

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΛΑΓΙΟΥ ΠΑΓΩΝΑ**

***ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΥ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΔΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ HBV, HCV
ΚΑΙ HIV ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΤΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ
ΚΑΘΟΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ***

Σωτηρία Δ. Κασκαφέτου

Ειδικευμένη Γενική Ιατρός

Επιβλέπων Μέλος : Τουλούμη Π., Καθηγήτρια Βιοστατιστικής και Επιδημιολογίας

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ

2022

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Εκτίμηση του επιπολασμού των λοιμωδών νοσημάτων HBV, HCV και HIV στο γενικό πληθυσμό της Ελλάδας και μελέτη των καθοριστικών τους παραγόντων

ΚΑΣΚΑΦΕΤΟΥ Δ. ΣΩΤΗΡΙΑ

Ημερομηνία αιτήσεως διδακτορικής διατριβής: 19 / 12 / 2014

Ορισμός Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής από τη Γ.Σ.Ε.Σ. της Ιατρικής Σχολής Αθηνών: 24 / 02 / 2015

Ημερομηνία Δήλωσης Θέματος: 01 / 04 / 2015

Τριμελής Επιτροπή:

Επιβλέπων Μέλος: Τουλούμη Παναγιώτα, Καθηγήτρια Βιοστατιστικής και Επιδημιολογίας
Πρώτο Μέλος : Παπαθεοδωρίδης Γεώργιος, Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας
Δεύτερο Μέλος : Καντζανού Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μικροβιολογίας-Παρασιτολογίας

Κατάθεση Διδακτορικής Διατριβής: 05 /10 / 2022

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Αθηνών: Σιάσος Γεράσιμος

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Παπαθεοδωρίδης Γεώργιος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
2. Μανωλακόπουλος Σπήλιος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
3. Τουλούμη Παναγιώτα, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
4. Καντζανού Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
5. Σύψα Βασιλική-Αναστασία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
6. Παρασκευής Δημήτριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
7. Ντόιτς Μαρία-Μέλανη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Βαθμός διδακτορικής διατριβής: Άριστα

ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

ΑΡΧΑΙΟ ΚΕΙΜΕΝΟ

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν καὶ Ἀσκληπιὸν καὶ Ὑγίαν καὶ Πανάκειαν καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἱστορας ποιεύμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν ὄρκον τόνδε καὶ συγγραφὴν τήνδε.

Ἠγήσεσθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἑμοῖσι, καὶ βίου κοινώσεσθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσεσθαι, καὶ γένος τό ἐξ αὐτοῦ ἀδελφεοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξῃν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ συγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσι καὶ τοῖσι τοῦ ἐμέ διδάξαντος καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοις τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλω δέ οὐδενί.

Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν, ἐπὶ δηλήσει δέ καὶ ἀδικίῃ εἴρξῃν.

Οὐ δώσω δέ οὐδὲ φάρμακον οὐδενί αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι συμβουλίην τοιήνδε· ὁμοίως δέ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω.

Ἀγνῶς δε καὶ ὁσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμόν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν.

Οὐ τεμέω δε οὐδὲν μην λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δε ἐργάτησιν ἀνδράσιν πρήξιος τῆσδε.

Ἐς οἰκίας δε ὁκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτός ἐών πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμαμάτων καὶ ἀνδρείων, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἰδῶ ἢ ακούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἡγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.

Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποίεοντι καὶ μὴ συγχέοντι εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης, δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον· παραβαίνοντι δέ καὶ ἐπιорκέοντι, τάναντία τουτέων.

ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ ΣΤΑ ΝΕΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ

Ορκίζομαι στο θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στο θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή.

Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνία του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδελφία μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία. Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο.

Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω.

Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη. Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση.

Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου.

Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης.

Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους.

Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά.

Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.

Η έγκριση διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει την αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα (νόμος 5343/1932, άρθρο 202, παράγραφος 2).

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- 2/2015-σήμερα: Υποψήφια Διδάκτωρ Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών στο τομέα της Προληπτικής Ιατρικής και Επιδημιολογίας
- 10/2019-5/2021: Εκπαιδευθείσα στον Βιοϊατρικό Βελονισμό
- 11/2016-6/2017: Πρόγραμμα Παιδαγωγικής Κατάρτισης - ΕΠΠΑΙΚ στην ΑΣΠΑΙΤΕ
- 3/2013-11/2016: Ειδικευόμενη στη Γενική Ιατρική
- 2012-2013: Δίπλωμα στις Βασικές Αρχές Ψυχαναλυτικής Ψυχοθεραπείας-Ψυχαναλυτικό Πρίσμα και Δημόσια Περίθαλψη
- 2010-2012: Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών "Διοίκηση της Υγείας", Πανεπιστήμιο Πειραιώς, Βαθμός μεταπτυχιακού: 9,32/10
- 2002-2008: Πτυχίο Ιατρικής, Ιατρική Σχολή Ιωαννίνων, Βαθμός πτυχίου: 7,98/10
- 1999-2002: Απολυτήριο Λυκείου από το 1ο Ενιαίο Λύκειο Ναυπλίου, Βαθμός απολυτηρίου: 19,1

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 08/2021 – σήμερα: Μόνιμη εκπαιδευτικός στη Δευτεροβάθμια Διεύθυνση Αχαΐας
- 06/2020 – 08/2021: Επικουρική Ιατρός Γενικής Ιατρικής στο Κέντρο Υγείας Παγκρατίου
- 10/2017 – σήμερα: Επιστημονικός συνεργάτης στο ΕΚΠΑ στην Ιατρική Σχολή Αθηνών στο τμήμα Προληπτικής Ιατρικής και Επιδημιολογίας
- 09/2019 – 6/2020: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πλήρους Ωραρίου στο 7ο Εσπερινό ΕΠΑΛ Αθηνών
- 09/2018 – 6/2019: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πλήρους Ωραρίου στο 3ο Εσπερινό ΕΠΑΛ Ν. Φιλαδέλφειας, 5ο Εσπερινό ΕΠΑΛ Αθηνών και 1ο ΕΠΑΛ Γαλατσίου.
- 11/2017 – 6/2018: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πλήρους Ωραρίου στην Ειδικότητα Βοηθών Νοσηλευτικής στο 1ο Επαγγελματικό Λύκειο Πετρούπολης και 3ο Εσπερινό ΕΠΑΛ Αγίων Αναργύρων
- 12/2016 – 6/2017: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πλήρους Ωραρίου στην Ειδικότητα Βοηθών Νοσηλευτικής στο Επαγγελματικό Λύκειο Λαυρίου
- 3/2013 – 11/2016: Ειδικευόμενη στη Γενική Ιατρική
- 11/2011- 6/2012: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πλήρους Ωραρίου στην Ειδικότητα Βοηθών Φαρμακείων στην Επαγγελματική Σχολή Άργους
- 12/2010-11/2011: Ελεγκτής Ιατρός στον ΟΑΕΕ (Οργανισμό Ασφάλισης Ελεύθερων Επαγγελματιών)
- 2/2011-6/2011: Ωρομίσθια εκπαιδύτρια στο ΙΕΚ Τρίπολης
- 10/2010-2/2011: Ωρομίσθια εκπαιδύτρια στο ΙΕΚ Αργολίδας και Τρίπολης
- 4/2009-10/2010: Ιατρός υπόχρεος υπηρεσίας υπαίθρου στο Κέντρο Υγείας Δημητσάνας
- 2008-2009: Ωρομίσθια εκπαιδύτρια στο ΙΕΚ Αργολίδας

ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ – ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ

- 9/2022: Παρακολούθηση 10ης Πανελλήνια Συνάντηση «AIDS, Ηπατίτιδες & Αναδυόμενα Νοσήματα»
- 9/2021: Παρακολούθηση 9ης Πανελλήνια Συνάντηση «AIDS, Ηπατίτιδες & Αναδυόμενα Νοσήματα»
- 12/2020: Παρακολούθηση 15ου Πανελληνίου Πολυθεματικού Σεμιναρίου Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας
- 12/2020: Παρακολούθηση 1ου Πανελληνίου Συνεδρίου Ελληνικής Ακαδημίας Διαβήτη
- 11/2020: Παρακολούθηση Πνευμονολογικού Σεμιναρίου Βορείου Ελλάδος
- 2/2020: Παρακολούθηση 27ης Εκδήλωσης Ιογενών Ηπατίτιδων Β & C «Στ. Χατζηγιάννης», Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος, Αθήνα
- 9/2019: «Προσυμπτωματικός έλεγχος στον γενικό πληθυσμό για τα λοιμώδη νοσήματα Ηπατίτιδα Β, C και HIV και η συσχέτισή τους με παράγοντες κινδύνου: αποτελέσματα της ελληνικής

- εθνικής μελέτης HPROLIPSIS» το οποίο έγινε δεκτό για προφορική παρουσίαση και παρουσιάστηκε στη 7^η Πανελλήνια Συνάντηση "AIDS και Ηπατίτιδες"
- 1/2018: Παρακολούθηση 25^{ης} Διεθνούς Εκδήλωσης Ιογενών Ηπατίτιδων B & C «Στ. Χατζηγιάννης», Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος, Αθήνα
- 9/2017: «Συσχέτιση της λοίμωξης HCV με δείκτες καρδιαγγειακής νόσου : Αποτελέσματα των εθνικών επιδημιολογικών μελετών Hprolipsis και EMENO» το οποίο έγινε δεκτό για προφορική παρουσίαση και παρουσιάστηκε στη 5^η Πανελλήνια Συνάντηση "AIDS και Ηπατίτιδες"
- 5/2017: «Παράγοντες που σχετίζονται με το ιστορικό εξέτασης για τους ιούς της ηπατίτιδας B και C (HBV και HCV) και την αξιοπιστία των αυτο-αναφερόμενων αποτελεσμάτων» στο 15^ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο τον Μάιο του 2017, για το οποίο η ερευνητική ομάδα έλαβε το πρώτο βραβείο καλύτερης αναρτημένης ανακοίνωσης
- 4/2017: Έγινε δεκτή για παρουσίαση προφορική «Treatment cascade of hepatitis B and C in general, migrant and Roma populations» στο EASL – The International Liver Congress, Amsterdam.
- 1-2/2017: Έγινε δεκτή για αναρτημένη παρουσίαση « Hepatitis B, C and HIV testing uptake in the general, migrant and Roma populations in Greece: Results from the health examination survey HPROLIPSIS» στο HepHIV 2017 Conference: HIV and Viral Hepatitis: Challenges of Timely Testing and Care, Malta.
- 1/2017: Παρακολούθηση Προγράμματος Ασύγχρονης Διαδικτυακής Κατάρτισης, Θεματική Ενότητα: «Ηπατολογία για τον μη ειδικό», ΕΕΕΕΠ – ΕΚΟΓΙ, Αθήνα.
- 12/2016: «Αδυναμία πρόσβασης του γενικού πληθυσμού στις υπηρεσίες υγείας στην Ελλάδα της κρίσης» Παρουσίαση προφορική στο 12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υγείας της Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας, Αθήνα.
- 10/2016: Ημερίδα "Guidelines στο διαβήτη και μεταβολικό σύνδρομο", Ε.ΚΟ.ΜΕ.Ν., Αθήνα
- 6/2016: Παρουσίαση προφορική «Το επίπεδο γνώσης και οι συσχετιζόμενοι παράγοντες στο γενικό πληθυσμό για τις λοιμώξεις HBV, HCV και HIV» και συμμετοχή στο 5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής, Πορτοχέλι.
- 5/2016: Παρουσίαση προφορική «Ο επιπολασμός και οι γνώσεις του γενικού πληθυσμού για τις λοιμώξεις HBV, HCV και HIV» και συμμετοχή στο 42^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα.
- 2/2016: Πανελλήνιες Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας "Γ. Παπαδάκης", Ινστιτούτο Μελέτης, Έρευνας και Εκπαίδευσης για το Σακχαρώδη Διαβήτη και τα Μεταβολικά Νοσήματα, Αθήνα
- 1/2016: Παρακολούθηση Προγράμματος Ασύγχρονης Διαδικτυακής Κατάρτισης, Θεματική Ενότητα: «Καρδιολογία για τον μη ειδικό», ΕΕΕΕΠ – ΕΚΟΓΙ, Αθήνα.
- 12/2014: «Φαρμακευτική Δαπάνη Περιφέρειας Πελοποννήσου 2009-2011» Αναρτημένη Παρουσίαση στο 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο για τη Διοίκηση, τα Οικονομικά και τις Πολιτικές της υγείας, ΕΣΔΥ – Αθήνα
- 11/2014: Σεμινάριο " Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης και Χρήσης Αυτόματου Εξωτερικού Απινιδωτή", ERC, ΕΣΔΥ- Αθήνα
- 11/2014: 5η Επιστημονική Εκδήλωση Ε.ΚΟ.ΓΕΝ.ΙΑ, Καλάβρυτα
- 12/2013: Συνέδριο: "22ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο", Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία, Αθήνα
- 2/2013: Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας "Γ. Παπαδάκης", Ινστιτούτο Μελέτης, Έρευνας και Εκπαίδευσης για το Σακχαρώδη Διαβήτη και τα Μεταβολικά Νοσήματα, Αθήνα
- 9/2012: « Η διερεύνηση της εφαρμογής της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης στην Περιφέρεια Πελοποννήσου» Παρουσίαση Προφορική και Συμμετοχή στο Συνέδριο: «8^ο Επιστημονικό Συμπόσιο Γενικής Ιατρικής», 6η Υ.ΠΕ. Πελοποννήσου, Ιονίων Νήσων, Ηπείρου & Δ. Ελλάδας, Γ.Π.Ν.Τ. «Η ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΤΡΙΑ», Κ.Υ. Άστρους , Αθήνα
- 6-7/2012: Συνέδριο: «Introduction to Valuation Analysis, Discounter Cash Flow Valuation, Relative (Market-Based) Valuation, Private Firm Valuation», Πανεπιστήμιο Πειραιώς, Χινίτσα
- 5/2012: « Οι πρώτες κρίσεις των επαγγελματιών υγείας για την εφαρμογή της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης στην Περιφέρεια Πελοποννήσου» Παρουσίαση Προφορική και Συμμετοχή στο Συνέδριο: «38^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο», Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα
- 11/2011: Ημερίδα: «Προοπτικές Εξελίξεις των Συστημάτων Υγείας στην Ελλάδα», Πανεπιστήμιο Πειραιώς
- 5/2011: Συνέδριο: «37^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο», Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα
- 5/2010: Συνέδριο: «36^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο», Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα.

- 5/2009: Σεμινάριο: «1^ο Μετεκπαιδευτικό Ψυχιατρικό Σεμινάριο Στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας», Περιφερειακό τμήμα Πελοποννήσου Ελληνικής Ψυχιατρικής Εταιρείας, Ναύπλιο.
- 5/2009: Ημερίδα: «Λοιμώξεις Μία καθημερινή απειλή», Γενικό Νοσοκομείο Ναυπλίου Χειρουργική Κλινική, Ναύπλιο
- 1/2009: Σεμινάριο: «Σακχαρώδης Διαβήτης. Από τη θεωρία στην καθημερινή πρακτική», Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, Ναύπλιο
- 11/2008: Σεμινάριο: «Ψυχοκοινωνική στήριξη του παιδιού με καρκίνο και της οικογένειάς του», Ογκολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Παίδων Αγλαΐα Κυριακού, Αθήνα
- 3/2008: Διημερίδα: «Μεσογειακή αναιμία: μας αφορά όλους», Φοιτητική Ομάδα Εθελοντικής Αιμοδοσίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα.
- 11/2007: Σεμινάριο: «Διαβήτης τύπου 2 και συνυπάρχοντα νοσήματα: από τη θεωρία στην πράξη», Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκληρώσεως - Β' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Ιωαννίνων - Ελληνική Εταιρεία Γενικής Ιατρικής, Ιωάννινα.
- 4/2007: Σεμινάριο: «Θεραπεύσιμες και Ιδιικές Μορφές Υπέρτασης», Νεφρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και Τμήμα Κλινικής Ακτινολογίας Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, Ιωάννινα
- 11/2006: Σεμινάριο: «Ωτορινολαρυγγολογικά προβλήματα στην κλινική πράξη», Πανελλήνια Εταιρεία Ωτορινολαρυγγολογίας – Χειρουργικής Κεφαλής και Τραχήλου, Ιωάννινα.
- 10/2006: Πιστοποιητικό παρακολούθησης και ολοκλήρωσης του κύκλου εκπαίδευσης του προγράμματος Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας και Επείγουσας Ιατρικής.
- 7/2006: Κέντρο Υγείας Πάργας και Διακομιδή περιστατικών στο ΕΚΑΒ Ιωαννίνων, κύκλος εκπαίδευσης του προγράμματος Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας και Επείγουσας Ιατρικής.
- 4/2006: Σεμινάριο: «Συγγενείς Καρδιοπάθειες Ενηλίκων», Καρδιολογική Κλινική 3^{ου} Νοσοκομείου ΙΚΑ Αθηνών – Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, Ιωάννινα.
- 6/2005: Συνέδριο: «4th Conference of the German-Greek Academy for Biomedical Research», Γερmano-Ελληνική Ακαδημία Βιοϊατρικής Έρευνας, Ιωάννινα και συμμετοχή ως βοηθός.
- 10/2004: Σεμινάριο: «Χειρουργική Ανατομική Χεριού», Ορθοπαιδική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, Ιωάννινα.
- 2004: Βοηθός στο Εργαστήριο Ανατομίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
- 12/2003: Σεμινάριο Πρώτων Βοηθειών, Ε.Ε.Φ.Ι.Ε.-Γενικό Νοσοκομείο Πρέβεζας-ΜΕΘ Γενικού Νοσοκομείου "Χατζηκώστα" και το Σώμα Εθελοντών Σαμαρειτών του Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού, Ιωάννινα.
- 10/2002: Συνέδριο: 54^ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ

- Kaskafetou S*, Karakosta A*, Sypsa V, Kalpourtzis N, Gavana M, Vantarakis A, Rachiotis G, Chlouverakis G, Trypsianis G, Voulgari PV, Alamanos Y, Papatheodoridis G, Touloumi G on behalf of the HPROLIPSIS study group, 2022. *Hepatitis B, C and Humman Immunodeficiency Virus Knowledge Among the General Greek Population: Results from the HPROLIPSIS Nationwide Survey*

ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

- Πρόγραμμα : «ΟΙ ΝΕΟΙ ΓΝΩΡΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ» το 2001-2002, Υπουργείο Εθνικής Παιδείας και Θρησκευμάτων, Γενική Γραμματεία Νέας Γενιάς, Μαδρίτη.

- Υποτροφία στο ΜΠΣ: "Διοίκηση της Υγείας"

- Πρώτη αποφοίτησα της σχολής ΑΣΠΑΙΤΕ με βαθμό 9,9 το έτος 2016 - 2017.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ - ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ

Η εκπόνηση της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί χωρίς την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση εκλεκτών Καθηγητών και συναδέλφων.

Θα ήθελα από καρδιάς να ευχαριστήσω την Καθηγήτρια μου και επιβλέπουσα της διατριβής κ. Τουλούμη Παναγιώτα – Καθηγήτρια Βιοστατιστικής και Επιδημιολογίας, για την ανάθεση του σημαντικού αυτού έργου, τη διαρκή καθοδήγησή της, την ενθάρρυνση και την αμέριστη συμπαράσταση ηθική και προσωπική που μου έδωσε καθ' όλη τη διάρκεια των χρόνων που διήρκεσε η μελέτη αυτή.

Θερμά θα ήθελα να ευχαριστήσω την Κα Καντζανού Μαρία – Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μικροβιολογίας-Παρασιτολογίας και μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής για την παρότρυνση της για τη συμμετοχή μου στη μελέτη, την συνεχή υποστήριξη και καθοδήγησή της καθόλη τη διάρκεια της μελέτης αυτής. Επίσης, ευχαριστώ πολύ τον Κο Παπαθεοδωρίδη Γεώργιο - Καθηγητή Γαστρεντερολογίας, μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής για τη διάθεση και αμέριστη στήριξη του καθόλη τη διάρκεια της μελέτης.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στις: κα Καρακώστα Αργυρώ, κα Καλπουρτζή Αναστασία και κα Αναγνώστου Όλγα για τη συνεργασία, τις γνώσεις, τη διάθεση και την υποστήριξή τους που ήταν ιδιαίτερα σημαντικές για την ολοκλήρωση της μελέτης.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην οικογένειά μου για την αγάπη, την αμέριστη κατανόηση, την υπομονή και εμπύχωση που μου παρείχαν, καθώς χωρίς τη συνεχή στήριξή τους δε θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση αυτής της εργασίας.

Για την οικογένειά μου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ-SUMMARY.....	12
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	18
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	21

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο : ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β

1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ.....	23
1.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	25
1.3. ΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ.....	29
1.4. ΟΡΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ.....	32
1.5. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	34
1.6. ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ.....	36
1.7. ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	40
1.8. ΠΡΟΛΗΨΗ.....	43
1.9. ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	47

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο : ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C

2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	52
2.2. ΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ, ΟΡΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ.....	55
2.3. ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	60
2.4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ.....	63
2.5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	66

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο : HIV ΛΟΙΜΩΞΗ

3.1. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	75
--	----

3.2. ΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ, ΟΡΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ.....	79
3.3. ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	84
3.4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	93
3.5. ΠΡΟΛΗΨΗ.....	98
3.6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	105

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	112
2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	114
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	121
3.1. ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β, C ΚΑΙ ΗΙV ΛΟΙΜΩΞΗΣ.....	123
3.2 ΓΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΝΟΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β, C ΚΑΙ ΗΙV ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	130
3.3 ΕΞΕΤΑΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β, C ΚΑΙ ΗΙV ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	136
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	145
4.1. ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β, C ΚΑΙ ΗΙV ΛΟΙΜΩΞΗΣ.....	149
4.2 ΓΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΝΟΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β, C ΚΑΙ ΗΙV ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	150
4.3. ΕΞΕΤΑΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β, C ΚΑΙ ΗΙV ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	152
4.4.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	157
5. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ – ΥΠΟ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ - ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ.....	158
6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	160
7. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....	192

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

«Εκτίμηση του επιπολασμού των λοιμωδών νοσημάτων HBV, HCV και HIV στο γενικό πληθυσμό της Ελλάδας και μελέτη των καθοριστικών τους παραγόντων»

ΚΑΣΚΑΦΕΤΟΥ Δ. ΣΩΤΗΡΙΑ, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Υπόβαθρο: Οι ιογενείς ηπατίτιδες Β (HBV) και C (HCV) και η HIV λοίμωξη συγκαταλέγονται στα πιο σημαντικά προβλήματα δημόσιας υγείας. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) και το UNAIDS έχουν θέσει ως στόχο την εξάλειψή για τις ηπατίτιδες Β και C και τον έλεγχο της HIV λοίμωξης το έτος 2030. Στην Ελλάδα, αν και έχουν γίνει αρκετές μελέτες και για τα τρία νοσήματα οι περισσότερες αφορούσαν ειδικές πληθυσμιακές ομάδες. Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι α) η εκτίμηση του επιπολασμού και του καταράκτη φροντίδας των τριών λοιμωδών νοσημάτων στο γενικό πληθυσμό της Ελλάδας, β) η διερεύνηση των παραγόντων που σχετίζονται με ιστορικό προηγούμενου ελέγχου καθώς και με θετικότητα και γ) η αξιολόγηση του επιπέδου γνώσεων και των στάσεων έναντι των τριών αυτών λοιμώξεων και η διερεύνηση παραγόντων που σχετίζονται με το επίπεδο γνώσεων.

Μεθοδολογία: Τα δεδομένα της εργασίας προήλθαν από τη μελέτη Hprolipsis, την πρώτη εθνική έρευνα υγείας σε τυχαίο δείγμα του ενήλικου πληθυσμού για τα λοιμώδη νοσήματα της ηπατίτιδας Β, C και της HIV λοίμωξης, που διεξήχθη από το Μάιο του 2013 έως τον Ιούνιο του 2016. Το δείγμα της μελέτης αποτελείται από 5.993 ενήλικες (≥ 18 ετών). Εφαρμόστηκε πολυσταδιακή στρωματοποιημένη τυχαία δειγματοληψία βάσει της απογραφής του 2011 για την συλλογή του δείγματος. Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων ελήφθη υπόψη ο σχεδιασμός της δειγματοληψίας της μελέτης, με πρόσθετη στάθμιση για τυχόν αποκλίσεις της κατά ηλικία, φύλο και γεωγραφική κατανομή του δείγματος από αυτή του γενικού πληθυσμού. Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος πολλαπλών αναπληρώσεων (multiple imputation) για τις ελλείπουσες τιμές των μεταβλητών που διερευνήθηκαν. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το στατιστικό λογισμικό STATA (έκδοση 13.0).

Αποτελέσματα: Από τους 5.993 συμμετέχοντες οι 2546 ήταν άντρες (48.5%) και η διάμεση ηλικία (ενδοτεταρτημοριακό εύρος) 47,7 (34,64) έτη. 4246 από τους συμμετέχοντες είχαν και αποτέλεσμα εξετάσεων αίματος. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός (95%CI) στο γενικό πληθυσμό ενηλίκων για την ηπατίτιδα Β και την ηπατίτιδα C ήταν σχετικά χαμηλός στο 1.7% (1.3, 2.3) και 0.9% (0.6, 1.3) αντίστοιχα, και για την HIV λοίμωξη πολύ χαμηλός 0.08% (0.02, 0.3). Το ποσοστό των αδιάγνωστων για τα τρία λοιμώδη νοσήματα ήταν 67.0% (HBV), 69.3% (HCV) και 50% (HIV) και από αυτούς που είχαν διαγνωστεί ένα σημαντικό ποσοστό δεν είχε υποβληθεί ποτέ σε θεραπεία (80.7% για την ηπατίτιδα Β και 60.2% για την ηπατίτιδα C).

Σχετικά με το επίπεδο γνώσεων τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπάρχουν σημαντικά κενά με το συνολικό επίπεδο γνώσης να είναι χαμηλό σε σημαντικό ποσοστό (27.9%, 33.1%, και 29.1% για τον HBV, HCV, και HIV, αντίστοιχα), εύρημα που οφείλεται κυρίως στα υψηλά ποσοστά παρανοήσεων σχετικά με τους τρόπους μετάδοσης (65.9% για την ηπατίτιδα Β, 67.2% για την ηπατίτιδα C και 67.9% για τον HIV). Οι γυναίκες, το υψηλότερο εισόδημα, το υψηλότερο εκπαιδευτικό επίπεδο, η ελληνική καταγωγή, η κατοικία στα δύο μεγάλα αστικά κέντρα (Αθήνα/Θεσσαλονίκη), η εξέταση για τουλάχιστον ένα από τα τρία λοιμώδη νοσήματα της ηπατίτιδας Β, C και της HIV λοίμωξης και ο αυξημένος ιατρικός κίνδυνος συσχετίστηκαν με υψηλότερο επίπεδο γνώσης, ενώ η μεγαλύτερη ηλικία με χαμηλότερο επίπεδο γνώσης.

Το ένα τρίτο του γενικού πληθυσμού είχε ιστορικό προηγούμενης εξέτασης για τουλάχιστον ένα από τα τρία νοσήματα στο παρελθόν (34%), με το ποσοστό αυτό να ποικίλλει ανά λοίμωξη (30.9% για την ηπατίτιδα Β, 22.8% για την ηπατίτιδα C και 20% για την HIV λοίμωξη). Η ηλικιακή ομάδα 30-39 ετών εξετάζεται συχνότερα (53.5%). Οι γυναίκες που έχουν παιδιά εξετάζονται συχνότερα από τις γυναίκες που δεν έχουν (p -value<0,001). Το υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης, το υψηλότερο επίπεδο γνώσεων, ο υψηλός ιατρικός κίνδυνος και η συμπεριφορά υψηλού κινδύνου συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με μεγαλύτερη πιθανότητα εξέτασης. Επιπλέον, τα εμβολιασμένα άτομα για την ηπατίτιδα Β ήταν πιο πιθανό να έχουν εξεταστεί σχετικά με τα μη-εμβολιασμένα άτομα, μια διαφορά που γινόταν πιο έντονη όσο αυξανόταν η ηλικία.

Τέλος, από την πολυπαραγοντική ανάλυση για τους παράγοντες που σχετίζονται με την ύπαρξη θετικών ιολογικών αποτελεσμάτων για την ηπατίτιδα Β και C, οι άντρες και τα άτομα με χώρα γέννησης στα Βαλκάνια έχουν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν θετικό αυστραλιανό αντιγόνο και anti-HBc αντισώματα, ενώ το υψηλότερο εκπαιδευτικό επίπεδο, το υψηλότερο εισόδημα και η χρήση προφυλακτικού σχετίζονται με μικρότερη πιθανότητα θετικού αυστραλιανού αντιγόνου και anti-HBc. Η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού για ηπατίτιδα συσχετίστηκε με στατιστικώς σημαντική μεγαλύτερη πιθανότητα ύπαρξης θετικού αυστραλιανού αντιγόνου. Όσο μεγαλύτερη η ηλικία τόσο υψηλότερη και η πιθανότητα θετικών anti-HBc αντισωμάτων ($p\text{-value}<0.001$), και μικρότερη η πιθανότητα θετικού αυστραλιανού αντιγόνου. Για την ηπατίτιδα C όσο μεγαλύτερη η ηλικία τόσο υψηλότερη και η πιθανότητα θετικών anti-HCV ενώ η ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών και η μη ύπαρξη σχέσης/γάμου σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την ύπαρξη θετικών Anti-HCV.

Συμπεράσματα: Για πρώτη φορά στην Ελλάδα εκτιμήθηκε ο επιπολασμός των HCV, HBV και HIV, το επίπεδο γνώσης και η αυτο-αναφερόμενη εξέταση τους σε σύγκριση με ιολογικά αποτελέσματα και σε συσχέτιση με παράγοντες κινδύνου σε τυχαίο δείγμα των ενηλίκων που ζουν στην Ελλάδα. Ο επιπολασμός των HCV, HBV και HIV στον γενικό πληθυσμό, ήταν χαμηλός. Μόνο ένα στα τρία άτομα του γενικού ενήλικου πληθυσμού στην Ελλάδα έχει ιστορικό εξέτασης για τουλάχιστον ένα από τα τρία λοιμώδη νοσήματα. Το ποσοστό των αδιάγνωστων κυμαινόταν από 50-60% και μόνο ένα μικρό ποσοστό των διαγνωσθέντων έχει λάβει θεραπεία. Διαπιστώθηκε, επίσης, ότι υπάρχουν σημαντικά κενά γνώσεων στον ελληνικό γενικό πληθυσμό σχετικά με τους τρόπους μετάδοσης τους και τα προληπτικά μέτρα. Τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής παρέχουν δεδομένα που βοηθούν στον στοχευμένο σχεδιασμό πολιτικών δημόσιας υγείας προκειμένου να επιτευχθεί και ο στόχος της ΠΟΥ για την εξάλειψη της ηπατίτιδας Β και C έως το 2030, καταδεικνύουν την ανάγκη για την πραγματοποίηση δραστηριοτήτων ευαισθητοποίησης μεγάλης κλίμακας για την κάλυψη της έλλειψης γνώσης για τα τρία νοσήματα και τη σημασία και την ανάγκη ανάπτυξης και εφαρμογής δράσεων πληροφόρησης στον γενικό πληθυσμό για την προώθηση της πρόληψης και της έγκαιρης διάγνωσης των HBV, HCV και HIV στην Ελλάδα.

ABSTRACT PhD THESIS

«Assessment of the prevalence of HBV, HCV and HIV infectious diseases in the general population of Greece and study of their determinative factors»

KASKAFETOU D. SOTIRIA, Medical School, NKUA

Background: Viral hepatitis B (HBV) and C (HCV) and HIV infection are among the most important public health problems. The World Health Organization (WHO) and UNAIDS have set a goal of eliminating hepatitis B and C and control HIV infection by 2030. In Greece, although several studies have been conducted for all three diseases, most of them concerned specific population groups. The aim of this PhD was a) to assess the prevalence and the cascade of care of the three infectious diseases in the general population of Greece, b) to identify the factors associated with history of previous testing as well of positive results, c) to assess the knowledge level and attitude against these three infections and to identify factors associated with the level of knowledge.

Methods: Data were derived from the Hprolipsis, the first Health Examination Survey of HBV, HCV and HIV in a random sample of adults living in Greece that conducted during May 2013 and June 2016. The study sample consists of 5,993 adults (≥ 18 years). A multistage stratified random sampling method based on 2011 Census was applied to collect the sample. For the statistical evaluation, statistical methods that take into account the study sampling design were used with additional weighting to match the age/sex and geographical area distribution of sample to that of the general population. Multiple imputation method was used for missing values. All statistical analyses were performed using the statistical software STATA (version 13.0).

Results: Of the 5993 participants 2546 were men (48.5%) and the mean age (IQR) was 47.7 (34-64) years. 4246 of the participants had also a blood test results. The estimated prevalence (95% CI) of HBV and HCV was relatively low at 1.7% (1.3, 2.3) and 0.9% (0.6, 1.3) respectively, and for HIV was very low at 0.08% (0.02, 0.3). The undiagnosed fraction for the three infectious diseases was 67.0% (HBV), 69.3% (HCV), and 50% (HIV)

whereas of those who were diagnosed a significant percentage had never been treated (80.7% for hepatitis B and 60.2% for hepatitis C).

Concerning knowledge level our results showed that there are significant knowledge gaps with overall knowledge level being low to a significant percentage of the participants (27.9%, 33.1%, and 29.1% for HBV, HCV, and HIV, respectively), finding that it is mainly attributed to the high levels of misconception about transmission modes (65.9% for hepatitis B, 67.2% for hepatitis C and 67.9% for HIV). Women, higher monthly family income, higher educational level, Greek origin (born in Greece or Cyprus), residence in the two big urban centers (Athens /Thessaloniki), been tested for at least one of the three infectious diseases and high medical risk were statistically significant associated with a higher level of knowledge whereas older age was associated with lower level of knowledge.

One out of three individuals of the general adult population in Greece (34%) had ever been screened for at least one of the three infectious diseases with this percentage varied by infection (30.9%for hepatitis B, 22.8% for hepatitis C and 20% for HIV infection). The age group 30-39 years is screened more often (53.5%). Women who have children are tested more often than women who do not (p -value <0.001). The higher level of education, the higher level of knowledge about infectious diseases as well as high behavioral and medical risk were statistically significant associated with a higher probability of being tested in the past for at least one disease. Moreover, vaccinated individuals were, in general, more likely to have been tested, with the difference increasing at older ages.

Finally, from the multivariable analysis of factors associated with positive virological test results for hepatitis B and C, it was found that male and country of birth in Balkan are statistically significant associated with higher odds of having positive Australian antigen and anti-HBc antibodies, while higher educational level, higher family income and condom use are associated with a lower probability of having positive Australian antigen and anti-HBc. A family history of hepatitis was associated with a statistically significant higher odd of having a positive Australian antigen (OR = 4.56, p -value <0.001). As older the age, as higher the odds of having positive anti-HBc (p -value <0.001), and as lower the odds of

having a positive Australian antigen. For hepatitis C as older the age as higher the odds of being anti-HCV positive whereas intravenous drug use and being single/without a partner were associated with being anti-HCV positive.

Conclusions: For first time in Greece the prevalence of HCV, HBV and HIV, the knowledge level and the testing history compared with virological blood results and their association with risk factors were assessed in a random sample of the general population. The prevalence of HCV, HBV and HIV was relatively low. Only one out of three individuals had been tested in the past for at least one of the three infectious diseases. It was also, found that there are significant knowledge gaps in the Greek general population regarding modes of transmission and preventive measures. The results of this work provide the needed data to help the design of targeted public health policies in order to achieve the WHO goal of hepatitis elimination by 2030, highlight the necessity for large scale awareness activities to fill in the gap of knowledge and demonstrate the importance and necessity of developing and implementing information actions of the general population for promoting the screening and early diagnosis of HBV, HCV and HIV in Greece.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

- ADV: adefovir
- AIDS: acquired immune deficiency syndrome (σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας)
- ALP: αλκαλική φωσφατάση
- ALT: αμινοτρανσφεράση της αλανίνης
- Anti-HAV: αντισώματα κατά του ιού της ηπατίτιδας A
- Anti-HBe: αντισώματα κατά του HBeAg
- Anti-HBs: αντισώματα κατά του HBsAg
- Anti-HCV: αντισώματα κατά του HCV
- Anti-HIV: αντισώματα κατά του HIV
- APRI: AST to Platelet Ratio Index
- ART: antiretroviral therapy (αντιρετροϊκή θεραπεία)
- AST: ασπαρτική αμινοτρανσφεράση
- Ανταγωνιστές CCR5: οι ανταγωνιστές του υποδοχέα της χημειοκίνης
- CD4+: cluster of differentiation 4 κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή (T λεμφοκύτταρα)
- CDC: Center for Disease Control and Prevention (Αμερικανικό Κέντρο Ελέγχου Λοιμώξεων)
- CRF: Circulating Recombinant Form
- DAAs: Direct - Acting Antivirals
- DTG: Dolutegravir
- ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control
- EFV: Efavirenz
- eGFR: εκτιμώμενη ταχύτητα σπειραματικής διήθησης
- EIA: ενζυμικό ανοσοπροσδιορισμό
- ETV: entecavir
- FIs: Fusion inhibitors (οι αναστολείς σύντηξης)
- HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy
- HAV: ιός της ηπατίτιδας A
- HBcAg: αντιγόνο του πυρήνα του HBV
- HBeAg: αντιγόνο e του HBV
- HBIG: ανοσοσφαιρίνη για την ηπατίτιδα B
- HBsAg: αντιγόνο επιφανείας του HBV - Αυστραλιανό αντιγόνο
- HBV: ιός της ηπατίτιδας B
- HCC/ΗΚΚ: Hepatocellular carcinoma/ηπατοκυτταρικός καρκίνος
- HCV: ιός της ηπατίτιδας C
- HIV: Human Immunodeficiency Virus (Ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας)

- HLA: Human Leukocyte Antigen
- HPV: Human papilloma virus (Ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων)
- HTC: HIV testing and counselling
- INSTIs: Integrase inhibitors (οι αναστολείς ιντεγκράσης)
- LAM: lamivudine
- MI: μέθοδος των πολλαπλών αναπληρώσεων –multiple imputation
- MSM: men who have sex with men (άνδρες που έχουν σεξουαλική επαφή με άνδρες)
- NAs: νουκλεοτιδικά ανάλογα
- NNRTIs: Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (οι μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς αντίστροφης μεταγραφάσης)
- NRTIs: Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (οι αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης των νουκλεοσιδίων)
- PegIFN: πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη
- Peg-IFNa: πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα
- PEP: post-exposure prophylaxis (προφυλακτικής αγωγής μετά από έκθεση)
- PLHIV: άτομα που ζουν με τον HIV (People Living With HIV)
- PMTCT: prevention of mother to child transmission of HIV (πρόληψη της κάθετης μετάδοσης του ιού από τη μητέρα στο παιδί)
- PrEP: pre-exposure prophylaxis (προφυλακτικής αντιρετροϊκής αγωγής από το στόμα)
- RAL: Raltegravir
- SIV: simian immunodeficiency virus
- STD: Sexually Transmitted Disease (σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα)
- SVR: εμμένουσα ιολογική ανταπόκριση
- TAF: tenofovir alafenamide
- TBV: telbivudine
- TDF: tenofovir
- Transgender: διεμφυλικά άτομα
- UNAIDS: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
- Anti-HBc: αντισώματα κατά του HBcAg
- γ-GT: γ – γλουταμυλοτρανσφεράση
- ΕΕΜΗ: Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Ήπατος
- ΕΚΠΑ: Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΕΛΣΤΑΤ: Ελληνική Στατιστική Υπηρεσία
- ΕΟΔΥ: Εθνικό Οργανισμό Δημόσιας Υγείας
- ΚΕΕΛΠΝΟ: Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων
- NAT: Nucleic Acid Test (τεστ νουκλεϊνικού οξέος)
- ΟΚΑΝΑ: Οργανισμός Κατά των Ναρκωτικών

- ΠΟΥ/WHO: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας/World Health Organization
- PIs: Protease inhibitors (οι αναστολείς πρωτεάσης)
- ΣΔ-2: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
- ΧΕΝ: Χρήστες Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Τα λοιμώδη νοσήματα ηπατίτιδα Β, C και HIV εξακολουθούν να αποτελούν σημαντική αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας παγκοσμίως, δημιουργώντας υψηλά οικονομικά και κοινωνικά κόστη [Easterbrook et al., 2016; Stanaway et al., 2016; Rosińska et al., 2017]. Βάση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization-WHO), υπολογίζεται ότι παγκοσμίως το 2015 περισσότερα από 240 εκατομμύρια άτομα έπασχαν από χρόνια λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας Β και περισσότερα από 70 εκατομμύρια άτομα από χρόνια λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C, ενώ περίπου 35 εκατομμύρια άτομα ζούσαν με τον HIV [WHO,2017]. Και για τα τρία νοσήματα οι ασθενείς μπορούν να φέρουν τον ιό χωρίς να το γνωρίζουν όντας ασυμπτωματικοί με κύριους τρόπους μετάδοσης την επαφή με αίμα, την κάθετη μετάδοση και τη σεξουαλική επαφή [Alter,2006; Triantos et al., 2016; Pharris et al.,2016]. Η νοσηρότητα και θνητότητα από τις ηπατίτιδες Β και C οφείλεται κυρίως στο ότι σχετίζονται με την ανάπτυξη χρόνιας ηπατικής νόσου, κίρρωσης και πρωτοπαθούς ηπατοκυτταρικού καρκινώματος [Carvalhana et al.,2016]. Παρά την ύπαρξη του εμβολίου για την ηπατίτιδα Β, των ιδιαίτερα αποτελεσματικών θεραπειών για την ηπατίτιδα C, που μπορούν να οδηγήσουν στην εκρίζωσή της, και των πολύ αποτελεσματικών θεραπειών για την ηπατίτιδα Β και την HIV λοίμωξη, οι χρόνιες λοιμώξεις της HBV, HCV και HIV εξακολουθούν να αποτελούν παγκοσμίως απειλές για τη δημόσια υγεία [Nakagawa et al.,2014; Papatheodoridis et al., 2015; Schweitzer et al., 2015; Ismail et al., 2017].

Η γνώση για τα λοιμώδη νοσήματα φαίνεται να σχετίζεται με τη διαχείρισή τους, καθώς και την αντίληψη για τον κίνδυνο που σχετίζεται με αυτά [Beltzer et al., 2013; Tamayo et al., 2016]. Η μη επαρκής γνώση των λοιμωδών νοσημάτων δύναται να καθυστερήσει τη διάγνωσή τους, να αυξήσει την πιθανότητα μετάδοσής τους στον υγιή πληθυσμό και να μειώσει τις επιλογές της θεραπείας και άρα τη σχετιζόμενη νοσηρότητα και θνητότητα [Shah & Abu-Amara, 2013]. Η προσπάθεια ενημέρωσης του πληθυσμού για τα τρία λοιμώδη νοσήματα μέσω εκπαιδευτικών και λοιπών παρεμβάσεων φαίνεται να οδηγεί σε υψηλότερα επίπεδα γνώσης για αυτά με αποτέλεσμα τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης διακρίσεων, την αύξηση της συμμετοχής σε προληπτικές εξετάσεις, όπως ο εμβολιασμός για την ηπατίτιδα Β και ο προσυμπτωματικός έλεγχος,

και τη συνοδό μείωση των επιπλοκών που σχετίζονται με αυτές τις λοιμώξεις [Schenkel et al., 2008; Wu et al., 2009; Yang et al., 2011; Eguchi & Wada, 2013; Yu et al., 2016].

Στην Ελλάδα, δυστυχώς, αν και έχουν γίνει και γίνονται αρκετές μελέτες για τους ιούς της ηπατίτιδας B και C και της HIV λοίμωξης σε ειδικές ομάδες του πληθυσμού, μέχρι προσφάτως δεν υπήρχε μία εθνική μελέτη που να αφορά τον γενικό πληθυσμό [Zervou et al., 2001; Merakou et al., 2002; Savvas et al., 2005; Papaevangelou et al., 2006; Raptopoulou et al., 2011; Papatheodoridis et al., 2015]. Για πρώτη φορά, από το Δεκέμβριο του 2013, μέσω μιας πανελλαδικής έρευνας, της Hprolipsis, επιχειρήθηκε η συλλογή έγκυρων δεδομένων για την εκτίμηση του επιπολασμού, των γνώσεων και του προσυμπτωματικού ελέγχου για τις ηπατίτιδες B και C και τον HIV στο γενικό ενήλικο πληθυσμό, καθώς και τους σχετιζόμενους παράγοντες κινδύνου [Touloumi et al., 2020].

Η εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής έγινε στο πλαίσιο της μελέτης Hprolipsis χρησιμοποιώντας δεδομένα της με στόχο την εκτίμηση του επιπολασμού των τριών λοιμωδών νοσημάτων της ηπατίτιδας B, της ηπατίτιδας C και της HIV λοίμωξης και τη μελέτη των σχετιζόμενων παραγόντων με αυτά στο γενικό πληθυσμό. Ειδικότερα, σκοπός της παρούσας διατριβής είναι, εκτός από τη καταγραφή του επιπολασμού των τριών λοιμώξεων στον γενικό ενήλικο (≥ 18 ετών) πληθυσμό της Ελλάδας και τη διερεύνηση των παραγόντων που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο έκθεσης, η εκτίμηση του ποσοστού των ατόμων που έχουν ήδη εξεταστεί για τα λοιμώδη νοσήματα, η εκτίμηση του ποσοστού των αδιάγνωστων οροθετικών ατόμων και η αξιολόγηση των γνώσεων σχετικά με αυτά καθώς και η συσχέτισή τους με παράγοντες κινδύνου.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο : ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β

1.1.ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ

Ηπατίτιδα ονομάζεται η φλεγμονή του ήπατος, η οποία μπορεί να οφείλεται σε πολλά αίτια με κυριότερα τους ιούς και ιδίως τον ιό της ηπατίτιδας Β. Οι κυριότερες αιτίες ηπατίτιδας είναι οι ιοί (Α, Β, C, D και Ε), τοξικές ουσίες (αλκοόλ, βαρέα μέταλλα), ηπατοτοξικά φάρμακα (π.χ. παρακεταμόλη), μικρόβια (π.χ. σαλμονέλα, σύφιλη, βρουκέλλα), ενώ μπορεί να οφείλεται και σε αντίδραση του ίδιου του οργανισμού (αυτοάνοση ηπατίτιδα) [Dienstag & Isselbacher, 2005a]. Η φλεγμονή του ήπατος μπορεί να είναι αυτοπεριοριζόμενη ή μπορεί να οδηγήσει σε ίνωση (ουλές), κίρρωση ή καρκίνο του ήπατος [WHO, 2019a]. Οι μορφές της ηπατίτιδας διακρίνονται σε δύο, την οξεία και την χρόνια. Η οξεία ηπατίτιδα μπορεί να εκδηλώνεται μέσα σε λίγες μέρες έως 6 μήνες, ενώ η χρόνια είναι η ηπατίτιδα που συνεχίζει να υπάρχει για πάνω από 6 μήνες [Munjal & Sharm, 2012]. Στην οξεία ηπατίτιδα μπορεί να παρουσιαστούν συμπτώματα όπως ίκτερος (κίτρινη απόχρωση βλεννογόνων και δέρματος), σκούρα ούρα, αποχρωματισμένα κόπρανα, κόπωση, ναυτία, έμετος και κοιλιακός πόνος ή μπορεί και να μην έχει καθόλου συμπτώματα [WHO, 2019a]. Η πιο επικίνδυνη περίπτωση οξείας ηπατίτιδας είναι η κεραυνοβόλος ηπατίτιδα με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα όπου απαιτείται η άμεση μεταμόσχευση ήπατος [Dienstag & Isselbacher, 2005a]. Στην χρόνια ηπατίτιδα αρχικά ο ασθενής μπορεί να είναι ασυμπτωματικός, αλλά στην πορεία μπορεί να αναπτύξει ασκίτη (συλλογή υγρού στην κοιλιακή χώρα), αιμορραγία από το ανώτερο πεπτικό λόγω διατεταμένων φλεβών του οισοφάγου (κίρσους), εγκεφαλοπάθεια, νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, καθώς και συμπτωματολογία λόγω καρκίνου του ήπατος [Dienstag & Isselbacher, 2005b].

Η ιστορία της ανακάλυψης και αναγνώρισης των ιών που προκαλούν ηπατίτιδα αποτέλεσε ορόσημο στην ιατρική κοινότητα και τη δημόσια υγεία. Μεταξύ του 1963 και 1989 ανακαλύφθηκαν οι 5 ηπατοτρόποι ιοί που αποτελούν την κυριότερη αιτία ηπατίτιδας παγκοσμίως [Blum, 2016]. Η πρώτη περιγραφή της ηπατίτιδας βρέθηκε στη Σουμέρια (3η χιλιετία π.Χ.) με την πρώτη περιγραφή του ίκτερου σε δισκία πηλού, ενώ ο Ιπποκράτης

(460 έως 375 π.Χ.) περιέγραψε πρώτος τα κλινικά χαρακτηριστικά του ίκτερου. Το 1883, καταγράφεται για πρώτη φορά η αιματογενώς μεταδιδόμενη ηπατίτιδα στην Γερμανία από τον Lührman ο οποίος μελέτησε μια επιδημία σε ναυπηγεία της Βρέμης στην διάρκεια εκστρατείας εμβολιασμού κατά την ευλογία [Trepo, 2014]. Το 1947 προτείνεται από τον Mac Callum η ονοματολογία της ηπατίτιδας B για τον ορό της [Ministry of Health New Zealand, 2011]. Το 1963, ο Baruch Blumberg, που ήταν γενετιστής, παρατήρησε μια ασυνήθιστη αντίδραση μεταξύ του ορού ενός αιμοφιλικού πολυ-μεταγγιζόμενου και αυτού ενός Αυστραλού ιθαγενή. Το νέο αντιγόνο ονομάστηκε Αυστραλιανό [Trepo, 2014]. Το αυστραλιανό αντιγόνο συσχετίστηκε για πρώτη φορά με την ηπατίτιδα B το 1967 και αποτέλεσε τη βάση για την ανακάλυψη του εμβολίου κατά της ηπατίτιδας B [Ministry of Health New Zealand, 2011; Trepo, 2014].

1.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η ιογενής ηπατίτιδα ήταν υπεύθυνη για 1,34 εκατομμύρια θανάτους το 2015 και συγκρίνεται με τους θανάτους που προκαλούνται από τη φυματίωση και τον ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV: Human Immunodeficiency Virus), όπου από τον δεύτερο είναι λιγότεροι και ενώ από τις δύο τελευταίες ασθένειες ο αριθμός των θανάτων μειώνεται, οι θάνατοι λόγω ιογενούς ηπατίτιδας αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου λόγω ηπατικής νόσου (κίρρωσης του ήπατος) και του ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) αποτελεί μέχρι και σήμερα ένα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα [Schweitzer et al., 2015; EASL, 2017]. Παγκοσμίως, περίπου 240 με 250 εκατομμύρια άτομα είναι φορείς του αντιγόνου επιφανείας του HBV (HBsAg) με μεγάλη διαφοροποίηση μεταξύ των διαφόρων περιοχών, διακρίνοντάς τις σε περιοχές με υψηλή ενδημικότητα (>8%), ενδιάμεση (2-8%) και χαμηλή (<2%) [Schweitzer et al., 2015].

Οι περιοχές με υψηλή ενδημικότητα είναι η Νοτιοανατολική Ασία και οι περιοχές του Ειρηνικού (εκτός της Ιαπωνίας, της Αυστραλίας και της Νέα Ζηλανδίας), οι χώρες της Αφρικής νοτίως της Σαχάρας, η περιοχή του Αμαζόνιου, περιοχές της Μέσης Ανατολής και της Κεντρικής Ασίας, καθώς και μερικές χώρες της Ανατολικής Ευρώπης όπου 8 με 20% του πληθυσμού είναι χρόνιοι φορείς και το 70 με 90% μολύνεται με τον HBV πριν από τα 40 έτη ηλικίας. Οι περιοχές με ενδιάμεση ενδημικότητα είναι η Νότια, Κεντρική και Νοτιοδυτική Ασία, το Ισραήλ, η Ιαπωνία, η Ανατολική και Νότια Ευρώπη, η Ρωσία και το μεγαλύτερο τμήμα της Κεντρικής και Νότιας Αμερικής και οι περιοχές με χαμηλή ενδημικότητα είναι η Βόρεια Αμερική, η Δυτική και Βόρεια Ευρώπη, η Αυστραλία και κάποιες περιοχές της Νότιας Αμερικής [ΕΟΔΥ, 2019].

