

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

**Η ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΣΤΟΥΣ
ΧΕΝ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ HBV/HCV ΜΕ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΣΥΛΛΟΙΜΩΞΗ HIV
ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΤΙΣ ΕΥΠΑΘΕΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ
ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ: ΜΕΤΑΝΑΣΤΩΝ ΚΑΙ ΟΜΟΦΥΛΟΦΙΛΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ**

ΡΟΖΑΝΝΑ Α. ΜΠΑΜΠΑΓΙΑΝΝΟΥ

ΟΙΚΟΝΟΜΟΛΟΓΟΣ, ΒΙΟΛΟΓΟΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2018

**Η ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΣΤΟΥΣ
ΧΕΝ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ HBV/HCV ΜΕ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΣΥΛΛΟΙΜΩΞΗ HIV
ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΤΙΣ ΕΥΠΑΘΕΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ
ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ: ΜΕΤΑΝΑΣΤΩΝ ΚΑΙ ΟΜΟΦΥΛΟΦΙΛΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ**

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

**Η ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΣΤΟΥΣ
ΧΕΝ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ HBV/HCV ΜΕ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΣΥΛΛΟΙΜΩΞΗ HIV
ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΤΙΣ ΕΥΠΑΘΕΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ
ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ: ΜΕΤΑΝΑΣΤΩΝ ΚΑΙ ΟΜΟΦΥΛΟΦΙΛΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ**

ΡΟΖΑΝΝΑ Α. ΜΠΑΜΠΑΓΙΑΝΝΟΥ

ΟΙΚΟΝΟΜΟΛΟΓΟΣ, ΒΙΟΛΟΓΟΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2018

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Μ. ΔΙΟΜΗΔΟΥΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ)

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ι. ΜΑΝΤΑΣ

ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ν. ΦΩΤΟΣ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΣΤΟΥΣ ΧΕΝ ΜΕ
ΛΟΙΜΩΞΗ HBV/HCV ΜΕ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΣΥΛΛΟΙΜΩΞΗ HIV ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΤΙΣ
ΕΥΠΑΘΕΙΣ ΟΜΑΔΕΣ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ: ΜΕΤΑΝΑΣΤΩΝ ΚΑΙ
ΟΜΟΦΥΛΟΦΙΛΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ

ΡΟΖΑΝΝΑ Α. ΜΠΑΜΠΑΓΙΑΝΝΟΥ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η λοίμωξη Ηπατίτιδας Β και C εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Οι περιοχές με ενδιάμεση ενδημικότητα περιλαμβάνουν τις χώρες της Μεσογείου και την Ασία (δείκτες HBV 20-60%, HBsAg 2-7% και anti-HCV 1-2%), ενώ το υψηλότερο ενδημικό ποσοστό εντοπίστηκε στην Αφρική, στη Νότιο-Ανατολική Ασία και τη Λατινική Αμερική (δείκτες HBV > 60%, HBsAg 8-15% και anti-HCV > 2%). Η Ελλάδα ανήκει στις χώρες με ενδιάμεση ενδημικότητα, με ευρεία διακύμανση της οροθετικότητας σε διαφορετικές περιοχές και διάφορους πληθυσμούς, με αυξημένη συχνότητα μετάδοσης στους χρήστες ενδοφλεβίων ουσιών, στους ομοφυλόφιλους άνδρες και στους μετανάστες.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της νοσηρότητας και της θνητότητας των ΧΕΝ μολυσμένων από τον ιό HBV/HCV με και χωρίς συλλοίμωξη HIV σε σύγκριση με τον πληθυσμό ομοφυλοφίλων ανδρών και μεταναστών πασχόντων από τον ιό HBV/HCV για να εξετάσει την επικρατούσα κατάσταση στην Ελλάδα.

Η μέθοδος που ακολουθήθηκε είναι ποσοτικός προσδιορισμός και ανάλυση της νοσηρότητας και της θνητότητας χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών, μεταναστών και ομοφυλοφίλων,

προσβεβλημένων από τον ιό της Ηπατίτιδας Β ή C, οροθετικοί και οροαρνητικοί στον ιό HIV με στρωματοποιημένη δειγματοληψία. Για τη στατιστική ανάλυση και επεξεργασία των δεδομένων, χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο Ανάλυσης Κοινωνικών Επιστημών (Statistical Package for Social Sciences, SPSS) version 25.

Από τα αποτελέσματα της έρευνας, συμπεραίνουμε πως η λοίμωξη ηπατίτιδας Β και C δεν σχετίζεται με το φύλο αλλά υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ηλικίας και νοσηρότητας HBV/HCV ιού, όπως υπάρχει και θετική συσχέτιση ηλικίας και θνητότητας. Η εμφάνιση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, συσχετίζεται με τη χρήση ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών και την Ηπατίτιδα C, αλλά δεν υπάρχει θετική συσχέτιση με την συλλοίμωξη HIV. Επίσης υπάρχει στατιστικά σημαντικός βαθμός συσχέτισης της Ηπατίτιδας C στους XEN με συλλοίμωξη HIV, και στατιστικά μικρότερη συσχέτιση στους ομοφυλόφιλους άνδρες, η μέση τιμή του επιπολασμού της Ηπατίτιδας Β βρέθηκε μεγαλύτερη στους αλλοδαπούς χρήστες χωρών εκτός Ε.Ε όπως και η μέση τιμή του επιπολασμού της Ηπατίτιδας C.

Λέξεις Κλειδιά: Ηπατίτιδα Β, Ηπατίτιδα C, HIV συλλοίμωξη, ΗΚΚ, XEN, ομοφυλόφιλοι, μετανάστες.

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS
FACULTY OF NURSING

INTERUNIVERSITY POSTGRADUATE PROGRAM IN HEALTH CARE
MANAGEMENT AND HEALTH CARE INFORMATICS

DISSERTATION

**THE INVESTIGATION OF MORBIDITY AND MORTALITY AMONG PEOPLE
WHO INJECTS DRUGS WITH HBV/HCV INFECTION WITH AND WITHOUT HIV CO-
INFECTION COMPARATIVELY TO VULNERABLE GROUPS OF GENERAL
POPULATION SUFFERERS: IMMIGRANTS AND HOMOSEXUAL SUFFERERS**

BY ROSANNA A. BABAGIANNOU

SUMMARY

Hepatitis B and C infection remains a major public health problem. Intermediate endemic regions include Mediterranean and Asian countries (HBV 20-60%, HBsAg 2-7% and anti-HCV 1-2%), while the highest endemic rate was found in Africa, South-East Asia and Latin America (HBV markers > 60%, HBsAg 8-15% and anti-HCV > 2%). Greece belongs to countries with intermediate endemicity, with wide variation in seropositivity in different regions and populations, with increased frequency of transmission in intravenous drug users, homosexual men and migrants.

The purpose of this study is to investigate the morbidity and mortality of patients infected with HBV / HCV virus with and without HIV co-infection and compare to homosexual and migrant infected with HBV / HCV population in order to examine the prevailing situation in Greece.

The followed method was the quantification analysis of morbidity and mortality of intravenous drug users, migrants and homosexuals infected with hepatitis B or C virus, seropositive and seronegative to HIV by stratified sampling. For the statistical analysis and processing of data, the statistical package for Social Sciences (SPSS) version 25 was used.

The results of the study, conclude that hepatitis B and C infection is not related to gender but there is a statistically significant age and morbidity correlation of HBV / HCV virus, as there is a positive correlation between age and mortality. The incidence of hepatocellular carcinoma is correlated with the use of intravenous drugs and Hepatitis C, but there is no positive correlation with HIV co-infection. There is also a statistically significant correlation of Hepatitis C among IDUs with HIV co-infection, and statistically less significant correlation among homosexual men, the mean prevalence of Hepatitis B and C was found to be higher for migrants from non-EU intravenous drugs users.

Keywords: Hepatitis B, Hepatitis C, HIV co-infection, hepatocellular carcinoma, IDU, homosexuals, migrants.

Αφιερώνεται στον πολυαγαπημένο Γιώργο,
που έφυγε πολύ νωρίς αλλά θα ζει για πάντα στην καρδιά μου...
Στη λαμπρή μνήμη της γιαγιάς μου...

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
SUMMARY.....	8
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ, ΣΧΗΜΑΤΩΝ, ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	15
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ.....	18
ΠΡΟΛΟΓΟΣ – ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	19
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	21
ΣΚΟΠΟΣ.....	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο	
ΑΝΑΛΥΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΚΑΙ C	
1.1 Ηπατίτιδα Β - Μικροβιολογικά χαρακτηριστικά.....	24
1.1.2 Ιολογικοί και Ορολογικοί Δείκτες.....	26
1.1.3 Αιτιολογία-Παθογένεια της Οξείας Ηπατίτιδας Β.....	29
1.2 Ηπατίτιδα C – Μικροβιολογικά χαρακτηριστικά.....	32
1.2.1 Αιτιολογία-Παθογένεια της Οξείας Ηπατίτιδας C.....	34
1.3 Παθολογοανατομία Ηπατίτιδας Β και C.....	35
1.4 Συμπτώματα και σημεία.....	37
1.4.1 Πρόληψη Ηπατίτιδας Β.....	38
1.4.2 Πρόληψη Ηπατίτιδας C.....	41

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β και C

2.1 Χρόνια Ηπατίτιδα Β.....	43
2.2 Θεραπεία Ηπατίτιδας Β.....	48
2.2.1 Θεραπεία Ηπατίτιδας Β με Ιντερφερόνη (IFN).....	49
2.2.2 Θεραπεία Ηπατίτιδας Β με Αδεφοφίρη (ADV).....	50
2.2.3 Χορήγηση Αδεφοβίρης σε ασθενείς με συλλοίμωξη από HBV και HIV.....	51
2.2.4 Θεραπεία Ηπατίτιδας Β με Πεγκυλιωμένη Ιντερφερόνη (PEG IFN).....	52
2.2.5 Θεραπεία Ηπατίτιδας Β με Εντεκαβίρη (ETV).....	55
2.3 Συνδυαστική Θεραπεία.....	57
2.3.1 Θεραπευτικές Συστάσεις.....	57
2.3.2 Νεότερα αντικά και στρατηγικές.....	60
2.4 Χρόνια Ηπατίτιδα C.....	61
2.4.1 Θεραπεία Χρόνιας Ηπατίτιδας C.....	62
2.4.2 Θεραπεία Εκλογής Χρόνιας Ηπατίτιδας C.....	65
2.4.3 Ενδείξεις της Αντικής Θεραπείας Ηπατίτιδας C.....	68
2.4.4 Ενδείξεις της Αντικής Θεραπείας σε ασθενείς με HIV/HCV συλλοίμωξη.....	71
2.4.5 Ενδείξεις της Αντικής Θεραπείας σε ασθενείς Χρήστες Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών.....	72

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΚΑΙ C ΚΑΙ ΟΜΑΔΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ: ΧΕΝ, ΜΕΤΑΝΑΣΤΕΣ, ΟΜΟΦΥΛΟΦΙΛΟΙ ΑΝΤΡΕΣ

3.1 Επιδημιολογία, παγκόσμια χαρακτηριστικά και τρόποι μετάδοσης Ηπατίτιδας Β.....	74
--	----

3.2 Επιδημιολογία, παγκόσμια χαρακτηριστικά και τρόποι μετάδοσης Ηπατίτιδας C.....	76
3.3 Επιδημιολογία Ηπατίτιδας B στην Ελλάδα.....	84
3.3.1 Επιδημιολογία Ηπατίτιδας C στην Ελλάδα.....	85
3.4 Επιδημιολογικά δεδομένα πασχόντων με συλλοίμωξη HIV.....	87
3.4.1 Ομάδα υψηλού κινδύνου: Χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών.....	90
3.4.2 Πάσχοντες από HCV χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών με συλλοίμωξη HIV.....	92
3.4.3 Ομάδα υψηλού κινδύνου: Μετανάστες-Πρόσφυγες.....	94
3.4.4 Ομάδα υψηλού κινδύνου: Ομοφυλόφιλοι άνδρες.....	98

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

4.1 Περιγραφή Ερευνητικού Σχεδιασμού.....	101
4.2 Στάδια Ερευνητικού Σχεδιασμού.....	101
4.3 Καθορισμός Πληθυσμού και Δείγματος.....	102
4.3.1 Μέθοδος Μέτρησης – Εργαλεία.....	102
4.3.2 Θέματα Ηθικής και δεοντολογίας.....	102
4.4 Στατιστική Ανάλυση Δεδομένων.....	103

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

5.1 Ανάλυση συνολικού πληθυσμού του δείγματος.....	104
5.2 Έλεγχος κανονικότητας του δείγματος.....	110
5.3 Συσχετίσεις ως προς τη νοσηρότητα.....	113

5.3.1 Συσχέτιση ως προς το φύλο και τη νοσηρότητα HBV λοίμωξης.....	113
5.3.2 Συσχέτιση ως προς το φύλο και τη νοσηρότητα HCV λοίμωξης.....	114
5.3.3 Συσχέτιση ως προς την ηλικία και τη νοσηρότητα HBV και HCV λοίμωξης.....	116
5.4 Διερεύνηση συσχέτισης μεταξύ των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C με συλλοίμωξη HIV ως προς την εμφάνιση Κίρρωσης Ήπατος.....	119
5.4.1 Διερεύνηση συσχέτισης μεταξύ των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C με συλλοίμωξη HIV και των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C χωρίς συλλοίμωξη HIV ως προς τη θνητότητα.....	120
5.4.2 Συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C με συλλοίμωξη HIV ως προς τη θνητότητα.....	122
5.4.3 Διερεύνηση του βαθμού συσχέτισης της Ηπατίτιδας C στους ομοφυλόφιλους άνδρες συγκριτικά με τους Χρήστες Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών με και χωρίς συλλοίμωξη HIV.....	124
5.4.4 Διερεύνηση του βαθμού επιπολασμού της Ηπατίτιδας B και C στους Χρήστες Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών ανάλογα με την υπηκοότητα.....	125
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	127
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	129
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	149

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ, ΣΧΗΜΑΤΩΝ, ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΩΝ

Εικ. 1. Ο ιός της Ηπατίτιδας Β.....	25
Εικ. 2. Αλγόριθμος για τη διαλογή και τη διαχείριση της ηπατίτιδας Β.....	47
Εικ. 3. Κατανομή του HCV ιού με διαστρωμάτωση ανά περιοχή προέλευσης.....	96
Σχήμα 1. Γενετική οργάνωση του γονιδιώματος HCV.....	33
Σχήμα 2. Αλγόριθμος ελέγχου της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) για ασυμπτωματικούς ασθενείς.....	42
Σχήμα 3. Επικράτηση του ιού της χρόνιας ηπατίτιδας Β και του ιού της ηπατίτιδας C σε HIV θετικό πληθυσμό.....	88
Γράφημα 1. Φύλο δείγματος.....	104
Γράφημα 2. Ηλικιακή κατανομή του συνολικού δείγματος.....	105
Γράφημα 3. Υπηκοότητα του συνολικού δείγματος.....	105
Γράφημα 4. Χρήστες Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών.....	106
Γράφημα 5. Ασθενείς με θετικό HBsAg.....	107
Γράφημα 6. Πάσχοντες από Ηπατίτιδα C.....	107
Γράφημα 7. Ομοφυλόφιλοι άνδρες.....	108
Γράφημα 8. Ασθενείς με συλλοίμωξη HIV.....	108
Γράφημα 9. Ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.....	109
Γράφημα 10. Θανατηφόρα Έκβαση.....	109
Πίνακας 1. Επίτευξη τελικών σημείων αποτελεσματικότητας μέχρι την εβδομάδα 96.....	56
Πίνακας 2. Ποσοστά ανταπόκρισης ασθενών της μελέτης στη Θεραπεία της Ηπατίτιδας C.....	73

Πίνακας 3. Επιπολασμός, μολυσμένος πληθυσμός με HCV ιό (προσαρμοσμένος για τον ενήλικα πληθυσμό) και η κατανομή του γονότυπου.....	79
Πίνακας 4. Προφίλ ασθενών που εξετάστηκαν με anti-HBs και anti-HBe με και χωρίς anti-HBc.....	85
Πίνακας 5. Δεδομένα χωρών που δείχνουν αύξηση του επιπολασμού των λοιμώξεων από τον ιό HIV και ηπατίτιδας C σε χρήστες ενέσιμων ναρκωτικών ουσιών.....	93
Πίνακας 6. Κατανομή των ορολογικών δεικτών ηπατίτιδας B και C στην Ελλάδα ανάλογα με την εθνικότητα.....	97
Πίνακας 7. Κατανομή πληθυσμού ομοφυλόφιλων ανδρών 1999-2010, Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής.....	99
Πίνακας 8. Έλεγχος κανονικότητας του δείγματος ως προς τη νοσηρότητα HBV.....	110
Πίνακας 9. Έλεγχος κανονικότητας του δείγματος ως προς τη νοσηρότητα HCV.....	111
Πίνακας 10. Έλεγχος κανονικότητας του δείγματος ως προς τη συλλοίμωξη HIV.....	111
Πίνακας 11. Τεστ ομοιογένειας των διακυμάνσεων.....	112
Πίνακας 12. Crosstab Analysis ως προς το φύλλο και τη νοσηρότητα HBV λοίμωξης.....	113
Πίνακας 13. Συσχέτιση κατά Spearman ως προς το φύλλο και τη νοσηρότητα HBV λοίμωξης.....	114
Πίνακας 14. Crosstab Analysis ως προς το φύλλο και τη νοσηρότητα HCV λοίμωξης.....	115
Πίνακας 15. Συσχέτιση κατά Spearman ως προς το φύλλο και τη νοσηρότητα HCV λοίμωξης.....	115
Πίνακας 16. Συσχέτιση ως προς την ηλικία και τη νοσηρότητα Ηπατίτιδας B.....	116
Πίνακας 17. Συσχέτιση ως προς την ηλικία και τη νοσηρότητα Ηπατίτιδας B κατά Pearson Chi-Square.....	117
Πίνακας 18. Συσχέτιση ως προς την ηλικία και τη νοσηρότητα Ηπατίτιδας C κατά Pearson Chi-Square Test.....	117

Πίνακας 19. Συσχέτιση ως προς την ηλικία και τη νοσηρότητα Ηπατίτιδας C με τη μέθοδο Crosstab Analysis.....	118
Πίνακας 20. Συσχέτιση μεταξύ των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C με συλλοίμωξη HIV ως προς την εμφάνιση Κίρρωσης Ήπατος.....	119
Πίνακας 21. Συσχέτιση μεταξύ των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C με συλλοίμωξη HIV και των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C χωρίς συλλοίμωξη HIV ως προς τη θνητότητα.....	121
Πίνακας 22. Συσχέτιση ως προς την ηλικία των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C με συλλοίμωξη HIV ως προς τη θνητότητα με τη μέθοδο Crosstab Analysis.....	122
Πίνακας 23. Συσχέτιση ως προς την ηλικία των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C με συλλοίμωξη HIV ως προς τη θνητότητα κατά Pearson Chi-Square Test.....	123
Πίνακας 24. Συσχέτιση της Ηπατίτιδας C στους ομοφυλόφιλους άνδρες συγκριτικά με τους Χρήστες Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών με και χωρίς συλλοίμωξη HIV.....	124
Πίνακας 25. Επιπολασμός της Ηπατίτιδας B στους χρήστες ανάλογα με την υπηκοότητα.....	125
Πίνακας 26. Επιπολασμός της Ηπατίτιδας C στους χρήστες ανάλογα με την υπηκοότητα.....	126

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

HBV	Hepatitis B virus
HCV	Hepatitis C virus
HIV	Human Immunodeficiency virus
XEN	Χρήστες Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών
IDU	Intravenous Drug Users
MSM	Men who have Sex with Men
ΗΚΚ	Ηπατοκυτταρικό Καρκίνωμα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ – ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Διαπανεπιστημιακού Διατμηματικού Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών με ειδίκευση ‘Οργάνωση και Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας’ του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Νοσηλευτικής με αφορμή την επιδημική έξαρση της ηπατίτιδας μεταξύ των πληθυσμών των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών. Η έξαρση αποτέλεσε και το ερέθισμα για μια ερευνητική μελέτη της νοσηρότητας και της θνητότητας των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών που πάσχουν από ηπατίτιδα Β ή C έχοντας συλλοίμωξη HIV συγκριτικά με τον πληθυσμό των μεταναστών και ομοφυλοφίλων ανδρών.

Στο πέρας αυτού του πονήματος θα ήθελα να ευχαριστήσω πρώτη από όλους την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου, την κα. Μαριάννα Διομήδους, που με τις καίριες παρατηρήσεις της, την καθοδήγησή της και την αμέριστη βοήθειά της σε κάθε μου βήμα, στάθηκε αρωγός στην υλοποίηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά, τον κ. Μαντά, που σαν καθηγητής μου, μου έδωσε τις βάσεις μιας σωστά δομημένης μεθοδολογίας έρευνας και με τιμά με την συμμετοχή του στην αξιολόγηση της παρούσας εργασίας.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον κ. Φώτο που έχω την τιμή να είναι τριμελή εξεταστική επιτροπή της παρούσας διπλωματικής και που η διδακτορική διατριβή του συντέλεσε σημαντικά στη συγγραφή του δευτέρου κεφαλαίου της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω όλο το διδακτικό προσωπικό του μεταπτυχιακού προγράμματος που παρακολούθησα, ειδικότερα τον κ. Κατοστάρα, την κα. Δαφνή, τον κ. Μαριόλη, την κα. Καϊτελίδου, την κα. Σίσκου και τον κ. Νίκου, εξαιρετοι επιστήμονες που μου προσέφεραν πολλές νέες, χρήσιμες και πρακτικές γνώσεις.

Ένα τεράστιο Ευχαριστώ στην μητέρα μου Αβάκοβα Λαρίσα και στην θεία μου Αβάκοβα Ελένα, για την υπέρμετρη αγάπη τους, για την στήριξή τους σε κάθε μου ακαδημαϊκή προσπάθεια, για την αγάπη που μου μεταλαμπάδευσαν για την ιατρική επιστήμη, για τη γνώση, για τη μόρφωση, την παιδεία και τη μαγεία της δια βίου μάθησης που μου έδειξαν.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης τον Μιχάλη Μακεδόνα, που παίζει ξεχωριστό ρόλο στη ζωή μου τα τελευταία τρία χρόνια, που κάθε μέρα είναι δίπλα μου, με στηρίζει, έχει πίστη στις δυνατότητές μου και μου δίνει δύναμη να προχωρήσω. Όπως ευχαριστώ και την Επιστήμη-Άννα Μακεδόνα, που μου υπενθυμίζει με το έργο της πως η προσήλωση στους στόχους είναι μονόδρομος και μου δίνει τη χαρά να την νιώθω σαν τη μικρή μου αδερφούλα και να είμαι περήφανη γι' αυτήν.

Τέλος δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω την πολύ καλή μου φίλη Μαριάννα Βρεττού, που δεν έπαψε ποτέ να είναι σύμμαχος σε κάθε μου ατόπημα, να πιστεύει σε μένα και είναι αληθινή φίλη τόσα χρόνια.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV), ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV), και ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) είναι μεταξύ των 10 κορυφαίων αιτιών θανάτου από μολυσματικές ασθένειες παγκοσμίως (WHO, 2005).

Συνολικά, η χρόνια μόλυνση από αυτούς τους ιούς συμβάλλει σε σημαντική νοσηρότητα του γενικού πληθυσμού. Η μόλυνση με HBV ιού αντιπροσωπεύει 370 εκατομμύρια χρόνιας λοίμωξης, η μόλυνση με HCV περίπου 130 εκατομμύρια, και η λοίμωξη HIV περίπου 40 εκατομμύρια (WHO, 2005). Αυτοί οι ιοί μοιράζονται κοινές διαδρομές μετάδοσης, αλλά διαφέρουν σε ορισμένες μορφές έκθεσης μετάδοσης και στην επικράτησή τους ανά γεωγραφική περιοχή.

Συνοπτικά, τα χαρακτηριστικά των ατόμων που έχουν μολυνθεί από το ιό HIV διαφέρουν ανάλογα με αυτά των ατόμων με συλλοίμωξη του ιού της ηπατίτιδας και η επιδημιολογία και των τριών ιών μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου. Στη Βόρεια Ευρώπη, οι περισσότεροι χρήστες ενέσιμων ναρκωτικών ουσιών, προσφάτως έχουν ταυτοποιηθεί με χρόνια μόλυνση από τον ιό HBV και προέρχονται από χώρε με υψηλή επικράτηση HBV και HIV.

Η λοίμωξη Ηπατίτιδας Β (HBV) και C (HCV) εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας που δικαιολογεί τις προσπάθειες υψηλής προτεραιότητας για την πρόληψη, τον έλεγχο και τη θεραπεία. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας υπολογίζει ότι σχεδόν δύο δισεκατομμύρια άνθρωποι έχουν μολυνθεί από HBV σε όλο τον κόσμο, συμπεριλαμβανομένων και των 350 εκατομμυρίων χρόνιων φορέων HBV (McQuillan, G.M., et al., 1999; Yano, M., et al., 1993), ενώ η μόλυνση για τον ιό HCV έχει εκτιμηθεί παγκοσμίως σε >500 εκατομμύρια περιπτώσεις. Περιοχές χαμηλής ενδημικότητας περιλαμβάνουν την Βόρεια Αμερική, την Δυτική Ευρώπη και την Αυστραλία, όπου οι ορολογικοί δείκτες HBV είναι <20%, αντιγόνο HbsAg θετικοί <2% και anti-HCV <1,5%.

Οι περιοχές με ενδιάμεση ενδημικότητα περιλαμβάνουν τις χώρες της Μεσογείου και την Ασία (δείκτες HBV 20-60%, HbsAg 2-7% και anti-HCV 1-2%), ενώ το υψηλότερο ενδημικό

ποσοστό εντοπίστηκε στην Αφρική, στη Νότιο-Ανατολική Ασία και τη Λατινική Αμερική (δείκτες HBV> 60%, HBsAg 8-15% και anti-HCV> 2%).

Οι περισσότερες λοιμώξεις από HBV και HCV σε υποανάπτυκτες χώρες προέρχονται από περιγεννητική μόλυνση, σεξουαλική επαφή και κοινές βελόνες στους χρήστες ενδοφλεβίων ουσιών. Εντούτοις, οι εξετάσεις ελέγχου έχουν μειωθεί δραματικά και υπάρχει σοβαρός κίνδυνος μετάδοσης παγκοσμίως (Perrillo, R.P., 1993).

Η Ελλάδα ανήκει στις χώρες με ενδιάμεση ενδημικότητα, με ευρεία διακύμανση της οροθετικότητας σε διαφορετικές περιοχές και διάφορους πληθυσμούς, με αυξημένη συχνότητα μετάδοσης στους χρήστες ενδοφλεβίων ουσιών, (Sypsa, V., et al., 2017), στους ομοφυλόφιλους άνδρες και στους μετανάστες, γεγονός που θα αναλυθεί εκτενώς στην παρούσα έρευνα.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της νοσηρότητας και της θνητότητας των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών (XEN) μολυσμένων από τον ιό της Ηπατίτιδας Β ή Ηπατίτιδας C με και χωρίς συλλοίμωξη HIV σε σύγκριση με τις ομάδες υψηλού κινδύνου του γενικού πληθυσμού, ομοφυλοφίλων ανδρών και μεταναστών πασχόντων από τον ιό HBV/HCV για να εξετάσει την επικρατούσα κατάσταση στην Ελλάδα. Συνεπώς τα ερευνητικά ερωτήματα που προκύπτουν είναι:

- i. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C με συλλοίμωξη HIV ως προς την εμφάνιση Κίρρωσης Ήπατος;
- ii. Υπάρχει διαφορά μεταξύ των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C με συλλοίμωξη HIV και των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C χωρίς συλλοίμωξη HIV ως προς τη θνητότητα;
- iii. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C με συλλοίμωξη HIV ως προς τη θνητότητα;
- iv. Ποιος είναι ο βαθμός συσχέτισης της Ηπατίτιδας C στους ομοφυλόφιλους άνδρες συγκριτικά με τους Χρήστες Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών με και χωρίς συλλοίμωξη HIV;
- v. Ποια είναι η μέση τιμή του επιπολασμού της Ηπατίτιδας Β και C στους Χρήστες Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών ανάλογα με την υπηκοότητα;

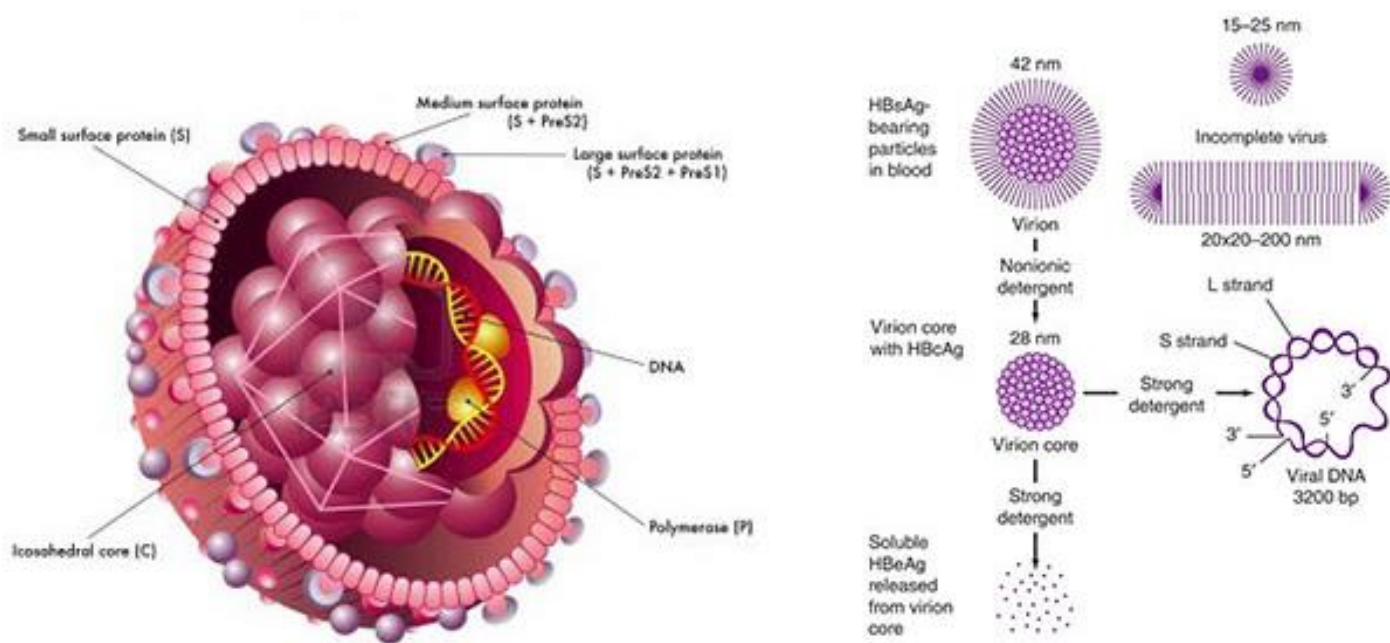
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΑΝΑΛΥΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΚΑΙ C

1.1 Ηπατίτιδα Β - Μικροβιολογικά χαρακτηριστικά

Ο ιός της Ηπατίτιδας Β είναι ένας ιός DNA με διπλό κέλυφος και περίβλημα, που ανήκει στην οικογένεια ζωικών ιών, των ιών herpanda (ηπατοτρόπων ιών από DNA) και ταξινομείται ως ιός herpanda τύπου 1. Το ιικό γονιδίωμα αποτελείται από ένα επιμέρους δίκλωνο DNA, απαρτιζόμενο από 3.200 ζεύγη βάσεων, και κατέχει τέσσερα μερικά επάλληλα πλαίσια ανοικτής ανάγνωσης που κωδικοποιούν τα γονίδια για το επιφανειακό αντιγόνο της Ηπατίτιδας Β (S γονίδιο: HBsAg), το σωματικό αντιγόνο της Ηπατίτιδας Β (C γονίδιο: HBcAg), την HBV-πολυμεράση (P γονίδιο) και μια μικρή πρωτεΐνη που φαίνεται να εξυπηρετεί διενεργοποιητικές λειτουργίες (X γονίδιο: HBxAg). Το γονίδιο S, έχει τρία κωδικόνια εκκίνησης και είναι ικανό να παράγει τρία διαφορετικά μεγέθη HBsAg (μικρό, μεσαίο και μεγάλο S). Το γονίδιο C έχει δύο κωδικόνια εκκίνησης και μπορεί να παράγει δύο αντιγονικά διακριτά προϊόντα: το HBcAg το οποίο παραμένει στο ηπατοκύτταρο μέχρι να αθροιστεί υπό μορφή πυρηνικών σωματιδίων και να ενσωματωθεί στα HBV ιοσωμάτια, και το HBeAg που εκκρίνεται στον ορό ως μια μικρή διαλυτή πρωτεΐνη (Lok, A.S. and McMahon, B.J., 2009).

Ο ιός herpanda, αντί να αντιγράφει το DNA από μία μήτρα DNA, βασίζεται στην αντίστροφη μεταγραφή (που πραγματοποιείται από την πολυμεράση του DNA) DNA αρνητικής έλικας από ένα ενδιάμεσο προγονιδιωματικό RNA. Κατόπιν, το θετικής έλικας DNA μεταγράφεται από την αρνητικής έλικας μήτρα του DNA, με τη μεσολάβηση της εξαρτώμενης από DNA πολυμεράσης του DNA και μετατρέπεται μέσα στον πυρήνα του ηπατοκυττάρου σε ένα ομοιοπολικό κλεισμένο κυκλικό DNA, το οποίο χρησιμεύει ως μήτρα για το αγγελιαφόρο RNA και το προγονιδιακό RNA. Οι ιικές πρωτεΐνες μεταφράζονται από το αγγελιαφόρο RNA, ενώ οι πρωτεΐνες και το γονιδίωμα συσκευάζονται σε ιοσωματίδια και εκκρίνονται από τα ηπατοκύτταρα. Μολονότι είναι δύσκολη η καλλιέργεια του HBV in vitro, με τη συμβατική έννοια από κλινικά δείγματα, πολλές κυτταρικές σειρές έχουν μολυνθεί τεχνητά με DNA του HBV.



Εικ. 1 Ο ιός της Ηπατίτιδας Β

Πηγή: David Greenwood et al., 2000 Medical Microbiology.

Αυτά τα μολυσμένα κύτταρα υποστηρίζουν τον *in vitro* πολλαπλασιασμό του ακέραιου ιού και των πρωτεϊνών που τον αποτελούν (Chen, C.J. et al., 2006).

Ο ιός προσβάλλει μόνο ανθρώπους και ανώτερα ανθρωποειδή και πολλαπλασιάζεται κυρίως στα ανώτερα ηπατοκύτταρα και πιθανόν σε μικρότερο βαθμό σε αρχέγονα κύτταρα στο πάγκρεας, το μυελό των οστών και το σπλήνα. Κατά την διάρκεια της οξείας και χρόνιας λοίμωξης, οι ασθενείς με Ηπατίτιδα Β, έχουν μεγάλα ποσά HBsAg στον ορό, κυρίως υπό μορφή σφαιρικών και σωληνοειδών, ατελών ιόμορφων σωματιδίων διαμέτρου 20nm. Το ακέραιο ιόσωμα είναι ένα σωματίο με διπλό κέλυφος και περίβλημα από HBsAg, ένα εσωτερικά ευρισκόμενο νουκλεοκαψίδιο από HBcAg και μια ενεργό πολυμεράση που είναι συνδεδεμένη με ένα μόριο δίκλωνου HBV DNA. Άτομα που παράγουν μεγάλα ποσά HBV στον ορό, παράγουν χαρακτηριστικά και HBeAg, καθιστώντας το τελευταίο αναπληρωματικό δείκτη για υψηλού βαθμού ιικό αναδιπλασιασμό (Norder, H., 2004).

Πρώιμα στην πορεία της οξείας ηπατίτιδας Β, εμφανίζεται προσωρινώς το HBeAg· η εξαφάνισή του πιθανώς αποτελεί προάγγελο κλινικής βελτίωσης και αποδρομής της λοίμωξης. Η παρουσία του HBeAg στον ορό πέραν των τριών μηνών μετά την οξεία λοίμωξη, μπορεί να προοιωνίζει την ανάπτυξη της χρόνιας λοίμωξης, ενώ η παρουσία του HBeAg στην χρόνια ηπατίτιδα Β σχετίζεται με συνεχιζόμενο ιικό πολλαπλασιασμό, μολυσματικότητα και φλεγμονώδη ηπατική βλάβη (Chu, C.J., 2002).

1.1.2 Ιολογικοί και Ορολογικοί Δείκτες

Μετά την μόλυνση από τον ιό HBV ο πρώτος ιολογικός δείκτης που ανιχνεύεται στον ορό, μεταξύ 1-12 εβδομάδος και πιο συχνά μεταξύ 8-12 εβδομάδος είναι το HBsAg. Η εμφάνιση του αντιγόνου HBsAg στο αίμα προηγείται της ανόδου των τρανσαμινασών στον ορό και των κλινικών συμπτωμάτων κατά 2-6 εβδομάδες και αυτό παραμένει ανιχνεύσιμο κατά τη διάρκεια όλου του ικτερικού ή του συμπτωματικού σταδίου της οξείας ηπατίτιδας Β και μετέπειτα. Στις τυπικές περιπτώσεις, το HBsAg παύει να ανιχνεύεται 1-2 μήνες μετά την έναρξη του ικτέρου και σπανίως διατηρείται περισσότερο από 6 μήνες. Μετά την εξαφάνιση του HBsAg ανιχνεύεται στον ορό το αντίσωμα έναντι του HBsAg (anti-HBs) και έκτοτε παραμένει ανιχνεύσιμο επ' αόριστον. Επειδή το HBcAg είναι ενδοκυττάριο και όταν βρίσκεται στον ορό είναι έγκλειστο σε περίβλημα από HBsAg, γυμνά πυρηνικά (core) σωματίδια δεν κυκλοφορούν στον ορό, οπότε το HBcAg δεν ανιχνεύεται πάντοτε στον ορό των ασθενών με λοίμωξη από HBV. Αντιθέτως, το anti-HBc ανιχνεύεται εύκολα στον ορό, εμφανιζόμενο από τις πρώτες 1 -2 εβδομάδες μετά την εμφάνιση του HBsAg και πριν την εμφάνιση του anti-HBs κατά εβδομάδες ή μήνες (Orito et al., 2001).

Επειδή ο χρόνος εμφάνισης του anti-HBs μετά τη λοίμωξη από HBV ποικίλλει, μερικές φορές από την εξαφάνιση του HBsAg έως την εμφάνιση του anti-HBs μεσολαβεί κενό αρκετών εβδομάδων ή μεγαλύτερο. Κατά τη διάρκεια αυτού του «κενού» ή «παραθύρου», το anti-HBc μπορεί να αποτελεί την ορολογική ένδειξη τωρινής ή πρόσφατης λοίμωξης από HBV, ενώ αίμα που περιέχει anti-HBc εν απουσία HBsAg και anti-HBs έχει ενοχοποιηθεί για μεταδιδόμενη με μετάγγιση ηπατίτιδα Β. Πάντως, λόγω και της αυξημένης ευαισθησίας των ανοσολογικών

εξετάσεων για το HBsAg και το anti-HBs, αυτή η περίοδος του παραθύρου σπανίως απαντάται (Berninger et al., 1982).

Σε μερικά άτομα, μετά από πάροδο ετών από τη λοίμωξη με HBV, το anti-HBc μπορεί να διατηρηθεί στην κυκλοφορία επί μακρότερο χρόνο από το anti-HBs. Συνεπώς, η ανεύρεση μόνο anti-HBc δεν υποδηλώνει υποχρεωτικώς ενεργό πολλαπλασιασμό του ιού οι περισσότερες περιπτώσεις μεμονωμένου anti-HBc αντιπροσωπεύουν λοίμωξη από ηπατίτιδα Β στο απώτερο παρελθόν. Σπανίως, όμως, το μεμονωμένο anti-HBc αντιπροσωπεύει χαμηλού επιπέδου ιαμμία ηπατίτιδας Β, με HBsAg κατω από τον ουδό ανίχνευσης· ενίοτε, το μεμονωμένο anti-HBc παριστάνει διασταυρούμενη αντίδραση ή ψευδώς θετική ανοσολογική αντιδραστικότητα. Η διάκριση μεταξύ πρόσφατης και παλαιάς HBV λοίμωξης μπορεί να επιτευχθεί με τον προσδιορισμό της τάξης της ανοσοσφαιρίνης του anti-HBc (Orito et al., 2001).

Το anti-HBc της τάξης IgM (anti-HBc/IgM) κυριαρχεί τους πρώτους 6 μήνες περίπου από την οξεία λοίμωξη, ενώ το anti-HBc/IgG είναι η επικρατούσα τάξη anti-HBc μετά τους 6 μήνες. Έτσι, οι ασθενείς με ενεργή ή πρόσφατη οξεία ηπατίτιδα Β, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που βρίσκονται στο «παραθύρο» του anti-HBc, έχουν στον ορό anti-HBc/IgM. Στους ασθενείς που έχουν αναρρώσει από ηπατίτιδα Β στο απώτερο παρελθόν, καθώς και σε αυτούς με χρόνια λοίμωξη από HBV, το anti-HBc είναι κυρίως της τάξης IgG. Μερικές φορές, σε ποσοστό 1 έως 5% των ασθενών με οξεία ηπατίτιδα Β, τα επίπεδα του HBsAg είναι πολύ χαμηλά και δεν ανιχνεύονται· σε αυτές τις περιπτώσεις, η παρουσία anti-HBc/IgM εδραιώνει τη διάγνωση. Όταν βρίσκεται μεμονωμένο anti-HBc στον σπάνιο ασθενή με χρόνια ηπατίτιδα Β, στον οποίο τα επίπεδα του HBsAg είναι κάτω από τον ουδό ευαισθησίας των σύγχρονων ανοσολογικών μεθόδων (φορέας χαμηλού επιπέδου), τότε το anti-HBc είναι της τάξης IgG. Γενικά, στα άτομα που έχουν αναρρώσει από ηπατίτιδα Β, το anti-HBs και το anti-HBc διατηρούνται επ'αόριστον. Η χρονική συσχέτιση της εμφάνισης anti-HBs και της αποδρομής της λοίμωξης από HBV, καθώς και η παρατήρηση ότι τα άτομα με anti-HBs στον ορό προστατεύονται από την αναλοίμωξη με HBV, υποδηλώνουν ότι το anti-HBs είναι το προστατευτικό αντίσωμα. Έτσι, οι στρατηγικές για την πρόληψη της λοίμωξης από HBV βασίζονται στον εφοδιασμό των ευπαθών ατόμων με anti-HBs. Ενίοτε, στο 10-20% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β μπορεί να ανιχνευθεί anti-HBs χαμηλού τίτλου και χαμηλής συγγένειας. Αυτό το αντίσωμα κατευθύνεται εναντίον ενός υποτύπου του ιού, διαφορετικού από αυτόν που αντιπροσωπεύει το HBsAg του ασθενούς, πιστεύεται ότι η παρουσία

του αντανακλά τη διέγερση ενός συναφούς κλώνου κυττάρων που παράγουν αντισώματα, αλλά δεν έχει κλινική σημασία και δεν σηματοδοτεί επικείμενη κάθαρση του ιού της ηπατίτιδας Β. Αυτοί οι ασθενείς με HBsAg και τέτοιου είδους μη ουδετεροποιημένο anti-HBs πρέπει να κατηγοριοποιούνται ως ασθενείς έχοντες χρόνια HBV λοίμωξη (Liaw et al., 2009).

Ο έτερος εύκολα ανιχνεύσιμος ορολογικός δείκτης της λοίμωξης από HBV, το HBeAg, εμφανίζεται ταυτοχρόνως με το HBsAg ή λίγο αργότερα. Η εμφάνισή του συμπίπτει χρονικώς με έντονο πολλαπλασιασμό του ιού και αντανακλά την παρουσία στο αίμα ακέραιων ιοσωματιδίων και ανιχνεύσιμου DNA του HBV. Επίσης, σε περιόδους μέγιστου πολλαπλασιασμού εμφανίζονται οι πρωτείνες προ-S1 και προ-S2, αλλά προς το παρόν δεν έχουν διαδοθεί οι μέθοδοι προσδιορισμού των εν λόγω γονιδιακών προϊόντων. Στις αυτοπεριοριζόμενες λοιμώξεις από HBV, το HBeAg παύει να ανιχνεύεται λίγο μετά τις μέγιστες αυξήσεις των τρανσαμινασών, πριν εξαφανιστεί το HBsAg, ενώ τότε το anti-HBe γίνεται ανιχνεύσιμο, συμπίπτοντας με περίοδο σχετικώς χαμηλής λοιμικότητας. Επειδή οι δείκτες του πολλαπλασιασμού του HBV εμφανίζονται πρόσκαιρα κατά την οξεία λοίμωξη, οι εξετάσεις γι' αυτούς τους δείκτες έχουν μικρή κλινική χρησιμότητα στις τυπικές περιπτώσεις οξείας λοίμωξης από HBV. Αντιθέτως, οι δείκτες πολλαπλασιασμού του HBV δίνουν πολύτιμες πληροφορίες σε ασθενείς με μακροχρόνιες λοιμώξεις (Lee, W.M., 1997).

Σε αντιδιαστολή με την τυπική εικόνα της οξείας λοίμωξης από HBV, στη χρόνια λοίμωξη από HBV, το HBsAg παραμένει ανιχνεύσιμο περισσότερο από 6 μήνες, το anti-HBc είναι κυρίως τάξης IgG και το anti-HBs είτε δεν ανιχνεύεται ή ανιχνεύεται σε χαμηλά επίπεδα. Κατά την πρώιμη φάση της χρόνιας λοίμωξης από HBV, το DNA του HBV μπορεί να ανιχνευθεί τόσο στον ορό όσο και στους πυρήνες των ηπατοκυττάρων, όπου βρίσκεται υπό ελεύθερη ή επισωματική μορφή. Αυτό το αναπαραγωγικό στάδιο της λοίμωξης από HBV είναι η περίοδος της μέγιστης μολυσματικότητας και της ηπατικής βλάβης· το HBeAg είναι ποιοτικός δείκτης και το DNA του HBV είναι ποσοτικός δείκτης αυτής της αναπαραγωγικής φάσης, κατά την οποία κυκλοφορούν και οι τρεις μορφές του HBV, συμπεριλαμβανομένων των ακέραιων ιοσωματιδίων. Με την πάροδο του χρόνου, η αναπαραγωγική φάση της λοίμωξης από HBV δίνει τη θέση της σε μία σχετικώς μη αναπαραγωγική φάση. Αυτή εμφανίζεται με ρυθμό περίπου 10% ανά έτος και συνοδεύεται από ορομετατροπή της θετικότητας για HBeAg σε θετικότητα για anti-HBe. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτή η ορομετατροπή συμπίπτει με παροδική αύξηση, τύπου οξείας ηπατίτιδας, της δραστηριότητας των τρανσαμινασών, η οποία πιστεύεται ότι αντανακλά την

κάθαρση των μολυνθέντων από τον ιό ηπατοκυττάρων με κυτταρική ανοσία. Στη μη αναπαραγωγική φάση της χρόνιας λοίμωξης, όταν ανιχνεύεται το DNA του HBV στους πυρήνες των ηπατοκυττάρων, αυτό έχει την τάση να ενσωματώνεται στο γονιδίωμα του ξενιστή. Σε αυτήν τη φάση κυκλοφορούν μόνο σφαιρικές και σωληνοειδείς μορφές του HBV, όχι ακέραια ιοσωματίδια, ενώ η ηπατική βλάβη φαίνεται να υποχωρεί. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς αυτούς θα μπορούσαν να χαρακτηρισθούν μη ενεργοί *φορείς* του HBV. Στην πραγματικότητα, οι προσδιορισμοί αναπαραγωγική και μη αναπαραγωγική έχουν σχετική σημασία· ακόμη και στην αποκαλούμενη μη αναπαραγωγική φάση, ο πολλαπλασιασμός του HBV μπορεί να ανιχνευθεί σε επίπεδα $\sim 10^3$ σωματίδια ιού (virious) με πολύ ευαίσθητες δοκιμασίες, όπως η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR), κάτω από αυτό το όριο πολλαπλασιασμού η ηπατική βλάβη και η μεταδοτικότητα του HBV είναι περιορισμένη έως αμελητέα. Ωστόσο, αυτές οι διακρίσεις έχουν παθοφυσιολογική και κλινική σημασία. Μερικές φορές, η μη αναπαραγωγική λοίμωξη από HBV μεταπίπτει εκ νέου στην αναπαραγωγική. Τέτοιες αυτόματες αναζωπυρώσεις συνοδεύονται από επανεμφάνιση των HBeAg και DNA του HBV και μερικές φορές του αντισώματος Anti-Hbc-IgM, καθώς και από έξαρση της ηπατικής βλάβης. Επειδή υψηλές συγκεντρώσεις IgM anti-HBc μπορεί να επανεμφανιστούν σε οξείες εξάρσεις χρόνιας ηπατίτιδας B, η στήριξη στα επίπεδα IgM anti-HBc έναντι των επιπέδων IgG anti-HBc για το διαχωρισμό μεταξύ οξείας και χρόνιας ηπατίτιδας B, αντίστοιχα, μπορεί να μην είναι πάντα αξιόπιστη. Σε αυτές τις περιπτώσεις η αξία του ιστορικού του ασθενούς είναι ανεκτίμητη για τον διαχωρισμό εκ νέου οξείας ηπατίτιδας B από οξεία έξαρση λοίμωξης με χρόνια ηπατίτιδα B (Dienstag, J.L., 2008).

