσης συμβάλλει στην μετάδοση της HCV λοίμωξης ανά επίπεδο επιπολασμού HCV		
Τύπος Έκθεσης	Χαμηλός	Ενδιάμεσος	Υψηλός
XEN	++++	++	+
Μεταγγίσεις (χωρίς έλεγχο)	+++	+++	+++
Μη ασφαλείς ενέσιμες θεραπείες	+	++++	++++
Επαγγελματική	+	+	+
Κάθετη - περιγεννητική	+	+	+
Υψηλού κινδύνου σεξουαλικές συμπεριφορές	++	+	+/-

Πίνακας 4.3: Η σημασία των διαφορετικών τύπων έκθεσης στα μοντέλα της μετάδοσης της HCV λοίμωξης σε περιοχές χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού επιπολασμού παγκοσμίως
Πηγή: Alter, 2007 – (μεταφρασμένο και προσαρμοσμένο από την συγγραφέα)

Είναι δύσκολο να προσδιοριστεί ο αριθμός των νέων μολύνσεων από τον ιό HCV, καθώς οι περισσότερες περιπτώσεις λοίμωξης δεν εμφανίζουν την τυπική κλινική εικόνα ηπατίτιδας. Λιγότερες από το 25% των περιπτώσεων οξείας ηπατίτιδας C είναι κλινικά εμφανείς. Επιπρόσθετα, ο ακριβής χρόνος της λοίμωξης κατά την διάγνωση δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί στις περισσότερες περιπτώσεις. Παρ' όλα αυτά, ο αριθμός των νέων μολύνσεων έχει μειωθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες. Η μείωση αυτή συνδέεται κυρίως με την καλύτερη ενημέρωση και την μεταβολή των πρακτικών ενέσεων, των χρηστών ενδοφλέβιων ναρκωτικών λόγω του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) καθώς και από την εξάλειψη των κρουσμάτων μετάγγισης μολυσμένου αίματος μετά τον τακτικό έλεγχο του μεταγγιζόμενου αίματος για τον HCV που άρχισε στις αρχές της δεκαετίας του 1990 (Mauss et al., 2010).

Αναφορικά με άλλες πηγές έκθεσης, που περιλαμβάνουν επαγγελματική έκθεση, περιγεννητική μετάδοση, και υψηλού κινδύνου σεξουαλικές συμπεριφορές, αυτές αντίθετα έχουν σταθερή επίπτωση στο πέρασμα των ετών και έχουν και μικρότερη γεωγραφική παραλλαγή (Alter et al., 2002) (βλ.

Πίνακα 4.3). Η σχετικά χαμηλή συχνότητα εμφάνισης λοίμωξης από τον HCV μέσω αυτών των τρόπων μετάδοσης σε σχέση με άλλες που προαναφέρθηκαν και περιλαμβάνουν μεγάλες και συχνές διαδερμικές εκθέσεις μπορεί να εξηγούν αυτές τις διαφορές στην επίπτωση της λοίμωξης. Η επαγγελματική μετάδοση της HCV λοίμωξης, περιορίζεται αποκλειστικά στους επαγγελματίες υγείας που έχουν υποστεί ατυχήματα από μολυσμένες βελόνες στο χώρο εργασίας. Η μέση συχνότητα εμφάνισης anti – HCV ορομετατροπής από μία αντι - HCV θετική πηγή είναι 1,8%: η μετάδοση έχει συσχετισθεί με βελόνες μεγάλης διαμέτρου και με βαθιά ατυχήματα – τραυματισμούς (Yazdanpanah et al., 2005). Η μετάδοση σπάνια συμβαίνει από μεμβράνη βλεννογόνου ή από έκθεση ανέπαφου δέρματος στο αίμα (Beltrami et al., 2003), και επιπροσθέτως καμία μετάδοση σε επαγγελματίες υγείας δεν έχει τεκμηριωθεί μετά από επαφή άθικτου δέρματος με μολυσμένο από τον HCV αίμα. Επίσης, η συχνότητα εμφάνισης της μόλυνσης από τον HCV στους επαγγελματίες υγείας, συμπεριλαμβανομένων ορθοπεδικών, γενικών χειρουργών και γναθοχειρουργών, δεν είναι μεγαλύτερη από ότι στο γενικό πληθυσμό, με μέσο όρο 1% - 2%, και αντιθέτως είναι 10 φορές χαμηλότερη από την συχνότητα εμφάνισης λοίμωξης από τον HBV. Ακόμα πιο σπάνια, η μετάδοση του HCV από μολυσμένους από τον ιό επαγγελματίες υγείας σε ασθενείς, ακόμα και κατά τη διάρκεια και διενέργεια χειρουργικών επεμβάσεων, με εξαιρετικά χαμηλό κίνδυνο μετάδοσης που υπολογίζεται 0,5%. Έχουν αναφερθεί πολύ λίγες περιπτώσεις μετάδοσης από επαγγελματία υγείας σε ασθενή (Ross et al., 2000; Ross et al. 2002). Αυτός ο τρόπος μετάδοσης φαίνεται να είναι εξαιρετικά σπάνιος (Reitsma et al., 2005). Πιο αναλυτικά, το ποσοστό περιγεννητικής μετάδοσης του HCV είναι 4% έως 7% ανά κύηση, και συμβαίνει μόνο όταν ανιχνεύεται HCV – RNA στον μητρικό ορό κατά τον τοκετό. Γενικώς, η περιγεννητική μετάδοση συσχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα ιικού φορτίου, αν και τα δεδομένα για την επίδραση της συγκέντρωσης του ιικού φορτίου είναι ασαφή (Roberts & Yeung, 2002). Η παρατεταμένη καθυστέρηση της γέννας μετά τη ρήξη του πλακούντα και η εσωτερική ενδομητρική παρακολούθηση του εμβρύου έχουν συσχετισθεί με την περιγεννητική μόλυνση (Roberts & Yeung, 2002; Mast et al., 2005). Δεν υπήρξε καμία συσχέτιση περιγεννητικής μετάδοσης με φυσιολογικό τοκετό, με

καισαρική τομή ή με το θηλασμό. Η συλλοίμωξη με τον HIV αυξάνει το ποσοστό λοίμωξης κατά 4 με 5 φορές.

Το ποσοστό μετάδοσης του HCV μέσω της σεξουαλικής δραστηριότητας και κάτω από ποιες συνθήκες αυτό επισυμβαίνει αποτελεί ένα από τα πιο αμφιλεγόμενα θέματα της επιδημιολογία της Ηπατίτιδας C. Τα αποτελέσματα από διάφορους τύπους μελετών είναι ασαφή. Η ισχυρότερη ένδειξη ότι η ετεροφυλοφυλική δραστηριότητα είναι παράγοντας κινδύνου για λοίμωξη από τον HCV προήλθε από μελέτες ασθενών – μαρτύρων ατόμων με οξεία μη – A , μη – B Ηπατίτιδα (γνωστή πλέον ως ηπατίτιδα C) στις Ηνωμένες Πολιτείες κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1970 και του 1980, που αναγνώρισε το σεξ με μολυσμένο σύντροφο ή με πολλούς ερωτικούς συντρόφους σαν ανεξάρτητους παράγοντες που σχετίζονται με την απόκτηση νόσου (Alter et al., 1982; Alter et al., 1989). Από τότε, μόνο 15%-20% των περιπτώσεων οξείας ηπατίτιδας C έχουν αναφερθεί ότι συνδέονται με κάποιον από τους προαναφερόμενους παράγοντες κινδύνου ετεροφυλοφυλικής δραστηριότητας. Αντίθετα, δεν διαπιστώθηκε καμιά συσχέτιση με την ανδρική ομοφυλοφυλική δραστηριότητα, και συγχρονικές μελέτες που διεξάγονται από το 1990 για άνδρες που κάνουν σεξ με άντρες (MSM) και για ετεροφυλικά άτομα με μακροχρόνιες μονογαμικές σχέσεις με σύντροφο με χρόνια ηπατίτιδα C (ΧΗC) έχουν καταλήξει σε ευρήματα με μικρή συσχέτιση για σεξουαλική μετάδοση του HCV (Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease, 1998; Terraul, 2002). Μια πιθανή εξήγηση για αυτές τις προφανείς αντιφάσεις είναι ότι ο HCV είναι πιθανότερο να μεταδοθεί μέσω της σεξουαλικής επαφής όταν ο μολυσμένος σύντροφος είναι στην πρώιμη φάση της οξείας λοίμωξης, το ιικό φορτίο είναι υψηλό και δεν υπάρχει αντίσωμα να κάνει σύμπλοκο με το αντιγόνο. Οι πρώτες μελέτες ασθενών – μαρτύρων της οξείας νόσησης από τον HCV διεξήχθησαν όταν η συχνότητα εμφάνισης της μόλυνσης από τον HCV ήταν στο αποκορύφωμά της. Κατά την περίοδο εκείνη ένα υψηλό ποσοστό του γενικού πληθυσμού των ενηλίκων είχε ένα ιστορικό με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους (Alter et al., 1999), γεγονός το οποίο μπορεί να αυξήσει την πιθανότητά τους να είχαν κάνει σεξ με έναν μολυσμένο σύντροφο. Το υψηλότερο ποσοστό σεξουαλικής μετάδοσης του HCV κατά την οξεία φάση της λοίμωξης σε συνδυασμό με το υψηλό ποσοστό ανθρώπων

που είχαν επικίνδυνες σεξουαλικές συμπεριφορές κάνοντας σεξ με πολλούς ερωτικούς συντρόφους, μπορεί να εξηγήσει το δυσανάλογο ποσοστό επιβάρυνσης της ηπατικής νόσου που σχετίζεται με τον HCV που μεταδόθηκε από σεξουαλική επαφή, σε σχέση με τη χαμηλή συχνότητα μετάδοσης του ιού μέσω αυτού του τρόπου καθώς και των σπάνιων κρουσμάτων μόλυνσης συντρόφων που έχουν ΧΗC. Παρόμοια συσχέτιση της οξείας ηπατίτιδας C και των πολλαπλών ερωτικών συντρόφων έχει αναφερθεί στην Ιταλία (Mele et al., 1999), και μέχρι το 2000, έχουν υπάρξει αναφορές από πολλές Ευρωπαϊκές χώρες επεισοδίων οξείας λοίμωξης από ηπατίτιδα C μεταξύ αντρών που έχουν μολυνθεί με τον HIV και κάνουν σεξ με άλλους άντρες (MSM) (Browne et al.; 2004, Gambotti et al., 2005; Götz et al. 2005; Rauch et al. 2005).

Λόγω της μεγάλης ποικιλίας των ανθρώπινων δραστηριοτήτων που περιλαμβάνουν την δυνατότητα για διαδερμική επαφή με το αίμα ή με σωματικά υγρά που προέρχονται από το αίμα, υπάρχουν πολυάριθμοι βιολογικοί προφανείς τρόποι μετάδοσης του ιού , εκτός από εκείνους που είναι σαφώς αποδεδειγμένοι με επιδημιολογικές συσχετίσεις για πρόκληση μόλυνσης. Αυτοί περιλαμβάνουν αισθητικές παρεμβάσεις (τατουάζ, body – piercing), η ενδορρινική χρήση ναρκωτικών, θρησκευτικές και πολιτιστικές πρακτικές, για παράδειγμα η περιτομή, ο βελονισμός και η χρήση θεραπευτικών βεντούζων. Στις περισσότερες περιοχές του κόσμου, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να καθοριστεί αν και κατά πόσο οι προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου συμβάλλουν σημαντικά στην συνολική μετάδοση του HCV. Σε εκείνες τις χώρες που έχουν γίνει επαρκείς μελέτες, καμία από τις δραστηριότητες που προαναφέρθηκαν δε σχετίζεται σταθερά με την μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας C (Alter, 2002; Hwang et al., 2006).

Η πιθανότητα να έχει κάποιος HCV λοίμωξη είναι πολύ μεγαλύτερη εάν ανήκει σε ομάδα υψηλού κινδύνου, όπως οι ΧΕΝ ή άτομα που μεταγγίστηκαν με αίμα ή παράγωγα του αίματος πριν το 1992. Αξίζει να αναφερθεί ότι στην Ελλάδα περίπου το 40% των ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη είναι άτομα του γενικού πληθυσμού και δεν ανήκουν σε κάποια ομάδα υψηλού κινδύνου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο: ΧΡΗΣΗ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΝ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ

5. ΧΡΗΣΗ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΚΑΙ ΧΡΗΣΤΕΣ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΝ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ

5.1. Επιδημιολογία χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών παγκοσμίως

Το 2012 περίπου 38,6 εκατομμύρια άνθρωποι ζούσαν με εξάρτηση από τα ναρκωτικά. Την ίδια χρονική περίοδο μόλις 4,5 εκατομμύρια από αυτούς (11,7% του συνόλου) λάμβαναν επιστημονικώς τεκμηριωμένη θεραπεία και φροντίδα, ώστε να διαχειριστούν την εξάρτησή τους, διαφυλάσσοντας έτσι την ατομική τους αλλά και τη δημόσια υγεία. Η εξάρτηση από οπιοειδή, εξάλλου, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας, κυρίως εξαιτίας υπερβολικής δόσης, βίας και τροχαίων ατυχημάτων, αυτοκτονιών και άλλων κινδύνων συνδεόμενων με το κάπνισμα και το αλκοόλ. Στην Ευρώπη, η έκταση της ενέσιμης χρήσης ναρκωτικών το 2011 υπολογίστηκε στο 0,41% μεταξύ των ενηλίκων 15-64 ετών. Το 2013, το Ευρωπαϊκό Παρατηρητήριο για την Εξάρτηση και τα Ναρκωτικά (EMCDDA) εκτιμούσε τους προβληματικούς χρήστες (EMCDDA, 2013b) ναρκωτικών στην Ευρώπη σε 1,4 εκατομμύρια (EMCDDA 2013a). Σε εθνικό επίπεδο, οι εκτιμήσεις για τον επιπολασμό της προβληματικής χρήσης των οπιοειδών κυμαίνονται από 1 έως 8 περίπου προβληματικούς χρήστες ανά 1000 κατοίκους ηλικίας 15-64 ετών. Η ενδοφλέβια χρήση συνιστά την πιο επικίνδυνη συμπεριφορά για την ατομική και τη δημόσια υγεία, καθώς συνδέεται με τον κίνδυνο αύξησης της εμφάνισης και συνολικής επίπτωσης των λοιμωδών νοσημάτων (κυρίως HIV/AIDS και HCV) που μεταδίδονται με το αίμα ή και των συνεπαγόμενων θανάτων από υπερβολική δόση. Αξίζει να αναφερθεί ότι πολύ σημαντική είναι και η οικονομική επιβάρυνση του συστήματος υγείας από τη διαχείριση των νοσημάτων αυτών και των επιπλοκών τους. Πρόσφατες εκτιμήσεις για τον επιπολασμό της ενέσιμης χρήσης διαθέτουν 13 χώρες της ΕΕ και οι εκτιμήσεις αυτές κυμαίνονται από 1 έως περίπου 6 ΧΕΝ ανά 1000 κατοίκους ηλικίας 15-64 ετών (Γκόλνα & συν., 2014). Τα επίπεδα ενέσιμης χρήσης

μεταξύ των χρηστών οπιοειδών παρουσιάζουν αποκλίσεις από χώρα σε χώρα και κυμαίνονται από 9% στις Κάτω Χώρες σε 93% στη Λετονία (EMCDDA, 2013a). Αξίζει να αναφερθεί ότι την πενταετία 2006-2011 συνολικά στην Ευρώπη καταγράφηκε μείωση του ποσοστού των ΧΕΝ μεταξύ των χρηστών ηρωίνης που ξεκίνησαν θεραπεία για πρώτη φορά, παρότι πιο πρόσφατα στοιχεία φανερώνουν και πάλι μικρή αύξηση (EMCDDA, 2013a). Από τις χώρες που διαθέτουν στοιχεία εθνικής εμβέλειας για τις τάσεις στο διάστημα 2006–2011, τρεις αναφέρουν πτωτική τάση του επιπολασμού του ΗCV σε ΧΕΝ (Ιταλία, Πορτογαλία, Νορβηγία), ενώ σε δύο χώρες παρατηρείται αύξηση (Ελλάδα, Κύπρος). Στις 18 χώρες για τις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία, για τα έτη 2010–2011, στα περιστατικά στα οποία είναι γνωστοί οι παράγοντες κινδύνου, η ενέσιμη χρήση ενοχοποιείται κατά μέσο όρο για το 58% του συνόλου των αναφερθέντων κρουσμάτων ΗCV και το 41% των οξέων περιστατικών ηπατίτιδας C.

Οι Η.Π.Α. και ο Καναδάς έχουν τη μεγαλύτερη ιστορία για ΧΕΝ, η οποία αναπτύχθηκε στα τέλη του 1920 και διαδόθηκε στη δεκαετία του 1930 (Stimson 1993). Μια κορύφωση της χρήσης ηρωίνης στη Βόρεια Αμερική εμφανίστηκε στο τέλος της δεκαετίας του 1960, γιατί η ενέσιμη χρήση ηρωίνης ήταν ιδιαίτερα συχνή σε στρατιωτικούς, τους βετεράνους, και το εσωτερικό των πληθυσμών της πόλης (Courtwright, 2001; MacPherson, 2002).

Στην Ευρώπη και την Αυστραλία η εξάπλωση της ΧΕΝ ξεκίνησε στα τέλη της δεκαετίας του 1960. Στην Ασία η πρώτη σημαντική επιδημία ΧΕΝ (χρήση αμφεταμινών) εκδηλώθηκε στην Ιαπωνία μεταξύ 1946 και 1956, ενώ στο Χονγκ Κονγκ ενέσιμη χρήση ηρωίνης έχει τεκμηριωθεί από το 1950 (Stimson, 1993). Αξίζει να σημειωθεί ότι η ΧΕΝ είναι σχετικά πρόσφατη, σε πολλές χώρες της Ασίας, όπως η Κίνα, Ινδία, Λαϊκή Δημοκρατία του Λάος, τη Μιανμάρ, το Νεπάλ, τη ΣριΛάνκα και το Βιετνάμ (Stimson, 1993).

5.2. Χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών και ηπατίτιδα C

Η παρακολούθηση των διαφορετικών γονοτύπων του ιού της ηπατίτιδας C, προσφέρει σε πραγματικό χρόνο πληροφορίες για τις δυναμικές αλλαγές που συμβαίνουν στην παγκόσμια επιδημιολογική εικόνα της λοίμωξης από τον HCV. Η ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών είναι ο κύριος τρόπος της HCV μετάδοσης τόσο στις αναπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η κατανομή των γονοτύπων/υποτύπων του ιού της Ηπατίτιδας C διαφέρει σημαντικά μεταξύ των ατόμων που κάνουν χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών (XEN) και του γενικού πληθυσμού. Οι χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών (XEN) είναι γνωστοί στη διεθνή βιβλιογραφία ως People Who Inject Drugs: PWID ή ως Intra Venous Drug Users: IVDUs. Οι γονότυποι του HCV που στο παρελθόν παρουσίαζαν περιορισμένη γεωγραφική κατανομή (3α, 4α), γίνονται όλο και πιο διαδεδομένοι σε αυτήν την ομάδα υψηλού κινδύνου (Ruta & Cernescu, 2015). Η μετανάστευση από ενδημικές σε HCV χώρες και τα εξελισσόμενα δίκτυα μετάδοσης του HCV στους XEN επηρεάζουν την κατανομή των HCV γονοτύπων στην Ευρώπη. Κοινωνικά προβλήματα (όπως η ανεργία, η μοναξιά, και η περιορισμένη πρόσβαση σε συστήματα κοινωνικής και υγειονομικής ασφάλισης), ωθούν σε σημαντικό βαθμό στην παράνομη χρήση ναρκωτικών ουσιών, γεγονός που αυξάνει τους σχετικούς κινδύνους μόλυνσης από τον HCV και τη συχνή εμφάνιση λιγότερο διαδεδομένων γονοτύπων. Ο καθορισμός γονοτύπων και υποτύπων έχει μεγάλη κλινική σημασία στην εξέλιξη της ηπατικής νόσου και στην ανταποκρισιμότητα στις παλαιότερες ή νεότερες αντιικές θεραπείες. Υπολογίζεται ότι το 50% των χρονίως μολυσμένων από τον HCV XEN δεν γνωρίζουν ότι έχουν μολυνθεί από τον ιό, και μόνο ένας στους δέκα από αυτούς που διαγνώστηκαν θα κάνει θεραπεία. Είναι ένας πληθυσμός που αντιμετωπίζει προβλήματα υποδιάγνωσης και δυσκολίας προσέγγισης στη θεραπεία. Παρόλα αυτά, οι XEN εμφανίζουν υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης τόσο σε παλιές όσο και νέες αντι- ιικές θεραπείες, και η πιθανότητα HCV επαναμόλυνσης είναι απρόσμενα χαμηλή. Το σύστημα υγείας οφείλει να επικεντρώσει την προσοχή του στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της λοίμωξης, να αποφεύγει την εμφάνιση απώτερων επιπλοκών που σχετίζονται

με υψηλά ποσοστά ιαιμίας και ηπατικής ίνωσης, οι οποίες μπορεί να μειώνουν το ποσοστό θεραπευτικής ανταπόκρισης.

Η προσεκτική επιτήρηση των γονοτύπων/υποτύπων που υπάρχουν είναι απαραίτητη για να κατανοηθεί και να αποτυπωθεί η φυσική ιστορία των επιδημιών του HCV και της αλυσίδας της ιογενούς μετάδοσης του ιού σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, όπως οι ΧΕΝ. Οι γονότυποι 1α και 3α κυριαρχούν μεταξύ των IVDUs παγκοσμίως, αλλά και ο γονότυπος 4 έχει αναφερθεί με αυξημένη συχνότητα. Παρακάτω θα αναλυθούν οι παράγοντες που προκαλούν τις διαφορετικές κατανομές των HCV γονοτύπων σε ΧΕΝ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Οι ΧΕΝ (PWID, IVDUs) αντιπροσωπεύουν το 0,2% - 0,5% του παγκόσμιου πληθυσμού, ενώ αποτελούν περίπου το 6,8% των ατόμων που έχουν μολυνθεί από τον HCV (Degenhardt et al., 2013; United Nations Office on Drugs and Crime, 2014). Το 51% των ΧΕΝ είναι οροθετικοί στον ιό της ηπατίτιδας C, γεγονός που σημαίνει ότι τουλάχιστον 7,2 εκατομμύρια ΧΕΝ ζουν με τον HCV (United Nations Office on Drugs and Crime, 2014).

Εκτιμάται ότι 1.980.000 χρόνια ζωής χάθηκαν εξαιτίας της τοξικοεξάρτησης το 2010, και 494.000 χρόνια ζωής χάθηκαν εξαιτίας της μόλυνσης από τον HCV συνδεόμενη με τη μη ασφαλή χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών (Degenhardt et al., 2013).

Η Κίνα, η Ρωσία, οι Ηνωμένες Πολιτείες και η Βραζιλία φιλοξενούν τους μεγαλύτερους αριθμητικά πληθυσμούς ΧΕΝ (WHO, 2015), ενώ υπολογίζεται ότι 1,3-1,6 εκατομμύρια ΧΕΝ με HCV λοίμωξη ανά χώρα (Nelson et al., 2011). Υψηλά ποσοστά οροθετικότητας στον HCV που φτάνουν το 80% στους ΧΕΝ έχουν αναφερθεί στο Μεξικό, στο Πακιστάν και στην Ταυλάνδη (Nelson et al., 2011; WHO, 2015). Σχεδόν το μισό των 590.000 ατόμων ηλικίας 18-29 ετών που είναι ΧΕΝ έχουν μολυνθεί από τον HCV, ενώ τα ποσοστά οροθετικότητας φτάνουν στο 98,7% σε άτομα που έκαναν χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών για περισσότερα από 30 χρόνια (Tseng et al., 2007; Ly et al., 2012).

Η χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών (ΧΕΝ) είναι ο πιο συχνά αναφερόμενος τρόπος μετάδοσης του HCV στην Ευρώπη, και αντιπροσωπεύει τον κύριο παράγοντα κινδύνου για περιστατικά οξείας (33,3%) και χρόνιας ηπατίτιδας C (83,7%). Η ΧΕΝ γίνεται όλο και πιο διαδεδομένη πηγή μόλυνσης από τον HCV σε χώρες της Βόρειας και Νότιας Ευρώπης, όπου και αντικαθιστά σιγά

σιγά τον ιατρογενή τρόπο μετάδοσης της HCV λοίμωξης που επικρατούσε ως τρόπος μετάδοσης για δεκαετίες (Hope et al., 2014; Sarna et al., 2015). Σχεδόν όλες οι Ευρωπαϊκές χώρες παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά οροθετικότητας HCV στους ΧΕΝ, με εξαίρεση την Τσεχία, την Ουγγαρία και τη Σλοβενία να αναφέρουν ποσοστά οροθετικότητας στους ΧΕΝ <30% (EMCDDA, 2014). Ο πίνακας 5.1 παρουσιάζει μια λεπτομερή και αναλυτική εικόνα των σημερινών επιπέδων της HCV λοίμωξης στις δέκα πιο πυκνοκατοικημένες χώρες της Ευρώπης που είναι και εκπρόσωποι αυτής της γεωγραφικής περιοχής.

Χώρα	Πληθυσμός (εκατομμύρια) ¹	Χρήση Ενδοφλέβιων Ναρκωτικών (αναλογία/1000 κατοίκους) ²	Επιπολασμός HCV στο γενικό πληθυσμό ³	Επιπολασμός στους Χρήστες Ενδοφλέβιων Ναρκωτικών ⁴
Γερμανία	80,4	4,25-5,04	0,7	51
Γαλλία	65,6	6,7-8,8	0,85	73
Ηνωμένο Βασίλειο	63,7	3,3	0,6	47,9
Ιταλία	59,5	10	3,0	61,0-64,8
Ισπανία	41,0	0,2	1,5	73,3-85,9
Πολωνία	38,5	2,9	1,5	44,3-72,4
Ρουμανία	20,0	ΜΔ	2,1-2,4	82,4
Ολλανδία	16,7	0,2	0,2	50-85
Ελλάδα	10,9	1,1	>1,5	60-73
Σουηδία	9,5	4,9	0,5	83

Πίνακας 5.1: Επιπολασμός της HCV λοίμωξης στο γενικό πληθυσμό και στον πληθυσμό των ΧΕΝ στις δέκα πιο πυκνοκατοικημένες χώρες της Ευρώπης

Πηγή: ¹World Health Statistics 2014 (available from: www.who.int/world_health_statistics) ;^{2,4}

EMCDA, 2013; ³ Muhlberger, 2009 and Cornberg, 2011; Ruta et al., 2015

ΜΔ: Μη Διαθέσιμο; ΧΕΝ: Χρήστες Ενδοφλέβιων Ναρκωτικών; HCV: Hepatitis C virus

(μεταφρασμένο και προσαρμοσμένο από την συγγραφέα)

Μια ανησυχητικά αυξητικά τάση της HCV οροθετικότητας στους ΧΕΝ παρατηρήθηκε σε διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες το 2005, συμπεριλαμβανομένης της Αυστρίας, της Βουλγαρίας, της Κύπρου, της Ελλάδας και της Ρουμανίας. Πολύ υψηλά ποσοστά στη συχνότητα εμφάνισης και επικράτησης της HCV λοίμωξης που σχετίζεται με τη ΧΕΝ αναφέρθηκαν επίσης το 2013 στη Λετονία, την Πορτογαλία, την Τουρκία και την Κύπρο (EMCDDA, 2014; Wiessing et al. 2014). Αντίθετα, τα δεδομένα από τη Γερμανία, τη Γαλλία, το Ηνωμένο Βασίλειο και την Ιταλία παρουσιάζουν μια πτωτική τάση στην συχνότητα εμφάνισης λοίμωξης HCV των προηγούμενων ετών (EMCDDA, 2014; Sarna et al., 2015), η οποία αντικατοπτρίζει την

εφαρμογή πολιτικών υγείας τόσο στην έγκαιρη ανίχνευση ατόμων με λοίμωξη HCV όσο και σε προγράμματα προληπτικού ελέγχου.

Μία άνοδος στη συχνότητα εμφάνισης της HCV λοίμωξης, είναι επιδημιολογικός δείκτης συσχέτισης του κινδύνου HIV λοίμωξης που σχετίζεται με την XEN στους IVDUs (Pilon et al., 2011; Vickerman et al., 2013). Για παράδειγμα, υψηλά ποσοστά HCV λοιμώξεων στους XEN προηγήθηκαν αρκετά χρόνια πριν την εξάπλωση σημαντικών επιδημιών HIV στην Ελλάδα και στη Ρουμανία (Wiessing et al., 2011). Μία πρόσφατη μετα – ανάλυση έδειξε ότι η συχνότητα εμφάνισης της HCV λοίμωξης στους XEN στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) ήταν τόσο υψηλή όσο 66/100 ανθρωποέτη, και το 50% των XEN με ΧΗC αγνοούσαν τη λοίμωξη από τον HCV (Wiessing et al., 2014).

Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την μετάδοση μολυσματικών ασθενειών μέσω της XEN, έχουν εντοπιστεί σε πολλές χώρες της ΕΕ (Lidman et al., 2009; García-Fulgueiras et al., 2011; Vermehren et al., 2012; Blachieret al., 2013; EMCDDA, 2014; Flisiak et al., 2015): 1) η υψηλότερη συχνότητα χρήσης ενέσιμων ναρκωτικών ουσιών, λόγω νέων ψυχοτρόπων ουσιών, 2) μείωση της κάλυψης σε βελόνες και σύριγγες (<100 σύριγγες ανά XEN ετησίως, ποσοστό που αντιπροσωπεύει χαμηλά ποσοστά κάλυψης ακόμα και για τον ιό του HIV) έχει αναφερθεί στη Ρουμανία, στην Ελλάδα, στην Κύπρο, στη Σλοβακία, στην Ουγγαρία, στο Βέλγιο και τη Νορβηγία και 3) χαμηλά ποσοστά κάλυψης της θεραπείας υποκατάστασης αναφέρθηκαν στην Κύπρο, τη Λετονία, τη Λιθουανία, την Ουγγαρία, την Πολωνία και τη Σλοβακία.

Τα παραπάνω στοιχεία υπογραμμίζουν τη συνεχή επικινδυνότητα εξάπλωσης HCV – HIV επιδημιών σε όλη την Ευρώπη και θέτουν σε κίνδυνο τις προσπάθειες μέσω εφαρμογής προγραμμάτων πολιτικών υγείας για μείωση της βλάβης και μείωσης ή τουλάχιστον σταθεροποίηση της οροθετικότητας των αιματογενώς μεταδιδόμενων λοιμώξεων.

Παράγοντες που σχετίζονται με την HCV λοίμωξη στους XEN είναι το φύλο (θήλυ) (Patrick et al., 2001), η εθνικότητα (Miller et al., 2004; Maher et al., 2007), η ασταθής κατοικία, η συχνή χρήση κοκαΐνης (Patrick et al., 2001; Miller et al., 2002; Roy et al., 2007; Bruneau et al., 2010), η φυλάκιση (Bruneau et al., 2010), η παρούσα κοινωνικών δικτύων XEN (Aitken et al.,

2009; Sacks – Davis et al., 2012) και η κοινή χρήση του ενέσιμου εξοπλισμού (Hahl et al., 2002; Roy et al., 2007; Robays et al., 2013).

Η γήρανση του πληθυσμού των ΧΕΝ με λοίμωξη από τον ΗCV σε συνδυασμό με το γεγονός ότι χαμηλό ποσοστό ΧΕΝ έχουν πρόσβαση ή παίρνουν θεραπευτικά σχήματα για τη λοίμωξή τους, έχει οδηγήσει σε αύξηση της επιβάρυνσης της ΗCV σχετιζόμενης νοσηρότητας και θνητότητας σε αυτόν τον πληθυσμό (Darke et al., 2006; Sherman et al., 2007; Grebely et al., 2011; Kielland et al., 2013). Σε πολλές χώρες όπου οι ΧΕΝ αποτελούν το μεγαλύτερο πληθυσμό που έχει μολυνθεί από ΗCV λοίμωξη, 15% - 20% των θανάτων προκαλείται από αιτίες σχετιζόμενες με τα ναρκωτικά, 20% - 25% των θανάτων από ηπατική νόσο, και ηπατική ανεπάρκεια, η οποία αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου, και γίνεται η πιο κοινή αιτία θανάτου στο τέλος της παρακολούθησης αυτών των ασθενών (Amin et al., 2006; Darke et al., 2006; Degenhardt et al., 2011; Gibson et al., 2011; Grebely et al., 2011; Gerbely et al. 2013).

Η εξέλιξη της ΗCV λοίμωξης σε χρόνια συμβαίνει σε 75% των περιπτώσεων, και με ανάπτυξη κίρρωσης σε δύο με τρεις δεκαετίες σε ποσοστό 10%-20% (Freeman et al., 2001; Thein et al., 2008; Seeff et al., 2009). Η εξέλιξη της ηπατικής νόσου είναι αργή και εξαρτάται από την παρουσία πολλών συμπαραγόντων, όπως η ηλικία, η συνεχής μέτρια έως βαριά κατανάλωση αλκοόλ, ο HIV, η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η καθημερινή χρήση κάνναβης και η καθημερινή χρήση καπνού (Thomas et al., 1996; Ostapowitz et al., 1998; Hourigan et al., 1999; Harris et al., 2001; Graham et al., 2001; Ragni et al., 2001; Ortiz et al., 2002; Monto et al., 2002; Ratziu et al., 2003; Hezode et al., 2005; Hutchinson et al., 2005; Hezode et al., 2008; Ishida et al., 2008; Mallat et al., 2008). Ωστόσο, η κατανάλωση καφέ σχετίζεται με χαμηλότερο βαθμό νεκροφλεγμονώδους διεργασίας και μικρότερου βαθμού ίνωσης (Modi et al., 2010; Costentin et al., 2011; Freedman et al., 2011; Mauss et al., 2013). Δεν υπάρχουν αναφορές από μελέτες για την τοξικότητα του ήπατος από τη χρήση ηρωίνης ή μεθαδόνης, αν και η βουπρενορφίνη περιστασιακά αυξάνει τις τρανσαμινάσες, ενώ η μεθυλενεδιοξυμεταμφεταμίνη σπάνια προκαλεί οξεία ηπατική ανεπάρκεια λόγω άμεσης τοξικότητας του ήπατος (Kreek et al., 1972; Andreu et al., 1998;

Petry et al., 2000; Lange – Brock et al., 2002; Refstad et al., 2003; Rehm et al., 2005; Trillazzi et al., 2010).

5.3.Χρήση παράνομων ουσιών (ενδοφλέβιων και μη) και HCV λοίμωξη στην Ελλάδα

Το ΕΚΤΕΠΝ εφαρμόζει στη χώρα μας από το 2000 τον Δείκτη Επικράτησης Μολυσματικών Ασθενειών (ΔΕΜΑ) στους χρήστες ενέσιμων ουσιών. Ο ΔΕΜΑ καταγράφει τον επιπολασμό της HIV, HCV και HBV λοίμωξης στους χρήστες ενέσιμων ουσιών που εντάσσονται ετησίως στα προγράμματα θεραπείας ή απευθύνονται για βοήθεια στα προγράμματα μείωσης της βλάβης από τη χρήση ναρκωτικών ουσιών (ΕΚΤΕΠΝ, 2015). Ο ΔΕΜΑ συλλέγει επιπλέον στοιχεία για συμπεριφορές υψηλού κινδύνου για την υγεία, όπως τη συχνότητα ενέσιμης χρήσης, την κοινή χρήση συριγγών και λοιπού ενέσιμου ή μη ενέσιμου υλικού, τη χρήση προφυλακτικού και την ενέσιμη χρήση διεγερτικών ουσιών (αυτοαναφορές).

Το 2013 το ποσοστό επιπολασμού της HCV λοίμωξης (anti-HCV θετικό) κυμάνθηκε μεταξύ 55,6% και 74,4%, ανάλογα με την πηγή των στοιχείων. Αντισώματα έναντι του HCV ανιχνεύθηκαν σε υψηλότερο ποσοστό στους ενέσιμους χρήστες που εντάχθηκαν στο πρόγραμμα υποκατάστασης: συγκριτικά με το 2012, το 2013 τα ποσοστά μόλυνσης ήταν αυξημένα στον πληθυσμό των χρηστών ενέσιμων ναρκωτικών που εξετάστηκαν στο πρόγραμμα υποκατάστασης και στα προγράμματα μείωσης της βλάβης (κυρίως) και στο ΨΝΘ, ενώ ήταν μειωμένα στο δείγμα χρηστών που εισήλθαν στα «στεγνά» προγράμματα. Όπως και με τον HIV, οι παρατηρούμενες διαφορές στον επιπολασμό της HCV λοίμωξης μεταξύ των προγραμμάτων συνδέονται με διαφορές ως προς τα χαρακτηριστικά των χρηστών στους οποίους προσφέρουν τις υπηρεσίες τους (π.χ. ηλικία, διάρκεια ενέσιμης χρήσης κτλ.), η δε συνεχιζόμενη αύξηση των ποσοστών επιπολασμού της HCV λοίμωξης στους χρήστες που εντάσσονται στο πρόγραμμα υποκατάστασης συνδέεται μεταξύ άλλων και με το γεγονός ότι η υποκατάσταση στην περιοχή της Αττικής υποδέχθηκε και το 2013 σημαντικό

αριθμό χρηστών που διαγνώστηκαν θετικοί στον HIV και είχαν HCV συλλοίμωξη (ΕΚΤΕΠΝ, 2015).

Για την πενταετία 2008-2013, με βάση τα στοιχεία του ΕΚΤΕΠΝ παρουσιάζονται, για το σύνολο του δείγματος, για την Αθήνα και τις λοιπές περιοχές– οι διαχρονικές τάσεις στον επιπολασμό της HCV λοίμωξης στους χρήστες ενέσιμων ουσιών στο σύνολο του δείγματος, στους νεαρούς χρήστες (<25 ετών), στους χρήστες με ιστορικό ενέσιμης χρήσης <2 ετών και στους χρήστες που ανέφεραν την κοκαΐνη ως ουσία ενέσιμης χρήσης. Ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης παρουσίασε αύξηση κατά 20 ποσοστιαίες μονάδες μεταξύ 2008 και 2013, εξίσου σε Αθήνα και λοιπές περιοχές. Αυξήσεις παρατηρήθηκαν επίσης στις υποομάδες των νεαρών χρηστών, των χρηστών κοκαΐνης ή άλλων διεγερτικών και των χρηστών με ιστορικό ενέσιμης χρήσης <2 ετών (ΕΚΤΕΠΝ, 2015). Ο επιπολασμός της ηπατίτιδας C είναι υψηλότερος στα δείγματα ενεργών χρηστών στην Αθήνα συγκριτικά με τις υπόλοιπες περιοχές. Ειδικά για τους χρήστες με ιστορικό ενέσιμης χρήσης <2 ετών στην Αθήνα, η αύξηση της HCV λοίμωξης που παρατηρήθηκε καθ' όλη την προηγούμενη περίοδο φαίνεται να ανακόπτεται το 2013, αλλά τέτοιου είδους μεταβολές πρέπει να αντιμετωπιστούν με επιφύλαξη, δεδομένου του μικρού αριθμού των περιπτώσεων σε αυτή την ομάδα χρηστών (ΕΚΤΕΠΝ, 2015).

Κατά την 8ετία 2007-2015, δεν παρατηρούνται σημαντικές μεταβολές ($p < 0,5$) στα ποσοστά της χρήσης παράνομων ουσιών στην Ελλάδα (ΕΚΤΕΠΝ, 2016). Το 2015, τα ποσοστά της χρήσης είναι σημαντικά υψηλότερα μόνον συγκριτικά με το 2003 (12ετία, 6,5% και 10,6%, για το 2003 και το 2015, αντίστοιχα) (Κοκκέβη και συν., 2016; Kokkevi et al., 2016).

Για το έτος 2014, όπως και κάθε χρόνο από το 2002, ο πιθανός αριθμός χρηστών υψηλού κινδύνου στην Ελλάδα (high risk drug users – HRDU – στην ορολογία του EMCDDA) έχει υπολογιστεί με την εφαρμογή της διεθνώς προτιμώμενης μεθόδου των πολλαπλών εγγραφών (multiple records ή capture-recapture), στα ετήσια δεδομένα του Δείκτη Αίτησης Θεραπείας. Σε αυτή τη μεθοδολογία η προσαρμογή ενός κατάλληλου στατιστικού μοντέλου στις εγγραφές χρηστών από τρεις πηγές πληροφόρησης (ΚΕΘΕΑ, «18 ΑΝΩ», λοιπό δίκτυο) επιτρέπει την εκτίμηση του μεγέθους του «κρυμμένου πληθυσμού» των χρηστών που δεν παρουσιάστηκαν σε καμία θεραπευτική

υπηρεσία κατά τη διάρκεια του έτους (ΕΚΤΕΠΝ, 2016). Σύμφωνα με αυτή τη διαδικασία, ο χρήστης υψηλού κινδύνου ορίζεται ως εκείνος που κάποια στιγμή θα ζητήσει τη βοήθεια μιας θεραπευτικής υπηρεσίας για τη χρήση ηρωίνης με την Αίτηση Θεραπείας. Ο Δείκτης Αίτησης Θεραπείας (ΔΑΘ) καταγράφει τον αριθμό, τα κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της χρήσης των ατόμων που απευθύνονται στα προγράμματα θεραπείας ή μείωσης της βλάβης της χώρας για βοήθεια σε σχέση με προβλήματα από τη χρήση ουσιών και αποτελεί έναν από τους πέντε επιδημιολογικούς δείκτες που εφαρμόζει το ΕΚΤΕΠΝ από το 1994 προκειμένου να αποτυπώσει την κατάσταση του φαινομένου των ναρκωτικών στην Ελλάδα. Η εφαρμογή του βασίζεται στο Ευρωπαϊκό Πρωτόκολλο (Standard Protocol v.3.0) του Ευρωπαϊκού Παρατηρητηρίου.

Ο ΔΑΘ προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες για την πορεία του φαινομένου της εξάρτησης στη χώρα, το προφίλ των εξαρτημένων ατόμων, τις μεταβολές στα πρότυπα χρήσης ουσιών (π.χ. ενέσιμης χρήσης) και τους κινδύνους που συνδέονται με αυτά (π.χ. μολυσματικές ασθένειες). Επιπλέον, προσφέρει έμμεση πληροφόρηση για τον ρυθμό εμφάνισης νέων περιπτώσεων εξαρτημένων χρηστών (επίπτωση).

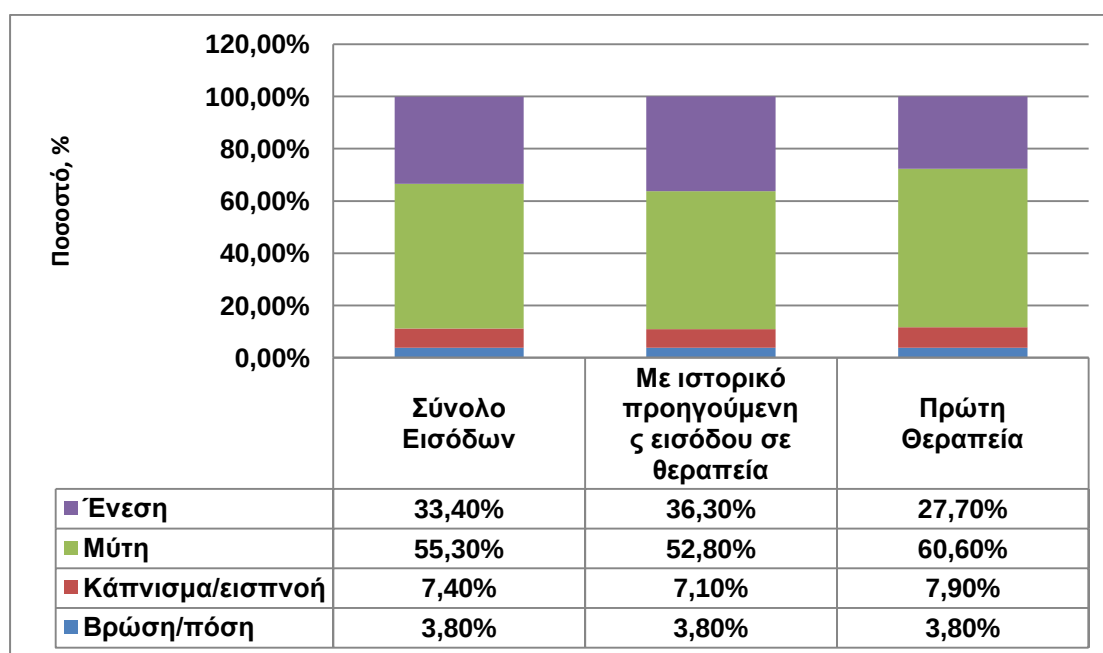
Για το έτος 2014, η εκτίμηση του συνολικού αριθμού χρηστών υψηλού κινδύνου ηλικίας 15-64 ετών με κύρια ουσία τα οπιοειδή είναι 17245 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 15098 – 19781. Η εκτίμηση αυτή δεν διαφέρει σημαντικά από την αντίστοιχη εκτίμηση για το 2013 (17415 με 95% δ.ε. από 15316 έως 19883), δίνοντας ενδείξεις ότι δεν συνεχίζεται η μείωση που παρατηρήθηκε στις εκτιμήσεις των τελευταίων ετών (ΕΚΤΕΠΝ, 2016).

Η συνολική εκτίμηση του αριθμού των χρηστών που κάνουν ενέσιμη χρήση κατά τον τελευταίο μήνα του 2014 είναι 5120 άτομα (95% δ.ε. 4209 – 6303), η οποία επίσης φαίνεται να παραμένει στα ίδια επίπεδα με την αντίστοιχη της προηγούμενης χρονιάς (5284, 95% δ.ε. 4451 – 6338) (ΕΚΤΕΠΝ, 2016).

Το 2014 στην Ελλάδα η χρήση της κύριας ουσίας ενδορινικώς (λήψη από τη μύτη) αποτέλεσε τον συχνότερα αναφερόμενο τρόπο χρήσης από τα άτομα που εισήλθαν στη θεραπεία για προβλήματα από τη χρήση ουσιών (41,1%). Το κάπνισμα / εισπνοή από το στόμα αναφέρθηκε από το 29,3% και την ενέσιμη χρήση από 24,1%.

Η ενδορινική χρήση αποτέλεσε τον συχνότερα αναφερόμενο τρόπο χρήσης για τους χρήστες οπιοειδών (55,3%) και κοκαΐνης (53,4%) (ΕΚΤΕΠΝ, 2016). Η ενέσιμη χρήση αναφέρθηκε από το 33,4% των χρηστών οπιοειδών και από το 14,7% των χρηστών κοκαΐνης. Το κάπνισμα/εισπνοή από το στόμα αναφέρθηκε από το σύνολο των χρηστών κάνναβης, από το 31,5% των χρηστών κοκαΐνης και από το 7,4% των χρηστών οπιοειδών.

Ειδικά στους χρήστες οπιοειδών, τα άτομα με ιστορικό προηγούμενης θεραπείας ανέφεραν το 2014 ενέσιμη χρήση σε υψηλότερα ποσοστά συγκριτικά με τις περιπτώσεις πρώτης θεραπείας (οι τελευταίοι ανέφεραν σε υψηλότερο ποσοστό ενδορινική χρήση της κύριας ουσίας) (βλέπε εικόνα 5.1). Επομένως το ιστορικό προηγούμενης θεραπείας φαίνεται να είναι ένας προγνωστικός παράγοντας ως προς την κατάληξη στην ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών.



Εικόνα 5.1: Συνήθης τρόπος χρήσης στα άτομα που εισήλθαν σε θεραπεία για προβλήματα από τη χρήση οπιοειδών το 2014, στο σύνολο και ανάλογα με το εάν αφορούν περιπτώσεις με ιστορικό προηγούμενης εισόδου σε θεραπεία ή πρώτη θεραπεία (%)

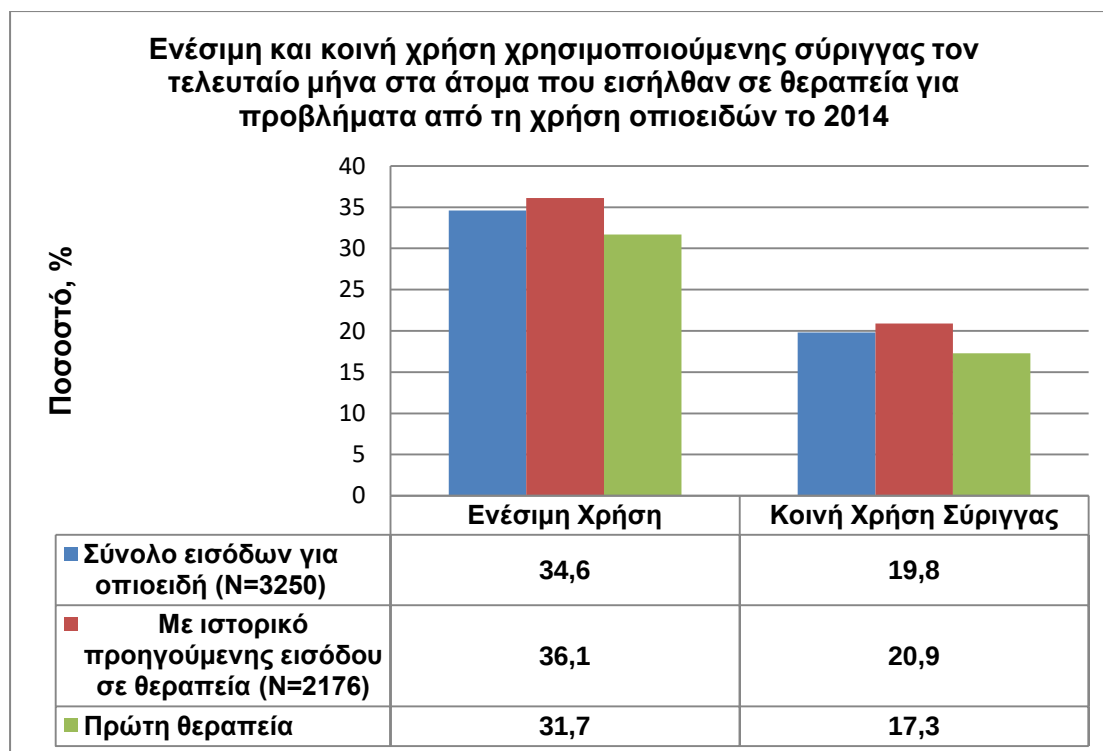
Πηγή: ΕΚΤΕΠΝ, 2016 – (προσαρμοσμένη από την συγγραφέα)

Διαχρονικά, στους χρήστες οπιοειδών, το 2014 η ενδορινική χρήση της ουσίας συνεχίστηκε με αυξανόμενη τάση και ταυτόχρονα συνεχίστηκε η μειούμενη τάση της ενέσιμης χρήσης, η οποία είχε αρχίσει να διαγράφεται μετά το 2011. Αν και τα ποσοστά βασίζονται σε χαμηλό αριθμό παρατηρήσεων, το 2014 αυξήθηκε περαιτέρω το ποσοστό των χρηστών οπιοειδών που ανέφεραν

βρώση / πόση ως τον συνηθέστερο τρόπο χρήσης. Στους χρήστες κοκαΐνης παρατηρείται αύξηση της ενδορινικής χρήσης της ουσίας και ταυτόχρονα μείωση της ενέσιμης χρήσης το 2014 συγκριτικά με το 2013, αλλά εάν το παραπάνω εύρημα αποτελεί μια γενικότερη αλλαγή στα πρότυπα χρήσης δεν έχει επιβεβαιωθεί ακόμα και αναμένεται να επιβεβαιωθεί από τα στοιχεία του επόμενου έτους (ΕΚΤΕΠΝ, 2016).

Το 2014, σχεδόν δύο στα 3 άτομα που εισήλθαν στη θεραπεία για προβλήματα από τη χρήση ουσιών (63,2%) ανέφεραν ενέσιμη χρήση έστω και μία φορά σε όλη τη ζωή, και από αυτούς, λιγότεροι από τους μισούς (25,5%) ανέφεραν ενέσιμη χρήση κατά τη διάρκεια των 30 τελευταίων ημερών πριν από την είσοδό τους στη θεραπεία. Μεταξύ των χρηστών οπιοειδών, ενέσιμη χρήση ανέφεραν οι τέσσερις στους πέντε (81,0%)· από αυτούς πάλι λιγότεροι από τους μισούς (34,6%) ανέφεραν ενέσιμη χρήση τον τελευταίο μήνα – υψηλότερο ποσοστό στα άτομα με ιστορικό προηγούμενης θεραπείας συγκριτικά με τις περιπτώσεις πρώτης θεραπείας. Μεταξύ των χρηστών κοκαΐνης, ενέσιμη χρήση της ουσίας ανέφερε το 2014 ένας στους τρεις (33,8%), με σχεδόν το 1/3 αυτών (13,4%) να αναφέρουν ενέσιμη χρήση τον τελευταίο μήνα — χαμηλότερο ποσοστό στις περιπτώσεις πρώτης θεραπείας (6,4%).

Κοινή χρήση σύριγγας έστω και μία φορά σε όλη τη ζωή αναφέρθηκε το 2014 από το 53,9% των ενέσιμων χρηστών – με το 1/5 αυτών (20,3%) να αναφέρουν κοινή χρήση στη διάρκεια των 30 τελευταίων ημερών (ΕΚΤΕΠΝ, 2016). Ειδικότερα, μεταξύ των ενέσιμων χρηστών οπιοειδών, κοινή χρήση σύριγγας έστω και μία φορά σε όλη τη ζωή ανέφεραν το 2014 το 53,7%, με το 1/5 αυτών (19,8%) να αναφέρουν κοινή χρήση τον τελευταίο μήνα (παρόμοιο ποσοστό στις νέες αιτήσεις) (βλέπε Εικόνα 5.2). Μεταξύ των ενέσιμων χρηστών κοκαΐνης, κοινή χρήση σύριγγας ανέφερε το 2014 ένας στους δύο (51,3%), με τους μισούς εξ αυτών να αναφέρουν κοινή χρήση κατά τον τελευταίο μήνα (25,8%) — όλοι με ιστορικό προηγούμενης εισόδου σε θεραπεία (ΕΚΤΕΠΝ, 2016).



Εικόνα 5.2: Ενέσιμη χρήση και κοινή χρήση χρησιμοποιούμενης σύριγγας τον τελευταίο μήνα στα άτομα που εισήλθαν σε θεραπεία για προβλήματα από τη χρήσης οπιοειδών το 2014, στο σύνολο και ανάλογα με το εάν αφορούν περιπτώσεις με ιστορικό προηγούμενης εισόδου σε θεραπεία ή πρώτη θεραπεία (%)

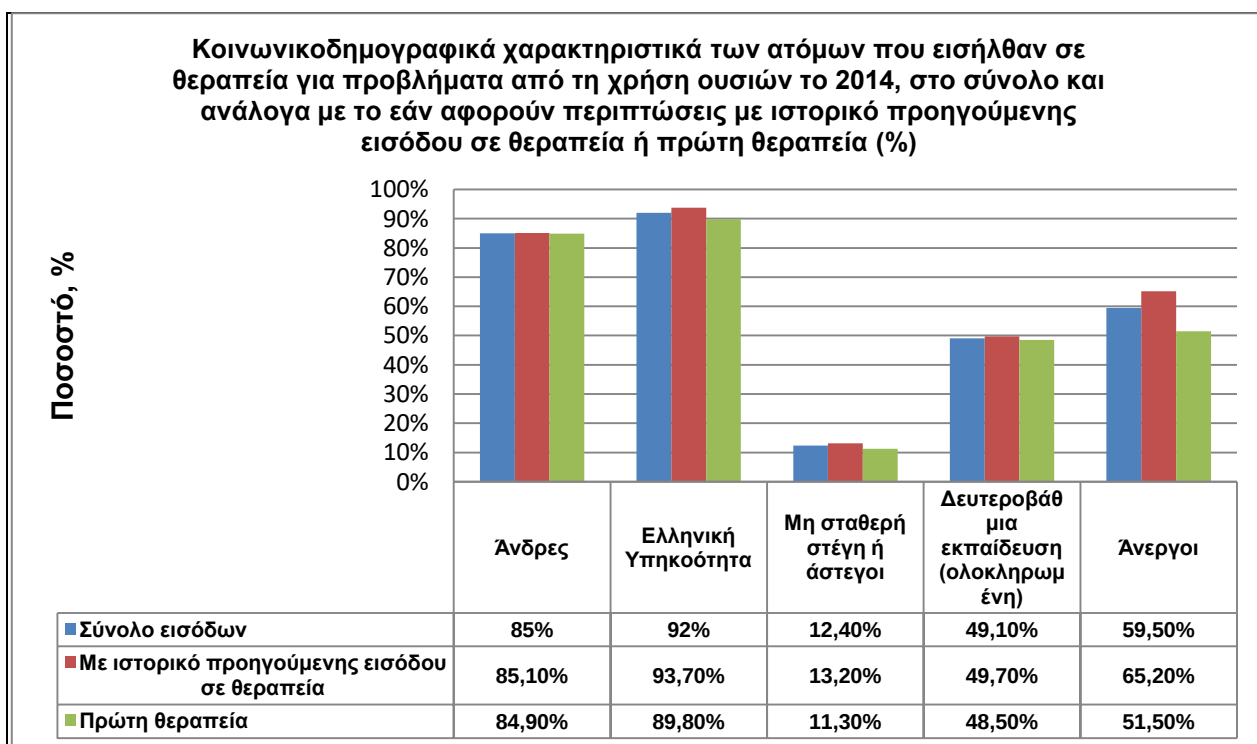
Πηγή: ΕΚΤΕΠΝ, 2016 – (προσαρμοσμένη από την συγγραφέα)

1: Μεταξύ των ατόμων που ανέφεραν ενέσιμη χρήση ≥ 1 φορά σε όλη τη ζωή (N=2936). 2: Μεταξύ των ατόμων που ανέφεραν κοινή χρήση σύριγγας ≥ 1 φορά σε όλη τη ζωή (N=1553)

Το 2014 ανακόπηκε η τάση μείωσης στον αριθμό και το ποσοστό των ατόμων που αναφέρουν ενέσιμη χρήση και κοινή χρήση συρίγγων τον τελευταίο μήνα, η οποία είχε αρχίσει να διαφαίνεται τα τελευταία χρόνια. Η ανακοπή της μείωσης ενδέχεται να συνδέεται με την ανακοπή της αντίστοιχης μείωσης στον αριθμό των εισαγωγών στο πρόγραμμα υποκατάστασης που είχε παρατηρηθεί το 2013 – πληθυσμός ο οποίος προσδιορίζεται για την υψηλότερη επικράτηση συμπεριφορών υψηλότερου κινδύνου (ΕΚΤΕΠΝ, 2016). Ιδιαίτερα σε ό,τι αφορά την κοινή χρήση συρίγγων, η πιθανή επίδραση του περιορισμού της κάλυψης των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης που καταγράφηκε το 2014 δεν θα πρέπει να αποκλεισθεί (ΕΚΤΕΠΝ, 2016).

Το προφίλ των ατόμων που εισήλθαν σε θεραπεία για προβλήματα από τη χρήση ουσιών στην Ελλάδα γενικά (όχι μόνο χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών) το 2014 ήταν (ΕΚΤΕΠΝ, 2016) (βλέπε Εικόνα 5.4): α) άνδρες σε ποσοστό 85,0%, χωρίς η διαφορά στα φύλα να αλλάζει στις περιπτώσεις πρώτης θεραπείας, β) με μέση ηλικία τα 33,1 έτη (31,7 έτη στις περιπτώσεις

πρώτης θεραπείας), και ενάμισι έτος μεγαλύτερη στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες (33,4 και 31,2 έτη, αντίστοιχα), γ) κυρίως νεαροί ενήλικες (ηλικίας 25-34 ετών, 41,6%) ή ηλικίας 35-64 ετών (40,7%), δ) αλλοδαποί σε ποσοστό 8,0%, ε) με σταθερή στέγη (87,5%), μη-σταθερή στέγη ή αστεγία ανέφερε ένας στους οκτώ (12,4%), στ) περισσότεροι από τους μισούς (57,4%) ζούσαν με τους γονείς τους, σχεδόν ένας στους έξι (14,8%) ζούσε μόνος και σε ανάλογο ποσοστό (15,5%) συζούσαν με σύντροφο (με ή χωρίς παιδιά), ενώ ένας στους έντεκα (9,0%) ζούσε με παιδιά, ζ) άνεργοι σε ποσοστό 59,5%, σημαντικά λιγότεροι (51,5%) στις περιπτώσεις πρώτης θεραπείας, η) ένας στους έξι (17,0%) ανέφερε σταθερή εργασία, ενώ σχεδόν ένας στους τέσσερις (23,5%) απασχολούνταν περιστασιακά, θ) με ολοκληρωμένη τη Δευτεροβάθμια Εκπαίδευση σε ποσοστό 49,1%.



Εικόνα 5.4: Κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά των ατόμων που εισήλθαν σε θεραπεία για προβλήματα από τη χρήση ουσιών το 2014, στο σύνολο και ανάλογα με το εάν αφορούν περιπτώσεις με ιστορικό προηγούμενης εισόδου σε θεραπεία ή πρώτη θεραπεία (%)

Πηγή: ΕΚΤΕΠΝ, 2016 – (προσαρμοσμένη από την συγγραφέα)

Διαχρονικά (βλέπε Εικόνα 5.4) (ΕΚΤΕΠΝ, 2016): α) οι άνδρες –με ποσοστά άνω του 83%– επικρατούν σταθερά μεταξύ των ατόμων που εισέρχονται στη θεραπεία για προβλήματα από τη χρήση ουσιών, β) αυξάνεται η μέση ηλικία των χρηστών, με το ποσοστό της ηλικιακής ομάδας των 35 ετών και άνω να

αυξάνεται σταθερά σε σχέση με τις υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες γ) η μειούμενη τάση που είχε παρατηρηθεί στο ποσοστό των χρηστών που ανέφεραν ότι ζουν με τους γονείς τους ανακόπηκε μετά το 2009, οπότε και σταθεροποιήθηκε σε ποσοστό περίπου 58% δ) αυξάνεται σταθερά το ποσοστό των χρηστών που δηλώνουν μη-σταθερή στέγη ή αστεγία ε) στη συντριπτική τους πλειονότητα (άνω του 90%) οι χρήστες που εισέρχονται σε θεραπεία είναι Έλληνες, αλλά παρατηρείται μικρή αλλά σταθερή αύξηση του ποσοστού των αλλοδαπών στ) διαχρονικά βελτιώνεται το εκπαιδευτικό επίπεδο των ατόμων που αιτούνται θεραπεία ζ) η αυξητική τάση που είχε παρατηρηθεί έως και το 2011 στο ποσοστό των χρηστών που ανέφεραν ότι είναι άνεργοι ανακόπηκε το 2012, οπότε και άρχισε να παρουσιάζει τάσεις μείωσης.

Το 2014 το ποσοστό των χρηστών ενέσιμων ουσιών στους οποίους διαγνώστηκαν αντισώματα έναντι του HCV (anti-HCV θετικό) κυμάνθηκε μεταξύ 66,7% και 73,5%, ανάλογα με την πηγή των στοιχείων.

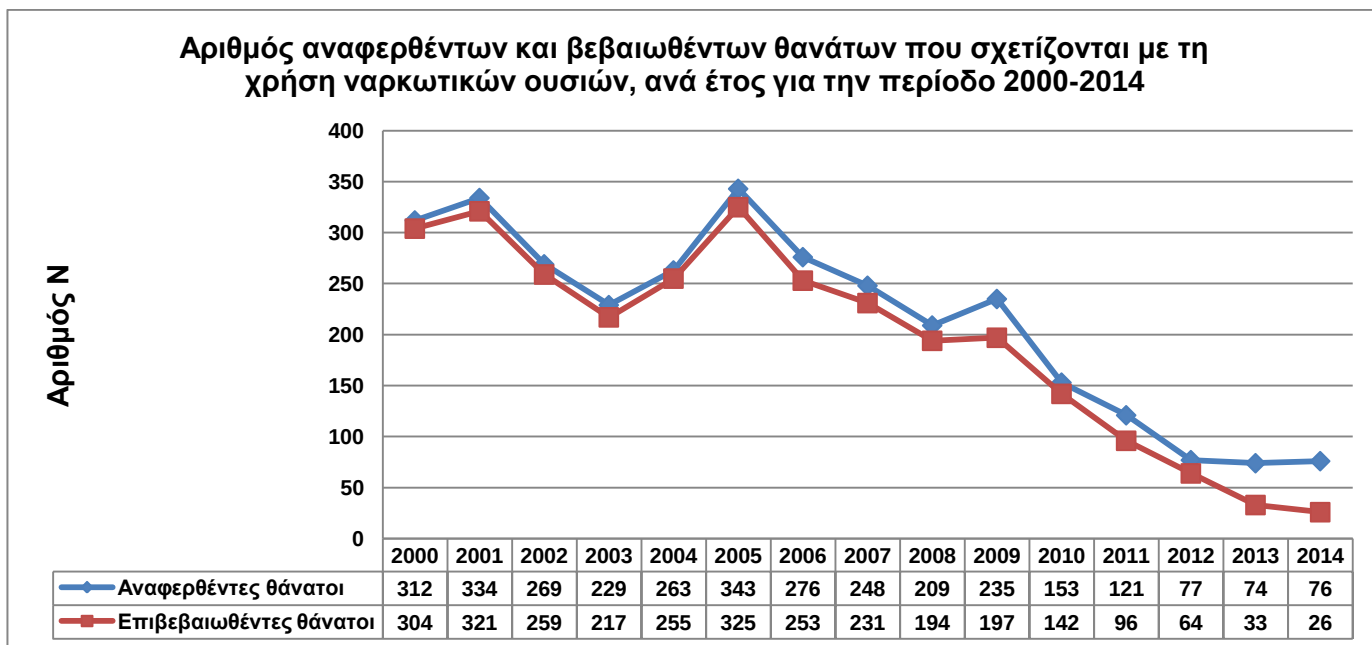
Ειδικότερα η HCV λοίμωξη ήταν υψηλότερη: α) στο δείγμα που περιλαμβάνει το πρόγραμμα υποκατάστασης, γεγονός που συνδέεται με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ατόμων που εντάσσονται στο πρόγραμμα (για παράδειγμα μεγαλύτερη ηλικία και μακρύτερο ιστορικό ενέσιμης χρήσης), β) στην περιοχή της Αττικής έναντι των λοιπών περιοχών, ανεξαρτήτως προγράμματος, και γ) στους χρήστες ενέσιμων ουσιών ηλικίας 25 ετών και άνω, στους χρήστες με ιστορικό ενέσιμης χρήσης 2 ετών και άνω, και –μόνο για την περιοχή της Αττικής– στους χρήστες που δεν είχαν ενταχθεί σε θεραπεία ποτέ στο παρελθόν.

Την περίοδο 2002-2014 παρατηρείται γραμμική τάση αύξησης του ποσοστού των χρηστών ενέσιμων ουσιών με HCV λοίμωξη, με την τάση αυτή να χαρακτηρίζει τόσο το πρόγραμμα υποκατάστασης όσο και τα στεγνά θεραπευτικά προγράμματα (βλέπε Εικόνα 3.6).

Σύμφωνα με την δεκαετή επιδημιολογική μελέτη που διεξήχθη στην Ελλάδα (1997-2007), ανάμεσα σε ενεργούς χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών του OKANA, από τους 2668 ενεργούς ΧΕΝ, οι 1927 (72,23%) ήταν anti – HCV θετικοί (Elefsiniotis et al., 2012).

5.4.Θάνατοι από χρήση ναρκωτικών ουσιών στην Ελλάδα

Σχετικά με τους θανάτους από τη χρήση ναρκωτικών ουσιών στην Ελλάδα, σύμφωνα με τα στοιχεία του Τμήματος Ναρκωτικών της Διεύθυνσης Δημόσιας Ασφάλειας Ελληνικής Αστυνομίας, το 2014 αναφέρθηκαν 76 θάνατοι σχετιζόμενοι με τη χρήση ουσιών. Από αυτούς – έως και τις 31 Οκτωβρίου 2015 – είχαν επιβεβαιωθεί με τις απαραίτητες τοξικολογικές αναλύσεις οι 26 (34,2%) (βλέπε Εικόνα 5.5). Ο αριθμός των θανάτων που συνδέονται με τη χρήση ουσιών που καταγράφηκε το 2014 επιβεβαιώνει την ανακοπή του ρυθμού μείωσης του αριθμού των θανάτων των προηγούμενων ετών, η οποία είχε παρατηρηθεί για πρώτη φορά το 2013 (βλέπε Εικόνα 5.5).



Εικόνα 5.5: Αριθμός αναφερθέντων και βεβαιωθέντων θανάτων που σχετίζονται με τη χρήση ναρκωτικών ουσιών, ανά έτος για την περίοδο 2000-2014

Πηγή: ΕΚΤΕΠΝ, 2016 – (προσαρμοσμένη από την συγγραφέα)

Αριθμός περιπτώσεων που ερευνώνται ανά έτος: 50 (2014), 41 (2013), 13 (2012), 25 (2011), 11 (2010), 38 (2009), 15 (2008) και 17 (2007)
Ελληνική Αστυνομία

Σύμφωνα με τα στοιχεία της Ελληνικής Αστυνομίας παρουσιάζονται τα κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά των βεβαιωθέντων θανάτων και τις σχετιζόμενες με τους θανάτους ουσίες. Οι θάνατοι για τους οποίους υπάρχουν στοιχεία για το 2014 (εκκρεμεί η επιβεβαίωση του 65,8% των αναφερθέντων θανάτων), αφορούν στην πλειονότητά τους (>84%) άνδρες χρήστες, ηλικίας άνω των 30 ετών, ελληνικής υπηκοότητας και ανέργους. Τα 3/4 των θανάτων (73,1%) συνδέονται με τη χρήση ηρωίνης/μορφίνης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο: ΙΟΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C ΚΑΙ ΓΟΝΟΤΥΠΙΚΗ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ

6. ΓΟΝΟΤΥΠΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ ΧΡΗΣΤΕΣ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΝ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ

6.1. Γονότυποι και υπότυποι HCV λοίμωξης παγκοσμίως

Η ικανότητα μετάλλαξης του ιού HCV οδήγησε στην ύπαρξη 11 διαφορετικών γενετικών παραλλαγών του. Αυτές οι παραλλαγές είναι γνωστές ως «γονότυποι» και αριθμούνται από 1 έως το 11. Οι διαφορετικοί γονότυποι συχνά, αλλά όχι αποκλειστικά, σχετίζονταν με γεωγραφική κατανομή σε διάφορα μέρη του κόσμου. Με τη μετανάστευση και τις μετακινήσεις των πληθυσμών και με την ευρεία εξάπλωση της χρήσης ναρκωτικών ουσιών αλλάζει η γεωγραφική κατανομή των γονοτύπων.

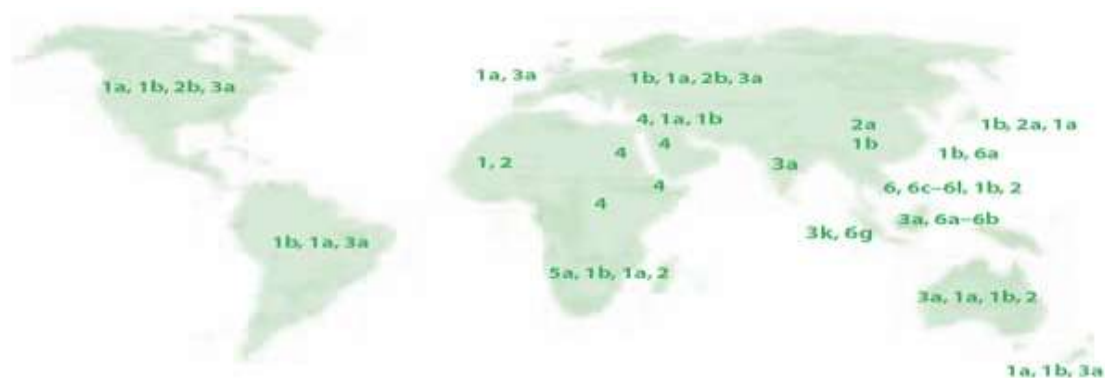
Κάθε γονότυπος περιέχει επίσης μια σειρά από μικρές παραλλαγές. Αυτές είναι γνωστές ως «υπότυποι». Αυτοί είναι αριθμημένοι ως a, b, c, d κ.λπ., σύμφωνα με τη σειρά ανακάλυψής τους. Ένα άτομο που πάσχει από χρόνια ηπατίτιδα C, θα φιλοξενεί στον οργανισμό του έναν ιικό πληθυσμό που αποτελείται από μια ποικιλία αυτών των μικρών γενετικών παραλλαγών. Αυτές ονομάζονται «παρόμοια γονιδιώματα» και αποτελούν ένα ακόμη πιο περίπλοκο πρόβλημα, το οποίο το ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να αντιμετωπίσει.

Οι γονότυποι 1, 2 και 3 έχουν παγκόσμια κατανομή. Οι υπότυποι 1a και 1b είναι οι πιο κοινοί και αντιπροσωπεύουν περίπου το 60% των λοιμώξεων παγκοσμίως. Επικρατούν στη Βόρεια Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική και στη Νότια και Ανατολική Ευρώπη και την Ιαπωνία. Ο γονότυπος 2 αντιπροσωπεύεται λιγότερο συχνά από τον τύπο 1. Ο γονότυπος 3 είναι ενδημικός στη νοτιο-ανατολική Ασία. Ο γονότυπος 4 βρίσκεται κυρίως στη Μέση Ανατολή, την Αίγυπτο, και την κεντρική Αφρική. Ο γονότυπος 5 εντοπίζεται σχεδόν αποκλειστικά στη Νότια Αφρική. Οι γονότυποι 6 -11 βρίσκονται στην Ασία.

Σύμφωνα με τη Ruta το 2015, αναφέρει ότι υπάρχουν 7 κύριες κατηγορίες γονοτύπων (με 30% - 35% διαφοροποίηση σε επίπεδο νουκλεοτιδίων), 67 υποτύποι (με μικρότερη από 15% διαφοροποίηση σε επίπεδο νουκλεοτιδίων) και 9 ανασυνδυασμένες μορφές (Smith et al., 2014; Gower et al., 2014). Ο κάθε γονότυπος παρουσιάζει διαφορετικό βαθμό ποικιλλότητας: 7 υποτύπους στο γονότυπο 1, 11 υποτύπους στο γονότυπο 2, 6 υποτύπους στο γονότυπο 3, 17 υποτύπους στο γονότυπο 4, 24 υποτύπους στο γονότυπο 6 και μόνο 1 υποτύπο στο γονότυπο 5 και 7 (Ruta & Cernescu, 2015). Αυτή η ετερογένεια του HCV με τους πολλούς γονοτύπους και υποτύπους έχει πολλαπλές συνέπειες: 1) επαναμολύνσεις με ένα διαφορετικό γονότυπο είναι πιθανές, 2) η εμφάνιση μεταλλάξεων στο ανοσοποιητικό, είναι υπεύθυνες για το υψηλό ποσοστό των χρόνιων λοιμώξεων, 3) η ανταπόκριση στην επιλεγμένη θεραπεία είναι γονότυπο και υποτύπο – εξαρτώμενη και 4) η ύπαρξη ανθεκτικών στελεχών του HCV, οδηγούν στην επιλογή θεραπειών συνδυασμού περισσότερων του ενός φαρμάκου ή και επιλογή νεότερων υψηλού κόστους αντιικών φαρμάκων (Ruta & Cernescu, 2015).

Σύμφωνα πάλι με τον Zein, ο οποίος αναφέρθηκε στην κλινική σημασία των διαφορετικών γονοτύπων του HCV, υπάρχουν τουλάχιστον 6 κύριες κατηγορίες γονοτύπων, οι οποίοι περιλαμβάνουν πολλαπλούς υποτύπους που έχουν ταυτοποιηθεί παγκοσμίως (Zein & Persing, 1996; Zein, 2000). Σημαντικές γεωγραφικές διαφορές φαίνεται να υπάρχουν στην κατανομή των γονοτύπων HCV (βλέπε Εικόνα 6.1, Εικόνα 6.2 και Πίνακα 6.1).

Αν και οι HCV γονότυποι φαίνεται να έχουν παγκόσμια κατανομή, η συχνότητα εμφάνισής τους σε σχέση με τη γεωγραφική κατανομή, ποικίλλει από τη μία γεωγραφική περιοχή στην άλλη (βλέπε Εικόνα 6.1).



Εικόνα 6.1: Η κατανομή των γονοτύπων του HCV παγκοσμίως
Πηγή: Australian Government Department Of Health, 2008



Εικόνα 6.2: Παγκόσμια γεωγραφική κατανομή γονοτύπων και υποτύπων της HCV λοίμωξης.

Πηγή: Zein, 2000

Others: Η τελευταία ομάδα δείχνει αταξινόμητες ακολουθίες

Area	The most prevalent genotype	Frequency of other genotypes	First author
North America	G1 (80%) 1a- the most common	G2 (11.1%) G3 (7.4%) G4 (1.2%)	Thomas <i>et al</i> ^[13] , 2012
Europe	G1 (60%) 1b- the most common	G3 (20%); G4 (18%)	Messina <i>et al</i> ^[43] , 2015
South-East Asia	G3 (65%)	G1 (25%) G1 prevails in China, G6 also reported	Mao <i>et al</i> ^[44] , 2014 Li <i>et al</i> ^[45] , 2015
Middle East and North Africa	G4 (70%)	G1, G2, G6	Ray <i>et al</i> ^[46] , 2000 Ramia <i>et al</i> ^[47] , 2012
Sub-Saharan and Central Africa	G4	G5 and G6, G1a, 1b, 2a, 2b	Papastergiou <i>et al</i> ^[48] , 2015
South Africa	G 5	G1, 2, 3, 4	Gedezha <i>et al</i> ^[49] , 2014
Asia Pacific and Latin America	G1a	G 1b, 2a, 2b	Messina <i>et al</i> ^[43] , 2015 Ohno <i>et al</i> ^[50] , 1997 Villar <i>et al</i> ^[51] , 2015

Πίνακας 6.1: Παγκόσμιος επιπολασμός των γονοτύπων της HCV λοίμωξης

Πηγή: Ruta *et al.*, 2015

Οι γονότυποι 1a και 1b είναι οι πιο συχνά εμφανιζόμενοι γονότυποι στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ) (Zein et al., 1996). Αυτοί οι υπότυποι κυριαρχούν επίσης και στην Ευρώπη (Dusheiko et al., 1994; McOmish et al., 1994; Noursbaum et al., 1995). Στην Ιαπωνία, ο υπότυπος 1b είναι υπεύθυνος για ποσοστό των λοιμώξεων από HCV >73% (Takada et al., 1993). Αν και οι υπότυποι 2a και 2b είναι σχετικά συχνοί στη Βόρεια Αμερική, την Ευρώπη και την Ιαπωνία, ο υπότυπος 2c συναντάται συχνά στη Βόρεια Ιταλία. Ο γονότυπος 3a είναι ιδιαίτερα κυρίαρχος ανάμεσα στους ΧΕΝ στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ (Pawlotsky et al., 1995). Ο γονότυπος 4 του HCV φαίνεται να κυριαρχεί στη Βόρεια Αφρική και τη Μέση Ανατολή (Abdulkarim et al., 1991; Chamberlain et al., 1997), οι γονότυποι 5 και 6 φαίνεται να περιορίζονται στη Νότια Αφρική και το Χονγκ Κονγκ, αντίστοιχα (Cha et al., 1992; Simmonds et al., 1993). Οι γονότυποι 7, 8 και 9 έχουν ταυτοποιηθεί μόνο σε ασθενείς στο Βιετνάμ (Tokita et al., 1994), ενώ οι γονότυποι 10 και 11 έχουν ταυτοποιηθεί σε ασθενείς στην Ινδονησία (Tokita et al., 1996). Υπήρξε διαφωνία σχετικά με τον αριθμό των γονοτύπων στους οποίους θα απομονωθεί ο HCV και θα κατηγοριοποιηθεί. Οι ερευνητές προτείνουν ότι οι γονότυποι 7 έως 11 θα πρέπει να θεωρούνται ως παραλλάγες του ίδιου γονοτύπου και να κατατάσσονται σε ένα μόνο γονότυπο, τον γονότυπο 6 (Mellor et al., 1996; Simmonds et al., 1996; de Lamballerie et al., 1997; Tokita et al., 1998).

Η γεωγραφική κατανομή και η ποικιλοότητα των HCV γονοτύπων μπορεί να παρέχει ενδείξεις και δεδομένα για την ιστορική προέλευση του HCV (Smith et al., 1997). Η παρουσία πολλών υποτύπων κάθε HCV γονοτύπου σε μερικές περιοχές του κόσμου, όπως η Αφρική και η Νοτιοανατολική Ασία, μπορεί να υποδηλώνει ότι ο HCV είναι ενδημικός στη συγκεκριμένη περιοχή για μεγάλο χρονικό διάστημα. Αντίθετα, η περιορισμένη διαφορετικότητα των υποτύπων που παρατηρείται στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη θα μπορούσε να συσχετιστεί με την πρόσφατη εισροή αυτών των ιών από περιοχές με ενδημική μετάδοση της μόλυνσης από τον HCV.

Η γνώση του γονοτύπου του ιού της ηπατίτιδας C είναι πολύ σημαντική γιατί επηρεάζει τόσο την επιλογή της θεραπείας όσο και την ανταπόκριση σε αυτή.

6.2. Η κατανομή των γονοτύπων του HCV στο γενικό πληθυσμό

Οι γονότυποι και οι υπότυποι της HCV λοίμωξης παρουσιάζουν μια ξεχωριστή και ιδιαίτερη γεωγραφική κατανομή, όπως απεικονίζεται στους Πίνακες 6.1 (παγκοσμίως) (Ruta et al, 2015) και 6.2 (σε χώρες της Ευρώπης) (Ruta et al., 2015).

European regions	The most prevalent genotype	Other genotypes	Comments	First author
Northern Europe	1a	1b, 2, 4	G1a frequent among PWID	Bruggmann <i>et al</i> ^[52] , 2014
Western Europe	1b	3a (France) 4a (United Kingdom, The Netherlands, Germany)	G1b-common in older age groups	Messina <i>et al</i> ^[43] , 2015 Payan <i>et al</i> ^[53] , 2005
Southern Europe	1b	2a, 2b, 2c, 4	G4 is becoming more frequent	Gower <i>et al</i> ^[10] , 2014 Cifuentes <i>et al</i> ^[54] , 2015
Eastern Europe	1a	1b, 2, 3, 4	Non G1 genotypes reported in migrants	Cornberg <i>et al</i> ^[16] , 2011 Messina <i>et al</i> ^[43] , 2015

Πίνακας 6.2: Ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης στις Ευρωπαϊκές χώρες
Πηγή: Ruta et al., 2015

Η γνώση της κατανομής των γονοτύπων καθορίζει την επιλογή του θεραπευτικού σχήματος, τη διάρκειά του, την ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή, ενώ η εξελικτική διαδικασία της ίνωσης διαφέρει ανάμεσα στους γονοτύπους (Thein et al., 2008; Rueger et al., 2015; Hepatitis C guidance, 2015; EASL, 2015). Επιπρόσθετα, οι διάφοροι γονότυποι φαίνεται να αποτελούν ένα δυνατό εργαλείο για τη μελέτη των επιδημικών εξάρσεων και για την κατανόηση της επιδημιολογίας της HCV λοίμωξης (Montalto et al., 2002; Cantaloube et al., 2006).