Η βελτίωση των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών, η εντατικοποίηση και η εφαρμογή καθολικών προγραμμάτων εμβολιασμού καθώς και η λήψη αποτελεσματικότερων αντιικών θεραπειών έχει οδηγήσει στη μείωση του επιπολασμού στις χώρες με υψηλή και μέτρια ενδημικότητα τα τελευταία 30 έτη [EASL, 2017; ΕΟΔΥ, 2019]. Ωστόσο, μετά τις τελευταίες γεωπολιτικές αλλαγές και την αύξηση της μετανάστευσης και της μετακίνησης γενικότερα των πληθυσμών υπάρχει μεταβολή του

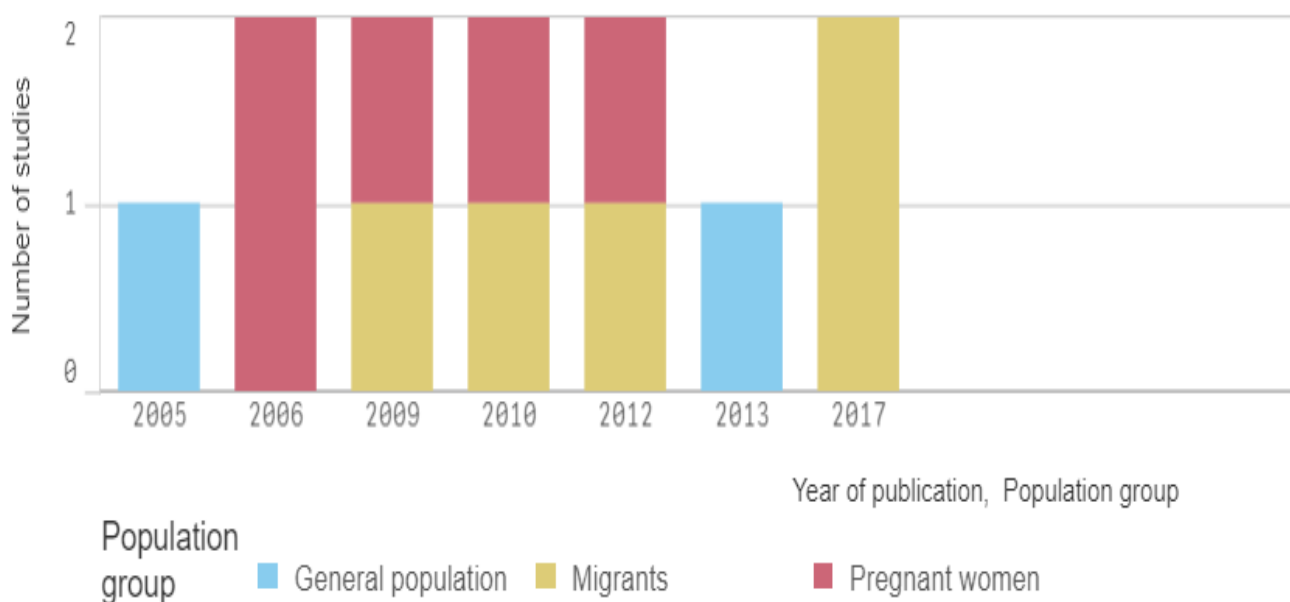
επιπολασμού σε αρκετές χώρες χαμηλής ενδημικότητας στην Ευρώπη (π.χ. Ιταλία, Γερμανία) με τους μετανάστες και τους πρόσφυγες από χώρες εκτός Ευρώπης σε σύγκριση με τον αυτόχθον πληθυσμό να έχουν υψηλότερα ποσοστά θετικού Αυστραλιανού αντιγόνου (HbsAg). Έτσι, παρόλο που ο έλεγχος των ατόμων για τις ιογενείς ηπατίτιδες φαίνεται να κρίνεται αναγκαίος, δυστυχώς η πρόσβαση στην εξέτασή τους στις περισσότερες περιοχές είναι ακόμα περιορισμένη, με το ποσοστό των ατόμων που διαγνώστηκαν με ηπατίτιδα Β το 2015 να ανέρχεται στο 9% (22 εκατομμύρια άτομα), εκ των οποίων μόλις το 8% (1,7 εκατομμύρια άτομα) είχαν αρχίσει θεραπεία [WHO, 2017].

Ειδικότερα, ο επιπολασμός της χρόνιας ηπατίτιδας Β στην Ελλάδα φαίνεται να παρουσιάζει ποικιλία στα διάφορα γεωγραφικά διαμερίσματα, με τις υψηλότερες τιμές να παρατηρούνται στη Βόρεια Ελλάδα (ιδίως στη Θράκη) [ΕΟΔΥ, 2019]. Σε ειδικούς μάλιστα πληθυσμούς ο επιπολασμός μπορεί να ξεπερνάει το 8% (22,5% σε οικονομικούς μετανάστες στην περιοχή των Ιωαννίνων, 15% σε μουσουλμάνους της Θράκης, 8% σε αθίγγανους) [Dalekos et al., 1995; Νικολάου κ.α., 1995; Βακαλόπουλος, Χολόγκιτας & Μάνεσης, 2004; ΕΟΔΥ, 2019]. Οι μελέτες για την HBV λοίμωξη στη χώρα μας αφορούσαν κυρίως ειδικές πληθυσμιακές ομάδες όπως έγκυες γυναίκες, αιμοδότες, μετανάστες, αθίγγανους ή συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές, όπως στους κατοίκους της Θράκης και της Θεσσαλίας [Dalekos et al., 1995; Νικολάου κ.α., 1995; Zervou et al., 2001; Papaevangelou et al., 2006; Βακαλόπουλος, Χολόγκιτας & Μάνεσης, 2004; Zacharakis et al., 2009; Stefos et al., 2009]. Το 2013 ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα μιας τηλεφωνικής δημοσκόπησης που πραγματοποίησε η Ελληνική Επιστημονική Εταιρεία AIDS και Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων σε τυχαίο δείγμα 10.000 ατόμων του ελληνικού πληθυσμού ηλικίας 18-70 ετών, όπου ο εκτιμώμενος επιπολασμός υπολογίστηκε σε 2,39% για τον HBV [Paratheodoridis et al., 2015]. Στις Εικόνες 1.1 και 1.2 παρουσιάζονται διαγραμματικά ο αριθμός των δημοσιευμένων ερευνών και ο επιπολασμός για την ηπατίτιδα Β στην Ελλάδα ανάλογα με το είδος του πληθυσμού και το έτος.

Συμπερασματικά, αν και η Ελλάδα θεωρείτο ότι ανήκει στις περιοχές με ενδιάμεση ενδημικότητα φαίνεται με βάση τελευταίες μελέτες σε αντιπροσωπευτικό δείγμα του γενικού πληθυσμού ότι μπορεί να έχει μεταπέσει σε χώρα χαμηλής

ενδημικότητας (συχνότητα HbsAg <2%) [Papatheodoridis et al., 2015; Νταλέκος κ.α., 2017; ΕΟΔΥ, 2019]. Ωστόσο, θα πρέπει να υπάρχει συνεχής επαγρύπνηση και αυστηρή εφαρμογή και τήρηση των κανόνων δημόσιας υγείας (ενημέρωση, πρόληψη, έλεγχος, αντιμετώπιση) καθώς ενδέχεται ο επιπολασμός στη χώρα μας να αλλάξει, αφού ο επιπολασμός εξακολουθεί να παραμένει υψηλός σε ειδικούς πληθυσμούς όπως σε Έλληνες Ρομά και σε μετανάστες από χώρες της πρώην Ανατολικής Ευρώπης, Ασίας και Αφρικής [WHO, 2017; ΕΟΔΥ, 2019].

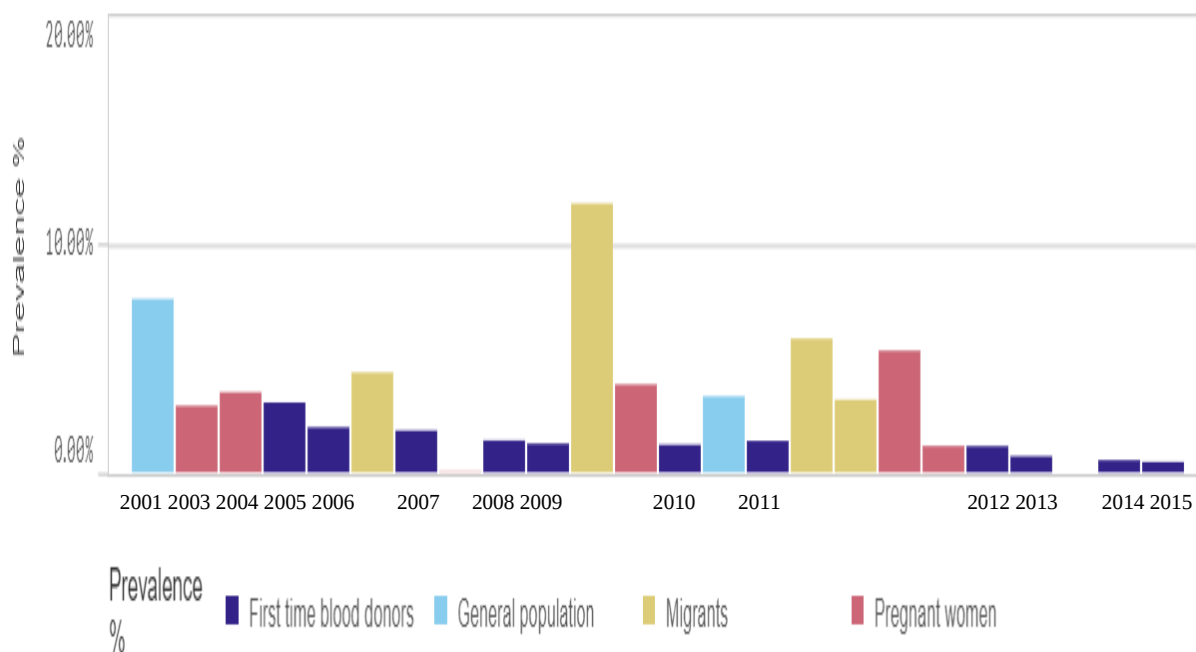
Number of studies by year of publication



First time blood donors are not included here since information is always reported yearly for most countries

Εικόνα 1.1. Ο αριθμός των δημοσιευμένων ερευνών για την ηπατίτιδα Β στην Ελλάδα τα έτη 2005 - 2017 ανάλογα και με τον εξεταζόμενο πληθυσμό

Πηγή: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2019. *Hepatitis B prevalence database* [Online] Stockholm: ECDC. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-zhepatitis-btools/hepatitis-b-prevalence-database> [Accessed 2 December 2019]



Εικόνα 1.2. Ο επιπολασμός της ηπατίτιδας Β στην Ελλάδα ανάλογα με το είδος του πληθυσμού και το έτος βάση δημοσιευμένων ερευνών

Πηγή: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2019. *Hepatitis B prevalence database* [Online] Stockholm: ECDC. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-zhepatitis-btools/hepatitis-b-prevalence-database> [Accessed: 2 December 2019]

1.3. ΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

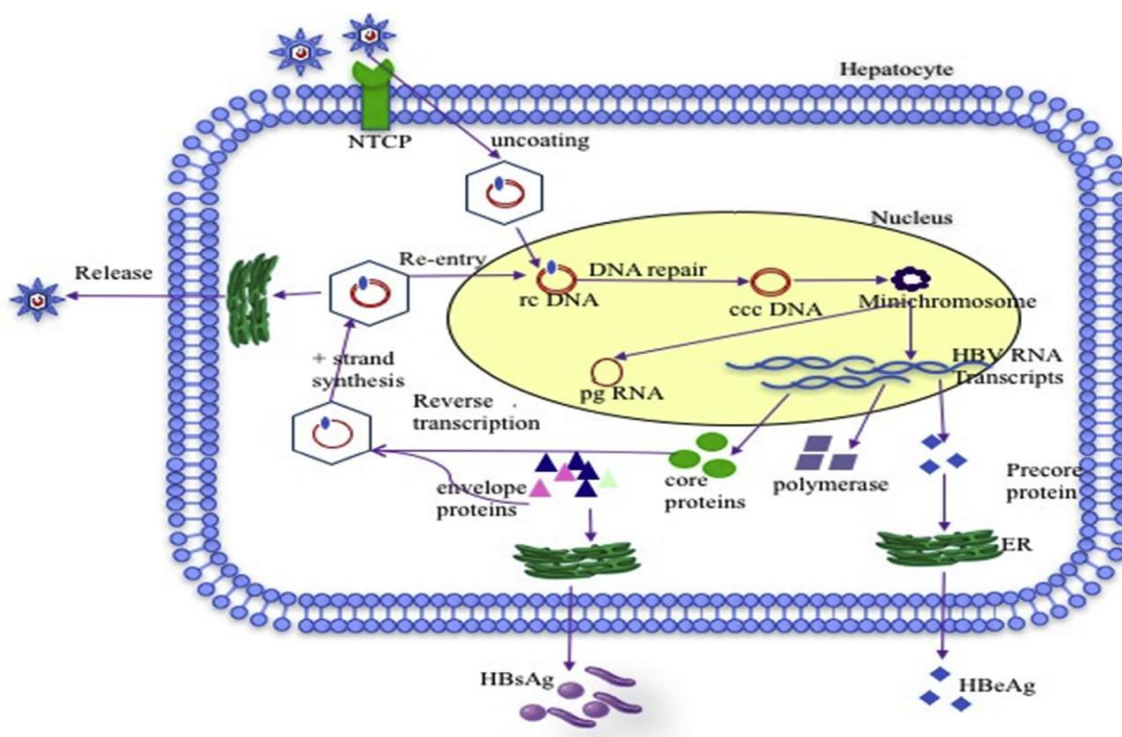
Ο ιός της ηπατίτιδας Β είναι ένας DNA ιός, ο οποίος ανήκει στους Hepadna ιούς, μια οικογένεια μικρών DNA ιών με περίβλημα [Grimm, Thimme & Blum, 2011]. Ο ιός είναι κυρίως ηπατοτρόπος, αλλά όχι κυτταροπαθογόνος και φαίνεται ότι η κυτταροτοξικότητά του καθορίζεται από την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή [Grimm, Thimme & Blum, 2011; Trépo, Chan & Lok, 2014]. Ο ιός της ηπατίτιδας Β έχει τρία χαρακτηριστικά γνωρίσματα: 1) είναι ένας μικρός, χαλαρός κυκλικός DNA ιός μερικώς διπλής έλικας, του οποίου η στρατηγική της αναπαραγωγής του ομοιάζει με τους RNA ρετροϊούς, καθώς αναδιπλασιάζεται μέσω ενός ενδιάμεσου RNA προγονιδιώματος με ανάστροφη μεταγραφή, 2) σχηματίζει ένα μικροχρωμόσωμα - μεταγραφικό πρότυπο γνωστό ως cccDNA κατά τη διάρκεια της αντιγραφής του ιού που λειτουργεί ως πρότυπο για τις RNA μεταγραφές και του παρέχει την ικανότητα να παραμένει στο ηπατοκύτταρο για απεριόριστο χρονικό διάστημα, το οποίο εξασφαλίζει χρόνια παραμονή του ιού στο κύτταρο ξενιστή μέχρι την εξάλειψη του κυττάρου ξενιστή και 3) έχει δυννητικά ογκογόνο δράση, αποτελώντας εντέλει την κύρια αιτία του ηπατοκυτταρικού καρκίνου [Valaydon & Locarnini, 2017].

Το ιϊκό γονιδίωμα του HBV διαθέτει τέσσερα πλαίσια ανάγνωσης των γονιδίων του ανοικτά, τα οποία κωδικοποιούν επτά πρωτεΐνες: 1. το γονίδιο του πυρήνα - precore / core (C), όπου μέρος του preCore κωδικογραφεί μία εκκρινόμενη διμερή πρωτεΐνη που εκφράζει το αντιγόνο e του HBV (HBeAg) ενώ το core κωδικογραφεί μία ιϊκή πρωτεΐνη της κάψας του πυρήνα που εκφράζει το αντιγόνο του πυρήνα του HBV (HBcAg), 2. το γονίδιο της DNA πολυμεράσης - polymerase (P) που κωδικοποιεί την πολυμεράση με δράση ανάστροφης μεταγραφάσης, 3. το γονίδιο της επιφανείας – surface (S) το οποίο κωδικοποιεί τρεις γλυκοπρωτεΐνες της επιφανείας, τη μεγάλη προεπιφανειακή πρωτεΐνη (PreS1/L), τη μέση προεπιφανειακή πρωτεΐνη (PreS2/M) και τη μικρή πρωτεΐνη της επιφανείας που εκφράζει το αντιγόνο επιφανείας ή αλλιώς αυστραλιανό αντιγόνο (HBsAg) και 4. το γονίδιο X που κωδικοποιεί την ρυθμιστική πρωτεΐνη X (HBx) που ρυθμίζει τη μεταγραφή που απαιτείται για την έναρξη της μόλυνσης (Εικόνα 1.3) [Seeger & Mason, 2015; Valaydon & Locarnini, 2017].



30

Ο κύκλος ζωής του HBV περιλαμβάνει την είσοδό του στο ηπατοκύτταρο μέσω ενός υποδοχέα (NTCP). Το νουκλεοκαψίδιο του HBV μεταναστεύει στον πυρήνα όπου αφαιρείται η επικάλυψή του και παραδίδει το γονιδίωμα (rc-DNA). Το γονιδίωμα αναμορφώνεται για να σχηματίσει το cccDNA - μικροχρωμόσωμα από το οποίο μεταγράφονται οι πρωτεΐνες για το αντιγόνο του πυρήνα, της επιφανείας S, M και L, η πρωτεΐνη X και η πολυμεράση. Μετά την επεξεργασία από το ενδοπλασματικό δίκτυο (ER), το αυστραλιανό αντιγόνο και το HBeAg εκκρίνονται. Στη συνέχεια νέοι ιοί απελευθερώνονται και το γονιδιωματικό RNA ανακυκλώνεται πίσω στον πυρήνα για τη συνεχή αντιγραφή του ιού [Valaydon & Locarnini, 2017]. Ο πολλαπλασιασμός του HBV είναι ταχύς και έχει χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα από 24 ώρες έως 3 ημέρες, ενώ ο πολλαπλασιασμός των ηπατοκυττάρων είναι σχετικά βραδύς με χρόνο ημίσειας ζωής 10 με 100 μέρες και ημερήσια ανανέωση 1-7% [Nowak et al., 1996]. Στην Εικόνα 1.4 παρουσιάζεται σχηματικά ο κύκλος της ζωής του ιού της ηπατίτιδας Β.



Εικόνα 1.4. Ο κύκλος ζωής του HBV

Πηγή: Valaydon, Z. S., & Locarnini, S. A. 2017. The virological aspects of hepatitis B. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* [e-journal], 31(3), pp. 257-264. Available through: PubMed [Accessed 11 February 2019]

1.4. ΟΡΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ

Ο ιός HBV παρουσιάζει γενετική ποικιλομορφία, και μέχρι στιγμής έχουν ταυτοποιηθεί τουλάχιστον 10 γονότυποι (από το Α έως το J) με αρκετούς υπότυπους, όπου οι κυριότεροι γονότυποι ποικίλλουν σε διάφορες γεωγραφικές κατανομές. Πιο αναλυτικά, ο γονότυπος Α είναι ιδιαίτερα διαδεδομένος στην Αφρική, την Ευρώπη, την Ινδία και την Αμερική, οι γονότυποι Β και C στην περιοχή της Ασίας, ο γονότυπος D στην Αφρική, την Ευρώπη, την περιοχή της Μεσογείου και την Ινδία, ο γονότυπος Ε στη Δυτική και Κεντρική Αφρική και τη Σαουδική Αραβία, ο γονότυπος F στην Κεντρική και Νότια Αμερική, ο γονότυπος G στη Γαλλία, τη Γερμανία και την Αμερική, ο γονότυπος Η στην Κεντρική Αμερική και στο Μεξικό, ο γονότυπος I στο Βιετνάμ και στο Λάος, και ο γονότυπος J στην Ιαπωνία. Οι διάφοροι γονότυποι του HBV καθώς και οι διάφορες μεταλλάξεις του που φυσικά μπορούν να συμβούν διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην παθογένεια του ιού, συμπεριλαμβανομένης της ανοσολογικής αναγνώρισης, της ενισχυμένης λοιμογόνο δράσης, της διευκόλυνσης της προσκόλλησης ή της διείσδυσης στα κύτταρα του ξενιστή και της συσχέτισης με την ηπατοκαρκινογένεση [Lin & Kao, 2017]. Στον Πίνακα 1.1 παρουσιάζονται οι κυριότεροι γονότυποι και υπότυποί τους ανάλογα με τη γεωγραφική κατανομή.

Οι κύριοι τρόποι μετάδοσης του HBV είναι τρεις : α) μέσω της σεξουαλικής επαφής, β) της επαφής με μολυσμένο αίμα ή παράγωγά του ή άλλα σωματικά υγρά (μεταγγίσεις, κοινή χρήση συρίγγων σε χρήστες ναρκωτικών, κοινή χρήση προσωπικών αντικειμένων που μπορεί να έχουν μολυσμένο αίμα όπως ξυραφάκια, οδοντόβουρτσες, νυγμός από μολυσμένα αντικείμενα π.χ. σε επαγγελματίες υγείας), γ) μέσω της κάθετης μετάδοσης (από την έγκυο μητέρα στο έμβρυο ή από τη μητέρα στο βρέφος). Σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για τη μετάδοση του ιού αποτελούν η χρήση κοινών συρίγγων μεταξύ των χρηστών ενέσιμων ναρκωτικών, το τατουάζ όταν δεν τηρούνται οι κανόνες υγιεινής και δεν αποστειρώνονται κατάλληλα τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται, ενώ υψηλού κινδύνου είναι οι ασθενείς που μεταγγίζονται συχνά ή είναι υπό αιμοκάθαρση (τουλάχιστον μέχρι το 1975 που άρχισε ο έλεγχος του αίματος για το αυστραλιανό αντιγόνο και κυρίως μετά το 2006 με τον έλεγχο του νουκλεϊκού οξέος του ιού στην Ελλάδα) [Seo et al., 2015], οι επαγγελματίες υγείας, καθώς και οι συγγενείς ατόμων με

θετικό αυστραλιανό αντιγόνο. Φαίνεται ότι η κατανομή των γονότυπων HBV σχετίζεται με διαφορετικούς τρόπους μετάδοσης, όπως για παράδειγμα ο γονότυπος B και C φαίνεται να κυριαρχούν σε χώρες όπου η περιγεννητική μετάδοση ή η μετάδοση από μητέρα σε βρέφος παίζει σημαντικό ρόλο στην εξάπλωση του HBV όπως οι ασιατικές, ενώ οι υπόλοιποι γονότυποι συχνά συναντιούνται σε περιοχές όπου η πιο κοινή οδός μετάδοσης είναι με τη σεξουαλική επαφή και την επαφή με μολυσμένο αίμα [Dionne-Odom et al., 2016; Lin & Kao, 2017]. Επιπλέον, σε περιοχές με χαμηλή επίπτωση/επιπολασμό η ηπατίτιδα B φαίνεται να απαντάται κυρίως σε νέους ενήλικες που παρουσιάζουν επικίνδυνη συμπεριφορά (μη προφυλαγμένη σεξουαλική επαφή ή κοινή χρήση συρίγγων) καθώς και σε ενήλικες που εκτίθενται σε μολυσμένα υλικά από θεραπευτικές διαδικασίες. Σε περιοχές με υψηλή επίπτωση, φαίνεται ότι οι λοιμώξεις σχετίζονται κυρίως με τον περιγεννητικό τρόπο μετάδοσης είτε συμβαίνουν κατά την πρώιμη παιδική ηλικία [Liaw & Chu, 2009].

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.1. Γεωγραφική κατανομή των γονοτύπων και υποτύπων του HBV

Genotypes	Subtypes	Geographic location
A	A1	Sub-Saharan Africa, India
	A2	Northern Europe, India
	A3	Western Africa
	A4–A7	Gambia, Nigeria
B	B1	Japan
	B2–B5	East Asia, Taiwan, China, Indonesia, Vietnam, Philippines
	B6	Alaska, Northern Canada, Greenland
C	C1–C3	Taiwan, China, Korea, Japan and Southeast Asia.
	C4	Australia
	C5	Philippines, Vietnam
	C6–C11	Indonesia
D	D1–D7	Africa, Europe, Mediterranean countries, India, Indonesia, Australia
E		West and central African, Saudi Arabia
F	F1–F4	Central and South America
G		France, Germany and the United States
H		Central America
I		Vietnam and Laos
J		Japan

Πηγή: Lin, C.L., & Kao, J.H., 2017. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* [e-journal], 31(3), pp. 249-255. Available through: PubMed, [Accessed 12 February 2019]

1.5. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Όπως προαναφέρθηκε, ο ιός της ηπατίτιδας B είναι κυρίως ηπατοτρόπος, αλλά όχι κυτταροπαθογόνος και φαίνεται ότι η κυτταροτοξικότητά του καθορίζεται από την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή σε σχέση με την αλληλεπίδρασή του με την αντιγραφή του HBV [Trépo, Chan & Lok, 2014]. Κατά την οξεία λοίμωξη ο ανθρώπινος οργανισμός παράγει αντι-ιικές κυτοκίνες από τα T κύτταρα, όπως τον παράγοντα TNF-α, την ιντερφερόνη α ή την ιντερφερόνη β, ως ανταπόκριση στην ιϊκή πρωτεΐνη που εκφράζεται στα μολυσμένα κύτταρα (HBeAg) με στόχο την κάθαρση του ιϊκού DNA της ηπατίτιδας B [Liaw & Chu, 2009; Μπιρλιράκης, 2018]. Η απόπτωση των ηπατοκυττάρων και η νέκρωση ως αποτέλεσμα της κυτταρολυτικής ανοσοαπόκρισης στον ιό συμβαίνουν μετά την πτώση του ιϊκού DNA και συμπίπτουν χρονικά με την αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων [Liaw & Chu, 2009].

Θεωρείται ότι ο κύριος μηχανισμός που σχετίζεται με τον έλεγχο του ιού και την ηπατική βλάβη είναι η αναγνώριση από τα κυτταροτοξικά T κύτταρα των κυττάρων που έχουν μολυνθεί από τον HBV [Liaw & Chu, 2009]. Στην οξεία επίλυση της λοίμωξης η απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος είναι έγκαιρη και αποτελεσματική και επιπλέον σε οξεία λοίμωξη τα κλινικά σημεία γίνονται εμφανή μετά από μία περίοδο επώασης 45-180 ημερών. Η οξεία λοίμωξη φαίνεται ότι γίνεται χρόνια όταν η ανταπόκριση των T κυττάρων είναι ασθενής και παρουσιάζει μία προοδευτική βλάβη [Trépo, Chan & Lok, 2014; EASL, 2017]. Η χρόνια μόλυνση εξελίσσεται μέσω ξεχωριστών φάσεων που θα αναλυθούν εκτενώς στο επόμενο κεφάλαιο και φαίνεται να συνδέονται στενά με την ηλικία [EASL, 2017]. Στη χρόνια λοίμωξη η ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος σχετίζεται είτε με την απευθείας ενεργοποίηση -απενεργοποίηση ογκογόνων/ογκοκατασταλτικών γονιδίων είτε εμμέσως λόγω της χρόνιας φλεγμονής των κυττάρων του ήπατος [Μπιρλιράκης, 2018]. Εκτός από τις ηπατικές εκδηλώσεις που εμφανίζονται λόγω των ανοσολογικών αντιδράσεων, εξωηπατικές εκδηλώσεις μπορούν να αναπτυχθούν λόγω ανοσοσυμπλεγμάτων που υπάρχουν στην κυκλοφορία του αίματος, όπως η αρθρίτιδα και η κνίδωση που είναι οξείες εξωηπατικές εκδηλώσεις, και κυρίως η σπειραματονεφρίτιδα και η αγγειίτιδα συμπεριλαμβανομένης της οζώδους

πολυαρτηρίτιδας που είναι χρόνιες εξωηπατικές εκδηλώσεις [Trépo, Chan & Lok, 2014; Μπιρλιράκης, 2018].

1.6. ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΟΥ HBV

Η φυσική ιστορία της χρόνιας λοίμωξης του HBV δεν εξελίσσεται γραμμικά και διαδοχικά αλλά δυναμικά και πολύπλοκα μεταξύ φάσεων, οι οποίες σχηματικά έχουν διαχωριστεί σε πέντε κατηγορίες λαμβάνοντας υπόψη την παρουσία των επιπέδων HBeAg, HBV DNA, των τιμών της ALT και ενδεχομένως της παρουσίας ή της απουσίας ηπατικής ανεπάρκειας (Εικόνα 1.5) [EASL, 2017; Μπιρλιράκης, 2018]. Σε σχέση με τα προηγούμενα έτη υπάρχει νέα ονοματολογία η οποία βασίζεται στην περιγραφή των δύο κύριων χαρακτηριστικών της χρονιότητας: της «χρόνιας λοίμωξης» έναντι της «χρόνιας ηπατίτιδας», παρ'ολ'αυτά όμως υπάρχει σημαντικός αριθμός ασθενών που δεν μπορούν να ταξινομηθούν άμεσα σε κάποια φάση μόνο με τον προσδιορισμό των δεικτών αναδιπλασιασμού του HBV και των δεικτών δραστηριότητας της νόσου (HBeAg, HBV DNA και ALT). Γι' αυτό απαιτείται κάθε φορά η διαχείριση των ασθενών να είναι εξατομικευμένη [EASL, 2017].

Φάση 1^η: HBeAg-θετική χρόνια HBV λοίμωξη (προηγούμενως φάση «ανοσοανοχής»), όπου το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενή στην παρουσία του ιού αντιδρά ελάχιστα ή δεν αντιδρά και χαρακτηρίζεται από: 1) την παρουσία HBeAg στον ορό, 2) πολύ υψηλά επίπεδα HBV DNA ($>10^7$ IU/mL), 3) παρουσία φυσιολογικών τιμών ALT (περίπου <40 IU / L), 4) στο ήπαρ υπάρχει ελάχιστη ή καθόλου ηπατική νεκρωτική φλεγμονή ή ίνωση αλλά η ηπατοκαρκινογένεση θα μπορούσε να είναι ήδη σε εξέλιξη σε αυτή την πρώιμη φάση της μόλυνσης καθώς υπάρχει υψηλό επίπεδο ενσωμάτωσης του HBV DNA. Αυτή η φάση είναι πιο συχνή και παρατεταμένη σε άτομα που έχουν μολυνθεί περιγεννητικά με τον ρυθμό της αυθόρμητης απώλειας HBeAg να είναι πολύ χαμηλός και οι ασθενείς εξαιρετικά μεταδοτικοί λόγω των υψηλών επιπέδων HBV DNA [Kennedy et al., 2012; EASL, 2017].

Φάση 2^η: HBeAg-θετική χρόνια ηπατίτιδα B, όπου το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενή στην παρουσία του ιού αντιδρά και χαρακτηρίζεται από: 1) την παρουσία HBeAg στον ορό, 2) υψηλά επίπεδα HBV DNA (10^4 - 10^7 IU/mL), 3) αυξημένη ALT, 4) στο ήπαρ υπάρχει μέτρια ή σοβαρή νεκρωτική φλεγμονή και επιταχυνόμενη εξέλιξη της ίνωσης. Μπορεί να συμβεί ταχύτατα σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί κατά τη

διάρκεια της ενηλικίωσης ή μετά από αρκετά χρόνια της πρώτης φάσης και είναι συχνότερη κατά την ενηλικίωση. Σχετικά με την έκβαση αυτής της φάσης, οι περισσότεροι ασθενείς καταφέρνουν να ελέγξουν αποτελεσματικά τον ιό και επιτυγχάνουν HBeAg ορομετατροπή (ορομετατροπή από HBeAg σε anti-Hbe) και HBV DNA καταστολή και εισέρχονται στην HBeAg-αρνητική φάση λοίμωξης (Φάση 3), ενώ άλλοι ασθενείς μπορεί να προχωρήσουν στη φάση χρόνιας ηπατίτιδας B αρνητικού HbeAg (Φάση 4) για πολλά χρόνια λόγω αποτυχίας ελέγχου του HBV [EASL, 2017; Μπιρλιράκης, 2018].

Φάση 3: HBeAg-αρνητική χρόνια HBV λοίμωξη, (προηγουμένως φάση «ανοσοελέγχου» της λοίμωξης ή «χρόνιου ασυμπτωματικού φορέα» ή «ανενεργού φορέα»), όπου το ανοσοποιητικό σύστημα έχει επιτύχει τον έλεγχο της λοίμωξης και χαρακτηρίζεται από: 1) την παρουσία στον ορό αντισωμάτων του HBeAg (anti-HBe), 2) μη ανιχνεύσιμα ή χαμηλά επίπεδα HBV DNA (<2,000 IU/ml), 3) φυσιολογικά επίπεδα ALT (ULN~40 IU/L), 4) το αντιγόνο HBeAg πιθανά να μην ανιχνεύεται ενώ συνεχίζει να ανιχνεύεται το αντιγόνο HBsAg σε χαμηλά επίπεδα (<1,000 IU/ml) και 5) απουσία ηπατικής φλεγμονής (ιστολογική στασιμότητα). Παρ'ολ'αυτά μερικοί ασθενείς μπορεί να έχουν HBV DNA >2,000 IU/ml (συνήθως <20,000 IU/ml) σε συνδυασμό με μικρή ενεργή ηπατική νεκρωτική φλεγμονή και ίνωση. Το 70-80% των ασθενών αυτών παραμένουν στην ανενεργή αυτή μορφή της νόσου δια βίου και έχουν χαμηλή επικινδυνότητα ανάπτυξης κίρρωσης ή ηπατοκυτταρικού καρκίνου αν παραμείνουν σε αυτή τη φάση, καθώς υπάρχει η πιθανότητα μετάβασης στη φάση της χρόνιας ηπατίτιδας. Σε ποσοστό 1–3% των περιπτώσεων κάθε χρόνο η αυτόματη απώλεια του HBsAg και / ή ορομετατροπή είναι πιθανή [EASL, 2017; Μπιρλιράκης, 2018].

Φάση 4: HBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα B, χαρακτηρίζεται από: 1) την έλλειψη στον ορό του HBeAg συνήθως με ανιχνεύσιμα anti-HBe, 2) επίμονα ή κυμαινόμενα μέτρια προς υψηλά επίπεδα HBV DNA (συνήθως χαμηλότερα από τους HBeAg-θετικούς ασθενείς), 3) επίμονα ή κυμαινόμενα υψηλά επίπεδα ALT και 4) νεκρωτική φλεγμονή και ίνωση ήπατος. Τα περισσότερα από αυτά τα άτομα διαθέτουν παραλλαγές του HBV στις περιοχές του πυρήνα που μειώνουν την έκφραση του HbeAg (precore, basal core περιοχές). Στην φάση αυτή τα ποσοστά αυθόρμητης ύφεσης της

νόσου είναι χαμηλά. Η ΗΒεΑg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β αποτελεί την επικρατέστερη μορφή ηπατίτιδας Β στην Ελλάδα [EASL, 2017; Μπιρλιράκης, 2018].

Φάση 5: ΗΒsΑg-αρνητική, γνωστή και ως «occult HBV infection» («κρυφή μόλυνση με HBV») χαρακτηρίζεται από: 1) ΗΒsΑg αρνητικό στον ορό και από θετικά αντισώματα κατά του ΗΒcΑg (anti-ΗΒc), με ή χωρίς ανιχνεύσιμα αντισώματα κατά του ΗΒsΑg (anti-ΗΒs), 2) φυσιολογικές τιμές ALT και 3) συνήθως, αλλά όχι πάντα, μη ανιχνεύσιμο DNA HBV του ορού. Η απώλεια του ΗΒsΑg πριν από την έναρξη της κίρρωσης σχετίζεται με μικρό κίνδυνο ηπατοκυτταρικού καρκίνου και καλύτερη έκβαση, ενώ αν η απώλεια ΗΒsΑg γίνει μετά την έναρξη της κίρρωσης, οι ασθενείς παραμένουν σε κίνδυνο. Η επανενεργοποίηση του HBV σε αυτούς τους ασθενείς είναι πιθανή λόγω της ανοσοκαταστολής [EASL, 2017].

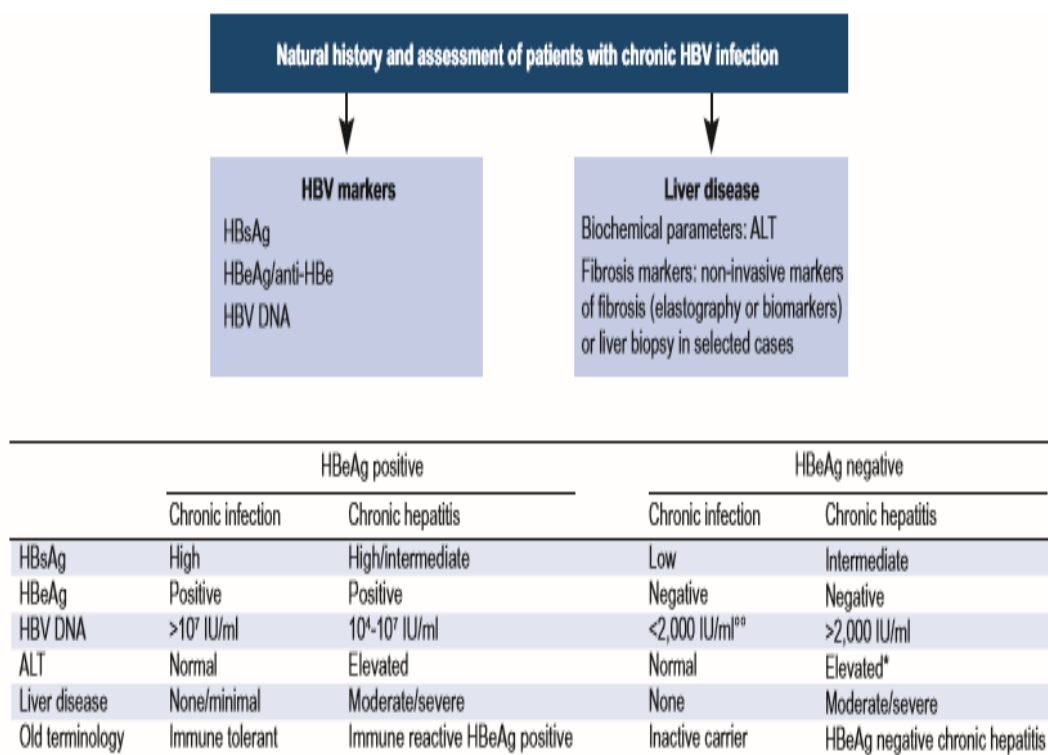


Fig. 1. Natural history and assessment of patients with chronic HBV infection based upon HBV and liver disease markers. *Persistently or intermittently. ^{oo}HBV DNA levels can be between 2,000 and 20,000 IU/ml in some patients without signs of chronic hepatitis.

Εικόνα 1.5. Φυσική ιστορία και αξιολόγηση των ασθενών με χρόνια HBV φλεγμονή βασιζόμενη στους εργαστηριακούς και ηπατικούς δείκτες.

Πηγή: European Association for the Study of the Liver (EASL), 2017. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection, *J Hepatol* [e-journal] (67), pp.370-98. Available through: PubMed [Accessed 10 February 2019]

Οι ασθενείς με χρόνια λοίμωξη του HBV έχουν σπάνια εξωηπατικές εκδηλώσεις. Συνήθως παραμένουν ασυμπτωματικοί μέχρι να εμφανιστούν επιπλοκές, κυρίως κατά την 6^η δεκαετία της ζωής, που σχετίζονται είτε με την κίρρωση είτε με τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο (HCC) ή και τα δύο. Μπορεί βέβαια οι ασθενείς ανά διαστήματα να παρουσιάσουν και νωρίτερα συμπτώματα οξύ παροξυσμού. Φαίνεται ότι η πορεία της νόσου, όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, επηρεάζεται από την ηλικία απόκτησης της λοίμωξης. Έτσι, όσοι ασθενείς αποκτούν την ασθένεια κατά τη νεογνική--βρεφική περίοδο και στην πρώιμη παιδική ηλικία (κυρίως στην Ασία και Αφρική), η απάντηση και ικανότητα του οργανισμού να ελέγξει τη νόσο είναι χειρότερη, ενώ όσοι την αποκτούν κατά την εφηβεία ή την ενηλικίωση, συνήθως ο οργανισμός τους ανταποκρίνεται άμεσα και επιτυγχάνει τον έλεγχο της λοίμωξης σε πολύ σύντομο διάστημα (κυρίως στον λευκό πληθυσμό) [Lai et al., 2003]. Ειδικότερα, η μόλυνση παραμένει στο 90% των νεογνών που μολύνθηκαν κατά τη γέννηση, στο 20-30% των παιδιών που μολύνθηκαν από την ηλικία των 1 έως 5 ετών, στο 6% σε παιδιά που μολύνθηκαν από την ηλικία 5-15 ετών και μόνο στο 1-5% των ασθενών που μολύνθηκαν ως ενήλικες [Liaw & Chu, 2009].

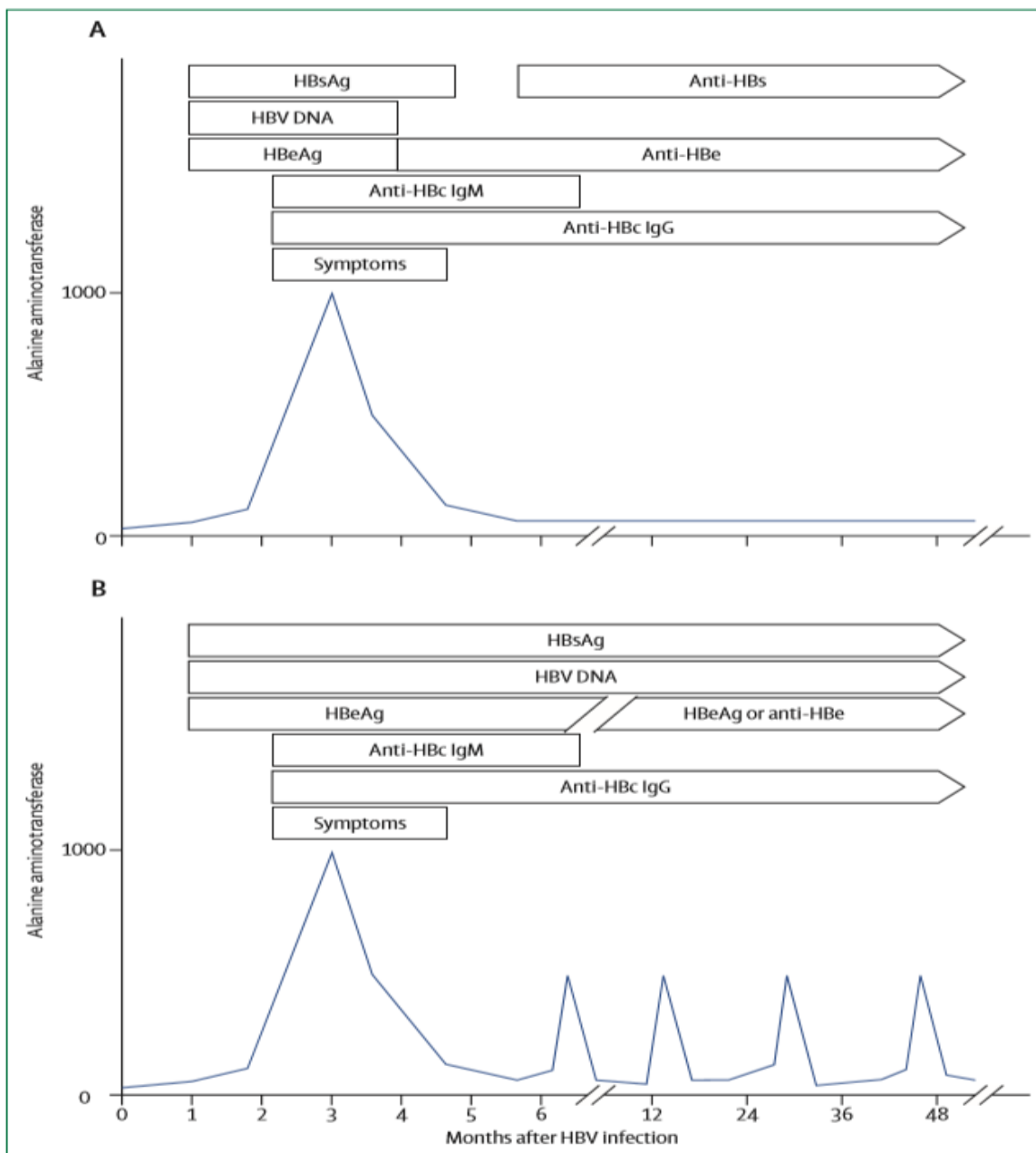
Η οξεία λοίμωξη από τον HBV κυμαίνεται από την ασυμπτωματική μόλυνση έως την αυτοπεριοριζόμενη ηπατίτιδα καθώς και την κεραυνοβόλο ηπατίτιδα και εξαρτάται από διάφορους παράγοντες που σχετίζονται με τον ιό και την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή. Η συμπτωματική ηπατίτιδα στα νεογνά είναι σπάνια (< 1%) και στα παιδιά 1-5 ετών εμφανίζεται σε περίπου 10%, ενώ η κεραυνοβόλος ηπατίτιδα στα παιδιά είναι εξαιρετικά σπάνια. Στους ενήλικες περίπου το 30% των οξείων λοιμώξεων παρουσιάζονται με συμπτώματα και σε λιγότερο από 1% των περιπτώσεων εμφανίζεται κεραυνοβόλος ηπατίτιδα, με θνησιμότητα περίπου 80% αν δε γίνει άμεσα μεταμόσχευση ήπατος [McMahon et al., 1985; Liaw & Chu, 2009].

1.7. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

Η διάγνωση της ηπατίτιδας Β γίνεται με την πραγματοποίηση ειδικών εξετάσεων όπως: 1) τον έλεγχο στον ορό του ασθενούς των ειδικών ορολογικών δεικτών HBsAg, anti-HBs, anti-HBc (ολικό, IgM και IgG), anti-HBe, HBeAg, 2) την εξέταση DNA του ιού της ηπατίτιδας Β στο αίμα (HBV-DNA με τη μέθοδο PCR) , 3) τον έλεγχο στον ορό δεικτών ηπατικής λειτουργίας όπως η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης και η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), η χολερυθρίνη, η λευκωματίνη και ο χρόνος προθρομβίνης, 4) τη διενέργεια βιοψίας ήπατος για ιστολογική εκτίμηση και/ή επιβεβαίωση της διάγνωσης και σταδιοποίησή της και 5) την πραγματοποίηση ελαστογραφίας ήπατος ή τον υπολογισμό του APRI (AST to Platelet Ratio Index: αλγόριθμος με υπολογισμό της AST και των αιμοπεταλίων) για την εκτίμηση της παρουσίας κίρρωσης [Liaw & Chu, 2009; Trépo, Chan & Lok, 2014; WHO, 2015a; WHO, 2017].

Ο έλεγχος των δεικτών της ηπατίτιδας Β είναι υποχρεωτική για την ανίχνευση και διάγνωση της ηπατίτιδας Β και ιδίως το HBsAg αποτελεί το χαρακτηριστικό γνώρισμα της λοίμωξης. Το HBsAg είναι ο πρώτος ορολογικός δείκτης που εμφανίζεται 2-10 εβδομάδες μετά την έκθεση στον ιό του HBV, προηγείται της εμφάνισης κλινικών συμπτωμάτων και εξαφανίζεται συνήθως σε 4-6 μήνες. Η παραμονή του HBsAg πέραν των 6 μηνών χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της προόδου της χρόνιας λοίμωξης HBV. Κατά την οξεία μόλυνση, τα anti-HBc (αρχικά και IgM και IgG) εμφανίζονται 1-2 εβδομάδες μετά την εμφάνιση του HBsAg ταυτόχρονα με την κλινική συμπτωματολογία και τις αυξημένες συγκεντρώσεις αμινοτρανσφεράσης ALT, με τα IgM να παραμένουν μέχρι και 6 μήνες μετά την εκκαθάριση του HBsAg, ενώ τα IgG παραμένουν κατά τη διάρκεια της χρόνιας λοίμωξης (Εικόνα 1.6B). Τα anti-HBs μπορεί να εμφανιστούν αρκετές εβδομάδες πριν ή μετά την οροκάθαρση του HBsAg σε άτομα που αναρρώνουν από τον ιό και υποδηλώνουν την ανοσία στη μόλυνση από τον HBV (Εικόνα 1.6A). Η παρουσία των anti-HBs μετά από εμβολιασμό υποδηλώνει την ανοσία από τον εμβολιασμό, ενώ αν συνυπάρχουν τα anti-HBs με τα anti-HBc IgG υποδηλώνουν την ανοσία του ασθενή μετά από προηγούμενη λοίμωξη με τον ιό HBV. Μερικοί ασθενείς ενώ είναι αρνητικοί για το HBsAg έχουν θετικά anti-HBc IgG χωρίς anti-HBs, μία ορολογική οντότητα που

αναφέρεται ως «κρυφή» λοίμωξη από τον HBV και μπορεί κατά τη διάρκεια μιας ανοσοκατασταλτικής θεραπείας να υπάρξει επανενεργοποίηση της λοίμωξης με την επανεμφάνιση του HBsAg [Liaw & Chu, 2009; Μπιρλιράκης, 2018].



Εικόνα 1.6. Ορολογικές μεταβολές και κλινική συμπτωματολογία κατά την θεραπευθείσα οξεία λοίμωξη (Α) και κατά τη μετάβαση από την οξεία στη χρόνια λοίμωξη (Β)

Πηγή: Trépo, C., Chan, H., & Lok, A. 2014. Hepatitis B virus infection. *The Lancet* [e-journal] 384 (9959), pp.2053 – 2063. Available through: PubMed [Accessed 11 February 2019]

Το HBeAg και τα anti-HBe είχαν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για να δείξουν την ιϊκή αντιγραφή και μολυσματικότητα του ιού, αλλά σήμερα η μέτρηση του HBV DNA αποτελεί μία άμεση εκτίμηση του ιϊκού φορτίου, που σχετίζεται με τη δράση της αντιγραφής του ιού και γίνεται με τη μέθοδο της PCR (10^1 - 10^9 IU / mL). Το HBeAg και το HBV DNA εμφανίζονται νωρίς κατά τη διάρκεια της οξείας λοίμωξης και συνήθως εξαφανίζονται πριν από την οροκάθαρση του HBsAg. Η παραμονή του HBeAg για περισσότερο από 10 εβδομάδες υποδηλώνει συνήθως τη μετάβαση σε χρόνια λοίμωξη. Η ορομετατροπή από HBeAg θετικό σε HBeAg αρνητικό με εμφάνιση των anti-HBe σχετίζεται με μειωμένο πολλαπλασιασμό του ιού και καλύτερη εξέλιξη της λοίμωξης. Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια στην κλινική πράξη οι δοκιμασίες για τους γονότυπους και τις μεταλλάξεις του ιού της ηπατίτιδας B είναι διαθέσιμες και καθίστανται όλο και πιο σημαντικές για την αντιμετώπιση των ασθενών [Liaw & Chu, 2009; Trépo, Chan & Lok, 2014; Μπιρλιράκης, 2018].

Συμπερασματικά, κατά την οξεία λοίμωξη από τον HBV είναι θετικό το HBsAg και τα anti-HBc IgM, καθώς και το αντιγόνο HBeAg, ενώ κατά τη χρόνια λοίμωξη παρατηρείται επίμονη παρουσία του HBsAg για τουλάχιστον 6 μήνες με ή χωρίς την ταυτόχρονη παρουσία του αντιγόνου HBeAg. Η μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας B γίνεται για όσο χρονικό διάστημα ανιχνεύεται το HBsAg στο αίμα του φορέα [Μπιρλιράκης, 2018].

1.8. ΠΡΟΛΗΨΗ

Η πρόληψη της μόλυνσης και νόσησης από την ηπατίτιδα Β περιλαμβάνει την αποφυγή της μετάδοσής της από μολυσμένα άτομα, την έγκαιρη διάγνωση και λήψη θεραπείας των μολυσμένων ατόμων και την προστασία των μη μολυσμένων ατόμων μέσω εφαρμογής μέτρων προστασίας τους, όπως την **ενεργητική ανοσοποίηση** με τον εμβολιασμό για την ηπατίτιδα Β, την **παθητική ανοσοπροφύλαξη** με την χορήγηση ανοσοσφαιρίνης για την ηπατίτιδα Β (HBIG) στην περίπτωση επαφής του ατόμου με τον ιό, την **τήρηση κανόνων ασφάλειας** σε επεμβατικές καταστάσεις (μεταγγίσεις, αιμοκάθαρση, χειρουργεία) και στα κέντρα αιμοδοσίας μέσω του ελέγχου των αιμοδοτών και με την **τροποποίηση της συμπεριφοράς** τόσο σε μολυσμένα όσο και σε μη μολυσμένα άτομα [Hou, Liu & Gu, 2005; Χατζάκης & Καντζανού, 2013; Trépo, Chan & Lok, 2014; WHO, 2017]. Η τροποποίηση της συμπεριφοράς περιλαμβάνει τη χρήση προφυλακτικού, την τήρηση κανόνων σωστής υγιεινής και αντισηψίας ειδικά σε επαφή με νύσσοντα όργανα (π.χ. τατουάζ, piercing, χρήση ναρκωτικών) και την ενημέρωση και γνώση του πληθυσμού για τους τρόπους μετάδοσης του ιού [Hou, Liu & Gu, 2005]. Η χρήση της ανοσοσφαιρίνης HBIG (έτοιμα αντισώματα κατά της ηπατίτιδας Β) γίνεται στα άτομα που εκτέθηκαν στον ιό: 1. μετά από τρύπημα με βελόνες, 2. μετά από σεξουαλική επαφή, 3. μετά από μεταμόσχευση ήπατος, 4. περιγεννητικά στα νεογνά μητέρων μολυσμένων με ηπατίτιδα Β (θετικό HBsAg) [Hou, Liu & Gu, 2005].