1.1.3 Αιτιολογία-Παθογένεια της Οξείας Ηπατίτιδας B

Η εξακριβωμένη ύπαρξη ασυμπτωματικών φορέων ηπατίτιδας B, με φυσιολογική ηπατική ιστολογία και λειτουργία, υποδηλώνει ότι ο ιός δεν είναι άμεσα κυτταροπαθογόνος. Το γεγονός ότι οι ασθενείς με ελλείμματα της κυτταρικής ανοσιακής επάρκειας είναι πιθανότερο να εμφανίσουν χρόνια λοίμωξη παρά να απαλλαγούν από τον ιό υποστηρίζει το ρόλο της κυτταρικής ανοσιακής απόκρισης στην παθογένεια της ηπατικής βλάβης από ηπατίτιδα B. Το μοντέλο με την περισσότερη πειραματική υποστήριξη περιλαμβάνει κυτταρολυτικά T λεμφοκύτταρα, τα οποία

έχουν ευαισθητοποιηθεί ειδικώς, ώστε να αναγνωρίζουν αντιγόνα του ξενιστή και του ιού της ηπατίτιδας Β στην επιφάνεια του ηπατοκυττάρου. Οι πρόσφατες εργαστηριακές παρατηρήσεις υποδεικνύουν ότι οι νουκλεοκαψιδικές πρωτεΐνες (HBcAg και πιθανώς HBeAg), οι οποίες εμφανίζονται στην κυτταρική μεμβράνη σε ελάχιστες ποσότητες, αποτελούν τα ιικά αντιγόνα-στόχους, τα οποία, μαζί με τα αντιγόνα του ξενιστή, προσελκύουν τα κυτταρολυτικά Τ λεμφοκύτταρα που καταστρέφουν τα προσβληθέντα από τον HBV ηπατοκύτταρα. Οι διαφορές στην ένταση της απαντητικότητας των CD8⁺ κυτταρολυτικών Τ κυττάρων και ως προς τη σύνθεση αντιικών κυτταροκινών από τα Τ κύτταρα έχουν χρησιμοποιηθεί για να εξηγηθούν οι διαφορά της έκβασης μεταξύ αυτών που ανακάμπτουν μετά από οξεία ηπατίτιδα και αυτών που μεταπίπτουν σε χρόνια ηπατίτιδα ή μεταξύ αυτών με ήπια και αυτών με βαριά (κεραυνοβόλο) οξεία ηπατίτιδα Β (Thimme, R. et al., 2003).

Μολονότι υπάρχει ισχυρή κυτταρολυτική απάντηση των Τ κυττάρων και εξαλείφονται τα μολυσμένα από τον ιό ηπατικά κύτταρα κατά τη διάρκεια της οξείας ηπατίτιδας Β, σε πειραματικώς μολυνθέντες χιμπατζήδες παρατηρήθηκε ότι περισσότερο από το 90% του DNA του HBV εξαφανίζεται από το ήπαρ και από το αίμα πριν από τη μέγιστη διήθηση του ήπατος από Τ κύτταρα και πριν από το μεγαλύτερο μέρος των βιοχημικών και ιστολογικών ενδείξεων ηπατικής βλάβης. Αυτή η παρατήρηση υποδηλώνει ότι τα συστατικά του εγγενούς ανοσοποιητικού συστήματος και οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, ανεξαρτήτως των κυτταροπαθογόνων μηχανισμών του ιού, λαμβάνουν μέρος στην πρόιμη ανοσοποιητική αντίδραση στη λοίμωξη από HBV· αυτή η δράση αποδείχθηκε ότι συντελεί στην εξάλειψη των ενδιάμεσων στοιχείων της αναπαραγωγής του HBV από το κυτταρόπλασμα και του ομοιοπολικώς κλεισμένου κυκλικού DNA του ιού από τον πυρήνα των προσβληθέντων ηπατοκυττάρων. Τελικώς, οι HBV-HLA-ειδικές κυτταρολυτικές αντιδράσεις των Τ κυττάρων του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος θεωρούνται υπεύθυνες για την ανάρρωση από την λοίμωξη του HBV (Lau and Wright, 1993).

Η συζήτηση περί της σχετικής σημασίας των παραγόντων του ιού και του ξενιστή για την παθογένεια και την έκβαση της ηπατικής βλάβης από τον HBV βρίσκεται υπό εξέλιξη. Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, γενετικώς μεταλλαγμένα στελέχη του HBV στην προπυρηνική περιοχή έχουν συσχετιστεί με πιο σοβαρή έκβαση της λοίμωξης από HBV (βαριά χρόνια και κεραυνοβόλος ηπατίτιδα), υποδηλώνοντας ότι, υπό ορισμένες συνθήκες, η σχετική παθογενετικότητα είναι ιδιότητα του ιού και όχι του ξενιστή. Το γεγονός ότι η ταυτόχρονη λοίμωξη από HDV και

HBV συνδέεται με βαρύτερη ηπατική βλάβη απ'ό,τι η λοίμωξη από HBV μόνο, καθώς και το γεγονός ότι κύτταρα που έχουν μεταφερθεί *in vitro* με το γονίδιο του αντιγόνου HDV (δέλτα) εκφράζουν το αντιγόνο HDV και κατόπιν νεκρώνονται εν απουσία ανοσολογικών επιδράσεων υποδηλώνουν επίσης ική συμμετοχή στην παθογένεια. Ομοίως, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος λόγω χρόνιας ηπατίτιδας Β τελικού σταδίου, εμφανίζεται, ενίοτε, ταχέως προϊούσα ηπατική βλάβη στο νέο ήπαρ. Αυτή η κλινική εικόνα συνοδεύεται από μία ασυνήθη ιστολογική εικόνα στο νέο ήπαρ, την ινώδη χολοστατική *ηπατίτιδα*, η οποία, υπερμικροσκοπικώς, φαίνεται ότι οφείλεται σε στραγγαλισμό του ηπατικού κυττάρου από υπερβολικές ποσότητες HBsAg. Αυτή η παρατήρηση υποδηλώνει ότι, υπό την επίδραση των ισχυρών ανοσοκατασταλτικών παραγόντων που απαιτούνται για την πρόληψη της απόρριψης του άλλομοσχεύματος, ο HBV μπορεί να έχει άμεση κυτταροπαθογόνο δράση στα ηπατικά κύτταρα, ανεξάρτητη του ανοσοποιητικού συστήματος (Lau and Wright, 1993).

Παρ' ότι ο ακριβής μηχανισμός της ηπατικής βλάβης στη λοίμωξη από HBV παραμένει ασαφής, οι μελέτες των νουκλεοκαψιδικών πρωτεϊνών οδήγησαν σε στοιχεία σχετικά με τη μεγάλη ανοσολογική ανοχή στον HBV των βρεφών από μητέρες με χρόνια λοίμωξη από HBV σε φάση έντονης αναπαραγωγής (θετικό HBeAg). Σε διαγονιδιακά ποντίκια που εκφράζουν HBeAg, η ενδομήτρια έκθεση στο HBeAg, η ποσότητα του οποίου είναι αρκετά μικρή για να διαπεράσει τον πλακούντα, δημιουργεί ανοχή των T κυττάρων και στις δύο νουκλεοκαψιδικές πρωτεΐνες. Αυτό με τη σειρά του μπορεί να εξηγήσει γιατί, όταν η λοίμωξη συμβαίνει τόσο νωρίς στη ζωή, δεν επέρχεται ανοσολογική κάθαρση και επακολουθεί παρατεταμένη, ισόβια λοίμωξη (Chisari, 2010).

Ένας σημαντικός διαχωρισμός πρέπει να γίνει μεταξύ της λοίμωξης από HBV που λαμβάνει χώρα κατά το τοκετό, συχνό φαινόμενο σε ενδημικές περιοχές, όπως στην Άπω Ανατολή, και σε λοίμωξη που λαμβάνει χώρα κατά την ενηλικίωση, πιο συχνά στη Δύση. Η λοίμωξη κατά τη νεογνική ηλικία: σχετίζεται με την απόκτηση ανοσολογικής ανοχής στο HBV, την έλλειψη επεισοδίου οξείας ηπατίτιδας, αλλά σχεδόν πάντα με την εγκατάσταση χρόνιας, πολλές φορές διά βίου, λοίμωξης. Η HBV λοίμωξη κατά τη διάρκεια της νεογνικής περιόδου μπορεί να εξελιχθεί δεκαετίες αργότερα σε κίρρωση και σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Αντιθέτως, όταν η λοίμωξη με HBV λαμβάνει μέρος κατά την εφηβεία ή στα πρώτα στάδια της ενηλικίωσης η ανοσολογική αντίδραση του ξενιστή στα ηπατοκύτταρα που έχουν προσβληθεί από HBV είναι συνήθως έντονη, η εμφάνιση νόσου οξείας ηπατίτιδας αποτελεί τον κανόνα και η αδυναμία για ανάκαμψη είναι η

εξαίρεση. Μετά από λοίμωξη που λαμβάνει χώρα στην ενηλικίωση, η χρονικότητα της νόσου είναι σπάνια και ο κίνδυνος για ηπατοκυτταρικό καρκίνο είναι πολύ μικρός. Βασισμένες σε αυτές τις παρατηρήσεις κάποιες αρχές έχουν κατηγοριοποιήσει τη λοίμωξη από HBV σε μία φάση «ανοσοανοχής», σε μία φάση «ανοσοαντίδρασης» και σε μία ανενεργή φάση. Αυτή η κατά κάποιο τρόπο απλοποιημένη κατηγοριοποίηση δεν ισχύει καθόλου για τον ενήλικα που κατοικεί στη Δύση, με την αυτοπεριορισμένη οξεία ηπατίτιδα Β, στον οποίο δεν εμφανίζεται περίοδος ανοσολογικής ανοχής. Ακόμα και ανάμεσα σε αυτούς που απέκτησαν την HBV λοίμωξη στη νεογνική περίοδο, στους οποίους η ανοσολογική ανοχή έχει εγκατασταθεί οριστικά, διαλείπουσες εξάρσεις ηπατικής νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας σηματοδοτούν την περίοδο των πρώτων δεκαετιών της ζωής, στην οποία η ηπατική βλάβη φαίνεται να είναι «ήσυχη» (από κάποιους ορίζεται ως φάση «ανοσοανοχής»). Επιπλέον ακόμα και όταν η εμφανής ηπατική βλάβη και η προοδευτική ίνωση παρουσιάζονται στις επόμενες δεκαετίες (η αποκαλούμενη ως ανοσοαντιδραστική ή ανοσοδυσανεκτική φάση), τα επίπεδα της ανοσολογικής ανοχής στον HBV παραμένουν σημαντικά (Bréchet, C., 2004).

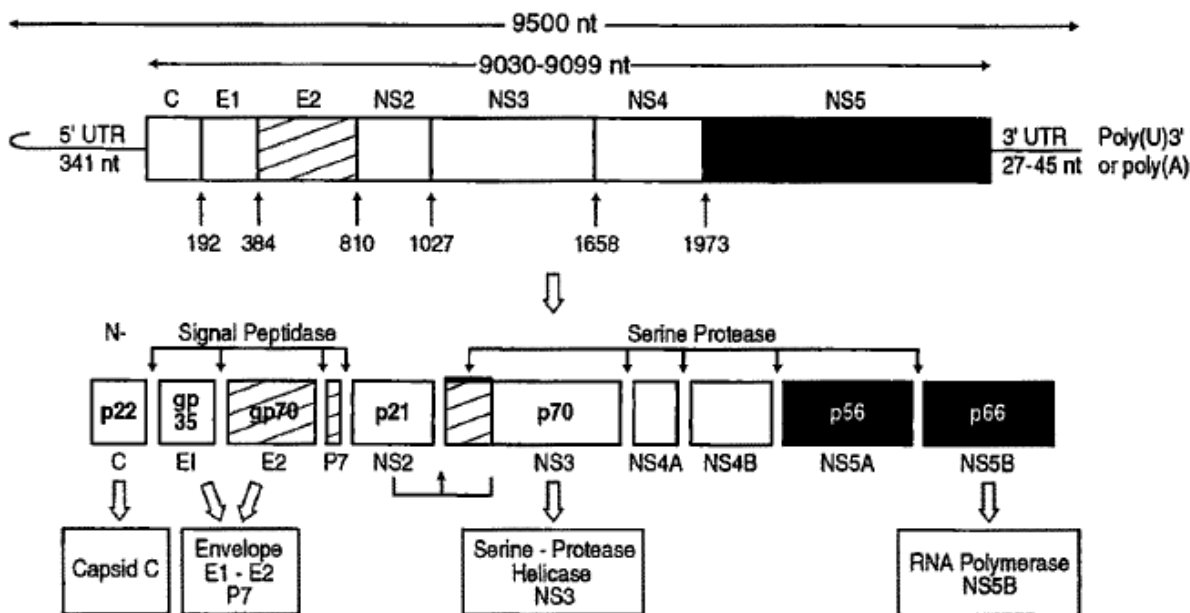
Ακριβέστερα, σε ασθενείς που έχουν αποκτήσει τη HBV λοίμωξη κατά τη νεογνική περίοδο, υφίσταται μια δυναμική ισορροπία μεταξύ ανοχής και δυσανεξίας, το αποτέλεσμα της οποίας καθορίζει τη κλινική έκφραση της χρόνιας λοίμωξης.

1.2 Ηπατίτιδα C – Μικροβιολογικά χαρακτηριστικά

Ο ιός της Ηπατίτιδας C αναγνωρίζεται τώρα ως μέλος της οικογένειας των Φλαβοϊών, μαζί με τους ευλογοϊούς και τους φλαβοϊούς (Michalak, J.P. et al., 1997). Το γονιδίωμα του είναι θετικό, μονόκλαδο μόριο RNA με μήκος κατά μέσο όρο 9,4 kb. Περιλαμβάνει δύο μη μεταφρασμένες περιοχές στις θέσεις 5' και 3' και τελειώνει με ένα μεγάλο ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης που κωδικογραφεί μια πολυπρωτεΐνη του ιού εκ 3010-3030 περίπου αμινοξέων (Σχήμα 1).

Αυτή η πολυπρωτεΐνη μεταποιείται μετά τη μεταβίβαση στις δομικές και μη δομικές πρωτεΐνες, κατά την διάσπαση ανάλογα με τα ένζυμα που κωδικοποιούνται από τον ξενιστή και τον ιό (Bartenschlager, R. et al., 1995). Οι δομικές πρωτεΐνες, που κωδικοποιούνται στην περιοχή

N-terminal, περιλαμβάνουν την πρωτεΐνη του πυρήνα C που ακολουθείται από δύο γλυκοπρωτεΐνες περιβλήματος, E1 και E2 και τη μεμβρανική πρωτεΐνη p7.



Σχήμα 1. Γενετική οργάνωση του γονιδιώματος HCV.

Πηγή: Choo, Q.L., 1991. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus.

Η αμετάφραστη περιοχή 5' και το γονίδιο του πυρήνα δεν μεταβάλλονται στους διάφορους γονότυπους, αλλά οι πρωτεΐνες του περιβλήματος κωδικογραφούνται από την υπερμετάβλητη περιοχή, η οποία ποικίλλει από στέλεχος σε στέλεχος, και μπορεί να επιτρέψουν στον ιό να ξεφύγει από την ανοσολογική επίθεση του ξενιστή που στρέφεται κατά των προσοϊτών πρωτεϊνών του περιβλήματος του ιού (Moriya, K., et al., 1997).

Το άκρο 3' του γονιδιώματος περιέχει επίσης μια μη μεταφρασμένη περιοχή και περιέχει τα γονίδια για 6 μη δομικές (NS, nonstructural) πρωτεΐνες NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, και NS5B. Η NS2 κυστεϊκή πρωτεάση διαχωρίζει τις κατιούσες πρωτεΐνες από την πολυπρωτεΐνη. Στις σημαντικές NS πρωτεΐνες που λαμβάνουν μέρος στο πολλαπλασιασμό του ιού, περιλαμβάνονται η NS3 ελικάση, NS3-NS4A σερινική πρωτεάση και η NS5B RNA-εξαρτώμενη RNA-πολυμεράση (Baumert, T.F., et al., 1998).

Επειδή ο HCV δεν αναπαράγεται μέσω ενδιάμεσου DNA, δεν ενσωματώνεται στο γονιδίωμα του ξενιστή. Επειδή ο HCV έχει την τάση να κυκλοφορεί σε πολύ χαμηλούς τίτλους, 10^3 - 10^7 ιοσωματίδια/ml, είναι δύσκολη η παρατήρηση ιικών σωματιδίων, τα οποία εκτιμάται ότι έχουν μέγεθος 40-60 nm. Ωστόσο, ο ρυθμός πολλαπλασιασμού του HCV είναι πολύ υψηλός (10^{12} ιοσωματίδια ανά ημέρα) και ο χρόνος ημισείας ζωής του είναι 2,7 ώρες (Choo, Q.L., et al., 1991).

Μολονότι είναι δύσκολη η *in vitro* αναπαραγωγή του HCV έχουν περιγραφεί κυτταρικές σειρές προερχόμενες από ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, οι οποίες υποστηρίζουν την αναπαραγωγή των γενετικά τροποποιημένων κερματισμένων ή πλήρους μήκους HCV RNA (αλλά όχι ακέραιου του ιού). Πρόσφατα, ολική αντιγραφή του HCV και άθικτα σωματίδια των 55nm έχουν περιγραφεί σε συστήματα κυτταρικών καλλιιεργειών. Προκαταρκτικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο HCV εισέρχεται στα ηπατοκύτταρα μέσω του υποδοχέα CD81 (Moriya, K., et al., 1997).

1.2.1 Αιτιολογία-Παθογένεια της Οξείας Ηπατίτιδας C

Αναμφιβόλως, οι απαντήσεις της κυτταρικής ανοσίας και η σύνθεση από τα T κύτταρα αντιικών κυτταροκινών συμβάλλει στον έλεγχο της λοίμωξης και της παθογένειας της ηπατικής βλάβης που συνδέεται με την ηπατίτιδα C. Ίσως η λοίμωξη των λεμφικών κυττάρων από τον HCV επενεργεί επίσης στην τροποποίηση της ανοσιακής απάντησης στον ιό. Εντός του ήπατος ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C βρέθηκαν κυτταρολυτικά T κύτταρα με HLA τάξης I, τα οποία στρέφονται εναντίον αντιγόνων του νουκλεοκαψιδίου, του περιβλήματος και των NS ιικών πρωτεϊνών (Rosen, H.R., 2003).

Πάντως, οι εν λόγω ειδικές για τον ιό απαντήσεις των κυτταρολυτικών T κυττάρων δεν αντιστοιχούν επαρκώς ούτε με τον βαθμό της ηπατικής βλάβης ούτε με την ανάρρωση. Υπάρχει πλέον ομοφωνία που υποστηρίζει ότι στην παθογένεια της ηπατικής βλάβης συμβάλλουν τα ενεργοποιημένα από τον ιό CD4 βοηθητικά λεμφοκύτταρα, τα οποία μέσω των κυτταροκινών που παράγουν, διεγείρουν τα CD8 κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα. Αυτές οι ανοσολογικές αντιδράσεις φαίνεται να είναι πιο έντονες (περισσότερες σε αριθμό, με μεγαλύτερη ποικιλία στην ειδίκευση των ιικών αντιγόνων, με μεγαλύτερη λειτουργική αποτελεσματικότητα και με

μεγαλύτερη διάρκεια) σε εκείνους που ανανήπτουν από οξεία λοίμωξη από ΗG παρά σε εκείνους που έχουν χρόνια λοίμωξη. Αρκετά αλληλόμορφα HLA έχουν συνδεθεί με αυτοπεριοριζόμενη ηπατίτιδα C, αλλά αυτοί οι συσχετισμοί δεν ισχύουν πάντοτε. Η προσοχή θα πρέπει επίσης να εστιαστεί στην επίκτητη ανοσοποίηση· η εγκατάσταση επίμονης λοίμωξης σχετίζεται με την ανεπάρκεια των επίκτητων ανοσολογικών αντιδράσεων στον HCV (Sturm, N., et al., 2010).

Επιπλέον οι πρωτεΐνες του HCV έχει βρεθεί ότι παρεμβαίνουν στην εγγενή ανοσοποίηση μέσω της παρεμπόδισης των αντιδράσεων του τύπου 1 ιντερφερόνης και της αναστολής της λειτουργίας σηματοδότησης (signaling) της ιντερφερόνης και των ενεργών μορίων στη κατιούσα διάταξη σηματοδότησης της ιντερφερόνης. Επίσης έχει βρεθεί ότι στον περιορισμό της HCV λοίμωξης συνεισφέρουν οι «φυσικοί φονείς» (Natural Killer Cells) του εγγενούς ανοσοποιητικού συστήματος, οι οποίοι δραστηριοποιούνται όταν τα μόρια HLA κλάσης 1, που απαιτούνται για την επιτυχή επίκτητη ανοσοποίηση, υποεκφράζονται (Thimme, R., et al., 2003).

Σημειώνεται ότι η ανάδειξη ποικιλίας σημαντικού αριθμού ομοειδών κυττάρων (quasispecies) επιτρέπει στον ιό να αποφεύγει τη προσπάθεια του ξενιστή να περιορίσει ανοσολογικά τη λοίμωξη του HCV. Τέλος, η διασταυρωτική αντιδραστικότητα μεταξύ αντιγόνων του ιού (HCV NS3 και NS5A) και αυτοαντιγόνων του ξενιστή (κυτόχρωμα P450 2D6) χρησιμοποιήθηκε για να ερμηνευτεί η σχέση μεταξύ ηπατίτιδας C και μιας μερίδας ασθενών με αυτοάνοση ηπατίτιδα και αντισώματα κατά μικροσωματικών αντιγόνων ήπατος και νεφρού (anti-LKM) (Lai, M.M.C. and Ware, C.F., 2000).

1.3 Παθολογοανατομία Ηπατίτιδας B και C

Οι τυπικές μορφολογικές βλάβες όλων των τύπων ιογενούς ηπατίτιδας είναι παρόμοιες και συνίστανται σε παλλοβιακή διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα, ηπατοκυτταρική νέκρωση, υπερπλασία των κυττάρων Kupffer και ποικίλους βαθμούς χολόστασης. Υπάρχει αναγέννηση ηπατικών κυττάρων, όπως φαίνεται από τις πολυάριθμες μιτώσεις, τα πολυπύρρηνα κύτταρα και τον σχηματισμό ροδάκων ή «ψευδο λοβίων». Η μονοκυτταρική διήθηση περιλαμβάνει κυρίως μικρά λεμφοκύτταρα, μολονότι ενίοτε παρατηρούνται πλασματοκύτταρα και ηωσινόφιλα. Η

ηπατοκυτταρική βλάβη συνίσταται σε εκφύλιση και νέκρωση ηπατοκυττάρων, κυτταρική απόπτωση, εξοίδηση και οξεόφιλη εκφύλιση των ηπατοκυττάρων (με σχηματισμό των αποκαλούμενων σωματίων Councilman). Στη χρόνια, αλλά όχι στην οξεία, λοίμωξη από HBV είναι πιθανόν να εμφανιστούν μεγάλα ηπατοκύτταρα με εμφάνιση του κυτταροπλάσματος σαν γαλακτική όχρα· αυτά τα κύτταρα περιέχουν HBsAg και μπορούν να αναγνωρισθούν ιστοχημικώς με ορσείνη ή αλδεϋδική φουξίνη. Στη μη επιπλεγμένη ιογενή ηπατίτιδα το δίκτυο της ρετικουλίνης διατηρείται (Weltman, M.D., et al., 1995).

Στην ηπατίτιδα C, η ιστολογική βλάβη συχνά είναι πολύ μεγάλη σε σχέση με το βαθμό της φλεγμονής και παρατηρείται αυξημένη ενεργοποίηση των κυττάρων που επενδύουν τα κολποειδή, λεμφοκυτταρικά αθροίσματα, παρουσία λίπους και, μερικές φορές, αλλοιώσεις των χοληφόρων, στις οποίες τα επιθηλιακά χολικά κύτταρα εμφανίζονται σε στοίβες χωρίς διαταραχή της βασικής μεμβράνης (Kumar, D., et al., 2002).

Μια βαρύτερη ιστολογική βλάβη, η γεφυροποιός ηπατική νέκρωση, αποκαλούμενη επίσης υποξεία ή συρρέουσα νέκρωση ή διασυνδετική ηπατίτιδα (ηπατίτιδα με διαβρωτική νέκρωση) παρατηρείται ενίοτε σε ορισμένους ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα. Οι «γέφυρες» μεταξύ των λοβίων σχηματίζονται από μεγάλες περιοχές απόπτωσης των ηπατοκυττάρων, με κατάρρευση του πλαισίου της ρετικουλίνης. Χαρακτηριστικώς, η γέφυρα αποτελείται από συμπυκνωμένο δικτυωτό ιστό, φλεγμονώδη συντρίμματα και εκφυλισμένα ηπατικά κύτταρα, τα οποία συνδέουν παρακείμενες πυλαίες περιοχές, πυλαίες με κεντρικές φλέβες ή κεντρική φλέβα με κεντρική φλέβα. Αυτή η βλάβη θεωρήθηκε ότι είχε προγνωστική σημασία· σε πολλούς από τους αρχικώς περιγραφέντες ασθενείς με αυτήν τη βλάβη αναπτύχθηκε υποξεία πορεία με θανατηφόρα κατάληξη εντός εβδομάδων ή μηνών ή βαριά χρόνια ηπατίτιδα και μετανεκρωτική κίρρωση (Edamoto, Y., et al., 2003).

Οι πιο πρόσφατες έρευνες απέτυχαν να στηρίξουν τη συσχέτιση μεταξύ γεφυροποιού νέκρωσης και τόσο κακής πρόγνωσης στους ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα. Σε πολλούς από τους πρώτους περιγραφέντες ασθενείς με αυτήν τη βλάβη, μια υποξεία πορεία κατέληξε στο θάνατο μέσα σε διάστημα αρκετών εβδομάδων ή μηνών ή αναπτύχθηκε χρόνια ηπατίτιδα και μετανεκρωτική κίρρωση του ήπατος. Οι προοπτικές μελέτες απέτυχαν να καταδείξουν διαφορά στην πρόγνωση μεταξύ ασθενών με οξεία ηπατίτιδα που έχουν γεφυροποιό νέκρωση και αυτών που δεν έχουν. Για τον λόγο αυτόν, παρ' ότι η ανεύρεση αυτής της βλάβης σε ασθενείς με χρόνια

ηπατίτιδα έχει προγνωστική σημασία, η παρουσία της στην οξεία ηπατίτιδα δεν έχει τόση σημασία και δεν εκτελούνται πλέον ηπατικές βιοψίες ρουτίνας για την ανίχνευση της (Hui, J.M., et al., 2003).

Στη μαζική ηπατική νέκρωση (κεραυνοβόλος ηπατίτιδα, οξεία κίτρινη ατροφία), το εντυπωσιακό εύρημα της νεκροψίας είναι το μικρό, ρικνό και μαλθακό ήπαρ. Η ιστολογική εξέταση αποκαλύπτει μαζική νέκρωση και απόπτωση των ηπατοκυττάρων των περισσοτέρων λοβίων, με εκτεταμένη κατάρρευση και συμπίκνωση του πλαισίου ρετικουλίνης. Όταν απαιτείται ιστολογική τεκμηρίωση για την αντιμετώπιση της κεραυνοβόλου ή της πολύ βαριάς ηπατίτιδας, η βιοψία μπορεί να γίνει διασφαγιτιδικώς με αγγειογραφική καθοδήγηση, η οποία επιτρέπει την πραγματοποίηση αυτής της επέμβασης κατά την ύπαρξη σοβαρής διαταραχής της πήξης (Kelaidi, C., et al., 2004).

Οι μελέτες με ανοσοφθορισμό και αντίσωμα ανοσοϋπεροξειδάσης έχουν εντοπίσει HBsAg στο κυτταρόπλασμα και στην κυτταρική μεμβράνη των προσβεβλημένων ηπατοκυττάρων. Αντιθέτως, το HBcAg κυριαρχεί στον πυρήνα, αλλά ενίοτε ανευρίσκονται μικροποσότητες στο κυτταρόπλασμα και στην κυτταρική μεμβράνη. Το αντιγόνο του HDV εντοπίζεται στον ηπατοκυτταρικό πυρήνα, ενώ τα αντιγόνα των HAV, των HCV και των HEV εντοπίζονται στο κυτταρόπλασμα (Pirisl, M., et. al., 1994).

1.4 Συμπτώματα και σημεία

Η οξεία ιογενής ηπατίτιδα εμφανίζεται μετά από χρόνο επώασης που εξαρτάται από τον αιτιολογικό παράγοντα. Γενικώς, η περίοδος επώασης της ηπατίτιδας B από 30 έως 180 ημέρες (μέσος όρος 8 έως 12 εβδομάδες) της ηπατίτιδας C από 15 έως 160 ημέρες (μέσος όρος 7 εβδομάδες). Τα πρόδρομα συμπτώματα της οξείας ιογενούς ηπατίτιδας είναι συστηματικά και ποικίλλουν. Τα γενικά συμπτώματα, όπως π.χ. ανορεξία, ναυτία και έμετος, κακουχία, αρθραλγίες, μυαλγίες, κεφαλαλγία, φωτοφοβία, φαρυγγίτιδα, βήχας και ρινόρροια, μπορεί να προηγούνται της έναρξης του ίκτερου κατά 1-2 εβδομάδες. Η ναυτία, ο έμετος και η ανορεξία συνοδεύονται συχνά από αλλαγές της όσφρησης και της γεύσης. Χαμηλός πυρετός μεταξύ 38°C και 39°C (100 έως

102°F) απαντάται συχνότερα στην ηπατίτιδα Α και Ε, απ' ό,τι στην ηπατίτιδα Β ή C, εκτός από την περίπτωση που η ηπατίτιδα Β ακολουθεί ένα σύνδρομο ορονοαίας· σπανίως, τα γενικά συμπτώματα συνοδεύονται από πυρετό 39,5°C έως 40 (103 έως 104°F). Ο ασθενής είναι πιθανόν να παρατηρήσει υπέρχρωση των ούρων και αποχρωματισμό των κοπράνων 1 έως 5 ημέρες προ της εμφάνισης ικτέρου.

Με την έναρξη του κλινικού ικτέρου, τα γενικά συμπτώματα συνήθως ελαττώνονται, αλλά σε μερικούς ασθενείς είναι συνήθης η μικρή απώλεια βάρους (2,5 έως 5 kg) που μπορεί να συνεχιστεί καθ' όλη την ικτερική φάση. Το ήπαρ διογκώνεται και γίνεται ευαίσθητο, ενώ μπορεί να συνυπάρχει ενόχλημα ή άλγος του δεξιού άνω τεταρτημορίου. Ενίοτε, οι ασθενείς παρουσιάζουν εικόνα χολόστασης, υποδεικνύουσα εξωηπατική χολική 10% έως 20% των ασθενών με οξεία ηπατίτιδα παρατηρείται και αυχενική λεμφαδενοπάθεια. Σπανίως, εμφανίζονται ολίγα αραχνοειδή αγγειώματα κατά την ικτερική φάση και εξαφανίζονται κατά την ανάρρωση (Wright, T.L. and Lau, J.Y., 1993).

1.4.1 Πρόληψη Ηπατίτιδας Β

Μέχρι το 1982, η πρόληψη της ηπατίτιδας Β βασιζόταν στην παθητική ανοσοπροφύλαξη, είτε με την κλασική άνοση σφαιρίνη (IG) που περιέχει χαμηλά επίπεδα anti-HBs είτε με την άνοση (υπεράνοση) σφαιρίνη της ηπατίτιδας Β (HBIG) που περιέχει υψηλό τίτλο anti-HBs. Η αποτελεσματικότητα της κλασικής IG δεν έχει επιβεβαιωθεί και παραμένει υπό αμφισβήτηση ακόμη και η αποτελεσματικότητα της HBIG, που έχει καταδειχθεί σε πολλές κλινικές μελέτες, έχει αμφισβητηθεί και η συμβολή της φαίνεται ότι περιορίζεται στη μείωση της συχνότητας της κλινικής νόσου και όχι στην πρόληψη της λοίμωξης. Το πρώτο εμβόλιο για ενεργητική ανοσοποίηση κυκλοφόρησε το 1982 και ήταν παρασκευασμένο από κεκαθαρμένες, μη λοιμογόνες, σφαιρικές μορφές του HBsAg, 22 nm, που προέρχονται από το πλάσμα υγιών φορέων του HBsAg. Το 1987, το προερχόμενο από το πλάσμα εμβόλιο αντικαταστάθηκε από ένα προϊόν γενετικής μηχανικής, προερχόμενο από ανασυνδυασμένους ζυμομύκητες. Το τελευταίο αποτελείται από σωματίδια HBsAg, που δεν είναι γλυκοζυλιωμένο, αλλά κατά τα άλλα πανομοιότυπο με το φυσικό HBsAg στις Η.Π.Α. κυκλοφορούν δύο ανασυνδυασμένα εμβόλια. Οι

σύγχρονες οδηγίες αφορούν σε προφύλαξη πριν από την έκθεση και προφύλαξη μετά την έκθεση (Lavanchy, D., 2004).

Για την προφύλαξη από την ηπατίτιδα Β πριν από την έκθεση, σε συνθήκες συχνής έκθεσης (εργαζόμενοι σε επαγγέλματα υγείας που έρχονται σε επαφή με αίμα, ασθενείς σε αιμοκάθαρση, προσωπικό και τρόφιμοι ιδρυμάτων για άτομα με ειδικές ανάγκες, χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών, τρόφιμοι σωφρονιστικών ιδρυμάτων, ομοφυλόφιλοι και ετεροφυλόφιλοι άνδρες με έντονη σεξουαλική ζωή, άτομα όπως οι αιμορροφιλικοί, που χρήζουν μακροχρόνιας θεραπείας με προϊόντα αίματος σε μεγάλες ποσότητες, οικείοι και σεξουαλικοί σύντροφοι φορέων του HBsAg, άτομα που διαμένουν ή ταξιδεύουν συχνά σε ενδημικές περιοχές και μη εμβολιασμένα παιδιά κάτω των 11 ετών, τα οποία είναι γηγενείς κάτοικοι στην Αλάσκα, των νησιών του Ειρηνικού ή συγκάτοικοι μεταναστών πρώτης γενιάς από ενδημικές χώρες), συνιστώνται τρεις ενδομυϊκές (στο δελτοειδή και όχι στο γλουτιαίο) ενέσεις εμβολίου ηπατίτιδας Β, σε μηδέν, 1 και 6 μήνες. Η κύηση δεν αποτελεί αντένδειξη στον εμβολιασμό. Σε περιοχές με χαμηλή ενδημικότητα του HBV, όπως οι Η.Π.Α., παρά την ύπαρξη ασφαλών και αποτελεσματικών εμβολίων ηπατίτιδας Β, η πολιτική εμβολιασμού των ατόμων υψηλού κινδύνου δεν ήταν αποτελεσματική. Η συχνότητα εμφάνισης νέων περιπτώσεων ηπατίτιδας Β συνέχισε να ανέρχεται στις Η.Π.Α. και μετά την εμφάνιση του εμβολίου- στην πραγματικότητα εμβολιάστηκαν λιγότεροι από το 10% των ατόμων-στόχων του εμβολιασμού από τις ομάδες υψηλού κινδύνου, ενώ περίπου το 30% των ατόμων με σποραδική οξεία ηπατίτιδα Β δεν εμπίπτει στην κατηγορία των ομάδων υψηλού κινδύνου. Έτσι, προτάθηκε ο καθολικός εμβολιασμός κατά την παιδική ηλικία, προκειμένου να υπάρξουν αποτελέσματα στη λοίμωξη από HBV σε μια περιοχή χαμηλής ενδημικότητας, όπως οι Η.Π.Α. Για τα μη εμβολιασμένα παιδιά που γεννήθηκαν μετά την καθιέρωση του καθολικού εμβολιασμού των βρεφών, συνιστάται ο εμβολιασμός κατά την πρώιμη εφηβική ηλικία (11-12 ετών) και αυτή η σύσταση επεκτείνεται σε όλα τα μη εμβολιασμένα παιδιά ηλικίας 0 έως 19 ετών (Chisari and Ferrari, 1995).

Υπάρχουν δύο ισάξια ανασυνδυασμένα εμβόλια της ηπατίτιδας Β, το ένα με 10 pg HBsAg (Recombivax-HB) και το άλλο με 20 pg HBsAg (Engerix-B), και οι συνιστώμενες δόσεις για κάθε ένεση διαφέρουν μεταξύ των δύο σκευασμάτων. Διαθέσιμοι είναι επίσης συνδυασμοί του εμβολίου της ηπατίτιδας Β με άλλα εμβόλια της παιδικής ηλικίας (Mahoney, 1999).

Για μη εμβολιασμένα άτομα που εξετέθησαν στον HBV συνιστάται μετεκθεσιακή προφύλαξη με συνδυασμό HBIG (για ταχεία επίτευξη υψηλού τίτλου κυκλοφορούντος anti-HBs) και εμβολίου ηπατίτιδας B (για την επίτευξη μακροχρόνιας ανοσίας, καθώς και λόγω της πιθανής του επίδρασης στον μετριασμό της κλινικής νόσου μετά την έκθεση). Για την περιγεννητική έκθεση βρεφών μητέρων θετικών για HBsAg, πρέπει να χορηγείται μία μόνο δόση 0,5 mL HBIG, ενδομυϊκώς στον μηρό, αμέσως μετά τη γέννηση, ακολουθούμενη από μία πλήρη σειρά τριών ενέσεων ανασυνδυασμένου εμβολίου ηπατίτιδας B, αρχίζοντας εντός των πρώτων 12 ωρών της ζωής. Για αυτούς που δέχθηκαν άμεσο διαδερμικό ενοφθαλμισμό ή διαβλεννογόνια έκθεση σε αίμα ή σωματικό υγρό που περιείχε HBsAg (τυχαίο τρύπημα με βελόνα, άλλη βλεννογόνια διείσδυση ή κατάποση) συνιστάται η χορήγηση μίας ενδομυϊκής δόσης HBIG (0,06 mL/kg), όσο το δυνατόν νωρίτερα μετά την έκθεση, ακολουθούμενη από ένα πλήρες σχήμα εμβολιασμού για την ηπατίτιδα B, αρχίζοντας μέσα στην πρώτη εβδομάδα. Για αυτούς που είχαν σεξουαλική επαφή με πάσχοντα από οξεία ηπατίτιδα B, πρέπει να χορηγείται μία ενδομυϊκή δόση HBIG, 0,06 mL/kg, εντός 14 ημερών από την έκθεση, ακολουθούμενη από ένα πλήρες σχήμα εμβολίου ηπατίτιδας B. Όταν απαιτείται ταυτόχρονη χορήγηση HBIG και εμβολίου ηπατίτιδας B, αυτή πρέπει να γίνεται σε διαφορετικά σημεία (Beasley, et al., 1983).

Η ακριβής διάρκεια της προστασίας που επιτυγχάνεται με το εμβόλιο της ηπατίτιδας B είναι άγνωστη. Εντούτοις, το 80-90% περίπου των ανοσοεπαρκών εμβολιασθέντων διατηρεί προστατευτικά επίπεδα anti-HBs τουλάχιστον επί 5 έτη και το 60-80% επί 10 έτη. Κατόπιν, ακόμη και μετά την εξαφάνιση του anti-HBs, διατηρείται η προστασία έναντι της κλινικής ηπατίτιδας B, της αντιγοναιμίας (HBsAg) και της χρόνιας λοίμωξης από HB. Σήμερα, δεν συνιστώνται *αναμνηστικές* ανοσοποιήσεις, εκτός από την περίπτωση των ανοσοκατεσταλμένων ατόμων που έχασαν το ανιχνεύσιμο anti-HBs ή των ανοσοϊκανών ατόμων που συνεχίζουν να υφίστανται διαδερμικούς ενοφθαλμισμούς HBsAg, αφότου έχασαν το προστατευτικό αντίσωμα. Ειδικώς για τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, συνιστάται έλεγχος για anti-HBs μετά τον εμβολιασμό. Εάν τα επίπεδα του anti-HBs πέσουν κάτω από 10 mIU/ mL συνιστάται *αναμνηστικός* εμβολιασμός. Όπως προαναφέρθηκε, για τους ανθρώπους που ενέχουν κίνδυνο λοίμωξης από ηπατίτιδα A και B είναι διαθέσιμο ένα συνδυασμένο εμβόλιο που περιέχει 720 ενζυμοανοσολογικές μονάδες αδρανοποιημένου HAV και 20 mg ανασυνδυασμένου HBsAg (σε 0,1 και 6 μήνες) (Seto D., et al., 1999).

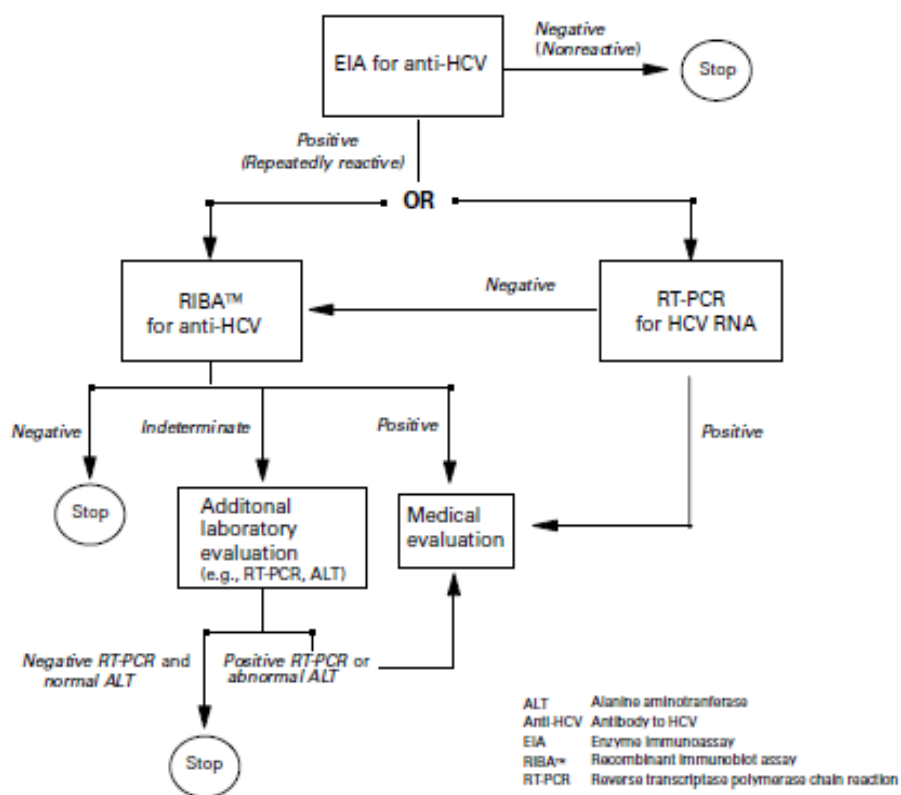
1.4.2 Πρόληψη Ηπατίτιδας C

Η άνοση σφαιρίνη (IG) έχει αποδειχθεί αναποτελεσματική στην πρόληψη της ηπατίτιδας C και δεν συνιστάται πλέον για την προφύλαξη μετά την έκθεση, σε περιπτώσεις περιγεννητικής, σεξουαλικής επαφής ή έκθεσης από τρύπημα βελόνης. Παρ' ότι έχει αναπτυχθεί ένα πρωτότυπο εμβόλιο που προκαλεί τη δημιουργία αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης του περιβλήματος του HCV, επί του παρόντος δεν είναι πρακτικά εφικτός ο εμβολιασμός για την ηπατίτιδα C. Η ετερογένεια των ιικών γονοτύπων και υποειδών, καθώς και η ταχύτατη διαφυγή αυτού του ταχέως μεταλλασσόμενου ιού από τα εξουδετερωτικά αντισώματα συμβάλλουν, ώστε να καθιστούν τον HCV δύσκολο στόχο ανοσοπροφύλαξης με εμβόλιο. Η πρόληψη της σχετιζόμενης με μετάγγιση ηπατίτιδας C έχει επιτευχθεί με τα παρακάτω επιτυχή μέτρα: αποκλεισμός του εμπορεύσιμου αίματος και καταφυγή στην εθελοντική αιμοδοσία, έλεγχος του προσφερόμενου αίματος με τους «υποκατάστατους» δείκτες, όπως η ALT (δεν συνιστάται πλέον) και το anti-HBc, οι οποίοι ανιχνεύουν μερίδα του αιμοδοτικού πληθυσμού με υψηλούς κινδύνους αιματογενών λοιμώξεων, αποκλεισμός των εθελοντών αιμοδοτών που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου για AIDS και εφαρμογή των δοκιμασιών ελέγχου του anti-HIV και, τέλος, εφαρμογή των πιο ευαίσθητων ορολογικών και ιολογικών μεθόδων ελέγχου του anti-HCV (Alter and Margolis, 1998).

Εν απουσία ενεργητικής ή παθητικής ανοσοποίησης, η πρόληψη της ηπατίτιδας C περιλαμβάνει αλλαγή συμπεριφοράς και περιορισμό της έκθεσης σε προσβεβλημένα άτομα. Οι οδηγίες που αποβλέπουν στην ανεύρεση των ατόμων με κλινικώς αφανή ηπατίτιδα ως υποψηφίων για ιατρική παρέμβαση συμβάλλουν και στην ανακάλυψη των ατόμων που κινδυνεύουν να μολυνθούν. Έχει προταθεί ένα πρόγραμμα αναδρομικών ελέγχων, προκειμένου να βρεθούν τα άτομα στα οποία, προ του 1992, μεταγγίστηκε αίμα από αιμοδότη που στη συνέχεια βρέθηκε πάσχων από ηπατίτιδα C. Επιπλέον, ο έλεγχος για anti-HCV συνιστάται σε όσους δέχθηκαν μετάγγιση αίματος ή μεταμόσχευση οργάνου πριν από την εμφάνιση των δοκιμασιών ελέγχου δεύτερης γενιάς, σε κάθε άτομο που έχει κάνει χρήση ενέσιμων ναρκωτικών, στους χρονίως αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, σε ασθενείς με διαταραχές της πήξης που έλαβαν παράγοντες της πήξης παρασκευασμένους πριν από το 1987 από μείγματα αίματος, σε άτομα με υψηλές τρανσαμινάσες, στους εργαζόμενους στον τομέα της υγείας που έρχονται σε επαφή με HCV-

θετικό αίμα ή μολυσμένες βελόνες και σε παιδιά που είχαν μητέρα θετική για HCV (Shepard et al., 2005).

Στους μόνιμους, μονογαμικούς ερωτικούς συντρόφους, η σεξουαλική μετάδοση της ηπατίτιδας C είναι απίθανη και δεν συνιστώνται προφυλάξεις τύπου φραγμού κατά την ερωτική επαφή. Στα άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους ή με σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, ο κίνδυνος σεξουαλικής μετάδοσης της ηπατίτιδας C είναι αυξημένος και συνιστάται η χρήση προφυλακτικών. Ο πάσχων από ηπατίτιδα C δεν πρέπει να δανείζει σε άλλους προσωπικά του αντικείμενα; όπως ξυριστικές μηχανές, οδοντόβουρτσες και ονυχοκόπτες. Δεν απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις για τα βρέφη μητέρων με ηπατίτιδα C ούτε πρέπει να διακοπεί ο θηλασμός (Alter and Margolis, 1998).



Σχήμα 2. Αλγόριθμος ελέγχου της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) για ασυμπτωματικούς ασθενείς.

Πηγή: AASLD/IDSA HCV Guidance Panel., 2015

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β και C

2.1 Χρόνια Ηπατίτιδα Β

Η πιθανότητα να μεταπέσει σε χρόνια η οξεία ηπατίτιδα Β ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία. Η λοίμωξη κατά τη γέννηση προκαλεί κλινικώς σιωπηρή (οξεία λοίμωξη, αλλά με πιθανότητα 90% να γίνει χρόνια, ενώ η λοίμωξη κατά τη νεαρή ηλικία ανοσοεπαρκών ατόμων τυπικώς προκαλεί κλινικώς έκδηλη οξεία ηπατίτιδα, αλλά με κίνδυνο να μεταπέσει σε χρόνια μόλις 1% περίπου. Οι περισσότερες περιπτώσεις χρόνιας ηπατίτιδας Β μεταξύ ενηλίκων παρατηρούνται σε ασθενείς στους οποίους ποτέ δεν είχε διαγνωστεί επεισόδιο κλινικώς έκδηλης οξείας ιογενούς ηπατίτιδας. Ο βαθμός της ηπατικής βλάβης στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ποικίλλει, κυμαινόμενος από μηδέν στους ασυμπτωματικούς φορείς έως ήπια ή μέτρια ή σοβαρή. Στους ενήλικες με χρόνια ηπατίτιδα Β, οι ιστολογικές αλλοιώσεις έχουν προγνωστική σημασία. Σε μια μακροχρόνια μελέτη ασθενών με χρόνια Ηπατίτιδα Β, οι ερευνητές κατέγραψαν 5ετή επιβίωση στο 97% των ασθενών με χρόνια επίμονη ηπατίτιδα (ήπια χρόνια ηπατίτιδα), στο 86% των ασθενών με χρόνια ενεργό ηπατίτιδα (μέτρια έως σοβαρή χρόνια ηπατίτιδα) και μόνο στο 55% των ασθενών με χρόνια ενεργό ηπατίτιδα και μετανεκρωτική κίρρωση. Η 15ετής επιβίωση σε αυτές τις ομάδες ήταν 77%, 66% και 40%, αντιστοίχως. Από την άλλη πλευρά, οι πιο πρόσφατες παρατηρήσεις δεν μας επιτρέπουν να είμαστε τόσο αισιόδοξοι για την πρόγνωση των ασθενών με ήπια χρόνια ηπατίτιδα: μεταξύ των ασθενών στους οποίους έδιναν τον χαρακτηρισμό της χρόνιας επίμονης ηπατίτιδας και οι οποίοι παρακολουθήθηκαν από 1 έως 13 έτη παρατηρήθηκε μετάπτωση σε πιο βαριά χρόνια ηπατίτιδα και κίρρωση σε περισσότερες από το ένα τέταρτο των περιπτώσεων (McMahon, B.J., 2014).