Στον γενικό πληθυσμό, ο γονότυπος 1 ευθύνεται για το 46% των λοιμώξεων HCV ανάμεσα στους ενήλικες, ακολουθεί ο γονότυπος 3 (22%), ο γονότυπος

2 (13%), ο γονότυπος 4 (13%), ο γονότυπος 6 (2%), και ο γονότυπος 5 (1%), όπως διαπιστώνεται στη συστηματική ανασκόπηση του Gower et al (Gower et al., 2014).

Ο γονότυπος 1 είναι ο πιο διαδεδομένος και κυρίαρχος γονότυπος παγκοσμίως. Ο γονότυπος 1a επικρατεί στη Βόρεια Αμερική, την Ιαπωνία και τη Βόρεια Ευρώπη, ενώ ο υπότυπος 1b είναι κυρίαρχος στη Νότια Ευρώπη και την Ιαπωνία και παρουσιάζει υψηλή συχνότητα εμφάνισης στη Βόρεια Αφρική (Ohno et al., 1997; Pybus & Barnes, 2015).

Αναφορικά με το γονότυπο 2, αυτός ανευρίσκεται στη Βόρεια Αμερική, την Ιαπωνία, τη Δυτική Αφρική (Candotti et al., 2003) και την Ευρώπη [για παράδειγμα 2a/c έχει απομονωθεί στη Βόρεια Ιταλία (Osella et al., 2001) και γονότυπος 2c έχει απομονωθεί στη Νότια Ιταλία (Ansaldi et al., 2005)]. Οι γονότυποι 2a και 1b αναγνωρίζονται ως οι κύριοι γονότυποι που κυκλοφορούν ανάμεσα στους πρώην αιμοδότες από αγροτικές περιοχές της Κίνας (Yin et al. 2015).

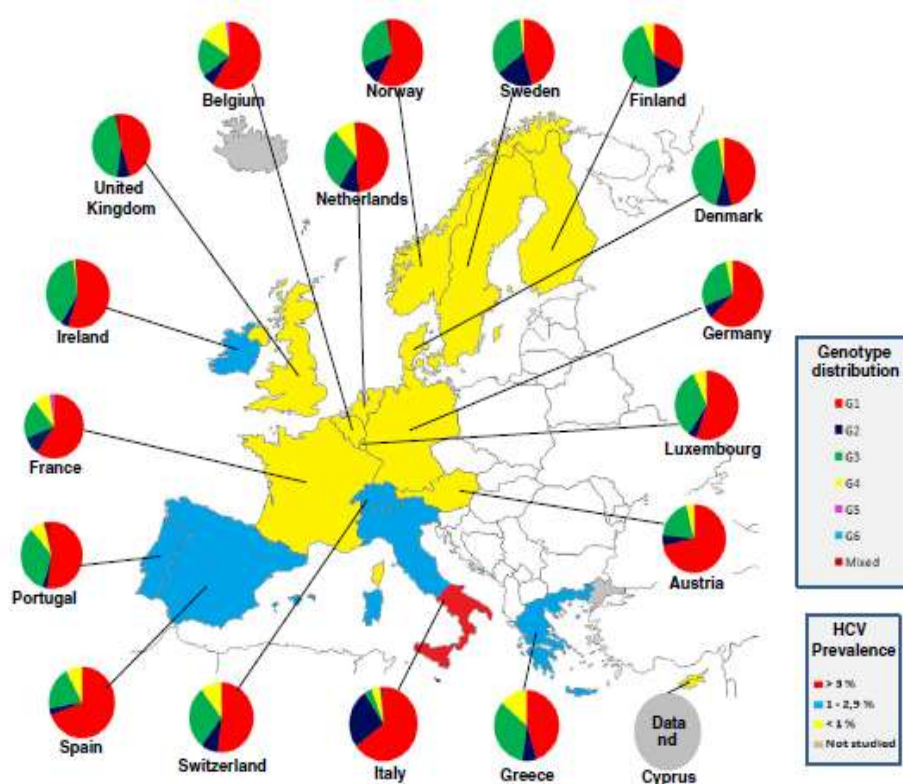
Ο HCV υπότυπος 3a ενδημεί στην περιοχή της Νοτιοανατολικής Ασίας, αλλά εξαπλώνεται στους ΧΕΝ στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη, με τη Γερμανία, τη Γαλλία, την Ιταλία και την Πορτογαλία να αναφέρουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης των γονοτύπων 1a και 3a (Strofollini et al. 1997; Morice et al. 2006; Sereno, Perinelli & Laghi, 2009; Calado et al. 2011;). Αναφορά για μικτές λοιμώξεις από τον HCV έχουν αναφερθεί στην Ιταλία (1b/3a), στη Γερμανία (2a/3b), και στη Σουηδία (1a/1b) (Gower et al., 2014).

Ο γονότυπος 4 κυριαρχεί στη Μέση Ανατολή και την Αφρική. Ο γονότυπος 4 είναι υπεύθυνος για το 90% των νοσοκομειακών μεταδιδόμενων HCV λοιμώξεων στην Αίγυπτο (Kamal et al., 2012; Mohamoud et al., 2013) (η χώρα με το υψηλότερο ποσοστό λοιμώξεων από τον HCV σε όλο τον κόσμο που σχετίζεται με την διενέργεια παρεντερικών θεραπειών για την αντιμετώπιση της σχιστοσωμίας) και με το υψηλότερο ποσοστό λοιμώξεων στη Λαϊκή Δημοκρατία του Κονγκό, στην Κεντρική Αφρικανική Δημοκρατία, στη Λιβερία, την Ουγκάντα, τη Ρουάντα και τη Γκαμπόν (Xu et al., 1994; Kamal & Nasser, 2008). Οι μολύνσεις με το γονότυπο 4 αναφέρονται με ολόένα και αυξανόμενη συχνότητα στους ΧΕΝ στην Ευρώπη.

Οι γονότυποι 5, 6 και 7 εμφανίζουν περιορισμένη κατανομή. Η υψηλότερη επικράτηση των γονοτύπων 5 και 6 αναφέρεται στη Νότια Αφρική (Gedezha

et al., 2014) και στην Ασία (Thong et al., 2014), αντίστοιχα, ενώ ο γονότυπος 7 απομονώθηκε από μία μετανάστη από το Κονγκό (Myrphy et al., 2007). Λοιμώσεις από τον HCV από ένα σύμπλεγμα του γονοτύπου 5a αναφέρθηκε πρόσφατα στη Ρόδο, νήσος της Ελλάδας (Karapatanis et al., 2012).

Στην μελέτη των Petruzzello et al., 2016, η συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας από το 2000-2015 χρησιμοποιήθηκε για να συγκεντρωθούν ανά χώρα ειδικά δεδομένα του επιπολασμού της HCV λοίμωξης, του αριθμού των διαγνωσμένων ατόμων και της γονοτυπικής κατανομής 33 Ευρωπαϊκών Χωρών (περίπου το 80% του πληθυσμού της Ευρώπης), ομαδοποιημένων σε 3 γεωγραφικές περιοχές (Ανατολική, Δυτική και Κεντρική Ευρώπη), όπως ορίζεται από το Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors, 2010 (GBD) study (βλ. Εικόνα 6.3).



Εικόνα 6.3: Γονοτυπική κατανομή στη Δυτική Ευρώπη.
Πηγή: Petruzzello et al., 2016

Οι χώρες που μελετήθηκαν στον τομέα αυτό ήταν η Αυστρία, το Βέλγιο, η Κύπρος, η Δανία, η Φινλανδία, η Γαλλία, η Γερμανία, η Ελλάδα, η Ισλανδία, η Ιρλανδία, η Ιταλία, το Λουξεμβούργο, οι Κάτω Χώρες, η Νορβηγία, η Πορτογαλία, η Ισπανία, η Σουηδία, το Ηνωμένο Βασίλειο. Ο επιπολασμός του

HCV στο γενικό πληθυσμό της Δυτικής Ευρώπης είναι 0,9%, που κυμαίνεται μεταξύ 2,0% στην Ιταλία και την Πορτογαλία, 0,2% στην Ολλανδία, με έναν υπολογιζόμενο ποσοστό ιαιμίας 71,0% (βλ. Πίνακα 6.3).

Πίνακας 6.3: Επιπολασμός HCV λοίμωξης/μολυσμένου πληθυσμού στη Δυτική Ευρώπη (προσαρμοσμένο για τον ενήλικο πληθυσμό)				
Χώρα	Αριθμός μελετών	Anti-HCV επιπολασμός (%)	Anti-HCV με λοίμωξη (χιλιάδες)	Ποσοστό Ιαιμίας (%)
Δυτική Ευρώπη	478	0,9	3339	71,0
Αυστρία	26	0,5	36	73,4
Βέλγιο	15	0,9	86	80,0
Κύπρος	2	0,6	5	,71,4
Δανία	8	0,7	33	62,2
Φινλανδία	4	0,7	31	-
Γαλλία	104	0,6	197	65,0
Γερμανία	56	0,6	401	66,7
Ελλάδα	25	1,9	178	-
Ιρλανδία	7	1,1	40	75,0
Ιταλία	124	2,0	1048	73,3
Λουξεμβούργο	1	0,9	4	-
Ολλανδία	1	0,2	31	-
Νορβηγία	5	0,7	29	79,5
Πορτογαλία	4	1,8	164	-
Ισπανία	51	1,7	688	68,6
Σουηδία	18	0,7	53	77,0
Ελβετία	12	1,5	105	-
Ηνωμένο Βασίλειο	15	0,,6	210	68,5

Πηγή: Petruzzello et al., 2016 –(μεταφρασμένος και προσαρμοσμένος από την συγγραφέα)

Δεν υπάρχουν αντιπροσωπευτικά δεδομένα σχετικά με τον επιπολασμό του HCV από δημοσιευμένες μελέτες για την Ισλανδία. Οι κυρίαρχοι γονότυποι είναι ο G1 (55,1%), ακολουθούμενος από G3 (29,0%), G2 (8,9%) και G4 (5,8%), ενώ μόνο μικρά ποσοστά G5, G6 και μικτών γονοτύπων παρατηρήθηκαν στην Αυστρία, στην Ισπανία, στη Γερμανία και στην Ιταλία (βλ. Εικόνα 6.3). Ο γονότυπος 1 υπερβαίνει το 60% όλων των γονοτύπων που βρέθηκαν. Ένα σημαντικό ποσοστό του G3 περιγράφηκε σε μερικές χώρες της Βόρειας Ευρώπης, όπως η Φινλανδία (46,0%), Ηνωμένο Βασίλειο (43,8%), Δανία (43,0%), Ενώ μόνο η Ιταλία παρουσιάζει σημαντικό ποσοστό του G2 (26,0%). Δεν διατίθενται δεδομένα διανομής γονοτύπων από την Κύπρο.

Στον Πίνακα 6.4 παρουσιάζονται τα ευρήματα της μελέτης των PetruzzIELlo et al., 2016 και για όλο τον ευρωπαϊκό πληθυσμό.

Πίνακας 6.4: Επιπολασμός των HCV γονοτύπων στην Ευρώπη							
Γεωγραφικές Περιοχές	G1(%)	G2(%)	G3(%)	G4(%)	G5(%)	G6(%)	Μικτοί
Κεντρική Ευρώπη	70	3,2	21	4,9	-	0,1	0,8
Ανατολική Ευρώπη	68,1	4,3	26,6	0,5	-	-	0,5
Δυτική Ευρώπη	55,1	8,9	29	5,8	0,2	0,1	0,8
Συνολικά στην Ευρώπη	64,4	5,5	25,5	3,7	0,1	0,1	0,7

Πηγή: PetruzzIELlo et al., 2016 – (Μεταφρασμένος και προσαρμοσμένος από την συγγραφέα)

Σύμφωνα με την ίδια μελέτη - PetruzzIELlo et al., 2016 – ο εκτιμώμενος επιπολασμός HCV λοιμώξεων στην Ευρώπη είναι 1,7%, παρουσιάζοντας μείωση από ό, τι είχε αναφερθεί σε προηγούμενες μελέτες (- 0,6%) και καταγράφονται πάνω από 13 εκατομμύρια λοιμώξεις. Ο χαμηλότερος επιπολασμός (0,9%) αναφέρεται από τη Δυτική Ευρώπη (εκτός από μερικές αγροτικές περιοχές της Νότιας Ιταλίας και της Ελλάδας) και ο υψηλότερος (3,1%) από την Κεντρική Ευρώπη, ιδιαίτερα στη Ρουμανία και τη Ρωσία. Ο μέσος όρος HCV ιαιμίας είναι 72,4%, με πληθυσμό σχεδόν 10 εκατομμυρίων HCV RNA θετικούς ασθενείς. Η κατανομή των γονότυπων δεν παρουσιάζει μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των τριών μακροπεριφερειών που μελετήθηκαν, κυμαινόμενες μεταξύ 70,0% (Κεντρική Ευρώπη), 68,1% (Ανατολική Ευρώπη) και 55,1% (Δυτική Ευρώπη) για τον γονότυπο 1, 29,0% (Δυτική Ευρώπη), 26,6% (Ανατολική Ευρώπη) και 21,0% (Κεντρική Ευρώπη) για τον γονότυπο 3. Ο γονότυπος 2 φαίνεται, αντιθέτως, να έχει σημαντική επικράτηση στη Δυτική Ευρώπη (8,9%), σε σύγκριση με την Ανατολική (4,3%) ή την Κεντρική (3,2%), ενώ ο γονότυπος 4 υπάρχει στην Κεντρική και Δυτική περιοχή (4,9% και 5,8% αντίστοιχα).

Από τον Πίνακα 6.3, αναφορικά με την κατανομή των γονότυπων, ο G1 είναι υπεύθυνος για το 64,4% όλων των λοιμώξεων στην Ευρώπη από τον ιό HCV στους ενήλικες αποτελώντας τον πιο κοινό γονότυπο, με υψηλότερο επιπολασμό στην Κεντρική Ευρώπη (70,0%) και το χαμηλότερο στην Δυτική Ευρώπη (55,1%). Ο G3 είναι ο δεύτερος συνηθέστερος γονότυπος (25,5%)

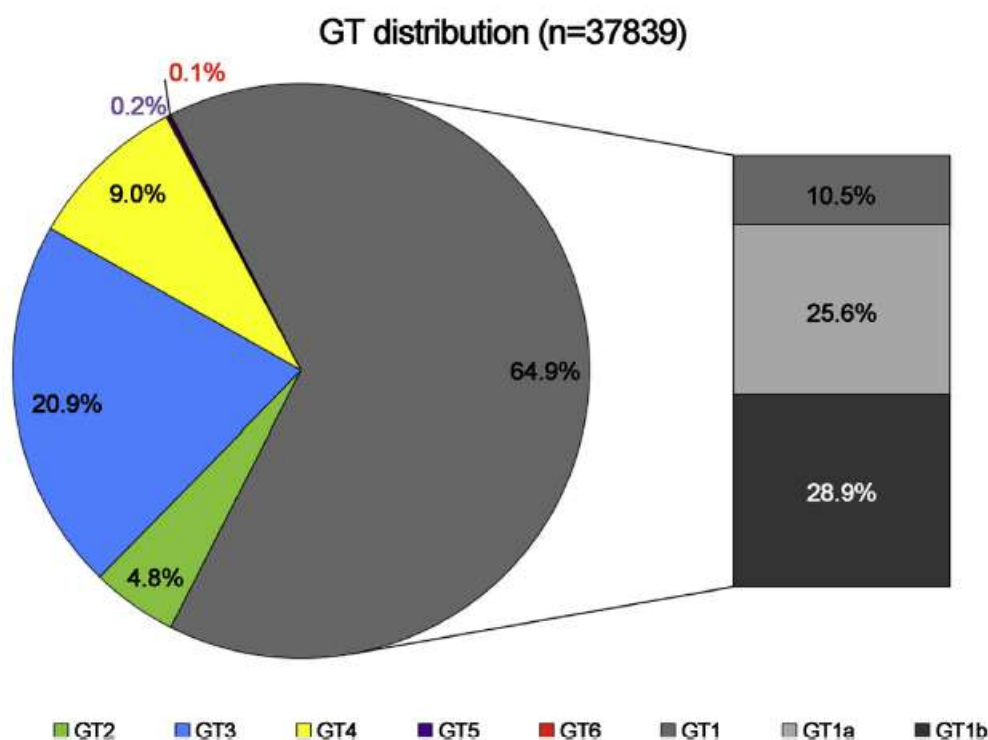
στην Ευρώπη, με υψηλότερο επιπολασμό 29,0% στη Δυτική Ευρώπη (ανήκει και η Ελλάδα). Ο G2 είναι ο τρίτος συχνότερος γονότυπος με ποσοστά από 8,9% στη Δυτική Ευρώπη έως 3,2% το 2007 Κεντρική Ευρώπη (Cornberg et al., 2011; Ansaldi et al., 2014; Gower et al., 2014; Messina et al., 2015). Συνδέεται σημαντικά με αυξημένη επίπτωση σε γυναίκες, με μετάδοση μέσω μη ασφαλών ιατρικών πράξεων ή οδοντιατρικές θεραπείες και ανιχνεύεται κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς. Υψηλότεροι επιπολασμοί του G2 βρέθηκαν στη Σουηδία, τη Φινλανδία, τη Ρωσία και σε ορισμένες περιοχές της Πρώην Σοβιετικής Δημοκρατίας, πιθανώς σύμφωνα με την κατανομή των ασιατικών γονότυπων, και στην Ιταλία, ιδίως στις νότιες περιοχές (Roffi et al., 1998; Marascio et al., 2014a; Petruzzello et al., 2013, Petruzzello et al., 2014). Ο υποτύπος G2-2c πιθανώς εισήχθη στην Ιταλία ως αποτέλεσμα μετακινήσεων του πληθυσμού κατά τη διάρκεια της ιταλικής αποικιοκρατίας στο τέλος της 19ου αιώνα, και δεν εξαπλώθηκε εκεί μέσω ενδοφλέβιας χρήση ναρκωτικών (Marascio et al., 2014b).

Είναι γεγονός, ότι η σύγχρονη παγκόσμια γεωγραφική κατανομή του HCV γονότυπων είναι πολύπλοκη. Έχει ήδη καθιερωθεί ότι μερικοί υποτύποι συγκεκριμένα οι γονότυποι 1a, 1b, 2a και 3a-είναι ευρέως κατανεμημένοι σε ολόκληρο τον πλανήτη και σε χώρες με υψηλό μέσο εισόδημα. Αυτοί οι λεγόμενοι «επιδημικοί υποτύποι πιστεύεται ότι έχουν εξαπλωθεί γρήγορα στις δεκαετίες πριν από την ανακάλυψη του HCV μέσω μολυσμένων προϊόντων αίματος, ενέσιμη χρήση ναρκωτικών και άλλα (Simmonds, 2001; Pybus et al., 2005; Magiorkinis et al., 2009). Πολλοί άλλοι HCV υπότυποι θεωρούνται «Ενδημικά» στελέχη. Αυτοί είναι συγκριτικά σπάνιοι και έχουν επικρατήσει για μεγάλα χρονικά διαστήματα σε περισσότερο περιορισμένες περιοχές: ενδημικά στελέχη από γονότυπους 1 και 2 ανευρίσκονται κυρίως στη Δυτική Αφρική, 3 στη Νότια Ασία, 4 στην Κεντρική Αφρική και τη Μέση Ανατολή, 5 στη Νότια Αφρική και 6 στη Νοτιοανατολική Ασία. (Smith et al., 1999; Simmonds, 2001, Pybus et al., 2009). Μέχρι σήμερα μόνο έχει αναφερθεί μία μόλυνση γονότυπου 7. που απομονώθηκε στον Καναδά από μετανάστη της Κεντρικής Αφρικής (Murphy et al., 2007). Η παγκόσμια διαφοροποίηση της γονοτυπικής ποικιλομορφίας του HCV έχει επηρεαστεί από τις ιστορικές και σύγχρονες τάσεις της ανθρώπινης μετανάστευσης. Για παράδειγμα, τα στελέχη από τη Δυτική Αφρική φαίνεται ότι έχουν μεταφερθεί στην Αμερική

μέσω του ατλαντικού εμπορίου σκλάβων (Markov et al., 2012). Η μεγαλύτερη γονοτυπική ποικιλομορφία είναι ιδιαίτερα αυξημένη στην Κίνα και σε πολλές Νότιες Ασιατικές Χώρες, και στη Δυτική Ευρώπη και Αυστραλία, πιθανότατα ως αποτέλεσμα της μετανάστευσης πληθυσμών από την Αφρική και/ή και την Ασία (OECD, 2012).

Είναι ήδη γνωστό ότι η κατανομή των γονοτύπων συσχετίζεται με τον τρόπο μετάδοσης, με τους γονοτύπους 1a, 3a και 4 να σχετίζονται κυρίως με τη ΧΕΝ, ενώ οι γονότυποι 1b και 2 σχετίζονται με τη μετάγγιση αίματος και παραγώγων του και με την ιατρογενή μετάδοση (Sanchez-Quaijano et al., 1997; Roffi et al., 1998; Leon et al., 1999; Rubio et al., 2001).

Για την γονοτυπική κατανομή του παγκόσμιου γενικού πληθυσμού, μια αναδρομική επιδημιολογική μελέτη, που ανέλυσε δεδομένα από 52 κέντρα του κόσμου, για τα έτη 2011-2015, κατέληξε στα εξής ευρήματα ως προς την κατανομή του γενικού πληθυσμού (Δυτικές Ευρωπαϊκές Χώρες, Ρωσία και Ισραήλ), τα οποία απεικονίζονται στην Εικόνα 6.4.



Εικόνα 6.4: Κατανομή γονοτύπων – υποτύπων των Kartashev et al., σε επιλεγμένους πληθυσμούς
 Πηγή: Kartashev et al., 2016

Στην παραπάνω μελέτη οι γονότυποι 1b και 4 είναι περισσότερο κοινοί μεταξύ γυναικών, μεγαλύτερων σε ηλικία ασθενών, ασθενών που μολύνθηκαν από

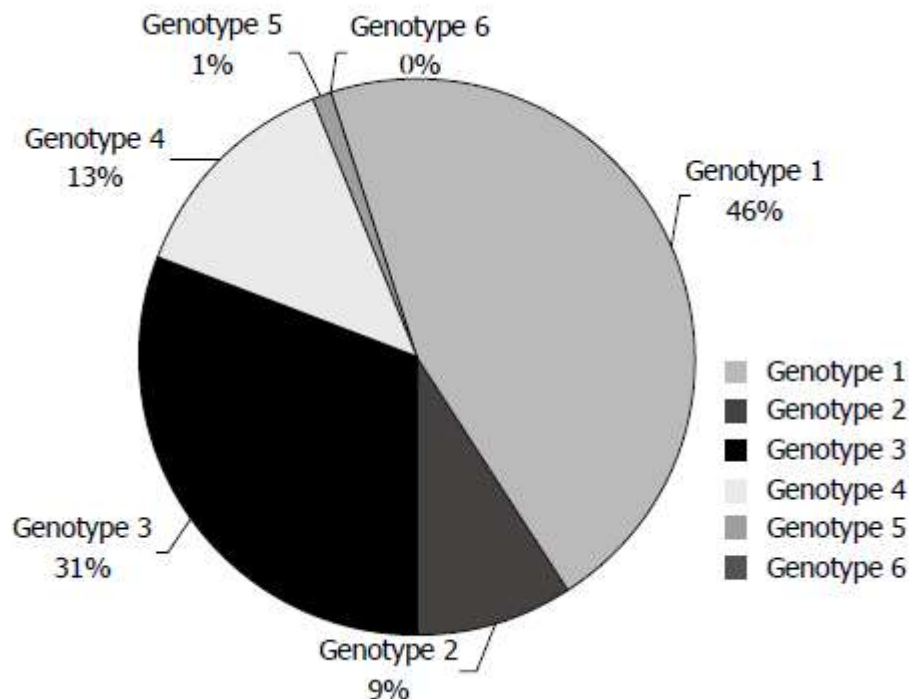
νοσοκομειακές πρακτικές, ενώ οι γονότυποι 1a, 3 και 4 είναι πιο συχνοί στους άντρες, σε νεότερους ασθενείς μολυσμένους μέσω διενέργειας τατουάζ, χρήση τοξικών ουσιών ή/και μέσω σεξουαλικών πρακτικών. Και σε αυτή τη μελέτη ο γονότυπος 3 είναι ο δεύτερος κυρίαρχος γονότυπος στην Δυτική Ευρώπη.

Στην Ελλάδα, σύμφωνα με παλιότερα δεδομένα, ο HCV γονότυπος 1 εμφανίζεται συχνότερα (46,9%) ακολουθούμενος από τον γονότυπο 3 (28,1%), 4 (13,2%) και 2 (6,9%). Ο γονότυπος 5 ευθύνεται για τις λοιμώξεις στο 0,4% των περιπτώσεων (Katsoulidou et al., 2006).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας πανελλαδικής αναδρομικής - προοπτικής πολυκεντρικής μελέτης, HEPNET – GREECE study, που ξεκίνησε το 2003, στην οποία συμμετείχαν 2996 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, φαίνεται να υπάρχουν θεμελιώδεις διαφοροποιήσεις στην κατανομή των γονοτύπων του HCV τα τελευταία 30 χρόνια στην Ελλάδα. Εξακολουθεί ο γονότυπος 1 να είναι ο πιο συχνός (45,1%), ακολουθεί ο γονότυπος 3 (34%), ο γονότυπος 4 (13,9%) και ο γονότυπος 2 (7%) (Raptopoulou et al., 2011). Σημειώνεται μια σημαντική αύξηση της λοίμωξης από το γονότυπο 3 μετά τη δεκαετία του 1980 και μείωση της μετάδοσης της HCV λοίμωξης μέσω μεταγγίσεων με ταυτόχρονη μείωση της λοίμωξης HCV από το γονότυπο 1, γεγονός που σχετίζεται με τις αλλαγές στον τρόπο μετάδοσης (αύξηση της XEN), με το φύλο και τη χρονική στιγμή απόκτησης της HCV λοίμωξης. Η κατανομή των γονοτύπων διαφοροποιούνται πολύ και αναλόγως φύλου ($p=0,001$), με το γονότυπο 1 να είναι πιο συχνός στις γυναίκες από ότι στους άντρες (55,9% vs 37,8%), το γονότυπο 3 πιο συχνό στους άντρες (43% vs 20,6%), ενώ ο γονότυπος 4 απαντάται παρόμοια και στα δύο φύλα (άντρες/γυναίκες, 14,7%/12,9%) (Raptopoulou et al., 2011). Σύμφωνα με την ίδια μελέτη, ο γονότυπος 1 είναι λιγότερο συχνός σε ασθενείς <25 ετών, συγκριτικά με ασθενείς >25 ετών (31% vs 49%), ενώ ο γονότυπος 3 ήταν λιγότερο συχνός σε ασθενείς ≥ 25 ετών (31% vs 49%). Όμοια, η πηγή λοίμωξης διαφέρει σημαντικά ανάλογα με την ηλικία τη χρονική στιγμή της λοίμωξης ($p<0,001$), με μια μέση ηλικία 19,8 (17,2-23,5) έτη για τους XEN και 26 (17-36,5) έτη για όσους είχαν μεταγγιστεί με παράγωγα αίματος.

Σύμφωνα με πολλές μελέτες που έχουν διεξαχθεί στον ελληνικό χώρο, καταλήγουν στην παρακάτω γονοτυπική κατανομή του HCV στον ελληνικό

γενικό πληθυσμό, στην οποία διαφαίνεται η επικράτηση του γονοτύπου 3 ακολουθούμενου από το γονότυπο 3, το γονότυπο 4 και το γονότυπο 2 (βλ. Εικόνα 6.5).



Εικόνα 6.5: Κατανομή γονοτύπων στον ελληνικό γενικό πληθυσμό.

Πηγή: Triantos et al., 2016; Savvas et al., 2005; Raptopoulou et al., 2011; Kantzanou & Hatzakis, 2013; Stamouli et al., 2012; Katsoulidou et al., 2006

6.3. Η κατανομή των γονοτύπων του HCV στους χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών

Μια προσεκτική επιτήρηση των γονοτύπων και των υποτύπων που κυκλοφορούν σε αυτόν τον πληθυσμό υψηλού κινδύνου που αποτελούν οι ΧΕΝ, είναι υποχρεωτική και απαραίτητη για την διερεύνηση της φυσικής ιστορίας των HCV επιδημιών και των αλυσίδων μετάδοσης του ιού. Ο γονότυπος 1a και 3a κυριαρχεί στην κοινότητα των ΧΕΝ σε όλο τον κόσμο. Η Ρωσία και η Εσθονία αναφέρουν υψηλά ποσοστά γονοτύπου 3a, ειδικά σε ΧΕΝ νεαρής ηλικίας (Tallo et al., 2007; Paintsil et al., 2009). Αναφορικά με το

γονότυπο 3a παρατηρείται αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης του σε χώρες της Ανατολικής και Κεντρικής Ευρώπης, με μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης στη Βουλγαρία (Ciccozzi et al., 2011), τη Σερβία και το Μαυροβούνιο (Svrtlih et al., 2007), την Πολωνία (Chlabicz et al., 2008), και τη Ρουμανία (Sultana et al., 2011).

Οι ΧΕΝ στην Αγγλία είναι πιο πιθανό να έχουν μολυνθεί από τον ΗCV με το γονότυπο 3a, σε σχέση με άλλες ομάδες κινδύνου, στις οποίες κυριαρχεί ο γονότυπος 1a (May et al., 2015).

Ένα αυξανόμενο ποσοστό νέων μολύνσεων με γονότυπο 4 στους ΧΕΝ, ο οποίος κυριαρχεί στη Μέση Ανατολή και την Αφρική, εντοπίστηκε κυρίως στις νότιες Ευρωπαϊκές χώρες, με διακριτούς υποτύπους να επικρατούν σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές: ο υπότυπος 4a στην Ελλάδα (Katsoulidou et al., 2006), ο 4d στην Ιταλία (Matera et al., 2002; Liberto et al., 2012), ο 4c και 4d στην Ιταλία (Sánchez-Quijano et al., 1997), και μια τοπική εξάπλωση του υπότυπου 4d στην Ολλανδία (de Bruijne et al., 2009). Η Γαλλία ανέφερε αυξημένα ποσοστά γονοτύπου 4 (από 15% το 2003 σε 22% το 2012) σε άτομα με συνυπάρχουσα λοίμωξη ΗCV/HIV: στον πληθυσμό των ΧΕΝ και στους MSN (men having sex with men) (Cacoub et al., 2015). Ο Πίνακας 6.3 παρουσιάζει τη συνολική επικράτηση των ΗCV γονοτύπων στους ΧΕΝ στις πιο πυκνοκατοικημένες περιοχές της Ευρώπης (βλέπε Πίνακα 6.3).

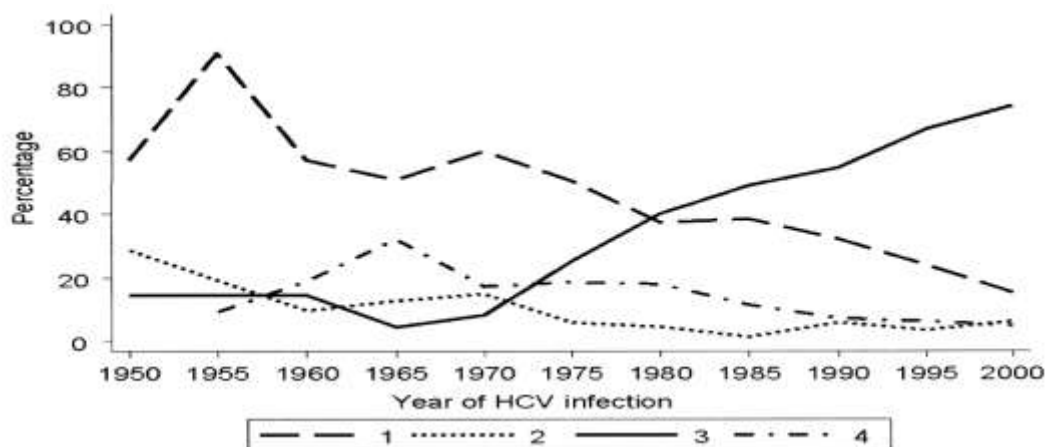
Χώρα	G1	G2	G3	G4	G1+G4
Γερμανία	63	3,8	31	2,6	61
Γαλλία	46	2,5	37	9,1	55
Ηνωμένο Βασίλειο	49	5,7	42	0,8	50
Ιταλία	45	3,3	38	13,0	58
Ισπανία	54	2,3	27	16,0	69
Πολωνία	35	0,0	57	8,7	44
Ρουμανία	73	0,0	7	12,0	85
Ολλάνδία	53	6,0	32	9,0	66
Ελλάδα	24	2,8	61	11,0	36
Σουηδία	36	8,7	34	0,9	38

Πίνακας 6.3: επιπολασμός των ΗCV γονοτύπων ανάμεσα στους ΧΕΝ στις πιο πυκνοκατοικημένες περιοχές της Ευρώπης
 Πηγή: Wiessing et al., 2014 – (προσαρμοσμένος και μεταφρασμένος από την συγγραφέα)

Τα δεδομένα εκτός από τον Wiessing et al, 2014, περιέχουν στοιχεία για την Ελλάδα και τη Ρουμανία, διορθωμένα σύμφωνα με πιο πρόσφατες εκτιμήσεις, μετά τις πρόσφατες επιδημικές εκρήξεις HIV/HCV ανάμεσα σε ΧΕΝ

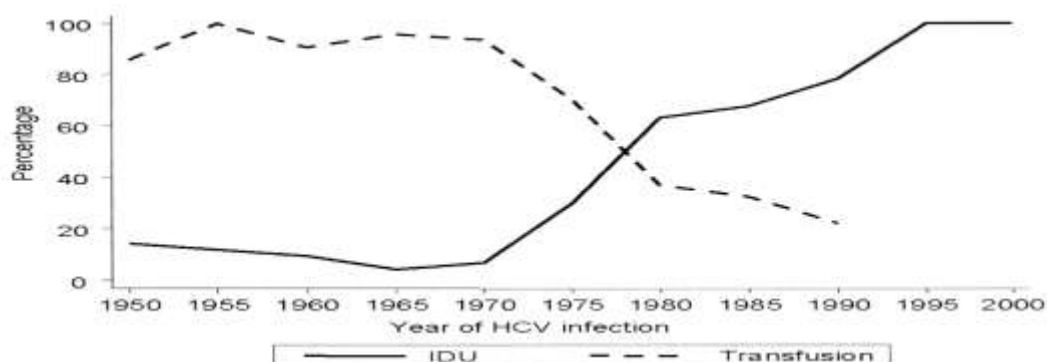
Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας πανελλαδικής αναδρομικής - προοπτικής πολυκεντρικής μελέτης, HEPNET – GREECE study, που ξεκίνησε το 2003, στην οποία συμμετείχαν 2996 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, ο γονότυπος 3 απαντάται πολύ πιο συχνά σε ασθενείς που είχαν ιστορικό χρήσης ενδοφλέβιων ουσιών συγκριτικά με αυτούς που είχαν ιστορικό μετάγγισης παραγώγων αίματος (63,3% vs 11,8%). Αντίθετα, ο γονότυπος 1 ανευρίσκεται στον ελληνικό πληθυσμό περισσότερο συχνά σε ασθενείς με ιστορικό μετάγγισης παραγώγων αίματος από ότι σε αυτούς με ιστορικό ΧΕΝ (61,6% vs 23%). Συνολικά παρατηρείται μια μείωση του ποσοστού των ατόμων με γονοτύπους 1 και 4 που δε σχετίζεται με τη ΧΕΝ, με μια παράλληλη ραγδαία αύξηση της επίπτωσης του γονοτύπου 3 του HCV στον πληθυσμό που σχετίζεται με τη ΧΕΝ (βλέπε Εικόνα 6.6 και Εικόνα 6.7).

Αξίζει να σημειωθεί, ότι σύμφωνα πάλι με την ίδια μελέτη, υπάρχει μια σημαντική μείωση της μετάδοσης του HCV μέσω της μετάγγισης παραγώγων αίματος μετά το 1980, ενώ αντίθετα παρατηρείται μια δραματική αύξηση της μετάδοσης του HCV μέσω ΧΕΝ, κυρίως μετά το 1970 ($p < 0,001$, βλέπε Εικόνα 6.7).



Εικόνα 6.6: Κατανομή γονοτύπων του HCV σε σχέση με το χρόνο

Πηγή: Raptopoulou et al, 2011



Εικόνα 6.7: Διαφοροποίηση του τρόπου μετάδοσης του HCV σε σχέση με το χρόνο, Πηγή: Raptoroulou et al, 2011

Ο έλεγχος του αίματος και των παραγώγων του και η βελτίωση των πρακτικών πρόληψης λοιμώξεων, καθιστούν πλέον τη ΧΕΝ όχι μόνο ως τον κύριο παράγοντα για λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C αλλά και για τη αλλαγή της κατανομής των γονοτύπων ανάμεσα στους ασθενείς με HCV λοίμωξη (Raptoroulou et al, 2011).

Η μοναδική συστηματική ανασκόπηση αναφορικά με την κατανομή των γονοτύπων διεθνώς στον πληθυσμό των ΧΕΝ, είναι αυτή του Robays et al το 2016. Σύμφωνα με την παραπάνω ανασκόπηση, η μοναδική αναφορά για την κατανομή των γονοτύπων μεταξύ των ΧΕΝ στον ελληνικό πληθυσμό, είναι των ερευνητών Ελευσινιώτη και συν., το 2006, με 23,7% να έχει γονότυπο 1 (δε διαφοροποιεί αν έχουν γονότυπο 1a ή 1b), 60,5% με γονότυπο 3, 11,8% με γονότυπο 4 και 3,9% με άλλους γονοτύπους (Elefsiniotis et al, 2006) (βλέπε Πίνακα 6.4).

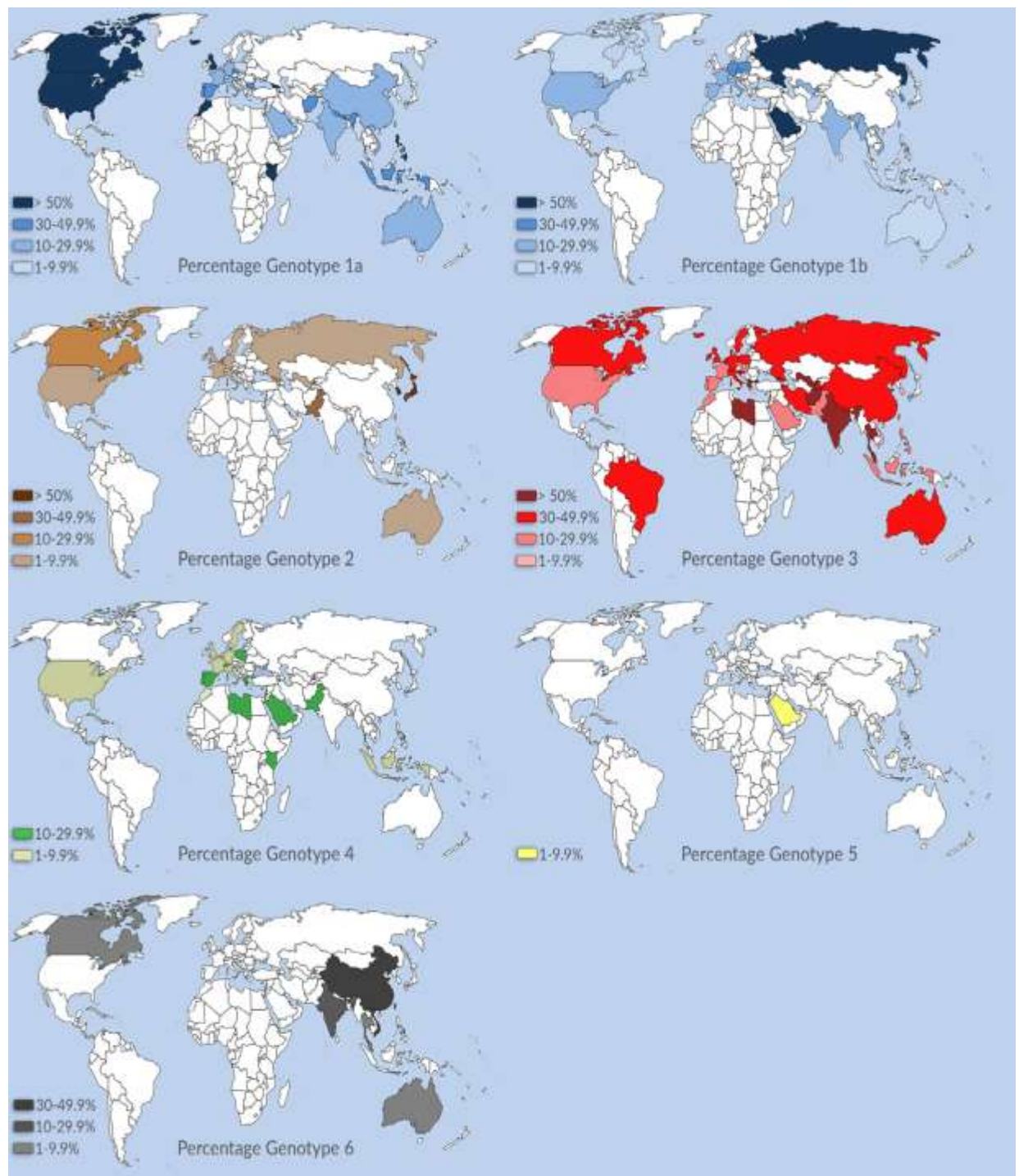
Countries	Author	Year	Sample size	Enrollment dates	Genotypes (%)								
					1a	1b	1 other/not known	2	3	4	5	6	Other
Eastern Europe													
Bulgaria	Ciccozzi M <i>et al.</i> [65]	2011	20	Not shown	30.0	4.5			65.0				
Croatia	Kurelac I <i>et al.</i> [66]	2011	106	2003-2010	24.6	18.9	12.2	1.9	38.7	3.8			
Czech Republic	Krekulová L <i>et al.</i> [67]	2009	222	2005-2007	40.5	35.1			23.4				1.0
Estonia	Tallo T. <i>et al.</i> [68]	2007	33	1994-2004		63.0			37.0				
Georgia	Bouscaillou <i>et al.</i> [69]	2014	199	2012			17.8	23.3	70.0				11.1
Hungary	Tresó B <i>et al.</i> [70]	2013	198	2006-2011			74.2		22.7	3.0			
Macedonia	Kiprijanovska <i>et al.</i> [71]	2013	783	2008-2013			35.9		64.0				0.1
Poland	Chlabicz <i>et al.</i> [40]	2008	111	Not shown	8.1	30.6			37.8	23.4			
Russia	Shustov AV <i>et al.</i> [72]	2005	97	2001-2002		53.8		3.6	42.1				0.5
Slovenia	Seme K <i>et al.</i> [73]	2009	516	1993-2007			38.6	1.6	58.1	1.7			
Western Europe													
Belgium	Matheï C <i>et al.</i> [74]	2005	152	1999-2000			48.7	1.4	41.2	8.8			
Denmark	Krarup <i>et al.</i> [75]	2000	114	Not shown			43.0	3.5	50.0	3.5			
France	Larsen C <i>et al.</i> [76]	2010	2063	2001-2007	16.4	10.3	9.6	2.8	25.4	7.7	0.1		28.0
Germany	Schröter M <i>et al.</i> [77]	2004	172	2000-2001	23.0	31.0		8.0	31.0	7.0			
Greece	Elefsiniotis <i>et al.</i> [78]	2006	152	2000-2005			23.7		60.5	11.8			3.9
Iceland	Löve <i>et al.</i> [79]	1996	40	1991-1993	57.5	2.5			37.5				2.5
Ireland	Keating S <i>et al.</i> [80]	2005	299	1997-2003			48.8	2.0	48.5	0.7			
Italy	Stroffolini <i>et al.</i> [81]	2012	237	2009	23.6	11.4	14.3	1.7	39.7	9.3			
Netherlands	Grady <i>et al.</i> [82]	2015	54	1985-2012			54.0	11.0	30.0	5.0			
Portugal	Calado RA <i>et al.</i> [83]	2011	67	2008-2009	49.2	6.0			22.4	22.4			
Spain	Serra MA <i>et al.</i> [84]	2003	115	Not shown	40.0	17.4		0.9	27.0	14.8			
Sweden	Lidman C <i>et al.</i> [85]	2009	172	2004-2006			43.0	9.9	39.5	1.2			6.4
Switzerland	Senn O <i>et al.</i> [86]	2009	86	2002-2008			50.0		39.5	10.4			
United Kingdom	Hope VD <i>et al.</i> [87]	2011	114	2006	52.6			5.3	40.0	1.8			
East and Southeast Asia													
China	Garten <i>et al.</i> [44]	2005	126	Not shown	19.0	0.8			38.1				42.1
Indonesia	Prasetyo <i>et al.</i> [88]	2013	30	2009	46.6	3.3	16.6		26.6	6.6			
Japan	Sato H <i>et al.</i> [27]	2004	9	2001-2003				100					
Philippines	Kageyama S <i>et al.</i> [89]	2009	387	2002-2007	72.6			27.4					
South Korea	Yun H <i>et al.</i> [90]	2008	61	2005-2006		38.0		54.0	3.0				5.0
Taiwan	Liu JY <i>et al.</i> [46]	2008	243	1993-2006	29.2	13.2		8.2	21.4				28.0
Thailand	Hansurabhanon <i>et al.</i> [47]	2002	419	Not shown	1.0	17.9			74.9			3.5	2.7
Vietnam	Tanimoto T <i>et al.</i> [91]	2010	194	2007	23.7	20.6		0.5	5.6				49.4
South Asia													
Afghanistan	Sanders-Buell <i>et al.</i> [92]	2013	71	2006-2008	35.2	2.8			62.0				
India	Saha K <i>et al.</i> [93]	2014	73	2007-2008	15.1	15.1	1.4		54.7			13.7	
Iran	Jamalidoust <i>et al.</i> [94]	2014	550	2009-2012			51.5		34.9				13.7
Nepal	Shrestha <i>et al.</i> [95]	1997	44	1996	48.8				44.2				7.0
Pakistan	Ur Rehman L <i>et al.</i> [96]	2011	28	Not shown	7.1			35.7	28.6	14.3			14.3
Central Asia													
Uzbekistan	Kurbanov F <i>et al.</i> [97]	2008	55	2005-2006		27.3		3.6	67.3				1.8
Latin America													
Brazil	Sawada L <i>et al.</i> [98]	2011	47	2004-2008			59.6		40.4				
North America													
Canada	Jacka <i>et al.</i> [99]	2014	655	1996-2012	47.8	6.3		10.1	32.5	0.6		1.3	1.4
United States of America	Uccellini L <i>et al.</i> [100]	2012	1524	1999-2001	69.0	10.0		9.3	10.6	1.1			
Australasia													
Australia	Aitken CK <i>et al.</i> [101]	2004	134	2001-2002	29.0	9.4	13.8	2.2	36.2		5.1		7.2
Middle East and North Africa													
Cyprus	Demetriou VL <i>et al.</i> [102]	2010	14	2008		43.0			57.0				
Lebanon	Mahfoud Z <i>et al.</i> [103]	2010	28	Not shown			21.0		57.0	18.0			4.0
Libya	Alashek W <i>et al.</i> [104]	2008	134	2003-2008			26.2		60.4	13.4			
Morocco	Trimbitas <i>et al.</i> [105]	2014	74	2011-2013	60.8	4.1			25.6	9.4			
Saudi Arabia	Alzahrani AJ <i>et al.</i> [106]	2009	131	Not shown	16.0	58.0		0.7	11.3	10.0	3.8		
Sub Saharan Africa													
Kenya	Muasya <i>et al.</i> [107]	2000	26	Not shown	73.0				27.0				
48 countries	10 world regions												

Πίνακας 6.4: Αποτελέσματα μιας συστηματικής ανασκόπησης στην γονοτυπική κατανομή των XEN

Πηγή: Robays et al, 2016

Ο γονότυπος 1 αποτελεί τον κυρίαρχο λόγο HCV λοίμωξης παγκοσμίως ανάμεσα στους ΧΕΝ, όπως εξάλλου ισχύει και στο γενικό πληθυσμό (Robaey et al., 2016). Ο γονότυπος 1a επικρατεί περισσότερο στον Δυτικό κόσμο, στη Β. Αμερική ανάμεσα στους ΧΕΝ, με πολύ υψηλή επίπτωση να παρατηρείται στις Φιλιππίνες, το Νεπάλ, την Ινδονησία, τη Κένυα και το Μαρόκο. Ο γονότυπος 1b μεταξύ των ΧΕΝ επικρατεί περισσότερο στην Ανατολική Ευρώπη, την Κύπρο, τη Γερμανία, τη Σαουδική Αραβία, και τη Νότια Κορέα. Αναφορικά με το γονότυπο 2 εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά στην Ασιατική Άπω Ανατολή, στη Νότια Αφρική, στο Πακιστάν, στις Φιλιππίνες και στη Γεωργία. Παρατηρείται μια μικρότερη αλλά εξίσου σημαντική επίπτωση του γονοτύπου 2 μεταξύ των ΧΕΝ στη Β. Αμερική (Robaey et al., 2016). Ο γονότυπος 3 έχει εξαπλωθεί σε παγκόσμιο επίπεδο. Ο επιπολασμός του γονοτύπου 3 είναι παγκοσμίως πολύ υψηλότερος στην ομάδα των ΧΕΝ από ότι στο γενικό πληθυσμό, εύρημα που συμφωνεί και με άλλες μελέτες (Pawlotsky et al., 1995; Daw et al., 2015). Ο γονότυπος 4 είναι γνωστός και ως ο «αφρικανικός γονότυπος». Η επίπτωσή του παραμένει υψηλή στη Β. Αφρική, ενώ εξαπλώνεται και στην Ευρώπη από το Νότο (πιθανότατα μέσω της μετανάστευσης πληθυσμών). Η υψηλή επίπτωσή του στην Πολωνία σχετίζεται με ΧΕΝ (Chlabicz et al., 2011). Προηγούμενες μελέτες αποδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ της ΧΕΝ και της επίπτωσης του γονοτύπου 4 (Lyra et al., 2004; Roulot et al., 2007). Ο γονότυπος 6 επικρατεί στο Βιετνάμ και στη Κίνα, και εξαπλώνεται στις γύρω χώρες μέσω διακίνησης ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών. Συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό, η επίπτωση του γονοτύπου 6 μεταξύ των ΧΕΝ είναι υψηλότερη στην Κίνα, στην Ινδία και στην Ταϊβάν (Garten et al., 2005; Liu et al., 2008; Mehta et al., 2010). Η κύρια παρατήρηση είναι ότι παγκοσμίως ο γονότυπος 1a καθώς και ο γονότυπος 3 είναι περισσότερο επικρατούντες μεταξύ των ΧΕΝ, ενώ ο γονότυπος 1b επικρατεί περισσότερο στο γενικό πληθυσμό (Robaey et al., 2016). Αξίζει να σημειωθεί ότι η κατανομή των γονοτύπων καθορίζει ακόμα θέματα θεραπευτικής επιλογής, διάρκειας θεραπείας καθώς και μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης, και δεδομένου του γεγονότος ότι υπάρχει διαφορετική κατανομή γονοτύπων στους ΧΕΝ από ότι στο γενικό πληθυσμό, είναι πολύ σημαντική γνώση να καθοριστεί και η γονοτυπική κατανομή στους

ΧΕΝ. Στην Εικόνα 6.8 φαίνεται η παγκόσμια κατανομή της HCV λοίμωξης ανά γονότυπο μεταξύ των ΧΕΝ.



Εικόνα 6.8: Παγκόσμια Κατανομή της HCV λοίμωξης ανά γονότυπο ανάμεσα στους ΧΕΝ
Πηγή: Robaeys et al., 2016

6.4. Φυλογενετικές προσεγγίσεις για την εξάπλωση του HCV στους γονοτύπους 1a και 1b

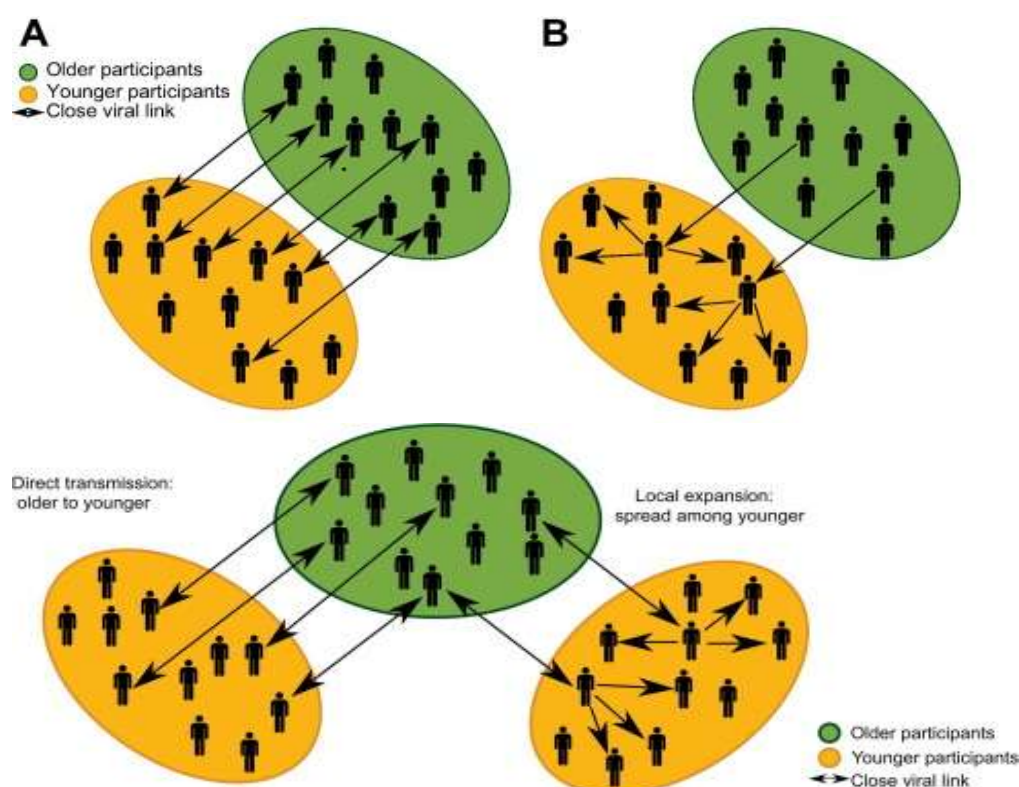
Φυλογενετικά, η εξάπλωση της μόλυνσης από το γονότυπο 1b προηγείται κατά περίπου 16 χρόνια συγκριτικά με το γονότυπο 1a (95% διάστημα εμπιστοσύνης) (Worobey et al., 2008; Rambaut et al., 2008; Magiorkinis et al., 2009). Ο γονότυπος 1b πιθανότατα εξαπλώθηκε κατά 16 χρόνια νωρίτερα, λόγω της μεγάλης ζήτησης για μεταγγίσεις και των μη ασφαλών ενέσιμων θεραπειών, ενώ η εξάπλωση του γονοτύπου 1a συνδέεται ισχυρά με την αύξηση της ΧΕΝ μετά το 1960. Από την ίδια φυλογενετική ανάλυση αποδεικνύεται ότι οι γονότυποι 1a και 1b είναι περισσότερο πιθανό να εξαπλώθηκαν από τις αναπτυσσόμενες στις αναπτυσσόμενες χώρες του κόσμου (Magiorkinis et al., 2008). Ο γονότυπος 1b έχει βρεθεί να κυριαρχεί σε όλες τις χώρες με υψηλή επίπτωση ΗΚΚ, όπως και στην Ιαπωνία, στην Ιταλία, και στην Ισπανία (Mitra, 1999), συγκριτικά με το γονότυπο 1a. Αυτό εξηγείται από την φυλογενετική ανάλυση, όπου ο γονότυπος 1b προηγείται 16 χρόνια από τον γονότυπο 1a, οπότε και έχουν αναπτυχθεί επιπλοκές σοβαρής ηπατικής νόσου. Σύμφωνα με την υπόθεση του Magiorkini αν ισχύει η παραπάνω υπόθεση στο μέλλον θα αλλάξει η επιδημιολογία των ασθενών με ηπατική νόσο οφειλόμενη στον HCV και θα αυξηθεί η επίπτωση ΗΚΚ από γονότυπο 1a. Η κύρια εξάπλωση του γονοτύπου 1a προσδιορίζεται χρονικά μεταξύ του 1960 και 1980, με μια κορύφωση να σημειώνεται το 1975.

Σύμφωνα με άλλη αναδρομική μελέτη αναλύθηκαν και μελετήθηκαν δεδομένα αλληλουχίας του ιού HCV και με τη χρήση φυλογενετικών μεθόδων, προσδιορίστηκε η χρονική στιγμή εξάπλωσης του HCV γονοτύπου 1a στη Βόρεια Αμερική, γονοτύπου που κυριαρχεί και στους ΧΕΝ (Joy et al., 2016). Όπως έχει ήδη αναφερθεί η λοίμωξη από τον HCV αποτελεί μια παγκόσμια απειλή με 185 εκατομμύρια λοιμώξεις από τον ιό παγκοσμίως, ενώ τα 4-5 εκατομμύρια από αυτές τις λοιμώξεις κυρίως γονοτύπου 1a σημειώθηκαν στη Βόρεια Αμερική (Messina et al., 2015). Αυτή η επιδημική έκρηξη στη Βόρεια Αμερική, είχε την εξής κατανομή λοιμώξεων: α) 3-5 εκατομμύρια λοιμώξεις στις Η.Π.Α., β) 300.000 λοιμώξεις στον Καναδά και γ) 900.000 στο Μεξικό (Messina et al. 2015). Αξίζει να σημειωθεί ότι το 75% των ενηλίκων που είχαν λοίμωξη από τον HCV στη Βόρεια Αμερική ήταν γεννημένοι μεταξύ 1945 και

1964 (οι λεγόμενοι “baby boomers”) (Cohen, 2012). Ο ακριβής μηχανισμός της μεγάλης επίπτωσης λοιμώξεων από τον HCV σε αυτή τη μελέτη κοόρτης είναι ασαφής. Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες όπως αυτή του Magiorkinis και Courtwright το 2009, έχουν ενοχοποιήσει τη χρήση μολυσμένων προϊόντων αίματος (πριν την έλευση του αυστηρού ελέγχου του αίματος στις αρχές του 1990) και τη ΧΕΝ, που κορυφώθηκε στη Β. Αμερική στα τέλη του 1960 (Magiorkinis et al., 2009; Courtwright et al., 2009). Ωστόσο, και στη συγκεκριμένη αναδρομική μελέτη, η κυρίαρχη άποψη (πριν τη ολοκλήρωση της) για τις αιτίες εξάπλωσης της επιδημίας των “baby boomers” στη Β.Αμερική αποτελούν οι επικίνδυνες σποραδικές συμπεριφορές (όπως ΧΕΝ, μη ασφαλείς μέθοδοι για τατουάζ, υψηλού κινδύνου σεξουαλικές συμπεριφορές, ταξίδια σε περιοχές με υψηλή επίπτωση HCV λοίμωξης) (Williams et al., 2011). Τα δεδομένα της αναδρομικής μελέτης του Joy et al, αποδεικνύουν ότι η μεγάλης κλίμακας εξάπλωση της λοίμωξης από τον HCV στη Β. Αμερική συμπίπτει με την αυξημένη εφαρμογή ιατρικών διαδικασιών που ξεκίνησαν μετά το Β’ Παγκόσμιο Πόλεμο, και όχι μόνο με την αύξηση της ΧΕΝ, η οποία κορυφώθηκε πολύ αργότερα στη Β. Αμερική, στα τέλη της δεκαετίας του ’60 (Courtwright, 2009). Η ΧΕΝ εξαπλώθηκε στη Β.Αμερική στο τέλος του ’60, οπότε αν ήταν ο κύριος παράγοντας εξάπλωσης της επιδημίας, η περίοδος κορύφωσης της λοίμωξης από HCV θα συνέπιπτε με την περίοδο κορύφωσης της ΧΕΝ, ενώ στην παραπάνω φυλογενετική ανάλυση φαίνεται ότι η κορύφωση της εξάπλωσης παρατηρείται πολύ νωρίτερα πριν το 1950, λόγω χρήσης γυάλινων και μεταλλικών επαναχρησιμοποιούμενων συριγγών για ιατρικούς σκοπούς που αποστειρώνονταν χειροκίνητα. Μεταξύ του 1950 -1960 αντικαταστάθηκαν με πλαστικές σύριγγες μιας χρήσεως και από το 1960 απαγορεύεται αυστηρά η επαναχρησιμοποίηση μεταλλικών συριγγών στη Β.Αμερική (Drucker, 2001). Η αύξηση της επίπτωσης της HCV λοίμωξης σε αυτήν την περίοδο που έγιναν οι παραπάνω τροποποιήσεις διατηρήθηκε λόγω της ΧΕΝ και της μετάγγισης μολυσμένων προϊόντων αίματος πριν την εισαγωγή των αυστηρών ελέγχων στις προμήθειες αίματος το 1992 (Rich & Taylor, 2010). Η παρατηρούμενη ελάττωση στο επιδημικό κύμα της λοίμωξης στις αρχές του 1990, οφείλεται στην εισαγωγή ελεγκτικών μηχανισμών στα προϊόντα αίματος και στην εφαρμογή – ευρεία διείσδυση των κοινοτικών προγραμμάτων ανταλλαγής συριγγών στους ΧΕΝ (Des Jarlais et al., 2005). Η

επακόλουθη αύξηση της επίπτωσης της HCV λοίμωξης στις αρχές του 2000, οφείλεται στην αύξηση των λοιμώξεων μεταξύ νέων ΧΕΝ σε μη αστικές περιοχές και στη σημαντική αύξηση των λοιμώξεων μεταξύ αντρών που κάνουν έρωτα με άντρες (Hagan et al., 2015).

Οι φυλογενετικές μελέτες παρέχουν τη δυνατότητα στον ερευνητή να μελετήσει πρότυπα μετάδοσης που είναι αδύνατο να καθοριστούν από τις επιδημιολογικές μελέτες (όπως με τον HIV) (Brenner et al., 2007; Lewis et al., 2008). Η κατανόηση της μετάδοσης της HCV λοίμωξης μεταξύ των ΧΕΝ είναι πολύ σημαντικό στοιχείο για τον σχεδιασμό στρατηγικών πρόληψης. Σύμφωνα με τη μελέτη των Jacka et al 2016 που διεξήχθη στον Καναδά (1996-2012), ερευνάται αν η HCV λοίμωξη μεταξύ νέων ΧΕΝ συμβαίνει ως αποτέλεσμα λίγων ή πολλών περιστατικών μετάδοσης από τους παλιότερους στους νεότερους χρήστες, στο Βανκούβερ του Καναδά (βλέπε Εικόνα 6.9)



Εικόνα 6.9: Πιθανοί τρόποι μετάδοσης της HCV λοίμωξης μεταξύ ΧΕΝ

Πηγή: Jacka et al, 2016

Μελετήθηκε η μοριακή επιδημιολογία της HCV λοίμωξης μεταξύ δύο ομάδων ΧΕΝ μεταξύ 1996-2012 στο Βανκούβερ. Η HCV λοίμωξη μεταξύ νέων ΧΕΝ (<27 ετών) έχει εξαπλωθεί από πολλά περιστατικά μετάδοσης μεταξύ των

παλιών HCV μολυσμένων ΧΕΝ και των νέων ΧΕΝ. Η υπόθεση ότι η μετάδοση της HCV λοίμωξης έγινε από λίγα περιστατικά μετάδοσης από παλιούς ΧΕΝ σε νέους ΧΕΝ, με μια επακόλουθη μετάδοση μεταξύ των νέων ΧΕΝ δεν υποστηρίζεται από τη μελέτη. Παράγοντες που σχετίζονται με τη φυλογενετική ομαδοποίηση των ΧΕΝ, περιλαμβάνουν νεότερη ηλικία, μικρή χρονική διάρκεια μέχρι την έναρξη ΧΕΝ, HIV συλλοίμωξη και γονότυπο 3a. Από τα ευρήματα της μελέτης, τα προγράμματα/στρατηγικές πρόληψης πρέπει να έχουν ευρεία κάλυψη τόσο των νέων ΧΕΝ όσο και των παλιών ΧΕΝ, παρά τον αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης της HCV λοίμωξης μεταξύ των νέων ΧΕΝ (Jacka et al., 2016).

6.5. Παράγοντες που ευθύνονται στη διαφορετική κατανομή των γονοτύπων στους ΧΕΝ

Η παρακολούθηση των γονοτύπων του HCV επιτρέπει να καταγράφονται σε πραγματικό χρόνο οι δυναμικές αλλαγές που συμβαίνουν στην παγκόσμια επιδημιολογική εικόνα της HCV λοίμωξης. Οι παράγοντες που ευθύνονται στη διαφορετική κατανομή των γονοτύπων είναι:

α) Κοινωνικές Διαφοροποιήσεις. Η μετάδοση των γονοτύπων/υποτύπων του HCV διαφέρει σημαντικά μεταξύ και εντός των χωρών, μεταξύ αστικών και αγροτικών περιοχών, και ανάλογα με την επιβάρυνση των ομάδων υψηλού κινδύνου και της οικονομικής κατάστασης. Υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ του ακαθάριστου εθνικού εισοδήματος ανά κεφαλή και του λεγόμενου δείκτη ηπατίτιδας, γεγονός που οδηγεί στη συνολική αξιολόγηση των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης - δημόσιας υγείας που εφαρμόζονται για τον χειρισμό και τη θεραπεία των λοιμώξεων από HCV (Cebolla & Björnberg, 2012)

β) Μελέτη περίπτωσης: Πρόσφατες HCV/HIV επιδημικές εξάρσεις στους ΧΕΝ στην Ελλάδα και τη Ρουμανία. Οι επιπτώσεις της οικονομικής κρίσης στην HCV οροθετικότητα και στην ποσοστιαία κατανομή των γονοτύπων που κυκλοφορούν στον πληθυσμό φάνηκαν πρόσφατα από τις επιδημικές εξάρσεις HCV/HIV στους ΧΕΝ στις πρωτεύουσες της Ελλάδας (Αθήνα) και της Ρουμανίας (Βουκουρέστι) μεταξύ των ετών 2011 και 2013 (Pharris et al.,

2011; Paraskevis et al., 2011; Oprea, Ceausu & Ruta, 2013). Το ακαθάριστο εγχώριο προϊόν ανά κάτοικο στη Ρουμανία (μια χώρα με 20,02 εκατομμύρια κατοίκους) και στην Ελλάδα (μια χώρα με 11,06 εκατομμύρια κατοίκους) είναι χαμηλότερο από το μέσο όρο της ΕΕ (European Commision, 2014). Η Ελλάδα παρουσιάζει υψηλότερα ποσοστά ανεργίας από το μέσο όρο της ΕΕ: 27,3% έναντι 10,8% του συνολικού εργατικού δυναμικού, και 58,3% έναντι 23,4% σε άτομα ηλικίας κάτω των 25 ετών. Η Ρουμανία αναφέρει ένα ανεπαίσθητα υψηλότερο ποσοστό ανεργίας στα άτομα νεαρής ηλικίας (23,6% σε άτομα ηλικίας κάτω των 25 ετών), αλλά ένα μέτριο ποσοστό ανεργίας της τάξεως του 7,3% στο σύνολο του εργατικού δυναμικού (European Commision, 2014). Και οι δύο χώρες εμφανίζουν υψηλά ποσοστά ανθρώπων που βρίσκονται στα όρια της φτώχειας: 22,6% στη Ρουμανία και 23,1% στην Ελλάδα σε σχέση με το μέσο όρο της ΕΕ που είναι 17% (EMCDDA, 2014). Οι επιδημικές εξάρσεις των λοιμώξεων HIV/HCV και στις δύο χώρες συνδέθηκαν με οικονομικούς περιορισμούς των χωρών αυτών σε προγράμματα πρόληψης και προσυμπτωματικού ελέγχου και μείωσης της βλάβης, και αξίζει να αναφερθεί ότι η επιδημική έξαρση HIV/HCV έπληξε κυρίως νέους άντρες, οι οποίοι ήταν άνεργοι, συχνά άστεγοι και χωρίς ιατροφαρμακευτική περίθαλψη (Oprea, Ceausu & Ruta, 2013; Supsa et al., 2015). Αυτές οι κοινωνικές αντιξοότητες ωθούν την παράνομη χρήση ναρκωτικών ουσιών, η οποία αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο για μετάδοση λοιμωδών νοσημάτων μέσω της ΧΕΝ και την εμφάνιση και επικράτηση διαφορετικών γονοτύπων από τους γονοτύπους που κυκλοφορούν στο γενικό πληθυσμό. Ο HCV γονότυπος 1b (Sultana et al., 2011) και ο HIV υπότυπος F (Niculescu et al., 2015) κυριαρχούν στη Ρουμανία, ενώ η εισαγωγή νέων στελεχών των ιών καταγράφηκε κατά τη διάρκεια πρόσφατης επιδημίας στην κοινότητα των ΧΕΝ: με τους 1a, 3a, 4 γονοτύπους αναφορικά με τον HCV, και τον υπότυπο G (CRF14_BG) για τον HIV (Niculescu et al., 2015). Στην Ελλάδα κυριαρχούν στον πληθυσμό των ΧΕΝ μετά την επιδημική έξαρση, ο HCV γονότυπος 3 (Gigi et al., 2013) και οι υπότυποι HIV CRF14_BG και CRF_35AD (Paraskevis et al., 2013). Εκτιμήσεις και περεταίρω έρευνες της μόλυνσης από HCV σε ηλικιωμένους ασθενείς (μολυσμένοι με το γονότυπο 1, κυρίως μέσω ιατρογενούς μετάδοσης) σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς (που έχουν μολυνθεί με νέους γονοτύπους, κυρίως μέσω της ΧΕΝ) παρουσιάζει

ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Οι νεότεροι ασθενείς είναι υποψήφιοι για μικρότερης διάρκειας θεραπείες, με σημαντικά οφέλη στην ποιότητα ζωής του ασθενούς και εκτίμηση του κόστους – οφέλους της θεραπείας.

Η μετανάστευση από ενδημικές στον HCV χώρες και τα εξελισσόμενα δίκτυα μετάδοσης του HCV στους ΧΕΝ επηρεάζει την κατανομή των HCV γονοτύπων. Οι Ευρωπαϊκές χώρες με το μεγαλύτερο αριθμό μεταναστών (Γερμανία: 12,3%, Ιταλία, Ισπανία, Ολλανδία: 10%-12% η κάθε μία, Γαλλία: 10%) (International Organization for Migration, 2013) παρουσιάζουν υψηλή συχνότητα εμφάνισης λοίμωξης από HCV και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης λιγότερο συχνών γονοτύπων. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι ποσοστό μεγαλύτερο από το ένα τρίτο των ασθενών με ΧΗC στη Γερμανία έχουν γεννηθεί στο εξωτερικό (Thomas et al., 2012), ενώ αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της HCV λοίμωξης έχει καταγραφεί στους μετανάστες στην Ιταλία (Marascio et al., 2014). Πολλές περιπτώσεις HCV λοίμωξης στους ΧΕΝ της Κύπρου, διαγιγνώσκονται σε ξένους υπηκόους (Zehender et al., 2013). Η αυξανόμενη επικράτηση των μη – 1b γονοτύπων στη Γαλλία, στην Ιταλία και στην Ελλάδα αποδόθηκε κατά κύριο λόγο στην αθρόα είσοδο μεταναστών στις χώρες αυτές, αλλά κάποιες άλλες μελέτες μοριακής επιδημιολογίας αντιτίθενται σε αυτή την υπόθεση (Ciccocozzi et al., 2012; Di Lello et al., 2013). Φυλογενετικές αναλύσεις που διενεργήθηκαν σε πληθυσμούς ΧΕΝ στη Μελβούρνη, στην Αυστραλία και το Βανκούβερ του Καναδά, έδειξαν ότι η ΧΕΝ ως τρόπος μετάδοσης σχετίζεται με μικτές HCV λοιμώξεις (Sacks-Davis et al, 2012; Jacka et al., 2014).

6.6. Συνέπειες της διαφορετικής επίπτωσης των HCV γονοτύπων στους πληθυσμούς υψηλού κινδύνου

Η διαφορετική επίπτωση HCV γονοτύπων έχει σημαντικές κλινικές συνέπειες, όπως τα υψηλά ποσοστά χρόνιας λοίμωξης, ενώ ο γονότυπος που έχει προκαλέσει την HCV λοίμωξη καθορίζει τόσο τη φυσική εξέλιξη της HCV λοίμωξης όσο και τη διάρκεια της θεραπείας. Αυτά τα δεδομένα είναι ιδιαίτερα σημαντικά για τους ΧΕΝ, οι οποίοι συχνά μολύνονται από τους γονότυπους

1a, 3 και 4, οι οποίοι τείνουν να εμφανίζουν λιγότερο ευνοϊκές αποκρίσεις σε θεραπείες. Οι συνέπειες της διαφορετικής επίπτωσης γονοτύπων σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου είναι:

α) Στη θεραπεία με ιντερφερόνη. Ο HCV γονότυπος ήταν ο κύριος παράγοντας πρόβλεψης του ποσοστού ανταπόκρισης (μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση) στη θεραπεία με κλασσική πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη (Pegylated Interferon 2a - PegIFNa/ Ribavirine – RBV, P/R), η οποία είναι η μόνη θεραπεία που μπορούν να υποστηρίξουν οι αναπτυσσόμενες χώρες. Ο HCV υπότυπος 1b παρουσιάζει την πιο δυσμενή απόκριση στη θεραπεία με PegIFNa/RBV με χαμηλά ποσοστά επιτυχίας παρατεινόμενης ιολογικής ανταπόκρισης 10–15%, ενώ οι γονότυποι 2 και 3 είναι «εύκολοι στη θεραπεία» και εμφανίζουν μια παρατεινόμενη ιολογική ανταπόκριση (Sustained Virological Response - SVR) πάνω από 80% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία (Lim, 2015). Οι ασθενείς που έχουν μολυνθεί με τον γονότυπο 1 είναι πιο πιθανό να επιτύχουν παρατεινόμενη ιολογική ανταπόκριση με θεραπευτικά σχήματα 48 εβδομάδων με ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη. Τα ποσοστά SVR για το γονότυπο 4 στην Αίγυπτο είναι 60-69% και 40-50% σε χώρες που δεν είναι ενδημικές (Kamal & Nasser, 2008). Ο γονότυπος 3 που αρχικά συσχετίστηκε με πολύ μεγάλο SVR στην κλασσική θεραπεία με P/R, συνδέεται με υψηλότερη επίπτωση ηπατικής ίνωσης και στεάτωσης και μια πιο ταχέως εξελισσόμενη τελικού σταδίου ηπατική νόσο (Abenavoli et al., 2014). Συμπερασματικά, πολλοί ασθενείς μολυσμένοι με το γονότυπο 3, συμπεριλαμβανομένων και των XEN, εμφανίζουν κίρρωση κατά την έναρξη της θεραπείας με P/R, και το συνολικό ποσοστό SVR είναι απογοητευτικό.

β) Άμεσα δράσης αντιϊικά σχήματα (Direct Acting Antiviral – DAAs). Τα σχήματα θεραπείας για τη ΧΗC και τα κριτήρια ένταξης στη θεραπεία έχουν αλλάξει σε μεγάλο βαθμό τα τελευταία 4 χρόνια με την έγκριση των νέων DAAs. Οι νέες θεραπείες είναι εξαιρετικά αποδοτικές για τον HCV γονότυπο 1. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ, World Health Organization – WHO) (WHO, 2014), η Αμερικανική Ένωση Μελέτης του Ήπατος (AASLD, 2014) και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Μελέτης του Ήπατος (EASL, 2014) εξέδωσαν κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C, η οποία πλέον είναι γονοτυποεξαρτώμενη, με αρκετές διαθέσιμες επιλογές για κάθε γονότυπο,

συμπεριλαμβανομένων θεραπευτικών σχημάτων ελεύθερων ιντερφερόνης (Interferon – free, IFN – free). Τα IFN – free θεραπευτικά σχήματα θεωρούνται πλέον κατάλληλα για ασθενείς μολυσμένους με το γονότυπο 2, και συνιστώνται και για τους γονοτύπους 1, 3 και 4. Τα DAAs είναι λιγότερο αποτελεσματικά για ασθενείς μολυσμένους με το γονότυπο 3 που έχουν προχωρημένου σταδίου ηπατική νόσο, η οποία συχνά παρατηρείται στους ΧΕΝ. Ο γονότυπος 3 που είναι κυρίαρχος γονότυπος στους ΧΕΝ, θεωρείται ένας από τους πιο δύσκολους για θεραπεία γονοτύπους. Στους ασθενείς με γονότυπο 1a είναι πιο πιθανό να αναπτυχθεί ιολογική αντοχή .

γ) Θεραπεία προσαρμοσμένη στους ΧΕΝ με ΧΗC. Η φροντίδα και η θεραπεία ευάλωτων πληθυσμών, όπως οι ΧΕΝ, παρουσιάζει πολλά και σημαντικά εμπόδια, ενώ εκτιμάται ότι μόνο ένας στους δέκα ασθενείς που διαγιγνώσκονται εντάσσονται σε κάποιο πρόγραμμα θεραπευτικό για τον HCV (Grebely & Dore, 2014). Οι καθυστερήσεις στη διάγνωση οδηγούν σε απώτερες συνέπειες, όπως υψηλά ιικά φορτία και σημαντικού βαθμού ίνωση, δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Η απόφαση για το ποιο θεραπευτικό σχήμα θα ακολουθήσει ο ασθενής, επιλέγεται ανά περίπτωση. Τα DAAs μπορούν να χρησιμοποιηθούν και σε ΧΕΝ, και το ιστορικό χρήσης ναρκωτικών ή η πρόσφατη χρήση ναρκωτικών δε συνδέεται με χαμηλό SVR (EASL, 2014). Το εκτιμώμενο ποσοστό επαναμόλυνσης στους ΧΕΝ με επικίνδυνες συμπεριφορές μετά από επιτυχή HCV θεραπεία (SVR) είναι περίπου 1% - 55% (Backmund, Meyer & Edlin, 2004; Grebely et al., 2010; Grebely et al., 2012).

Τα DAAs είναι υψηλού κόστους φάρμακα και σε πολλές χώρες είναι ακόμα απαγορευτική η χρήση τους. Πολλές χώρες όμως με υψηλά ποσοστά οροθετικότητας στον HCV τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και σε ομάδες υψηλού κινδύνου, συνεχίζουν να χρησιμοποιούν με αποτελεσματικότητα την κλασσική διπλή P/R θεραπεία ή το τριπλό θεραπευτικό σχήμα με P/R και έναν πρώτης γενιάς αναστολέα πρωτεάσης.

Υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που θα επηρεάσουν την τελική επιλογή θεραπευτικού σχήματος, μεταξύ των οποίων: η σχέση κόστους – αποτελεσματικότητας των DAAs (IFN - free) (διάρκεια θεραπείας σε σχέση με τα ποσοστά επίτευξης SVR, η συμμόρφωση στη θεραπεία, οι

τοξικότητες (που είναι σημαντικός παράγοντας στους ΧΕΝ, ειδικά σε ασθενείς με HIV – συλλοίμωξη) και η πιθανότητα ανάπτυξης ιολογικής αντίστασης – ανοχής (Tono, de Mattos & de Almeida, 2014; Calvo-Cidoncha et al., 2015; Razavi et al., 2014; Aspinall et al., 2013).

6.7. Νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός γονιδιώματος της ιντερλευκίνης 28B (IL28B)

Η σύνθεση της ιντερλευκίνης 28B (IL28B) κωδικοποιείται μαζί με αυτήν της IL28A και IL29. Και οι τρεις αυτές κυτοκίνες αλληλεπιδρούν με έναν ετεροδιμερή υποδοχέα, ο οποίος αποτελείται από τον IL10 υποδοχέα Β και τον ILC28 υποδοχέα Α. Η έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν τις παραπάνω κυτοκίνες ενισχύεται από ιικές λοιμώξεις. Στη θέση του υποκινητή του γονιδίου της IL28B υπάρχει ένας πολυμορφισμός στη θέση -3176 C/T (rs12979860), ο οποίος πρόσφατα βρέθηκε να σχετίζεται με έναν σημαντικό υψηλό ρυθμό αποβολής του ιικού φορτίου κατά τη λοίμωξη από την ηπατίτιδα C, γεγονός που θα ενίσχυε κατά πολύ την αντιική θεραπεία με τη χρήση ιντερφερόνης.

Ο γονότυπος CC (ομόζυγος) έχει συσχετισθεί με δύο φορές υψηλότερη μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (55-80%) σε σύγκριση με τους γονοτύπους CT/TT (ετερόζυγος) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αντιική θεραπεία με ιντερφερόνη (20-40%).

Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι ο νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός γονιδιώματος της ιντερλευκίνης 28B (IL28B) του ξενιστή παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με κάθαρση της HCV λοίμωξης σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 1. Ερευνητικό δεδομένο και εργαλείο πολύ ισχυρό ειδικά σε δύσκολες ομάδες θεραπείας όπως οι ΧΕΝ στους οποίους οι κυρίαρχοι γονότυποι είναι ο 3 και ο 1a.