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ - WHO: World Health Organization) έχει ορίσει ως στόχο το 2030 να επιτευχθεί εξάλειψη της ηπατίτιδας Β και C ως απειλή για τη δημόσια υγεία (με μείωση κατά 65% της θνησιμότητας και κατά 90% της επίπτωσης σε σύγκριση με το 2015) μέσω πέντε παρεμβάσεων όπως ο εμβολιασμός για την ηπατίτιδα Β, η ασφάλεια κατά τη διάρκεια επεμβατικών διαδικασιών όπως στις μεταγγίσεις και τις ενέσεις, η παροχή υλικού (σύριγγες, βελόνες) στους ΧΕΝ (χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών) και της πρόσβασης του πληθυσμού στην εξέταση και τη θεραπεία της ηπατίτιδας Β και C [WHO, 2017]. Οι κατηγορίες ατόμων που συνιστάται ή απαιτείται να ελέγχονται τακτικά για την HBV λοίμωξη είναι οι ΧΕΝ, τα άτομα που ζουν με τον HIV (PLHIV), οι άντρες που έχουν σεξουαλική επαφή με άντρες, οι έγκυες και τα νεογνά μητέρων με HBsAg (+), τα άτομα που συγκατοικούν με θετικούς στο HBsAg, οι

αιμοδότες, οι αιμοκαθαιρόμενοι, οι ανοσοκατεσταλμένοι, τα άτομα με αυξημένη ALT/AST μη γνωστής αιτιολογίας και τα άτομα που γεννήθηκαν σε μέσης ή υψηλής ενδημικότητας περιοχές [Χατζάκης & Καντζανού, 2013].

Ο εμβολιασμός του πληθυσμού για την ηπατίτιδα Β αποτέλεσε μία εξαιρετικά σημαντική στρατηγική για τη μείωση του κινδύνου μόλυνσης από τον ιό HBV καθώς και της κύριας επιπλοκής του, τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Το πρώτο εμβόλιο της ηπατίτιδας Β κυκλοφόρησε το 1981 [Hou, Liu & Gu, 2005; Trépo, Chan & Lok, 2014]. Σήμερα, τα εμβόλια της ηπατίτιδας Β που κυκλοφορούν είναι ασφαλή και αποτελεσματικά, και κατασκευάζονται με την τεχνική του ανασυνδυασμένου DNA που εκφράζει μόνο HBsAg. Υπάρχει το μονοδύναμο εμβόλιο (που προστατεύει μόνο για την ηπατίτιδα Β), το πολυδύναμο εμβόλιο (που προστατεύει και από τη διφθερίτιδα, τον τέτανο, τον κοκκύτη και τον αιμόφιλο ινφλουέντζα τύπου Β και το εμβόλιο συνδυασμού (που προστατεύει και από τον ιό της ηπατίτιδας Α). Η ενεργητική ανοσοποίηση από τον ιό HBV ως πρόγραμμα ρουτίνας από την παιδική ηλικία είχε εισαχθεί σε 180 χώρες έως το 2011 και αποτελεί σημαντική στρατηγική καθώς ο κίνδυνος εξέλιξης από οξεία σε χρόνια μόλυνση με HBV είναι 90% όταν η μόλυνση εμφανίζεται σε βρέφη [Hou, Liu & Gu, 2005; Chang & Nguyen, 2017].

Στην Ελλάδα ο εμβολιασμός για την ηπατίτιδα Β εντάχθηκε στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών για την ανοσοποίηση του γενικού πληθυσμού στην παιδική ηλικία από το 1998 και είναι υποχρεωτικός με στόχο την ολοκλήρωσή του πριν την εφηβεία. Ένδειξη εμβολιασμού έχουν σύμφωνα με το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων και τα άτομα που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου που είναι οι εξής:

« - *Εργαζόμενοι σε νοσηλευτικά ιδρύματα (ιατροί, νοσηλευτές, προσωπικό εργαστηρίων, φοιτητές ιατρικών επαγγελματιών).*

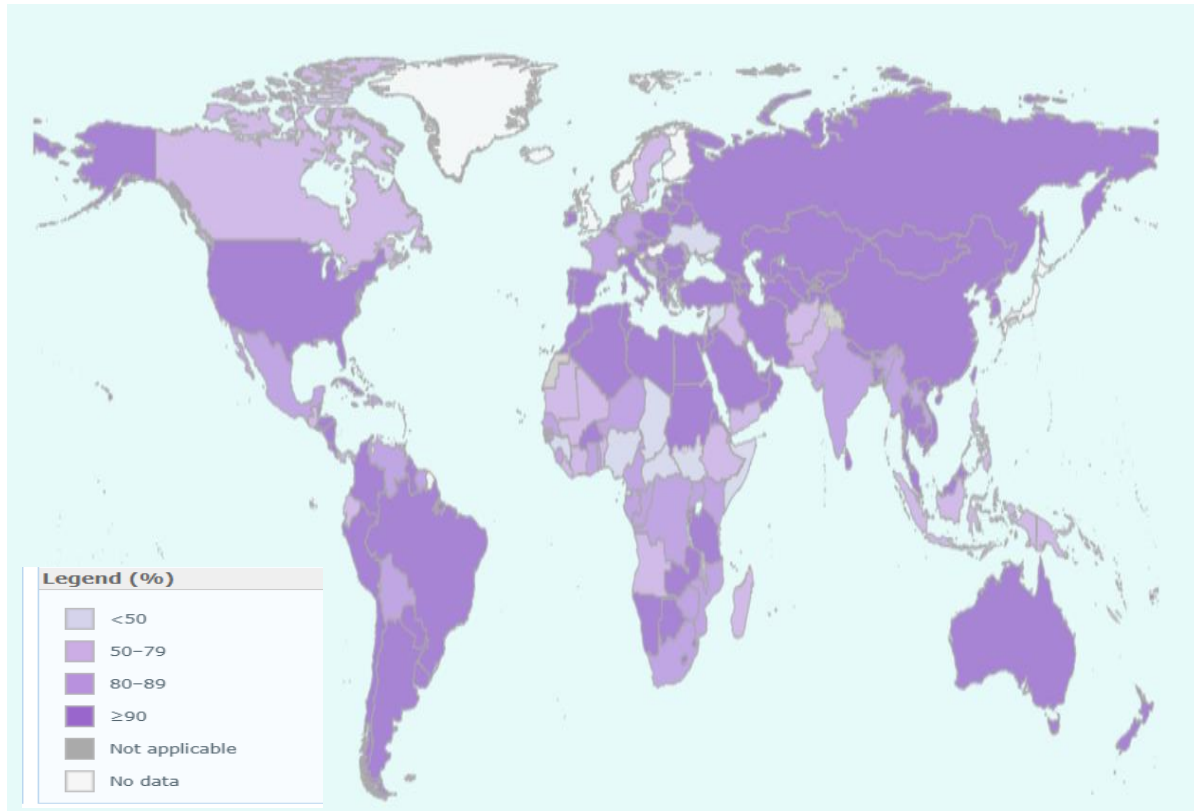
- *Οδοντίατροι και βοηθητικό προσωπικό σε άμεση επαφή με ασθενείς*
- *Προσωπικό και τρόφιμοι ιδρυμάτων για άτομα με νοητική υστέρηση*
- *Προσωπικό Κέντρων υποδοχής προσφύγων και μεταναστών, φυλακισμένοι και προσωπικό φυλακών σε στενή επαφή με άτομα υψηλού κινδύνου (π.χ. ΧΕΝ)*

- Ασθενείς σε αιμοκάθαρση ή πολυμεταγγιζόμενοι και γενικά προεγχειρητικά, αν η επέμβαση απαιτεί μεγάλο αριθμό μεταγγίσεων
- Άτομα σε στενή επαφή (σεξουαλική ή ενδοοικογενειακή) με φορείς του ιού
- Νεογνά οροθετικών μητέρων (σε συνδυασμό με υπεράνοση γ-σφαιρίνη)
- Ομοφυλόφιλοι, εκδιδόμενα άτομα, χρήστες ενδοφλεβίων εξαρτησιογόνων ουσιών
- Άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους ιδιαίτερα αν έχουν άλλο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα
- Ταξιδιώτες σε χώρες υψηλής ενδημικότητας
- Χρόνιοι ηπατοπαθείς (εκτός ηπατίτιδας Β)
- Ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση οργάνων ή ιστών» [ΕΟΔΥ, 2019, σελ.3].

Το κλασικό εμβολιαστικό σχήμα για την ηπατίτιδα Β αποτελείται από τη χορήγηση τριών δόσεων σε χρόνο 0 (πρώτη δόση), 1 μήνα μετά (δεύτερη δόση) και 6 μήνες μετά την πρώτη δόση (τρίτη δόση) ενδομυϊκά. Ο πλήρης εμβολιασμός με τις 3 δόσεις έχει >95% αποτελεσματικότητα σε υγιή βρέφη και παιδιά και >90% στους ενήλικες. Η ανταπόκριση στο εμβόλιο για την ηπατίτιδα Β ορίστηκε ως τίτλος anti-HBs > 10 mIU / mL και επιτυγχάνεται περίπου στο 95% των περιπτώσεων [CDC, 2009; Leuridan & VanDamm, 2011; WHO, 2017]. Υπάρχει εκτίμηση ότι η προστασία από το εμβόλιο διαρκεί για περισσότερο από 15 χρόνια, όμως το γεγονός ότι η συμπτωματική οξεία ή χρόνια μόλυνση απουσιάζει ή είναι σπάνια στους ανοσοποιημένους ανθρώπους υποδηλώνει την ύπαρξη ανοσολογικής μνήμης. Παρ'όλο που με τον καιρό οι τίτλοι αντισωμάτων μειώνονται, η ανάγκη για αναμνηστικές δόσεις παραμένει αμφιλεγόμενη. Ίσως σε άτομα υψηλού κινδύνου μπορεί να θεωρούν κατάλληλες οι αναμνηστικές δόσεις [Trépo, Chan & Lok, 2014]. Εάν μετά την ολοκλήρωση του εμβολιαστικού σχήματος ανιχνευθούν μικρότεροι τίτλοι αντισωμάτων από το όριο (anti-HBs <10mIU/ml) τότε ίσως οφείλεται σε μη ανταπόκριση στον εμβολιασμό οπότε θα πρέπει γίνει 2ος κύκλος με 3 δόσεις του εμβολίου με πιθανότητα απόκρισης 30-50% [Μπιρλιράκης, 2018].

Βάσει του WHO, η κάλυψη του εμβολίου κατά της ηπατίτιδας Β σε βρέφη έως ενός έτους μέχρι και το 2018 ήταν 84% με την παγκόσμια κατανομή ως εξής: 76% στην

περιοχή της Αφρικής, 84% στην Ευρώπη, 82% στην περιοχή της Ανατολικής Μεσογείου, 81% στην Αμερική, 89% στη Νότιο-Ανατολική Ασία και 90% στο Δυτικό Ειρηνικό. Στην Ελλάδα η εμβολιαστική κάλυψη για την ηπατίτιδα Β μέχρι και τον Αύγουστο του 2019 με τρεις δόσεις ανερχόταν σε ποσοστό 95% [WHO, 2019b; WHO, 2019c]. Στην Εικόνα 1.7 φαίνεται σχηματικά η παγκόσμια εμβολιαστική κάλυψη με τρεις δόσεις για την ηπατίτιδα Β το 2018.



Εικόνα 1.7. Παγκόσμια εμβολιαστική κάλυψη με 3 δόσεις Ηπατίτιδας Β το 2018

Πηγή: World Health Organization (WHO), 2019. *Hepatitis B 3rd dose (HepB3) immunization coverage* [Online] Geneva: WHO. Available at: <http://www9.who.int/gho/immunization/hepatitis/en/> [Accessed 20 February 2019]

1.9. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η αντιμετώπιση ενός ασθενή με χρόνια λοίμωξη από τον ιό HBV περιλαμβάνει αρχικά τη λήψη ενός πλήρους ιστορικού, τη φυσική εξέταση, την εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου με τον έλεγχο των δεικτών μόλυνσης (HBV DNA, HBeAg, anti-HBe, HBsAg), βιοχημικών εξετάσεων (AST, ALT, αλκαλική φωσφατάση [ALP], χολερυθρίνη, γ – γλουταμυλοτρανσφεράση [γ-GT], αλβουμίνη ορού, γ-σφαιρίνες, χρόνος προθρομβίνης) και της κατάστασης του ήπατος με υπερηχογράφημα κοιλίας σε όλους τους ασθενείς, ενώ σε ασθενείς με αβέβαια αποτελέσματα των λοιπών εξετάσεων με βιοψία ήπατος ή με μη επεμβατικές τεχνικές όπως τη χρήση της ελαστογραφίας που προσφέρει υψηλή διαγνωστική ακρίβεια για την ανίχνευση της κίρρωσης του ήπατος. Στην αρχική αξιολόγηση της νόσου, ο γονότυπος του HBV δεν κρίνεται απαραίτητος αλλά είναι χρήσιμος στη συνέχεια δίνοντας πληροφορίες για την απόκρισή των ασθενών στη θεραπεία καθώς και για τον κίνδυνο HCC. Επιπροσθέτως, πρέπει να γίνεται έλεγχος για συννοσηρότητες όπως για τον ιό της ηπατίτιδας D, τον ιό της ηπατίτιδας C, τον ιό του HIV, της ύπαρξης αυτοάνοσης ηπατίτιδας, αλκοολικής ηπατίτιδας, μεταβολικής νόσου του ήπατος με στεάτωση ή στεατοπάθεια ή άλλων νοσημάτων που προσβάλλουν το ήπαρ και ακόμα θα πρέπει να ελέγχονται για αντισώματα κατά του ιού της ηπατίτιδας A (anti-HAV) όπου αν τα αντισώματα είναι αρνητικά να εμβολιάζονται. Ακόμη, είναι σημαντικό οι σεξουαλικοί σύντροφοι και συγγενείς πρώτου βαθμού των ασθενών να ελέγχονται για την ηπατίτιδα B (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) και να εμβολιάζονται εάν οι ορολογικοί δείκτες είναι αρνητικοί [EASL, 2017].

Οι στόχοι της θεραπείας για ασθενείς με χρόνια μόλυνση με HBV είναι η βελτίωση τόσο της ποιότητας ζωής όσο και του διαστήματος επιβίωσης με τον έλεγχο της εξέλιξης της νόσου, η αποφυγή εμφάνισης εξωηπατικών εκδηλώσεων μέσω της πρόληψης και η θεραπεία τους, η αποφυγή επανεργοποίησης της νόσου και η προφύλαξη της κάθετης μετάδοσης του ιού από τη μητέρα στο παιδί. Ειδικότερα, η αντιϊκή θεραπεία στοχεύει στην επίτευξη αλλά και διατήρηση της καταστολής αντιγραφής του HBV, καθώς και της καταστολής της ηπατικής φλεγμονής που οδηγεί στην κίρρωση και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα [EASL, 2017].

Η ανταπόκριση ενός ασθενούς στη θεραπεία αξιολογείται με βάση τέσσερις μετρήσεις : 1) κυρίως τις ιολογικές, όπου το επιθυμητό είναι η καταστολή του HBV DNA σε μη ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις (μέθοδος PCR), 2) τις ορολογικές, όπου επιδιώκεται η απώλεια του HBeAg ή HBsAg και η ορομετατροπή σε anti-HBe ή anti-HBs, 3) τις βιοχημικές, με την σταθεροποίηση της ALT σε φυσιολογικά επίπεδα, και 4) τις ιστολογικές, με την παρατήρηση στη βιοψία ήπατος της μείωσης της φλεγμονής με συνοδό μη επιδείνωση της ίνωσης [Tréro, Chan & Lok, 2014]. Η επιλογή των ασθενών που θεραπεύονται γίνεται βάση τριών κριτηρίων : (1) των επιπέδων του HBV DNA, (2) των επιπέδων της ALT και (3) τη σοβαρότητα της ηπατικής νόσου, όπου η θεραπεία απευθύνεται κυρίως σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή φλεγμονή του ήπατος και/ή ίνωση και υψηλό ρίσκο αναδιπλασιασμό που κινδυνεύουν περισσότερο για HCC και εξωηπατικές εκδηλώσεις [EASL, 2017].

Ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης που μας ενημερώνει για την εξέλιξη της νόσου και για την μακροπρόθεσμη πορεία της HBV λοίμωξης είναι το επίπεδο της αντιγραφής HBV DNA και αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της σημερινής θεραπευτικής μας φαρέτρας. Η επίτευξη της αντιϊκής θεραπείας να παρεμποδίσει τον ρίσκο αναδιπλασιασμό έχει αποδειχθεί ότι επιτυγχάνει την εξάλειψη της χρόνιας φλεγμονής που προκαλείται από τον HBV ελαχιστοποιώντας τον κίνδυνο HCC. Το βέλτιστο τελικό αποτέλεσμα της θεραπείας, το οποίο δυστυχώς μέχρι σήμερα δύσκολα επιτυγχάνεται με βάση τα υπάρχοντα αντιϊκά φάρμακα, είναι η απώλεια του HBsAg (ονομάζεται «λειτουργική θεραπεία») και είναι το αποτέλεσμα αυτό που μας επιτρέπει να διακόψουμε με ασφάλεια την αντιϊκή θεραπεία [EASL, 2017].

Για την αντιμετώπιση της **χρόνιας λοίμωξης** από τον ιό του HBV έχουν εγκριθεί δύο κύριες κατηγορίες αντιϊκών παραγόντων: 1) δύο μορφές της ιντερφερόνης άλφα: η συμβατική και η πεγκυλιωμένη [Peg-IFNa] που χρησιμοποιείται σήμερα και 2) τα νουκλεοτιδικά ανάλογα (NAs): lamivudine (LAM), adefovir (ADV), telbivudine (TBV), entecavir (ETV), tenofovir (TDF) και tenofovir alafenamide (TAF). Σήμερα, πρώτη επιλογής είναι η μονοθεραπεία με ETV, TDF ή TAF [Tréro, Chan & Lok, 2014; Νταλέκος κ.α., 2017; Subic & Zoulim, 2018].

Η ιντερφερόνη χορηγείται υποδορίως και έχει αντι-ϊική και ανοσοδιαμορφωτική δράση. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες της είναι η συμπτωματολογία γρίπης, το αίσθημα κόπωσης, η κατάθλιψη, η καταστολή του μυελού των οστών και η επιδείνωση ή εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων. Σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια η ιντερφερόνη αντενδείκνυται και πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση. Στα πλεονεκτήματά της είναι η καθορισμένη διάρκεια θεραπείας (48 εβδομάδες), η απουσία αντίστασης σε αυτή και τα υψηλά ποσοστά ορομετατροπής anti-HBe σε anti-HBs με 12 μήνες θεραπείας. Στα μειονεκτήματά της είναι η μέτρια αντιϊική της δράση, ο τρόπος χορήγησής της, ο κίνδυνος από τις ανεπιθύμητες ενέργειες και η μη καλή ανεκτικότητα και συμμόρφωση των ασθενών σε αυτή [EASL, 2012].

Τα νουκλεοτιδικά ανάλογα χορηγούνται από το στόμα και η δράση τους αφορά την αναστολή της αντίστροφης μεταγραφής του προγονικού RNA σε HBV DNA και δεν έχουν άμεση επίδραση στο cccDNA, που έχει ως αποτέλεσμα τη συχνή ιογενή υποτροπή μετά τη διακοπή τους [Chang et al., 2010; Marcellin et al., 2013]. Τα παλαιότερα φάρμακα, που δε συνίσταται να χρησιμοποιούνται σήμερα (LAM, ADV, TBV), εμφάνιζαν υψηλά ποσοστά ανάπτυξης αντοχής, σε αντίθεση με τα νεότερα entecavir και tenofovir όπου τα ποσοστά αντοχής κυμαίνονται σε 1-2% και 0% αντίστοιχα μετά από 5 χρόνια θεραπείας [Tenney et al., 2009; Marcellin et al., 2013]. Παρενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι η μυοπάθεια και η νευροπάθεια σε ασθενείς υπό telbivudine, καθώς και νεφροτοξικές επιδράσεις και νεφρική σωληναριακή δυσλειτουργία σε ασθενείς με adefovir ή tenofovir. Η δόση των NAs θα πρέπει να τροποποιείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία [Liaw et al., 2009; Cooper et al., 2010]. Στα πλεονεκτήματα των NAs είναι ο τρόπος χορήγησής τους, η καλή ανεκτικότητα και συμμόρφωση των ασθενών σε αυτά και η ισχυρή αντιϊική τους δράση, ενώ στα μειονεκτήματά τους είναι η μη καθορισμένη διάρκεια θεραπείας, ο κίνδυνος ανάπτυξης αντοχής η οποία όμως στα νεότερα φάρμακα (TDF, TAF) είναι σχεδόν μηδενική και η άγνωστη μακροχρόνια ασφάλεια [EASL, 2012; EASL, 2017].

Όπως προαναφέρθηκε, σήμερα ως πρώτης επιλογής θεραπεία για τη χρόνια λοίμωξη από την ηπατίτιδα Β ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της ηπατικής νόσου είναι η μακροχρόνια χορήγηση ενός NA από τα ETV, TDF ή TAF. Σε ασθενείς με ήπια έως

μέτρια HBeAg θετική ή αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β η PegIFNa μπορεί να θεωρηθεί ως αρχική θεραπευτική επιλογή. Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις δύναται χορηγηθούν συνδυασμοί δύο NA (όπως σε ασθενείς με ατελή καταστολή της αντιγραφής του HBV), ενώ ο συνδυασμός ενός NA με PegIFNa είναι ακόμα υπό διερεύνηση [EASL, 2017]. Στον Πίνακα 1.2 παρουσιάζονται οι συστάσεις παρακολούθησης και ένδειξης θεραπείας στις συνηθέστερες ομάδες ασθενών με χρόνια λοίμωξη από τον HBV [ΕΟΔΥ, 2017]

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.2 Συστάσεις παρακολούθησης - ένδειξης θεραπείας σε ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη

HBeAg	HBV DNA		Ιστολογική	
	(IU/mL)	ALT	εκτίμηση	Συστάσεις
+	Συνήθως >20.000	<Α.Φ.Τ.	Όχι	ALT κάθε 3, HBV DNA κάθε 6-12, ελαστογραφία κάθε 12 μήνες - Θεραπεία εάν ηλικία >30 ετών
+	Συνήθως >20.000	1-2xΑ.Φ.Τ.	Ναι	Θεραπεία σε τουλάχιστον μέτριες ιστολογικές βλάβες¶
+	>20.000	>2xΑ.Φ.Τ.	Όχι	Θεραπεία απαραίτητη
-	<2.000	<Α.Φ.Τ.	Όχι	ALT κάθε 6-12 μήνες, HBV DNA και ελαστογραφία κάθε 2-3 έτη [#]
-	2.000- 20.000	<Α.Φ.Τ.	Όχι	ALT ανά 3μηνο το 1 ^ο έτος & ανά 6μηνο στη συνέχεια, HBV DNA και ελαστογραφία ανά έτος x3 έτη
-	2.000- 20.000	1-2xΑ.Φ.Τ.	Ναι	Θεραπεία σε τουλάχιστον μέτριες ιστολογικές βλάβες¶
-	>20.000	>2xΑ.Φ.Τ.	Όχι	Θεραπεία απαραίτητη
+/-	>2.000	<Α.Φ.Τ.	Ναι	Θεραπεία σε τουλάχιστον μέτριες ιστολογικές βλάβες¶
Κίρρωση*	+	Οποιαδή- ποτε	Όχι	Θεραπεία

¶Σκορ ενεργότητας ≥6 κατά Ishak ή ≥2 κατά Metavir, σκορ ίνωσης ≥3 κατά Ishak ή ≥2 κατά Metavir, ηπατική ακαμψίας >9 kPa σε φυσιολογική ALT ή >12 kPa σε αυξημένη ALT αλλά <5xΑ.Φ.Τ

#ALT ανά 12 μήνες και HBV DNA και ελαστογραφία ανά 3ετία εάν HBsAg <1000 IU/mL - ALT ανά 6 μήνες και HBV DNA και ελαστογραφία ανά 2ετία εάν HBsAg ≥1000 IU/mL

*Παρόμοιες συστάσεις για ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό ΗΚΚ ή κίρρωσης ή με εξωηπατικές εκδηλώσεις

Πηγή: Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ), 2017. ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β [Online]. Αθήνα: Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας. Διαθέσιμο στο: <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/01/Odigies-HBV-2017-final.pdf>. [Πρόσβαση στις 02 Οκτωβρίου 2022]

Συμπερασματικά, μέχρι σήμερα χρησιμοποιούνται διάφοροι συνδυασμοί θεραπειών που στοχεύουν στην μείωση της ιϊκής αντιγραφής, αλλά δυστυχώς δεν έχει ακόμα επιτευχθεί η πλήρης ίαση της ηπατίτιδας Β. Είναι σημαντικό όμως να επισημανθεί ότι η θεραπεία για την χρόνια ηπατίτιδα Β έχει βελτιωθεί σημαντικά τα τελευταία 20 χρόνια. Πολλά πειραματικά προγράμματα και έρευνες γίνονται προς αυτή την κατεύθυνση με κύριο στόχο την κάθαρση του HBsAg και επιπλέον την επίτευξη της διακοπής της θεραπείας χωρίς κίνδυνο επανεμφάνισής της ή εξέλιξης της ηπατικής νόσου και ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου [Paratheodoridis et al., 2015; EASL, 2017].

Τέλος, η αντιμετώπιση ενός ασθενή με **οξεία μόλυνση** από την ηπατίτιδα Β όπως και στην ηπατίτιδα C είναι συντηρητική και συνίσταται στη σύσταση για ανάπαυση με ταυτόχρονη λήψη τροφής πλούσιας σε υδατάνθρακες και λευκώματα, ενώ σε σοβαρότερες καταστάσεις μπορεί να γίνει λήψη κορτικοστεροειδών [Αντωνιάδης, 2000].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο : ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C

2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

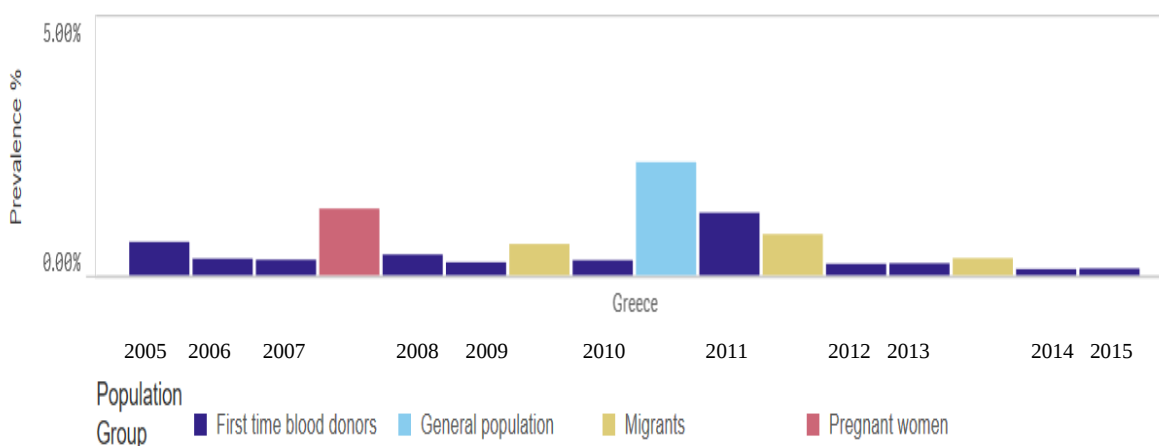
Μετά την ανακάλυψη του ιού της ηπατίτιδας B και της ηπατίτιδας A (HAV), άμεσα (από το 1974) παρατηρήθηκε ότι μετά από μετάγγιση οι περισσότερες περιπτώσεις ηπατίτιδας ήταν HBs αρνητικές και δεν ήταν ούτε λοίμωξη HAV ούτε HBV. Πέρασαν αρκετά χρόνια όμως μέχρι να γίνει ο προσδιορισμός της ηπατίτιδας που δεν ήταν ούτε HAV ούτε HBV μετά τη μετάγγιση αλλά οφειλόταν στον ιό της ηπατίτιδας C (HCV). Έτσι, η ανακάλυψη του HCV έγινε το 1989 φέρνοντας μία νέα εποχή στην έρευνα των ιών μέσω πλέον της μοριακής βιολογίας [Trepo, 2014].

Η ηπατίτιδα C μαζί με την ηπατίτιδα B αποτελούν παγκοσμίως τις κυριότερες αιτίες ιογενών ηπατίτιδων που ευθύνονται για εκατομμύρια θανάτους [WHO, 2016a]. Το 2015 υπολογίστηκε ότι 1,34 εκατομμύρια θάνατοι οφείλονταν στις ιογενείς ηπατίτιδες ως αποτέλεσμα της χρόνιας ηπατικής βλάβης (720.000 θάνατοι από κίρρωση του ήπατος) και του ηπατοκυτταρικού καρκίνου (περίπου 470.000 θάνατοι) που προκαλούν [WHO, 2017]. Παγκοσμίως, περίπου 71 εκατομμύρια άτομα ζούσαν το 2018 με χρόνια λοίμωξη από τον HCV και το 2016 υπολογίστηκε ότι σχεδόν 180 εκατομμύρια άτομα έχουν μολυνθεί με τον HCV [EASL, 2016; WHO, 2017; EASL, 2018]. Ο επιπολασμός του HCV σε σχέση με τον HBV είναι χαμηλότερος αλλά παρουσιάζει μεγαλύτερη ετερογένεια στην κατανομή. Ο παγκόσμιος επιπολασμός της HCV λοίμωξης το 2015 ήταν 1,0% και ειδικότερα ανερχόταν στο 2,3% στην περιοχή της Ανατολικής Μεσογείου και στο 1,5% στην Ευρωπαϊκή Περιφέρεια [WHO, 2017].

Παγκοσμίως, η μόλυνση από την ηπατίτιδα C κατανέμεται άνισα με τις περιοχές της Ευρώπης και της Ανατολικής Μεσογείου να είναι περισσότερο εκτεθειμένες στον ιό με ποικίλες διαφορές του επιπολασμού τόσο μεταξύ των χωρών που περιλαμβάνονται σε αυτές όσο και εντός των χωρών αυτών. Το ποσοστό των ατόμων παγκοσμίως που διαγνώστηκαν το 2015 με ηπατίτιδα C ανερχόταν στο 20% (14 εκατομμύρια άτομα), εκ των οποίων μόλις το 7,4% (1,1 εκατομμύρια άτομα) είχαν αρχίσει θεραπεία. Και παρόλο που το σύνολο των ατόμων που έλαβαν αγωγή το 2015 ήταν 5,5 εκατομμύρια άτομα,

μόνο 500.000 περίπου άτομα από αυτά έλαβαν την νεότερη και αποτελεσματικότερη φαρμακευτική αγωγή DAAs (Direct - Acting Antivirals) [WHO, 2017].

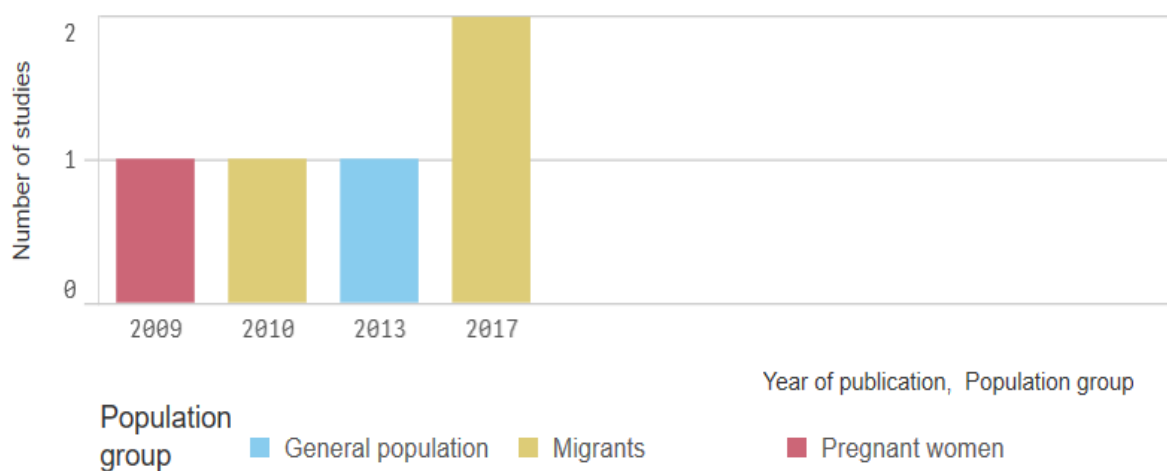
Στην Ελλάδα, επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης εκτιμάται μεταξύ του 0,5% με 2%, δηλαδή ότι περίπου (αν υπολογίσουμε τον επιπολασμό γύρω στο 2%) 200.000 άτομα έχουν μολυνθεί από τον ιό, ενώ τα ποσοστά φαίνεται να παρουσιάζουν διακυμάνσεις ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή [Paratheodoridis et al., 2015; Triantos et al., 2016]. Επιπλέον, υπάρχουν μελέτες στον ελληνικό πληθυσμό που αφορούν ειδικές κατηγορίες πληθυσμού, όπως σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και σε εξαρτημένα άτομα ή σε συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές [Gatselis et al., 2007; Γατσέλης, 2011; Raptoroulou et al., 2011; ΕΚΤΕΠΝ, 2020]. Στην Εικόνα 2.1 παρουσιάζεται ο επιπολασμός για την ηπατίτιδα C στην Ελλάδα ανάλογα με το είδος του πληθυσμού και το έτος, και στην Εικόνα 2.2 φαίνεται διαγραμματικά ο αριθμός των δημοσιευμένων ερευνών στη χώρα μας.



Εικόνα 2.1. Ο επιπολασμός της ηπατίτιδας C στην Ελλάδα ανάλογα με το είδος του πληθυσμού και το έτος βάσει δημοσιευμένων ερευνών

Πηγή: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2019. *Hepatitis C prevalence database* [Online] Stockholm: ECDC. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/hepatitis-c/tools/hepatitis-c-prevalence-database> [Accessed 04 December 2019]

Number of studies by year of publication



First time blood donors are not included here since information is always reported yearly for most countries

Εικόνα 2.2. Ο αριθμός των δημοσιευμένων ερευνών για την ηπατίτιδα C στην Ελλάδα τα έτη 2009 - 2017 ανάλογα και με τον εξεταζόμενο πληθυσμό

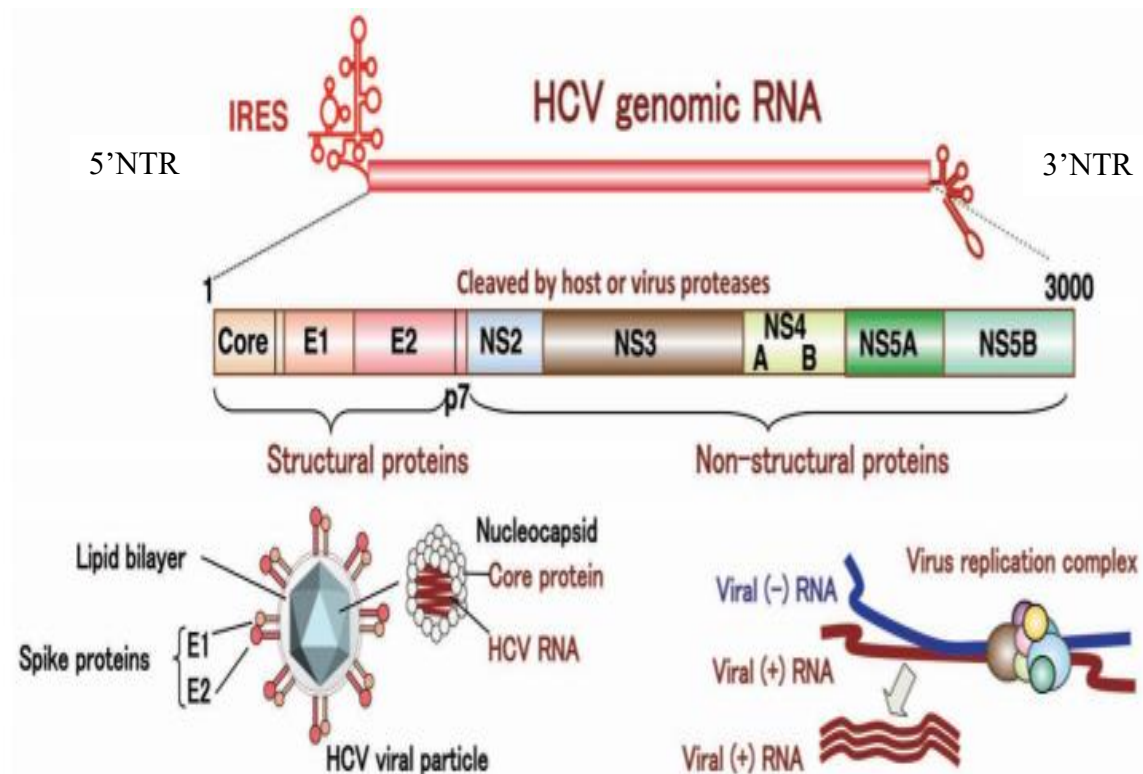
Πηγή: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2019. *Hepatitis C prevalence database* [Online] Stockholm: ECDC. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/hepatitis-c/tools/hepatitis-c-prevalence-database> [Accessed 04 December 2019]

2.2. ΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ, ΟΡΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ

Ο ιός της ηπατίτιδας C, που όπως προαναφέρθηκε ανακαλύφθηκε το 1989, είναι ένας ηπατοτρόπος ιός RNA [Choo et al., 1989]. Ειδικότερα, είναι ένας μικρός, θετικός, μονόκλωνος ιός RNA, περιτυλιγμένος ο οποίος έχει σαν χαρακτηριστικό την υψηλή ετερογένεια στην αλληλουχία του [EASL, 2014; Triantos et al., 2016]. Ανήκει στην οικογένεια των Flaviviridae, όπου ανήκουν, επίσης, ο ιός του κίτρινου πυρετού, ο ιός του Δυτικού Νείλου και ο ιός του δάγκειου και έχει ομαδοποιηθεί στο γένος Hepacivirus [Drexler et al., 2013; Dubuisson et al., 2014]. Δομικά, το σωματίδιο του HCV έχει διάμετρο 50-80 nm και αποτελείται από δύο περιοχές, τον πυρήνα (αποτελείται από την καψιδική πρωτεΐνη) που εμπεριέχει το μονοκλωνικό γονιδίωμα RNA και το περίβλημα (μια λιπιδαιμική μεμβράνη) που περιέχει «αγκυροβολημένες» πάνω του τις γλυκοπρωτεΐνες E1 και E2 (Envelope 1, Envelope 2), οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στην είσοδο του ιού στα ηπατοκύτταρα [Catanese et al., 2013; Vieyres, Dubuisson & Pietschmann, 2014]. Η πλήρης δομή του HCV παραμένει ακόμα υπό διερεύνηση, αν και τα ιϊκά σωματίδιά του είναι καλά μελετημένα [Dubuisson et al., 2014]. Οι καψιδικές πρωτεΐνες και οι γλυκοπρωτεΐνες E1, E2 αποτελούν τις δομικές πρωτεΐνες ενώ υπάρχουν και οι μη δομικές πρωτεΐνες NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A και NS5B, που προέρχονται από την πρωτεόλυση μιας πολυπρωτεΐνης που κωδικοποιεί το HCV RNA από πρωτεάσες και η οποία αποτελείται από περίπου 3.000 αμινοξέα [Moriishi & Matsuura, 2012]. Επιπλέον, το ιϊκό RNA περιλαμβάνει στα άκρα τις 5' και 3' μη μεταφραζόμενες περιοχές (5'NTR, 3'NTR), οι οποίες παίζουν ρόλο στην αντιγραφή και μετάφραση του ιού [Pineiro & Martinez-Salas, 2012].

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι σε συνδυασμό με τα σωματίδια του HCV μπορεί να βρεθούν απολιποπρωτεΐνες (apoE, apoB, apoA1, apoC1, apoC2 και apoC3) λόγω της συσχέτισης του ιού με λιποπρωτεΐνες, η πλήρης όμως αλληλεπίδρασή τους παραμένει υπό διερεύνηση [Andre et al., 2002; Bartenschlager et al., 2011]. Συνοπτικά, ο κύκλος ζωής του HCV σχετίζεται με τον μεταβολισμό των λιπιδίων των ηπατοκυττάρων του ξενιστή, όπου αφού αλληλοεπιδράσει ο ιός με το κύτταρο-ξενιστή και δημιουργήσει ένα σύμπλοκο με πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL: very low density

lipoprotein), όπως η apoE, εισέρχεται στο κύτταρο με ενδοκυττάρωση. Στη συνέχεια γίνεται σύντηξη της μεμβράνης του ιού με τη μεμβράνη του πλάσματος του κυττάρου ξενιστή δημιουργώντας ένα ενδόσωμα, από όπου απελευθερώνεται το ιϊκό RNA, το οποίο μεταφράζεται μέσω του μηχανισμού εσωτερικής πρόσδεσης των ριβοσωμάτων (IRES) και παράγεται η πολυπρωτεΐνη. Η αντιγραφή του ιϊκού γονιδιώματος συμβαίνει στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου ξενιστή, σε σταγονίδια λιπιδίων και στη μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου, όπου στη συνέχεια δημιουργούνται ιϊκά σωματίδια τα οποία ωριμάζουν και απελευθερώνονται με εξωκυττάρωση από τα μολυσμένα κύτταρα [Moriishi & Matsuura, 2012]. Στην Εικόνα 2.3 παρουσιάζεται η δομή του HCV και το γονιδίωμά του.



Εικόνα 2.3. Η δομή του HCV και το γονιδίωμά του

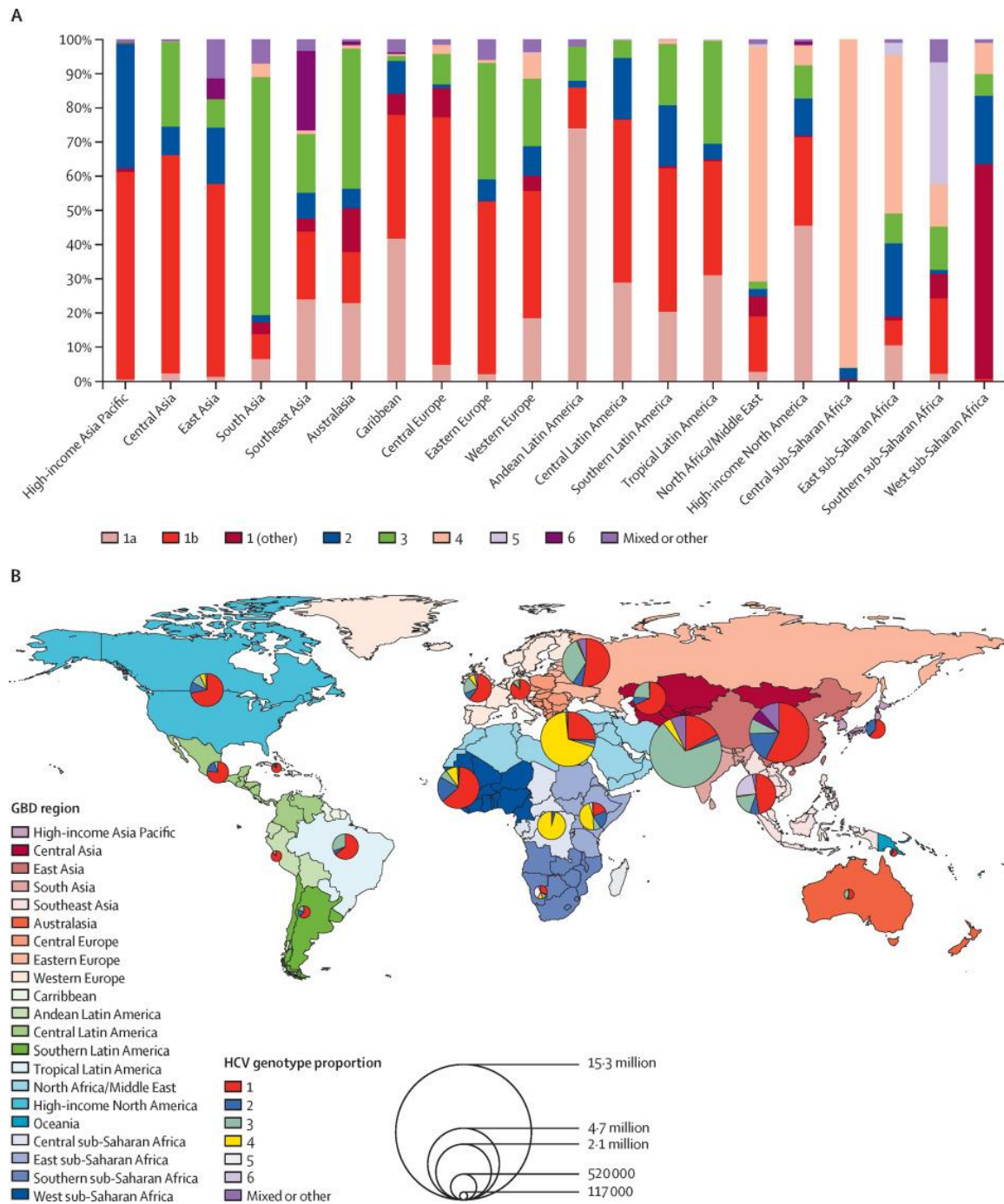
Πηγή: Moriishi, K., & Matsuura, Y., 2012. Exploitation of Lipid Components by Viral and Host Proteins for Hepatitis C Virus Infection. *Frontiers in microbiology*. [e-journal] 3 (54). Available through: PubMed [Accessed 05 March 2019]

Για τον HCV υπάρχει περιγραφή επτά γονοτύπων (αριθμημένοι 1 - 7) και μεγάλος αριθμός υποτύπων (αναγράφονται με πεζά γράμματα), οι οποίοι ποικίλλουν

κατά περίπου 30% και 20% των αλληλουχιών τους αντίστοιχα. Η αναγνώριση των γονοτύπων και των υποτύπων του HCV είναι εξαιρετικής σημασίας, καθώς επηρεάζουν το είδος της αντιϊκής θεραπείας που θα λάβει ένας ασθενής, τη διάρκειά της και την πιθανή ανάπτυξη ανοχής σε αυτή και δεν αποτελούν μόνο κομμάτι επιδημιολογικού ενδιαφέροντος [EASL, 2014].

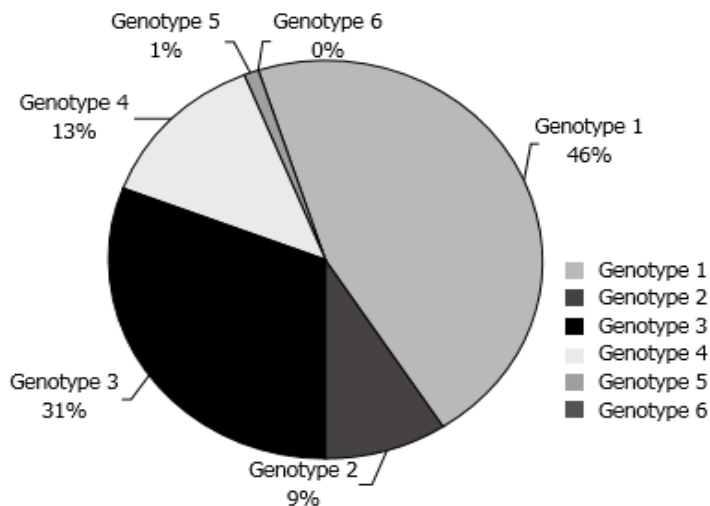
Παγκοσμίως, ο πιο διαδεδομένος γονότυπος είναι ο γονότυπος 1 ($\approx 46\%$), με τον υπότυπο 1a σε μεγαλύτερη αναλογία στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ), τον υπότυπο 1b σε μεγαλύτερη αναλογία στην Ευρώπη και με πάνω από το 1/3 του γονοτύπου 1 να εντοπίζεται στην Ανατολική Ασία [Smith et al., 2013; Daw et al., 2016]. Ο γονότυπος 3 ακολουθεί σε συχνότητα ($\approx 30\%$) και εντοπίζεται κυρίως στη νότια Ασία και στις περιοχές της Σκανδιναβίας, ο γονότυπος 2 ($\approx 9\%$) κυρίως στη Δυτική Αφρική, ο γονότυπος 4 ($\approx 8\%$) στην Κεντρική και Βόρεια Αφρική, ο γονότυπος 6 ($\approx 5\%$) στη Νοτιοανατολική Ασία και ο γονότυπος 5 ($<1\%$) κυρίως στη Νότιο Αφρική [Daw et al., 2016]. Ο νέος γονότυπος 7 αναγνωρίστηκε στον Καναδά και το Βέλγιο σε κάποιους ασθενείς, οι οποίοι πιθανότατα μολύνθηκαν στην Κεντρική Αφρική [Murphy et al., 2015; Antaki et al., 2010].

Στην Ευρώπη η κατανομή των γονοτύπων είναι για τον γονότυπο 1 $\approx 70,0\%$ στην Κεντρική Ευρώπη, $68,1\%$ στην Ανατολική Ευρώπη και $55,1\%$ στη Δυτική Ευρώπη, για τον γονότυπο 3 $\approx 29,0\%$ στη Δυτική, $26,6\%$ στην Ανατολική και $21,0\%$ στη Κεντρική Ευρώπη, για τον γονότυπο 2 $\approx 8,9\%$ στη Δυτική, $4,3\%$ στην Ανατολική και $3,2\%$ στην Κεντρική Ευρώπη και ο γονότυπος 4 $\approx 5,8\%$ στη Δυτική και $4,9\%$ στην Κεντρική Ευρώπη [Scheibe et al., 2017]. Επιπλέον, ο γονότυπος 2 βρίσκεται σε ορισμένες περιοχές της Μεσογείου, ενώ οι γονότυποι 5 και οι 6 συναντώνται σπάνια στην Ευρώπη [Smith et al., 2013]. Στους χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών στην Ευρώπη ο πιο διαδεδομένος είναι ο γονότυπος 3a, με τη συχνότητα του γονοτύπου 4 διαρκώς να αυξάνεται στην ομάδα αυτή. Στην Ελλάδα, υπολογίζεται ότι το 45 – 47% των ασθενών έχουν τον γονότυπο 1, με τον γονότυπο 3 να ακολουθεί [Raptopoulou et al., 2011; Murphy et al., 2015; Triantos et al., 2016]. Στην Εικόνα 2.4 παρουσιάζονται οι περιοχές παγκοσμίως με τους αντίστοιχους γονοτύπους, διαγραμματικά (Α) και στον παγκόσμιο χάρτη (Β) και στην Εικόνα 2.5 η κατανομή των γονοτύπων στον ελληνικό πληθυσμό.



Εικόνα 2.4. Οι περιοχές παγκοσμίως με τους αντίστοιχους γονοτύπους, διαγραμματικά (A) και στον παγκόσμιο χάρτη (B).