Πιθανώς σημαντικότερη παράμετρος απ' ό,τι η ιστολογική εικόνα μόνη της στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β είναι ο βαθμός αναπαραγωγής του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV). Η χρόνια ηπατίτιδα Β μπορεί να εμφανιστεί με παρουσία ή απουσία του αντιγόνου e ορού της ηπατίτιδας Β

(HBeAg), και γενικώς, για αμφότερες τις HBeAg-θετικές και HBeAg-αρνητικές χρόνιες ηπατίτιδες B, τα επίπεδα του HBV DNA συσχετίζονται με το επίπεδο της ηπατικής βλάβης και τον κίνδυνο εξέλιξης. Στην HBeAg- αντιδραστική χρόνια ηπατίτιδα B σε δύο φάσεις έχουν αναγνωριστεί με βάση το σχετικό επίπεδο αναπαραγωγής του HBV. Η σχετικώς αναπαραγωγική φάση χαρακτηρίζεται από την παρουσία στον ορό του HBeAg και HBV DNA σε επίπεδα που υπερβαίνουν το 10⁵-10⁶ ισοματιδια/mL, από την παρουσία στο ήπαρ ανιχνεύσιμων ενδοηπατοκυτταρικών πυρηνοκαψιδικών αντιγόνων [κυρίως πυρηνικού αντιγόνου της ηπατίτιδας B (HBeAg)], από υψηλή λοιμικότητα και από συνοδό ηπατική βλάβη. Αντιθέτως, η σχετικώς μη αναπαραγωγική φάση χαρακτηρίζεται από την απουσία των συμβατικών δεικτών πολλαπλασιασμού του HBV (HBeAg), συνδέεται με την παρουσία anti-HBe, με επίπεδα HBV DNA κάτω από το όριο των περίπου 10³ ισοματιδίων/mL, με την απουσία ενδοηπατοκυτταρικού HBeAg, ελαττωμένη λοιμικότητα και ελάχιστη ηπατική βλάβη. Αυτοί οι ευρισκόμενοι στην αναπαραγωγική φάση ασθενείς συνήθως έχουν βαρύτερη χρόνια ηπατίτιδα, ενώ αυτοί που είναι σε μη αναπαραγωγική φάση συνήθως έχουν ελάχιστου βαθμού ή ήπια χρόνια ηπατίτιδα ή είναι ασυμπτωματικοί φορείς· πάντως, οι διαβαθμίσεις του πολλαπλασιασμού του HBV δεν αντιστοιχούν πάντοτε με την ιστολογική κατηγορία. Η πιθανότητα σε ασθενείς με HBeAg-θετική χρόνια ηπατίτιδα B να εμφανίσουν αυτόματη μετάπτωση από σχετικώς αναπαραγωγική σε μη αναπαραγωγική χρόνια HBV λοίμωξη είναι περίπου 10% έως 15% κατ' έτος. Σε ασθενείς με χρόνια HBeAg-θετική HBV λοίμωξη, ειδικά όταν αποκτηθεί κατά τη γέννηση ή την πρώτη παιδική ηλικία, όπως συχνά αναγνωρίζεται σε χώρες της Ασίας, υπάρχει πολύ συχνά διαχωρισμός μεταξύ πολύ υψηλών επιπέδων αναπαραγωγής του HBV και αμελητέων επιπέδων ηπατικής βλάβης. Βέβαια, παρά αυτή την άμεση και εμφανώς καλοήγη φύση της ηπατικής νόσου για πολλές δεκαετίες σε αυτούς τους πληθυσμούς, οι ασθενείς που έχουν αποκτήσει λοίμωξη από HBV στην παιδική ηλικία είναι αυτοί που συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ) στη μετέπειτα ζωή τους (Lavanchy, D., 2004).

Η HBeAg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα π.χ. σε χρόνια λοίμωξη από HBV με ενεργή αναπαραγωγή του ιού, εύκολα ανιχνεύσιμο HBV DNA χωρίς όμως παρουσία HBeAg (με θετικό anti-HBe) είναι πιο συχνή από την HBeAg θετική χρόνια ηπατίτιδα B στις χώρες της Μεσογείου, της Ευρώπης και της Ασίας (και αντιστοίχως στους άλλους γονότυπους του HBV) με εξαίρεση τον Α). Συγκριτικά με τους ασθενείς με HBeAg-θετική χρόνια ηπατίτιδα B, οι ασθενείς με HBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα B έχουν υποπολλαπλασία επίπεδα HBV DNA (όχι περισσότερα από

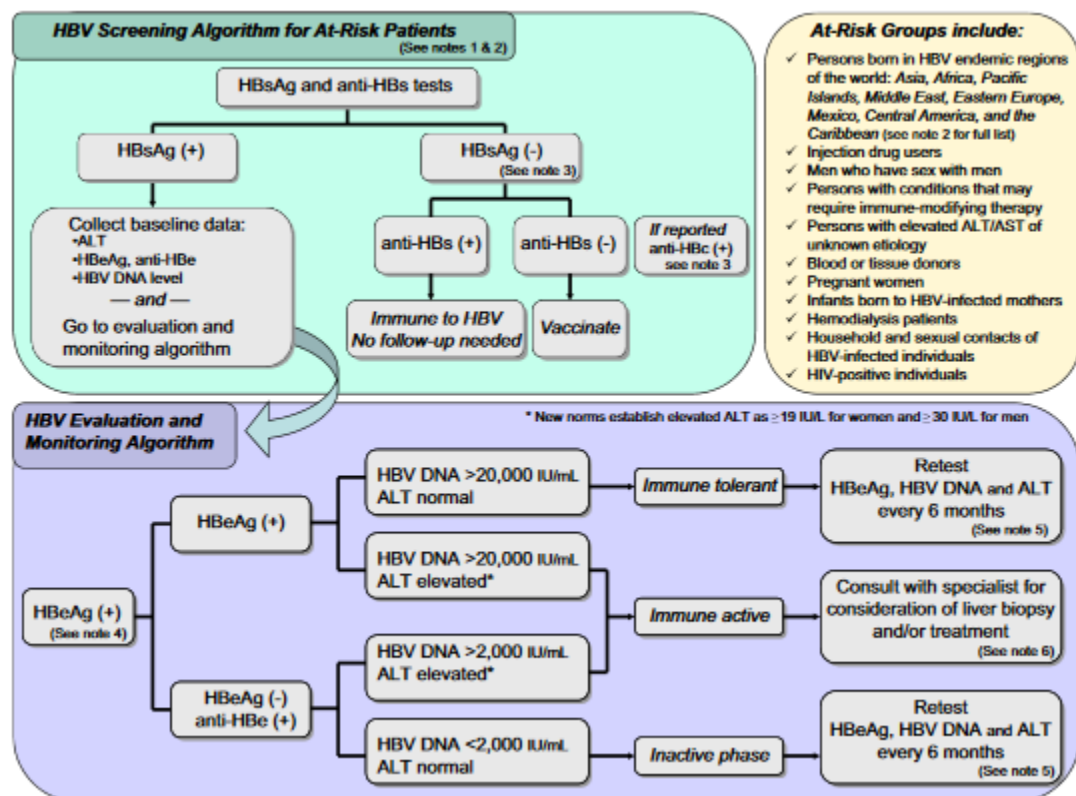
105-106 ιοσωματίδια/mL) σε σχέση με αυτά που παρατηρούνται στην HbeAg-θετική ομάδα. Οι περισσότερες περιπτώσεις αντιπροσωπεύουν μεταλλάξεις στην προπυρηνική περιοχή ή στον πυρηνικό υποκινητή που αποκτώνται στην όψιμη φάση της φυσικής ιστορίας της νόσου (κυρίως με έναρξη νόσου στα πρώτα χρόνια της ζωής, διακύμανση ηλικίας από 40 έως 55 έτη, ηλικία μεγαλύτερη από αυτή που παρατηρούνται μεταλλάξεις στην HbeAg θετική χρόνια ηπατίτιδα Β). Αυτές οι μεταλλάξεις εμποδίζουν τον HBV (προπυρηνικές μεταλλάξεις) ή χαρακτηρίζονται από ελαττωμένη μεταγραφή του προπυρηνικού mRNA (μεταλλάξεις στον πυρηνικό υποκινητή. Μολονότι τα επίπεδα του HBV DNA τείνουν να είναι μικρότερα από αυτά μεταξύ των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β, οι ασθενείς με HbeAg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β τείνουν να έχουν περισσότερο προϊούσα ηπατική βλάβη (που επιπλέκεται πολύ συχνά από κίρρωση του ήπατος και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα), επεισοδιακές ενεργοποιήσεις της ηπατικής νόσου που αντανakλώνται στις διακυμάνσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών (αναζωοπυρώσεις). Η βιοχημική και ιστολογική δραστηριότητα της HSeAg- αρνητικής νόσου τείνει να σχετίζεται έντονα με τα επίπεδα αναπαραγωγής του HBV, αντίθετα με την περίπτωση που προαναφέρθηκε για τους Ασιάτες ασθενείς με HBeAg-θετική χρόνια ηπατίτιδα Β κατά τις πρώτες δεκαετίες της λοίμωξης με HBV. Ένα πολύ σημαντικό σημείο που πρέπει να ξεχωρίσει είναι ότι το επίπεδο της αναπαραγωγής του HBV αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για την τελική έκβαση της κίρρωσης και του ηπατοκυτταρικού καρκίνου σε αμφοτέρους HbeAg-θετικούς και HbeAg-αρνητικούς ασθενείς. Μολονότι τα επίπεδα του HBV DNA είναι χαμηλότερα και πολλές φορές κάτω από τα επίπεδα ανίχνευσης στην HbeAg-αρνητική (συγκριτικά με την HbeAg-θετική) χρόνια ηπατίτιδα Β, η επίτευξη σημαντικών αποκρίσεων που θα επέτρεπαν τη διακοπή της αντυκής αγωγής είναι λιγότερο πιθανή σε ασθενείς με HbeAg-αρνητική ηπατίτιδα Β. Οι ανενεργοί φορείς είναι ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν στον ορό το επιφανειακό αντιγόνο της ηπατίτιδας Β (HBsAg), έχουν φυσιολογικά επίπεδα τρανσαμινασών ορού, μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HbeAg και επίπεδα HBV DNA που είναι είτε μη ανιχνεύσιμα ή που παρουσιάζονται σε επίπεδα <103 ιοσωματιδίων/mL. Αυτό το ορολογικό προφίλ μπορεί να εμφανιστεί όχι μόνο σε ανενεργούς φορείς αλλά και σε ασθενείς με HBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β κατά τις περιόδους σχετικής αδράνειας για τον διαχωρισμό μεταξύ των δύο αυτών καταστάσεων είναι απαραίτητος ο διαδοχικός βιοχημικός και ιολογικός έλεγχος σε βάθος χρόνου αρκετών μηνών (Lavanchy, D., 2004).

Το φάσμα των κλινικών χαρακτηριστικών της χρόνιας ηπατίτιδας Β είναι ευρύ, κυμαινόμενο από την ασυμπτωματική λοίμωξη έως την εξαντλητική νόσο ή ακόμη και τη θανατηφόρο ηπατική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Όπως σημειώθηκε ανωτέρω, η έναρξη της νόσου συνήθως είναι ύπουλη στην πλειοψηφία των ασθενών, με εξαίρεση ελάχιστους ασθενείς στους οποίους η χρόνια νόσος ακολουθεί την αποτυχημένη αποδρομή κλινικώς έκδηλης οξείας ηπατίτιδας Β.

Η κόπωση είναι σύνηθες σύμπτωμα, ενώ ο επίμονος ή διαλείπων ίκτερος είναι σύνηθες χαρακτηριστικό των σοβαρών ή προχωρημένων περιπτώσεων. Η διαλείπουσα επιδείνωση του ικτέρου και η επανεμφάνιση του αισθήματος κακουχίας και της ανορεξίας και κόπωσης θυμίζουν οξεία ηπατίτιδα· είναι πιθανόν να συμβούν αυτομάτως τέτοιες εξάρσεις, οι οποίες συμπίπτουν συχνά με ενδείξεις επαναδραστηριοποίησης του ιού και μπορούν να οδηγήσουν σε προοδευτική ηπατική βλάβη, ενώ, όταν επικάθονται σε ήδη εγκατασταθείσα κίρρωση, μπορεί να προκαλέσουν άρση της αντιρρόπησης. Οι επιπλοκές της κίρρωσης εμφανίζονται στη χρόνια ηπατίτιδα τελικού σταδίου και περιλαμβάνουν ασκίτη, οίδημα, αιμορραγία γαστροοισοφαγικών κιστών, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, διαταραχή της πηκτικότητας ή υπερσπληνισμό. Ενίοτε, οι αναφερθείσες επιπλοκές είναι αυτές που οδηγούν τον ασθενή σε αναζήτηση, ιατρικής βοήθειας. Οι εξωηπατικές επιπλοκές της χρόνιας ηπατίτιδας Β, παρόμοιες με αυτές που απαντώνται στο πρόδρομο στάδιο της οξείας ηπατίτιδας Β, συνδέονται με την εναπόθεση κυκλοφορούντων συμπλεγμάτων του αντιγόνου της ηπατίτιδας Β με αντίσωμα. Αυτές περιλαμβάνουν αρθραλγίες και αρθρίτιδα, τα οποία είναι συνήθη, καθώς και τις σπανιότερες πορφυρικές δερματικές βλάβες (λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα), τη σπειραματονεφρίτιδα από ανοσοσυμπλέγματα και τη γενικευμένη αγγειίτιδα (οζώδη πολυαρτηρίτιδα). (McMahon et al., 2012).

Τα εργαστηριακά χαρακτηριστικά της χρόνιας ηπατίτιδας Β δεν διαχωρίζουν επαρκώς την ιστολογικώς ήπια από τη βαριά ηπατίτιδα. Οι αυξήσεις των τρανσαμινασών συνήθως είναι μικρές στη χρόνια ηπατίτιδα Β, αλλά μπορεί να κυμαίνονται μεταξύ 100 και 1.000 μονάδων. Όπως συμβαίνει στην οξεία ηπατίτιδα Β, η τρανσαμινάση αλανίνης (ALT ή SGPT) συνήθως είναι πιο υψηλή απ' ό,τι η ασπαρτική (AST ή SGOT)· εντούτοις, επί εγκατεστημένης κίρρωσης, η AST συνήθως υπερβαίνει την ALT. Τα επίπεδα, της αλκαλικής φωσφατάσης συνήθως είναι φυσιολογικά ή ελάχιστα αυξημένα. Στις βαριές περιπτώσεις παρατηρούνται μέτριες αυξήσεις της χολερυθρίνης του ορού [51,3 έως 171 $\mu\text{mol/L}$ (3 έως 10 mg/mL)]. Η υπολευκωματιναιμία και η

επιμήκυνση του χρόνου προθρομβίνης εμφανίζονται σε βαριές ή σε τελικού σταδίου περιπτώσεις. Η υπεργασφαιριναιμία και τα κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα χαρακτηριστικώς απουσιάζουν στη χρόνια ηπατίτιδα Β σε αντίθεση με την αυτοάνοση ηπατίτιδα (Moorman, A.C., et al., 2012).



Εικ.2 Αλγόριθμος για τη διαλογή και τη διαχείριση της ηπατίτιδας Β

Πηγή: McHugh JA, Cullison S, Apuzzio J, et al. Chronic hepatitis B infection: a workshop consensus statement and algorithm. J Fam Pract 2011;60(9):E1–8; with permission.

2.2 Θεραπεία Ηπατίτιδας Β

Παρότι η εξέλιξη σε κίρρωση είναι πιθανότερη στη σοβαρή παρά στην ήπια ή στη μέσης βαρύτητας χρόνια ηπατίτιδα Β, όλες οι μορφές της χρόνια ιογενούς ηπατίτιδας μπορεί να είναι προοδευτικές κυρίως σε ασθενείς με ενεργό ιικό πολλαπλασιασμό. Επιπλέον, σε πληθυσμούς ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β που έχουν κίνδυνο να αναπτύξουν ηπατοκυτταρικό καρκίνο, ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε εκείνους με συνεχή υψηλά επίπεδα ιικού πολλαπλασιασμού. Συνεπώς, η αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας Β στρέφεται στην καταστολή του ιικού πολλαπλασιασμού. Σήμερα, πέντε φάρμακα έχουν λάβει έγκριση για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β: η ενέσιμη ιντερφερόνη α (IFN-α), η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη [μακράς διάρκειας IFN συνδεδεμένη με πολυαιθυλενική γλυκόλη (PEG), γνωστή ως PEG IFN] και οι από του στόματος παράγοντες λαμβουδίνη, αδεφσβίρη, διπιβοξίλη και εντεκαβίρη. Αρκετά φάρμακα, μεταξύ των οποίων η εμτρισιταβίνη, η τενοφιβίρη, τελβιβουδίνη, πραντεφοβίρη και η κλεβουδίνη, βρίσκονται στο στάδιο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας τους σε κλινικές μελέτες (McMahon, et al., 2012).

Η αντική θεραπεία για την ηπατίτιδα Β έχει αναπτυχθεί γοργά από τα μέσα της δεκαετίας του 1990 όπως έχει αναπτυχθεί και η ευαισθησία των δοκιμασιών για το HBV DNA. Όταν η IFN και η λαμβουδίνη βρίσκονταν σε στάδιο αξιολόγησης σε κλινικές μελέτες, η μέτρηση του HBV DNA γινόταν με τη χρήση μη ευαίσθητων μεθόδων υβριδισμού με όρια ανίχνευσης ία 105-106 ιοσωματίδια/mL-όταν η αδεφσβίρη, η εντεκαβίρη και η PEG IFN ήταν υπό αξιολόγηση, η μέτρηση του HBV DNA γινόταν με τη χρήση ευαίσθητων μεθόδων ενίσχυσης (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης PCR), με όρια ανίχνευσης τα 102-103 ιοσωματίδια/mL. Η αναγνώριση αυτών των διαφορών βοηθά όταν συγκρίνονται τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών που στοιχειοθέτησαν την αποτελεσματικότητα αυτών των θεραπειών (Lok, A.S., et al., 2016).

2.2.1 Θεραπεία Ηπατίτιδας Β με Ιντερφερόνη (IFN)

Η ιντερφερόνη α (IFN-α) ήταν η πρώτη εγκεκριμένη θεραπεία για τη χρόνια ηπατίτιδα Β. Σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες με HBeAg (+) χρόνια ηπατίτιδα Β (οι οποίοι έτειναν να έχουν υψηλά επίπεδα HBV DNA [$>10^5$ - 10^6 ιοσωματίδια/mL] και με ιστολογικά ευρήματα χρόνιας ηπατίτιδας στη βιοψία του ήπατος), χορηγείται αγωγή 16 εβδομάδων με υποδόριες ενέσεις IFN-α και σε δόση 5 εκατομμυρίων μονάδων ημερησίως ή 10 εκατομμυρίων μονάδων τρεις φορές εβδομαδιαίως οδηγεί σε απώλεια του HBeAg μη ανιχνεύσιμο HBV DNA με τη μέθοδο της υβριδιοποίησης (ελάττωση σε επίπεδο κάτω των 10^5 - 10^6 σωματιδίων/mL) στο 30% περίπου των ασθενών, με ταυτόχρονη βελτίωση των ιστολογικών χαρακτήρων ίου ήπατος. Λόγω της θεραπείας με IFN-α, περίπου το 20% των ασθενών αποκτά anti-HBe και, σε πρόδρομες μελέτες, περίπου το 8% χάνει το επιφανειακό αντιγόνο της ηπατίτιδας Β (HBsAg). Η επιτυχής θεραπεία με ιντερφερόνη και ορομετατροπή συνοδεύονται συχνά από αύξηση των τρανσαμινασών στα επίπεδα της οξείας ηπατίτιδας, γεγονός που αποδίδεται στην ενισχυμένη κυτταρολυτική κάθαρση των μολυσμένων με HBV ηπατοκυττάρων από τα Τ κύτταρα. Η υποτροπή μετά από επιτυχή θεραπεία είναι σπάνια (1-2%). Η πιθανότητα απάντησης στην ιντερφερόνη είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με μέτρια έως χαμηλά επίπεδα HBV DNA και σημαντικές αυξήσεις της ALT. Μολονότι τα παιδιά μπορούν να ανταποκριθούν το ίδιο καλά με τους ενήλικες, η θεραπεία με ιντερφερόνη δεν ήταν επιτυχής στα πολύ μικρά παιδιά που μολύνθηκαν κατά τον τοκετό. Ομοίως, η θεραπεία αυτή δεν ήταν αποτελεσματική στα άτομα με ανοσοκαταστολή, σε Ασιάτες ασθενείς με μικρές έως μέτριες αυξήσεις της ALT ή σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη χρόνια ηπατίτιδα Β (στους οποίους η εν λόγω θεραπεία στην πραγματικότητα μπορεί να αποβεί καταστροφική, μερικές φορές τερματίζοντας την αντιρρόπηση και συχνά προκαλώντας σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις). Από τους ασθενείς που έχασαν το HBeAg κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η μακροχρόνια παρακολούθηση απέδειξε ότι το 80% τελικώς χάνει το HBsAg, δηλ. όλους τους ορολογικούς δείκτες της λοίμωξης, και η ALT επανέρχεται στα φυσιολογικά όρια εντός χρονικού διαστήματος 9 ετών μετά από τη θεραπεία. Επιπλέον, διαπιστώθηκε βελτίωση της μακροπρόθεσμης και άνευ επιπλοκών επιβίωσης καθώς και ελάττωση της συχνότητας του ΗΚΚ σε όσους ανταποκρίθηκαν στην ιντερφερόνη, ενισχύοντας το συμπέρασμα ότι η επιτυχής θεραπεία με ιντερφερόνη βελτιώνει την πορεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β (Perrillo, R.P., et al. 1990).

Στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν, η επαναχορήγηση του θεραπευτικού σχήματος με ιντερφερόνη θα αυξήσει σε κάποιο βαθμό τα ποσοστά ανταπόκρισης. Σήμερα, ωστόσο, η πλειοψηφία των ιατρών θα επέλεγε να χορηγήσει στους μη ανταποκριθέντες στην ιντερφερόνη ασθενείς μια από τις νεότερες από του στόματος θεραπείες (McMahon, et al., 2012).

Οι αρχικές δοκιμές της βραχυχρόνιας θεραπείας με ιντερφερόνη σε ασθενείς με HBeAg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β ήταν απογοητευτικές, καταστέλλοντας τον ιικό πολλαπλασιασμό παροδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά σχεδόν ποτέ δεν οδηγούσαν σε μακράς διάρκειας αντικές ανταποκρίσεις. Ωστόσο, σε μεταγενέστερες δοκιμές της IFN σε ασθενείς με HBeAg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β, τα πιο παρατεταμένα θεραπευτικά σχήματα διάρκειας σχεδόν ενάμισι έτους, έχουν αναφερθεί ότι προκαλεί παρατεταμένες ανταποκρίσεις, με καταστολή του HBV DNA και της ενεργότητας των τρανσαμινασών στο 20% περίπου των ασθενών (Perrillo, R.P., et al. 1990).

2.2.1 Θεραπεία Ηπατίτιδας Β με Αδεφοβίρη (ADV)

Οι ασθενείς που θεραπεύονται με αδεφοβίρη και έχουν επίπεδα ALT μεγαλύτερα από πέντε φορές του φυσιολογικού, απαντάται ορομετατροπή του HBeAg στο 25%. Η ανθεκτικότητα των ανταποκρίσεων του HBeAg που προκαλούνται από τη χορήγηση της αδεφοβίρης είναι υψηλή περίπου 91% - συνεπώς, οι ανταποκρίσεις του HBeAg μπορεί να αποτελέσουν ένα κριτήριο στο οποίο θα βασιστεί η διακοπή της θεραπείας με αδεφοβίρη. Παρόλο που είναι περιορισμένα τα στοιχεία για τις επιπτώσεις της συνέχισης της θεραπείας για πάνω από ένα χρόνο, τα βιοχημικά, ορολογικά και ιολογικά αποτελέσματα βελτιώνονται με τη συνέχιση της αγωγής. Σε ασθενείς με HBeAg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β, η χορήγηση 10 mg ημερησίως διπιβοξιλικής αδεφοβίρης προκάλεσε ιστολογική βελτίωση στα 2/3, ομαλοποίηση της ALT στα 3/4 και καταστολή του HBV-DNA σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα στο 50% των ασθενών. Όπως ισχύει και για τη λαμβουδίνη οι ανταποκρίσεις του HBeAg οι οποίες αποτελούν ένα δυνητικό δείκτη διακοπής της θεραπείας δεν μπορούν να επιτευχθούν σε αυτή την ομάδα των ασθενών, όταν διακοπεί η αδεφοβίρη, η επανενεργοποίηση της νόσου είναι ο κανόνας. Για τον λόγο αυτό προ εξοφλείται μακροχρόνια επ' αόριστον θεραπεία. Η αγωγή πέραν του πρώτου χρόνου εδραιώνει τα οφέλη του

πρώτου χρόνου-μετά από πέντε χρόνια θεραπείας, παρουσιάζεται βελτίωση της ηπατικής φλεγμονής και ύφεση της ίνωσης στα τρία-τέταρτα των ασθενών, η ALT ήταν φυσιολογική στο 70% και το HBV DNA ήταν μη ανιχνεύσιμο στο περίπου 70% των ασθενών (Hadziyannis, S.J., et al., 2006).

Η αδεφοβίρη περιέχει έναν εύκαμπτο μη κλινικό κρίκο στη θέση του L-νουκλεοσιδικού δακτυλίου της λαμβουδίνης, αποφεύγοντας στερεοχημικά εμπόδια από μεταλλαγμένα αμινοξέα. Επιπροσθέτως, η μοριακή δομή της φωσφορυλιωμένης αδεφοβίρης είναι παρόμοια με αυτήν του φυσικού της υποστρώματος, συνεπώς, οι μεταλλάξεις έναντι της αδεφοβίρης θα επηρεάσουν την αποδέσμευση του φυσικού υποστρώματος, d ATP. Υποθετικά, όλα αυτά συγκαταλέγονται στους λόγους για τους οποίους η αντίσταση στη διπιβοξιλική αδεφοβίρη είναι λιγότερο πιθανή από την αντίσταση στη λαμβουδίνη - σε κλινική δοκιμή θεραπείας διάρκειας ενός έτους δεν παρουσιάστηκε αντίσταση. Ωστόσο, στα επόμενα χρόνια αρχίζει να αναδύεται αντίσταση στην αδεφοβίρη [κυρίως ασπαραγίνη σε θρεονίνη στο αμινοξύ 236 (N236T) και αλανίνη σε βαλίνη ή θρεονίνη στο αμινοξύ 181 (AI 81V/T)], με εμφάνιση αντίστασης 2,5% μετά από 2 χρόνια, αλλά με εμφάνιση αντίστασης στο 29% μετά από πέντε χρόνια θεραπείας (Schiff, E.R., et al., 2003).

2.2.2 Χορήγηση Αδεφοβίρης σε ασθενείς με συλλοίμωξη από HBV και HIV

Σε ασθενείς με συλλοίμωξη από HBV και HIV και οι οποίοι έχουν φυσιολογικό αριθμό CD4 T λεμφοκυττάρων, η διπιβοξιλική αδεφοβίρη είναι αποτελεσματική στο να καταστέλλει τον HBV (σε μια μελέτη μέχρι 5 δεκαδικούς λογαρίθμους). Επιπλέον, η διπιβοξιλική αδεφοβίρη είναι δραστική έναντι των παραλλαγών YMDD του HBV που σχετίζονται με τη λαμβουδίνη και μπορεί να χορηγηθεί όταν προκύπτουν τέτοιες παραλλαγές. Πολλοί ειδικοί έχουν διαφωνίες για τα αν θα πρέπει να προστεθεί αδεφοβίρη ή για το αν θα πρέπει να γίνει αλλαγή σε μονοθεραπεία αδεφοβίρης όταν παρουσιάζεται αντίσταση στη λαμβουδίνη - ωστόσο, η προσθήκη αδεφοβίρης, διατηρώντας τη λαμβουδίνη ώστε να αποτρέπεται η ανάδειξη αντίστασης στην αδεφοβίρη, αποτελεί ίσως την καλύτερη προσέγγιση. Κατά αυτό τον τρόπο, οι ασθενείς με μετάλλαξη του HBV σχετική με την αδεφοβίρη, ανταποκρίνονται σχεδόν πάντα στη λαμβουδίνη Όταν στο παρελθόν το φάρμακο αυτό αξιολογούταν για την λοίμωξη από HIV, για την καταστολή

απαιτούταν δοσολογία 60 έως 120 mg η οποία ήταν νεφροτοξική. Ακόμα και σε δόση 30 mg/d, άνοδος της τιμής της κρεατινίνης κατά 0,5 mg/d παρατηρείται στο 10% των ασθενών, παρ' όλα αυτά, όταν χορηγείται σε δόση 10 mg/d που είναι δραστική έναντι του HBV, σπανίως απαντώνται τέτοιες αυξήσεις. Εάν προκληθεί νεφροτοξικότητα, αυτή σπανίως εμφανίζεται πριν από 6 έως 8 μήνες θεραπείας. Μολονότι η νεφρική σωληναριακή βλάβη αποτελεί μια σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια και παρ' όλο που συνιστάται παρακολούθηση της κρεατινίνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο θεραπευτικός δείκτης της διπιβοξυλικής αδεφοβίρης είναι υψηλός και η νεφροτοξικότητα που παρατηρήθηκε σε κλινικές δοκιμές με υψηλότερες δόσεις ήταν αναστρέψιμη. Στους ασθενείς με υποκείμενη νεφρική νόσο, συνιστάται μείωση των δόσεων της διπιβοξυλικής αδεφοβίρης. Η χορήγηση της δόσης θα γίνεται κάθε 48 ώρες για τιμές κάθαρσης κρεατινίνης μεταξύ 20 και 49 ml/min, κάθε 72 ώρες για τιμές κάθαρσης από 10 έως 19 ml/min και κάθε εβδομάδα μετά από συνεδρία νεφρικής κάθαρσης για τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Η διπιβοξυλική αδεφοβίρη είναι πολύ καλά ανεκτή και οι αυξήσεις της ALT κατά τη διάρκεια και μετά τη διακοπή της θεραπείας είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν και περιγράφηκαν πιο πάνω σε κλινικές δοκιμές με λαμβουδίνη. Ένα πλεονέκτημα της αδεφοβίρης είναι το σχετικά ευνοϊκό προφίλ αντίστασης - ωστόσο, δεν είναι τόσο ισχυρός όσο άλλοι εγκεκριμένοι από του στόματος παράγοντες, δεν καταστέλλει το HBV DNA τόσο γρήγορα και ομοιόμορφα όσο άλλοι παράγοντες και τέλος ένα μικρό ποσοστό ασθενών παρουσιάζει μηδενική ανταπόκριση στο φάρμακο και χαρακτηρίζονται ως «πρωτοπαθώς μη ανταποκρινθέντες», (Benhamou, Y.V.E.S., et al., 2001).

2.2.4 Θεραπεία Ηπατίτιδας Β με Πεγκυλιωμένη Ιντερφερόνη (PEG IFN)

Μετά την ανάδειξη της αποτελεσματικότητας της μακράς διάρκειας PEG IFN ως αγωγή για την ηπατίτιδα C αυτό το πιο εύχρηστο σκεύασμα μελετήθηκε για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β. Προκαταρκτικές μελέτες τεκμηρίωσαν το γεγονός ότι η χρήση της PEG IFN μία φορά την εβδομάδα ήταν πιο αποτελεσματική από τη κλασική IFN που απαιτούσε συχνότερη χορήγηση, μετά από αυτά τα ευρήματα πραγματοποιήθηκαν μελέτες μεγάλης κλίμακας σε ασθενείς με HBeAg-θετική και HBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β.

Όσον αφορά στην HBeAg-θετική χρόνια ηπατίτιδα B, πραγματοποιήθηκαν δύο μελέτες μεγάλης κλίμακας, στη μία χρησιμοποιήθηκε PEG IFN a2b (100 μ g εβδομαδιαίως για 32 εβδομάδες, εν συνεχεία 50 μ g εβδομαδιαίως για άλλες 20 εβδομάδες σε σύνολο 52 εβδομάδων, σε σύγκριση με συνδυαστική θεραπεία PEG IFN και από του στόματος λαμβουδίνη) σε σύνολο 307 ατόμων - η δεύτερη μελέτη περιλάμβανε PEG IFN a2b (180 μ g εβδομαδιαίως για 48 εβδομάδες) σε 814 κυρίως Ασιατικής καταγωγής άτομα, με περιορισμό σε αυτούς με επίπεδα ALT ≥ 2 χ των ανωτέρων φυσιολογικών επιπέδων σε σύγκριση με μονοθεραπεία λαμβουδίνης ή συνδυασμό PEG IFN και λαμβουδίνης. Στο τέλος της θεραπείας (48-52 εβδομάδες) στην ομάδα με μονοθεραπεία PEG IFN παρουσιάστηκε απώλεια του HBeAg σε περίπου το 30%, ορομετατροπή του HBeAg σε 22% με 27%, μη ανιχνεύσιμο HBV DNA (<400 αντίγραφα/mL με μέτρηση PCR) σε 10-25%, φυσιολογικά επίπεδα ALT σε 34-39%, και μέση μείωση του HBV DNA του επιπέδου των 2 log αντίγραφα/mL (PEG IFN a2b) και 4,5 log⁺ αντίγραφα/mL (PEG IFN a2b). Έξι μήνες μετά την ολοκλήρωση της μονοθεραπείας με PEG IFN σε αυτές τις μελέτες, η απουσία του HBeAg εμφανιζόταν στο περίπου 35%, ορομετατροπή του HBeAg σε περίπου 30%, μη ανιχνεύσιμο HBV DNA σε 7-14% φυσιολογικά επίπεδα ALT σε 32-41%, και μέση μείωση του HBV DNA του επιπέδου 2-2,4 log₁₀ αντίγραφα/mL. Παρ' όλο που ο συνδυασμός PEG IFN και λαμβουδίνης ήταν ανώτερος στο τέλος της θεραπείας, όσον αφορά ένα ή περισσότερα από τα ορολογικά, ιολογικά και βιοχημικά αποτελέσματα ούτε οι ομάδες συνδυαστικής αγωγής (και στις δυο μελέτες) ούτε η μονοθεραπεία με λαμβουδίνη (στη μελέτη με PEG IFN a2b) παρουσίασαν κάποιο όφελος σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με PEG IFN 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Επιπλέον, παρατηρήθηκε HBsAg ορομετατροπή στο 3-7% των δεκτών της PEG IFN (με ή χωρίς λαμβουδίνη -σε κάποιους αυτή η ορομετατροπή αναγνωρίστηκε μέχρι το τέλος της αγωγής ενώ σε πολλούς άλλους βρέθηκε κατά τη διάρκεια του μεταθεραπευτικού τακτικού ελέγχου. Η πιθανότητα της εξαφάνισης του HBeAg σε ασθενείς με HBeAg-θετική ηπατίτιδα B που έλαβαν αγωγή με PEG IFN σχετίζεται με τον γονότυπο του HBV A>B>C>D (Sonneveld, M.J., et al., 2010).

Βασισμένοι σε αυτά τα αποτελέσματα, κάποιοι ειδικοί πρότειναν ότι η μονοθεραπεία με PEG IFN θα πρέπει να αποτελεί τη πρώτη θεραπεία εκλογής για ασθενείς με HBeAg-θετική χρόνια ηπατίτιδα B- ωστόσο, το συμπέρασμα αυτό αμφισβητείται. Παρόλο που, μια πεπερασμένη, ενός χρόνου αγωγή με PEG IFN έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερα επίπεδα παρατεινόμενης ανταπόκρισης (6 μήνες μετά τη θεραπεία) απ' ότι με αγωγή με από του στόματος

νουκλεοσιδικά/νουκλεοτιδικά ανάλογα, η σύγκριση ανατρέπεται από το γεγονός ότι οι από του στόματος παράγοντες δεν διακόπτονται στο τέλος του πρώτου χρόνου. Αντιθέτως, λαμβάνονται από του στόματος, δεν παρουσιάζουν παρενέργειες και η θεραπεία με αυτούς τους παράγοντες μπορεί να συνεχιστεί επ' αορίστου ή έως ότου παρουσιαστεί HBeAg ανταπόκριση. Το ποσοστό των HBeAg ανταποκρίσεων δυο χρόνια μετά από θεραπεία με από του στόματος παράγοντες είναι το ίδιο, αν όχι υψηλότερο από αυτό που επιτυγχάνεται με τη PEG IFN μετά από 1 χρόνο-υπέρ των από του στόματος παραγόντων συνηγορεί το γεγονός ότι δεν υπάρχει ανάγκη ενέσιμης χορήγησης, ότι δεν υπάρχουν σοβαρές παρενέργειες που θα έκαναν δύσκολη την ανοχή της θεραπείας καθώς επίσης το χαμηλό άμεσο και έμμεσο ιατρικό κόστος. Η συσχέτιση της HBsAg ανταπόκρισης με την αγωγή με PEG IFN εμφανίζεται σε τόσο μικρό ποσοστό ώστε η άποψη να υποβάλλονται όλοι οι ασθενείς σε αυτή την αγωγή για ένα τόσο οριακό κέρδος αμφισβητείται. Άλλωστε, ανάλογες HBsAg ανταποκρίσεις σε συγκρίσιμα ποσοστά παρουσιάζονται και σε ασθενείς που έλαβαν νουκλεοσιδικά/νουκλεοτιδικά ανάλογα, στα χρόνια μετά την αγωγή. Φυσικά, η αντίσταση δεν αποτελεί πρόβλημα για την PEG IFN, αλλά άλλωστε και ο κίνδυνος αντίστασης είναι πολύ χαμηλότερος στους νέους παράγοντες (μηδενική αντίσταση μετά από δύο χρόνια αγωγής με εντεκαβίρη σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει καμία άλλη αγωγή νωρίτερα). Τελικά, τα επίπεδα αναστολής του HBV DNA που μπορούν να επιτευχθούν με τους νεότερους παράγοντες, και ακόμα και με τη λαμβουδίνη, είναι υψηλότερα, και πολλές φορές πολλαπλάσια, από αυτά που μπορεί να επιτευχθούν με τη PEG IFN (Buster, E.H., et al., 2009).

Στην HBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα B, μία μελέτη με PEG IFN a2b (180 μg εβδομαδιαίως για 48 εβδομάδες σε σύγκριση με ομάδα ασθενών με μονοθεραπεία λαμβουδίνης και ομάδα ασθενών με συνδυαστική θεραπεία) σε 564 ασθενείς έδειξε ότι η μονοθεραπεία με PEG IFN είχε ως αποτέλεσμα στο τέλος της θεραπείας μείωση του HBV DNA κατά μέσο όρο 4,1 log₁₀ αντίγραφα/mL, μη ανιχνεύσιμο HBV DNA (<400 αντίγραφα/mL σε μέτρηση με PCR) στο 63%, και φυσιολογικά επίπεδα ALT στο 38%. Παρ' όλο που η μονοθεραπεία με λαμβουδίνη και ο συνδυασμός λαμβουδίνης PEG IFN ήταν και αμφότεροι ανώτεροι στο τέλος της αγωγής, δεν παρουσίασαν συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με PEG IFN κάποιο όφελος στους 6 μήνες μετά την αγωγή-μείωση του HBV DNA κατά μέσο όρο 2,3 log₁₀ αντίγραφα/mL, μη ανιχνεύσιμο HBV DNA στο 19% και φυσιολογικά επίπεδα ALT στο 59%. Όπως και στην περίπτωση με την κλασική IFN σε ασθενείς με HBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα B, μετά από μακρύ χρονικό διάστημα από την αγωγή με PEG IFN τα ποσοστά ανταπόκρισης μειώνονται σταδιακά, θέτοντας έτσι ερωτήματα

για την αξία πεπερασμένης περιόδου αγωγής PEG IFN σε αυτούς τους ασθενείς (Marcellin, P., et al., 2004).

2.2.5 Θεραπεία Ηπατίτιδας Β με Εντεκαβίρη (ETV)

Η εντεκαβίρη, ένα από του στόματος ανάλογο της γουανοσίνης που δρα ως αναστολέας της πολυμεράσης, φαίνεται να είναι το πιο ισχυρό από τα αντιικά για τον HBV και έχει ανάλογη ανοχή τους ασθενείς με αυτή της λαμβουδίνης. Σε μια μελέτη με 709 ασθενείς με HBeAg-θετική χρόνια ηπατίτιδα Β έγινε σύγκριση μεταξύ εντεκαβίρης, 0,5mg ημερησίως και λαμβουδίνης, 100 mg ημερησίως. Στις 48 εβδομάδες η εντεκαβίρη ήταν ανώτερη της λαμβουδίνης στη καταστολή του HBV DNA με μέσο όρο 6,9 έναντι 5,5 log10 αντίγραφα/mL, μη ανιχνεύσιμο HBV DNA (<300 αντίγραφα/mL μέσω PCR) 67% έναντι 36%, ιστολογική βελτίωση >2-σημείο βελτίωσης στο σκορ HAI νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας) 72% έναντι 62% και φυσιολογικά επίπεδα ALT (68% έναντι 60%). Οι δύο αγωγές δεν παρουσίασαν ποσοστιαίες διαφορές στην εξαφάνιση του HBeAg (22% έναντι 20%) και στην ορομετατροπή του HBeAg (21% έναντι 18%). Ανάμεσα στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με εντεκαβίρη για 96 εβδομάδες, το HBV DNA ήταν συσσωρευτικά μη ανιχνεύσιμο στο 80% (έναντι 39% για τη λαμβουδίνη), και η ορομετατροπή του HBeAg εμφανίστηκε στο 31% (έναντι 26% για την λαμβουδίνη). Ομοίως, σε μία κλινική μελέτη με 638 ασθενείς με HBeAg-αρνητική ηπατίτιδα Β, στις 48 εβδομάδες η εντεκαβίρη, 0,5 mg ημερησίως, ήταν ανώτερη της λαμβουδίνης, 100 mg ημερησίως, με μέσο όρο καταστολή του HBV DNA 5,0 έναντι 4,5 log10 αντίγραφα/mL, με ποσοστό μη ανιχνεύσιμου HBV DNA 90% έναντι 72%, με ιστολογική βελτίωση 78% έναντι 71% και με φυσιολογικά επίπεδα ALT 68% έναντι 60%. Δεν βρέθηκαν μεταλλάξεις που να προκαλούν αντίσταση σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει παλαιότερα άλλη θεραπεία κατά τη διάρκεια των 96 εβδομάδων αγωγής (Sherman, M., et al., 2008).

Η εντεκαβίρη είναι επίσης αποτελεσματική ενάντια στην HBV λοίμωξη που παρουσιάζει αντίσταση στη λαμβουδίνη. Σε μία μελέτη με 286 ασθενείς που παρουσίαζαν αντίσταση στη λαμβουδίνη, χορηγήθηκε εντεκαβίρη σε υψηλότερη ημερήσια δόση, 1,0 mg τα αποτελέσματα

έδειξαν ότι η εντεκαβίρη ήταν ανώτερη της λαμβουδίνης στις 48 εβδομάδες, επιτυγχάνοντας καταστολή του HBV DNA (με μέσο όρο 5,1 έναντι 0,48 log10 αντίγραφα/ mL), μη ανιχνεύσιμο HBV DNA σε ποσοστό 72% έναντι 19%, φυσιολογικά επίπεδα ALT στο 61% έναντι 15%, εξάλειψη του HBeAg σε 10% έναντι 3% και ορομετατροπή του HBeAg στο 8% έναντι 3%. Ωστόσο, σε αυτόν τον πληθυσμό, στον οποίο είχε χορηγηθεί στο παρελθόν λαμβουδίνη, εμφανίστηκε αντίσταση στην εντεκαβίρη που έφτασε το 7% στις 48 εβδομάδες και το 9% στις 96 εβδομάδες (Sherman, M., et al., 2008). Συνεπώς, η εντεκαβίρη δεν αποτελεί τόσο ελκυστική εκλογή όσο αδεφοβίρη (ή η τενοφοβίρη off-label) για ασθενείς που παρουσιάζουν αντίσταση στη λαμβουδίνη.

Πίνακας 1. Επίτευξη τελικών σημείων αποτελεσματικότητας μέχρι την εβδομάδα 96

Patients			
Number of Patients (%)	Entecavir (n = 141)	Lamivudine (n = 145)	P value
HBV DNA by PCR <300 copies/mL, n (%)	42 (30)	1 (<1)	<0.0001
ALT normalization (to $\leq 1 \times \text{ULN}$), n (%)	120 (85)	42 (29)	<0.0001
HBeAg seroconversion, n (%)	22 (16)	6 (4)	0.0012

Πηγή: Sherman, M., et al., 2008. Entecavir therapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B: improved virologic, biochemical, and serology outcomes through 96 weeks.

Στο τέλος των δύο χρόνων με αγωγή εντεκαβίρης σε ασθενείς με HBeAg-θετική ηπατίτιδα B, παρουσιάστηκε 5% ορομετατροπή HBsAg (περίπου 2% στον πρώτο χρόνο). Επιπλέον, οι εξάρσεις των επιπέδων ALT τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά τη θεραπεία είναι σχετικά σπάνιες και ήπιες στους ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με εντεκαβίρη (Chang, T.T., et al., 2006).

2.3 Συνδυαστική Θεραπεία

Παρ' όλο που ο συνδυασμός λαμβουδίνης - PEG IFN καταστέλλει εντονότερα το HBV DNA κατά τη διάρκεια της θεραπείας απ' ό,τι οποιαδήποτε από τις δύο μονοθεραπείες (και είναι λιγότερο πιθανή η εμφάνιση αντίστασης στη λαμβουδίνη), η χρήση του συνδυασμού αυτού για ένα χρόνο δεν υπερέχει της χρήσης PEG IFN για ένα χρόνο στην επίτευξη παρατευνόμενης ανταπόκρισης. Έως σήμερα, οι συνδυασμοί των από του στόματος χορηγούμενων νουκλεοτιδικών/νουκλεοσιδικών παραγόντων δεν έχουν επιδείξει ενίσχυση της ιολογικής, ορολογικής και βιοχημικής αποτελεσματικότητας έναντι αυτής που παρουσιάζουν οι ισχυρότεροι από τους παράγοντες που συνδυάζονται όταν χορηγούνται ως μονοθεραπεία. Από την άλλη, ο συνδυασμός των παραγόντων που δεν παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντίσταση (π.χ. λαμβουδίνη και αδεφοβίρη) μειώνει το κίνδυνο εμφάνισης αντίστασης ή ίσως ακόμα αναστέλλει πλήρως την εμφάνιση φαρμακευτικής αντίστασης. Στο μέλλον, το πλάνο θεραπείας είναι πιθανόν να αλλάξει από την παρούσα προσέγγιση της αλληλοδιάδοξης μονοθεραπείας προς αυτή της προληπτικής συνδυαστικής θεραπείας και έχει ήδη δοθεί εξουσιοδότηση για τέτοιου είδους κλινικές μελέτες (Lau, G.K., et al., 2005).

2.3.1 Θεραπευτικές Συστάσεις

Πολλές ομάδες ειδικών έχουν εκδόσει θεραπευτικές συστάσεις για ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β. Παρ' όλο που υπάρχουν μικρές διαφορές μεταξύ των συστάσεων, κάποιες βασικές αρχές, βασισμένες στα σημαντικότερα σημεία, έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει διαθέσιμη αγωγή ούτε συνιστάται άλλωστε για ανενεργούς, «μη αναπαραγωγικούς» φορείς της ηπατίτιδας Β (μη ανιχνεύσιμο HBeAg, με φυσιολογικά επίπεδα ALT και HBV DNA <10⁴ αντίγραφα/mL όπως τεκμηριώνεται μετά από διαδοχικές μετρήσεις). Σε ασθενείς με ανιχνεύσιμο HBeAg και επίπεδα HBV DNA >10⁵ αντίγραφα/mL, συνιστάται θεραπεία για αυτούς ίου παρουσιάζουν αύξηση των επιπέδων ALT (αναφέρεται ότι η αύξηση θα πρέπει να είναι τουλάχιστον διπλάσια των φυσιολογικών επιπέδων). Για τους ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα ALT (ή ≤2 x το ανώτερο

φυσιολογικό επίπεδο), στους οποίους δεν είναι πιθανή η επίτευξη παρατεινόμενης ανταπόκρισης και οι οποίοι θα απαιτούσαν μακροχρόνια αγωγή, δεν συνιστάται η έναρξη αντυκής αγωγής τουλάχιστον προς το παρόν. Για ασθενείς με HBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β με αυξημένα επίπεδα ALT 1-2 χ από το ανώτερο φυσιολογικό επίπεδο σύμφωνα με ειδικούς) και HBV DNA (10^5 σύμφωνα με κάποιους άλλους ειδικούς) αντίγραφα/ mL, συνιστάται η έναρξη αντυκής αγωγής. Εάν τα επίπεδα HBV DNA είναι $<10^4$ - 10^5 και τα επίπεδα της ALT είναι φυσιολογικά (ή σχεδόν φυσιολογικά), δεν συνιστάται η έναρξη αγωγής -εάν ωστόσο τα επίπεδα HBV DNA είναι $>10^4$ αντίγραφα/mL και τα επίπεδα ALT είναι φυσιολογικά ή σχεδόν φυσιολογικά, κάποιοι ειδικοί προτείνουν τη λήψη βιοψίας του ήπατος ώστε η απόφαση για το αν θα γίνει έναρξη αγωγής να βασιστεί στη παρουσία σημαντικής ηπατικής βλάβης (Malani, P.N., 2012).