Η μεθοδολογία που ακολουθείται για τον προσδιορισμό της IL28B είναι η ακόλουθη: το παραλειφθέν δείγμα αίματος υπόκειται διαδικασία απομόνωσης γενετικού υλικού DNA. Ποσότητα από το απομονωμένο DNA χρησιμοποιείται σε αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (Real time PCR)

με τη χρήση εκκινητών ειδικών προς τη γενετική περιοχή -3176 C/T του γονιδίου IL-28B. Παράλληλα χρησιμοποιείται ένας αρνητικός και ένας θετικός μάρτυρας για τον εσωτερικό έλεγχο της αντίδρασης. Το προϊόν της Real time PCR αναλύεται για τον προσδιορισμό του γονοτύπου (C/T αλληλόμορφα) με αποδιατακτική ανάλυση υψηλής θερμοκρασίας (melting curve analysis) ώστε να καθορισθεί η ύπαρξη ετεροζυγωτίας ή ομοζυγωτίας. Το αποτέλεσμα της ανάλυσης εμφανίζεται ως καμπύλη φθορισμού προς την αντίστοιχη θερμοκρασία. Η εξέταση έχει 99% ειδικότητα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο: ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ HCV

7. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ HCV ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ ΧΡΗΣΤΕΣ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΝ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ

7.1. Διάγνωση του HCV

Υπάρχουν διάφορα διαγνωστικά τεστ για τον HCV, τα οποία ομαδοποιούνται σε κατηγορίες: α) Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν οι ευρέως χρησιμοποιούμενες δοκιμασίες ανίχνευσης αντισωμάτων έναντι του HCV στο υπό εξέταση δείγμα αίματος. Η ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του HCV γίνεται κυρίως με την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA, η οποία ανιχνεύει αντισώματα έναντι της καψιδιακής πρωτεΐνης core και αντισώματα έναντι των μη δομικών πρωτεϊνών NS3 και NS4B. Για την επιβεβαίωση θετικών αποτελεσμάτων έχουν αναπτυχθεί τεστ τα οποία βασίζονται στη μέθοδο ανοσοαποτύπωσης σε στερεή επιφάνεια και ονομάζονται RIBA tests (recombinant immunoblot assay). Μέσω αυτής της δοκιμασίας, είναι εφικτή η ανίχνευση των αντισωμάτων για κάθε αντιγόνο του ιού HCV, ξεχωριστά (Germer & Zein, 2001). β) Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν οι μέθοδοι ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης του ιικού RNA. Οι μέθοδοι ανίχνευσης βασίζονται στην αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) και έχουν μεγάλη ευαισθησία καθώς επιτρέπουν την ανίχνευση λιγότερων από 1000 αντιγραφών του ιικού RNA ανά ml δείγματος. Η μέθοδος αυτή συνίσταται για την επιβεβαίωση της λοίμωξης, για την παρακολούθηση της ιαιμίας κατά τη διάρκεια της αντιιικής θεραπείας, όπως επίσης και για τη διάγνωση της μόλυνσης σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί ταυτόχρονα και από άλλους ιούς, π.χ. HIV, όπου φαίνεται ότι τα επίπεδα των αντισωμάτων έναντι του HCV είναι μειωμένα. γ) Στην τρίτη κατηγορία η μέτρηση των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης στον ορό αποτελεί ένα σημαντικό διαγνωστικό τεστ καθώς χρησιμοποιείται κυρίως για την παρακολούθηση της αντιιικής θεραπείας. Αύξηση των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της

αλανίνης υποδηλώνει οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη και παρατηρείται 6-8 εβδομάδες μετά τη HCV μόλυνση (Germer & Zein, 2001).

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αναφερθούν και οι ιστολογικές μέθοδοι διάγνωσης ηπατικών βλαβών σε δείγματα ηπατικών βιοψιών από ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα προκειμένου να παρακολουθείται η εξέλιξη της νόσου.

Επίσης, υπάρχουν διάφορες τεχνικές που είναι διαθέσιμες για την αξιολόγηση της εξέλιξης της ηπατικής νόσου και της ηπατικής ίνωσης, αν και ο χρυσός κανόνας παραμένει η διάγνωση με βιοψία ήπατος. Ωστόσο, μη επεμβατικές μέθοδοι έχουν μεγαλύτερη αποδοχή ανάμεσα στους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων της ελαστογραφίας ήπατος, η οποία έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει τον έλεγχο της ηπατικής νόσου ανάμεσα στους ΧΕΝ (Foucher et al., 2009; Moessner et al., 2011).

Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες χρήσης νεότερων αντιιικών φαρμάκων σε λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C που εκδόθηκαν τον Ιανουάριο του 2017, η διάγνωση της λοίμωξης με τον ιό της ηπατίτιδας C τίθεται με την ανίχνευση HCV RNA στον ορό και την παρουσία συνήθως θετικών αντισωμάτων έναντι του HCV (anti-HCV). Αναφορικά για τη διάγνωση της χρόνιας HCV λοίμωξης βασίζεται στην ανίχνευση του HCV RNA στον ορό και anti-HCV τουλάχιστον από 6μήνου (Παπαθεοδωρίδης, Γερμανίδης & Νταλέκος, 2017). Μία μόνο αρνητική εξέταση για HCV RNA ορού δεν αποκλείει την HCV λοίμωξη σε άτομα με κλινικοεργαστηριακές υποψίες (π.χ. έκθεση σε παράγοντα κινδύνου για HCV με ή χωρίς υπερτρανσαμινασαιμία) και χρειάζεται επανεξέταση προς αποκλεισμό παροδικά πολύ χαμηλών επιπέδων HCV ιαιμίας (Παπαθεοδωρίδης, Γερμανίδης & Νταλέκος, 2017).

7.2. Θεραπεία του HCV

Η φάση της HCV λοίμωξης στην οποία βρίσκεται ο κάθε ασθενής καθορίζει και το είδος της θεραπευτικής παρέμβασης. Οι φάσεις της HCV λοίμωξης από πλευράς θεραπευτικής παρέμβασης μπορεί να διακριθούν σε οξεία HCV λοίμωξη και σε χρόνια HCV λοίμωξη. Ασθενείς με συλλοιμώξεις διπλής HCV και HBV (ιός ηπατίτιδας Β) ή τριπλής HCV και HBV και HDV (ιός ηπατίτιδας D) αντιμετωπίζονται ανάλογα με τον ιό ηπατίτιδας που κυριαρχεί

(Παπαθεοδωρίδης & συν., 2016). Εκτός από τη φάση της λοίμωξης, η επιλογή του θεραπευτικού σχήματος είναι γονοτυπο – εξαρτώμενη.

7.2.1. Ενδείξεις θεραπείας του HCV

Όλοι οι ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη είναι υποψήφιοι για αντιική θεραπεία και δυνητικά πρέπει να θεραπεύονται με το βέλτιστο σχήμα που προσφέρει την υψηλότερη αποτελεσματικότητα και την καλύτερη ασφάλεια και ανοχή. Τα νέα όμως αντιϊικά φάρμακα αφενός έχουν πολύ υψηλό κόστος αφετέρου κάποια από αυτά βρίσκονται ακόμα σε μελέτες φάσης 2 και 3 ή πρέπει ο υποψήφιος για θεραπεία ασθενής να πληροί πολύ αυστηρά και συγκεκριμένα κριτήρια προκειμένου να εγκριθούν. Έτσι, το υψηλό κόστος της σύγχρονης φαρμακευτικής θεραπείας δημιουργεί την ανάγκη για ιεράρχηση των ενδείξεων θεραπείας ώστε να προηγούνται οι ασθενείς με την αμεσότερη ανάγκη θεραπευτικής παρέμβασης.

Η βέλτιστη θεραπεία (με νέους άμεσης δράσης αντιικούς παράγοντες, σχήματα χωρίς ιντερφερόνη - άλφα) θα πρέπει να χορηγείται κατά προτεραιότητα σε ασθενείς με (Παπαθεοδωρίδης και συν., 2016; Παπαθεοδωρίδης, Γερμανίδης & Νταλέκος, 2017): α) Τουλάχιστον μέτρια ίνωση ή κίρρωση (στάδιο κατά Ishak: 2-6, στάδιο κατά METAVIR: F2-F4, ηπατική ακαμψία σε ελαστογραφία: >7.5 kPa (Fibroscan) ή αντίστοιχη μέτρηση σε άλλο μη επεμβατικό δείκτη ηπατικής ίνωσης). Τα κριτήρια διαφοροποιήθηκαν από το 2016 που το κριτήριο ένταξης ήταν σοβαρή ίνωση ή κίρρωση. β) HCV υποτροπή μετά από μεταμόσχευση ήπατος, γ) HCV και HIV συλλοίμωξη ή HCV και HBV συλλοίμωξη, δ) σοβαρή εξωηπατική εκδήλωση της HCV λοίμωξης, ε) χρόνια αιμολυτικά σύνδρομα (ομόζυγος μεσογειακή αναιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία κλπ) με συνοδές ηπατικές ή εξωηπατικές επιπλοκές από τη χρόνια αιμόλυση, στ) αιμορροφιλία και άλλες διαταραχές αιμόστασης, ζ) χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (με ή χωρίς αιμοκάθαρση, η) ανοσοκαταστολή οποιασδήποτε αιτιολογίας ή συνοδό νόσημα που επιταχύνει την εξέλιξη της ηπατικής νόσου και θ) αντένδειξη για IFNa ή ριμπαβιρίνη (RBV) ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της ηπατικής ίνωσης. Απο τις ίδιες τις κατευθυντήριες οδηγίες προκύπτει ξεκάθαρα πως η

θεραπεία με ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη αποτελεί ισχυρό θεραπευτικό όπλο και πρέπει να μην καταφεύγει κανείς στα νέα υψηλού κόστους αντιιικά φάρμακα.

Η μεγάλη ηλικία (>75 ετών) δεν αποτελεί αντένδειξη για θεραπεία, εφόσον ο ασθενής έχει σοβαρή ηπατική νόσο (ειδικά κίρρωση) και δεν έχει συνοσηρότητες που να επηρεάζουν το προσδόκιμο επιβίωσής του. Αντένδειξη για οποιαδήποτε θεραπεία έναντι του HCV αποτελεί μόνο το μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης από αιτία μη σχετιζόμενα με την HCV λοίμωξη (για παράδειγμα μη ελεγχόμενη ή εξελισσόμενη προοδευτικά νεοπλασματική νόσος) ή και σχετιζόμενα με την HCV λοίμωξη εφόσον δεν έχει πιθανότητες υποστροφής.

Η εντυπωσιακή βελτίωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας τα τελευταία χρόνια διευρύνει συνεχώς τις ενδείξεις θεραπείας από επιστημονική σκοπιά σε ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη ανεξαρτήτως βαρύτητας των επιπέδων ALT/AST και των ιστολογικών αλλοιώσεων, αφού η εκρίζωση του HCV σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών συμβάλλει στη δευτερογενή πρόληψη της διασποράς της HCV λοίμωξης και δεδομένης της πολύ μικρής πιθανότητας ανάπτυξης προληπτικού εμβολίου στο εγγύς μέλλον (Παπαθεοδωρίδης & συν., 2016, Παπαθεοδωρίδης & συν., 2013).

Η απόφαση λοιπόν για θεραπευτική παρέμβαση και για το είδος της παρέμβασης αυτής σε ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη και ήπια ή καθόλου ίνωση θα πρέπει να εξατομικεύεται. Παράγοντες που επηρεάζουν τις θεραπευτικές αποφάσεις σε αυτές τις περιπτώσεις είναι σήμερα η επιθυμία για θεραπεία του κάθε σωστά ενημερωμένου ασθενούς, η νεαρά ηλικία, η έντονη βιοχημική δραστηριότητα της νόσου και/ή η παρουσία γενικών συμπτωμάτων και/ή εξωηπατικών εκδηλώσεων της HCV λοίμωξης και η απουσία σοβαρών συνοδών παθολογικών νοσημάτων, αλλά και η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και το κόστος της πιθανής θεραπείας. Στις περιπτώσεις που η θεραπεία έχει ως στόχο την εκρίζωση του HCV, η βιοψία ήπατος δεν θεωρείται απαραίτητη πριν από την έναρξη της θεραπείας, αφού δεν επηρεάζει την απόφαση για θεραπεία (Παπαθεοδωρίδης & συν. 2013, Παπαθεοδωρίδης & συν., 2016).

Οι αντενδείξεις της θεραπείας εξαρτώνται από το θεραπευτικό σχήμα και περιγράφονται στη συνέχεια.

7.2.2. Στόχοι θεραπευτικής παρέμβασης

Κύριος στόχος της θεραπευτικής παρέμβασης είναι η επίτευξη μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης (SVR), η οποία επιφέρει σημαντική ιστολογική βελτίωση ως προς τη νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα και την ίνωση, αναστολή της εξέλιξης της ηπατικής νόσου, ελάττωση του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ και βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη (Παπαθεοδωρίδης & συν., 2016; Παπαθεοδωρίδης, Γερμανίδης & Νταλέκος, 2017). Ο κίνδυνος ΗΚΚ δεν εξαφανίζεται μετά την επίτευξη SVR σε ασθενείς με προϋπάρχουσα κίρρωση. Οι στόχοι της θεραπευτικής παρέμβασης συνοψίζονται στους παρακάτω ορισμούς ανταπόκρισης στη θεραπεία (Παπαθεοδωρίδης & συν., 2016; Παπαθεοδωρίδης, Γερμανίδης & Νταλέκος, 2017):

Ιολογική ανταπόκριση τέλους θεραπείας (End-Of-Therapy Virological Response, EOT-VR): απουσία ανιχνεύσιμου HCV RNA στο τέλος της θεραπείας.

Ιολογική υποτροπή (Virological relapse): ανιχνεύσιμο HCV RNA μετά τη διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς με ιολογική ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας.

Μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (Sustained Virological Response, SVR): ορίζεται η απουσία ανιχνεύσιμου HCV RNA στον ορό με χρήση ευαίσθητης μεθοδολογίας (όριο ανίχνευσης ≤ 10 IU/ml) στις 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η SVR είναι χρήσιμο να επιβεβαιώνεται με έλεγχο HCV RNA 2 μήνες μετά την πρώτη εκτίμηση. Η 5-10ετής πιθανότητα υποτροπής της HCV λοίμωξης μετά από SVR είναι πολύ μικρή (<5%).

Η μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) επιφέρει: α) σημαντική ιστολογική βελτίωση ως προς τη νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα και την ίνωση, β) αναστολή της εξέλιξης της ηπατικής νόσου, γ) ελάττωση του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ και δ) πιθανότατα βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη

Στη θεραπεία με σχήματα με Peg – IFNa συχνά χρησιμοποιούνται επιπλέον των προηγούμενων και οι παρακάτω ορισμοί (Παπαθεοδωρίδης & συν., 2016):

Ταχεία ιολογική ανταπόκριση (Rapid Virological Response, RVR):

απουσία ανιχνεύσιμου HCV RNA με χρήση ευαίσθητης μεθοδολογίας ποιοτικού ή ποσοτικού προσδιορισμού με όριο ανίχνευσης 50 IU/ml για συνδυασμό Peg-IFNa και ριμπαβιρίνης (RBV) ή 10 IU/ml για τριπλά σχήματα με αναστολέα πρωτεάσης στο τέλος των 4 εβδομάδων από την έναρξη της τριπλής θεραπείας. Στα τριπλά σχήματα, χρησιμοποιούνται ευρέως ορισμοί εκτεταμένης RVR, οι οποίοι διαφέρουν ανάλογα με τον αναστολέα πρωτεάσης. Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθύντηριες οδηγίες, η χρήση των αναστολέων πρωτεάσης (simeprevir - SMV, telaprevir - TPV και bocoprevir - BOC) έχει πλέον εγκαταλαφτεί, για το SMV διακόπηκε πρόσφατα η κυκλοφορία του, ενώ για το BOC και το TPV δε χρησιμοποιούνται μετά την έγκριση νεότερων αντιικών φαρμάκων (Παπαθεοδωρίδης, Γερμανίδης & Νταλέκος, 2017).

Πρώιμη ιολογική ανταπόκριση (Early Virological Response, EVR):

απουσία ανιχνεύσιμου HCV RNA (50 IU/ml) ή ελάττωση κατά τουλάχιστον 2 δεκαδικούς λογαρίθμους ($2 \log_{10}$ IU/mL) των επιπέδων HCV RNA σε σχέση με τα προ θεραπείας επίπεδα στο τέλος των 12 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Χρησιμοποιείται μόνο για θεραπεία συνδυασμού Peg-IFNa και RBV.

Μηδενική ανταπόκριση (Null Response, NR): μη ελάττωση κατά τουλάχιστον 2 δεκαδικούς λογαρίθμους των επιπέδων HCV RNA (μείωση $<2 \log_{10}$ IU/mL) σε σχέση με τα προ θεραπείας επίπεδα στο τέλος των 12 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Χρησιμοποιείται μόνο για θεραπεία συνδυασμού Peg-IFNa και RBV.

Μερική ανταπόκριση (Partial Response, PR): ελάττωση κατά τουλάχιστον 2 δεκαδικούς λογαρίθμους ($2 \log_{10}$ IU/mL) των επιπέδων HCV RNA σε σχέση με τα προ θεραπείας επίπεδα στο τέλος των 12 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας, αλλά μη επίτευξη μη ανιχνεύσιμου HCV RNA μετά τουλάχιστον 24 εβδομάδων θεραπείας. Χρησιμοποιείται μόνο για θεραπεία συνδυασμού Peg-IFNa και RBV.

7.2.3. Θεραπευτική παρέμβαση σε ασθενείς με οξεία HCV λοίμωξη

Η θεραπευτική παρέμβαση στην οξεία HCV λοίμωξη στοχεύει στη μείωση της πιθανότητας μετάπτωσης σε χρόνια HCV λοίμωξη, εξέλιξη που χωρίς θεραπεία παρατηρείται στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Μία σημαντική ιδιαιτερότητα της οξείας HCV λοίμωξης είναι ότι δεν διαγιγνώσκεται συχνά, αφού είναι ασυμπτωματική σε >70% των περιπτώσεων. Έτσι, υποψήφιοι για θεραπευτική παρέμβαση είναι μόνον οι ασθενείς με οξεία κλινική ηπατίτιδα C ή όσοι αναπτύσσουν οξεία HCV λοίμωξη μετά από πρόσφατη παρεντερική έκθεση σε αίμα ή μολυσμένα βιολογικά υλικά φορέων του HCV (π.χ. τρύπημα με βελόνη που έχει χρησιμοποιηθεί σε αιμοληψία HCV θετικού ασθενούς) (Παπαθεοδωρίδης & συν., 2016).

Διάφορες μελέτες με ποικίλα θεραπευτικά σχήματα συνήθως κλασικής ιντερφερόνης άλφα (IFNa) ή πεγκυλιωμένης IFNa (Peg-IFNa) έχουν δείξει υψηλά ποσοστά (80-90%) περιορισμού της οξείας HCV λοίμωξης (ή μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης). Συνεπώς, οι ασθενείς με οξεία HCV λοίμωξη θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία, αλλά το χρονικό σημείο έναρξης της θεραπείας και το αποτελεσματικότερο θεραπευτικό σχήμα [χρήση IFNa ή Peg-IFNa με ή χωρίς ριμπαβιρίνη (RBV)] δεν έχει αποσαφηνισθεί (Παπαθεοδωρίδης & συν., 2016). Συνήθως, οι ασθενείς αυτοί λαμβάνουν μονοθεραπεία με Peg-IFNa-2a/-2b στις δόσεις που χρησιμοποιούνται στη χρόνια HCV λοίμωξη. Η θεραπεία συνήθως πρέπει να ξεκινά εντός των πρώτων 12 εβδομάδων από την έκθεση στον HCV.

Σύμφωνα με κάποιες απόψεις, σε οξείες ικτερικές ηπατίτιδες C, οι οποίες έχουν υψηλότερη πιθανότητα αυτόματης κάθαρσης του ιού σε σχέση με τις ανικτερικές και υποκλινικές περιπτώσεις, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει μετά τις πρώτες 12 εβδομάδες και εφόσον διατηρείται ακόμη θετικό το HCV RNA ορού. Η διάρκεια της θεραπείας είναι συνήθως 12 εβδομάδες, αν και σε κάποιες μελέτες προτείνεται θεραπεία 12 εβδομάδων για ασθενείς με HCV γονότυπο 2 ή 3 και θεραπεία 24 εβδομάδων για ασθενείς με άλλο HCV γονότυπο (Παπαθεοδωρίδης & συν., 2013; Παπαθεοδωρίδης & συν., 2016). Δεδομένης της έλευσης σχημάτων χωρίς IFNa που μπορεί να επιτύχουν εκρίζωση του HCV σε ποσοστό >95% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C,

η ανάγκη αντιικής θεραπείας στην οξεία HCV λοίμωξη μάλλον θα πρέπει να αναθεωρηθεί. Η νέα στρατηγική θα μπορούσε να είναι η παρακολούθηση των ασθενών με οξεία HCV λοίμωξη για 6 μήνες και θεραπεία με κάποιο από τα νέα σχήματα μόνον σε όσους ασθενείς διατηρούν ανιχνεύσιμο HCV RNA ορού, δηλαδή μόνον σε όσους ασθενείς μεταπέσουν σε χρονιότητα.

7.2.4. Θεραπευτική παρέμβαση σε ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη

Στην Ελλάδα, υπολογίζεται ότι περίπου το 20% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C έχουν διαγνωστεί και ότι λιγότεροι από τους μισούς διαγνωσμένους ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία (Paratheodoridis et al., 2014; Paratheodoridis et al., 2015). Ανασταλτικοί παράγοντες στη θεραπεία αποτελούν αναμφισβήτητα η αναμονή για την κυκλοφορία νέων φαρμάκων έως πρότινος καθώς και το γεγονός ότι οι περισσότεροι διαγνωσμένοι ασθενείς δε λάμβαναν θεραπεία μέχρι προ 1-2 ετών, λόγω αντενδείξεων και φόβου για ανεπιθύμητες ενέργειες σε θεραπευτικά σχήματα που περιελάμβαναν Peg-IFNa (Paratheodoridis & Hatzakis, 2012; Paratheodoridis et al., 2014). Επιπρόσθετα, η άγνοια για τη νόσο, η έλλειψη ενημέρωσης και εκπαίδευσης οδηγεί πολλές φορές στην υποδιάγνωση της νόσου, γεγονός πολύ ανησυχητικό και επικίνδυνο γιατί η χρονιότητα της HCV εξελίσσεται σε κίρρωση ή/και ΗΚΚ.

Η διάγνωση της χρόνιας HCV λοίμωξης τίθεται με την παρουσία θετικών αντισωμάτων έναντι του HCV (anti-HCV) και ανιχνεύσιμου HCV RNA ορού τουλάχιστον από 6μήνου. Πρέπει να σημειωθεί ότι μία μόνον αρνητική εξέταση για HCV RNA ορού δεν αποκλείει την HCV λοίμωξη σε άτομα με κλινικοεργαστηριακές ενδείξεις πιθανής HCV λοίμωξης (π.χ. έκθεση σε παράγοντα κινδύνου για HCV με ή χωρίς υπερτρανσαμινασαιμία) και χρειάζεται επανεξέταση προς αποκλεισμό παροδικά πολύ χαμηλών επιπέδων HCV ιαιμίας (Παπαθεοδωρίδης & συν., 2016, Παπαθεοδωρίδης, Γερμανίδης & Νταλέκος, 2017).

Σε έλεγχο για anti-HCV πρέπει να υποβάλλονται (Παπαθεοδωρίδης, Γερμανίδης & Νταλέκος, 2017): α) όλα τα άτομα που έχουν αυξήσεις τρανσαμινασών, β) πρώην και ενεργοί χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών, γ) όσοι έχουν υποβληθεί σε μεταγγίσεις αίματος ή παραγώγων του ή μεταμόσχευση οργάνου πριν από το 1992, δ) όσοι έχουν υποβληθεί ή υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό, ε) όσοι έχουν εκτεθεί παρεντερικά σε δυνητικά μολυσμένα ιατρικά ή παραϊατρικά εργαλεία, στ) κρατούμενοι σωφρονιστικών ιδρυμάτων, ζ) ερωτικοί σύντροφοι ατόμων με ηπατίτιδα C, η) άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους, θ) παιδιά μητέρων με ηπατίτιδα C, ι) ασθενείς με HIV λοίμωξη και κ) ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη.

Οι ενεργοί χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών, οι κρατούμενοι σωφρονιστικών ιδρυμάτων, οι αιμοκαθαιρόμενοι, τα άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους και όλα τα άτομα που ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου για έκθεση στον HCV και θα βρεθούν αρχικά αρνητικά για anti-HCV, θα πρέπει να επανελέγχονται για την ανίχνευση anti-HCV αντισωμάτων ανά έτος για όσο καιρό διατηρούν τις συμπεριφορές υψηλού κινδύνου.

Παρόλο που ο έλεγχος των παραπάνω ομάδων υψηλού κινδύνου δεν αναμένεται να οδηγήσει στη διάγνωση σημαντικού ποσοστού ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη από το γενικό πληθυσμό, δεν είναι ακόμη σαφές ποιες είναι οι καταλληλότερες συστάσεις για έλεγχο ομάδων του γενικού πληθυσμού στην Ευρώπη και επομένως και στην Ελλάδα (Παπαθεοδωρίδης, Γερμανίδης & Νταλέκος, 2017).

Αναφορικά με τους ασθενείς που διαγιγνώσκονται με χρόνια HCV λοίμωξη πρέπει να ακολουθούνται πιστά οι ακόλουθες οδηγίες τόσο από τον ιατρό όσο και από τον ασθενή (Παπαθεοδωρίδης, Γερμανίδης & Νταλέκος, 2017): α) να λαμβάνεται προσεκτικό ατομικό ιστορικό, οικογενειακό ιστορικό ηπατικής νόσου και ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) και να γίνεται προσεκτική αντικειμενική εξέταση, β) να γίνεται γενική αίματος, βιοχημικός έλεγχος ηπατικής λειτουργίας, χρόνος προθρομβίνης και προσδιορισμός του HCV γονοτύπου και των επιπέδων του HCV RNA ορού με χρήση ευαίσθητης μεθοδολογίας προσδιορισμού του HCV RNA, γ) να γίνεται εμβολιασμός για HBV και/ή HAV για τους ασθενείς με ΧΗC, εφόσον βρεθούν να μην έχουν ανοσία έναντι αυτών των ιών και δ) να γίνεται εκτίμηση της σοβαρότητας της

ηπατικής ίνωσης/νόσου, με βιοψία ήπατος (ιδανική εξέταση), αλλά και με μη επεμβατικές μεθόδους όπως η ελαστογραφία ήπατος ή ορολογικές μεθόδους. Όλοι οι ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη πρέπει να μην καταναλώνουν αλκοόλ και να προσέχουν το σωματικό τους βάρος (αποφυγή παχυσαρκίας), γιατί είναι παράγοντες που επιβαρύνουν την ήδη εγκατεστημένη ηπατική νόσο. Επιπρόσθετα, όλοι οι ασθενείς με κίρρωση λόγω χρόνιας HCV λοίμωξης (αντιρροπούμενη και μη), ακόμα και αν πετύχουν εκρίζωση του ιού, πρέπει να υποβάλλονται ανά 6μηνο σε υπερηχογράφημα άνω κοιλίας με στόχο την έγκαιρη ανίχνευση πιθανού ΗΚΚ (Παπαθεοδωρίδης, Γερμανίδης & Νταλέκος, 2017).

7.2.5. Θεραπευτικά σχήματα στην Ελλάδα

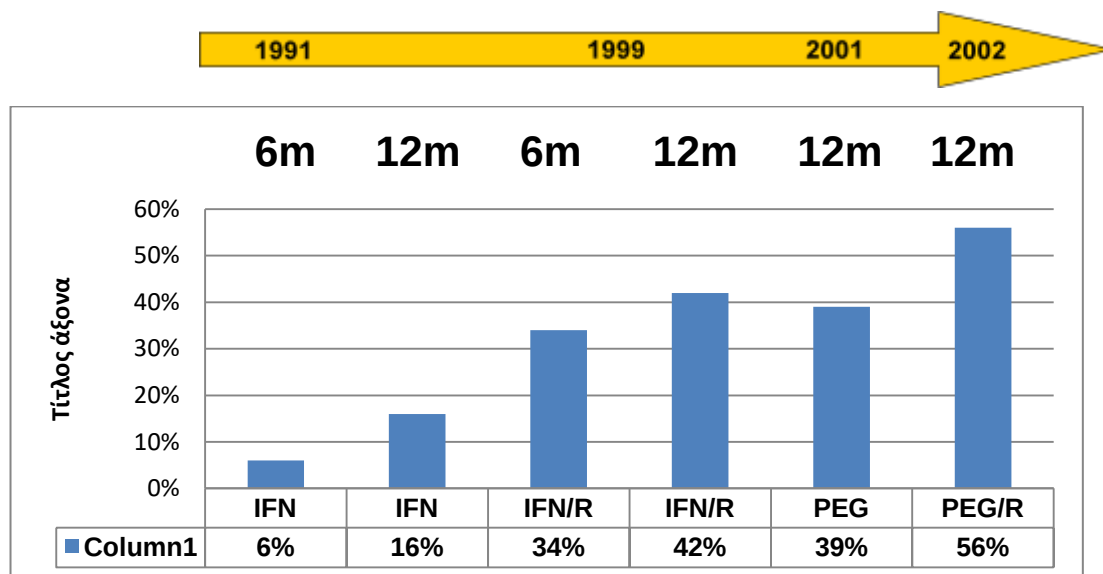
Τα θεραπευτικά σχήματα που είναι εγκεκριμένα στον ελληνικό χώρο της φαρμακοβιομηχανίας διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες:

Α) Τα παλαιότερα θεραπευτικά σχήματα.

- Κλασική ιντερφερόνη άλφα (IFNα, Intron A και Roferon – A) που πρακτικά έχει αντικατασταθεί από τη χρήση της:
- Πεγκυλιωμένη ιντερφερόνης άλφα (Peg) IFNα (Peg – IFNα – 2a, Pegasys, και Peg – IFNα – 2b, PegIntron)
- Ριμπαβιρίνη, Ribavirin (RBV, Copegus και Rebetol)

Από την ανακάλυψη του HCV το 1989 μέχρι το 2011-2012, η θεραπεία βασιζόταν στην IFNα ή, την τελευταία 15ετία, στην Peg – IFNα σε συνδυασμό με RBV. Τα παλιά κλασικά θεραπευτικά σχήματα χρησιμοποιούνται ευρέως έως και σήμερα. Το υψηλό κόστος των νέων αντιιικών φαρμάκων, οι συγκεκριμένες προϋποθέσεις που πρέπει να πληροί ένας ασθενής για να λάβει κάποιο νέο αντιικό φάρμακο, αλλά κυρίως τα αρκετά ικανοποιητικά έως και υψηλά ποσοστά μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης που επιτυγχάνεται με την κλασική διπλή θεραπεία (IFN/R, P/R), καθιστά αυτή ως πολύτιμο θεραπευτικό όπλο στην φαρμακευτική φαρέτρα. Στην Εικόνα 7.1, παρουσιάζεται χρονικά η ιστορία εξέλιξης από την κλασική ιντερφερόνη, έως το διπλό θεραπευτικό σχήμα που χρησιμοποιείται

σήμερα με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη σε συνάρτηση με τα ποσοστά SVR που επιτυγχάνονται αναλόγως του επιλεγόμενου θεραπευτικού σχήματος.



Εικόνα 7.1: Ποσοστά μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης ανάλογα με τη θεραπεία
Πηγή: Ελευσινιώτης και συν., 2013 – (Προσαρμοσμένη από την συγγραφέα)

Η χρήση της κλασικής IFNα έχει πρακτικά αντικατασταθεί από τη χρήση των Peg-IFNα, λόγω της υψηλότερης αποτελεσματικότητας και του απλούστερου σχήματος χορήγησης (1 ένεση την εβδομάδα για τις Peg-IFNα και 3 ενέσεις την εβδομάδα για την κλασική IFNα), γεγονός που αυξάνει και τη συμμόρφωση των ασθενών ειδικά όταν πρόκειται για ενέσιμα φάρμακα. Η RBV δεν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία αλλά πάντοτε σε συνδυασμό με Peg-IFNα ή με άλλα αντιικά φάρμακα. Η Peg-IFNα-2α χορηγείται ως υποδόρια ένεση πάντοτε σε εβδομαδιαία δόση 180 μg ανεξαρτήτως βάρους σώματος (Β.Σ.), εκτός από ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min ή σε αιμοκάθαρση οπότε χορηγείται σε εβδομαδιαία δόση 135 μg ανεξαρτήτως Β.Σ. Η Peg-IFNα-2b χορηγείται ως υποδόρια ένεση σε εβδομαδιαία δόση 1.5 μg/Kg Β.Σ. εφόσον συνδυάζεται με RBV, είτε σε εβδομαδιαία δόση 1.0 μg/Kg Β.Σ. εφόσον χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία. Διάφορες μελέτες έχουν εξετάσει συγκριτικά την αποτελεσματικότητα των συνδυασμών Peg-IFNα-2α ή Peg-IFNα-2b με RBV στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C. Μία μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη από τις ΗΠΑ δεν έδειξε σημαντική διαφορά στην επίτευξη SVR σε ασθενείς με HCV γονότυπο 1, ενώ μελέτες από άλλες χώρες

και πρόσφατες μετα-αναλύσεις σε ασθενείς με διάφορους HCV γονοτύπους υποστηρίζουν υπεροχή του συνδυασμού της Peg-IFNα-2α (Παπαθεοδωρίδης & συν., 2013; Παπαθεοδωρίδης & συν., 2016).

Η RBV (συνήθως δισκία των 200 mg) πρέπει να λαμβάνεται με φαγητό σε δύο δόσεις ανά 12 ώρες. Επισημώς, η RBV σε συνδυασμό με Peg-IFNα-2α χορηγείται σε ημερήσια δόση 1000 ή 1200 mg για ασθενείς με γονότυπο 1 ή 4 και Β.Σ.<75 ή 75 Kg και σε ημερήσια δόση 800 mg για ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3 ανεξαρτήτως Β.Σ. Η RBV σε συνδυασμό με Peg-IFNα-2b χορηγείται σε ημερήσια δόση 800, 1000, 1200 ή 1400 mg για ασθενείς με Β.Σ. <65, 65-80, 81-105 ή >105 Kg ανεξαρτήτως γονοτύπου (Παπαθεοδωρίδης & συν 2013, Παπαθεοδωρίδης & συν 2016). Τέλος, η RBV σε σχήματα χωρίς Peg-IFNα πρέπει να χορηγείται σε ημερήσια δόση 1000 ή 1200 mg για ασθενείς με Β.Σ.<75 ή 75 Kg, αντίστοιχα, η οποία είναι η δόση που συχνά χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη ανεξαρτήτως σχήματος θεραπείας και γονοτύπου.

Ο συνδυασμός πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης – άλφα (Peg-IFNα) και ριμπαβιρίνης (RBV) που χορηγείται για 24-48 εβδομάδες επιτυγχάνει SVR σε 40-50%, 75-85% και 55-65% των ασθενών με γονότυπο 1, 2/3 και 4, αντίστοιχα. Μειώνονται σημαντικά οι πιθανότητες επίτευξης SVR στον παραπάνω συνδυασμό σε ασθενείς με προηγούμενη μη ανταπόκριση σε αυτή τη θεραπεία (Cholongitas & Papatheodoridis, 2008; Alexopoulou & Papatheodoridis, 2012). Οι συχνές αντενδείξεις της θεραπείας με Peg-IFNα και RBV και ειδικά η κύρια αντένδειξή της σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, καθώς και οι δυνητικά σοβαρές παρενέργειές της που αναπτύχθηκαν, αποτελούν σοβαρά προβλήματα εφαρμογής του εν λόγω θεραπευτικού σχήματος.

Η συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία είναι σημαντικός παράγοντας για επίτευξη SVR και ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να συζητά τη σημασία της συμμόρφωσης στη θεραπεία εξ αρχής, καθώς και να συμβάλλει ενεργά στη βελτίωση της συμμόρφωσης των ασθενών. Η συζήτηση για τις ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας κυρίως των σχημάτων με Peg-IFNα και η αντιμετώπισή τους, καθώς και η αντιμετώπιση τυχόν χρήσης τοξικών ουσιών ή αλκοόλ θεωρούνται αναπόσπαστες πλευρές της επιτυχίας της θεραπευτικής παρέμβασης. Η συμμόρφωση των ασθενών αναμένεται να βελτιωθεί ιδιαίτερα

με τα σχήματα χωρίς Peg-IFNα, λόγω του γεγονότος ότι τα περισσότερα διατίθενται σε μορφή χαπιών.

Οι λοιμώξεις από τον HCV με το γονότυπο 1 και 4 έχουν μικρότερη ανταπόκριση σε θεραπευτικά σχήματα που βασίζονται στην ιντερφερόνη συγκριτικά με τους γονότυπους 2 και 3.

B) Τα νεότερα θεραπευτικά σχήματα που περιλαμβάνουν τα Direct – Acting Antivirals (DAAs) – Άμεσης Δράσης Αντιϊικά φάρμακα.

- Οι πρώτης γενιάς αναστολείς πρωτεάσης, protease inhibitors - NS3/4A (Boceprevir, BOC, Victrelis και Telaprevir, TPV, Incivo) κυκλοφόρησαν το 2011-2012, με έγκριση για χρήση σε συνδυασμό με Peg-IFNα και RBV για θεραπεία ασθενών με γονότυπο 1 (Alexoroulou & Papathodoridis, 2012). Η χρήση των BOC και TPV έχει πλέον εγκαταληφτεί (2014-2015) μετά την έγκριση των νεότερων αντιϊικών φαρμάκων, γιατί συνοδεύονταν από ακόμη πιο συχνές και δυνητικά σοβαρές παρενέργειες, δυνητικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και τις αντενδείξεις της Peg-IFNα και RBV παρά το γεγονός ότι βελτίωνε σημαντικά την πιθανότητα SVR σε πρωτοθεραπευόμενους και επαναθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 1 (Παπαθεοδωρίδης, Γερμανίδης & Νταλέκος, 2014; Papatheodoridis et al., 2014; EASL, 2015). Άλλοι αναστολείς πρωτεάσης αποτελούν το Simeprevir, SMV και το Paritaprevir. Η κυκλοφορία του SMV διακόπηκε στην Ελλάδα. Νέος αναστολέας πρωτεάσης αποτελεί το Grazoprevir, GZR.

-previr

Από τις αρχές του 2014, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκου (EMA) έχει δώσει σταδιακά έγκριση για την κυκλοφορία αρκετών νέων αντιϊικών φαρμάκων για την ηπατίτιδα C. Ακόμα πιο σύγχρονα φάρμακα αποτελούν:

- οι αναστολείς της NS5A πολυμεράσης πρωτεΐνης (Daglatasvir, (DCV), Daklinza, Ledipasvir, Ombitasvir, Velpatasvir, (VEL), Elbasvir, (EBR))

-asvir και

- οι αναστολείς της NS5B πολυμεράσης της πρωτεΐνης, νουκλεοσιδικό ανάλογο (Sofosbuvir (SOF), Sovaldi) και μη νουκλεοσιδικό ανάλογο (Dasabuvir (DSB), EXVIERA). Το Exviera σαν φάρμακο τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας.

-....buvir

Γ) Συνδυασμοί τουλάχιστον δύο DAA, γιατί η μονοθεραπεία με ένα άμεσης δράσης αντιικό παράγοντα προκαλεί αντίσταση (Παπαθεοδωρίδης και συν., 2016):

- συνδυασμός αναστολέα της NS5A Ledipasvir (LDV) με το νουκλεοτιδικό ανάλογο του αναστολέα πολυμεράσης Sofosbuvir (SOF) συγχωρηγούμενα σε ένα χάπι (1 pill), το οποίο εγκρίθηκε τον Ιανουάριο του 2014 από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, HARVONI
- συνδυασμός αναστολέα της NS5A Ombitasvir (OBV) με αναστολέα της πρωτεάσης με ριτοναβίρη, Paritaprevir/Ritonavir (PRV/r) σε ένα χάπι (1pill), VIEKIRAX
- συνδυασμός του μη νουκλεοσιδικού αναλόγου της NS5B πολυμεράσης της πρωτεΐνης [Dasabuvir, (DSB), EXVIERA] όχι ως μονοθεραπεία αλλά σε συνδυασμό με το VIEKIRAX
- συνδυασμός του νουκλεοτιδικού αναλόγου του αναστολέα πολυμεράσης Sofosbuvir (SOF) με έναν αναστολέα NS5A (Velpatasvir – VEL) συγχωρηγούμενα σε ένα δίσκιο, το EPCLUSA
- συνδυασμός ενός αναστολέα πρωτεάσης (Grazoprevir, GZR) και ενός αναστολέα NS5A περιοχής (Elbasvir, EBR) σε ένα δίσκιο, το ZEPATIER.

Οι νέες θεραπείες με τα νέα αντιικά φάρμακα και ειδικότερα τα δεύτερης γενιάς αντιικά με ελάχιστες παρενέργειες και μικρότερης διάρκειας θεραπείες αναμένεται να αποφέρουν ποσοστά κάθαρσης >90% στις μελέτες φάσης II και φάσης III που διενεργήθηκαν (Lawitz et al., 2013). Μέχρι οι πανγονοτυπικές θεραπείες να γίνουν διαθέσιμες σε όλο τον κόσμο και σε όλες τις κατηγορίες ασθενών, το SVR, η διάρκεια θεραπείας και το κόστος της θεραπείας θα εξαρτάται από τη γονοτυπική διαφοροποίηση (Gower et al., 2014). Αν πράγματι τα νέα αντιικά γίνουν ανεκτά από όλες τις γονοτυπικές κατηγορίες, γιατί ήδη για κάποιους γονοτύπους παρουσιάζονται δυσκολίες, τότε η θεραπεία της HCV λοίμωξης σε όλο τον κόσμο γίνεται μια ρεαλιστική προοπτική για πρώτη φορά.

Το Sofosbuvir και κατ'επέκταση το Sofosbuvir/Ledipasvir είναι τα μόνα φάρμακα τα οποία έχουν υψηλό γενετικό φραγμό για ιική αντοχή, αλλά τα νέα αντιικά φάρμακα συνήθως συγχωρηγούνται σε συνδυασμούς, με ή χωρίς προσθήκη RBV, ανάλογα με τον HCV γονότυπο και τον τύπο κάθε ασθενούς. Το SOF (δισκία 400 mg), το DCV (δισκία 60 mg), ο συνδυασμός SOF/LDV (δισκία 400/90 mg), ο συνδυασμός SOF/VEL (δισκία 400/100 mg) και ο συνδυασμός GZR/EBR (δισκία 100/50mg) χορηγούνται ως ένα δισκίο ημερησίως, το PRV/r/OBV (δισκία 75/50/12,5 mg) χορηγείται ως δύο δισκία μία φορά ημερησίως και το DSV (δισκία 250 mg) χορηγείται ως ένα δισκίο ανά 12 ώρες (Παπαθεοδωρίδης & συν., 2013; Παπαθεοδωρίδης & συν., 2016; Παπαθεοδωρίδης, Γερμανίδης & Νταλέκος, 2017). Η διάρκεια θεραπείας είναι συνήθως 12 εβδομάδες, αλλά μπορεί να παραταθεί στις 24 εβδομάδες (ειδικά για δύσκολους ασθενείς) ή να βραχυνθεί στις οκτώ εβδομάδες (για μη κίρρωτικούς ασθενείς με HCV RNA <6MIU/ml που θα λάβουν LDV/SOF) (Παπαθεοδωρίδης, Γερμανίδης & Νταλέκος, 2014; EASL, 2015).

Τα φάρμακα αυτά είναι γενικώς καλά ανεκτά, χωρίς σημαντική πιθανότητα σοβαρών παρενεργειών, με σχετικά περιορισμένες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις και χωρίς σημαντικές αντενδείξεις. Υπάρχουν μόνο εξατομικευμένες υπερευαισθησίες και αντενδείξεις στο κάθε φάρμακο. Όλα τα σχήματα που περιέχουν αναστολέα πρωτεάσης δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση σταδίου B ή C κατά Child. Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χρήση των νέων αντιικών φαρμάκων για πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλα τυχόν συγχωρηγούμενα φάρμακα.

Η αδειοδότηση και η χρησιμοποίηση των πρώτης γενιάς αντιικών θεραπευτικών σχημάτων έχει αυξήσει πολύ τα ποσοστά θεραπευτικής επιτυχίας (Buti, Riveiro-Barciela & Esteban, 2015).

Τα αναδυόμενα, χωρίς IFNα, θεραπευτικά σχήματα πρέπει δυνητικά να αποτελέσουν την πρώτη θεραπευτική επιλογή για όλους τους ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη με βάση τα υψηλότερα ποσοστά SVR, την πολύ καλή ανοχή και ασφάλεια και την πρακτικώς απουσία αντένδειξης χρήσης τους σε όλες τις υποομάδες ασθενών. Το υψηλό κόστος τους, όμως, ίσως καθυστερήσει τη διαθεσιμότητά τους ή την περιορίσει σε ασθενείς με σοβαρότερη ένδειξη για θεραπευτική παρέμβαση. Για λόγους χαμηλότερου κόστους μπορεί να παραμένει ακόμη αποδεκτή η χρήση του συνδυασμού

Peg-IFNα και RBV σε ασθενείς με ικανοποιητική πιθανότητα SVR σε αυτό το συνδυασμό. Για αυτό κρίνεται επιτακτική η ανάγκη να εντοπίσουμε τους ασθενείς αυτούς που μπορούν να επιτύχουν παρόμοια ποσοστά SVR με την κλασική διπλή θεραπεία. Τα νεότερα αντιικά φάρμακα δεν έχουν υποκαταστήσει τη θεραπεία με ιντερφερόνη. Σύμφωνα με πρόσφατες Ελληνικές και Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες του ΚΕΕΛΠΝΟ και της ΕΕΜΗ (Παπαθεοδωρίδης, Γερμανίδης & Νταλέκος, 2017), η ιντερφερόνη αποτελεί μέρος της θεραπευτικής αγωγής σε όλους τους ασθενείς που δεν έχουν αντένδειξη στη χορήγησή της. Εξαιτίας δε του υψηλότατου κόστους των νεότερων αντιικών φαρμάκων, η κλασική παλιά διπλή θεραπεία με ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη αποτελεί τη θεραπεία πρώτης επιλογής για όλους τους ασθενείς με πρώιμο στάδιο ηπατικής ίνωσης. Σε προχωρημένο στάδιο ίνωσης ή κίρρωσης, τα νεότερα αντιικά φάρμακα μπορούν να χορηγηθούν με ή χωρίς ιντερφερόνη, ανάλογα με την περίπτωση.

Η επιστημονική κοινότητα, με προεξάρχουσα την Επιτροπή Ιογενούς Ηπατίτιδας του ΚΕΕΛΠΝΟ, έχει έγκαιρα θέσει και στηρίξει τις ορθές προτεραιότητες για πρόσβαση στις νέες θεραπείες, αλλά δυστυχώς οι ισχύουσες πολιτικές υγείας κινούνται με αργούς ρυθμούς και οι διαπραγματεύσεις είναι έως και ανύπαρκτες (Παπαθεοδωρίδης, Γερμανίδης & Νταλέκος, 2014). Πρόσφατα, το Σεπτέμβριο του 2015 ξεκίνησε η υποχρεωτική καταγραφή όλων των ασθενών με ηπατίτιδα C που λαμβάνουν θεραπεία (HCV registry), γεγονός που θα δώσει επιπρόσθετα και αξιόπιστα στοιχεία στον ΕΟΠΥΥ για κρίσιμα κλινικά και επιδημιολογικά δεδομένα, και την αξιολόγηση συγκεκριμένων, προκαθορισμένων αποτελεσμάτων για ένα πληθυσμό – στόχο. Τα στοιχεία θα χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία και την αποτελεσματική διαχείριση της νόσου, την δευτερογενή πρόληψη και την έγκαιρη διάγνωση και την πρωτογενή πρόληψη.

7.2.6. Θεραπεία με το κλασσικό σχήμα PEG – IFNA/RBV αναλόγως γονοτύπου

Τα σχήματα Peg –IFNa/RBV επηρεάζονται από το γονότυπο, τα αρχικά επίπεδα ιαιμίας, την ιολογική ανταπόκριση κατά τη θεραπεία και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς.

Ο γονότυπος 1, είναι ένας πολύ δύσκολος γονότυπος και ο υπότυπος 1a κυριαρχεί σε μεγάλο ποσοστό ανάμεσα στους παλιούς ΧΕΝ της Ελλάδας. Οι πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με γονότυπο 1 έχουν μέτρια πιθανότητα SVR (περίπου 45%) μετά θεραπεία με Peg-IFNa και RBV, η οποία συνήθως χορηγείται για 48 εβδομάδες στις μέγιστες εγκεκριμένες δόσεις, εκτός από μη κίρρωτικούς ασθενείς με γονότυπο 1 με αρχικά χαμηλή ιαιμία (≤ 600.000 - 800.000 IU/mL) που επιτυγχάνουν RVR στις 4 εβδομάδες θεραπείας οπότε έχουν πιθανότητα SVR περίπου 90% με 24 εβδομάδες θεραπείας με Peg-IFNa και RBV (Παπαθεοδωρίδης και συν., 2013; EASL, 2015; Παπαθεοδωρίδης και συν., 2016).

Οι συνδυασμοί των νεότερων αντιικών με Peg-IFNa και RBV και κυρίως τα αναδυόμενα σχήματα χωρίς IFNa φαίνεται να αποτελούν τις καλύτερες θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με γονότυπο 1, επιτυγχάνοντας πολύ υψηλότερα ποσοστά SVR.

Αναφορικά με το γονότυπο 2, σήμερα, το ασφαλέστερο και πιο αποτελεσματικό θεραπευτικό σχήμα για ασθενείς με γονότυπο 2 είναι ο συνδυασμός SOF και RBV για 12 εβδομάδες. Ο συνδυασμός SOF και RBV προσφέρει 97% πιθανότητα SVR σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 2, ενώ έχει άριστο προφίλ ασφάλειας και ανοχής. Ο συνδυασμός SOF/VEL, 99% πιθανότητα SVR.

Ο συνδυασμός Peg-IFNa και RBV για 24 εβδομάδες (ο φθηνότερος συνδυασμός) μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 2 χωρίς σοβαρή ίνωση ή κίρρωση, όπου προσφέρει ικανοποιητική πιθανότητα SVR (περίπου 80%) (Παπαθεοδωρίδης και συν., 2013; EASL, 2015; Παπαθεοδωρίδης και συν., 2016). Η διάρκεια της θεραπείας αυτής μπορεί να γίνει 12-16 εβδομάδες όταν τα προ θεραπείας επίπεδα HCV RNA ορού είναι ≤ 800.000 IU/mL και επιτευχθεί RVR στις 4 εβδομάδες θεραπείας.

Όσον αφορά το γονότυπο 3, που είναι ένας πολύ δύσκολος γονότυπος και κυριαρχεί στην κοινότητα των νέων ΧΕΝ στην Ελλάδα, το άριστο θεραπευτικό σχήμα για ασθενείς με γονότυπο 3, ειδικά για δύσκολες υποομάδες, παραμένει αδιευκρίνιστο.

Ο συνδυασμός Peg-IFNα και RBV για 24 εβδομάδες μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 3 χωρίς σοβαρή ίνωση ή κίρρωση, όπου προσφέρει πιθανότητα SVR 70-75% (Παπαθεοδωρίδης και συν., 2013; EASL, 2015; Παπαθεοδωρίδης και συν., 2016). Η διάρκεια της θεραπείας αυτής μπορεί να γίνει 16 εβδομάδες όταν τα προ θεραπείας επίπεδα HCV RNA ορού είναι ≤ 800.000 IU/mL και επιτευχθεί RVR στις 4 εβδομάδες θεραπείας. Καλά αποτελέσματα φαίνεται να έχουν και κάποιοι νεότεροι συνδυασμοί.

Οι πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με γονότυπο 4 έχουν μέτρια πιθανότητα SVR (περίπου 60-65%) μετά θεραπεία με Peg-IFNα και RBV, η οποία συνήθως χορηγείται για 48 εβδομάδες, εκτός από μη κίρρωτικούς ασθενείς που επιτυγχάνουν RVR στις 4 εβδομάδες θεραπείας οπότε έχουν πιθανότητα SVR>90% με 24 εβδομάδες θεραπείας με Peg-IFNα και RBV (Παπαθεοδωρίδης και συν., 2013; EASL, 2015; Παπαθεοδωρίδης και συν., 2016).

Σήμερα οι συνδυασμοί των νεότερων αντιικών με Peg-IFNα και RBV και κυρίως τα αναδυόμενα σχήματα χωρίς IFNα φαίνεται να αποτελούν τις καλύτερες θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με γονότυπο 4.

Ο συνδυασμός Peg-IFNα και RBV (ο λιγότερο αποτελεσματικός αλλά και φθηνότερος συνδυασμός) μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 4 και ήπια-μέτρια ίνωση, κατά προτίμηση με CC γονότυπο IL28B (Παπαθεοδωρίδης και συν., 2013; EASL, 2015; Παπαθεοδωρίδης και συν., 2016). Η αποτελεσματικότητά του εκτιμάται στις 4 εβδομάδες και η θεραπεία είναι σκόπιμο να συνεχίζει μέχρι τις 24 εβδομάδες μόνο σε ασθενείς που επιτυγχάνουν RVR και έχουν υψηλή πιθανότητα SVR. Υπάρχουν πολλές εναλλακτικές επιλογές από τα νεότερα αντιικά φάρμακα χωρίς να έχει διευκρινιστεί ποιο φέρει τα βέλτιστα αποτελέσματα.

Ο τριπλός συνδυασμός SOF, Peg-IFNα και RBV, συγχωρηγούμενα για 12 εβδομάδες σε μικρό αριθμό πρωτοθεραπευομένων ασθενών με γονότυπο 5 ή 6 έχει δειχθεί να επιτυγχάνει 100% SVR (7/7).

Υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα για ασθενείς με γονότυπο 5 ή 6, οι οποίοι είναι εξαιρετικά σπάνιοι στην Ελλάδα.

Ο συνδυασμός Peg-IFNα και RBV μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 5 ή 6 με ήπια-μέτρια ίνωση, κατά προτίμηση με CC γονότυπο IL28B (Παπαθεοδωρίδης και συν., 2013; EASL, 2015; Παπαθεοδωρίδης και συν., 2016). Η αποτελεσματικότητα του σχήματος εκτιμάται στις 4 εβδομάδες και η θεραπεία είναι σκόπιμο να συνεχίζει μέχρι τις 24 εβδομάδες μόνο σε ασθενείς που επιτυγχάνουν RVR και έχουν υψηλή πιθανότητα SVR.

Αναφορικά με τα θεραπευτικά σχήματα σε ειδικές ομάδες πληθυσμού, υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες ανά ειδική ομάδα από την ομάδα εργασίας του ΚΕ.Ε.Λ.Π.ΝΟ.

Οι ασθενείς με αντένδειξη λήψης RBV είναι υποψήφιοι για θεραπεία με τα νέα αντιικά φάρμακα χωρίς IFNα και RBV.

Οι ασθενείς με μη αντιρροπούμενη HCV κίρρωση (στάδιο Child B ή C) πρέπει να έχουν προτεραιότητα για θεραπεία με σχήματα χωρίς IFNα και ιδανικά χωρίς RBV. Γενικώς, η θεραπεία ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση πρέπει να εξατομικεύεται και να γίνεται μόνο σε εξειδικευμένα ηπατολογικά κέντρα. Η κύρια αντιμετώπιση των ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση σταδίου Child C παραμένει η μεταμόσχευση ήπατος. Αντιική θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί σε περιπτώσεις ασθενών σταδίου Child C με πιθανότητες υποστρόφης της ηπατικής λειτουργίας.

Άλλη ειδική κατηγορία ασθενών είναι οι ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος. Ασθενείς με υποτροπή της HCV λοίμωξης μετά μεταμόσχευση ήπατος και επιταχυνόμενη φυσική πορεία της νόσου πρέπει επίσης να έχουν προτεραιότητα για θεραπεία με σχήματα χωρίς IFNα.

Οι ασθενείς με λοίμωξη HCV και HIV συλλοίμωξη είναι μία άλλη ειδική κατηγορία ασθενών. Οι ενδείξεις για τη θεραπεία του HCV σε ασθενείς με HCV και HIV συλλοίμωξη είναι σήμερα παρόμοιες με εκείνες των ασθενών με μόνον HCV λοίμωξη. Επίσης, τα ίδια θεραπευτικά σχήματα, όπως περιγράφονται παραπάνω ανά γονότυπο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και

σε ασθενείς με HCV και HIV συλλοίμωξη, αφού τα αναμενόμενα ποσοστά SVR είναι παρόμοια. Αυτή η ειδική κατηγορία ασθενών απαντάται συνήθως ανάμεσα στην κοινότητα των χρηστών, ειδικά μετά τις επιδημικές εξάρσεις λοιμώξεων HCV/HIV που έχουν προηγουμένως αναφερθεί, στην Ελλάδα και στη Ρουμανία. Επομένως, τα σχήματα Peg – IFNa/RBV, μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ικανοποιητικά ποσοστά επιτυχίας και σε αυτή την ομάδα. Το ίδιο ισχύει και στην ομάδα ασθενών με HCV και HBV συλλοίμωξη. Οι ενδείξεις για τη θεραπεία του HCV σε ασθενείς με HCV και HBV συλλοίμωξη ή ακόμη και με τριπλή HCV, HBV και HDV συλλοίμωξη είναι σήμερα παρόμοιες με εκείνες των ασθενών με μόνον HCV λοίμωξη. Επίσης, τα ίδια θεραπευτικά σχήματα, όπως περιγράφονται παραπάνω ανά γονότυπο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και σε ασθενείς με HCV και HBV συλλοίμωξη, αφού τα αναμενόμενα ποσοστά SVR είναι παρόμοια. Επομένως, τα σχήματα Peg – IFNa/RBV, μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ικανοποιητικά ποσοστά επιτυχίας και σε αυτή την ομάδα.

Στους ασθενείς με HCV λοίμωξη και νεφρική ανεπάρκεια, υπάρχουν σχετικά περιορισμένα δεδομένα. Οι ενδείξεις για θεραπεία του HCV σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια είναι παρόμοιες με εκείνες των ασθενών με μόνον HCV λοίμωξη. Σε ασθενείς που είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση νεφρού, η θεραπεία για HCV είναι προτιμότερο να γίνεται πριν τη μεταμόσχευση.

Αναφορικά με τη διπλή θεραπεία που είναι και αυτή που μελετάται στην παρούσα μελέτη, οι δόσεις των HCV φαρμάκων συχνά χρειάζονται τροποποίηση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Τελευταία ειδική κατηγορία ασθενών για θεραπευτική αντιμετώπιση είναι τα παιδιά με HCV λοίμωξη. Ο κίνδυνος της κάθετης μετάδοσης του HCV από HCV θετική έγκυο γυναίκα είναι μικρότερος από 5%. Η παρουσία HCV και HIV συλλοίμωξης ή τα υψηλά επίπεδα HCV RNA ορού στη μητέρα αυξάνουν τον κίνδυνο, ενώ η εκλεκτική καισαρική τομή δεν ελαττώνει τον κίνδυνο κάθετης μετάδοσης του HCV (Παπαθεοδωρίδης και συν., 2013; EASL, 2015; Παπαθεοδωρίδης και συν., 2016). Ο μόνος τρόπος εξάλειψης του κινδύνου κάθετης μετάδοσης από HCV θετικές γυναίκες είναι η έγκαιρη επιτυχής θεραπεία του HCV και η τεκνοποίηση μετά την πάροδο κάποιων μηνών (6 μηνών σε περίπτωση λήψης RBV) από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι HCV θετικές μητέρες μπορούν να θηλάσουν. Η διάγνωση της HCV λοίμωξης

σε νεογνά HCV θετικών μητέρων βασίζεται στην ανίχνευση HCV RNA ορού σε 2 μετρήσεις στο 2ο και 6ο μήνα ή σε ανίχνευση anti-HCV μετά το 18ο μήνα του παιδιού. Αναφέρεται ότι 20% των παιδιών με κάθετη μετάδοση του HCV επιτυγχάνουν αυτόματη κάθαρση του HCV μέχρι την ηλικία των 5 ετών (Παπαθεοδωρίδης και συν., 2013; EASL, 2015; Παπαθεοδωρίδης και συν., 2016).

Οι ενδείξεις θεραπείας του HCV στα παιδιά είναι ίδιες με εκείνες στους ενήλικες ασθενείς. Μόνο ο συνδυασμός Peg-IFNα και RBV μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά με HCV λοίμωξη, αφού μόνο η Peg-IFNα (η Peg-IFNα-2a από την ηλικία των 5 ετών και η Peg-IFNα-2b από την ηλικία των 3 ετών) και η RBV έχουν εγκριθεί για χρήση σε παιδιά μέχρι σήμερα. Οι συνιστώμενες δόσεις για παιδιά με HCV λοίμωξη είναι 180 μg/1,73 m² εβδομαδιαίως για την Peg-IFNα-2a, 60 μg/m² εβδομαδιαίως για την Peg-IFNα-2b και 15 mg/kg ημερησίως για τη RBV. Η συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας στα παιδιά είναι ίδια με τη διάρκεια των σχημάτων Peg-IFNα και RBV στους ενήλικες και εξαρτάται από τον HCV γονότυπο.

Ειδικά σε αυτήν την ευαίσθητη ομάδα του πληθυσμού διαπιστώνεται ότι η διπλή θεραπεία με Peg – IFNα/RBV, αποτελεί ένα ισχυρό θεραπευτικό όπλο, καθώς δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί κανένα από τα νεότερα άμεσης δράσης αντιιικά σχήματα.

7.2.7. Παρενέργειες του σχήματος της διπλής θεραπείας με IFN/RBV και PEG-IFNA/RBV

Το θεραπευτικό σχήμα με IFN/RBV και PEG – IFNA-RBV έχει συχνά και κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως και σχετικές και απόλυτες αντενδείξεις χορήγησής του που αναλύονται παρακάτω.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της IFNα ή Peg-IFNα είναι (Παπαθεοδωρίδης και συν., 2013; Παπαθεοδωρίδης και συν., 2016): α) η γριπώδης συνδρομή, β) η καταβολή, γ) οι συναισθηματικές διαταραχές (ευερεθιστότητα, κατάθλιψη) και δ) η καταστολή του μυελού (ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία).

Απόλυτες αντενδείξεις θεραπευτικής παρέμβασης σχημάτων με Peg-IFNα είναι (Παπαθεοδωρίδης και συν., 2013; Παπαθεοδωρίδης και συν., 2016): α) εγκυμοσύνη ή αδυναμία συμμόρφωσης σε αντισυλληπτικά μέτρα, β) μη ελεγχόμενη κατάθλιψη, ψύχωση ή επιληψία, γ) μη ελεγχόμενο αυτοάνοσο νόσημα, δ) μη αντιρροπούμενη κίρρωση (Child-Pugh σκορ 7), ε) σοβαρό συνοδό νόσημα, όπως καρδιακή ανεπάρκεια, σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, μη ελεγχόμενη υπέρταση, και στ) μη ελεγχόμενος σακχαρώδης διαβήτης.

Σχετικές αντενδείξεις σχημάτων με Peg-IFNα είναι (Παπαθεοδωρίδης και συν., 2013; Παπαθεοδωρίδης και συν., 2016): α) χαμηλά επίπεδα αιμοσφαρίνης (Hb) (<13 g/dl για άνδρες και <12 g/dl για γυναίκες), β) ουδετερόφιλων (<1500/mm³) ή αιμοπεταλίων (<90,000/mm³), γ) υψηλή κρεατινίνη ορού (>1.5 mg/dl), δ) σοβαρή στεφανιαία νόσος και ε) μη θεραπευόμενη θυρεοειδοπάθεια. Κύηση δεν επιτρέπεται και κατά τη διάρκεια θεραπείας με Peg-IFNα.

Αναφορικά με τα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν RBV, η κύρια παρενέργεια της RBV είναι η αιμόλυση. Η χορήγηση RBV αντενδείκνυται (Παπαθεοδωρίδης και συν., 2013; Παπαθεοδωρίδης και συν., 2016): α) σε ασθενείς με υπερευαισθησία στο φάρμακο, β) εγκυμοσύνη, γ) θηλασμό, δ) σοβαρή καρδιοπάθεια, ε) χρόνια αιμολυτικά σύνδρομα, στ) νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min και/ή αιμοκάθαρση), και ζ) απαιτεί στενή παρακολούθηση σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας και/ή με καρδιαγγειακά νοσήματα.

Η RBV έχει τερατογόνο δράση και γι' αυτό όλοι οι ασθενείς, ανεξαρτήτως φύλου, θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή αντισυλληπτικά μέτρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και επί 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με RBV.

Τα αναδυόμενα, χωρίς IFNα, θεραπευτικά σχήματα πρέπει δυνητικά να αποτελέσουν την πρώτη θεραπευτική επιλογή για όλους τους ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη με βάση τα υψηλότερα ποσοστά SVR, την πολύ καλή ανοχή και ασφάλεια και την πρακτικώς απουσία αντένδειξης χρήσης τους σε όλες τις υποομάδες ασθενών. Είναι φάρμακα με από του στόματος όδο χορήγησης (συγκριτικά με τη διπλή κλασική ενέσιμη μορφή θεραπείας PegIFNα/RBV), μία φορά άπαξ ημερησίως, με πολύ χαμηλή τοξικότητα και

παρενέργειες και μικρή διάρκεια θεραπείας (περίπου 12 βδομάδες vs 24 και 48 εβδομάδων με την διπλή θεραπεία PegIFNa/RBV). Το υψηλό κόστος τους, όμως, δεν επιτυγχάνει τη διαθεσιμότητά τους ή την περιορίσει σε ασθενείς με σοβαρότερη ένδειξη για θεραπευτική παρέμβαση. Για λόγους χαμηλότερου κόστους, το γεγονός ότι υπάρχουν γονότυποι όπως ο γονότυπος 3 που ανταποκρίνεται με υψηλότερα ποσοστά SVR στην παλιά διπλή θεραπεία με τη χρήση του συνδυασμού Peg-IFNa και RBV, οι ειδικές ομάδες πληθυσμού όπως παιδιά που μπορούν να πάρουν μόνο αυτήν τη θεραπεία αλλά και οι κατευθυντήριες οδηγίες που τονίζουν ότι όσοι δεν έχουν αντένδειξη για τη διπλή θεραπεία δεν αποκλείονται από αυτήν, καθιστούν τη θεραπεία P/R ως πολύ σημαντικό θεραπευτικό όπλο.

7.3. Θεραπεία του HCV σε χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών

7.3.1. Εισαγωγή

Οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με τον HCV παρουσιάζουν αυξανόμενη νοσηρότητα, υψηλότερα ποσοστά εισαγωγών σε νοσοκομεία και τρεις φορές υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας από το γενικό πληθυσμό, εξαιτίας τόσο της χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών (που φαίνεται να αποτελεί τον σημαντικότερο τρόπο διασποράς της λοίμωξης στις μέρες μας) όσο και της ηπατικής νόσου (Neal et al., 2007; Mc Donald et al., 2011).

Οι ΧΕΝ ανήκουν σε μία από τις ομάδες με το μεγαλύτερο κίνδυνο να αποκτήσουν αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία τους σαν αποτέλεσμα τόσο της ίδιας της χρήσης τοξικών ουσιών όσο και του γενικότερου τρόπου ζωής τους (κατάχρηση αλκοόλ, κάπνισμα, συνθήκες διαβίωσης και άλλα) καθώς και εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου που διατρέχουν για μετάδοση λοιμώξεων δια της αιματογενούς οδού διασποράς όπως HIV, HCV και HBV (αποτελούν το ρεζερβουάρ μετάδοσης αιματογενώς μεταδιδόμενων νοσημάτων). Οι εκτιμήσεις καταλήγουν ότι περίπου 1 εκατομμύριο , ενεργοί ή πρώην, ΧΕΝ μπορεί να έχουν χρόνια HCV λοίμωξη στην Ευρώπη (EMCDDA, 2011). Τα

ποσοστά της λοίμωξης με τον ιό της HCV είναι συχνά πολύ υψηλά ανάμεσα στους ΧΕΝ με μια διακύμανση από 12 έως 85% (EMCDDA, 2010) με την πλειονότητα αυτών (50 - 90%) να ανεπαρκούν να εκριζώσουν τη λοίμωξη αυτόματα. Η μετάδοση της HCV ανάμεσα στους ΧΕΝ έχει παρατηρηθεί ότι έχει πτωτική τάση σε 9 χώρες στην Ευρώπη, αλλά έχει αυξηθεί σε άλλες τρεις, ενώ δεδομένα για άλλες τέσσερις χώρες δε δείχνουν σαφείς τάσεις (ECDC, 2010). Ο κίνδυνος να μολυνθεί κάποιος από HCV είναι γνωστό ότι αυξάνεται με τη διάρκεια της χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών (Hickman, 2010), αλλά πιο πρόσφατες έρευνες επίσης καταλήγουν ότι πολλοί ΧΕΝ μολύνονται από τον ιό πολύ νωρίς, από τις πρώτες εβδομάδες της χρήσης ενδοφλέβιων ουσιών (EMCDDA, 2010). Για αυτό το λόγο στις περισσότερες μελέτες όταν υπολογίζεται η διάρκεια λοίμωξης, θεωρείται ως έναρξη της περιόδου λοίμωξης με τον HCV η έναρξη χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών. Μεγάλο ποσοστό ΧΕΝ που έχουν μολυνθεί με τον HCV, δε γνωρίζουν την μόλυνσή τους με τον ιό, γεγονός που επιβεβαιώνει ότι η πρώιμη έναρξη προφυλακτικών μέτρων είναι σημαντική. Επιπρόσθετα, εκτός από τα υψηλά ποσοστά λοίμωξης με τον HCV ανάμεσα σε ΧΕΝ, αυτοί συχνά μολύνονται και με άλλους ιούς (συλλοιμώξεις), συμπεριλαμβανομένων του HBV και του HIV. Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, οι ΧΕΝ δε θεωρούνται πλέον ομάδα αποκλεισμού - αντένδειξης για αντιική θεραπεία ενάντια στον ιό της χρόνιας ηπατίτιδας C. Ωστόσο, στην κλινική πράξη μόνο μερικοί ΧΕΝ έχουν πρόσβαση σε ειδική θεραπεία για τον ιό της HCV εξαιτίας προκαταλήψεων, κακής συμμόρφωσης και έλλειψης αποτελεσματικότητας της θεραπείας λόγω μη συμμόρφωσης (Zanini et al., 2009). Η θεραπεία της χρόνιας HCV στους ΧΕΝ έχει αποδειχθεί να είναι αποτελεσματική (Farley, 2009). Προηγούμενες έρευνες έχουν καταλήξει ότι τα ποσοστά επαναλοίμωξης σε ΧΕΝ είναι χαμηλά. Υπάρχουν ωστόσο λίγα δεδομένα μακροχρόνιας παρακολούθησης των ΧΕΝ που έλαβαν θεραπεία και επέτυχαν εκρίζωση της HCV λοίμωξης. Γενικώς, οι ΧΕΝ με χρόνια HCV λοίμωξη αντιπροσωπεύουν έναν δύσκολο για θεραπευτική αντιμετώπιση πληθυσμό. Οι ενεργοί ΧΕΝ και οι ασθενείς σε θεραπεία υποκατάστασης δε διαφέρουν από τους πρώην χρήστες όσον αφορά την επίτευξη μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) και τη συμμόρφωση στη θεραπεία της χρόνιας HCV λοίμωξης (Anagnostou et al., 2008). Η επίτευξη μακροχρόνιας ιολογικής

ανταπόκρισης είναι παρόμοια με αυτή που αναμένεται στο γενικό πληθυσμό με χρόνια HCV λοίμωξη. Επομένως, οι ΧΕΝ με χρόνια ηπατίτιδα C – ειδικά όταν υποβάλλονται σε πρόγραμμα θεραπείας υποκατάστασης – δε θα πρέπει να αποκλείονται από θεραπευτικά σχήματα (Anagnostou et al., 2008), αφού φαίνεται να αποτελούν και τη μεγαλύτερη ομάδα ασθενών με τελικού σταδίου ηπατική νόσο σήμερα, προκαλώντας μεγάλο οικονομικό βάρος στο σύστημα υγείας (Bruggmann et al., 2008). Η συμμόρφωση των ΧΕΝ μπορεί να βελτιωθεί από ένα σύστημα ολοκληρωμένης φροντίδας και με τη αποτελεσματική σύνδεση μεθόδων και πρακτικών υποκατάστασης με την HCV θεραπεία (Bruggmann et al., 2008).

7.3.2. Ιστορικό θεραπείας χρηστών ενδοφλέβιων ναρκωτικών

Στο τέλος της δεκαετίας του ενενήντα (1997), οι ΧΕΝ αποκλείονταν από την αντιική θεραπεία κατά του ιού της Ηπατίτιδας C (NIHCD, 1997; Delgard et al., 2002; Bini et al., 2006). Ωστόσο, πολλά αποδεικτικά στοιχεία και δεδομένα, που συγκεντρώθηκαν μεταξύ του 2000 και 2005, έδειξε μια ευνοϊκή έκβαση στην αντιική θεραπεία σε ΧΕΝ, και από το 2009, στις Διεθνείς Κατευθυντήριες Οδηγίες για την HCV αντιική θεραπεία της Αμερικανικής Ένωσης για τη Μελέτη των Νοσημάτων του Ήπατος συμπεριλαμβάνονται και οι ΧΕΝ (Ghany et al., 2009). Το Διεθνές Δίκτυο για την Ηπατίτιδα σε ΧΕΝ (International Network on Hepatitis in Substance Users, INHSU) οργανώνει φόρουμ σε διεθνή συμπόσια, δίνοντας ουσιαστική πληροφόρηση για την επιδημιολογία και τη διαχείριση της ΧΕΝ που μολύνονται από τον HCV (Grebely et al., 2013). Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της HCV λοίμωξης στους ΧΕΝ έχουν πρόσφατα δημοσιευτεί και ενσωματώθηκαν στις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη διαχείριση της HCV λοίμωξης (EASL, 2011).

Παρά το γεγονός ότι τα κριτήρια αποκλεισμού από τη θεραπεία δεν υφίστανται πλέον, και ότι πολύ μεγάλος αριθμός ΧΕΝ έχουν χρόνια HCV λοίμωξη, υπάρχει ακόμα περιορισμένη πρόσβαση στη θεραπεία για τους ΧΕΝ. Πολλοί παράγοντες ενοχοποιούνται όπως η συνέχιση της ΧΕΝ και των συνεπειών

της στη συμμόρφωση στην αγωγή, η πιθανή επαναμόλυνση και άλλα (Dalgard et al., 2002).

7.3.3. Θεραπεία χρηστών ενδοφλέβιων ναρκωτικών

Όπως έχει προηγουμένα αναφερθεί η HCV λοίμωξη είναι μία από τις κύριες αιτίες χρόνιας ηπατικής νόσου, ενώ η επίπτωση της κίρρωσης ήπατος αυξάνεται (Grebely et al., 2011; Health Protection Agency, 2013). Στις αναπτυσσόμενες χώρες, το 50% - 80% των HCV λοιμώξεων εμφανίζονται σε νυν και πρώην XEN (Shepard et al., 2005; Robays et al., 2013). Η επίπτωση της HCV λοίμωξης μεταξύ των XEN είναι περίπου 65%, και μπορεί να φτάσει μέχρι και το 80% σε μακροχρόνιους χρήστες (Hagan et al., 2008; Nelson et al., 2011).

Υπάρχουν πολλά στελέχη του HCV, και οι XEN μολύνονται γενικά με HCV γονοτύπους 1a, 1b και 3a (Pybus et al., 2005), αν και ο γονότυπος 4d είναι κοινός μεταξύ των XEN στην Ευρώπη (Van Asten et al., 2004; De Bruijne et al., 2009), και ο γονότυπος 6 ανευρίσκεται στις HCV λοιμώξεις στη Νοτιοανατολική Ασία (Antaki et al., 2010; Sievet et al., 2011; Robeys et al., 2013).

Η θεραπεία για τη HCV λοίμωξη που συνδυάζει Peg - IFNa/RBV, είναι πολύ αποτελεσματική και ασφαλής για τους XEN και έχει προταθεί από τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (Alvarez –Uria et al., 2009; Hellard et al., 2009; Grebely et al., 2010; Waizmann et al., 2010; Melin et al., 2010; Dore et al., 2010; Lindenburg et al., 2011; Sasadeusz et al., 2011; Martinez et al., 2012; Jafferbhoy et al., 2012, Dimova et al., 2013). Σε κλινικές μελέτες για τη θεραπεία της HCV λοίμωξης, το μέσο ποσοστιαίο SVR στους XEN είναι 54,3% και είναι συγκρίσιμο με τα ποσοστά SVR σε μη XEN. Επιπλέον, αξίζει να αναφερθεί ότι σήμερα δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι το ιστορικό χρήσης ουσιών, η θεραπεία υποκατάστασης ή η ενεργή χρήση ουσιών επηρεάζει το ποσοστό SVR (Arain et al., 2013; Litwin et al., 2013; Christensen et al., 2013). Σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί με γονότυπο 1, η προσθήκη ενός νέου αντιιικού παράγοντα στη διπλή θεραπεία με Peg - IFNa/RBV, φαίνεται να

ενισχύει την ανταπόκριση της θεραπείας, αν και ακόμα αναμένονται αποτελέσματα μελετών.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι XEN είναι τυπικά νεότεροι, οι νέοι XEN έχουν μολυνθεί με το γονότυπο 3 και έχουν ήπια ηπατική νόσο σε σύγκριση με τους μη – XEN, χαρακτηριστικά τα οποία συνδέονται με καλύτερη ανταπόκριση και αποτελεσματικότητα στη θεραπεία. Ας λάβουμε υπόψιν ότι τα νέα άμεσης δράσης αντιιικά θεραπευτικά σχήματα μπορούν να επιτύχουν εκκρίζωση του HCV στη συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων, με πιθανότητες SVR>95% στις διάφορες υποομάδες ασθενών όπως αποδεικνύει η σύγχρονη κλινική πράξη και πολλές κλινικές δοκιμές, με εξαίρεση όμως τους ασθενείς με γονότυπο 3 (ειδικά κίρρωτικούς) ή με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, καθώς και στους ασθενείς με γονότυπο 1a (ο οποίος παρουσιάζει γρήγορα αντιστάσεις), στους οποίους οι πιθανότητες SVR είναι <90%. Οι γονότυποι που παρουσιάζουν τη μικρότερη αποτελεσματικότητα στα νέα αντιιικά φάρμακα αποτελούν ταυτόχρονα και τους γονοτύπους με τη συχνότερη επίπτωση στους XEN. Επομένως, εντοπίζοντας μια ειδική πληθυσμιακή ομάδα, αυτή των XEN, που μπορεί να ανταποκριθεί καλύτερα ή εξίσου καλά στα παλιά θεραπευτικά σχήματα με Peg-IFNa και RBV, εφαρμόζουμε αυτά, δεδομένου ότι α) υπάρχει περιορισμός στην έγκριση των νέων αντιικών φαρμάκων από τον ΕΟΠΥΥ εξαιτίας του υψηλού κόστους, β) οι γονότυποι των XEN (3 και 1a) δεν έχουν εξίσου καλές πιθανότητες SVR συγκριτικά με άλλους γονοτύπους και γ) τα νέα φάρμακα εγκρίνονται κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση, εάν είναι πρωτοθεραπευόμενοι, ή έστω με σοβαρή ίνωση, εάν έχουν αποτύχει σε σχήμα με Peg-IFNa και RBV στο παρελθόν. Μελλοντικά αναμένεται να κυκλοφορήσουν και άλλα φάρμακα, που πρόκειται να αντιμετωπίσουν και τα λίγα προβλήματα αποτελεσματικότητας που υπάρχουν με τις σημερινές θεραπευτικές επιλογές (Παπαθεοδωρίδης, Γερμανίδης & Νταλέκος, 2014; EASL, 2015,).

Ωστόσο, η θεραπεία της HCV λοίμωξης των XEN, περιπλέκεται λόγω των πολύπλοκων κοινωνικών, ιατρικών και ψυχιατρικών τους συννοσηροτήτων, έλλειψη γνώσης για την ηπατίτιδα C και ανακριβείς αντιλήψεις των ασθενών. Άλλοι παράγοντες που μπορεί να αποκλείσουν τους XEN από την αναζήτηση θεραπείας είναι η ηλικία, να ανήκουν σε μία εθνική μειονότητα, να είναι πρώην ή ενεργοί XEN, να κάνουν χρήση αλκοόλ, να έχουν προχωρημένη ηπατική

νόσο, να έχουν συννοσηρότητες, ψυχιατρικά νοσήματα και να βρίσκονται σε θεραπεία υποκατάστασης. Για να ξεπεραστούν όλα αυτά τα εμπόδια, οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη σύνδεση των ΧΕΝ με υπηρεσίες κοινωνικής υποστήριξης και φυσικά βοήθεια και υποστήριξη με την προσφορά προ – θεραπευτικής ενημέρωσης και παροχή συμβουλών σχετικά με την επίδραση της χρήσης του αλκοόλ, της κάνναβης, του καπνού και της ΧΕΝ στη ζωή τους. Η θεραπεία των ΧΕΝ θα πρέπει να αντιμετωπιστεί σε εξατομικευμένη βάση και να ασχοληθεί με αυτήν μία διεπιστημονική ομάδα επαγγελματιών υγείας και μη.

Αναφορικά με τη θεραπεία των ενεργών ΧΕΝ, μπορούν να επιτευχθούν αποδεκτά αποτελέσματα θεραπείας, με ένα χαμηλό ποσοστό επαναμόλυνσης, ενώ έχουν υψηλό ποσοστό συμμόρφωσης στη θεραπεία.

Πρόσφατα, μια μετα-ανάλυση 32 μελετών από τους Dimona et al. διαπίστωσε ότι το ποσοστό ολοκλήρωσης της θεραπείας μεταξύ των ΧΕΝ ήταν υψηλό, 83,4%. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι δεν υπάρχει διαφορά στη συμμόρφωση της θεραπείας ανάμεσα σε ΧΕΝ και μη ΧΕΝ. Ωστόσο, σύμφωνα με άλλες μελέτες που συγκρίνουν τους ΧΕΝ που έχουν αποθεραπευτεί από την τοξικοεξάρτηση και τους ΧΕΝ που δεν έχουν θεραπευτεί κατά τη διάρκεια της ΗCV θεραπείας, όσο υψηλότερο είναι το ποσοστό των θεραπευμένων από την τοξικοεξάρτηση ΧΕΝ τόσο αντίστοιχα υψηλότερο και το ποσοστό της ολοκλήρωσης της ΗCV θεραπείας. Επιπρόσθετα, η εκτίμηση των κοινωνικών συνθηκών ενός υποψήφιου ασθενούς ΧΕΝ και η διαθεσιμότητα υποστηρικτικών δικτύων είναι σημαντικές πτυχές που πρέπει να εξετάζονται κατά την έναρξη της ΗCV θεραπείας.

Μετά από ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας υπάρχουν τουλάχιστον επτά μελέτες που αξιολογούν τη συμμόρφωση των ασθενών με ιστορικό ΧΕΝ στην τήρηση της αντιϊκής αγωγής. Σε αυτές η συμμόρφωση στην θεραπεία ορίζεται διαφορετικά, με την επίτευξη λήψης $\geq 80\%$ των δόσεων Peg – IFNa/RBV για χρονικό διάστημα $\geq 80\%$ της διάρκειας θεραπείας, παρουσία των ασθενών σε $\geq 80\%$ των προγραμματισμένων επισκέψεων, ολοκλήρωση του προγράμματος θεραπείας και 6μηνη παρακολούθηση μετά τη λήξη της θεραπείας, ή με την επίτευξη λήψης $> 80\%$ των προγραμματισμένων δόσεων Peg – IFNa/RBV και της συμμόρφωσης $> 80\%$ της προγραμματισμένης διάρκειας θεραπείας. Σύμφωνα με μια άλλη μελέτη οι

ασθενείς που παρακολουθούνταν σε ποσοστό >80% σε κέντρα αποτοξίνωσης παρουσίασαν συμμόρφωση >80%. Στην ίδια μελέτη, οι χρήστες κρακ και ηρωίνης παρουσίαζαν σημαντικά μικρότερη συμμόρφωση στην αγωγή, με πέντε φορές μεγαλύτερη πιθανότητα μη ολοκλήρωσης του θεραπευτικού σχήματος.