Πηγή: The Polaris Observatory HCV Collaborators, Homie Razavi et al, 2017. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study, *Lancet Gastroenterol Hepatol* [e-journal], 2(3), pp.161–76, Available through: Pubmed [Accessed 04 April 2019]



Εικόνα 2.5. Η κατανομή των γονοτύπων για τον HCV στον ελληνικό πληθυσμό

Πηγή: Triantos et al., 2016. Epidemiology of hepatitis C in Greece, *World J Gastroenterol* [e-journal] 22(36), pp.8094-8102. Available through: ResearchGate [Accessed 20 February 2019]

Οι κύριοι τρόποι μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας C είναι η μετάγγιση αίματος, οι μη ασφαλείς διαδικασίες ένεσης και η ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών, οι χειρουργικές και οδοντιατρικές επεμβάσεις, η χρόνια αιμοκάθαρση, η μεταμόσχευση οργάνων, η επαγγελματική έκθεση (ιατρονοσηλευτικό προσωπικό) και το τατουάζ. Η κάθετη μετάδοση (περιγεννητικά από τη μητέρα στο παιδί), η ετεροσεξουαλική μετάδοση και η κοινή χρήση αντικειμένων με μολυσμένο αίμα αποτελούν λιγότερο σημαντικούς τρόπους μετάδοσης [Χατζάκης & Καντζανού, 2013; EASL, 2014; Triantos et al., 2016]. Ειδικότερα, πριν το 1990 το κυριότερο αίτιο μόλυνσης του HCV ήταν η μετάγγιση αίματος, όμως οι ειδικοί έλεγχοι των προϊόντων του αίματος στις αναπτυγμένες χώρες έχουν εξαλείψει ουσιαστικά αυτόν τον τρόπο μετάδοσης. Ομοίως, στον αναπτυγμένο κόσμο υπάρχουν σήμερα όλο και λιγότερες συσχετίσεις με επεμβατικές τεχνικές [EASL, 2014; Triantos et al., 2016]. Στις δυτικές χώρες, η χρήση ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών αποτελεί σήμερα τον κυριότερο τρόπο μετάδοσης, ενώ και η σεξουαλική επαφή μεταξύ ανδρών (MSM) αποτελεί επίσης έναν σημαντικό τρόπο μετάδοσης, καθώς φαίνεται ότι οι σεξουαλικές πρακτικές που μπορεί να προκαλέσουν τραύμα και αιμορραγία στον πρωκτό σχετίζονται με τη μετάδοση της HCV [Terrault, 2002, Wilkin, 2015; Petruzzello et al., 2016; Triantos et al., 2016; Scheibe et al., 2020].

2.3. ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

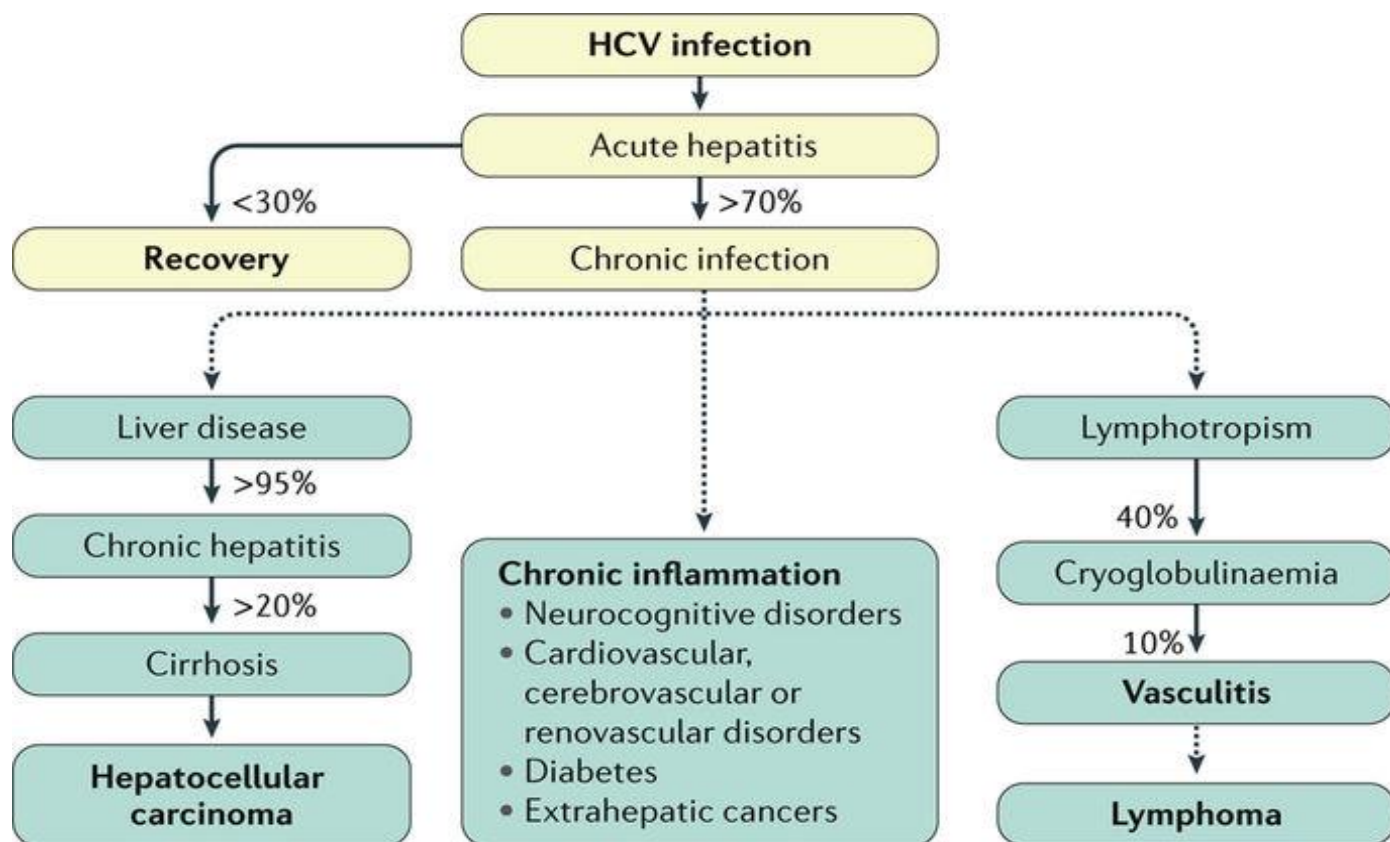
Ο ιός της ηπατίτιδας C δύναται να προκαλέσει τόσο οξεία όσο και χρόνια ηπατίτιδα [WHO 2016B]. Η οξεία λοίμωξη από τον HCV σπανίως είναι σοβαρή και σε ποσοστό 10 έως 50% υπάρχει συμπτωματολογία [EASL, 2014]. Στην Ευρώπη, το ποσοστό των περιπτώσεων με οξεία ηπατίτιδα που οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας C αντιστοιχεί περίπου στο 10% [Van de Laar et al., 2010]. Χωρίς θεραπεία, στο 15 – 45 % των ατόμων που μολύνθηκαν θα υπάρξει αυθόρμητη κάθαρση της οξείας λοίμωξης εντός έξι μηνών, ενώ οι υπόλοιποι θα μεταπέσουν σε χρόνια λοίμωξη [Thomson et al., 2011]. Κατά την οξεία λοίμωξη αναπτύσσονται αντισώματα κατά του HCV (Anti-HCV), τα οποία και παραμένουν σε όλη τη ζωή. Για την επιβεβαίωση της διάγνωσης χρόνιας HCV λοίμωξης σε άτομα με θετικά αντισώματα απαιτείται και ο έλεγχος για το HCV RNA με τη δοκιμασία NAT (Nucleic Acid Test), που ανιχνεύει την παρουσία του ιού [Gerlach et al., 2003; Thomson et al., 2011].

Οι περιπτώσεις των ατόμων που εκτέθηκαν στον HCV και μεταπίπτουν σε χρόνια λοίμωξη συνήθως για μεγάλο χρονικό διάστημα είναι ασυμπτωματικοί, ενώ άνευ θεραπείας η χρόνια λοίμωξη σχετίζεται με την πρόκληση ποικίλλων βαθμών ηπατίτιδας, κίρρωσης, ηπατικής ανεπάρκειας και ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) [EASL, 2014; WHO, 2016b]. Συνήθως κίρρωση αναπτύσσεται στο 15 με 30% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C σε χρονικό διάστημα 20 – 30 χρόνων, με τον κίνδυνο για ΗΚΚ (στους ασθενείς με κίρρωση) να είναι στο 2 – 4 % ετησίως και το ποσοστό των ασθενών που τελικά καταλήγουν από επιπλοκές που σχετίζονται με τον ιό να είναι στο 5 – 7 % [El-Serag & Rudolph, 2007; Esteban, Saulea & Quer, 2008; Thein et al., 2008; Mohamed et al., 2015].

Η κατηγοριοποίηση της κίρρωσης γίνεται σε δύο κατηγορίες, την αντιρροπούμενη και τη μη αντιρροπούμενη κίρρωση, η οποία δεύτερη κατηγορία αφορά την κίρρωση με τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα: ίκτερο, ασκίτη ή εγκεφαλοπάθεια [Bedossa & Poynard, 1996]. Η ταξινόμηση της ηπατικής νόσου γίνεται με τον δείκτη Child-Pugh σε τρεις κλάσεις A, B και C βάσει κλινικών και εργαστηριακών κριτηρίων με τη σοβαρότερη να είναι στην κλάση C (όπου συνυπολογίζει την ολική

χολερυθρίνη, την αλβουμίνη, την εγκεφαλοπάθεια, τον ασκίτη και τους χρόνους πήξεως). Η κατηγοριοποίηση της ηπατικής νόσου είναι σημαντική για τη θεραπεία που θα λάβει ο ασθενής καθώς κάποια αντιϊκά σχήματα δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ή σε ασθενείς με κλάσης B και C (κατά Child-Pugh) ηπατική νόσο [Durand & Valla, 2008]. Η εξέλιξη της χρόνιας ηπατίτιδας C σε κίρρωση και ΗΚΚ παρουσιάζει μεταβλητότητα η οποία σχετίζεται με ποικίλους επιβαρυντικούς παράγοντες όπως το άρρεν φύλο, η ηλικία μόλυνσης (όσο μεγαλύτερη τόσο επιβαρύνεται η πρόγνωση), η χρόνια κατανάλωση οινοπνεύματος, η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ-2), η ανοσοκαταστολή (μετά από μεταμόσχευση οργάνων, HIV συλλοίμωξη), η HBV συλλοίμωξη και η χρόνια κατανάλωση καπνού [Freeman et al., 2003; Mallat, Hezode & Lotersztajn, 2008; Seeff, 2009; Grebely & Dore, 2011].

Ο ιός HCV σχετίζεται με μόλυνση όχι μόνο των ηπατοκυττάρων αλλά και εξωηπατικών κυττάρων [Pol, Vallet-Pichard & Hermine, 2018]. Ειδικότερα η χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C έχει συσχετιστεί με τη δημιουργία χρόνιας φλεγμονής με ποικίλα όργανα στόχους, προκαλώντας διάφορες εξωηπατικές εκδηλώσεις όπως κρουογλοβουλιναιμία, σπειραματονεφρίτιδα, θυρεοειδίτιδα, σύνδρομο Sjögren, αντίσταση στην ινσουλίνη, διαβήτη τύπου 2, διαταραχές του δέρματος (πορφυρία, λειχήνας), εξωηπατικούς καρκίνους (χολαγγειοκαρκίνωμα, καρκίνο του παγκρέατος και λέμφωμα non Hodgkin), καθώς και πιθανόν να επηρεάσει τη γνωστική λειτουργία και το συναίσθημα (κατάθλιψη) [WHO, 2016b, Fletcher & McKeating, 2012; Pol, Vallet-Pichard & Hermine, 2018]. Στην Εικόνα 2.6 παρουσιάζεται η φυσική ιστορία της HCV λοίμωξης και των εξωηπατικών της εκδηλώσεων.



Εικόνα 2.6. Η φυσική ιστορία της HCV λοίμωξης και των εξωηπατικών εκδηλώσεων

Πηγή: Pol, S., Vallet-Pichard, A. & Hermine, O., 2018. *Extrahepatic cancers and chronic HCV infection*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [e-journal] 15(5), pp. 283–290, Available through: PubMed, [Accessed 21 September 2019]

2.4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ

Η διάγνωση της μόλυνσης με τον ιό HCV γίνεται αρχικά με τον ορολογικό έλεγχο των αντισωμάτων anti-HCV (με ενζυμικό ανοσοπροσδιορισμό: EIA), όπου αν ανευρεθούν θετικά ακολουθεί ιολογικός έλεγχος για το HCV RNA με τη δοκιμασία NAT, ώστε να επιβεβαιωθεί η χρόνια μόλυνση με HCV ή όταν δεν υπάρχει αυτή η δυνατότητα μπορεί να ακολουθήσει έλεγχος για το αντιγόνο του πυρήνα του HCV (HCV core antigen) που αποτελεί δείκτη αναδιπλασιασμού του ιού [Chevaliez et al., 2014; Freiman et al., 2016; Aghemo et al., 2016; WHO, 2016b; EASL, 2018; Chevaliez et al., 2018]. Ειδικότερα, η διάγνωση της μόλυνσης βασίζεται στην ανίχνευση του HCV RNA με ευαίσθητη μοριακή μέθοδο (με κατώτερο όριο ανίχνευσης < 15 διεθνείς μονάδες [IU] / ml) ή σε περιοχές που δεν δύναται αντί του ευαίσθητου προσδιορισμού χρησιμοποιείται ποιοτικός προσδιορισμός του HCV RNA με χαμηλότερο όριο ανίχνευσης ≤ 1.000 IU / ml [EASL, 2014; EASL, 2018].

Στην πρώιμη οξεία ηπατίτιδα και σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή τα anti-HCV αντισώματα μπορεί να είναι αρνητικά. Όταν επέλθει ιϊκή κάθαρση είτε αυθόρμητα είτε μετά από θεραπεία τα αντισώματα μπορεί να επιμένουν απουσία του HCV RNA αλλά μπορεί και να μειωθούν ή και να εξαφανιστούν σε ορισμένα άτομα. Όταν το HCV RNA ή το HCV core antigen γίνεται αρνητικό τότε θα πρέπει να επανελέγχονται μετά από 12 και 24 εβδομάδες για την επανάληψη της αρνητικότητάς του ώστε να επιβεβαιωθεί η οριστική κάθαρση του ιού (εμμένουσα ιολογική ανταπόκριση για 12 ή 24 εβδομάδες: sustained virological response - SVR 12 ή SVR 24) [Chevaliez et al., 2014; Freiman et al., 2016; Aghemo et al., 2016; EASL, 2018; Chevaliez et al., 2018]. Επαναμόλυνση από τον HCV δύναται να γίνει, ειδικά σε ασθενείς που βρίσκονται σε ομάδες υψηλού κινδύνου, και ορίζεται από την επανεμφάνιση του HCV RNA (ή του αντιγόνου πυρήνα του HCV) μετά από μία εμμένουσα ιολογική ανταπόκριση (SVR) [EASL, 2018]. Δεν υπάρχει κάποιος ορολογικός δείκτης που να επιβεβαιώνει ή να αποδεικνύει ότι η μόλυνση με τον HCV είναι οξεία, παρά μόνο με ορομετατροπή των αντισωμάτων, όπου το 50 % των ασθενών είναι θετικό στη φάση αυτή [Chevaliez & Pawlotsky, 2008; Kamili et al., 2012].

Η υποψία για την οξεία ηπατίτιδα C θα πρέπει να διερευνάται σε άτομα με κλινική συμπτωματολογία συμβατή με ηπατίτιδα (ALT > 10) και σε άτομα με ιστορικό υψηλού κινδύνου έκθεσης στον ιό (π.χ. XEN, άτομα με μετάγγιση πριν από το έτος πραγματοποίησης ορολογικού ελέγχου, αιμοκαθαιρόμενοι, φυλακισμένοι, PLHIV, παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες θετικές στον HCV) χωρίς να συνυπάρχει ιστορικό άλλων αιτιών οξείας ηπατίτιδας ή χρόνιας ηπατικής νόσου [Χατζάκης & Καντζανού, 2013; EASL, 2014; WHO, 2016b]. Η αυθόρμητη ιϊκή κάθαρση συμβαίνει 4 με 6 μήνες μετά τη μόλυνση και επομένως η διάγνωση για χρόνια ηπατίτιδα C γίνεται μετά από αυτό το διάστημα με την ανίχνευση τόσο των anti-HCV αντισωμάτων όσο και του HCV RNA με την πιθανή ταυτόχρονη ύπαρξη σημείων χρόνιας ηπατίτιδας, όπως οι αυξημένες αμινοτρανσφεράσες ή ιστολογικές αλλοιώσεις [EASL, 2014].

Εν κατακλείδι, η εργαστηριακή διάγνωση της HCV λοίμωξης θα πρέπει να συνοδεύεται τόσο από τη λήψη ιστορικού, την κλινικοεργαστηριακή εκτίμηση του ασθενούς όσο και από τον έλεγχο ύπαρξης ηπατικής νόσου και τη σταδιοποίηση αυτής. Τα άτομα που έχουν μολυνθεί με τον HCV θα πρέπει να ελέγχονται επιπλέον για την ύπαρξη άλλων συλλοιμώξεων όπως για τον HBV, τον HIV και τη φυματίωση, ιδιαίτερα σε ειδικές ομάδες όπως οι φυλακισμένοι και οι XEN [WHO, 2016b].

Η πρόληψη της HCV λοίμωξης στηρίζεται πρωτογενώς στην έγκαιρη αναγνώριση και στον έλεγχο των παραγόντων κινδύνου έκθεσης στον ιό και δευτερογενώς στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία των ατόμων που έχουν μολυνθεί, καθώς εμβόλιο για τον ιό ή προφύλαξη μετά την έκθεση αποτελεσματική δυστυχώς ακόμα δεν υπάρχει [Triantos et al., 2016; WHO, 2017]. Τα προγράμματα ενημέρωσης και ευαισθητοποίησης για τους τρόπους μετάδοσης του ιού τόσο του γενικού πληθυσμού όσο και των πληθυσμών με αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης από τον HCV, καθώς και η ενημέρωση για τα σημεία ελέγχου και θεραπείας είναι ιδιαίτερα σημαντικά για την πρόληψη της HCV λοίμωξης. Η νεότερη αντιϊκή θεραπεία είναι δυνατό μέσω της μείωσης του ιϊκού φορτίου να μειώσει έως και να εξαλείψει τη μετάδοση του ιού [Hahné et al., 2013].

Συγκεντρωτικά, η τήρηση των συνθηκών ασφαλείας σε επεμβατικές καταστάσεις (μεταγγίσεις, αιμοκάθαρση, χειρουργεία) και στα κέντρα αιμοδοσίας μέσω του ελέγχου των αιμοδοτών, η προστασία των μη μολυσμένων ατόμων μέσω εφαρμογής μέτρων προστασίας τους όπως η χρήση προφυλακτικού, η τήρηση κανόνων σωστής υγιεινής και αντισηψίας ειδικά σε επαφή με νύσσοντα όργανα (π.χ. τατουάζ, piercing, χρήση ναρκωτικών), η αποφυγή της μετάδοσής της HCV λοίμωξης από τα μολυσμένα άτομα (περιλαμβανομένης και της κάθετης μετάδοσης) και η έγκαιρη διάγνωση και λήψη θεραπείας των μολυσμένων ατόμων αποτελούν τους πυλώνες πρόληψης της μόλυνσης από τον HCV. Επιπλέον, η αύξηση της πρόσβασης των ασθενών στο σύστημα υγείας, η μείωση του κόστους των DAAs έναντι του HCV, η θεραπεία όλων των ατόμων που έχουν μολυνθεί από HCV, ανεξάρτητα από την ίνωση του ήπατος, και η ειδικότερη προσέγγιση των XEN, των φυλακισμένων, των μεταναστών και των ατόμων που έχουν προσβληθεί από HIV είναι σημαντικό μέρος της προσπάθειας πρόληψης της HCV λοίμωξης [WHO, 2017].

2.5.ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία της HCV λοίμωξης σήμερα έχει ως στόχο την εξάλειψή της ώστε να αποφευχθούν οι επιπλοκές της νόσου τόσο στο ήπαρ (νεκρωτική φλεγμονή, ίνωση, κίρρωση αντιρροπούμενη και μη, ηπατοκυτταρικός καρκίνος) όσο και οι εξωηπατικές της εκδηλώσεις, να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής των ασθενών, να μειωθεί το κοινωνικό στίγμα και να γίνει πρόληψη της περαιτέρω μετάδοσής της [EASL, 2016; EASL, 2018]. Ο τελικός στόχος της θεραπείας, τόσο στην Ευρώπη όσο και στην Αμερική, είναι η επίτευξη οριστικής κάθαρσης του ιού (η οποία διαπιστώνεται μέσω της εμμένουσας ιολογικής ανταπόκρισης για 12 ή 24 εβδομάδες). Η οριστική κάθαρση σχετίζεται με μείωση του ρυθμού εξέλιξης της νόσου σε ασθενείς με προχωρημένη ίνωση και κίρρωση και με μείωση αλλά όχι εξάλειψη του κινδύνου για ΗΚΚ [Swain et al., 2010; Nahon et al., 2017; EASL, 2018].

Η πρώτη θεραπεία για την HCV λοίμωξη στηρίχθηκε σε μια κυτοκίνη που απελευθερώνεται από τα κύτταρα - ξενιστές παρουσία του παθογόνου και η οποία αναστέλλει την αντιγραφή του HCV και ρυθμίζει την ανοσοαπόκριση, την ιντερφερόνη-άλφα, η οποία λαμβάνεται υποδορίως [Parekh & Shiffman, 2014]. Τα ποσοστά θεραπείας αυξήθηκαν όταν προστέθηκε η ριμπαβιρίνη, που είναι ένας αναστολέας νουκλεοσιδίων με μη σαφή μηχανισμό δράσης κατά του HCV και όταν χρησιμοποιήθηκε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (PegIFN) μέσω της προσθήκης πολυαιθυλενογλυκόλης στην ιντερφερόνη. Όμως το συνδυαστικό σχήμα της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης / ριμπαβιρίνης συσχετιζόταν με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, δεν είχε καλή ανοχή από τους ασθενείς και τα αποτελέσματα θεραπείας κυμαινόντουσαν μεταξύ 40% και 65% (ανάλογα με το στάδιο νόσου του ήπατος, το γονότυπο, την ύπαρξη HIV συλλοίμωξης, προηγηθείσα θεραπεία) [WHO, 2016b].

Με την εισαγωγή των νεότερων αντιικών φαρμάκων που δρουν άμεσα στον κύκλο αντιγραφής του HCV και ονομάζονται DAAs, υπήρξε σημαντική βελτίωση στη θεραπεία της HCV λοίμωξης. Τα DAAs στοχεύουν σε σημαντικές περιοχές του HCV γονιδιώματος (NS3 / 4A πρωτεάση, NS5A και NS5B RNA-εξαρτώμενη πολυμεράση), επιτυγχάνοντας έτσι υψηλότερα ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης από

τα παλαιότερα σχήματα που βασίζονται στην ιντερφερόνη, έχουν λιγότερες παρενέργειες, η διάρκεια χορήγησής τους είναι βραχύτερη και η χορήγησή τους γίνεται από το στόμα [Schinazi et al., 2014].

Τα πρώτα DAAs (bocoprevir, telaprevir) που χρησιμοποιήθηκαν ήταν αποτελεσματικά μόνο για τους ασθενείς με γονότυπο 1 και η χορήγησή τους γινόταν μαζί με το σχήμα της ιντερφερόνης/ριμπαβιρίνης, προκαλώντας σοβαρές παρενέργειες ιδίως στα άτομα όπου η νόσος ήταν πιο προχωρημένη [Parekh & Shiffman, 2014]. Της δεύτερης γενιάς τα DAAs δεν συγχωρηγούνται με ιντερφερόνη (IFN) και ριμπαβιρίνη, γι'αυτό και ονομάζονται σχήματα «χωρίς ιντερφερόνη» (interferon – free), έχουν υψηλότερα SVR αυξάνοντας τα ποσοστά ίασης > 90%, είναι πιο ασφαλή, με μειωμένο το χρόνο της θεραπείας στις 8 με 12 εβδομάδες και όταν χορηγούνται σε συνδυασμό δύο ή τριών υποκατηγοριών η αποτελεσματικότητά τους είναι εξαιρετική [Asselah et al., 2016; Dore et al., 2016]. Τα νεότερα θεραπευτικά σχήματα με τα DAAs φαίνεται ότι μπορεί να επιτύχουν θεραπεία που να έχει προληπτική επίδραση στη μετάδοση του HCV, βάση μελετών, αν χορηγηθούν στη σωστή κλίμακα [Martin et al., 2013]. Τον Οκτώβριο του 2015 εγκρίθηκαν οκτώ ξεχωριστά DAAs (οι αναστολείς της πρωτεάσης NS3/4A: Asunaprevir, Paritaprevir, Simeprevir, οι αναστολείς NS5A: Daclatasvir, Ledipasvir, Ombitasvir, το νουκλεοσιδικό ανάλογο, αναστολέας πολυμεράσης NS5B: Sofosbuvir και το μη νουκλεοσιδικό ανάλογο, αναστολέας πολυμεράσης NS5B: Dasabuvir) για τη θεραπεία ατόμων με HCV λοίμωξη [WHO, 2016b]. Υπάρχουν συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες για τη χορήγηση των θεραπευτικών σχημάτων ανάλογα με το γονότυπο, το ιστορικό και την κλινική εικόνα του ασθενή, οι οποίες ανανεώνονται σε τακτικά χρονικά διαστήματα βάσει και των νεότερων φαρμάκων, με τα πιο πρόσφατα νεότερα DAAs να εγκρίνονται στην Ευρώπη το 2018 [EASL, 2018]. Στον Πίνακα 2.1 παρουσιάζονται τα νεότερα DAAs που εγκρίθηκαν στην Ευρώπη το 2018 και η δοσολογία τους.

Τα θεραπευτικά σχήματα ελεύθερα σε ιντερφερόνη/ριμπαβιρίνη χορηγούνται σε ασθενείς με HCV λοίμωξη που δεν έχουν κίρρωση ή έχουν αντιρροπούμενη κίρρωση (Σταδίου A κατά Child-Pugh) και χορηγούνται τόσο σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία όσο και σε όσους έχουν λάβει (π.χ. θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη/ριμπαβιρίνη ή με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη/ριμπαβιρίνη και σοφοσβουβίρη

ή σοφοσβουβίρη και ριμπαβιρίνη), σε ασθενείς με HIV συλλοίμωση πραγματοποιώντας τις κατάλληλες προσαρμογές ώστε να μην υπάρξουν αλληλεπιδράσεις με τα αντιρετροϊκά φάρμακα ενώ προτιμώνται οι συνδυασμοί δύο αντί για τριών φαρμάκων ώστε να υπάρχει μικρότερος κίνδυνος παρενεργειών και αλληλεπιδράσεων [EASL, 2014].

Πίνακας 2.1. Τα DAAs που εγκρίθηκαν στην Ευρώπη το 2018 και η δοσολογία τους

Product	Presentation	Posology
Pangenotypic drugs or drug combinations		
Sofosbuvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir	One tablet once daily
Sofosbuvir/velpatasvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir and 100 mg of velpatasvir	One tablet once daily
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir, 100 mg of velpatasvir and 100 mg of voxilaprevir	One tablet once daily
Glecaprevir/pibrentasvir	Tablets containing 100 mg of glecaprevir and 40 mg of pibrentasvir	Three tablets once daily
Genotype-specific drugs or drug combinations		
Sofosbuvir/ledipasvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir and 90 mg of ledipasvir	One tablet once daily
Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir	Tablets containing 75 mg of paritaprevir, 12.5 mg of ombitasvir and 50 mg of ritonavir	Two tablets once daily
Dasabuvir	Tablets containing 250 mg of dasabuvir	One tablet twice daily (morning and evening)
Grazoprevir/elbasvir	Tablets containing 100 mg of grazoprevir and 50 mg of elbasvir	One tablet once daily

DAA, direct-acting antiviral; HCV, hepatitis C virus.

Πηγή: EASL, Pawlotsky et al., 2018. *Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018*, *Journal of Hepatology* [e-journal] 69(2), pp. 461 – 511, Available through: PubMed [Accessed 20 February 2019]

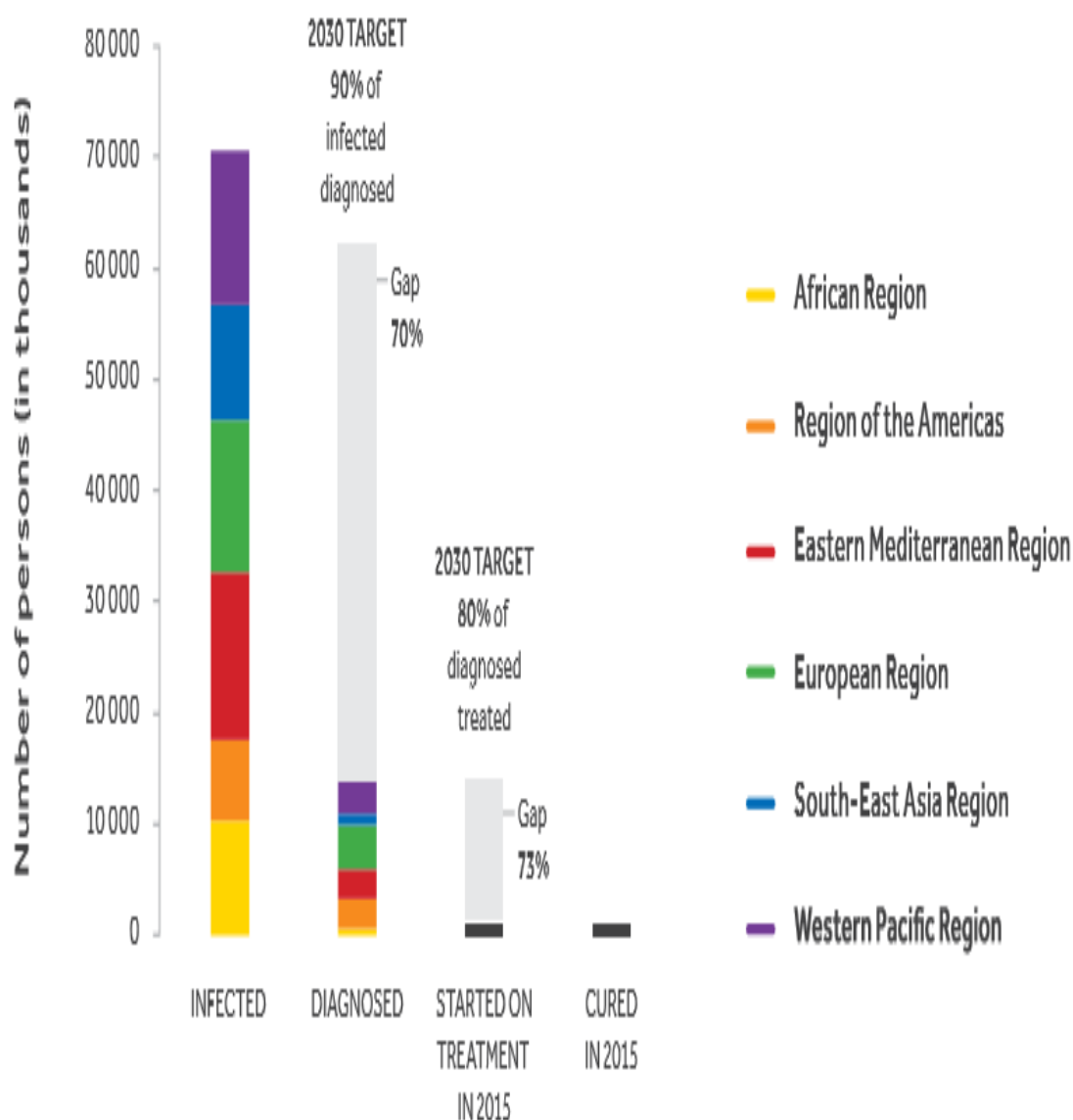
Πριν την έναρξη θεραπείας για την HCV λοίμωξη, θα πρέπει : 1) να έχουν διερευνηθεί οι συννοσηρότητες του κάθε ασθενή, όπως η ύπαρξη συλλοιμώσεων με τον HBV, τον HIV, τη φυματίωση, η χρήση ναρκωτικών ουσιών, η υπερβολική χρήση αλκοόλ, 2) να γίνεται σταδιοποίηση της νόσου του ήπατος με μη επεμβατικές μεθόδους (ελαστογραφία) ή με βιοψία όταν υπάρχει αβεβαιότητα ή κάποια επιπλέον αιτιολογία, 3) να εκτιμάται η νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη, κάθαρση της κρεατινίνης, εκτιμώμενη

ταχύτητα σπειραματικής διήθησης [eGFR]) , 4) να γίνεται έλεγχος για την ύπαρξη εξω-ηπατικών εκδηλώσεων από τον HCV, 5) να συστήνεται ο εμβολιασμός για τον HBV και τον HAV σε όσους δεν έχουν εμβολιασθεί και 6) να αξιολογείται, όπου είναι εφικτό, ο γονοτύπος και ο υπότυπος του γονότυπου ώστε να επιλέγεται η κατάλληλη θεραπεία και διάρκειά της. Επιπλέον, σε ασθενείς με σημαντική ίνωση ή κίρρωση, με κλινικά σημαντικές εξωηπατικές εκδηλώσεις, που υπάρχει αυξημένη πιθανότητα να μεταδώσουν τον HCV (XEN, MSM με υψηλού κινδύνου σεξουαλικές πρακτικές, γυναίκες που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν, αιμοκαθαιρόμενοι, φυλακισμένοι), με ύπαρξη συννοσηροτήτων που σχετίζονται με ταχεία εξέλιξη της ηπατικής νόσου και σε ασθενείς με επανεμφάνιση του HCV μετά από μεταμόσχευση ήπατος, η θεραπεία δε θα πρέπει να καθυστερεί [EASL, 2018].

Δυστυχώς, όμως, ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη λαμβάνει θεραπεία, παρά τη μεγάλη αποτελεσματικότητά της [Kramer et al., 2012; Papadopoulos et al., 2013; WHO, 2017]. Βάσει του ΠΟΥ, από τα άτομα που ζούσαν παγκοσμίως το 2015 με HCV λοίμωξη (71 εκατομμύρια) το 20% (14 εκατομμύρια) μόλις είχε γνώση της διάγνωσης, (με το μεγαλύτερο ποσοστό στις περιοχές της Αμερικής : 36% και το χαμηλότερο στις περιοχές της Αφρικής : 6%), εκ των οποίων διαγνωσθέντων το 7% (1,1 εκατ.) ξεκίνησε να λαμβάνει θεραπεία (με το μεγαλύτερο ποσοστό στην Ανατολική Μεσόγειο: 12%) και περίπου οι μισοί από αυτούς που άρχισαν τη θεραπεία λάμβαναν DAAs [WHO, 2017]. Στην Εικόνα 2.7 παρατίθεται ο καταρράκτης θεραπείας για την HCV λοίμωξη ανά περιοχή βάση του ΠΟΥ το 2015.

Υπάρχουν μεγάλες διαφορές στην πρόσβαση των ασθενών στα DAAs από χώρα σε χώρα, με τον ΠΟΥ να εκτιμά ότι το 2016 περίπου 1 εκατομμύριο άτομα είχαν πρόσβαση και σε επιλεγμένες χώρες [WHO, 2016c]. Οι διαφορές οφείλονται στο μεγάλο κόστος των φαρμάκων με τη κάθε χώρα να θέτει τα δικά της κριτήρια για την επιλεξιμότητα των ασθενών στα DAAs, συνήθως ανάλογα με την πρόοδο της ηπατικής νόσου [WHO, 2016b]. Και ενώ οι τιμές των συνιστώμενων από τον ΠΟΥ DAAs παρουσιάζουν ραγδαία μείωση, σε ορισμένες χώρες παραμένουν ακόμα μεταβλητές ενώ σε άλλες οι θεραπείες με DAAs είναι μη προσβάσιμες [Iyengar et al., 2016]. Στον Πίνακα 2.2 παρουσιάζεται η διαθεσιμότητα και αποζημίωση των DAAs σε ευρωπαϊκές και ευρασιατικές χώρες το

2015. Στην Ελλάδα από το 2015 μέχρι τον Ιούλιο του 2017 υπήρχε περιορισμένη προσβασιμότητα (μόνο αυτοί σταδίου >F3), τον Ιούλιο του 2017 τα κριτήρια προσβασιμότητας διευρύνθηκαν περιλαμβάνοντας όλα τα άτομα με στάδιο >F2 ενώ από τον Σεπτέμβριο του 2018 υπάρχει ελεύθερη πρόσβαση σε όλα τα άτομα με χρόνια ηπατίτιδα C.



Εικόνα 2.7. Καταρράκτης θεραπείας (cascade of care) για την HCV λοίμωξη ανά περιοχή (2015)

Πηγή: World Health Organization (WHO), 2017. *Global hepatitis report*, [Online] Geneva: WHO. Available at: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> [Accessed 13 February 2019]

Πίνακας 2.2. Διαθεσιμότητα και αποζημίωση των DAAs ανά χώρα και οικονομική κατάσταση.

Economic status	Country	PegIFN +DAA regimen			Sofosbuvir-based regimen			Paritaprevir +ombitasvir + dasabuvir
		SOF	SMV	DCV	LDV	SMV	DCV	
Lower-Middle-income	Georgia	**			**			
	Kosovo							
Upper-Middle-income	Albania							
	Azerbaijan	*						
	Bosnia							
	Kazakhstan							
	Romania							
	Serbia							
	Tunisia							
	Turkey							
High-Income	Croatia							
	Czech Republic							
	Denmark							
	France							
	Germany							
	Greece							
	Hungary							
	Italy							
	Portugal							
	Russian Federation							
	Slovenia***							
	Spain							
	Sweden							
	Switzerland							
	The Netherlands							
	United Kingdom							

Μπλε : αποζημίωση, Κίτρινο : αποζημίωση με κάποιους περιορισμούς, Γκρι : μη αποζημίωση, Κόκκινο: μη διαθεσιμότητα, SOF: sofosbuvir, SMV: simeprevir, DCV: daclatasvir, LDV: ledipasvir

Πηγή: Lelebicioglu et al., 2018. *Availability of hepatitis C diagnostics and therapeutics in European and Eurasia countries*, *Antiviral Res.* [e-journal] 150, pp. 9-14. Available through: PubMed [Accessed 20 February 2018]

Στην Ελλάδα, τον Ιούλιο του 2017 δημοσιοποιήθηκαν τα εγκεκριμένα – προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα για την HCV λοίμωξη (ΦΕΚ: 2296/06-07-2017) και οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Ήπατος (ΕΕΜΗ), σύμφωνα με την οποία: «*Η έγκριση των νέων αντιικών φαρμάκων - DAAs για τον HCV βάση των ανωτέρω δίνεται σε ασθενείς: α) με ηπατική ακαμψία ≥ 7 kPa ή β) που υπάγονται σε ειδικές ομάδες (χωρίς να παίζει ρόλο ο βαθμός της ίνωσης): αιμοσφαιρινοπάθεια, συγγενή αιμορραγικά σύνδρομα, τελικού σταδίου νεφρική νόσο ή σε αιμοκάθαρση, HIV συλλοίμωξη, λίστα μεταμόσχευσης και μεταμοσχευμένοι (μυελού, συμπαγών οργάνων), εξωηπατικές εκδηλώσεις HCV (κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα, NHL, ITP, AAA - όχι θυρεοειδίτιδα Hashimoto) και αυτοάνοσα/αυτοφλεγμονώδη νοσήματα.*» Στις 12/9/2018 ανακοινώθηκαν νέες οδηγίες όπου για τα φάρμακα SOVALDI, HARVONI, VIEKIRAX, EXVIERA, ZEPATIER, EPCLUSA και MAVIRET μπορεί να υπάρξει έγκριση με βάση τις εγκεκριμένες ενδείξεις τους για όλους τους ασθενείς ανεξαρτήτως σταδίου ίνωσης μέσω του θεραπευτικού μητρώου [ΕΕΜΗ, 2017]. Η θεραπεία δε συνίσταται σε ασθενείς με μικρό προσδόκιμο ζωής εξαιτίας συνοδών καταστάσεων που δε σχετίζονται με το ήπαρ [EASL, 2016]. Στον Πίνακα 2.3 παρουσιάζονται τα αναθεωρημένα εγκεκριμένα θεραπευτικά σχήματα στην Ελλάδα το 2019, ανάλογα με τον γονότυπο και τον υπότυπο γονοτύπου.

Βάσει μιας πρόσφατης μετα-ανάλυσης [Zhou et al., 2016] οι κυριότερες αποτελεσματικές τεχνικές για τη βελτίωση του καταρράκτη φροντίδας (cascade of care) της HCV λοίμωξης είναι: η υπενθύμιση στους κλινικούς ιατρούς για την εξέταση των ασθενών (σε εφαρμογή στην Ελλάδα από τον Ιούνιο του 2018, σε άτομα που γεννήθηκαν από το 1945 έως το 1980 συστήνεται έλεγχος για Anti HCV), η παροχή εκπαίδευσης και ενημέρωσης του πληθυσμού πριν την εξέταση, η διευκόλυνση παραπομπής σε εξειδικευμένη περίθαλψη (στην Ελλάδα το 2020 υπάρχουν 38 ηπατολογικά ιατρεία σε δημόσια νοσοκομεία, εκ των οποίων 19 βρίσκονται στην ευρύτερη περιοχή της Αθήνας και του Πειραιά, τα 4 είναι στη Θεσσαλονίκη, ενώ τα υπόλοιπα 15 είναι διάσπαρτα στην υπόλοιπη χώρα), η ταυτόχρονη με τη θεραπεία ψυχολογική υποστήριξη των ασθενών (ειδικότερα όταν υπάρχει κατάχρηση ουσιών) και εκπαίδευση για τη θεραπεία τους από ορισμένο υπεύθυνο νοσηλεύτη [Υπουργείο Υγείας της Ελλάδας, 2017; Swan et al., 2018; ΠΡΟΜΗΘΕΑΣ, 2019].

Πίνακας 2.3. Θεραπευτικά σχήματα 1ης γραμμής για πρωτοθεραπευόμενους ή επαναθεραπευόμενους ασθενείς με Χρόνια Ηπατίτιδα C και αντιρροπούμενη ηπατική νόσο που απέτυχαν σε σχήματα με Peg-IFNα και ριμπαβιρίνη με eGFR ≥30ml/min (2019) *

	Πρωτοθεραπευόμενοι χωρίς κίρρωση	Επαναθεραπευόμενοι χωρίς κίρρωση	Πρωτοθεραπευόμενοι με κίρρωση	Επαναθεραπευόμενοι με κίρρωση
GT1a	SOF/LDV x8 εβδ. GZR/EBR ¹ x12 εβδ. SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x8 εβδ.	SOF/LDV x12 εβδ. GZR/EBR ¹ x12 εβδ. SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x8 εβδ.	SOF/LDV x12 εβδ. GZR/EBR ¹ x12 εβδ. SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x8 εβδ.	SOF/LDV +RBV x12 εβδ. GZR/EBR ¹ x12 εβδ. SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x12 εβδ.
GT1b	SOF/LDV x8 εβδ. GZR/EBR ² x8-12 εβδ. SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x8 εβδ.	SOF/LDV x12 εβδ. GZR/EBR x12 εβδ. SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x8 εβδ.	SOF/LDV x12 εβδ. GZR/EBR x12 εβδ. SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x8 εβδ.	SOF/LDV +RBV x12 εβδ. GZR/EBR x12 εβδ. SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x 12 εβδ.
GT2	SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x8 εβδ.	SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x8 εβδ.	SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x8 εβδ.	SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x12 εβδ.
GT3	SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x8 εβδ.	SOF/VEL +RBV x12 εβδ. GLE/PIB x16 εβδ.	SOF/VEL +RBV x12 εβδ. GLE/PIB x8 εβδ.	SOF/VEL +RBV x12 εβδ. GLE/PIB x16 εβδ.
GT4	SOF/LDV x12 εβδ. GZR/EBR x12 εβδ. SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x8 εβδ.	SOF/LDV +RBV x12 εβδ. GZR/EBR x12 εβδ. SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x8 εβδ.	SOF/LDV x12 εβδ. GZR/EBR x12 εβδ. SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x8 εβδ.	SOF/LDV +RBV x12 εβδ. GZR/EBR x12 εβδ. SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x12 εβδ.

* Τα προτεινόμενα σχήματα ανά γονότυπο (GT) εμφανίζονται σε σειρά ανάλογη της ημερομηνίας έγκρισής τους από τον EMA.

SOF: sofosbuvir (Sovaldi®), SOF/LDV: sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®), GZR/EBR: grazoprevir/elbasvir (Zepatier®), SOF/VEL: sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®), GLE/PIB: glecaprevir/pibrentasvir (Maviret®).

¹Όχι σε GT1a και HCV RNA ≥800,000 IU/mL, ² 8 εβδ. για F0-F2 και 12 εβδ. για F3.

Τα σχήματα PRV/r/OBV+DSV για το γονότυπο 1b και PRV/r/OBV+RBV για το γονότυπο 4 [PRV/r/OBV: paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (Viekirax®), DSV: dasabuvir (Exviera®)] δεν χρησιμοποιούνται πλέον ευρέως παρά το γεγονός ότι είναι διαθέσιμα στη συνταγογράφηση λόγω της ύπαρξης άλλων περισσότερο αποτελεσματικών και καλύτερα ανεκτών σχημάτων. Συστήνονται τα σχήματα χωρίς RBV ακόμη και σε ασθενείς χωρίς αντένδειξη για RBV, εφόσον πρόκειται για παρόμοιου κόστους εναλλακτικές επιλογές.

Σε ασθενείς με eGFR <30ml/min συστήνεται να χρησιμοποιούνται PRV/r/OBV±DSV, GZR/EBR, GLE/PIB στα παραπάνω σχήματα ανάλογα με το GT. Οι ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση πρέπει να λαμβάνουν SOF/LDV+RBV (GT1, GT4) ή SOF/VEL+RBV (GT1-6) για 12 εβδ. Σε επαναθεραπευόμενους ασθενείς μετά από αποτυχία στα από του στόματος αντιικά (Direct Acting Antivirals, DAAs) χωρίς ιντερφερόνη σχήματα προτείνεται το σχήμα Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir (Vosevi®) 12 εβδ.

Πηγή : Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος (ΕΕΜΗ), 2019. Αναδιαμορφωμένος πίνακας για Θεραπευτικά σχήματα 1ης γραμμής για πρωτοθεραπευόμενους ή επαναθεραπευόμενους ασθενείς με Χρόνια Ηπατίτιδα C και αντιρροπούμενη ηπατική νόσο [Online] Διαθέσιμο στο:

https://www.eemh.gr/kateuthunthries-odhgies/hcv-therapeutikasximata_new.aspx [Πρόσβαση στις 15 Νοεμβρίου 2021]

Εν κατακλείδι, στην Ελλάδα έχει συνταχθεί ένα εθνικό σχέδιο δράσης για την αντιμετώπιση της ηπατίτιδας C με στόχο την εξάλειψή της βάσει και των προτεινόμενων οδηγιών του ΠΟΥ. Ο σχεδιασμός περιλαμβάνει την εφαρμογή πολιτικών τόσο στην πρωτογενή πρόληψη με ενημέρωση και ευαισθητοποίηση του πληθυσμού (γενικού, ειδικών ομάδων, επαγγελματιών υγείας) για τη νόσο, όσο και στη δευτερογενή πρόληψη με την εφαρμογή προσυμπτωματικού ελέγχου και στην τριτογενή πρόληψη με την επίτευξη έγκαιρης διάγνωσης και άμεσης έναρξης θεραπείας και παρακολούθησης των ασθενών διαχρονικά με τη συνοδό παροχή υποστηρικτικής φροντίδας [Υπουργείο Υγείας της Ελλάδας, 2017].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο : HIV ΛΟΙΜΩΞΗ

3.1. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Το 1981 περιγράφηκαν για πρώτη φορά ορισμένα ασυνήθιστα περιστατικά λοιμώξεων (πνευμονία από *Pneumocystis carinii*) και καρκίνων (σάρκωμα Kaposi) σε νεαρούς άνδρες που ήταν προηγουμένως υγιείς και που είχαν σεξουαλική επαφή με άνδρες (MSM: men who have sex with men) και εντάχθηκαν στο υπό διερεύνηση τότε σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS: acquired immune deficiency syndrome). Το 1984 γίνεται η συσχέτιση ενός ρετροϊού με το AIDS, για τον οποίο αναπτύσσεται μια διαγνωστική ορολογική εξέταση το 1985 και το 1986 υπάρχει συμφωνία στην ονομασία του ρετροϊού σε ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) [Sax & Wood, 2019; HIVAIDS.gr, 2020]. Ο HIV εικάζεται ότι προέρχεται από τους χιμπατζήδες της Κεντρικής Αφρικής, οι οποίοι έχουν έναν παρεμφερή ιό (SIV: simian immunodeficiency virus), ο οποίος πιθανότατα μεταδόθηκε στους ανθρώπους και μεταλλάχθηκε στον HIV [CDC, 2019a]. Από τη στιγμή της ανακάλυψης του HIV, γίνεται τεράστια προσπάθεια για τη θεραπεία μέσω αντιρετροϊκών φαρμάκων (ART: antiretroviral therapy) και την πρόληψή του, καθώς η ανοσοκαταστολή που προκαλεί οδηγούσε σε σημαντικά μειωμένο προσδόκιμο ζωής. Η επανάσταση έγινε το 1996 με τη χρήση συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας υψηλής δραστηριότητας (HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy), η πρόοδος της οποίας έδωσε τη δυνατότητα στα άτομα με HIV λοίμωξη να έχουν ένα ικανοποιητικό προσδόκιμο ζωής εφόσον δεν υπάρχουν άλλες σημαντικές συννοσηρότητες [Samji et al., 2013].

Η HIV λοίμωξη, από τα πρώτα περιστατικά εμφάνισής και μετά, εξελίχθηκε σε μία παγκόσμια επιδημία. Το 2018 περίπου 37,9 εκατομμύρια άνθρωποι ζούσαν με HIV, εκ των οποίων τα 36,2 εκατομμύρια ήταν ενήλικοι και 1,7 εκατομμύρια ήταν παιδιά κάτω των 15 ετών. Ο υπολογισμός του αριθμού των ατόμων που αποτελούν νέες μολύνσεις από τον HIV και του αριθμού των θανάτων που σχετίζονται με το AIDS μας βοηθούν στην εκτίμηση της συνολικής προόδου κατά της επιδημίας του HIV. Το 2018 περίπου 1,7 εκατομμύρια άτομα ήταν οι νέες μολύνσεις, όπου οι 1,6 εκ. ήταν ενήλικες και οι 160.000 παιδιά κάτω των 15 ετών, ενώ 770.000 θάνατοι συσχετίστηκαν με τον HIV, όπου περίπου

100.000 θάνατοι από αυτούς αφορούσαν παιδιά < 15 ετών, με τον επιπολασμό της νόσου στους ενήλικες (15 – 49 ετών) παγκοσμίως να κυμαίνεται γύρω στο 0,8% [UNAIDS, 2019a].

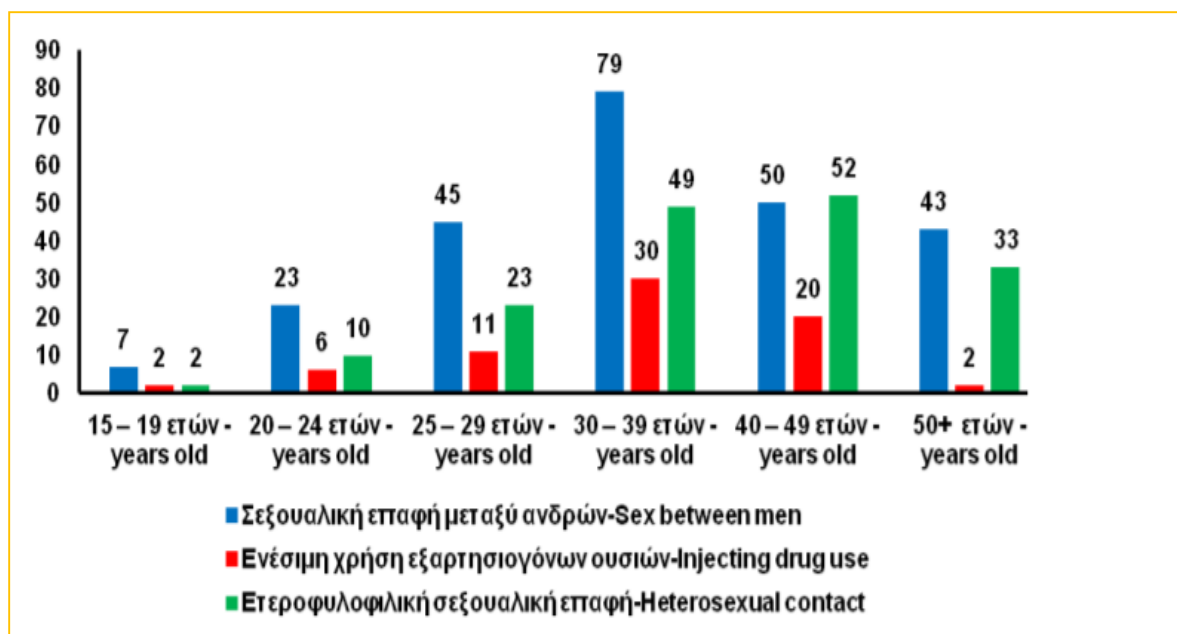
Ο ετήσιος αριθμός των νέων μολύνσεων από τον ιό HIV, καθώς και ο ετήσιος αριθμός των θανάτων από ασθένειες που σχετίζονται με το AIDS (όλων των ηλικιών) φαίνεται να μειώνεται συνεχώς με την πάροδο των χρόνων ιδίως μετά το ανώτατο όριο νέων μολύνσεων το 1997 (2,9 εκ.) και των θανάτων το 2004 (1,7 εκ.) με στόχο το 2020 να υπάρχουν λιγότεροι από 500.000 θάνατοι και νέες μολύνσεις παγκοσμίως. Ειδικότερα, την οκταετή περίοδο 2010 – 2018, οι νέες μολύνσεις από τον HIV και η θνησιμότητα που σχετίζεται με το AIDS έχουν μειωθεί κατά 16% και 33% αντίστοιχα, με την μεγαλύτερη μείωση να εντοπίζεται στην Ανατολική και Νότια Αφρική (28% και 44% αντίστοιχα), ενώ αντιθέτως αυξήθηκαν στην περιοχή της Ανατολικής Ευρώπης και Κεντρικής Ασίας κατά 29% και 5% αντίστοιχα για τις νέες μολύνσεις και τους θανάτους, καθώς και στη περιοχή της Μέσης Ανατολής και Βόρειας Αφρικής όπου αυξήθηκαν κατά 10% και 9%, αντίστοιχα για τις νέες μολύνσεις και τους θανάτους. Παρόλη τη σημαντική πρόοδο που έχει γίνει για την καταπολέμηση της HIV λοίμωξης, με το συνολικό λόγο επίπτωσης/επιπολασμού να μειώνεται από το 11,2% το 2000 σε 4,6% το 2018, ακόμα δυστυχώς το AIDS αποτελεί απειλή για τη δημόσια υγεία και οι δράσεις για την εξάλειψή του θα πρέπει να συνεχιστούν [UNAIDS, 2019a].