Λόγω του ότι έχει βρεθεί ότι η αντυκή αγωγή μπορεί να επιβραδύνει την κλινική εξέλιξη, κάποιοι ειδικοί προτείνουν την έναρξη αγωγής σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική κίρρωση, ανεξάρτητα από την κατάσταση του HBeAg, και τα επίπεδα HBV DNA και ALT ωστόσο, κάποιοι άλλοι προτιμούν το τακτικό έλεγχο χωρίς όμως αγωγή σε ασθενείς με επίπεδα HBV DNA $<10^4$ αντίγραφα/mL. Όσον αφορά σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, κάποιοι ειδικοί προτείνουν έναρξη αγωγής ανεξάρτητα από την ορολογική, ιολογική και βιοχημική κατάσταση, ωστόσο κάποιοι άλλοι δεν προτείνουν αγωγή αν τα επίπεδα HBV DNA είναι μη ανιχνεύσιμα ή αρκετά χαμηλά ($<10^5$ αντίγραφα/mL). Την ίδια στιγμή βέβαια αυτοί οι ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση πρέπει να εκτιμώνται ως πιθανοί υποψήφιοι για μεταμόσχευση ήπατος (European Association For The Study Of The Liver, 2012).

Ανάμεσα στα πέντε διαθέσιμα φάρμακα για την ηπατίτιδα Β, η PEG IFN έχει αντικαταστήσει τη κλασική IFN. Λόγω του ότι η εντεκαβίρη φαίνεται να είναι πιο ισχυρός παράγοντας από τη λαμβουδίνη, σε πολλές χώρες έχει γίνει αντικατάσταση της λαμβουδίνης από την εντεκαβίρη. Καθεμία από τις PEG IFN, τη λαμβουδίνη, την αδεφοβίρη και την εντεκαβίρη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αγωγή πρώτης γραμμής. Η θεραπεία με PEG IFN είναι μικρής διάρκειας, επιτυγχάνει υψηλότερο επίπεδα ανταπόκρισης του HBeAg μετά από ένα χρόνο, δεν επιτρέπει την εμφάνιση μεταλλάξεων του ιού, αλλά απαιτεί υποδόρια έγχυση και συνοδεύεται από υψηλά ποσοστά δυσανεξίας. Η θεραπεία με λαμβουδίνη, αδεφοβίρη και εντεκαβίρη έχει μακρά διάρκεια στους περισσότερους ασθενείς, και όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, η λαμβουδίνη ενέχει το κίνδυνο εμφάνισης μεταλλάξεων του ιού, η αδεφοβίρη σε μικρότερο

ποσοστό και η εντεκαβίρη σπάνια ή και καθόλου εκτός από την περίπτωση ασθενών που είχαν λάβει στο παρελθόν λαμβουδίνη. Αυτοί οι παράγοντες χορηγούνται από το στόμα, δεν απαιτείται έγχυση, παρουσιάζουν υψηλό ποσοστό ανοχής από του ασθενείς, οδηγούν σε βελτίωση της ιστολογικής εικόνας στο 50-90% των ασθενών, στους περισσότερους καταστέλλουν το HBV DNA πιο έντονα απ' ότι η PEG IFN και είναι τελικά αποτελεσματικές ακόμα και στους ασθενείς που απέτυχαν να ανταποκριθούν σε αγωγή βασισμένη στην IFN. Παρ' όλο που αυτοί οι από του στόματος χορηγούμενοι παράγοντες παρουσιάζουν χαμηλότερα ποσοστά επίτευξης ανταπόκρισης του HBeAg κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας, σε σύγκριση με τη PEG IFN, λόγω του ότι η θεραπεία με αυτούς τους παράγοντες μπορεί να παραταθεί και μετά το πρώτο έτος, στο τέλος του δεύτερου έτους παρουσιάζουν ποσοστά ανταπόκρισης του HBeAg (ακόμα και του HBsAg) ανάλογα αυτών που παρουσιάζονται μετά από ένα έτος αγωγής με PEG IFN (και χωρίς τις σχετικές παρενέργειες). Μολονότι η χρήση της αδεφοβίρης είναι ασφαλής, συνιστάται ο τακτικός έλεγχος της κρεατινίνης (Carey, I. and Harrison, P.M., 2009).

Δεν έχει αναγνωριστεί πιθανότητα τερατογέννεσης από τη χρήση λαμβουδίνης στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η κλασική IFN δεν φαίνεται να προκαλεί γενετικές ανωμαλίες, ενώ δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για την ασφάλεια της PEG IFN στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η χρήση αδεφοβίρης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχει συσχετιστεί με γενετικές ανωμαλίες, αλλά μπορεί να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αποβολών, Μέχρι στιγμής δεν έχουν δημοσιευτεί επαρκή στοιχεία σχετικά με την ασφάλεια της χρήσης εντεκαβίρης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Συνεπώς, γενικά οι αντικοί παράγοντες θα πρέπει είτε να αποφεύγονται είτε να χρησιμοποιούνται με εξαιρετική προσοχή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με εξαίρεση ίσως της λαμβουδίνης και τουλάχιστον έως ότου κάνουν την εμφάνιση τους καινούργια στοιχεία που να αφορούν την ασφαλή χρήση αυτών των παραγόντων στην εγκυμοσύνη (Jonas, M.M., 2009).

Όπως προαναφέρθηκε, κάποιοι ειδικοί προτιμούν ως θεραπεία πρώτης γραμμής την PEG IFN, ενώ κάποιοι άλλοι τους χορηγούμενους από το στόμα παράγοντες. Σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, η ανάδειξη αντίστασης μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω απορρύθμιση και απώλεια της αντικής αποτελεσματικότητας. Συνεπώς, σε άτομα που ανήκουν σε αυτήν την κατηγορία προτείνεται η έναρξη αγωγής με παράγοντα που παρουσιάζει ευνοϊκό προφίλ αντίστασης (π.χ. εντεκαβίρη), ή η έναρξη συνδυαστικής αγωγής (λαμβουδίνη ή εντεκαβίρη σε συνδυασμό με αδεφοβίρη ή με την τενοφοβίρη). Η PEG IFN δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε

ασθενείς με αντιρροπούμενη ή μη αντιρροπούμενη κίρρωση (Lok, A.S. and McMahon, B.J., 2007).

Για τους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β τελικού σταδίου που υπόκεινται σε μεταμόσχευση ήπατος η επαναλοίμωξη του νέου ήπατος είναι σχεδόν καθολική, εάν δεν δίδεται αντική θεραπεία. Οι περισσότεροι ασθενείς γίνονται φορείς με υψηλή ιαιμία και ελάχιστη ηπατική βλάβη. Πριν από τη διάθεση της αντικής αγωγής, ένα μη προβλέψιμο ποσοστό εμφάνιζε βαριά ηπατική βλάβη σχετιζόμενη με την ηπατίτιδα Β, μερικές φορές κεραυνοβόλο ηπατίτιδα και άλλοτε ταχεία επανεγκατάσταση της αρχικής βαριάς χρόνιας ηπατίτιδας Β. Σήμερα, ωστόσο, η πρόληψη της υποτροπής της ηπατίτιδας Β μετά την ηπατική μεταμόσχευση έχει επιτευχθεί με τη χρήση συνδυασμού άνοσης σφαιρίνη της ηπατίτιδας Β με ένα από τα νουκλεοσιδικά ή νουκλεοτιδικά ανάλογα (λαμιβουδίνη, αδεφοβίρη ή εντεκαβίρη) (Grellier, L., et al., 1996).

Οι ασθενείς με συλλοίμωξη HIV-HBV μπορεί να παρουσιάσουν μια προοδευτική, σχετική με τον HBV, ηπατική νόσο και περιστασιακά να παρουσιάσουν σοβαρές εξάρσεις της ηπατίτιδας Β ως αποτέλεσμα της ανοσολογικής ανασυγκρότησης μετά από δραστική αντιρετροϊκή αγωγή. Η λαμιβουδίνη δεν θα πρέπει ποτέ να χορηγείται ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-HBV λόγω του ότι παρουσιάζεται ταχεία αντίσταση και στους δύο ιούς. Η αδεφοβίρη και η εντεκαβίρη έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στην θεραπεία χρόνιας ηπατίτιδας Β σε ασθενείς με συλλοίμωξη HIV-HBV. Η χρήση τενοφοίρης και ο συνδυασμός τενοφοβίρης-εμτρισιταμπίνης σε ένα δισκίο αποτελούν εγκεκριμένες θεραπείες για ασθενείς με HIV λοίμωξη και αποτελούν άριστες επιλογές για τη θεραπεία λοίμωξης HBV σε ασθενείς με συλλοίμωξη HIV-HBV (Soriano, V., et al., 2005).

2.3.2 Νεότερα αντικά και στρατηγικές

Εκτός από τα πέντε εγκεκριμένα φάρμακα για την ηπατίτιδα Β υπάρχουν και πολλά άλλα που αξιολογούνται σε κλινικές δοκιμές. Η τελμπιβουδίνη, ένα ανάλογο της κυτοσίνης, φαίνεται να έχει παρόμοια δραστηριότητα με την εντεκαβίρη, αλλά είναι λιγότερο αποτελεσματική στην καταστολή του HBV DNA και σχετίζεται με χαμηλού επιπέδου αντίσταση (μεταλλάξεις M204I

και όχι M204V). Αυτό το φάρμακο έλαβε έγκριση τον Οκτώβριο του 2006. Μετά από 2 χρόνια αγωγής εμφανίζονται μεταλλάξεις αντίστασης σε περίπου 20%. Η τενοφοβίρη, ένα νουκλεοτιδικό ανάλογο, μοιάζει με την αδεφοβίρη αλλά επιφέρει πιο αποτελεσματική καταστολή του HBV DNA και επίτευξη ανταπόκρισης του HBeAg-είναι πολύ δραστικό τόσο στον άγριο τύπο του HBV όσο και στον τύπο του HBV που ανθίσταται στη λαμβουδίνη, ενώ είναι επίσης δραστικό σε ασθενείς με πρωτοπαθή μη ανταπόκριση στην αδεφοβίρη. Το προφίλ ασφάλειας και αντίστασης είναι πολύ ευνοϊκό επίσης και πιθανώς θα αντικαταστήσει την αδεφοβίρη όταν ολοκληρωθούν οι κλινικές μελέτες. Η εμτρισιταμπίνη είναι ένα φθοριομένο ανάλογο της κυτοσίνης με παρόμοια δομή, αποτελεσματικότητα και προφίλ αντίστασης με αυτή της λαμβουδίνης. Ο συνδυασμός εμτρισιταμπίνης και τενοφοβίρης έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV και αποτελεί ελκυστική συνδυαστική θεραπεία για την ηπατίτιδα Β. Ωστόσο, ούτε η εμτρισιταμπίνη ούτε ο συνδυασμός έχουν εγκριθεί ακόμα για τη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Η κλεβουδίνη είναι ένα νουκλεοσιδικό ανάλογο πυριμιδίνης που παρουσιάζει υψηλότερη δραστικότητα από οποιοδήποτε άλλο αντικό παράγοντα σε ζωικά μοντέλα ηπατίτιδας Β. Σε ανθρώπινες μελέτες παρουσίασε μέγιστη καταστολή του HBV DNA και η χαρακτηριστική «επεισοδιακή» εικόνα της δραστηριότητας των τρανσαμινασών, είναι συνήθως χαμηλότερη, ειδικά στους ασθενείς με μακροχρόνια νόσο (Tan, J., et al., 2008), (van Bömmel, F., et al., 2004).

2.4 Χρόνια Ηπατίτιδα C

Ένα ενδιαφέρον εύρημα στους ασθενείς με ηπατίτιδα C, το οποίο ενίοτε προκαλεί σύγχυση, είναι η παρουσία αυτοαντισωμάτων. Σπανίως, οι ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα και υπεργαμμασφαιριναιμία δίδουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα στις ανοσοενζυμικές μεθόδους για anti-HCV. Από την άλλη πλευρά, μερικοί ασθενείς με ορολογικώς επιβεβαιωμένα χρόνια ηπατίτιδα C έχουν στο αίμα τους anti-LKM. Αυτά τα αντισώματα είναι LKM1, όπως τα απαντώνται στην αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου 2 και κατευθύνονται εναντίον μιας αλληλουχίας 33 αμινοξέων του κυτοχρώματος P4S0 IID6. Η ύπαρξη anti-LKM1 σε ορισμένους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C μπορεί να οφείλεται σε μερική ομολογία των αλληλουχιών των αμινοξέων μεταξύ του επιτόπου που αναγνωρίζεται από το anti-LKM1 και δύο τμημάτων της πολύπρωτεΐνης

του HCV. Επιπλέον, η παρουσία αυτού του αυτοαντισώματος σε ορισμένους ασθενείς με ηπατίτιδα C υποδηλώνει ότι η αυτοανοσία μπορεί να παίζει ρόλο στην παθογένεια της νόσου (Alvarez, F., et al., 1999).

2.4.1 Θεραπεία Χρόνιας Ηπατίτιδας C

Η θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C σημείωσε ουσιαστική πρόοδο κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαπενταετίας μετά την έναρξη χορήγησης INFα για τη νόσο αυτή. Όταν εγκρίθηκε για πρώτη φορά η INFα, χορηγούνταν 3 φορές την εβδομάδα υποδορίως για 6 μήνες, όμως επιτεύχθηκε ποσοστό παρατεινόμενων ιολογικών ανταποκρίσεων (μείωση του HCV-RNA σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα με τη μέθοδο της PCR σε μέτρηση που γίνεται σε διάστημα ≥ 6 μηνών από την ολοκλήρωση της θεραπείας) μικρότερο του 10%. Ο διπλασιασμός της διάρκειας χωρίς αύξηση της δόσης ή αλλαγή των σκευασμάτων του IFN αύξησε το ποσοστό των παρατεταμένων ιολογικών ανταποκρίσεων στο 20%, ενώ η προσθήκη της ριμπαβιρίνης (μιας νουκλεοσιδικής γουανοσίνης που χορηγείται από το στόμα) στο θεραπευτικό σχήμα αύξησε το ποσοστό των παρατεταμένων ιολογικών ανταποκρίσεων στο 40%. Όταν η ριμπαβιρίνη χορηγείται ως μονοθεραπεία, είναι μη αποτελεσματική και δεν μειώνει τα επίπεδα του HCV RNA. Η ριμπαβιρίνη όμως αυξάνει την αποτελεσματικότητα της IFN μειώνοντας την πιθανότητα ιολογικών υποτροπών μετά την επίτευξη ανταποκρίσεων οι οποίες μετρώνται κατά τη διάρκεια και διατηρούνται έως το τέλος της θεραπείας. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί που εξηγούν τον ρόλο της ριμπαβιρίνης περιλαμβάνουν την άμεση ελαφρά καταστολή του ιικού πολλαπλασιασμού, την αναστολή της δραστηριότητας της ινοσινικής μονο- φωσφορικής αφυδρογονάσης του ξενιστή (και του σχετικού αποθέματος γουανοσίνης), τη ρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης και την πρόκληση καταστροφικών για τον ιό μεταλλάξεων (Manns, M.P., et al., 2001).

Πολλά και σημαντικά μαθήματα σχετικά με την αντιική θεραπεία έχουν ληφθεί από την εμπειρία της χρήσης της IFN ως μονοθεραπεία και από τη συνδυασμένη θεραπεία IFN και ριμπαβιρίνης. Ακόμα και επί απουσίας βιοχημικών και ιολογικών ανταποκρίσεων, ιστολογική βελτίωση παρουσιάζεται στα 3/4 του συνόλου των θεραπευόμενων ασθενών. Σε αντιδιαστολή με

την περίπτωση της ηπατίτιδας B, στη χρόνια ηπατίτιδα C, οι ανταποκρίσεις στη θεραπεία δεν συνοδεύονται από παροδική άνοδο των τρανσαμινασών παρόμοια με της οξείας ηπατίτιδας. Αντιθέτως, σημειώνεται κατακόρυφη πτώση των τιμών των τρανσαμινασών κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Το 90% των ιολογικών ανταποκρίσεων επιτυγχάνεται μέσα στις πρώτες 12 εβδομάδες της θεραπείας. Μετά το διάστημα αυτό, οι ανταποκρίσεις είναι σπάνιες. Οι περισσότερες υποτροπές παρουσιάζονται μέσα στους πρώτους, 12 μήνες μετά τη θεραπεία. Οι παρατεταμένες ιολογικές ανταποκρίσεις έχουν μεγάλη διάρκεια. Έχει τεκμηριωθεί η ύπαρξη φυσιολογικών τιμών ALT, βελτιωμένης ιστολογικής εικόνας και απουσία του HCV RNA στον ορό και στο ήπαρ 5 έως 6 χρόνια μετά από επιτυχή θεραπεία. Οι υποτροπές 2 χρόνια μετά από παρατεταμένη ανταπόκριση είναι σπάνιες. Έτσι, οι παρατεταμένες ιολογικές ανταποκρίσεις στην αντιική θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C ισοδυναμούν με ίαση (Feld, J.J. and Hoofnagle, J.H., 2005).

Οι παράμετροι του ασθενούς που έχουν την τάση να σχετίζονται με παρατεταμένες ιολογικές ανταποκρίσεις στην IFN περιλαμβάνουν τα χαμηλά επίπεδα αναφοράς του HCV RNA (<2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml το οποίο είναι ισότιμο με 800.000 διεθνείς μονάδες/mL, που αποτελεί το σύγχρονο πρότυπο ποσοτικοποίησης), την ιστολογική εικόνα ήπιας ηπατίτιδας και ελάχιστης ίνωσης, την ύπαρξη ευνοϊκών γονότυπων (γονότυποι 2 και 3 και αντίθεση με τους γονότυπους 1 και 4), ηλικία μικρότερη των 40 ετών, την απουσία παχυσαρκίας και το θηλυκό γένος. Οι ασθενείς με κίρρωση μπορούν να ανταποκριθούν, όμως οι πιθανότητες είναι λίγες. Μελέτες της συνδυασμένης θεραπείας με IFN και ριμπαβιρίνη κατέδειξαν με πειστικές αποδείξεις ότι σε ασθενείς με γονότυπο 1, η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να είναι ένα πλήρες έτος, ενώ σε εκείνους με γονότυπους 2 και 3, μια 6μηνη θεραπεία είναι επαρκής. Τα ποσοστά ανταπόκρισης των Αμερικανών με αφρικανική καταγωγή είναι απογοητευτικά χαμηλά, για λόγους που δεν έχουν εξακριβωθεί. Τέλος, η πιθανότητα μιας παρατεταμένης ανταπόκρισης είναι μέγιστη όταν η προσκόλληση στο θεραπευτικό σχήμα είναι υψηλή, π.χ. όταν οι ασθενείς λαμβάνουν >80% δόσεων της IFN και της ριμπαβιρίνης και συνεχίζουν τη θεραπεία για διάστημα >80% της προβλεπόμενης διάρκειας της. Άλλες παράμετροι που αναφέρεται ότι σχετίζονται με αυξημένη απαντητικότητα περιλαμβάνουν τη βραχεία διάρκεια της λοίμωξης, τη μικρή ποικιλία HCV υποειδών, την ανοσοϊκανότητα και τα χαμηλά επίπεδα σιδήρου στο ήπαρ. Υψηλά επίπεδα HCV RNA, ιστολογική εικόνα πιο προχωρημένης ηπατικής νόσου και μεγάλη ποικιλία HCV υποειδών συνοδεύονται άμεσα από παρατεταμένη διάρκεια λοίμωξης, η οποία είναι ίσως η πιο σημαντική παράμετρος καθορισμού της ανταπόκρισης στην IFN. Αποτελεί ειρωνεία το γεγονός ότι οι

ασθενείς με νόσο που έχει ελάχιστες πιθανότητες να εξελιχθεί είναι αυτοί που έχουν την καλύτερη ανταπόκριση στην ιντερφερόνη και αντιστρόφως. Τέλος, μεταξύ των ασθενών με γονότυπο 1β, η ανταπόκριση στην IFN είναι αυξημένη σε εκείνους που έχουν μεταλλάξεις αντικατάστασης αμινοξέως από αμινοξύ στο γονίδιο της μη δομικής πρωτεΐνης 5A (Suppiah, V., et al., 2009).

Η σοβαρότερη παρενέργεια της ριμπαβιρίνης είναι η αιμόλυση. Μπορεί να αναμένεται μια μείωση της αιμοσφαιρίνης 2 έως 3 g ή του αιματοκρίτη από 5% έως 10%. Σε μια προβλεπόμενη μερίδα ασθενών λαμβάνει χώρα μια έκδηλη, έντονη αιμόλυση που έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση συμπτωματικής αναιμίας. Επομένως, είναι πολύ κρίσιμη η παρακολούθηση των αναλύσεων αίματος και η ριμπαβιρίνη θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με αναιμία ή αιμοσφαιρινοπάθειες και σε ασθενείς με νόσο των στεφανιαίων αγγείων ή με ΑΕΕ, στους οποίους η αναιμία μπορεί να επισπεύσει ένα ισχαιμικό επεισόδιο. Όταν παρουσιαστεί αναιμία με συμπτώματα είναι ενδεχόμενο να απαιτηθεί μείωση της δοσολογίας της ριμπαβιρίνης και προσθήκη ερυθροποιητίνης για να αυξηθεί ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Επιπρόσθετα, επειδή η ριμπαβιρίνη αποβάλλεται από τους νεφρούς, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Το φάρμακο είναι τερατογόνο, δεν επιτρέπεται η χορήγησή του κατά τη διάρκεια της κύησης και είναι υποχρεωτική η χορήγηση αποτελεσματικής αντισυλληπτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Kowdley, K.V., 2005), (Russo, M.W. and Fried, M.W., 2003).

Η ριμπαβιρίνη μπορεί επίσης να προκαλέσει ρινική συμφόρηση, βρογχόσπασμο, κνησμό και ουρική αρθρίτιδα. Η συνδυασμένη θεραπεία IFN με ριμπαβιρίνη είναι δυσκολότερα ανεκτή από τη μονοθεραπεία με IFN. Σε μια μεγάλη κλινική μελέτη της συνδυασμένης θεραπείας έναντι της μονοθεραπείας, μεταξύ των ασθενών που ανήκαν στην ομάδα που θα λάμβανε θεραπεία για 1 χρόνο, το 21% της ομάδας που θα λάμβανε συνδυασμένη θεραπεία (αλλά μόνο το 14% της ομάδας που θα λάμβανε μονοθεραπεία) διέκοψε τη θεραπεία, ενώ αντιστοίχως στο 2% και 9% απαιτήθηκε ελάττωση των δόσεων (Fried, M.W., 2002).

Μελέτες της κινητικής του ιού έχουν δείξει ότι, παρά τον μικρό χρόνο ζωής του ιικού σωματίου στον ορό, μόνο 2 έως 3 ώρες, τα επίπεδα του HCV διατηρούνται από τον υψηλό ιικό πολλαπλασιασμό των 10^{12} ιικών σωματίων της ηπατίτιδας C την ημέρα. Η IFN-α εμποδίζει την παραγωγή ιικών σωματίων ή την απελευθέρωση τους με μια αποτελεσματικότητα ανάλογη της αύξησης της δόσης. Επιπλέον, ο υπολογιζόμενος ρυθμός θανάτου των επιμολυνθέντων κυττάρων

κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι αντιστρόφως ανάλογος του ιικού φορτίου. Στους ασθενείς με πιο ταχύ ρυθμό θανάτου των μολυνθέντων ηπατοκυττάρων υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να επιτευχθούν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV-RNA στους 3 μήνες. Η επίτευξη αυτού του κριτηρίου αποτελεί προγνωστική ένδειξη μιας επακόλουθης παρατεταμένης ανταπόκρισης. Επομένως, για να επιτευχθεί κάθαρση του ιού από τον ορό και το ήπαρ, συνιστάται η έναρξη θεραπείας με υψηλές δόσεις. Στην πράξη, ωστόσο, η υψηλή δοσολογία εισαγωγικής θεραπείας δεν έχει επιτύχει υψηλότερα ποσοστά ανταποκρίσεων (Neumann, A.U., et al., 1998).

2.4.2 Θεραπεία Εκλογής Χρόνιας Ηπατίτιδας C

Για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C, η κλασική IFN έχει σήμερα αντικατασταθεί από την πεγκυλιωμένη IFN. Τέτοιες PEG IFN παρουσιάζουν χρόνους αποβολής σχεδόν επτά φορές μεγαλύτερους από αυτούς των κλασικών INF, π.χ. ένα σημαντικό μεγαλύτερο χρόνο ζωής και επιτυγχάνουν παρατεταμένες συγκεντρώσεις, επιτρέποντας έτσι τη χορήγηση μίας φοράς αντί για τρεις την εβδομάδα. Σε αντίθεση με τη συχνή εμφάνιση αιχμών συγκέντρωσης φαρμάκου (που συνοδεύονται από παρενέργειες), καθώς και κοιλιάδων (όπου το φάρμακο απουσιάζει) οι οποίες σχετίζονται με τη συχνή χορήγηση βραχείας δράσης ιντεφερονών, η χορήγηση των πεγκυλιωμένων ιντεφερονών έχει ως αποτέλεσμα πιο σταθερές και πιο παρατεταμένες συγκεντρώσεις φαρμάκου. Οι αρχικές μελέτες έδειξαν ότι η μονοθεραπεία με PEG IFN μία φορά την εβδομάδα είναι δύο φορές πιο αποτελεσματική από τη μονοθεραπεία με την κλασική IFNα, προσεγγίζει την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού IFN και ριμπαβιρίνης και είναι το ίδιο καλά ανεκτή όπως οι κλασικές IFN με θρομβοπενία και λευκοπενία που δεν αντιμετωπίζονται δυσκολότερα από αυτές που παρατηρούνται με τις κλασικές IFN. Η σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση, ωστόσο, είναι ο συνδυασμός PEG IFN με ριμπαβιρίνη (Feld, J.J. and Hoofnagle, J.H., 2005).

Δύο PEG IFN είναι διαθέσιμες προς χρήση, η PEG IFN-a2b και η PEG IFN-a2a. Στην κλινική δοκιμή για τη λήψη έγκρισης της συνδυασμένης αγωγής PEG IFN-a2b με ριμπαβιρίνη, το καλύτερο θεραπευτικό σχήμα ήταν η χορήγηση PEG IFN μία φορά την εβδομάδα σε δόση 1,5

mg/kg και 800 mg ριμπαβιρίνη ημερησίως, για 38 εβδομάδες. Μια μεταανάλυση υπέδειξε ότι μια δοσολογία της ριμπαβιρίνης με βάση το σωματικό βάρος θα ήταν πιο αποτελεσματική από αυτήν της σταθερής δόσης των 800 mg που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη. Στην πρώτη κλινική δοκιμή έγκρισης για τη χορήγηση PEG IFN-a2a με ριμπαβιρίνη, το καλύτερο θεραπευτικό σχήμα ήταν διάρκειας 48 εβδομάδων με 180 μg PEG IFN μια φορά την εβδομάδα με 1.000 mg (για ασθενείς με σωματικό βάρος <75 kg) έως 1.200mg (για ασθενείς με σωματικό βάρος >75 kg) ριμπαβιρίνης κάθε μέρα. Στις δύο αυτές μελέτες αναφέρθηκαν παρατεταμένες ανταποκρίσεις σε ποσοστό 54% και 56%, αντιστοίχως. Μια μελέτη που επακολούθησε για την πεγκυλιωμένη IPN-a2a με ριμπαβιρίνη κατέδειξε ότι για τους ασθενείς με γονότυπους 2 και 3 θεραπεία διάρκειας έξι μηνών και δόση ριμπαβιρίνης 800 mg ήταν επαρκής. Στις τρεις αυτές μελέτες τα ποσοστά παρατεταμένης ανταπόκρισης στους ασθενείς του βέλτιστου θεραπευτικού σχήματος ήταν τα εξής: γι' αυτούς με γονότυπο 1 από 42% έως 51%, ενώ για εκείνους με γονότυπους 2 και 3 από 76% έως 82%. Μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι, σε ασθενείς με γονότυπους 2 και 3, εάν το HCV RNA ήταν μη ανιχνεύσιμο στις 4 εβδομάδες («ταχεία ιολογική ανταπόκριση»), η ολική διάρκεια της θεραπείας που απαιτείτο ώστε να επιτευχθεί παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση είναι μόνο 12-10 εβδομάδες, γεγονός που ισχύει κυρίως για ασθενείς με γονότυπο 2 (και λιγότερο για αυτούς με γονότυπο 3). Αυτές οι κλινικές μελέτες της συντετμημένης αγωγής πραγματοποιήθηκαν με τις μέγιστες δόσεις ριμπαβιρίνης παρά με την ισχύουσα πρότυπη χαμηλή δόση των 800 mg αναμένονται μελέτες συντετμημένης αγωγής με αγωγή μειωμένης δόσης ριμπαβιρίνης σε ασθενείς με γονότυπο 2 και 3. Ανάμεσα στους γονότυπους 2 και 3, ο γονότυπος 3 είναι σχετικά πιο ατίθασος και κάποιοι ειδικοί προτείνουν παράταση της αγωγής στο σύνολο των 48 εβδομάδων σε ασθενείς με γονότυπο 3, ιδιαίτερα αν παρουσιάζουν προχωρημένη ηπατική ίνωση ή κίρρωση ή/και υψηλά επίπεδα HCV RNA (Scagnolari, C. and Antonelli, G., 2013).

Στις κλινικές δοκιμές έγκρισης του συνδυασμού PEG IFN με ριμπαβιρίνη και οι δύο συνδυασμοί θεραπευτικών σχημάτων PEG IFN η συγκρίθηκαν με τον συνδυασμό της κλασικής IFN-a2b με ριμπαβιρίνη. Οι παρενέργειες των θεραπευτικών σχημάτων με πεγκυλιωμένη IFN-a2b σε σύγκριση με αυτές του συνδυασμένου θεραπευτικού σχήματος με την κλασική IFN. Ωστόσο, όταν έγινε σύγκριση του συνδυασμένου θεραπευτικού σχήματος με PEG IFN-a2a με αυτό που περιελάμβανε την κλασική IFN-a2b, τα συμπτώματα της γριππώδους συνδρομής και η κατάθλιψη ήταν λιγότερο συχνά στην ομάδα της PEG IFN. Παρ' όλο που δεν έγινε άμεση σύγκριση των συνδυασμένων θεραπευτικών σχημάτων με PEG IFN και παρ' όλο που η τεκμηρίωση των

παρενεργειών διέφερε στις μελέτες των δύο φαρμάκων, όταν αυτά ελέγχθηκαν σε σχέση με τον συνδυασμό κλασικής INF-a2b με ριμπαβιρίνη, φάνηκε ότι ο συνδυασμός της PEG IFN-a2a με ριμπαβιρίνη είναι καλύτερα ανεκτός. Υπό την προϋπόθεση ότι δεν αντενδείκνυται η χορήγηση της ριμπαβιρίνης, ο συνδυασμός PEG IFN-ριμπαβιρίνης συνιστάται να διαρκεί 24 εβδομάδες για τους γονότυπους 2 και 3 και 48 εβδομάδες για τον γονότυπο 1. Ο ποσοτικός προσδιορισμός των επιπέδων του HCV RNA στις 12 εβδομάδες βοηθά στην καθοδήγηση της θεραπείας. Εάν σε αυτό το χρονικό διάστημα δεν έχει επιτευχθεί μια πτώση του HCV RNA κατά 2 δεκαδικούς λογαρίθμους, οι πιθανότητες για παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση είναι αμελητέες. Εάν στις 12 εβδομάδες το HCV RNA έχει μειωθεί κατά 2-log10 (πρώιμη ιολογική ανταπόκριση), οι πιθανότητες για παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση φτάνουν περίπου τα 2/3 εάν στις 12 εβδομάδες το HCV RNA είναι μη ανιχνεύσιμο, οι πιθανότητες για παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση φτάνουν το 80%. Όταν στόχος της θεραπείας είναι η ιολογική ανταπόκριση, η ανεπάρκεια να επιτευχθεί μέσα σε 12 εβδομάδες μια πτώση του HCV RNA κατά 2 δεκαδικούς λογαρίθμους μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης διακοπής της θεραπείας, ιδιαίτερα στους ασθενείς που δεν ανέχονται καλά τα φάρμακα. Παρ' όλ' αυτά, είναι πιθανόν σε μερικούς ασθενείς να επιτευχθεί ιστολογική βελτίωση χωρίς να υπάρξει ιολογική ανταπόκριση. Έτσι, ορισμένοι κλινικοί ιατροί επιλέγουν να συνεχίζουν τη θεραπεία ακόμα και επί απουσίας πτώσεως κατά δύο δεκαδικούς λογαρίθμους του HCV RNA στις 12 εβδομάδες. Υπό εξέλιξη βρίσκονται μελέτες για να προσδιορισθεί εάν η συνέχιση της θεραπείας με PEG IFN μπορεί να επιβραδύνει την ιστολογική και την κλινική πρόοδο της ηπατίτιδας C επί απουσίας ιολογικής ανταπόκρισης (Craxi, A., et al., 2011).

Μελέτες έχουν αναδείξει ότι η συχνότητα της εμφάνισης παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης στον συνδυασμό PEG IFN/ριμπαβιρίνης μπορεί να αυξηθεί είτε μέσω της αύξησης της δοσολογίας της ριμπαβιρίνης (εάν αυτή η αύξηση είναι ανεκτή ή αν συμπληρώνεται με ερυθροποιητίνη) είτε με τη προσαρμογή της θεραπείας βάση της ιικής ανταπόκρισης ώστε να παραταθεί η διάρκεια της ιικής κάθαρσης πριν από τη διακοπή της αγωγής π.χ. παρατείνοντας την αγωγή από 48 σε 72 εβδομάδες σε ασθενείς με γονότυπο 1 και βραδεία ιολογική ανταπόκριση, όπως σε ασθενείς στους οποίους το HCV RNA δεν μειώθηκε γρήγορα σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα μέσα στις 4 εβδομάδες (απουσία «ταχείας ιολογικής ανταπόκρισης»). Αναμένονται μελέτες επιβεβαίωσης. Η προσαρμογή της αγωγής βάση της κινητικής της μείωσης του HCV RNA έχει επίσης εφαρμοστεί στη μείωση της διάρκειας της αγωγής σε ασθενείς με γονότυπο 1. Τα

αποτελέσματα διάφορων κλινικών μελετών σε ασθενείς με γονότυπο 1 και ταχεία ιολογική ανταπόκριση στο διάστημα 4 εβδομάδων, αλλά μόνο στην ομάδα με χαμηλά επίπεδα αναφορά HCV RNA, έδειξαν ότι στις 24 εβδομάδες αγωγής με PEG IFN και τη βασική δόση ριμπαβιρίνης τα αποτελέσματα παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης ήταν συγκρίσιμα με αυτά που επιτεύχθηκαν με 48 εβδομάδες θεραπείας. Βέβαια, παρ' όλο που κάποιες ρυθμιστικές υπηρεσίες στην Ευρώπη έχουν υιοθετήσει αυτή την θεραπευτική προσέγγιση, χρειάζονται επιπλέον επιβεβαιωτικές μελέτες ώστε να υιοθετηθεί καθολικά αυτή η θεραπευτική προσέγγιση (Craxi, A. and European Association for Study of Liver, 2014).

2.4.3 Ενδείξεις της Αντικής Θεραπείας Ηπατίτιδας C

Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, ανιχνεύσιμο HCV RNA και νόσο τουλάχιστον μετρίου βαθμού και σταδίου (πυλαία ή γεφυροποιό ίνωση) είναι υποψήφιοι για αντική θεραπεία με PEG IFN και ριμπαβιρίνη. Οι περισσότεροι ειδικοί προτείνουν 800 mg ριμπαβιρίνης για ασθενείς με γονότυπο 2 και 3 και, ανάλογα με το βάρος 1.000-1.200 mg για ασθενείς με γονότυπο 1 (και 4) και για τους δύο τύπους PEG IFN, εκτός εάν η ριμπαβιρίνη αντενδείκνυται. Μολονότι οι ασθενείς με επίμονα φυσιολογικά επίπεδα ALT τείνουν να μην παρουσιάζουν ιστολογική πρόοδο, φαίνεται να ανταποκρίνονται το ίδιο καλά στην αντική αγωγή όσο και οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ALT-συνεπώς, αυτοί οι ασθενείς είναι επίσης υποψήφιοι για αντική θεραπεία, παρ' όλο που ο τακτικός έλεγχος αυτών των ασθενών χωρίς αγωγή αποτελεί μία εναλλακτική επιλογή. Τα πρώτα αποτελέσματα αναδρομικών αναλύσεων δείχνουν ότι η θεραπεία με ιντερφερόνη βελτιώνει την επιβίωση γενικώς και την άνευ επιπλοκών επιβίωση και επιβραδύνει την πρόοδο της ίνωσης (Dragomiretskaya, N., et al., 2015).

Πριν από την έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνει προσδιορισμός του γονότυπου του HCV. Αυτός θα υποδείξει τη διάρκεια της θεραπείας, η οποία για τους ασθενείς με γονότυπο 1 διαρκεί 1 έτος (48 εβδομάδες) και ό μήνες για τους ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3 και πιθανώς μόνο 12-10 εβδομάδες στους ασθενείς με γονότυπο 2 στους οποίους το HCV RNA ήταν μη ανιχνεύσιμο στις 4 εβδομάδες. Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, η απουσία επώασης του HCV RNA στις 12 εβδομάδες κατά δύο δεκαδικούς λογαρίθμους (μια πρώιμη ιολογική ανταπόκριση) κλίνει

σημαντικά εναντίον της πιθανότητας για παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση, ακόμα και εάν συνεχιστεί για το υπόλοιπο χρονικό διάστημα ολόκληρου του προβλεπόμενου έτους. Επομένως, η μέτρηση των επιπέδων του HCV RNA πριν από την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής και στις 12 εβδομάδες αυτής συνιστάται ως συνήθης τακτική, ιδιαίτερα για τους ασθενείς με γονότυπο 1. Η ομόφωνη άποψη είναι ότι θα πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία, εάν δεν επιτευχθεί μια πρώιμη ιολογική ανταπόκριση. Ωστόσο, ιστολογική βελτίωση μπορεί να συμβεί και επί απουσίας μιας ιολογικής ανταπόκρισης. Επιπρόσθετα, εάν οι τρέχουσες μελέτες δείξουν ότι η συνέχιση της αγωγής μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της χρόνιας ηπατίτιδας C, οι ασθενείς που δεν παρουσιάζουν πρώιμη ιολογική ανταπόκριση μπορούν να αναγνωρισθούν ως υποψήφιοι για τη συνέχιση της θεραπείας (Pawlotsky, J.M., et al., 2015).

Μολονότι τα ποσοστά ανταπόκρισης είναι χαμηλότερα όταν συντρέχουν ορισμένοι παράγοντες, η επιλογή των προς θεραπεία ασθενών δεν πρέπει να βασίζεται στα συμπτώματα, στον γονότυπο, στα επίπεδα των HCV RNA στον τρόπο απόκτησης της ηπατίτιδας C ή στην προχωρημένη ίνωση του ήπατος. Οι ασθενείς με κίρρωση μπορούν να ανταποκριθούν και δεν θα πρέπει να αποκλείονται ως υποψήφιοι για θεραπεία (Foster, G.R., et al., 2016).

Οι ασθενείς που έχουν υποτροπιάσει μετά από αγωγή μόνο με ιντερφερόνη είναι υποψήφιοι για μικτή θεραπεία με PEG IFN και ριμπαβιρίνη, (αναγκαία η χρήση πιο αποτελεσματικού θεραπευτικού σχήματος). Για τους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν σε σχήμα μονοθεραπείας με IFN, η επανάληψη της θεραπείας με IFN ή με συνδυασμό IFN-ριμπαβιρίνης είναι απίθανο να επιτύχει παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση. Ωστόσο, αξίζει τον κόπο να δοκιμαστεί η χορήγηση του συνδυασμού PEG IFN-ριμπαβιρίνης. Σε αυτήν την περίπτωση μπορεί να επιτευχθούν ποσοστά ιολογικών ανταποκρίσεων έως 40% στο τέλος της θεραπείας, όμως η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση ως έκβαση απαντάται σε λιγότερο από το 20% των ασθενών. Παρατεταμένες ιολογικές ανταποκρίσεις στην επαναχορήγηση θεραπείας στους μην ανταποκριθέντες ασθενείς είναι συχνότερες στους ασθενείς με γονότυπους 2 και 3, σε αυτούς που τα επίπεδα προ θεραπείας του HCV RNA είναι χαμηλά και στους μη κίρρωτικούς. Είναι λιγότερο συχνά στους Αμερικανούς με αφρικανική καταγωγή, σε αυτούς που δεν επιτεύχθηκε σημαντική μείωση του HCV RNA κατά τη διάρκεια του προηγούμενου θεραπευτικού σχήματος και σ' αυτούς που απαιτήθηκε μείωση της δοσολογίας της ριμπαβιρίνης. Στις πιθανές προσεγγίσεις για τη βελτίωση της ανταπόκρισης στην αγωγή με PEG IFN/ριμπαβιρίνη σε ασθενείς που δεν

ανταποκρίνονταν πρότερα, περιλαμβάνονται η παράταση της διάρκειας της θεραπείας, η αύξηση των δόσεων είτε της PEG IFN είτε της ριμπαβιρίνης είτε και των δύο και η αλλαγή σε διαφορετικό σκεύασμα IFN. Ωστόσο καμία από αυτές τις προσεγγίσεις δεν έχει αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα (Manns, M.P., et al., 2001).

Πρώιμη θεραπεία ενδείκνυται σε ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα C. Σε ασθενείς με βιοχημικά και ιστολογικά ήπια ηπατίτιδα C, ο ρυθμός εξέλιξης είναι βραδύς και ο τακτικός έλεγχος χωρίς την έναρξη αγωγής αποτελεί μια επιλογή, ωστόσο αυτοί οι ασθενείς ανταποκρίνονται το ίδιο καλά με αυτούς που έχουν αυξημένη ALT και ιστολογικά πιο σοβαρή ηπατίτιδα στο συνδυασμό PEG IFN-ριμπαβιρίνης. Επομένως, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας αυτών των ασθενών και η λήψη της απόφασης θα πρέπει να βασίζεται σε παράγοντες, όπως το κίνητρο του ασθενούς, ο γονότυπος, το στάδιο της ίνωσης, η ηλικία και η ύπαρξη άλλων νοσημάτων. Συνιστάται να διενεργείται βιοψία ήπατος προ της έναρξης της αγωγής για την αξιολόγηση του ιστολογικού βαθμού και του σταδίου της ηπατίτιδας, αυτά τα στοιχεία παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για την εξέλιξη της ηπατίτιδας C στο παρελθόν και έχουν προγνωστική αξία για τη μελλοντική εξέλιξη. Καθώς η θεραπεία έχει βελτιωθεί για ασθενείς με ευρύ φάσμα ιστολογικής βαρύτητας και οι μη επεμβατικοί εργαστηριακοί δείκτες ίνωσης γίνονται πιο δημοφιλείς, κάποιιοι ειδικοί έχουν υποβιβάσει την αξία της βιοψίας προ της έναρξης της αγωγής. Από την άλλη πλευρά όμως οι δείκτες ορού της ίνωσης δεν θεωρούνται αρκετά ακριβείς και τα ιστολογικά ευρήματα παρέχουν πολύ σημαντικές προγνωστικές πληροφορίες στον ιατρό και τον ασθενή. Συνεπώς η ηπατική βιοψία προ της έναρξης της αγωγής συστήνεται ακόμη στις περισσότερες περιπτώσεις (Strader, D.B., et al., 2004).

Οι ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση μπορούν αν ανταποκριθούν στη θεραπεία, αν και η πιθανότητα για παρατεταμένη ανταπόκριση είναι μικρότερη από τους μη κίρρωτικούς. Κατά πόσο βελτιώνεται η επιβίωση μετά από επιτυχή αντική θεραπεία στους κίρρωτικούς είναι υπό αμφισβήτηση. Παρομοίως, μολονότι αρκετές αναδρομικές μελέτες έχουν υποστηρίξει ότι η αντική θεραπεία στους κίρρωτικούς με χρόνια ηπατίτιδα C ελαττώνει τη συχνότητα εμφάνισης του ΗΚΚ, στους υπό θεραπεία κίρρωτικούς πιθανόν να είναι η λιγότερο προχωρημένη νόσος και όχι η θεραπεία αυτή καθ' εαυτή που ευθύνεται για την ελαττωμένη συχνότητα ΗΚΚ που παρατηρείται στην υπό θεραπεία ομάδα των κίρρωτικών ασθενών. Για τη διευκρίνιση αυτού του ζητήματος είναι υπό εξέλιξη προοπτικές μελέτες. Οι ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση δεν

είναι υποψήφιοι για αντική θεραπεία που βασίζεται στην IFN, αλλά θα πρέπει να παραπέμπονται για μεταμόσχευση ήπατος. Κάποια κέντρα ηπατικής μεταμόσχευσης έχουν εκτιμήσει τη χορήγηση σταδιακά κλιμακούμενης, χαμηλής δόσης αντικής θεραπείας σε μια προσπάθεια να εξαλειφθεί η ιαμία της ηπατίτιδας C πριν από τη μεταμόσχευση, ωστόσο τα στοιχεία που υποστηρίζουν αυτήν την προσέγγιση είναι περιορισμένα. Μετά τη μεταμόσχευση ήπατος, η υποτροπή της ηπατίτιδας C είναι ο κανόνας και το βήμα προόδου της νόσου είναι πιο ταχύ απ' ό,τι στους ανοσοεπαρκείς ασθενείς. Η σύγχρονη θεραπευτική αγωγή με συνδυασμό PEG IFN και ριμπαβιρίνης στην πλειοψηφία των ασθενών είναι μη ικανοποιητική, όμως οι προσπάθειες για ελαχιστοποίηση της ανοσοκατστολής είναι επωφελείς. Οι αγγειοδικές βλάβες του δέρματος και των νεφρών που παρατηρούνται στην HCV που σχετίζεται με -ιδιοπαθή μεικτή κρυοσφαιριναιμία μπορούν να ανταποκριθούν στην αντική αγωγή, αλλά παρατεταμένες ανταποκρίσεις είναι σπάνιες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Επομένως, σε αυτήν την ομάδα ασθενών συνιστάται παρατεταμένη και ίσως επ' αόριστον θεραπεία. Από ανέκδοτες αναφορές προκύπτει ότι η αντική θεραπεία μπορεί να αποβεί αποτελεσματική στην όψιμη δερματική πορφυρία ή τον ομαλό λειχήνα που συσχετίζονται με την ηπατίτιδα C (Cheung, M.C., et al., 2016).

2.4.4 Ενδείξεις της Αντικής Θεραπείας σε ασθενείς με HIV/HCV συλλοίμωξη

Σε ασθενείς με συλλοίμωξη HIV η ηπατίτιδα C είναι πιο προοδευτική απ' ό,τι σε ασθενείς που έχουν μόνο λοίμωξη από HCV. Παρ' όλο που οι ασθενείς με συλλοίμωξη HIV/HCV ανταποκρίνονται στην αντική αγωγή για την ηπατίτιδα C, δεν ανταποκρίνονται το ίδιο καλά όσο, όταν υπάρχει μόνο λοίμωξη από HCV. Τέσσερις μεγάλες εθνικές και διεθνής μελέτες αντικής θεραπείας σε ασθενείς με HIV/HCV συλλοίμωξη έδειξαν ότι η PEG IFN (και η a2a και η a2b) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (ημερήσιες δόσεις που κυμαίνονται από 600-800 mg έως βάσει βάρους 1.000-1.200 mg) είναι ανώτερη από τα σχήματα κλασικής IFN, ωστόσο, τα ποσοστά παρατεταμένης ανταπόκρισης ήταν χαμηλότερα από αυτά σε ασθενείς με μόνο HCV λοίμωξη και κυμαίνονταν από 14% έως 38% σε ασθενείς με γονότυπο 1 και 4, και από 44% έως 73% σε ασθενείς με γονότυπους 2 και 3. Στις τρεις μεγαλύτερες μελέτες όλοι οι ασθενείς, και αυτοί με

γονότυπο 2 και 3, έλαβαν αγωγή για 48 εβδομάδες' επιπλέον η ανοχή της αγωγής ήταν χαμηλότερη απ' ό,τι στους ασθενείς που είχαν λοίμωξη μόνο από HCV -η αγωγή διεκόπη λόγω παρενεργειών στο 12-39% των ασθενών σε αυτές τις μελέτες. Βάσει αυτών των μελετών, ανεξάρτητα από τον γονότυπο, συνίσταται η αγωγή με PEG IFN α2α φορά εβδομαδιαίως σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη με ημερήσια δόση τουλάχιστον 600-800 mg, η αν ανέχεται καλά μέχρι τη μέγιστη ημερήσια δόση, για σύνολο 48 εβδομάδων. Μια εναλλακτική προσέγγιση για τη δοσολογία της ριμπαβιρίνης εκδόθηκε από το European Consensus Conference και συνιστά την ανάλογα με το βάρος δόση των 1.000-1.200 mg για γονότυπους 1 και 4, αλλά μόνο 800 mg για τους γονότυπους 2 και 3 σε ασθενείς με συλλοίμωξη HIV/HCV. Επειδή η ριμπαβιρίνη ενισχύει την τοξικότητα της διδανοσίνης, οι δύο ουσίες δεν θα πρέπει να συγχωρηθούν (Torriani, F.J., et al., 2004).