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι πρώην ΧΕΝ αποδεικνύουν μία εξαιρετικά συμμόρφωση στη θεραπεία. Σύμφωνα με μία άλλη μελέτη που αξιολογεί τη συμμόρφωση σε ασθενείς με ιστορικό ΧΕΝ, 65% από τους 175 ασθενείς επέδειξαν συμμόρφωση στη θεραπεία, ολοκληρώνοντας το συνιστώμενο θεραπευτικό πρόγραμμα και την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της θεραπείας. Οι ασθενείς που τελούν σε πρόγραμμα συντήρησης ηρωίνης σύμφωνα με τα ευρήματα μιας άλλης μελέτης, παρουσιάζουν 92% ποσοστό συμμόρφωσης στη θεραπεία. Τρεις μόνο μελέτες, αξιολόγησαν τη σχέση μεταξύ συμμόρφωσης και ανταπόκρισης στη θεραπεία και αναφέρουν ότι τα ποσοστά SVR ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με υψηλά ποσοστά συμμόρφωσης από ότι σε ασθενείς με μη συμμόρφωση στη θεραπεία. Συμπερασματικά, η συμμόρφωση κατά τη διάρκεια της αντιιικής θεραπείας σχετίζεται με καλύτερη έκβαση θεραπείας.

Σύμφωνα τη μελέτη HEPNET GREECE study, λόγω της αυξανόμενης επίπτωσης της λοίμωξης από HCV ανάμεσα στους «νέους ΧΕΝ», πρέπει οι παρεμβάσεις για την πρόληψη των λοιμωδών νοσημάτων να εστιάσουν στην ειδική αυτή πληθυσμιακή ομάδα. Ταυτόχρονα, είναι επιτακτική η ανάγκη για πιο συστηματική θεραπεία της HCV λοίμωξης στους ΧΕΝ. Παρόλο, που οι ΧΕΝ αποτελούν την πλειοψηφία των περιπτώσεων με HCV λοίμωξη, ένα μεγάλο ποσοστό ΧΕΝ αποκλείονται από τις θεραπείες λόγω μη συμμόρφωσης στην αγωγή, λόγω πασιφανούς κινδύνου επαναμόλυνσης και λόγω του αυξημένου κινδύνου να εκδηλώσουν νευροψυχιατρικά ανεπιθύμητα συμβάντα από την λήψη ιντερφερόνης. Σίγουρα, ο αποκλεισμός της ειδικής αυτής πληθυσμιακής ομάδας από τις θεραπείες δεν τεκμηριώνεται ούτε επιβεβαιώνεται από κλινικές μελέτες. Οι ερευνητές της εν λόγω μελέτης υποστηρίζουν ότι από τον κλινικό γιατρό εξαρτάται η προσέγγιση του προβλήματος και η έναρξη της θεραπείας την κατάλληλη χρονική περίοδο με σκοπό να μειωθεί όχι μόνο η επίπτωση της νόσου αλλά και το υψηλό κόστος

αντιμετώπισης ασθενών με προχωρημένη ηπατική νόσο (Raptopoulou et al, 2011).

7.3.4. Επαναμόλυνση χρηστών ενδοφλέβιων ναρκωτικών μετά από επιτυχή θεραπεία

Οι συχνοί έλεγχοι και η ιική αλληλουχία είναι απαραίτητες διαδικασίες που πρέπει να πραγματοποιούνται για να γίνεται διάκριση μεταξύ υποτροπής και επαναμόλυνσης σε υψηλού κινδύνου πληθυσμούς. Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν παρακολούθηση και έλεγχο για επαναμόλυνση από τον HCV με ετήσιες HCV RNA αναλύσεις για ποσοτικό προσδιορισμό ιικού φορτίου και επί θετικού αποτελέσματος για περαιτέρω προσδιορισμό του γονοτύπου, στους XEN με συμπεριφορές υψηλού κινδύνου που υιοθετούν εκ νέου κάποιες από αυτές (Robays et al., 2013).

Αφού η υποτροπή των XEN στην χρήση ενέσιμων ναρκωτικών μετά το τέλος της θεραπείας και την επίτευξη SVR είναι κοινή τακτική συμπεριφοράς μεταξύ της κοινότητας των XEN, τα προγράμματα μείωσης της βλάβης και η συμβουλευτική σχετικά με τον κίνδυνο επαναμόλυνσης είναι εξαιρετικά σημαντική (Grady et al., 2013). Ωστόσο, τα ποσοστά της HCV επαναμόλυνσης μεταξύ των XEN είναι χαμηλά, σε περίπου 1% - 5%, ακόμη και μεταξύ των ατόμων που συνεχίζουν την XEN κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία. Μια μετα – ανάλυση από Aspinall et al. αναφέρει ότι ο συνολικός κίνδυνος επαναμόλυνσης από HCV ήταν 2,4 ανά 100 ανθρωπο – έτη, γεγονός που υποδηλώνει ότι η θεραπεία για τον HCV δε θα πρέπει να αποφεύγεται μόνο λόγω θεμάτων που άπτονται της επαναμόλυνσης (Aspinall et al., 2013). Αξίζει να αναφερθεί, ότι η HCV επαναμόλυνση μετά την επιτυχή θεραπεία (SVR), μπορεί να καθαρίσει αυτόματα.

Σύμφωνα με άλλη μελέτη υπάρχει πολύ χαμηλός κίνδυνος επαναμόλυνσης στους XEN που καθάρισαν είτε αυτόματα είτε μετά από θεραπεία (Currie et al., 2008). Μια άλλη μελέτη που διεξήχθη στο Βανκούβερ του Καναδά, απέδειξε ότι οι XEN που έχουν πετύχει κάθαρση από τον ιό της HCV είναι 4 φορές λιγότερο πιθανό να επαναμολυνθούν από αυτούς που δεν είχαν

μολυνθεί από τον ιό στο παρελθόν (Grebely et al., 2006). Η πιθανότητα για επαναμόλυνση ΧΕΝ που έχουν πετύχει κάθαρση από τον ιό αυξάνει με το αν ο ΧΕΝ είναι οροθετικός στον ιό HIV, που αποτελεί παράγοντα κινδύνου επαναμόλυνσης.

7.3.5. Ο ρόλος του πολυμορφισμού IL28B στη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη

Σύμφωνα με την αναδρομική υποανάλυση δεδομένων της μελέτης REALIZE η οποία διερευνά την προγνωστική αξία του πολυμορφισμού IL28B σε ασθενείς με HCV γονοτύπου 1, μη ανταποκριθέντες σε προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη αλφα2α (PegIFNa2a) και ριμπαβιρίνη (RBV), καταλήγει σε συμπέρασμα ότι ο πολυμορφισμός IL28B δεν επηρεάζει το θεραπευτικό αποτέλεσμα σε ασθενείς, μη ανταποκριθέντες σε διπλή συνδυασμένη αγωγή, οι οποίοι πρόκειται να λάβουν τριπλό σχήμα αντιικής θεραπείας με Telaprevir (Stanislas et al., 2013).

Προγνωστικοί παράγοντες για την μακροχρόνια επιτυχημένη ιολογική ανταπόκριση (SVR) με το διπλό σχήμα της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης/ριμπαβιρίνης (PegIFN/RBV) σε ασθενείς με ΧΗC που έχουν μολυνθεί με τον γονότυπο 1 περιλαμβάνουν: την ταχεία ιολογική ανταπόκριση (RVR, Rapid Virological Response, μη ανιχνεύσιμο HCV RNA την 4^η βδομάδα θεραπείας), χαμηλό ιικό φορτίο πριν την έναρξη θεραπείας, μη μαύρη φυλή, και απουσία σοβαρής ίνωσης ή αντίστασης στην ινσουλίνη (McHutchison et al., 2009). Πιο πρόσφατα, ο νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός του γονιδιώματος της ιντερλευκίνης 28B, αναφέρεται ότι συνδέεται στενά με την αποτελεσματική κάθαρση από τον HCV που προκαλείται από θεραπεία με PegIFN/RBV, πρωταρχικά ανάμεσα σε άτομα που έχουν μολυνθεί με τον γονότυπο 1 (συγκριτικά με τους γονοτύπους 2 και 3) (Thomas et al., 2009; Fellay et al., 2009; Suppiah et al., 2009; Tanaka et al., 2009; Tillmann et al., 2010; Thompson et al., 2010; Rauch et al., 2010). Οι πολυμορφισμοί της IL28B μπορεί να επηρεάσουν τις αντι-HCV αντιδράσεις μεταξύ ατόμων μολυσμένων από HIV, αλλά και τη διαδικασία μεταμόσχευσης ήπατος του αποδέκτη, όταν

η IL28B τόσο του δότη όσο και του αποδέκτη συμβάλλουν στην πιθανότητα απόκρισης της θεραπείας (Rallón et al., 2010; Lange et al., 2011).

Ο γονότυπος της IL28B, που είναι πρόσφατα διαθέσιμος σε πολλά εργαστήρια, έχει καθιερωθεί ως ένας νέος προ θεραπείας ισχυρός δείκτης πολύ μεγάλης σημασίας για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία με PegIFN/RBV (Lange et al., 2010). Ωστόσο, οι ειδικοί ανοσολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην κάθαρση από τον ιό HCV που σχετίζεται με το γονιδίωμα στην IL28B, επιτρέπουν περαιτέρω διερεύνηση.

Παρά την ανάπτυξη των νέων άμεσων αντιικών παραγόντων, όπως οι αναστολείς πρωτεάσης, οι οποίοι έχουν βελτιώσει την απόκριση σε HCV γονοτύπους, ο γονότυπος 4 έχει αναδειχθεί και αυτός ένας δύσκολος και ανθεκτικός στις νέες στρατηγικές θεραπείες γονότυπος (Kamal et al., 2011; Manns et al., 2012). Αυτό το δεδομένο αυξάνει τη σημασία, τόσο για τη φροντίδα των ασθενών όσο και από άποψη οικονομικής προσέγγισης, της βελτίωσης της πρόβλεψης της ανταπόκρισης με την κλασική διπλή θεραπεία πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης. Αν και οι μηχανισμοί που οδηγούν στην πλήρη κάθαρση από τον HCV δεν είναι πλήρως κατανοητοί και γνωστοί, κάποιες ανοσολογικές απαντήσεις με βάση για παράδειγμα τη γνώση κάποιων πολυμορφισμών της IL28B, παίζουν κρίσιμο ρόλο στην εξάλειψη του ιού και στην ανταπόκριση στη θεραπεία (Rehermann, 2009). Εκτός από τις ανοσολογικές απαντήσεις και άλλοι παράγοντες έχουν συσχετιστεί με την ιογενή κάθαρση που επιτυγχάνεται με θεραπεία. Τα υψηλότερα ποσοστά ιογενούς κάθαρσης έχουν αναφερθεί σε γυναίκες συγκριτικά με τους άντρες (Derbala et al., 2012). Ωστόσο, άλλοι παράγοντες όπως η ηλικία, η φυλή ή η οδό μετάδοσης δε σχετίστηκαν σημαντικά με την ιική κάθαρση (Asselah et al., 2010).

Όπως έχει αναφερθεί και προηγούμενα, ένας παράγοντας ξενιστής, μια γενετική παραλλαγή του γονιδίου της ιντερλευκίνης – 28B (SNP- Single Nucleotide Polymorphism), έχει βρεθεί ότι συνδέεται με την πιο γρήγορη και αποτελεσματική κάθαρση από την HCV λοίμωξη (Thomas et al., 2009). Οι ασθενείς με C/C γονότυπο είναι πιο πιθανό να εξαλείψουν τον ιό από εκείνους με T/T γονότυπο (Shebl et al., 2011; Scott et al., 2011). Ο ίδιος νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός έχει συσχετισθεί με θεραπεία που επιτυγχάνει ιογενή κάθαρση (Supriah et al., 2009; Halfon et al., 2011). Οι ασθενείς με CC

γονότυπο είχαν διπλάσιες πιθανότητες να επιτύχουν SVR σε σχέση με ασθενείς με άλλους γονοτύπους του IL28B – SNP (Ge et al., 2009). Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν έναν πρωταρχικό ρόλο της IL 28B στον έλεγχο της HCV. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο T/T γονότυπος φάνηκε να είναι ο πιο συχνός μεταξύ των ασθενών με αφρικανική καταγωγή (Thomas et al., 2009).

Πρόσφατες μελέτες έχουν προτείνει ότι οι SNPs της IL28 B είναι οι πιο υποσχόμενοι προγνωστικοί παράγοντες πρόβλεψης της εκκαθάρισης από τον ιό μέσω θεραπείας για τους ασθενείς γονοτύπου 1 (Asselah et al., 2010; Rauch et al., 2010). Ωστόσο, σε μελέτες ατόμων με λοίμωξη HCV με γονοτύπους 2 και 3, η IL28B συσχετίζεται λιγότερο με την θεραπεία εκκαθάρισης από τον ιό (Mangia et al., 2010; Moghaddam et al., 2011). Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης των Derbala et al. το 2012, παρόμοια αποτελέσματα με τον HCV - γονότυπο 1 και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας ανάλογα με την IL28B, έχει και ο γονότυπος 4 όπου ασθενείς με CC γονότυπο του rs12979860 επιτυγχάνουν σημαντικά SVR. Σύμφωνα με την ίδια μελέτη, ακόμα και η ύπαρξη ενός αντιγράφου του αλληλόμορφου γονιδίου C, αυξάνει την ευαισθησία και την αποτελεσματικότητα με θεραπεία P/R, η οποία ήταν 3 φορές μεγαλύτερη από αρνητικούς σε αλληλόμορφο C του rs12979860 πολυμορφισμούς.

Η θεραπεία με HCV δεν πρέπει να βασίζεται αποκλειστικά και μόνο στο IL28B γονίδιο, αλλά και σε άλλους πολλούς παράγοντες, αφού και ασθενείς με TT γονότυπο μπορούν να επιτύχουν SVR, καθώς διαπιστώθηκε ότι η σχέση μεταξύ rs12979860 πολυμορφισμού και SVR ήταν παρόμοια μεταξύ ασθενών ανεξάρτητα από τον πέτυχαν ή όχι RVR.

Ο Derbala et al καταλήγει με την μελέτη του ότι στους ασθενείς με γονότυπο 4, ο SNP IL28B (rs 12979860) είναι ένας ευαίσθητος προγνωστικός δείκτης ιολογικής κάθαρσης, ανεξάρτητος από το προ θεραπείας ιικό φορτίο, την ηλικία, το φύλο ή την ύπαρξη και το βαθμό ίνωσης.

Συμπερασματικά, η θεραπεία για τη χρόνια λοίμωξη αν δεν υπάρχουν αντενδείξεις αποτελείται από ένα συνδυασμό πεγκκυλιωμένης ιντερφερόνης α και ριβαμπρίνης, και χορηγείται για χρονικό διάστημα από 24 έως 48 εβδομάδες (Poenisch & Bartenschlager, 2010). Βελτίωση της θεραπευτικής αγωγής επιτεύχθηκε με την προσθήκη πολυαιθυλενογλυκόλης στην

ιντερφερόνη-α (PEG-IFN-α). Έχει αποδειχθεί ότι η προσθήκη αυτού του πολυμερούς μειώνει την ανοσολογική αντίδραση οπότε μειώνεται η βαρύτητα των παρενεργειών της θεραπευτικής αγωγής. Παράλληλα, μειώνεται σε μεγάλο ποσοστό η διάσπαση του μορίου από πρωτεολυτικά ένζυμα με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο χρόνος ημίσειας ζωής του, άρα και τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα (Chisari, 2005; Di Bisceglie & Hoofnagle, 2002; Hoofnagle, 2002). Δυστυχώς, η θεραπεία αυτή παρουσιάζει πολλές παρενέργειες και μόνο το 50% των ασθενών αποκρίνονται θετικά (Feld & Hoofnagle, 2005). Η επιτυχία της θεραπείας εξαρτάται κυρίως από το γονότυπο του ιού και τα αλληλόμορφα του γονιδίου της ιντερλευκίνης 28B που φέρει ο ασθενής (Tanaka et al., 2009).

Συμπερασματικά φαίνεται πως παρά τις εντατικές έρευνες και τη βελτιστοποίηση της θεραπείας, η ανάγκη εξεύρεσης εναλλακτικής θεραπείας καθώς και εμβολίου κατά της ηπατίτιδας C είναι πλέον επιτακτική (Chisari, 2005).

7.4. Στρατηγικές πρόληψης και χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών

Η ΧΕΝ έχει σημαντική συμβολή στην παγκόσμια επιβάρυνση των νοσημάτων που οφείλονται σε αιματογενώς μεταδιδόμενες νόσους (Degenhardt et al., 2016). Επιτακτική είναι η ανάγκη για εφαρμογή αποτελεσματικών παρεμβάσεων και προγραμμάτων μείωσης της βλάβης, στρατηγικών πρόληψης και πολιτικών υγείας που θα προλαμβάνουν και θα αντιμετωπίζουν τις αιτίες που επιβαρύνουν την υγεία των ΧΕΝ. Η αύξηση της επιβάρυνσης νοσημάτων όπως του HIV, της HBV και της HCV που αποδίδεται στη ΧΕΝ μεταξύ της χρονικής περιόδου 1990-2013, αντανακλά την αποτυχία των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης, σε συνδυασμό με τον αγώνα που δίνουν για τη νομιμότητα τους και το γεγονός ότι δεν είναι διαθέσιμα σε πάνω από τις μισές χώρες παγκοσμίως (Harm Reduction International, 2014). Οι ιογενείς ηπατίτιδες HBV και HCV εκτιμάται ότι θα προκαλέσουν παγκοσμίως περισσότερους θανάτους από την HIV λοίμωξη (Murray et al., 2014; Naghavi et al., 2015). Ειδικά ο HCV ευθύνεται για πάνω από 350.000 θανάτους κάθε χρόνο (Webster

et al., 2015). Επιπρόσθετα οι περισσότεροι ασθενείς (80-85%) που μολύνονται από οξεία HCV λοίμωξη δεν επιτυγχάνουν αυτόματη κάθαρση από τον ιό και προοδευτικά είναι χρόνιοι φορείς HCV.

Σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό Κέντρο Παρακολούθησης Ναρκωτικών και Τοξικομανίας, το 2016 παρατηρούνται ενδείξεις σταθεροποίησης του αριθμού νέων αιτημάτων για θεραπεία από την χρήση. Υπολογίζονται 1,2 εκ. χρήστες σε θεραπευτικό πρόγραμμα (3/4 πολυχρήστες με κύρια ουσία τα οπιοειδή), εκ των οποίων οι περισσότεροι σε πρόγραμμα υποκατάστασης (αυξημένη συγκράτηση στη θεραπεία και μείωση χρήσης παράνομων ουσιών - επικίνδυνων συμπεριφορών - βλάβης και θνησιμότητας) (EMCDDA, 2016).

Η παρακολούθηση προγράμματος υποκατάστασης μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μόλυνσης για τους ΧΕΝ, ενώ ορισμένες αναλύσεις δείχνουν ότι η προστατευτική δράση της υψηλής κάλυψης της θεραπείας αυξάνεται όταν συνδυάζεται με υψηλά επίπεδα παροχής συρίγγων (ΕΚΤΕΠΝ, 2015). Ο εργαστηριακός έλεγχος για λοιμώδη νοσήματα και η θεραπεία τους συντελούν στη μείωση της επίπτωσης και του επιπολασμού τους στους χρήστες ναρκωτικών. Ο έλεγχος αφενός αυξάνει την ατομική επίγνωση της λοίμωξης και, αφετέρου, υποστηρίζει την πιο έγκαιρη έναρξη της θεραπείας (ΕΚΤΕΠΝ, 2015).

Παρόλο που ο έλεγχος των ομάδων υψηλού κινδύνου δεν αναμένεται να οδηγήσει στη διάγνωση σημαντικού ποσοστού ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη από το γενικό πληθυσμό, δεν είναι ακόμη σαφές ποιες είναι οι καταλληλότερες συστάσεις για έλεγχο ομάδων του γενικού πληθυσμού στην Ευρώπη και επομένως και στην Ελλάδα (Παπαθεοδωρίδης, Γερμανίδης & Νταλέκος, 2017).

Υπολογίζεται ότι το 50% των χρονίως μολυσμένων από τον HCV ΧΕΝ δεν γνωρίζουν ότι έχουν μολυνθεί από τον ιό, και μόνο ένας στους δέκα από αυτούς που διαγνώστηκαν θα κάνει θεραπεία. Είναι ένας πληθυσμός που αντιμετωπίζει προβλήματα υποδιάγνωσης και δυσκολίας προσέγγισης στη θεραπεία. Παρόλαυτά, οι ΧΕΝ εμφανίζουν υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης τόσο σε παλιές όσο και νέες αντιιικές θεραπείες, και η πιθανότητα HCV επαναμόλυνσης είναι απρόσμενα χαμηλή. Το σύστημα υγείας οφείλει να επικεντρώσει την προσοχή του στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της λοίμωξης, να αποφεύγει την εμφάνιση απώτερων επιπλοκών που σχετίζονται

με υψηλά ποσοστά ιαιμίας και ηπατικής ίνωσης, οι οποίες μπορεί να μειώνουν το ποσοστό θεραπευτικής ανταπόκρισης.

Οι πολιτικές υγείας και το σύστημα υγείας, που μείωσαν τον αριθμό των θανάτων από τον HIV κατά τη τελευταία δεκαετία, πρέπει να κινητοποιηθούν για την αντιμετώπιση της ευρείας εξάπλωσης των ιογενών ηπατιτίδων μεταξύ ΧΕΝ. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας παρέχει μια Παγκόσμια Στρατηγική στον Τομέα Υγείας για την αντιμετώπιση της εξάπλωσης των ιογενών ηπατιτίδων, παρέχοντας στη χρονική περίοδο 2016-2021 ένα καλό σχέδιο για την εξάλειψη της ιογενούς ηπατίτιδας έως το 2030 (WHO, 2016). Αυτό το σχέδιο θέτει στόχους που περιλαμβάνουν το 50% των ΧΕΝ (και καλύπτονται από τις υπηρεσίες μείωσης της βλάβης έως το 2020), και 90% των ανθρώπων διαγνωσμένων με HCV λοίμωξη, καθώς και 90% των ανθρώπων που μπορούν να πάρουν θεραπεία με σκοπό να έχει θεραπευτεί έως το 2030.

Πέντε είναι τα κύρια στοιχεία που συνθέτουν το δείκτη της ηπατίτιδας: α) η πρόληψη (με τη δημόσια ευαισθητοποίηση), β) η έγκαιρη ταυτοποίηση των ατόμων που έχουν μολυνθεί με τον HCV (προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου), γ) η πρόσβαση στη θεραπεία (χρηματοδότηση και χρόνος αναμονής για έγκριση φαρμάκων αν πρόκειται για νέες αντιιικές θεραπείες υψηλού κόστους), δ) τα αποτελέσματα της θεραπείας που ακολουθήθηκε (παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση και συμμόρφωση στη θεραπεία) και ε) η εθνική στρατηγική πολιτικής υγείας (Cebolla & Björnberg, 2012). Ένα εθνικό πρόγραμμα για την ιογενή ηπατίτιδα έχει εφαρμοστεί στη Γαλλία, ενώ παρόμοιες πρωτοβουλίες βρίσκονται σε εξέλιξη στη Σκωτία, τη Γερμανία, τη Βουλγαρία και την Κροατία.

Η νέα γενιά άμεσης δράσης αντιικών φαρμάκων, που μπορεί να δοθεί σε ασθενείς με αντενδείξεις στην ιντερφερόνη, ακόμα και σε ασθενείς ΧΕΝ που παρακολουθούνται από προγράμματα υποκατάστασης με οπιοειδή, αποτελεί μια επανάσταση (Carimela, 2014). Προέκυψαν όμως θέματα υψηλού κόστους των νέων θεραπειών, διαστρωμάτωσης κινδύνου ασθενών, προτεραιότητας για θεραπεία, αναγνώρισης των ασθενών που χρειάζονται άμεσα θεραπεία. Παρά την εισαγωγή των νέων αντιικών φαρμάκων για τη χρόνια ηπατίτιδα C, η πεγκκυλιωμένη ιντερφερόνη και η ριμπαβιρίνη παραμένουν επίκαιρες θεραπευτικές επιλογές σε πολλά θεραπευτικά κέντρα. Αξίζει να τονιστεί ότι η θεραπευτική αντιμετώπιση μιας λοίμωξης όπως η HCV λοίμωξη αποτελεί μέρος

του ελέγχου της εξάπλωσης της ασθένειας. Ποτέ η αποτελεσματική θεραπεία μιας ιογενούς λοίμωξης όπως η HCV, δεν οδήγησε στην εκρίζωσή της (Webster et al., 2015). Οι πρόοδοι της μοριακής γενετικής και η πιθανή ανακάλυψη του εμβολίου για τον HCV, θα αποτελούσε την πιο ικανοποιητική προφύλαξη για την HCV λοίμωξη και θα οδηγούσε στην εκρίζωση της νόσου. Έως τότε συμμάχους για τον έλεγχο της HCV λοίμωξης αποτελούν τα προγράμματα μείωσης της βλάβης καθώς και η παροχή εύκολης προσέγγισης για θεραπεία της HCV λοίμωξης και στους XEN.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8^ο: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

8. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

8.1. Σκοπός μελέτης και επιμέρους στόχοι

8.1.1. Σκοπός μελέτης

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η:

- Εκτίμηση των επιδημιολογικών (συμπεριλαμβανομένου του IL28B genotype), σωματομετρικών, ιολογικών (HCV-RNA/PCR , HCV-genotype), αιματολογικών-βιοχημικών παραμέτρων των ΧΕΝ με χρόνια HCV λοίμωξη συγκριτικά με ασθενείς με ΧΗC - μη ΧΕΝ (μετάδοση μέσω μετάγγισης αίματος ή παραγώγων αυτού, ή μέσω κρυψιγενούς οδού διασποράς)
- Εκτίμηση των ποσοστών έναρξης και ολοκλήρωσης ή/και τροποποίησης της θεραπευτικής αγωγής.
- Εκτίμηση των ποσοστών επίτευξης μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης σε ΧΕΝ και μη-ΧΕΝ με ΧΗC καθώς και των βασικών παραμέτρων ή/και των χαρακτηριστικών κατά τη διάρκεια της θεραπείας (ταχεία [RVR]-πρώιμη[EVR] ιολογική ανταπόκριση) που τα επηρεάζουν .
- Εκτίμηση των ποσοστών καθυστερημένης υποτροπής/διατήρησης της ιολογικής ανταπόκρισης στο σύνολο των ασθενών με ΧΗC (ΧΕΝ και μη-ΧΕΝ) καθώς και των ποσοστών νέων λοιμώξεων των ΧΕΝ με ΧΗC.
- Καταγραφή των κλινικών συμβαμάτων (σχετιζομένων ή μη με την χρόνια ηπατική νόσο) και της συνολικής επιβίωσης των ασθενών με ΧΗC (ΧΕΝ ή μη ΧΕΝ) οι οποίοι επέτυχαν ή μη την εκρίζωση της HCV λοίμωξης.

8.1.2.. Επιμέρους Στόχοι

Να διερευνηθεί η συσχέτιση του πολυμορφισμού της IL28B (CC,CT,TT) με τα ποσοστά αυτόματης εκρίζωσης της λοίμωξης, τη βαρύτητα της ηπατικής νόσου και τα ποσοστά επίτευξης SVR στην ελληνική καθημερινή κλινική πρακτική, καθώς και με την κλινική έκβαση των ασθενών με ΧΗC (ΧΕΝ ή μη) κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας παρακολούθησης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (κλινικά συμβάματα, συνολική επιβίωση).

8.3. Ερευνητικά ερωτήματα

Τα ερευνητικά ερωτήματα της παρούσας διατριβής ήταν τα εξής:

1. Ποια δημογραφικά – σωματομετρικά, εργαστηριακά και ιολογικά χαρακτηριστικά των χρηστών ενδοφλέβιων ναρκωτικών σχετίζονται με μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) σε σχήματα βασισμένα σε ιντερφερόνη (IFN)
2. Ποια δημογραφικά – σωματομετρικά, εργαστηριακά και ιολογικά χαρακτηριστικά του γενικού πληθυσμού σχετίζονται με μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) σε σχήματα βασισμένα σε ιντερφερόνη (IFN)
3. Ποια δημογραφικά – σωματομετρικά, εργαστηριακά και ιολογικά χαρακτηριστικά των χρηστών ενδοφλέβιων ναρκωτικών σχετίζονται με πρώιμη ιολογική ανταπόκριση (EOT) σε σχήματα βασισμένα σε ιντερφερόνη (IFN)
4. Ποια δημογραφικά – σωματομετρικά, εργαστηριακά και ιολογικά χαρακτηριστικά του γενικού πληθυσμού σχετίζονται με πρώιμη ιολογική ανταπόκριση (EOT) σε σχήματα βασισμένα σε ιντερφερόνη (IFN)
5. Ποια δημογραφικά – σωματομετρικά, εργαστηριακά και ιολογικά χαρακτηριστικά των χρηστών ενδοφλέβιων ναρκωτικών σχετίζονται με ταχεία ιολογική ανταπόκριση (RVR) σε σχήματα βασισμένα σε ιντερφερόνη (IFN)

6. Ποια δημογραφικά – σωματομετρικά, εργαστηριακά και ιολογικά χαρακτηριστικά του γενικού πληθυσμού σχετίζονται με ταχεία ιολογική ανταπόκριση (RVR) σε σχήματα βασισμένα σε ιντερφερόνη (IFN)
7. Ποια δημογραφικά – σωματομετρικά, εργαστηριακά και ιολογικά χαρακτηριστικά των χρηστών ενδοφλέβιων ναρκωτικών σχετίζονται με πρώιμη ιολογική ανταπόκριση (EVR) σε σχήματα βασισμένα σε ιντερφερόνη (IFN)
8. Ποια δημογραφικά – σωματομετρικά, εργαστηριακά και ιολογικά χαρακτηριστικά του γενικού πληθυσμού σχετίζονται με πρώιμη ιολογική ανταπόκριση (EVR) σε σχήματα βασισμένα σε ιντερφερόνη (IFN)

8.3. Υλικό και μέθοδος

8.3.1. Ερευνητικός σχεδιασμός

Πρόκειται για μια μη παρεμβατική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C (XEN ή μη), με ή χωρίς συν-λοίμωξη HIV, με ή χωρίς ιστορικό προηγούμενης αντιικής θεραπείας.

Η συλλογή των δεδομένων (επιδημιολογικά, σωματομετρικά, αιματολογικά - βιοχημικά, ιολογικά χαρακτηριστικά) για τους ασθενείς που είχαν ολοκληρώσει την συνδυασμένη αγωγή πραγματοποιήθηκε αναδρομικά, για τα έτη 2000-2010.

Η συλλογή των δεδομένων των ασθενών που εντάχθηκαν στην μελέτη και ξεκίνησαν ή όχι αγωγή πραγματοποιήθηκε προοπτικά, για τα έτη 2010-2016.

Η δοσολογία, ο τρόπος χορήγησης, η διάρκεια θεραπείας, η αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών και οι τυχόν τροποποιήσεις των δόσεων και της διάρκειας της αγωγής πραγματοποιούνται σύμφωνα με εγκεκριμένες ενδείξεις θεραπείας των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (XEN ή μη) και σύμφωνα με την κρίση του θεράποντα ιατρού.

Το δείγμα αποτέλεσαν 660 ασθενείς με anti-HCV θετικό (και διαθέσιμη πληροφορία ιικού φορτίου)/647 HCV-RNA θετικοί χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών – XEN ή μη XEN (μετάδοση μέσω μετάγγισης αίματος ή

παραγώγων αυτού, ή μέσω κρυψιγενοούς οδού διασποράς), με ή χωρίς συλλοίμωξη HIV, με ή χωρίς ιστορικό προηγούμενης αντιιικής θεραπείας και που είχαν τουλάχιστον 2 καταγεγραμμένες επισκέψεις και συμπλήρωση επιδημιολογικού δελτίου.

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι» μετά από την έγκριση του επιστημονικού συμβουλίου, στην Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου και στο εξωτερικό ηπατολογικό ιατρείο της ίδιας κλινικής, με την επίβλεψη του διευθυντή της κλινικής Αν. Καθηγητή Ιωάννη Ελευσινιώτη που αποτελεί ταυτόχρονα και τον επιβλέποντα της διατριβής, στα πλαίσια Διδακτορικού Διπλώματος του Τμήματος Νοσηλευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, κατά τη διάρκεια των ετών 2010-2016.

Η Πανεπιστημιακή Παθολογική κλινική δέχεται πολλούς ασθενείς με χρόνια ηπατικά νοσήματα, μεταξύ αυτών και ασθενείς με ηπατίτιδα C. Αποτελεί εξειδικευμένο ερευνητικό κέντρο για την παρακολούθηση ασθενών με χρόνια HCV και διεξαγωγή πολυάριθμων μελετών και κλινικών πρωτοκόλλων συμμετέχοντας ενεργά επί πολλά έτη σε μελέτες φάσης II και III. Επιπρόσθετα, η άρτια και συνεχής συνεργασία με το παράρτημα του Οργανισμού Κατά των Ναρκωτικών του νοσοκομείου, την καθιστά πρότυπη κλινική, καθώς πραγματοποιείται έλεγχος για anti – HCV σε ΧΕΝ και ελαστογραφία ήπατος με σκοπό την εκτίμηση της αναγκαιότητας έναρξης αντιιικής αγωγής. Παράλληλα, στο εξωτερικό ηπατολογικό ιατρείο παρακολουθούνται ασθενείς με χρόνια HCV που ανήκουν στο γενικό πληθυσμό και εξατομικεύεται η παρακολούθηση και η θεραπεία τους, που είναι γονοτυποεξαρτώμενη, λαμβάνοντας πάντα υπόψιν την επιθυμία του αρρώστου για θεραπευτική αντιμετώπιση και τους προβληματισμούς του σχετικά με τις παρενέργειες της θεραπείας, τη διάρκεια, ζητήματα συμμόρφωσης στην αγωγή, ενώ παράλληλα ενημερώνεται ο ίδιος και το περιβάλλον σχετικά με το νόσημα (άγνοια ακόμα και στην πρόληψη ή τη μετάδοση αυτού) και πραγματοποιείται ένας πλήρης έλεγχος που πάντα περιλαμβάνει τη συμβουλευτική του αρρώστου αλλά και του οικείου περιβάλλοντος.

Σε πρώτη φάση, η ερευνήτρια έδωσε στους ασθενείς, έντυπο συγκατάθεσης – πληροφορημένη συναίνεση (βλέπε ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1: Φόρμα Ενημερωμένης Συναίνεσης) για την ενημέρωση και αποδοχή αυτών για τη χρήση των

στοιχείων των φακέλων τους, πλην των αυστηρώς προσωπικών δεδομένων (ονοματεπώνυμο, διεύθυνση, τηλέφωνο, ΑΜΚΑ, ΑΔΤ και άλλα), για την ολοκλήρωση της μελέτης και την εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής.

Μετά την εξασφάλιση πληροφορημένης συναίνεσης, πραγματοποιήθηκε συλλογή δημογραφικών, ιολογικών, επιδημιολογικών και κλινικών στοιχείων από τους φακέλους των ασθενών (γένος, βάρος, ύψος, ηλικία, υπηκοότητα, γονότυπος, υπότυπος, IL28B, τρόπος μετάδοσης, εργαστηριακός έλεγχος, στοιχεία ελαστογραφίας ήπατος, ύπαρξη κίρρωσης και άλλα) καθώς και στοιχεία θεραπευτικής παρέμβασης με P/R (ιστορικό προηγούμενης θεραπείας, είδος θεραπείας, διάρκεια αυτής, τροποποιήσεις αυτής) και αποτελεσματικότητας αυτής (μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση, ιολογική ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας, πρώιμη ιολογική ανταπόκριση, ταχεία ιολογική ανταπόκριση, λόγοι αποτυχίας θεραπείας) (βλέπε ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2: Φόρμα Συλλογής Δεδομένων). Ταυτόχρονα η φόρμα συλλογής στοιχείων συμπληρώθηκε και για ασθενείς αναδρομικά.

Η φόρμα συλλογής δεδομένων συμπληρωνόταν από την ερευνήτρια.

Πιο αναλυτικά, ο ιατρικός φάκελος του ασθενούς χρησιμοποιήθηκε για την συλλογή και την καταγραφή των επιδημιολογικών, αιματολογικών – βιοχημικών, ιολογικών (PCR - genotype) και IL28B χαρακτηριστικών στη βάση δεδομένων της μελέτης.

Η μελέτη και η συλλογή των δεδομένων δεν επηρέασε την συνηθισμένη κλινική πρακτική.

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τη συνδυασμένη κλασική θεραπεία (αναδρομική συλλογή δεδομένων) και για όσους παρακολουθήσαμε την έναρξη και την πορεία της θεραπείας τους- την συνδυασμένη αντιική αγωγή (προοπτική συλλογή δεδομένων), βάσει εγκεκριμένων ενδείξεων, καταγράφηκαν:

- Προ θεραπείας: επιδημιολογικά, δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά, καθώς και κλινικά, εργαστηριακά και ιολογικά δεδομένα

- Σταδιοποίηση της νόσου. Αξιολογήθηκαν αποτελέσματα από βιοψία ήπατος και τεκμηρίωση του ιστοπαθολογικού συστήματος βαθμολόγησης κατά Ishak. Από μη παρεμβατικές μεθόδους χρησιμοποιήθηκε η ελαστογραφία ήπατος (θα αναφέρονται τα kPa που αξιολογήθηκαν με FibroScan). Κατηγοριοποίηση ασθενών σε κίρρωτικούς ή μη έγινε βάσει

κλινικών, απεικονιστικών ή ιστολογικών πληροφοριών. Όταν δε διατίθονταν βιοψία, η αξιολόγηση επαφιόταν στην κρίση του θεράποντος

- Ιολογική ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας (ταχεία[RVR], πρώιμη[EVR] και στο τέλος της αγωγής[EOT] ανταπόκριση)

- Ποσοστά της μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης[SVR]

- Ορισμός διάρκειας της SVR: τελευταία διαθέσιμη μέτρηση του HCV RNA με ευαίσθητη μέθοδο PCR πραγματικού χρόνου (ποιοτική PCR) μετά την επίτευξη της SVR

- Ορισμός διάρκειας λοίμωξης: η χρονική στιγμή της λοίμωξης θεωρήθηκε η ημερομηνία της πρώτης μετάγγισης ή της πρώτης χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών (για τον κρυπτιγενή τρόπο μετάδοσης του HCV δε μπορεί να οριστεί η διάρκεια λοίμωξης)

- Ορισμός διάρκειας παρακολούθησης: τελευταία επίσκεψη ασθενούς στο κέντρο παρακολούθησης, με ελάχιστη διάρκεια – 12 μήνες

- Κλινικά συμβάματα που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια περιόδου παρακολούθησης:

- Ασκίτης
- Ηπατική εγκεφαλοπάθεια
- Ανάπτυξη κισσών οισοφάγου ή/και στομάχου
- Αιμορραγία από κισσούς οισοφάγου ή/και στομάχου
- Ίκτερος
- Ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου
- Συνολική θνητότητα
- Θνητότητα από ηπατική αίτια

Αυτή η συλλογή δεδομένων ήταν μέρος της συνηθισμένης κλινικής πρακτικής.

8.4. Πληθυσμός της μελέτης

Το δείγμα της παρούσας μελέτης αποτέλεσαν 660 ασθενείς άνδρες και γυναίκες, χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών - XEN (πρώην χρήστες, ενεργοί χρήστες ή χρήστες σε θεραπεία υποκατάστασης) ή μη XEN, ηλικίας ≥ 15 ετών

με χρόνια ηπατίτιδα C όλων των γονοτύπων (anti-HCV θετικό και διαθέσιμη πληροφορία PCR/HCV-RNA), ανεξαρτήτως ιστορικού προηγούμενης θεραπείας με ή χωρίς συν - λοίμωξη HIV-HCV. Η συντριπτική πλειοψηφία του δείγματος, 647 άτομα είχαν θετικό ιικό φορτίο. Δεδομένα HCV γονοτύπων είχαν 458 ασθενείς.

Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε 2 ομάδες με βάση τον τρόπο διασποράς της λοίμωξης (χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών – XEN, μη χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών – μη XEN): 1) την ομάδα A (346 XEN, 67,9% άνδρες, μέση ηλικία 37,5 ετών, μέσο BMI 24,2, μέσο HCV – RNA 286.000 IU/ml) και 2) την ομάδα B (301 μη XEN, 46,2% άνδρες, μέση ηλικία 48,3 ετών, μέσο BMI 25,2, μέσο HCV – RNA 403.700 IU/ml). Επιπρόσθετα, η ομάδα A των XEN υποκατηγοριοποιήθηκε στη συνέχεια σε 2 υπο-ομάδες με βάση την αναφερόμενη χρονολογία έναρξης χρήσεως, πριν το 1990 (υποομάδα A1, 108 στους 346/33,5%) ή μετά (υποομάδα A2, 238 στους 346/66,5%) το 1990. Από το σύνολο των ασθενών 258 πήραν θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (Peg-IFNa) και ριμπαβιρίνη (RBV), 140 XEN (40,8%) και 118 μη XEN (39,9%).

8.4.1. Κριτήρια ένταξης

- Άνδρες και γυναίκες [XEN (πρώην χρήστες, ενεργοί χρήστες ή χρήστες σε θεραπεία υποκατάστασης) ή μη XEN] ηλικίας ≥ 15 ετών με χρόνια ηπατίτιδα C όλων των γονοτύπων, ανεξαρτήτως ιστορικού προηγούμενης θεραπείας με ή χωρίς συνλοίμωξη HIV-HCV
- Αναδρομικό σκέλος: ιστορικό διπλής αντιικής αγωγής (πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη), σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική και τις εγκεκριμένες ενδείξεις
- Προοπτικό σκέλος: ασθενείς (XEN ή μη) με χρόνια ηπατίτιδα C, οι οποίοι πρόκειται να λάβουν τη συνδυασμένη αντιική αγωγή, σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική και τις εγκεκριμένες ενδείξεις
- Ποσοτικά μετρήσιμο ιικού φορτίο HCV RNA στον ορό, σύμφωνα με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) πριν από την έναρξη της αγωγής

- Διαθέσιμο HCV RNA 6 μήνες και τουλάχιστον μία μέτρηση 1 χρόνο μετά την ολοκλήρωση της αγωγής
- Διαθέσιμο IL28B-genotype αποτέλεσμα πριν την έναρξη της αγωγής στο προοπτικό σκέλος της έρευνας και κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά την ολοκλήρωση της αγωγής για το αναδρομικό σκέλος της έρευνας
- Οι ενεργοί ΧΕΝ πρέπει να παίρνουν προφυλακτικά μέτρα (σύριγγες και βελόνες μιας χρήσης)
- Έγγραφη συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης, όπου οι τοπικοί κανονισμοί το επιτρέπουν ή το επιβάλλουν

8.4.2. Κριτήρια αποκλεισμού

- Αντενδείξεις για θεραπεία με Peg-IFNα ή/και ριμπαβιρίνη ή στα θεραπευτικά σχήματα που περιλαμβάνουν τους νεότερους αναστολείς πρωτεάσης (μποσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη)
- Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (στάδιο Child-Pugh B≥7)
- Ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου
- Ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου (συμπαγής μεταμόσχευση ήπατος)
- Ασθενείς με συλλοίμωξη από ιό ηπατίτιδας Β (HBV)
- Οι ασθενείς με συλλοίμωξη από HIV/HCV που λαμβάνουν Peg-IFN δεν πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με αζιδοθυμιδίνη (AZT=Zidovudin), διδανοσίνη (ddl) και σταβουδίνη (d4T) (για λόγους ασφαλείας)
- Οι γυναίκες ασθενείς με αναπαραγωγικής ηλικίας δεν πρέπει να κυοφορούν ή να θηλάζουν κατά την έναρξη της συνδυαστικής θεραπείας
- Οι άντρες σύντροφοι γυναικών που κυοφορούν δεν πρέπει να παίρνουν ριμπαβιρίνη

8.6. Διαχείριση δεδομένων – Στατιστική ανάλυση

Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες (n) και σχετικές (%) συχνότητες, ενώ οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή (τυπική απόκλιση) ή ως διάμεσος (ενδοτεταρτημοριακό εύρος). Ο έλεγχος των Kolmogorov-Smirnov και τα διαγράμματα κανονικότητας χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο της κανονικής κατανομής των ποσοτικών μεταβλητών.

Για τη διερεύνηση της ύπαρξης σχέσης μεταξύ δυο κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος χ^2 (chi-square test). Για τη διερεύνηση της ύπαρξης σχέσης μεταξύ μιας κατηγορικής μεταβλητής και μιας διατάξιμης μεταβλητής χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος χ^2 για τάση (chi-square trend test). Για τη διερεύνηση της ύπαρξης σχέσης μεταξύ μιας ποσοτικής μεταβλητής και μιας διχοτόμου μεταβλητής χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος t (student's t-test) όταν η ποσοτική μεταβλητή ακολουθούσε την κανονική κατανομή και ο έλεγχος Mann-Whitney (Mann-Whitney test) όταν η ποσοτική μεταβλητή δεν ακολουθούσε την κανονική κατανομή.

Στην περίπτωση που η εξαρτημένη μεταβλητή ήταν διχοτόμος μεταβλητή και >2 ανεξάρτητες μεταβλητές προέκυψαν σημαντικές στο επίπεδο του 0,2 ($p < 0,2$) στη διμεταβλητή ανάλυση, εφαρμόστηκε πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση (multivariate logistic regression). Στην περίπτωση αυτή, εφαρμόστηκε η μέθοδος της πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης με την προς τα πίσω διαγραφή των μεταβλητών (backward stepwise linear regression). Αναφορικά με την πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση, παρουσιάζονται οι λόγοι των odds (odds ratios), τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης και οι τιμές p.

Το αμφίπλευρο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε ίσο με 0,05. Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο για τις κοινωνικές επιστήμες IBM SPSS 21.0 (Statistical Package for Social Sciences).

8.7. Ηθική και δεοντολογία

Το ερευνητικό πρωτόκολλο κατατέθηκε για έγκριση στο Τμήμα Νοσηλευτικής ΕΚΠΑ.

Για τη διεξαγωγή της μελέτης, ζητήθηκε και εξασφαλίστηκε έγγραφη άδεια από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι» (αρ.Πρωτ. 1039/25-11-2015) και από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του τμήματος Νοσηλευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (αρ. Πρωτ. 160/26-11-2015), κατόπιν σχετικής αίτησης της ερευνήτριας.

Η παρούσα μελέτη είναι μη παρεμβατική. Δεν εφαρμόστηκε καμία διαδικασία τυχαιοποίησης ή τυφλοποίησης. Καμία χορήγηση οποιουδήποτε θεραπευτικού προφυλακτικού παράγοντα δεν απαιτούνταν, και δεν υπήρχαν διαδικασίες που διέφεραν από την καθιερωμένη κλινική πρακτική στην θεραπεία ασθενών με ΧΗC.

Εφαρμόστηκαν οι κανόνες ηθικής και δεοντολογίας και οι διεθνείς πρακτικές που προβλέπει η συνθήκη του Helsinki (Helsinki Declaration 2013), σε όλες τις φάσεις της μελέτης. Ιδιαίτερη προσοχή και βαρύτητα δόθηκε στο δικαίωμα εξασφάλισης της σωματικής και ψυχικής ακεραιότητας των υποκειμένων, καθώς και στα δικαιώματα της ιδιωτικότητας και της αυτονομίας τους. (Διακήρυξη Ελσίνκι – Συστάσεις για τους επαγγελματίες υγείας, όσον αφορά βιοϊατρική έρευνα σε ανθρώπους. «Υιοθετήθηκε από τη 18^η Διεθνή Ιατρική Συνέλευση, Ελσίνκι, Φιλανδία, Ιούνιος 1964, τροποποιήθηκε από τη 29^η Διεθνή Ιατρική Συνέλευση Τόκιο, Ιαπωνία, Οκτώβριος 1975, τη 35^η Διεθνή Ιατρική Συνέλευση Βενετία, Ιταλία, Οκτώβριος 1983 και τη 41^η Διεθνή Ιατρική Συνέλευση, Χονγκ – Κονγκ, Κίνα, Σεπτέμβριος 1989»).

Ενημερώθηκαν ο Διευθυντής της Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής, αν. Καθηγητής Ιωάννης Ελευσινιώτης (επιβλέπων καθηγητής της παρούσας διατριβής) και η Προϊσταμένη νοσηλεύτρια του τμήματος και εξασφαλίστηκε η συναίνεσή τους για την καταγραφή των δεδομένων.

Για το προοπτικό σκέλος της μελέτης ελήφθη έγγραφη συναίνεση των ασθενών. Οι ασθενείς ενημερώθηκαν για τους σκοπούς της μελέτης

ενδεδειγμένα και ζητήθηκε η συγκατάθεσή τους για την χρησιμοποίηση και το απόρρητο των δεδομένων τους για τους ερευνητικούς σκοπούς της μελέτης.

Τα ονόματα των ασθενών, που συμμετείχαν στη μελέτη έγιναν γνωστά μόνο στην κύρια ερευνήτρια, η οποία και έδωσε συγκεκριμένους κωδικούς αριθμούς, για τη συμπλήρωση επιπρόσθετων κλινικών πληροφοριών ή εκβάσεων της θεραπείας.

Τα φύλλα συλλογής στοιχείων που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ανώνυμα, και τα δεδομένα που συλλέχθηκαν, εξυπηρετούσαν αποκλειστικά και μόνο το σκοπό της μελέτης. Από την έναρξη της έρευνας, οι ασθενείς ενημερώθηκαν ότι διατηρούσαν το δικαίωμα διακοπής της συμμετοχής τους ανά πάσα στιγμή.

8.8. Περιορισμοί της μελέτης

Ο κυριότερος περιορισμός της μελέτης, αφορά τη συλλογή των στοιχείων από ένα μόνο κέντρο. Παρότι η επιλογή αυτή έγινε προκειμένου να διασφαλιστεί ενιαία και ολοκληρωμένη παρακολούθηση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C και να μη χάνεται η συνέχεια της παρακολούθησής τους, τα αποτελέσματα αφορούν ασθενείς που παρακολουθούνται με συγκεκριμένο follow up από το συγκεκριμένο ηπατολογικό κέντρο. Επιπλέον, το αριθμητικά περιορισμένο δείγμα, από το συγκεκριμένο μόνο κέντρο, αποτέλεσε άλλον έναν περιορισμό της μελέτης.

Όσον αφορά τους ΧΕΝ της μελέτης, δε βρίσκονταν όλοι σε κάποιο πρόγραμμα παρακολούθησης μείωσης της βλάβης ή σε κάποιο πρόγραμμα υποκατάστασης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9^ο: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

9.1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Ο μελετώμενος πληθυσμός αποτελούνταν από 660 ασθενείς με anti- HCV (+) και διαθέσιμη πληροφορία PCR/HCV-RNA με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV) χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών - XEN ή μη XEN (μετάδοση μέσω μετάγγισης αίματος ή παραγώγων αυτού, ή μέσω κρυψιγενούς οδού διασποράς), με ή χωρίς συν-λοίμωξη HIV, με ή χωρίς ιστορικό προηγούμενης αντιικής θεραπείας. Η συντριπτική πλειοψηφία, 647 άτομα είχαν θετικό ιικό φορτίο, HCV-RNA (+).

Οι χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών (XEN) αποτελούν το 53,5% του δείγματος (n=346) ενώ οι μη χρήστες (μη XEN) αποτελούν το 46,5% του δείγματος (n=301).

Για το 33,5% (n=108) των χρηστών ενδοφλέβιων ναρκωτικών, η δεκαετία έναρξης χρήσης ήταν η δεκαετία των '80 (1980-1990), για το 37,3% (n=120) η δεκαετία των '90 (1991-2000) και το υπόλοιπο 29,2% ξεκίνησε τη χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών μετά το 2000.

Για το 31,9% (n=96) των μη χρηστών, ο τρόπος μετάδοσης της νόσου ήταν μέσω μετάγγισης (πριν εισαχθούν οι έλεγχοι αίματος στην αιμοδοσία) και για το υπόλοιπο 68,1% (n=205) ο τρόπος μετάδοσης της νόσου ήταν κρυψιγενής (μαζικοί εμβολιασμοί, έκθεση σε ιατρονοσηλευτικά ατυχήματα, MSM).

Από το σύνολο των ασθενών με (HCV) για τους οποίους ο τρόπος μετάδοσης ήταν η μετάγγιση, το 45,1% μεταγγίστηκε πριν το 1980 (n=23), το 37,3% μεταξύ των ετών 1980-1989 (n=19), το 13,7% μεταξύ των ετών 1990 και 1999 (n=7) και το υπόλοιπο 3,9% μετά το 2000 (n=2).

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται τα δημογραφικά των ασθενών της μελέτης.

Πίνακας 1: Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών των ΧΕΝ και μη ΧΕΝ ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV).

Χαρακτηριστικό	Μη ΧΕΝ	ΧΕΝ	Τιμή p
Φύλο			<0,001^α
Ανδρας	139 (46,2)	235 (67,9)	
Γυναίκα	162 (53,8)	111 (32,1)	
Ηλικία^β	48,3 (15,5)	37,5 (9,8)	<0,001^γ
Ηλικιακές ομάδες			<0,001^δ
<20 ετών	0 (0,0)	4 (1,2)	
20-29 ετών	35 (11,7)	84 (24,4)	
30-39 ετών	67 (22,3)	120 (34,9)	
40-49 ετών	58 (19,3)	84 (24,4)	
50-59 ετών	58 (19,3)	48 (14,0)	
60-69 ετών	50 (16,7)	4 (1,2)	
>70 ετών	32 (10,7)	0 (0,0)	
Ταξινόμηση ηλικιακών ομάδων			<0,001^α
Έως 39 ετών	102 (34,0)	208 (60,5)	
Πάνω από 40 ετών	198 (66,0)	136 (39,5)	
Εθνικότητα			<0,001^α
Ελλάδα	219 (72,8)	325 (93,9)	
Πρώην Σοβιετική Ένωση	43 (14,3)	8 (2,3)	
Αίγυπτος	17 (5,6)	6 (1,7)	
Άλλη	22 (7,3)	7 (2,0)	
Ταξινόμηση σύμφωνα με τη διάκριση σε ασθενείς με ελληνική και ελληνο-ρωσοποντιακή εθνικότητα			0,014^α
Ελλάδα	196 (87,9)	305 (93,8)	
Ελλάδα – Ρωσοπόντιοι	27 (12,1)	20 (6,2)	
Ύψος^β	1,69 (0,09)	1,74 (0,08)	<0,001^γ
Βάρος^ε	72,0 (21,0)	75,0 (20,0)	0,07^{στ}
Δείκτης μάζας σώματος^ε	25,2 (5,6)	24,2 (4,9)	0,017^{στ}

Ταξινόμηση σύμφωνα με τον δείκτη μάζας σώματος			0,001^δ
Ελλιποβαρείς	7 (2,6)	16 (5,0)	
Φυσιολογικού βάρους	119 (43,9)	175 (54,2)	
Υπέρβαροι	97 (35,8)	105 (32,5)	
Παχύσαρκοι	48 (17,7)	27 (8,4)	

Οι τιμές εκφράζονται ως η (%) εκτός και εάν δηλώνεται διαφορετικά.

^α Έλεγχος χ^2

^β Μέση τιμή (τυπική απόκλιση)

^γ Έλεγχος t

^δ Έλεγχος χ^2 για τάση

^ε Διάμεσος (Ενδοτεταρτημοριακό εύρος)

^{στ} Έλεγχος των Mann-Whitney

Οι ΧΕΝ ήταν σε μεγαλύτερο ποσοστό άνδρες (67,9%), ενώ οι μη ΧΕΝ ήταν σε μεγαλύτερο ποσοστό γυναίκες (53,8%) ($p < 0,001$).

Η μέση ηλικία των μη ΧΕΝ (48,3 έτη) ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή των ΧΕΝ (37,5 έτη) ($p < 0,001$).

Οι ΧΕΝ ήταν σε μεγαλύτερο ποσοστό έως 39 ετών (60,5%), ενώ οι μη ΧΕΝ ήταν σε μεγαλύτερο ποσοστό πάνω από 40 ετών (66%).

Οι ΧΕΝ είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό ελληνική εθνικότητα (93,8%), ενώ οι μη ΧΕΝ είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό εθνικότητα από την Ελλάδα και την Πρώην Σοβιετική Ένωση (72,8% και 14,3% αντίστοιχα) ($p < 0,001$).

Οι ΧΕΝ ήταν ψηλότεροι σε μεγαλύτερο ποσοστό σε σχέση με τους μη ΧΕΝ ($p < 0,001$), ενώ οι μη ΧΕΝ είχαν μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος σε σχέση με τους ΧΕΝ ($p = 0,017$). Πιο συγκεκριμένα, οι ΧΕΝ ήταν σε μεγαλύτερο ποσοστό ελλιποβαρείς και φυσιολογικού βάρους αναφορικά με τον δείκτη μάζας σώματος, ενώ οι μη ΧΕΝ ήταν σε μεγαλύτερο ποσοστό υπέρβαροι και παχύσαρκοι ($p < 0,001$).

Οι ασθενείς με Γονότυπο 1, Υπότυπο α (G1a) αποτελούν το 40,6% του δείγματος (n=73) ενώ οι ασθενείς με Γονότυπο 1, Υπότυπο β (G1b) αποτελούν το 59,4% του δείγματος (n=107).

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται τα δημογραφικά των ασθενών της μελέτης με Γονότυπο 1, Υπότυπο α (G1a) και Γονότυπο 1, Υπότυπο β (G1b).

Πίνακας 2: Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης με Γονότυπο 1, Υπότυπο α (G1a) και Γονότυπο 1, Υπότυπο β (G1b).

Χαρακτηριστικό	Γονότυπος 1, υπότυπος α (G1a)	Γονότυπος 1, υπότυπος β (G1b)	Τιμή p
Φύλο			<0,001^α
Άνδρας	49 (67,1)	43 (40,2)	
Γυναίκα	24 (32,9)	64 (59,8)	
Ηλικία^β	40,0 (11,7)	49,2 (15,0)	<0,001^γ
Ηλικιακές ομάδες			<0,001^δ
20-29 ετών	14 (19,2)	12 (11,2)	
30-39 ετών	25 (34,2)	20 (18,7)	
40-49 ετών	18 (24,7)	20 (18,7)	
50-59 ετών	10 (13,7)	22 (20,6)	
60-69 ετών	5 (6,8)	22 (20,6)	
>70 ετών	1 (1,4)	11 (10,3)	
Ταξινόμηση ηλικιακών ομάδων			0,002^α
Έως 39 ετών	39 (53,4)	32 (29,9)	
Πάνω από 40 ετών	34 (46,6)	75 (70,1)	
Εθνικότητα			<0,001^α
Ελλάδα	67 (91,8)	72 (67,3)	
Πρώην Σοβιετική Ένωση	1 (1,4)	24 (22,4)	
Αίγυπτος	2 (2,7)	3 (2,8)	
Άλλη	3 (4,1)	8 (7,5)	
Ταξινόμηση σύμφωνα με τη διάκριση σε ασθενείς με ελληνική και ελληνορωσοποντιακή εθνικότητα			<0,001^α

Ελλάδα	65 (97,0)	53 (70,7)	
Ελλάδα - Ρωσοπόντιοι	2 (3,0)	22 (29,3)	
Ύψος ^β	1,73 (0,08)	1,67 (0,09)	<0,001^γ
Βάρος ^ε	74,4 (13,3)	73,7 (15,0)	0,747 ^γ
Δείκτης μάζας σώματος ^ε	24,8 (4,0)	26,3 (5,1)	0,033^γ
Ταξινόμηση σύμφωνα με τον δείκτη μάζας σώματος			0,053 ^δ
Ελλιποβαρείς	3 (4,2)	5 (5,0)	
Φυσιολογικού βάρους	36 (50,7)	33 (33,0)	
Υπέρβαροι	23 (32,4)	41 (41,0)	
Παχύσαρκοι	9 (12,7)	21 (21,0)	

Οι τιμές εκφράζονται ως η (%) εκτός και εάν δηλώνεται διαφορετικά.

^α Έλεγχος χ^2

^β Μέση τιμή (τυπική απόκλιση)

^γ Έλεγχος t

^δ Έλεγχος χ^2 για τάση

Οι ασθενείς με Γονότυπο 1 και υπότυπο α (G1a) ήταν σε μεγαλύτερο ποσοστό άνδρες, ενώ οι ασθενείς με Γονότυπο 1 και υπότυπο β (G1b) ήταν σε μεγαλύτερο ποσοστό γυναίκες ($p<0,001$).

Η μέση ηλικία των ασθενών με Γονότυπο 1 και υπότυπο β (G1b) ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή των ασθενών με Γονότυπο 1 και υπότυπο α (G1a) ($p<0,001$).

Οι ασθενείς με Γονότυπο 1 και υπότυπο α (G1a) είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό ελληνική εθνικότητα, ενώ οι ασθενείς με Γονότυπο 1 και υπότυπο β (G1b) είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό εθνικότητα από την Ελλάδα και την Πρώην Σοβιετική Ένωση ($p<0,001$).

Οι ασθενείς με Γονότυπο 1 και υπότυπο α (G1a) ήταν ψηλότεροι σε μεγαλύτερο ποσοστό σε σχέση με τους ασθενείς με Γονότυπο 1 και υπότυπο β (G1b) ($p<0,001$), ενώ οι ασθενείς με Γονότυπο 1 και υπότυπο β (G1b) είχαν μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος σε σχέση με τους ασθενείς με Γονότυπο 1 και υπότυπο α (G1a) ($p=0,033$).

Οι μη ΧΕΝ ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN) αποτελούν το 45,7% του δείγματος (n=118) ενώ οι ΧΕΝ ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN) αποτελούν το 54,3% του δείγματος (n=140).

Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται τα δημογραφικά των μη ΧΕΝ και ΧΕΝ ασθενών της μελέτης που είχαν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN) ασθενών.

Πίνακας 3: Δημογραφικά χαρακτηριστικά των μη ΧΕΝ και ΧΕΝ ασθενών της μελέτης που είχαν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN) ασθενών.

Χαρακτηριστικό	Μη ΧΕΝ	ΧΕΝ	Τιμή p
Φύλο			0,001^α
Άνδρας	63 (38,2)	102 (61,8)	
Γυναίκα	55 (59,1)	38 (40,9)	
Ηλικία^β	45,7 (14,0)	37,4 (9,7)	<0,001^γ
Ηλικιακές ομάδες			<0,001^δ
20-29 ετών	17 (14,4)	39 (28,1)	
30-39 ετών	26 (22,0)	42 (30,2)	
40-49 ετών	29 (24,6)	36 (25,9)	
50-59 ετών	24 (20,3)	21 (15,1)	
60-69 ετών	16 (13,6)	1 (0,7)	
>70 ετών	6 (5,1)	0 (0,0)	
Ταξινόμηση ηλικιακών ομάδων			<0,001^α
Έως 39 ετών	43 (36,4)	81 (58,3)	
Πάνω από 40 ετών	75 (63,6)	58 (41,7)	
Εθνικότητα			<0,001^α
Ελλάδα	88 (74,6)	131 (93,6)	
Πρώην Σοβιετική Ένωση	19 (16,1)	3 (2,1)	
Αίγυπτος	6 (5,1)	4 (2,9)	
Άλλη	5 (4,2)	2 (1,4)	

Ταξινόμηση σύμφωνα με τη διάκριση σε ασθενείς με ελληνική και ελληνο-ρωσοποντιακή εθνικότητα			0,093 ^α
Ελλάδα	75 (84,3)	120 (91,6)	
Ελλάδα - Ρωσοπόντιοι	14 (15,7)	11 (8,4)	
Ύψος^β	1,69 (0,09)	1,75 (0,08)	<0,001^γ
Βάρος^ε	72,1 (14,9)	76,4 (14,3)	0,021^γ
Δείκτης μάζας σώματος^ε	25,1 (4,8)	24,9 (3,7)	0,604 ^γ
Ταξινόμηση σύμφωνα με τον δείκτη μάζας σώματος			0,274 ^δ
Ελλιποβαρείς	4 (3,5)	5 (3,7)	
Φυσιολογικού βάρους	55 (47,8)	66 (48,5)	
Υπέρβαροι	39 (33,9)	57 (41,9)	
Παχύσαρκοι	17 (14,8)	8 (5,9)	

Οι τιμές εκφράζονται ως η (%) εκτός και εάν δηλώνεται διαφορετικά.

^α Έλεγχος χ^2

^β Μέση τιμή (τυπική απόκλιση)

^γ Έλεγχος t

^δ Έλεγχος χ^2 για τάση

Το 61,8% των ανδρών ασθενών που είχαν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN) ήταν ΧΕΝ ενώ το 59,1% των ανδρών ασθενών που είχαν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN) ήταν μη ΧΕΝ ($p=0,001$).

Η μέση ηλικία των μη ΧΕΝ ασθενών που είχαν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN) ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή των ΧΕΝ ασθενών που είχαν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN) ($p<0,001$).

Οι ΧΕΝ ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN) είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό ελληνική εθνικότητα, ενώ οι μη ΧΕΝ ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN) είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό εθνικότητα από την Ελλάδα και την Πρώην Σοβιετική Ένωση ($p<0,001$).

Οι ΧΕΝ ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN) ήταν ψηλότεροι και βαρύτεροι σε σχέση με τους μη ΧΕΝ ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN) ($p < 0,001$ και $p = 0,021$, αντίστοιχα).

9.2. Αιματολογικοί – βιοχημικοί δείκτες (τιμές εργαστηριακών εξετάσεων)

Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των ΧΕΝ και μη ΧΕΝ ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV) αναφορικά με τις τιμές εργαστηριακών εξετάσεων για διάφορους αιματολογικούς-βιοχημικούς δείκτες.

Πίνακας 4: Αιματολογικοί-βιοχημικοί δείκτες (τιμές εργαστηριακών εξετάσεων) των ΧΕΝ και μη ΧΕΝ ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV).

Χαρακτηριστικό	Μη ΧΕΝ	ΧΕΝ	Τιμή p
Ht - Αιματοκρίτης (%)	41,1 (5,4)	43,0 (4,4)	<0,001^a
Hb - Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	13,9 (2,6)	14,6 (1,6)	<0,001^a
WBC - Λευκά αιμοσφαίρια (K/μL)	6913,9 (2503,5)	7357,2 (2186,1)	0,026^a
PLT - Αιμοπετάλια (K/μL)	218958,7 (95632,6)	219118,5 (59543,5)	0,981 ^a
AST - Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (U/L) ^β	44,0 (37,0)	37,5 (37,0)	0,157 ^γ
ALT - Αλαλίνη αμινοτρανσφεράση (U/L) ^β	54 (68,0)	55,0 (63,0)	0,481 ^γ
γGT - γ - Γλουταμυλτρανσφεράση (U/L) ^β	0,2 (0,1)	0,2 (0,2)	0,495 ^γ
ALP - Αλκαλική Φωσφατάση (U/L) ^β	89,0 (77,5)	72,0 (43,7)	0,001^γ
TBIL - Ολική χολερυθρίνη (mg/dL) ^β	0,7 (0,5)	0,5 (0,4)	<0,001^γ
DBIL - Άμεση χολερυθρίνη (mg/dL) ^β	0,21 (0,1)	0,20 (0,2)	<0,001^γ
Chol - Χοληστερόλη (mg/dL)	176,0 (44,7)	173,2 (45,8)	0,547 ^a
TG - Τριγλυκερίδια (mg/dL) ^β	91,5 (64,5)	90,0 (57,2)	0,972 ^γ

HDL - High - Density Lipoprotein χοληστερόλη (mg/dL)	51,9 (15,6)	49,7 (15,4)	0,205 ^α
LDL - Low - Density Lipoprotein χοληστερόλη (mg/dL)	103,4 (37,3)	104,9 (43,9)	0,753 ^α
TProt - Ολικά Λευκώματα (g/dL)	7,4 (0,7)	7,5 (0,5)	0,068 ^α
Alb - Αλβουμίνη ή Λευκωματίνη (g/dL)	4,2 (0,5)	4,4 (0,6)	0,013^α
Glob - Σφαιρίνες (g/dL)	3,2 (0,6)	3,1 (0,6)	0,214 ^α
PT - Χρόνος Προθρομβίνης PT (sec)	13,1 (3,0)	12,3 (1,9)	0,002^α
INR - Χρόνος Προθρομβίνης (International normalized ratio) ^β	1,1 (0,1)	1,0 (0,1)	0,025^γ
Fibr - Kilopascals (kPa)	304,8 (68,0)	318,5 (111,3)	0,553 ^α
γ-glob - γ - σφαιρίνη (g/dL)	21,7 (6,9)	21,1 (4,8)	0,756 ^α
IgG - Ανοσοσφαιρίνη IgG (g/l)	1499,5 (480,7)	1466,2 (586,7)	0,705 ^α
IgM - Ανοσοσφαιρίνη IgM (g/l) ^β	133,0 (122,2)	133,5 (147,5)	0,994 ^γ
IgA - Ανοσοσφαιρίνη IgA (g/l) ^β	197,0 (143,0)	192,0 (133,2)	0,756 ^γ
AFP - Α-εμβρυϊκή πρωτεΐνη (AFP, Alpha-Fetal Protein) ή α-φετοπρωτεΐνη (ng/ml) ^β	3,3 (2,9)	2,8 (1,0)	0,143 ^γ
ANA^δ - Αντιπυρηνικά Αντισώματα			0,500 ^ε
Αρνητικά	67 (83,8)	50 (79,4)	
Θετικά	13 (16,2)	13 (20,6)	
AMA^δ - Αντιμιτοχονδριακά Αντισώματα			0,417 ^ζ
Αρνητικά	56 (100,0)	39 (97,5)	
Θετικά	0 (0,0)	1 (2,5)	
SMA^δ - Αντισώματα έναντι των λείων μυϊκών ινών			0,495 ^ε
Αρνητικά	44 (81,5)	33 (86,8)	
Θετικά	10 (18,5)	5 (13,2)	

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή (τυπική απόκλιση) εκτός και εάν δηλώνεται διαφορετικά.

^α Έλεγχος t

^β Διάμεσος (Ενδοτεταρτημοριακό εύρος)

^γ Έλεγχος των Mann-Whitney

^δ Απόλυτη συχνότητα (σχετική συχνότητα)

^ε Έλεγχος χ^2

^ζ Ακριβής έλεγχος του Fisher

- Η μέση τιμή του αιματοκρίτη των XEN ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή των μη XEN ($p < 0,001$).
- Η μέση τιμή της αιμοσφαιρίνης των XEN ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή των μη XEN ($p < 0,001$).
- Η μέση τιμή των λευκών αιμοσφαιρίων των XEN ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή των μη XEN ($p < 0,026$).
- Η διάμεση τιμή της αλκαλικής φωσφατάσης των μη XEN ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή των XEN ($p = 0,001$).
- Η διάμεση τιμή της ολικής χολερυθρίνης των μη XEN ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή των XEN ($p < 0,001$).
- Η διάμεση τιμή της άμεσης χολερυθρίνης των μη XEN ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή των XEN ($p < 0,001$).
- Η μέση τιμή της αλβουμίνης (ή λευκωματίνης) των XEN ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή των μη XEN ($p = 0,013$).
- Ο μέσος χρόνος προθρομβίνης PT των μη XEN ήταν μεγαλύτερος σε σχέση με αυτή των XEN ($p = 0,002$).

Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των ασθενών με Γονότυπο 1, Υπότυπο a (G1a) και Γονότυπο 1, Υπότυπο b (G1b) με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV) αναφορικά με τις τιμές εργαστηριακών εξετάσεων για διάφορους αιματολογικούς-βιοχημικούς δείκτες.

Πίνακας 5: Αιματολογικοί-βιοχημικοί δείκτες (τιμές εργαστηριακών εξετάσεων) των ασθενών με Γονότυπο 1, Υπότυπο a (G1a) και Γονότυπο 1, Υπότυπο b (G1b) με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV)

Χαρακτηριστικό	Γονότυπος 1, υπότυπος a (G1a)	Γονότυπος 1, υπότυπος b (G1b)	Τιμή p
Ht - Αιματοκρίτης (%)	42,8 (5,4)	41,3 (5,5)	0,113 ^a
Hb - Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	14,5 (2,0)	14,2 (3,5)	0,443 ^a
WBC - Λευκά αιμοσφαίρια (Κ/μL)	6758,4 (1877,1)	6511,7 (2086,5)	0,431 ^a
PLT - Αιμοπετάλια (Κ/μL)	216218,8 (62892,6)	212470,6 (100892,0)	0,768 ^a
AST - Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (U/L) ^β	41,0 (34,0)	46,5 (32,0)	0,885 ^γ
ALT - Αλαλίνη αμινοτρανσφεράση (U/L) ^β	57,0 (71,5)	58,0 (57,8)	0,702 ^γ
γGT - γ - Γλουταμυλτρανσφεράση (U/L) ^β	39,0 (50,0)	31,5 (50,0)	0,398 ^γ
ALP - Αλκαλική Φωσφατάση (U/L) ^β	68,0 (61,0)	87,0 (66,0)	0,054 ^γ
TBIL - Ολική χολερυθρίνη (mg/dL) ^β	0,5 (0,4)	0,6 (0,4)	0,241 ^γ
DBIL - Άμεση χολερυθρίνη (mg/dL) ^β	0,2 (0,1)	0,2 (0,2)	0,578 ^γ
Chol - Χοληστερόλη (mg/dL)	182,9 (32,2)	172,7 (41,8)	0,135 ^a
TG - Τριγλυκερίδια (mg/dL) ^β	87,5 (54,3)	97,5 (58,8)	0,111 ^γ
HDL - High - Density Lipoprotein χοληστερόλη (mg/dL)	52,3 (14,0)	53,3 (16,0)	0,743 ^a
LDL - Low - Density Lipoprotein χοληστερόλη (mg/dL)	116,8 (35,3)	100,6 (34,9)	0,029^a
TProt - Ολικά Λευκώματα (g/dL)	7,5 (0,8)	7,4 (0,6)	0,349 ^a
Alb - Αλβουμίνη ή Λευκωματίνη (g/dL)	4,4 (0,4)	4,2 (0,4)	0,010^a
Glob - Σφαιρίνες (g/dL)	3,2 (0,6)	3,1 (0,5)	0,914 ^a
PT - Χρόνος Προθρομβίνης PT (sec)	12,6 (2,2)	12,7 (2,0)	0,878 ^a

INR - Χρόνος Προθρομβίνης (International normalized ratio)	1,1 (0,1)	1,1 (0,2)	0,139
Fibr - Kilopascals (kPa)	269,9 (63,9)	310,5 (86,5)	0,242 ^α
γ-glob - γ - σφαιρίνη (g/dL)	19,3 (0,7)	23,8 (7,8)	0,105 ^α
IgG - Ανοσοσφαιρίνη IgG (g/l)	1393,9 (361,0)	1483,8 (330,2)	0,378 ^α
IgM - Ανοσοσφαιρίνη IgM (g/l)	139,8 (80,5)	155,6 (122,5)	0,587
IgA - Ανοσοσφαιρίνη IgA (g/l) ^β	255,9 (604,0)	198,0 (147,3)	0,272 ^γ
AFP - Α-εμβρυϊκή πρωτεΐνη (AFP, Alpha-Fetal Protein) ή α-φετοπρωτεΐνη (ng/ml) ^β	5,8 (12,9)	3,8 (8,5)	0,790 ^γ
ANA ^δ - Αντιπυρηνικά Αντισώματα			0,412 ^ε
Αρνητικά	22 (91,7)	24 (85,7)	
Θετικά	2 (8,3)	4 (14,3)	
AMA ^δ - Αντιμιτοχονδριακά Αντισώματα			0,425 ^ε
Αρνητικά	16 (94,1)	23 (100,0)	
Θετικά	1 (5,9)	0 (0,0)	
SMA ^δ - Αντισώματα έναντι των λείων μυϊκών ινών			0,383 ^ε
Αρνητικά	14 (87,5)	18 (78,3)	
Θετικά	2 (12,5)	5 (21,7)	

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή (τυπική απόκλιση) εκτός και εάν δηλώνεται διαφορετικά.

^α Έλεγχος t

^β Διάμεσος (Ενδοτεταρτημοριακό εύρος)

^γ Έλεγχος των Mann-Whitney

^δ Απόλυτη συχνότητα (σχετική συχνότητα)

^ε Ακριβής έλεγχος του Fisher

- Η μέση τιμή της χοληστερόλης των ασθενών με Γονότυπο 1 και υπότυπο a (G1a) ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή των ασθενών με Γονότυπο 1 και υπότυπο b (G1b) (p=0,029).
- Η μέση τιμή της αλβουμίνης (ή λευκωματίνης) των ασθενών με Γονότυπο 1 και υπότυπο a (G1a) ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή των ασθενών με Γονότυπο 1 και υπότυπο b (G1b) (p=0,010).

Στον Πίνακα 6 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των μη ΧΕΝ και ΧΕΝ ασθενών που έχουν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN) αναφορικά με τις τιμές εργαστηριακών εξετάσεων για διάφορους αιματολογικούς-βιοχημικούς δείκτες.

Πίνακας 6: Αιματολογικοί-βιοχημικοί δείκτες (τιμές εργαστηριακών εξετάσεων) των μη ΧΕΝ και ΧΕΝ ασθενών που έχουν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN)

Χαρακτηριστικό	Μη ΧΕΝ	ΧΕΝ	Τιμή p
Ht - Αιματοκρίτης (%)	41,4 (5,9)	43,5 (4,1)	0,003^α
Hb - Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	14,2 (3,5)	14,8 (1,5)	0,109 ^α
WBC - Λευκά αιμοσφαίρια (K/μL)	6893,5 (2583,9)	7242,2 (2164,1)	0,258 ^α
PLT - Αιμοπετάλια (K/μL) ^β	209000,0 (95000,0)	226000,0 (76000,0)	0,293 ^γ
AST - Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (U/L) ^β	41,0 (35,0)	40,0 (38,0)	0,793 ^γ
ALT - Αλαλίνη αμινοτρανσφεράση (U/L) ^β	60,0 (72,0)	65,0 (88,0)	0,472 ^γ
γGT - γ - Γλουταμυλτρανσφεράση (U/L) ^β	30,0 (39,0)	38,0 (48,0)	0,171 ^γ
ALP - Αλκαλική Φωσφατάση (U/L) ^β	85,5 (65,8)	66,5 (41,3)	0,001^γ
TBIL - Ολική χολερυθρίνη (mg/dL) ^β	0,7 (0,3)	0,5 (0,3)	<0,001^γ
DBIL - Άμεση χολερυθρίνη (mg/dL) ^β	0,23 (0,1)	0,2 (0,2)	<0,001^γ
Chol - Χοληστερόλη (mg/dL)	179,5 (47,8)	173,6 (43,8)	0,427 ^α
TG - Τριγλυκερίδια (mg/dL) ^β	98,0 (81,0)	87,5 (66,5)	0,928 ^γ
HDL - High - Density Lipoprotein χοληστερόλη (mg/dL)	51,8 (13,7)	48,5 (14,2)	0,162 ^α
LDL - Low - Density Lipoprotein χοληστερόλη (mg/dL)	105,4 (40,3)	109,0 (48,9)	0,634 ^α
TProt - Ολικά Λευκώματα (g/dL)	7,5 (0,6)	7,5 (0,5)	0,935 ^α
Alb - Αλβουμίνη ή Λευκωματίνη (g/dL)	4,3 (0,4)	4,4 (0,6)	0,532 ^α
Glob - Σφαιρίνες (g/dL)	3,2 (0,6)	3,1 (0,6)	0,457 ^α
PT - Χρόνος Προθρομβίνης PT (sec)	12,8 (2,6)	12,1 (2,1)	0,057 ^α
INR - Χρόνος Προθρομβίνης (International normalized ratio)	1,1 (0,3)	1,1 (0,2)	0,116 ^α

Fibr - Kilopascals (kPa)	299,6 (57,9)	338,8 (110,6)	0,225 ^α
γ-glob - γ - σφαιρίνη (g/dL)	21,3 (7,3)	21,1 (4,8)	0,936 ^α
IgG - Ανοσοσφαιρίνη IgG (g/l) ^β	1588,8 (489,1)	1581,8 (650,3)	0,956 ^α
IgM - Ανοσοσφαιρίνη IgM (g/l) ^β	113,5 (92,70)	134,0 (91,4)	0,266 ^γ
IgA - Ανοσοσφαιρίνη IgA (g/l) ^β	215,0 (220,0)	145,0 (197,2)	0,569 ^γ
AFP - Α-εμβρυϊκή πρωτεΐνη (AFP, Alpha-Fetal Protein) ή α-φετοπρωτεΐνη (ng/ml) ^β	3,6 (8,0)	8,0 (4,5)	0,193 ^γ
ANA ^δ - Αντιπυρηνικά Αντισώματα			0,546 ^ε
Αρνητικά	34 (85,0)	36 (80,0)	
Θετικά	6 (15,0)	9 (20,0)	
AMA ^δ - Αντιμιτοχονδριακά Αντισώματα			0,544 ^ζ
Αρνητικά	26 (100,0)	30 (96,8)	
Θετικά	0 (0,0)	1 (3,2)	
SMA ^δ - Αντισώματα έναντι των λείων μυϊκών ινών			0,079 ^ε
Αρνητικά	16 (66,7)	26 (86,7)	
Θετικά	8 (33,3)	4 (13,3)	

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή (τυπική απόκλιση) εκτός και εάν δηλώνεται διαφορετικά.

^α Έλεγχος t

^β Διάμεσος (Ενδοτεταρτημοριακό εύρος)

^γ Έλεγχος των Mann-Whitney

^δ Απόλυτη συχνότητα (σχετική συχνότητα)

^ε Έλεγχος χ^2

^ζ Ακριβής έλεγχος του Fisher

- Η μέση τιμή του αιματοκρίτη των ΧΕΝ ασθενών που είχαν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN) ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή των μη ΧΕΝ ασθενών που είχαν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN) ($p=0,003$).
- Η μέση τιμή της αλκαλικής φωσφατάσης των μη ΧΕΝ ασθενών που είχαν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN) ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή των ΧΕΝ ασθενών που είχαν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN) ($p=0,004$).
- Η μέση τιμή της ολικής χολερυθρίνης των μη ΧΕΝ ασθενών που είχαν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN) ήταν

μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή των ΧΕΝ ασθενών που είχαν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN) ($p<0,001$).

- Η μέση τιμή της άμεσης χολερυθρίνης των μη ΧΕΝ ασθενών που είχαν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN) ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή των ΧΕΝ ασθενών που είχαν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN) ($p<0,001$).

9.3. Επιδημιολογικά – Ιολογικά χαρακτηριστικά

Στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται τα επιδημιολογικά και ιολογικά χαρακτηριστικά των ΧΕΝ και μη ΧΕΝ ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV).

Πίνακας 7: Επιδημιολογικά και ιολογικά χαρακτηριστικά των ΧΕΝ και μη ΧΕΝ ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV).