Εκτός από τον γενικό πληθυσμό, υπάρχουν υποκατηγορίες ειδικών ομάδων που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο HIV μόλυνσης, όπως οι άνδρες που έχουν σεξουαλική επαφή με άνδρες (MSM) συγκριτικά με τους ενήλικες άνδρες (22 φορές υψηλότερο κίνδυνο), οι XEN συγκριτικά με μη-XEN (22 φορές υψηλότερο κίνδυνο), οι εργαζόμενοι στη βιομηχανία του σεξ (21 φορές υψηλότερο κίνδυνο) και τα διεμφυλικά (transgender) άτομα (12 φορές υψηλότερο κίνδυνο) συγκριτικά με τους ενήλικες ηλικίας 15 – 49 ετών. Η κατανομή των νέων μολύνσεων από την HIV λοίμωξη παγκοσμίως το 2018 σχετικά με τις ειδικές ομάδες του πληθυσμού ήταν στο 17% για τους MSM, στο 12% για τους XEN, στο 6% για τους εργαζόμενους στη βιομηχανία του σεξ και στο 1% για τις transgender γυναίκες [UNAIDS, 2019a].

Στην Ελλάδα, το 2020, 18.710 άτομα είχαν διαγνωστεί με HIV λοίμωξη, όπου οι νέες διαγνώσεις ήταν 601, κυρίως ηλικίας 30 – 39 ετών, με το 42.6% να αφορά μεταδόσεις μέσω σεξουαλικής επαφής μεταξύ ανδρών, το 13.5% μέσω χρήσης ενδοφλεβίων ναρκωτικών και στο 23.3% να μην προσδιορίζεται ο τρόπος μετάδοσης του ιού [ΕΟΔΥ, 2020]. Εκτιμάται ότι ο επιπολασμός στην Ελλάδα, το έτος 2018, για τον γενικό πληθυσμό κυμαινόταν στο 0,13%, για τους χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών στο 8,5% και τους φυλακισμένους στο 1,3% [UNAIDS, 2019a; Τουλούμη, κ.α., 2019].

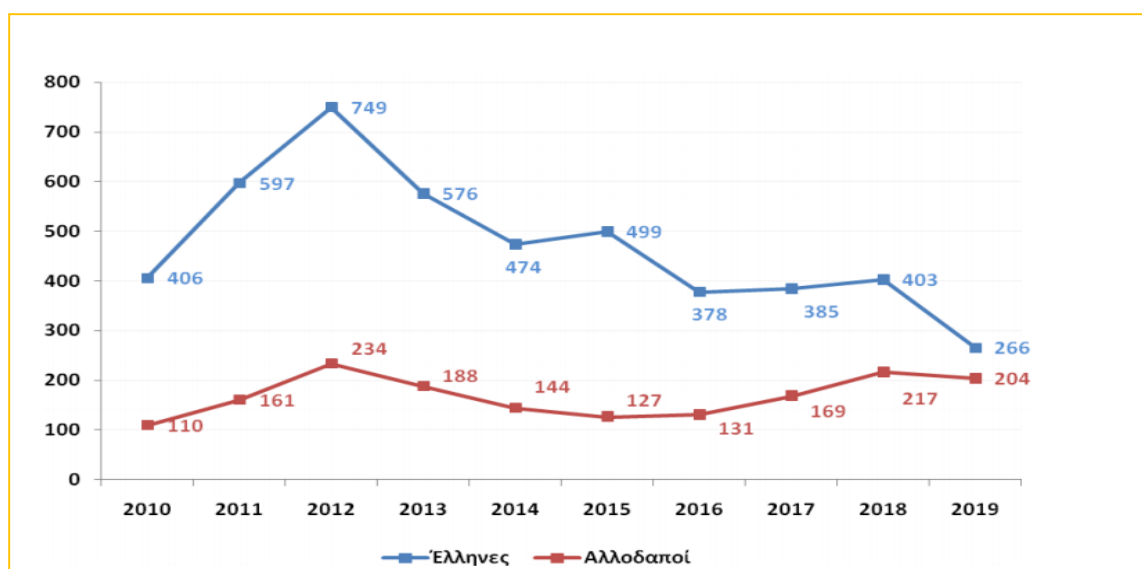
Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η ομάδα MSM είναι η ομάδα που εμφανίζει τις περισσότερες νέες λοιμώξεις από τον HIV στην Ελλάδα, εκτός από την περίοδο 2011 με 2013 όπου εμφανίστηκε επιδημία μεταξύ των XEN και έγινε μεγάλη προσπάθεια περιορισμού της με συγκεκριμένες δράσεις όπως το Πρόγραμμα «Αριστοτέλης» [Hatzakis et al., 2015; Sypsa et al., 2017]. Ειδικότερα, στο Πρόγραμμα «Αριστοτέλης» εξετάστηκαν XEN που διέμεναν στην Αθήνα το διάστημα 2011-2013 για την HIV λοίμωξη με συνοδό διασύνδεσή τους σε παροχές φροντίδας και θεραπείας, ενώ ταυτόχρονα ο ΟΚΑΝΑ (Οργανισμός Κατά των Ναρκωτικών) με τη βοήθεια οργανώσεων όπως η Θετική Φωνή διαμοίρασαν καθαρές βελόνες και σύριγγες [Θετική Φωνή, 2014]. Επιπλέον, παρατηρείται αύξηση της HIV λοίμωξης στα άτομα μη ελληνικής καταγωγής από το 20% το 2014 στο 36% το 2018 με κύριο τρόπο μετάδοσής τους την ετεροσεξουαλική επαφή, ξεπερνώντας σε ποσοστό και τα άτομα ελληνικής καταγωγής για το συγκεκριμένο τρόπο μετάδοσης, όπου το 2018 ήταν στο 55,8% [Τουλούμη, κ.α., 2019].

Οι περισσότερες έρευνες στη χώρα για τον επιπολασμό της HIV λοίμωξης αφορούσαν ειδικές πληθυσμιακές ομάδες όπως οι XEN, οι MSM, οι φυλακισμένοι, οι έγκυες γυναίκες, τα νεογνά, οι εθελοντές αιμοδότες των Ενόπλων Δυνάμεων και οι ασθενείς του Νοσοκομείου «Α. Συγγρός» [ΕΟΔΥ, 2014]. Στην Εικόνα 3.1 παρουσιάζονται σχηματικά οι νέες μολύνσεις από τον HIV στην Ελλάδα ανά ηλικιακή ομάδα και κατηγορία μετάδοσης το 2019 και στην Εικόνα 3.2 παρουσιάζεται η κατανομή των νέων διαγνώσεων για HIV λοίμωξη ανά εθνικότητα που αφορά την περίοδο Ιανουαρίου-Οκτωβρίου 2010-2019.



Εικόνα 3.1. Νέες μολύνσεις από τον HIV στην Ελλάδα ανά ηλικιακή ομάδα και κατηγορία μετάδοσης το 2019

Πηγή: Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ), 2019. *Δελτίο Επιδημιολογικής Επιτήρησης της HIV/AIDS λοίμωξης στην Ελλάδα, 31-12-2019, Τεύχος 34*. [Online] Αθήνα: ΕΟΔΥ. Διαθέσιμο στο: <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2018/12/epidimiologiko-deltio-hiv-2019.pdf> [Πρόσβαση στις 15 Οκτωβρίου 2020]



Εικόνα 3.2. Νέες διαγνώσεις για την HIV λοίμωξη ανά εθνικότητα (2010-2019)

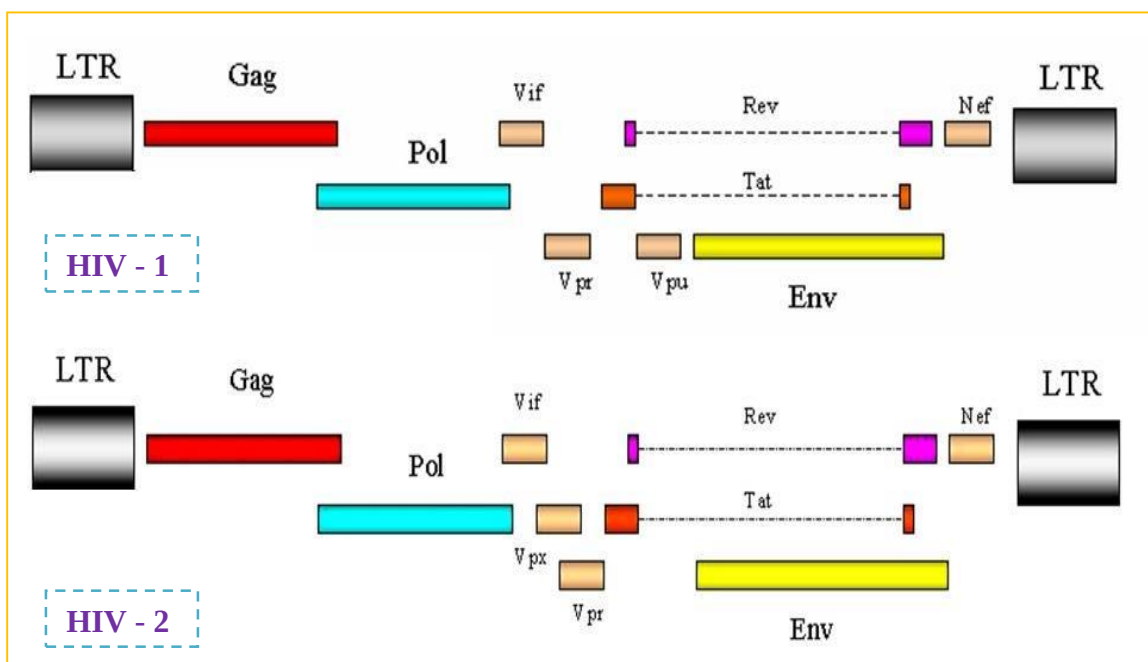
Πηγή: Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ), 2019. *HIV λοίμωξη: προκαταρκτικά επιδημιολογικά δεδομένα* [Online] Αθήνα: ΕΟΔΥ. Διαθέσιμο στο: https://positivevoice.gr/wp-content/uploads/2019/11/synoptiko_epidimiologiko_hiv-2019.pdf [Πρόσβαση στις 22 Ιανουαρίου 2020]

3.2. ΙΟΛΟΓΙΚΑ, ΟΡΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ

Ο ιός HIV είναι ένας ρετροϊός του γένους *Lentivirus* με χαρακτηριστικό του την ύπαρξη RNA γονιδιώματος το οποίο εμπεριέχεται μέσα στον κυλινδρικό του πυρήνα που περιβάλλεται από ένα λιπιδικό περίβλημα διπλής στιβάδας [Chinen et al., 2002]. Δύο πανομοιότυπα αντίγραφα ενός μονόκλωνου RNA αποτελούν το γονιδίωμα του HIV, για το οποίο γνωρίζουμε ότι έχει εννέα γονίδια που εκφράζονται, με τα τρία να είναι τα βασικά δομικά του γονίδια (*gag*, *pol*, *env*) και τα υπόλοιπα να παίζουν ρόλο στην αντιγραφή του και τη μολυσματικότητά του [Fanales-Belasio et al., 2010; Calles, Evans & Terlonge, 2010]. Ο ιός έχει διάμετρο 110 nm και εξωτερικά φαίνεται σφαιρικός εξαιτίας της διπλής στιβάδας λιπιδίων, η οποία περιέχει δύο κύριες γλυκοπρωτεΐνες (*gp120*, *gp41*) που παίζουν ρόλο στην προσκόλληση και είσοδο του ιού στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή (CD4+: cluster of differentiation 4) [Calles, Evans & Terlonge, 2010; Rivera & Steele, 2019]. Τρεις βασικές πρωτεΐνες συνθέτουν τον πυρήνα του ιού (*p24*, *p16*, *p9*), οι οποίες μαζί με τις δύο κύριες γλυκοπρωτεΐνες (*gp120*, *gp41*) της λιπιδικής στιβάδας αποτελούν τις δομικές πρωτεΐνες του HIV, ενώ υπάρχουν και έξι μη δομικές ρυθμιστικές πρωτεΐνες (*Tat*, *Rev*, *Nef*, *Vif*, *Vpr*, *Vpu*) που παράγονται από τα γονίδια του ιού όπου όλες μαζί ρυθμίζουν την αλληλεπίδραση του HIV με το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή [Fanales-Belasio et al., 2010; Rivera & Steele, 2019].

Ο ιός του HIV έχει ομαδοποιηθεί σε δύο κύριους τύπους, τον HIV – 1 και τον HIV – 2, με τη βασική δομή τους να είναι ίδια αλλά με κάποιες διαφορές στο γονιδιώμα τους, όπως παρουσιάζονται στην Εικόνα 3.3. Επιπλέον, στις διαφορές τους είναι η μεγαλύτερη παθογονικότητα και ποικιλομορφία του HIV – 1, καθώς και η εντόπιση τους σε διαφορετικές περιοχές με τον HIV – 1 να ευθύνεται για τις περισσότερες λοιμώξεις στην Αμερική, την Ευρώπη, την Ασία και την Αφρική, ενώ ο HIV – 2 συναντάται κυρίως στη Δυτική Αφρική και σε ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες [Whittle et al., 1994; Damond et al., 2004; Fanales-Belasio et al., 2010; Rivera & Steele, 2019]. Ο HIV-1 παρουσιάζει μεγάλη ποικιλομορφία και έχει ταξινομηθεί σε τρεις ομάδες, την M (Major), την N (New) και την O (Outlier), με την M ομάδα να έχει τους περισσότερους υποτύπους (A-L) και να είναι αυτή που ευθύνεται κυρίως για την πανδημία του ιού HIV, ενώ οι ομάδες N και O εμφανίζονται κυρίως στη Δυτική και Κεντρική Αφρική [Tang & Chan, 2019]. Επιπλέον,

διάφοροι υπότυποι της ομάδας M μπορεί να δημιουργήσουν έναν υβριδικό ιό συνδυάζοντας το γενετικό υλικό, ονομαζόμενο ως CRF (Circulating Recombinant Form). Περίπου 89 CRFs είναι γνωστοί μέχρι στιγμής [Hemelaar, 2012]. Ο HIV – 2 παρουσιάζει πολύ μικρότερη ποικιλομορφία και έχουν προταθεί οι υπότυποι A έως H [Diamond et al., 2004]. Η ποικιλομορφία του HIV παίζει σημαντικό ρόλο στη διάγνωση και θεραπεία των ασθενών, ενώ φαίνεται να συσχετίζεται και με τη μολυσματικότητά του [Hu et al., 1999; Weiss et al., 2004].

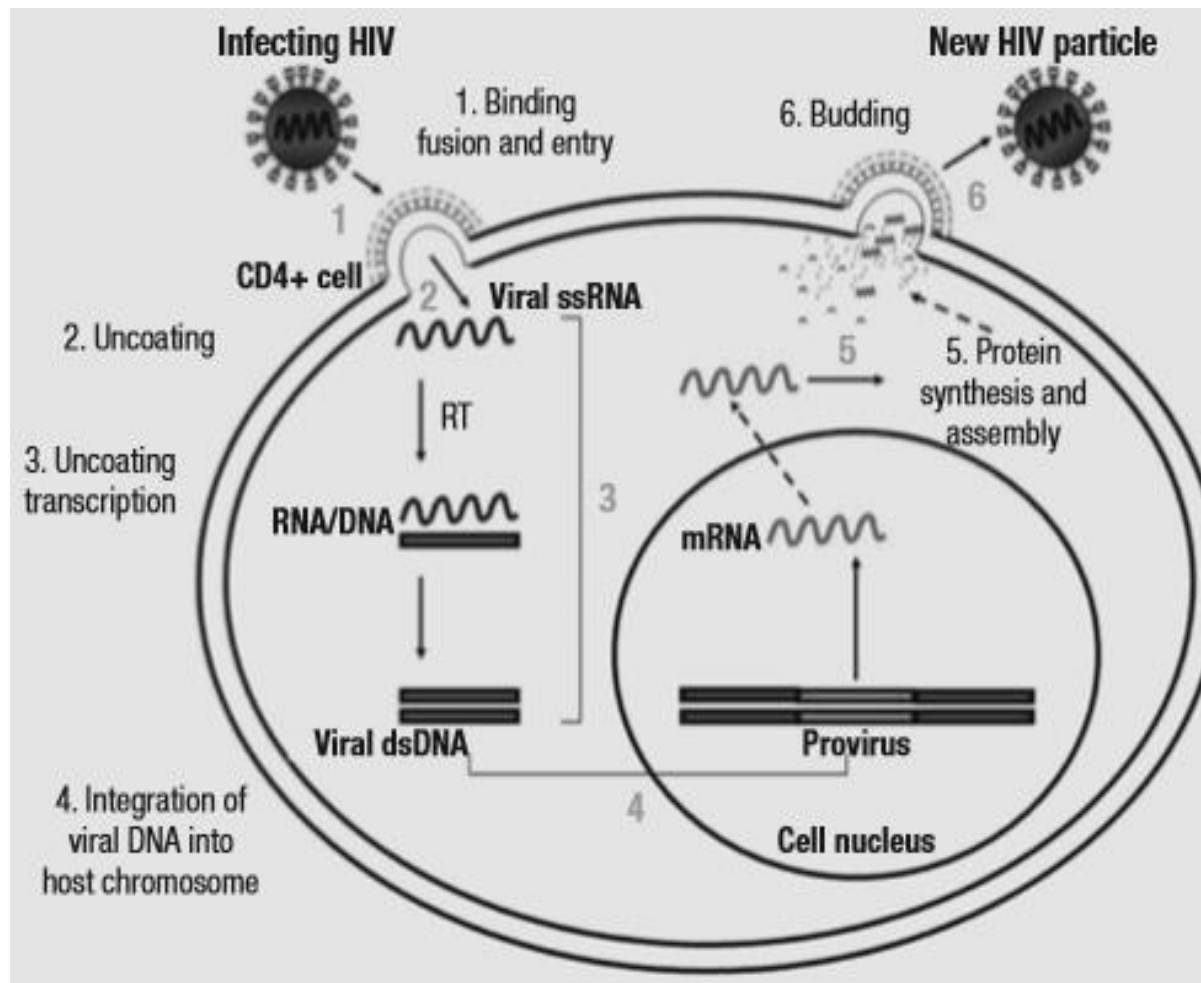


Εικόνα 3.3. Το γονιδίωμα του HIV – 1 και HIV – 2

Πηγή: Rivera, D., Steele, R., 2019. *What is the virology of HIV?* Medscape [Online] Available at: <https://www.medscape.com/answers/965086-160084/what-is-the-virology-of-hiv> [Accessed 16 January 2020]

Η μεγάλη του ικανότητα να μεταβάλλεται του δίνει τη δυνατότητα να «ξεπερνά» την ανοσία του ξενιστή καθώς και να δυσκολεύει τη δυνατότητά μας για πρόληψη και ίασή του [Sarafianos et al., 2009]. Ο κύκλος ζωής του ιού HIV διακρίνεται σε φάσεις: 1) τη δέσμευση και είσοδο του ιού στο κύτταρο ξενιστή, μέσω σύνδεσής του με ειδικούς υποδοχείς όπως το μόριο CD4 (που υπάρχει στα CD4+ T λεμφοκύτταρα του ανοσοποιητικού μας συστήματος, τα μακροφάγα/μονοκύτταρα και τα μικρογλοιακά και δενδριτικά κύτταρα) και οι συν-υποδοχείς χημειοκίνης (CXCR4 ή CCR5), 2) την αφαίρεση

του περιβλήματός του, 3) την αντίστροφη μεταγραφή του από RNA σε δίκλωνο DNA, 4) την ενσωμάτωση του στο γονιδίωμα του ξενιστή και 5) την αναπαραγωγή του, 6) την σύνθεση των πρωτεϊνών του, 7) την απελευθέρωσή του και 8) την ωρίμανσή του, όπως φαίνεται στην Εικόνα 3.4 [Chinen et al., 2002; Fanales-Belasio et al., 2010; Tang & Chan, 2019].



Εικόνα 3.4. Ο κύκλος ζωής του HIV

* RT: reverse transcriptase, dsDNA: double strand DNA.

Πηγή: Fanales-Belasio et al., 2010. *HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview*. *Ann Ist Super Sanità* [e-journal], 46(1), pp. 5-14. Available through: PubMed [Accessed 29 January 2020]

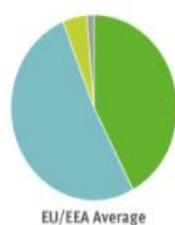
Οι κυριότεροι τρόποι μετάδοσης της HIV λοίμωξης είναι μέσω σεξουαλικής επαφής, επαφής με μολυσμένα σωματικά υγρά όπως το σπέρμα και τα προσπερματικά υγρά καθώς και τα κολπικά υγρά, το αίμα, (όπως σε τρύπημα από βελόνα μολυσμένη με τον ιό στους ΧΕΝ, σε έκθεση στους επαγγελματίες υγείας, με τα τατουάζ, στη μετάγγιση μολυσμένου αίματος και στις μεταμοσχεύσεις) και μέσω κάθετης μετάδοσης (περιγεννητικά από τη μητέρα στο παιδί κατά την εγκυμοσύνη είτε κατά τον τοκετό είτε κατά τον θηλασμό με το μητρικό γάλα) [Damond et al., 2004; ΕΟΔΥ, 2014].

Υπάρχουν ποικίλοι παράγοντες που επηρεάζουν τη μετάδοση του HIV, όπως η παρουσία υψηλού ιϊκού φορτίου στον ασθενή που το μεταδίδει (όταν το ιϊκό φορτίο του HIV – 1 είναι <1.500 copies/mL τότε ο κίνδυνος είναι μικρός), ορισμένες σεξουαλικές συμπεριφορές (πολλαπλοί σύντροφοι, μη χρήση προφυλακτικού, επαφή με παρουσία αίματος – ρήξη βλεννογόνου, πρωκτική επαφή), η ύπαρξη σεξουαλικά μεταδιδόμενων λοιμώξεων, ιδίως με ελκωτικές επιφάνειες, (σύφιλη, έρπης, χλαμύδια, γονόρροια, HPV [Human papilloma virus/Ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων], HCV, HBV) καθώς και ορισμένοι άλλοι γενετικοί παράγοντες (πολυμορφισμοί στα γονίδια των υποδοχέων CXCR4, CCR5 και των Human Leukocyte Antigen - HLA μορίων που ρυθμίζουν την απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος) και παράγοντες που σχετίζονται με τον ξενιστή, όπως η ηλικία (μεγαλύτερη ηλικία σχετίζεται με μικρότερο αριθμό CD4+ κυττάρων), το φύλο (διαφορές στα επίπεδα του HIV-RNA με τον αριθμό των CD4+ κυττάρων) και ψυχοκοινωνικοί παράγοντες [Quinn et al., 2000; Gray et al., 2001; Langford, Ananworanich & Cooper, 2007; Καντζανού & Χατζάκης, 2013; Cohen, 2019].

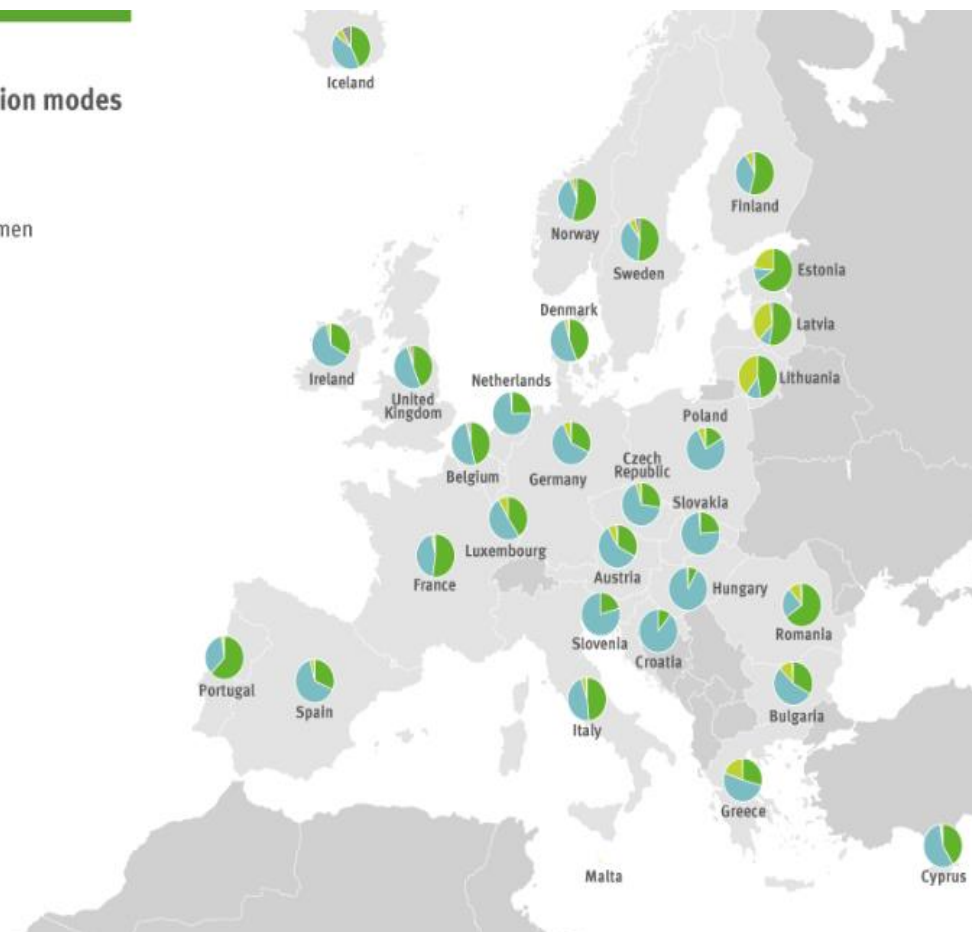
Επιπροσθέτως, υπάρχουν ειδικές ομάδες που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης όπως οι MSM, οι ΧΕΝ, οι εργαζόμενοι στη βιομηχανία του σεξ και τα transgender άτομα [UNAIDS, 2019]. Στην Εικόνα 3.5 φαίνονται οι αναφερόμενοι τρόποι μετάδοσης στην Ευρώπη στον χάρτη.

Reported HIV transmission modes in the EU/EEA

- Sex between men and women
- Sex between men
- Injecting drug use
- Other
- Not reporting



Source: ECDC-WHO/Europe, HIV/AIDS surveillance in Europe 2019 (2018 data)



Εικόνα 3.5. Χάρτης με τους αναφερόμενους τρόπους μετάδοσης της HIV λοίμωξης στην Ευρώπη

Πηγή: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2019. *Infographic: Reported HIV transmission modes in the EU/EEA* [Online]. Stockholm: ECDC Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/infographic-reported-hiv-transmission-modes-eueea> [Accessed 08 February 2020]

3.3. ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Ο HIV παρουσιάζει μία πολύ σύνθετη και δυναμική παθογένεση, η οποία βρίσκεται ακόμα υπό διερεύνηση, με την παθογονικότητά του να εξαρτάται τόσο από τον ίδιο τον ιό όσο και από την απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή [Calles, Evans & Terlonge, 2010; Lackner, Lederman & Rodriguez, 2012]. Ειδικότερα, ο ιός αρχικά ενσωματώνεται και πολλαπλασιάζεται στα κύτταρα που έχουν μολυνθεί, τα οποία τον μεταφέρουν στα κύρια κύτταρα στόχους του που είναι κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, με κύριο στόχο σύνδεσής του τα CD4 μόρια, όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα. Η λοίμωξη από τον HIV έχει ως συνέπεια τη μείωση των CD4+ T λεμφοκυττάρων του αίματος (σε αντιστρόφως ανάλογη σχέση με τον πολλαπλασιασμό του ιού) και την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, ενώ φαίνεται να επηρεάζει/μολύνει κύτταρα και εκτός του λεμφικού συστήματος, όπως τα δενδριτικά κύτταρα, μικρογλοιακά κύτταρα, μακροφάγα/μονοκύτταρα, κύτταρα του νευρικού, γαστρεντερικού, γεννητικού, ουροποιητικού και καρδιαγγειακού συστήματος [Cachay, 2019].

Η λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας διακρίνεται σε στάδια ανάλογα με τον αριθμό των CD4+ κυττάρων και την κλινική εικόνα του ασθενή. Ειδικότερα, αρχικά έγινε ταξινόμηση της HIV λοίμωξης από το Αμερικανικό Κέντρο Ελέγχου Λοιμώξεων (CDC: Center for Disease Control and Prevention), με τελευταία αναθεώρηση το 1993, σε τρεις κλινικές κατηγορίες με υποκατηγορίες από τη στιγμή της μόλυνσης μέχρι την εκδήλωση του Συνδρόμου της Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας (AIDS), όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.1. Από το 1993, ως AIDS καταγράφονται οι ασθενείς με λιγότερα από 200/μL CD4+ T λεμφοκύτταρα ή με ποσοστό μικρότερο του 14% του συνόλου των λεμφοκυττάρων, είτε αν παρουσιάζουν ορισμένες σοβαρές ευκαιριακές λοιμώξεις (φυματίωση, πνευμονία κ.α.) ή καρκίνους (σάρκωμα Kaposi, non-Hodgkin λέμφωμα κ.α.) [Cachay, 2019; HIVAIDS.gr, 2020].

Στη συνέχεια ο ΠΟΥ ταξινόμησε την λοίμωξη από τον HIV σε τέσσερα κλινικά στάδια με τελευταία αναθεώρηση το 2007, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.2 [WHO, 2007; ΚΕΕΛΠΝΟ, 2011]. Σήμερα, η HIV λοίμωξη διακρίνεται σε τρία στάδια: στο πρώτο

στάδιο είναι η οξεία HIV λοίμωξη, στο δεύτερο στάδιο είναι η χρόνια HIV λοίμωξη (ή λανθάνουσα λοίμωξη ή ασυμπτωματική κατάσταση) και στο τρίτο στάδιο είναι το AIDS [AIDSinfo, 2019a; CDC, 2020].

Πίνακας 3.1. Ταξινόμηση της HIV λοίμωξης κατά CDC (1993)

Κατηγορίες με βάση τον αριθμό των CD4 [†]	Κλινικές Κατηγορίες*		
	A	B	C
	Ασυμπτωματική HIV λοίμωξη HIV πρωτολοίμωξη Γενικευμένη επιμένουσα λεμφαδενοπάθεια (PGL)	Συμπτωματική HIV λοίμωξη [#] , που δεν εμπίπτει όμως στις κατηγορίες A ή C	Νόσοι ή σύνδρομα που προσδιορίζουν το AIDS [‡]
	(1) ≥ 500 κύτταρα/μL	(2) 200 - 499 κύτταρα/μL	(3) < 200 κύτταρα/μL
	A1	B1	C1
	A2	B2	C2
	A3	B3	C3

* με βάση προηγούμενες / τρέχουσες διαγνώσεις καταστάσεων που σχετίζονται με την HIV λοίμωξη

[†] με βάση τη χαμηλότερη διαπιστωθείσα τιμή CD4 κυττάρων, [#] οι καταστάσεις που εμπίπτουν στην κατηγορία B, [‡] οι νόσοι και τα σύνδρομα που προσδιορίζουν το AIDS, Οι ασθενείς που εμπίπτουν στις κατηγορίες A3, B3 και C1 - C3 θεωρείται ότι έχουν AIDS κατά τον Αμερικανικό ορισμό

Πηγή: Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.), 2011. Κατευθυντήριες οδηγίες χορήγησης αντιρετροϊκής αγωγής σε ενήλικες και εφήβους [Online]. Αθήνα: ΚΕΕΛΠΝΟ. Διαθέσιμο στο: http://www.eof.gr/c/document_library/get_file?p_l_id=14016&folderId=83728&name=DLFE-1306.pdf [Πρόσβαση στις 06 Φεβρουαρίου 2020]

Πίνακας 3.2. Ταξινόμηση της HIV λοίμωξης κατά ΠΟΥ (2007)

Adults and adolescents ^a	Children
Clinical stage 1	
Asymptomatic	Asymptomatic
Persistent generalized lymphadenopathy	Persistent generalized lymphadenopathy
Clinical stage 2	
Moderate unexplained weight loss (<10% of presumed or measured body weight)	Unexplained persistent hepatosplenomegaly
Recurrent respiratory tract infections (sinusitis, tonsillitis, otitis media, pharyngitis)	Recurrent or chronic upper respiratory tract infections (otitis media, otorrhoea, sinusitis, tonsillitis)
Herpes zoster	Herpes zoster
Angular cheilitis	Lineal gingival erythema
Recurrent oral ulceration	Recurrent oral ulceration
Papular pruritic eruption	Papular pruritic eruption
Fungal nail infections	Fungal nail infections
Seborrhoeic dermatitis	Extensive wart virus infection
	Extensive molluscum contagiosum
	Unexplained persistent parotid enlargement
Clinical stage 3	
Unexplained severe weight loss (>10% of presumed or measured body weight)	Unexplained moderate malnutrition ^b not adequately responding to standard therapy
Unexplained chronic diarrhoea for longer than 1 month	Unexplained persistent diarrhoea (14 days or more)
Unexplained persistent fever (intermittent or constant for longer than 1 month)	Unexplained persistent fever (above 37.5°C, intermittent or constant, for longer than one 1 month)
Persistent oral candidiasis	Persistent oral candidiasis (after first 6 weeks of life)
Oral hairy leukoplakia	Oral hairy leukoplakia
Pulmonary tuberculosis	Lymph node tuberculosis
Severe bacterial infections (such as pneumonia, empyema, pyomyositis, bone or joint infection, meningitis, bacteraemia)	Pulmonary tuberculosis
Acute necrotizing ulcerative stomatitis, gingivitis or periodontitis	Severe recurrent bacterial pneumonia
Unexplained anaemia (<8 g/dl), neutropaenia (<0.5 x 10 ⁹ /l) and/or chronic thrombocytopaenia (<50 x 10 ⁹ /l)	Acute necrotizing ulcerative gingivitis or periodontitis
	Unexplained anaemia (<8 g/dl), neutropaenia (<0.5 x 10 ⁹ /l) or chronic thrombocytopaenia (<50 x 10 ⁹ /l)

Πίνακας 3.2. Ταξινόμηση της HIV λοίμωξης κατά ΠΟΥ (2007) (συνέχεια)

Adults and adolescents ^a	Children
Clinical stage 3	Symptomatic lymphoid interstitial pneumonitis Chronic HIV-associated lung disease, including bronchiectasis
Clinical stage 4^c	
HIV wasting syndrome	Unexplained severe wasting, stunting or severe malnutrition ^d not responding to standard therapy
<i>Pneumocystis (jirovecii) pneumonia</i>	<i>Pneumocystis (jirovecii) pneumonia</i>
Recurrent severe bacterial pneumonia	Recurrent severe bacterial infections (such as empyema, pyomyositis, bone or joint infection, meningitis, but excluding pneumonia)
Chronic herpes simplex infection (orolabial, genital or anorectal of more than 1 month's duration or visceral at any site)	Chronic herpes simplex infection (orolabial or cutaneous of more than 1 month's duration or visceral at any site)
Oesophageal candidiasis (or candidiasis of trachea, bronchi or lungs)	Oesophageal candidiasis (or candidiasis of trachea, bronchi or lungs)
Extrapulmonary tuberculosis	Extrapulmonary tuberculosis
Kaposi sarcoma	Kaposi sarcoma
Cytomegalovirus infection (retinitis or infection of other organs)	Cytomegalovirus infection (retinitis or infection of other organs with onset at age more than 1 month)
Central nervous system toxoplasmosis	Central nervous system toxoplasmosis (after the neonatal period)
HIV encephalopathy	HIV encephalopathy
Extrapulmonary cryptococcosis, including meningitis	Extrapulmonary cryptococcosis, including meningitis
Disseminated nontuberculous mycobacterial infection	Disseminated nontuberculous mycobacterial infection
Progressive multifocal leukoencephalopathy	Progressive multifocal leukoencephalopathy
Chronic cryptosporidiosis	Chronic cryptosporidiosis (with diarrhoea)
Chronic isosporiasis	Chronic isosporiasis
Disseminated mycosis (extrapulmonary histoplasmosis, coccidioidomycosis)	Disseminated endemic mycosis (extrapulmonary histoplasmosis, coccidioidomycosis, penicilliosis)
Lymphoma (cerebral or B-cell non-Hodgkin)	Cerebral or B-cell non-Hodgkin lymphoma
Symptomatic HIV-associated nephropathy or cardiomyopathy	HIV-associated nephropathy or cardiomyopathy
Recurrent septicaemia (including nontyphoidal <i>Salmonella</i>)	
Invasive cervical carcinoma	
Atypical disseminated leishmaniasis	

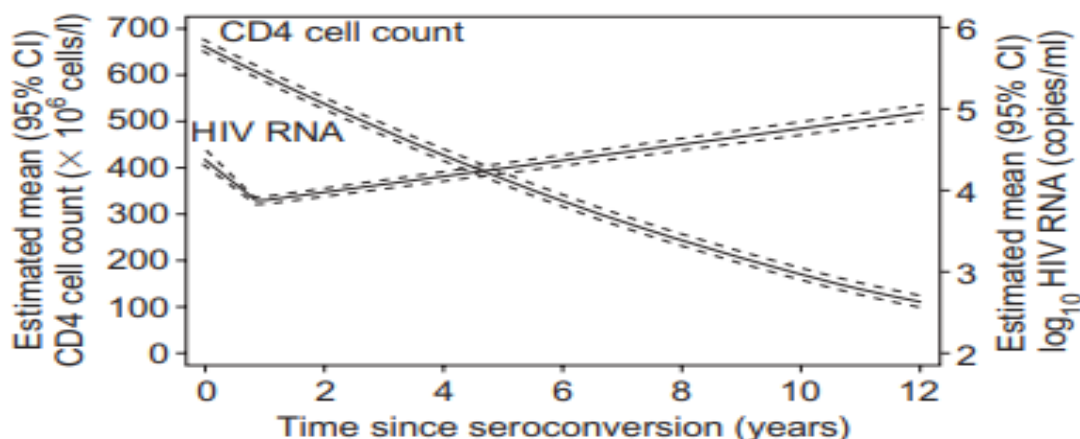
a. In the development of this table, adolescents were defined as 15 years or older. For those aged less than 15 years, the clinical staging for children should be used. **b.** For children younger than 5 years, moderate malnutrition is defined as weight-for-height < -2z-score or mid-upper arm circumference ≥ 115 mm to < 125 mm. **c.** Some additional specific conditions can be included in regional classifications, such as penicilliosis in Asia, HIV-associated rectovaginal fistula in southern Africa and reactivation of trypanosomiasis in Latin America. **d.** For children younger than 5 years of age, severe wasting is defined as weight-for-height

Πηγή: WHO, 2007. *Clinical staging of HIV disease in adults, adolescents and children* [Online], Geneva: WHO. Available at:
https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes/WHO_CG_annex_1.pdf [Accessed 6 February 2020]

Πιο αναλυτικά, το πρώτο στάδιο, (που ονομάζεται και πρωτολοίμωξη ή οξύ ρετροϊκό σύνδρομο) εκδηλώνεται εντός 2 με 4 εβδομάδων από τη μόλυνση με τον HIV και σε ορισμένους ανθρώπους (70%) μπορεί να παρουσιαστεί συμπτωματολογία που ομοιάζει με γριπώδη συνδρομή, όπως πυρετός, κεφαλαλγία, λεμφαδενοπάθεια και εξάνθημα, η οποία διαρκεί ορισμένες εβδομάδες. Κατά την οξεία λοίμωξη, ο πολλαπλασιασμός του ιού είναι πολύ γρήγορος, καταστρέφοντας τα CD4+ κύτταρα του ανοσοποιητικού μας συστήματος (που καταπολεμούν τις λοιμώξεις) και το ιϊκό φορτίο στο αίμα του πάσχοντος είναι πολύ υψηλό κάνοντάς τον εξαιρετικά μεταδοτικό [AIDSinfo, 2019a; CDC, 2020]. Στην οξεία λοίμωξη παράγονται αντισώματα κατά του HIV (Anti-HIV) καθώς και τα κυτταροτοξικά CD8+ λεμφοκύτταρα που καταστρέφουν τα μολυσμένα κύτταρα, δυστυχώς όμως ατελώς καθιστώντας την λοίμωξη από τον HIV σε χρόνια [Pantaleo & Fauci, 1996]. Στο στάδιο αυτό τα αντισώματα για τον HIV δεν είναι άμεσα ανιχνεύσιμα και για τη διάγνωση είναι απαραίτητη η εξέτασή τους με 4^{ης} γενιάς ELISA (EIA) που ανιχνεύει την λοίμωξη γύρω στις τρεις εβδομάδες μετά την μόλυνση ή νουκλεϊνικού οξέος (NAT) που ανιχνεύει την λοίμωξη μετά τις δέκα μέρες από την επαφή. Η έναρξη αντιρετροϊκής θεραπείας σε αυτό το στάδιο είναι εξαιρετικά σημαντική [HIVAIDS.gr, 2016; AIDSinfo, 2019a; CDC, 2020].

Κατά την οξεία λοίμωξη, αρχικά, υπάρχει μια χρονική περίοδος περίπου 10 ημερών που ονομάζεται ως «φάση της έκλειψης» (eclipse phase), όπου ο ιός αντιγράφεται τοπικά στον βλεννογόνο και μετά μεταφέρεται στους λεμφαδένες, μέχρι να ξεκινήσει η συστηματική διάδοση του και η δυνατότητα το HIV - RNA να ανιχνευθεί στο πλάσμα. Ως «χρόνος μηδέν» (T0) αναφέρεται ο χρόνος όπου είναι δυνατή η ανίχνευση του ιού στο αίμα και από τον χρόνο αυτό και μετά αυξάνεται εκθετικά η παρουσία του ιού στο αίμα (με συνοδό μείωση των CD4 + κυττάρων) με περίοδο αιχμής της ιαιμίας στο πλάσμα στις 21 με 28 ημέρες μετά τη μόλυνση, όπου μπορεί να γίνονται και εμφανή συμπτώματα στον ασθενή [McMichael et al., 2010]. Επιπλέον, κατά το διάστημα αυτό σχηματίζονται και οι ονομαζόμενες δεξαμενές του ιού που βρίσκεται σε λανθάνουσα κατάσταση ή κατάσταση ηρεμίας (latent HIV reservoir), όπου μολυσμένα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος δεν παράγουν τον ιό αλλά τον διατηρούν κρυμμένο μέσα σε αυτά για πολλά χρόνια και την «κατάλληλη» στιγμή ενεργοποιούνται [AIDSinfo, 2019b]. Την περίοδο της αιχμής του ιού στο αίμα ακολουθεί μία περίοδος (12 με 20 εβδομάδων)

βαθμιαίας πτώσης της παρουσίας του στο αίμα και σε αντίθεση με ότι πίστευαν παλαιότερα για σταθεροποίησή του (set point), το ιϊκό φορτίο αυξάνει αλλά πολύ αργά σε σχέση με τις αλλαγές τον πρώτο χρόνο (Εικόνα 3.6) [Ho et al., 1995; Schacker et al., 1998; Touloumi et al., 2004; Pantazis et al., 2005; Rodriguez et al., 2006]. Τα αντισώματα που δημιουργεί ο ξενιστής για την εξουδετέρωση του ιού αναπτύσσονται μετά από περίπου 12 εβδομάδες από την επαφή με τον ιό. Μόνο σε ένα ποσοστό περίπου 20% των ασθενών παράγονται αντισώματα σε ικανοποιητικό βαθμό εξουδετέρωσης και συνήθως επιτυγχάνεται χρόνια μετά την έκθεση [Wei et al., 2003; Richman et al., 2003; Gray et al., 2007; Gray et al., 2009; Stamatatos et al., 2009]. Το διάστημα από τη στιγμή της επαφής του ατόμου με τον ιό του HIV μέχρι την στιγμή της αιχμής του ιού στο αίμα είναι κατάλληλο και εξαιρετικά σημαντικό για την πραγματοποίηση ιατρικής επέμβασης με ένα πιθανό εμβόλιο κατά του HIV και ονομάζεται ως «παράθυρο ευκαιρίας» [McMichael et al., 2010].



Εικόνα 3.6. Η πορεία του εκτιμώμενου μέσου αριθμού των CD4 κυττάρων ($\times 10^6/l$) και του HIV RNA ($\log_{10}$ copies/ml) με την πάροδο του χρόνου μετά την ορομετατροπή (SC: seroconversion).

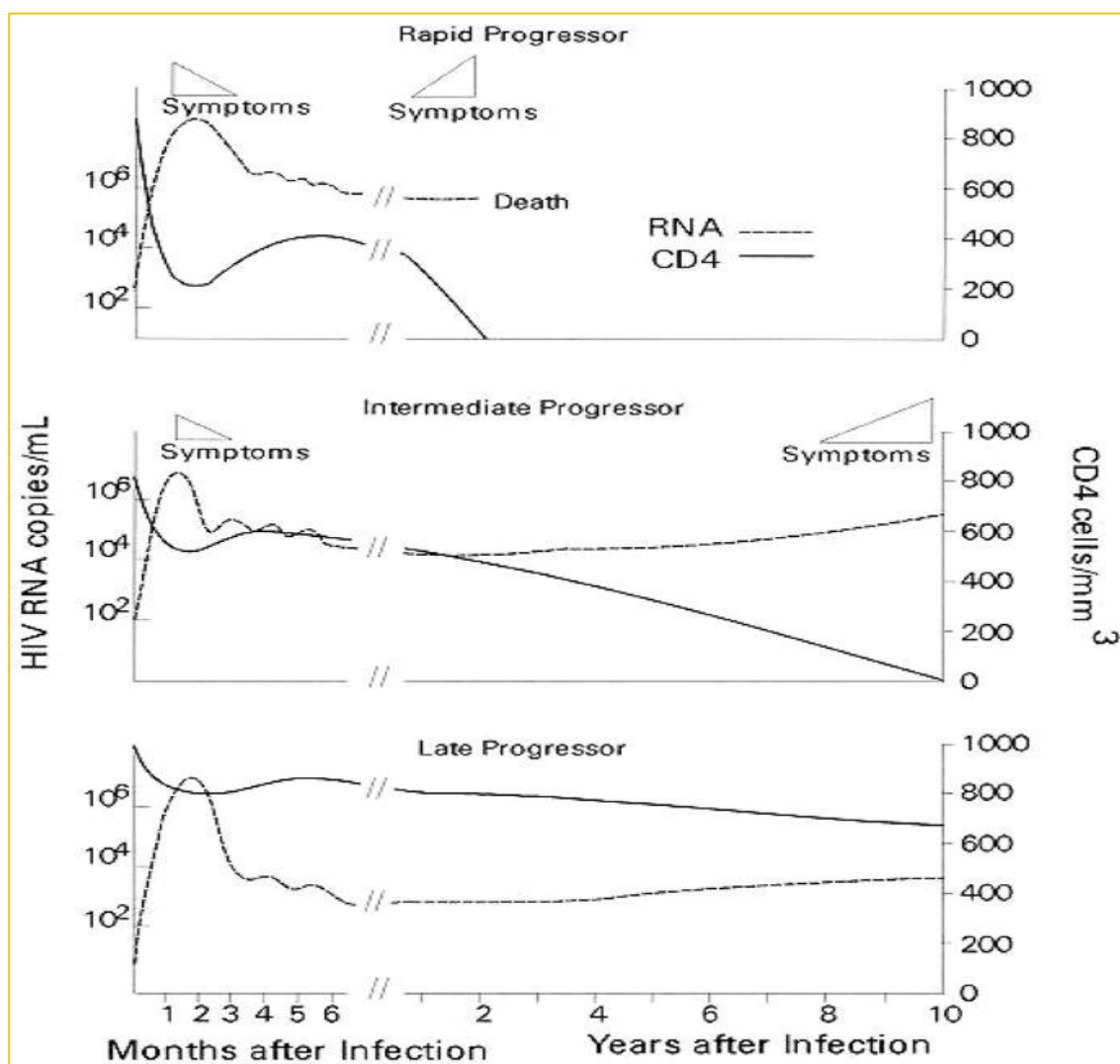
Πηγή: Touloumi et al., 2004. *Differences in HIV RNA levels before the initiation of antiretroviral therapy among 1864 individuals with known HIV-1 seroconversion dates.* AIDS [e-journal] 18(12), pp.1697-705. Available through: PubMed [Accessed 02 November 2020]

Στο δεύτερο στάδιο, οι ασθενείς είναι συνήθως ασυμπτωματικοί, με τον ιό να συνεχίζει να πολλαπλασιάζεται αλλά σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Αν στο στάδιο αυτό οι ασθενείς δεν λάβουν ART, τότε η λοίμωξη θα προχωρήσει στο επόμενο στάδιο, στο AIDS, μέσα σε 10 ή περισσότερα χρόνια, μπορεί όμως σε ορισμένους ασθενείς να προχωρήσει πιο γρήγορα. Με τη λήψη αντιρετροϊκής θεραπείας οι ασθενείς μπορούν να επιμηκύνουν αυτό το στάδιο για αρκετές δεκαετίες. Επιπλέον, κατά το στάδιο της χρόνιας λοίμωξης οι ασθενείς εξακολουθούν να μεταδίδουν τον ιό, όμως όσοι λαμβάνουν την ART σωστά και καταφέρνουν να διατηρήσουν μη ανιχνεύσιμο ιϊκό φορτίο ουσιαστικά εκμηδενίζουν και τον κίνδυνο μετάδοσης του HIV [AIDSinfo, 2019a; CDC, 2020].

Η πρόοδος της HIV λοίμωξης μπορεί να διαιρεθεί σε τρία στάδια ανάλογα με τον βαθμό της ανοσολογικής ανεπάρκειας: στο πρώιμο στάδιο, όπου ο αριθμός των CD4 + T κυττάρων είναι μεγαλύτερος από 500 / μL , στο ενδιάμεσο στάδιο όπου ο αριθμός των CD4 + T-κυττάρων κυμαίνεται μεταξύ 200 – 500 / μL και στο προχωρημένο στάδιο όπου ο αριθμός των CD4 + T-λεμφοκυττάρων < 200 / μL . Τα επίπεδα του HIV RNA και του αριθμού των CD4+ κυττάρων συσχετίζονται άμεσα με την εμφάνιση κλινικής συμπτωματολογίας στον ασθενή με λοίμωξη από τον HIV. Η ταχύτητα εξέλιξης της νόσου, χωρίς τη λήψη θεραπείας, στο τελικό στάδιο ποικίλλει από *ταχεία*, που συμβαίνει μέσα σε λίγα χρόνια από την έκθεση (10 – 15%), *ενδιάμεση*, που συμβαίνει μέσα σε 6 – 10 χρόνια (70 – 80%), και *αργή*, που συμβαίνει μετά από 10 χρόνια (5%) [Langford, Ananworanich & Cooper, 2007; Carpenter & Bartlett, 2020]. Στην Εικόνα 3.7 παρουσιάζεται η φυσική ιστορία των επιπέδων του HIV RNA και του αριθμού των CD4+ κυττάρων κατά τα στάδια προόδου της HIV λοίμωξης.