2.4.5 Ενδείξεις της Αντικής Θεραπείας σε ασθενείς Χρήστες Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών

Οι άνθρωποι με ιστορικό λήψης ναρκωτικών ουσιών ενδοφλεβίως μπορούν να θεραπευτούν επιτυχώς για τη χρόνια ηπατίτιδα C κατά προτίμηση σε συνδυασμό με θεραπευτικά προγράμματα απεξάρτησης από τα ναρκωτικά. Λόγω του γεγονότος ότι η ριμπαβιρίνη απεκκρίνεται μέσω των νεφρών, οι ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, καθώς και αυτοί που είναι υπό αιμοκάθαρση (η ριμπαβιρίνη δεν απομακρύνεται κατά την αιμοκάθαρση), δεν πρέπει να είναι υποψήφιοι για θεραπεία με ριμπαβιρίνη. Ελάχιστες αναφορές προτείνουν ότι σε αυτούς ασθενείς μπορούν να χρησιμοποιηθούν χαμηλές δόσεις ριμπαβιρίνης, αλλά η συχνότητα εμφάνισης αναιμίας είναι πολύ υψηλή και δεν υπάρχουν στοιχεία που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα της αγωγής. Επιπλέον οι κατασκευαστές της PEG IFN α2α προτείνουν μείωση της δόσης από τα 180 στα 135 mg σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Σε αυτούς τους πληθυσμούς δεν έχει τεκμηριωθεί ούτε το ιδανικό δοσολογικό σχήμα ούτε η αποτελεσματικότητα αυτής της αγωγής (Grebely, J., et al., 2015).

Πίνακας 2. Ποσοστά ανταπόκρισης ασθενών της μελέτης στη Θεραπεία της Ηπατίτιδας C

Variable	Interferon Alfa-2a plus Ribavirin (N=285)	Peginterferon Alfa-2a plus Placebo (N=286)	Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin (N=288)
<i>number of patients (percent)</i>			
Specific serious adverse events††			
Lower respiratory tract infection	5 (2)	7 (2)	2 (1)
Anemia	3 (1)	6 (2)	6 (2)
Thrombocytopenia	0	4 (1)	1 (<1)
Drug abuse	3 (1)	1 (<1)	4 (1)
Lactic acidosis	0	4 (1)	1 (<1)
Hepatic failure	2 (1)	3 (1)	1 (<1)
Gastroenteritis	0	3 (1)	2 (1)
Bacterial infection	1 (<1)	1 (<1)	3 (1)
Pyrexia	1 (<1)	3 (1)	0
Deep-vein thrombosis	0	0	3 (1)
Lower-limb fracture	1 (<1)	3 (1)	0
Nausea or vomiting	3 (1)	0	0
Hepatic decompensation‡‡	4 (1)	5 (2)	5 (2)
Pancreatitis, symptomatic hyperlactatemia, or lactic acidosis			
Pancreatitis	1 (<1)	4 (1)	2 (1)
Symptomatic hyperlactatemia	2 (1)	0	4 (1)
Lactic acidosis	1 (<1)	4 (1)	2 (1)
AIDS-defining event§§	3 (1)	3 (1)	4 (1)
<i>mean ± SD (no. of patients)</i>			

Πηγή: Fried, M.W., et al., 2002. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΚΑΙ C ΚΑΙ ΟΜΑΔΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ: ΧΕΝ, ΜΕΤΑΝΑΣΤΕΣ, ΟΜΟΦΥΛΟΦΙΛΟΙ ΑΝΤΡΕΣ

3.1 Επιδημιολογία, παγκόσμια χαρακτηριστικά και τρόποι μετάδοσης

Ηπατίτιδας Β

Πριν διαδοθούν οι ορολογικές δοκιμασίες για τους ιούς της ηπατίτιδας, όλες οι περιπτώσεις ιογενούς ηπατίτιδας ονομάζονταν «λοιμώδεις» ή «εξ ομολόγου ορού». Εντούτοις, οι τρόποι μετάδοσης αλληλεπικαλύπτονται, ώστε να μην μπορεί να γίνει σαφής διάκριση μεταξύ των διαφόρων τύπων ιογενούς ηπατίτιδας, βασισμένη αποκλειστικά στα κλινικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά. Η πλέον ακριβής μέθοδος διάκρισης των διαφόρων τύπων ιογενούς ηπατίτιδας επιτυγχάνεται με ειδικές ορολογικές εξετάσεις.

Από μακρού ήταν γνωστό ότι η κύρια οδός μετάδοσης της ηπατίτιδας Β είναι η διαδερμική, αλλά ο παρωχημένους προσδιορισμός «ηπατίτιδα εξ ομολόγου ορού», είναι ένας ανακριβής χαρακτηρισμός του γνωστού σήμερα επιδημιολογικού φάσματος της λοίμωξης από HBV. Όπως θα εξετασθεί στη συνέχεια, το μεγαλύτερο μέρος των ηπατιτίδων που μεταδίδονται με μετάγγιση αίματος δεν οφείλεται στον HBV, επιπλέον, στο ήμισυ περίπου, των ασθενών με οξεία ηπατίτιδα τύπου Β δεν υπάρχει ιστορικό αναγνωρίσιμης διαδερμικής έκθεσης. Σήμερα είναι γνωστό ότι πολλές περιπτώσεις ηπατίτιδας Β οφείλονται σε λιγότερο εμφανείς τρόπους μη διαδερμικής ή συγκαλυμμένης διαδερμικής μετάδοσης. Το HBsAg έχει ανιχνευθεί σχεδόν σε όλα τα σωματικά υγρά των μολυσμένων ατόμων, και τουλάχιστον μερικά από αυτά -κυρίως ο σίελος και το σπέρμα- είναι μολυσματικά, αν και λιγότερο από τον ορό, όταν χορηγούνται διαδερμικώς ή μη διαδερμικώς σε πειραματόζωα. Μεταξύ των μη διαδερμικών τρόπων μετάδοσης του HBV η πρόσληψη από το στόμα έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί δυνητική οδό έκθεσης, αλλά με χαμηλή αποτελεσματικότητα.

Αντιθέτως, οι δύο μη διαδερμικές οδοί που θεωρείται ότι έχουν τη μεγαλύτερη επίπτωση είναι η στενή επαφή (ιδίως η σεξουαλική) και η περιγεννητική μετάδοση (Custer, B., et al., 2004).

Στην κάτωθεν Σαχάρα της Αφρικής, η στενή επαφή μεταξύ των νηπίων θεωρείται ο κύριος παράγων διατήρησης της υψηλής συχνότητας της ηπατίτιδας Β στον πληθυσμό. Η περιγεννητική μετάδοση συμβαίνει κυρίως σε βρέφη μητέρων φορέων του HBsAg ή μητέρων με οξεία ηπατίτιδα 6 κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης ή λίγο μετά τον τοκετό. Η περιγεννητική μετάδοση είναι σπάνια στη Βόρεια Αμερική και στη Δυτική Ευρώπη, αλλά εμφανίζεται συχνότατα και αποτελεί τον κυριότερο τρόπο διαιώνιση του HBV στην Άπω Ανατολή και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Μολονότι ο ακριβής τρόπος περιγεννητικής μετάδοσης είναι άγνωστος και παρ' ότι το 10% περίπου των λοιμώξεων αποκτώνται ενδομητρίως, τα επιδημιολογικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι περισσότερες λοιμώξεις συμβαίνουν κατά τη διάρκεια του τοκετού και δεν έχουν σχέση με τη γαλουχία. Η πιθανότητα περιγεννητικής μετάδοσης του HBV συμβαδίζει με την ύπαρξη HBeAg. Το 90% των μητέρων με HBeAg, αλλά μόλις το 10-15% αυτών με anti-HBe, μεταδίδει τη λοίμωξη HBV στα τέκνα. Στις περισσότερες περιπτώσεις η οξεία λοίμωξη στο νεογνό είναι κλινικώς ασυμπτωματική, αλλά το παιδί είναι πολύ πιθανόν να καταστεί φορέας του HBsAg (Burnett, R.J., et al., 2005).

Οι περισσότεροι από 350 εκατομμύρια φορείς HBsAg παγκοσμίως αποτελούν την κύρια δεξαμενή ηπατίτιδας Β στους ανθρώπους. Η παρουσία HBsAg στον ορό είναι σπάνια (0,1 έως 0,5%) στους φυσιολογικούς πληθυσμούς των Η.Π.Α. και της Δυτικής Ευρώπης. Εντούτοις, έχει βρεθεί επιπολασμός που φθάνει το 5-20% στην Άπω Ανατολή και σε μερικές τροπικές χώρες. Σε άτομα με σύνδρομο Down, λεπρωματώδης λέπρα, λευχαιμία, νόσο Hodgkin, οξώδη πολυαρτηρίτιδα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο υπό αιμοκάθαρση και σε χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών (Hasan, I., 2005; Custer, B., et al., 2004).

Άλλες ομάδες με υψηλά ποσοστά λοίμωξης με HBV περιλαμβάνουν τους συζύγους ατόμων με οξεία λοίμωξη, άτομα με συχνή εναλλαγή ερωτικών συντρόφων (ιδίως ομοφυλόφιλους άνδρες), υγειονομικό προσωπικό που εκτίθεται σε αίμα, άτομα που χρειάζονται επανειλημμένες μεταγγίσσεις κυρίως με συντηρημένα και συμπυκνωμένα προϊόντα αίματος (π.χ. αιμορροφιλικούς), ενοίκους και προσωπικό ιδρυμάτων εγκλεισμού διανοητικώς καθυστερημένων ατόμων και κρατουμένων και, σε μικρότερο βαθμό, μέλη οικογενειών ασθενών με χρόνια λοίμωξη. Στους εθελοντές αιμοδότες, ο επιπολασμός του anti-HBsAg, ένδειξη προηγούμενης λοίμωξης από HBV,

κυμαίνεται από 5% έως 10%, αλλά είναι υψηλότερος στα χαμηλότερα κοινωνικοοικονομικά στρώματα, στις μεγαλύτερες ηλικίες και σε άτομα που εκτίθενται σε προϊόντα αίματος, συμπεριλαμβανομένων αυτών που αναφέρθηκαν ανωτέρω. Λόγω του υψηλής ευαισθησίας ιικού ελέγχου που πραγματοποιείται στο αίμα των δοτών, ο κίνδυνος μόλυνσης από HBV από μετάγγιση αίματος είναι 1 στις 230.000 (Margolis, H.S., et al., 1991).

Ο επιπολασμός της λοίμωξης, οι τρόποι μετάδοσης και η ανθρώπινη συμπεριφορά συμβάλλουν στη δημιουργία διαφορετικών γεωγραφικώς επιδημιολογικών εικόνων λοίμωξης από HBV. Στην Άπω Ανατολή και στην Αφρική, η ηπατίτιδα B, νόσος των νεογνών και των μικρών παιδιών, διαιωνίζεται μέσω ενός κύκλου μητρικής-νεογνικής διασποράς. Στη Βόρεια Αμερική και στη Δυτική Ευρώπη, η ηπατίτιδα B είναι κυρίως νόσος των εφήβων και των νεαρών ενηλίκων, ηλικίες στις οποίες συνήθως λαμβάνει χώρα τόσο η στενή σεξουαλική επαφή όσο και η ψυχαγωγική και η επαγγελματική διαδερμική έκθεση. Η εισαγωγή του εμβολίου της ηπατίτιδας B στις αρχές της δεκαετίας του 1980 και η υιοθέτηση μιας παγκόσμιας πολιτικής εμβολιασμού των παιδιών σε πολλές χώρες, είχε ως αποτέλεσμα τη δραματική, σχεδόν 90% μείωση στην συχνότητα εμφάνισης νέων περιστατικών λοιμώξεων από HBV καθώς και στα ολέθρια επακόλουθα της χρόνιας λοίμωξης (Lavanchy, D., 2004).

3.2 Επιδημιολογία, παγκόσμια χαρακτηριστικά και τρόποι μετάδοσης Ηπατίτιδας C

Η καθιέρωση του ελέγχου των αιμοδοτών για HBsAg και η κατάργηση των εμπορικών πηγών αίματος στις αρχές της δεκαετίας του 1970 μείωσαν τη συχνότητα, αλλά δεν εξάλειψαν τη συνδεόμενη με μεταγγίσεις ηπατίτιδα. Κατά τη δεκαετία του 1970, η πιθανότητα προσβολής από ηπατίτιδα μετά από μετάγγιση εθελοντικώς προσφερθέντος και ελεγχθέντος για HBsAg αίματος ήταν περίπου 10% ανά ασθενή (έως 0,9% ανά μεταγγιζόμενη μονάδα), το 90% έως 95% χαρακτηριζόταν, μετά τον ορολογικό αποκλεισμό των ηπατιτίδων A και B, ως ηπατίτιδα «μη A, μη B». Για τους ασθενείς που χρειάζονταν μεταγγίσεις συντηρημένων προϊόντων, όπως τα

συμπυκνώματα των παραγόντων της πήξης, ο κίνδυνος ήταν ακόμη υψηλότερος, έως 20-30% (Stevens, C.E., et al., 1990).

Κατά τη δεκαετία του 1980, ο εκούσιος αυτοαποκλεισμός των αιμοδοτών με παράγοντες κινδύνου για AIDS και κατόπιν η διάδοση του ελέγχου των αιμοδοτών για anti-HIV μείωσαν περαιτέρω την πιθανότητα ηπατίτιδας σχετιζόμενης με μετάγγιση κάτω από το 5%. Προς το τέλος της δεκαετίας του 1980 και στην αρχή της δεκαετίας του 1990, η εισαγωγή αφενός των «υποκατάστατων» δοκιμασιών ελέγχου για την ηπατίτιδα μη A, μη B (μετρήσεις της τρανσαμινάσης της αλανίνης (ALT) και του anti-HBe, αμφότερες των οποίων έχει δείχθει ότι ανιχνεύουν αιμοδότες με υψηλότερη πιθανότητα μετάδοσης ηπατίτιδας μη A μη B στους δέκτες) και ακολούθως, μετά την ανακάλυψη του HCV, οι ανοσολογικές δοκιμασίες πρώτης γενιάς για το anti-HCV μείωσαν ακόμη περισσότερο τη συχνότητα της σχετιζόμενης με μετάγγιση ηπατίτιδας. Μία προοπτική ανάλυση της συνδεόμενης με μεταγγίσεις ηπατίτιδας, διεξαχθείσα μεταξύ 1986 και 1990, έδειξε ότι η επίπτωση της εν λόγω ηπατίτιδας σε ένα αστικό πανεπιστημιακό νοσοκομείο έπεσε από ένα βασικό επίπεδο 3,8% ανά ασθενή (0,45% ανά μεταγγιζόμενη μονάδα) στο 1,5% ανά ασθενή (0,19% ανά μονάδα), μετά την εισαγωγή των «υποκατάστατων» δοκιμασιών ελέγχου και στο 0,6% ανά ασθενή (0,03% ανά μονάδα) μετά την εισαγωγή των δοκιμασιών πρώτης γενιάς για το anti-HCV. Η εισαγωγή των δοκιμασιών anti-HCV δεύτερης γενιάς μείωσε τη συχνότητα της σχετιζόμενης με μετάγγιση ηπατίτιδας C σε σχεδόν ανεπαίσθητα επίπεδα, 1 στις 100.000, αυτά τα οφέλη ενισχύθηκαν επιπλέον από την εφαρμογή αυτοματοποιημένων ελέγχων PCR του αίματος των δοτών για HCV RNA, γεγονός που είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του κινδύνου μόλυνσης από HCV που σχετίζεται με μετάγγιση σε 1 ανά 2,3 εκατομμύρια μεταγγίσεις (Stevens, C.E., et al., 1990).

Εκτός από τις μεταγγίσεις, η ηπατίτιδα C μπορεί να μεταδοθεί και μέσω άλλων διαδερμικών οδών, όπως με τις ενδοφλέβιες ενέσεις χρηστών ναρκωτικών. Επιπλέον, ο ιός μπορεί να μεταδοθεί λόγω επαγγελματικής έκθεσης σε αίμα και η πιθανότητα λοίμωξης είναι αυξημένη στις μονάδες αιμοκάθαρσης. Παρ' ότι η συχνότητα της σχετιζόμενης με μετάγγιση ηπατίτιδας C μειώθηκε λόγω του ελέγχου των αιμοδοτών, η συνολική συχνότητα της ηπατίτιδας C παρέμεινε σταθερή έως τις αρχές της δεκαετίας του 1990, οπότε η συνολική συχνότητα έπεσε παράλληλα με τη μείωση του αριθμού των νέων κρουσμάτων στους χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών. Μετά τον αποκλεισμό των θετικών για anti-HCV μονάδων πλάσματος από τη δεξαμενή των δοτών,

έχουν εμφανισθεί σπάνια σποραδικά κρούσματα ηπατίτιδας C μεταξύ δεκτών σκευασμάτων γ-σφαιρίνης για ενδοφλέβια (αλλά όχι για ενδομυϊκή) χρήση (Shepard, C.W., et al., 2005).

Ορολογική ένδειξη λοίμωξης από HCV υπάρχει σε περισσότερους από το 90% των ασθενών με ηπατίτιδα σχετιζόμενη με μετάγγιση (χρονολογούμενη σχεδόν πάντοτε πριν από το 1992, οπότε εμφανίστηκαν οι δοκιμασίες ανίχνευσης του HCV δεύτερης γενιάς), των αιμορροφιλικών και των χρηστών ενδοφλεβίων ουσιών· στο 60-70% των ασθενών με σποραδική ηπατίτιδα μη A μη B (απουσία γνωστού παράγοντα κίνδυνου)· στο 0,5% των εθελοντών αιμοδοτών και σε μία πιο πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις Η.Π.Α. μεταξύ του 1999 και του 2000, στο 1,6% του γενικού πληθυσμού των Η.Π.Α., το οποίο αναλύεται σε 4,1 εκατομμύρια άτομα (3,2 εκατομμύρια με ιαμμία). Ανάλογες συχνότητες της λοίμωξης από HCV παρατηρούνται και σε πολλές άλλες χώρες, με συνολικό αριθμό 170 εκατομμυρίων μολυσμένων ατόμων, αλλά εξαιρετικά υψηλές επιπτώσεις εμφανίζονται σε ορισμένες χώρες, όπως η Αίγυπτος, όπου το 20% του πληθυσμού μερικών πόλεων είναι μολυσμένο. Για το υψηλό αυτό ποσοστό στην Αίγυπτο ευθύνεται η χρήση μολυσμένων εργαλείων σε ιατρικές πράξεις και η μη ασφαλής πρακτική ενέσεων. Στις Η.Π.Α., οι Αμερικανοί αφρικανικής και μεξικανικής καταγωγής εμφανίζουν υψηλότερες συχνότητες της λοίμωξης από HCV σε σύγκριση με τους λευκούς. Μεταξύ του 1988 και του 1994 τα υψηλότερα ποσοστά εμφανίζονταν σε άνδρες ηλικίας 30-49 ετών, ωστόσο σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε μεταξύ 1999 και 2000, τα υψηλότερα ποσοστά μετατοπίστηκαν στις ηλικίες 40-49. Συνεπώς, παρ' όλη τη μείωση του 80% στα νέα περιστατικά με λοίμωξη από HCV κατά τη δεκαετία του 1990, ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης διατηρήθηκε από μια γηράσκουσα ομάδα ανθρώπων που μολύνθηκαν δύο με τρεις δεκαετίες νωρίτερα κατά τις δεκαετίες του 1960 και του 1970 ως αποτέλεσμα κατά βάση αυτοεγχύσεων με ναρκωτικές ουσίες. Η χρόνια ηπατίτιδα C για το 40% των χρόνιων ηπατοπαθειών αποτελεί τη συχνότερη ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος και εκτιμάται ότι επιφέρει 8-10 χιλιάδες θανάτους ετησίως στις Η.Π.Α (Chak, E., et al., 2011).

Η κατανομή των γονότυπων του HCV ποικίλλει σε διαφορετικά μέρη του κόσμου. Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο γονότυπος 1 (G1) ήταν ο πιο συνηθισμένος (46%), ακολουθούμενος από G3 (22%), G2 (13%) και G4 (13%). Στις Η.Π.Α. ο γονότυπος 1 είναι υπεύθυνος για το 70% των λοιμώξεων HCV, ενώ οι γονότυποι 2 και 3 είναι υπεύθυνοι για το υπόλοιπο 30%· ανάμεσα στους Αμερικανούς αφρικανικής καταγωγής η συχνότητα του γονότυπου 1 είναι ακόμα υψηλότερη,

περίπου 90%. Ο γονότυπος 4 είναι κυρίαρχος στην Αίγυπτο, ο γονότυπος 5 περιορίζεται στη Νότιο Αφρική και ο γονότυπος 6 στο Hong Kong (Gower, E., et al., 2014).

Πίνακας 3. Επιπολασμός, μολυσμένος πληθυσμός με HCV ιό (προσαρμοσμένος για τον ενήλικα πληθυσμό) και η κατανομή του γονότυπου.

Region/ country	Adult anti-HCV prevalence	Viraemic rate	Adult viraemic prevalence	Adult anti-HCV population (000)	Adult viraemic population (000)	Genotypes										Mixed/ other
						1a	1b	1c	1 (other)	2	3	4	5	6		
Asia Pacific, High Income																
Japan	1.5% (0.5%-2.2%)	78.1%	1.1% (0.4%-1.7%)	1603 (542-2432)	1252 (423-1899)		64.7%			34.2%						1.0%
Korea, Republic of	0.8% (0.2%-2.1%)	56.1%	0.4% (0.1%-1.2%)	327 (96-868)	183 (54-487)	3.0%	45.4%	1.3%	3.0%	45.3%	0.8%	0.2%			1.0%	
Asia, Central																
Armenia						5.0%	36.0%			18.0%	37.0%					3.0%
Azerbaijan	3.1% (1.0%-6.7%)			223 (73-491)												
Georgia	6.7% (5.6%-7.3%)			239 (200-260)		3.0%	59.0%			11.0%	27.0%					
Kazakhstan	3.3% (1.0%-6.7%)			403 (122-818)												
Kyrgyzstan	2.5% (1.6%-6.7%)			95 (62-259)												
Mongolia	10.8% (8.7%-15.6%)	69.6%	7.5% (6.1%-10.9%)	223 (180-322)	155 (125-224)		98.8%			1.2%						
Tajikistan	3.1% (1.1%-6.7%)			161 (58-353)			82.7%			5.8%	7.7%					3.8%
Turkmenistan	5.6% (1.1%-6.7%)			208 (41-251)												
Uzbekistan	11.3% (6.4%-13.1%)	39.2%	4.4% (2.5%-5.1%)	2334 (1322-2706)	916 (519-1062)	2.9%	64.2%			6.7%	26.0%					
Asia, East																
China	1.3% (0.4%-2.0%)	60.0%	0.8% (0.2%-1.2%)	14,765 (4429-22,260)	8,859 (2658-13,356)	1.4%	56.8%			24.1%	9.1%				6.3%	2.1%
Taiwan	4.4% (2.5%-6.3%)	74.5%	3.3% (1.9%-4.7%)	881 (500-1261)	656 (373-939)	2.6%	45.5%		0.7%	39.5%	1.0%	0.2%			0.5%	10.0%
Asia, South																
Afghanistan	1.1% (0.6%-1.9%)	58.1%	0.6% (0.4%-1.1%)	179 (103-310)	104 (60-180)											
Bangladesh	1.3% (0.2%-2.2%)	77.8%	1.0% (0.2%-1.7%)	1384 (219-2444)	1077 (171-1902)											
India	0.8% (0.4%-1.0%)	80.8%	0.7% (0.4%-0.8%)	7458 (3907-8879)	6026 (3157-7174)					24.0%		54.4%	5.8%	0.2%		15.6%
Pakistan	6.7% (1.6%-10.0%)	87.4%	5.8% (1.4%-8.7%)	8054 (1977-12,041)	7039 (1728-10,524)	4.8%	1.2%	0.2%	0.8%	3.8%	79.0%	1.6%	0.1%	0.1%	0.1%	8.3%
Asia, Southeast																
Indonesia	0.8% (0.4%-2.0%)	65.7%	0.5% (0.3%-1.3%)	1421 (711-3554)	934 (467-2335)	12.5%	36.5%	12.5%		20.2%	17.4%	1.0%				
Cambodia	2.3% (2.3%-14.7%)	75.8%	1.7% (1.7%-11.1%)	240 (240-1533)	182 (182-1162)		24.0%				20.0%					56.0%
Laos							4.4%									95.6%
Sri Lanka							46.9%			37.5%						15.6%
Myanmar	1.7% (1.0%-2.7%)	55.6%	0.9% (0.5%-1.5%)	676 (380-1064)	376 (211-591)	4.1%	6.9%			0.7%	39.3%					49.0%
Malaysia	1.5% (0.3%-7.7%)	71.9%	1.1% (0.2%-5.5%)	329 (66-1691)	237 (47-1216)				31.9%		58.6%	6.0%	3.5%			
Philippines	0.9% (0.3%-2.0%)			609 (214-1296)		70.7%	2.5%			26.4%		0.2%				0.2%
Thailand	2.7% (1.8%-3.7%)	62.7%	1.7% (1.2%-2.3%)	1475 (1009-2007)	925 (633-1259)	19.9%	13.8%			0.3%	44.2%					21.8%
Viet Nam		68.0%				12.4%	17.3%		0.7%	15.2%						54.4%
Australasia																
Australia	1.7% (1.2%-1.8%)	74.6%	1.2% (0.9%-1.4%)	314 (227-349)	234 (169-260)	20.4%	17.2%		16.9%	5.2%	36.8%	1.9%				1.6%
New Zealand	1.9% (0.8%-2.2%)			67 (29-77)		40.0%	15.0%			8.0%	35.0%	0.5%				1.0%
Caribbean																
Cuba						17.0%	81.0%									2.0%
Dominican Republic						59.0%	3.6%			9.5%	2.4%					19.0%

Region/ country	Adult anti-HCV prevalence	Viraemic rate	Adult viraemic prevalence	Adult anti-HCV population (000)	Adult viraemic population (000)	Genotypes										
						1a	1b	1c	1 (other)	2	3	4	5	6	Mixed/ other	
Europe, Central																
Albania						6.0%	50.0%			20.0%	8.0%	16.0%				
Bulgaria	1.1% (0.3%-2.4%)			67 (19-150)												
Bosnia and Herzegovina						4.0%	69.3%			4.0%	21.3%	1.3%				
Czech Republic	0.7% (0.2%-0.7%)	70.0%	0.5% (0.1%-0.5%)	60 (18-64)	42 (13-45)	7.7%	27.2%		31.1%	0.5%	31.1%	2.4%				
Croatia						13.1%	37.4%		8.3%	2.2%	35.6%	3.4%				
Hungary	0.8% (0.4%-2.7%)	84.6%	0.7% (0.3%-2.3%)	68 (34-229)	57 (29-194)	22.0%	58.5%		13.6%	0.9%	3.4%	1.7%				
Macedonia									55.4%		44.6%					
Montenegro						19.6%	35.0%			1.1%	24.7%	19.6%				
Poland	0.9% (0.6%-1.1%)	70.0%	0.6% (0.4%-0.8%)	279 (192-370)	196 (134-259)				79.4%	0.1%	13.8%	4.9%		0.1%	1.6%	
Romania	3.2% (2.9%-3.6%)	91.3%	2.9% (2.7%-3.2%)	595 (542-654)	543 (495-597)	5.4%	92.6%				0.8%	1.2%				
Serbia									57.9%	3.7%	23.2%	6.7%				8.5%
Slovakia	1.4% (0.9%-2.0%)	49.2%	0.7% (0.4%-1.0%)	66 (41-92)	32 (20-45)				89.9%	1.5%	6.6%	0.5%		0.5%	1.0%	
Slovenia		74.6%							56.0%	5.0%	37.8%	1.2%				
Europe, Eastern																
Belarus	1.3% (0.9%-2.9%)	69.0%	0.9% (0.6%-2.0%)	100 (68-226)	69 (47-156)	5.1%	53.8%				38.5%	2.6%				
Estonia						1.0%	71.0%			3.0%	24.0%					
Lithuania	2.9% (0.7%-3.0%)			73 (19-77)		1.8%	59.8%		3.3%	8.7%	26.3%					
Latvia	2.4% (1.7%-3.3%)	71.4%	1.7% (1.2%-2.4%)	42 (30-58)	30 (21-41)	1.5%	87.7%			1.5%	9.2%					
Moldova	4.5% (2.3%-4.5%)			130 (67-130)												
Russia	4.1% (1.2%-5.6%)			4932 (1395-6736)		0.9%	54.8%			8.2%	35.1%					1.1%
Ukraine	3.6% (0.9%-4.5%)			1385 (333-1726)												
Europe, Western																
Austria	0.5% (0.1%-0.7%)	73.4%	0.4% (0.1%-0.5%)	36 (7-51)	27 (5-37)	20.3%	51.6%			5.0%	19.0%	4.0%			0.1%	
Belgium	0.9% (0.1%-1.2%)	80.0%	0.7% (0.1%-1.0%)	86 (11-113)	69 (9-91)		50.4%	8.6%		6.0%	19.0%	14.0%	2.0%			
Switzerland	1.5% (0.7%-1.8%)			105 (48-120)		25.9%	25.9%			8.5%	29.2%	10.3%	0.1%	0.1%	0.0%	
Cyprus	0.6% (0.5%-1.9%)	71.4%	0.4% (0.3%-1.3%)	5 (4-18)	4 (3-13)											
Germany	0.6% (0.3%-0.9%)	66.7%	0.4% (0.2%-0.6%)	401 (216-647)	267 (144-432)	25.0%	33.0%		4.5%	6.4%	27.4%	3.3%	0.2%	0.2%		
Denmark	0.7% (0.5%-0.7%)	62.2%	0.4% (0.3%-0.5%)	33 (22-34)	21 (14-21)	34.0%	12.0%			8.0%	43.0%	3.0%				
Spain	1.7% (0.4%-2.6%)	68.6%	1.2% (0.3%-1.8%)	688 (159-1049)	472 (109-719)	25.5%	43.8%			3.1%	19.6%	8.0%				
Finland	0.7% (0.6%-0.9%)			31 (27-41)		15.0%	17.0%			16.0%	46.0%	6.0%				
France	0.6% (0.4%-1.1%)	65.0%	0.4% (0.3%-0.7%)	303 (234-578)	197 (152-376)	14.8%	29.7%		15.4%	9.1%	19.7%	9.2%	2.0%	0.2%		
United Kingdom	0.6% (0.4%-1.2%)	68.5%	0.4% (0.2%-0.8%)	307 (182-624)	210 (125-428)	24.4%	11.9%		8.8%	7.3%	43.8%					3.8%
Greece	1.9% (0.5%-2.6%)			178 (47-248)		12.5%	32.6%		0.0%	7.0%	34.0%	13.9%				
Ireland	1.1% (0.7%-1.6%)	75.0%	0.8% (0.5%-1.2%)	40 (24-58)	30 (18-44)				55.0%	4.0%	39.0%	1.0%	0.1%			1.2%
Israel	2.0% (0.9%-2.0%)	75.5%	1.5% (0.7%-1.5%)	110 (50-110)	83 (38-83)				69.0%	8.0%	20.0%	3.0%				
Italy	2.0% (1.6%-7.3%)	73.3%	1.5% (1.2%-5.4%)	1048 (839-3826)	768 (615-2805)	4.2%	57.5%		3.0%	26.0%	3.6%	3.8%	0.3%			1.5%

Luxembourg	0.9% (0.6%-0.9%)			4 (2-4)				55.3%	4.3%	33.6%	6.4%	0.4%	
Netherlands	0.2% (0.1%-0.4%)			31 (10-51)			14.8%	15.7%	18.8%	9.7%	29.3%	10.5%	1.1%
Norway	0.7% (0.6%-0.9%)	79.5%	0.6% (0.5%-0.7%)	29 (25-37)	23 (20-29)		28.1%	28.1%	1.8%	10.5%	28.1%		3.5%
Portugal	1.8% (0.5%-2.9%)			164 (42-259)			12.4%	39.8%		2.4%	34.0%	7.0%	0.2% 4.0%
Sweden	0.7% (0.5%-0.7%)	77.0%	0.5% (0.4%-0.5%)	53 (37-55)	41 (29-42)		38.2%	7.0%		19.3%	33.8%	1.7%	
Latin America, Andean													
Peru	1.2% (0.4%-1.6%)			251 (95-338)			74.0%	12.0%		2.0%	10.0%		2.0%
Latin America, Central													
Colombia							5.7%	82.8%		8.5%	2.8%		
Mexico	1.4% (1.1%-1.6%)	76.6%	1.1% (0.8%-1.2%)	1225 (962-1400)	938 (737-1072)		14.9%	32.2%	23.2%	21.8%	7.2%	0.3%	0.1% 0.3%
Venezuela	1.5% (0.3%-2.6%)			326 (70-571)				43.4%	21.7%	34.4%			0.5%
Latin America, Southern													
Argentina	1.5% (0.5%-2.5%)	80.0%	1.2% (0.4%-2.0%)	471 (163-785)	377 (131-628)		21.7%	40.9%	0.9%		24.7%	10.6%	1.3%
Chile							7.9%	72.7%		2.0%	16.5%	0.6%	0.3% 0.1%
Latin America, Tropical													
Brazil	1.6% (1.1%-1.6%)	80.5%	1.3% (0.9%-1.3%)	2409 (1704-2495)	1939 (1371-2008)		31.0%	33.4%		0.4%	4.6%	30.2%	0.2% 0.1%
North Africa/Middle East													
Algeria	1.4% (0.2%-2.5%)			396 (68-708)			12.2%	57.0%		11.3%	10.0%	4.7%	0.9% 4.0%
Egypt	14.7% (10.3%-18.0%)	67.7%	10.0% (7.0%-12.2%)	8306 (5820-10,170)	5623 (3940-6885)			2.3%	3.8%		0.8%	93.1%	
Iran	0.5% (0.2%-1.0%)	81.8%	0.4% (0.2%-0.8%)	295 (118-590)	241 (97-483)		39.7%	12.1%	1.3%	1.4%	27.5%	0.9%	18.4%
Iraq	3.2% (0.3%-3.2%)			650 (61-650)			1.4%	12.9%			17.1%	52.9%	15.7%
Jordan							40.0%	33.3%				26.7%	
Kuwait									19.4%	0.7%	6.9%	54.2%	18.8%
Lebanon							25.4%	16.9%		4.9%	6.3%	45.8%	0.7%
Libya	1.2% (1.2%-2.3%)			53 (53-101)			4.9%	14.6%	13.2%	14.9%	16.7%	35.7%	
Morocco	1.6% (0.6%-1.9%)	70.9%	1.1% (0.4%-1.4%)	376 (148-460)	267 (105-326)		0.7%	75.2%		22.7%		0.7%	0.7%
Oman													
Palestine							18.5%	9.8%				64.1%	7.6%
Qatar	0.9% (0.5%-1.5%)			17 (9-27)									
Saudi Arabia	1.5% (0.6%-7.3%)	51.6%	0.7% (0.3%-3.8%)	297 (123-1494)	153 (63-771)				25.9%	4.4%	2.9%	60.0%	0.3% 0.3% 6.3%
Syria									28.5%	0.8%	1.8%	59.0%	10.0%
Tunisia	1.3% (0.3%-2.5%)	80.0%	1.0% (0.2%-2.0%)	107 (26-208)	86 (21-166)		1.4%	82.6%		10.1%	1.4%		4.3%
Turkey	1.0% (0.6%-2.1%)	82.0%	0.8% (0.5%-1.7%)	529 (334-1170)	434 (274-959)		8.1%	83.7%		2.2%	4.9%	1.1%	
United Arab Emirates		68.0%					15.0%	12.0%		3.0%	23.8%	46.2%	
Yemen	2.2% (1.1%-3.5%)			322 (161-511)									
North America, High Income													
Canada	1.1% (0.6%-1.3%)	74.0%	0.8% (0.5%-1.0%)	332 (179-394)	245 (133-291)		34.2%	20.1%		5.7%	15.4%	22.3%	2.3%
United States	1.3% (1.2%-2.4%)	76.9%	1.0% (0.9%-1.8%)	3347 (3090-6180)	2575 (2377-4754)		46.2%	26.3%		10.7%	8.9%	6.3%	1.1% 0.5%

Region/ country	Adult anti-HCV prevalence	Viraemic rate	Adult viraemic prevalence	Adult anti-HCV population (000)	Adult viraemic population (000)	Genotypes										Mixed/ other
						1a	1b	1c	1 (other)	2	3	4	5	6		
Oceania																
Samoa	0.2% (0.2%-0.9%)			0 (0-1)												
Sub-Saharan Africa, Central																
Central African Republic									8.6%	8.6%		82.8%				
Congo, Democratic Republic of the	4.3% (3.2%-13.7%)			110 (82-350)						3.2%		96.8%				
Congo, Republic of the		62.0%														
Gabon	11.2% (2.1%-20.7%)	90.0%	10.1% (1.9%-18.6%)	115 (22-213)	104 (19-192)				5.7%	2.4%		91.9%				
Equatorial Guinea									35.0%	1.7%	3.3%	60.0%				
Sub-Saharan Africa, East																
Ethiopia	1.3% (0.7%-5.8%)			676 (378-3128)				5.6%		33.3%		50.0%	11.1%			
Madagascar	1.2% (0.8%-1.7%)	68.0%	0.8% (0.5%-1.2%)	158 (99-227)	108 (67-154)		52.9%			47.1%						
Mozambique						27.8%	22.2%				22.2%		27.8%			
Sub-Saharan Africa, Southern																
South Africa	1.7% (1.0%-2.5%)			633 (365-923)		2.3%	22.0%		7.1%	1.2%	12.6%	12.4%	35.7%		6.7%	
Zimbabwe	1.6% (1.0%-9.1%)			137 (86-782)												
Sub-Saharan Africa, West																
Benin	3.6% (3.6%-12.8%)			213 (213-756)												
Burkina Faso						3.1%	9.4%			56.3%	15.6%	3.1%				12.5%
Côte d'Ivoire	3.3% (0.8%-12.8%)			393 (95-1526)												
Cameroon	11.6% (4.3%-29.7%)			1473 (546-3770)												
Ghana									8.7%	87.0%						4.3%
Gambia, The	2.1% (1.4%-2.9%)			21 (14-29)					19.4%	58.1%	6.5%					16.1%
Guinea- Bissau									1.8%	98.2%						
Mauritania	1.9% (1.1%-10.7%)			44 (26-249)												
Nigeria	8.4% (3.9%-12.8%)	82.2%	6.9% (3.2%-10.5%)	8115 (3768-12,366)	6670 (3097-10,165)				85.0%	15.0%						
Other																
Puerto Rico	2.3% (1.3%-4.2%)			68 (39-125)		39.8%	27.1%		15.2%	12.1%	3.8%	1.8%			0.2%	

Πηγή: Gower, E., Estes, C., Blach, S., Razavi-Shearer, K. and Razavi, H., 2014. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection.

Οι περισσότεροι ασυμπτωματικοί αιμοδότες που βρέθηκαν με anti-HCV και περίπου το 20-30% των ατόμων που αναφέρουν περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας C δεν ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου -πάντως, πολλοί από τους εν λόγω αιμοδότες ανακαλούν επικίνδυνες συμπεριφορές όταν ερωτώνται προσεκτικά (Gower, E., et al., 2014).

Ως αιματογενής λοίμωξη, ο HCV πιθανώς είναι δυνατόν να μεταδοθεί σεξουαλικά και περιγεννητικώς· ωστόσο, αμφότεροι οι τρόποι μετάδοσης είναι ανεπαρκείς για την ηπατίτιδα C. Μολονότι το 10-15% των ασθενών με οξεία ηπατίτιδα C αναφέρει πιθανή σεξουαλική πηγή μόλυνσης, οι περισσότερες μελέτες απέτυχαν να διαπιστώσουν σεξουαλική μετάδοση του ιού. Οι πιθανότητες σεξουαλικής και περιγεννητικής μετάδοσης εκτιμώνται στο 5% περίπου, αρκετά κάτω από τις ανάλογες συχνότητες λοίμωξης με HIV και HBV. Επιπλέον, η σεξουαλική μετάδοση φαίνεται να περιορίζεται σε αυτούς που έχουν πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους και στους προσβληθέντες από σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα· η μετάδοση της λοίμωξης από HCV σπανίζει στους σταθερούς, μονογαμικούς ερωτικούς συντρόφους ο θηλασμός δεν αυξάνει τον κίνδυνο μετάδοσης του HCV από τη μολυσμένη μητέρα στο βρέφος. Η λοίμωξη μεταξύ των εργαζομένων στον τομέα της υγείας δεν είναι πολύ συχνότερη απ' ό,τι στον γενικό πληθυσμό, αν και το υγειονομικό προσωπικό κινδυνεύει περισσότερο να προσβληθεί λόγω τυχαίου τσιμπήματος με βελόνες ενέσεων, η αποτελεσματικότητα του οποίου είναι περίπου 3%. Το ίδιο σπάνια είναι και η μόλυνση των μελών της οικογένειας (Wasley, A. and Alter, M.J., 2000).

Άλλες ομάδες με αυξημένη συχνότητα λοίμωξης από HCV είναι οι ασθενείς που έχουν ανάγκη αιμοκάθαρσης και μεταμόσχευσης οργάνου, καθώς και μεταγγίσεων στα πλαίσια αντικαρκινικής θεραπείας. Σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα, τα επίπεδα του anti-HCV μπορεί να μην είναι ανιχνεύσιμα και η διάγνωση πιθανόν να απαιτήσει την ανεύρεση RNA του HCV. Μολονότι τα νέα κρούσματα οξείας ηπατίτιδας C είναι σπάνια, είναι συνήθεις οι διαγνώσεις περιπτώσεων σε άτομα, κατά τα άλλα υγιή, που έκαναν παροδική χρήση ενέσιμων ναρκωτικών, όπως προαναφέρθηκε δύο ή τρεις δεκαετίες νωρίτερα. Τα περιστατικά αυτά συνήθως παραμένουν αδιάγνωστα επί έτη, ώσπου να αποκαλυφθούν με εργαστηριακές εξετάσεις σε ιατρικό, έλεγχο ρουτίνας, εφαρμογή ασφαλιστικής κάλυψης ή απόπειρα προσφοράς αίματος (Thomas, D.L., 2000).

3.3 Επιδημιολογία Ηπατίτιδας Β στην Ελλάδα

Η Ελλάδα είναι μια χώρα με ενδιάμεση επικράτηση του ιού HBV (Sypsa, V., et al., 2001; Koulentaki, M., et al., 2001) αν και πρόσφατες μελέτες σε δότες αίματος και των στρατεύσιμων στον ελληνικό στρατό έχουν δείξει επιφάνεια του αντιγόνου HBsAg κάτω του 2% (Zervou, E.K., et al., 2001). Ωστόσο, οι περιοχές με υψηλότερη ενδημικότητα του HBV εξακολουθούν να υπάρχουν, ενώ παρατηρήθηκε πρόσφατα υψηλός επιπολασμός των δεικτών HBV σε διάφορες ομάδες προσφύγων (Skliros, E.A., et al., 2001).

Στη βορειοδυτική Ελλάδα, περίπου το 16% του αίματος που ελέγχθηκε από δότες έχουν ορολογικούς δείκτες προηγούμενης ή τρέχοντος λοίμωξης HBV (Zervou, E.K., et al., 2001). Η τελευταία μελέτη (Zervou, E.K., et al., 2001), μαζί με τις προηγούμενες αναφορές (Dalekos, G.N. et al., 1996), δείχνουν ότι αυτή η περιοχή της Ελλάδας έχει μια μέτρια επικράτηση των δεικτών μόλυνσης από τον ιό HBV. Ωστόσο, ο επιπολασμός του αντιγόνου HBsAg φαίνεται ότι έχει μειωθεί σημαντικά κατά τη διάρκεια των τελευταίων 20 ετών από 3,5% το 1978-1982 (N. Κολαΐτης, γραπτή ανακοίνωση, Απρίλιος 1999) σε 2,1% το 1985-1992 (Dalekos, G.N., et al., 1993) και στο 0,85% αργότερα 2000 (Zervou, E.K., et al., 2001).

Η ενδημικότητα του HBV, έχει εντοπιστεί σε ασθενείς με αιμοκάθαρση με διαφορετικό επιπολασμό (Mina et al., 2010; Siagris et al., 2006). Επιπλέον, ο HBV ανιχνεύθηκε σε 26,2% των μολυσμένων με HCV ιό ασθενών, σε 8,5% των ασθενών με μη ηπατικές νόσους (Georgiadou et al., 2004) και σε 12,2% των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα (Georgiadou et al., 2009).

Μία μελέτη που διεξήχθη στο Λαϊκό Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών από τον Απρίλιο του 2013 και μέχρι τον Ιούνιο του 2014, αναφέρει ότι μεταξύ των 114 ασθενών που εξετάστηκαν, θετικοί στο anti-HBc ήταν το 46,5% (n = 53) του πληθυσμού της μελέτης, ενώ το 53,5% (n = 61) βρέθηκαν αρνητικοί στο anti-HBc. Μεταξύ των anti-HBc αρνητικών ασθενών, οι 36 έχουν εμβολιαστεί και οι 30 (49,1%) ήταν anti-HBs θετικοί. Από τους 53 θετικούς anti-HBc ασθενείς, οι 35 (το 66%) ήταν επίσης anti-HBs θετικοί, ενώ οι 18 (το 34%) ήταν HBs αρνητικοί.

Όπως και παρουσιάζεται στον Πίνακα 4, παρατηρήθηκε η παρουσία anti-HBe σχεδόν στους μισούς ασθενείς (49,1%) με anti-HBc θετικό. Πιο συγκεκριμένα, 26 ασθενείς ήταν anti-

HBe θετικοί, ενώ 24 ασθενείς (45,3%) ήταν αντι-HBe αρνητικοί. Για 4 ασθενείς δεν εκτελέστηκε ο έλεγχος για anti-HBe (Varaklioti, A., et al., 2017).

Πίνακας 4. Προφίλ ασθενών που εξετάστηκαν με anti-HBs και anti-HBe με και χωρίς anti-HBc.

	Anti-HBc (+) N = 53	Anti-HBc (-) N = 61	Total N = 114
Anti-HBs			
Negative	18 (34,0%)	17 (27,9%)	35
Vaccinated	0	6 (9,8%)	
Positive	35 (66,0%)	44 (72,1%)	79
Vaccinated	0	30 (49,1%)	
Anti-HBe			
Positive	26 (49,1%)	0 (0%)	26
Negative	24 (45,3%)	60 (98,4%)	84
Not done	3 (5,7%)	1 (1,6%)	4

Πηγή: Infection, Genetics and Evolution, 54, pp.397-401.

3.3.1 Επιδημιολογία Ηπατίτιδας C στην Ελλάδα

Η εκτίμηση του σημερινού επιπολασμού της ηπατίτιδας C στην Ελλάδα κυμαίνεται από 0,5% έως 2%. Το ΚΕΕΛΠΙΝΟ αναφέρει ότι από το 1998 έως το 2011, 200.000 άτομα υπήρξαν μολυσμένα με τον ιό HCV (Nikolopoulou G and Zisouli A. 2011) και 958 άτομα ήταν μολυσμένα με οξεία ηπατίτιδα C. Ο μέσος ετήσιος αριθμός ασθενών μολυσμένων από τον ιό HCV εκτιμάται σε 0,62% στα 100.000 άτομα (Nikolopoulou G and Zisouli A. 2011) χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων (Lionis C, et al., 2001).

Μια νέα επιδημιολογική μελέτη η οποία αναφέρει στοιχεία από μια πρόσφατη τηλεφωνική έρευνα (Papatheodoridis, G., et al., 2015), αναφέρει ότι ο επιπολασμός του anti-HCV προσαρμοσμένος στην ηλικία ήταν 1,79% (1,87% για άτομα υψηλού κινδύνου) του πληθυσμού

με συνολικό πληθυσμό της μελέτης ηλικίας 18-70 ετών και συνολική εκτιμώμενη επικράτηση του 1,47% (Saraswat, V., et al., 2015). Σύμφωνα με τις παραπάνω μελέτες, το 58% των διαγνωσμένων χρόνιων ασθενών με HCV δεν υπήρξε ποτέ πλήρης ίαση. Αυτό αντιστοιχεί σε περίπου 15.700 ασθενείς το 2011.

Επιπλέον, το 16% των συνολικών μεταμοσχεύσεων ήπατος στην Ελλάδα τα έτη 2011-2013 οφείλονταν στο HCV ιό (Saraswat, V., et al., 2015). Σε μια άλλη μελέτη στην οποία περιλαμβάνονται πολυεθνικές ομάδες μελέτης, εκτιμάται ότι ο αριθμός των πασχόντων από χρόνια HCV λοίμωξη αφορά 133.000 ασθενείς το 2013 και προβλέπει μια πτώση στους 106.700 ασθενείς το 2030 (Hatzakis, A., et al., 2015).

Η επικράτηση της μόλυνσης από τον ιό HCV εξαρτάται από την γεωγραφική περιοχή της Ελλάδας. Για παράδειγμα, επικράτηση στην Κρήτη είναι υψηλότερη από τη μέση επίδοση στην Ηπειρωτική Ελλάδα (Lionis C, et al., 2001; Drositis, I., et al., 2013; Lionis, C., et al., 1997). Πιο συγκεκριμένα ο υψηλότερος επιπολασμός των αντισωμάτων HCV αναφέρεται στο Ρέθυμνο (0,52%), ενώ το χαμηλότερο ποσοστό της οροθετικότητας αναφέρεται στα Χανιά (0,23%) (Koulentaki, M., et al., 1999).

Επιπλέον, η Θεσσαλία, στην κεντρική Ελλάδα, είναι μια περιοχή με χαμηλό επιπολασμό της ηπατίτιδας C (0,34%). Ωστόσο, υπάρχουν τρεις δήμοι στη Θεσσαλία (Νέα Ιωνία στη Μαγνησία, στον Παλαμά και στις Σοφάδες στην Καρδίτσα) όπου το ποσοστό των αντισωμάτων HCV είναι υψηλό (Gatselis, N.K., et al., 2007).