Χαρακτηριστικό	Μη ΧΕΝ	ΧΕΝ	Τιμή p
HCV RNA (το ιϊκό φορτίο σε IU/ml που φέρει ο κάθε ασθενής με HCV) ^α	700000,0 (1427987,0)	428510,0 (1424464,0)	0,083 ^β
HCV LOAD			0,008^γ
LVL (Low Virus Load , χαμηλό ιϊκό φορτίο)<700000 IU/ml	123 (49,0)	163 (60,6)	
HVL (High Virus Load , υψηλό ιϊκό φορτίο)>700000 IU/ml	128 (51,0)	106 (39,4)	
HCV Genotype (οι γονότυποι που φέρουν οι ασθενείς με HCV)			<0,001^δ
Γονότυπος 1	116 (53,2)	65 (27,1)	
Γονότυπος 2	22 (10,1)	2 (0,8)	
Γονότυπος 3	37 (17,0)	140 (58,3)	
Γονότυπος 4	43 (19,7)	33 (13,8)	
HCV Genotype			<0,001^γ
Γονότυποι 1 και 4	159 (72,9)	98 (40,8)	
Γονότυποι 2 και 3	59 (27,1)	142 (59,2)	
HCV subtype of Genotype 1 (υπότυποι του γονοτύπου 1)			<0,001^γ
Γονότυπος 1, υπότυπος a (G1a)	18 (16,1)	54 (81,8)	
Γονότυπος 1, υπότυπος b (G1b)	94 (83,9)	12 (18,2)	
Νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός γονιδιώματος της Ιντερλευκίνης 28B			0,183 ^γ

(IL28B)			
Μορφή CC	24 (28,2)	35 (41,7)	
Μορφή CT	45 (52,9)	37 (44,0)	
Μορφή TT	16 (18,8)	12 (14,3)	
Νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός γονιδιώματος της Ιντερλευκίνης 28B (IL28B) – Είδος γονότυπου			0,067 ^γ
«Καλός» γονότυπος (Μορφή CC)	24 (28,2)	35 (41,7)	
«Κακός» γονότυπος (Μορφή CT και TT)	61 (71,8)	49 (58,3)	

Οι τιμές εκφράζονται ως η (%) εκτός και εάν δηλώνεται διαφορετικά.

^α Διάμεσος (Ενδοτεταρτημοριακό εύρος)

^β Έλεγχος των Mann-Whitney

^γ Έλεγχος χ^2

^δ Ακρίβης έλεγχος Monte-Carlo

Οι ασθενείς για τους οποίους παρατηρήθηκε αυτόματη κάθαρση χωρίς θεραπεία αποτελούν το 4,8% (n=32) του αριθμού των ατόμων για τους οποίους ήταν διαθέσιμη η εν λόγω πληροφορία (n=525) και το 6,1% του συνόλου των ασθενών του δείγματος.

Οι μη ΧΕΝ είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό υψηλό ιϊκό φορτίο (51,0%) ενώ οι ΧΕΝ είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό χαμηλό ιϊκό φορτίο (60,6%) (p=0,008).

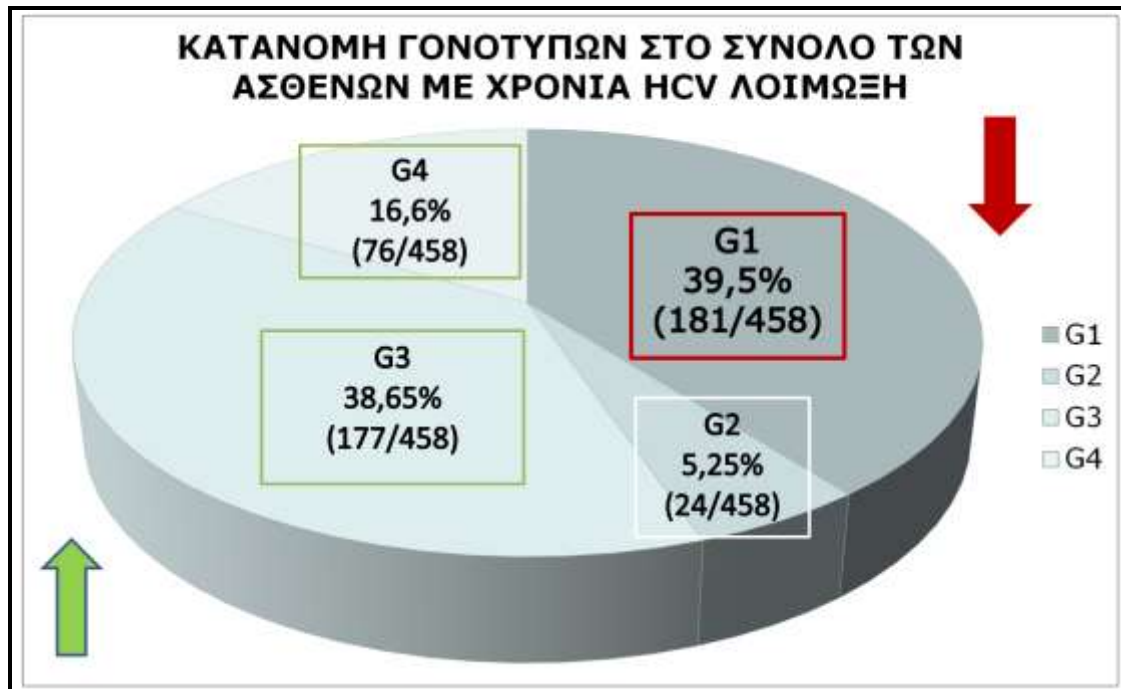
Οι ΧΕΝ είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό τον γονότυπο 3 (58,3%) ενώ οι μη ΧΕΝ είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό τον γονότυπο 1 (53,2%) και 4 (19,7%) (p<0,001). Πιο συγκεκριμένα, οι ΧΕΝ είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό τον γονότυπο 2 και 3 (59,2%) ενώ οι μη ΧΕΝ είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό τον γονότυπο 1 και 4 (72,9%) (p<0,001).

Οι ΧΕΝ είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό τον υπότυπο α του γονότυπου 1 (81,8%) ενώ οι μη ΧΕΝ είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό τον υπότυπο β του γονότυπου 1 (83,9%) (p<0,001).

Και οι ΧΕΝ και οι μη ΧΕΝ ασθενείς με HCV είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό τη μορφή CT του γονιδιώματος της Ιντερλευκίνης 28B (IL28B) (44,0% και 52,9% αντίστοιχα) (p=0,183).

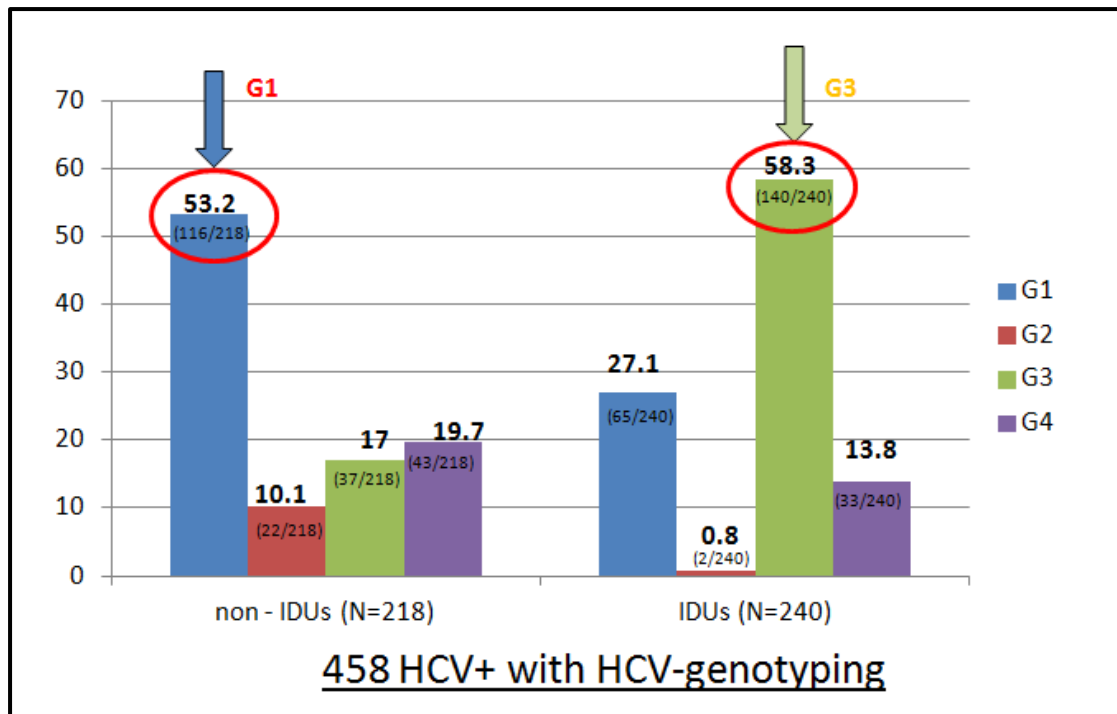
Στο Γράφημα 1 παρουσιάζεται η γονοτυπική κατανομή στο σύνολο των ΧΕΝ και μη ΧΕΝ ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV).

Γράφημα 1: Κατανομή γονοτύπων στο σύνολο των ΧΕΝ και μη ΧΕΝ ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV).



Στο Γράφημα 2 παρουσιάζεται η γονοτυπική κατανομή στην ομάδα των μη ΧΕΝ και στην ομάδα των ΧΕΝ ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV).

Γράφημα 2: Κατανομή γονοτύπων στην ομάδα των μη ΧΕΝ και στην ομάδα των ΧΕΝ ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV).



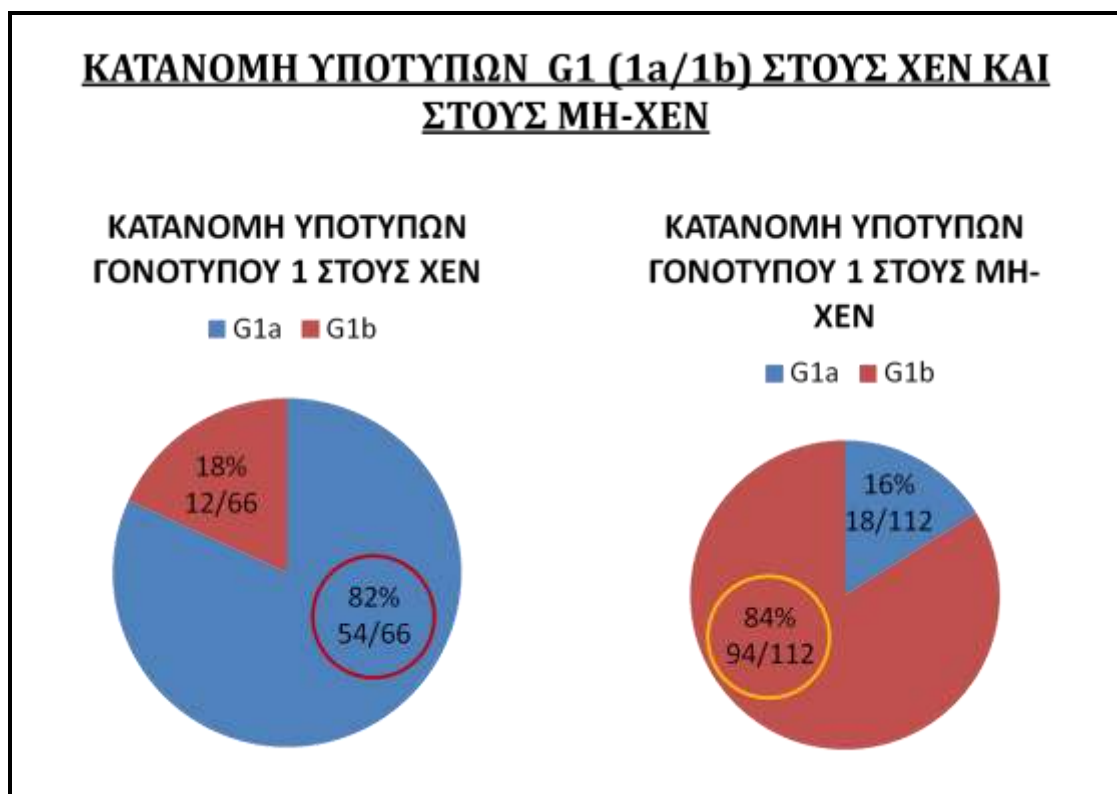
Στο Γράφημα 3 παρουσιάζεται η κατανομή υποτύπων γονοτύπου 1 στο σύνολο των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV).

Γράφημα 3: Κατανομή υποτύπων γονοτύπου 1 στο σύνολο των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV).



Στο Γράφημα 4 παρουσιάζεται η κατανομή υποτύπων γονοτύπου 1 στην ομάδα των ΧΕΝ και στην ομάδα των μη ΧΕΝ ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV).

Γράφημα 4: Κατανομή υποτύπων γονοτύπου 1 στην ομάδα των ΧΕΝ και στην ομάδα των μη ΧΕΝ ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV).



Στον Πίνακα 8 παρουσιάζονται τα επιδημιολογικά και ιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με Γονότυπο 1, Υπότυπο α (G1a) και Γονότυπο 1, Υπότυπο β (G1b) με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV).

Πίνακας 8: Επιδημιολογικά και ιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με Γονότυπο 1, Υπότυπο a (G1a) και Γονότυπο 1, Υπότυπο b (G1b) με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV)

Χαρακτηριστικό	Γονότυπος 1, υπότυπος a (G1a)	Γονότυπος 1, υπότυπος b (G1b)	Τιμή p
HCV LOAD			0,117 ^γ
LVL (Low Virus Load , χαμηλό ιικό φορτίο)<700000 IU/ml	41 (57,7)	48 (45,7)	
HVL (High Virus Load , υψηλό ιικό φορτίο)>700000 IU/ml	30 (42,3)	57 (54,3)	

Οι τιμές εκφράζονται ως η (%) εκτός και εάν δηλώνεται διαφορετικά.

^α Διάμεσος (Ενδοτεταρτημοριακό εύρος)

^β Έλεγχος των Mann-Whitney

^γ Έλεγχος χ^2

Οι ασθενείς με Γονότυπο 1 και υπότυπο a (G1a) είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό χαμηλό ιικό φορτίο (57,7%) ενώ οι ασθενείς με Γονότυπο 1 και υπότυπο b (G1b) είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό υψηλό ιικό φορτίο (54,3%), χωρίς όμως αυτή η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,117$).

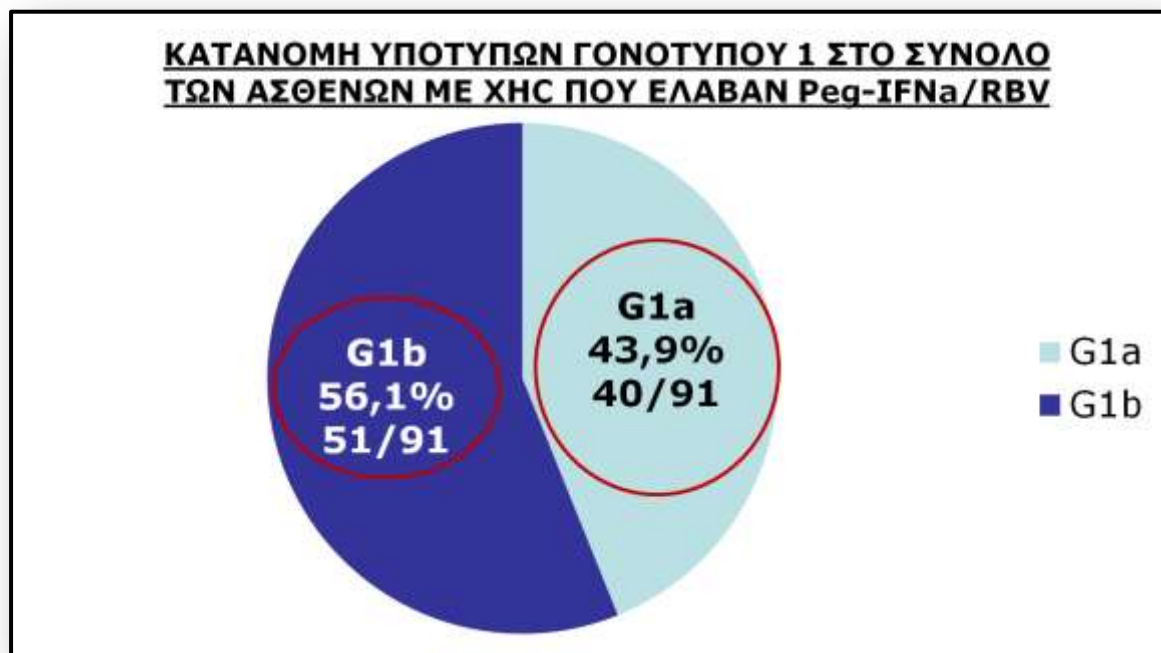
Στο σύνολο των ασθενών με Γονότυπο 1 που πήραν θεραπεία με ιντερφερόνη, το 43,9% είχαν υπότυπο a και το 56,1% είχαν υπότυπο b (Πίνακας 9).

Πίνακας 9: Ποσοστό ασθενών με υπότυπο a και υπότυπο b στο σύνολο των ασθενών με Γονότυπο 1 που πήραν θεραπεία με ιντερφερόνη

Χαρακτηριστικό	N (%)
Γονότυπος 1, υπότυπος a	40 (43,9)
Γονότυπος 1, υπότυπος b	51 (56,1)

Στο Γράφημα 5 παρουσιάζεται η κατανομή υποτύπων γονοτύπου 1 στο σύνολο των ΧΕΝ και μη ΧΕΝ ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV) που έλαβαν Peg – IFNa/RBV.

Γράφημα 5: Κατανομή υποτύπων γονοτύπου 1 στο σύνολο των ΧΕΝ και μη ΧΕΝ ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV) που έλαβαν Peg – IFNa/RBV.



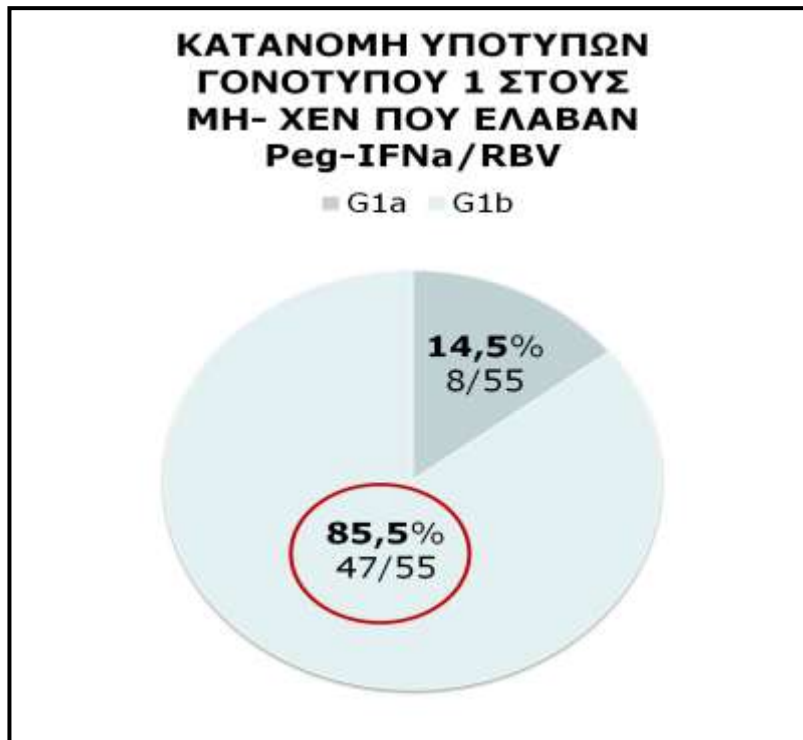
Στο σύνολο των μη ΧΕΝ ασθενών με Γονότυπο 1 που πήραν θεραπεία με ιντερφερόνη το 14,5% είχαν υπότυπο α και το 85,5% είχαν υπότυπο b (Πίνακας 10).

Πίνακας 10: Ποσοστό ασθενών με υπότυπο α και υπότυπο b στο σύνολο των μη ΧΕΝ ασθενών με Γονότυπο 1 που πήραν θεραπεία με ιντερφερόνη

Χαρακτηριστικό	N (%)
Γονότυπος 1, υπότυπος α	8 (14,5)
Γονότυπος 1, υπότυπος b	47 (85,5)

Στο Γράφημα 6 παρουσιάζεται η κατανομή υποτύπων γονοτύπου 1 στο σύνολο μη ΧΕΝ ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV) που έλαβαν Peg – IFNa/RBV.

Γράφημα 6: Κατανομή υποτύπων γονοτύπου 1 στο σύνολο των μη ΧΕΝ ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV) που έλαβαν Peg – IFNa/RBV.



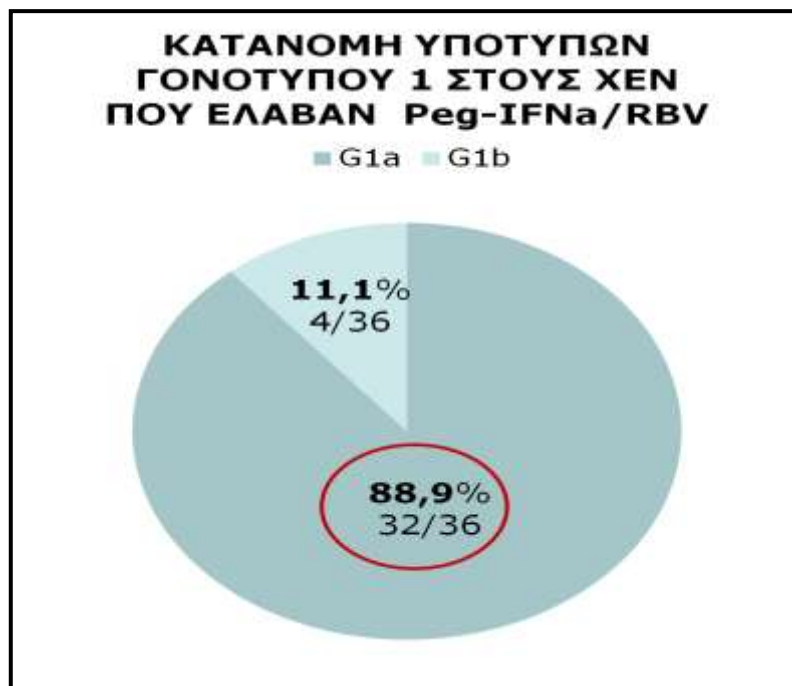
Στο σύνολο των ΧΕΝ ασθενών με Γονότυπο 1 που πήραν θεραπεία με ιντερφερόνη το 88,9% είχαν υπότυπο α και το 11,1% είχαν υπότυπο b (Πίνακας 11).

Πίνακας 11: Ποσοστό ασθενών με υπότυπο α και υπότυπο b στο σύνολο των ΧΕΝ ασθενών με Γονότυπο 1 που πήραν θεραπεία με ιντερφερόνη

Χαρακτηριστικό	N (%)
Γονότυπος 1, υπότυπος α	32 (88,9)
Γονότυπος 1, υπότυπος b	4 (11,1)

Στο Γράφημα 7 παρουσιάζεται η κατανομή υποτύπων γονοτύπου 1 στο σύνολο των ΧΕΝ ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV) που έλαβαν Peg – IFNa/RBV.

Γράφημα 7: Κατανομή υποτύπων γονοτύπου 1 στο σύνολο των ΧΕΝ ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV) που έλαβαν Peg – IFNa/RBV.



Πίνακας 12: Συσχέτιση του χρονικού σημείου έναρξης χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών και του γονότυπου.

Χαρακτηριστικό	Γονότυπος 1	Γονότυπος 2	Γονότυπος 3	Γονότυπος 4	Τιμή p
Έναρξη χρήσης					<0,001 ^α
Πριν το 1990	25 (41,7)	0 (0,0)	26 (20,0)	20 (69,0)	
Μετά το 1990	35 (58,3)	2 (100,0)	104 (80,0)	9 (31,0)	

Οι τιμές εκφράζονται ως n (%).

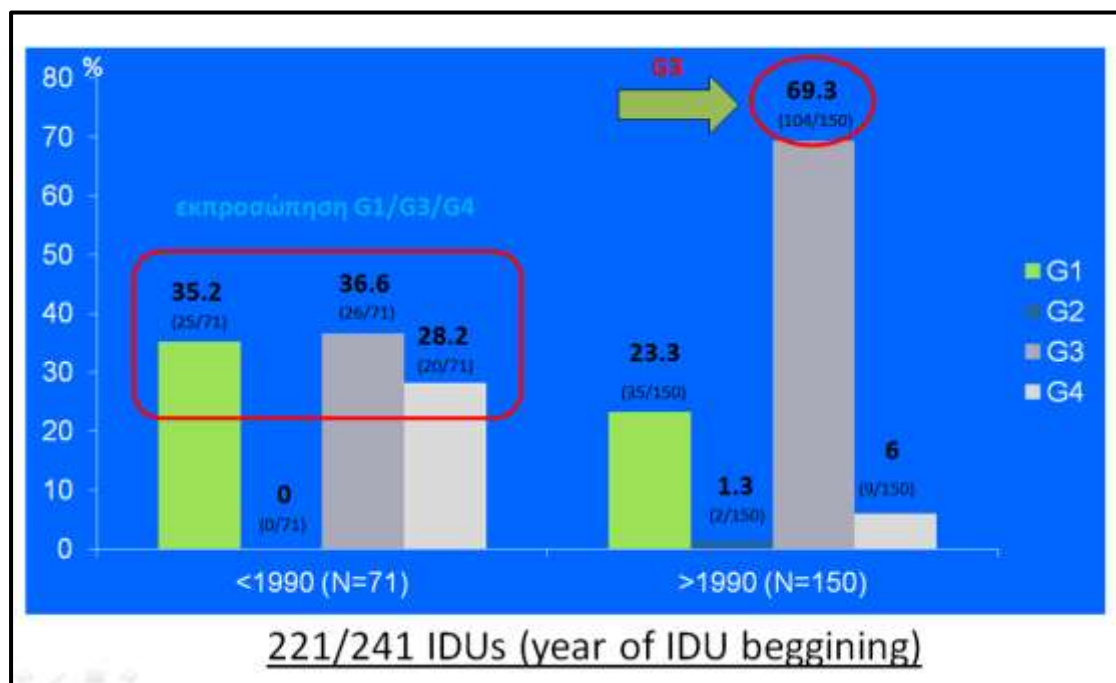
^α Έλεγχος χ^2

Οι ασθενείς με γονότυπο 1, 2 και 3 είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό ξεκινήσει τη χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών μετά το 1990 (58,3%, 100% και 80% αντίστοιχα), ενώ οι ασθενείς με γονότυπο 4 είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό

ξεκινήσει τη χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών πριν το 1990 (69,0%) ($p < 0,001$) (Πίνακας 12).

Στο Γράφημα 8 παρουσιάζεται η κατανομή γονοτύπων στις δύο υποομάδες των ΧΕΝ ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV) με βάση την χρονολογία έναρξης χρήσης (<1990 και >1990).

Γράφημα 8: Κατανομή γονοτύπων στις δύο υποομάδες των ΧΕΝ ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV) με βάση την χρονολογία έναρξης χρήσης (<1990 και >1990).



Πίνακας 13: Συσχέτιση του χρονικού σημείου έναρξης χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών και του υπότυπου του γονότυπου 1.

Χαρακτηριστικό	Υπότυποι του Γονότυπου 1		Τιμή p
	Υπότυπος a	Υπότυπος b	
Έναρξη χρήσης			0,616 ^a
Πριν το 1990	21 (41,2)	4 (40,0)	
Μετά το 1990	30 (58,8)	6 (60,0)	

Οι τιμές εκφράζονται ως η (%).

^α Ακριβής έλεγχος του Fisher

Οι ασθενείς με υπότυπο α και υπότυπο β του γονότυπου 1 είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό (41,2% και 60,0% αντίστοιχα) ξεκινήσει τη χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών μετά το 1990 χωρίς όμως η διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,616$) (Πίνακας 13).

Πίνακας 13α: Ανάλυση ανά γονότυπο σε ΧΕΝ και μη ΧΕΝ ασθενείς με ΗCV με χαμηλό και υψηλό ιικό φορτίο.

Χαρακτηριστικό	Μη ΧΕΝ	ΧΕΝ	Τιμή p
LVL (Low Virus Load , χαμηλό ιικό φορτίο)<700000 IU/ml			<0,001^α
Γονότυπος 1	49 (54,4)	40 (32,3)	
Γονότυπος 2	5 (5,6)	2 (1,6)	
Γονότυπος 3	18 (20,0)	64 (51,6)	
Γονότυπος 4	18 (20,0)	18 (14,5)	
HVL (High Virus Load , υψηλό ιικό φορτίο)>700000 IU/ml			<0,001^β
Γονότυπος 1	66 (52,8)	21 (20,0)	
Γονότυπος 2	17 (13,6)	0 (0,0)	
Γονότυπος 3	17 (13,6)	72 (68,6)	
Γονότυπος 4	25 (20,0)	12 (11,4)	

Οι τιμές εκφράζονται ως η (%).

^α Έλεγχος χ^2

^β Ακριβής έλεγχος Monte-Carlo

Οι μη ΧΕΝ ασθενείς με χαμηλό ιικό φορτίο είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό τον γονότυπο 1 (54,4%), ενώ οι ΧΕΝ ασθενείς με χαμηλό ιικό φορτίο είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό τον γονότυπο 3 (51,6%) ($p<0,001$) (Πίνακας 13α).

Οι μη ΧΕΝ ασθενείς με υψηλό ιϊκό φορτίο είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό τον γονότυπο 1 (52,8%), ενώ οι ΧΕΝ ασθενείς με υψηλό ιϊκό φορτίο είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό τον γονότυπο 3 (68,6%) ($p<0,001$) (Πίνακας 13α).

Πίνακας 13β: Ανάλυση ανά γονότυπο σε ΧΕΝ και μη ΧΕΝ ασθενείς με ΗCV με χαμηλό και υψηλό ιϊκό φορτίο.

Χαρακτηριστικό	Μη ΧΕΝ	ΧΕΝ	Τιμή p
LVL (Low Virus Load , χαμηλό ιϊκό φορτίο)<700000 IU/ml			<0,001^α
Γονότυπος 1, υπότυπος α	7 (14,9)	33 (82,5)	
Γονότυπος 1, υπότυπος β	40 (85,1)	7 (17,5)	
HVL (High Virus Load , υψηλό ιϊκό φορτίο)>700000 IU/ml			<0,001^α
Γονότυπος 1, υπότυπος α	11 (16,9)	19 (86,4)	
Γονότυπος 1, υπότυπος β	54 (83,1)	3 (13,6)	

Οι τιμές εκφράζονται ως η (%).

^α Έλεγχος χ^2

Οι μη ΧΕΝ ασθενείς με χαμηλό ιϊκό φορτίο είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό τον υπότυπο β του γονότυπου 1 (85,1%), ενώ οι ΧΕΝ ασθενείς με χαμηλό ιϊκό φορτίο είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό τον υπότυπο α του γονότυπου 1 (82,5%) ($p<0,001$) (Πίνακας 13β).

Οι μη ΧΕΝ ασθενείς με υψηλό ιϊκό φορτίο είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό τον υπότυπο β του γονότυπου 1 (83,1%), ενώ οι ΧΕΝ ασθενείς με υψηλό ιϊκό φορτίο είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό τον υπότυπο α του γονότυπου 1 (86,4%) ($p<0,001$) (Πίνακας 13β).

Στον Πίνακα 14 παρουσιάζονται τα επιδημιολογικά και ιολογικά χαρακτηριστικά των μη ΧΕΝ και ΧΕΝ ασθενών που έχουν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN).

Πίνακας 14: Επιδημιολογικά και ιολογικά χαρακτηριστικά των μη ΧΕΝ και ΧΕΝ ασθενών που έχουν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN)

Χαρακτηριστικό	Μη ΧΕΝ	ΧΕΝ	Τιμή p
HCV LOAD			0,004^γ
LVL (Low Virus Load , χαμηλό ιϊκό φορτίο)<700000 IU/ml	45 (39,1)	74 (57,8)	
HVL (High Virus Load , υψηλό ιϊκό φορτίο)>700000 IU/ml	70 (60,9)	54 (42,2)	

Οι τιμές εκφράζονται ως η (%) εκτός και εάν δηλώνεται διαφορετικά.

^α Διάμεσος (Ενδοτεταρτημοριακό εύρος)

^β Έλεγχος των Mann-Whitney

^γ Έλεγχος χ^2

Οι ΧΕΝ ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN) είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό χαμηλό ιϊκό φορτίο (57,8%) ενώ οι μη ΧΕΝ ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN) είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό υψηλό ιϊκό φορτίο (60,9%) (p=0,004).

9.4. Άλλες παθήσεις του ήπατος και στοιχεία θεραπείας των ασθενών με HCV

Στους Πίνακες 15α και 15β παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά του δείγματος αναφορικά με άλλες παθήσεις του ήπατος και στοιχεία θεραπείας των ΧΕΝ και μη ΧΕΝ ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV).

Πίνακας 15α: Άλλες παθήσεις του ήπατος και στοιχεία θεραπείας των ΧΕΝ και μη ΧΕΝ ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV).

Χαρακτηριστικό	Μη ΧΕΝ	ΧΕΝ	Τιμή p
Ύπαρξη κίρρωσης του ήπατος στους ασθενείς με HCV			<0,001^α
Όχι	239 (79,4)	313 (90,5)	
Ναι	62 (20,6)	33 (9,5)	
Είδος κίρρωσης			0,228^β
Αντιρροπούμενη κίρρωση	56 (90,3)	32 (97,0)	
Μη αντιρροπούμενη κίρρωση	6 (9,7)	1 (3,0)	
Είδος θεραπείας			0,214^α
Θεραπεία που έχει ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN)	118 (39,9)	140 (40,8)	
Θεραπεία με νέα υψηλού κόστους φάρμακα και όχι με IFN	12 (4,1)	6 (1,7)	
Ασθενείς που δεν έλαβαν καμία θεραπεία (no therapy)	166 (56,1)	197 (57,4)	
Εβδομάδες θεραπείας με IFN^γ	32,1 (13,2)	30,6 (13,6)	0,387^δ
Άλλη θεραπεία μετά από αποτυχία με σχήματα PR			0,363^α
Όχι	29 (58,0)	25 (67,6)	
Ναι	21 (42,0)	12 (32,4)	
Αριθμός άλλων θεραπειών μετά την αποτυχία σε σχήματα με IFN^ε	0,0 (1,0)	0,0 (1,0)	0,321^{στ}

Οι τιμές εκφράζονται ως η (%) εκτός και εάν δηλώνεται διαφορετικά.

^α Έλεγχος χ^2

^β Ακριβής έλεγχος του Fisher

^γ Μέση τιμή (τυπική απόκλιση)

^δ Έλεγχος t

^ε Διάμεσος (Ενδοτεταρτημοριακό εύρος)

^{στ} Έλεγχος των Mann-Whitney

Οι μη ΧΕΝ ασθενείς είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό κίρρωση ήπατος (20,6%) σε σχέση με τους ΧΕΝ (9,5%), ($p < 0,001$) με τη συντριπτική πλειοψηφία εξ' αυτών να έχει αντιρροπούμενη κίρρωση.

Μεταξύ των ΧΕΝ ασθενών με ΗCV, το 40,8% πήρε θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN), το 1,7% πήρε θεραπεία με νέα υψηλού κόστους φάρμακα και όχι με IFN, ενώ πάνω από τους μισούς (57,4%) δεν έλαβαν καμία θεραπεία.

Μεταξύ των μη ΧΕΝ ασθενών με ΗCV, το 39,9% πήρε θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN), το 4,1% πήρε θεραπεία με νέα υψηλού κόστους φάρμακα και όχι με IFN, ενώ πάνω από τους μισούς (56,1%) δεν έλαβαν καμία θεραπεία.

Η διάμεση τιμή των εβδομάδων θεραπείας με IFN ήταν οι 32,1 εβδομάδες για τους μη ΧΕΝ ασθενείς με ΗCV και 30,6 εβδομάδες για τους ΧΕΝ ασθενείς.

Το 32,4% των ΧΕΝ ασθενών και το 42,0% των μη ΧΕΝ ασθενών με ΗCV πήραν άλλες θεραπείες μετά την αποτυχία σε σχήματα με IFN.

Πίνακας 15β: Άλλες παθήσεις του ήπατος και στοιχεία θεραπείας των ΧΕΝ και μη ΧΕΝ ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV).

Χαρακτηριστικό	N (%)
Ύπαρξη κίρρωσης του ήπατος στους ασθενείς με ΗCV	
Όχι	562 (85,2)
Ναι	98 (14,8)
Είδος κίρρωσης	
Αντιρροπούμενη κίρρωση	90 (91,8)
Μη αντιρροπούμενη κίρρωση	8 (8,2)

Οι τιμές εκφράζονται ως n (%).

Στο σύνολο των ασθενών με ΗCV, το 14,8% είχε κίρρωση του ήπατος (n=98) εκ των οποίων το 91,8% είχε αντιρροπούμενη κίρρωση (n=90).

Πίνακας 16: Συσχέτιση της ύπαρξης κίρρωσης στους ασθενείς με HCV και του γονότυπου.

Χαρακτηριστικό	Ύπαρξη κίρρωσης στους ασθενείς με HCV		Τιμή p
	Όχι	Ναι	
HCV Genotype (οι γονότυποι που φέρουν οι ασθενείς με HCV)			0,054
Γονότυπος 1	144 (38,4)	39 (44,3)	
Γονότυπος 2	21 (5,6)	3 (3,4)	
Γονότυπος 3	154 (41,1)	25 (28,4)	
Γονότυπος 4	56 (14,9)	21 (23,9)	

Οι τιμές εκφράζονται ως n (%).

^α Έλεγχος χ^2

Οι ασθενείς με HCV που δεν είχαν κίρρωση ήπατος είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό γονότυπο 1 και 3 (38,4% και 41,1% αντίστοιχα), ενώ οι ασθενείς με HCV που είχαν κίρρωση ήπατος είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό γονότυπο 1, 3 και 4 (44,3%, 28,4% και 23,9% αντίστοιχα) χωρίς όμως η διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,054$) (Πίνακας 16).

Πίνακας 17: Συσχέτιση της ύπαρξης κίρρωσης στους ασθενείς με HCV και του υπότυπου του γονότυπου 1.

Χαρακτηριστικό	Ύπαρξη κίρρωσης στους ασθενείς με HCV		Τιμή p
	Όχι	Ναι	
Υπότυποι του Γονότυπου 1			0,101^α
Υπότυπος a	62 (43,7)	11 (28,9)	
Υπότυπος b	80 (56,3)	27 (71,1)	

Οι τιμές εκφράζονται ως n (%).

^α Έλεγχος χ^2

Οι ασθενείς με HCV που είχαν και που δεν είχαν κίρρωση ήπατος είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό (71,1% και 56,3% αντίστοιχα) τον υπότυπο b του γονότυπου 1 χωρίς όμως η διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,101$) (Πίνακας 17).

Στον Πίνακα 18 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά του δείγματος αναφορικά με άλλες παθήσεις του ήπατος των μη ΧΕΝ και ΧΕΝ ασθενών που έχουν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN)

Πίνακας 18: Άλλες παθήσεις του ήπατος των μη ΧΕΝ και ΧΕΝ ασθενών που έχουν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN)

Χαρακτηριστικό	Μη ΧΕΝ	ΧΕΝ	Τιμή p
Ύπαρξη κίρρωσης του ήπατος στους ασθενείς με HCV			0,075 ^a
Όχι	90 (76,3)	119 (85,0)	
Ναι	28 (23,7)	21 (15,0)	

Οι τιμές εκφράζονται ως n (%).

^a Έλεγχος χ^2

Οι μη ΧΕΝ ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN) είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό κίρρωση ήπατος (23,7%) σε σχέση με τους ΧΕΝ ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία που είχε ως βάση της την ιντερφερόνη (IFN) (15,0%), χωρίς όμως αυτή η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,075$).

9.5. Ιολογική ανταπόκριση των ασθενών με HCV

Στους Πίνακες 19α και 19β παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά του δείγματος αναφορικά με την ιολογική ανταπόκριση των ΧΕΝ και μη ΧΕΝ ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV).

Πίνακας 19α: Ιολογική ανταπόκριση των ΧΕΝ και μη ΧΕΝ ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV).

Χαρακτηριστικό	Μη ΧΕΝ	ΧΕΝ	Τιμή p
Ταχεία ιολογική ανταπόκριση (RVR)			0,005^α
Όχι	36 (58,1)	26 (41,9)	
Ναι	37 (35,6)	67 (64,4)	
Πρώιμη ιολογική ανταπόκριση (EVR)			0,001^α
Όχι	23 (74,2)	8 (25,8)	
Ναι	57 (42,2)	78 (57,8)	
Ιολογική ανταπόκριση τέλους θεραπείας (EOT-VR)			0,015^α
Όχι	19 (65,5)	10 (34,5)	
Ναι	59 (41,0)	85 (59,0)	
Μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN			0,007^α
Όχι	50 (57,5)	37 (42,5)	
Ναι	65 (39,6)	99 (60,4)	

Οι τιμές εκφράζονται ως η (%).

^α Έλεγχος χ^2

Το 64,4% των ασθενών με HVC που εμφάνισαν ταχεία ιολογική ανταπόκριση (RVR) ήταν ΧΕΝ ενώ το 58,1% των ασθενών με HVC που δεν εμφάνισαν ταχεία ιολογική ανταπόκριση (RVR) ήταν μη ΧΕΝ ($p=0,005$).

Το 57,8% των ασθενών με HVC που εμφάνισαν πρώιμη ιολογική ανταπόκριση (EVR) ήταν ΧΕΝ ενώ το 74,2% των ασθενών με HVC που δεν εμφάνισαν πρώιμη ιολογική ανταπόκριση (EVR) ήταν μη ΧΕΝ ($p=0,001$).

Το 59,0% των ασθενών με HVC που εμφάνισαν ιολογική ανταπόκριση τέλους θεραπείας (EOT-VR) ήταν XEN ενώ το 65,5% των ασθενών με HVC που δεν εμφάνισαν ιολογική ανταπόκριση τέλους θεραπείας (EOT-VR) ήταν μη XEN ($p=0,015$).

Το 60,4% των ασθενών με HVC που εμφάνισαν μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN ήταν XEN ενώ το 57,5% των ασθενών με HVC που δεν εμφάνισαν μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN ήταν μη XEN ($p=0,007$).

Πίνακας 19β: Λόγοι για τους οποίους δεν επιτεύχθηκε SVR μετά από θεραπεία με σχήματα με IFN.

Χαρακτηριστικό	Μη XEN	XEN	Τιμή p
Λόγοι για τους οποίους δεν επιτεύχθηκε SVR μετά από θεραπεία με σχήματα με IFN			0,032^α
Αποτυχία/δεν πέτυχε ενώ ολοκλήρωσε το σχήμα	42 (84,0)	24 (61,5)	
Πρώωρη διακοπή θεραπείας λόγω παρενεργειών	4 (8,0)	5 (12,8)	
Διακοπή θεραπείας/lost of follow up	4 (8,0)	10 (25,6)	

Οι τιμές εκφράζονται ως n (%).

^α Έλεγχος χ^2

Το 84% των μη XEN ασθενών δεν πέτυχε SVR μετά από θεραπεία με σχήματα με IFN ενώ το 61,5% και το 25,6% των XEN ασθενών δεν πέτυχε SVR μετά από θεραπεία με σχήματα με IFN και διέκοψε την θεραπεία, αντίστοιχα ($p=0,032$) (Πίνακας 19β).

Πίνακας 20: Ανάλυση ανά γονότυπο σε ΧΕΝ και μη ΧΕΝ ασθενείς με ΗCV που παρουσίασαν μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN.

Χαρακτηριστικό	Επίτευξη μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN		Τιμή p
	Όχι	Ναι	
Μη ΧΕΝ			<0,001^α
Γονότυπος 1	35 (72,9)	20 (31,7)	
Γονότυπος 2	1 (2,1)	10 (15,9)	
Γονότυπος 3	2 (4,2)	21 (33,3)	
Γονότυπος 4	10 (20,8)	12 (19,0)	
ΧΕΝ			0,201^α
Γονότυπος 1	13 (36,1)	23 (25,8)	
Γονότυπος 2	0 (0,0)	1 (1,1)	
Γονότυπος 3	17 (47,2)	58 (65,2)	
Γονότυπος 4	6 (16,7)	7 (7,9)	

Οι τιμές εκφράζονται ως η (%).

^α Έλεγχος χ^2

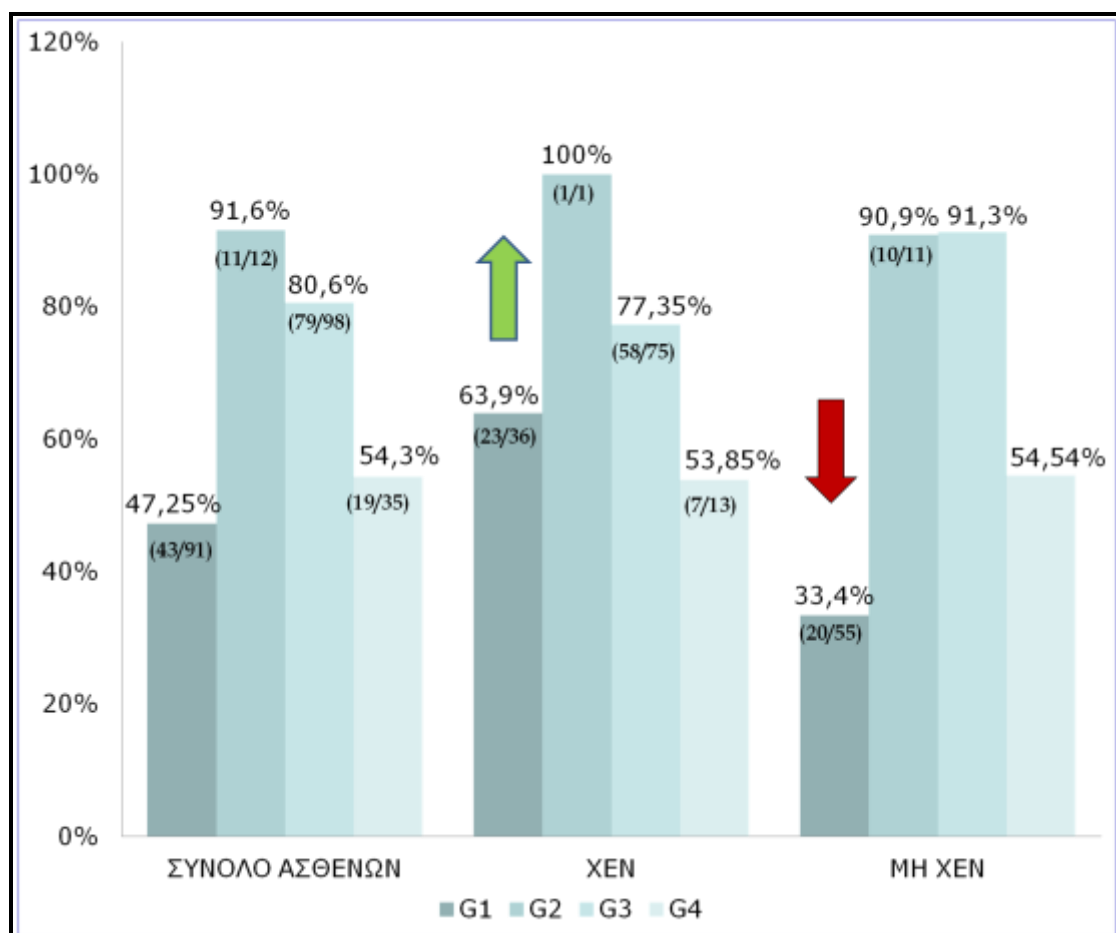
Οι μη ΧΕΝ ασθενείς που πέτυχαν μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό τον γονότυπο 3 (33,3%), ενώ οι μη ΧΕΝ ασθενείς που δεν πέτυχαν μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό τον γονότυπο 1 (72,9%) ($p < 0,001$) (Πίνακας 20).

Οι ΧΕΝ ασθενείς που πέτυχαν μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό τον γονότυπο 3 και οι ΧΕΝ ασθενείς που δεν πέτυχαν μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό τον γονότυπο 3 (65,2% και 47,2% αντίστοιχα) ($p = 0,201$) (Πίνακας 20).

Στο Γράφημα 9 παρουσιάζεται η επίτευξη παρατεινόμενης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) ανά γονότυπο στο σύνολο των ασθενών ΧΕΝ και μη ΧΕΝ, στο σύνολο των ασθενών ΧΕΝ και στο σύνολο των ασθενών μη ΧΕΝ με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV).

Γράφημα 9: Επίτευξη παρατεινόμενης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) ανά γονότυπο στο σύνολο των ασθενών ΧΕΝ και μη ΧΕΝ, στο σύνολο των ασθενών ΧΕΝ και στο σύνολο των ασθενών μη ΧΕΝ με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV).

Επίτευξη SVR ασθενών με ΧΗC ανά γονότυπο (Peg – IFNa/RBV)



Στο σύνολο των ασθενών με Γονότυπο 1 που πέτυχαν μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN, το 59,5% είχαν υπότυπο a και το 40,5% είχαν υπότυπο b (Πίνακας 21).

Πίνακας 21: Ποσοστό ασθενών με υπότυπο a και υπότυπο b στο σύνολο των ασθενών με Γονότυπο 1 που πέτυχαν μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN

Χαρακτηριστικό	N (%)
Γονότυπος 1, υπότυπος a	25 (59,5)
Γονότυπος 1, υπότυπος b	17 (40,5)

Στο σύνολο των μη ΧΕΝ ασθενών με Γονότυπο 1 που πέτυχαν μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN, το 26,3% είχαν υπότυπο a και το 73,7% είχαν υπότυπο b (Πίνακας 22).

Πίνακας 22: Ποσοστό ασθενών με υπότυπο a και υπότυπο b στο σύνολο των μη ΧΕΝ ασθενών με Γονότυπο 1 που πέτυχαν μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN

Χαρακτηριστικό	N (%)
Γονότυπος 1, υπότυπος a	5 (26,3)
Γονότυπος 1, υπότυπος b	14 (73,7)

Στο σύνολο των ΧΕΝ ασθενών με Γονότυπο 1 που πέτυχαν μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN, το 87% είχαν υπότυπο a και το 13% είχαν υπότυπο b (Πίνακας 23).

Πίνακας 23: Ποσοστό ασθενών με υπότυπο a και υπότυπο b στο σύνολο των μη ΧΕΝ ασθενών με Γονότυπο 1 που πέτυχαν μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN

Χαρακτηριστικό	N (%)
Γονότυπος 1, υπότυπος a	20 (87,0)
Γονότυπος 1, υπότυπος b	3 (13,0)

9.6. Συσχετίσεις

9.6.1. Εξαρτημένη μεταβλητή: Μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN

Στον πίνακα 24 παρουσιάζονται οι διμεταβλητές συσχετίσεις ανάμεσα στα δημογραφικά και άλλα χαρακτηριστικά και τη μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN.

Πίνακας 24: Διμεταβλητές συσχετίσεις ανάμεσα στα δημογραφικά και άλλα χαρακτηριστικά και τη μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) σε ασθενείς που πήραν σχήματα βασισμένα σε IFN.

Χαρακτηριστικό	Επίτευξη μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN		Τιμή p
	Όχι	Ναι	
Φύλο			0,328 ^α
Άνδρας	59 (67,8)	101 (61,6)	
Γυναίκα	28 (32,2)	63 (38,4)	
Ηλικιακές ομάδες			<0,001 ^β
Έως 29 ετών	9 (10,3)	47 (28,8)	
30-39 ετών	14 (16,1)	51 (31,3)	
40-49 ετών	24 (27,6)	39 (23,9)	
50-59 ετών	25 (28,7)	18 (11,0)	
60-69 ετών	10 (11,5)	7 (4,3)	
>70 ετών	5 (5,7)	1 (0,6)	
Ταξινόμηση ηλικιακών ομάδων			<0,001 ^β
Έως 39 ετών	23 (26,4)	98 (60,1)	
Πάνω από 40 ετών	64 (73,6)	65 (39,9)	
Εθνικότητα			0,033 ^γ
Ελλάδα	73 (83,9)	139 (84,8)	

Πρώην Σοβιετική Ένωση	4 (4,6)	18 (11,0)	
Αίγυπτος	7 (8,0)	3 (1,8)	
Άλλη	3 (3,4)	4 (2,4)	
Ταξινόμηση σύμφωνα με τη διάκριση σε ασθενείς με ελληνική και ελληνο-ρωσοποντιακή εθνικότητα			0,005^α
Ελλάδα	59 (79,7)	129 (92,8)	
Ελλάδα - Ρωσοπόντιοι	15 (20,3)	10 (7,2)	
Ταξινόμηση σύμφωνα με τον δείκτη μάζας σώματος			0,004^β
Ελλιποβαρείς	3 (3,6)	6 (3,8)	
Φυσιολογικού βάρους	29 (34,5)	87 (54,4)	
Υπέρβαροι	39 (46,4)	56 (35,0)	
Παχύσαρκοι	13 (15,5)	11 (6,9)	
Χρήστης ενδοφλέβιων ναρκωτικών			0,007^α
Όχι	50 (57,5)	65 (39,6)	
Ναι	37 (42,5)	99 (60,4)	
Έναρξη χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών			0,012^α
Πριν το 1990	16 (50,0)	23 (25,8)	
Μετά το 1990	16 (50,0)	66 (74,2)	
Ύπαρξη κίρρωσης του ήπατος στους ασθενείς με HCV			<0,001^α
Όχι	47 (54,0)	155 (94,5)	
Ναι	40 (46,0)	9 (5,5)	
Ίικό φορτίο (HCV LOAD)			0,006^α
LVL (Low Virus Load , χαμηλό ιικό φορτίο)<700000 IU/ml	32 (37,6)	85 (56,3)	
HVL (High Virus Load , υψηλό ιικό φορτίο)>700000 IU/ml	53 (62,4)	66 (43,7)	
HCV Genotype (οι γονότυποι που			<0,001^α

φέρουν οι ασθενείς με HCV)			
Γονότυπος 1	48 (57,1)	43 (28,3)	
Γονότυπος 2	1 (1,2)	11 (7,2)	
Γονότυπος 3	19 (22,6)	79 (52,0)	
Γονότυπος 4	16 (19,0)	19 (12,5)	
HCV Genotype			<0,001^α
Γονότυποι 1 και 4	64 (76,2)	62 (40,8)	
Γονότυποι 2 και 3	20 (23,8)	90 (59,2)	
HCV subtype of Genotype 1 (υπότυποι του γονοτύπου 1)			0,003^α
Γονότυπος 1, υπότυπος a (G1a)	14 (29,2)	26 (60,5)	
Γονότυπος 1, υπότυπος b (G1b)	34 (70,8)	17 (39,5)	
Εβδομάδες θεραπείας ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη (IFN)			0,130^α
Έως 24 εβδομάδες	39 (47,6)	88 (57,9)	
Πάνω από 24 εβδομάδες	43 (52,4)	64 (42,1)	
Νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός γονιδιώματος της Ιντερλευκίνης 28B (IL28B) – Είδος γονότυπου			0,060^α
«Καλός» γονότυπος (Μορφή CC)	11 (25,0)	19 (44,2)	
«Κακός» γονότυπος (Μορφή CT και TT)	33 (75,0)	24 (55,8)	

Οι τιμές εκφράζονται ως η (%) εκτός και εάν δηλώνεται διαφορετικά.

^α Έλεγχος χ^2

^β Έλεγχος χ^2 για τάση

^γ Ακριβής έλεγχος Monte-Carlo

Έπειτα από τη διμεταβλητή ανάλυση προέκυψε στατιστική σχέση στο επίπεδο του 0,20 ($p < 0,20$) μεταξύ της επίτευξης μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN και 10 ανεξάρτητων μεταβλητών. Για τον λόγο αυτόν, εφαρμόστηκε πολυμεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση, τα αποτελέσματα της οποίας παρουσιάζονται στον Πίνακα 25.

Πίνακας 25: Πολυμεταβλητή γραμμική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την επίτευξη μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN.

Ανεξάρτητη μεταβλητή	Λόγος των odds	95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον λόγο των odds	Τιμή p
Υπότυποι του γονότυπου 1 (Κατηγορία αναφοράς=Γονότυπος 1, υπότυπος b)	3,309	0,977 έως 11,207	0,055
Ύπαρξη κίρρωσης ήπατος (Κατηγορία αναφοράς=Ύπαρξη κίρρωσης)	9,442	1,583 έως 56,337	0,014
Εβδομάδες θεραπείας με ιντερφερόνη (IFN) (Κατηγορία αναφοράς=Πάνω από 24 εβδομάδες)	5,137	1,451 έως 18,182	0,011

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πολυμεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης, προκύπτουν τα εξής:

- Οι ασθενείς με υπότυπο α του γονότυπου 1 εμφάνισαν συχνότερα μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN σε σχέση με τους ασθενείς με υπότυπο b του γονότυπου 1. Μάλιστα, η σχετική πιθανότητα εμφάνισης μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN ήταν 3,3 φορές μεγαλύτερη στους ασθενείς με υπότυπο α του γονότυπου 1 σε σχέση με τους ασθενείς με υπότυπο b του γονότυπου 1 (OR=3,3, p=0,055).
- Οι ασθενείς χωρίς κίρρωση ήπατος εμφάνισαν συχνότερα μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN σε σχέση με τους ασθενείς με κίρρωση ήπατος. Μάλιστα, η σχετική πιθανότητα εμφάνισης μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN ήταν 9,44 φορές μεγαλύτερη στους ασθενείς χωρίς

κίρρωση ήπατος σε σχέση με τους ασθενείς με κίρρωση ήπατος (OR=9,44, p=0,014).

- Οι ασθενείς με λιγότερες από 24 εβδομάδες θεραπείας με ιντερφερόνη (IFN) εμφάνισαν συχνότερα μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) σε σχέση με τους ασθενείς με περισσότερες από 24 εβδομάδες θεραπείας. Μάλιστα, η σχετική πιθανότητα εμφάνισης μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) ήταν 5,13 φορές μεγαλύτερη στους ασθενείς με λιγότερες από 24 εβδομάδες θεραπείας με ιντερφερόνη (IFN) σε σχέση με τους ασθενείς με περισσότερες από 24 εβδομάδες θεραπείας (OR=5,13, p=0,011).

Οι παραπάνω μεταβλητές ερμηνεύουν το 49,3% της μεταβλητότητας της επίτευξης μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN.

9.6.2. Εξαρτημένη μεταβλητή: Ταχεία ιολογική ανταπόκριση (RVR)

Στον πίνακα 26 παρουσιάζονται οι διμεταβλητές συσχετίσεις ανάμεσα στα δημογραφικά και άλλα χαρακτηριστικά και τη ταχεία ιολογική ανταπόκριση (RVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN.

Πίνακας 26: Διμεταβλητές συσχετίσεις ανάμεσα στα δημογραφικά και άλλα χαρακτηριστικά και τη ταχεία ιολογική ανταπόκριση (RVR) σε ασθενείς που πήραν σχήματα βασισμένα σε IFN.

Χαρακτηριστικό	Επίτευξη ταχείας ιολογικής ανταπόκρισης (RVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN		Τιμή p
	Όχι	Ναι	
Φύλο			0,728 ^α
Άνδρας	41 (66,1)	66 (63,5)	
Γυναίκα	21 (33,9)	38 (36,5)	
Ηλικιακές ομάδες			<0,001 ^β
Έως 29 ετών	9 (14,5)	34 (32,7)	
30-39 ετών	13 (21,0)	27 (26,0)	
40-49 ετών	18 (29,0)	22 (21,2)	
50-59 ετών	11 (17,7)	18 (17,3)	
60-69 ετών	8 (12,9)	3 (2,9)	
>70 ετών	3 (4,8)	0 (0,0)	
Ταξινόμηση ηλικιακών ομάδων			0,004 ^β
Έως 39 ετών	22 (35,5)	61 (58,7)	
Πάνω από 40 ετών	40 (64,5)	43 (41,3)	
Εθνικότητα			0,647 ^γ
Ελλάδα	51 (82,3)	92 (88,5)	
Πρώην Σοβιετική Ένωση	6 (9,7)	8 (7,7)	
Αίγυπτος	3 (4,8)	2 (1,9)	
Άλλη	2 (3,2)	2 (1,9)	

Ταξινόμηση σύμφωνα με τη διάκριση σε ασθενείς με ελληνική και ελληνο-ρωσοποντιακή εθνικότητα			0,580 ^α
Ελλάδα	46 (88,5)	84 (91,3)	
Ελλάδα - Ρωσοπόντιοι	6 (11,5)	8 (8,7)	
Ταξινόμηση σύμφωνα με τον δείκτη μάζας σώματος			0,439 ^γ
Ελλιποβαρείς	2 (3,2)	5 (4,9)	
Φυσιολογικού βάρους	29 (46,8)	50 (48,5)	
Υπέρβαροι	23 (37,1)	40 (38,8)	
Παχύσαρκοι	8 (12,9)	8 (7,8)	
Χρήστης ενδοφλέβιων ναρκωτικών			0,005^α
Όχι	36 (58,1)	37 (35,6)	
Ναι	26 (41,9)	67 (64,4)	
Έναρξη χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών			0,148^α
Πριν το 1990	9 (37,5)	13 (22,0)	
Μετά το 1990	15 (62,5)	46 (78,0)	
Ύπαρξη κίρρωσης του ήπατος στους ασθενείς με HCV			0,001^α
Όχι	43 (69,4)	93 (89,4)	
Ναι	19 (30,6)	11 (10,6)	
Ίικό φορτίο (HCV LOAD)			0,077^α
LVL (Low Virus Load , χαμηλό ιικό φορτίο)<700000 IU/ml	24 (38,7)	53 (53,0)	
HVL (High Virus Load , υψηλό ιικό φορτίο)>700000 IU/ml	38 (61,3)	47 (47,0)	
HCV Genotype (οι γονότυποι που φέρουν οι ασθενείς με HCV)			<0,001^α
Γονότυπος 1	33 (54,1)	21 (20,2)	
Γονότυπος 2	2 (3,3)	7 (6,7)	
Γονότυπος 3	16 (26,2)	63 (60,6)	
Γονότυπος 4	10 (16,4)	13 (12,5)	

HCV Genotype			<0,001^α
Γονότυποι 1 και 4	43 (70,5)	34 (32,7)	
Γονότυποι 2 και 3	18 (29,5)	70 (67,3)	
HCV subtype of Genotype 1 (υπότυποι του γονοτύπου 1)			0,067^α
Γονότυπος 1, υπότυπος a (G1a)	12 (36,4)	13 (61,9)	
Γονότυπος 1, υπότυπος b (G1b)	21 (63,6)	8 (38,1)	
Εβδομάδες θεραπείας ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη (IFN)			0,013^α
Έως 24 εβδομάδες	27 (45,8)	64 (66,0)	
Πάνω από 24 εβδομάδες	32 (54,2)	33 (34,0)	
Νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός γονιδιώματος της Ιντερλευκίνης 28B (IL28B) – Είδος γονότυπου			0,005^α
«Καλός» γονότυπος (Μορφή CC)	5 (18,5)	22 (52,4)	
«Κακός» γονότυπος (Μορφή CT και TT)	22 (81,5)	20 (47,6)	

Οι τιμές εκφράζονται ως η (%) εκτός και εάν δηλώνεται διαφορετικά.

^α Έλεγχος χ^2

^β Έλεγχος χ^2 για τάση

^γ Ακριβής έλεγχος Monte-Carlo

Έπειτα από τη διμεταβλητή ανάλυση προέκυψε στατιστική σχέση στο επίπεδο του 0,20 ($p < 0,20$) μεταξύ της επίτευξης ταχείας ιολογικής ανταπόκρισης (RVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN και 9 ανεξάρτητων μεταβλητών. Για τον λόγο αυτόν, εφαρμόστηκε πολυμεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση, τα αποτελέσματα της οποίας παρουσιάζονται στον Πίνακα 27.

Πίνακας 27: Πολυμεταβλητή γραμμική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την επίτευξη μακροχρόνιας ταχείας ανταπόκρισης (RVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN.

Ανεξάρτητη μεταβλητή	Λόγος των odds	95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον λόγο των odds	Τιμή p
Ιϊκό φορτίο (HCV LOAD) (Κατηγορία αναφοράς=Υψηλό ιϊκό φορτίο)	7,875	2,071 έως 29,940	0,002

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πολυμεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης, προκύπτουν τα εξής:

- Οι ασθενείς με χαμηλό ιϊκό φορτίο εμφάνισαν συχνότερα ταχεία ιολογική ανταπόκριση (RVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN σε σχέση με τους ασθενείς με υψηλό ιϊκό φορτίο. Μάλιστα, η σχετική πιθανότητα εμφάνισης ταχείας ιολογικής ανταπόκρισης (RVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN ήταν 7,87 φορές μεγαλύτερη στους ασθενείς με χαμηλό ιϊκό φορτίο σε σχέση με τους ασθενείς με υψηλό ιϊκό φορτίο (OR=7,87, p=0,002).

Οι παραπάνω μεταβλητές ερμηνεύουν το 29,8% της μεταβλητότητας της επίτευξης ταχείας ιολογικής ανταπόκρισης (RVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN.

9.6.3. Εξαρτημένη μεταβλητή: Πρώιμη ιολογική ανταπόκριση (EVR)

Στον πίνακα 28 παρουσιάζονται οι διμεταβλητές συσχετίσεις ανάμεσα στα δημογραφικά και άλλα χαρακτηριστικά και την πρώιμη ιολογική ανταπόκριση (EVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN.

Πίνακας 28: Διμεταβλητές συσχετίσεις ανάμεσα στα δημογραφικά και άλλα χαρακτηριστικά και την πρώιμη ιολογική ανταπόκριση (EVR) σε ασθενείς που πήραν σχήματα βασισμένα σε IFN.

Χαρακτηριστικό	Επίτευξη πρώιμης ιολογικής ανταπόκρισης (EVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN		Τιμή p
	Όχι	Ναι	
Φύλο			0,157^α
Ανδρας	15 (48,4)	84 (62,2)	
Γυναίκα	16 (51,6)	51 (37,8)	
Ηλικιακές ομάδες			0,001^β
Έως 29 ετών	4 (12,9)	35 (25,9)	
30-39 ετών	4 (12,9)	39 (28,9)	
40-49 ετών	9 (29,0)	35 (25,9)	
50-59 ετών	8 (25,8)	18 (13,3)	
60-69 ετών	6 (19,4)	7 (5,2)	
>70 ετών	0 (0,0)	1 (0,7)	
Ταξινόμηση ηλικιακών ομάδων			0,004^α
Έως 39 ετών	8 (25,8)	74 (54,8)	
Πάνω από 40 ετών	23 (74,2)	61 (45,2)	
Εθνικότητα			0,271^β
Ελλάδα	23 (74,2)	116 (85,9)	
Πρώην Σοβιετική Ένωση	4 (12,9)	13 (9,6)	
Αίγυπτος	1 (3,2)	2 (1,5)	

Άλλη	3 (9,7)	4 (3,0)	
Ταξινόμηση σύμφωνα με τη διάκριση σε ασθενείς με ελληνική και ελληνο-ρωσοποντιακή εθνικότητα			0,316 ^γ
Ελλάδα	20 (87,0)	107 (92,2)	
Ελλάδα – Ρωσοπόντιοι	3 (13,0)	9 (7,8)	
Ταξινόμηση σύμφωνα με τον δείκτη μάζας σώματος			0,306 ^β
Ελλιποβαρείς	1 (3,3)	4 (3,0)	
Φυσιολογικού βάρους	13 (43,3)	69 (51,5)	
Υπέρβαροι	12 (40,0)	53 (39,6)	
Παχύσαρκοι	4 (13,3)	8 (6,0)	
Χρήστης ενδοφλέβιων ναρκωτικών			0,001 ^α
Όχι	23 (74,2)	57 (42,2)	
Ναι	8 (25,8)	78 (57,8)	
Έναρξη χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών			0,098 ^γ
Πριν το 1990	4 (57,1)	18 (25,7)	
Μετά το 1990	3 (42,9)	52 (74,3)	
Ύπαρξη κίρρωσης του ήπατος στους ασθενείς με HCV			<0,001 ^α
Όχι	17 (54,8)	118 (87,4)	
Ναι	14 (45,2)	17 (12,6)	
Ιϊκό φορτίο (HCV LOAD)			0,029 ^α
LVL (Low Virus Load , χαμηλό ιϊκό φορτίο)<700000 IU/ml	9 (29,0)	66 (50,8)	
HVL (High Virus Load , υψηλό ιϊκό φορτίο)>700000 IU/ml	22 (71,0)	64 (49,2)	
HCV Genotype (οι γονότυποι που φέρουν οι ασθενείς με HCV)			<0,001 ^β
Γονότυπος 1	22 (73,3)	40 (30,1)	
Γονότυπος 2	0 (0,0)	8 (6,0)	
Γονότυπος 3	4 (13,3)	66 (49,6)	

Γονότυπος 4	4 (13,3)	19 (14,3)	
HCV Genotype			<0,001^α
Γονότυποι 1 και 4	26 (86,7)	59 (44,4)	
Γονότυποι 2 και 3	4 (13,3)	74 (55,6)	
HCV subtype of Genotype 1 (υπότυποι του γονοτύπου 1)			0,022^α
Γονότυπος 1, υπότυπος a (G1a)	6 (27,3)	23 (57,5)	
Γονότυπος 1, υπότυπος b (G1b)	16 (72,7)	17 (42,5)	
Εβδομάδες θεραπείας ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη (IFN)			0,083^α
Έως 24 εβδομάδες	10 (34,5)	68 (52,3)	
Πάνω από 24 εβδομάδες	19 (65,5)	62 (47,7)	
Νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός γονιδιώματος της Ιντερλευκίνης 28B (IL28B) – Είδος γονότυπου			0,072^α
«Καλός» γονότυπος (Μορφή CC)	3 (17,6)	17 (42,5)	
«Κακός» γονότυπος (Μορφή CT και TT)	14 (82,4)	23 (57,5)	

Οι τιμές εκφράζονται ως η (%) εκτός και εάν δηλώνεται διαφορετικά.

^α Έλεγχος χ^2

^β Ακριβής έλεγχος Monte-Carlo

^γ Ακριβής έλεγχος του Fisher

Έπειτα από τη διμεταβλητή ανάλυση προέκυψε στατιστική σχέση στο επίπεδο του 0,20 ($p < 0,20$) μεταξύ της επίτευξης πρώιμης ιολογικής ανταπόκρισης (EVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN και 10 ανεξάρτητων μεταβλητών. Για τον λόγο αυτόν, εφαρμόστηκε πολυμεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση, τα αποτελέσματα της οποίας παρουσιάζονται στον Πίνακα 29.

Πίνακας 29: Πολυμεταβλητή γραμμική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την επίτευξη πρώιμης ιολογικής ανταπόκρισης (EVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN.

Ανεξάρτητη μεταβλητή	Λόγος των odds	95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον λόγο των odds	Τιμή p
Ιϊκό φορτίο (HCV LOAD) (Κατηγορία αναφοράς=Υψηλό ιϊκό φορτίο)	4,925	1,366 έως 17,753	0,015

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πολυμεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης, προκύπτουν τα εξής:

- Οι ασθενείς με χαμηλό ιϊκό φορτίο εμφάνισαν συχνότερα πρώιμη ιολογική ανταπόκριση (EVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN σε σχέση με τους ασθενείς με υψηλό ιϊκό φορτίο. Μάλιστα, η σχετική πιθανότητα εμφάνισης πρώιμης ιολογικής ανταπόκρισης (EVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN ήταν 4,92 φορές μεγαλύτερη στους ασθενείς με χαμηλό ιϊκό φορτίο σε σχέση με τους ασθενείς με υψηλό ιϊκό φορτίο (OR=4,92, p=0,015).

Οι παραπάνω μεταβλητές ερμηνεύουν το 24,4% της μεταβλητότητας της επίτευξης πρώιμης ιολογικής ανταπόκρισης (EVR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN.

9.6.4. Εξαρτημένη μεταβλητή: Ιολογική ανταπόκριση τέλους θεραπείας (EOT-VR)

Στον πίνακα 30 παρουσιάζονται οι διμεταβλητές συσχετίσεις ανάμεσα στα δημογραφικά και άλλα χαρακτηριστικά και την ιολογική ανταπόκριση τέλους θεραπείας (EOT-VR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN.

Πίνακας 30: Διμεταβλητές συσχετίσεις ανάμεσα στα δημογραφικά και άλλα χαρακτηριστικά και την ιολογική ανταπόκριση τέλους θεραπείας (EOT-VR) σε ασθενείς που πήραν σχήματα βασισμένα σε IFN.

Χαρακτηριστικό	Επίτευξη ιολογικής ανταπόκρισης τέλους θεραπείας (EOT-VR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN		Τιμή p
	Όχι	Ναι	
Φύλο			0,759 ^a
Άνδρας	19 (65,5)	90 (62,5)	
Γυναίκα	10 (34,5)	54 (37,5)	
Ηλικιακές ομάδες			0,002^b
Έως 29 ετών	2 (6,9)	39 (27,1)	
30-39 ετών	6 (20,7)	39 (27,1)	
40-49 ετών	8 (27,6)	33 (22,9)	
50-59 ετών	8 (27,6)	22 (15,3)	
60-69 ετών	4 (13,8)	9 (6,2)	
>70 ετών	1 (3,4)	2 (1,4)	
Ταξινόμηση ηλικιακών ομάδων			0,009^a
Έως 39 ετών	8 (27,6)	78 (54,2)	
Πάνω από 40 ετών	21 (72,4)	66 (45,8)	
Εθνικότητα			0,616 ^b
Ελλάδα	24 (82,8)	123 (85,4)	
Πρώην Σοβιετική Ένωση	2 (6,9)	15 (10,4)	

Αίγυπτος	1 (3,4)	2 (1,4)	
Άλλη	2 (6,9)	4 (2,8)	
Ταξινόμηση σύμφωνα με τη διάκριση σε ασθενείς με ελληνική και ελληνο-ρωσοποντιακή εθνικότητα			0,542 ^Y
Ελλάδα	22 (91,7)	110 (89,4)	
Ελλάδα – Ρωσοπόντιοι	2 (8,3)	13 (10,6)	
Ταξινόμηση σύμφωνα με τον δείκτη μάζας σώματος			0,888 ^B
Ελλιποβαρείς	1 (3,6)	3 (2,1)	
Φυσιολογικού βάρους	15 (53,6)	71 (50,0)	
Υπέρβαροι	9 (32,1)	57 (40,1)	
Παχύσαρκοι	3 (10,7)	11 (7,7)	
Χρήστης ενδοφλέβιων ναρκωτικών			0,015 ^a
Όχι	19 (65,5)	59 (41,0)	
Ναι	10 (34,5)	85 (59,0)	
Έναρξη χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών			0,008 ^Y
Πριν το 1990	6 (66,7)	16 (21,1)	
Μετά το 1990	3 (33,3)	60 (78,9)	
Ύπαρξη κίρρωσης του ήπατος στους ασθενείς με HCV			<0,001 ^a
Όχι	13 (44,8)	129 (89,6)	
Ναι	16 (55,2)	15 (10,4)	
Ιϊκό φορτίο (HCV LOAD)			0,252 ^a
LVL (Low Virus Load , χαμηλό ιϊκό φορτίο)<700000 IU/ml	11 (37,9)	68 (49,6)	
HVL (High Virus Load , υψηλό ιϊκό φορτίο)>700000 IU/ml	18 (62,1)	69 (50,4)	
HCV Genotype (οι γονότυποι που φέρουν οι ασθενείς με HCV)			0,004 ^B
Γονότυπος 1	16 (57,1)	46 (32,4)	
Γονότυπος 2	0 (0,0)	10 (7,0)	

Γονότυπος 3	5 (17,9)	69 (48,6)	
Γονότυπος 4	7 (25,0)	17 (12,0)	
HCV Genotype			<0,001^α
Γονότυποι 1 και 4	23 (82,1)	63 (44,4)	
Γονότυποι 2 και 3	5 (17,9)	79 (55,6)	
HCV subtype of Genotype 1 (υπότυποι του γονοτύπου 1)			0,571 ^α
Γονότυπος 1, υπότυπος a (G1a)	6 (37,5)	21 (45,7)	
Γονότυπος 1, υπότυπος b (G1b)	10 (62,5)	25 (54,3)	
Εβδομάδες θεραπείας ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη (IFN)			0,084^α
Έως 24 εβδομάδες	9 (32,1)	69 (50,0)	
Πάνω από 24 εβδομάδες	19 (67,9)	69 (50,0)	
Νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός γονιδιώματος της Ιντερλευκίνης 28B (IL28B) – Είδος γονότυπου			0,150^α
«Καλός» γονότυπος (Μορφή CC)	4 (21,1)	19 (39,6)	
«Κακός» γονότυπος (Μορφή CT και TT)	15 (78,9)	29 (60,4)	

Οι τιμές εκφράζονται ως η (%) εκτός και εάν δηλώνεται διαφορετικά.

^α Έλεγχος χ^2

^β Ακριβής έλεγχος Monte-Carlo

^γ Ακριβής έλεγχος του Fisher

Έπειτα από τη διμεταβλητή ανάλυση προέκυψε στατιστική σχέση στο επίπεδο του 0,20 ($p < 0,20$) μεταξύ της επίτευξης ιολογικής ανταπόκρισης τέλους θεραπείας (EOT-VR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN και 7 ανεξάρτητων μεταβλητών. Για τον λόγο αυτόν, εφαρμόστηκε πολυμεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση, τα αποτελέσματα της οποίας παρουσιάζονται στον Πίνακα 31.

Πίνακας 31: Πολυμεταβλητή γραμμική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την επίτευξη ιολογικής ανταπόκρισης τέλους θεραπείας (EOT-VR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN.

Ανεξάρτητη μεταβλητή	Λόγος των odds	95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον λόγο των odds	Τιμή p
Ύπαρξη κίρρωσης ήπατος (Κατηγορία αναφοράς=Ύπαρξη κίρρωσης)	7,893	2,977 έως 20,923	<0,001

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πολυμεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης, προκύπτουν τα εξής:

- Οι ασθενείς χωρίς κίρρωση ήπατος εμφάνισαν συχνότερα ιολογική ανταπόκριση τέλους θεραπείας (EOT-VR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN σε σχέση με τους ασθενείς με κίρρωση ήπατος. Μάλιστα, η σχετική πιθανότητα εμφάνισης ιολογικής ανταπόκρισης τέλους θεραπείας (EOT-VR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN ήταν 7,89 φορές μεγαλύτερη στους ασθενείς χωρίς κίρρωση ήπατος σε σχέση με τους ασθενείς με κίρρωση ήπατος (OR=7,89, $p<0,001$).

Οι παραπάνω μεταβλητές ερμηνεύουν το 33,0% της μεταβλητότητας της επίτευξης ιολογικής ανταπόκρισης τέλους θεραπείας (EOT-VR) σε σχήματα βασισμένα σε IFN.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10^ο: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

10. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Η επιδημιολογία των ιογενών ηπατιτίδων αποτελεί ένα ταχέως μεταβαλλόμενο πεδίο και η γνώση των τάσεων που επικρατούν συμβάλλουν σε μεγάλο βαθμό στη χάραξη συγκεκριμένων στρατηγικών και πολιτικών υγείας. Μελέτες με σκοπό την προσέγγιση επιδημιολογικών δεδομένων σχετικά με την ηπατίτιδα C, τόσο σε επίπεδο γενικού πληθυσμού όσο και σε ομάδες υψηλού κινδύνου είναι περιορισμένες στον Ελληνικό χώρο. Επιπρόσθετα, υπάρχει ένδεια στοιχείων αναφορικά με την αποτελεσματικότητα της κλασικής μέχρι πρότινος αγωγής με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη τόσο σε επίπεδο γενικού πληθυσμού όσο και σε ειδικές ομάδες, όπως αυτή των ΧΕΝ. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση επιδημιολογικών και ιολογικών χαρακτηριστικών των ΧΕΝ και των μη ΧΕΝ στην Ελλάδα, αλλά και η καταγραφή και εκτίμηση της παρατεινόμενης ιολογικής ανταπόκρισης (ΠΙΑ) ασθενών με ΧΗC που πήραν θεραπεία συνδυασμού με Peg-IFNa/RBV.

Για λόγους επιδημιολογικής διερεύνησης οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες με κριτήριο τη χρήση ή μη τοξικών ουσιών. Οι χρήστες τοξικών ουσιών υποκατηγοριοποιήθηκαν σε 2 υπο-ομάδες με βάση την αναφερόμενη χρονολογία έναρξης χρήσεως (πριν ή μετά το 1990).

Σε αντίθεση με τη μελέτη των Raptopoulou et al, 2011 όπου το 76,2% του πληθυσμού των ασθενών με ΧΗC ήταν μη – ΧΕΝ καθώς και άλλων παλαιότερων μελετών από τον Ελληνικό χώρο (Savvas et al., 2005; Sypsa et al., 2004; Giannousis et al., 2010) όπου το ποσοστό των ΧΕΝ στο σύνολο του πληθυσμού των ασθενών κυμαίνεται μεταξύ 20-40%, στην μελέτη μας οι ΧΕΝ αποτελούν την πλειονότητα (53,5%) των ασθενών του δείγματος. Αποτελεί γεγονός αδιαμφισβήτητο ότι εξαιρετικά υψηλό ποσοστό των ΧΕΝ παρουσιάζει χρόνια λοίμωξη από τον ιό ηπατίτιδας C καθώς και ότι οι ενεργοί ΧΕΝ συμβάλλουν κατά ένα μεγάλο ποσοστό στο σύνολο των ΗCV λοιμώξεων (Gigi et al., 2013). Το φαινόμενο αυτό φαίνεται να επιδεινώνεται από την παρούσα κοινωνικοοικονομική κατάσταση στην οποία βρίσκεται η χώρα μας αφού δεδομένα μελετών πριν και μετά την οικονομική κρίση στην Ελλάδα (2008-

σήμερα) δείχνουν ότι η μείωση του Ακαθάριστου Εγχώριου Προϊόντος συνδυάζεται με την αύξηση της ετήσιας επίπτωσης HIV και HCV μεταξύ των XEN (Paraskevis et al., 2013; Hatzakis et al., 2015), όπως επιβεβαιώνεται και με την τεράστια αύξηση των περιπτώσεων HIV μεταξύ XEN που κατεγράφη τα τελευταία έτη (Pharris et al., 2011; Paraskevis et al., 2011; Oprea, Ceausu & Ruta, 2013). Τα στοιχεία αυτά επιβεβαιώνονται και από το Ευρωπαϊκό Κέντρο Παρακολούθησης για τα Ναρκωτικά και την Τοξικομανία και το Ευρωπαϊκό Κέντρο Ελέγχου Λοιμώξεων (Wiessing et al., 2013). Ωστόσο το υψηλό ποσοστό των XEN στο σύνολο του δείγματός μας μπορεί να μην αντανakλά μόνο την αύξηση της διασποράς της λοίμωξης μέσω της χρήσης τοξικών ουσιών αλλά να αποτελεί παράλληλα ένα μεθοδολογικό σφάλμα επιλογής του δείγματος, που αφορά ασθενείς που προσέρχονται αυτοβούλως ή καθοδηγούνται προς ένα Ηπατολογικό Ιατρείο τριτοβάθμιου Νοσοκομείου. Παρά ταύτα αδιαμφισβήτητη πρέπει να θεωρείται η αξιοσημείωτη μείωση του ποσοστού των ασθενών με HCV λοίμωξη που μολύνονται με μετάγγιση ειδικά μετά το 1990 (45,1% των μη XEN ασθενών της μελέτης μεταγγίστηκε πριν το 1980, 13,7% μεταξύ 1990-1999 και το 3,9% μετά το 2000), εύρημα το οποίο συμφωνεί με τα ευρήματα της μελέτης των Raptouroulou et al. 2011. Ευρήματα και άλλων μελετών καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η ασφάλεια πλέον των μεταγγίσεων καθιστά τη XEN ως τον κύριο παράγοντα κινδύνου για λοίμωξη από τον HCV γεγονός το οποίο φαίνεται να έχει αλλάξει και την τρέχουσα γονοτυπική κατανομή (Ansaldi et al., 2005; Bruguera & Forns, 2006; Cataloube et al, 2006; Santantonio et al., 2006). Επίσης, σύμφωνα με τον Busch et al, 2005 στις χώρες που πραγματοποιείται εκτενώς ο έλεγχος του αίματος για HCV σαν έλεγχος ρουτίνας σε όλους τους αιμοδότες έχει σχεδόν εξαλειφθεί η σχετιζόμενη με την μετάγγιση λοίμωξη από τον HCV, εύρημα που συμφωνεί με το εύρημα της παρούσας μελέτης, ενώ σε άλλες χώρες η λήψη μεταγγίσεων ή παραγώγων αίματος εξακολουθεί να αποτελεί μια σημαντική πηγή διασποράς της λοίμωξης.