Κατά την χρόνια λοίμωξη τα αντισώματα του ιού έχουν αναπτυχθεί πλήρως και ο ρυθμός εξέλιξης της νόσου συσχετίζεται άμεσα με το ρυθμό μείωσης του αριθμού των CD4+ κυττάρων και τα επίπεδα του HIV RNA που είναι αντιστρόφως ανάλογα μεταξύ τους [Langford, Ananworanich & Cooper, 2007; Carpenter & Bartlett, 2020]. Στην τελική φάση του δεύτερου σταδίου, ο αριθμός των CD4+ κυττάρων μειώνεται σημαντικά και το ιϊκό φορτίο ανεβαίνει δραστικά, προκαλώντας συμπτώματα στον ασθενή και οδηγώντας τον στο τελικό στάδιο της HIV λοίμωξης, το AIDS [AIDSinfo, 2019a; CDC, 2020]. Τα συμπτώματα που μπορεί να εμφανίσει ένας ασθενής στο δεύτερο στάδιο είναι η

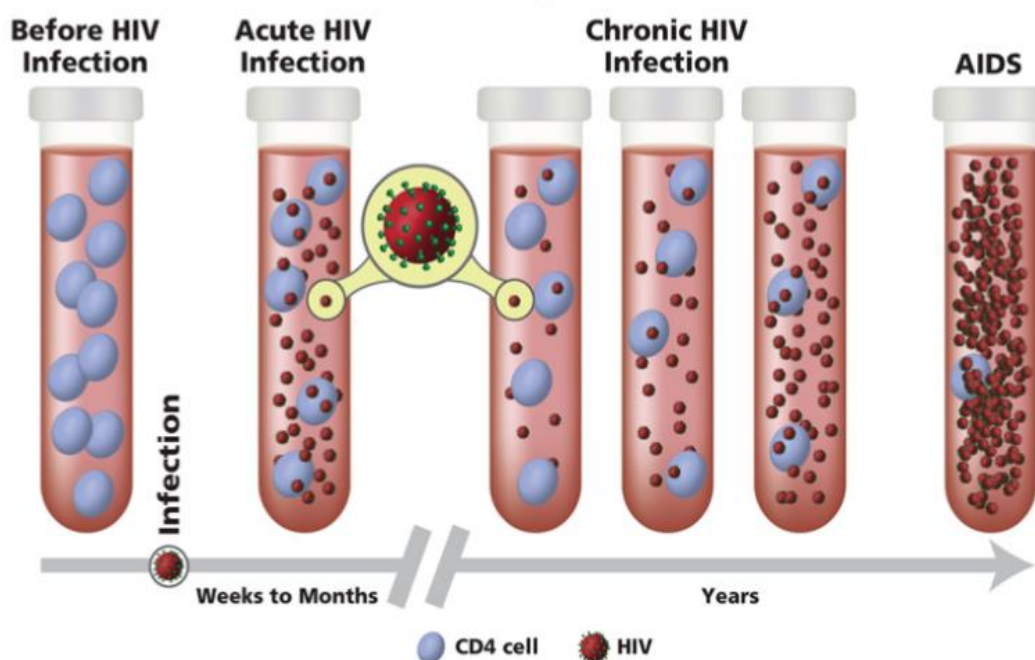
εμμένουσα λεμφαδενοπάθεια, στοματικές αλλοιώσεις (λευκοπλακία, καντιντίαση), αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, θρομβοπενία), νευρολογικές διαταραχές (σύνδρομο Guillain-Barré, άσηπτη μηνιγγίτιδα) και δερματολογικές διαταραχές (έρπης ζωστήρας) [Carpenter & Bartlett, 2020].



Εικόνα 3.7. Η φυσική ιστορία των επιπέδων του HIV RNA και του αριθμού των CD4+ κυττάρων κατά τα στάδια προόδου της HIV λοίμωξης

Πηγή: Langford, S.E., Ananworanich, J. & Cooper, D.A., 2007. *Predictors of disease progression in HIV infection: a review. AIDS Res Ther* [e-journal] 4(11), Available through: PubMed [Accessed 13 February 2020]

Στο τρίτο στάδιο, το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς έχει εξασθενήσει τόσο πολύ που αδυνατεί να καταπολεμήσει λοιμώξεις που σε υγιή άτομα καταπολεμούνται εύκολα και ονομάζονται ευκαιριακές λοιμώξεις, ενώ μπορεί να εμφανίσει κάποιους πιο σπάνιους καρκίνους (π.χ. σάρκωμα Καρosi) και νευρολογικές διαταραχές. Από τα πιο συνήθη συμπτώματα σε αυτό το στάδιο είναι ο πυρετός, οι εφιδρώσεις, η λεμφαδενοπάθεια, η αδυναμία και η απώλεια βάρους. Η διάγνωση του Συνδρόμου Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας περιλαμβάνει την ύπαρξη ειδικών κλινικών εκδηλώσεων (ευκαιριακές λοιμώξεις, καρκίνοι) και/ή την ύπαρξη συγκεκριμένων εργαστηριακών αποτελεσμάτων (αριθμός CD4+ < 200 κύτταρα / μ L). Στο στάδιο αυτό οι ασθενείς μπορεί να έχουν υψηλό ιϊκό φορτίο και είναι ικανοί να μεταδώσουν πολύ εύκολα τον ιό HIV. Η επιβίωση των ασθενών σε αυτό το στάδιο αν δεν λάβουν θεραπεία είναι συνήθως περίπου τρία χρόνια [WHO, 2007; AIDSinfo, 2019a; CDC, 2020]. Στην Εικόνα 3.8 παρουσιάζεται η πρόοδος της HIV λοίμωξης σχηματικά.



Εικόνα 3.8. Η πρόοδος της HIV λοίμωξης

Πηγή: AIDS info, 2019. *The Stages of HIV Infection* [Online], Available at: <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/46/the-stages-of-hiv-infection> [Accessed 29 January 2020]

3.4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της HIV λοίμωξης τίθεται εργαστηριακά με την ανίχνευση ειδικών δεικτών στο αίμα ή στη σίελο του ασθενούς ή ακόμη και στα ούρα. Ειδικότερα, ανιχνεύονται το ιϊκό RNA, το αντιγόνο p24 του ιού και τα αντισώματα έναντι των αντιγόνων του ιού. Υπάρχουν τρία είδη εργαστηριακών εξετάσεων: 1) η δοκιμασία νουκλεοτιδικού οξέος που ανιχνεύει στο αίμα το ιϊκό φορτίο (HIV RNA), 2) οι δοκιμασίες αντιγόνου/αντισωμάτων ή συνδυασμού, που ανιχνεύουν στο αίμα τόσο τα IgG και IgM αντισώματα (Anti – HIV) όσο και το αντιγόνο HIV p24 και μπορούν να ανιχνεύσουν και τους δύο τύπους του ιού HIV – 1/2, με πιο πρόσφατη δοκιμασία την ανοσοενζυμική δοκιμασία με ELISA 4^{ης} γενιάς και 3) τις δοκιμασίες αντισωμάτων. Η δοκιμασία NAT ανιχνεύει τον ιό πιο έγκαιρα από τις υπόλοιπες δοκιμασίες (10 – 33 μέρες από την έκθεση), ωστόσο λόγω του υψηλού της κόστους δεν επιλέγεται ως εξέταση διαλογής (screening) εκτός αν η έκθεση του ατόμου παρουσιάζει υψηλό κίνδυνο ή αν συνυπάρχουν συνοδά ύποπτα συμπτώματα μόλυνσης. Η δοκιμασία αντιγόνου/αντισωμάτων εκτός από τη λήψη φλεβικού αίματος που ανιχνεύει τον ιό 18 με 45 μέρες μετά από την έκθεση και γίνεται κυρίως από τα μικροβιολογικά εργαστήρια, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για τη λήψη τριχοειδικού αίματος από το δάκτυλο, ως εξέταση σύντομης διαλογής (< 30 λεπτά βγαίνει το αποτέλεσμα, κυρίως στην Αμερική), που ανιχνεύει τον ιό 18 με 90 μέρες μετά από την έκθεση. Η δοκιμασία των αντισωμάτων είναι η κύρια εξέταση γρήγορης διαλογής (20 – 30 λεπτά) των ασθενών και γίνεται είτε με τη λήψη φλεβικού αίματος είτε τριχοειδικού αίματος είτε με τη λήψη στοματικών υγρών (αυτοέλεγχος) και η ανίχνευση του ιού ποικίλλει από 23 με 90 μέρες, με την εξέταση του φλεβικού αίματος να τον ανιχνεύει γρηγορότερα από τις άλλες δύο λήψεις υγρών. Το χρονικό διάστημα από τη στιγμή της έκθεσης του ατόμου στον ιό μέχρι τη στιγμή της διάγνωσης του από μία δοκιμασία με βεβαιότητα ονομάζεται «περίοδος παραθύρου» [ΚΕΕΛΠΝΟ, 2014; CDC, 2019b].

Η κυριότερη εξέταση διάγνωσης του HIV από τα μικροβιολογικά εργαστήρια είναι οι ανοσοαντιδράσεις EIA 4ης γενιάς, που έχουν περίοδο παραθύρου μικρότερο (≈3 εβδομάδες) από της 3ης γενιάς (≈4 εβδομάδες) και προγενέστερων γενιών, καθώς ανίχνευαν μόνο τα αντισώματα [Poljak, Smit & Ross, 2009; Torian et al., 2011]. Οι

ανοσοενζυμικές δοκιμασίες μπορεί να παρουσιάσουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, όπως σε περίπτωση θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά ή σε προχωρημένο στάδιο της HIV λοίμωξης, καθώς και ψευδώς θετικά αποτελέσματα, όπως στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, στα αυτοάνοσα νοσήματα, στην αλκοολική ηπατίτιδα, σε αιματολογικές κακοήθειες, στην υπερ-γ-σφαιριναιμία, στον οξύ ρευματικό πυρετό, στις πολλαπλές κυήσεις και στις πολλαπλές μεταγγίσεις [Sharma & Marfatia, 2008]. Στην Ελλάδα υπάρχουν ειδικά κέντρα αναφοράς και ελέγχου του AIDS σε μεγάλες πόλεις της χώρας, όπως στην Αθήνα, Θεσσαλονίκη, Πάτρα, Κρήτη, Ιωάννινα, Αλεξανδρούπολη, όπου γίνονται εξετάσεις EIA για τον HIV, καθώς και στα μικροβιολογικά εργαστήρια των νοσοκομείων σε συνεργασία με τις αιμοδοσίες [ΚΕΕΛΠΝΟ, 2014].

Ιδανικές για εξέταση διαλογής είναι οι δοκιμασίες ταχείας ανίχνευσης του HIV (rapid tests) όπου το αποτέλεσμα εκτιμάται γρήγορα (1 – 15 λεπτά) και εύκολα οπτικά λόγω της χρήσης ανοσοχρωματογραφικών τεχνικών, ενώ παρουσιάζουν και υψηλή ευαισθησία (99,3% έως 100%) και ειδικότητα (99,7% - 99,9%) [Daskalakis, 2011; Arora, Maheshwari & Arora, 2013]. Παρουσιάζουν μεγαλύτερη περίοδο παραθύρου ($\approx$ 3 εβδομάδες – 3 μήνες ανάλογα με το τεστ) λόγω του ότι ανιχνεύουν αντισώματα κυρίως στα βιολογικά υγρά. Στην Ελλάδα, άδεια κυκλοφορίας έχουν λάβει εξετάσεις που χρησιμοποιούν ως βιολογικό δείγμα το δίδρωμα στοματικού βλεννογόνου, το ολικό αίμα μέσω τρυπήματος του δακτύλου ή του λοβού του αυτιού, καθώς και το πλάσμα και τον ορό [ΚΕΕΛΠΝΟ, 2014]. Ειδικά κέντρα γρήγορης εργαστηριακής εξέτασης και ενημέρωσης υπάρχουν σε συγκεκριμένα σημεία στην Ελλάδα και ο κάθε πολίτης μπορεί να ενημερωθεί μέσω του διαδικτύου στο mycheckpoint.gr. [CHECKPOINT, 2020].

Εάν οι δοκιμασίες ελέγχου για τον HIV είναι θετικές τότε γίνονται επιπλέον επιβεβαιωτικές εξετάσεις για την ύπαρξη θετικού αποτελέσματος και την διάκριση των δύο τύπων του HIV (HIV – 1 / HIV – 2). Ως επιβεβαιωτικές εξετάσεις χρησιμοποιούνται η εξέταση Western blot (μετά από 5 εβδομάδες από την επαφή) και η τεχνική της γραμμικής ανοσομεθόδου (line immunoassay-LIA) [WHO, 2013a]. Ακόμη, επί αμφιβόλου ή αρνητικού αποτελέσματος των επιβεβαιωτικών εξετάσεων ή σε ασθενείς με ύποπτη συμπτωματολογία, σε νεογνά οροθετικών μητέρων και στους αιμοδότες πραγματοποιούνται δοκιμασίες ανίχνευσης του HIV RNA μέσω μοριακών μεθόδων είτε

του αντιγόνου p24 μέσω ανοσοενζυμικών δοκιμασιών, με τις μοριακές μεθόδους να είναι πιο ευαίσθητες. Μετά τη διάγνωση της HIV λοίμωξης είναι απαραίτητος ο προσδιορισμός του αριθμού των CD4+ κυττάρων στο πλάσμα του ασθενούς και το ιϊκό φορτίο (HIV RNA) για την παρακολούθηση και πρόγνωση της πορείας του ασθενούς κατά τη θεραπεία του [Cachay, 2019].

Η διάγνωση της HIV λοίμωξης πρέπει να υπόκειται σε ορισμένους κανόνες όπως οι κανόνες των 5Cs που όρισε ο ΠΟΥ το 2013, όπου υπάρχει: 1) ρητή συναίνεση του ελεγχόμενου μετά από ενημέρωσή του (consent) με τον έλεγχο να είναι εθελοντικό, 2) εμπιστευτικότητα σχετικά με τον έλεγχο και τα αποτελέσματα (confidential), 3) παροχή συμβουλευτικής στα άτομα μετά τον έλεγχο (counselling), 4) διασφάλιση των κατάλληλων υπηρεσιών ελέγχου ώστε τα αποτελέσματα να είναι σωστά (correct test result) και 5) διασύνδεση των ελεγχόμενων με τις αρμόδιες και κατάλληλες υπηρεσίες παροχής πρόληψης, θεραπείας και παρακολούθησης (connections/ linkage to appropriate care) [WHO, 2013b]. Σχετικά με την συμβουλευτική μετά από τις δοκιμασίες ελέγχου υπάρχουν δύο διαφορετικές προσεγγίσεις. Η πρώτη αναφέρεται στις κατευθυντήριες οδηγίες του ΠΟΥ/UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) στην Αμερική και του ΠΟΥ στην Ευρώπη, οι οποίες συνιστούν συζήτηση του ελεγχόμενου μετά το τεστ με έναν ειδικό επαγγελματία υγείας και η δεύτερη αναφέρεται στις οδηγίες του ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) όπου συνιστάται συζήτηση με εξειδικευμένη ομάδα, χωρίς όμως να είναι καμία μέθοδος προσέγγισης αποδεδειγμένη ως καλύτερη [Bell et al., 2015]. Στον Πίνακα 3.3 παρουσιάζονται οι συστάσεις για την μετά τον έλεγχο για τον HIV συζήτηση. Στην Ελλάδα, συστάθηκαν από το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ) το 2017 οδηγίες για την παραπομπή και τη διασύνδεση των οροθετικών ατόμων με HIV [ΚΕΕΛΠΝΟ, 2017a].

Δυστυχώς, το στίγμα και οι διακρίσεις αποτελούν εμπόδια στον έλεγχο για την HIV λοίμωξη με επακόλουθο αποτέλεσμα την καθυστερημένη διάγνωση της λοίμωξης με τον HIV [WHO, 2013a]. Ως καθυστερημένη ορίζεται η διάγνωση όταν ο αριθμός των CD4+ κυττάρων κατά τη διάγνωση είναι $<350/\mu\text{L}$ ή το άτομο διαγιγνώσκεται με κλινικό AIDS. Εκτιμάται ότι το 50% των PLHIV στην Ευρώπη διαγιγνώσκεται καθυστερημένα [Mocroft et al., 2013; Lord et al., 2017].

Πίνακας 3.3. Συστάσεις για την «μετά τον έλεγχο για τον HIV» συζήτηση

	Regional guidelines			Global guidelines
	WHO Europe (2010) [12]	IUSTI (2014)	ECDC (2010) [11]	WHO Europe (2010) [12]
HIV-positive test result				
Ensure patient understands the result		Y		Y
Arrange second blood sample and repeat test		Y		
Allow patient time to ask questions				Y
Discuss next steps and clarify whether the client wants to talk further at this stage or not		Y		
Help patient cope with emotions arising from the test result		Y		Y
Schedule new consultation in the near future (e.g. next day)		Y		
Assess need for psychological support and contact with other services		Y		Y
Discuss any immediate concerns				Y
Help patient determine who in social networks may be available and acceptable to offer support		Y	Y	Y
Describe follow-up services available in health facility and community (e.g. treatment)	Y	Y	Y	Y
Make appointment for immediate referral to specialist services	Y	Y	Y	Y
Provide information about transmission prevention (e.g. safe sex, use of condoms, and not sharing needles)		Y	Y	Y
Discuss possible disclosure of result and contact tracing (including partner notification)		Y	Y	Y
Provide information on other preventative measures (e.g. nutrition and co-trimoxazole)				Y
Encourage/offer referral for testing and counselling of partners/children if needed		Y		Y
HIV-negative test result				
Explanation of window period and retest if recent exposure		Y		Y
Provide basic advice on methods of risk reduction/prevention of HIV transmission		Y		Y
Provide information about prevention services	Y			Y
Encourage safe sex/behaviour change (high risk)		Y		Y
Post-exposure prophylaxis if appropriate				Y
Referral to harm reduction/ prevention services		Y		Y
Jointly assess with patient if needs referral to more extensive post-test counselling or additional prevention support				Y

* Y: yes = recommendation is included in the guideline document.

Πηγή: Bell et al.,2015. *Delivery of HIV test results, post-test discussion and referral in health care settings: a review of guidance for European countries. HIV Med* [e-journal], 16(10), pp. 620-627. Available through: Pubmed [Accessed 13 February 2020]

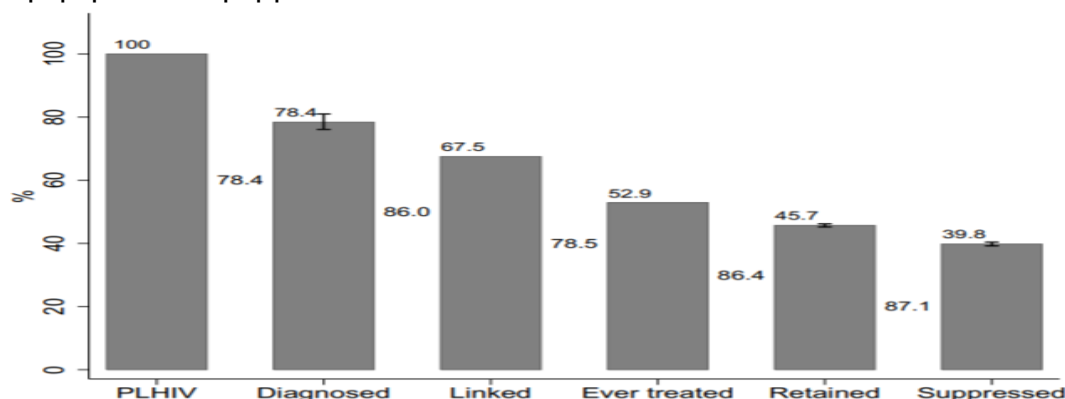
Η έγκαιρη διάγνωση είναι εξαιρετικά σημαντική καθώς σχετίζεται με μείωση της θνησιμότητας, καθώς όσο πιο σύντομα γίνει έναρξη αντιρετροϊκής θεραπείας τόσο καλύτερη η πρόγνωση και μεγαλύτερο το προσδόκιμο ζωής με λιγότερες μεταβολικές και φλεγμονώδεις διαταραχές ενώ ταυτόχρονα μειώνεται η πιθανότητα μετάδοσης του ιού λόγω ελέγχου του ιϊκού φορτίου [Lord et al., 2017]. Για παράδειγμα, υπάρχει μειωμένος κίνδυνος κακοήθειας, καρδιαγγειακής νόσου και λοίμωξης σε ασθενείς που κατά την έναρξη της θεραπείας είχαν CD4+ κύτταρα περισσότερα από 500/ μ L [Lundgren et al., 2015]. Είναι σημαντικό για την μείωση της μετάδοσης της νόσου και την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία να υπάρχουν συγκεκριμένες οδηγίες που θα εντάσσουν τόσο τον γενικό πληθυσμό όσο και τις ειδικές ομάδες ή ομάδες που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο έκθεσης στον ιό σε διαδικασία ελέγχου και ενημέρωσης για τον HIV. Οι οδηγίες αυτές εντάσσονται στο πλαίσιο της πρόληψης και θα αναλυθούν στην επόμενη ενότητα.

3.5. ΠΡΟΛΗΨΗ

Η πρόληψη της HIV λοίμωξης περιλαμβάνει τόσο την προσπάθεια αποφυγής μόλυνσης των ατόμων σε πρωτογενές επίπεδο όσο και την έγκαιρη διάγνωση και εύκολη πρόσβαση σε αυτή και τη θεραπεία σε δευτερογενές επίπεδο, καθώς και την αποτελεσματική θεραπεία των PLHIV σε τριτογενές επίπεδο. Στο πλαίσιο της πρόληψης, το 2016 το UNAIDS έθεσε ως στόχο το έτος 2030 να έχει επιτευχθεί εξάλειψη της επιδημίας με αρχικούς στόχους έως το 2020 το 90% των ατόμων που έχουν μολυνθεί να γνωρίζουν την κατάστασή τους, το 90% αυτών που διαγνώστηκαν να ξεκινήσουν αντιρετροϊκή θεραπεία και το 90% των ασθενών με θεραπεία να έχουν ιϊκό φορτίο κάτω από τα επίπεδα ανίχνευσης (90-90-90 target) [UNAIDS, 2016]. Το 2020 ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα για τους ανωτέρω στόχους για το έτος 2019, όπου παγκοσμίως το 81% [68–95%] των ανθρώπων που ζούσαν με HIV γνώριζαν την κατάστασή τους, το 82% [66–97%] εξ αυτών που γνώριζαν την κατάστασή τους είχε πρόσβαση στη θεραπεία και εξ αυτών που είχαν πρόσβαση στη θεραπεία, το 88% [71–100%] είχε καταφέρει να καταστείλει το ιϊκό φορτίο σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα [UNAIDS, 2020a; WHO 2019d].

Στην Ελλάδα, στο πλαίσιο της στρατηγικής αντιμετώπισης του HIV και της επίτευξης του στόχου 90-90-90, έγινε μία μελέτη για τον καταρράκτη φροντίδας για την HIV λοίμωξη, όπου εντάσσει στον καταρράκτη εκτός από τα τέσσερα στάδια των στόχων 90-90-90 (το ποσοστό των ατόμων που ζουν με HIV λοίμωξη, που γνωρίζουν την κατάστασή τους, που θεραπεύονται και επιτυγχάνουν ιολογική καταστολή) και άλλα δύο, το ποσοστό των διαγνωσμένων ατόμων που συνδέονται με την περίθαλψη και αυτών που άρχισαν και παρέμειναν σε θεραπεία, όπως παρουσιάζεται στην Εικόνα 3.9. Από τους PLHIV, το 78,4% φαίνεται να το γνωρίζει, το 67,5% συνδέεται με την περίθαλψη, 52,9% αρχίζει θεραπεία, το 45,7% παραμένει σε θεραπεία και το 39,8% καταφέρνει ιολογική καταστολή. Η μελέτη αυτή καταδεικνύει την ανάγκη για εντατικοποίηση των προσπαθειών και στρατηγικών ελέγχου και θεραπείας της HIV λοίμωξης στη χώρα [Vourli et al., 2018].

Ο ΠΟΥ το 2016 εξέδωσε οδηγίες για την πρόληψη της HIV λοίμωξης όπου περιελάμβανε: α) τη χρήση προφυλακτικών, β) τη χρήση προληπτικής προφυλακτικής αντιρετροϊκής αγωγής από το στόμα (PrEP: pre-exposure prophylaxis) για τα άτομα που έχουν αυξημένο κίνδυνο έκθεσης, γ) τη χορήγηση προφυλακτικής αγωγής μετά από έκθεση (PEP: post-exposure prophylaxis), δ) την εθελοντική περιτομή των ανδρών (VMMC: voluntary medical male circumcision) ειδικά σε περιοχές με αυξημένη επιδημία και ε) την πρόληψη της κάθετης μετάδοσης του ιού από τη μητέρα στο παιδί (PMTCT: prevention of mother to child transmission of HIV). Επιπλέον, δόθηκαν συστάσεις για: ασφαλή πραγματοποίηση επεμβατικών διαδικασιών που περιλαμβάνουν τη χρήση βελόνας (όπως της παροχής συρίγγων στους ΧΕΝ), έλεγχο των αιμοδοτών, διασύνδεση των ειδικών πληθυσμών (ΧΕΝ, αλκοολικοί) με ειδικές παροχές αποκατάστασής τους, εύκολη πρόσβαση και ενημέρωση του γενικού πληθυσμού στον προσυμπτωματικό έλεγχο (HTC: HIV testing and counselling) με στόχο την αλλαγή της συμπεριφοράς του πληθυσμού, εύκολη πρόσβαση στην αντιρετροϊκή θεραπεία και μετέπειτα υποστήριξη τους, πρόληψη και διαχείριση των συλλοιμώξεων και συννοσηροτήτων. Η ύπαρξη ενός νομοθετικού πλαισίου και δομών που θα προάγουν την εύκολη και ισότιμη πρόσβαση όλων στην ενημέρωση, εξέταση, θεραπεία και μετέπειτα υποστήριξη τους είναι θεμελιώδης [WHO, 2016d]. Στον Πίνακα 3.4 παρουσιάζονται οι μέθοδοι πρόληψης και η συσχέτισή τους με τους στόχους ελέγχου και μείωσης της μετάδοσης και θνησιμότητας της νόσου και στον Πίνακα 3.5 παρουσιάζονται οι στόχοι από την πραγματοποίηση συμπεριφορικών παρεμβάσεων.



Εικόνα 3.9. Ο καταρράκτης της θεραπείας για την HIV λοίμωξη στην Ελλάδα

* Τα ποσοστά ανάμεσα στις ράβδους αντιστοιχούν στο ποσοστό αναλογίας με το προηγούμενο στάδιο

Πηγή: Vourli et al, 2018. HIV cascade of care in Greece: Useful insights from additional stages. *PLoS One* [e-journal] 13(11), e0207355. Available through: PubMed [Accessed 22 February 2020]

Πίνακας 3.4. Οι μέθοδοι πρόληψης και η συσχέτισή τους με τους στόχους ελέγχου και μείωσης της HIV μετάδοσης και θνησιμότητας

Control		
	HIV Transmission	HIV Mortality
Modes of Transmission	Sexual Injection drug use	N/A—recommend goal of elimination (rather than control) for HIV mortality
Tools	PrEP Condom use VMMC HIV testing Couples counseling and testing ARV treatment and viral suppression Needle exchange programs Opioid substitution programs	
Barriers	Stigma Behavior change Silent infections Insufficient resources	
Elimination		
	HIV Transmission	HIV Mortality
Modes of Transmission	Mother-to-child Blood transfusion associated	N/A
Tools	Prenatal HIV testing ARV therapy Safe baby formula Blood supply HIV testing	HIV testing ARV therapy
Barriers	Awareness Resources Lack of availability of safe alternatives to breastfeeding in some populations	Stigma Resources Adherence Complementary services needed to support adherence and treat comorbid conditions such as substance abuse, tuberculosis, and hepatitis
Comments	Uniquely feasible opportunities to completely eliminate HIV incidence attributable to these two modes of transmission	N/A

Abbreviations: ARV, antiretroviral; N/A, nonapplicable; PrEP, pre-exposure prophylaxis; VMMC, voluntary medical male circumcision

Πηγή: Jones, Sullivan & Curran, 2019. *Progress in the HIV epidemic: Identifying goals and measuring success*. *PLoS Med* [e-journal] 16(1), e1002729. Available through: PubMed [Accessed: 08 February 2020]

Πίνακας 3.5. Οι στόχοι από την πραγματοποίηση συμπεριφορικών παρεμβάσεων

Αύξηση των γνώσεων και πληρέστερη ενημέρωση σχετικά με θέματα HIV/AIDS
Μείωση πολλαπλότητας σεξουαλικών συντρόφων
Διαθεσιμότητα και χρήση ανδρικού και γυναικείου προφυλακτικού
Καθυστέρηση ηλικίας έναρξης σεξουαλικών επαφών
Εξάλειψη στίγματος (οικογενειακού, κοινωνικού, επαγγελματικού) που συνοδεύει τα οροθετικά άτομα
Αύξηση της ζήτησης προληπτικών υπηρεσιών (π.χ. έλεγχος για HIV, διάγνωση και θεραπεία HIV σε οροθετικές γυναίκες, ενημέρωση και παρακολούθηση εκδιδομένων ατόμων)
Μείωση της χρήσης εξαρτησιογόνων ουσιών (ναρκωτικά, διεγερτικά, οινόπνευμα)
Χρήση αποστειρωμένων βελονών και συρίγγων από τους ΧΕΝ
Διευκόλυνση της πρόσβασης των ΧΕΝ στα πρόγραμμα υποκατάστασης οπιοειδών
Ενίσχυση της συμμόρφωσης σε βιοϊατρικές στρατηγικές πρόληψης και αντιρετροϊκής θεραπείας
ΧΕΝ: Χρήστης ενδοφλέβιων ναρκωτικών

Πηγή: Καντζανού & Χατζάκης, 2013. *Πρόσφατες εξελίξεις στην πρόληψη της HIV λοίμωξης. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 30(2), σελ. 141-152 [Online] Διαθέσιμο στο: <http://www.mednet.gr/archives/2013-2/pdf/141.pdf> [Πρόσβαση στις 06 Φεβρουαρίου 2020]

Η λήψη αντιρετροϊκής αγωγής ως μέτρο πρόληψης μπορεί να γίνει ως προφύλαξη πριν από την έκθεση σε άτομα που ζουν με αυξημένο κίνδυνο έκθεσης στον ιό (σεξουαλική επαφή χωρίς προφύλαξη, ΧΕΝ) και πρέπει να λαμβάνεται καθημερινά και με συνέπεια και ως προφύλαξη μετά από την έκθεση σε άτομα που ήρθαν πρόσφατα σε επαφή με τον ιό εντός 72 ωρών [CDC, 2019c; CDC, 2019d]. Η καθημερινή λήψη PrEP φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο λοίμωξης πάνω από 90% σε σεξουαλική επαφή και κατά 74% στους ΧΕΝ [CDC, 2019c]. Η λήψη PEP φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο λοίμωξης κατά 81% σε επαγγελματική έκθεση και κατά 80% σε μη επαγγελματική έκθεση [Καντζανού & Χατζάκης, 2013]. Η αντιρετροϊκή αγωγή που χρησιμοποιείται από το στόμα ως PrEP είναι η tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine (TDF-FTC) και φαίνεται ότι η αποτελεσματικότητά της εξαρτάται από τη σωστή και τακτική πρόσληψή της καθώς και από την κοινωνική συμπεριφορά, την κοινωνική αλληλεπίδραση και τις σεξουαλικές πρακτικές του χρήστη. Η χρήση της μπορεί να γίνει για πρόληψη μεταξύ ανδρών και transgender γυναικών που σχετίζονται σεξουαλικά με άνδρες, σε ετεροφυλόφιλους άνδρες και γυναίκες και σε ετεροφυλικά ζευγάρια [Grant et al., 2014]. Η αντιρετροϊκή

αγωγή που χρησιμοποιείται από το στόμα ως PEP περιλαμβάνει τη λήψη δύο ή τριών αντιρετροϊκών φαρμάκων για 28 ημέρες ανάλογα με τον τύπο της έκθεσης και υπάρχουν σχήματα τόσο για ενήλικες όσο και για παιδιά. Ειδικότερα από τον ΠΟΥ το 2014 συνίσταται σε ενήλικες η χρήση tenofovir σε συνδυασμό με lamivudine (3TC) ή με emtricitabine (FTC) και ως τρίτο φάρμακο η ενισχυμένη ritonavir με lopinavir (LPV / r) και σε παιδιά <10 ετών η χρήση zidovudine (AZT) και lamivudine (3TC) και ως τρίτο φάρμακο η LPV / r [WHO, 2014].

Η πρόληψη της κάθετης μετάδοσης του ιού από τη μητέρα στο παιδί γίνεται πρωτογενώς με τον προγεννητικό έλεγχο των ζευγαριών και τον έλεγχο των εγκύων γυναικών, δευτερογενώς με τη λήψη αντιρετροϊκής αγωγής κατά την εγκυμοσύνη και τον θηλασμό σε οροθετικές γυναίκες και τριτογενώς με τη χορήγηση θεραπείας στα νεογνά. Ειδικότερα, όλες οι έγκυες γυναίκες με κλινική συμπτωματολογία ή με CD4+ κύτταρα <350/mm³ πρέπει να λαμβάνουν αντιρετροϊκή αγωγή και ο θηλασμός δεν απαγορεύεται αν η μητέρα συνεχίζει να λαμβάνει την αντιρετροϊκή της αγωγή [WHO 2010; Καντζανού & Χατζάκης, 2013].

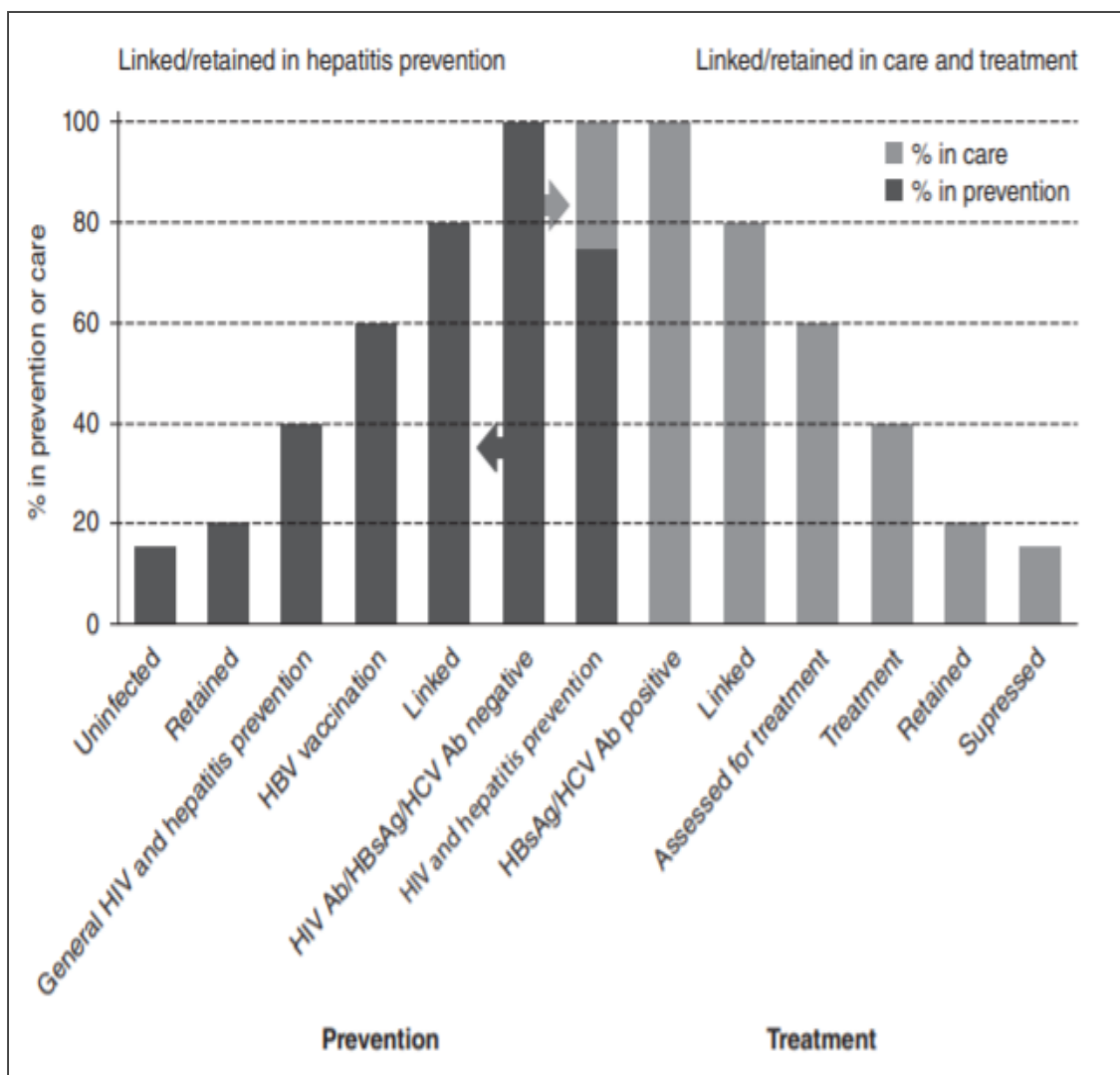
Ο προσυμπτωματικός έλεγχος τόσο του γενικού πληθυσμού όσο και των ειδικών ομάδων του πληθυσμού που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο έκθεσης (ομάδες κλειδιά: MSM, φυλακισμένοι, ΧΕΝ, εργαζόμενοι στη βιομηχανία του σεξ, transgender άτομα) και η ενημέρωσή τους και προσπάθεια αλλαγής της συμπεριφοράς τους βοηθούν τόσο στον έλεγχο της επιδημίας όσο και στην κοινωνική αποδοχή της νόσου [Walensky et al., 2011; WHO, 2019e]. Το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) συνιστά την εξέταση στο πλαίσιο ρουτίνας τουλάχιστον μία φορά στη ζωή του σε οποιοδήποτε άτομο 13 έως 64 ετών και συχνότερα στα άτομα που έχουν αυξημένο κίνδυνο έκθεσης στον HIV όπως οι ειδικές «ομάδες κλειδιά» (key populations). Η ύπαρξη κολπικής ή σεξουαλικής επαφής με ένα οροθετικό άτομο ή με ένα άτομο αγνώστου ιστορικού για τον HIV, η ύπαρξη πολλών σεξουαλικών συντρόφων, η χρήση ενδοφλεβίων ουσιών και ανταλλαγής βελονών, συρίγγων και λοιπών εξαρτημάτων (ΧΕΝ), η ύπαρξη ή θεραπεία ενός άλλου σεξουαλικά μεταδιδόμενου νοσήματος ή ηπατίτιδας ή φυματίωσης αποτελούν παράγοντες κινδύνου και θα πρέπει να εξετάζονται τα άτομα που εκτίθενται στους ανωτέρω κινδύνους τουλάχιστον μία φορά το χρόνο. Οι ενεργώς σεξουαλικά

ομοφυλόφιλοι και αμφιφυλόφιλοι άνδρες συνίσταται να εξετάζονται συχνότερα (κάθε τρεις με έξι μήνες). Ακόμη, όλες οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να συμβουλευούνται τους επαγγελματίες υγείας για την πραγματοποίηση ελέγχου τους για τον HIV [CDC, 2019b; AIDSinfo, 2019c].

Κανένας τρόπος πρόληψης δεν μπορεί από μόνος του να ελέγξει την επιδημία από τον HIV. Είναι σημαντικό όλες οι προαναφερθείσες μέθοδοι να λειτουργήσουν συνολικά για την επίτευξη της εξάπλωσης της νόσου. Η χρήση ανδρικών και γυναικείων προφυλακτικών, η χρήση PrEP, η εθελοντική περιτομή των ανδρών, η πραγματοποίηση συμπεριφορικών παρεμβάσεων όπως για τη μείωση του αριθμού των σεξουαλικών συντρόφων, τη χρήση καθαρών βελονών και συρίγγων από τους XEN, η ένταξη των XEN σε προγράμματα αποκατάστασης όπως με μεθαδόνη και η θεραπεία των PLHIV ατόμων ώστε το ιικό φορτίο να είναι μη ανιχνεύσιμο περιορίζοντας με αυτό τον τρόπο τη μετάδοση της νόσου θεωρούνται ως οι πιο αποτελεσματικές παρεμβάσεις για την προστασία από την HIV λοίμωξη [UNAIDS, 2020b]. Παρ' όλ' αυτά χωρίς την πολιτική βούληση των κυβερνήσεων και την παγκόσμια εφαρμογή κοινών μεθόδων και στρατηγικών πρόληψης η προσπάθεια εξάλειψης της λοίμωξης είναι εξαιρετικά δύσκολη.

Τα τρία λοιμώδη νοσήματα, της ηπατίτιδας B, της ηπατίτιδας C και η HIV λοίμωξη μοιράζονται μερικούς κοινούς τρόπους μετάδοσης (επαφή με το αίμα, κάθετη μετάδοση από τη μητέρα στο παιδί, σεξουαλική επαφή), δυσκολίες πρόσβασης στη διάγνωση και τη θεραπεία, κοινωνικές διακρίσεις και εντάσσονται σε κοινές στρατηγικές αντιμετώπισης και εξάλειψή τους. Στις διαφορές που υπάρχουν μεταξύ τους είναι: 1) ο κύριος τρόπος μετάδοσής, με τον HIV να μεταδίδεται κυρίως με τη σεξουαλική επαφή, τον HCV κυρίως παρεντερικά και τον HBV κυρίως περιγεννητικά, 2) οι περιοχές που είναι περισσότερο μολυσμένες, Υποσαχάρια Αφρική για τον HIV, Ανατολική Ευρώπη και Κεντρική Ασία για τον HCV, Υποσαχάρια Αφρική και Ανατολική Ασία για τον HBV, 3) η διάρκεια της θεραπείας, που είναι εφόρου ζωής για τον HIV και τον HBV και για 12 – 24 εβδομάδες για τον HCV, 5) η κάλυψη της θεραπείας που είναι 60 – 80% για τον HIV, <5% για τον HCV και <1% για τον HBV, 6) τον αριθμό των ατόμων που είχαν μολυνθεί από αυτούς παγκοσμίως το 2016, που ήταν 36,9 εκατομμύρια για τον HIV, 184 εκατομμύρια για τον HCV και 240 εκατομμύρια άτομα για τον HBV [Easterbrook et al., 2016]. Στην

Εικόνα 3.10 παρουσιάζονται συνολικά οι καταρράκτες πρόληψης και θεραπείας και των τριών λοιμωδών νοσημάτων, της HIV λοίμωξης, της ηπατίτιδας B και της ηπατίτιδας C. Κύριος στόχος και για τα τρία λοιμώδη νοσήματα είναι η εξέταση και διάγνωση του γενικού πληθυσμού και των ειδικών ομάδων και η άμεση διασύνδεση με υπηρεσίες περίθαλψης και υποστήριξης ώστε να επιτευχθεί στο μέλλον η εξάλειψή τους.



Εικόνα 3.10. Ο καταρράκτης πρόληψης και θεραπείας των λοιμώξεων από τον HIV, HCV και HBV

Πηγή: Easterbrook et al., 2016. *HIV and Hepatitis Testing: Global Progress, Challenges and Future Directions*. *AIDS Rev*, [e-journal], 18(1), pp. 3-14. Available through: Pubmed [Accessed 22 February 2020]

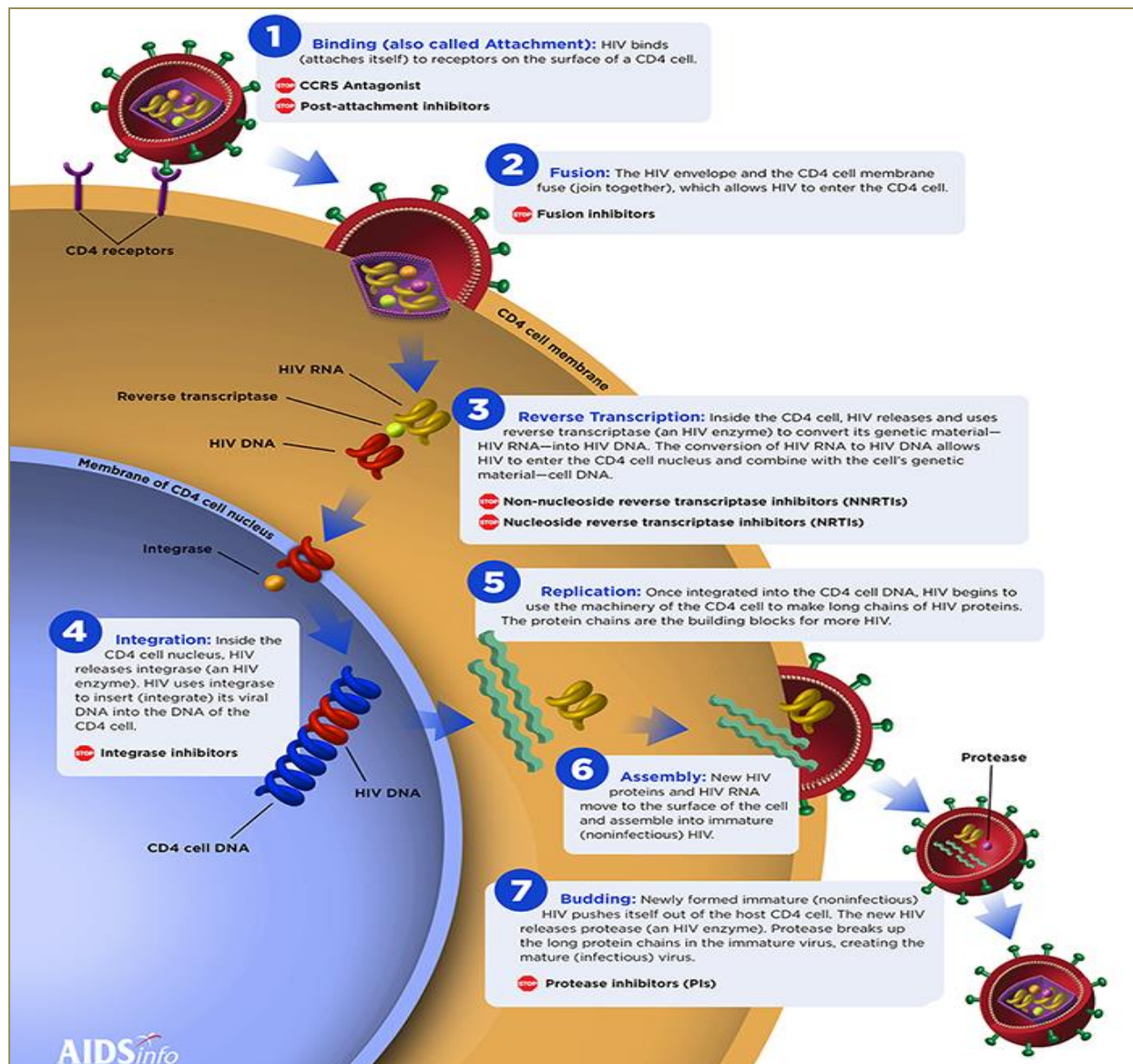
3.6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία για τον ρετροϊό HIV ονομάζεται αντιρετροϊκή θεραπεία και το πρώτο αντιρετροϊκό φάρμακο (ARV: antiretroviral drug), η zidovudine (AZT) χρησιμοποιήθηκε το 1987 [WHO, 2015b; Rathbun et al., 2019]. Το 1996 έγινε επανάσταση με τη χρήση συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας υψηλής δραστηριότητας, η οποία έδωσε τη δυνατότητα στα άτομα με HIV λοίμωξη να έχουν ένα ικανοποιητικό προσδόκιμο ζωής εφόσον δεν υπάρχουν άλλες σημαντικές συννοσηρότητες καθώς επιτυγχάνεται μακροχρόνια καταστολή του ιού [Samji et al., 2013].

Η αντιρετροϊκή θεραπεία σήμερα επιτυγχάνει, μέσω της ιϊκής καταστολής, τόσο την επιβράδυνση και διακοπή της εξέλιξης της HIV λοίμωξης όσο και την αποφυγή μετάδοσης του ιού, ιδιαίτερα όταν υπάρχει έγκαιρη έναρξη θεραπείας στα πρώτα στάδια της νόσου. Ο ΠΟΥ συστήνει την όσο το δυνατόν πιο άμεση λήψη ART από τη στιγμή της διάγνωσης ανεξάρτητα από τον αριθμό των CD4+ κυττάρων και επιπλέον συστήνει τη χρήση PrEP στα άτομα που έχουν υψηλό κίνδυνο έκθεσης στον HIV [WHO, 2015b]. Οι κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σήμερα ως αντιρετροϊκή θεραπεία εμπλέκονται η κάθε μία από αυτές σε ένα ξεχωριστό στάδιο του κύκλου ζωής του HIV, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 3.11. Ειδικότερα οι κατηγορίες των αντιρετροϊκών φαρμάκων είναι επτά: 1) οι αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης των νουκλεοσιδίων (NRTIs: Nucleoside reverse transcriptase inhibitors), 2) οι μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς αντίστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs: Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors), 3) οι αναστολείς πρωτεάσης (PIs: Protease inhibitors), 4) οι αναστολείς ιντεγκράσης (INSTIs: Integrase inhibitors), 5) οι αναστολείς σύντηξης (FIs: Fusion inhibitors), 6) οι ανταγωνιστές του υποδοχέα της χημειοκίνης (ανταγωνιστές CCR5) και 7) οι αναστολείς εισόδου (CD4-directed post-attachment inhibitors). Αρχικά το θεραπευτικό σχήμα περιλαμβάνει συνήθως τρία αντιρετροϊκά φάρμακα που προέρχονται από τουλάχιστον δύο διαφορετικές κατηγορίες [AIDSinfo, 2020].

Στις οδηγίες του ΠΟΥ το 2019 για την αντιρετροϊκή αγωγή συστήνετε η χρήση του αναστολέα της ιντεγκράσης Dolutegravir (DTG) ή εναλλακτικά του Raltegravir (RAL)

και ενός NNRTIs, το Efavirenz (EFV), τόσο ως αγωγή εκλογής πρώτης όσο και δεύτερης γραμμής με σύσταση να χρησιμοποιείται το DTG και από τις έγκυες γυναίκες όσο και σε συλλοίμωση με φυματίωση. Η χρήση ενός αναστολέα της ιντεγκράσης είναι σημαντική καθώς σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος φαίνεται να αναπτύσσεται ανοχή στους NNRTIs [WHO, 2019f]. Στους Πίνακες 3.6. και 3.7. παρουσιάζονται η αντιρετροϊκή αγωγή 1^{ης} και 2^{ης} γραμμής.



Εικόνα 3.11. Οι κατηγορίες φαρμάκων της ART και το στάδιο του κύκλου ζωής του HIV που επιδρούν

Πηγή: AIDSinfo, 2019. *The HIV Life Cycle*. [Online] Available at: <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/73/the-hiv-life-cycle> [Accessed 08 February 2020]

Πίνακας 3.6. Η συνιστώμενη από τον ΠΟΥ αντιρετροϊκή αγωγή 1^{ης} γραμμής (2019)

Population	Preferred first-line regimen	Alternative first-line regimen	Special circumstances
Adults and adolescents	TDF + 3TC (or FTC) + DTG ^a	TDF + 3TC + EFV 400 mg ^b	TDF + 3TC (or FTC) + EFV 600 mg ^b AZT + 3TC + EFV 600 mg ^b TDF + 3TC (or FTC) + PI/r ^b TDF + 3TC (or FTC) + RAL TAF ^c + 3TC (or FTC) + DTG ABC + 3TC + DTG ^a
Children	ABC + 3TC + DTG ^d	ABC + 3TC + LPV/r ABC + 3TC + RAL ^e TAF + 3TC (or FTC) + DTG ^f	ABC + 3TC + EFV (or NVP) AZT + 3TC + EFV ^g (or NVP) AZT + 3TC + LPV/r (or RAL)
Neonates	AZT + 3TC + RAL ^h	AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + LPV/r ⁱ

3TC: lamivudine; ABC: abacavir; AZT: zidovudine; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; FTC: emtricitabine; LPV/r: lopinavir/ritonavir; NVP: nevirapine; PI/r: protease inhibitor boosted with ritonavir; RAL: raltegravir; TAF: tenofovir alafenamide; TDF: tenofovir disoproxil fumarate.

^aEffective contraception should be offered to adult women and adolescent girls of childbearing age or potential. DTG can be prescribed for adult women and adolescent girls of childbearing age or potential who wish to become pregnant or who are not otherwise using or accessing consistent and effective contraception if they have been fully informed of the potential increase in the risk of neural tube defects (at conception and until the end of the first trimester). If women identify pregnancy after the first trimester, DTG should be initiated or continued for the duration of the pregnancy (Box 2).

^bEFV-based ART should not be used in settings with national estimates of pretreatment resistance to EFV of 10% or higher. DTG-based ART is preferred, and if DTG is unavailable, a boosted PI-based regimen should be used. The choice of PI/r depends on programmatic characteristics.

^cTAF may be considered for people with established osteoporosis and/or impaired kidney function.

^dFor age and weight groups with approved DTG dosing.

^eRAL should be used as an alternative regimen only if LPV/r solid formulations are not available.

^fFor age and weight groups with approved TAF dosing.