Επιπλέον, ορισμένες περιοχές στη Βορειοδυτική Ελλάδα, όπως στην Αχαΐα (στην Πελοπόννησο) και στην Κέρκυρα, αναφέρονται ως περιοχές με χαμηλή επικράτηση της μόλυνσης από HCV ιό (0,5%) (Gogos, C.A., et al., 2003; Zervou, E.K., et al., 2003; Zervou, E., et al., 1998; Andriotis V, et al., 2011).

Μια άλλη μελέτη που διεξήχθη στη Ζάκυνθο με καθορισμένο αστικό και αγροτικό πληθυσμό, διαπίστωσε ότι το ο συνολικός επιπολασμός του ιού HCV ήταν 1,25%, με έναν σημαντικά υψηλότερο επιπολασμό (6,8%) σε μια αγροτική περιοχή (Goritsas, C., et al., 2000).

Μια πιο πρόσφατη μελέτη για την επιδημιολογία της ιογενούς ηπατίτιδας C στον κρητικό πληθυσμό δείχνει ότι υπάρχει υψηλότερος επιπολασμός anti-HCV μεταξύ των νεότερων ατόμων

(Drositis, I., et al., 2013). Αξίζει να αναφερθεί ότι στην ίδια περιοχή οι δείκτες ηπατίτιδας C είναι απών στα παιδιά. Αυτό το γεγονός μπορεί να οφείλεται σε πιθανές πηγές μετάδοσης της ηπατίτιδας C κατά τα προηγούμενα έτη, όπως η χρήση ναρκωτικών ουσιών, κατάχρηση αλκοόλ και δερματοστιξία με μολυσμένη βελόνα (Lionis, C., et al., 1997).

3.4 Επιδημιολογικά δεδομένα πασχόντων με συλλοίμωξη HIV

Μεταξύ των εκτιμώμενων 40 εκατομμυρίων προσβεβλημένων ατόμων από το σύνδρομο της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας HIV παγκοσμίως, εκτιμάται ότι τα 2-4 εκατομμύρια είναι χρόνια πάσχοντες από τον ιό HBV και εκτιμάται ότι 4-5 εκατομμύρια είναι χρόνια πάσχοντες από τον ιό HCV. Αρκετοί παράγοντες επηρέασαν αυτές τις εκτιμήσεις συνύπαρξης, συμπεριλαμβανομένων των γεωγραφικών διαφορών, στην επικράτηση της χρόνιας μόλυνσης κατά ηλικία, στην αποτελεσματικότητα των εκθέσεων που αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο μέρος της μετάδοσης, και την επικράτηση των ατόμων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μόλυνσης.

Για παράδειγμα, στην Αφρική, οι ετεροφυλόφιλες πολλαπλές εκθέσεις είναι υπεύθυνες για τις περισσότερες λοιμώξεις από τον ιό HIV (Alter, M.J., 2006). Η Αφρική αντιπροσωπεύει τις περισσότερες (65%) λοιμώξεις από τον ιό HIV παγκοσμίως και έχει υψηλό επιπολασμό χρόνιας HBV λοίμωξης λόγω της περιγεννητικής και της πρώιμης παιδικής μετάδοσης. Η λοίμωξη από τον ιό HBV που αποκτήθηκε σε νεαρή ηλικία είναι πιο πιθανό να προχωρήσει σε χρόνια λοίμωξη, με αποτέλεσμα το υψηλό ποσοστό επικράτησης της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό HBV μεταξύ των ασθενών του γενικού πληθυσμού, εφήβων και ενηλίκων που κινδυνεύουν με τον σεξουαλικά εισαχθέντα ιό HIV.

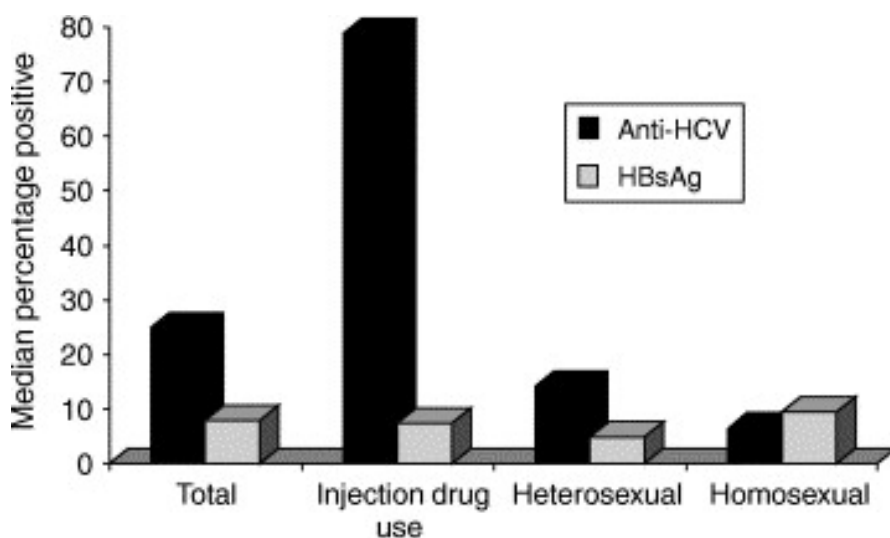
Η Δυτική Ευρώπη (και άλλες ανεπτυγμένες χώρες) αντιπροσωπεύουν ένα μικρό ποσοστό HIV μολύνσεων παγκοσμίως και έχουν χαμηλό συνολικό επιπολασμό της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό HBV.

Η σεξουαλική επαφή και η χρήση ενέσιμων ναρκωτικών ουσιών ευθύνονται για τις περισσότερες λοιμώξεις από τον ιό HBV και τον ιό HIV στις αναπτυγμένες χώρες, αλλά μεταξύ των οροθετικών στον ιό HIV, σε ορισμένες ομάδες υψηλού κινδύνου, η επικράτηση της χρόνιας

μόλυνσης από τον ιό HBV μπορεί να είναι R10 φορές υψηλότερη από την επικρατούσα κατάσταση.

Μεταξύ οροθετικών ατόμων που έχουν μελετηθεί από τη Δυτική Ευρώπη και τις ΗΠΑ, έχει βρεθεί χρόνια μόλυνση από τον ιό HBV 6-14% συνολικά (Denis F., et al., 1997; Thio C.L., et al., 2002; Kellerman S.E., et al., 2003; Konopnicki D., et al., 2005; Roca B., et al., 2003), συμπεριλαμβανομένου του 4-6% του HIV-θετικών ετεροφυλόφιλων (26,27), 9-17% του HIV-θετικών MSM (Denis F., et al., 1997; Thio C.L., et al. 2002; Kellerman S.E., et al., 2003; Konopnicki D., et al., 2005) και 7-10% των χρηστών ενέσιμων ναρκωτικών (Denis F., et al., 1997; Konopnicki D., et al., 2005).

Σχήμα 3. Επικράτηση του ιού της χρόνιας ηπατίτιδας B και του ιού της ηπατίτιδας C σε HIV θετικό πληθυσμό.



Πηγή: Alter, M.J., 2006. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection.

Για την μόλυνση με τον ιό HCV, η γεωγραφική κατανομή, η επικράτηση και ο κύριος τρόπος μετάδοσης σε σχέση με τον ιό HIV είναι πολύ διαφορετικός από αυτόν του HBV. Ο

επιπολασμός της χρόνιας μόλυνσης με HCV εκτιμάται ότι είναι μέτριος (2-2,9%) στην πλειοψηφία της υποσαχάριας Αφρικής και χαμηλός (2,0%) στην Ευρώπη και σε άλλες ανεπτυγμένες περιφέρειες (Alter, M.J., 2006.).

Ο ιός HCV δεν μεταδίδεται αποτελεσματικά με περιγεννητικές ή σεξουαλικές εκθέσεις, οι οποίες αποτελούν σημαντικούς τρόπους μετάδοσης για τον ιό HBV και τον ιό HIV. Ο HCV εντοπίζεται κυρίως σε άτομα που είχαν μεγάλες ή επαναλαμβανόμενες διαδερμικές εκθέσεις σε λοιμώδεις παράγοντες, αίμα, όπως άτομα που έλαβαν μη ελεγχόμενο αίμα και χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών (Wasley, A. and Alter, M.J., 2000). Παρόλο που τα άτομα αυτά διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για την μόλυνση από τον ιό HIV, αντιπροσωπεύουν ένα μικρό ποσοστό του συνόλου του πληθυσμού στις περισσότερες χώρες. Έτσι, σε υποπληθυσμούς των οροθετικών HIV ατόμων με ιστορικό χρήσης ενέσιμων ναρκωτικών ουσιών, το 72-95% έχει βρεθεί να είναι ταυτόχρονα μολυσμένο με τον ιό HCV (Denis F., et al., 1997; Roca B., et al., 2003; Sherman K.E., et al., 2002; Sulkowski M.S., and Thomas D.L., 2003).

Διαφορές στη μολυσματικότητα μεταξύ HBV, HCV και HIV έχουν παρατηρηθεί σε διάφορες συνθήκες. Όπως υποδείχθηκε παραπάνω, ο ιός HBV και ο ιός HIV μεταδίδονται πιο αποτελεσματικά περιγεννητικά και με τη σεξουαλική πράξη σε σχέση με τον ιό HCV. Στο περιγεννητικό περιβάλλον, μητέρα με επιμόλυνση με HIV διευκολύνει τη μετάδοση του ιού HCV στο νεογέννητο. Η ομάδα MSM και μακροχρόνιοι εταίροι προσώπων με χρόνια λοίμωξη έχει αποδειχθεί ότι αποτελούν ομάδα εξαιρετικά υψηλού κινδύνου για την απόκτηση HBV και HIV μόλυνσης, αν και η ομάδα MSM δεν διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο από ότι οι ετεροφυλόφιλοι και μακροχρόνιοι εταίροι ατόμων με χρόνια μόλυνση HCV ιού (Wasley, A. and Alter, M.J., 2000).

Επιπλέον, οι πειραματικές μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι οι ιοί HBV και HCV μπορούν να παραμείνουν βιώσιμοι σε αποξηραμένο αίμα, σε περιβαλλοντικές επιφάνειες σε θερμοκρασία δωματίου (Bond W., et al., 1981; Alter, M.J., 2006). Εν αντιθέσει με τον ιό HIV, εφόσον έχει πολλαπλασιαστεί σε κυτταροκαλλιέργεια μετά την αποξήρανση σε θερμοκρασία δωματίου, ενδέχεται να μην είναι μολυσματικός προς τον άνθρωπο. Η διαφορά στις δυνατότητες επιβίωσης στο περιβάλλον του ιού HBV και HCV σε σύγκριση με τον ιό HIV μπορεί να αποτελεί και μία εξήγηση για την ταχύτερη απόκτηση της HBV και της HCV λοίμωξης μεταξύ των χρηστών ενέσιμων ναρκωτικών ουσιών (Thorpe L.E., et al., 2002; Hagan H., 2001).

3.4.1 Ομάδα υψηλού κινδύνου: Χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών

Λαμβάνοντας υπόψη ότι η εξέταση αίματος μείωσε σημαντικά την πιθανότητα μετάδοσης του ιού μέσω της μετάγγισης, η ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου μετάδοσης του HCV ιού (Giannousis, I.P., et al., 2010; Hadziyannis, S.J. and Koskinas, J.S., 2004; Dalekos, G.N., et al., 1996). Πολλές επιδημιολογικές μελέτες στην Ελλάδα δείχνουν ότι το 20% - 40% των ατόμων με χρόνια ηπατίτιδα C έχουν ιστορικό χρήσης ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών (Savvas, S.P., et al., 2005; Giannousis, I.P., et al., 2010; Sypsa, V., et al., 2004; Raptopoulou, M., et al., 2011). Επιπλέον, οι μελέτες αναφέρουν ότι περίπου το 73% των χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών (XEN) πάσχουν από HCV λοίμωξη καθώς και ότι το 11% των συνολικών λοιμώξεων από τον HCV ιό προέρχονται από ενεργούς XEN (Gigi, E., et al., 2013).

Η σημερινή κοινωνικοοικονομική κατάσταση στην Ελλάδα φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά την επικράτηση του HCV ιού μεταξύ των XEN. Δεδομένα πριν και κατά τη διάρκεια της οικονομικής ύφεσης στην Ελλάδα, από το 2008 έως σήμερα, (Hatzakis, A., et al., 2015) αναφέρουν ότι η μείωση του ακαθάριστου εγχώριου προϊόντος ήταν αντιστρόφως ανάλογο σε σχέση με τα ποσοστά του ετήσιου επιπολασμού του ιού της ανοσοανεπάρκειας HIV και του HCV μεταξύ των XEN (Paraskevis, D., et al., 2013).

Μια μελέτη αναφέρει ότι η επικράτηση των ασθενών με θετικό HbsAg αποτελεί το 5% του συνόλου των XEN, ενώ ταυτόχρονα η επικράτηση των θετικών στον HCV ιό ασθενών, είναι περίπου το 73% της προαναφερθείσας ομάδας. Ο αναμενόμενος επιπολασμός σε αυτήν την ομάδα δεν συμφωνεί με τα σχετικά υψηλά ποσοστά που αναφέρθηκαν στη διεθνή βιβλιογραφία (Reimer, J., et al., 2007).

Οι XEN που έχουν μολυνθεί από τον HCV ιό είναι συχνότερα άντρες, από αστικές περιοχές σε αντίθεση με τις επαρχιακές περιοχές ή κωμοπόλεις, με ανώτατη εκπαίδευση, νέοι, φοιτητές και λιγότερο συχνά μετανάστες (Raptopoulou, M., et al., 2011). Ιδιαίτερα μετά το 1992,

εννέα στα δέκα περιστατικά λοιμώξεων από HCV ιό ανήκουν στις ομάδες XEN και ένας από τους δύο XEN ήταν σε ηλικία μικρότερη από 20 χρονών όταν απέκτησε τη μόλυνση.

Κάποια απόδειξη των προαναφερθεισών εικασιών μπορεί να αναζητηθεί στην πολυεθνική/πολυκεντρική μελέτη που διενήργησε ο Α. Χατζάκης (Hatzakis, A., et al., 2015). Οι έμπειροι μελετητές καθόρισαν τα αποτελέσματα σε κάθε χώρα. Στοιχεία από την Ελλάδα δίνουν αύξηση του αριθμού των περιστατικών του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ) στο 35% μέχρι το 2030. Ο αριθμός των θανάτων που σχετίζονται με το ήπαρ αναμένεται ομοίως να αυξηθεί στο 35%, ενώ θα αυξηθεί και η μη αντιρροπούμενη κίρρωση και οι αντισταθμισμένες λοιμώξεις από κίρρωση ήπατος στο 30% και στο 15% αντίστοιχα (Hatzakis, A., et al., 2015).

Στην παρούσα εποχή οι διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές ενθαρρύνουν τους γιατρούς για την θεραπεία των XEN που έχουν μολυνθεί από τον ιό HCV, καθώς αυτή η στρατηγική μειώνει το βάρος της νόσου. Ο κυρίαρχος γονότυπος φαίνεται να είναι ο γονότυπος 3 και ιδιαίτερα του υποτύπου 3α, ακολουθούμενη από τους γονότυπους 1α και 4α (Savvas, S.P., et al., 2005; Magiorkinis, G., et al., 2013; Kountouras, D., et al., 2013; Gigi, E., et al., 2013; Hadziyannis, S.J. and Koskinas, J.S., 2004).

Στην μελέτη του ο Σ. Σάββας (Savvas, S.P., et al., 2005) παρατηρεί ότι μετά το 1981 η επικράτηση του γονότυπου 1 μειώθηκε και ο επιπολασμός του γονότυπου 3 αυξήθηκε. Αυτή η αλλαγή παρατηρήθηκε τόσο για τους XEN όσο και για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταγγίσεις αίματος. Η ηλικία των χρηστών ναρκωτικών ουσιών και η διάρκεια χρήσης αυξάνουν τη πιθανότητα μόλυνσης από τον HCV ιό στους XEN. Ωστόσο, οι περισσότερες λοιμώξεις HCV προέρχονται από την χρήση μολυσμένης βελόνας μεταξύ των χρηστών ναρκωτικών ουσιών (Malliori, M., et al., 1998).

Πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι κατά την περίοδο 2005-2006 ο αριθμός των XEN δεν άλλαξε αλλά η κοινή χρήση βελόνας έγινε πιο συνηθισμένη (Raptopoulou, M., et al., 2011). Αυτό το φαινόμενο εμφανίζεται συνήθως στους φυλακισμένους που είναι XEN και για το λόγο αυτό αναπτύσσουν υψηλότερο ποσοστά HCV λοίμωξης σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (Malliori, M., et al., 1998; Chatziarsenis, M., et al., 1999).

Η Ελλάδα συγκαταλέγεται στις χώρες που χρησιμοποιούν τις λιγότερες στρατηγικές πρόληψης (Wiessing, L., et al., 2011). Συγκεκριμένα, η Ελλάδα τοποθετείται 13η στον κατάλογο

των 18 χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης σχετικά με το θέμα θεραπείας αποκατάστασης ενέσιμων ναρκωτικών ουσιών και 9η στον κατάλογο σχετικά με το θέμα θεραπείας αποκατάστασης των χρηστών οπιούχων ναρκωτικών.

Τέλος, υψηλός επιπολασμός αντισωμάτων κατά του HCV (9%) αναφέρεται σε ασθενείς σε ψυχιατρικές κλινικές και είναι περίπου δέκα φορές υψηλότερο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Αυτό παρατηρείται λόγω της ψυχιατρικής νοσηρότητας, καθώς έχουν περισσότερες δυνατότητες χρήσης ενδοφλεβίων φαρμάκων που σχετίζονται με τον κίνδυνο μόλυνσης από τον HCV ιό. Επιπλέον, η θεραπεία για την Ηπατίτιδα C μπορεί να προκαλέσει ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (Kakisi, O.K., et al., 2009).

3.4.2 Πάσχοντες από HCV χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών με συλλοίμωξη HIV

Οι μολύνσεις από τον ιό HIV και ηπατίτιδας C αποτελούν από τις πιο καταστροφικές συνέπειες της παράνομης χρήσης ναρκωτικών ουσιών και έχουν μεγάλες επιπτώσεις στα άτομα και στο Εθνικό Σύστημα Υγειονομικής Περίθαλψης. Οι χρήστες ενέσιμων ναρκωτικών ουσιών συγκαταλέγονται στις πρώτες και μεγαλύτερες ομάδες διαβίβασης νέων μολύνσεων από τον ιό HIV σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες και εξακολουθούν να είναι το κλειδί της μετάδοσης για λοιμώξεις από HCV ιό (Wiessing, L., et al., 2008; Hatzakis, A., et al., 2011).

Αν και στη νέα χιλιετία τα ποσοστά των νεοδιαγνωσθέντων με λοίμωξη HIV που σχετίζονται με τους ΧΕΝ έχουν μειωθεί σημαντικά στην Ευρωπαϊκή Ένωση στο σύνολό της (EMCDDA, R., 2011), παρ'όλα αυτά ορισμένες χώρες εξακολουθούν να αναφέρουν υψηλά ποσοστά μόλυνσης (Pharris, A., et al., 2011). Τα υψηλά επίπεδα επικρατούντων λοιμώξεων του HIV και του HCV στους ΧΕΝ, καθώς και τα συνεχιζόμενα υψηλά επίπεδα της εξάπλωσης του HCV ιού, αποτελούν συνεχή απειλή για μετάδοση μέσω αίματος και σεξουαλικής επαφής.

Πίνακας 5. Δεδομένα χωρών που δείχνουν αύξηση του επιπολασμού των λοιμώξεων από τον ιό HIV και ηπατίτιδας C σε χρήστες ενέσιμων ναρκωτικών ουσιών.

Country	Coverage	HIV prevalence (%)	HCV prevalence (%)	Additional information
Bulgaria	Sofia	from 0.4 to 2.2	from 53.6 to 62.3	–
	Young IDU ^a	from 0.6 to 3.1	from 52.2 to 65.7	–
Greece	National	–	from 61.7 to 68.8	19 testing sites ^b
	New IDU ^c	–	from 28.4 to 55.5	–
	National	–	from 43.3 to 48.7	18 testing sites ^d
	New IDU ^c	–	from 19.5 to 28.8	–
	Attica New IDUs ^c	–	from 31.4 to 59.4	10 sites ^b
	New IDUs ^c	–	from 25.9 to 45.8	8 sites ^d
	Central Macedonia New IDUs ^c	–	from 0 to 29.4	–
	Thessaly Young IDUs ^a	–	from 20 to 70	–
	New IDUs ^c	–	from 0 to 25	2005–2009 ^e
Italy	Abruzzo	–	from 65.7 to 74.2	2005–2009 ^e
	Valle D'Aosta	–	from 18.1 to 72.4	2005–2009 ^e
	Veneto	from 9.6 to 11.4	–	2005–2009 ^e
Cyprus	National	–	from 29.6 to 51.3	2006–2010
	Young IDUs ^a	–	from 12.8 to 56.3	2006–2010
Austria	Graz	–	from 49 to 73	–
	Young IDUs ^a	–	from 46.8 to 66.7	–
	Vienna	–	from 48.9 to 67.2	–
Romania	Bucharest	–	from 45.8 to 65.6	2005–2007 ^e

Πηγή: Wiessing, L., et al., 2011. Trends in HIV and hepatitis C virus infections among injecting drug users in Europe, 2005 to 2010.

Σε ορισμένες χώρες που γειτνιάζουν με εκείνες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, η λοίμωξη από τον ιό HIV στους XEN εξακολουθεί να είναι ασταθής και δείχνει ελάχιστα σημάδια ελέγχου (EMCDDA, R., 2011; Wiessing, L., et al., 2008). Τα πιο πρόσφατα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον ιό HIV και τον ιό HCV μεταξύ των XEN στην Ε.Ε δίνει το Ευρωπαϊκό Κέντρο Παρακολούθησης Ναρκωτικών και Τοξικομανίας συμπεριλαμβάνοντας και χώρες που υποβάλλουν εκθέσεις στο Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων, όπως η Τουρκία και η Νορβηγία, η Ισλανδία, καθώς και το Λιχτενστάιν.

Ο επιπολασμός των λοιμώξεων από τον ιό HIV και HCV σε υποομάδες των XEN παρατηρείται στους νέους XEN ηλικίας κάτω των 25 ετών οι οποίοι έκαναν πρώτη φορά χρήση

ενέσιμων ναρκωτικών ουσιών πριν από δύο χρόνια. Η συλλοίμωξη από τον HCV ιό ερμηνεύεται όχι μόνο για την αξιολόγηση των τάσεων αλλά και ως βιολογικός δείκτης κινδύνου έγχυσης και μόλυνσης από τον ιό HIV στον πληθυσμό των XEN (Vickerman, P., et al., 2010).

Στην Ελλάδα, αυξήθηκαν τα ποσοστά συλλοίμωξης του ιού HIV / HCV στον πληθυσμό των XEN κατά τα τελευταία έτη (Paraskevis, D., et al., 2013). Στην πλειοψηφία των ασθενών με ταυτόχρονη μόλυνση, το ιικό φορτίο HCV ανέρχεται στο 85,7%, ποσοστό το οποίο είναι πολύ υψηλό (Elefsiniotis, I.S., et al., 2007). Ωστόσο, σε περιπτώσεις anti-HCV συλλοίμωξης HIV / HCV ο τίτλος των αντισωμάτων μπορεί να μειωθεί ή να μην εντοπιστεί, λόγω της ανοσοανεπάρκειας (Triantos, C., et al., 2016).

Η παρουσία της ισχυρής σχέσης μεταξύ του επιπολασμού του HIV και του HCV ιού σε διαφορετικούς πληθυσμούς XEN έχει επίσης σημαντικές επιπτώσεις στην πολιτική υγείας. Πρώτον, ο επιπολασμός του HCV ιού στους πληθυσμούς των XEN και οποιεσδήποτε αλλαγές στον ενδημικότητα του HCV ιού μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να εκτιμηθεί η πιθανότητα επικράτησης και επιπολασμού του HIV ιού. Δεύτερον, το όριο επικράτησης (30%) του HCV ιού θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως μετρήσιμος βιολογικός δείκτης, με στόχο τις παρεμβάσεις που είναι απαραίτητες είτε για να ελαχιστοποιήσουν τον κίνδυνο εκδήλωσης HIV είτε να μειώσουν τον επιπολασμό του ιού HIV και να ενισχύσουν την επιτήρηση του HIV ιού με τη συμπερίληψη και άλλων δεικτών (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2005) που υποδεικνύουν ότι συμπεριλαμβάνοντας τον επιπολασμό του HCV ιού αποτελεί μια ισχυρή ένδειξη του δυναμικού αύξησης της επικράτησης του HIV ιού μεταξύ των XEN (Reintjes, R. and Wiessing, L., 2007).

3.4.3 Ομάδα υψηλού κινδύνου: Μετανάστες-Πρόσφυγες

Τα ευρήματα αυτής της μελέτης και της βιβλιογραφικής ανασκόπησης δείχνουν ότι οι μετανάστες που προέρχονται από χώρες με ενδιάμεσο ή υψηλό επιπολασμό της Ηπατίτιδας Β και C ιού αντιπροσωπεύουν μια σημαντική ομάδα κινδύνου για τη μόλυνση με τον HBV και HCV ιό αντίστοιχα.

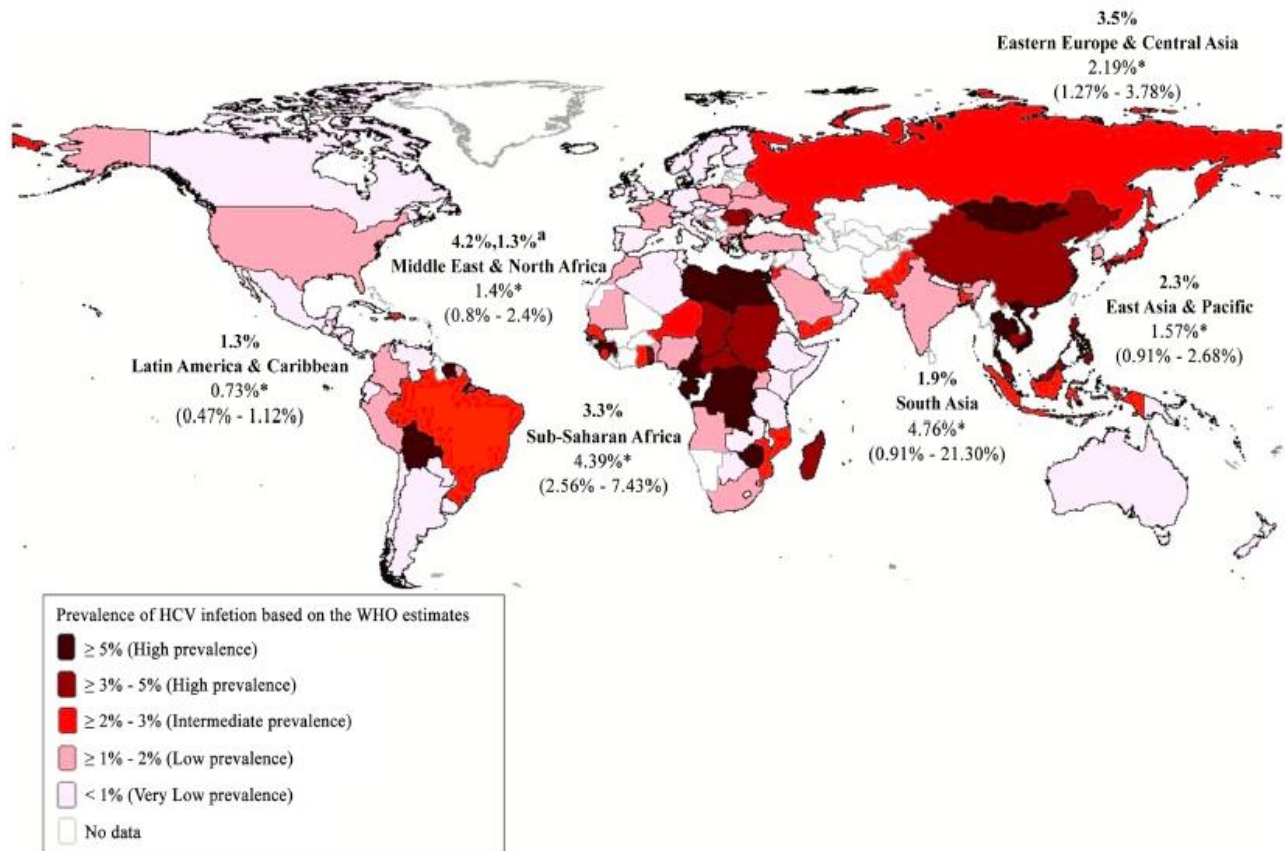
Ο επιπολασμός του ιού HBV/HCV σε οποιαδήποτε δεδομένη χώρα καθορίζεται από την ημερολογιακή ημέρα και ώρα κατά την οποία ο ιός εισήχθη στη χώρα, κατά τον χρόνο διενέργειας ελέγχου αίματος (Hanafiah, K.M., et al., 2013; Alter, M.J., 2007). Η ηλικία είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης της μόλυνσης από τον ιό HBV/HCV (Hanafiah, K.M., et al., 2013). Ο περιφερειακός επιπολασμός του HCV μπορεί να είναι ετερογενής λόγω της ευρείας κλίμακας των μεμονωμένων χωρών στην ίδια περιοχή (Sievert, W., et al., 2011; Madhava, V., et al., 2002; Hatzakis, A., et al., 2013), όπως το εντυπωσιακό παράδειγμα της Μέσης Ανατολής και της Βόρειας Αφρικής που περιέχει την Αίγυπτο με πολύ υψηλό επιπολασμό του HCV ιού (> 14%) και το Τζιμπουτί, το οποίο έχει χαμηλό επιπολασμό (<1%). Επίσης, οι εκτιμήσεις ενδέχεται να έχουν επηρεαστεί από τον υψηλό φόρτο των μεταναστών από χώρες όπως η Αίγυπτος στην περιοχή της Βόρειας Αφρικής ή από το Πακιστάν στην περιοχή της Νότιας Ασίας.

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι ευρωπαίοι μετανάστες συνιστούν δυσανάλογο αριθμό περιστατικών Ηπατίτιδας Β και έχουν υψηλότερο επιπολασμό της Ηπατίτιδας C σε σύγκριση με τον πληθυσμό στην χώρα φιλοξενίας (Hatzakis, A., et al., 2013). Στον Καναδά εκτιμήθηκε ότι Ευρωπαίοι μετανάστες αντιπροσώπευαν το 2002 το 20% των περιπτώσεων μολυσμένων με HCV ιό (Remis, R.S., 2009).

Οι μετανάστες γενικότερα δεν δείχνουν να έχουν παραδοσιακό χαρακτήρα στις συμπεριφορές κινδύνου έκθεσης στον HCV ιό δεδομένου ότι πιθανότερο είναι να έχουν μολυνθεί στις χώρες προέλευσης τους μέσω μολυσμένων βελόνων και προϊόντων αίματος (Asselah, T., et al., 2014).

Παρά τις γνωστές διαφορές στον παγκόσμιο χάρτη της κατανομής του ιού HCV και ο πιθανός αυξημένος κίνδυνος επιμόλυνσης με HCV ιό, μόνο το Ηνωμένο Βασίλειο πρόσφατα συνέστησε την ανίχνευση των HCV αντισωμάτων σε μετανάστες που γεννήθηκαν σε χώρες με υψηλή ενδημικότητα.

Εικ.3. Κατανομή του HCV ιού με διαστρωμάτωση ανά περιοχή προέλευσης.



Πηγή: Greenaway, C., et al., 2015. The seroprevalence of hepatitis C antibodies in immigrants and refugees from intermediate and high endemic countries: a systematic review and meta-analysis.

Η Ελλάδα παραδοσιακά έχει θεωρηθεί ως περιοχή με ενδιάμεση ενδημικότητα μόλυνσης από την Ηπατίτιδα Β και εκτιμήθηκε ότι τα ποσοστά επικράτησης για HBsAg και anti-HBc ήταν 3% και 30-40%, αντίστοιχα (Kyriakis, K.P., et al., 2000). Ένας αυξημένος επιπολασμός των ορολογικών δεικτών της ηπατίτιδας Β έχει αναφερθεί σε προηγούμενες μελέτες που αφορούν πρόσφυγες αλβανικής καταγωγής στην Ελλάδα και την Ιταλία (Dalekos, G.N., et al., 1995; Malarnitsi-Puchner, A., et al., 1996; Skliros, E.A., et al., 2001). Δείκτες οι οποίοι ενδεχομένως αντικατοπτρίζουν την υψηλή ενδημικότητα της HBV λοίμωξης στην Αλβανία.

Πίνακας 6. Κατανομή των ορολογικών δεικτών ηπατίτιδας Β και C στην Ελλάδα ανάλογα με την εθνικότητα.

Ethnicity	<i>n</i>	HBsAg(+)	Anti-HBc(+)	Anti-HCV(+)
Albania	76	17 (22.4 %)ª	54 (71 %)ª	1 (1.3 %)
E Europe	35	0 (0)	8 (23 %)	1 (2.8 %)
Asia	11	3 (27.3 %)ª	5 (45 %)ª	0 (0)
Africa	8	0 (0)	2 (25 %)	1 (12.5 %)
Total	130	20 (13.4 %)	69 (53.1 %)	3 (2.3 %)

ªP<0.008, ºP<0.001.

Πηγή: Roussos, A., et al., 2003. Prevalence of hepatitis B and C markers among refugees in Athens.

Οι πρόσφυγες που ζουν στην Ελλάδα αναπτύσσουν υψηλότερα ποσοστά των μολυσματικών ασθενειών. Το ποσοστό οροθετικότητας για τον HCV ιό είναι 2,3% (Raptopoulou, M., et al., 2011; Roussos, A., et al., 2003) και αφορά κυρίως τους πρόσφυγες από την πρώην Ένωση Σοβιετικών Σοσιαλιστικών Δημοκρατιών, Αφρικής και Αιγύπτου και λιγότερο τους πρόσφυγες από την Αλβανία (Giannousis, I.P., et al., 2010; Lionis, C., et al., 1997; Malarnitsi-Puchner, A., et al., 1996; Papadakis, G., et al., 2013; Gregoriadou, A., et al., 1999).

3.4.4 Ομάδα υψηλού κινδύνου: Ομοφυλόφιλοι άνδρες

Στην Ευρώπη, οι άνδρες που έχουν σεξουαλική επαφή με άνδρες (MSM) αντιπροσωπεύουν ένα σημαντικό ποσοστό ατόμων που ζουν με τον HIV ιό (Nakagawa, F., et al., 2014). Οι HIV-θετικοί άνδρες που έχουν σεξουαλική επαφή με άνδρες είναι εξαιρετικά ευάλωτοι σε ταυτόχρονα Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα (Verscheijden, M.M., et al., 2015; Jin, F., et al., 2007), τα ποσοστά των οποίων έχουν αυξηθεί στις δυτικές χώρες από το 2000 (Fenton, K.A. and Lowndes, C.M., 2004; Nicoll, A. and Hamers, F.F., 2002; Torrone, E.A., et al., 2011).

Οι HIV-θετικοί άνδρες που έχουν σεξουαλική επαφή με άνδρες πάσχουν συχνά από τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV) και το *Treponema Pallidum* (TP), παράγοντας που προκαλεί σύφιλη (Alter, M.J., 2006; Lacombe, K. and Rockstroh, J., 2012; Peterman, T.A. and Furness, B.W., 2007; Thurnheer, M.C., et al., 2010). Οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν εξέταση για HBV, HCV και σύφιλη για σεξουαλικά ενεργούς HIV-θετικούς ομοφυλόφιλους άνδρες τουλάχιστον ετησίως (Lundgren, J.D., et al., 2014).

Ωστόσο, επειδή οι ανοσολογικές αντιδράσεις είναι ελλιπείς για τα άτομα με HIV θετικό, έχουν χαμηλότερα ποσοστά αποτελεσματικότητας στην ανοσοποίηση έναντι του HBV ιού (Vries-Sluijs, T.E., et al., 2011). Οι επιμολύνσεις με το ιό HCV των HIV θετικών ομοφυλόφιλων ανδρών παρατηρούνται κυρίως σε ασθενείς, οι οποίοι είναι χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών (Taylor, L.E., et al., 2013; Walsh, N. and Maher, L., 2012).

Από το 2000, έχουν εκδηλωθεί εστίες οξείας Ηπατίτιδας C στους HIV-θετικούς ομοφυλόφιλους άνδρες, σε μεγάλες ευρωπαϊκές δυτικές πόλεις, συμπεριλαμβανομένης της Γερμανίας (Ingiliz, P., et al., 2014; Sánchez, C., et al., 2013). Ο HCV ιός μπορεί να μεταδοθεί σεξουαλικά, όπως μέσω των βλαβών των πρωκτικών βλεννογόνων που προκαλούνται από σεξουαλικές πρακτικές ή μέσω ΣΜΝ όπως η σύφιλη (Apers, L., et al., 2015; Wong, J., et al., 2014).

Πίνακας 7. Κατανομή πληθυσμού ομοφυλόφιλων ανδρών 1999-2010, Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής.

	MSM-Ever		
	Overall (n = 438), % (95% CI)	Large Central Metro (n = 217), % (95% CI)	Large Fringe Metro (n = 73), % (95% CI)
Race/Ethnicity			
Mexican American	7.7 (5.8–10.1)	10.1 (6.8–14.9)	3.4 (1.3–8.5)*
Non-Hispanic white	71.9 (67.9–75.6)	63.2 (54.9–70.9)	81.5 (68.9–89.7)
Non-Hispanic black	9.7 (7.5–12.3)	11.5 (7.9–16.3)	8.4 (3.3–19.8)*
Other	10.8 (8.1–14.2)	15.2 (9.6–23.1)	6.6 (2.4–17.3) [†]
Age group, y			
18–29	16.3 (12.9–20.4)	20.7 (15.5–27.2)	13.9 (7.3–24.7)*
30–39	33.2 (27.9–39.0)	39.3 (30.5–48.8)	23.5 (13.7–37.2)
40–49	27.3 (22.3–33.0)	25.8 (17.8–35.8)	31.5 (20.1–45.8)
50–59	23.1 (18.5–28.5)	14.2 (9.2–21.3)	31.1 (22.5–41.2)
Education			
<High school diploma	14.9 (11.4–19.3)	20.9 (14.7–28.8)	9.1 (3.7–20.9)*
High school diploma/equivalent	27.9 (21.8–35.0)	23.6 (15.5–34.3)	22.4 (11.8–38.5)*
≥Some college/technical school	57.2 (50.3–63.8)	55.5 (45.5–65.1)	68.5 (53.1–80.6)
Household income, US\$			
0–19,999	15.7 (12.1–20.2)	12.5 (8.0–19.0)	5.3 (2.6–10.3)*
20,000–44,999	18.5 (14.1–23.9)	20.6 (14.2–28.9)	13.0 (5.9–26.2)*
45,000–74,999	29.1 (23.8–35.0)	30.9 (22.0–41.6)	23.3 (13.0–38.3)
75,000+	36.7 (30.8–42.9)	35.9 (25.4–48.0)	58.4 (42.6–72.7)
Low SES [†]	36.1 (30.4–42.1)	33.1 (25.0–42.3)	24.0 (14.5–36.9)
Health insurance			
Public	11.0 (8.1–14.7)	6.7 (3.8–11.4)	10.8 (5.4–20.7)*
Private	63.9 (58.0–69.3)	67.8 (58.5–75.8)	76.8 (66.5–84.6)
None	25.2 (20.8–30.2)	25.6 (19.0–33.5)	12.4 (6.2–23.3)*
Sexual identity			
Heterosexual/Straight	38.8 (30.4–48.0)	30.5 (19.7–44.0)	31.6 (16.9–51.2)
Homosexual/Gay	41.9 (32.3–52.1)	55.9 (41.6–69.2)	51.7 (34.4–68.5)
Bisexual	19.3 (14.1–25.8)	13.6 (8.3–21.6)	16.7 (9.7–27.2)
HIV positive	8.1 (4.9–12.9)	10.1 (5.5–18.0)*	13.4 (6.6–25.2)*
HSV-2 positive	20.7 (16.2–26.0)	24.2 (17.1–33.1)	17.6 (10.5–28.1)
Hepatitis C positive	5.2 (3.0–8.9)	2.4 (1.2–4.9)*	8.6 (3.4–19.8)*

Πηγή: Oster, A.M., et al., 2014. Prevalence of HIV, sexually transmitted infections, and viral hepatitis by urbanicity, among men who have sex with men, injection drug users, and heterosexuals in the United States.

Τα περισσότερα κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά (δηλαδή, φυλή/εθνικότητα, ηλικία, εκπαίδευση, εισόδημα) των ανδρών που έχουν σεξουαλική επαφή με άνδρες (Πίνακας 7) δεν πέτυχαν στατιστική σημασία, σύμφωνα με την Εθνική Μελέτη Εξέτασης Υγείας και Διατροφής Αμερικής (Oster, A.M., et al., 2014), καθώς η νοσηρότητα των ομοφυλόφιλων ανδρών εξαρτάται κυρίως από σεξουαλικές επαφές χωρίς προφυλάξεις.

Το ποσοστό των μολύνσεων με HCV στον υποκείμενο HIV θετικό πληθυσμό ομοφυλοφίλων ανδρών, αποδίδεται στην επαφή χωρίς προφυλακτικό, με εκσπερμάτωση ήταν 22%, σύμφωνα με μια γερμανική μελέτη (Schmidt, A.J., et al., 2011), το τραύμα στον ορθό κατά τη διάρκεια του σεξ με αιμορραγία ήταν 6,2%.

Ο αρνητικός στον HIV ιό πληθυσμός ομοφυλοφίλων ανδρών, εξακολουθούν να διατρέχουν κίνδυνο HCV λοίμωξης, διότι μοιράζονται παρόμοιες συμπεριφορές κινδύνου με HIV θετικούς ομοφυλόφιλους άνδρες. Ο έλεγχος κατά του HCV ιού πρέπει να αποτελεί μέρος της ρουτίνας στις εξετάσεις των ατόμων με παράγοντες κινδύνου, ιδιαίτερα σε περιβάλλοντα με υψηλό επιπολασμό HCV.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

4.1 Περιγραφή Ερευνητικού Σχεδιασμού

Ο ερευνητικός σχεδιασμός της μελέτης, βασίζεται στο ελεγχόμενο σχέδιο για να βρεθούν απαντήσεις που θα εξυπηρετούν τον ερευνητικό σκοπό της μελέτης. Το είδος της έρευνας είναι περιγραφική και ερμηνευτική ανάλυση των δεδομένων. Τα οποία δεδομένα είναι προϊόν ποσοτικής έρευνας.

4.2 Στάδια Ερευνητικού Σχεδιασμού

1. Βιβλιογραφική ανασκόπηση.
2. Εντοπισμός των πηγών πληροφόρησης (Χρήστες Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών Ουσιών πάσχοντες από Ηπατίτιδα Β ή C οροθετικοί και οροαρνητικοί στον ιό HIV, ομοφυλόφιλοι άνδρες, μετανάστες).
3. Διεξαγωγή της έρευνας και της συλλογής δεδομένων με τη μέθοδο στρωματοποιημένης δειγματοληψίας.
4. Διεξαγωγή της ανάλυσης των δεδομένων.
5. Έκθεση των αποτελεσμάτων.

4.3 Καθορισμός Πληθυσμού και Δείγματος

Συλλογή πρωτογενών στοιχείων στην πόλη Αθήνα σε βάθος πενταετίας, από το 2011 έως 2015, από το ΚΕΕΛΠΝΟ, ΟΚΑΝΑ, τον Σύλλογο Ασθενών Ήπατος Προμηθέας, την Ελληνική Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος και από την Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου «Ιπποκράτειο».

Το δείγμα της έρευνας αποτελούν 250 ασθενείς, άνδρες και γυναίκες, ανεξαρτήτου ηλικίας και εθνικότητας, που προέρχονται από τον γενικό πληθυσμό πασχόντων από Ηπατίτιδα Β ή C, από τον πληθυσμό χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα Β ή C και τις ομάδες του γενικού πληθυσμού, ομοφυλοφίλων ανδρών και μεταναστών, που είναι προσβεβλημένοι από τον ιό της Ηπατίτιδας Β ή C, οροαρνητικοί στον ιό HIV και με συλλοίμωξη HIV.

4.3.1 Μέθοδος Μέτρησης – Εργαλεία

Ποσοτικός προσδιορισμός και ανάλυση της νοσηρότητας και της θνητότητας χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών, μεταναστών και ομοφυλοφίλων, προσβεβλημένων από τον ιό της Ηπατίτιδας Β ή C, οροθετικοί και οροαρνητικοί στον ιό HIV με στρωματοποιημένη δειγματοληψία.

4.3.2 Θέματα Ηθικής και δεοντολογίας

Σύμφωνα με ορθές πρακτικές, η συλλογή και η επεξεργασία των δεδομένων έγινε με νόμιμο και δίκαιο τρόπο, για συγκεκριμένους και περιορισμένους σκοπούς της έρευνας, με ακρίβεια, ασφάλεια και σεβασμό στα δικαιώματα του ατόμου. Για τον λόγο αυτό εγκρίθηκε άδεια

διεξαγωγής της παρούσας έρευνας από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του τμήματος Νοσηλευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Επίσης, ζητήθηκε άδεια από το ΚΕΕΛΠΝΟ, τον ΟΚΑΝΑ, τον Σύλλογο Ασθενών Ήπατος Προμηθέας, την Ελληνική Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος και την Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου «Ιπποκράτειο», για την πρόσβαση στην μελέτη των στοιχείων που αφορούν στο επιλεγμένο δείγμα.

Η διαφύλαξη των προσωπικών δεδομένων, τηρήθηκε αυστηρά με τους όρους και τις προϋποθέσεις της Έρευνας που καθορίζονται από την Απόφαση 1982/2006/EC του Συμβουλίου του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και η επεξεργασία των δεδομένων/στοιχείων διεπόταν από πλήρη ανωνυμία, καθώς επρόκειτο για μια καθαρά ποσοτική ανάλυση των δεδομένων, που εστιάζει στους ιολογικούς δείκτες, με σκοπό την διερεύνηση της νοσηρότητας και της θνητότητας του δείγματος, με πλήρη ανωνυμία των δημογραφικών στοιχείων. Επίσης, πλήρη ανωνυμία διέπει και τις πηγές (τους οργανισμούς) άντλησης των δεδομένων χωρίς να αναφέρονται ούτε γραπτώς ούτε προφορικώς στην έκθεση των αποτελεσμάτων.

4.4 Στατιστική Ανάλυση Δεδομένων

Για τη στατιστική ανάλυση και επεξεργασία των δεδομένων, χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο Ανάλυσης Κοινωνικών Επιστημών (Statistical Package for Social Sciences, SPSS) version 25.

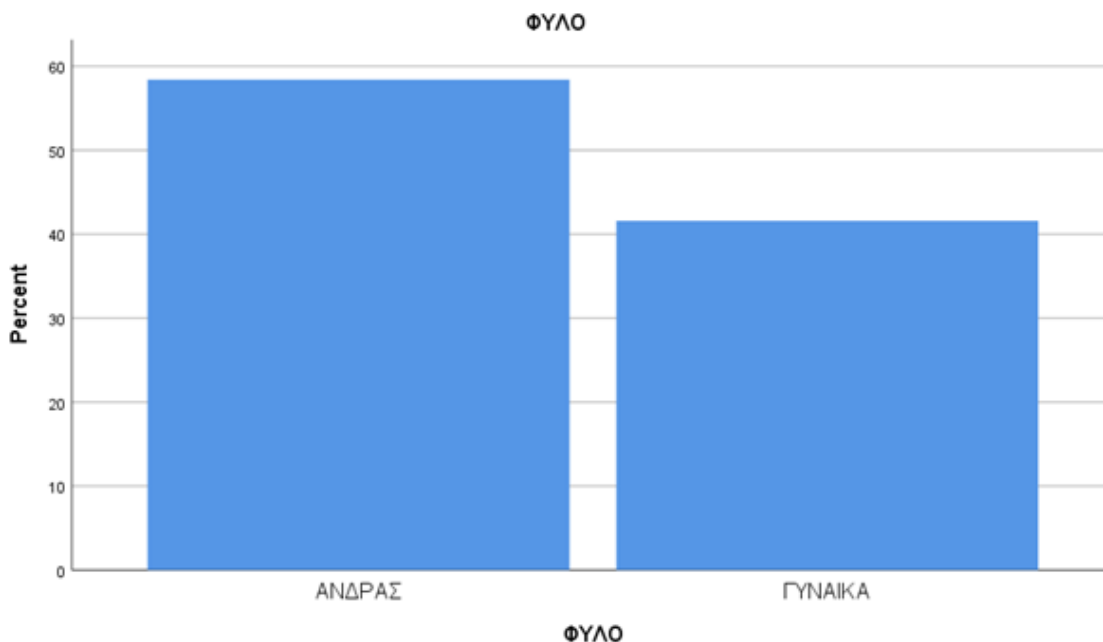
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

5.1 Ανάλυση συνολικού πληθυσμού του δείγματος

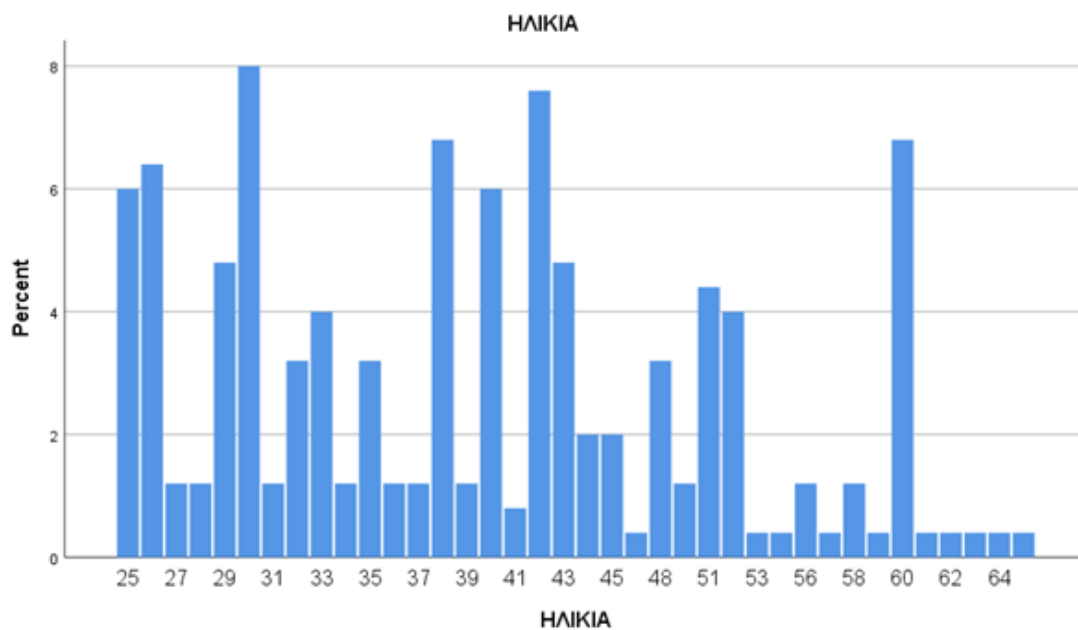
Το δείγμα της έρευνας αποτελούν 250 ασθενείς, άνδρες και γυναίκες. Μέσα από την στατιστική ανάλυση προκύπτει ότι το 58,4% του συνολικού δείγματος ήταν άνδρες και το 41,6% γυναίκες, μέσα στην πενταετία 2011-2015.