Σχετικά με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών XEN και μη XEN με χρόνια ηπατίτιδα C, η πλειονότητα των XEN ήταν άντρες και αυτό ήταν σημαντικά διαφορετικό από τους μη XEN ($p<0,001$). Επίσης, οι XEN ήταν πολύ συχνότερα ηλικίας μικρότερης των 39 ετών, ενώ οι μη XEN στην πλειονότητά τους (66%) ήταν ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών ($p<0,001$).

Επιπρόσθετα, η μέση ηλικία των ΧΕΝ (37,5 έτη) ήταν μικρότερη από αυτή των μη ΧΕΝ και αυτό ήταν στατιστικά σημαντικό ανάμεσα στις δύο ομάδες ($p < 0,001$).

Το προφίλ των ΧΕΝ της παρούσας μελέτης αναφορικά με το φύλλο συμφωνεί με τα ευρήματα του ΕΚΤΕΠΝ, 2016, όπου το προφίλ των ατόμων που εισήλθαν σε θεραπεία για προβλήματα από τη χρήση ουσιών στην Ελλάδα γενικά το 2014 ήταν άνδρες σε ποσοστό 85%.

Η μεγαλύτερη ηλικία στην ομάδα των μη ΧΕΝ εξηγείται από το γεγονός ότι η επίπτωση των νέων περιπτώσεων λοιμώξεων από τον ΗCV στο γενικό πληθυσμό λόγω μη ασφαλών μεταγγίσεων και άλλων μη ασφαλών ιατρονοσηλευτικών πρακτικών έχει μειωθεί πολύ και πλέον η μέση ηλικία των μη ΧΕΝ είναι μεγάλη γιατί ουσιαστικά αφορά ασθενείς που έχουν μολυνθεί σε προηγούμενες δεκαετίες. Αντιθέτως, η εξάπλωση της ΧΕΝ συνεχίζεται με σταθερούς ρυθμούς ανάμεσα σε νέους ΧΕΝ που είναι άτομα μικρότερης ηλικίας γεγονός που συμφωνεί και με το εύρημα της παρούσας μελέτης. Αυτό διαφαίνεται ξεκάθαρα από τα στατιστικά στοιχεία του ΕΚΤΕΠΝ, 2016, όπου ανάμεσα στα χαρακτηριστικά των ατόμων που εισήλθαν σε θεραπεία για προβλήματα από τη χρήση ουσιών στην Ελλάδα γενικά το 2014, ήταν στην πλειοψηφία τους άνδρες με μέση ηλικία τα 33,1 έτη (31,7 έτη στις περιπτώσεις πρώτης θεραπείας), εύρημα που συμφωνεί με το εύρημα της μελέτης μας. Αναφορικά με τους μη ΧΕΝ, η μεγαλύτερη μέση ηλικία τους, ερμηνεύεται από το γεγονός ότι οι μεταγγίσεις αίματος και παραγώγων του θεωρούνται σήμερα ασφαλείς σε όλη την Ευρώπη και δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μόλυνσης από τον ΗCV μέσω μετάγγισης από το 1994 (Prati, 2006), με αποτέλεσμα στην ομάδα αυτή να έχουμε τους μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς που μολύνθηκαν αρκετά νωρίτερα χρονικά. Και στην παρούσα μελέτη, αν και δεν ήταν σχεδιασμένη να απαντήσει αυτό το ερώτημα, παρατηρείται μια σημαντική μείωση των περιπτώσεων λοίμωξης από μετάγγιση, ειδικά μετά το 1990. Σε πολλές μελέτες κοόρτης από την Κεντρική και Βόρεια Ευρώπη, οι ασθενείς με ΗCV λοίμωξη που σχετίζεται με μετάγγιση (κυρίως λοίμωξη με γονότυπο 1b) υπολογίζονται σε 20-30% των ασθενών μεγαλύτερων των 50 ετών (Bourliere et al., 2002; Serra et al., 2003; Gerard et al., 2005; Payan et al., 2005; Savvas et al., 2005; Katsoulidou et al., 2006). Επίσης, από τα γραφήματα της μελέτης Raptopoulou et al. διαφαίνεται

καθαρά η σχεδόν εξάλειψη της μετάγγισης ως τρόπου διασποράς της λοίμωξης και η κορύφωση της ΧΕΝ. Ακόμα και ο κρυψιγενής τρόπος μετάδοσης (μαζικοί εμβολιασμοί σε χώρες της Πρώην Ανατολικής Ευρώπης, μη ασφαλείς ιατρονοσηλευτικοί χειρισμοί), αφορά παλιότερους και μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς με ΗCV λοίμωξη.

Επίσης, σύμφωνα με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης οι ΧΕΝ ήταν στη συντριπτική πλειοψηφία τους Έλληνες, ενώ στην ομάδα των μη ΧΕΝ υπήρχε σημαντική εκπροσώπηση μεταναστών από την Πρώην Ανατολική Ευρώπη και την Αιγύπτο ($p < 0,001$).

Τα χαρακτηριστικά των ΧΕΝ του δείγματός μας συμφωνούν με τα στατιστικά στοιχεία του ΕΚΤΕΠΝ, 2016, για την Ελλάδα, όπου ανάμεσα στα χαρακτηριστικά των ατόμων που εισήλθαν σε θεραπεία για προβλήματα από τη χρήση ουσιών στην Ελλάδα γενικά το 2014, μόνο το 8% αφορούσε αλλοδαπούς. Αναφορικά με τους μη ΧΕΝ, στους οποίους κυριαρχούσαν ως τρόποι μετάδοσης οι μεταγγίσεις και ο κρυψιγενής τρόπος διασποράς (μαζικοί εμβολιασμοί σε χώρες της Πρώην Ανατολικής Ευρώπης, έκθεση σε ιατρονοσηλευτικά ατυχήματα, MSM), φαίνεται να δικαιολογεί απόλυτα το εύρημα της μελέτης ως προς την εθνικότητα των μη ΧΕΝ, ειδικά αν ληφθεί υπόψιν και το μεταναστευτικό κύμα από αυτές τις χώρες της Πρώην Ανατολικής Ευρώπης στην Ελλάδα στις αρχές της δεκαετίας του 1990.

Στην παρούσα μελέτη, οι ΧΕΝ είχαν χαμηλότερο Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) από τους μη ΧΕΝ ($p = 0,017$). Ειδικότερα, οι ΧΕΝ ήταν σε μεγαλύτερο ποσοστό ελλιποβαρείς και φυσιολογικού βάρους αναφορικά με τον δείκτη μάζας σώματος, ενώ οι μη ΧΕΝ ήταν σε μεγαλύτερο ποσοστό υπέρβαροι και παχύσαρκοι ($p = 0,001$). Έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες για τη διατροφική κατάσταση των ατόμων που κάνουν χρήση ναρκωτικών ουσιών. Σε έρευνα που έγινε με σκοπό την εκτίμηση της διατροφικής κατάστασης χρηστών ναρκωτικών ουσιών μεταξύ 54 εξαρτημένων ατόμων (47 άντρες και 7 γυναίκες) υποσιτισμός ποικίλων σταδίων διεγνώσθη στους περισσότερους ενώ το 65% αυτών βρισκόταν σε σοβαρή κατάσταση εξασθένησης (Karajibani, Montazerifar & Shakiba, 2012). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν υποσιτισμό διαφόρων βαθμών: ήπιο, μέτριο και σοβαρό. Αντίστοιχα, σε έρευνα των Nazrul Islam SK et al., βρέθηκε ότι το 60-74% των τοξικομανών είχαν χαμηλό ΔΜΣ και εμφάνιζαν κλινικά σημεία της διατροφικής

ανεπάρκειας (Nazrul Islam et al., 2002). Πολλοί τοξικομανείς έχουν θερμιδικό και πρωτεϊνικό υποσιτισμό ο οποίος σχετίζεται με την κακή πρόσληψη τροφής και υγρών. Στοιχεία από το Τρίτο Εθνικό Σύστημα Υγείας και Διατροφής (NHANES III), αναδεικνύουν ότι ακόμα και οι χρήστες μαριχουάνας έχουν ελαφρώς χαμηλότερο ΔΜΣ σε σχέση με αυτούς που δεν έκαναν χρήση (Smit & Crespo, 2001). Σύμφωνα με μελέτες εξαρτησιογόνες ουσίες όπως η κοκαΐνη, πιστεύεται ότι ευθύνονται για την απελευθέρωση ντοπαμίνης (DA) (Wang, Volkow & Fowlers, 2004) που φαίνεται να δρα ως ισχυρός αναστολέας της πρόσληψης τροφής (Gillard, Dang & Stanley, 1993).

Στο δείγμα μας, η μεγαλύτερη εκπροσώπηση κίρρωτικών ασθενών ήταν από την κατηγορία των μη ΧΕΝ, γεγονός στο οποίο αποδίδονται και οι σημαντικές διαφορές στον εργαστηριακό έλεγχο των 2 ομάδων ασθενών. Αυτό αποδίδεται στη μεγαλύτερη ηλικία των ασθενών μη ΧΕΝ, στην πιθανολογούμενη μεγαλύτερη ηλικία πρωτολοίμωξης των μη ΧΕΝ σε σχέση με τους ΧΕΝ και στην μεγαλύτερη χρονική διάρκεια της λοίμωξης σε σχέση με τους ΧΕΝ, βασικές παραμέτρους που συμβάλλουν στην ταχύτερη ιστολογική εξέλιξη της χρόνιας ηπατίτιδας C προς σοβαρή ίνωση και κίρρωση.

Σημαντικές διαφοροποιήσεις παρατηρήθηκαν σε ότι αφορά τα ιολογικά χαρακτηριστικά μεταξύ των ΧΕΝ και μη ΧΕΝ αφενός σε επίπεδο ιικού φορτίου (HCV-RNA) και αφετέρου σε επίπεδο γονοτυπικής κατανομής. Συγκεκριμένα οι ΧΕΝ είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό χαμηλό ιικό φορτίο baseline σε σχέση με τους μη ΧΕΝ (ορίζοντας το όριο του ιικού φορτίου στις 700000 IU/ml), ενώ παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές και στη γονοτυπική κατανομή και την κατανομή των υποτύπων γονοτύπου 1, μεταξύ ΧΕΝ και μη ΧΕΝ ($p < 0,001$).

Επίσης, από το σύνολο των ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη (ΧΗC), το 39,5% (181/458) των ασθενών παρουσίαζαν λοίμωξη γονοτύπου 1, και το 38,65% (177/458) λοίμωξη γονοτύπου 3, ακολουθούμενοι από το γονότυπο 4 με εκπροσώπηση 16,6% (76/458) και το γονότυπο 2 με εκπροσώπηση 5,25% (24/458) ($p < 0,001$). Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι οι γονότυποι 1 και 3 εκπροσωπούνται με συγκρίσιμα ποσοστά στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, γεγονός το οποίο δεν δύναται να απαντηθεί στο εάν οφείλεται στο υψηλό ποσοστό ΧΕΝ μεταξύ των ασθενών της μελέτης ή στην αύξηση των περιπτώσεων διασποράς της λοίμωξης μέσω της ΧΕΝ γενικότερα.

Τα δεδομένα της παρούσας διατριβής συμφωνούν με παλιότερες πρωτογενείς μελέτες που έχουν διεξαχθεί στην Ελλάδα, όπως των Raptoroulou et al., 2011, των Stamouli et al., 2011, των Savvas et al., 2005, των Katsoulidou et al., 2006 των Kantzanou & Hatzakis, 2013 και Triantos et al., 2016, αναφορικά με την γενικότερη γονοτυπική κατανομή του HCV. Παρατηρούμε όμως ότι τα ευρήματα της παρούσας έρευνας σε σύγκριση με αυτές τις μελέτες, αναδεικνύουν τη σχετική μείωση των περιπτώσεων γονοτύπου 1 και την αντίστοιχη αύξηση λοιμώξεων γονοτύπου 3, ενώ οι λοιμώξεις γονοτύπου 4 φαίνεται να διατηρούνται σε σταθερά ποσοστά.

Αναφορικά με τη γονοτυπική κατανομή μεταξύ των δύο ομάδων παρατηρούνται σημαντικές διαφοροποιήσεις. Στην ομάδα των μη ΧΕΝ κυριαρχούν οι λοιμώξεις γονοτύπου 1 (53,2%), ακολουθούμενες από τις λοιμώξεις γονοτύπου 4 (19,7%), γονοτύπου 3 (17%) και γονοτύπου 2 (10,1%) ενώ ο γονότυπος 3 εκπροσωπείται στην πλειονότητα των λοιμώξεων στους ΧΕΝ (58,3%) και ακολουθούν λοιμώξεις γονοτύπου 1, 4 και 2.

Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώνουν τα ευρήματα της μελέτης του ΚΕΕΛΠΝΟ HEPNET και όλων των άλλων μελετών της τελευταίας 15 ετίας, όπου παρατηρείται μείωση των λοιμώξεων γονοτύπου 1 που δε σχετίζονται με τη ΧΕΝ και αύξηση των λοιμώξεων γονοτύπου 3 που σχετίζονται με τη ΧΕΝ (βλ.Εικόνα 6.6 και 6.7). Έτσι, ο αυστηρός και ενδεδειγμένος έλεγχος του αίματος και των παραγώγων του και η βελτίωση των πρακτικών πρόληψης λοιμώξεων, καθιστούν πλέον τη ΧΕΝ όχι μόνο ως τον κύριο παράγοντα για λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C αλλά και για την παρατηρηθείσα αλλαγή της κατανομής των γονοτύπων ανάμεσα στους ασθενείς με HCV λοίμωξη (Raptoroulou et al, 2011). Τα ευρήματα της μελέτης συμφωνούν με τα ευρήματα των Triantos et al., 2016, και Savvas et al., 2005 που αναφέρουν ότι ο γονότυπος 1 είναι ο πιο διαδεδομένος γονότυπος μεταξύ των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε μεταγγίσεις στο παρελθόν με επιπολασμό της τάξεως του 57% πριν το 1981 και με μια πτώση της τάξεως του 48% μετά το 1981 με παράλληλη αύξηση του γονοτύπου 3 από 13% σε 30%. Σύμφωνα και με άλλες μελέτες (Savvas et al., 2005, Magiorkinis et al., 2013), ο γονότυπος 1 συνδέεται με τη μετάγγιση ως τρόπο διασποράς της λοίμωξης ενώ ο γονότυπος 3 συνδέεται με τη ΧΕΝ. Μία πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι ο γονότυπος 4 είναι πιο κοινός ανάμεσα σε μετανάστες (18,8%) από ότι σε

Έλληνες (13,2%), ενώ αυτοί οι μετανάστες είναι πιθανότερο να προέρχονται από την Αίγυπτο (Raptopoulou et al., 2011). Η μοναδική αναφορά περιπτώσεων λοίμωξης γονοτύπου 5 στην Ελλάδα προέρχεται από τη Ρόδο (Karapatanis et al., 2012).

Ο επιπολασμός του γονοτύπου 3 είναι παγκοσμίως πολύ υψηλότερος στην ομάδα των ΧΕΝ από ότι στο γενικό πληθυσμό (Pawlotsky et al., 1995; Daw et al., 2015), όπως προκύπτει και από τα ευρήματα της μελέτης μας.

Η μοναδική συστηματική ανασκόπηση αναφορικά με την κατανομή των γονοτύπων διεθνώς στον πληθυσμό των ΧΕΝ, είναι αυτή του Robays et al το 2016 σύμφωνα με την οποία στους ΧΕΝ στην χώρα μας επικρατεί ο γονότυπος 3 (60,5%) και ακολουθούν ο γονότυπος 1 (23,7% δίχως να δίδονται στοιχεία για τον υπότυπο 1a/1b), ο γονότυπος 4 (11,8%) και οι άλλοι (3,9%). Τα εύρηματα αυτά συμφωνούν απόλυτα με την γονοτυπική κατανομή του ΗCV στους ΧΕΝ στην παρούσα μελέτη, τα οποία επιβεβαιώνουν σε μεγαλύτερους πληθυσμούς ασθενών ανάλογα αποτελέσματα παλαιότερων μελετών της κλινικής (Ευαγγελίδου και συν., 2013).

Η παγκόσμια διάδοση του γονότυπου 3 δύναται να έχει συμβεί λόγω της ισχυρής συσχέτισης του με την ενέσιμη χρήση ναρκωτικών και τη μαζική μετανάστευση πληθυσμών από χώρες όπου κυριαρχεί ο γονότυπος 3, όπως η Ινδία και το Πακιστάν (Morice et al., 2006; Roman et al., 2006; Uddin et al., 2010) σε χώρες του Δυτικού κόσμου. Η ολοένα αυξανόμενη παρουσία του γονοτύπου 3 στην Ελλάδα και κυρίως μεταξύ των ΧΕΝ, φαίνεται να συμπίπτει χρονικά με την μετανάστευση αυτών των πληθυσμών στον Ελλαδικό χώρο αφού οι ΧΕΝ που δηλώνουν έναρξη χρήσης ουσιών μετά το 1990 εμφανίζουν λοίμωξη με γονότυπο 3 στην συντριπτική τους πλειοψηφία κάτι που δεν παρατηρείται μεταξύ ΧΕΝ που έκαναν έναρξη χρήσης πριν το 1990. Επομένως, ο συνδυασμός της επικράτησης της χρήσης ουσιών ως βασικού τρόπου μετάδοσης της ηπατίτιδας C από τη δεκαετία του 1990 και μετά και το μεγάλο μεταναστευτικό κύμα που δέχθηκε η χώρα μας στο αντίστοιχο διάστημα φαίνεται να συνετέλεσαν στην μεγάλη γονοτυπική ανακατανομή που αποτυπώνεται σήμερα μεταξύ των ΧΕΝ.

Η γονοτυπική ποικιλομορφία του ΗCV και οι τροποποιήσεις της φαίνεται ότι συσχετίζονται με την μετανάστευση σύμφωνα με βιβλιογραφικά δεδομένα. Γονότυποι που απαντώνται κατ' εξοχήν σε λαούς της Δ. Αφρικής, όπως ο

γονότυπος 1 (κυρίως 1a) φαίνεται να έχουν μεταφερθεί στην Αμερική μέσω του εμπορίου σκλάβων (Markon et al., 2012) και λοιμώξεις γονοτύπου 4 που ενδημούν σε χώρες της Β. Αφρικής απαντώνται σε Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς μέσω μεταναστευτικών ρευμάτων με παράλληλη εισροή των μεταναστών σε δίκτυα XEN και MSM (de Bruijine et al., 2009; Petruzzello et al., 2016). Ανάλογα αναμένεται να έχει επέλθει και η έλευση του γονοτύπου 3 (που επικρατεί κατ' εξοχήν στις Ασιατικές χώρες) στην Ευρώπη γενικότερα και στην χώρα μας ειδικότερα. Αυτό το εύρημα συμφωνεί και με το εύρημα της μελέτης μας που καταγράφει εκπροσώπηση από γονοτύπους 1, 3 και 4 σε XEN με έναρξη χρήσεως προ του 1990.

Τα ευρήματά μας συμφωνούν με τα αποτελέσματα πολλών μελετών σε ανάλογους πληθυσμούς XEN με ΧΗC όπου φαίνεται να επικρατεί σε συχνότητα η λοίμωξη γονοτύπου 3a. Σύμφωνα με τον Wiessing et al., 2014 η κατανομή των γονοτύπων για την Ελλάδα στον πληθυσμό των XEN συμφωνεί απόλυτα με το εύρημα της παρούσας μελέτης. Η Ρωσία και η Εσθονία αναφέρουν υψηλά ποσοστά γονοτύπου 3a, ειδικά σε XEN νεαρής ηλικίας (Tallo et al., 2007; Paintsil et al., 2009). Επίσης, παρατηρείται αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης του γονοτύπου 3a σε χώρες της Ανατολικής και Κεντρικής Ευρώπης, με μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης στη Βουλγαρία (Ciccozzi et al., 2011), τη Σερβία και το Μαυροβούνιο (Svrtlih et al., 2007), την Πολωνία (Chlabicz et al., 2008), και τη Ρουμανία (Sultana et al., 2011).

Στο συνολικό πληθυσμό ασθενών της μελέτης, ο γονότυπος 1 κυριαρχούσε (39,51%), ακολουθούμενος από τον γονότυπο 3 (38,64%), τον γονότυπο 4 (16,59%) και τον γονότυπο 2 (5,24%). Το εύρημα αυτό συμφωνεί απόλυτα με τα ευρήματα της μελέτης των Petruzzello et al, 2016, όπου η Ελλάδα στο γενικό πληθυσμό ακολουθεί ακριβώς την ίδια γονοτυπική κατανομή. Ο G1 είναι υπεύθυνος για το 64,4% όλων των λοιμώξεων στην Ευρώπη από τον HCV στους ενήλικες αποτελώντας τον πιο κοινό γονότυπο, με τον υψηλότερο επιπολασμό στην Κεντρική Ευρώπη (70,0%) και το χαμηλότερο στην Δυτική Ευρώπη (55,1%). Ο G3 είναι ο δεύτερος συνηθέστερα απαντώμενος γονότυπος (25,5%) στην Ευρώπη, με υψηλότερο επιπολασμό της τάξης του 29,0% στη Δυτική Ευρώπη. Ο G2 είναι ο τρίτος συχνότερος γονότυπος με ποσοστά από 8,9% στη Δυτική Ευρώπη έως 3,2% στην Κεντρική Ευρώπη (Cornberg et al., 2011; Ansal di et al., 2014; Gower et al., 2014; Messina et al.,

2015) και παρατηρείται συχνότερα σε ηλικιωμένους ασθενείς και γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε μη ασφαλείς ιατρικές ή οδοντιατρικές πράξεις και θεραπείες. Ο G4, αντ' αυτού, συνδέεται παραδοσιακά με την Βόρεια και Κεντρική Αφρική καθώς και την Μέση Ανατολή και οι απαντώμενες στην Ευρώπη λοιμώξεις σχετίζονται κυρίως με σεξουαλικές πρακτικές, ιδιαίτερα ανάμεσα σε MSM, και σε ασθενείς που έχουν συλλοίμωξη με HIV (Mohd Hanafian et al., 2013; Gower et al., 2014; Petruzzello et al., 2016). Ο επιπολασμός του κυμαίνεται από 5,8% και 4,9% στην Δυτική και Κεντρική Ευρώπη αντίστοιχα έως 0,5% στην Ανατολική Ευρώπη. Υψηλός επιπολασμός του γονότυπου 4 έχει περιγραφεί στο Βέλγιο και στις Κάτω Χώρες (14,0% και 10,5% αντίστοιχα), αλλά και στη Γαλλία, την Ισπανία (9,2% και 8,0%) και την Ελλάδα (13,9%) όπως επισημαίνεται και από τα αποτελέσματα της μελέτης μας.

Σύμφωνα με αποτελέσματα παλαιότερων πρωτογενών μελετών στον Ελληνικό χώρο (Savvas et al, 2005; Elefsiniotis et al., 2006; Katsoulidou et al, 2006; Raptopoulou et al., 2011, Ευαγγελίδου και συν., 2013) αλλά και συστηματικών ανασκοπήσεων ο γονότυπος 1 ευθύνεται παραδοσιακά για την πλειονότητα των λοιμώξεων σε ενήλικες, ωστόσο όπως προκύπτει και από τη μελέτη μας διαχρονικά μειώνεται ποσοστιαία, παραμένοντας ωστόσο ο επικρατούντας γονότυπος

Εστιάζοντας στους υποτύπους του γονοτύπου 1 στο σύνολο των ασθενών με ΧΗC, ο γονότυπος 1a εκπροσωπείται από το 40,45% (72/178) ενώ ο γονότυπος 1b από το 59,55% (106/178). Αυτό το εύρημα αποτελεί μια πολύ σημαντική παρατήρηση, η οποία αποδεικνύει ότι η τάση μείωσης του γονοτύπου 1 που παρατηρείται στο σύνολο των ασθενών οφείλεται κύρια στην μείωση των περιπτώσεων γονοτύπου 1b, αφού παραδοσιακά στην χώρα μας οι λοιμώξεις γονοτύπου 1b ανευρίσκονταν σε τριπλάσια συχνότητα σε σχέση με τις λοιμώξεις γονοτύπου 1a σύμφωνα με παλαιότερα επιδημιολογικά δεδομένα (Kantzanou & Hatzakis, 2013). Μελετώντας τους ασθενείς γονοτύπου 1, παρατηρείται ότι η συντριπτική πλειονότητα των λοιμώξεων γονοτύπου 1 μεταξύ των χρηστών (82%, 54/66), ήταν υποτύπου 1a, ενώ ο γονότυπος 1b παρατηρήθηκε στην πλειονότητα των λοιμώξεων γονοτύπου 1 (84%, 94/112) στους λοιπούς ασθενείς – μη ΧΕΝ ($p < 0.001$). Επομένως, αφού η τάση μείωσης του γονοτύπου 1 οφείλεται κατά βάση στη

μείωση των λοιμώξεων του γονοτύπου 1b, συμπεραίνουμε ότι μειώνεται η μετάδοση λοιμώξεων μέσω ιατρονοσηλευτικών πρακτικών και μεταγγίσεων. Το εύρημα αυτό συμφωνεί και με τα ευρήματα της μελέτης των Kartashev et al., 2016, που επιβεβαιώνουν την τάση μείωσης του γονοτύπου 1b που φτάνει πλέον σε συγκρίσιμα ποσοστά με τον γονότυπο 1a. Με τη μείωση των νέων λοιμώξεων γονοτύπου 1b και την αύξηση της ηλικίας των ασθενών που παρουσιάζουν συχνότερα και προχωρημένη ηπατική νόσο, αναμένεται περαιτέρω μείωση των λοιμώξεων γονοτύπου 1b στο άμεσο μέλλον.

Το εύρημα της παρούσας μελέτης συμφωνεί με τους Kartashev et al., 2015 και May et al., 2015, όπου ο γονότυπος 1b έχει υψηλότερο επιπολασμό σε παλιότερους ασθενείς με ΧΗC, ενώ ο γονότυπος 1a σε ΧΕΝ. Πολλές μελέτες συμφωνούν με το εύρημα της παρούσας μελέτης, όπου φυλογενετικά, η εξάπλωση της λοίμωξης από το γονότυπο 1b προηγείται κατά περίπου 16 χρόνια συγκριτικά με το γονότυπο 1a (95% διάστημα εμπιστοσύνης) (Korber et al., 2000; Worobey et al., 2008; Rambaut et al., 2008; Magiorkinis et al., 2009). Η εξάπλωση του γονοτύπου 1b αποδίδεται κύρια στη μεγάλη ζήτηση για μεταγγίσεις και στις μη ασφαλείς παρεντερικές θεραπείες στη διάρκεια του Β΄ Παγκοσμίου πολέμου, ενώ η εξάπλωση του γονοτύπου 1a συνδέεται ισχυρά με την αύξηση της ΧΕΝ μετά το 1960. Από την ίδια φυλογενετική ανάλυση προτείνεται ότι οι γονότυποι 1a και 1b είναι περισσότερο πιθανό να εξαπλώθηκαν από τις αναπτυγμένες στις αναπτυσσόμενες χώρες του κόσμου (Magiorkinis et al., 2008).

Παρατηρώντας τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης με γονότυπο 1a και γονότυπο 1b, η πλειονότητα των ασθενών γονοτύπου 1b ήταν γυναίκες και αυτό ήταν σημαντικά διαφορετικό από τους ασθενείς γονοτύπου 1a ($p < 0,001$). Οι ασθενείς γονοτύπου 1b ήταν σε μεγαλύτερο ποσοστό μεγαλύτερης ηλικίας (>40 ετών) από τους ασθενείς γονοτύπου 1a ($p = 0,002$). Αυτό το εύρημα συμφωνεί και με τα ευρήματα της μελέτης των Kartashev et al., 2016 όπου ο γονότυπος 1b είναι περισσότερο κοινός μεταξύ γυναικών, μεγαλύτερων σε ηλικία ασθενών, ασθενών που μολύνθηκαν από νοσοκομειακές πρακτικές, ενώ ο γονότυπος 1a πιο συχνός στους άντρες, σε νεότερους ασθενείς μολυσμένους μέσω διενέργειας τατουάζ, χρήσης τοξικών ουσιών ή/και μέσω σεξουαλικών πρακτικών. Επίσης, ο γονότυπος 1b στην παρούσα μελέτη απαντάται σε ασθενείς προερχόμενους από την Ελλάδα και

χώρες της Πρώην Ανατολικής Ευρώπης ($p < 0,001$), βαρύτερους ($p = 0,033$) και με μεγαλύτερη εκπροσώπηση κίρρωτικών ασθενών στο σύνολο (βλ. Πίνακα 17, $p = 0,101$). Οι ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη γονοτύπου 1b είναι κυρίως γυναίκες, ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών (70, 1%), με σημαντική εκπροσώπηση και από Έλληνες – Ρωσσοπόντιους (29,3%), ενώ οι ασθενείς γονοτύπου 1a είναι κυρίως άντρες, ηλικίας μικρότερης των 39 ετών και Έλληνες στην συντριπτική τους πλειονότητα (97%).

Σε πολλές μελέτες κοόρτης από την Κεντρική και Βόρεια Ευρώπη, οι ασθενείς με HCV λοίμωξη που σχετίζεται με μετάγγιση υπολογίζονται σε 20-30% των ασθενών ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών (κυρίως με λοιμώξεις γονοτύπου 1b) με χρόνια ηπατίτιδα C, κίρρωση ή ΗΚΚ (Bourliere et al., 2002; Serra et al., 2003; Gerard et al., 2005; Payan et al., 2005; Savvas et al., 2005; Katsoulidou et al., 2006).

Ο γονότυπος 1b έχει βρεθεί να κυριαρχεί σε όλες τις χώρες με υψηλή επίπτωση κίρρωσης ή ΗΚΚ, όπως την Ιαπωνία, την Ιταλία, και την Ισπανία (Mitra, 1999), συγκριτικά με το γονότυπο 1a. Αυτό εξηγείται από την φυλογενετική ανάλυση του Magiorkini, όπου ο γονότυπος 1b (κυρίαρχος στους μη ΧΕΝ) προηγείται τουλάχιστον 16 χρόνια του γονοτύπου 1a (κυρίαρχος στους ΧΕΝ), οπότε έχουν μολυνθεί ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας και με μεγαλύτερη διάρκεια νόσου ώστε να υπάρχει ικανό χρονικό περιθώριο ανάπτυξης σοβαρών επιπλοκών της ηπατικής νόσου. Σύμφωνα με την υπόθεση του Magiorkini και τις αναμενόμενες γονοτυπικές τροποποιήσεις στο μέλλον θα αλλάξει η επιδημιολογία των ασθενών με ηπατική νόσο οφειλόμενη στον HCV και πιθανά θα αυξηθεί η επίπτωση ΗΚΚ από γονότυπο 1a.

Όπως είναι ήδη γνωστό η κατανομή των γονοτύπων συσχετίζεται με τον τρόπο μετάδοσης της λοίμωξης, με τους γονοτύπους 1a, 3a και 4 να σχετίζονται κυρίως με τη ΧΕΝ, ενώ οι γονότυποι 1b και 2 να σχετίζονται με τη μετάγγιση αίματος και παραγώγων του και με την ιατρογενή γενικώς μετάδοση (Sanchez-Quaijano et al., 1997; Roffi et al., 1998; Leon et al., 1999; Rubio et al., 2001).

Σημαντική είναι επίσης η επισήμανση ότι μεταξύ των χρηστών το 80% των λοιμώξεων γονοτύπου-3 παρατηρήθηκε στην υποομάδα αυτών με έναρξη χρήσης μετά το 1990, το 69% αυτών γονοτύπου-4 στην υποομάδα με έναρξη χρήσης πριν το 1990, ενώ τα ποσοστά λοιμώξεων γονοτύπου-1 ήταν

στατιστικώς συγκρίσιμα και στις δυο υποομάδες (41,7% και 58,3% αντίστοιχα) ($p < 0,001$). Το εύρημα αυτό συμφωνεί με το εύρημα των Raptopoulou et al., 2011 που συσχετίζει την αύξηση επίπτωσης λοιμώξεων γονοτύπου 3 με την ΧΕΝ.

Φαίνεται καθαρά ότι στην ομάδα των ΧΕΝ με χρονολογία έναρξης χρήσης πριν το 1990, παρουσιάζεται εκπροσώπηση λοιμώξεων γονοτύπου 1, 3 και 4 σε συγκρίσιμα ποσοστά, ενώ στην ομάδα των ΧΕΝ με χρονολογία έναρξης χρήσης μετά το 1990 παρατηρείται σχεδόν αποκλειστικά εκπροσώπηση λοιμώξεων γονοτύπου 3 ακολουθούμενες από λοιμώξεις γονοτύπου 1 και 4 σε πολύ μικρότερα ποσοστά. Τα ευρήματα της μελέτης συμφωνούν με τα ευρήματα των Triantos et al., 2016, Savvas et al., 2005, Raptopoulou, 2011 που αναφέρουν ότι το 1990 είναι το σημείο που χαρακτηρίζεται από την μεγάλη εξάπλωση της ΗCV λοίμωξης ανάμεσα στους ΧΕΝ στην Ελλάδα, με ταυτόχρονη μείωση των λοιμώξεων γονοτύπου 1 που δε σχετίζονται με τη ΧΕΝ αλλά με τις πρακτικές μετάγγισης και μια πρωτοφανή αύξηση των λοιμώξεων γονοτύπου 3 που σχετίζονται με τη ΧΕΝ. Λοιμώξεις γονοτύπου 1α απαντώνται αρκετά συχνά σε ΧΕΝ των ΗΠΑ ενώ αυξημένος επιπολασμός γονοτύπου 4 αναφέρεται επίσης και σε ΧΕΝ από χώρες της Ευρώπης (Lyra et al., 2004; Roulot et al., 2007; Chlabicz et al., 2011).

Η αποτελεσματικότητα των σχημάτων συνδυασμού πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης (Peg-IFNa) και ριμπαβιρίνης (RBV) σε ασθενείς με ΧΗC έχει μελετηθεί εκτενώς τις προηγούμενες δεκαετίες. Στην παρούσα μελέτη έγινε προσπάθεια σύγκρισης της αποτελεσματικότητας της κλασικής θεραπείας συνδυασμού P/R σε ΧΕΝ και μη ΧΕΝ με ΧΗC. Παρά την απουσία τυχαιοποίησης και τον εν μέρει αναδρομικό χαρακτήρα της μελέτης οι δύο ομάδες ασθενών ήταν γενικά συγκρίσιμες στα περισσότερα βασικά και εργαστηριακά – κλινικά χαρακτηριστικά με εξαίρεση την σημαντικά μικρότερη ηλικία και το σημαντικά χαμηλότερο ιικό φορτίο έναρξης των ΧΕΝ σε σχέση με τους μη ΧΕΝ.

Παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά ταχείας (RVR), πρώιμης (EVR), τέλους θεραπείας (EOT-VR) και μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) σε σχήματα Peg-IFNa/RBV στο σύνολο των ΧΕΝ σε σχέση με τους μη ΧΕΝ και αυτό ήταν στατιστικά σημαντικό ($p = 0,005$, $p = 0,001$, $p = 0,015$ και $p = 0,007$). Παρατηρείται από τα ευρήματα της μελέτης ότι σε όλα τα στάδια της

θεραπείας με την κλασσική αγωγή με P/R, τα υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης τα παρουσιάζουν οι ΧΕΝ σε σχέση με τους μη ΧΕΝ. Η απουσία πρώιμης ιολογικής ανταπόκρισης είναι ένας αρνητικός παράγοντας για την επίτευξη SVR και αναφέρεται ως κανόνας για διακοπή της αγωγής με P/R (Ghany et al. 2009). Αντίθετα, η επίτευξη RVR είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας επίτευξης SVR (Ferenci et al., 2005; Martinot – Peignoux et al., 2009). Η επίτευξη RVR και EVR, δείκτες ιολογικής ανταπόκρισης, χρησιμοποιούνται για να εξατομικεύσουμε τη διάρκεια της θεραπείας και αποτελούν ισχυρούς προγνωστικούς δείκτες για επίτευξη μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης (Ghany et al., 2009). Το εύρημα της μελέτης μας συμφωνεί με τα ευρήματα άλλων μελετών, σύμφωνα με τις οποίες η θεραπεία για τη HCV λοίμωξη που συνδυάζει Peg - IFNa/RBV, είναι πολύ αποτελεσματική για τους ΧΕΝ όπως έχει προταθεί από παλαιότερες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (Alvarez –Uribe et al., 2009; Hellard et al., 2009; Grebely et al., 2010; Waizmann et al., 2010; Melin et al., 2010; Dore et al., 2010; Lindenburg et al., 2011; Sasadeusz et al., 2011; Martinez et al., 2012; Jafferbhoy et al., 2012, Dimova et al., 2013). Σε κλινικές μελέτες για τη θεραπεία της HCV λοίμωξης, το μέσο ποσοστιαίο SVR στους ΧΕΝ είναι 54,3% και είναι συγκρίσιμο με τα ποσοστά SVR σε μη ΧΕΝ. Επιπλέον, σύμφωνα με άλλες μελέτες, αξίζει να αναφερθεί ότι σήμερα δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι το ιστορικό χρήσης ουσιών, η θεραπεία υποκατάστασης ή η ενεργή χρήση ουσιών επηρεάζει το ποσοστό SVR (Arain et al., 2013; Litwin et al., 2013; Christensen et al., 2013). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι ΧΕΝ είναι τυπικά νεότεροι, έχουν μολυνθεί συχνότερα με το γονότυπο 3 και έχουν ήπια ηπατική νόσο σε σύγκριση με τους μη – ΧΕΝ, χαρακτηριστικά τα οποία συνδέονται με καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία. Ας λάβουμε υπόψιν ότι τα νέα άμεσης δράσης αντιιικά φάρμακα μπορούν να επιτύχουν εκρίζωση του HCV στη συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων, με πιθανότητες SVR μεγαλύτερες του 95% στις διάφορες υποομάδες ασθενών με εξαίρεση όμως τους ασθενείς με γονότυπο 3 ειδικά τους κίρρωτικούς και μάλιστα αυτούς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, καθώς και τους ασθενείς με γονότυπο 1a, στους οποίους οι πιθανότητες SVR είναι ενίοτε μικρότερες του 90%. Οι γονότυποι που παρουσιάζουν τη μικρότερη αποτελεσματικότητα στα νέα αντιιικά φάρμακα αποτελούν ταυτόχρονα και τους γονοτύπους με τη συχνότερη

εμφάνιση στους ΧΕΝ. Ωστόσο, η θεραπεία της ΗCV λοίμωξης των ΧΕΝ, περιπλέκεται λόγω των πολύπλοκων κοινωνικών αλλά και ιατρικών-ψυχιατρικών τους συννοσηροτήτων, την έλλειψη γνώσης για την ηπατίτιδα C και τις ανακριβείς αντιλήψεις τους. Άλλοι παράγοντες που μπορεί να αποκλείσουν τους ΧΕΝ από την αναζήτηση θεραπείας είναι η ηλικία, να ανήκουν σε μία εθνική μειονότητα, να είναι πρώην ή ενεργοί ΧΕΝ, να κάνουν χρήση αλκοόλ, να έχουν προχωρημένη ηπατική νόσο, να έχουν συννοσηρότητες, ψυχιατρικά νοσήματα και να βρίσκονται σε θεραπεία υποκατάστασης. Για να ξεπεραστούν όλα αυτά τα εμπόδια, οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη σύνδεση των ΧΕΝ με υπηρεσίες κοινωνικής υποστήριξης και φυσικά βοήθεια και υποστήριξη με την προσφορά προ – θεραπευτικής ενημέρωσης και παροχή συμβουλών σχετικά με την επίδραση της χρήσης του αλκοόλ, της κάνναβης, του καπνού και της ΧΕΝ στη ζωή τους. Αναφορικά με τη θεραπεία των ενεργών ΧΕΝ, μπορούν να επιτευχθούν αποδεκτά αποτελέσματα θεραπείας, με ένα χαμηλό ποσοστό επαναμόλυνσης, ενώ έχουν ικανοποιητικό ποσοστό συμμόρφωσης στη θεραπεία.

Υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά αναφορικά με τους λόγους που δεν επιτεύχθηκε μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) μετά από θεραπεία σε σχήματα με Peg-IFNa/RBV, με τον κυριότερο λόγο στους ΧΕΝ να αποτελεί η πρόωρη διακοπή λόγω παρενεργειών ή η μη ολοκλήρωση της παρακολούθησης ενώ στους μη ΧΕΝ ολοκληρώνουν το σχήμα ενώ στους ΧΕΝ έχουμε σημαντικά υψηλότερα ποσοστά να διακόπτουν πρόωρα τη θεραπεία ή να διακόπτουν λόγω ($p=0,032$). Για την επίτευξη SVR θα πρέπει να αξιολογούνται ιολογικά, και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών πριν την έναρξη της θεραπείας τα οποία βοηθούν στην επιλογή ασθενών για θεραπεία με P/R που θα έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες για SVR και μικρή πιθανότητα για μείωση των χορηγούμενων δόσεων ή διακοπή της θεραπείας (επηρεάζουν δυσμενώς την έκβαση SVR) (Foster et al., 2016).

Όσον αφορά την επίτευξη παρατεινόμενης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) ασθενών με ΧΗC ανά γονότυπο που έλαβαν θεραπεία με Peg-IFNa/RBV, παρατηρούνται στο σύνολο των ασθενών υψηλότερα ποσοστά παρατεινόμενης ιολογικής ανταπόκρισης στο γονότυπο 2 και 3, ενώ τα ποσοστά SVR ασθενών γονοτύπου 1 και 4 είναι περίπου στο 50%, με 54,3%

στο γονότυπο 4 και 47,25% στο γονότυπο 1. Στους μη XEN διατηρούνται τα υψηλά ποσοστά SVR στο γονότυπο 2 και 3. Επίσης, διατηρούνται τα σταθερά ποσοστά του 54% στο γονότυπο 4, ενώ παρατηρούνται πολύ χαμηλά ποσοστά SVR (περίπου στο 1/3 των ασθενών) στο γονότυπο 1. Αντιθέτως, πολύ υψηλότερα ποσοστά παρατεινόμενης ιολογικής ανταπόκρισης παρατηρούνται στους ασθενείς γονοτύπου 1 που είναι στην ομάδα XEN (περίπου διπλάσια ποσοστά από την ομάδα των μη XEN).

Επίσης, στο σύνολο των ασθενών που πέτυχαν παρατεινόμενη ιολογική ανταπόκριση (SVR) γονοτύπου 1 σε σχήματα Peg-IFN α /RBV, 59,5% των ασθενών είχε γονότυπο 1a και 40,5% είχε γονότυπο 1b.

Στην μονοπαραγοντική ανάλυση με βάση την επίτευξη ή όχι SVR, φαίνεται ότι η επίτευξη μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης σχετίζεται με τη νεαρότερη ηλικία των ασθενών ($p < 0,001$), με τον χαμηλότερο δείκτη μάζας σώματος ($p = 0,004$), με την απουσία κίρρωσης ήπατος ($p < 0,001$), με την παρουσία χαμηλού ιικού φορτίου έναρξης ($p = 0,006$) και με το ιστορικό χρήσης ενδοφλέβιων τοξικών ουσιών ($p = 0,012$). Επίσης, σε ότι αφορά τον υπότυπο του γονοτύπου 1a φαίνεται από τη μονοπαραγοντική ανάλυση ότι ασθενείς γονοτύπου 1a έχουν καλύτερα ποσοστά μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης σε σχέση με τους ασθενείς γονοτύπου 1b ($p = 0,003$). Επιβεβαιώνεται και από την παρούσα μελέτη ότι οι ασθενείς με τον γονότυπο CC του νουκλεοτιδικού πολυμορφισμού του γονιδιώματος της Ιντερλευκίνης IL28B έχουν καλύτερη ιολογική ανταπόκριση σε σχέση με τους άλλους γονοτύπους (CT, TT). Ο νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός του γονιδιώματος της ιντερλευκίνης 28B, αναφέρεται ότι συνδέεται στενά με την αποτελεσματική κάθαρση από τον HCV που προκαλείται από θεραπεία με PegIFN/RBV, πρωταρχικά ανάμεσα σε άτομα που έχουν μολυνθεί με τον γονότυπο 1 (συγκριτικά με τους γονοτύπους 2 και 3) (Thomas et al., 2009; Fellay et al., 2009; Suppiah et al., 2009; Tanaka et al., 2009; Tillmann et al., 2010; Thompson et al., 2010; Rauch et al., 2010).

Από την ανασκόπηση άλλων μελετών, εκτός από τις ανοσολογικές απαντήσεις και άλλοι παράγοντες έχουν συσχετιστεί με την ιογενή κάθαρση που επιτυγχάνεται με θεραπεία. Τα υψηλότερα ποσοστά ιογενούς κάθαρσης (SVR) έχουν αναφερθεί σε γυναίκες συγκριτικά με τους άντρες (Derbala et al., 2012), εύρημα που δε συμφωνεί με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης.

Ωστόσο, σύμφωνα με άλλες μελέτες άλλοι παράγοντες όπως η ηλικία, η φυλή ή η οδό μετάδοσης δε σχετίστηκαν σημαντικά με την ιική κάθαρση (Asselah et al., 2010), εύρημα που δε συμφωνεί με τα ευρήματα της παρούσας διατριβής. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω στις κατευθυντήριες οδηγίες (Παπαθεοδωρίδης και συν., 2013; EASL, 2015; Παπαθεοδωρίδης και συν., 2016) αναλυτικά και ανά γονότυπο, ταχεία ιολογική ανταπόκριση εμφάνισαν οι ασθενείς γονοτύπων 1 και 3 με χαμηλό ιικό φορτίο, που επιβεβαιώνει εν μέρει και το εύρημα της παρούσας μελέτης. Όπως αναφέρθηκε ήδη, οι ασθενείς με απουσία κίρρωσης, χαμηλό ιικό φορτίο, επιτυγχάνουν πιο υψηλά ποσοστά RVR και SVR, και επομένως και EOT σε σχήματα βασισμένα σε P/R (Παπαθεοδωρίδης και συν., 2013; EASL, 2015; Παπαθεοδωρίδης και συν., 2016).

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με το εύρημα άλλης μελέτης, όπου προγνωστικοί παράγοντες για την μακροχρόνια επιτυχημένη ιολογική ανταπόκριση (SVR) με το διπλό σχήμα της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης/ριμπαβιρίνης (PegIFN/RBV) σε ασθενείς με ΧΗC που έχουν μολυνθεί με τον γονότυπο 1 περιλαμβάνουν: την ταχεία ιολογική ανταπόκριση (RVR, Rapid Virological Response, μη ανιχνεύσιμο HCV RNA την 4^η βδομάδα θεραπείας), χαμηλό ιικό φορτίο πριν την έναρξη θεραπείας, μη μαύρη φυλή, και απουσία σοβαρής ίνωσης ή αντίστασης στην ινσουλίνη (McHutchison et al., 2009). Άλλη μελέτη αναφορικά με ιολογικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ΧΕΝ καταλήγει ότι προγνωστικοί παράγοντες που σχετίζονται με επίτευξη υψηλών ποσοστών SVR (100% γονότυπο 3 και 86% σε γονότυπο 1) σε θεραπεία βασισμένη σε ιντερφερόνη σε πρώην ΧΕΝ με ΧΗC ήταν η νεαρή ηλικία, η απουσία σοβαρής ίνωσης, μικρή διάρκεια μόλυνσης, γονότυπος 3, η συμμόρφωση στην αγωγή και να είναι πρωτοθεραπευόμενος ο ασθενής (Gazdik et al., 2009). Επιπρόσθετα, αξίζει να αναφερθεί ότι σύμφωνα με ευρήματα των μελετών των Melin et al, 2010, των Grebely et al., 2007 και των Belfiori et al., 2009, οι ενεργοί ΧΕΝ που παρακολουθούνται σε προγράμματα υποκατάστασης ουσιών (μεθαδόνης ή βουπρενορφίνης) επιτυγχάνουν ποσοστά SVR σε θεραπεία με P/R, συγκρίσιμα με αυτά των μη ΧΕΝ.

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση της παρούσας έρευνας φαίνεται ότι μόνο η απουσία κίρρωσης ήπατος ($p=0,014$) και ο υπότυπος 1a του γονοτύπου 1

στους ασθενείς γονοτύπου 1 ($p=0,055$), αποτελούσαν ανεξάρτητους παράγοντες συσχετιζόμενους με την παρατενόμενη ιολογική ανταπόκριση.

Είναι εμφανές ότι η θεραπεία συνδυασμού P/R δεν ενδείκνυται για κίρρωτικούς ασθενείς καθώς και για ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας με λοίμωξη με το γονότυπο 1b όπου τα ποσοστά SVR είναι απογοητευτικά. Ωστόσο καλά επιλεγμένοι ασθενείς γονοτύπου 2 ή 3 καθώς και XEN γονοτύπου 1a με ικανοποιητικά χαρακτηριστικά (απουσία κίρρωσης, νεαρή ηλικία, χαμηλός ΔΜΣ) θα μπορούσαν δυνητικά να ωφεληθούν από το θεραπευτικό αυτό σχήμα.

Αυτά λαμβάνοντας επιπρόσθετα υπόψιν ότι ο γονότυπος 1a εμφανίζει σχετικά συχνά αντίσταση στα νέα αντιϊικά σχήματα όπως και ο γονότυπος 3 ιδιαίτερα σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι XEN είναι τυπικά νεότεροι, οι νέοι XEN έχουν μολυνθεί με το γονότυπο 3 και έχουν ήπια ηπατική νόσο σε σύγκριση με τους μη – XEN, χαρακτηριστικά τα οποία συνδέονται με καλύτερη ανταπόκριση και αποτελεσματικότητα στη θεραπεία.

Επομένως, εντοπίζοντας μια ειδική πληθυσμιακή ομάδα, αυτή των XEN, που μπορεί να ανταποκριθεί καλύτερα ή εξίσου καλά στα παλιά θεραπευτικά σχήματα με Peg-IFNa και RBV (με ποσοστά $SVR>80\%$), εφαρμόζουμε αυτά, δεδομένου ότι α) υπάρχει περιορισμός στην έγκριση των νέων αντιϊικών φαρμάκων από τον ΕΟΠΥΥ εξαιτίας του υψηλού κόστους, β) οι γονότυποι των XEN (3 και 1a) δεν έχουν εξίσου καλές πιθανότητες SVR στα νέα αντιϊικά σχήματα συγκριτικά με άλλους γονοτύπους και γ) τα νέα φάρμακα εγκρίνονται κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση, εάν είναι πρωτοθεραπευόμενοι, ή έστω με σοβαρή ίνωση, εάν έχουν αποτύχει σε σχήμα με Peg-IFNa και RBV στο παρελθόν. Μελλοντικά αναμένεται να κυκλοφορήσουν και άλλα φάρμακα, που πρόκειται να αντιμετωπίσουν και τα λίγα προβλήματα αποτελεσματικότητας που υπάρχουν με τις σημερινές θεραπευτικές επιλογές (Παπαθεοδωρίδης, Γερμανίδης & Νταλέκος, 2014; EASL, 2015).

Συμπερασματικά, ο γονότυπος 3 επικρατεί συντριπτικά στους XEN που αναφέρουν έναρξη χρήσης μετά το 1990 ενώ στους υπόλοιπους XEN ανευρίσκονται σε αντίστοιχα ποσοστά οι γονότυποι 1, 3 και 4 με τον υπότυπο

1a να απαντάται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 80% του γονοτύπου 1 σε αυτούς.

Τα κλινικά, σωματομετρικά και ιολογικά χαρακτηριστικά των ΧΕΝ επιτρέπουν ικανοποιητικά ποσοστά παρατεινόμενης ιολογικής ανταπόκρισης με την κλασική αγωγή συνδυασμού P/R υπό την προϋπόθεση της απουσίας αντενδείξεων και της καλής επιλογής μιας υποομάδας αυτών που δύναται να συμμορφωθούν με την αγωγή και να την ολοκληρώσουν.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11^ο: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Η διεξαγωγή της παρούσας διατριβής σκοπό είχε την προσέγγιση α) των δημογραφικών – σωματομετρικών, επιδημιολογικών, εργαστηριακών και ιολογικών χαρακτηριστικών ασθενών ΧΕΝ με χρόνια ηπατίτιδα C και β) της αποτελεσματικότητας της θεραπείας αυτών με την παλιά κλασσική θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη, λόγω των περιορισμένων ερευνητικών στοιχείων στην Ελλάδα.

Τα συμπεράσματα της παρούσας διατριβής συνοψίζονται στα εξής:

α. Ο τρόπος μετάδοσης της λοίμωξης καθώς και η περίοδος έναρξης χρήσεως μεταξύ των χρηστών τοξικών ουσιών φαίνεται να καθορίζουν την γονοτυπική κατανομή του ιού της ηπατίτιδας C καθώς και τους επικρατείς υποτύπους.

β. Επιβεβαιώνεται η αύξηση των λοιμώξεων γονοτύπου 3 συνεπεία χρήσης τοξικών ουσιών (σε ΧΕΝ που έκαναν έναρξη χρήσης <1990) και η μείωση των λοιμώξεων γονοτύπου 1.

γ. Η μείωση των λοιμώξεων γονοτύπου 1 φαίνεται να οφείλεται ως επί το πλείστον στη μείωση λοιμώξεων γονοτύπου 1b που παρατηρούνται κυρίως σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και μη – ΧΕΝ και λιγότερο στις λοιμώξεις γονοτύπου 1a.

δ. Λοιμώξεις γονοτύπου 1a και 4 παρατηρούνται κυρίως σε μεγαλύτερης ηλικίας ΧΕΝ που έκαναν έναρξη χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών πριν το 1990, ενώ ο γονότυπος 3 είναι υπεύθυνος για την πλειοψηφία των ΗCV λοιμώξεων μεταξύ ΧΕΝ που όμως ανέφεραν έναρξη χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών μετά το 1990.

ε. Οι ασθενείς γονοτύπου 1a είναι κυρίως νέοι άνδρες, Έλληνες και ΧΕΝ, σε αντίθεση με τους ασθενείς γονοτύπου 1b που εκπροσωπούνται κυρίως από μεγαλύτερης ηλικίας γυναίκες και μη – ΧΕΝ.

στ. Θεραπεία με Peg – IFNa/RBV εφαρμόζεται σε ποσοστό μικρότερο του 40% των ασθενών με ΧΗC για ποικίλλους και διαφορετικούς λόγους.

ζ. Σε καλά επιλεγμένους ασθενείς η αποτελεσματικότητά της είναι ικανοποιητική στους μη κίρρωτικούς ασθενείς γονοτύπου 2 (>90%) και γονοτύπου 3 (80%).

η. Καλά επιλεγμένοι μη κίρρωτικοί ΧΕΝ με λοίμωξη γονοτύπου 1 (G1a ως επί το πλείστον) δύναται να ανταποκριθούν σε σχετικά ικανοποιητικά ποσοστά (64%) σε αντίθεση με ασθενείς μη ΧΕΝ που τα ποσοστά ανταπόκρισης είναι εξαιρετικά χαμηλά (33,4%).

θ. Μόνο η απουσία κίρρωσης σχετίζεται ισχυρά με την επίτευξη μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης στο σύνολο των ασθενών και επιπρόσθετα ο υπότυπος 1a σε σχέση με τον 1b στους ασθενείς γονοτύπου 1 (πολυπαραγοντική ανάλυση), χαρακτηριστικά που παρουσιάζουν οι ασθενείς ΧΕΝ.

Συμπερασματικά, δημογραφικά – σωματομετρικά, επιδημιολογικά και ιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών πριν την έναρξη της θεραπείας βοηθούν στην επιλογή ασθενών για θεραπεία με P/R που θα έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες για SVR και μικρή πιθανότητα για μείωση των χορηγούμενων δόσεων ή διακοπή της θεραπείας (επηρεάζουν δυσμενώς την έκβαση SVR) (Foster et al., 2016).

Αξίζει να αναφερθεί ότι στην παρούσα μελέτη οι ΧΕΝ που τέθηκαν υπό θεραπευτική αγωγή δεν βρίσκονταν όλοι σε προγράμματα μείωσης της βλάβης, γεγονός που μειώνει τη συμμόρφωση και στην ολοκλήρωση της αγωγής όπως αναφέρθηκε και σε άλλες μελέτες.

Στην παρούσα μελέτη εντοπίστηκε μια ειδική πληθυσμιακή ομάδα με συγκεκριμένα ιολογικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, αυτή των ΧΕΝ, με γονότυπο 1a και 3, μη κίρρωτικοί, μικροί σε ηλικία, με χαμηλό ιικό φορτίο που ανταποκρίνονται με υψηλά ποσοστά μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης στο κλασικό σχήμα με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη, χωρίς να χρειάζεται να χρησιμοποιηθούν νέες υψηλού κόστους αντιικές θεραπείες που πολλές δεν έχουν και ικανοποιητικά θεραπευτικά αποτελέσματα.

Ένα σημαντικό ποσοστό αδιάγνωστων περιστατικών είναι προφανώς ένα σημαντικό εμπόδιο στο να εφαρμοστούν στρατηγικές για την καταπολέμηση των μελλοντικών επιπτώσεων για την υγεία από τη λοίμωξη του HCV. Μια χρήσιμη στρατηγική θα αποτελέσει η εξέταση όλων των ασθενών με ιστορικό έκθεσης μέσω των παραδοσιακών οδών μόλυνσης από τον ιό HCV. Για το σκοπό αυτό είναι αναγκαία μια ακριβέστερη ανάλυση της κατανομής των γονότυπων HCV και της κυκλοφορίας τους στην Ελλάδα, που αποτέλεσε και αντικείμενο μελέτης της παρούσας διατριβής, της οποίας η έλλειψη

δεδομένων είναι ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα στην αντιμετώπιση της λοίμωξης.

Οι προτάσεις που μπορούν να γίνουν μετά την εκπόνηση της παρούσας διατριβής συνοψίζονται στα:

1. Λόγω της αυξανόμενης επίπτωσης της λοίμωξης από HCV ανάμεσα στους «νέους ΧΕΝ», πρέπει οι παρεμβάσεις για την πρόληψη των λοιμωδών νοσημάτων να εστιάζουν στην ειδική αυτή πληθυσμιακή ομάδα.
2. Είναι επιτακτική η ανάγκη για πιο συστηματική θεραπεία της HCV λοίμωξης στους ΧΕΝ, που αποτελούν και το ρεζερβουάρ μετάδοσης της HCV λοίμωξης σε νέους χρήστες, ιδιαίτερα λόγω της απουσίας προφύλαξης (treatment as prevention).
3. Τα προγράμματα/στρατηγικές πρόληψης πρέπει να έχουν ευρεία κάλυψη τόσο των νέων ΧΕΝ όσο και των παλιών ΧΕΝ, παρά τον αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης της HCV λοίμωξης μεταξύ των νέων ΧΕΝ (Jacka et al., 2016). Τα προγράμματα υποκατάστασης με θεραπεία με οπιοειδή και τα προγράμματα μείωσης της βλάβης με την διανομή συριγγών αποτελούν τα πιο αποτελεσματικά μέτρα πρόληψης μεταδοτικών ασθενειών ανάμεσα στους ΧΕΝ. Δυστυχώς δεδομένα από το EMCDDA και το ECDC το 2011 αναφέρουν ότι η Ελλάδα είναι ανάμεσα στις χώρες που χρησιμοποιούν ελάχιστα τις παραπάνω στρατηγικές πρόληψης (Wiessing et al., 2011). Ειδικότερα, η Ελλάδα κατέχει τη 13^η θέση από τη λίστα των 18 ευρωπαϊκών χωρών αναφορικά με την εφαρμογή προγραμμάτων υποκατάστασης με οπιοεοδή και την 9^η θέση από τη λίστα των 12 ευρωπαϊκών χωρών για την εφαρμογή προγραμμάτων μείωσης της βλάβης.
4. Πρέπει να οργανωθούν κεντρικά και να εφαρμοστούν στρατηγικές πολιτικής υγείας που θα εντοπίζουν και θα θεραπεύουν τις ήδη υπάρχουσες λοιμώξεις αλλά και θα προλαμβάνουν την επίπτωση νέων μολύνσεων (Martin et al., 2013; Wedemeyer et al., 2014).
5. Η συστηματική ενημέρωση και επανεξέταση της επιδημιολογίας του HCV στην Ελλάδα, θα προωθήσει την ανάπτυξη ειδικών προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου, προγραμμάτων επιτήρησης και πιθανών στρατηγικών για την εξάλειψη της HCV λοίμωξης, εκμεταλλευόμενοι την χρηστική αξία της παλιάς θεραπείας βασισμένη σε σχήματα με ιντερφερόνη.

6. Η εφαρμογή της θεραπείας με P/R σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες, όπως αυτή των ΧΕΝ που ανταποκρίνονται με υψηλά ποσοστά ιολογικής ανταπόκρισης σε αυτήν λόγω ιδιαίτερων ιολογικών και επιδημιολογικών χαρακτηριστικών, υπό την προϋπόθεση απουσίας αντενδείξεων και της καλής επιλογής μιας υποομάδας αυτών που δύναται να συμμορφωθούν με την αγωγή και να την ολοκληρώσουν, δεδομένης και της περιορισμένης έγκρισης των νέων αντιικών φαρμάκων από τον ΕΟΠΥΥ εξαιτίας του υψηλού κόστους και αυστηρών κριτηρίων παροχής τους.

7. Η θεραπεία με P/R πρέπει να αποτελεί τη θεραπεία επιλογής όχι μόνο σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες όπως αυτή των ΧΕΝ που μελέτησε η παρούσα διατριβή, αλλά και τη θεραπεία σε χώρες με έλλειψη πολιτικών υγείας και οικονομικής δυσπραγίας, όπως οι αναπτυσσόμενες χώρες, όπου οι νέες πανγονοτυπικές θεραπείες δε θα μπορούν να είναι άμεσα διαθέσιμες.

Κατά την περίοδο 2013-2030, η επίπτωση της κίρρωσης, του ΗΚΚ στο γενικό πληθυσμό και ο ρυθμός νοσηρότητας που σχετίζεται με την ηπατική νόσο θα αυξηθεί στην Ευρώπη κατά 80%, 75% και 65% αντίστοιχα.

Το 2016, η 69η Παγκόσμια Συνέλευση Υγείας ενέκρινε παγκόσμια στρατηγική για τον τομέα της υγείας για την εξάλειψη της ηπατίτιδας C μέχρι το 2030, ενώ ο ΠΟΥ εισήγαγε παγκόσμιους στόχους για τη φροντίδα και τη διαχείριση του ΗCV συμπεριλαμβανομένων (Assembly, 2016): «Μείωση κατά 90% των νέων περιπτώσεων χρόνιας ηπατίτιδας C, 65% μείωση των θανάτων από ηπατίτιδα C, και θεραπεία του 80% των ασθενών που μπορούν να πάρουν θεραπεία για την ΧΗC». Για να επιτευχθούν αυτοί οι στόχοι, οι χώρες πρέπει να αναπτύξουν εθνικές πολιτικές βασισμένες σε σύγχρονα και αξιόπιστα επιδημιολογικά στοιχεία (WHO, 2015; Sarashat et al., 2015; Ministry of Health and Population, 2015), χρησιμοποιώντας την γονοτυπική κατανομή, τον εντοπισμό των νέων και των παλαιότερων λοιμώξεων, την πρόληψη νέων λοιμώξεων, την κλασσική θεραπεία σε σχήματα βασισμένα σε ιντερφερόνη σε ασθενείς που ενδείκνυται να την πάρουν αλλά και τα νέα αντιϊικά φάρμακα. Σε ειδικούς πληθυσμούς όπως οι ΧΕΝ επιβάλλεται η εφαρμογή προγραμμάτων μείωσης της βλάβης και η εφαρμογή θεραπευτικών επιλογών για την ΗCV λοίμωξη με ταυτόχρονη παρακολούθηση από προγράμματα κοινοτήτων για ΧΕΝ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΤΙΤΛΟΣ:

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ – ΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΧΡΗΣΤΕΣ ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ
ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΕΥΤΥΧΙΑΣ ΕΥΑΓΓΕΛΙΔΟΥ Π.Ε., MSc

Εισαγωγή: Ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης υπολογίζεται σε >185 εκατομμύρια παγκοσμίως, ενώ οι μη διαγνωσμένες λοιμώξεις μπορεί να τον αυξήσουν κατά 20-30%.

Σκοπός: Η καταγραφή και η εκτίμηση α) των χαρακτηριστικών των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (ΧΗC) και β) της παρατεινόμενης ιολογικής ανταπόκρισης (ΠΙΑ), τουλάχιστον 24 εβδομάδες μετά το τέλος αγωγής, σε σχήματα Peg - IFNa/RBV ασθενών με ΧΗC, για το χρονικό διάστημα Σεπτέμβριος 2010 – Οκτώβριος 2016, σε ένα κέντρο αναφοράς για την ηπατίτιδα C ενός δημόσιου νοσοκομείου στο νομό Αττικής .

Υλικό και μέθοδος: Πρόκειται για μια μη παρεμβατική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C (ΧΕΝ ή μη), με ή χωρίς συν-λοίμωξη HIV, με ή χωρίς ιστορικό προηγούμενης αντιικής θεραπείας.

Το δείγμα αποτέλεσαν 660 ασθενείς (συνεχόμενοι ασθενείς) με anti-HCV θετικό/647 HCV-RNA θετικοί χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών – ΧΕΝ ή μη ΧΕΝ (μετάδοση μέσω μετάγγισης αίματος ή παραγώγων αυτού, ή μέσω κρυψιγενούς οδού διασποράς), με ή χωρίς συλλοίμωξη HIV, με ή χωρίς ιστορικό προηγούμενης αντιικής θεραπείας και που είχαν τουλάχιστον 2 καταγεγραμμένες επισκέψεις και συμπλήρωση επιδημιολογικού δελτίου.

Η συλλογή των δεδομένων (επιδημιολογικά, σωματομετρικά, αιματολογικά - βιοχημικά, ιολογικά χαρακτηριστικά) για τους ασθενείς που είχαν ολοκληρώσει την συνδυασμένη αγωγή πραγματοποιήθηκε αναδρομικά, για τα έτη 2000 - 2010.

Η συλλογή των δεδομένων των ασθενών που εντάχθηκαν στην μελέτη και ξεκίνησαν ή όχι αγωγή πραγματοποιήθηκε προοπτικά, για τα έτη 2010 - 2016.

Αποτελέσματα: 660 anti-HCV(+)/ 647 HCV-RNA(+) ασθενείς διαχωρίστηκαν σε δυο ομάδες με κριτήριο την χρήση ή μη τοξικών ουσιών (ομάδα A: 346 χρήστες, 67,9% άνδρες, μέση ηλικία 37,5 ετών, μέσο BMI 24,2, μέσο HCV-RNA 286.000 IU/ml και ομάδα B: 301 μη-χρήστες, 46,2% άνδρες, μέση ηλικία 48,3 ετών, μέσο BMI 25,2, μέσο HCV-RNA 403.700 IU/ml). Οι χρήστες τοξικών ουσιών υποκατηγοριοποιήθηκαν σε 2 υπο-ομάδες με βάση την αναφερόμενη χρονολογία έναρξης χρήσεως, πριν (υποομάδα A1, 108/33,5%) ή μετά (υποομάδα A2, 238/66,5%) το 1990. Θεραπεία Peg - IFNa/RBV έλαβαν 136 χρήστες τοξικών ουσιών (39,3% των χρηστών) και 115 (38,2%) ασθενείς της ομάδας B.

Από το σύνολο του δείγματος, 95 ασθενείς (14,4%) είχαν κίρρωση ήπατος. Ο γονότυπος 3 ήταν ο επικρατέστερος στην ομάδα A των χρηστών (58,3%) ακολουθούμενος από τον 1 (27,1%) και τον 4 (13,8%) ενώ ο γονότυπος 1 κυριαρχούσε στην ομάδα B (53,2%) ακολουθούμενος από τον 4 (19,7%) και τον 3 (17%). Η συντριπτική πλειονότητα των λοιμώξεων γονοτύπου 1 μεταξύ των χρηστών (81,8%) ήταν υποτύπου 1a ενώ ο υπότυπος 1b παρατηρήθηκε στην πλειονότητα των λοιμώξεων γονοτύπου 1 (83,9%) στους λοιπούς ασθενείς ($p<0,001$). Σημαντική είναι η επισήμανση ότι μεταξύ των χρηστών το 80% των λοιμώξεων γονοτύπου-3 παρατηρήθηκε στην υποομάδα A2, το 69% αυτών γονοτύπου-4 στην υποομάδα A1 ενώ τα ποσοστά λοιμώξεων γονοτύπου-1 ήταν συγκρίσιμα και στις δυο υποομάδες (41,7% και 58,3%).

ΠΙΑ παρατηρήθηκε στο 63,4% (23/36) και 36,4% (20/55) των ασθενών γονοτύπου 1 των ομάδων A και B αντίστοιχα ($p<0,001$), στο 54,3% (19/35) των ασθενών γονοτύπου 4 και στο 80,6% (79/98) του συνόλου των ασθενών γονοτύπου 3. Στην πολυμεταβλητή ανάλυση μόνο η απουσία κίρρωσης ($OR=9,442$, $p=0,014$) σχετίζονταν ισχυρά με την επίτευξη ΠΙΑ στο σύνολο των ασθενών και επιπρόσθετα ο υπότυπος 1a σε σχέση με τον 1b ($OR=3,309$, $p=0,055$) στους ασθενείς γονοτύπου 1.

Συμπεράσματα: Ο τρόπος μετάδοσης της λοίμωξης καθώς και η περίοδος έναρξης χρήσεως μεταξύ των χρηστών τοξικών ουσιών φαίνεται να καθορίζουν την γονοτυπική κατανομή του ιού της ηπατίτιδας C καθώς και τους επικρατείς υποτύπους. Ο γονότυπος 1 (ειδικά ο υπότυπος 1b) αντιπροσωπεύει τον κυρίαρχο γονότυπο ανάμεσα στους μη –XEN και ο γονότυπος 3 τον κυρίαρχο γονότυπο ανάμεσα στους XEN στην Ελλάδα. Οι HCV λοιμώξεις από γονότυπο 1 (κυρίως υπότυπος 1 a) και 4 παρατηρήθηκαν σχεδόν αποκλειστικά σε XEN που ανέφεραν έναρξη χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών μετά το 1990, ενώ ο γονότυπος 3 είναι υπεύθυνος για την πλειοψηφία των HCV λοιμώξεων μεταξύ XEN που όμως ανέφεραν έναρξη χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών μετά το 1990.

Παρότι θεραπεία PEG/RIBA εφαρμόζεται σε ποσοστό μικρότερο του 40% των ασθενών με ΧΗC η αποτελεσματικότητά της είναι ικανοποιητική στους μη-κίρρωτικούς ασθενείς γονοτύπου 3 (80%) καθώς και στους μη-κίρρωτικούς ασθενείς υποτύπου 1a (63,4%).

ABSTRACT

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS
FACULTY OF NURSING

TITLE:
EPIDEMIOLOGICAL AND VIROLOGICAL CHARACTERISTICS AND
TREATMENT EFFECTIVENESS AMONG PEOPLE WHO INJECT DRUGS
(PWID) WITH CHRONIC HEPATITIS C.

PhD THESIS
EFTYCHIA EVANGELIDOU R.N., MSc

Introduction: The prevalence of HCV infection is estimated at > 185 million worldwide, and undiagnosed infections can increase this prevalence by 20-30%.

Aim: To evaluate a) HCV genotype distribution in chronic HCV-infected patients and b) the sustained virological response (SVR), at least 24 weeks after the end of treatment of chronic HCV – infected patients treated with Peginterferon/Ribavirin, presenting in a referral center for viral hepatitis of a public hospital in Athens, Greece within the last 6 years, September 2010-October 2016.

Method: This is a non-intervention observational study in patients with chronic hepatitis C (PWID – people who inject drugs or not PWID), with or without HIV coinfection, with or without a history of previous antiviral therapy. The sample consisted of 660 patients (consecutive patients) with anti-HCV positive / 647 HCV-RNA positive intravenous drug users - IDUs or non-IDUs (transmission via blood transfusion or blood products, or via a cyprescriptional pathway), with or without co-infection of HIV, with or without

a history of previous antiviral treatment and who had at least 2 recorded visits and completing an epidemiological report.

The collection of data (epidemiological, somatometric, haematological - biochemical, virological characteristics) for patients who completed the treatment was performed retrospectively, 2000-2010.

The collection of data for patients who were included in the study and whether or not have followed the treatment was prospective, 2010-2016.

Results: 660 anti-HCV(+)/ 647 HCV-RNA(+) (647 patients with chronic HCV infection) (group A: 346 PWID, 67.9% males, mean age 37.5 years, mean BMI 24.2, mean HCV-RNA 286.000 IU/ml and group B: 301 non-PWID, 46.2% males, mean age 48.3 years, mean BMI 25.2, mean HCV-RNA 403.700 IU/ml) were evaluated for HCV genotype. Among PWID, 108 (33.5%) reported intravenous drug use beginning before 1990 (subgroup A1) and the rest 238 (66.5%) of them after 1990 (subgroup A2). 136 PWID (39.6% of PWID) and 115 non – PWID (38.2%) are treated with Peginterferon/Ribavirin.

From the sample, 98 patients (14.8%) had liver cirrhosis. Genotype 3 was dominant among group A patients (58.3%) followed by genotype 1 (27.1%) and genotype 4 (13.8%) whereas genotype 1 was dominant among group B patients (53.2%) followed by genotype 4 (19.7%) and genotype 3 (17%). The vast majority of genotype 1 infection among PWID (81.8%) presented the subtype 1a whereas subtype 1b was observed in the majority of genotype 1 infections among non-PWID (83.9%, $p < 0.001$). It is important to note that 80% of genotype 3 infections among PWID observed in the subgroup A2 whereas 69% of genotype 4 infections among PWID observed in the subgroup A1. Genotype 1 infections among PWID were almost equally distributed in the subgroup A1 (41.7%) as well as in the subgroup A2 (58.3%). Sustained Virological Response (SVR) was observed in 63.4% (23/36) and 36.4% (20/55) of genotype 1 patients in groups A and B respectively ($p < 0.001$), 54.3% (19/35) of genotype 4 patients and 80.6% (79/98) of genotype 3 patients. In the multivariable analysis, only the absence of cirrhosis (OR = 9.442, $p = 0.014$) was strongly related to the achievement of SVR in all patients and in addition the subtype 1a relative to 1b (OR = 3.309, $p = 0.055$) in genotype 1 patients.

Conclusions: The genotype distribution and the dominant subtypes among PWID were determined by the route of transmission of the infection and the period of intravenous drug use beginning among PWID.

Genotype 1 (especially subtype 1b) represent the dominant genotype among non-PWID and genotype 3 the dominant one among PWID in Greece. Genotype 1 (mainly subtype 1a) and genotype 4 infections observed almost exclusively in PWID who reported intravenous drug use beginning before 1990 whereas genotype 3 is responsible for the vast majority of infections among PWID who reported drug use beginning after 1990.

Although PEG / RIBA therapy is used in less than 40% of patients with chronic Hepatitis C, its efficacy is satisfactory in non-cirrhotic genotype 3 patients (80%) and in non-cirrhotic subtype 1a patients (63.4%).