^gEFV should not be used for children younger than three years of age.

^hNeonates starting ART with an RAL-based regimen should transition to an LPV/r solid formulation as soon as possible.

ⁱLPV/r syrup or granules can be used if starting after two weeks of age.

Πηγή: World Health Organization (WHO), 2019f. *Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens*. [Online] Geneva: WHO. Available at: <https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-update-2019-policy/en/> [Accessed 14 February 2020]

Πίνακας 3.13. Η συνιστώμενη από τον ΠΟΥ αντιρετροϊκή αγωγή 2^{ης} γραμμής (2019)

Population	Failing first-line regimen	Preferred second-line regimen	Alternative second-line regimens
Adults and adolescents ^a	TDF ^b + 3TC (or FTC) + DTG ^c	AZT + 3TC + ATV/r (or LPV/r)	AZT + 3TC + DRV/r ^d
	TDF + 3TC (or FTC) + EFV (or NVP)	AZT + 3TC + DTG ^c	AZT + 3TC + ATV/r (or LPV/r or DRV/r) ^d
	AZT + 3TC + EFV (or NVP)	TDF ^b + 3TC (or FTC) + DTG ^c	TDF ^b + 3TC (or FTC) + ATV/r (or LPV/r or DRV/r) ^d
Children and infants	ABC + 3TC + DTG ^e	AZT + 3TC + LPV/r (or ATV/r ^f)	AZT + 3TC + DRV/r ^g
	ABC (or AZT) + 3TC + LPV/r	AZT (or ABC) + 3TC + DTG ^e	AZT (or ABC) + 3TC + RAL
	ABC (or AZT) + 3TC + EFV	AZT (or ABC) + 3TC + DTG ^e	AZT (or ABC) + 3TC + LPV/r (or ATV/r ^f)
	AZT + 3TC + NVP	ABC + 3TC + DTG ^e	ABC + 3TC + LPV/r (or ATV/r ^f or DRV/r ^g)

3TC: lamivudine; ABC: abacavir; ATV/r: atazanavir/ritonavir; AZT: zidovudine; DRV/r: darunavir/ritonavir; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; FTC: emtricitabine; LPV/r: lopinavir/ritonavir; NVP: nevirapine; RAL: raltegravir; TDF: tenofovir disoproxil fumarate.

^aSequencing if PIs are used in first-line ART: ATV/r (or LPV/r or DRV/r depending on programmatic considerations) + TDF + 3TC (or FTC) and then AZT + 3TC + DTG in second-line ART.

^bEffective contraception should be offered to adult women and adolescent girls of childbearing age or potential. DTG can be prescribed for adult women and adolescent girls of childbearing age or potential who wish to become pregnant or who are not otherwise using or accessing consistent and effective contraception if they have been fully informed of the potential increase in the risk of neural tube defects (at conception and until the end of the first trimester). If women identify pregnancy after the first trimester, DTG should be initiated or continued for the duration of the pregnancy (Box 2).

^cTAF (tenofovir alafenamide) can be used as an alternative NRTI in special situations for adults and adolescents.

^dRAL + LPV/r can be used as an alternative second-line ART regimen for adults and adolescents.

^eThe European Medicines Agency currently only approves DTG for children weighing at least 15 kg and more widely for children weighing more than 20 kg who can take adult 50-mg film-coated tablets. Studies are ongoing to determine dosing for younger children, with approval expected in early 2020, but the 2016 WHO recommendations for second-line ART still hold (PI-based for children for whom NNRTIs have failed and RAL for children for whom LPV/r has failed). TAF (tenofovir alafenamide) can be used as an alternative NRTI in children weighing at least 25 kg.

^fATV/r can be used as an alternative to LPV/r for children older than three months, but the limited availability of suitable formulations for children younger than six years, the lack of a fixed-dose formulation and the need for separate administration of the ritonavir booster should be considered when choosing this regimen.

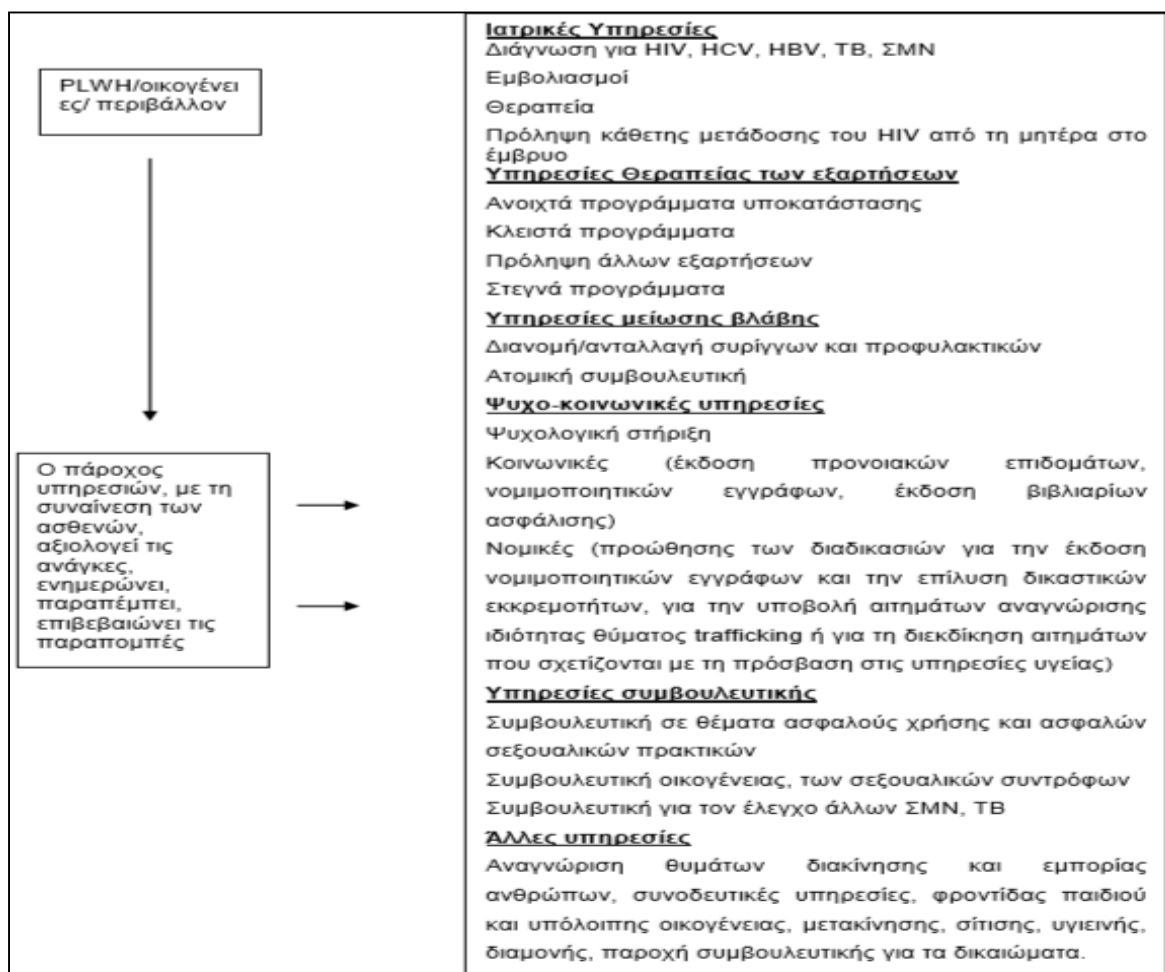
^gDRV should not be used for children younger than three years and should be combined with appropriate dosing of ritonavir.

Πηγή: World Health Organization (WHO), 2019f. *Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens*, [Online]. Geneva: WHO. Available at: <https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-update-2019-policy/en/> [Accessed 14 February 2020]

Τα αντιρετροϊκά φάρμακα προκαλούν αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες και παλαιότερα αποτελούσαν αιτία διακοπής της θεραπείας ή μη σωστής συμμόρφωσης των ασθενών, όμως με τα νεότερα σχήματα οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ λιγότερες και πλέον το ποσοστό των ασθενών που επηρεάζονται στη θεραπεία από τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων είναι <10%. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιρετροϊκών φαρμάκων περιλαμβάνονται η επίδραση στην οστική πυκνότητα, η καταστολή του μυελού των οστών, η επίδραση στην καρδιακή αγωγιμότητα, η καρδιαγγειακή νόσος, η χολολιθίαση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η αντίσταση στην ινσουλίνη, η δυσλιπιδαιμία, η επίδραση στο γαστρεντερικό σύστημα, οι ηπατολογικές επιδράσεις, η αντίδραση υπερευαισθησίας, το εξάνθημα, το σύνδρομο Stevens-Johnson / τοξική επιδερμόλυση, η γαλακτική οξέωση, η λιποδυστροφία, η μυοπάθεια / αυξημένη φωσφοκινάση της κρεατινίνης, οι επιδράσεις στο νευρικό σύστημα / ψυχιατρικές επιδράσεις, οι νεφρικές επιδράσεις / ουρολιθίαση και η αύξηση του βάρους [AIDSinfo, 2019d].

Η αρχική εκτίμηση μετά τη διάγνωση της οροθετικότητας, αφού έχει προηγηθεί η επιβεβαιωτική δοκιμασία περιλαμβάνει: 1) τον έλεγχο του ιϊκού φορτίου με το RNA πλάσματος, έλεγχο γονοτυπικής αντοχής και καθορισμό υποτύπου, έλεγχο του απόλυτου αριθμού και εκατοστιαία αναλογία των CD4 κυττάρων και του λόγου CD4/CD8 κυττάρων, καθώς και όπου διατίθεται τον έλεγχο τροπισμού του R5 υποδοχέα και τον ανοσολογικό έλεγχο για HLA-B*5701, 2) τη λήψη πλήρους ιστορικού (ατομικό, οικογενειακό, φαρμακευτική αγωγή, εμβολιαστική κάλυψη, σεξουαλικό ιστορικό, ψυχοκοινωνικό ιστορικό), 3) τον έλεγχο συλλοιμώξεων (ηπατίτιδα Β και C, φυματίωση, σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα κ.α.), 4) τον έλεγχο συνοδών μη λοιμωδών παθήσεων (καρδιαγγειακός κίνδυνος, νεφρική νόσος, ηπατική νόσος, πνευμονική νόσος, οστική νόσος, κατάθλιψη, καρκίνος) και 5) για τις γυναίκες ο έλεγχος πιθανής εγκυμοσύνης. Η επιλογή του κατάλληλου σχήματος ανάλογα με το ιστορικό και την κλινική εικόνα του ασθενούς, η συνοδός ενημέρωσή του για τους τρόπους μετάδοσης και προφύλαξης, καθώς και η συνεχής παροχή βοήθειας είναι πολύ σημαντικά για την επίτευξη μιας ολοκληρωμένης θεραπείας. Στόχος της φαρμακευτικής αγωγής είναι η καταστολή του ιού, δηλαδή η μείωση του ιϊκού φορτίου σε λιγότερα από 50 αντίγραφα/ml για 6 μήνες τουλάχιστον [ΚΕΕΛΠΝΟ, 2017b].

Στην Ελλάδα, στο πλαίσιο αντιμετώπισης της HIV λοίμωξης ως χρόνιας νόσου έχουν δημοσιοποιηθεί από το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων, (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.) οδηγίες για τη χορήγηση αντιρετροϊκής θεραπείας (2017), καθώς και οδηγίες για τη διασύνδεση και παραπομπή των ασθενών με σκοπό τόσο την πρόληψη της νόσου όσο και την παροχή υπηρεσιών υγείας και υποστήριξης (κοινωνικής και ψυχολογικής) των ασθενών και των οικογενειών τους (2018), όπως φαίνονται στην Εικόνα 3.12 [ΚΕΕΛΠΝΟ, 2017b; ΚΕΕΛΠΝΟ, 2018]. Η διασφάλιση των υπηρεσιών διασύνδεσης και παραπομπής των ευάλωτων πληθυσμών αποτελούν ακρογωνιαίο λίθο για την προσπάθεια ελέγχου και εξάλειψης της νόσου.



Εικόνα 3.12. Οι προσφερόμενες υπηρεσίες στα άτομα που ζουν με HIV και τις οικογένειές τους

Πηγή: Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.), 2018. *Οδηγίες για την παραπομπή και τη διασύνδεση ευάλωτων πληθυσμών που ζουν με τον HIV* [Online] Αθήνα: ΚΕΕΛΠΝΟ. Διαθέσιμο στο: <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2018/12/odigies-gia-parapompi-diasindesi.pdf> [Πρόσβαση στις 13 Φεβρουαρίου 2020]

Τέλος, τον Ιούλιο του 2019 εκδόθηκε το Εθνικό Στρατηγικό Σχέδιο Δράσης για τον HIV/AIDS με κύριο στόχο τον έλεγχο της επιδημίας στην Ελλάδα μέχρι το 2025. Στους επιμέρους στόχους του σχεδίου είναι: «1) η μείωση των νέων λοιμώξεων, μέσω της βελτίωσης του συστήματος επιτήρησης, της έγκαιρης διάγνωσης, των προγραμμάτων μείωσης βλάβης, των προγραμμάτων PrEP καθώς και των προγραμμάτων ενημέρωσης και ευαισθητοποίησης τόσο του γενικού πληθυσμού και όσο και των ευάλωτων ομάδων, 2) η καθολική πρόσβαση στη θεραπεία και βελτίωση της υγείας των ανθρώπων που ζουν με τον HIV, μέσω της εξασφάλισης της απρόσκοπτης συνεχούς πρόσβασης σε όλες τις εργαστηριακές εξετάσεις, της επαρκούς στελέχωσης των Μονάδων Λοιμώξεων και των σχετιζόμενων δομών και της παροχής ολιστικής ιατρικής φροντίδας σε άτομα με HIV, 3) η θωράκιση των δικαιωμάτων των ανθρώπων που ζουν με τον hiv/aids και των ομάδων που πλήττονται δυσανάλογα από τον ιό, μέσω παρεμβάσεων ενδυνάμωσης και συμπερίληψης των PLHIV, της θεσμικής κατοχύρωσης των δικαιωμάτων των PLHIV και των ομάδων που πλήττονται δυσανάλογα από το ιό και 4) ο συντονισμός και η εφαρμογή του επιχειρησιακού σχεδίου, μέσω της σύστασης Επιτροπής Παρακολούθησης και Αξιολόγησης του Εθνικού Στρατηγικού Σχεδίου Δράσης για τον HIV/AIDS, μέσω της διασφάλισης της πρόσβασης των μελών της Επιτροπής σε όλες τις στρατηγικές πληροφορίες και τη συνεδρίαση της Επιτροπής σε τακτά διαστήματα και την προετοιμασία εξαμηνιαίας Έκθεσης Προόδου» [Τουλούμη, κ.α., 2019].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Οι ιογενείς ηπατίτιδες Β και C και η HIV λοίμωξη απασχολούν τη παγκόσμια κοινότητα καθώς αποτελούν σημαντικές αιτίες θνησιμότητας και νοσηρότητας [Stanaway et al., 2016; Rosińska et al., 2017]. Τα τρία αυτά λοιμώδη νοσήματα εντάσσονται σε κοινές στρατηγικές αντιμετώπισης και εξάλειψή τους εξαιτίας του ότι μοιράζονται κοινούς τρόπους μετάδοσης (επαφή με το αίμα, κάθετη μετάδοση από τη μητέρα στο παιδί, σεξουαλική επαφή), δυσκολίες πρόσβασης στη διάγνωση και θεραπεία και κοινωνικές διακρίσεις [Easterbrook et al., 2016]. Το 2017 περίπου 240 εκατομμύρια έπασχαν παγκοσμίως από χρόνια ηπατίτιδα Β και το 2018 περισσότεροι από 71 εκατομμύρια έπασχαν από χρόνια ηπατίτιδα C και περίπου 37,9 εκατομμύρια από τον HIV [EASL, 2017; EASL, 2018; UNAIDS, 2020].

Στην προσπάθεια εξάλειψής τους η διεξαγωγή μελετών για την διερεύνηση του επιπολασμού των λοιμώξεων από τους ιούς HBV, HCV και HIV και η μελέτη των διαφόρων παραγόντων που σχετίζονται με αυτές είναι εξαιρετικά σημαντικές. Στην Ελλάδα, δυστυχώς, αν και έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες για τους ιούς της ηπατίτιδας Β και C και της HIV λοίμωξης σε ειδικές ομάδες του πληθυσμού, μέχρι προσφάτως δεν υπήρχε μία εθνικής εμβέλειας μελέτη που να αφορά στον γενικό πληθυσμό και για τις τρεις λοιμώξεις [Dalekos et al., 1995; Νικολάου κ.α., 1995; Zervou et al., 2001; Βακαλόπουλος, Χολόγκιτας & Μάνεσης, 2004; Papaevangelou et al., 2006; Zacharakis et al., 2009; Stefos et al., 2009; Raptopoulou et al., 2011; Γατσέλης, 2011; ΕΟΔΥ, 2014]. Η πιο πρόσφατη μελέτη που αφορούσε τις ηπατίτιδες Β και C στο γενικό πληθυσμό της χώρας και εκτιμούσε τον καταρράκτη θεραπείας τους, διεξήχθη το 2012 σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα περίπου 10.000 ενηλίκων που ζούσαν στην Ελλάδα και ήταν τηλεφωνική έρευνα. Η συγκεκριμένη μελέτη εκτίμησε τον επιπολασμό για την ηπατίτιδα Β στο 2.39% (1.88% - 2.91%, 95% ΔΕ) και για την ηπατίτιδα C στο 1.79% (0.97% - 2.61%) και διερεύνησε το ποσοστό των ατόμων του γενικού πληθυσμού της χώρας που εξετάζονται για την ηπατίτιδα Β και C (53,7% για τον HBV και το 20,7% για τον HCV) [Papatheodoridis et al., 2015]. Η μελέτη αυτή ήταν όμως τηλεφωνική και

επομένως υπόκειται σε όλους τους περιορισμούς ενός τέτοιου σχεδιασμού, και επιπλέον η εκτίμηση του επιπολασμού βασίστηκε μόνο στην αναφορά των ερωτώμενων.

Για πρώτη φορά, μέσω μιας πανελλαδικής έρευνας, της Hprolipsis, που διεξήχθη από τον Μάιο του 2013 έως τον Ιούνιο του 2016 και η οποία συνδυάζει ερωτηματολόγια με εξετάσεις, επιχειρείται η συλλογή έγκυρων δεδομένων για τη συχνότητα, τους παράγοντες κινδύνου, τις στάσεις και γνώσεις για τις ηπατίτιδες B και C και τον HIV στο γενικό ενήλικο πληθυσμό και σε ευάλωτους πληθυσμούς [Touloumi et al., 2020]. Η Hprolipsis είναι η πρώτη Εθνική Επιδημιολογική Μελέτη των λοιμωδών νοσημάτων ηπατίτιδα B, ηπατίτιδα C και της HIV λοίμωξης στην Ελλάδα στο πλαίσιο της οποίας έγινε η εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής, με στόχο την εκτίμηση του επιπολασμού τους και τη μελέτη των σχετιζόμενων παραγόντων με τα τρία λοιμώδη νοσήματα στο γενικό πληθυσμό. Ειδικότερα, σκοπός της παρούσας μελέτης είναι:

1) Η καταγραφή του επιπολασμού των λοιμώξεων HBV, HCV και HIV στον γενικό ενήλικο (≥ 18 ετών) πληθυσμό της Ελλάδας.

2) Η αξιολόγηση των γνώσεων και των παρανοήσεων σχετικά με τις λοιμώξεις της ηπατίτιδας B και C και του HIV και αντίστοιχα η μελέτη της επικίνδυνης συμπεριφοράς και η σχέση τους με παράγοντες κινδύνου.

3) Η εκτίμηση του ποσοστού των ατόμων που έχουν ήδη εξεταστεί για τα λοιμώδη νοσήματα της ηπατίτιδας B, C και της λοίμωξης HIV και η εκτίμηση του ποσοστού των αδιάγνωστων οροθετικών ατόμων σε συσχέτιση με δημογραφικούς, γεωγραφικούς, κοινωνικο-οικονομικούς παράγοντες και άλλους παράγοντες κινδύνου.

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Τα δεδομένα της παρούσας διδακτορικής διατριβής προήλθαν από την έρευνα Hprolipsis. Ο σχεδιασμός της έρευνας Hprolipsis έχει περιγραφεί εκτενώς στη μελέτη των Touloumi et al (2020). Η Hprolipsis αποτελείται από τρεις συγχρονικές (cross-sectional) επιδημιολογικές έρευνες που αφορούν τρεις ενήλικες πληθυσμούς (≥ 18 ετών): 1) τον γενικό πληθυσμό, 2) τους μετανάστες και 3) Έλληνες Ρομά. Η παρούσα εργασία στηρίζεται στα δεδομένα που αφορούσαν τον γενικό πληθυσμό της Ελλάδος. Για την επιλογή του δείγματος του γενικού πληθυσμού σχεδιάστηκε πολυσταδιακή στρωματοποιημένη τυχαία δειγματοληψία βάσει της απογραφής του 2011 από την Ελληνική Στατιστική Υπηρεσία (ΕΛΣΤΑΤ). Τα δεδομένα συγκεντρώθηκαν κατά τη διάρκεια επισκέψεων στο σπίτι ή σε ειδικές δομές, όπου εκπαιδευμένοι συνεντευκτές έλαβαν συνέντευξη από τους συμμετέχοντες στη μελέτη μέσω ενός τυποποιημένου ερωτηματολογίου, ενώ εκπαιδευμένοι ιατροί πραγματοποίησαν, μετά από ραντεβού, φυσικές εξετάσεις, συνέλεξαν δείγματα αίματος και έκαναν ανθρωπομετρικές μετρήσεις χρησιμοποιώντας τυποποιημένες διαδικασίες και εξοπλισμό. Όλοι οι συμμετέχοντες παρείχαν υπογεγραμμένη συναίνεση κατόπιν ενημέρωσης. Το πρωτόκολλο μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ) και την Ελληνική Αρχή Προστασίας Δεδομένων [Touloumi et al., 2020].

Μετρήσεις

Τα δείγματα αίματος που συλλέχθηκαν εξετάστηκαν για τους ακόλουθους ιολογικούς δείκτες: anti-HIV-1/2, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc και anti-HBs. Τα δείγματα αίματος διατηρήθηκαν σε ψυχρό περιβάλλον (στους 4° C) έως ότου μεταφερθούν, εντός 12 με 18 ωρών, σε τοπικά συνεργαζόμενα εργαστήρια για φυγοκέντρηση. Μετά τη φυγοκέντρηση, τα δείγματα ορού αποθηκεύτηκαν στους - 80° C μέχρι την αποστολή στο κεντρικό εργαστήριο στην Αθήνα (Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Ρετροϊών, Τμήμα Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ) για περαιτέρω επεξεργασία και ανάλυση.

Γνώσεις και παρανοήσεις

Για την εκτίμηση του επιπέδου γνώσης και παρανοήσεων, συμπεριελήφθησαν στο ερωτηματολόγιο 17 σχετικές ερωτήσεις για κάθε μία από τις μελετώμενες λοιμώξεις. Οι ερωτήσεις είχαν επιλογή σωστού λάθους. Επιπλέον, στις απαντήσεις προστέθηκαν εκτός του σωστού/ λάθος οι επιλογές "δεν ξέρω" και "δεν απαντώ" για να αποτραπούν οι συμμετέχοντες να μαντέψουν τυχαία την απάντηση, αυξάνοντας έτσι το ποσοστό των σωστών απαντήσεων. Στο Παράρτημα 1, παρουσιάζονται οι 17 ερωτήσεις για την κάθε λοίμωξη (σύνολο 51 ερωτήσεις) και οι σωστές απαντήσεις τους. Δημιουργήθηκαν τρία διαφορετικά σκορ για τις γνώσεις - παρανοήσεις: α) το συνολικό σκορ γνώσεων, β) το σκορ γνώσης των τρόπων μετάδοσης και γ) το σκορ παρανοήσεων. Ειδικότερα:

α) Συνολικό σκορ γνώσεων. Το συνολικό σκορ γνώσεων για την HBV, HCV και HIV εκτιμήθηκε μέσω 17 ερωτήσεων τύπου «σωστό/λάθος» για κάθε λοίμωξη. Οι πρώτες επτά ερωτήσεις αφορούσαν γενικές γνώσεις σχετικά με τις λοιμώξεις, ενώ οι επόμενες δέκα αφορούσαν τους πιθανούς τρόπους μετάδοσης. Πέντε στις δέκα ερωτήσεις των τρόπων μετάδοσης ήταν ψευδείς. Κάθε σωστή απάντηση λάμβανε ένα βαθμό στο σκορ, με τη συνολική βαθμολογία να κυμαίνεται από 0 έως 17. Για καλύτερη περιγραφική παρουσίαση των αποτελεσμάτων δημιουργήθηκαν τρία επίπεδα γνώσεων: το χαμηλό επίπεδο γνώσεων (0-5 βαθμοί), το μέτριο επίπεδο γνώσης (6-11 βαθμοί) και το υψηλό επίπεδο γνώσης (12-17 βαθμοί).

β) Σκορ γνώσης των τρόπων μετάδοσης. Το σκορ γνώσης των τρόπων μετάδοσης αξιολογεί το να γνωρίζουν τους τρόπους που όντως μεταδίδονται τα τρία λοιμώδη νοσήματα. Για το σκορ χρησιμοποιήθηκαν οι ερωτήσεις 8 έως 12 (Παράρτημα 1). Κάθε σωστή απάντηση λάμβανε ένα βαθμό στο σκορ, με το σκορ να κυμαίνεται από 0 έως 5. Δημιουργήθηκαν τρία επίπεδα τρόπων μετάδοσης: το χαμηλό επίπεδο (0-1 βαθμός), το μέτριο επίπεδο (2-3 βαθμοί) και το υψηλό επίπεδο (4-5 βαθμοί).

γ) Σκορ παρανοήσεων. Το σκορ παρανοήσεων αξιολογεί τις παρανοήσεις σχετικά με τους τρόπους μετάδοσης (δηλαδή τους τρόπους με τους οποίους δεν μεταδίδονται οι λοιμώξεις). Για το σκορ χρησιμοποιήθηκαν οι ερωτήσεις 13 έως 17 (Παράρτημα 1). Σε αυτό το σκορ κάθε λανθασμένη απάντηση λάμβανε ένα βαθμό με το σκορ να

κυμαίνεται από 0 έως 5. Δημιουργήθηκαν τρία επίπεδα παρανοήσεων: το χαμηλό επίπεδο παρανοήσεων (0-1 βαθμός), το μέτριο επίπεδο παρανοήσεων (2-3 βαθμοί) και το υψηλό επίπεδο παρανοήσεων (4-5 βαθμοί).

Και για τα 3 σκορ, οι απαντήσεις "δεν ξέρω", "δεν απαντώ" θεωρήθηκαν ως λάθος και άρα δεν συνέβαλαν στη βαθμολογία (0 βαθμούς).

Τέλος, για την αξιολόγηση των παραγόντων που πιθανά σχετίζονται με το επίπεδο γνώσης δημιουργήθηκε ένα συνολικό από όλες τις λοιμώξεις σκορ ως το άθροισμα των συνολικών ανά λοίμωξη σκορ. Το σκορ αυτό (συνολικό 3 λοιμώξεων) κυμαινόταν από 0 έως 51 (3*17). Δημιουργήθηκαν πάλι 3 επίπεδα γνώσεων, χαμηλό όταν το σκορ ήταν από 0-16, μέτριο όταν το σκορ ήταν από 17-33 και υψηλό όταν το σκορ ήταν από 34-51.

Παράγοντες Κινδύνου

Μέσω της διεθνούς βιβλιογραφίας, φαίνεται να υπάρχει μια ποικιλία παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται τόσο με τη γνώση και τη συμπεριφορά έναντι των τριών λοιμωδών νοσημάτων όσο και την εξέταση για αυτά [London & Robles, 2000; Petry, 2001; Schenkel et al., 2008; Zuure et al., 2010; Eguchi & Wada, 2013; Brouard et al., 2013; Cherutich, Bunnell & Mermin, 2013; Worthington et al., 2014; Linas et al., 2014; Bottero et al., 2014; Ditah et al., 2014; Abara et al., 2017]. Για τη μελέτη της επικίνδυνης συμπεριφοράς και τη συσχέτισή της με τη γνώση και το ιστορικό εξέτασης δημιουργήσαμε δύο σκορ: το σκορ συμπεριφοράς κινδύνου και το σκορ ιατρικού κινδύνου.

- **Συμπεριφορά Κινδύνου**

Η συμπεριφορά κινδύνου αφορά τη συμπεριφορά που συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης για τα τρία νοσήματα. Για τη δημιουργία του σκορ χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι παράγοντες: 1) το τατουάζ ή body piercing, 2) η χρήση ενέσιμων ναρκωτικών, 3) οι περισσότεροι από 5 νέοι σεξουαλικοί σύντροφοι κατά το τελευταίο έτος, 4) η μη συνήθης χρήση του προφυλακτικού, 5) η ύπαρξη διάγνωσης για τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (STD: Sexually Transmitted Disease). Το συγκεκριμένο σκορ χρησιμοποιήθηκε για να μελετηθεί η συσχέτισή του με τις γνώσεις και στάσεις των

συμμετεχόντων, ενώ ένα τροποποιημένο σκορ χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη της εξέτασης για τα τρία λοιμώδη νοσήματα.

Το τροποποιημένο σκορ για τη συμπεριφορά κινδύνου που σχετίζεται με το testing περιλάμβανε τους ακόλουθους παράγοντες: 1) το τατουάζ ή body piercing, 2) η χρήση ενέσιμων ναρκωτικών, 3) οι περισσότεροι από 10 σεξουαλικοί σύντροφοι σε όλη τη διάρκεια της ζωής και 4) η ύπαρξη διάγνωσης STD. Όσον αφορά τον αριθμό των σεξουαλικών συντρόφων στο τροποποιημένο σκορ, πραγματοποιήσαμε επίσης μια ανάλυση ευαισθησίας, συμπεριλαμβάνοντας στο τελικό μοντέλο, το μέσο αριθμό των σεξουαλικών συντρόφων ανά έτος (σταθμίζοντας ως προς την ηλικία κάθε συμμετέχοντα). Επιπλέον, καθώς η πλειοψηφία αυτών > 70 ετών αρνήθηκαν να απαντήσουν σε αυτό το ερώτημα ή δεν ρωτήθηκαν, πραγματοποιήθηκε και άλλη ανάλυση ευαισθησίας περιορίζοντας το δείγμα ανάλυσης σε άτομα ηλικίας < 70 ετών.

Για την αξιολόγηση της συμπεριφοράς κινδύνου, δημιουργήθηκε ένα σκορ ως ο αριθμός των παραγόντων κινδύνου που συνυπάρχουν σε ένα άτομο. Μετά από αυτό, δημιουργήθηκαν τρία επίπεδα συμπεριφοράς κινδύνου: η συμπεριφορά χαμηλού κινδύνου (0 παράγοντες κινδύνου), η συμπεριφορά μέτριου κινδύνου (1 παράγοντας κινδύνου) και η συμπεριφορά υψηλού κινδύνου (2 ή περισσότεροι παράγοντες). Εάν κάποιος είχε χρησιμοποιήσει κάποτε ενέσιμα ναρκωτικά υπαγόταν απευθείας στην υψηλού κινδύνου συμπεριφορά ανεξαρτήτως αν συνυπήρχαν και άλλοι παράγοντες.

- Ιατρικός Σχετιζόμενος Κίνδυνος

Ως ιατρικός κίνδυνος θεωρήθηκαν οι ιατρικές πρακτικές και σχέσεις που συσχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης για τα τρία νοσήματα. Για την αξιολόγηση του ιατρικού κινδύνου χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι παράγοντες: 1. Επαγγελματικός κίνδυνος: επαφή με αίμα, προϊόντα αίματος, σύριγγα ή βελόνες στο χώρο εργασίας, 2. Οικογενειακό ιατρικό ιστορικό: μέλος της οικογένειας με ηπατίτιδα Β ή C, 3. Χειρουργική επέμβαση με νάρκωση ή ενδοσκόπηση, 4. Μετάγγιση πριν από το 1992, 5. Αιμοκάθαρση και 6. Μεταμόσχευση.

Για την αξιολόγηση του ιατρικού κινδύνου, δημιουργήθηκε ένα σκορ ως ο αριθμός των παραγόντων κινδύνου που συνυπάρχουν σε ένα άτομο. Μετά από αυτό, δημιουργήθηκαν τρία επίπεδα ιατρικού κινδύνου: ο χαμηλός ιατρικός κίνδυνος (0 παράγοντες κινδύνου), ο μέτριος ιατρικός κίνδυνος (1 παράγοντας κινδύνου) και ο υψηλός ιατρικός κίνδυνος (2 ή περισσότεροι παράγοντες). Για τη βαθμολογία του ιατρικού κινδύνου δόθηκε ένας βαθμός για κάθε θετική απάντηση.

Στατιστική Ανάλυση

Τα δειγματοληπτικά κλάσματα (ποσοστό πληθυσμού που ελήφθη στο δείγμα) διέφεραν ανά γεωγραφική περιοχή ώστε να υπάρχει επαρκής εκπροσώπησή τους στο δείγμα. Πρακτικά, περιφέρειες με μεγαλύτερο πληθυσμό υπο-εκπροσωπήθηκαν και περιφέρειες με μικρότερο πληθυσμό υπερ-εκπροσωπήθηκαν. Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων του γενικού πληθυσμού ελήφθη υπόψη ο σχεδιασμός δειγματοληψίας της μελέτης, χρησιμοποιώντας κατάλληλη στάθμιση (βάρη-weights). Συνήθως, σε συγχρονικές έρευνες υγείας παρατηρείται το φαινόμενο, παρά τον καλό σχεδιασμό τους, στο τελικό δείγμα να υπερ-εκπροσωπούνται οι γυναίκες και οι μεγαλύτερες ηλικίες. Για το λόγο αυτό έγινε πρόσθετη στάθμιση έτσι ώστε η κατά ηλικία, φύλο και γεωγραφική κατανομή του δείγματος να μοιάζει με αυτή του γενικού πληθυσμού ενηλίκων που ζουν στην Ελλάδα με βάση την απογραφή του 2011 από την ΕΛΣΤΑΤ. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το στατιστικό λογισμικό STATA (έκδοση 13.0). Όλα τα συνοπτικά στατιστικά (μέση τιμή και σταθερή απόκλιση ή διάμεσος και ενδοτεταρτομοριακό εύρος καθώς και τα ποσοστά) που παρουσιάζονται είναι μετά από κατάλληλη στάθμιση.

Για την εκτίμηση του επιπολασμού των τριών λοιμωδών νοσημάτων όλοι οι συμμετέχοντες που εξετάστηκαν για τους ορολογικούς δείκτες ενδιαφέροντος συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Για να προσαρμοστεί η μη απόκριση, καθώς ένα υπο-δείγμα των ερωτηθέντων παρείχε δείγματα αίματος για τουλάχιστον έναν από τους ιολογικούς δείκτες (anti-HIV-1/2, anti-HCV, HBsAg), εφαρμόστηκε η μέθοδος στάθμισης με αντίστροφη πιθανότητα (inverse probability weighting). Οι σταθμίσεις ήταν αντιστρόφως ανάλογες της πιθανότητας ανταπόκρισης (response probabilities), οι οποίες

υπολογίστηκαν μέσω σταθμισμένης πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης (weighted multivariable logistic regression). Παρέχονται σταθμισμένα μέσα και τυπικές αποκλίσεις για συνεχείς μεταβλητές και σταθμισμένα ποσοστά για κατηγορικές μεταβλητές.

Για την εκτίμηση της γνώσης για τα τρία λοιμώδη νοσήματα και των επικίνδυνων συμπεριφορών που σχετίζονται με αυτά εξαιρέθηκαν από την ανάλυση οι συμμετέχοντες που τους έλειπαν ≥ 6 ερωτήσεις γνώσης από το σύνολο των 51 ερωτήσεων και για τις 3 λοιμώξεις (115 συμμετέχοντες). Για όσους έλειπαν έως και 5 ερωτήσεις γνώσης, πραγματοποιήθηκε αντικατάσταση των τιμών που λείπουν χρησιμοποιώντας τις μέσες τιμές των απαντήσεων στις υπόλοιπες ερωτήσεις, ανά λοίμωξη. Για τη διερεύνηση των παραγόντων που σχετίζονται με το επίπεδο γνώσης χρησιμοποιήθηκε ως εξαρτημένη μεταβλητή το συνολικό και από τις 3 λοιμώξεις σκορ (εύρος 0-51) στις 3 κατηγορίες. Οι ελλείπουσες τιμές των συμμεταβλητών (ανεξάρτητες μεταβλητές) που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο εκτιμήθηκαν μέσω της μεθόδου πολλαπλών αντικαταστάσεων με αλυσιδωτή εξίσωση (multiple imputation by chained equation approach) [Carpenter & Kenward, 2013]. Συνολικά, δημιουργήθηκαν δέκα ψευδοπλήρη σύνολα δεδομένων με περίοδο εγγραφής 300 επαναλήψεων. Μερικώς παρατηρούμενες μεταβλητές που περιλαμβάνονται στο μοντέλο ήταν η κατανάλωση αλκοόλ, η κατάσταση καπνίσματος, το εισόδημα, το επίπεδο εκπαίδευσης, η ανεργία, το να έχουν εξεταστεί για κάποιο από τα τρία λοιμώδη νοσήματα, η ύπαρξη παιδιών, η χώρα γέννησης, η ύπαρξη χρόνιας ασθένειας και όλες οι μεταβλητές που σχετίζονται με τη βαθμολογία ιατρικού κινδύνου. Οι μεταβλητές που παρατηρήθηκαν πλήρως στο μοντέλο ήταν το φύλο, η περιοχή, η βαθμολογία γνώσεων, η ηλικία και ο βαθμός αστικοποίησης. Για την ανάλυση, χρησιμοποιήθηκαν τα imputed δεδομένα και για την εκτίμηση των παραγόντων που σχετίζονται με υψηλά επίπεδα γνώσεων χρησιμοποιήθηκε σταθμισμένο μοντέλο διαβαθμισμένης λογιστικής παλινδρόμησης (ordinal logistic regression).

Για την εκτίμηση της αυτοαναφερόμενης εξέτασης και των οροθετικών ατόμων επειδή υπήρχαν σημαντικά δεδομένα που έλειπαν σε πολλές μεταβλητές, υπολογίσαμε τις τιμές που λείπουν χρησιμοποιώντας multiple imputation by chained equation

approach. Δέκα ψευδοπλήρη σύνολα δεδομένων δημιουργήθηκαν με περίοδο εγγραφής 300 επαναλήψεων. Μερικώς παρατηρούμενες μεταβλητές που περιλαμβάνονται στο μοντέλο ήταν η κατανάλωση αλκοόλ, η κατάσταση καπνίσματος, το εισόδημα, το επίπεδο εκπαίδευσης, η ανεργία, το σκορ γνώσης, το να έχουν εξεταστεί για κάποιο από τα τρία λοιμώδη νοσήματα, η ύπαρξη παιδιών, η χώρα γέννησης, η ύπαρξη χρόνιας ασθένειας και όλες οι μεταβλητές που σχετίζονται με τον ιατρικό κίνδυνο και τη συμπεριφορά κινδύνου. Πλήρως παρατηρούμενες μεταβλητές που περιλαμβάνονται στο μοντέλο ήταν το φύλο, η περιοχή, η ηλικία και ο βαθμός αστικοποίησης. Για την κύρια ανάλυση, χρησιμοποιήθηκαν τα imputed δεδομένα, για τις συνεχείς και κατηγορηματικές μεταβλητές παρέχονται αντίστοιχα τα σταθμισμένα μέσα και σταθμισμένα ποσοστά. Για την εκτίμηση των παραγόντων που σχετίζονται με το ιστορικό προηγούμενης εξέτασης, εφαρμόστηκε ένα σταθμισμένο μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά, στη μελέτη Hrolipsis από την οποία αντλεί τα δεδομένα της η παρούσα διατριβή συμμετείχαν 6006 άτομα από τον γενικό πληθυσμό με συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης για συνέντευξη στο 72.0%. Από τα 6006 άτομα του γενικού πληθυσμού, 13 αρνήθηκαν να παράσχουν την ηλικία τους, και καθώς αυτή η μεταβλητή είναι απαραίτητη για τον υπολογισμό της στάθμισης μετά τη στρωματοποίηση, όλα τα αποτελέσματα που δόθηκαν περιορίστηκαν στους 5993 συμμετέχοντες με τη διαθέσιμη ηλικία. Τα περιγραφικά χαρακτηριστικά για τον γενικό πληθυσμό παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.1. Μετά την εφαρμογή της στάθμισης, η κατανομή του φύλου εξισορροπήθηκε στο γενικό δείγμα πληθυσμού.

**Πίνακας 4.1. Δημογραφικά και βασικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων
(N=5,993)**

Μεταβλητή	N (% σταθμισμένο)
Φύλο	
Άνδρας	2546(48.5)
Γυναίκα	3447(51.5)
Ηλικιακή ομάδα (έτη)	
18-29	634(17.7)
30-39	819(18.3)
40-49	1020(17.7)
50-59	1113(15.6)
60-69	1111(12.7)
70+	1296(17.9)
Εκπαίδευση	
Πρωτοβάθμια	2114(28.8)
Δευτεροβάθμια/μετα- δευτεροβάθμια	2597(46.7)
Ανώτατη εκπαίδευση	1200(23.1)
άγνωστο	82(1.3)
Παιδιά	
Όχι	1336(30.8)
Ναι	4562(67.5)
Άγνωστο/Δεν απαντώ	95(1.7)

**Πίνακας 4.1. Δημογραφικά και βασικά χαρακτηριστικά των
συμμετεχόντων (N=5,993) συνέχεια**

Μεταβλητή	N(%) σταθμισμένο
Έχετε κάνει ποτέ εμβόλιο για ηπατίτιδα Β;	
Όχι	3410(52.1)
Ναι, και το ολοκλήρωσα	914(19.2)
Ναι, αλλά δεν το ολοκλήρωσα	83(1.5)
Άγνωστο	78(1.3)
Δεν ξέρω	1508(25.8)
Οικογενειακό Εισόδημα	
Μέχρι 900€	2401(39.7)
900€-1.700€	1658(28.1)
Πάνω από 1.700€	606(10.9)
Δεν απαντώ	1328(21.4)
Ασφάλιση	
Όχι	545(10.9)
Άμεση	4141(67.1)
Έμμεση	1084(19)
Άγνωστο	223(2.9)
Οικογενειακή κατάσταση	
Έγγαμος/Σε συμβίωση	3936(61)
Μόνος	1995(38)
Άγνωστο	62(1)
Χρόνια Νοσήματα	
Όχι	2482(48)
Ναι	3295(48.4)
Άγνωστο	216(3.6)
Ανεργία	
Μη άνεργος	5136(83.5)
Άνεργος	784(15.3)
Άγνωστο	73(1.2)
Μέρος γέννησης	
Ελλάδα/Κύπρος	5327(87.4)
Βαλκάνια	297(5.9)
Αν.Ευρώπη/Πρώην Σ.Ενωση	89(1.7)
Δ.Ευρώπη/Αμερική/Αυστραλία	101(1.7)
Αφρική	42(.9)
Ασία	51(1.1)
Άγνωστο	86(1.4)

Συνολικά, στα 5993 άτομα που συμμετείχαν στην ανάλυση, 2546 ήταν άνδρες (48.5%) και η διάμεση ηλικία (ενδοτεταρτημοριακό εύρος) ήταν 47.7 (34,64). Οι περισσότεροι συμμετέχοντες ήταν ελληνικής καταγωγής (87.4%), είχαν μηνιαίο οικογενειακό εισόδημα μικρότερο από 900 ευρώ (39.7%), είχαν παιδιά (67.5%), ήταν παντρεμένοι ή σε συμβίωση (61%), είχαν ολοκληρώσει τη δευτεροβάθμια/μεταδευτεροβάθμια εκπαίδευση (46.7%) και ήταν ασφαλισμένοι (86.1%). Όσον αφορά την εργασία, το 15.3% δήλωσε ότι ήταν άνεργοι, ενώ το 48.4% δήλωσε ότι είχε χρόνιες ασθένειες. Ακόμη το 52.1% δήλωσε ότι δεν είχε εμβολιαστεί για την ηπατίτιδα Β.

3.1. Επιπολασμός της ηπατίτιδας Β, C και HIV λοίμωξης

Από τα 6006 άτομα του γενικού πληθυσμού, το 70,7% (N=4246) είχε ορολογικές εξετάσεις, αλλά 134 άτομα (2.3%) είχαν λόγους να αποκλειστούν από τη συλλογή δειγμάτων αίματος (αδυναμία συνεργασίας, εγκυμοσύνη, αναιμία και αίσθημα λιποθυμίας). Έτσι, μεταξύ των επιλέξιμων ατόμων, το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 72.5% (4246/5859). Αναλυτικότερα, 4243 άτομα εξετάστηκαν για τον HBV, 4245 για τον HCV και 4233 για την HIV λοίμωξη. Ο αριθμός των ατόμων και το αντίστοιχο σταθμισμένο ποσοστό με θετικά αποτελέσματα παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.2.

Πίνακας 4.2. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός για την ηπατίτιδα Β, C και την HIV λοίμωξη στο γενικό πληθυσμό

	Γενικός Πληθυσμός N (%*)
HBsAg	
Αρνητικό	4171 (98.3)
Θετικό	72 (1.7)
Σύνολο	4243 (100.0)
Anti-HCV	
Αρνητικό	4211 (99.1)
Θετικό	34 (0.9)
Σύνολο	4245 (100.0)
Anti-HIV	
Αρνητικό	4231 (99.9)
Θετικό	2 (0.08)
Σύνολο	4233 (100.0)
*Σταθμισμένα ποσοστά	

Ο εκτιμώμενος επιπολασμός (95%CI) για την ηπατίτιδα Β ήταν 1.7% (1.3, 2.3), για την ηπατίτιδα C 0.9% (0.6, 1.3) και για την HIV λοίμωξη 0.08% (0.02, 0.3).Είναι πιθανό το πλέον ευάλωτο ποσοστό του γενικού πληθυσμού (π.χ. χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών, μετανάστες, Ρομά, άστεγοι) να μην εμπεριέχονται στη μελέτη EMENO/Hprolipsis. Μετά από ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας, στον Πίνακα 4.3 παρουσιάζεται το μέγεθος καθώς και ο εκτιμώμενος επιπολασμός ατόμων με θετικό HBsAg και anti-HCV σε ευάλωτους πληθυσμούς.

Πίνακας 4.3. Εκτιμώμενος επιπολασμός των ιογενών ηπατίτιδων Β και C σε ευάλωτους πληθυσμούς

		Ηπατίτιδα Β		Ηπατίτιδα C	
	Εκτιμώμενο μέγεθος πληθυσμού	Επιπολασμός	Εκτιμώμενος αριθμός περιπτώσεων	Επιπολασμός	Εκτιμώμενος αριθμός περιπτώσεων
ΧΕΝ	17245 ¹ (15098-19781)	2.7% ¹	466 (408 - 534)	73.5% ¹	12675 (11097 - 14539)
Φυλακισμένοι ΧΕΝ	3.222 ²	7.2% ³	232	80.6% ³	2597
Ρομά	133295 ⁴	7.5% (5.50-10.07) ⁵	9997 (7331 - 13423)	1.34% (0.64-2.79) ⁵	1786 (853 - 3719)
Άστεγοι	20000 ⁶	10.1% ⁷	2020	6.3% ⁷	1260
Σύνολο περιπτώσεων			12715 (9991 - 16209)		18318 (15807 - 22115)

1. ΕΚΤΕΠΝ, 2017
2. Υπουργείο Δικαιοσύνης, 2017 (Διαθέσιμο: <http://www.sofron.gov.gr/statistika-stichia/>)
3. Malliori, M., et al., 1998. A survey of bloodborne viruses and associated risk behaviours in Greek prisons. *Addiction* [e-journal], 93; pp 243-251. Available through: Wiley [Accessed 16 November 2021]
4. ΕΥΞΕΙΝΗ ΠΟΛΗ, 2009. "Υγεία και κοινότητα των Ρομά: Ανάλυση της κατάστασης στην Ελλάδα " Διαθέσιμο στο: <http://www.gitanos.org/upload/56/59/GRIEGO-final-baja.pdf> [Πρόσβαση στις 16 Νοεμβρίου 2021]
5. Touloumi et al., 2020.
6. EU Employment and Social Situation. Quarterly Review, 2012 Available at: QA ESSQR 28 June 2012_EN.pdf [Accessed 16 November 2021]
7. Δρίτσας κα., 1996. Επιπολασμός των ηπατίτιδων Β και C, της HIV-λοίμωξης και της φυματίωσης σε άστεγους λαθρομετανάστες των Αθηνών ΙΑΤΡΙΚΗ70(4), σελ.347-350

Συνδυάζοντας τα δεδομένα αυτά με την εκτίμηση του επιπολασμού στο γενικό πληθυσμό από την EMENO/Hprolipsis, στον Πίνακα 4.4 παρουσιάζεται η συνολική διορθωμένη για ευάλωτους πληθυσμούς εκτίμηση του πληθυσμού με θετικό HBsAg ή Anti-HCV. Συνολικά εκτιμάται ότι τα άτομα με HBsAg θετικό που ζουν στην Ελλάδα είναι της τάξης των 164.521 με αντίστοιχο διορθωμένο επιπολασμό (95% CI) 1,84% (1,39-2,43) ενώ τα άτομα με θετικό anti-HCV είναι της τάξης 95.178 με αντίστοιχο επιπολασμό 1,07% (0,77-1,50). Στη EMENO/Hprolipsis δεν έγινε έλεγχος για HCV-RNA ώστε να μπορεί να εκτιμηθεί ο επιπολασμός των ατόμων με χρόνια ηπατίτιδα. Θεωρώντας ότι το 70% των ατόμων με θετικό anti-HCV έχουν θετικό HCV-RNA (WHO,2021a) ο συνολικός αριθμός ατόμων με χρόνια ηπατίτιδα C εκτιμάται σε 66.624 άτομα και ο αντίστοιχος επιπολασμός (95% CI) σε 0,75% (0,54-1,05).

Πίνακας 4.4. Συνολική διορθωμένη εκτίμηση επιπολασμού λαμβάνοντας υπόψη και τους ευάλωτους πληθυσμούς

	HBsAg (+)	Anti-HCV (+)	Άτομα που υπολογίζεται ότι έχουν χρόνια HCV HCV-RNA (+) (70%)
Εκτιμώμενος αριθμός περιπτώσεων βάσει της μελέτης Hprolipsis	151806 (114526, 201023)	76860 (52746, 111758)	53802 (36923, 78230)
Επιπλέον περιπτώσεις από ευάλωτους πληθυσμούς	12715 (9991, 16209)	18318 (15807, 22115)	12823 (11065, 15481)
Συνολικός αριθμός περιπτώσεων	164521 (124517, 217232)	95178 (68553, 133873)	66624 (47987, 93711)
Εκτιμώμενος επιπολασμός (Ενήλικας πληθυσμός: 8,926,434)	1.84% (1.39, 2.43)	1.07% (0.77, 1.50)	0.75% (0.54, 1.05)

Ο μικρός αριθμός των ατόμων με θετικά αποτελέσματα, κυρίως για την HIV λοίμωξη (2 θετικά άτομα) αλλά και για anti-HCV (34 άτομα) δεν επιτρέπει αναλυτική διερεύνηση της διακύμανσης του επιπολασμού ανάλογα με διάφορους δημογραφικούς παράγοντες. Παρόλα αυτά, στον Πίνακα 4.5 παρουσιάζεται ο επιπολασμός των 3 λοιμώξεων ανάλογα με διάφορα χαρακτηριστικά. Ο επιπολασμός του HBV και ιδιαίτερα του HCV παρατηρήθηκε ότι ήταν υψηλότερος στους άντρες σε σύγκριση με τις γυναίκες αν και η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (1.8% άνδρες έναντι 1.6% γυναίκες, $p = 0.745$ και 1.1% άνδρες έναντι 0.6% γυναίκες, $p\text{-value} = 0.126$ αντίστοιχα). Σχετικά με την ηλικία, ο επιπολασμός του HBV παρουσιάζει αυξητική τάση έως την ηλικιακή ομάδα των 50-59 ετών και στη συνέχεια αρχίζει να μειώνεται ελαφρώς, ενώ ο επιπολασμός του HIV παρουσιάζει σχετικά αυξημένο επιπολασμό στις ηλικιακές ομάδες 30-39 και 40-49 ετών (0.3% και 0.2% αντίστοιχα).