Γράφημα 1. Φύλο δείγματος

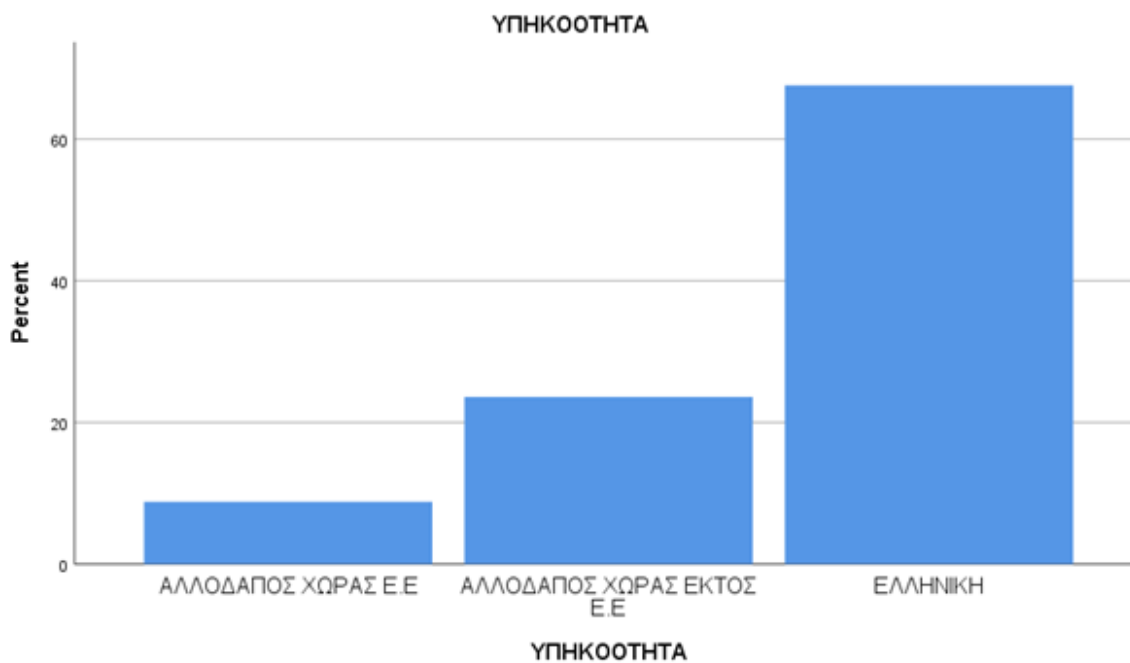


Η μέση ηλικία του πληθυσμού ανδρών και γυναικών βρέθηκε να είναι τα 39 έτη και το 56,8% του συνολικού δείγματος ήταν ηλικίας 30 ετών, το 27,6% 40 ετών και το 15,6% 60 ετών.

Γράφημα 2. Ηλικιακή κατανομή του συνολικού δείγματος



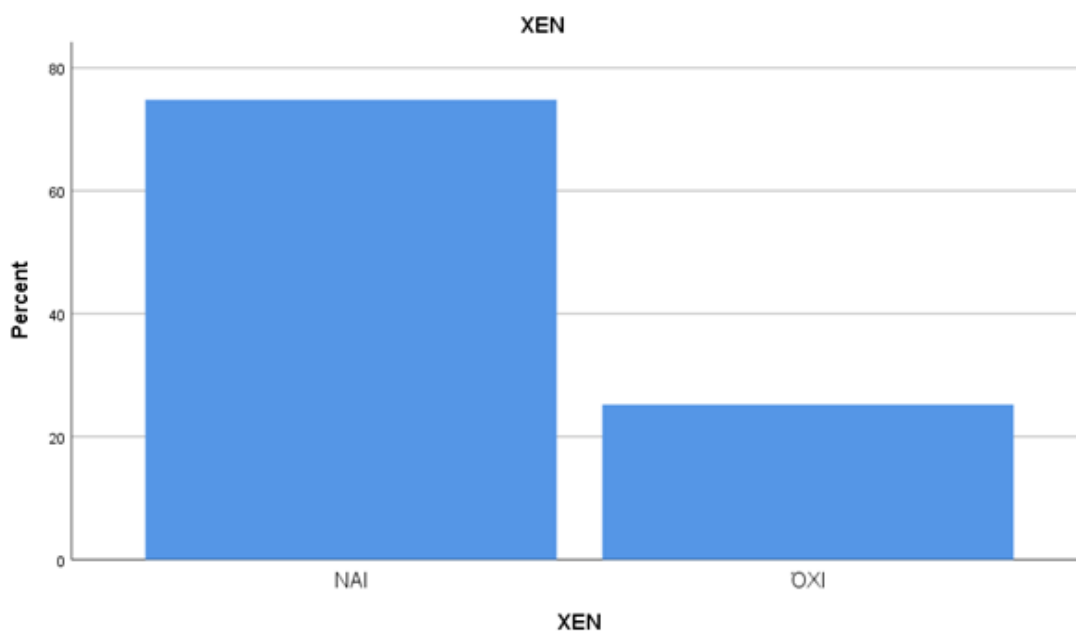
Γράφημα 3. Υπηκοότητα του συνολικού δείγματος



Από το σύνολο του δείγματος, όπως απεικονίζεται στο Γράφημα 3, προκύπτει ότι το 67,6% ήταν ασθενείς ελληνικής υπηκοότητας, το 23,6% ήταν ασθενείς αλλοδαποί χωρών εκτός Ε.Ε και το 8,8% ήταν αλλοδαποί χωρών Ε.Ε.

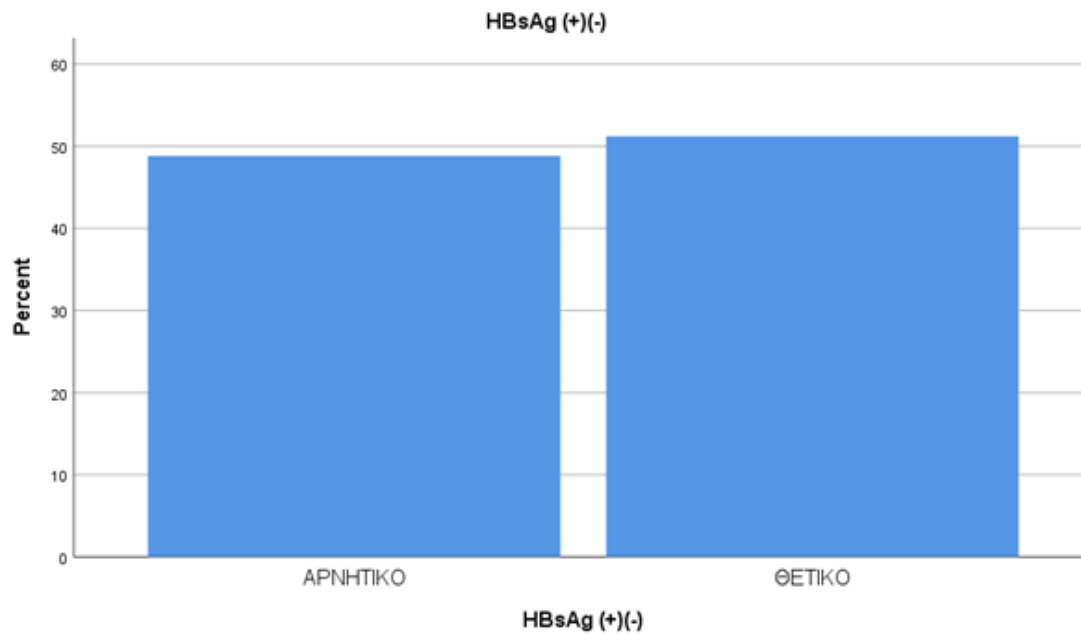
Το 74,8% του συνολικού δείγματος εμφανίζονται να είναι Χρήστες Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών, όπως απεικονίζεται στο παρακάτω γράφημα.

Γράφημα 4. Χρήστες Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών

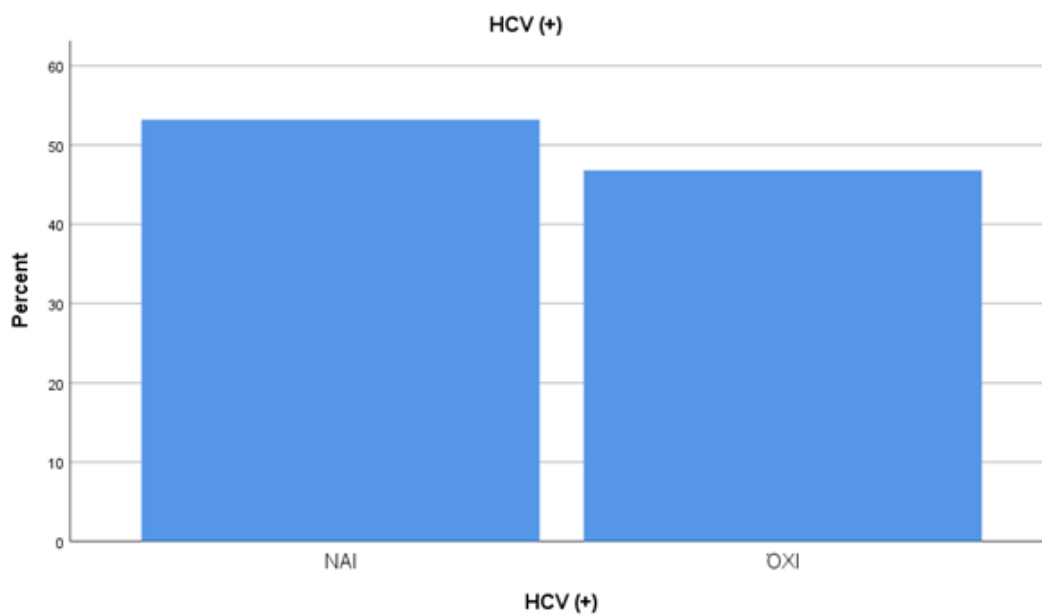


Το 51,2% του συνολικού δείγματος αποτελούν ασθενείς προσβεβλημένοι από Ηπατίτιδα Β και το 53,2% αποτελούν οι ασθενείς πάσχοντες από Ηπατίτιδα C, όπως απεικονίζεται στο Γράφημα 5 και 6.

Γράφημα 5. Ασθενείς με θετικό HBsAg

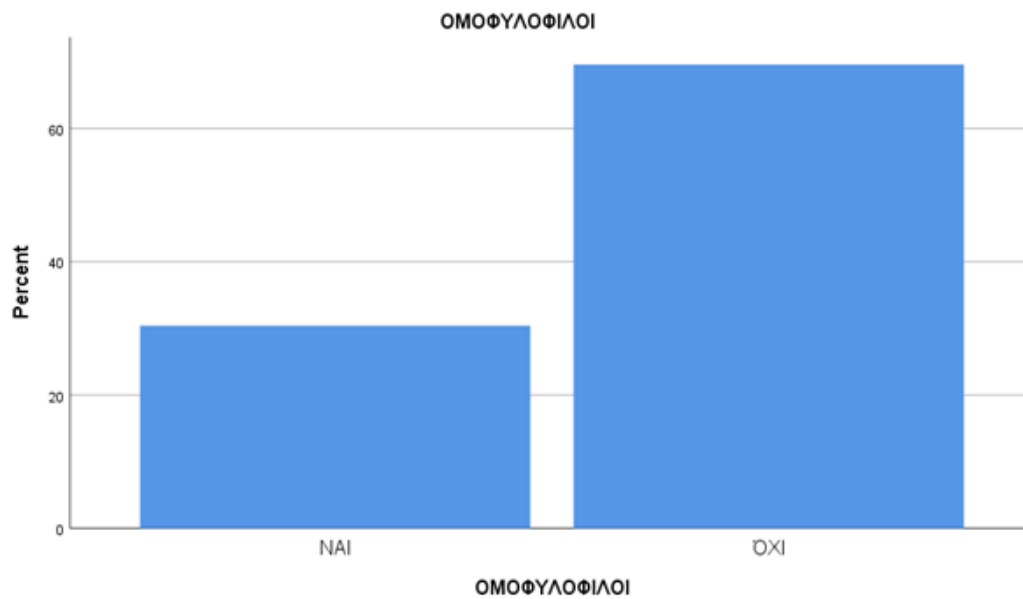


Γράφημα 6. Πάσχοντες από Ηπατίτιδα C

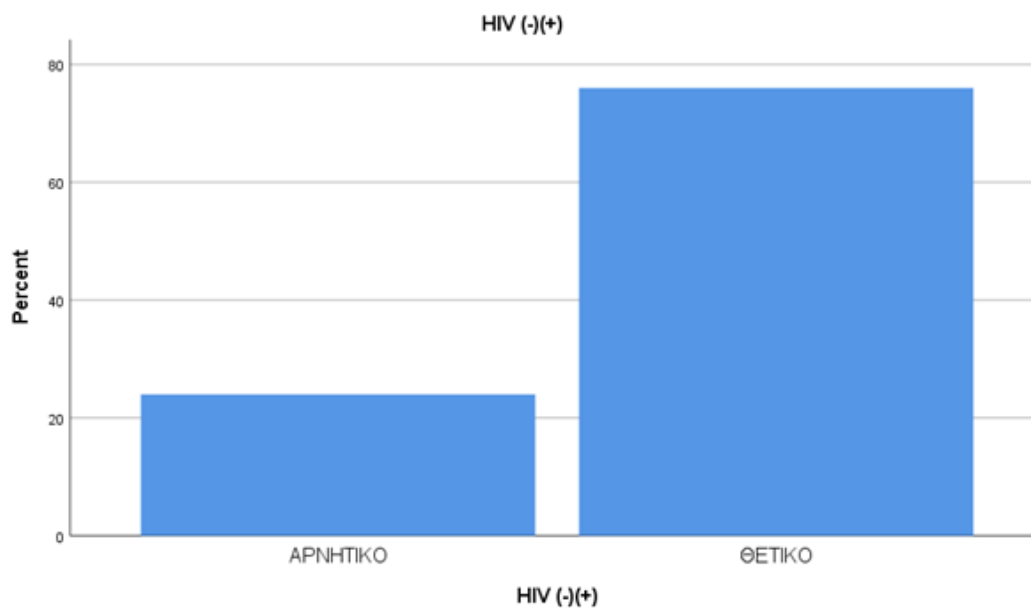


Από το σύνολο του δείγματος προκύπτει ότι το 30,4% ήταν ομοφυλόφιλοι άνδρες και το 76% είχε συλλοίμωξη HIV ιού.

Γράφημα 7. Ομοφυλόφιλοι άνδρες



Γράφημα 8. Ασθενείς με συλλοίμωξη HIV

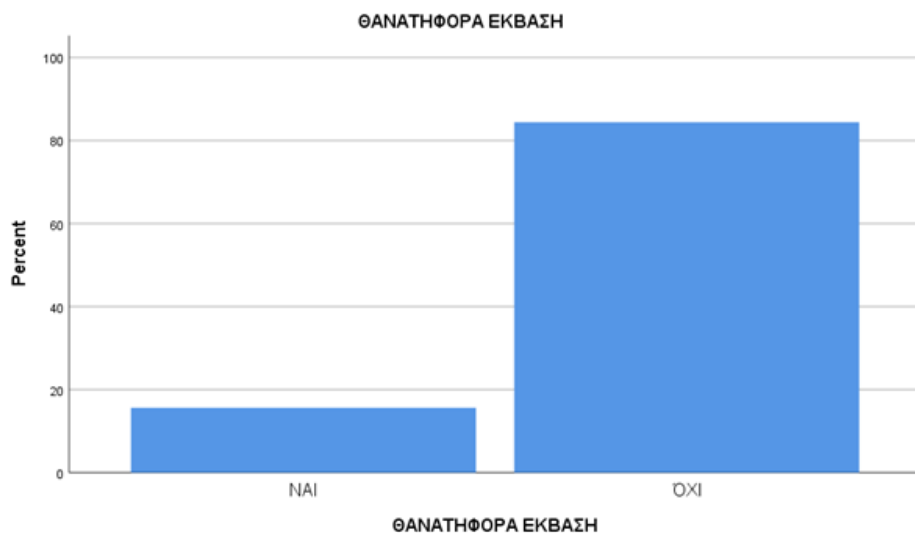


Το 17,2% του συνολικού δείγματος είχε αναπτύξει πρωτοπαθή καρκίνο του ήπατος (ΗΚΚ) και το 15,6% είχε θανατηφόρα έκβαση.

Γράφημα 9. Ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα



Γράφημα 10. Θανατηφόρα Έκβαση



5.2 Έλεγχος κανονικότητας του δείγματος

Πραγματοποιήθηκε έλεγχος κανονικότητας του δείγματος με τη μέθοδο ανάλυσης Komogoron-Smirnov και Shapiro-Wilk Test, με μεταβλητές το φύλο, την ηλικία, την χρήση ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών, τους ομοφυλόφιλους άνδρες και την υπηκοότητα του δείγματος ως προς τη νοσηρότητα της HBV και HCV λοίμωξης και συλλοίμωξης HIV.

Πίνακας 8. Έλεγχος κανονικότητας του δείγματος ως προς τη νοσηρότητα HBV

Tests of Normality							
	HCV (+)	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ΦΥΛΟ	HCV ΑΡΝΗΤΙΚΟ	.404	117	.000	.614	117	.000
	HCV ΘΕΤΙΚΟ	.366	133	.000	.633	133	.000
ΗΛΙΚΙΑ	HCV ΑΡΝΗΤΙΚΟ	.141	117	.000	.902	117	.000
	HCV ΘΕΤΙΚΟ	.101	133	.002	.950	133	.000
ΧΕΝ	HCV ΑΡΝΗΤΙΚΟ	.435	117	.000	.585	117	.000
	HCV ΘΕΤΙΚΟ	.493	133	.000	.485	133	.000
ΟΜΟΦΥΛΟΦΙΛΟΙ	HCV ΑΡΝΗΤΙΚΟ	.480	117	.000	.513	117	.000
	HCV ΘΕΤΙΚΟ	.404	133	.000	.614	133	.000
ΥΠΗΚΟΟΤΗΤΑ	HCV ΑΡΝΗΤΙΚΟ	.405	117	.000	.650	117	.000
	HCV ΘΕΤΙΚΟ	.436	133	.000	.589	133	.000

a. Lilliefors Significance Correction

Πίνακας 9. Έλεγχος κανονικότητας του δείγματος ως προς τη νοσηρότητα HCV

Tests of Normality							
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	HIV (-)(+)	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ΦΥΛΟ	HIV ΑΡΝΗΤΙΚΟ	.425	60	.000	.595	60	.000
	HIV ΘΕΤΙΚΟ	.371	190	.000	.632	190	.000
ΗΛΙΚΙΑ	HIV ΑΡΝΗΤΙΚΟ	.222	60	.000	.849	60	.000
	HIV ΘΕΤΙΚΟ	.112	190	.000	.953	190	.000
ΧΕΝ	HIV ΑΡΝΗΤΙΚΟ	.391	60	.000	.622	60	.000
	HIV ΘΕΤΙΚΟ	.515	190	.000	.414	190	.000
ΟΜΟΦΥΛΟΦΙΛΟΙ	HIV ΑΡΝΗΤΙΚΟ	.524	60	.000	.374	60	.000
	HIV ΘΕΤΙΚΟ	.411	190	.000	.609	190	.000
ΥΠΗΚΟΟΤΗΤΑ	HIV ΑΡΝΗΤΙΚΟ	.294	60	.000	.771	60	.000
	HIV ΘΕΤΙΚΟ	.462	190	.000	.548	190	.000

a. Lilliefors Significance Correction

Πίνακας 10. Έλεγχος κανονικότητας του δείγματος ως προς τη συλλοίμωξη HIV

Tests of Normality							
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	HBsAg (+)(-)	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ΦΥΛΟ	HBsAg ΘΕΤΙΚΟ	.344	128	.000	.636	128	.000
	HBsAg ΑΡΝΗΤΙΚΟ	.425	122	.000	.596	122	.000
ΗΛΙΚΙΑ	HBsAg ΘΕΤΙΚΟ	.107	128	.001	.953	128	.000
	HBsAg ΑΡΝΗΤΙΚΟ	.161	122	.000	.900	122	.000
ΧΕΝ	HBsAg ΘΕΤΙΚΟ	.401	128	.000	.616	128	.000
	HBsAg ΑΡΝΗΤΙΚΟ	.525	122	.000	.370	122	.000
ΟΜΟΦΥΛΟΦΙΛΟΙ	HBsAg ΘΕΤΙΚΟ	.393	128	.000	.621	128	.000
	HBsAg ΑΡΝΗΤΙΚΟ	.489	122	.000	.495	122	.000
ΥΠΗΚΟΟΤΗΤΑ	HBsAg ΘΕΤΙΚΟ	.330	128	.000	.706	128	.000
	HBsAg ΑΡΝΗΤΙΚΟ	.507	122	.000	.426	122	.000

a. Lilliefors Significance Correction

Βρέθηκε ότι το δείγμα δεν ακολουθεί κανονική κατανομή .Sig < 0,001 και σε αυτή τη βάση ενδεδειγμένα θα επιλεγούν μη παραμετρικά τεστ των υποθέσεων, αφού οι διακυμάνσεις των μεταβλητών είναι σημαντικά διαφορετικές.

Πίνακας 11. Τεστ ομοιογένειας των διακυμάνσεων

		Test of Homogeneity of Variance			
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
ΦΥΛΟ	Based on Mean	15.184	1	248	.000
	Based on Median	6.377	1	248	.012
	Based on Median and with adjusted df	6.377	1	247.214	.012
	Based on trimmed mean	15.184	1	248	.000
ΗΛΙΚΙΑ	Based on Mean	.104	1	248	.748
	Based on Median	.120	1	248	.729
	Based on Median and with adjusted df	.120	1	247.441	.729
	Based on trimmed mean	.151	1	248	.698
ΧΕΝ	Based on Mean	124.627	1	248	.000
	Based on Median	26.108	1	248	.000
	Based on Median and with adjusted df	26.108	1	214.593	.000
	Based on trimmed mean	124.627	1	248	.000
ΟΜΟΦΥΛΟΦΙΛΟΙ	Based on Mean	44.583	1	248	.000
	Based on Median	11.475	1	248	.001
	Based on Median and with adjusted df	11.475	1	239.400	.001
	Based on trimmed mean	44.583	1	248	.000
ΥΠΗΚΟΟΤΗΤΑ	Based on Mean	74.655	1	248	.000
	Based on Median	35.154	1	248	.000
	Based on Median and with adjusted df	35.154	1	220.750	.000
	Based on trimmed mean	81.951	1	248	.000

5.3 Συσχετίσεις ως προς τη νοσηρότητα

Πραγματοποιήθηκαν συσχετίσεις ως προς το φύλο και τη νοσηρότητα HBV, HCV λοίμωξης και ως προς την ηλικία τη νοσηρότητα HBV, HCV λοίμωξης.

5.3.1 Συσχέτιση ως προς το φύλο και τη νοσηρότητα HBV λοίμωξης

Πραγματοποιήθηκε συσχέτιση ως προς το φύλο και τη νοσηρότητα HBV λοίμωξης με τη μέθοδο Crosstab Analysis και Spearman's rho Correlations με H_0 = Δεν υπάρχει θετική συσχέτιση φύλλου και νοσηρότητας και H_1 = Υπάρχει θετική συσχέτιση φύλλου και νοσηρότητας.

Πίνακας 12. Crosstab Analysis ως προς το φύλλο και τη νοσηρότητα HBV λοίμωξης

			ΦΥΛΟ		Total
			ΑΝΔΡΑΣ	ΓΥΝΑΙΚΑ	
HBsAg (+)(-)	HBsAg ΘΕΤΙΚΟ	Count	65 _a	63 _b	128
		Expected Count	74.8	53.2	128.0
		% within HBsAg (+)(-)	50.8%	49.2%	100.0%
		Standardized Residual	-1.1	1.3	
	HBsAg ΑΡΝΗΤΙΚΟ	Count	81 _a	41 _b	122
		Expected Count	71.2	50.8	122.0
		% within HBsAg (+)(-)	66.4%	33.6%	100.0%
		Standardized Residual	1.2	-1.4	
Total	Count		146	104	250
	Expected Count		146.0	104.0	250.0
	% within HBsAg (+)(-)		58.4%	41.6%	100.0%

Each subscript letter denotes a subset of ΦΥΛΟ categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the .05 level.

Πίνακας 13. Συσχέτιση κατά Spearman ως προς το φύλλο και τη νοσηρότητα HBV λοίμωξης

Correlations			ΦΥΛΟ	HBsAg (+)(-)
Spearman's rho	ΦΥΛΟ	Correlation Coefficient	1.000	-.158 [*]
		Sig. (2-tailed)	.	.012
		N	250	250
	HBsAg (+)(-)	Correlation Coefficient	-.158 [*]	1.000
		Sig. (2-tailed)	.012	.
		N	250	250

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Από την Crosstab Analysis βρέθηκε ότι το 50,8% του δείγματος με HBsAg θετικό αντιγόνο ήταν άνδρες και το 49,2% ήταν γυναίκες. Παρόλα αυτά δεν υπάρχει θετική συσχέτιση φύλου και νοσηρότητας, με $p = 0.012$ άρα $p > 0.05$, άρα η μηδενική υπόθεση δεν απορρίπτεται.

5.3.2 Συσχέτιση ως προς το φύλλο και τη νοσηρότητα HCV λοίμωξης

Πραγματοποιήθηκε συσχέτιση ως προς το φύλλο και τη νοσηρότητα HCV λοίμωξης με τη μέθοδο Crosstab Analysis και Spearman's rho Correlations με $H_0 =$ Δεν υπάρχει θετική συσχέτιση φύλλου και νοσηρότητας και $H_1 =$ Υπάρχει θετική συσχέτιση φύλλου και νοσηρότητας.

Πίνακας 14. Crosstab Analysis ως προς το φύλλο και τη νοσηρότητα HCV λοίμωξης

Crosstab

			ΦΥΛΟ		Total
			ΑΝΔΡΑΣ	ΓΥΝΑΙΚΑ	
HCV (+)	HCV ΑΡΝΗΤΙΚΟ	Count	73	44	117
		Expected Count	68.3	48.7	117.0
		% within HCV (+)	62.4%	37.6%	100.0%
		Standardized Residual	.6	-.7	
	HCV ΘΕΤΙΚΟ	Count	73	60	133
		Expected Count	77.7	55.3	133.0
		% within HCV (+)	54.9%	45.1%	100.0%
		Standardized Residual	-.5	.6	
Total	Count	146	104	250	
	Expected Count	146.0	104.0	250.0	
	% within HCV (+)	58.4%	41.6%	100.0%	

Πίνακας 15. Συσχέτιση κατά Spearman ως προς το φύλλο και τη νοσηρότητα HCV λοίμωξης

			ΦΥΛΟ	HCV (+)
Spearman's rho	ΦΥΛΟ	Correlation Coefficient	1.000	.076
		Sig. (2-tailed)	.	.231
		N	250	250
	HCV (+)	Correlation Coefficient	.076	1.000
		Sig. (2-tailed)	.231	.
		N	250	250

Από την Crosstab Analysis βρέθηκε ότι το 54,9% του δείγματος με Ηπατίτιδα C ήταν άνδρες και το 45,1% ήταν γυναίκες. Παρόλα αυτά δεν υπάρχει θετική συσχέτιση φύλου και νοσηρότητας, με $p = 0.231$ άρα $p > 0.05$, άρα η μηδενική υπόθεση δεν απορρίπτεται.

5.3.3 Συσχέτιση ως προς την ηλικία και τη νοσηρότητα HBV και HCV λοίμωξης

Πραγματοποιήθηκε συσχέτιση ως προς την ηλικία και τη νοσηρότητα HBV, HCV λοίμωξης με τη μέθοδο Crosstab Analysis και Pearson Chi-Square Test με $H_0 =$ Δεν υπάρχει θετική συσχέτιση ηλικίας και νοσηρότητας και $H_1 =$ Υπάρχει θετική συσχέτιση ηλικίας και νοσηρότητας.

Πίνακας 16. Συσχέτιση ως προς την ηλικία και τη νοσηρότητα Ηπατίτιδας Β

			Crosstab				
			ΗΛΙΚΙΑ (Binned)				
			< 30	30 - 34	35 - 41	42 - 50	51+
HIV (-)(+)	HIV ΑΡΝΗΤΙΚΟ	Count	14	6	7	7	26
		Expected Count	11.8	10.6	12.2	12.7	12.7
		% within HIV (-)(+)	23.3%	10.0%	11.7%	11.7%	43.3%
		% within ΗΛΙΚΙΑ (Binned)	28.6%	13.6%	13.7%	13.2%	49.1%
		% of Total	5.6%	2.4%	2.8%	2.8%	10.4%
		Standardized Residual	.7	-1.4	-1.5	-1.6	3.7
	HIV ΘΕΤΙΚΟ	Count	35	38	44	46	27
		Expected Count	37.2	33.4	38.8	40.3	40.3
		% within HIV (-)(+)	18.4%	20.0%	23.2%	24.2%	14.2%
		% within ΗΛΙΚΙΑ (Binned)	71.4%	86.4%	86.3%	86.8%	50.9%
		% of Total	14.0%	15.2%	17.6%	18.4%	10.8%
		Standardized Residual	-.4	.8	.8	.9	-2.1
Total			Count	49	44	51	53
			Expected Count	49.0	44.0	51.0	53.0
			% within HIV (-)(+)	19.6%	17.6%	20.4%	21.2%
			% within ΗΛΙΚΙΑ (Binned)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
			% of Total	19.6%	17.6%	20.4%	21.2%

Πίνακας 17. Συσχέτιση ως προς την ηλικία και τη νοσηρότητα Ηπατίτιδας Β κατά Pearson Chi-Square

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	27.731 ^a	4	.000
Likelihood Ratio	26.236	4	.000
Linear-by-Linear Association	4.743	1	.029
N of Valid Cases	250		

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 10.56.

Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ηλικίας και νοσηρότητας HBV ιού, ειδικότερα στις νεαρές ηλικίες κάτω των 30 ετών και στις μεγαλύτερες ηλικίες από 51 ετών και πάνω. Άρα απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση και δεχόμαστε την H_1 υπόθεση H_1 = Υπάρχει θετική συσχέτιση ηλικίας και νοσηρότητας HBV ιού.

Πίνακας 18. Συσχέτιση ως προς την ηλικία και τη νοσηρότητα Ηπατίτιδας C κατά Pearson Chi-Square Test.

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	28.265 ^a	4	.000
Likelihood Ratio	29.190	4	.000
Linear-by-Linear Association	.787	1	.375
N of Valid Cases	250		

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 20.59.

Πίνακας 19. Συσχέτιση ως προς την ηλικία και τη νοσηρότητα Ηπατίτιδας C με τη μέθοδο Crosstab Analysis

Crosstab								
			ΗΛΙΚΙΑ (Binned)					
			< 30	30 - 34	35 - 41	42 - 50	51+	Total
HCV (+)	HCV ΑΡΝΗΤΙΚΟ	Count	36	13	14	25	29	117
		Expected Count	22.9	20.6	23.9	24.8	24.8	117.0
		% within HCV (+)	30.8%	11.1%	12.0%	21.4%	24.8%	100.0%
		% within ΗΛΙΚΙΑ (Binned)	73.5%	29.5%	27.5%	47.2%	54.7%	46.8%
		% of Total	14.4%	5.2%	5.6%	10.0%	11.6%	46.8%
		Standardized Residual	2.7	-1.7	-2.0	.0	.8	
	HCV ΘΕΤΙΚΟ	Count	13	31	37	28	24	133
		Expected Count	26.1	23.4	27.1	28.2	28.2	133.0
		% within HCV (+)	9.8%	23.3%	27.8%	21.1%	18.0%	100.0%
		% within ΗΛΙΚΙΑ (Binned)	26.5%	70.5%	72.5%	52.8%	45.3%	53.2%
		% of Total	5.2%	12.4%	14.8%	11.2%	9.6%	53.2%
		Standardized Residual	-2.6	1.6	1.9	.0	-.8	
Total	Count		49	44	51	53	53	250
	Expected Count		49.0	44.0	51.0	53.0	53.0	250.0
	% within HCV (+)		19.6%	17.6%	20.4%	21.2%	21.2%	100.0%
	% within ΗΛΙΚΙΑ (Binned)		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
	% of Total		19.6%	17.6%	20.4%	21.2%	21.2%	100.0%

Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ηλικίας και νοσηρότητας Ηπατίτιδας C, ειδικότερα στις νεαρές ηλικίες κάτω των 30 ετών. Άρα απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση και δεχόμαστε την H_1 υπόθεση $H_1 =$ Υπάρχει θετική συσχέτιση ηλικίας και νοσηρότητας Ηπατίτιδας C.

5.4 Διερεύνηση συσχέτισης μεταξύ των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C με συλλοίμωξη HIV ως προς την εμφάνιση Κίρρωσης Ήπατος.

Πραγματοποιήθηκαν συσχετίσεις ως προς τους Χρήστες Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών Ουσιών με συλλοίμωξη HIV και την εμφάνιση κίρρωσης ήπατος με τη μέθοδο της λογιστικής παλινδρόμησης ANOVA Test καθώς όταν η ερώτηση επικεντρώνεται στην απάντηση εάν μια μεταβλητή προβλέπει κάποια άλλη, η παλινδρόμηση είναι το βασικό στατιστικό εργαλείο.

Πίνακας 20. Συσχέτιση μεταξύ των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C με συλλοίμωξη HIV ως προς την εμφάνιση Κίρρωσης Ήπατος

ANOVA ^a						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	6.795	3	2.265	19.340	.000 ^b
	Residual	28.809	246	.117		
	Total	35.604	249			

a. Dependent Variable: ΚΙΡΡΩΣΗ ΗΠΑΤΟΣ

b. Predictors: (Constant), HCV (+), XEN, HIV (-)(+)

Coefficients ^a						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	.805	.111		7.226	.000
	XEN	-.029	.056	-.033	-.520	.604
	HIV (-)(+)	-.069	.062	-.078	-1.105	.270
	HCV (+)	.352	.048	.466	7.313	.000

a. Dependent Variable: ΚΙΡΡΩΣΗ ΗΠΑΤΟΣ

Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι υπάρχει θετική συσχέτιση των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C ως προς την εμφάνιση Κίρρωσης Ήπατος, αλλά δεν υπάρχει θετική συσχέτιση με την συλλοίμωξη HIV. HIV Sig. 0.270 > 0.005 και HCV Sig. 0.000 < 0.005.

5.4.1 Διερεύνηση συσχέτισης μεταξύ των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C με συλλοίμωξη HIV και των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C χωρίς συλλοίμωξη HIV ως προς τη θνητότητα.

Πραγματοποιήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C με συλλοίμωξη HIV και των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C χωρίς συλλοίμωξη HIV ως προς τη θνητότητα με τη μέθοδο της λογιστικής παλινδρόμησης ANOVA Test.

Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι η συλλοίμωξη HIV δεν παρέχει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, καθώς η θανατηφόρα έκβαση έχει άμεση συσχέτιση Sig. 0.000 < 0.005 με την λοίμωξη Ηπατίτιδας C η οποία όπως είδαμε παραπάνω ευθύνεται για την εμφάνιση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος το οποίο οδηγεί τον ασθενή σε θάνατο.

Πίνακας 21. Συσχέτιση μεταξύ των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C με συλλοίμωξη HIV και των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C χωρίς συλλοίμωξη HIV ως προς τη θνητότητα.

ANOVA^a

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	5.658	3	1.886	17.021	.000 ^b
	Residual	27.258	246	.111		
	Total	32.916	249			

a. Dependent Variable: ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ ΕΚΒΑΣΗ

b. Predictors: (Constant), HCV (+), XEN, HIV (-)(+)

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	.808	.108		7.460	.000
	XEN	.007	.054	.008	.129	.898
	HIV (-)(+)	-.094	.061	-.110	-1.546	.123
	HCV (+)	.327	.047	.450	6.979	.000

a. Dependent Variable: ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ ΕΚΒΑΣΗ

5.4.2 Συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C με συλλοίμωξη HIV ως προς τη θνητότητα.

Πραγματοποιήθηκε συσχέτιση ως προς την ηλικία των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C με συλλοίμωξη HIV ως προς τη θνητότητα με τη μέθοδο Crosstab Analysis και Pearson Chi-Square Test με H_0 = Δεν υπάρχει θετική συσχέτιση ηλικίας και θνητότητας και H_1 = Υπάρχει θετική συσχέτιση ηλικίας και θνητότητας.

Πίνακας 22. Συσχέτιση ως προς την ηλικία των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C με συλλοίμωξη HIV ως προς τη θνητότητα με τη μέθοδο Crosstab Analysis.

Crosstab			ΗΛΙΚΙΑ (Binned)					Total
			< 30	30 - 34	35 - 41	42 - 50	51+	
ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ ΕΚΒΑΣΗ	ΜΗ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ ΕΚΒΑΣΗ	Count	49	44	50	38	30	211
		Expected Count	41.4	37.1	43.0	44.7	44.7	211.0
		% within ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ ΕΚΒΑΣΗ	23.2%	20.9%	23.7%	18.0%	14.2%	100.0%
		% within ΗΛΙΚΙΑ (Binned)	100.0%	100.0%	98.0%	71.7%	56.6%	84.4%
		% of Total	19.6%	17.6%	20.0%	15.2%	12.0%	84.4%
		Standardized Residual	1.2	1.1	1.1	-1.0	-2.2	
	ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ ΕΚΒΑΣΗ	Count	0	0	1	15	23	39
		Expected Count	7.6	6.9	8.0	8.3	8.3	39.0
		% within ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ ΕΚΒΑΣΗ	0.0%	0.0%	2.6%	38.5%	59.0%	100.0%
		% within ΗΛΙΚΙΑ (Binned)	0.0%	0.0%	2.0%	28.3%	43.4%	15.6%
		% of Total	0.0%	0.0%	0.4%	6.0%	9.2%	15.6%
		Standardized Residual	-2.8	-2.6	-2.5	2.3	5.1	
Total			Count	49	44	51	53	250
			Expected Count	49.0	44.0	51.0	53.0	250.0
			% within ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ ΕΚΒΑΣΗ	19.6%	17.6%	20.4%	21.2%	100.0%
			% within ΗΛΙΚΙΑ (Binned)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
			% of Total	19.6%	17.6%	20.4%	21.2%	100.0%

Πίνακας 23. Συσχέτιση ως προς την ηλικία των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C με συλλοίμωξη HIV ως προς τη θνητότητα κατά Pearson Chi-Square Test.

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	61.991 ^a	4	.000
Likelihood Ratio	70.945	4	.000
Linear-by-Linear Association	51.115	1	.000
N of Valid Cases	250		

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6.86.

Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα προκύπτουν από την συσχέτιση ως προς την ηλικία των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C με συλλοίμωξη HIV ως προς τη θνητότητα με $p = 0.000$, άρα απορρίπτουμε τη μηδενική υπόθεση και δεχόμαστε την εναλλακτική υπόθεση πως υπάρχει θετική συσχέτιση ηλικίας και θνητότητας καθώς παρατηρούμε πως οι ασθενείς που είχαν θανατηφόρα έκβαση, ήταν ηλικίας 51 ετών σε ποσοστό 43,4%.

5.4.3 Διερεύνηση του βαθμού συσχέτισης της Ηπατίτιδας C στους ομοφυλόφιλους άνδρες συγκριτικά με τους Χρήστες Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών με και χωρίς συλλοίμωξη HIV.

Πραγματοποιήθηκε στατιστική συγκριτική ανάλυση με τη μέθοδο Mann-Whitney Test όπου επιλέχθηκαν προς σύγκριση δύο ομάδες του πληθυσμού, οι ΧΕΝ και οι ομοφυλόφιλοι, ως προς την διερεύνηση του βαθμού συσχέτισης της Ηπατίτιδας C στους ομοφυλόφιλους άνδρες συγκριτικά με τους Χρήστες Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών με και χωρίς συλλοίμωξη HIV.

Πίνακας 24. Συσχέτιση της Ηπατίτιδας C στους ομοφυλόφιλους άνδρες συγκριτικά με τους Χρήστες Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών με και χωρίς συλλοίμωξη HIV.

Ranks				
	HCV (+)	N	Mean Rank	Sum of Ranks
ΧΕΝ	HCV ΑΡΝΗΤΙΚΟ	117	117.47	13744.00
	HCV ΘΕΤΙΚΟ	133	132.56	17631.00
	Total	250		
HIV (-)(+)	HCV ΑΡΝΗΤΙΚΟ	117	101.01	11818.50
	HCV ΘΕΤΙΚΟ	133	147.04	19556.50
	Total	250		
ΟΜΟΦΥΛΟΦΙΛΟΙ	HCV ΑΡΝΗΤΙΚΟ	117	115.28	13487.50
	HCV ΘΕΤΙΚΟ	133	134.49	17887.50
	Total	250		

Test Statistics ^a			
	ΧΕΝ	HIV (+)	ΟΜΟΦΥΛΟΦΙΛΟΙ
Mann-Whitney U	6841.000	4915.500	6584.500
Wilcoxon W	13744.000	11818.500	13487.500
Z	-2.190	-6.789	-2.631
Asymp. Sig. (2-tailed)	.029	.000	.009

a. Grouping Variable: HCV (+)

Από τα αποτελέσματα παρατηρούμε πως υπάρχει στατιστικά σημαντικός βαθμός συσχέτισης της Ηπατίτιδας C στους Χρήστες Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών με συλλοίμωξη HIV, με $p = 0.000$ και στατιστικά μικρότερη συσχέτιση με $p = 0.009$ στους ομοφυλόφιλους άνδρες.

5.4.4 Διερεύνηση του βαθμού επιπολασμού της Ηπατίτιδας B και C στους Χρήστες Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών ανάλογα με την υπηκοότητα.

Πραγματοποιήθηκε μέτρηση επιπολασμού της Ηπατίτιδας B και C στους μετανάστες συγκριτικά με τους Χρήστες Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών με τη μέθοδο Two Groups Ratio-Frequencies Statistics.

Πίνακας 25. Επιπολασμός της Ηπατίτιδας B στους χρήστες ανάλογα με την υπηκοότητα.

Case Processing Summary			
		Count	Percent
ΥΠΗΚΟΟΤΗΤΑ	ΕΛΛΗΝΙΚΗ	169	67.6%
	ΑΛΛΟΔΑΠΟΣ ΧΩΡΑΣ Ε.Ε	22	8.8%
	ΑΛΛΟΔΑΠΟΣ ΧΩΡΑΣ ΕΚΤΟΣ Ε.Ε	59	23.6%
Overall		250	100.0%
Excluded		0	
Total		250	

Statistics for HBsAg (+) / XEN			
Group	Price Related Differential	Coefficient of Dispersion	Coefficient of Variation Median Centered
ΕΛΛΗΝΙΚΗ	1.041	.183	34.5%
ΑΛΛΟΔΑΠΟΣ ΧΩΡΑΣ Ε.Ε	1.051	.273	51.2%
ΑΛΛΟΔΑΠΟΣ ΧΩΡΑΣ ΕΚΤΟΣ Ε.Ε	1.050	.441	67.0%
Overall	1.055	.214	36.8%

Από τον πίνακα βλέπουμε πως ο η μέση τιμή του επιπολασμού της Ηπατίτιδας Β παρατηρείται στους αλλοδαπούς χρήστες χωρών εκτός Ε.Ε στο 67%, στους αλλοδαπούς χρήστες χωρών Ε.Ε σε ποσοστό 51,2% και στους Έλληνες χρήστες σε 34,5%.

Πίνακας 26. Επιπολασμός της Ηπατίτιδας C στους χρήστες ανάλογα με την υπηκοότητα.

Case Processing Summary		Count	Percent
ΥΠΗΚΟΟΤΗΤΑ	ΕΛΛΗΝΙΚΗ	169	67.6%
	ΑΛΛΟΔΑΠΟΣ ΧΩΡΑΣ Ε.Ε	22	8.8%
	ΑΛΛΟΔΑΠΟΣ ΧΩΡΑΣ ΕΚΤΟΣ Ε.Ε	59	23.6%
Overall		250	100.0%
Excluded		0	
Total		250	

Statistics for HCV (+) / XEN			
Group	Price Related Differential	Coefficient of Dispersion	Coefficient of Variation Median Centered
ΕΛΛΗΝΙΚΗ	1.058	.246	39.9%
ΑΛΛΟΔΑΠΟΣ ΧΩΡΑΣ Ε.Ε	1.004	.045	21.8%
ΑΛΛΟΔΑΠΟΣ ΧΩΡΑΣ ΕΚΤΟΣ Ε.Ε	1.128	.398	56.1%
Overall	1.077	.264	43.0%

Από τον παραπάνω πίνακα παρατηρούμε πως η μέση τιμή του επιπολασμού της Ηπατίτιδας C παρατηρείται στους αλλοδαπούς χρήστες χωρών εκτός Ε.Ε στο 56,1%, στους αλλοδαπούς χρήστες χωρών Ε.Ε σε ποσοστό 21,8% και στους Έλληνες χρήστες σε 39,9%.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Εξετάσθηκε δείγμα των 250 ασθενών, ως προς τη νοσηρότητα και τη θνητότητα από HBV/HCV λοίμωξη, το οποίο αποτελούν άνδρες στο 58,4% του συνόλου και γυναίκες στο 41,6% με τη μέση ηλικία του πληθυσμού ανδρών και γυναικών να είναι τα 39 έτη και το 56,8% του συνολικού δείγματος να είναι ηλικίας 30 ετών, το 27,6% 40 ετών και το 15,6% 60 ετών. Το 67,6% ήταν ασθενείς ελληνικής υπηκοότητας, το 23,6% ήταν ασθενείς αλλοδαποί χωρών εκτός Ε.Ε και το 8,8% ήταν αλλοδαποί χωρών Ε.Ε. και το 74,8% του συνολικού δείγματος εμφανίζονται να είναι Χρήστες Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών, το 30,4% ήταν ομοφυλόφιλοι άνδρες και το 76% είχε συλλοίμωξη HIV. Το 17,2% του συνολικού δείγματος είχε αναπτύξει πρωτοπαθή καρκίνο του ήπατος και το 15,6% είχε θανατηφόρα έκβαση.

Από τα αποτελέσματα της έρευνας, συμπεραίνουμε μέσα από τις στατιστικές αναλύσεις που διενεργήθηκαν για να βρεθεί η συσχέτιση της νοσηρότητας του πληθυσμού του δείγματος ως προς το φύλο και την ηλικία, πως η λοίμωξη ηπατίτιδας Β και Ηπατίτιδας C δεν σχετίζεται με το φύλλο αλλά υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ηλικίας και νοσηρότητας HBV ιού, ειδικότερα στις νεαρές ηλικίες κάτω των 30 ετών και στις μεγαλύτερες ηλικίες από 51 ετών και πάνω, όπως υπάρχει και στατιστικά σημαντική συσχέτιση ηλικίας και νοσηρότητας Ηπατίτιδας C, ειδικότερα στις νεαρές ηλικίες κάτω των 30 ετών.

Η εμφάνιση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, συσχετίζεται με τη χρήση ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών και την Ηπατίτιδα C, αλλά δεν υπάρχει θετική συσχέτιση με την συλλοίμωξη HIV.

Από τις συσχετίσεις μεταξύ των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C με συλλοίμωξη HIV και των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C χωρίς συλλοίμωξη HIV ως προς τη θνητότητα, παρατηρούμε ότι η συλλοίμωξη HIV δεν παρέχει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, καθώς η θανατηφόρα έκβαση έχει άμεση συσχέτιση με την λοίμωξη Ηπατίτιδας C η οποία ευθύνεται για την εμφάνιση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος το οποίο οδηγεί τον ασθενή σε θάνατο.

Η εξέταση της ηλικίας των Χρηστών Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών πασχόντων από Ηπατίτιδα C με συλλοίμωξη HIV ως προς τη θνητότητα, δίνει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα με $p = 0.000$, δίνοντας θετική συσχέτιση ηλικίας και θνητότητας καθώς παρατηρούμε πως οι ασθενείς που είχαν θανατηφόρα έκβαση, ήταν ηλικίας 51 ετών σε ποσοστό 43,4%.