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

BMI: Body Mass Index

DDA: Direct Acting Antiviral

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control

EMCDDA: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction

EOT-VR: Ιολογική ανταπόκριση τέλους θεραπείας (End-Of-Therapy Virological Response)

EVR: πρώιμη ιολογική ανταπόκριση (Early Virological Response)

G: genotype ή γονότυπος

HBV: Hepatitis B Virus , Ιός ηπατίτιδας B

HCV: Hepatitis C Virus, Ιός ηπατίτιδας C

HDV: Hepatitis D Virus, Ιός ηπατίτιδας D

HIV: Human Immunodeficiency Virus, ιός επίκτητης ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου

ICD -10: International Classification of Diseases, Διεθνής Στατιστική Ταξινόμηση των Νόσων και των Σχετικών Προβλημάτων Υγείας

IFNα: ιντερφερόνη-άλφα

IVDUs: Intravenous Drug Users

INHSU: International Network on Hepatitis in Substance Users

MSM: Men Sex to Men

NR: μηδενική ανταπόκριση (Null Response)

PCR: αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης

Peg-IFNα: Pegylated Interferon 2a or 2b, πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη-άλφα

P/R: Pegylated Interferon 2a or 2b, πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη-άλφα /

Ribavirine, ριμπαβιρίνη

PR: μερική ανταπόκριση (Partial Response)

PWID: People Who Inject Drugs

RBV: Ribavirine, ριμπαβιρίνη

RVR: ταχεία ιολογική ανταπόκριση (Rapid Virological Response)

SVR: μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (Sustained Virological Response)

UNODC: United Nations Office on Drugs and Crime

WHO: World Health Organization

ΔΑΘ: Δείκτης Αίτησης Θεραπείας

ΔΕΜΑ: Δείκτης Επικράτησης Μολυσματικών Ασθενειών

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος

ΕΕ: Ευρωπαϊκή Ένωση

ΕΚΤΕΠΝ: Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης και Πληροφόρησης για τα Ναρκωτικά

ΗΚΚ: Ηπατοκυτταρικός Καρκίνος

ΗΠΑ: Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής

ΚΕΕΛΠΝΟ: Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων

ΚΕΘΕΑ: Κέντρο Θεραπείας Εξαρτημένων Ατόμων

ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

ΟΚΑΝΑ: Οργανισμός Κατά των Ναρκωτικών

ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΣΕΠ: Σώμα Έγκαιρης Προειδοποίησης

ΣΟΔΝ: Συντονιστικό Όργανο Δίωξης Ναρκωτικών

ΧΗC: Χρόνια Ηπατίτιδα C

ΧΕΝ: Χρήστες Ενδοφλέβιων Ναρκωτικών ή Χρήση Ενδοφλέβιων Ναρκωτικών

Αντι – HCV: αντίσωμα έναντι της Ηπατίτιδας C

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΔΙΕΘΝΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abdel-Aziz, F., Habib, M., Mohamed, M., Abdel-Hamid, M., Gamil, F., Madkour, S. et al. (2000). Hepatitis C virus (HCV) infection in a community in the Nile Delta: population description and HCV prevalence. *Hepatology*: 32: 111-115
- Abdulkarim, A., Zein, N., Germer, J., Kolbert, C., Kabbani, L., Krajnik, K., et al. (1998). Hepatitis C virus genotypes and hepatitis G virus in hemodialysis patients from Syria: identification of two novel hepatitis C virus subtypes. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*: 59:571–576
- Abenavoli, L., Masarone, M., Peta, V., Milic, N., Kobylak, N., Rouabhia, S. & Persico, M. (2014). Insulin resistance and liver steatosis in chronic hepatitis C infection genotype 3. *World Journal of Gastroenterology*: 20: 15233-15240
- Adams N., Lewis, J., McClure, M., Smith, D., Prescott, L., Simmonds, P. & Jarvis, L. (1998). Detection in chimpanzees of a novel flavivirus related to GB virus-C/hepatitis G virus. *Journal of General Virology*: 79(8):1871-1877
- Aitken, C., Lewis, J., Hocking, J., Bowden, D. & Hellard, M. (2009). Does Information about IDUs' Injecting Networks Predict Exposure to the Hepatitis C Virus?. *Hepatitis Monthly*: 9:17-23
- Alexopoulou, A. & Papatheodoridis, G. (2012). Current progress in the treatment of chronic hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology*: 18: 6060-6069
- Alter, H., Holland, P., Morrow, A., Purcell, R., Feinstone, S. & Moritsugu, Y. (1975). Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis. *The Lancet*: 306(7940): 838-841
- Alter, M., Coleman, P., Alexander, W., Kramer, E., Miller, J., Mandel, E., et al. (1989). Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and non-A, non-B hepatitis. *JAMA*: 262: 1201-1205
- Alter, M., Gerety, R., Smallwood, L., Sampliner, R., Tabor, E., Deinhardt, F., et al. (1982). Sporadic Non-A, Non-B Hepatitis: Frequency and Epidemiology in an Urban U.S. Population. *Journal of Infectious Diseases*: 145(6): 886-893
- Alter, M., Hutin, Y. & Armstrong, G. (2000). *Epidemiology of hepatitis C*. In: Liang T, Hoofnagle J, editors. Hepatitis C. San Diego: Academic Press: 169-183
- Alter, M., Kruszon-Moran, D., Nainan, O., McQuillan, G., Gao, F., Moyer, L., et al. (1999). The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *New England Journal of Medicine*: 341: 556-562
- Alter, M. (1997). Epidemiology of hepatitis C. *Journal of Hepatology*: 26:62S-65S

- Alter, M. (2002). Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology*: 36: S93-S98
- Alter, M. (2007). Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*: 13(17): 2436-2441
- Alter, M. (2011). HCV routes of transmission: what goes around comes around. *Seminars in Liver Disease*: 31:340-346
- Alter, M. Hepatitis C: fact versus fiction. In: Margolis HS., Alter MJ., Liang J., Dienstag J., editors. (2002). *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Atlanta: International Medical Press: 310-315
- Alter, M., Hadler, C., Judson, N., Mares, A., Alexander, J., Hu, Y. et al. (1990). Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*: 264(17):2231-2235
- American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) and Infectious Diseases Society of America. (2014). *Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C*. 2014. Available from: URL: <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>
- American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and Statistical manual of mental disorders*. N.York: APS
- Amin, J., Law, M., Bartlett, M., Kaldor, J. & Dore, G. (2006) Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study. *Lancet*: 368(9539): 938-945
- Amin, J., Law, M., Micallef, J., Jauncey, M., Van Beek, I., Kaldor, J. & Dore, G. (2007). Potential biases in estimates of hepatitis C RNA clearance in newly acquired hepatitis C infection among a cohort of injecting drug users. *Epidemiology and Infection*: 135(01):144-150
- Anagnostou, O., Manolakopoulos, S., Deutsch, M., Tiniakou, E., Giannaris, M., Papatheodoridis, G., et al. (2008). S1013 Drug Users with Chronic Hepatitis C who are adherent to antiviral treatment will finally benefit from therapy. *Gastroenterology Journal*: 134(4): A-775
- Andreu, V., Mas, A., Bruguera, M., Salmerón, J., Moreno, V., Nogué, S. & Rodés, J. (1998). Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity. *Journal of Hepatology*: 29(3): 394-397
- Andriotis, V., Tzilianos, M., Nasoula, E., Staveri, X. & Sagias, G. (2011). Epidemiological report of infection by HCV, HIV-1, HTLV1/2 in blood donor population. *MedChron Northwestern Greece*: 7
- Ansaldi, F., Bruzzone, B., Salmaso, S., Rota, M., Durando, P., Gasparini, R. & Icardi, G. (2005). Different seroprevalence and molecular epidemiology patterns of hepatitis C virus infection in Italy. *Journal of Medical Virology*: 76(3):327–332
- Ansaldi, F., Orsi, A., Sticchi, L., Bruzzone, B. & Icardi, G. (2014). C Hepatitis virus in the new era: perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. *World Journal of Gastroenterology*: 20:9633–52

- Antaki, N., Craxi, A., Kamal, S., Moucari, R., Van der Merwe, S., Haffar, S., et al. (2010). The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report. *Liver International*: 30(3): 342-355
- Armstrong, G., Alter, M., McQuillan, G. & Margolis, H. (2000). The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Journal of Hepatology*: 31: 777-782
- Armstrong, G., Wasley, A., Simard, E., McQuillan, G., Kuhnert, W. & Alter, M. (2006). The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Annals of Internal Medicine*: 144: 705-714
- Aspinall, E., Corson, S., Doyle, J., Grebely, J., Hutchinson, S., Dore, G., et al. (2013). Treatment of Hepatitis C Virus Infection Among People Who Are Actively Injecting Drugs: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases*: 57(Suppl 2): S80-S89
- Asselah, T., Essioux, L., Marcellin, P., Fried, M., Jensen, D., Germer, S., et al. (2010). A chromosome 19 SNP (RS12979860) predicts outcome (EVR/SVR) in HCV patients treated with interferon, independent of pegylation or ribavirin. *Journal of Hepatology*: 52:S456
- Asselah, T., Estrabaud, E., Bieche, I., Lapalus, M., De Muynck, S., Vidaud, M., et al. (2010). Hepatitis C: viral and host factors associated with non-response to pegylated interferon plus ribavirin. *Liver International*: 30(9): 1259-1269
- Assembly WHOS-NWH. (2016). Draft Global Health Sector Strategies Viral Hepatitis 2016–2021. http://www.who.int/hepatitis/strategy20162021/Draft_global_health_sector_strategy_viral_hepatitis_13nov.pdf (accessed Nov 29, 2016)
- Australian Government Department Of Health. (2008). National Hepatitis C Resource Manual 2nd Edition. Available from: URL: <http://www.health.gov.au/internet/publications/publishing.nsf/Content/phd-hepc-manual-toc~phd-hepc-manual-ch1~phd-hepc-manual-ch1-5>
- Backmund, M., Meyer, K. & Edlin, B.R. (2004). Infrequent reinfection after successful treatment for hepatitis C virus infection in injection drug users. *Clinical of Infectious Diseases*: 39: 1540-1543
- Bartenschlager, R., Frese, M. & Pietschmann, T. (2004). Novel insights into hepatitis C virus replication and persistence. *Advances in Virus Research*: 63:71-180
- Belfiori, B., Ciliegi, P., Chiodera, A., Bacosi, D., Tosti, A., Baldelli, F. & Francisci, D. (2009). Peginterferon plus ribavirin for chronic hepatitis C in opiate addicts on methadone/buprenorphine maintenance therapy. *Digestive and Liver Disease*: 41:303-307
- Beltrami, E., Kozak, A., Williams, I., Saekhou, A., Kalish, M., Nainan, O., et al. (2003). Transmission of HIV and hepatitis C virus from a nursing home patient to a health care worker. *American Journal Infection Control*: 31(3): 168-175

- Benova, L., Mohamoud, Y., Calvert, C. & Abu-Raddad, L. (2014). Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*: 59(6):765–773
- Bini, E., Currie, S. & Shen, H. (2006). National multicenter study of HIV testing and HIV seropositivity in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Clinical Gastroenterology*: 40:732-739
- Birnbaum, H., White, A., Schiller, M., Waldman, T., Cleveland, J. & Roland, C. (2011). Societal costs of prescription opioid abuse, dependence and misuse in the United States. *Pain Medicine*: 12(4): 657–667
- Blachier, M., Leleu, H., Peck-Radosavljevic, M., Valla, D. & Roudot-Thoraval, F. (2013). The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *Journal of Hepatology*: 58: 593-608
- Bond, W., Favero, M., Petersen, N., Gravelle, C., Ebert, J. & Maynard, J. (1981). Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet*: 1: 550-551
- Bortolotti, F., Jorio, R., Resti, M., Cammà, C., Marcellini, M., Giacchino, R., et al. (2007). Epidemiological profile of 806 Italian children with hepatitis C virus infection over a 15-year period. *Journal of Hepatology*: 46(5):783–790
- Bourliere, M., Barberin, J., Rotily, M., Guagliardo, V., Portal, I., Lecomte, L., et al. (2002). Epidemiological changes in hepatitis C virus genotypes in France: evidence in intravenous drug users. *Journal of Viral Hepatitis*: 9(1):62–70
- Bresee, S., Mast, E., Coleman, J., Baron, J., Schonberger, B., Alter, J., et al. (1996). Hepatitis C virus infection associated with administration of intravenous immune globulin. A cohort study. *Jama*: 276:1563-1567
- Bright, H., Carroll, A., Watts, P. & Fenton, R. (2004). Development of a GB virus B marmoset model and its validation with a novel series of hepatitis C virus NS3 protease inhibitors. *Journal of Virology*: 78(4): 2062-2071
- Brita, T. & Bygge, A. (1988). A comparison of drug-related deaths in Oslo, Norway and Aarhus. *Journal of Forensic Society*: 28:5-6
- Brown, R. (2005). Hepatitis C and liver transplantation. *Nature*: 436(7053):973-978
- Browne, R., Asboe, D., Gilleece, Y., Atkins, M., Mandalia, S., Gazzard, B. & Nelson, M. (2004). Increased numbers of acute hepatitis C infections in HIV positive homosexual men; is sexual transmission feeding the increase? *Sexually Transmitted Infections Journal*: 80:326-327
- Bruggmann P, Falcato L, Helbling B, Keiser O, Doper S, Negro F and Meili D. (2008). Active intravenous drug use during chronic Hepatitis therapy does not reduce sustained virologic response rates in adherent patients; *Journal of Hepatology*: 48: S288
- Bruguera M. and Forns X. (2006). Hepatitis C in Spain. *Medicina Clinica*: 127(3):113–117

- Bruneau J., Daniel, M., Kestens, Y., Abrahamowicz, M. and Zang, G. (2010). Availability of body art facilities and body art piercing do not predict hepatitis C acquisition among injection drug users in Montreal, Canada: Results from a cohort study. *International Journal of Drug Policy*: 21(6): 477-484
- Busch, M., Glynn, S., Stramer, S., Strong, D., Caglioti, S., Wright, D., et al. (2005). A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. *Transfusion*: 45: 254-264
- Buti, M., Riveiro-Barciela, M. & Esteban, R. (2015). Management of direct-acting antiviral agent failures. *Journal of Hepatology*: 63(6):1511-1522
- Cacoub, P., Dabis, F., Costagliola, D., Almeida, K., Lert, F., Piroth, L. and Semaille, C. (2015). Burden of HIV and hepatitis C co-infection: the changing epidemiology of hepatitis C in HIV-infected patients in France. *Liver International*: 35: 65-70
- Calado, R.A., Rocha, M.R., Parreira, R., Piedade, J., Venenno, T. & Esteves A. (2011). Hepatitis C virus subtypes circulating among intravenous drug users in Lisbon, Portugal. *Journal of Medical Virology*: 83: 608-615
- Calvo-Cidoncha, E., González-Bueno, J., Almeida-González, C.V. & Morillo-Verdugo, R. (2015). Influence of treatment complexity on adherence and incidence of blips in HIV/HCV coinfecting patients. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy*: 21: 153-157
- Campello, C., Pol I.A., Dal, M. & Besozzi – Valentini, F. (2002). Seroprevalence, viremia and genotype distribution of hepatitis C virus: a community-based population study in northern Italy. *Journal of Infection*: 30: 7-12
- Candotti, D., Temple, J., Sarkodie, F. & Allain, J.P. (2003). Frequent recovery and broad genotype 2 diversity characterize hepatitis C virus infection in Ghana, West Africa. *Journal of Virology*: 77: 7914-7923
- Cantaloube, J., Gallian, P., Attoui, H., Biagini, P., De Micco, P. & de Lamballerie, X. (2005). Genotype distribution and molecular epidemiology of hepatitis C virus in blood donors from southeast France. *Journal of Clinical Microbiology*: 43(8):3624–3629
- Cantaloube, J., Laperche, S., Gallian, P., Bouchardeau, F., de Lamballerie, X. & de Micco, P. (2006). Analysis of the 5' noncoding region versus the NS5b region in genotyping hepatitis C virus isolates from blood donors in France. *Journal of Clinical Microbiology*: 44(6):2051–2056
- Cebolla B, Björnberg A, editors. (2012). Health Consumer Powerhouse: Euro Hepatitis Index Report. Available from: URL: [http:// www.healthpowerhouse.com](http://www.healthpowerhouse.com)
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (1998). Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. [Morbidity and Mortality Weekly Report](#), MMWR Recomm Rep: 47: 1-39

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2014). Surveillance for viral hepatitis—United States, Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014. <http://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2014surveillance/index.htm>
- Cha, T., Beall, E., Irvine, B., Kolberg, J., Chien, D., Kuo, G. & Urdea, M. (1992). At least five related, but distinct, hepatitis C viral genotypes exist. *Proceedings of the National Academy of Sciences*: 89(15):7144-7148
- Chamberlain, R., Adams, N., Saeed, A.A., Simmonds, P. & Elliott, R. (1997). Complete nucleotide sequence of a type 4 hepatitis C virus variant, the predominant genotype in the Middle East. *Journal of General Virology*: 78:1341–1347
- Chisari, F. (2005). Unscrambling hepatitis C virus–host interactions. *Nature*: 436(7053):930-932
- Chlabicz, S., Flisiak, R., Kowalczyk, O., Grzeszczuk, A., Pytel-Krolczuk, B., Prokopowicz, D., Chyczewski, L. (2008). Changing HCV genotypes distribution in Poland--relation to source and time of infection. *Journal of Clinical Virology*: 42: 156-159
- Chlabicz, R., Flisiak, R., Lapinski, T.W., et al. (2011) Epidemiological features of patients infected with HCV genotype 4 in Poland: Epidemiology of HCV genotype 4 in Poland. *Hepatitis Monthly*: 11:191–194S
- Cholongitas, E. & Papatheodoridis, G. (2008). Review article: novel therapeutic options for chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*: 27: 866-884
- Choo, L., Kuo, G., Weiner, J., Overby, R., Bradley, W. & Houghton, M. (1989). Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*: 244:359-362.
- Ciccozzi, M., Equestre, M., Costantino, A., Marascio, N., Quirino, A., Lo Presti, A., et al. (2012). Hepatitis C virus genotype 4d in Southern Italy: reconstruction of its origin and spread by a phylodynamic analysis. *Journal of Medical Virology*: 84: 1613-1619
- Ciccozzi, M., Zehender, G., Cento, V., Lo Presti, A., Teoharov, P., Pavlov, I., et al. (2011). Molecular analysis of hepatitis C virus infection in Bulgarian injecting drug users. *Journal of Medical Virology*: 83: 1565-1570
- Clegler, L. & Mark, H. (1986). Medical complications of cocaine abuse. *New England Journal of Medicine*: 315:1495-1500
- Cohen, J. (2012). Calling all baby boomers: get your hepatitis C test. *Science*: 337(6097): 903-903
- Colombo, M., Oldani, S., Donato, M., Borzio, M., Santese, R., Roffi, L., et al. (1987). A multicenter, prospective study of posttransfusion hepatitis in Milan. *Hepatology*: 7(4):709–712
- Consensus statement: EASL international consensus conference on hepatitis C. (1999). *Journal of Hepatology*: 30:956-61

- Cooke, G., Lemoine, M., Thursz, M., Gore C., Swan, T., Kamarulzaman, A. et al. (2013). Viral hepatitis and the Global Burden of Disease: a need to regroup. *Journal of Viral Hepatology*: 20:600-601
- Cornberg, M., Razavi, H., Alberti, A., Bernasconi, E., Buti, M., Cooper, C., et al. (2011). A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver International*: 31: (Suppl 2): 30-60
- Costentin, C., Roudot-Thoraval, F., Zafrani, E., Medkour, F., Pawlotsky, J., Mallat, A. and Hézode, C. (2011). Association of caffeine intake and histological features of chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*: 54(6): 1123-1129
- Currie, S., Ryan, J., Tracy, D., Wright, T., George, S., McQuaid, R., et al. (2008). A prospective study to examine persistent HCV refection in injection drug users who have previously cleared the virus. *Drug and Alcohol Dependence*: 93:148-154
- Dalgard, O., Bjoro, K., Hellum, K., Myrvang, B., Skaug, K., Gutigard, B., Bell, H. (2002). Treatment of chronic hepatitis C in injecting drug users: 5 years follow up. *European Addiction Research Journal*:8:45-49
- Darke, S., Kaye, S. & Duflou, J. (2006). Comparative cardiac pathology among deaths due to cocaine toxicity, opioid toxicity and non-drug-related causes. *Addiction*:101(12): 1771-1777
- Darke, S., Kaye, S. & Duflou, J. (2006). Systemic disease among cases of fatal opioid toxicity. *Addiction*:101(9): 1299-1305
- Davis, G.L., Alter, M.J., El-Serag, H., Poynard, T. & Jennings, L.W. (2010). Aging of hepatitis virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohortmodel of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology*: 138:513–21
- Daw, M., El-Bouzedi, A. & Dau, A. (2015). Geographic distribution of HCV genotypes in Libya and analysis of risk factors involved in their transmission. *BMC Research Notes*: 8(1):367
- de Bruijne, J., Schinkel, J., Prins, M., Koekkoek, S., Aronson, S., van Ballegooijen, M., et al. (2009). Emergence of hepatitis C virus genotype 4: phylogenetic analysis reveals three distinct epidemiological profiles. *Journal of Clinical Microbiology*: 47(12): 3832-3838
- de Lamballerie, X., Charrel, R., Attoui, H. & De Micco, P. (1997). Classification of hepatitis C virus variants in six major types based on analysis of the envelope 1 and nonstructural 5B genome regions and complete polyprotein sequences. *Journal of General. Virology*:78:45–51
- Degenhardt, L., Bucello, C., Mathers, B., Briegleb, C., Ali, H., Hickman, M. and McLaren, J. (2011). Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction*: 106(1): 32-51
- Degenhardt, L., Charlson, F., Stanaway, J., Larney, S., Alexander, L., Hickman, M., et al. (2016). Estimating the burden of disease attributable to injecting drug use as a risk factor for HIV, Hepatitis C, and Hepatitis B:

- findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet Infectious Diseases*: 16(1):1385-1398
- Degenhardt, L., Whiteford, H., Ferrari, A., Baxter, A., Charlson, F., Hall, W., et al. (2013). Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*: 382(9904): 1564-1574
- Denniston, M., Jiles, R., Drobeniuc, J., Klevens, R., Ward, J., McQuillan, G. and Holmberg, S. (2014). Chronic hepatitis C virus infection in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey 2003 to 2010. *Annals of Internal Medicine*: 160(5):293–300
- Derbala, M., Rizk, N., Shebl, F., Alkaabi, S., Eldweik, N., John, A. et al. (2012). Interleukin – 28 and hepatitis C virus genotype – 4: Treatment – induced clearance and liver fibrosis. *World Journal of Gastroenterology*: 18(47):7003-7008
- Des Jarlais, D., Diaz, T., Perlis, T., Vlahov, D., Maslow, C., Latka, M., et al. (2003). Variability in the incidence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infection among young injecting drug users in New York City. *American Journal of Epidemiology*: 157: 467-471
- Des Jarlais, D., Perlis, T., Arasteh, K., Torian, L., Hagan, H., Beatrice, S., et al. (2005). Reductions in hepatitis C virus and HIV infections among injecting drug users in New York City, 1990–2001. *AIDS*: 19(Suppl 3): S20–S25
- Deuffic, S., Buffat, L., Poynard, T. & Valleron, A. (1999a). Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Journal of Hepatology*: 29:1596-1601
- Deuffic, S., Poynard, T. & Valleron, A. (1999b). Correlation between hepatitis C virus prevalence and hepatocellular carcinoma mortality in Europe. *Journal of Viral Hepatology*: 6: 411-443
- Deuffic-Burban, S., Mohamed, M., Larouze, B., Carrat, F. & Valleron, A. (2006). Expected increase in hepatitis C-related mortality in Egypt due to pre-2000 infections. *Journal of Hepatology*: 44: 455-461
- Di Bisceglie, A. (1997). Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*: 26: 345-385.
- Di Bisceglie, A. (2000). Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. *Hepatology*: 31(4):1014-1018
- Di Bisceglie, A. & Hoofnagle, J. (2002). Optimal therapy of hepatitis C. *Hepatology*: 36(S1), pp.S121-S127.
- Di Lello, F.A., Neukam, K., Parra-Sanchez, M., Plaza, Z., Soriano, V., Cifuentes, C., et al. (2013). Hepatitis C virus genotype 4 in Southern and Central Spain does not originate from recent foreign migration waves. *Journal of Medical Virology*: 85: 1734-1740
- Di Stefano, R., Stroffolini, T., Ferraro, D., Usticano, A., Valenza, L., Montalbano, L., et al. (2002). Endemic hepatitis C virus infection in a

- Sicilian town: further evidence for iatrogenic transmission. *Journal of Medical Virology*: 67: 339-344
- Ditah, I., Ditah, F., Devaki, P., Ewelukwa, O., Ditah, C., Njei, B., et al. (2014). The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2001 through 2010. *Journal of Hepatology*: 60(4):691–698
- Dominguez, A., Bruguera, M., Vidal, J., Plans, P. & Salleras, L. (2001). Community-based seroepidemiological survey of HCV infection in Catalonia, Spain. *Journal of Medical Virology*: 65(4):688–693
- Dore, G., MacDonald, M., Law, M. & Kaldor, J. (2003). Epidemiology of hepatitis C virus infection in Australia. *Australian Family Physician*: 32: 796-798
- Drositis, I., Bertsias, A., Lionis, C., Kouroumalis, E. (2013). Epidemiology and molecular analysis of hepatitis A, B and C in a semi-urban and rural area of Crete. *European Journal of Internal Medicine*; 24: 839-845
- Drucker, E., Alcabes, P. & Marx, P. (2001). The injection century: massive unsterile injections and the emergence of human pathogens. *The Lancet*: 358(9297):1989–1992
- Dunkelberg, J., Berkley, E., Thiel, K. & Leslie K. (2014). Hepatitis B and C in pregnancy: a review and recommendations for care. *Journal of Perinatology*: 34(12):882–891
- Dusheiko, G., Schmilovitz-Weiss, H., Brown, D., McOmish, F., Yap, P.L., Sherlock, S., et al. (1994). Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology*: 19:13–18
- ECDC AND EMCDDA GULDANCE. (2004). Prevention and control of infectious diseases among people who inject drugs, Annex A. Epidemiology of injecting drug use and major infections among people who inject drugs in the EU/ EEA, oct 2004, 35
- Elefsiniotis, I., Pantazis, K., Ketikoglou, I., Koutsounas, S. & Tsianos, E. (2006). Changing serological status and low vaccination-induced protection rates against hepatitis B characterize chronic hepatitis C virus-infected injecting drug users in Greece: need for immunization policy. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*: 18:1227–1231
- Esteban, J., Sauleda, S. & Quer, J. (2008). The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *Journal of Hepatology*: 48(1):148-162
- European Association for Study of Liver. (EASL).(2014). Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*: 60: 392-420
- European Association for the Study of the Liver. (EASL). (2015). Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of Hepatology*: 63: 199-236

- European Association for the Study of the Liver.(EASL). (2011). Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*: 55(2):245-264
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2010). Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe. Stockholm: ECDC
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2012) Hepatitis B and C surveillance in Europe, 2012. Stockholm: ECDC, 2014 TQAU- 14-001-EN-N. Available from: URL: <http://ecdc.europa.eu/en/hepatitis-b-c-surveillance-europe-2012-july-2014.pdf>
- European Commission. (2014). Eurostat Yearbook. Available from: URL: <http://ec.europa.eu/eurostat>
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA).(2013) European Drug Report 2013: Trends and Developments, Lisbon, Available at: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2013>
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). (2014) European Drug Report. Trends and developments 2014. Luxembourg: Publications Office of the European Union. Available from: URL: http://www.ab.gov.tr/files/ardb/evt/european_drug_report_2014.pdf
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction(EMCDDA). (2014). European Drug Report. Trends and developments 2014. Luxembourg: Publications Office of the European Union. Available from: URL: http://www.ab.gov.tr/files/ardb/evt/european_drug_report_2014.pdf
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (EMCDDA) (2008). Towards a better understanding of drug – related public expenditure in Europe. Lisbon. Available from: URL: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/selected-issues/public-expenditure>
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (EMCDDA). (2010b) Annual Report 2010: The state of the drugs problem in Europe. Lisbon
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (EMCDDA) (2011). Annual report on the state of the drugs problem in Europe. Lisbon. Available from: URL: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/annual-report/2011>
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (EMCDDA) (2013b). High – risk drug use (HRDU). Available from:URL: <http://www.emcdda.europa.eu/themes/key-indicators/pdu>
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (EMCDDA). (2010a). Guidelines for testing HIV, Viral hepatitis, and other infection in injecting drug users: a manual for provider – initiated medical examination testing and counseling. EMCDDA manuals. Lisbon
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (EMCDDA). (2016). European Drug Report 2016: Trends and Developments, Lisbon

- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.(EMCDDA) (2011). Guidelines for testing HIV, Viral hepatitis, and other infection in injecting drug users: a manual for provider – initiated medical examination testing and counseling. EMCDDA manuals. Lisbon
- Eurosurveillance (2003): 8(5):99-118
- Farley, J. (2009). Treatment of Chronic Hepatitis C virus infection in IVDU: Long Term (4 year) follow up. *Hepatology Journal*: 50(54)
- Fattovich, G., Giustina, G., Degos, F., et al. (1997). Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*: 112: 463-72
- Feinstone, M., Kapikian, Z., Purcell, H., Alter, J. & Holland, V. (2001). Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. 1975. *Reviews in Medical Virology*:11:3-8;discussion 8-9
- Feld, J. & Hoofnagle, H. (2005). Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature*: 436:967-972
- Ferenci, P., Fried, M.W., Shiffman, M.L., Smith, C.I., Marinos, G., Goncales F.L., et al. (2005). Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *Journal of Hepatology*: 43:425-433
- Flisiak, R., Halota, W., Tomasiewicz, K., Kostrzewska, K., Razavi, H. & Gower E. (2015) Forecasting the disease burden of chronic hepatitis C virus in Poland. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*: 27: 70-76
- Foster, G., Coppola, C., Derbala, M., Ferenci, P., Orlandini, A., Reddy, K., et al. (2016). Impact of Safety-Related Dose Reductions or Discontinuations on Sustained Virologic Response in HCV-Infected Patients: Results from the GUARD-C Cohort. *PLOS ONE*: 11(3), p.e0151703
- Foucher, J., Reiller, B., Jullien, V., Léal, F., di Cesare, E., Merrouche, W., et al. (2009). FibroScan used in street-based outreach for drug users is useful for hepatitis C virus screening and management: a prospective study. *Journal of Viral Hepatitis*:16(2):121-131
- Frank, C., Mohamed, M., Strickland, G., Lavanchy, D., Arthur, R., Magder, L., et al. (2000). The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet*: 355: 887-891
- Freedman, N., Curto, T., Lindsay, K., Wright, E., Sinha, R. & Everhart, J. (2011). Coffee consumption is associated with response to peginterferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*: 140(7):1961-1969
- Freeman, A., Dore, G., Law, M., Thorpe, M., Von Overbeck, J., Lloyd, A., et al. (2001). Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*: 34(4): 809-816
- Fu, Y., Qin, W., Cao, H., Xu, R., Tan, Y., Lu, T., et al. (2012). HCV 6a prevalence in Guangdong province had the origin from Vietnam and recent dissemination to other regions of China: phylogeographic analyses. *PloS One*;7:e28006

- Fukuizumi, K., Sata, M., Suzuki, H., Nakano, H. & Tanikawa, K. (1997). Hepatitis C virus seroconversion rate in a hyperendemic area of HCV in Japan: a prospective study. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*: 29: 345-347
- Gambotti, L., Batisse, D., Colin-de-Verdiere, N., Delaroque- Astagneau, E., Desenclos, J., Dominguez, S., et al. (2005). Acute hepatitis C infection in HIV positive men who have sex with men in Paris, France, 2001-2004. *Euro Surveillance*: 10: 115-117
- García-Fulgueiras, A., García-Pina, R., Morant, C., de Larrea-Baz, N. & Alvarez, E. (2011) Burden of disease related to hepatitis C and hepatitis B in Spain: a methodological challenge of an unfolding health problem. *Journal of Viral Hepatitis*:18: e453-e460
- Garimella, T., Wang, R., Luo, W., Wastall, P., Kandoussi, H., Demicco, M., et al. (2014). Evaluation of drug-drug interaction between daglatasvir and methadone or buprenorphine/naloxone. *Journal of the International AIDS Society*: 17(4(Suppl 3):19628
- Garten, R., Zhang, J., Lai, S., Liu, W., Chen, J. & Yu, X. (2015). Coinfection with HIV and hepatitis C virus among injection drug users in southern China. *Clinical Infectious Diseases*: 41:S18–S24
- Gatselis, N.K., Rigopoulou, E., Stefos, A., Kardasi, M., Dalekos, G.N. (2007). Risk factors associated with HCV infection in semi-rural areas of central Greece. *European Journal of Internal Medicine*: 18: 48-55
- Gazdik, F., Gazdikova, K., Laktis, K., et al. (2009). High virological response for former young intravenous drug users with chronic hepatitis C treated by pegylated interferon –a plus ribavirin. *Bratisl Lek Lisly*:110(2):77-84
- Ge, D., Fellay, J., Thompson, A., Simon, J., Shianna, K., Urban, T., et al. (2009). Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*: 461(7262): 399-401
- Gedezha, M.P., Selabe, S.G., Blackard, J.T., Kyaw, T. & Mphahlele, M.J. (2014). Near full-length genome analysis of HCV genotype 5 strains from South Africa. *Infection, Genetics and Evolution*: 21: 118-123
- Gérard, C., Delwaide, J., Vaira, D., Bastens, B., Servais, B., Wain, E., et al. (2005). Evolution over a 10 year period of the epidemiological profile of 1726 newly diagnosed HCV patients in Belgium. *Journal of Medical Virology*: 76(4):503–510
- Germer, J. and Zein, N. (2001). Advances in the molecular diagnosis of hepatitis C and their clinical implications. *Mayo Clinic Proceedings*: 76(9):911-920
- Ghany, M., Strader, D., Thomas, D. & Seeff, L. (2009). Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*: 49(4): 1335-1374
- Giannousis, I.P., Papatheodoridis, G.V., Deutsch, M.J., Manolakopoulos, S.G., Manesis, E.K., Koskinas, J.S., Archimandritis, A.J. (2010). The burden and recent epidemiological changes of the main chronic liver

- diseases in Greece referral tertiary centre. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*: 22:172-179
- Gibson, A., Randall, D. & Degenhardt, L. (2011). The increasing mortality burden of liver disease among opioid-dependent people: cohort study. *Addiction*: 106(12): 2186-2192
- Gigi, E., Sinakos, E., Sykja, A., Androulakis, G., Tanis, C., Stayridou, V., et al. (2013). Epidemiology, clinical data, and treatment of viral hepatitis in a large cohort of intravenous drug users. *Journal of Addiction Medicine*: 7: 52-57
- Gilbert, N., Corden, S., Ijaz, S., Grant, P., Tedder, R. & Boxall, E. (2002). Comparison of commercial assays for the quantification of HBV DNA load in health care workers: calibration differences. *Journal of Virological Methods*: 100: 37-47
- Gillard, E., Dang, D. & Stanley, B. (1993). Evidence that neuropeptide Y and dopamine in the perifornical hypothalamus interact antagonistically in the control of food intake. *Brain Research*: 628(1-2):128-136
- Global burden of disease (GBD) for hepatitis C.(2004). *Journal of Clinical Pharmacology*: 44:20–29
- Gogos, C.A., Fouka, K.P., Nikiforidis, G., Avgeridis, K., Sakellaropoulos, G., Bassaris, H., et al. (2003). Prevalence of hepatitis B and C virus infection in the general population and selected groups in South-Western Greece. *European Journal of Epidemiology*; 18: 551-557
- Goritsas, C., Plerou, I., Agaliotis, S., Spinthaki, R., Mimidis, K., Velissaris, D., et al. (2000). HCV infection in the general population of a Greek island: prevalence and risk factors. *Hepatogastroenterology*: 47:782–785
- Götz, H., van Doornum, G., Niesters, H., den Hollander, J., Thio, H. & de Zwart, O. (2005). A cluster of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men--results from contact tracing and public health implications. *AIDS*: 19:969-974
- Gower, E., Estes, C., Blach, S., Razavi-Shearer, K. & Razavi, H. (2014). Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*: 61(1):S45–S57
- Grady, B., Schinkel, J., Thomas, X. & Dalgard, O. (2013). Hepatitis C virus reinfection following treatment among people who use drugs. *Clinical Infectious Diseases*: 57(Suppl 2): S105-S110
- Graham, C., Baden, L., Yu, E., Mrus, J., Carnie, J., Heeren, T. and Koziel, M. (2001). Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a metaanalysis. *Clinical Infectious Diseases*: 33(4): 562-569
- Grebely, J. & Dore, G. (2014). Can hepatitis C virus infection be eradicated in people who inject drugs? *Antiviral Res*: 104: 62-72
- Grebely, J., Conway, B., Raffa, J., Lai, C., Kraiden, M. & Tyndall, M. (2006). Hepatitis C virus reinfection in injection drug users. *Hepatology*: 44:1139-1145

- Grebely, J., Knight, E., Ngai, T., Genoway, K.A., Raffa, J.D., Storms, M., et al. (2010). Reinfection with hepatitis C virus following sustained virological response in injection drug users. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*: 25: 1281-1284
- Grebely, J., Pham, S.T., Matthews, G.V., Petoumenos, K., Bull, R.A., Yeung, B., et al. (2012). Hepatitis C virus reinfection and superinfection among treated and untreated participants with recent infection. *Hepatology*: 55: 1058-1069
- Grebely, J. & Dore, G. (2011). What is killing people with hepatitis C virus infection?. *Seminars in Liver Disease*: 31(04): 331-339
- Grebely, J., Bruggmann, P., Backmund, M. & Dore, G. (2013). Moving the agenda forward: the prevention and management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Clinical Infectious Diseases*: 57 (Suppl 2):S29-S31
- Grebely, J., Raffa, J., Lai, C., Kerr, T., Fischer, B., Krajden, M., et al. 2010) Impact of hepatitis C virus infection on all-cause and liver-related mortality in a large community-based cohort of inner city residents. *Journal of Viral Hepatology*: 18(1):32-41
- Grebely, J., Raffa, J., Meagher, C., Duncan, F., Genoway, K., Khara, M., et al. (2007). Directly observed therapy for the treatment of hepatitis C virus infection in current and former injection drug users. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*: 22(9): 1519-1525
- Grob, P., Negro, F., & Renner, E. (2000). Hepatitis C virus infection. Overview. SEVHEP (Swiss Experts on Viral Hepatitis). *Schweiz Rundsch Med Prax*: 89:1587–1604
- Guadagnino, V., Stroffolini, T., Rapicetta, M., Costantino, A., Kondili, L., Menniti-Ippolito, F., et al. (1997). Prevalence, risk factors, and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in southern Italy. *Hepatology*: 26(4):1006–1011
- Guillen, D., Albarracin, A., Arquiola, E., Erill, S., Montiel, L., Peset, J., et al. (1985). *History of Medicament*. Barcelona: Douma.
- Guisti, G., Chiarrotti, M., De Maurizio, D. & Pascali, V. (1982). Diagnostic problems in heroin related deaths. *Acta Medicine Legalis and Socialis*: 37:755-781
- Hagan, H., Snyder, N., Hough, E., Yu, T., McKeirnan, S., Boase, J. & Duchin J. (2002). Case-reporting of acute hepatitis B and C among injection drug users. *Journal of Urban Health*: 79: 579-585
- Hagan, H., Thiede, H., Weiss, N., Hopkins, S., Duchin, J. & Alexander, E. (2001). Sharing of drug preparation equipment as a risk factor for hepatitis C. *American Journal of Public Health*: 91: 42-46
- Hagan, H., Jordan, A., Neurer, J. & Cleland, C. (2015). Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men. *AIDS*: 29(17): 2335–2345

- Hagan, H., Pouget, E., Des Jarlais, D. & Lelutiu-Weinberger, C. (2008). Meta-regression of hepatitis C virus infection in relation to time since onset of illicit drug injection: the influence of time and place. *American Journal of Epidemiology*: 168(10): 1099-1109
- Hahn, J., Page-Shafer, K., Lum, P., Bourgois, P., Stein, E., Evans, et al. (2002). Hepatitis C virus seroconversion among young injection drug users: relationships and risks. *The Journal of Infectious Diseases*: 186(11): 1558-1564
- Halfon, P., Bourliere, M., Ouzan, D., Maor, Y., Renou, C., Wartelle C., et al. (2011). A single IL28B genotype SNP rs12979860 determination predicts treatment response in patients with chronic hepatitis C Genotype 1 virus. *European Journal Gastroenterology & Hepatology*: 23(10): 931-935
- Harissis, H. (2014). A Bittersweet Story: The True Nature of the Laurel of the Oracle of Delphi. *Perspectives in Biology and Medicine*: 57(3): 295–298
- Harm Reduction International .(2014). Global State of Harm Reduction 2014, London:Harm Reduction International
- Harris, D., Gonin, R., Alter, H., Wright, E., Buskell, Z., Hollinger, F. & Seeff, L. (2001). The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. *Annals of Internal Medicine*: 134(2): 120-124
- Hatzakis, A., Wait, S., Bruix, J., Buti, M., Carballo, M., Cavaleri, M., et al. (2011).The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference. *Journal of Viral Hepatology*: 18: 1-16
- Hatzakis, A., Chulanov, V., Gadano, A.C., Bergin, C., Ben-Ari, Z., Mossong, J., et al. (2015). The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm - volume 2. *Journal of Viral Hepatitis*: 22 Suppl 1: 26-45
- Hauri, A., Armstrong, G. & Hutin, Y. (2004). The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings. *International Journal of STD & AIDS*: 15: 7-16
- Health Protection Agency. (2013). Hepatitis C in the UK, Figure 15, 2013 Report. Available from: URL: http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317139502302
- Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. (2015). *Hepatology*: 62(3):932–954
- Hézode, C., Roudot-Thoraval, F., Nguyen, S., Grenard, P., Julien, B., Zafrani, E., et al. (2005). Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*: 42(1):63-71
- Hézode, C., Zafrani, E., Roudot-Thoraval, F., Costentin, C., Hessami, A., Bouvier-Alias, M., et al. (2008). Daily cannabis use: a novel risk factor of steatosis severity in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*: 134(2): 432-439

- Hickman, M. (2010). *HCV prevention – a challenge for evidence – based harm reduction*. In: Rhodes T, Hedrich D, editors. Harm reduction: evidence, impacts, and challenges. Lisbon: EMCDDA
- Hladik, W., Kataaha, P., Mermin, J., Purdy, M., Otekat, G., Lackritz, E., et al. (2006). Prevalence and screening costs of hepatitis C virus among Ugandan blood donors. *Tropical Medicine and International Health Journal*: 11: 951-954
- HM. Government Drug Strategy 2010. (2010). Reducing demand, restricting supply. building recovery, London. Available at: <http://www.gov.uk/government/publications/drug-strategy-2010--2>
- Hoofnagle, J. (2002). Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*: 36(S1): S21-29
- Hope, V., Eramova, I., Capurro, D. & Donoghoe, M. (2014). Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. *Epidemiology and Infection*: 142: 270-286
- Houghton, M. & Abrignani, S. (2005). Prospects for a vaccine against the hepatitis C virus. *Nature*: 436(7053):961-966
- Hourigan, L., Macdonald, G., Purdie, D., Whitehall, V., Shorthouse, C., Clouston, A. & Powell, E. (1999). Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology*: 29(4):1215-1219
- Hsu, C.S., Kao, J.H., Chao, Y.C., et al. (2013). Interferon-based therapy reduces risk of stroke in chronic hepatitis C patients: a population-based cohort study in Taiwan. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*: 38:415–23
- Hsu, Y.C., Lin, J.T., Ho, H.J., et al. (2014). Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. *Hepatology*: 59:1293–302
- Hwang, L., Kramer, J., Troisi, C., Bull, L., Grimes, C., Lyster, R. & Alter, M. (2006). Relationship of cosmetic procedures and drug use to hepatitis C and hepatitis B virus infections in a low-risk population. *Journal of Hepatology*: 44: 341-351
- International Organization for Migration. (2013). The World Migration Report 2013: Migrant Well-being and Development - the 7th report in IOM's World Migration Report series, Geneva. Available from: URL: <http://www.iom.int>
- Ishida, J., Peters, M., Jin, C., Louie, K., Tan, V., Bacchetti, P. & Terrault, N. (2008). Influence of cannabis use on severity of hepatitis C disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*: 6(1):69-75
- Ishii, K., Iijima, S., Kimura, N., Lee, Y., Ageyama, N., Yagi, S., et al. (2007). GBV-B as a pleiotropic virus: distribution of GBV-B in extrahepatic tissues in vivo. *Microbes and Infection*: 9(4):515-521

- Itkonen, J., Schnoll, S. & Glassroth, J. (1984). Pulmonary dysfunction in "freebase", cocaine users. *Archives of Internal Medicine*: 144:2195-2197
- Jacka, B., Applegate, T., Krajden, M., Olmstead, A., Harrigan, P.R., Marshall, B.D., et al. (2014). Phylogenetic clustering of hepatitis C virus among people who inject drugs in Vancouver, Canada. *Hepatology*: 60: 1571-1580
- Jacka, B., Applegate, T., Poon, A., Raghwani, J., Harrigan, P., DeBeck, K., et al. (2016). Transmission of hepatitis C virus infection among younger and older people who inject drugs in Vancouver, Canada. *Journal of Hepatology*: 64(6):1247-1255
- Jacob, J., Lin, K., Tennant, B. & Mansfield, K. (2004). GB virus B infection of the common marmoset (*Callithrix jacchus*) and associated liver pathology. *Journal of General Virology*: 85(9):2525-2533
- Joy, J., McCloskey, R., Nguyen, T., Liang, R., Khudyakov, Y., Olmstead, A., et al. (2016). The spread of hepatitis C virus genotype 1a in North America: a retrospective phylogenetic study. *The Lancet Infectious Diseases*: 16(6):698-702
- Kamal, S. (2011). Hepatitis C virus genotype 4 therapy: progress and challenges. *Liver International*: 31(Suppl 1):45-52
- Kamal, S.M. & Nasser, I.A. (2008). Hepatitis C genotype 4: What we know and what we don't yet know. *Hepatology*: 47: 1371-1383
- Kamili, S., Krawczynski, K., McCaustland, K., Li, X. & Alter, M. (2007). Infectivity of hepatitis C virus in plasma after drying and storing at room temperature. *Infection Control and Hospital Epidemiology*: 28:519-524
- Kanninen, T., Dieterich, D. & Asciutti, S. (2015). HCV vertical transmission in pregnancy: new horizons in the era of DAAs. *Hepatology*: 62(6):1656–1658
- Kantzanou, M., Hatzakis, A. (2013). Epidemiology of Hepatitis B and C in Greece. *Iatrika Analekta*: 4:1000-1004
- Karajibani, M., Montazerifar, F. & Shakiba, M. (2012). Evaluation of Nutritional Status in Drug Users Referred to the Center of Drug Dependency Treatment in Zahedan. *International Journal High Risk Behaviors & Addiction*: 1(1):16-19
- Karatapanis, S., Tsoplou, P., Papastergiou, V., Vasiageorgi, A., Stampori, M., Saitis, I., et al. (2012). Hepatitis C virus genotyping in Greece: unexpected high prevalence of genotype 5a in a Greek island. *Journal of Medical Virology*: 84:223-228
- Kartashev, V., Doring, M., Nieto, L., Coletta, E., Kaiser, R. & Sierra, S. (2016). New Findings in HCV Genotype Distribution in selected West European, Russian and Israeli Regions. *Journal of Clinical Virology*: 81:82-89
- Katsoulidou, A., Sypsa, V., Tassopoulos, N., Boletis, J., Karafoulidou, A., Ketikoglou, I., et al. (2006). Molecular epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in Greece: temporal trends in HCV genotype-specific incidence

- and molecular characterization of genotype 4 isolates. *Journal of Viral Hepatitis*: 13(1):19–27
- Kielland, K., Skaug, K., Amundsen, E. & Dalgard, O. (2013). All-cause and liver-related mortality in hepatitis C infected drug users followed for 33 years: a controlled study. *Journal of Hepatology*: 58(1):31-37
- Kim, C., Kerr, T., Li, K., Zhang, R., Tyndall, M., Montaner, J. & Wood, E. (2009). Unstable housing and hepatitis C incidence among injection drug users in a Canadian setting. *BMC Public Health*: 9(1):270
- Kim, W. (2002) The burden of hepatitis C in the United States. *Hepatology*: 36 (Suppl):S30-S34
- Knodell, G., Conrad, E., Dienstag, L. & Bell, J. (1975). Etiological spectrum of post-transfusion hepatitis. *Gastroenterology*: 69:1278-1285
- Koneru, A., Nelson, N., Hariri, S., Canary, L., Sanders, K., Maxwell, J., et al., (2016). Increased Hepatitis C Virus (HCV) Detection in Women of Childbearing Age and Potential Risk for Vertical Transmission — United States and Kentucky, 2011–2014, *MMWR, Morbidity and Mortality Weekly Report*: 65(28):705-710
- Korber, B., Muldoon, M., Theiler, J., Gao, F., Gupta, R., Lapedes, A., et al. (2000). Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science*: 288(5472):1789-96
- Koulentaki M, Ergazaki M, Moschandrea J, Spanoudakis S, Tzagarakis N, Drandakis P, Spandidos D and Kouroumalis E. (2001). Prevalence of hepatitis B and C markers in high-risk hospitalised patients in Crete: a five-year observational study. *BMC Public Health*: 1(1):17
- Koulentaki, M., Spanoudakis, S., Kantidaki, E., Drandakis, P., Tzagarakis, N., Biziagos, E., et al. (1999). Prevalence of hepatitis B and C markers in volunteer blood donors in Crete. A 5-year study. *Journal of Viral Hepatitis*: 6(3):243-248
- Kreek, M., Dodes, L., Kane, S., Knobler, J. & Martin, R. (1972). Long-term methadone maintenance therapy: effects on liver function. *Annals of Internal Medicine*: 77(4):598-602
- Kuiken, C. & Simmonds, P. (2009). Nomenclature and numbering of the hepatitis C virus. *Methods in Molecular Biology*: 510:33-53., 10.1007/1978-1001-59745-59394-59743_59744
- Lange, C., Moradpour, D., Doeiring, A., Lehr, H., Müllhaupt, B., Bibert, S., et al. (2011). Impact of donor and recipient ILB rs12979860 genotypes on hepatitis C virus liver graft reinfection. *Journal of Hepatology*: 55(2):322–327
- Lange-Brock, N., Berg, T., Müller, A., Fliege, H., Neuhaus, P., Wiedenmann, B., et al. (2002). Acute liver failure following the use of ecstasy (MDMA). *Zeitschrift für Gastroenterologie*: 40(8):581-586
- Lauer, G.M. & Walker, B.D. (2001). Hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine*: 345:41–52

- Lavanchy, D. The global burden of hepatitis C. Hepatitis C fast sheet. (2009). Geneva: World Health Organization, *Liver International*: 29 (1): 74-81
- Law, M., Dore, G., Bath, N., Thompson, S., Crofts, N., Dolan, K., et al. (2003). Modelling hepatitis C virus incidence, prevalence and long-term sequelae in Australia, 2001. *International Journal of Epidemiology*: 32: 717-724
- Lawitz, E., Lalezari, J.P., Hassanein, T., Kowdley, K.V., Poordad, F.F., Sheikh, A.M., et al. (2013). Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infectious Diseases*:13:401-408.
- Lee, M.H., Yang, H.I., Lu, S., Jen, C., You, S., Wang, L., et al. (2012). Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based longterm prospective study. *Journal of Infectious Diseases*: 206(4):469–477
- Lee, M.H., Yang, H.I., Yuan, Y., L' Italien, G., Chen, C.J. (2014). Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*: 20(28): 9270–9280
- Leon, P., Lopez, J., Amela, C., Elola, C. & Echevarria, J. (1999). Prevalence of types of hepatitis C virus in Spanish blood donors: results of a state-based multicenter study. Spanish group for the study of blood donors with risk of HCV transmission. *Enfermedades Infecciosasy Microbiologia Clinica*: 17:448–453
- Liang, T., Reherrmann, B., Seeff, L. & Hoofnagle, J. (2000). Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Annals of Internal Medicine*: 132: 296-305
- Liberto, M.C., Marascio, N., Zicca, E. & Matera, G. (2012). Epidemiological features and specificities of HCV infection: a hospital-based cohort study in a university medical center of Calabria region. *BMC Infectious Diseases*: 12 (Suppl 2): S4
- Lidman, C., Norden, L., Kåberg, M., Käll, K., Franck, J., Aleman, S. & Birk, M. (2009) Hepatitis C infection among injection drug users in Stockholm Sweden: prevalence and gender. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*: 41: 679-684
- Lim, S.G. (2015). Chronic hepatitis C genotype 1 treatment roadmap for resource constrained settings. *World Journal of Gastroenterology*: 21: 1972-1981
- Lionis, C., Koulentaki, M., Biziagos, E. & Kouroumalis, E. (1997a). Current prevalence of hepatitis A, B and C in a well-defined area in rural Crete, Greece. *Journal of Viral Hepatitis*: 4(1):55–61
- Lionis, C., Frangoulis, E., Koulentakis, M., Biziagos, E. & Kouroumalis, E. (1997b). Prevalence of hepatitis A, B and C markers in school children of a rural area of Crete, Greece. *European Journal of Epidemiology*: 13:417-420
- Lionis, C., Vlachonikolis, I.G., Skliros, S., Symeonidis, A., Merkouris, B.P., Kouroumalis, E. (2000). Do undefined sources of hepatitis C transmission

- exist? The Greek study in General Practice. *Journal of Viral Hepatitis*: 7: 218-224
- Liu, J., Lin, H., Liu, Y., Lee, S., Chen, Y., Hung, C., et al. (2008). Extremely high prevalence and genetic diversity of hepatitis C virus infection among HIV-infected injection drug users in Taiwan. *Clinical Infectious Diseases*: 46(11):1761–1768
- Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., et al. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*: 380: 2095-2128
- Ly, K., Xing, J., Kleven, R., Jiles, R., Ward, J. & Holmberg, S. (2012). The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Annals of Internal Medicine*: 156:271-278
- Mac Linden, V.J. (1987). Experiences in relation to drug-driving offence. *Journal of the Forensic Science Society*: 27:2-9
- Magiorkinis, G., Magiorkinis, E., Paraskevis, D., Ho, S., Shapiro, B., Pybus, O., et al. (2009). The Global Spread of Hepatitis C Virus 1a and 1b: A Phylodynamic and Phylogeographic Analysis. *PLoS Medicine*: 6(12), p.e1000198
- Maher, L., Li, J., Jalaludin, B., Chant, K. & Kaldor, J. (2007). High hepatitis C incidence in new injecting drug users: a policy failure?. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*: 31(1):30-35
- Maio, G., d'Argenio, P., Stroffolini, T., Bozza, A., Sacco, L., Tosti, M., et al. (2000). Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a southern Italian town. *Journal of Hepatology*: 33(1): 116-120
- Mallat, A., Hezode, C., Lotersztajn, S. (2008) Environmental factors as disease accelerators during chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*: 48(4): 657-665
- Mangia, A., Thompson, A., Santoro, R., Piazzolla, V., Tillmann, H., Patel, K., et al. (2010). An IL28B Polymorphism Determines Treatment Response of Hepatitis C Virus Genotype 2 or 3 Patients Who Do Not Achieve a Rapid Virologic Response. *Gastroenterology*: 139(3):821-827.e1
- Manns, M., Markova, A., Serrano, B. & Cornberg, M. (2011). Phase III results of Boceprevir in treatment naïve patients with chronic hepatitis C genotype 1. *Liver International*: 32 (Suppl 1):27-31
- Marascio, N., Ciccozzi, M., Equestre, M., Lo Presti, A., Costantino, A., Cella, E., et al.(2014). Back to the origin of HCV 2c subtype and spreading to the Calabria region (Southern Italy) over the last two centuries: a phylogenetic study. *Infection, Genetics and Evolution*: 26:352–8
- Marascio, N., Liberto, M., Barreca, G., Zicca, E., Quirino, A., Lamberti, A., et al. (2014). Update on epidemiology of HCV in Italy: focus on the Calabria Region. *BMC Infectious Diseases*: 14 (Suppl 5): S2

- Marascio, N., Liberto, M., Barreca, G., Zicca, E., Quirino, A., Lamberti, A., et al. (2014a). Update on epidemiology of HCV in Italy: focus on the Calabria Region. *BMC Infectious Diseases*: 14(5):S2
- Markov, P.V., van de Laar, T.J., Thomas, X.V., Aronson, S.J., Weegink, C.J., van den Berk, G.E., et al. (2012). Colonial history and contemporary transmission shape the genetic diversity of hepatitis C virus genotype 2 in Amsterdam. *Journal of Virology*: 86:7677-7687
- Martin, N., Hickman, M., Hutchinson, S., Goldberg, D. & Vickerman, P. (2013). 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. *Clinical Infectious Diseases*: 57(suppl 2): S39-S45
- Martinot-Peignoux, M., Maylin, S., Moucari, R., Ripault, M.P., Boyer, N., Cardoso, A.C., et al. (2009). Virological response at 4 weeks to predict outcome of hepatitis C treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Antiviral Therapy*: 14:501-511
- Mast, E., Hwang, L., Seto, D., Nolte, F., Nainan, O., Wurtzel, H. & Alter, M. (2005) Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *Journal of Infectious Diseases*: 192: 1880-1889
- Matera, G., Lamberti, A., Quirino, A., Focà, D., Giancotti, A., Barreca, G.S., et al. (2002). Changes in the prevalence of hepatitis C virus (HCV) genotype 4 in Calabria, Southern Italy. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*: 42: 169-173
- Mauss, S. & Klinker, H. (2013). Drug-Drug Interactions in the Treatment of HCV Among People Who Inject Drugs. *Clinical Infectious Diseases*: 57(suppl 2):S125-S128
- May, S., Ngui, S.L., Collins, S., Lattimore, S., Ramsay, M., Tedder, R.S. & Ijaz, S. (2015). Molecular epidemiology of newly acquired hepatitis C infections in England 2008-2011: genotype, phylogeny and mutation analysis. *Journal of Clinical Virology*: 64: 6-11
- Mayes, R. & Horwitz, A. (2005). DSM-III and the revolution in the classification of mental illness. *Journal of the History of the Behavioral Sciences*: 41(3): 249-67
- Mc Donald, S., Hutchinson, S., Bird, S., Mills, P., Hayes, P., Dillon, J., et al. (2011). Excess morbidity in the hepatitis C – diagnosed population in Scotland, 1991 – 2006. *Epidemiology of Infections*: 139: 344 – 353
- McHutchison, J.G., Lawitz, E.J., Shiffman, M.L., Muir, A.J., Galler, G.W., McCone, J., et al. (2009) Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *New England Journal of Medicine*: 361(10):580-593
- McOmish, F., Yap, P., Dow, B., Follett, E., Seed, C., Keller, A., et al. (1994). Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *Journal of Clinical Microbiology*: 32:884-892

- Medhat, A., Shehata, M., Magder, L., Mikhail, N., Abdel-Baki, L., Nafeh, M., et al. (2002). Hepatitis c in a community in Upper Egypt: risk factors for infection. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*: 66: 633-638
- Mehta, S.H., Vogt, S.L., Srikrishnan, A.K., et al. (2010). Epidemiology of hepatitis C virus infection & liver disease among injection drug users (IDUs) in Chennai, India. *Indian Journal of Medical Research*: 132:706–714
- Mele, A., Stroffolini, T., Tosti, M., Corona, R., Santonastasi, F., Gallo, G., et al. (1999). Heterosexual transmission of hepatitis C in Italy. *Journal of Medical Virology*: 57: 111-113
- Melin, P., Chousterman, M., Fontanges, T., Ouzan, D., Rotily, M., Lang, J., et al. (2010). Effectiveness of chronic hepatitis C treatment in drug users in routine clinical practice: results of a prospective cohort study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*: 22(9):1050-1057
- Mellor, J., Walsh, E., Prescott, L., Jarvis, L., Davidson, F., Yap, P. & Simmonds, P. (1996). Survey of type 6 group variants of hepatitis C virus in Southeast Asia by using a core-based genotyping assay. *Journal of Clinical Microbiology*: 34:417–423
- Messina, J., Humphreys, I., Flaxman, A., Brown, A., Cooke, G., Pybus, O. & Barnes, E. (2015). Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*: 61(1):77-87
- Miller, C., Johnston, C., Spittal, P., Li, K., Laliberté, N., Montaner, J. & Schechter, M. (2002) Opportunities for prevention: hepatitis C prevalence and incidence in a cohort of young injection drug users. *Hepatology*: 36(3): 737-742
- Miller, C., Wood, E., Spittal, P., Li, K., Frankish, J., Braitstein, P., et al. (2004) The future face of coinfection: prevalence and incidence of HIV and hepatitis C virus coinfection among young injection drug users. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*: 36(2):743-749
- Ministry of Health and Population, (2015). Egypt. E-ZaA, ICF International. Egypt Health Issues Survey 2015. Cairo, Egypt and Rockville, MD, USA. <https://dhsprogram.com/pubs/pdf/FR313/FR313.pdf> (accessed Nov 29, 2016)
- Mitra, A. (1999). Hepatitis C-related Hepatocellular Carcinoma: Prevalence Around the World, Factors Interacting, and Role of Genotypes. *Epidemiologic Reviews*: 21(2):180-187
- Modi, A., Feld, J., Park, Y., Kleiner, D., Everhart, J., Liang, T. & Hoofnagle, J. (2010) Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. *Hepatology*: 51: 201-209
- Moessner, B., Jørgensen, T., Skamling, M., Vyberg, M., Junker, P., Pedersen, C. & Christensen, P. (2011). Outreach screening of drug users for cirrhosis with transient elastography. *Addiction*: 106(5): 970-976
- Moghaddam, A., Melum, E., Reinton, N., Ring-Larsen, H., Verbaan, H., Bjørø, K. & Dalgard, O. (2011). IL28B genetic variation and treatment response

- in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection. *Hepatology*: 53:746-754
- Mohamed, M., Abdel-Hamid, M., Mikhail, N., Abdel-Aziz, F., Medhat, A., Magder, L., et al. (2005). Intrafamilial transmission of hepatitis C in Egypt. *Journal of Hepatology*: 42:683-687
- Mohamoud, Y.A., Mumtaz, G.R., Riome, S., Miller, D., Abu-Raddad, L.J. (2013). The epidemiology of hepatitis C virus in Egypt: a systematic review and data synthesis. *BMC Infectious Diseases*: 13: 288
- Mohd Hanafiah, K., Groeger, J., Flaxman, A. & Wiersma, S. (2013). Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*: 57(4):1333-1342
- Montalto, G., Cervello, M., Giannitrapani, L., Dantona, F., Terranova, A. & Castagnetta, L.A. (2002) Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. *Annals of the New York Academy of Sciences*: 963(1):13-20
- Monto, A., Alonzo, J., Watson, J., Grunfeld, C. & Wright, T. (2002) Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology*: 36(3): 729-736
- Moradpour, D., Penin, F. & Rice, C. (2007) Replication of hepatitis C virus. *Nature Reviews Microbiology*: 5(6):453-463
- Morice, Y., Cantaloube, J.F., Beaucourt, S., Barbotte, L., De Gendt, S., Goncales, F.L., et al. (2006). Molecular epidemiology of hepatitis C virus subtype 3a in injecting drug users. *Journal of Medical Virology*: 78: 1296-1303
- Mühlberger, N., Schwarzer, R., Lettmeier, B., Sroczynski, G., Zeuzem, S., Siebert, U. (2009). HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health*: 9: 34
- Murphy, D.G., Willems, B., Deschenes, M., Hilzenrat, N., Mousseau, R. & Sabbah, S. (2007). Use of sequence analysis of the NS5B region for routine genotyping of hepatitis C virus with reference to C/E1 and 5' untranslated region sequences. *Journal of Clinical Microbiology*: 45:1102-1112
- Murray, C., Ortblad, K., Guinovart, C., et al. (2014) Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*: 384: 1005–70
- Murray, J., Law, M., Gao, Z. & Kaldor, J. (2003). The impact of behavioural changes on the prevalence of human immunodeficiency virus and hepatitis C among injecting drug users. *International Journal of Epidemiology*: 32: 708-714
- Naghavi, M., Wang, H., Lozano, R., et al. (2015) Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*: 385(99963): 117–71

- National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel statement: (1997) management of hepatitis C. *Hepatology*: 26: 2S-10S
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: (2002) – June 10-12, 2002. *Hepatology*: 36: 53-20
- Nazrul Islam, S.K., Jahangir Hossain, K., Ahmed, A. & Ahsan, M. (2002). Nutritional status of drug addicts undergoing detoxification: prevalence of malnutrition and influence of illicit drugs and lifestyle. *The British journal of nutrition*: 88(5):507-13
- Neal, K., Trent Hepatitis CSG, Ramsays, Thomson, B. & Irving, W. (2007). Excess mortality rates in a cohort of patients infected with the hepatitis C virus: a prospective study. *Gut*: 56: 1098 – 1104
- Nelson, P., Mathers, B., Cowie, B., Hagan, H., Des Jarlais, D., Horyniak, D. & Degenhardt, L. (2011) Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *The Lancet*: 378(9791): 571-583
- Niculescu, I., Paraschiv, S., Paraskevis, D., Abagiu, A., Batan, I., Banica, L. & Otelea, D. (2015). Recent HIV-1 Outbreak Among Intravenous Drug Users in Romania: Evidence for Cocirculation of CRF14_BG and Subtype F1 Strains. *AIDS Res Hum Retroviruses*: 31: 488-495
- Nousbaum, J., Pol, S., Nalpas, B., Landais, P., Berthelot, P., Brechot, C. and the Collaborative Study Group. (1995). Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. *Annals of Internal Medicine*: 122(3):161–168
- NTA (2012). Why invest? How drug treatment and recovery services work for individuals, communities and society. Available from: URL: www.nta.nhs.uk/uploads/whyinvestjan2012.pdf
- NTA (2012). Drug treatment in England: the road to recovery. Available at: <http://www.nta.nhs.uk/uploads/dtie2012v1.pdf>
- OG, et al. (2009). The global spread of hepatitis C virus 1a and 1b: a phylodynamic and phylogeographic analysis. *PLoS Med*: 6:e1000198
- Ohno, O., Mizokami, M., Wu, R.R., Saleh, M.G., Ohba, K., Orito, E., et al. (1997). New hepatitis C virus (HCV) genotyping system that allows for identification of HCV genotypes 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4, 5a, and 6a. *Journal of Clinical Microbiology*: 35: 201-207
- Okayama, A., Stuver, S., Tabor, E., Tachibana, N., Kohara, M., Mueller, N. & Tsubouchi, H. (2002). Incident hepatitis C virus infection in a community-based population in Japan. *Journal of Viral Hepatology*: 9: 43-51
- Oldham, J. (2005). Personality Disorders. *FOCUS*: 3: 372–382
- Olievenstein, C. (1997). Rapport annuel du Centre médical Marmottan au 31 décembre 1997. 1st ed. Paris: Centre médical Marmottan
- Omland, L.H., Jepsen, P., Krarup, H., et al. (2011). Increased mortality among persons infected with hepatitis C virus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*: 9:71–8

- Omland, L.H., Krarup, H., Jepsen, P., et al. (2010). Mortality in patients with chronic and cleared hepatitis C viral infection: a nationwide cohort study. *Journal of Hepatology*: 53:36–42
- Oprea, C., Ceausu, E. & Ruta, S. (2013). Ongoing outbreak of multiple bloodborne infections in injecting drug users in Romania. *Public Health*: 127: 1048-1050
- Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). (2012). International migration data: inflows of foreign population. In: OECD, editor. Paris
- Ortiz, V., Berenguer, M., Rayón, J., Carrasco, D. & Berenguer, J. (2002). Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *The American Journal of Gastroenterology*: 97(9):2408-2414
- Osella, A., Misciagna, G., Leone, A., Di Leo, A. & Fiore, G. (1997). Epidemiology of hepatitis C virus infection in an area of Southern Italy. *Journal of Hepatology*: 27:30–35
- Osella, A.R., Misciagna, G., Guerra, V., Elba, S., Buongiorno, G., Cavallini, A., et al. (2001). Hepatitis C virus genotypes and risk of cirrhosis in southern Italy. *Clinical of Infectious Diseases*: 33: 70-75
- Ostapowicz, G., Watson, K., Locarnini, S. & Desmond, P. (1998) Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. *Hepatology*: 27: 1730-1735
- Paintsil, E., Verevochkin, S.V., Dukhovlinova, E., Niccolai, L., Barbour, R., White, E., Toussova, O.V., et al. (2009). Hepatitis C virus infection among drug injectors in St Petersburg, Russia: social and molecular epidemiology of an endemic infection. *Addiction*: 104: 1881-1890
- Papatheodoridis, G. & Hatzakis, A. (2012). Public health issues of hepatitis C virus infection. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*: 26: 371-380
- Papatheodoridis, G., Tsochatzis, E., Hardtke, S. & Wedemeyer, H. (2014). Barriers to care and treatment for patients with chronic viral hepatitis in Europe: a systematic review. *Liver International*: 34: 1452-1463.
- Papatheodoridis, G., Sypsa, V., Kantzanou, M., Nikolakopoulos, I. & Hatzakis, A. (2015). Estimating the treatment cascade of chronic hepatitis B and C in Greece using a telephone survey. *Journal of Viral Hepatology*: 22: 409-415
- Paraskevis, D., Nikolopoulos, G., Fotiou, A., Tsiara, C., Paraskeva, D., Sypsa, V., et al. (2013). Economic recession and emergence of an HIV-1 outbreak among drug injectors in Athens metropolitan area: a longitudinal study. *PLoS One*: 8: e78941
- Paraskevis, D., Nikolopoulos, G., Tsiara, C., Paraskeva, D., Antoniadou, A., Lazanas, M., et al. (2011). HIV-1 outbreak among injecting drug users in Greece, 2011: a preliminary report. *Euro Surveillance Journal*: 16:pil 19962

- Patrick, D., Tyndall, M., Cornelisse, P., Li, K., Sherlock, C., Rekart, M., et al. (2001) Incidence of hepatitis C virus infection among injection drug users during an outbreak of HIV infection. *Canadian Medical Association Journal*: 165: 889-895
- Patrick, S., Schumacher, R., Benneyworth, B., Krans, E., McAllister, J. & Davis, M. (2012). Neonatal abstinence syndrome and associated health care expenditures: *JAMA*: 307(18):1934-1940
- Pawlotsky, J., Tsakiris, L., Roudot-Thoraval, F., Pellet, C., Stuyver, L., Duval, J. & Dhumeaux D. (1995) Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Infectious Diseases*: 171(6):1607–1610
- Payan, C., Roudot-Thoraval, F., Marcellin, P., Bled, N., Duverlie, G., Fouchard-Hubert, I., et al. (2005) Changing of hepatitis C virus genotype patterns in France at the beginning of the third millennium: the GEMHEP GenoCII Study. *Journal of Viral Hepatitis*: 12(4):405–413
- Perz, J. & Alter, M. (2006). The coming wave of HCV-related liver disease: dilemmas and challenges. *Journal of Hepatology*: 44: 441-443
- Perz, J., Armstrong, G., Farrington, L., Hutin, Y. & Bell, B. (2006). The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *Journal of Hepatology*: 45: 529-538
- PetruzzIELLO, A., Coppola, N., Diodato, A.M., Iervolino, V., Azzaro, R., et al. (2013). Age and gender distribution of hepatitis C virus genotypes in the metropolitan area of Naples. *Intervirology*: 56(3):206–12
- PetruzzIELLO, A., Coppola, N., Loquercio, G., Marigliano, S., Giordano, M., et al.(2014b). Distribution pattern of Hepatitis C Virus (HCV) genotypes and correlation with viral load and risk factors in chronic positive patients. *Intervirology*: 57:311–8
- PetruzzIELLO, A., Marigliano, S., Loquercio, G., Cozzolino, A. & Cacciapuoti, C. (2016). Global epidemiology of Hepatitis C Virus (HCV) infection: an update of the distribution and circulation of HCV genotypes. *World Journal of Gastroenterology*: 22(34);7824–7840
- Petry, M., Bickel, K., Piasecki, D., Marsch, L.A., Badger, G.J. (2000) Elevated liver enzyme levels in opioid-dependent patients with hepatitis treated with buprenorphine. *American Journal on Addictions*: 9(3): 265-269
- Pharris, A., Wiessing, L., Sfetcu, O., Hedrich, D., Botescu, A., Fotiou, A., et al. (2011). Human immunodeficiency virus in injecting drug users in Europe following a reported increase of cases in Greece and Romania, 2011. *Euro Surveillance Journal*: 16: pii 20032
- Pihl, O. & Spiers, P. (1978). Some personality differences among the multidisciplinary team. *Journal of Clinical Psychology*: 33(S1): 269-272
- Pilon, R., Leonard, L., Kim, J., Vallee, D., De Rubeis, E., Jolly, A.M., et al. (2011) Transmission patterns of HIV and hepatitis C virus among networks of people who inject drugs. *PLoS One*: 6(7): e22245

- Piñeiro, D. & Martinez-Salas, E. (2012) RNA structural elements of hepatitis C virus controlling viral RNA translation and the implications for viral pathogenesis. *Viruses*: 4: 4(12):2233-2250. doi: 2210.3390/v4102233
- Poenisch, M. & Bartenschlager, R. (2010). New insights into structure and replication of the hepatitis C virus and clinical implications. *Seminars in Liver Disease*: 30:333-347
- Poordad, F., McCone, J., Bacon, B., Bruno, S., Manns, M., Sulkowski, M., et al. (2011). Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *New England Journal of Medicine*: 364(13): 1195-1206
- Poynard, T., Ratziu, V., Charlotte, F., Goodman, Z., McHutchison, J. & Albrecht, J. (2001) Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*: 34(5):730-739
- Poynard, T., Yuen, M., Ratziu, V. & Lai, C. (2003) Viral hepatitis C. *The Lancet*: 362(9401): 2095-2100
- Prati, D., Capelli, C., Silvani, C., De Mattei, C., Bosoni, P., Pappalè, M., et al. (1997). The incidence and risk factors of community-acquired hepatitis C in a cohort of Italian blood donors. *Journal of Hepatology*: 25: 702-704
- Prati, D. (2006) Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. *Journal of Hepatology*: 45:607–616
- Puro, V., Petrosillo, N. & Ippolito, G. (1995). Risk of hepatitis C seroconversion after occupational exposures in health care workers. Italian Study Group on Occupational Risk of HIV and Other Bloodborne Infections. *American Journal of Infections Control*: 23:273-277
- Pybus, O.G., Cochrane, A., Holmes, E. & Simmonds P. (2005) The hepatitis C virus epidemic among injecting drug users. *Infection, Genetics and Evolution*: 5(2): 131-139
- Pybus, O.G., Barnes, E., Taggart, R., Lemey, P., Markov, P.V., Rasachak, B., et al. (2009). Genetic history of hepatitis C virus in East Asia. *Journal of Virology*; 83:1071-1082
- Pybus, O.G., Barnes, E. (2015). Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*: 61: 77-87
- Raffaele, A., Valenti, M., Iovenitti, M., Matani, A., Bruno, M.L., Altobelli, E., et al. (2001) High prevalence of HCV infection among the general population in a rural area of central Italy. *European Journal of Epidemiology*: 17:41–46
- Ragni, M. & Belle, S. (2001) Impact of human immunodeficiency virus infection on progression to end-stage liver disease in individuals with hemophilia and hepatitis C virus infection. *The Journal of Infectious Liver Diseases*: 183(7): 1112-1115
- Rallón, N., Naggie, S., Benito, J., Medrano, J., Restrepo, C., Goldstein, D., et al. (2010) Association of a single nucleotide polymorphism near the

- interleukin-28B gene with response to hepatitis C therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS*: 24(8):F23–F29
- Rambaut, A., Pybus, O., Nelson, M., Viboud, C., Taubenberger, J. & Holmes, E. (2008) The genomic and epidemiological dynamics of human influenza A virus. *Nature*: 453(7195):615-619
- Raptopoulou, M., Touloumi, G., Tzourmakliotis, D., Nikolopoulou, G., Dimopoulou, M., Giannoulis, G., et al. (2011) Significant epidemiological changes in chronic hepatitis C infection: results of the nation wide HEPNET-GREECE cohort study, *Hippocratia*: 15,1:26-31
- Ratziu, V., Munteanu, M., Charlotte, F., Bonyhay, L. & Poynard, T. (2003) Fibrogenic impact of high serum glucose in chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*: 39(6): 1049-1055
- Rauch, A., Kutalik, Z., Descombes, P., Cai, T., Di Iulio, J., Mueller, T., et al. (2010) Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology*: 138(4): 1338-1345
- Rauch, A., Rickenbach, M., Weber, R., Hirschel, B., Tarr, P., Bucher, H., et al. (2005). Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: the Swiss HIV Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases Journal*: 41:395-402
- Razavi, H., ElKhoury, A.C., Elbasha, E., Estes, C., Pasini, K., Poynard, T., et al. (2013). Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States. *Hepatology*: 57:2164–70
- Razavi, H., Waked, I., Sarrazin, C., Myers, R.P., Idilman, R., Calinas, F., et al. (2014). The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *Journal of Viral Hepatitis*: 21 (Suppl 1): 34-59
- Reed, K.E. & Rice, C.M. (2000). Overview of hepatitis C virus genome structure, polyprotein processing, and protein properties. *Current Topics in Microbiology and Immunology*: 242:55-84
- Refstad, S. (2003). Paramethoxyamphetamine (PMA) poisoning; a 'party drug' with lethal effects. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*: 47: 1298-1299
- Rehermann, B. (2009). Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. *Journal of Clinical Investigation*: 119(7): 1745-1754
- Rehm, J., Frick, U., Hartwig, C., Gutzwiller, F., Gschwend, P. & Uchtenhagen, A. (2005). Mortality in heroin-assisted treatment in Switzerland 1994-2000. *Drug and Alcohol Dependence*: 79(2): 137-143
- Rein, D.B., Wittenborn, J., Weinbaum, C., Sabin, M., Smith, B. & Lesesne, S. (2011). Forecasting the morbidity and mortality associated with prevalent cases of pre-cirrhotic chronic hepatitis C in the United States. *Digestive Liver Disease*: 43(1):66–72

- Reitsma, A.M., Closen, M.L., Cunningham, M., Lombardo, P.A., Minich, H.N., Moreno, J.D., et al. (2005). Infected physicians and invasive procedures: safe practice management. *Clinical Infectious Diseases*: 40:1665–1672
- Rich, J. & Taylor, L. (2010). The beginning of a new era in understanding hepatitis C virus prevention. *Journal of Infectious Diseases*: 202(7): 981–983
- Robaey, G., Grebely, J., Mauss, S., Bruggmann, P., Moussalli, J., De Gottardi, A., et al. (2013). Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Clinical Infectious Diseases*: 57:(Suppl 2): S129-S137
- Robaey, G., Bielen, R., Azar, D.G., Razavi, H. & Nevens, F. (2016). Global genotype distribution of hepatitis C viral infection among people who inject drugs. *Journal of Hepatology*: 65:1094-1103
- Roberts, E. & Yeung, L. (2002). Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology*: 36: S106-S113
- Robotin, M., Copland, J., Tallis, G., Coleman, D., Giele, C., Carter, L., et al. (2004). Surveillance for newly acquired hepatitis C in Australia. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*: 19: 283-288
- Roffi, L., Ricci, A., Ogliari, C., Scalori, A., Minola, E., Colloredo, G., et al. (1998). HCV genotypes in Northern Italy: a survey of 1368 histologically proven chronic hepatitis C patients. *Journal of Hepatology*: 29:701–706
- Roman, F., Hawotte, K., Struck, D., Ternes, A.M., Servais, J.Y., Arendt, V., et al. (2008). Hepatitis C virus genotypes distribution and transmission risk factors in Luxembourg from 1991 to 2006. *World Journal of Gastroenterology*: 14:1237-1243
- Ross, R., Viazov, S., Gross, T., Hofmann, F., Seipp, H. & Roggendorf, M. (2000). Transmission of hepatitis C virus from a patient to an anesthesiology assistant to five patients. *New England Journal of Medicine*: 343:1851–1854
- Ross, R., Viazov, S., Thormahlen, M., Bartz, L., Tamm, J., Rautenberg, P., et al. (2002). Risk of hepatitis C virus transmission from an infected gynecologist to patients: results of a 7-year retrospective investigation. *Archives of Internal Medicine*: 162:805–810
- Roy, E., Alary, M., Morissette, C., Leclerc, P., Boudreau, J.F., Parent, R., et al. (2007). High hepatitis C virus prevalence and incidence among Canadian intravenous drug users. *International Journal of STD and AIDS*: 18: 23-27
- Rubio, M., Rubio, C., Nogues, A. & Manonelles, A. (2001). Hepatitis C virus genotypes. Study of 302 patients coinfecting by the human immunodeficiency virus. *Med Clin (Barc)*: 116:650–651
- Rüeger, S., Bochud, P., Dufour, J., Müllhaupt, B., Semela, D., Heim, M., et al. (2014). Impact of common risk factors of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut*: 64(10):1605-1615

- Ruta, S. & Cernescu, C. (2015). Injecting drug use: A vector for the introduction of new hepatitis C virus genotypes. *OGY*: 21(38):10811-23
- Sacks-Davis, R., Daraganova, G., Aitken, C., Higgs, P., Tracy, L., Bowden, S., et al. (2012). Hepatitis C virus phylogenetic clustering is associated with the social-injecting network in a cohort of people who inject drugs. *PLoS One*: 7(10): e47335
- Sagnelli, E., Stroffolini, T., Mele, A., Almasio, P., Coppola, N., Ferrigno, L., et al. (2005). The importance of HCV on the burden of chronic liver disease in Italy: a multicenter prevalence study of 9,997 cases. *Journal of Medical Virology*: 75: 522-527
- Sánchez-Quijano, A., Abad, M.A., Torronteras, R., Rey, C., Pineda, J.A., Leal, M., et al. (1997). Unexpected high prevalence of hepatitis C virus genotype 4 in Southern Spain. *Journal of Hepatology*: 27:25-29
- Santantonio, T., Medda, E., Ferrari, C., Fabris, P., Cariti, G., Massari, M., et al. (2006). Risk Factors and Outcome among a Large Patient Cohort with Community-Acquired Acute Hepatitis C in Italy. *Clinical Infectious Diseases*: 43(9):1154-1159
- Saraswat, V., Norris, S., de Knecht, R.J., et al. (2015). Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries—volume 2. *Journal of Viral Hepatitis*: 22(1): 6–25
- Sarna, A. & Panda, S. (2015). HCV in people who inject drugs: a neglected epidemic. *The Lancet Infectious Diseases*: 15: 4-5
- Savvas, S.P., Koskinas, J., Sinani, C., Hadziyannis, A., Spanou, F. & Hadziyannis, S. (2005). Changes in epidemiological patterns of HCV infection and their impact on liver disease over the last 20 years in Greece. *Journal of Viral Hepatitis*: 12:551–557
- Scott, J., Holte, S., Urban, T., Burgess, C., Coppel, E., Wang, C., et al. (2011). IL28B genotype effects during early treatment with peginterferon and ribavirin in difficult-to-treat hepatitis C virus infection. *Journal of Infectious Diseases*: 204: 419-425
- Seeff, L. (2009). The history of the “natural history” of hepatitis C (1968-2009). *Liver International*: 29 (Suppl 1): 89-99
- Sereno, S., Perinelli, P., Laghi, V. (2009). Changes in the prevalence of hepatitis C virus genotype among Italian injection drug usersrelation to period of injection started. *Journal of Clinical Virology*: 45:354-357
- Serra, M., Rodriguez, F., del Olmo, J., Escudero, A. & Rodrigo, J. (2003). Influence of age and date of infection on distribution of hepatitis C virus genotypes and fibrosis stage. *Journal of Viral Hepatitis*: 10:183–188
- Shapiro, H. (2009). *Education and hope in troubled times*. 1st ed. New York (N.Y.): Routledge
- Shebl, F., Pfeiffer, R., Buckett, D., Muchmore, B., Chen, S., Dotrang, M., et al. (2011). IL28B rs12979860 genotype and spontaneous clearance of hepatitis C virus in a multi-ethnic cohort of injection drug users: evidence

- for a supra-additive association. *Journal of Infectious Diseases*: 204: 1843-1847
- Shepard, C., Finelli, L. & Alter, M. (2005). Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet Infectious Diseases*: 5:558–567
- Shepard, C., Finelli, L., Fiore, A. & Bell, B. (2005). Epidemiology of hepatitis B and hepatitis B virus infection in United States children. *Pediatric Infectious Disease Journal*: 24: 755-760
- Sherman, M., Shafran, S., Burak, K., Doucette, K., Wong, W., Girgrah, N., (2007). Management of chronic hepatitis C: consensus guidelines. *Canadian Journal of Gastroenterology*: 21 (Suppl C): 25C-34C
- Sievert, W., Altraif, I., Razavi, H.A., Abdo, A., Ahmed, E.A., Alomair, A., et al. (2011). A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. *Liver International*: 31 (Suppl 2): 61-80
- Simmonds, P., Alberti, A., Alter, H.J., Bonino, F., Bradley, D.W., Brechot, C., et al. (1994). A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology*: 19:1321–4
- Simmonds, P., Bukh, J., Combet, C., Deleage, G., Enomoto, N., Feinstone, S., et al. (2005). Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*: 42:962-973
- Simmonds, P., McOmish, F., Yap, P., Chan, S., Lin, C., Dusheiko, G., et al. (1993). Sequence variability in the 5' noncoding region of hepatitis C virus: identification of a new virus type and restrictions on sequence diversity. *Journal of General Virology*: 74:661–668.
- Simmonds, P., Mellor, J., Sakuldamrongpanich, T., Nuchaprayoon, C., Tanprasert, S., Holmes, E. & Smith, D. (1996). Evolutionary analysis of variants of hepatitis C virus found in South-East Asia: comparison with classifications based upon sequence similarity. *Journal of General Virology*: 77:3013–3024
- Simmonds, P. (2001). 2000 Fleming Lecture. The origin and evolution of hepatitis viruses in humans. *Journal of General Virology*: 82(4):693-712
- Smith, D. & Simmonds, P. (1997). Molecular epidemiology of hepatitis C virus. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*: 12:522–527
- Smith, D.B., Bukh, J., Kuiken, C., Muerhoff, A.S., Rice, C.M., Stapleton, J.T. & Simmonds, P. (2014). Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*: 59: 318-327
- Smith, E., Crespo, C.J. (2001). Dietary intake and nutritional status of US adult marijuana users: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Public health nutrition*: 4(3):781-786
- Sorrell, M., Begongia, E. et al. (2009). National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis B. *Annals of Internal Medicine*: 150: 104-110
- Spada, E., Mele, A., Ciccozzi, M., Tosti, M., Bianco, E., Szkló, A., et al. (2001). Changing epidemiology of parenterally transmitted viral hepatitis:

- results from the hepatitis surveillance system in Italy. *Digestive and Liver Disease Journal*: 33:778-784
- Stamouli, M., Panagiotou, I., Kairis, D., Michopoulou, A., Skliris, A. & Totos, G. (2012). Genotype distribution in chronic hepatitis C patients in Greece. *Clinical Laboratory Journal*: 58:174-176
- Stanislas, P., Aerssens, J., Zeuzem, S., Andreone, P., Lawitz, E.J., Roberts, S., et al. (2013). Limited impact of IL28B genotype on response rates in telaprevir-treated patients with prior treatment failure. *Journal of Hepatology*: 58j: 883–889
- Stimson, G. (1993). The global diffusion of injecting drug use: implications for human immunodeficiency virus infection. *Bulletin of Narcotics*: 45: 3–17
- Stroffolini, T., Fiumeb, A., Fataleb, G., Regnib, F., Ciccozzia, M., Marzolinia, A. & Mele, A. (1997). Hepatitis C virus among intravenous drug users in Italy. *Hepatology Research*: 9: 20-27
- Stroffolini, T., Menchinelli, M., Taliani, G., Dambruoso, V., Poliandri, G., Bozza, A., et al. (1995). High prevalence of hepatitis C virus infection in a small central Italian town: lack of evidence of parenteral exposure. *Italian Journal of Gastroenterology*: 27:235–238
- Sultana, C., Vagu, C., Temereanca, A., Grancea, C., Slobozeanu, J. & Ruta, S. (2011). Hepatitis C Virus Genotypes in Injecting Drug Users from Romania. *Central European Journal of Medicine*: 6: 672-678
- Sultana, C., Oprisan, G., Szmal, C., Vagu, C., Temereanca, A., Dinu, S., et al. (2011). Molecular epidemiology of hepatitis C virus strains from Romania. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*: 20: 261-266
- Sun, C., Chen, H., Lu, C., You, S., Mau, Y., Ho, M., et al. (1999). Transmission of hepatitis C virus in Taiwan: prevalence and risk factors based on a nationwide survey. *Journal of Medical Virology*: 59: 290-296
- Sun, C., Chen, H., Lu, S., Chen, C., Lu, C., You, S. & Lin, S. (2001). Persistent hyperendemicity of hepatitis C virus infection in Taiwan: the important role of iatrogenic risk factors. *Journal of Medical Virology*: 65: 30-34
- Suppiah, V., Moldovan, M., Ahlenstiel, G., Berg, T., Weltman, M., Abate, M., et al. (2009). IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nature Genetics*: 41: 1100-1104
- Svrtlih, N., Delic, D., Simonovic, J., Jevtovic, D., Dokic, L., Gvozdenovic, E., et al. (2007). Hepatitis C virus genotypes in Serbia and Montenegro: the prevalence and clinical significance. *World Journal of Gastroenterology*: 13: 355-360
- Sypsa, V., Paraskevis, D., Malliori, M., Nikolopoulos, G.K., Panopoulos, A., Kantzanou, M., et al. (2015). Homelessness and Other Risk Factors for HIV Infection in the Current Outbreak Among Injection Drug Users in Athens, Greece. *Am J Public Health*: 105: 196-204
- Sypsa, V., Touloumi, G., Papatheodoridis, G.V., Tassopoulos, N.C., Ketikoglou, I., Vafiadis, I., et al. (2005). Future trends of HCV-related