Από την στατιστική συγκριτική ανάλυση όπου επιλέχθηκαν προς σύγκριση δύο ομάδες του πληθυσμού, οι ΧΕΝ και οι ομοφυλόφιλοι, ως προς την διερεύνηση του βαθμού συσχέτισης της Ηπατίτιδας C στους ομοφυλόφιλους άνδρες συγκριτικά με τους Χρήστες Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών με και χωρίς συλλοίμωξη HIV, από τα αποτελέσματα παρατηρούμε πως υπάρχει στατιστικά σημαντικός βαθμός συσχέτισης της Ηπατίτιδας C στους Χρήστες Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών με συλλοίμωξη HIV, με $p = 0.000$ και στατιστικά μικρότερη συσχέτιση με $p = 0.009$ στους ομοφυλόφιλους άνδρες.

Από την μέτρηση επιπολασμού της Ηπατίτιδας B και C στους μετανάστες συγκριτικά με τους Χρήστες Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών ουσιών βρέθηκε πως η μέση τιμή του επιπολασμού της Ηπατίτιδας B παρατηρείται στους αλλοδαπούς χρήστες χωρών εκτός Ε.Ε στο 67%, στους αλλοδαπούς χρήστες χωρών Ε.Ε σε ποσοστό 51,2% και στους Έλληνες χρήστες σε 34,5% και η μέση τιμή του επιπολασμού της Ηπατίτιδας C βρέθηκε στους αλλοδαπούς χρήστες χωρών εκτός Ε.Ε στο 56,1%, στους αλλοδαπούς χρήστες χωρών Ε.Ε σε ποσοστό 21,8% και στους Έλληνες χρήστες σε 39,9%.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

AASLD/IDSA HCV Guidance Panel, Chung, R.T., Davis, G.L., Jensen, D.M., Masur, H., Saag, M.S., Thomas, D.L., Aronsohn, A.I., Charlton, M.R., Feld, J.J. and Fontana, R.J., 2015. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*, 62(3), pp.932-954.

Alter, M.J. and Margolis, H.S., 1998. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease.

Alter, M.J., 2006. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *Journal of hepatology*, 44, pp.S6-S9.

Alter, M.J., 2007. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World journal of gastroenterology: WJG*, 13(17), p.2436.

Alvarez, F., Berg, P.A., Bianchi, F.B., Bianchi, L., Burroughs, A.K., Cancado, E.L., Chapman, R.W., Cooksley, W.G.E., Czaja, A.J., Desmet, V.J. and Donaldson, P.T., 1999. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Journal of hepatology*, 31(5), pp.929-938.

Andriotis V, Tzilianos M, Nasoula E, Staveri X, Sagias G. 2011. Epidemiological report of infection by HCV, HIV-1, and HTLV1/2 in blood donor population. *MedChron Northwestern Greece*; 7.

Apers, L., Berghe, W.V., De Wit, S., Kabeya, K., Callens, S., Buyze, J., Kenyon, C., Florence, E. and Buvé, A., 2015. Risk factors for HCV acquisition among HIV-positive MSM in Belgium. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 68(5), pp.585-593.

Asselah, T., Perumalswami, P.V. and Dieterich, D., 2014. Is screening baby boomers for HCV enough? A call to screen for hepatitis C virus in persons from countries of high endemicity. *Liver International*, 34(10), pp.1447-1451.

Bartenschlager, R., Ahlborn-Laake, L., Yasargil, K., Mous, J. and Jacobsen, H., 1995. Substrate determinants for cleavage in cis and in trans by the hepatitis C virus NS3 proteinase. *Journal of virology*, 69(1), pp.198-205.

Baumert, T.F., Ito, S., Wong, D.T. and Liang, T.J., 1998. Hepatitis C virus structural proteins assemble into viruslike particles in insect cells. *Journal of virology*, 72(5), pp.3827-3836.

Beasley, R.P., Hwang, L.Y., Stevens, C.E., Lin, C.C., Hsieh, F.J., Wang, K.Y., Sun, T.S. and Szmuness, W., 1983. Efficacy of hepatitis B immune globulin for prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state: final report of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology*, 3(2), pp.135-141.

Benhamou, Y.V.E.S., Bochet, M., Thibault, V., Calvez, V., Fievet, M.H., Vig, P., Gibbs, C.S., Brosgart, C., Fry, J., Namini, H. and Katlama, C., 2001. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open-label pilot study. *The Lancet*, 358(9283), pp.718-723.

Berninger, M., Hammer, M., Hoyer, B. and Gerin, J.L., 1982. An assay for the detection of the DNA genome of hepatitis B virus in serum. *Journal of Medical Virology*, 9(1), pp.57-68.

Bömmel, F., Wünsche, T., Mauss, S., Reinke, P., Bergk, A., Schürmann, D., Wiedenmann, B. and Berg, T., 2004. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 40(6), pp.1421-1425.

Bond, W., Favero, M., Petersen, N., Gravelle, C., Ebert, J. and Maynard, J., 1981. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week*, 1, pp.550-551.

Bréchet, C., 2004. Pathogenesis of hepatitis B virus—related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. *Gastroenterology*, 127(5), pp.S56-S61.

Burnett, R.J., Francois, G., Kew, M.C., Leroux-Roels, G., Meheus, A., Hoosen, A.A. and Mphahlele, M.J., 2005. Hepatitis B virus and human immunodeficiency virus co-infection in sub-Saharan Africa: a call for further investigation. *Liver international*, 25(2), pp.201-213.

Buster, E.H., Hansen, B.E., Lau, G.K., Piratvisuth, T., Zeuzem, S., Steyerberg, E.W. and Janssen, H.L., 2009. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen–Positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. *Gastroenterology*, 137(6), pp.2002-2009.

Carey, I. and Harrison, P.M., 2009. Monotherapy versus combination therapy for the treatment of chronic hepatitis B. *Expert opinion on investigational drugs*, 18(11), pp.1655-1666.

Chak, E., Talal, A.H., Sherman, K.E., Schiff, E.R. and Saab, S., 2011. Hepatitis C virus infection in USA: an estimate of true prevalence. *Liver international*, 31(8), pp.1090-1101.

Chang, T.T., Gish, R.G., De Man, R., Gadano, A., Sollano, J., Chao, Y.C., Lok, A.S., Han, K.H., Goodman, Z., Zhu, J. and Cross, A., 2006. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*, 354(10), pp.1001-1010.

Chatziarsenis, M., Miyakis, S., Faresjo, T., Trell, E., Vlachonikolis, J. and Lionis, C., 1999. Is there room for general practice in penitentiary institutions: screening and vaccinating high-risk groups against hepatitis? *Family practice*, 16(4), pp.366-368.

Chen, C.J., Yang, H.I., Su, J.U.N., Jen, C.L., You, S.L., Lu, S.N., Huang, G.T., Iloeje, U.H. and Reveal-HBV Study Group, 2006. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *Jama*, 295(1), pp.65-73.

Cheung, M.C., Walker, A.J., Hudson, B.E., Verma, S., McLauchlan, J., Mutimer, D.J., Brown, A., Gelson, W.T., MacDonald, D.C., Agarwal, K. and Foster, G.R., 2016. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*, 65(4), pp.741-747.

Chisari, F.V. and Ferrari, C., 1995. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annual review of immunology*, 13(1), pp.29-60.

Chisari, F.V., Isogawa, M. and Wieland, S.F., 2010. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. *Pathologie Biologie*, 58(4), pp.258-266.

Choo, Q.L., Richman, K.H., Han, J.H., Berger, K., Lee, C., Dong, C., Gallegos, C., Coit, D., Medina-Selby, R. and Barr, P.J., 1991. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proceedings of the national academy of sciences*, 88(6), pp.2451-2455.

Chu, C.J., Hussain, M. and Lok, A.S., 2002. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. *Gastroenterology*, 122(7), pp.1756-1762.

Cohen, L., Manion, L. and Morrison, K., 2002. *Research methods in education*. Routledge.

Craxi, A. and European Association for Study of Liver, 2014. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*, 60, pp.392-420.

Craxi, A., Pawlotsky, J., Wedemeyer, H., Bjoro, K., Flisiak, R., Forns, X., Mondelli, M., Peck Radosavljevic, M., Rosenberg, W., Sarrazin, C. and Jacobson, I., 2011. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*, 55.

Custer, B., Sullivan, S.D., Hazlet, T.K., Iloeje, U., Veenstra, D.L. and Kowdley, K.V., 2004. Global epidemiology of hepatitis B virus. *Journal of clinical gastroenterology*, 38(10), pp.S158-S168.

Dalekos, G.N., Manoussakis, M.N., Zervou, E., Tsianos, E.V. and Moutsopoulos, H.M., 1993. Immunologic and viral markers in the circulation of anti-HIV negative heroin addicts. *European journal of clinical investigation*, 23(4), pp.219-225.

Dalekos, G.N., Zervou, E., Karabini, F. and Tsianos, E.V., 1995. Prevalence of viral markers among refugees from southern Albania: increased incidence of infection with hepatitis A, B and D viruses. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 7(6), pp.553-558.

Dalekos, G.N., Zervou, E., Merkouropoulos, M.H. and Tsianos, E.V., 1996. Prevalence of hepatitis B and C viruses infection in chronic alcoholics with or without liver disease in Ioannina, Greece: low incidence of HCV infection. *European journal of epidemiology*, 12(1), pp.21-25.

Denis, F., Adjide, C.C., Rogez, S., Delpeyroux, C., Rogez, J.P. and Weinbreck, P., 1997. Seroprevalence of HBV, HCV and HDV hepatitis markers in 500 patients infected with the human immunodeficiency virus. *Pathologie-biologie*, 45(9), pp.701-708.

Dienstag, J.L., 2008. Hepatitis B virus infection. *New England Journal of Medicine*, 359(14), pp.1486-1500.

Dragomiretskaya, N., Izha, A., Kalinichenko, N., Szark-Eckardt, M., Klimczyk, M., Cieślicka, M., Muszkieta, R., Prusik, K., Napierała, M., Żukowska, H. and Zukow, W., 2015. Use of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *Open Medicine*, 10(1).

Drositis, I., Bertias, A., Lionis, C. and 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(8), pp.839-845.

Edamoto, Y., Hara, A., Biernat, W., Terracciano, L., Cathomas, G., Riehle, H.M., Matsuda, M., Fujii, H., Scoazec, J.Y. and Ohgaki, H., 2003. Alterations of RB1, p53 and Wnt pathways in hepatocellular carcinomas associated with hepatitis C, hepatitis B and alcoholic liver cirrhosis. *International journal of cancer*, 106(3), pp.334-341.

Elefsiniotis, I.S., Glynou, I., Brokalaki, H., Magaziotou, I., Pantazis, K.D., Fotiou, A., Liosis, G., Kada, H. and Saroglou, G., 2007. Serological and virological profile of chronic HBV infected women at reproductive age in Greece: a two-year single center study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 132(2), pp.200-203.

EMCDDA, R., 2011. Annual report on the state of the drugs problem in Europe.

European Association For The Study Of The Liver, 2012. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*, 57(1), pp.167-185.

Feld, J.J. and Hoofnagle, J.H., 2005. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature*, 436(7053), p.967.

Fenton, K.A. and Lowndes, C.M., 2004. Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union. *Sexually transmitted infections*, 80(4), pp.255-263.

Foster, G.R., Irving, W.L., Cheung, M.C., Walker, A.J., Hudson, B.E., Verma, S., McLauchlan, J., Mutimer, D.J., Brown, A., Gelson, W.T. and MacDonald, D.C., 2016. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*, 64(6), pp.1224-1231.

Fried, M.W., 2002. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*, 36(S1), pp.S237-S244.

Fried, M.W., Shiffman, M.L., Reddy, K.R., Smith, C., Marinos, G., Gonçalves Jr, F.L., Häussinger, D., Diago, M., Carosi, G., Dhumeaux, D. and Craxi, A., 2002. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine*, 347(13), pp.975-982.

Gatselis, N.K., Rigopoulou, E., Stefos, A., Kardasi, M. and Dalekos, G.N., 2007. Risk factors associated with HCV infection in semi-rural areas of central Greece. *European journal of internal medicine*, 18(1), pp.48-55.

Georgiadou, S.P., Zachou, K., Rigopoulou, E., Liaskos, C., Mina, P., Gerovasilis, F., Makri, E., Dalekos, G.N., 2004. Occult hepatitis B virus infection in Greek patients with chronic hepatitis C and in patients with diverse nonviral hepatic diseases. *J. Viral Hepat.* 11,358–365.

Giannousis, I.P., Papatheodoridis, G.V., Deutsch, M.J., Manolakopoulos, S.G., Manesis, E.K., Koskinas, J.S. and Archimandritis, A.J., 2010. The burden and recent epidemiological changes of the main chronic liver diseases in a Greek referral tertiary centre. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 22(2), pp.172-179.

Giannousis, I.P., Papatheodoridis, G.V., Deutsch, M.J., Manolakopoulos, S.G., Manesis, E.K., Koskinas, J.S. and Archimandritis, A.J., 2010. The burden and recent epidemiological changes of the main chronic liver diseases in a Greek referral tertiary centre. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 22(2), pp.172-179.

Gigi, E., Sinakos, E., Sykja, A., Androulakis, G., Tanis, C., Stayridou, V., Tsirogianni, E., Zouridakis, K., Bellou, A.L., Orfanou, E. and Raptopoulou-Gigi, M., 2013. Epidemiology, clinical data, and treatment of viral hepatitis in a large cohort of intravenous drug users. *Journal of addiction medicine*, 7(1), pp.52-57.

Gogos, C.A., Fouka, K.P., Nikiforidis, G., Avgeridis, K., Sakellaropoulos, G., Bassaris, H., Maniatis, A. and Skoutelis, A., 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(6), pp.551-557.

Goritsas, C., Plerou, I., Agaliotis, S., Spinthaki, R., Mimidis, K., Velissaris, D., Lazarou, N. and Labropoulou-Karatza, C., 2000. HCV infection in the general population of a Greek island: prevalence and risk factors. *Hepato-gastroenterology*, 47(33), pp.782-785.

Grebely, J., Robaey, G., Bruggmann, P., Aghemo, A., Backmund, M., Bruneau, J., Byrne, J., Dalgard, O., Feld, J.J., Hellard, M. and Hickman, M., 2015. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *International Journal of Drug Policy*, 26(10), pp.1028-1038.

Greenaway, C., Ma, A.T., Kloda, L.A., Klein, M., Cnossen, S., Schwarzer, G. and Shrier, I., 2015. The seroprevalence of hepatitis C antibodies in immigrants and refugees from intermediate and high endemic countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 10(11), p.e0141715.

Gregoriadou, A., Delidou-Tsogia, K., Dardavessis, T., Pigadas, A., Tirodimos, I. and Katsougiannopoulos, V., 1999. Prevalence of hepatitis C markers among Greek origin refugees from the former Soviet Union. *Acta Microbiologica Hellenica*, 44, pp.46-50.

Grellier, L., Mutimer, D., Ahmed, M., Brown, D., Burroughs, A.K., Rolles, K., McMaster, P., Beranek, P., Kennedy, F., Kibbler, H. and McPhillips, P., 1996. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *The Lancet*, 348(9036), pp.1212-1215.

Hadziyannis, S.J. and Koskinas, J.S., 2004. Differences in epidemiology, liver disease and treatment response among HCV genotypes. *Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology*, 29(3), p.129.

Hadziyannis, S.J., Tassopoulos, N.C., Heathcote, E.J., Chang, T.T., Kitis, G., Rizzetto, M., Marcellin, P., Lim, S.G., Goodman, Z., Ma, J. and Brosgart, C.L., 2006. Long-term therapy with

adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology*, 131(6), pp.1743-1751.

Hagan, H., Thiede, H., Weiss, N.S., Hopkins, S.G., Duchin, J.S. and Alexander, E.R., 2001. Sharing of drug preparation equipment as a risk factor for hepatitis C. *American journal of public health*, 91(1), p.42.

Hanafiah, K.M., Groeger, J., Flaxman, A.D. and Wiersma, S.T., 2013. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*, 57(4), pp.1333-1342.

Hasan, I., 2005. Epidemiology of hepatitis B. *prevalence*, 5(7), pp.10-60.

Hatzakis, A., Chulanov, V., Gadano, A.C., Bergin, C., Ben-Ari, Z., Mossong, J., Schr ter, I., Baatarkhuu, O., Acharya, S., Aho, I. and Anand, A.C., 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, pp.26-45.

Hatzakis, A., Chulanov, V., Gadano, A.C., Bergin, C., Ben-Ari, Z., Mossong, J., Schr ter, I., Baatarkhuu, O., Acharya, S., Aho, I. and Anand, A.C., 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, pp.26-45.

Hatzakis, A., Van Damme, P., Alcorn, K., Gore, C., Benazzouz, M., Berkane, S., Buti, M., Carballo, M., Cortes Martins, H., Deuffic-Burban, S. and Dominguez, A., 2013. The state of hepatitis B and C in the Mediterranean and Balkan countries: report from a summit conference. *Journal of viral hepatitis*, 20, pp.1-20.

Hatzakis, A., Wait, S., Bruix, J., Buti, M., Carballo, M., Cavaleri, M., Colombo, M., Delarocque-Astagneau, E., Dusheiko, G., Esmat, G. and Esteban, R., 2011. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference. *Journal of Viral Hepatitis*, 18, pp.1-16.

Hui, J.M., Kench, J.G., Chitturi, S., Sud, A., Farrell, G.C., Byth, K., Hall, P., Khan, M. and George, J., 2003. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology*, 38(2), pp.420-427.

Ingiliz, P., Krznaric, I., Stellbrink, H.J., Knecht, G., Lutz, T., Noah, C., Stocker, H., Obermeier, M., Dupke, S., Boesecke, C. and Rockstroh, J.K., 2014. Multiple hepatitis C virus

(HCV) reinfections in HIV-positive men who have sex with men: no influence of HCV genotype switch or interleukin-28 B genotype on spontaneous clearance. *HIV medicine*, 15(6), pp.355-361.

Jin, F., Prestage, G.P., Zablotska, I., Rawstorne, P., Kippax, S.C., Donovan, B., Cunningham, P.H., Templeton, D.J., Kaldor, J.M. and Grulich, A.E., 2007. High rates of sexually transmissible infections in HIV positive homosexual men: data from two community-based cohorts. *Sexually transmitted infections*.

Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2005. World Health Organization Working Group on Global HIV/AIDS and STI Surveillance. Guidelines for measuring national HIV prevalence in population-based surveys. Geneva: WHO/UNAIDS.

Jonas, M.M., 2009. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver international*, 29, pp.133-139.

Kelaidi, C., Rollot, F., Park, S., Tulliez, M., Christoforov, B., Calmus, Y., Podevin, P., Bouscary, D., Sogni, P., Blanche, P. and Dreyfus, F., 2004. Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphomas. *Leukemia*, 18(10), p.1711.

Kellerman, S.E., Hanson, D.L., McNaghten, A.D. and Fleming, P.L., 2003. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus–infected subjects. *The Journal of infectious diseases*, 188(4), pp.571-577.

Konopnicki, D., Mocroft, A., De Wit, S., Antunes, F., Ledergerber, B., Katlama, C., Zilmer, K., Vella, S., Kirk, O. and Lundgren, J.D., 2005. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *Aids*, 19(6), pp.593-601.

Koulentaki, M., Ergazaki, M., Moschandrea, J., Spanoudakis, S., Tzagarakis, N., Drandakis, P.E., Spandidos, D.A. and Kouroumalis, E.A., 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), p.17.

Koulentaki, M., Spanoudakis, S., Kantidaki, E., Drandakis, P., Tzagarakis, N., Biziagos, E., Moschandrea, J. and Kouroumalis, E.A., 1999. Prevalence of hepatitis B and C markers in volunteer blood donors in Crete. A 5-year study. *Journal of Viral Hepatitis*, 6(3), pp.243-248.

Kountouras, D., Tzagarakis, N.J., Fatourou, E., Dalagiorgos, E., Chrysanthos, N., Berdoussi, H., Vgontza, N., Karagiorga, M., Lagiandreou, A., Kaligeros, K. and Voskaridou, E.,

2013. Liver disease in adult transfusion-dependent beta-thalassaemic patients: investigating the role of iron overload and chronic HCV infection. *Liver International*, 33(3), pp.420-427.

Kowdley, K.V., 2005. Hematologic side effects of interferon and ribavirin therapy. *Journal of clinical gastroenterology*, 39, pp.S3-S8.

Kumar, D., Farrell, G.C., Fung, C. and George, J., 2002. Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes: reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response. *Hepatology*, 36(5), pp.1266-1272.

Kyriakis, K.P., Foudoulaki, L.E., Papoulia, E.I. and Sofroniadou, K.E., 2000. Seroprevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) among first-time and sporadic blood donors in Greece: 1991-1996. *Transfusion medicine (Oxford, England)*, 10(3), pp.175-180.

Lai, M.M.C. and Ware, C.F., 2000. Hepatitis C virus core protein: possible roles in viral pathogenesis. In *The hepatitis C viruses* (pp. 117-134). Springer, Berlin, Heidelberg.

Lau, G.K., Piratvisuth, T., Luo, K.X., Marcellin, P., Thongsawat, S., Cooksley, G., Gane, E., Fried, M.W., Chow, W.C., Paik, S.W. and Chang, W.Y., 2005. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*, 352(26), pp.2682-2695.

Lau, J.Y. and Wright, T.L., 1993. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. *The Lancet*, 342(8883), pp.1311-1340.

Lavanchy, D., 2004. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *Journal of viral hepatitis*, 11(2), pp.97-107.

Lee, W.M., 1997. Hepatitis B virus infection. *New England journal of medicine*, 337(24), pp.1733-1745.

Liaw, Y.F. and Chu, C.M., 2009. Hepatitis B virus infection. *The lancet*, 373(9663), pp.582-592.

Lionis C, Vlachonikolis IG, Skliros S, Symeonidis A, Merkouris BP, Kouroumalis E. 2001. Do undefined sources of hepatitis C transmission exist? The Greek study in General Practice. *J Viral Hepat.*, 7, 218-224

Lionis, C., Frangoulis, E., Koulentakis, M., Biziagos, E. and Kouroumalis, E., 1997. Prevalence of hepatitis A, B, and C markers in school children of a rural area of Crete, Greece. *European journal of epidemiology*, 13(4), pp.417-420.

Lionis, C., Frangoulis, E., Koulentakis, M., Biziagos, E. and Kouroumalis, E., 1997. Prevalence of hepatitis A, B, and C markers in school children of a rural area of Crete, Greece. *European journal of epidemiology*, 13(4), pp.417-420.

Lionis, C., Koulentaki, M., Biziagos, E. and Kouroumalis, E., 1997. Current prevalence of hepatitis A, B and C in a well-defined area in rural Crete, Greece. *Journal of viral hepatitis*, 4(1), pp.55-61.

Lok, A.S. and McMahon, B.J., 2007. Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 45(2), pp.507-539.

Lok, A.S. and McMahon, B.J., 2009. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*, 50(3), pp.661-662.

Lok, A.S., McMahon, B.J., Brown, R.S., Wong, J.B., Ahmed, A.T., Farah, W., Almasri, J., Alahdab, F., Benkhadra, K., Mouchli, M.A. and Singh, S., 2016. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 63(1), pp.284-306.

Lundgren, J.D., Clumeck, N., Rockstroh, J. and Ryom, L., European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines, 2014. *European AIDS Clinical Society (EACS)*.

Madhava, V., Burgess, C. and Drucker, E., 2002. Epidemiology of chronic hepatitis C virus infection in sub-Saharan Africa. *The Lancet infectious diseases*, 2(5), pp.293-302.

Magiorkinis, G., Sypsa, V., Magiorkinis, E., Paraskevis, D., Katsoulidou, A., Belshaw, R., Fraser, C., Pybus, O.G. and Hatzakis, A., 2013. Integrating phylodynamics and epidemiology to estimate transmission diversity in viral epidemics. *PLoS computational biology*, 9(1), p.e1002876.

Mahoney, F.J., 1999. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clinical microbiology reviews*, 12(2), pp.351-366.

Malani, P.N., 2012. Harrison's principles of internal medicine. *JAMA*, 308(17), pp.1813-1814.

Malarnitsi-Puchner, A., Papacharitonos, S., Sotos, D., Tzala, L., Psychogiou, M., Hatzakis, A., Evangelopoulou, A. and Michalas, S., 1996. Prevalence study of different hepatitis markers among pregnant Albanian refugees in Greece. *European journal of epidemiology*, 12(3), pp.297-301.

Malarnitsi-Puchner, A., Papacharitonos, S., Sotos, D., Tzala, L., Psychogiou, M., Hatzakis, A., Evangelopoulou, A. and Michalas, S., 1996. Prevalence study of different hepatitis markers among pregnant Albanian refugees in Greece. *European journal of epidemiology*, 12(3), pp.297-301.

Malliori, M., Sypsa, V., Psychogiou, M., Touloumi, G., Skoutelis, A., Tassopoulos, N., Hatzakis, A. and Stefanis, C., 1998. A survey of bloodborne viruses and associated risk behaviours in Greek prisons. *Addiction*, 93(2), pp.243-251.

Manns, M.P., McHutchison, J.G., Gordon, S.C., Rustgi, V.K., Shiffman, M., Reindollar, R., Goodman, Z.D., Koury, K., Ling, M.H., Albrecht, J.K. and International Hepatitis Interventional Therapy Group, 2001. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *The Lancet*, 358(9286), pp.958-965.

Marcellin, P., Lau, G.K., Bonino, F., Farci, P., Hadziyannis, S., Jin, R., Lu, Z.M., Piratvisuth, T., Germanidis, G., Yurdaydin, C. and Diago, M., 2004. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*, 351(12), pp.1206-1217.

Margolis, H.S., Alter, M.J. and Hadler, S.C., 1991, May. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. In *Seminars in liver disease* (Vol. 11, No. 2, pp. 84-92).

McMahon, B.J., 2014. Chronic hepatitis B virus infection. *Medical Clinics*, 98(1), pp.39-54.

McMahon, B.J., Block, J., Haber, B., London, T., McHugh, J.A., Perrillo, R. and Neubauer, R., 2012. Internist diagnosis and management of chronic hepatitis B virus infection. *The American journal of medicine*, 125(11), pp.1063-1067.

McNellis, M.P.H., Richard, L., Neubauer, M.D., Perrillo, R., Squires, R., Tarrant, D. and McMahon, M.D., 2011. Chronic hepatitis B infection: a workshop consensus statement and algorithm. *The journal of family practice*, 60(9), p.E2.

Mcquillan, G.M., Coleman, P.J., Kruszon-Moran, D., Moyer, L.A., Lambert, S.B. and Margolis, H.S., 1999. Prevalence of hepatitis B virus infection in the United States: the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1976 through 1994. *American journal of public health*, 89(1), pp.14-18.

Michalak, J.P., Wychowski, C., Choukhi, A., Meunier, J.C., Ung, S., Rice, C.M. and Dubuisson, J., 1997. Characterization of truncated forms of hepatitis C virus glycoproteins. *Journal of General Virology*, 78(9), pp.2299-2306.

Mina, P., Georgiadou, S.P., Rizos, C., Dalekos, G.N., Rigopoulou, E.I., 2010. Prevalence of occult hepatitis B virus infection in haemodialysis patients from central Greece. *World J. Gastroenterol.* 16, 225–231.

Moorman, A.C., Gordon, S.C., Rupp, L.B., Spradling, P.R., Teshale, E.H., Lu, M., Nerenz, D.R., Nakasato, C.C., Boscarino, J.A., Henkle, E.M. and Oja-Tebbe, N.J., 2012. Baseline characteristics and mortality among people in care for chronic viral hepatitis: the chronic hepatitis cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, 56(1), pp.40-50.

Moriya, K., Fujie, H., Yotsuyanagi, H., SHINTANI, Y., TSUTSUMI, T., MATSUURA, Y., MIYAMURA, T., KIMURA, S. and KOIKE, K., 1997. Subcellular localization of hepatitis C virus structural proteins in the liver of transgenic mice. *Japanese Journal of Medical Science and Biology*, 50(4-5), pp.169-177.

Nakagawa, F., Phillips, A.N. and Lundgren, J.D., 2014. Update on HIV in Western Europe. *Current HIV/AIDS Reports*, 11(2), pp.177-185.

Neumann, A.U., Lam, N.P., Dahari, H., Gretch, D.R., Wiley, T.E., Layden, T.J. and Perelson, A.S., 1998. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon- α therapy. *Science*, 282(5386), pp.103-107.

Nicoll, A. and Hamers, F.F., 2002. Are trends in HIV, gonorrhoea, and syphilis worsening in Western Europe? *BMJ: British Medical Journal*, 324(7349), p.1324.

Nikolopoulou G, Zisouli A. 2011. Viral hepatitis. Available from: <http://www.keelpno.gr/en-us/home.aspx>

Norder, H., Couroucé, A.M., Coursaget, P., Echevarria, J.M., Lee, S.D., Mushahwar, I.K., Robertson, B.H., Locarnini, S. and Magnius, L.O., 2004. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. *Intervirology*, 47(6), pp.289-309.

Occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *J. Nephrol.* 19, 327–333.

Occult hepatitis B virus infection in patients with autoimmune liver diseases. *Liver Int.* 29, 434–442.

Orito, E., Mizokami, M., Sakugawa, H., Michitaka, K., Ishikawa, K., Ichida, T., Okanoue, T., Yotsuyanagi, H. and Iino, S., 2001. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. *Hepatology*, 33(1), pp.218-223.

Oster, A.M., Sternberg, M., Nebenzahl, S., Broz, D., Xu, F., Hariri, S., Miles, I. and Paz-Bailey, G., 2014. Prevalence of HIV, sexually transmitted infections, and viral hepatitis by urbanicity, among men who have sex with men, injection drug users, and heterosexuals in the United States. *Sexually transmitted diseases*, 41(4), pp.272-279.

Papadakis, G., Okoba, N.A., Nicolaou, C., Boufidou, F., Ioannidis, A., Bersimis, S. and Chatzipanagiotou, S., 2013. Serologic markers for HBV, HCV and HIV in immigrants visiting the Athens' polyclinic of 'Doctors of the World–Greece'. *public health*, 127(11), pp.1045-1047.

Papatheodoridis, G., Sypsa, V., Kantzanou, M., Nikolakopoulos, I. and Hatzakis, A., 2015. Estimating the treatment cascade of chronic hepatitis B and C in Greece using a telephone survey. *Journal of viral hepatitis*, 22(4), pp.409-415.

Paraskevis, D., Nikolopoulos, G., Fotiou, A., Tsiara, C., Paraskeva, D., Sypsa, V., Lazanas, M., Gargalianos, P., Psychogiou, M., Skoutelis, A. and Wiessing, L., 2013. Economic recession and emergence of an HIV-1 outbreak among drug injectors in Athens metropolitan area: a longitudinal study. *PLoS One*, 8(11), p.e78941.

Pawlotsky, J.M., Aghemo, A., Back, D., Dusheiko, G., Forns, X., Puoti, M. and Sarrazin, C., 2015. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J hepatol*, 63(1), pp.199-236.

Perrillo, R.P., 1993. Hepatitis B: transmission and natural history. *Gut*, 34(2 Suppl), pp.S48-S49.

Perrillo, R.P., Schiff, E.R., Davis, G.L., Bodenheimer Jr, H.C., Lindsay, K., Payne, J., Dienstag, J.L., O'Brien, C., Tamburro, C., Jacobson, I.M. and Sampliner, R., 1990. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine*, 323(5), pp.295-301.

Peterman, T.A. and Furness, B.W., 2007. The resurgence of syphilis among men who have sex with men. *Current opinion in infectious diseases*, 20(1), pp.54-59.

Pharris, A., Wiessing, L., Sfetcu, O., Hedrich, D., Botescu, A., Fotiou, A., Nikolopoulos, G.K., Malliori, M., Salminen, M., Suk, J.E. and Griffiths, P., 2011. Human immunodeficiency virus in injecting drug users in Europe following a reported increase of cases in Greece and Romania, 2011. *Eurosurveillance*, 16(48), p.20032.

Pirisl, M., Scott, C., Fabris, C., Ferraccioli, G., Soardo, G., Ricci, R., Toniutto, P., Avellini, C., Vitulli, D., Miotti, A.M. and Beltrami, C.A., 1994. Mild sialoadenitis: a common finding in patients with hepatitis C virus infection. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 29(10), pp.940-942.

Raptopoulou, M., Touloumi, G., Tzourmakliotis, D., Nikolopoulou, G., Dimopoulou, M., Giannoulis, G., Vasiliadis, T., Skoutelis, A., Anagnostou, O., Hatzis, G. and Manolakopoulos, S., 2011. Significant epidemiological changes in chronic hepatitis C infection: results of the nationwide HEPNET-GREECE cohort study. *Hippokratia*, 15(1), p.26.

Raptopoulou, M., Touloumi, G., Tzourmakliotis, D., Nikolopoulou, G., Dimopoulou, M., Giannoulis, G., Vasiliadis, T., Skoutelis, A., Anagnostou, O., Hatzis, G. and Manolakopoulos, S., 2011. Significant epidemiological changes in chronic hepatitis C infection: results of the nationwide HEPNET-GREECE cohort study. *Hippokratia*, 15(1), p.26.

Reimer, J., Lorenzen, J., Baetz, B., Fischer, B., Rehm, J., Haasen, C. and Backmund, M., 2007. Multiple viral hepatitis in injection drug users and associated risk factors. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 22(1), pp.80-85.

Reintjes, R. and Wiessing, L., 2007. 2nd-generation HIV surveillance and injecting drug use: uncovering the epidemiological ice-berg. *International journal of public health*, 52(3), pp.166-172.

Remis, R.S., 2009. *Modelling the incidence and prevalence of hepatitis C infection and its sequelae in Canada, 2007*. Community Acquired Infections Division, Centre for Communicable Diseases and Infection Control.

Roca, B., Suarez, I., Gonzalez, J., Garrido, M., de la Fuente, B., Teira, R., Geijo, P., Cosin, J., Perez-Cortes, S., Galindo, M.J. and Lozano, F., 2003. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection in Spain. *Journal of Infection*, 47(2), pp.117-124.

Rosen, H.R., 2003. Hepatitis C pathogenesis: mechanisms of viral clearance and liver injury. *Liver transplantation*, 9(11).

Roussos, A., Goritsas, C., Pappas, T., Spanaki, M., Papadaki, P. and Ferti, A., 2003. Prevalence of hepatitis B and C markers among refugees in Athens. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 9(5), p.993.

Russo, M.W. and Fried, M.W., 2003. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 124(6), pp.1711-1719.

Sánchez, C., Plaza, Z., Vispo, E., de Mendoza, C., Barreiro, P., Fernández-Montero, J.V., Labarga, P., Poveda, E. and Soriano, V., 2013. Scaling up epidemics of acute hepatitis C and syphilis in HIV-infected men who have sex with men in Spain. *Liver International*, 33(9), pp.1357-1362.

Saraswat, V., Norris, S., De Knegt, R.J., Sanchez Avila, J.F., Sonderup, M., Zuckerman, E., Arkkila, P., Stedman, C., Acharya, S., Aho, I. and Anand, A.C., 2015. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries—volume 2. *Journal of viral hepatitis*, 22, pp.6-25.

Savvas, S.P., Koskinas, J., Sinani, C., Hadziyannis, A., Spanou, F. and Hadziyannis, S.J., 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(5), pp.551-557.

Scagnolari, C. and Antonelli, G., 2013. Antiviral activity of the interferon α family: biological and pharmacological aspects of the treatment of chronic hepatitis C. *Expert opinion on biological therapy*, 13(5), pp.693-711.

Schiff, E.R., Lai, C.L., Hadziyannis, S., Neuhaus, P., Terrault, N., Colombo, M., Tillmann, H.L., Samuel, D., Zeuzem, S., Lilly, L. and Rendina, M., 2003. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology*, 38(6), pp.1419-1427.

Schmidt, A.J., Rockstroh, J.K., Vogel, M., der Heiden, M.A., Baillot, A., Krznaric, I. and Radun, D., 2011. Trouble with bleeding: risk factors for acute hepatitis C among HIV-positive gay men from Germany—a case-control study. *PloS one*, 6(3), p.e17781.

Seto, D., West, D.J., Gilliam, R.R., Ioli, V.A., Ferrara, D.K. and Rich, B., 1999. Antibody responses of healthy neonates to two mixed regimens of hepatitis B vaccine. *The Pediatric infectious disease journal*, 18(9), pp.840-841.

Shepard, C.W., Finelli, L. and Alter, M.J., 2005. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet infectious diseases*, 5(9), pp.558-567.

Shepard, C.W., Finelli, L. and Alter, M.J., 2005. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet infectious diseases*, 5(9), pp.558-567.

Sherman, K.E., Rouster, S.D., Chung, R.T. and Rajacic, N., 2002. Hepatitis C virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: a cross-sectional

analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clinical infectious diseases*, 34(6), pp.831-837.

Sherman, M., Yurdaydin, C., Simsek, H., Silva, M., Liaw, Y.F., Rustgi, V.K., Sette, H., Tsai, N., Tenney, D.J., Vaughan, J. and Kreter, B., 2008. Entecavir therapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B: improved virologic, biochemical, and serology outcomes through 96 weeks. *Hepatology*, 48(1), pp.99-108.

Siagris, D., Christofidou, M., Triga, K., Pagoni, N., Theocharis, G.J., Goumenos, D., Lekkou, A., Thomopoulos, K., Tsamandas, A.C., Vlachojannis, J., Labropoulou-Karatza, C., 2006.

Sievert, W., Altraif, I., Razavi, H.A., Abdo, A., Ahmed, E.A., AlOmair, A., Amarapurkar, D., Chen, C.H., Dou, X., El Khayat, H. and Elshazly, M., 2011. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. *Liver International*, 31, pp.61-80.

Skliros, E.A., Lionis, C., Foudoulaki, L., Sotiropoulos, A., Kouroumalis, E. and Spandidos, D., 2001. Hepatitis B and C markers in a Kurdish refugee camp in Greece. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 16(7), pp.839-840.

Skliros, E.A., Lionis, C., Foudoulaki, L., Sotiropoulos, A., Kouroumalis, E. and Spandidos, D., 2001. Hepatitis B and C markers in a Kurdish refugee camp in Greece. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 16(7), pp.839-840.

Sonneveld, M.J., Rijckborst, V., Boucher, C.A., Hansen, B.E. and Janssen, H.L., 2010. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology*, 52(4), pp.1251-1257.

Soriano, V., Puoti, M., Bonacini, M., Brook, G., Cargnel, A., Rockstroh, J., Thio, C. and Benhamou, Y., 2005. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International Panel. *Aids*, 19(3), pp.221-240.

Stevens, C.E., Taylor, P.E., Pindych, J., Choo, Q.L., Bradley, D.W., Kuo, G. and Houghton, M., 1990. Epidemiology of hepatitis C virus: a preliminary study in volunteer blood donors. *Jama*, 263(1), pp.49-53.

Strader, D.B., Wright, T., Thomas, D.L. and Seeff, L.B., 2004. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*, 39(4), pp.1147-1171.

Sturm, N., Thélou, M.A., Camous, X., Dimitrov, G., Ramzan, M., Dufeu-Duchesne, T., Bonorino, P., Guillermet, C., Brambilla, E., Arvers, P. and Pernollet, M., 2010. Characterization

and role of intra-hepatic regulatory T cells in chronic hepatitis C pathogenesis. *Journal of hepatology*, 53(1), pp.25-35.

Sulkowski, M.S. and Thomas, D.L., 2003. Hepatitis C in the HIV-infected person. *Annals of internal medicine*, 138(3), pp.197-207.

Suppiah, V., Moldovan, M., Ahlenstiel, G., Berg, T., Weltman, M., Abate, M.L., Bassendine, M., Spengler, U., Dore, G.J., Powell, E. and Riordan, S., 2009. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon- α and ribavirin therapy. *Nature genetics*, 41(10), p.1100.

Sypsa, V., Hadjipaschali, E. and Hatzakis, A., 2001. Prevalence, risk factors and evaluation of a screening strategy for chronic hepatitis C and B virus infections in healthy company employees. *European journal of epidemiology*, 17(8), pp.721-728.

Sypsa, V., Touloumi, G., Tassopoulos, N.C., Ketikoglou, I., Vafiadis, I., Hatzis, G., Tsantoulas, D., Akriviadis, E., Delladetsima, J., Demonakou, M. and Hatzakis, A., 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(4), pp.366-374.

Sypsa, V., Vickerman, P., Wiessing, L., Malliori, M. and Hatzakis, A., 2017. High levels of transmission of HCV infection among people who inject drugs in Greece. *Journal of Hepatology*, 66(1), p.S416.

Tan, J., Degertekin, B., Wong, S.N., Husain, M., Oberhelman, K. and Lok, A.S., 2008. Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations. *Journal of hepatology*, 48(3), pp.391-398.

Taylor, L.E., Swan, T. and Matthews, G.V., 2013. Management of hepatitis C virus/HIV coinfection among people who use drugs in the era of direct-acting antiviral-based therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 57(suppl_2), pp.S118-S124.

Thimme, R., Wieland, S., Steiger, C., Ghayeb, J., Reimann, K.A., Purcell, R.H. and Chisari, F.V., 2003. CD8⁺ T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. *Journal of virology*, 77(1), pp.68-76.

Thimme, R., Wieland, S., Steiger, C., Ghayeb, J., Reimann, K.A., Purcell, R.H. and Chisari, F.V., 2003. CD8⁺ T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. *Journal of virology*, 77(1), pp.68-76.

Thio, C.L., Seaberg, E.C., Skolasky Jr, R., Phair, J., Visscher, B., Muñoz, A. and Thomas, D.L., 2002. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *The Lancet*, 360(9349), pp.1921-1926.

Thomas, D.L., 2000. Hepatitis C epidemiology. In *The Hepatitis C Viruses* (pp. 25-41). Springer, Berlin, Heidelberg.

Thorpe, L.E., Ouellet, L.J., Hershow, R., Bailey, S.L., Williams, I.T., Williamson, J., Monterroso, E.R. and Garfein, R.S., 2002. Risk of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users who share injection equipment. *American journal of epidemiology*, 155(7), pp.645-653.

Thurnheer, M.C., Weber, R., Toutous-Trellu, L., Cavassini, M., Elzi, L., Schmid, P., Bernasconi, E., Christen, A.B., Zwahlen, M., Furrer, H. and Swiss HIV Cohort Study, 2010. Occurrence, risk factors, diagnosis and treatment of syphilis in the prospective observational Swiss HIV Cohort Study. *Aids*, 24(12), pp.1907-1916.

Torriani, F.J., Rodriguez-Torres, M., Rockstroh, J.K., Lissen, E., Gonzalez-García, J., Lazzarin, A., Carosi, G., Sasadeusz, J., Katlama, C., Montaner, J. and Sette Jr, H., 2004. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *New England Journal of Medicine*, 351(5), pp.438-450.

Torrone, E.A., Bertolli, J., Li, J., Sweeney, P., Jeffries IV, W.L., Ham, D.C. and Peterman, T.A., 2011. Increased HIV and primary and secondary syphilis diagnoses among young men—United States, 2004–2008. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 58(3), pp.328-335.

Triantos, C., Konstantakis, C., Tselekouni, P., Kalafateli, M., Aggeletopoulou, I. and Manolakopoulos, S., 2016. Epidemiology of hepatitis C in Greece. *World journal of gastroenterology*, 22(36), p.8094.

Varaklioti, A., Kouramba, A., Ioannidou, P. and Katsarou, O., 2017. Occult hepatitis B virus infection in Greek patients with congenital bleeding disorders. *Infection, Genetics and Evolution*, 54, 397-401.

Verscheijden, M.M., Woestenbergh, P.J., Götz, H.M., van Veen, M.G., Koedijk, F.D. and van Benthem, B.H., 2015. Sexually transmitted infections among female sex workers tested at STI clinics in the Netherlands, 2006–2013. *Emerging themes in epidemiology*, 12(1), p.12.

Vickerman, P., Hickman, M., May, M., Kretzschmar, M. and Wiessing, L., 2010. Can hepatitis C virus prevalence be used as a measure of injection-related human immunodeficiency virus risk in populations of injecting drug users? An ecological analysis. *Addiction*, 105(2), pp.311-318.

Vries-Sluijs, T.E., Hansen, B.E., van Doornum, G.J., Kauffmann, R.H., Leyten, E.M., Mudrikova, T., Brinkman, K., den Hollander, J.G., Kroon, F.P., Janssen, H.L. and van der Ende, M.E., 2011. A randomized controlled study of accelerated versus standard hepatitis B vaccination in HIV-positive patients. *The Journal of infectious diseases*, 203(7), pp.984-991.

Walsh, N. and Maher, L., 2012. HIV and viral hepatitis C coinfection in people who inject drugs: implications of new direct acting antivirals for hepatitis C virus treatment. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 7(4), pp.339-344.

Wasley, A. and Alter, M.J., 2000. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. In *Seminars in liver disease* (Vol. 20, No. 01, pp. 0001-0016). Copyright© 2000 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.: + 1 (212) 584-4663.

Weltman, M.D., Brotodihardjo, A., Crewe, E.B., Farrell, G.C., Bililus, M., Grierson, J.M. and Liddle, C., 1995. Coinfection with hepatitis B and C or B, C and δ viruses results in severe chronic liver disease and responds poorly to interferon- α treatment. *Journal of viral hepatitis*, 2(1), pp.39-45.

Wiessing, L., Guarita, B., Giraudon, I., Brummer-Korvenkontio, H., Salminen, M. and Cowan, S.A., 2008. European monitoring of notifications of hepatitis C virus infection in the general population and among injecting drug users (IDUs)-the need to improve quality and comparability. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles= European communicable disease bulletin*, 13(21).

Wiessing, L., Likatavicius, G., Hedrich, D., Guarita, B., Van De Laar, M.J. and Vicente, J., 2011. Trends in HIV and hepatitis C virus infections among injecting drug users in Europe, 2005 to 2010. *Eurosurveillance*, 16(48), p.20031.

Wiessing, L., Van de Laar, M.J., Donoghoe, M.C., Guarita, B., Klempová, D. and Griffiths, P., 2008. HIV among injecting drug users in Europe: increasing trends in the East. *Eurosurveillance*, 13(50), p.19067.

Wong, J., Moore, D., Kanfers, S., Buxton, J., Robert, W., Gustafson, R., Hogg, R., Ogunnaike-Cooke, S., Wong, T., Gilbert, M. and ManCount Study Team, 2015. Seroprevalence of hepatitis C and correlates of seropositivity among men who have sex with men in Vancouver, Canada: a cross-sectional survey. *Sex Transm Infect*, pp.sextrans-2014.

Wright, T.L. and Lau, J.Y., 1993. Clinical aspects of hepatitis B virus infection. *Lancet*, 342(8883), pp.1340-4.

Yano, M., Yatsushashi, H., Inoue, O., Inokuchi, K. and Koga, M., 1993. Epidemiology and long term prognosis of hepatitis C virus infection in Japan. *Gut*, 34(2 Suppl), pp.S13-S16.

Zervou, E., Dalekos, G.N., Gerolymatou, A., Boumba, D. and Tsianos, E.V., 1998. Prevalence of hepatitis B and C markers in blood donors in Epirus. *Acta Microbiologica Hellenica*, 43, pp.482-489.

Zervou, E.K., Boumba, D.S., Liaskos, C., Georgiadou, S., Tsianos, E.V. and Dalekos, G.N., 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), pp.39-44.

Zervou, E.K., Dalekos, G.N., Boumba, D.S. and Tsianos, E.V., 2001. Value of anti-HBc screening of blood donors for prevention of HBV infection: results of a 3-year prospective study in Northwestern Greece. *Transfusion*, 41(5), pp.652-658.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ



ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΗΘΙΚΗΣ ΚΑΙ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ

Αθήνα 16/7/2018
Αρ. Πρωτ.: 264

Προς: κ. Ροζάννα Μπαμπαγιάννου

Καθηγήτρια Χρ. Λεμονίδου

Καθηγητής Ι. Μαντάς

Καθηγήτρια Δ. Παπαδάτου

Αναπλ. Καθηγητής Α. Σταματάκης

Αναπλ. Καθηγήτρια Μ. Μητροσύλη

Θέμα: Έγκριση πραγματοποίησης ερευνητικής μελέτης με θέμα «Η διερεύνηση της νοσηρότητας και της θνητότητας στους ΧΕΝ με λοίμωξη HBV/HCV με και χωρίς συλλοίμωξη HIV, συγκριτικά με τις ομάδες πασχόντων του γενικού πληθυσμού: μεταναστών και ομοφυλόφιλων».

Η Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, εγκρίνει το συνημμένο ερευνητικό πρωτόκολλο «Η διερεύνηση της νοσηρότητας και της θνητότητας στους ΧΕΝ με λοίμωξη HBV/HCV με και χωρίς συλλοίμωξη HIV, συγκριτικά με τις ομάδες πασχόντων του γενικού πληθυσμού: μεταναστών και ομοφυλόφιλων» για την πραγματοποίηση επιστημονικής έρευνας με θέμα καθόσον η έρευνα δεν προσκρούει σε θέματα ηθικής και δεοντολογίας.

Η ως άνω αναφερόμενη μελέτη θα πραγματοποιηθεί στο πλαίσιο μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας της **ΜΦ κ. Ροζάννας Μπαμπαγιάννου** με Επιβλέπουσα την Αναπλ.Καθηγήτρια κ.Μ.Διομήδους.

ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΤΡΟΠΗ



Καθηγήτρια Χρ. Λεμονίδου

Παπαδιαμαντοπούλου 123, Τ.Κ. 11527, Αθήνα, Τηλ.210-7461436 Fax: 2107461500