- cirrhosis and hepatocellular carcinoma under the currently available treatments. *Journal of Viral Hepatology*: 12: 543-550
- Sypsa, V., Touloumi, G., Tassopoulos, N.C., Ketikoglou, I., Vafiadis, I., Hatzis, G., et al. (2004). 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*; 11: 366-374
- Takada, N., Takase, S., Takada, A. & Date, T. (1993). Differences in the hepatitis C virus genotypes in different countries. *Journal of Hepatology*: 17:277–283
- Tallo, T., Norder, H., Tefanova, V., Krispin, T., Schmidt, J., Ilmoja, M., et al. (2007). Genetic characterization of hepatitis C virus strains in Estonia: fluctuations in the predominating subtype with time. *Journal of Medical Virology*: 79:374-382
- Tanaka, Y., Nishida, N., Sugiyama, M., Kurosaki, M., Matsuura, K., Sakamoto, N., et al. (2009). Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nature Genetics*: 41:1105–1109
- Terrault, N. (2002). Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology*: 36: S99-105
- Thein, H., Yi, Q., Dore, G.J. & Krahn, M. (2008). Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*: 48:418–431
- Thomas, D. & Seeff, L. (2005). Natural history of hepatitis C. *Clinical Liver Disease*: 9:383-98.
- Thomas, D., Shih, J., Alter, H., Vlahov, D., Cohn, S., Hoover, D., et al. (1996). Effect of human immunodeficiency virus on hepatitis C virus infection among injecting drug users. *Journal of Infectious Diseases*: 174: 690-695
- Thomas, D., Thio, C., Martin, M., Qi, Y., Ge, D., O’Huigin, C., et al. (2009). Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*: 461: 798-801
- Thomas, L., Foulis, P., Mastorides, S., Djilan, Y., Skinner, O. & Borkowski, A. (2012). Hepatitis C genotype analysis: results in a large veteran population with review of the implications for clinical practice. *Annals of Clinical and Laboratory Science*: 42: 355-362
- Thompson, A., Muir, A., Sulkowski, M., Ge, D., Fellay, J., Shianna, K., et al. (2010). Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virological response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology*: 139:120–129
- Thong, V.D., Akkarathamrongsin, S., Poovorawan, K., Tangkijvanich, P. & Poovorawan, Y. (2014). Hepatitis C virus genotype 6: virology, epidemiology, genetic variation and clinical implication. *World Journal of Gastroenterology*: 20: 2927-2940

- Thorpe, L., Ouellet, L., Hershow, R., Bailey, S., Williams, I., Williamson, J., et al. (2002). Risk of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users who share injection equipment. *American Journal of Epidemiology*: 155: 645-653
- Tillmann, H.L., Thompson, A.J., Patel, K., Wiese, M., Tenckhoff, H., Nischalke, H.D., et al. (2010). A polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice. *Gastroenterology*: 139: 1586–1592
- Timm, J. & Roggendorf, M. (2007). Sequence diversity of hepatitis C virus: implications for immune control and therapy. *World Journal of Gastroenterology*: 13:4808–17
- Tokita, H., Okamoto, H., Iizuka, H., Kishimoto, J., Tsuda, F., Lesmana, L., et al. (1996). Hepatitis C virus variants from Jakarta, Indonesia classifiable into novel genotypes in the second (2e and 2f), tenth (10a) and eleventh (11a) genetic groups. *Journal of General Virology*: 77:293–301
- Tokita, H., Okamoto, H., Iizuka, H., Kishimoto, J., Tsuda, F., Miyakawa, Y., & Mayumi, M. (1998). The entire nucleotide sequences of three hepatitis C virus isolates in genetic groups 7-9 and comparison with those in the other eight genetic groups. *Journal of General Virology*: 79:1847–1857.
- Tokita, H., Okamoto, H., Tsuda, F., Song, P., Nakata, S., Chosa, T., et al. (1994). Hepatitis C virus variants from Vietnam are classifiable into the seventh, eighth, and ninth major genetic groups. *Proceedings of the National Academy of Sciences*: 91(23):11022–11026
- Touzet, S., Kraemer, L., Colin, C., Pradat, P., Lanoir, D., Bailly, F., et al. (2000). Epidemiology of hepatitis C virus infection in seven European Union countries: a critical analysis of the literature. HENCORE Group. Hepatitis C European Network for Cooperative Research. *European of Journal Gastroenterology and Hepatology*: 12:667–678
- Tovo, C.V., de Mattos, A.A. & de Almeida, P.R. (2014). Chronic hepatitis C genotype 1 virus: who should wait for treatment? *World Journal of Gastroenterology*: 20: 2867-2875
- Triantos, C., Konstantakis, C., Tselekouni, P., Kalafateli, M., Aggeletopoulou, I. & Manolakopoulos, S. (2016). Epidemiology of hepatitis C in Greece. *World Journal of Gastroenterology*: 22(36):8094-80102
- Trepo, C. & Pradat, P. (1999) Hepatitis C virus infection in Western Europe. *Journal of Hepatology*: 31:80–83
- Tseng, F., O'Brien, T., Zhang, M., Kral, A., Ortiz-Conde, B., Lorvick, J., et al. (2007). Seroprevalence of hepatitis C virus and hepatitis B virus among San Francisco injection drug users, 1998 to 2000. *Hepatology*: 46: 666-671
- Turillazzi, E., Riezzo, I., Neri, M., Bello, S., Fineschi, V. (2010). MDMA toxicity and pathological consequences: a review about experimental data and autopsy findings. *Current Pharmaceutical Biotechnology*: 11: 500-509

- Uddin, G., Shoeb, D., Solaiman, S., Marley, R., Gore, C., Ramsay, M., et al. (2010). Prevalence of chronic viral hepatitis in people of south Asian ethnicity living in England: the prevalence cannot necessarily be predicted from the prevalence in the country of origin. *Journal of Viral Hepatitis*: 17:327-335.
- United Nations Office on Drugs and Crime. (UNODC). (2010). Consensus Statement of the Reference Group to the United Nations on HIV and Injecting Drug Use 2010, Vienna. Available at: http://www.unodc.org/documents/hivaids/publications/2010_UN_IDU_Ref_Group_Statement.pdf
- United Nations Office on Drugs and Crime. (UNODC). World Drug Report 2014. United Nations Publications, eISBN: 978-92-1-056752-7. Available from: URL: http://www.unodc.org/documents/wdr2014/World_Drug_Report_2014_web.pdf
- van Asten, L., Verhaest, I., Lamzira, S., Hernandez-Aguado, I., Zangerle, R., Boufassa, F., et al. (2004). Spread of hepatitis C virus among European injection drug users infected with HIV: a phylogenetic analysis. *Journal of Infectious Diseases*: 189: 292-302
- van Damme, P., Thyssen, A., Van Loock, F. (2002). Epidemiology of hepatitis C in Belgium: present and future. *Acta Gastroenterologica Belgica*: 65:78–79
- Van der Meer, A.J., Veldt, B.J., Feld, J.J., et al. (2012). Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitisC and advanced hepatic fibrosis. *Journal of the American Medical Association*: 308:2584–93
- Vermehren, J., Schlosser, B., Domke, D., Elanjimattom, S., Müller, C., Hintereder, G., et al. (2012). High prevalence of anti-HCV antibodies in two metropolitan emergency departments in Germany: a prospective screening analysis of 28,809 patients. *PLoS One*: 7: e41206
- Vickerman, P., Martin, N.K., Roy, A., Beattie, T., Jarlais, D.D., Strathdee, S., et al. (2013). Is the HCV-HIV co-infection prevalence amongst injecting drug users a marker for the level of sexual and injection related HIV transmission? *Drug Alcohol Dependence Journal*: 132: 172-181
- Villano, S., Vlahov, D., Nelson, K., Lyles, C., Cohn, S. & Thomas D. (1997). Incidence and risk factors for hepatitis C among injection drug users in Baltimore, Maryland. *Journal of Clinical Microbiology*: 35:3274–3277
- Volkow, N., Fowler, J. & Wang, G. (2004). The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology*: 47, pp.3-13
- Washton, A., Gold, M. & Pottash, A. (1986). Crack. Early rapport on a new drug epidemic. *Postgrad Med*: 5:52-58
- Wasley, A. & Alter, M. (2000). Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Seminars in Liver Diseases*: 20:1–16
- Webster, D., Klenerman, P. & Dusheiko, G. (2015). Hepatitis C. *The Lancet*: 385:1124-1135

- Wedemeyer, H., Duberg, A.S., Buti, M., Rosenberg, W.M., Frankova, S., Esmat, G., et al. (2014). Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *Journal of Viral Hepatology*: 21:60–89
- WHO – World Health Organization (2004). Neuroscience of psychoactive substance use and dependence, Geneva, WHO
- WHO – World Health Organization (2010). Lexicon of alcohol and drug terms published by the World Health Organization στο http://www.who.int/substance_abuse/terminology/who_lexicon/en/index.html
- WHO – World Health Organization, (1964). Expert Committee on Addiction – Producing Drugs, Thirteenth report of the WHO expert Committee, Geneva, WHO Technical Report Series, No.273
- WHO - World Health Organization, (1969). Expert Committee on Drug Dependence. Sixteenth report. Geneva, World Health Organization, WHO Technical Report Series, No.407
- WHO - World Health Organization. Abuse liability. Lexicon of alcohol and drug terms. Available at: http://www.who.int/substance_abuse/terminology/who_lexicon/en/
- WHO - World Health Organization. Drug abuse. Lexicon of alcohol and drug terms. Διαθέσιμο: http://www.who.int/substance_abuse/terminology/who_lexicon/en/
- WHO - World Health Organization. Drug. Lexicon of alcohol and drug terms. Available at: http://www.who.int/substance_abuse/terminology/who_lexicon/en/
- WHO (2009). Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Available at: www.who.int/substance_abuse/activities/treatment_opioid_dependence/en/index.html
- WHO. (2012). Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hepatitis/en/>
- WHO. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence, 2009. Available at: www.who.int/substance_abuse/activities/treatment_opioid_dependence/en/index.html
- Wiessing, L., Ferri, M., Grady, B., Kantzanou, M., Sperle, I., Cullen, K.J., et al. (2014). Hepatitis C virus infection epidemiology among people who inject drugs in Europe: a systematic review of data for scaling up treatment and prevention. *PLoS One*: 9(7): e103345
- Wiessing, L., Likatavicius, G., Hedrich, D., Guarita, B., van de Laar, M.J. & Vicente, J. (2011). Trends in HIV and hepatitis C virus infections among injecting drug users in Europe, 2005 to 2010. *Euro Surveillance*: 16:pil20031

- Williams, I., Bell, B., Kuhnert, W. & Alter, M. (2011). Incidence and transmission patterns of acute hepatitis C in the United States, 1982–2006. *Archives of Internal Medicine*: 171: 242–48
- Williams, I., Perz, J. & Bell, B. (2004). Viral hepatitis transmission in ambulatory health care settings. *Clinical Infectious Diseases*: 38:1592-1598
- Word Drug Report. (2014). United Nations Office on Drugs and Crime, NewYork, United Nations Publication
- World Health Organization (WHO). (2014). Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. WHO Library Cataloguing-in-Publication 2014. Available from: URL: <http://www.who.int/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/>
- World Health Organization. (1999). Hepatitis C – Global prevalence (update). *WER*: 74:425-27
- World Health Organization. (2015). A strategy to halt and reverse the HIV epidemic among people who inject drugs in Asia and the Pacific: 2010–2015, WHO Library Cataloguing 2015. Available from: URL: <http://iris.wpro.who.int/handle/10665.1/5506>
- World Health Organization. (2016). Draft global health sector strategy on viral hepatitis, 2016–2021—the first of its kind. Geneva: World Health Organization
- World Health Organization. Dependence. Lexicon of alcohol and drug terms. Available at: http://www.who.int/substance_abuse/terminology/who_lexicon/en/
- World Health Organization. Toxicomanie. Lexicon of alcohol and drug terms. Available at: http://www.who.int/substance_abuse/terminology/who_lexicon/en/
- World Health Organization. WHO. (2015). World Hepatitis Summit harnesses global momentum to eliminate viral hepatitis. Geneva: WHO. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/eliminate-viral-hepatitis/en/> (accessed Sept 15, 2015)
- World Health Statistics. (2014). Available at: www.who.int/world_health_statistics
- Worobey, M., Gemmel, M., Teuwen, D.E., Haselkorn, T., Kunstman, K., et al. (2008). Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature*: 455: 661–664
- Xu, L.Z., Larzul, D., Delaporte, E., Bréchet & Kremsdorf, D. (1994). Hepatitis C virus genotype 4 is highly prevalent in central Africa (Gabon). *Journal of General Virology*: 75 (Pt 9): 2393-2398
- Yazdanpanah, Y., De Carli, G., Miguères, B., Lot, F., Campins, M., Colombo, C., et al. (2005). Risk factors for hepatitis C virus transmission to health care workers after occupational exposure: a European case-control study. *Clinical Infectious Diseases Journal*: 41: 1423-1430

- Yin, W., Huang, C., Qiu, F., Liu, L., Wang, F., Zhou, J., et al. (2015). Risk factors of hepatitis C virus transmission and genotype distribution in former blood donors from Chinese rural area. *BMC Public Health*: 15: 184
- Zafiropoulos, M. (2004). Psychanalyse et pratiques sociales ou la preuve par la psychanalyse. *Recherches en psychanalyse*: 1(1):97
- Zanini, B., Corolo, L., Donato, F. & Lanzini, A. (2009). combination antiviral therapy for chronic Hepatitis C in illicit drug users: meta – analysis of prospective studies. *Hepatology Journal*: 50(54)
- Zehender, G., Sorrentino, C., Lai, A., Ebranati, E., Gabanelli, E., Lo Presti, A., et al. (2013). Reconstruction of the evolutionary dynamics of hepatitis C virus subtypes in Montenegro and the Balkan region. *Infection, Genetics and Evolution*: 17: 223-230
- Zein, N. & Persing, D. (1996). Hepatitis C genotypes: current trends and future implications. Mayo Clinic. *Proceedings*: 71:458–462
- Zein, N., Rakela, J., Krawitt, E., Reddy, K., Tominaga, T. & Persing, D. (1996). Hepatitis C virus genotypes in the United States: epidemiology, pathogenicity, and response to interferon therapy. *Annals of Internal. Medicine*: 125(8)634–639
- Zein, N. (2000). Clinical Significance of Hepatitis C Virus Genotypes. *Clinical Microbiology Reviews*: 13(2):223-235
- Zervou, E., Dalekos, G., Gerolymatou, A., Boumba, D. & Tsianos, E. (1998). Prevalence of Hepatitis B and C markers in blood donors in Epirus. *Acta Microbiologica Hellenica*: 43:482-489
- Zervou, E., Boumba, D., Liaskos, C., Georgiadou, S., Tsianos, E. & Dalekos, G. (2003). Low prevalence of HCV, HIV, and HTLV-I/II infection markers in northwestern Greece: results of a 3-year prospective donor study (1995–1997). *European Journal of Internal Medicine*: 14(1):39-44.
- Zhang, M., Sun, X., Mark, S., Chen, W., Wong, L., Dawsey, S., et al. (2005). Hepatitis C virus infection, Linxian, China. *Emerging Infectious Diseases Journal*: 11: 17-21
- Zibbell, J.E., Iqbal, K., Patel, R., et al. (2015). Increases in hepatitis C virus infection related to injection drug use among persons aged ≤30 years—Kentucky, Tennessee, Virginia, and West Virginia, 2006–2012. *MMWR, Morbidity and Mortality Weekly Report*: 64:453–458

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 4^η Υγειονομική Περιφέρεια Μακεδονίας – Θράκης. Οδηγίες – Φύλλα Κατάρτισης Νοσημάτων για το προσωπικό υπηρεσιών υγείας, σε λοιμώδη και παρασιτικά νοσήματα
- Γκιουζέπας, Ι. (1988). *Εξαρτήσεις από ψυχοδραστικές ουσίες*, Θεσσαλονίκη, Μαστορίδης : 282-294
- Γκόλνα, Χ., Μαλλιώρα, Μ., Σουλιώτης, Κ. και Παπαδημητρίου, Γ. (2014). Εξάρτηση από οπιοειδή. Μια χρόνια υποτροπιάζουσα κατάσταση υγείας με σημαντικές υγειονομικές, κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις, *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*: 31:13-18
- Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης και Πληροφόρησης για τα Ναρκωτικά (ΕΚΤΕΠΝ), (2015). *Η Κατάσταση του Προβλήματος των Ναρκωτικών και των Οικογενειακών στην Ελλάδα*, Ετήσια Έκθεση 2014, Αθήνα
- Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης και Πληροφόρησης για τα Ναρκωτικά (ΕΚΤΕΠΝ), (2016). *Η Κατάσταση του Προβλήματος των Ναρκωτικών και των Οικογενειακών στην Ελλάδα*, Ετήσια Έκθεση 2015, Αθήνα
- Επιβατιανός, Π. (1988). *Ιατροδικαστική και Τοξικολογία*, Θεσσαλονίκη, University Studio Press
- Ευαγγελίδου, Ε., Αργυρόπουλος, Ε., Βεζαλή, Ε., Βραχάτης, Δ. και Ελευσινιώτης, Ι. (2013). *Επιδημιολογικά και ιολογικά χαρακτηριστικά ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (ΧΗC) στην χώρα μας. Μακροχρόνια εμπειρία ενός ηπατολογικού κέντρου*, Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο, Ρόδος
- Ηπατίτιδα C. (2011). Available from URL: <http://www.keelpno.gr/el-gr/νοσήματαθέματα υγείας/λοιμώδηνοσήματα/ηπατίτιδες/ηπατίτιδας.aspx>.
- Ηπατίτιδα B. (2011). Available from URL: <http://www.keelpno.gr/el-gr/νοσήματαθέματα υγείας/λοιμώδηνοσήματα/ηπατίτιδες/ηπατίτιδαβ.aspx>.
- Κανονισμός ΕΟΚ. (1990). Διαθέσιμο από: <http://www.linguee.fr/francais-grec/traduction/psychotropes.html>
- Κανονισμός ΕΟΚ. (1990). Διαθέσιμο από: <http://www.linguee.fr/francais-grec/traduction/psychotropes.html>
- Καραμιχάλη, Ε. (2014). *Ρυθμική της έκφρασης του ires (εσωτερική θέση πρόσβασης του ριβοσώματος) του ιού της ηπατίτιδας C*, Διδακτορική Διατριβή, Πάτρα
- Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ). (2015). *Ενημερωτικό Δελτίο Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων*, 2015:57, ISN: 1792-9016
- Κέντρο Πρόληψης των Εξαρτήσεων και Προαγωγής της Ψυχοκοινωνικής Υγείας Ηρακλείου Κρήτης (ΚΕΣΑΝ). *Ναρκωτικά ή Εξαρτησιογόνες ουσίες ή Ψυχοτρόπες ουσίες ή Ψυχοδραστικές ουσίες*, Διαθέσιμο: <http://www.kesan.gr/page/ορισμοί>
- Κίτσου, Γ. (2002). *Εγκληματικότητα χρηστών ναρκωτικών ουσιών και κοινωνικός αποκλεισμός*, σε Ζαραφωνίτου/Τσίγκανου (επιμ. για Τετράδια

Εγκληματολογίας), Ναρκωτικά. Τάσεις και εγκληματολογικές διαστάσεις στη σύγχρονη Ελληνική πραγματικότητα, Νομική Βιβλιοθήκη, Αθήνα, 179 επ.

- Κοκκέβη, Α., Φωτίου, Α., Καναβού, Ε. και Σταύρου, Μ. (2016). *Οι έφηβοι στην Ελλάδα και στις 42 χώρες του προγράμματος HBSC/WHO: ομοιότητες και διαφορές*. Σειρά θεματικών τευχών: Έφηβοι, Συμπεριφορές & Υγεία. Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγιεινής. Αθήνα
- Κουκουτσάκη, Α. (2002). *Χρήση ναρκωτικών, ομοφυλοφιλία: συμπεριφορές μη συμμόρφωσης μεταξύ ποινικού και ιατρικού ελέγχου*, Αθήνα, Κριτική
- Κούτρας, Β. (1990). *Ναρκωτικά και Μαθητές Μέσης Εκπαίδευσης*, Διδακτορική Διατριβή, Ιατρικό Τμήμα Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
- Κουτσελίνης, Α. και Δημόπουλος, Γ. (1973). *Ναρκωτικά – Συνοπτική παρουσίασις*. Αθήνα, Gutenberg
- Κουτσελίνης, Α. και Πούλος, Λ. (1991). *Ναρκωτικά. Νεότερα στοιχεία και απόψεις*, Ιατρική: 59:28-39
- Λογοθέτης, Ι. (1976). *Εισαγωγή στη Ψυχιατρική*. Θεσσαλονίκη, University Studio Press
- Μαρσέλος, Μ. (1986). *Ναρκωτικά*, Αθήνα, Εκδόσεις Λίτσας
- Μάτσα, Κ. (2001). *Ψάξαμε ανθρώπους και βρήκαμε σκίες. Το αίνιγμα της τοξικοεξάρτησης*. Αθήνα, Εκδόσεις Άγρα
- Μάτσα, Κ. (2004 α). *Γιατί γίνεσαι τοξικομανής;*, στο Μ.Μαρινοπούλου (επιμέλεια), Π.Κεφάλας (επιμέλεια), *Η Εξαρτητική Διαδικασία*, Αθήνα, Χατζηνικολή: 65-72
- Μάτσα, Κ. (2004 β). *Η Ελληνική πραγματικότητα στον τομέα της μείωσης της ζήτησης ψυχοδραστικών ουσιών περιορισμοί και δυνατότητες*, στο Νίκος Πετρόπουλος – Αρετή Ψωμά (επιμέλεια) (2004), *Στρατηγικές για τα ναρκωτικά σε Ελλάδα και Ολλανδία υπό το πρίσμα της ευρωπαϊκής προοπτικής*, σεμινάριο, 20 και 21 Μαρτίου 2003, Αθήνα, ΕΠΙΨΥ, ΕΚΤΕΠΝ, Βασιλική Ολλανδική Πρεσβεία στην Αθήνα”38-45
- Μάτσα, Κ. (2006). *Η περίπτωση Ευρυδίκη: Κλινική της τοξικομανίας*, Αθήνα, Εκδόσεις Άγρα
- Ν. 1990/1991. Νόμος περί κύρωσης Σύμβασης Ηνωμένων Εθνών κατά της παράνομης διακίνησης ναρκωτικών φαρμάκων και ψυχοτρόπων ουσιών. Άρθρο 3: Εγκλήματα και κυρώσεις.
- Παπαθεοδωρίδης, Γ, Γερμανίδης, Γ. και Νταλέκος, Γ. (2017). *Κατευθυντήριες Οδηγίες Χρήσης Νεότερων Αντιικών Φαρμάκων σε Λοίμωξη με τον Ιό της Ηπατίτιδας C*, Αθήνα, Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος
- Παπαθεοδωρίδης, Γ., Γερμανίδης, Γ. και Νταλέκος, Γ. (2013). *Κατευθυντήριες Οδηγίες Θεραπευτικής Παρέμβασης σε Ασθενείς με Λοίμωξη με τον Ιό της Ηπατίτιδας C*, Αθήνα, ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ
- Παπαθεοδωρίδης, Γ., Γερμανίδης, Γ. και Νταλέκος, Γ. (2014). *Κατευθυντήριες οδηγίες θεραπευτικής παρέμβασης σε ασθενείς με λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C*. Επιτροπή Ιογενούς Ηπατίτιδας ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.

- Παπαθεοδωρίδης, Γ., Γερμανίδης, Γ. και Νταλέκος, Γ. (2016). *Κατευθυντήριες Οδηγίες Θεραπευτικής Παρέμβασης σε Ασθενείς με Λοίμωξη με τον Ιό της Ηπατίτιδας C*, Αθήνα, Επιτροπή Ιογενούς Ηπατίτιδας ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ
- Παραδέλλης, Α. (1985). *Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων*. Θεσσαλονίκη, University Studio Press
- Παρασκευόπουλος, Α. (2004). *Η καταστολή της διάδοσης των ναρκωτικών στην Ελλάδα*, Αθήνα, Εκδόσεις Σάκκουλα
- Παρασκευόπουλος, Ν. και Κοσμάτος Κ. (2009). *Ναρκωτικά, Συμπλήρωμα: Σύμφωνα με τις πρόσφατες τροποποιήσεις του Κώδικα Νόμων για τα Ναρκωτικά (ν.3459/2006) με το ν.3727/2008 και το ν.2772/2009*, Αθήνα, Εκδόσεις Σάκκουλας ΑΕ
- Σεκκά, Μ. (2013). *Επιπολασμός Ιογενούς Ηπατίτιδας σε Χρήστες Τοξικών Ουσιών*, Διδακτορική Διατριβή, Αθήνα
- Σιμώνη, Ξ. (2002). *Με λένε Κώστα και είμαι Ναρκωμανής σε Ανάρρωση*, Αθήνα, Εκδόσεις Άγκυρα
- Σταυράκης, Α. (1986). *Μαθήματα φαρμακολογίας*. Θεσσαλονίκη, University Studio Press
- Στεφάνης, Κ. (1980). *Θέματα Ψυχιατρικής*, Αθήνα
- Τσίλη, Σ. (1995). *Η τοξικομανία ως ιδεολογικό διακύβευμα: η περίπτωση της Ελλάδας*, Αθήνα, ΕΚΚΕ
- ΦΕΚ 74/τ. Α'/20-03-2013), Ν. 4139/2013 «Νόμος περί εξαρτησιογόνων ουσιών και άλλες διατάξεις – Ναρκωτικά και πρόδρομες ουσίες – Ορισμός ναρκωτικών», Άρθρο 1
- ΦΕΚ Α 103/2006, Ν. 3459/2006 «Κώδικας νόμων για τα ναρκωτικά»
- ΦΕΚ Α 114/1987, Ν. 1729/1987 «Καταπολέμηση ναρκωτικών και άλλες διατάξεις»

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1. ΦΟΡΜΑ ΕΝΗΜΕΡΩΜΕΝΗΣ ΣΥΝΑΙΝΕΣΗΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
HELLENIC REPUBLIC
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ



SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF NURSING
DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE

1^η ΥΠε ΑΤΤΙΚΗΣ
Γ.Ο.Ν.Κ. «ΟΙ ΑΓΙΟΙ ΑΝΑΡΓΥΡΟΙ»
Καλυφτάκη, Ν. Κηφισιά 14564
Τηλ: 210 3501288,-234 Fax: 210 3501832
med-gonk@nurs.uoa.gr

General & Oncological Hospital of Kifissia
“ΟΙ ΑΓΙΟΙ ΑΝΑΡΓΥΡΟΙ”
Kalyftaki, N. Kifissia 14564 Greece
Tel: 210 3501288,-234 Fax: 210 3501832

Διευθυντής: Επικ.Καθηγητής Ι. Ελευσινιώτης

Director: Ass.Prof. I.Elefsiniotis

Ημερομηνία:

ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Κατόπιν ενημερώσεώς μου για την διεξαγωγή της μελέτης – διδακτορικής διατριβής της Παθολογικής Κλινικής του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Αθηνών με τίτλο «Επιδημιολογικά – ιολογικά χαρακτηριστικά και αποτελεσματικότητα της αγωγής σε χρήστες τοξικών ουσιών με χρόνια ηπατίτιδα C», αποδέχομαι όπως χρησιμοποιηθούν τα στοιχεία του φακέλου μου, πλην των αυστηρώς προσωπικών δεδομένων (ονοματεπώνυμο, διεύθυνση, τηλέφωνο, ΑΜΚΑ, ΑΔΤ κλπ), για την ολοκλήρωση της μελέτης και την εκπόνηση της εν λόγω διδακτορικής διατριβής.

Υπογραφή ασθενούς

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2. ΦΟΡΜΑ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

ΦΟΡΜΑ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

ΚΩΔΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:

ΦΥΛΟ:

ΗΛΙΚΙΑ:

>20=0, 20-29=1, 30-39=2, 40-49=3, 50-59=4, 60-69 =5, >70 = 6

ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΑ:

ΥΨΟΣ:

ΒΑΡΟΣ:

ΔΜΣ:

ΔΜΣ<18.5 (ελλιποβαρής) = 0, 18.5-24.9 (φυσιολογικό βάρος) = 1, 25-29.9 (υπέρβαρος) = 2, >30 (παχύσαρκος) = 3

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ: 1. ΧΕΝ 2. ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ 3. ΚΡΥΨΙΓΕΝΗΣ

ΕΤΟΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ:

ΔΕΚΑΕΤΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΧΡΗΣΗΣ:

ΔΕΚΑΕΤΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΧΡΗΣΗΣ (ΠΡΙΝ ΤΟ 1990=0, ΜΕΤΑ ΤΟ 1990=1):

HCV RNA: >700.000IU/ml=1, <700.000IU/ml=0:

HCV GENOTYPE:

HCV SUBTYPE:

IL28B:

CC=0, CT=1, TT=2

ΚΙΡΡΩΣΗ: ΝΑΙ=0, ΟΧΙ=1

ΑΝΤΙΡΡΟΠΟΥΜΝΕΝΗ=0, ΜΗ ΑΝΤΙΡΡΟΠΟΥΜΕΝΗ=1

ΑΡΙΘΜΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ:

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ:

ΘΕΡΑΠΕΙΑ: 0= PegIFNa/RBV, 1=άλλη θεραπεία, 2=καμία θεραπεία

ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ PegIFNa/RBV:

EVR:

RVR:

EOT VR:

SVR:

NO SVR: 1=αποτυχία/δεν πέτυχε ενώ ολοκλήρωσε το σχήμα, 2=διακοπή πρόωρη λόγω παρενεργειών, 3= διακοπή / lost of follow up

Χαρακτηριστικό	
Ht - Αιματοκρίτης (%)	
Hb - Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	
WBC - Λευκά αιμοσφαίρια (K/μL)	
PLT - Αιμοπετάλια (K/μL)	
AST - Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (U/L) ^β	
ALT - Αλαλίνη αμινοτρανσφεράση (U/L) ^β	
γGT - γ - Γλουταμυλτρανσφεράση (U/L) ^β	
ALP - Αλκαλική Φωσφατάση (U/L) ^β	
TBIL - Ολική χολερυθρίνη (mg/dL) ^β	
DBIL - Άμεση χολερυθρίνη (mg/dL) ^β	
Chol - Χοληστερόλη (mg/dL)	
TG - Τριγλυκερίδια (mg/dL) ^β	
HDL - High - Density Lipoprotein χοληστερόλη (mg/dL)	
LDL - Low - Density Lipoprotein χοληστερόλη (mg/dL)	
TProt - Ολικά Λευκώματα (g/dL)	
Alb - Αλβουμίνη ή Λευκωματίνη (g/dL)	
Glob - Σφαιρίνες (g/dL)	
PT - Χρόνος Προθρομβίνης PT (sec)	
INR - Χρόνος Προθρομβίνης (International normalized ratio) ^β	
Fibr - Kilopascals (kPa)	
γ-glob - γ - σφαιρίνη (g/dL)	
IgG - Ανοσοσφαιρίνη IgG (g/l)	
IgM - Ανοσοσφαιρίνη IgM (g/l) ^β	
IgA - Ανοσοσφαιρίνη IgA (g/l) ^β	
AFP - Α-εμβρυϊκή πρωτεΐνη (AFP, Alpha-Fetal Protein) ή α-φετοπρωτεΐνη	

(ng/ml) ^β	
ANA^δ - Αντιπυρηνικά Αντισώματα	
Αρνητικά	
Θετικά	
AMA^δ - Αντιμιτοχονδριακά Αντισώματα	
Αρνητικά	
Θετικά	
SMA^δ - Αντισώματα έναντι των λείων μυϊκών ινών	
Αρνητικά	
Θετικά	

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3. ΕΓΓΡΑΦΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

Τίτλος

«ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ – ΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΧΡΗΣΤΕΣ ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C»

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) αποτελεί σημαντικό πρόβλημα υγείας, καθώς είναι μια από τις συχνότερες αιτίες που προκαλούν χρόνια ηπατική νόσο και υπολογίζεται ότι έχει προσβάλλει 170 – 200 εκατομμύρια ατόμων σε ολόκληρο τον κόσμο, με 4 εκατομμύρια νέα κρούσματα ετησίως στις Ηνωμένες Πολιτείες και 8 – 9 εκατομμύρια στην Ευρώπη [1,2]. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκτιμά ότι το 2-3 % του παγκόσμιου πληθυσμού έχει μολυνθεί με τον ιό της ηπατίτιδας C, δηλαδή 120 – 170 εκατομμύρια άνθρωποι με ευρύτατες διαφορές στη γεωγραφική κατανομή [3,4,5,6]. Η μόλυνση με τον ιό της ηπατίτιδας C στις περισσότερες περιπτώσεις καταλήγει σε χρονιότητα [7].

2. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η:

- Εκτίμηση των επιδημιολογικών (συμπεριλαμβανομένου του IL28B genotype), σωματομετρικών, ιολογικών (HCV-RNA/PCR , HCV-genotype), αιματολογικών-βιοχημικών παραμέτρων των ΧΕΝ με χρόνια HCV λοίμωξη συγκριτικά με ασθενείς με ΧΗC - μη ΧΕΝ (μετάδοση μέσω μετάγγισης αίματος ή παραγώγων αυτού, ή μέσω κρυψιγενούς οδού διασποράς)
- Εκτίμηση των ποσοστών έναρξης και ολοκλήρωσης ή/και τροποποίησης της θεραπευτικής αγωγής.
- Εκτίμηση των ποσοστών επίτευξης μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης σε ΧΕΝ και μη-ΧΕΝ με ΧΗC καθώς και των βασικών παραμέτρων ή/και των χαρακτηριστικών κατά

την διάρκεια της θεραπείας (ταχεία [RVR]-πρώιμη[EVR] ιολογική ανταπόκριση) που τα επηρεάζουν .

- Η εκτίμηση των ποσοστών καθυστερημένης υποτροπής/διατήρησης της ιολογικής ανταπόκρισης στο σύνολο των ασθενών με ΧΗC (ΧΕΝ και μη-ΧΕΝ) καθώς και των ποσοστών νέων λοιμώξεων των ΧΕΝ με ΧΗC.

- Καταγραφή των κλινικών συμβαμάτων (σχετιζομένων ή μη με την χρόνια ηπατική νόσο) και της συνολικής επιβίωσης των ασθενών με ΧΗC (ΧΕΝ ή μη ΧΕΝ) οι οποίοι επέτυχαν ή μη την εκρίζωση της ΗCV λοίμωξης.

2.1. Επιμέρους Στόχοι

Να διερευνηθεί η συσχέτιση του πολυμορφισμού της IL28B (CC,CT,TT) με τα ποσοστά αυτόματης εκρίζωσης της λοίμωξης, την βαρύτητα της ηπατικής νόσου και τα ποσοστά επίτευξης SVR στην Ελληνική καθημερινή κλινική πρακτική, καθώς και με την κλινική έκβαση των ασθενών με ΧΗC (ΧΕΝ ή μη) κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας παρακολούθησης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (κλινικά συμβάματα, συνολική επιβίωση).

3. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C παραμένουν μολυσματικοί στον υπόλοιπο πληθυσμό και είναι σε κίνδυνο να αναπτύξουν σοβαρή ηπατική νόσο, όπως κίρρωση του ήπατος ή ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ) αργότερα στη ζωή τους [8,9]. Η πρόγνωση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (ΧΗC) εξαρτάται από την ταχύτητα προόδου της ίνωσης με τον κίνδυνο εξέλιξης σε κίρρωση να κυμαίνεται μεταξύ 5 και 25% των προσβεβλημένων ατόμων εντός 25 – 30 ετών [10] και ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου 1% έως 8% ετησίως [11,12]. Επίσης, οι ασθενείς με κίρρωση του ήπατος διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να εμφανίσουν ηπατική ανεπάρκεια (30% μέσα σε δέκα χρόνια), ενώ η λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C αποτελεί την πιο συχνή ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος στις βιομηχανοποιημένες κοινωνίες [13,14]. Πάνω από το 85% των ασθενών που εκτίθενται στον ΗCV αναπτύσσουν χρόνια λοίμωξη, με το 10-20% αυτών να εξελίσσεται σε κίρρωση [15]. Περίπου 7% των ασθενών με κίρρωση αναπτύσσουν ηπατοκυτταρικό καρκίνο [16] και ο ΗCV είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη αυτού του τύπου καρκίνου [17]. Οι

ασθενείς που διαγιγνώσκονται με τον HCV παρουσιάζουν αυξανόμενη νοσηρότητα, υψηλότερα ποσοστά εισαγωγών σε νοσοκομεία [18] και τρεις φορές υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας από το γενικό πληθυσμό, εξαιτίας τόσο της χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών (που φαίνεται να αποτελεί τον σημαντικότερο τρόπο διασποράς της λοίμωξης στις μέρες μας) όσο και της ηπατικής νόσου [19].

Οι χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών (XEN) ανήκουν σε μία από τις ομάδες με το μεγαλύτερο κίνδυνο να αποκτήσουν αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία τους σαν αποτέλεσμα τόσο της ίδιας της χρήσης τοξικών ουσιών όσο και του γενικότερου τρόπου ζωής τους (κατάχρηση αλκοόλ, κάπνισμα, συνθήκες διαβίωσης κ.α) καθώς και εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου που διατρέχουν για μετάδοση λοιμώξεων δια της αιματογενούς οδού διασποράς όπως HIV, HCV και HBV. Στην Ευρώπη, η χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών είναι η κυριότερη οδός μετάδοσης λοίμωξης με τον ιό της ηπατίτιδας C, και οι XEN αποτελούν την πλειοψηφία των νέο – αναφερόμενων περιπτώσεων με HCV λοίμωξη [20]. Οι εκτιμήσεις καταλήγουν ότι περίπου 1 εκατομμύριο, ενεργοί ή πρώην, XEN μπορεί να έχουν χρόνια HCV λοίμωξη στην Ευρώπη [21]. Τα ποσοστά της λοίμωξης με τον ιό της HCV είναι συχνά πολύ υψηλά ανάμεσα στους XEN με μια διακύμανση από 12 έως 85% [22] με την πλειονότητα αυτών (50 - 90%) να ανεπαρκούν να εκριζώσουν τη λοίμωξη αυτόματα. Η μετάδοση της HCV ανάμεσα στους XEN έχει παρατηρηθεί ότι έχει πτωτική τάση σε 9 χώρες στην Ευρώπη, αλλά έχει αυξηθεί σε άλλες τρεις, ενώ δεδομένα για άλλες τέσσερις χώρες δε δείχνουν σαφείς τάσεις [23]. Ο κίνδυνος να μολυνθεί κάποιος από HCV είναι γνωστό ότι αυξάνεται με τη διάρκεια της χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών [24], αλλά πιο πρόσφατες έρευνες επίσης καταλήγουν ότι πολλοί XEN μολύνονται από τον ιό πολύ νωρίς, από τις πρώτες εβδομάδες της χρήσης ενδοφλέβιων ουσιών [22]. Για αυτό το λόγο στις περισσότερες μελέτες όταν υπολογίζεται η διάρκεια λοίμωξης, θεωρείται ως έναρξη της περιόδου λοίμωξης με τον HCV η έναρξη χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών. Μεγάλο ποσοστό XEN που έχουν μολυνθεί με τον HCV, δε γνωρίζουν την μόλυνσή τους με τον ιό, γεγονός που επιβεβαιώνει ότι η πρώιμη έναρξη προφυλακτικών μέτρων είναι σημαντική. Επιπρόσθετα, εκτός από τα υψηλά ποσοστά λοίμωξης με τον HCV ανάμεσα σε XEN, αυτοί συχνά μολύνονται και με άλλους ιούς, συμπεριλαμβανομένων του HBV και του HIV.

Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, οι XEN δε θεωρούνται πλέον ομάδα αποκλεισμού - αντένδειξης για αντιική θεραπεία ενάντια στον ιό της χρόνιας ηπατίτιδας C. Ωστόσο, στην κλινική πράξη μόνο μερικοί XEN έχουν πρόσβαση σε ειδική θεραπεία για τον ιό της HCV εξαιτίας προκαταλήψεων, κακής συμμόρφωσης και έλλειψης αποτελεσματικότητας της θεραπείας λόγω μη συμμόρφωσης [25]. Η θεραπεία της χρόνιας

HCV στους ΧΕΝ έχει αποδειχθεί να είναι αποτελεσματική [26]. Προηγούμενες έρευνες έχουν καταλήξει ότι τα ποσοστά επαναλοίμωξης σε ΧΕΝ είναι χαμηλά. Υπάρχουν ωστόσο λίγα δεδομένα μακροχρόνιας παρακολούθησης των ΧΕΝ που έλαβαν θεραπεία και επέτυχαν εκρίζωση της HCV λοίμωξης. Γενικώς, οι ΧΕΝ με χρόνια HCV λοίμωξη αντιπροσωπεύουν έναν δύσκολο για θεραπευτική αντιμετώπιση πληθυσμό. Οι ενεργοί ΧΕΝ και οι ασθενείς σε θεραπεία υποκατάστασης δε διαφέρουν από τους πρώην χρήστες όσον αφορά την επίτευξη μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) και τη συμμόρφωση στη θεραπεία της χρόνιας HCV λοίμωξης [27]. Η επίτευξη μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης είναι παρόμοια με αυτή που αναμένεται στο γενικό πληθυσμό με χρόνια HCV λοίμωξη. Επομένως, οι ΧΕΝ με χρόνια ηπατίτιδα C – ειδικά όταν υποβάλλονται σε πρόγραμμα θεραπείας υποκατάστασης – δε θα πρέπει να αποκλείονται από θεραπευτικά σχήματα [27], αφού φαίνεται να αποτελούν και τη μεγαλύτερη ομάδα ασθενών με τελικού σταδίου ηπατική νόσο σήμερα, προκαλώντας μεγάλο οικονομικό βάρος στο σύστημα υγείας [28]. Η συμμόρφωση των ΧΕΝ μπορεί να βελτιωθεί από ένα σύστημα ολοκληρωμένης φροντίδας και με τη αποτελεσματική σύνδεση μεθόδων και πρακτικών υποκατάστασης με την HCV θεραπεία [28].

4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

4.1.1.Ερευνητικός Σχεδιασμός

Αναδρομική (ασθενείς που εκτιμήθηκαν στο παρελθόν και ξεκίνησαν ή όχι αγωγή για χρόνια ηπατίτιδα C ανεξαρτήτως έκβασης) – προοπτική (ασθενείς που εκτιμώνται καθημερινά και ξεκινούν ή όχι αγωγή) μη παρεμβατική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C (ΧΕΝ ή μη), με ή χωρίς συν-λοίμωξη HIV, με ή χωρίς ιστορικό προηγούμενης αντικής θεραπείας.

Η συλλογή των δεδομένων (επιδημιολογικά, σωματομετρικά, αιματολογικά - βιοχημικά, ιολογικά χαρακτηριστικά) για τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν την συνδυασμένη αγωγή θα πραγματοποιείται με αναδρομικά.

Η συλλογή των δεδομένων των ασθενών που θα εντάσσονται στην μελέτη και θα ξεκινούν ή όχι αγωγή θα πραγματοποιείται προοπτικά.

Δοσολογία, τρόπος χορήγησης, διάρκεια θεραπείας, αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών και τυχόν τροποποιήσεις των δόσεων και της διάρκειας της αγωγής θα

πραγματοποιούνται σύμφωνα με εγκεκριμένες ενδείξεις θεραπείας των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (XEN ή μη) και, σύμφωνα με την κρίση του θεράποντα ιατρού.

4.2 . Δείγμα

Το δείγμα της παρούσας μη παρεμβατικής μελέτης θα αποτελείται από ασθενείς άνδρες και γυναίκες, χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών - XEN (πρώην χρήστες, ενεργοί χρήστες ή χρήστες σε θεραπεία υποκατάστασης) ή μη XEN, ηλικίας ≥ 15 ετών με χρόνια ηπατίτιδα C όλων των γονοτύπων, ανεξαρτήτως ιστορικού προηγούμενης θεραπείας με ή χωρίς συνλοίμωξη HIV-HCV

4.2.1. Κριτήρια ένταξης

- Άνδρες και γυναίκες [XEN (πρώην χρήστες, ενεργοί χρήστες ή χρήστες σε θεραπεία υποκατάστασης) ή μη XEN] ηλικίας ≥ 15 ετών με χρόνια ηπατίτιδα C όλων των γονοτύπων, ανεξαρτήτως ιστορικού προηγούμενης θεραπείας με ή χωρίς συνλοίμωξη HIV-HCV
- Αναδρομικό σκέλος: ιστορικό διπλής αντικής αγωγής (πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη), σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική και τις εγκεκριμένες ενδείξεις
- Προοπτικό σκέλος: ασθενείς (XEN ή μη) με χρόνια ηπατίτιδα C, οι οποίοι πρόκειται να λάβουν τη συνδυασμένη αντιϊκή αγωγή, σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική και τις εγκεκριμένες ενδείξεις
- Ποσοτικά μετρήσιμο ιϊκού φορτίο HCV RNA στον ορό, σύμφωνα με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) πριν από την έναρξη της αγωγής
- Διαθέσιμο HCV RNA 6 μήνες και τουλάχιστον μία μέτρηση 1 χρόνο μετά την ολοκλήρωση της αγωγής
- Διαθέσιμο IL28B-genotype αποτέλεσμα πριν την έναρξη της αγωγής στο προοπτικό σκέλος της έρευνας και κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά την ολοκλήρωση της αγωγής για το αναδρομικό σκέλος της έρευνας
- Οι ενεργοί XEN πρέπει να παίρνουν προφυλακτικά μέτρα (σύριγγες και βελόνες μιας χρήσης)
- Έγγραφη συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης, όπου οι τοπικοί κανονισμοί το επιτρέπουν ή το επιβάλλουν

4.2.2. Κριτήρια αποκλεισμού

- Αντενδείξεις για θεραπεία με Peg-IFNα ή/και ριμπαβιρίνη ή στα θεραπευτικά σχήματα που περιλαμβάνουν τους νεότερους αναστολείς πρωτεάσης (μποσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη)
- Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (στάδιο Child-Pugh B≥7)
- Ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου
- Ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου (συμπ. μεταμόσχευση ήπατος)
- Ασθενείς με συνλοίμωξη από ιό ηπατίτιδας Β (HBV)
- Οι ασθενείς με συνλοίμωξη από HIV/HCV που λαμβάνουν Peg-IFN δεν πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με αζιδοθυμιδίνη (AZT=Zidovudin), διδανοσίνη (ddl) και σταβουδίνη (d4T) (για λόγους ασφαλείας)
- Οι γυναίκες ασθενείς με αναπαραγωγικής ηλικίας δεν πρέπει να κυοφορούν ή να θηλάζουν κατά την έναρξη της συνδυαστικής θεραπείας
- Οι άντρες σύντροφοι γυναικών που κυοφορούν δεν πρέπει να παίρνουν ριμπαβιρίνη

5. ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Ο ιατρικός φάκελος του ασθενούς θα χρησιμοποιείται για την συλλογή και την καταγραφή των επιδημιολογικών, αιματολογικών – βιοχημικών, ιολογικών (PCR - genotype) και IL28B χαρακτηριστικών στη βάση δεδομένων της μελέτης.

Η μελέτη και η συλλογή των δεδομένων δε θα επηρεάζει την συνηθισμένη κλινική πρακτική.

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν (αναδρομικό σκέλος) ή πρόκειται να λάβουν την συνδυασμένη αντιϊκή αγωγή, βάσει εγκεκριμένων ενδείξεων, θα καταγραφούν:

- Προ θεραπείας: επιδημιολογικά, δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά, καθώς και κλινικά, εργαστηριακά και ιολογικά δεδομένα
- Σταδιοποίηση της νόσου. Θα αξιολογηθούν αποτελέσματα από βιοψία ήπατος και τεκμηρίωση του ιστοπαθολογικού συστήματος βαθμολόγησης κατά Ishak. Από μη παρεμβατικές μεθόδους θα χρησιμοποιηθεί η ελαστογραφία ήπατος (θα αναφέρονται τα kPa που αξιολογήθηκαν με FibroScan). Κατηγοριοποίηση ασθενών σε κίρρωτικούς ή μη θα γίνεται βάσει κλινικών, απεικονιστικών ή ιστολογικών πληροφοριών. Εάν δεν διατίθεται βιοψία, η αξιολόγηση επαφίεται στην κρίση του θεράποντος

- Ιολογική ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας (ταχεία[RVR], πρώιμη[EVR] και στο τέλος της αγωγής[EOT] ανταπόκριση)
- Ποσοστά της μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης[SVR]
- Ορισμός διάρκειας της SVR: τελευταία διαθέσιμη μέτρηση του HCV RNA με ευαίσθητη μέθοδο PCR πραγματικού χρόνου (ποιοτική PCR) μετά την επίτευξη της SVR
- Ορισμός διάρκειας λοίμωξης: η χρονική στιγμή της λοίμωξης θεωρείται η ημερομηνία της πρώτης μετάγγισης ή της πρώτης χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών (για τον κρυψιγενή τρόπο μετάδοσης του HCV δε μπορεί να οριστεί η διάρκεια λοίμωξης)
- Ορισμός διάρκειας παρακολούθησης: τελευταία επίσκεψη ασθενούς στο κέντρο παρακολούθησης, με ελάχιστη διάρκεια – 12 μήνες
- Κλινικά συμβάματα που θα καταγραφούν κατά τη διάρκεια περιόδου παρακολούθησης:
 - Ασκίτης
 - Ηπατική εγκεφαλοπάθεια
 - Ανάπτυξη κιστών οισοφάγου ή/και στομάχου
 - Αιμορραγία από κιστούς οισοφάγου ή/και στομάχου
 - Ίκτερος
 - Ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου
 - Συνολική θνητότητα
 - Θνητότητα από ηπατική αίτια

Αυτή η συλλογή δεδομένων είναι μέρος της συνηθισμένης κλινικής πρακτικής.

6. ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΗΘΙΚΗΣ

Η παρούσα μελέτη είναι μη παρεμβατική. Δε θα εφαρμοστεί καμία διαδικασία τυχαιοποίησης ή τυφλοποίησης. Καμία χορήγηση οποιουδήποτε θεραπευτικού προφυλακτικού παράγοντα δεν απαιτείται, και δεν υπάρχουν διαδικασίες που διαφέρουν από την καθιερωμένη κλινική πρακτική στην θεραπεία ασθενών με ΧΗC.

Θα εφαρμοστούν οι διεθνείς πρακτικές (Helsinki Declaration 2013), σε όλες τις φάσεις της μελέτης. Επίσης, ζητήθηκε άδεια για την πραγματοποίηση της μελέτης από την Επιστημονική Επιτροπή του Νοσοκομείου.

Οι ασθενείς θα ενημερώνονται για τους σκοπούς της μελέτης και θα ζητείται η συγκατάθεσή τους για την χρησιμοποίηση και το απόρρητο των δεδομένων τους για τους ερευνητικούς σκοπούς της μελέτης.

7.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- [1] Consensus statement: EASL international consensus conference on hepatitis C. J Hepatol 1999;30:956-61.
- [2] Eurosurveillance 2003;8(5):99-118.
- [3] World Health Organization. Hepatitis C – Global prevalence (update). WER 1999;74:425-27.
- [4] Per JF, Farrington LA, Pecoraro C, Hutin YJ, Armstrong GL. Estimated global prevalence of hepatitis C virus infection, Boston, MA, USA, 2004.
- [5] Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. Liver Int 2009, 29 Supp1: 74-81. Hepatitis C fast sheet. Geneva: World Health Organization.
- [6] Technical report: Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies, sept 2010:1.
- [7] Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2001; 345:41-52.
- [8] Sorrell MF, Begongia EA et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis B. Ann Intern Med 2009; 150: 104-10.
- [9] National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002 – June 10-12, 2002. Hepatology 2002; 36 : 53-20.
- [10] Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. Ann Intern Med 2000; 132: 296-305.
- [11] Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology. 1997;112: 463-72.
- [12] Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. Clin Liver Dis. 2005;9:383-98.
- [13] Kim WR. The burden of hepatitis C in the United States. Hepatology. 2002;36 (Suppl):S30-S34.
- [14] Brown RS. Hepatitis C and liver transplantation. Nature 2005;436(7053):973-8.
- [15] Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. Hepatology 1997; 26: 625-655.
- [16] Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. Hepatology 1997; 26: 345-385.
- [17] Hatzakis A, Wait S, Bruix J, Buti M, Carballo M, Cavaleri M, et al. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference*. J Viral Hepat 2011; 18: 1-16.

- [18] Mc Donald SA, Hutchinson SJ, Bird SM, Mills PR, Hayes P, Dillon JF, et al. Excess morbidity in the hepatitis C – diagnosed population in Scotland, 1991 – 2006. *Epidemiol Infect* 2011; 139: 344 – 353.
- [19] Neal KR, Trent Hepatitis CSG, Ramsays, Thomson BJ, Irving WL. Excess mortality rates in a cohort of patients infected with the hepatitis C virus: a prospective study. *Gut* 2007; 56: 1098 – 1104.
- [20] ECDC/EMCDDA GUIDANCE. Prevention and control of infectious diseases among people who inject drugs, Annex A. Epidemiology of injecting drug use and major infections among people who inject drugs in the EU/ EEA, oct 2004, 35.
- [21] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Guidelines for testing HIV, Viral hepatitis, and other infection in injecting drug users: a manual for provider – initiated medical examination testing and counseling. EMCDDA manuals. Lisbon: EMCDDA; 2010. [1] Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. [SPRINT-2 study. N Engl J Med.](#) 2011;364(13):1195-206.
- [22] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Annual Report 2010: The state of the drugs problem in Europe. Lisbon: EMCDDA; 2010.
- [23] European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe. Stockholm: ECDC; 2010.
- [24] Hickman M. HCV prevention – a challenge for evidence – based harm reduction. In: Rhodes T, Hedrich D, editors. Harm reduction: evidence, impacts, and challenges. Lisbon: EMCDDA; 2010.
- [25] Zanini B, Corolo L, Donato F, Lanzini A, combination antiviral therapy for chronic Hepatitis C in illicit drug users: meta – analysis of prospective studies, *Hepatology Journal*, Vol. 50, No 54, Oct 2009.
- [26] Farley JD, Treatment of Chronic Hepatitis C virus infection in IVDU: Long Term (4 year) follow up, *Hepatology Journal*, Vol 50, No 54, Oct 2009.
- [27] Anagnostou O, Manolakopoulos S, Deutsch M, Tiniakou E, Giannaris M, Papatheodoridis G, Manesis EK, Tzourmakiotis D, Archimanolitis A, Drug Users with Chronic Hepatitis C who are adherent to antiviral treatment will finally benefit from therapy, *Gastroenterology Journal*, Vol 134, No 4, Suppl 1, Apr 2008.
- [28] Bruggmann P, Falcato LM, Helbling B, Keiser O, Doper S, Negro F, Meili D, Active intravenous drug use during chronic Hepatitis therapy does not reduce sustained virologic response rates in adherent patients; *J. Hepatol*, Vol 48, Supp2, Apr 2008.

ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ ΓΟΝΚ «ΑΓΙΟΙ ΑΝΑΡΓΥΡΟΙ»

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
Γ' ΥΠΕΙΘΟΝΟΜΙΚΗ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΑΤΤΙΚΗΣ
Γ.Ο.Ν.Κ. "ΟΙ ΑΓΙΟΙ ΑΝΑΡΓΥΡΟΙ"
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
Τηλ. Fax: 210- 3501854
Email : epist.simboulionank@gmail.com

Αρ. πρωτ. Ε.Σ.:
Ν. ΚΗΦΙΣΙΑ:

1039
23-11-2015

ΑΠΟΣΠΑΣΜΑ ΠΡΑΚΤΙΚΟΥ

Της 20^{ης}/16-11-2015 Τακτικής Συνεδρίασης

Του Επιστημονικού Συμβουλίου

Σήμερα 16 Νομβρίου 2015 ημέρα Δευτέρα και ώρα 13.00μ.μ. στην αίθουσα του Επιστημονικού Συμβουλίου, έγινε η 20η τακτική Συνεδρίαση του Ε.Σ. του Νοσοκομείου μας, έτους 2015.

ΠΑΡΟΝΤΕΣ

1. ΣΑΜΑΝΤΑΣ ΕΠΑΜΕΙΝΩΝΔΑΣ, ΠΡΟΕΔΡΟΣ, Συντ. Διευθυντής Γ' Ογκολογικής
2. ΦΙΛΑΝΤΙΝΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ, Καθηγητής Εντατικής Ιατρικής Τμ. Νοσηλευτικής ΕΚΠΑ
3. ΓΑΒΑΛΑ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ, Διευθύντρια Πνευμονολογίας ΜΕΘ
4. ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ ΕΛΕΝΗ, Επιμ. Α' Καρδιολογίας
5. ΚΟΥΡΙΔΟΥ ΒΙΡΓΙΝΙΑ, Ακτινοφυσικός
6. ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΥ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ, Τομέας Νοσηλευτικής
7. ΜΠΟΥΝΤΑΛΗΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ, Προϊστάμενος Κοινωνικής Υπηρεσίας

Χρήση γραμμάτιος - πρακτικούγράφου εκτέλεσε η διοικητική υπάλληλος Σοφία Πάνου.

Θέμα 7: Ερευνητικά πρωτόκολλα

1. Στο Ε. Σ. Κατατίθεται προς έγκριση αίτημα με αρ. πρωτ.: 1004/2-11-2015

Της κας Ευτυχίας Επαγγελίδου, υποψήφιας διδάκτορος του Τμήματος Νοσηλευτικής του Εθνικού Κοινωνιατρικού Πανεπιστημίου Αθηνών, για την εκπόνηση έρευνας με θέμα: «Επιδημιολογικό- ιολογικό χαρακτηριστικό και αποτελεσματικότητα της αγωγής σε χρήστες τοξικών ουσιών με χρόνια ηπατίτιδα C», η έρευνα διεξάγεται στο πλαίσιο της διδακτορικής της διατριβής.

Τα μέλη του Ε.Σ. λαμβάνοντας υπόψη το αίτημα της υποψήφιας διδάκτορος του Τμήματος Νοσηλευτικής του ΕΚΠΑ, κας ΕΥΤΥΧΙΑΣ ΕΠΑΓΓΕΛΙΔΟΥ, το συνοδευτικό σε αυτό έγγραφο μετά το σχετικό έλεγχο από την ΕΗΔ, ομόφωνα εγκρίνουν την εκπόνηση της έρευνας με θέμα: «Επιδημιολογικό- ιολογικό χαρακτηριστικό και αποτελεσματικότητα της αγωγής σε χρήστες τοξικών ουσιών με χρόνια ηπατίτιδα C», η οποία διεξάγεται στο πλαίσιο της διδακτορικής της διατριβής.

ΑΚΡΙΒΕΣ ΑΠΟΣΠΑΣΜΑ

Η Γραμματέας του Ε.Σ.

ΠΑΝΟΥ ΣΟΦΙΑ

Ο Πρόεδρος
Επιστημονικού Συμβουλίου
ΕΠΑΜΕΙΝΩΝΔΑΣ ΣΑΜΑΝΤΑΣ



ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

Πρόεδρος: Καθηγητής Γεράσιμος Μπανάντσος
Αναπλ. Πρόεδρος: Καθηγήτρια Χρυσούλα Αθωνίδου

Αρμόδια Υπάλληλος: Ολγα Μπαρότη
Τηλέφωνο: 210 7461487

Αθήνα 11.07.2013

Αριθμ. Πρωτ.: 2488

Διοικητικό Συμβούλιο

Διοικητικό Τμήμα

Βασικών Επιστημών

Παθολογικό-Νοσηλευτικό
Καθηγήτρια Ε. Παπαρόκη

Χειρουργικό-Νοσηλευτικό
Καθηγητής Γ. Μπαλάντσος

Δημόσιες Υγείας
Καθηγήτρια Γ. Σουρτζή

Νεφρός Υγείας &
Επιστημών Συμπεριφοράς
Καθηγητής Γ. Αλεξάνδρου

Γραμματέας Τμήματος:
Ολγα Μανωλάκογλου

Προς: Τους κ. κ

Ι. Ελευσινιώτη Επίκ. Καθηγητή (Επιβλέπων)
Κ. Τσουμάκα Καθηγητή
Γ. Φιλντίση Καθηγητή

Θέμα: «Ορισμός Συμβουλευτικής Επιτροπής
για την εκπόνηση διδακτορικής διατριβής»

Σχετ. 1. Η υπ' αριθμ. 2298/23.06.2013 αίτηση της κ. Ευτυχίας Ευαγγελίδου κατόχου ΜΔΕ «Μονάδες Εντατικής Θεραπείας - Καρδιολογική Νοσηλευτική» της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών.
2. Οι διατάξεις του Ν. 3685/2008 (άρθρο 9 κλπ.) και άλλες σχετικές διατάξεις.
3. Ο Κανονισμός όπως έχει εγκριθεί με απόφαση της ΓΣΕΣ.

Σας γνωρίζουμε ότι η Συνέλευση του Τμήματος στη συνεδρίαση 10.07.2013 σας όρισε μέλη Συμβουλευτικής Επιτροπής για την εκπόνηση διδακτορικής διατριβής από την κ. Ευτυχία Ευαγγελίδου ύστερα από αίτησή της με επιβλέποντα Καθηγητή τον Επίκ. Καθηγητή κ. Ι. Ελευσινιώτη και με τις προϋποθέσεις που αναφέρονται στον Κανονισμό και του Νόμου 3685/2008 (άρθρ. 9), των οποίων έχουν λάβει γνώση τα μέλη της Συμβουλευτικής Επιτροπής και η ενδιαφερόμενη (σύμφωνα με την αίτησή της).

Υστερα από τα παραπάνω παρακαλείσθε για την οριστικοποίηση του θέματος της διδακτορικής διατριβής σε συνεργασία με την υποψήφια και την υποβολή της δήλωσής σας (επί ειδικού εγγράφου) στη Γραμματεία, προκειμένου στη συνέχεια να εγκριθεί από την Συνέλευση του Τμήματος.

Συν.: Εντοπιό δήλωση για τον καθορισμό του θέματος
Κοιν.: — Ενδιαφερόμενη

Σημ.: Για την συμπλήρωση, τροποποίηση ή
ακόμα κι αλλαγή του θέματος θα υποβάλλεται
δεύτερη δήλωση της Συμβουλευτικής Επιτροπής
και της υποψήφιας.

Ο Πρόεδρος Τμήματος Νοσηλευτικής
Καθηγητής Γεράσιμος Μπανάντσος

ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΠΙΤΡΟΠΗ
ΗΘΙΚΗΣ ΚΑΙ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΤΟΥ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΗΘΙΚΗΣ ΚΑΙ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ

Αθήνα 26/11/2015

Αρ. Πρωτ.: 260

Θέμα: Έγκριση πραγματοποίησης
ερευνητικής μελέτης με θέμα
«Επιδημιολογικά - Ιολογικά
χαρακτηριστικά και αποτελεσματι-
κότητα της αγωγής σε χρήστες
τοξικών ουσιών με χρόνια ηπατίτιδα
C».

Καθηγήτρια Χρ. Λεμονίδου

Καθηγητής Γ. Μαντάς

Καθηγήτρια Δ. Παπαδάτου

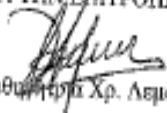
Αναπλ. Καθηγητής Α. Σταματάκης

Αναπλ. Καθηγήτρια Μ. Μητροσύλη

Η Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του
Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου
Αθηνών, εγκρίνει το συνημμένο ερευνητικό
πρωτόκολλο για την πραγματοποίηση
επιστημονικής έρευνας με θέμα
«Επιδημιολογικά - Ιολογικά χαρακτηρι- κά
και αποτελεσματικότητα της αγωγής σε
χρήστες τοξικών ουσιών με χρόνια ηπατίτιδα
C» καθώς και η έρευνα δεν προσκρούει σε
θέματα ηθικής και δεοντολογίας.

Η ως άνω αναφερόμενη μελέτη θα
πραγματοποιηθεί στο πλαίσιο διδακτορικής
διατριβής της υποψήφιας διδάκτορος Ευτυχίας
Ευαγγελίδου με Επιβλέποντα τον Επικ.
Καθηγητή Ιωάννη Ελευσινιώτη.

ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΤΡΟΠΗ


Καθηγήτρια Χρ. Λεμονίδου

ΠΡΩΤΗ ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΟΔΟΥ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2014

Προς: ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ,
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ,
ΠΡΟΕΔΡΟ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

Θέμα: Πρώτη έκθεση προόδου διδακτορικής διατριβής

Η τριμελής επιτροπή απαρτιζόμενη από τους:

- 1) Ελευσινιώτη Ιωάννη (Επιβλέπων μέλος ΔΕΠ Τμήματος Νοσηλευτικής)
- 2) Τσουμάκας Κωνσταντίνος (Καθηγητή Τμήματος Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Αθηνών)
- 3) Φιλντίση Γεώργιο (Καθηγητή Τμήματος Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Αθηνών)

Βεβαιώνουμε ότι το θέμα της διδακτορικής διατριβής της υποψήφιας διδάκτορος τροποποιήθηκε μετά από πρόταση της 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής και καθορίστηκε τελικά ως εξής: «Επιδημιολογικά – ιολογικά χαρακτηριστικά και αποτελεσματικότητα της αγωγής σε χρήστες τοξικών ουσιών με χρόνια ηπατίτιδα C». Στο χρονικό διάστημα από την οριστικοποίηση του θέματος έως σήμερα επιτελέστηκαν τα παρακάτω:

- 1) Αναζήτηση και συλλογή βιβλιογραφικών αναφορών από έγκυρες επιστημονικές βάσεις και περιοδικά προς συγγραφή του γενικού μέρους.
- 2) Καθορισμός και δημιουργία της βάσης δεδομένων του δείγματος.
- 3) Συλλογή μέρους δειγμάτων του υπό μελέτη πληθυσμού.

Μέχρι την επόμενη αναφορά προόδου στόχος είναι:

- 1) Η έναρξη συγγραφής της διατριβής.
- 2) Η συμπλήρωση στοιχείων της βάσης δεδομένων του δείγματος.
- 3) Η συλλογή περισσότερων δειγμάτων του υπό μελέτη πληθυσμού.

Η τριμελής επιτροπή

Η υποψήφια διδάκτωρ

Ελευσινιώτης Ιωάννης (Επιβλέπων Καθηγητής)

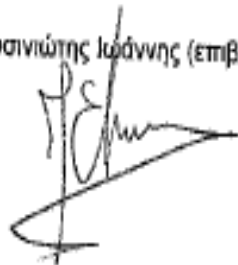
Ευαγγελίδου Σ. Ευτυχία

Τσουμάκας Κωνσταντίνος (Καθηγητής ΕΚΠΑ)

Φιλντίσης Γεώργιος (Καθηγητής ΕΚΙ ΙΑ)

Η Τριμελής Επιτροπή

Ελευσινιώτης Ιωάννης (επιβλέπων καθηγητής)



Τσουμάκας Κωνσταντίνος



Φιλντίσης Γεώργιος



ΔΕΥΤΕΡΗ ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΟΔΟΥ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Αθήνα, 10/07/2015

Προς: ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΕΔΡΟ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

Θέμα: Έκθεση προόδου διδακτορικής διατριβής

**Δεύτερη έκθεση προόδου της διδακτορικής διατριβής της Ευαγγελίδου
Ευτυχίας,
Νοσηλεύτριας ΠΕ, MSc, PHD(c)**

Τίτλος:

**«Επιδημιολογικά – ιολογικά χαρακτηριστικά και αποτελεσματικότητα της
αγωγής σε χρήστες τοξικών ουσιών με χρόνια ηπατίτιδα C»**

Ημερομηνία ορισμού θέματος:

Ημερομηνία πρώτης έκθεσης προόδου: 11 Ιουλίου 2014

Η Τριμελής Επιτροπή απαρτιζόμενη από τους πιο κάτω:

1. Ελευσινιώτης Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Τμήματος Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Αθηνών (επιβλέπων καθηγητής)
2. Τσουμάκας Κωνσταντίνος, Καθηγητής Τμήματος Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Αθηνών
3. Φιλντίσης Γεώργιος, Καθηγητής Τμήματος Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Αθηνών

Στο χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την πρώτη έκθεση προόδου της διδακτορικής διατριβής της υποψήφιας διδάκτορος Ευαγγελίδου Ευτυχίας έχει ολοκληρωθεί η συλλογή των δεδομένων, βάσει του πρωτοκόλλου που υποβλήθηκε στο Τμήμα Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Στην Ευρώπη, η χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών είναι η κυριότερη οδός μετάδοσης λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C , και οι ΧΕΝ αποτελούν την πλειοψηφία των νέο – αναφερθέντων περιπτώσεων με ΗCV λοίμωξη. Οι εκτιμήσεις καταλήγουν ότι περίπου 1 εκατομμύριο , ενεργοί ή πρώην, ΧΕΝ μπορεί να έχουν χρόνια ΗCV λοίμωξη στην Ευρώπη. Τα ποσοστά της λοίμωξης με τον ιό της ΗCV είναι συχνά πολύ υψηλά ανάμεσα στους ΧΕΝ με μια διακύμανση από 12 έως 85% με την πλειονότητα αυτών (50 - 90%) να ανεπαρκούν να εκριζώσουν τη λοίμωξη αυτόματα.

Όλοι οι ασθενείς είχαν συμπληρωμένο επιδημιολογικό δελτίο, στο οποίο αναγράφονταν επιδημιολογικά και ιολογικά χαρακτηριστικά ασθενών με ΧΗC που εκτιμήθηκαν μεταξύ των ετών 2000-2015 και οι πιθανές διαφοροποιήσεις τους σε σχέση με τον τρόπο μετάδοσης (χρήση ενδοφλεβίων ναρκωτικών-ΧΕΝ ή άλλος τρόπος μετάδοσης).

Καθορίστηκε και δημιουργήθηκε η βάση δεδομένων. Συλλέχθηκε όλο το δείγμα του υπό μελέτη πληθυσμού ΧΕΝ – ΜΗ ΧΕΝ. Για όλο το δείγμα καταγράφηκαν τα επιδημιολογικά σωματομετρικά, ιολογικά (HCV-RNA/PCR,HCV-genotype), αιματολογικές - βιοχημικές παραμέτροι (συμπεριλαμβανομένου του IL28B genotype), των ΧΕΝ με χρόνια ΗCV λοίμωξη συγκριτικά με ασθενείς με ΧΗC - μη ΧΕΝ (μετάδοση μέσω μετάγγισης αίματος ή παραγώγων αυτού, ή μέσω κρυψιγενούς οδού διασποράς). Επίσης, υπολογίστηκαν ποσοστά έναρξης και ολοκλήρωσης ή/και τροποποίησης της θεραπευτικής αγωγής, καθώς και τα ποσοστά επίτευξης μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης σε ΧΕΝ και μη-ΧΕΝ με ΧΗC, καθώς και των βασικών παραμέτρων ή/και των χαρακτηριστικών κατά την διάρκεια της θεραπείας (ταχεία [RVR]-πρώιμη[EVR] ιολογική ανταπόκριση) που τα επηρεάζουν. Εκτιμήθηκαν

τα ποσοστά καθυστερημένης υποτροπής/διατήρησης της ιολογικής ανταπόκρισης στο σύνολο των ασθενών με ΧΗC (ΧΕΝ και μη-ΧΕΝ) καθώς και των ποσοστών νέων λοιμώξεων των ΧΕΝ με ΧΗC και καταγράφηκαν κλινικά συμβαμάτά (σχετιζομένων ή μη με την χρόνια ηπατική νόσο) και η συνολική επιβίωση των ασθενών με ΧΗC (ΧΕΝ ή μη ΧΕΝ) οι οποίοι επέτυχαν ή μη την εκρίζωση της ΗCV λοίμωξης.

Επιπρόσθετα, διερευνάται η συσχέτιση του πολυμορφισμού της IL28B (CC,CT,TT) με τα ποσοστά αυτόματης εκρίζωσης της λοίμωξης, την βαρύτητα της ηπατικής νόσου και τα ποσοστά επίτευξης SVR στην Ελληνική καθημερινή κλινική πρακτική, καθώς και με την κλινική έκβαση των ασθενών με ΧΗC (ΧΕΝ ή μη) κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας παρακολούθησης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (κλινικά συμβαμάτα, συνολική επιβίωση).

Η καταγραφή των δεδομένων ξεκίνησε τον Ιούλιο του 2013 και ολοκληρώθηκε τον Ιούλιο του 2015. Η συλλογή των δεδομένων (επιδημιολογικά, σωματομετρικά, αιματολογικά - βιοχημικά, ιολογικά χαρακτηριστικά) για τους ασθενείς που είχαν ολοκληρώσει την συνδυασμένη αγωγή πραγματοποιήθηκε αναδρομικά. Η συλλογή των δεδομένων των ασθενών που εντάχθηκαν στην μελέτη και ξεκίνησαν ή όχι κάποιο θεραπευτικό σχήμα πραγματοποιήθηκε προοπτικά.

Δοσολογία, τρόπος χορήγησης, διάρκεια θεραπείας, αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών και τυχόν τροποποιήσεις των δόσεων και της διάρκειας της αγωγής πραγματοποιούνται σύμφωνα με εγκεκριμένες ενδείξεις θεραπείας και παρακολούθησης των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C (ΧΕΝ ή μη) (EASL Guidelines, ΚΕΕΛΠΝΟ).

Εκτός των interferon-based θεραπευτικών σχημάτων που εφαρμόστηκαν σε ασθενείς με Χρόνια Ηπατίτιδα C, χρησιμοποιήθηκαν και άλλες θεραπευτικές επιλογές που περιλάμβαναν νεότερα σχήματα με Άμεσους Αντιϊκούς Παράγοντες (Direct Acting Antivirals, DAA), όπως **αναστολείς πρωτεάσης** (protease inhibitors, NS3/4A - boceprevir, telaprevir, simeprevir, paritaprevir), **αναστολείς της NS5A πολυμεράσης πρωτεΐνης** (daglatasvir, ledipasvir, ombitasvir) και **αναστολείς της NS5B πολυμεράσης της πρωτεΐνης**, νουκλεοσιδικό ανάλογο (sofosbuvir) και μη νουκλεοσιδικό ανάλογο (dasabuvir), καθώς και συνδυασμοί τουλάχιστον δύο DAA, γιατί η μονοθεραπεία με ένα άμεσης δράσης αντιϊκό παράγοντα προκαλεί αντίσταση.

Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, οι ΧΕΝ δε θεωρούνται πλέον ομάδα αποκλεισμού - αντένδειξης για αντιϊκή θεραπεία ενάντια στον ιό της χρόνιας ηπατίτιδας C. Ωστόσο, στην κλινική πράξη μόνο μερικοί ΧΕΝ έχουν πρόσβαση σε ειδική θεραπεία για τον ιό της ΗCV εξαιτίας προκαταλήψεων, κακής συμμόρφωσης και έλλειψης αποτελεσματικότητας της θεραπείας λόγω μη συμμόρφωσης. Η θεραπεία της χρόνιας ΗCV στους ΧΕΝ έχει αποδειχθεί να είναι

αποτελεσματική. Γενικώς, οι ΧΕΝ με χρόνια ΗCV λοίμωξη αντιπροσωπεύουν έναν δύσκολο για θεραπευτική αντιμετώπιση πληθυσμό. Οι ενεργοί ΧΕΝ και οι ασθενείς σε θεραπεία υποκατάστασης δε διαφέρουν από τους πρώην χρήστες όσον αφορά την επίτευξη μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) και τη συμμόρφωση στη θεραπεία της χρόνιας ΗCV λοίμωξης. Η επίτευξη μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης είναι παρόμοια με αυτή που αναμένεται στο γενικό πληθυσμό με χρόνια ΗCV λοίμωξη. Επομένως, οι ΧΕΝ με χρόνια ηπατίτιδα C – ειδικά όταν υποβάλλονται σε πρόγραμμα θεραπείας υποκατάστασης – δε θα πρέπει να αποκλείονται από θεραπευτικά σχήματα, αφού φαίνεται να αποτελούν και τη μεγαλύτερη ομάδα ασθενών με τελικού σταδίου ηπατική νόσο σήμερα, προκαλώντας μεγάλο οικονομικό βάρος στο σύστημα υγείας. Η συμμόρφωση των ΧΕΝ μπορεί να βελτιωθεί από ένα σύστημα ολοκληρωμένης φροντίδας και με τη αποτελεσματική σύνδεση μεθόδων και πρακτικών υποκατάστασης με την ΗCV θεραπεία.

Αναφορικά με τη διατριβή, έχει σχεδόν ολοκληρωθεί η συγγραφή του γενικού μέρους αυτής. Τέλος, αναμένεται η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων και η συγγραφή αποτελεσμάτων.

Η συνεργασία μεταξύ της υποψηφίας διδάκτορα και της τριμελούς επιτροπής είναι συνεχής και άσπρη με σκοπό την ολοκλήρωση της στατιστικής επεξεργασίας των αποτελεσμάτων, τη συγγραφή περιλήψεων, άρθρων και του τελικού κειμένου της διδακτορικής διατριβής. Επιπροσθέτως, η υποψήφια διδάκτωρ εκπληρώνει τις υποχρεώσεις του (15 ώρες εβδομαδιαίως), όπως ορίζει ο κανονισμός σπουδών, με επιτηρήσεις στις εξετάσεις του τμήματος Νοσηλευτικής του ΕΚΠΑ.

Η Τριμελής Επιτροπή

Ελευσινιώτης Ιωάννης (επιβλέπων καθηγητής)

Τσουμάκας Κωνσταντίνος

Φιλντίσης Γεώργιος

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

1837
2017

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικών και Καποδιστριακών Πανεπιστημίων Αθηνών

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

Διεύθυνση: Δόλου 1^η Γουδή

Πληροφορίες: Α. Θεοδωρόπουλος

Τηλέφωνο: 210 746 1499

FAΧ: : 210 746 1500

e-mail: teap@nurs.uoa.gr

Πρόεδρος : Καθηγήτρια Χρυσούλα Λεμονίδου

Αθήνα 12/5/2017

Αρ. Πρωτ. : 1844

Διευθυντές Τομέων

Θαλασσοκλινική:

Παθολογικός-Νοσηλευτικός:

Καθηγήτρια Ε. Παπαράκη

Χειρουργικός-Νοσηλευτικός:

Καθηγητής Γ. Φούντας

Δermatολογίας:

Καθηγήτρια Α. Καλοκαιρινοπούλου

Ψυχικής Υγείας &

Επιστημονικών Συμπαρατηρήσεων:

Καθηγητής Γ. Αλεβιζόπουλος

Γραμματέας Τμήματος:

Ελένη Μαντζουράνη

ΠΡΟΣ: Τα μέλη ΔΕΠ κ. κ.

Ελευσινιώτη Ι. Αναπλ. Καθηγητή (Ε)

Φιλντίση Γ. Καθηγητή

Τσουμάκα Κ. Καθηγητή

Λεμονίδου Χ. Καθηγήτρια

Μαυρογιάννη Χ. Καθηγητή

Κακλαμάνο Ι. Αναπλ. Καθηγητή

Μαριόλη Θ. Επικ. Καθηγητή

Κοιν. : Υ.Δ. κ. Ευαγγελίδου Ευτυχία

ΘΕΜΑ: «Διορισμός Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής για την κρίση της Διατριβής της κ. Ευαγγελίδου Ευτυχίας με τίτλο: Επιδημιολογικά-Ιολογικά χαρακτηριστικά και αποτελεσματικότητα της αγωγής σε χρήστες τοξικών ουσιών με χρόνια ηπατίτιδα C».

Σας γνωρίζουμε ότι η Γ.Σ.Ε.Σ. στη συνεδρίαση της (8^η/10.05.2017) αφού έλαβε υπόψη:

- Τις διατάξεις του Ν.3685/2008(άρθρο 9 κλπ.).
- Τον κανονισμό Διατριβών του Τμήματος Νοσηλευτικής.
- Την πρόταση της Συμβουλευτικής Επιτροπής για διορισμό Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής για την κρίση της παραπάνω Διατριβής (1785/03.05.2017).
- Την αίτηση της Υποψηφίας Διδάκτορα με πλήρη φάκελο και τεύχος της Διατριβής (1784/03.05.2017).

Αποφάσεις

Τον διορισμό Επιταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής αποτελούμενη από τους κ. κ. Ελευσινιώτη Ι. Αναπλ. Καθηγητή (Ε), Φιλντίση Γ. Καθηγητή, Τσουμάκα Κ. Καθηγητή, Λεμονίδου Χ. Καθηγήτρια, Μαυρογιάννη Χ. Καθηγητή, Κακλαμάνο Ι. Αναπλ. Καθηγητή και Μαριόλη Θ. Επικ. Καθηγητή ως μέλη Επιτροπής, για την κρίση της παραπάνω Διατριβής.

Επίσης η ενδιαφερόμενη προς την οποία κοινοποιείται το παρόν έγγραφο παρακαλείται για τις δικές της ενέργειες, σύμφωνα με τα παραπάνω.

Ιδιαίτερα υποχρεώνεται η υποψήφια να διανείμει στα μέλη της 7μελούς Επιτροπής για ενημέρωσή τους τον ίδιο πλήρη φάκελο (σε φωτοαντίγραφο) που έχει καταθέσει στη Γραμματεία με τη σχετική αίτησή της και την πρόταση της Συμβουλευτικής Επιτροπής.

Μετά την παράδοση του φακέλου στα μέλη της 7μελούς Επιτροπής (από την υποψήφια) η Επιβλέπουσα θα καλέσει την 7μελή Επιτροπή σε συνεδρίαση για να αποφασίσει πότε θα οριστεί η ημερομηνία παρουσίασης και κρίσης της Διατριβής.

Τα λοιπά δικαιολογητικά, παράβαλο και ότι άλλο χρειάζεται, όπως απαιτούνται από τον Κανονισμό, μπορεί να τα καταθέσει η υποψήφια στη Γραμματεία πριν την ανακήρυξη της ως Διδάκτορα από την Γ.Σ.Ε.Σ. του Τμήματος.

Επίσης, η υποψήφια υποχρεούται να παραδώσει και στα μέλη της Γ.Σ.Ε.Σ. του Τμήματος από ένα τεύχος της Διατριβής.

Με εκτίμηση
Η Πρόεδρος του Τμήματος


Καθηγήτρια Χρυσούλα Σημοσιού

Συν.: Υπόδειγμα πρακτικών κρίσης