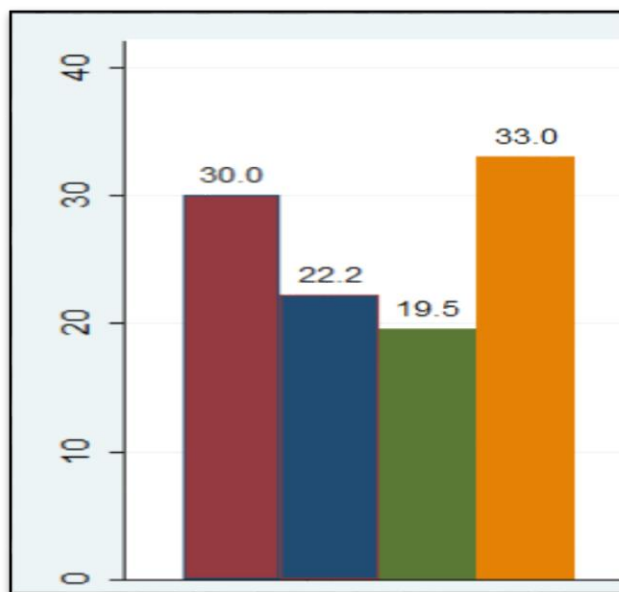
Ο επιπολασμός του HBV ήταν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό υψηλότερος σε άτομα αλβανικής καταγωγής (9.0% προς 1.4% σε άτομα Ελληνικής καταγωγής,) ενώ ο επιπολασμός αντισωμάτων έναντι της ηπατίτιδας C ήταν υψηλότερος σε άτομα Αφρικανικής και Ασιατικής καταγωγής (3,9% και 3% αντίστοιχα συγκριτικά με 0,9% σε άτομα Ελληνικής καταγωγής). Σημαντικές διαφοροποιήσεις στον επιπολασμό της HBV παρατηρήθηκαν και ανά γεωγραφική περιοχή με υψηλότερο επιπολασμό σε Θεσσαλία (4,4%) Πελοπόννησο (2,8%) και Μακεδονία (2,5%) σε σύγκριση με 1,6% στην Αθήνα. Ο επιπολασμός anti-HCV ήταν ψηλότερος στα μεγάλα αστικά κέντρα (1,3% στην Αθήνα και 1,6% στη Θεσσαλονίκη) ενώ σε όλες τις άλλες περιοχές ήταν κάτω από 1%, αν και η διαφορά, λόγω μάλλον του μικρού αριθμού θετικών, δεν άγγιξε το ονομαστικό (5%) επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας.

Από τα 4246 άτομα του γενικού πληθυσμού που εξετάστηκαν ορολογικά, τα 1151 (30.0%) ανέφεραν ότι είχαν εξεταστεί στο παρελθόν για την HBV, 813 (22.2%) για την HCV και 709 (19.5%) για την HIV λοίμωξη. Στην Εικόνα 4.1 παρουσιάζεται το ποσοστό των συμμετεχόντων που αναφέρουν ότι έχουν εξεταστεί για τα τρία λοιμώδη νοσήματα.

Πίνακας 4.5. Ο επιπολασμός για τον HBV, HCV και HIV σε σχέση με τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά

	Γενικός πληθυσμός *		
	HBsAg	Anti-HCV	Anti-HIV
Φύλο,	n (%)	n (%)	n (%)
Άντρες	33 (1.8)	19 (1.1)	2 (0.2)
Γυναίκες	39 (1.6)	15 (0.6)	0 (0.0)
p-value	0.745	0.126	-
Ηλικιακές ομάδες (έτη)			
18-29	4 (0.8)	2 (0.4)	0 (0.0)
30-39	11 (2.2)	5 (1.2)	1 (0.3)
40-49	14 (1.9)	3 (0.4)	1 (0.2)
50-59	21 (2.7)	6 (0.7)	0 (0.0)
60-69	12 (1.5)	8 (1.1)	0 (0.0)
70+	10 (1.1)	10 (1.4)	0 (0.0)
p-value	0.109	0.333	
Χώρα γέννησης			
Ελλάδα	54 (1.4)	30 (0.9)	1 (0.04)
Αλβανία	14 (9.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Χώρες μέλη της ΕΕ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ευρωπαϊκές χώρες εκτός ΕΕ (εκτός της Αλβανίας)	2 (1.5)	1 (0.4)	1 (1.9)
Αφρική	0 (0.0)	1 (3.9)	0 (0.0)
Ασία	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
Άγνωστο	2 (2.9)	1 (1.4)	0 (0.0)
p-value	<0.001	0.194	-
Περιοχές της Ελλάδας			
Αθήνα	16 (1.6)	12 (1.3)	1 (0.1)
Κρήτη	3 (1.0)	2 (0.6)	0 (0.0)
Θεσσαλονίκη	5 (0.9)	7 (1.6)	0 (0.0)
Θράκη	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
Θεσσαλία	13 (4.4)	1 (0.2)	0 (0.0)
Πελοπόννησος	14 (2.8)	2 (0.4)	1 (0.3)
Ήπειρος	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
Κέρκυρα	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Κεντρική Ελλάδα	5 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)
Μακεδονία	13 (2.5)	3 (0.6)	0 (0.0)
Λέσβος- Ρόδος	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)
p-value	0.004	0.276	-

*Σταθμισμένα ποσοστά.

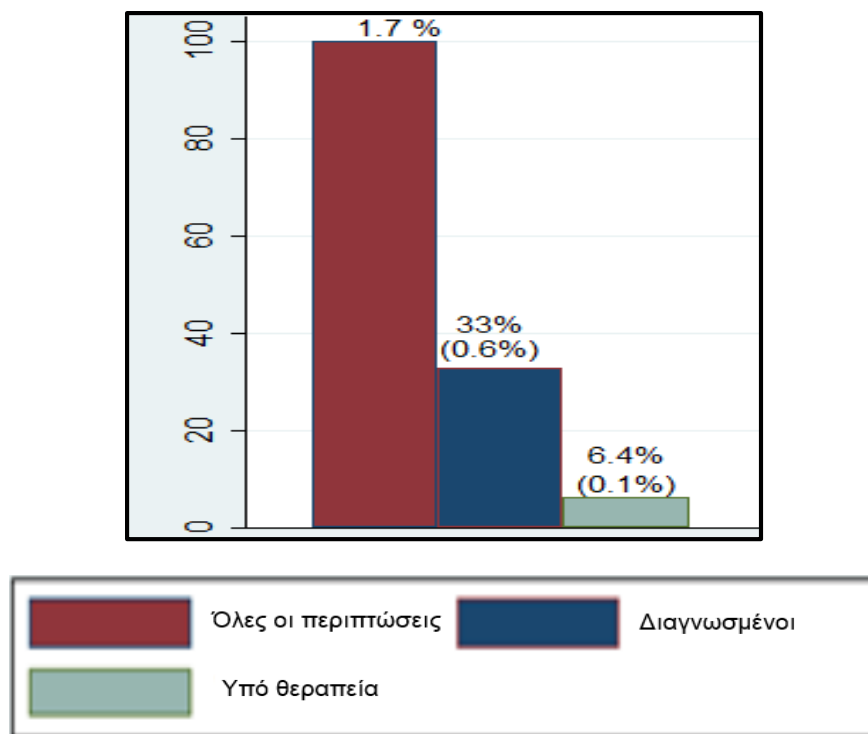


Γενικός πληθυσμός (N=4246)

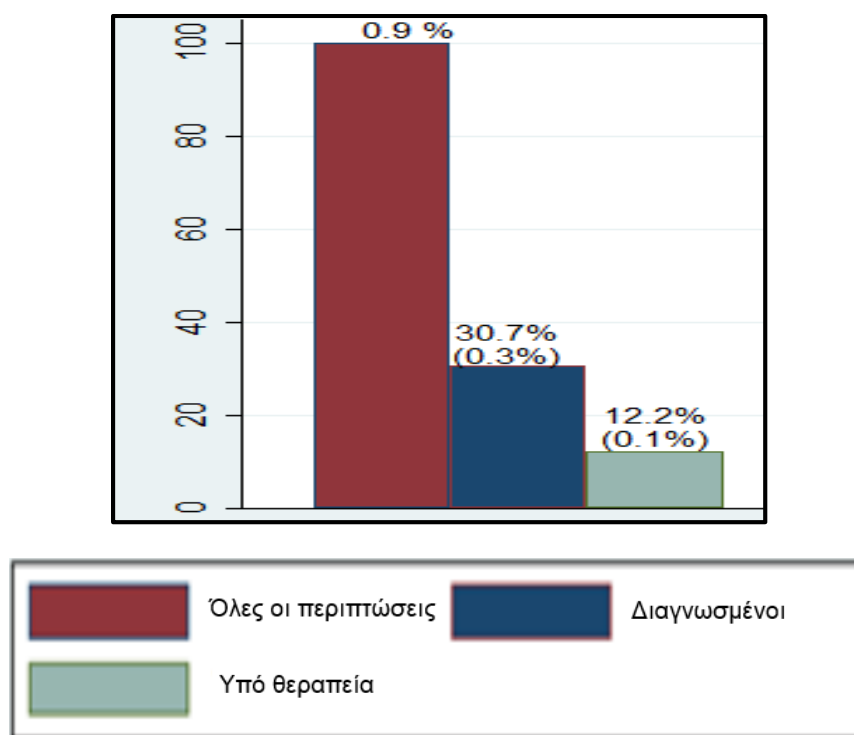


Εικόνα 4.1: Εξέταση για κάποια από τα τρία λοιμώδη νοσήματα HBV/HCV/HIV (αυτο-αναφορά)

Οι Εικόνες 4.2 και 4.3 δείχνουν τον καταρράκτη φροντίδας (Cascade of treatment) για την HBV και HCV αντίστοιχα στον γενικό πληθυσμό. Από τα 4243 άτομα του γενικού πληθυσμού που εξετάστηκαν για τον HBV, 72 (1.7%) ήταν θετικά για HBsAg. Μεταξύ αυτών 22 (33.0%) γνώριζαν την κατάστασή τους και 4 (19.3%) μεταξύ των διαγνωσμένων είχαν υποβληθεί κάποτε σε θεραπεία (6.4% σε όσους βρέθηκαν θετικοί). Ομοίως, για την ηπατίτιδα C, 4245 από τον γενικό πληθυσμό εξετάστηκαν, όπου μεταξύ αυτών 34 (0.9%) βρέθηκαν θετικοί για anti-HCV, με 10 (30.7%) να γνωρίζουν την κατάστασή τους και 3 (39.8%) να έχουν υποβληθεί ποτέ σε θεραπεία (12.2% σε όσους βρέθηκαν θετικοί). Τέλος, από τα 4233 άτομα του γενικού πληθυσμού που εξετάστηκαν για τον HIV, 2 (0.08%) βρέθηκαν να είναι θετικοί για anti-HIV. Ανάμεσά τους 1 (50%) γνώριζε την κατάστασή του και 1 (100%) είχε υποβληθεί ποτέ σε θεραπεία.



Εικόνα 4.2. Ο καταρράκτης φροντίδας για την ηπατίτιδα Β



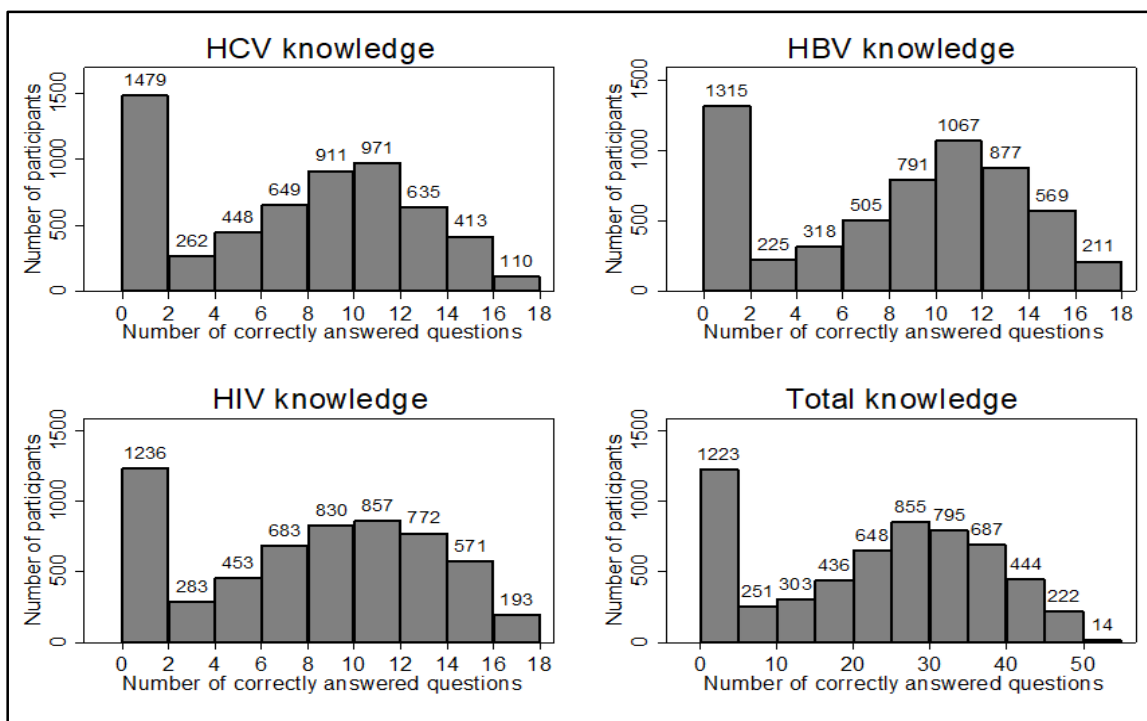
Εικόνα 4.3. Ο καταρράκτης φροντίδας για την ηπατίτιδα C

3.2. Γνώσεις και παρανοήσεις για την ηπατίτιδα B, C και HIV λοίμωξη και παράγοντες κινδύνου

Στην ανάλυση που αφορούσε τις γνώσεις και στάσεις εξαιρέθηκαν εκτός από τα 13 άτομα λόγω έλλειψης αναφοράς της ηλικίας και επιπλέον 115 συμμετέχοντες με ελλιπείς τιμές στις ερωτήσεις των γνώσεων, περιλαμβάνοντας τελικώς 5.878 συμμετέχοντες.

Συνολικά, 289 (4,9%) είχαν ελλείπουσες τιμές σε μία μόνο από τις 51 ερωτήσεις γνώσης, 61 (1%) σε δύο ερωτήσεις και 57 (0,97%) σε 3-5 ερωτήσεις. Οι απαντήσεις σε κάθε επιμέρους ερώτηση παρουσιάζονται στο Παράρτημα 1. Αξίζει να σημειωθεί ο μεγάλος αριθμός των ατόμων με απαντήσεις «Δεν ξέρω/Δεν απαντώ» στις περισσότερες ερωτήσεις γνώσης καθώς και το υψηλό ποσοστό των ατόμων που θεωρούν ότι οι μελετώμενες λοιμώξεις μεταδίδονται μέσω κοινωνικής επαφής (τρώω/πίνω από τα ίδια σκεύη, χρησιμοποιώντας την ίδια τουαλέτα ή από το φιλί) καθώς και μέσω τσιμπήματος από κουνούπι.

Ο συντελεστής άλφα του Cronbach's (Cronbach's alpha coefficient) για την κλίμακα των 17 ερωτήσεων ήταν 0,951 για την HCV, 0,953 για την HBV και 0,961 για την HIV καταδεικνύοντας πολύ υψηλή εσωτερική συνοχή του ερωτηματολογίου. Η κατανομή του συνολικού σκορ γνώσεων για HBV, HCV και HIV παρουσιάζεται στην Εικόνα 4.4. Για όλες τις 3 λοιμώξεις παρατηρείται μεγάλη συσσώρευση στο σκορ 0, αντανakλώντας τον μεγάλο αριθμό ατόμων με απάντηση δεν ξέρω/δεν απαντώ (που εξ' ορισμού βαθμολογείται με 0). Η διάμεσος (ενδοτεταρτομοριακό εύρος- IQR) του συνολικού σκορ γνώσεων ήταν 9 (4,12), 8 (3,11) και 9 (4,12) για HBV, HCV και HIV αντίστοιχα, ενώ για το σκορ γνώσεων για τους τρόπους μετάδοσης ήταν 4 (2, 5), 4 (2, 5), and 4 (3, 5) αντίστοιχα και για το σκορ παρανοήσεων 1 (0, 2) και για τις 3 λοιμώξεις.

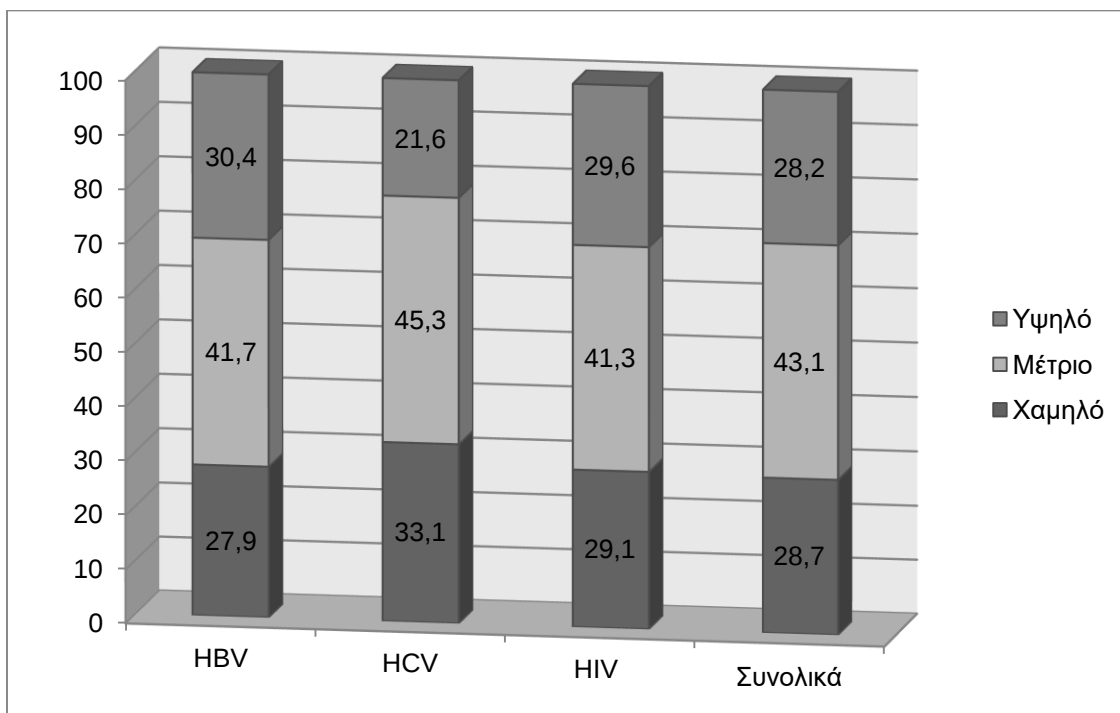


Εικόνα 4.4. Συνολικό σκορ γνώσεων για HCV, HBV και HIV καθώς και συνολικό σκορ και για τις 3 λοιμώξεις

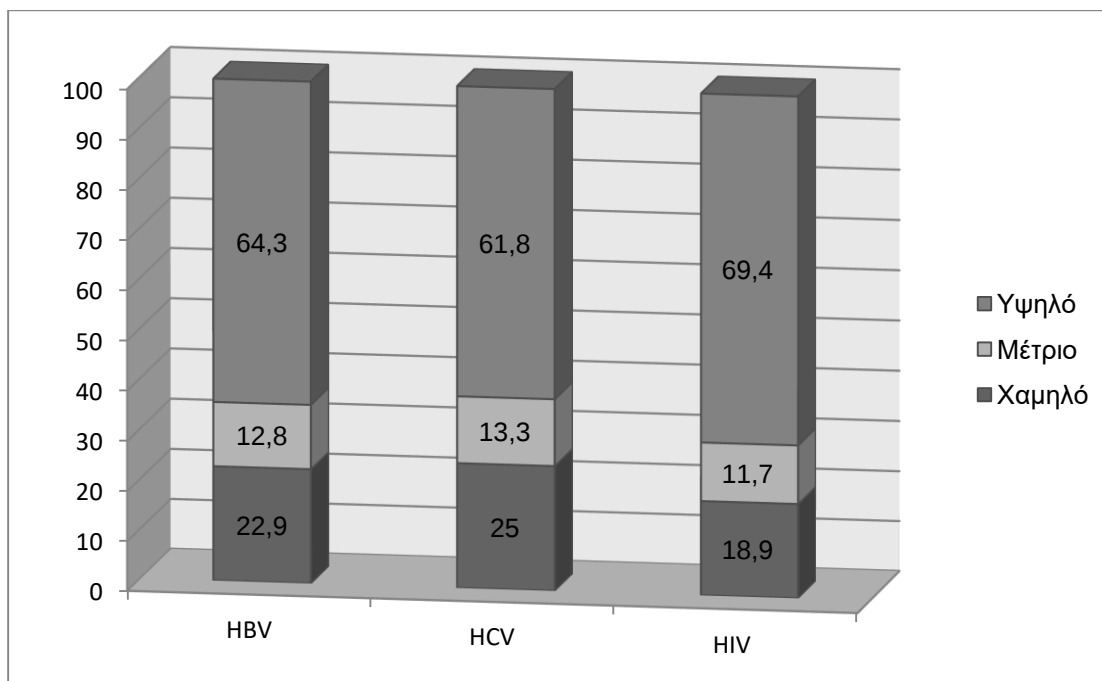
Σχετικά με το συνολικό επίπεδο γνώσεων για την ηπατίτιδα Β το 27.9% (1.858) παρουσίασαν χαμηλό επίπεδο γνώσεων, το 41.7% (2.360) μέτριο και το 30.4% (1.660) υψηλό επίπεδο γνώσεων. Τα αντίστοιχα ποσοστά για την ηπατίτιδα C ήταν 33.1% (2.188), 45.3% (2.517), 21.6% (1.173) και για την HIV λοίμωξη 29.1% (1.971), 41.3% (2.348), 29.6% (1.559). Η διάμεσος (IQR) του συνολικού σκορ και από τις 3 λοιμώξεις ήταν 26 (13,35). Συνολικά, 1927 (28,7%) είχαν χαμηλό συνολικό σκορ γνώσεων, 2448 (43,1%) μέτριο και 1503 (28,2%) υψηλό σκορ (Εικόνα 4.5).

Το επίπεδο γνώσεων των συμμετεχόντων για τους τρόπους μετάδοσης με τους οποίους όντως τα τρία λοιμώδη αυτά νοσήματα μεταδίδονται ήταν γενικά υψηλό σε ποσοστό 64.3% για την ηπατίτιδα Β, 61.8% για την ηπατίτιδα C και 69.4% για τον HIV. Τα αντίστοιχα ποσοστά για το μέτριο επίπεδο γνώσεων των τρόπων μετάδοσης ήταν 12.8%, 13.3%, and 11.7%, και για το χαμηλό επίπεδο 22.9%, 25%, και 18.9%, αντίστοιχα (Εικόνα 4.6). Υψηλό επίπεδο στο σκορ παρανοήσεων είχε το 65.9% για τον HBV, το 67.2% για τον HCV και το 67.9% για τον HIV, ενώ μέτριο επίπεδο είχε

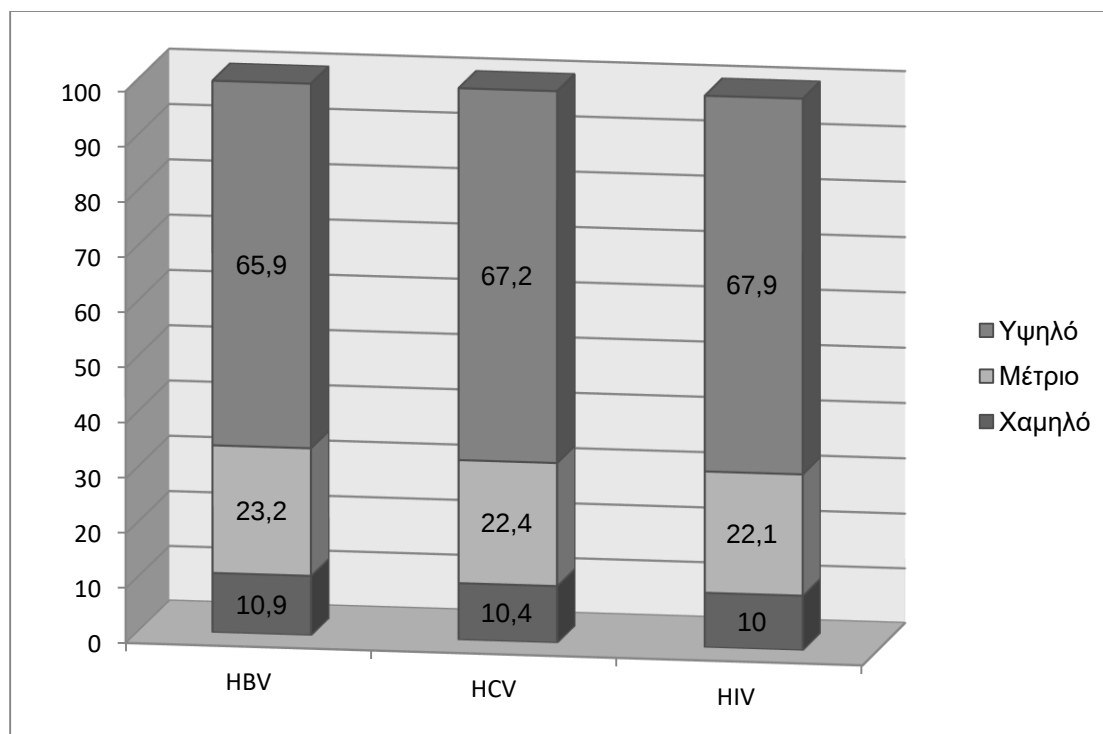
το 23.2%, 22.4% και 22.1%, και χαμηλό το 10.9%, 10.4% και 10%, αντίστοιχα (Εικόνα 4.7).



Εικόνα 4.5 Το συνολικό σκορ γνώσεων για HBV, HCV και HIV



Εικόνα 4.6 Το σκορ γνώσης των τρόπων μετάδοσης για HBV, HCV και HIV



Εικόνα 4.7. Το σκορ παρανοήσεων των τρόπων μετάδοσης για HBV, HCV και HIV

Οι απαντήσεις στις ατομικές ερωτήσεις του ιατρικού και συμπεριφορικού σκορ παρουσιάζεται στο Παράρτημα 2. Το ποσοστό των ατόμων με ελλιπείς πληροφορίες σε ατομικές ερωτήσεις κυμαινόταν από 0,9% μέχρι 15,4% για τον ιατρικό κίνδυνο και από 8,1% μέχρι 28,7% για τον συμπεριφορικό κίνδυνο. Αναπληρώνοντας τις ελλείπουσες τιμές στις ατομικές ερωτήσεις με τη μέθοδο των πολλαπλών αναπληρώσεων – multiple imputation (MI) οδήγησε σε παρόμοια ποσοστά απαντήσεων με αυτά που υπολογίστηκαν με βάση τα πλήρη δεδομένα (Παράρτημα 2). Στον Πίνακα 4.6, παρουσιάζονται το σκορ ιατρικού και συμπεριφορικού κινδύνου, μετά από κατηγοριοποίηση. Στα γραμμή με «άγνωστο» συμπεριλαμβάνονται όλα τα άτομα με ελλείπουσα τιμή σε έστω και μία ατομική ερώτηση. Περιορίζοντας την ανάλυση μόνο στα άτομα με πλήρη δεδομένα σε όλες τις ατομικές ερωτήσεις, μόνο ένα μικρό ποσοστό χαρακτηρίστηκε υψηλού ιατρικού κινδύνου (8,6%) ή συμπεριφορικού κινδύνου (14,7%). Τα ποσοστά αυτά ήταν

παρόμοια με αυτά μετά την αναπλήρωση των ελλειπουσών τιμών σε κάθε ατομική ερώτηση.

Πίνακας 4.6. Σκορ ιατρικού και συμπεριφορικού κινδύνου για τις 3 λοιμώξεις συνολικά

	N (% συνολικά) *	%* (εξαιρώντας τα άτομα με ελλείπουσα τιμή)	%* μετά από MI
Συνολικό σκορ ιατρικού κινδύνου			
Χαμηλό	1,307 (25.1)	34.0	33.8
Μέτριο	2,654 (2.4)	57.4	57.6
Υψηλό	409 (6.3)	8.6	8.6
Άγνωστο	1,508 (26.1)	-	-
Συνολικό σκορ συμπεριφορικού κινδύνου			
Χαμηλό	747 (16.4)	30.5	26.6
Μέτριο	1,771 (29.5)	54.8	61.1
Υψηλό	436 (7.9)	14.7	12.3
Άγνωστο	2924 (46.1)	-	
*σταθμισμένα ποσοστά			

Τα αποτελέσματα από το μοντέλο της διατάξιμης λογιστικής παλινδρόμησης (ordinal logistic regression) για το συνολικό σκορ γνώσεων και από τις 3 λοιμώξεις μετά από αναπλήρωση των ελλειπουσών τιμών των ανεξάρτητων μεταβλητών παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.7. Από όλους τους παράγοντες που διερευνήθηκαν, αυτοί που βρέθηκαν να σχετίζονται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με το επίπεδο γνώσης ήταν η ηλικία, το φύλο, το εκπαιδευτικό επίπεδο, η περιοχή κατοικίας, το μηνιαίο οικογενειακό εισόδημα, η χώρα γέννησης, το ιστορικό εξέτασης για μία τουλάχιστον από τις μελετώμενες λοιμώξεις και το σκορ ιατρικού και, σε μικρότερο βαθμό, συμπεριφορικού κινδύνου.

Πίνακας 4.7: Αποτελέσματα από μοντέλο πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης για την αξιολόγηση των παραγόντων που σχετίζονται με το υψηλό συνολικό σκορ γνώσεων

	Διατάξιμη λογιστική παλινδρόμηση μετά από αναπλήρωση (N=5878)	
* Κατηγορία αναφοράς	OR (95% CI)	P-value
Ηλικία (ανά 5 έτη)	.881 (.863 - .904)	<0.0001
Φύλο (Άντρες*)	1	
Γυναίκες	1.150 (1.030 - 1.284)	0.013
Εκπαιδευτικό επίπεδο (Έως πρωτοβάθμια εκπαίδευση*)	1	
Έως δευτεροβάθμια/μετα-δευτεροβάθμια	2.849 (2.394 - 3.391)	<0.0001
ΤΕΙ/ΑΕΙ ή και ανώτερη	5.053 (4.043 - 6.315)	<0.0001
Περιοχή κατοικίας (Αθήνα/Θεσσαλονίκη*)	1	
Λοιπή Ελλάδα	.798 (.676 - .943)	0.008
Οικογενειακό Εισόδημα (< 900€*)	1	
900€ - 1700€	1.393 (1.193 - 1.627)	<0.0001
>1700€	1.501 (1.195 - 1.884)	0.001
Σκορ συμπεριφοράς κινδύνου (Χαμηλό*)	1	
Μέτριο	.842 (0.722 – 0.983)	0.029
Υψηλό	1.032 (.813 – 1.311)	0.793
Σκορ ιατρικού κινδύνου (Χαμηλό*)	1	
Μέτριο	1.244 (1.088 - 1.423)	0.001
Υψηλό	1.698 (1.332 - 2.165)	<0.0001
Εξέταση για τουλάχιστον ένα λοιμώδες νόσημα από τα τρία υπό εξέταση κατά το παρελθόν (Δεν εξετάστηκα ποτέ*)	1	
Εξέταση για τουλάχιστον ένα λοιμώδες νόσημα	1.819 (1.578 - 2.097)	<0.0001
Χώρα γέννησης (Άλλο *)	1	
Ελλάδα/ Κύπρος	2.190 (1.784 – 2.689)	<0.0001

Συνοπτικά, οι γυναίκες, αυτοί που γεννήθηκαν στην Ελλάδα ή την Κύπρο, και αυτοί με ιστορικό προηγούμενης εξέτασης ήταν πιθανότερο να έχουν υψηλότερο σκορ γνώσεων. Τα άτομα που ζουν εκτός των μεγάλων αστικών κέντρων (Αθήνα Θεσσαλονίκη), ήταν λιγότερο πιθανό να έχουν υψηλό επίπεδο γνώσης ενώ όσο μεγαλύτερη η ηλικία του συμμετέχοντα, τόσο μικρότερη η πιθανότητα να έχουν υψηλό σκορ γνώσεων. Υπήρχε τάση για υψηλότερο επίπεδο γνώσεων με υψηλότερο εκπαιδευτικό επίπεδο και υψηλότερο μηνιαίο οικογενειακό εισόδημα. Το σκορ ιατρικού κινδύνου συσχετιζόταν ισχυρά με το επίπεδο γνώσεων, με τα άτομα με υψηλότερο σκορ ιατρικού κινδύνου να είναι πιθανότερο να έχουν υψηλό σκορ γνώσεων. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε παρόμοια τάση για το σκορ συμπεριφορικού κινδύνου. Μόνο τα άτομα με μέτριο επίπεδο συμπεριφορικού κινδύνου φαίνεται να είναι πιθανότερο να έχουν υψηλότερο σκορ γνώσεων συγκριτικά με τα άτομα χαμηλού συμπεριφορικού κινδύνου.

3.3. Εξέταση για την ηπατίτιδα B, C και HIV λοίμωξη και παράγοντες κινδύνου

Στην ανάλυση που αφορούσε την εξέταση για την ηπατίτιδα B, την ηπατίτιδα C και την HIV λοίμωξη εξαιρέθηκαν τα 13 άτομα λόγω έλλειψης αναφοράς της ηλικίας περιλαμβάνοντας τελικώς 5.993 συμμετέχοντες. Ο Πίνακας 4.8 παρουσιάζει τα σκορ κινδύνου (το σκορ ιατρικού κινδύνου και το τροποποιημένο σκορ συμπεριφοράς κινδύνου), καθώς και το συνολικό σκορ γνώσεων για τα τρία λοιμώδη νοσήματα που θα διερευνηθούν για τη σχέση τους με το ιστορικό προηγούμενης εξέτασης για ένα από τα τρία λοιμώδη νοσήματα (ever testing) στο σύνολο τους. Η κατανομή στο δείγμα των υπολοίπων παραγόντων που διερευνήθηκαν για τη σχέση τους με το ιστορικό προηγούμενης εξέτασης για τα τρία λοιμώδη νοσήματα παρουσιάζεται στο Παράρτημα 3.

Στο σύνολο των 5.993 ατόμων, ο τροποποιημένος συμπεριφορικός κίνδυνος ήταν χαμηλός στο 70.3% (3727), μέτριος στο 23.1% (891) και υψηλός στο 6.6% (222) και ο ιατρικός κίνδυνος ήταν χαμηλός στο 33.7% (1307), μέτριος στο 57.7% (2657) και υψηλός στο 8.6% (410), ενώ το συνολικό σκορ γνώσης στο γενικό πληθυσμό

παρουσιάζεται χαμηλό στο 28,7% (1927), μέτριο στο 43.1% (2448) και υψηλό στο 28.2% (1503).

Πίνακας 4.8. Τα σκορ κινδύνου και γνώσεων που σχετίζονται με το ιστορικό ελέγχου στο παρελθόν

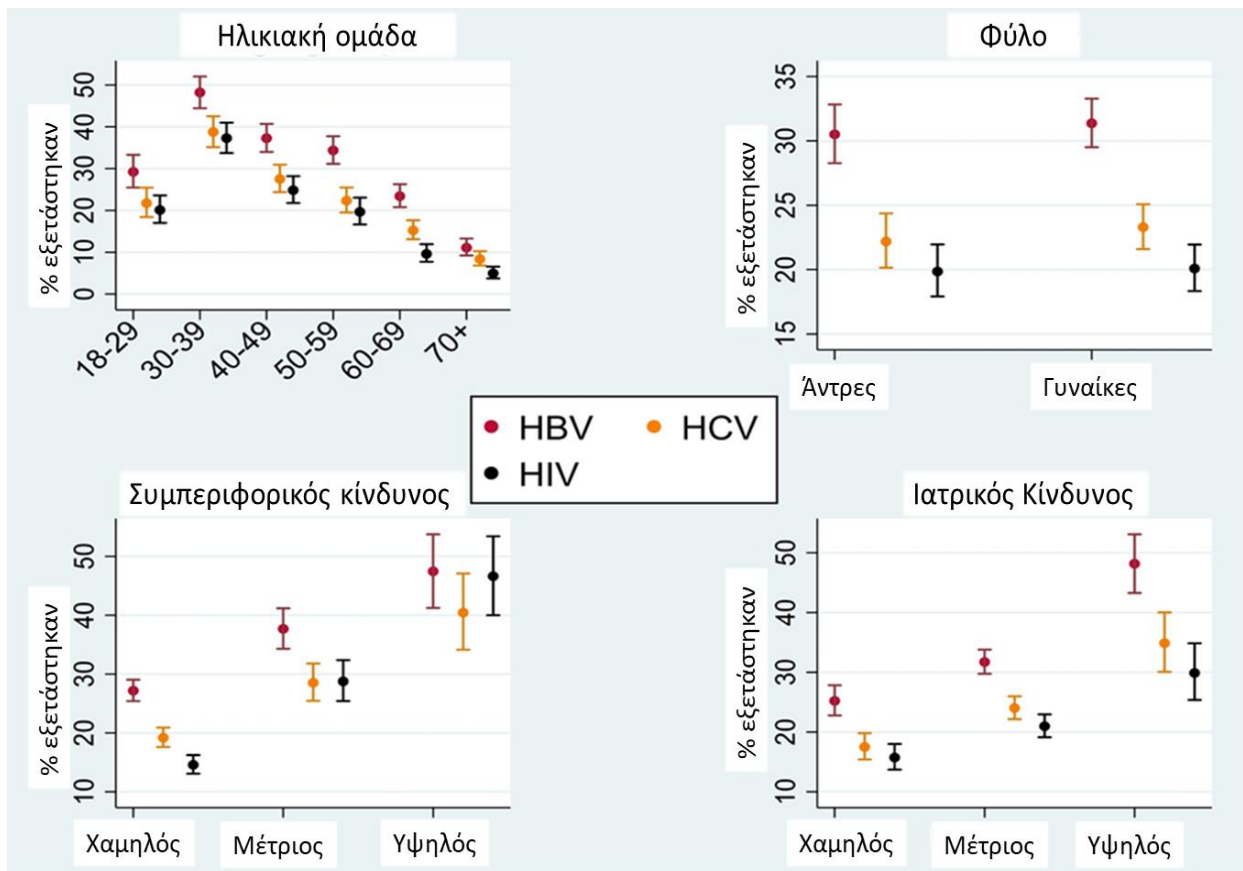
Μεταβλητή	N(%) σταθμισμένο	% μετά από τη μέθοδο πολλαπλών αναπληρώσεων
Τροποποιημένος Συμπεριφορικός κίνδυνος		
Χαμηλός	3727 (73.8%)	70.3
Μέτριος	891 (20.5%)	23.1
Υψηλός	222 (5.7%)	6.6
Ιατρικός κίνδυνος		
Χαμηλός	1307 (34.0)	33.7
Μέτριος	2657 (57.4)	57.7
Υψηλός	410 (8.6)	8.6
Σκορ Γνώσεων		
Χαμηλό	1927(28.7)	28.7
Μέτριο	2448(43.1)	43.1
Υψηλό	1503(28.2)	28.2

Ένα στα τρία άτομα του γενικού ενήλικου πληθυσμού στην Ελλάδα (34%) έχει ελεγχθεί για τουλάχιστον μία από τις τρεις λοιμώξεις HBV, HCV και HIV. Ωστόσο, αυτό το ποσοστό ποικίλλει ανάλογα με τη λοίμωξη. Εξέταση για την ηπατίτιδα Β στο παρελθόν αναφέρθηκε σε ποσοστό 30.9%, για την ηπατίτιδα C σε ποσοστό 22.8% και για την HIV λοίμωξη σε ποσοστό 20.0% (Πίνακας 4.9).

Πίνακας 4.9. Το ποσοστό των ατόμων που αναφέρει ότι εξετάστηκε για HBV, HCV και HIV

Μεταβλητή	N(%) σταθμισμένο	% μετά από MI
Εξέταση για HBV		
Ποτέ	4171(66.9)	69.1
Ναι	1657(30.4)	30.9
Άγνωστο	165(2.7)	
Εξέταση για HCV		
Ποτέ	4636(74.8)	77.2
Ναι	1181(22.4)	22.8
Άγνωστο	176(2.9)	
Εξέταση για HIV		
Ποτέ	4756(76.7)	80.0
Ναι	1009(19.2)	20
Άγνωστο	228(3.9)	
Εξέταση για μία τουλάχιστον λοίμωξη (N=5754)		
Όχι	3968(65.7)	66.0
Ναι	1786(34.3)	34.0

Το ποσοστό της αυτο-αναφερόμενης εξέτασης δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ γυναικών και ανδρών (33.9% και 34.1% αντίστοιχα), ενώ υπήρχε μια φθίνουσα τάση στα ποσοστά της εξέτασης μετά την ηλικία των 30 κυμαινόμενη από 53.5% μεταξύ εκείνων ηλικίας 30-39 έως 12.0% μεταξύ άτομα ηλικίας >70 ετών. Στην Εικόνα 4.7 παρουσιάζεται το ποσοστό της αυτο-αναφερόμενης εξέτασης για τον HBV, HCV και HIV ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα, το φύλο, το συμπεριφορικό κίνδυνο και τον ιατρικό κίνδυνο.



Εικόνα 4.7 . Το ποσοστό αυτο-αναφερόμενης εξέτασης για τον HBV, HCV και HIV ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα, το φύλο, το συμπεριφορικό και τον ιατρικό κίνδυνο

Τα αποτελέσματα από την πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση έδειξαν ότι οι συμμετέχοντες που ήταν ανύπαντροι/χωρίς σχέση και άνεργοι είχαν μικρότερη πιθανότητα να έχουν εξεταστεί στο παρελθόν για οποιοδήποτε από τα τρία λοιμώδη νοσήματα, ενώ το υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης και γνώσης συσχετίστηκε ανεξάρτητα με υψηλότερες πιθανότητες εξέτασης στο παρελθόν για τον HBV, HCV και τον HIV. Τόσο ο ιατρικός κίνδυνος όσο και η συμπεριφορά υψηλού κινδύνου ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες. Ειδικότερα, όσο υψηλότερο το σκορ για τον ιατρικό κίνδυνο και τη συμπεριφορά υψηλότερου κινδύνου τόσο υψηλότερη ήταν η

πιθανότητα εξέτασης. Επιπλέον, τα άτομα που ανέφεραν την ύπαρξη χρόνιας ασθένειας είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν εξεταστεί (Πίνακας 4.10).

Όσον αφορά την ηλικία, το φύλο, τα παιδιά και τον εμβολιασμό για τον HBV, υπήρξαν στατιστικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ύπαρξης παιδιών και του φύλου ($p\text{-value} < 0,001$) καθώς και μεταξύ της ηλικιακής ομάδας και του εμβολιασμού για τον HBV ($p\text{-value} < 0,001$). Οι άνδρες χωρίς παιδιά είχαν υψηλότερη πιθανότητα ιστορικού εξέτασης συγκριτικά με γυναίκες χωρίς παιδιά. Άνδρες και γυναίκες με παιδιά, είχαν υψηλότερη πιθανότητα ιστορικού εξέτασης συγκριτικά με γυναίκες χωρίς παιδιά αλλά και, σε μικρότερο όμως βαθμό, με άνδρες χωρίς παιδιά. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην πιθανότητα ιστορικού εξέτασης ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες με παιδιά.

Μεταξύ των μη εμβολιασμένων ατόμων, η αύξηση της ηλικίας συσχετίστηκε με χαμηλότερη πιθανότητα ιστορικού εξέτασης, ενώ μεταξύ των εμβολιασμένων, σε σύγκριση με εκείνους της ηλικιακής ομάδας 18-39 οι πιθανότητες ιστορικού εξέτασης για όσους είχαν ηλικία >60 ετών ήταν παρόμοιες ενώ ήταν αυξημένες για τα άτομα ηλικίας 40-59 ετών. Επιπλέον, τα εμβολιασμένα άτομα σε σύγκριση με αυτά που δεν έχουν εμβολιαστεί φαίνεται να παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα εξέτασης όσο αυξάνεται η ηλικία (για την ηλικιακή ομάδα 18-39 $OR = 2.27$ και $p\text{-value} < 0.001$, για την ηλικιακή ομάδα 40-59 $OR = 5.52$ και $p\text{-value} < 0.001$, για τις ηλικίες άνω των 60 $OR = 8.70$ και τιμή $p\text{-value} < 0.001$) (Πίνακας 4.10).

Πέρα από τους προαναφερθέντες παράγοντες, η χρήση προφυλακτικού, η ασφάλιση υγείας και το οικογενειακό εισόδημα δεν φάνηκε να σχετίζονται ανεξάρτητα από τους υπόλοιπους παράγοντες σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με το ιστορικό αυτοαναφερόμενης εξέτασης για τουλάχιστον ένα από τα τρία εξεταζόμενα λοιμώδη νοσήματα.

Πίνακας 4.10. Παράγοντες που συσχετίστηκαν με το odds ιστορικού εξέτασης στο παρελθόν: Αποτελέσματα από μοντέλο πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης μετά από αναπλήρωση ελλειπουσών τιμών με τη μέθοδο πολλαπλών αναπληρώσεων

Μεταβλητή	OR (95% CI)	p-value
Ιατρικός Κίνδυνος		
Χαμηλός*	1	
Μέτριος	1.68 (1.41, 2.00)	<0.001
Υψηλός	2.94 (2.22, 3.88)	<0.001
Τροποποιημένο σκορ συμπεριφορικού κινδύνου		
Χαμηλό*	1	
Μέτριο	1.50 (1.23, 1.84)	<0.001
Υψηλό	2.29 (1.64, 3.19)	<0.001
Σκορ γνώσεων		
Χαμηλό*	1	
Μέτριο	2.00 (1.61, 2.51)	<0.001
Υψηλό	2.89 (2.27, 3.68)	<0.001
Εκπαιδευτικό Επίπεδο		
Έως πρωτοβάθμια*	1	
Δευτεροβάθμια/ Μετα-δευτεροβάθμια	1.35 (1.11, 1.63)	0.002
ΤΕΙ/ΑΕΙ ή και ανώτερα	2.30 (1.81, 2.92)	<0.001
Οικογενειακή κατάσταση		
Παντρεμένοι/σε σχέση*	1	
Ελεύθεροι	0.72 (0.59, 0.87)	0.001
Χρόνια Νόσος		
Όχι*	1	
Ναι	1.21 (1.01, 1.44)	0.037
Ανεργία		
Όχι*	1	
Ναι	0.77 (0.64, 0.94)	0.010
Φύλο/Παιδιά		
Γυναίκες χωρίς παιδιά*	1	
Άντρες χωρίς παιδιά	1.50 (1.13, 1.98)	0.005
Άντρες με παιδιά	2.13 (1.54, 2.95)	<0.001
Γυναίκες με παιδιά	2.29 (1.68, 3.12)	<0.001
Μη εμβολιασμένοι		
18-39* ετών		
40-59 ετών	0.64 (0.50, 0.82)	0.001
60+ ετών	0.31 (0.23, 0.40)	<0.001
Εμβολιασμένοι		
18-39* ετών	1	
40-59 ετών	1.56 (1.09, 2.23)	0.016
60+ ετών	1.18 (0.75, 1.86)	0.482
Εμβολιασμένοι vs. μη εμβολιασμένοι		
18-39 ετών	2.27 (1.72, 2.97)	<0.001
40-59 ετών	5.52 (3.97, 7.67)	<0.001
60+ ετών	8.70 (5.68, 13.33)	<0.001
* Κατηγορία αναφοράς		

Τα αποτελέσματα των ιολογικών εξετάσεων συσχετίστηκαν με την αυτο-αναφορά της εξέτασης όπου και διαπιστώθηκε ότι σε όσους ανέφεραν θετικό αποτέλεσμα για την ηπατίτιδα Β το 87.3% είχε θετικό Anti-HBc και το 27.4% θετικό αυστραλιανό αντιγόνο, ενώ για την ηπατίτιδα C το 67.8% είχε θετικό Anti-HCV. Σε όσους δεν ανέφεραν εξέταση ή ανέφεραν αρνητικό αποτέλεσμα το 21.8% είχε θετικό Anti-HBc και το 1.2% θετικό αυστραλιανό αντιγόνο, ενώ για την ηπατίτιδα C το 0.6% είχε θετικό Anti-HCV (Πίνακας 4.11).

Πίνακας 4.11. Αποτελέσματα ιολογικών εξετάσεων σχετικά με την αυτοαναφορά

	Αναφορά θετικού αποτελέσματος N(% *)	% (*) μετά από αναπλήρωση με μέθοδο πολλαπλών αναπληρώσεων	Αναφορά αρνητικού αποτελέσματος N(% *)	% (*) μετά από αναπλήρωση με μέθοδο πολλαπλών αναπληρώσεων
Anti-HBc (+)	49 (88.8)	87.3	648 (20.3)	21.8
Anti-HBc (-)	6 (11.2)	12.7	2226 (79.7)	78.2
HBsAg (+)	22 (28.1)	27.4	50 (1.2)	1.2
HBsAg (-)	63 (72.0)	72.6	4108 (98.8)	98.8
Anti-HCV (+)	10 (69.0)	67.8	24 (0.6)	.600
Anti-HCV (-)	3 (31)	32.2	4208 (99.4)	99.4
*Σταθμισμένα ποσοστά				

Τέλος, έγινε πολυπαραγοντική ανάλυση για τους παράγοντες που συσχετίζονται με την ύπαρξη θετικών ιολογικών αποτελεσμάτων για την ηπατίτιδα Β και

C (Πίνακας 4.12). Οι άντρες σε σχέση με τις γυναίκες έχουν στατιστικά μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν θετικό αυστραλιανό αντιγόνο και anti-HBc αντισώματα για την ηπατίτιδα Β, ενώ παρατηρήθηκε ότι υπάρχει τάση να έχουν και θετικά αντισώματα και για την ηπατίτιδα C. Σχετικά με την ηλικία, όσο αυτή αυξανόταν τόσο αυξανόταν και η πιθανότητα να έχουν θετικά anti-HBc αντισώματα ($p\text{-value} < 0.001$), ενώ μειωνόταν η πιθανότητα να έχουν θετικό αυστραλιανό αντιγόνο, και για την ηπατίτιδα C όσο αυξανόταν η ηλικία τόσο αυξανόταν και η πιθανότητα θετικών anti-HCV. Το υψηλότερο εκπαιδευτικό επίπεδο συσχετίστηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικά με μικρότερη πιθανότητα θετικού αυστραλιανού αντιγόνου και anti-HBc. Η χώρα γέννησης στα Βαλκάνια σχετίστηκε με στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη πιθανότητα για θετικό HBsAg και anti-HBc, ενώ και η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού για ηπατίτιδα συσχετίστηκε με στατιστικά μεγαλύτερη πιθανότητα ύπαρξης θετικού αυστραλιανού αντιγόνου ($OR = 4.56$, $p\text{-value} < 0.001$). Ακόμη φάνηκε ότι το υψηλότερο εισόδημα και η χρήση προφυλακτικού σχετίζονται με μικρότερη πιθανότητα θετικού αυστραλιανού αντιγόνου και anti-HBc. Τέλος, για την ηπατίτιδα C η ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών και η μη ύπαρξη σχέσης/ γάμου σχετίζονται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με την ύπαρξη θετικών Anti-HCV (Πίνακας 4.12).

Πίνακας 4.12. Παράγοντες που συσχετίζονται με θετικό αποτέλεσμα για HBsAg, Anti-HBc και Anti-HCV: Αποτελέσματα πολυπαραγοντικών μοντέλων λογιστικής παλινδρόμησης

	HBsAg		AntiHBc		AntiHCV	
Μεταβλητή	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
ΦΥΛΟ						
Άντρες*	1		1			
Γυναίκες	0.59 (0.35, 0.97)	0.039	0.73 (0.60, 0.88)	0.001	0.52 (0.24, 1.11)	0.090
ΗΛΙΚΙΑ (έτη)						
18-39*	1		1		1	
40-59	0.82 (0.37, 1.85)	0.642	2.07 (1.43, 3.01)	<0.001	1.02 (0.36, 2.84)	0.974
60+	0.32 (0.11, 0.91)	0.033	3.63 (2.29, 5.74)	<0.001	2.23 (0.95, 5.27)	0.066
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ						
Έως Πρωτοβάθμια*	1		1			

	HBsAg		AntiHBc		AntiHCV	
Μεταβλητή	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Δευτεροβάθμια/Μετα-Δευτεροβάθμια	0.39 (0.20, 0.75)	0.005	0.52 (0.39, 0.70)	<0.001		
ΤΕΙ/ΑΕΙ ή και ανώτερα	0.29 (0.11, 0.81)	0.019	0.41 (0.28, 0.60)	<0.001		
ΧΩΡΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ						
Ελλάδα/Κύπρος*	1		1			
Βαλκάνια	4.80 (2.36, 9.75)	<0.001	5.15 (3.51, 7.55)	<0.001		
Άλλο	0.24 (0.03, 1.90)	0.178	1.66 (0.95, 2.92)	0.077		
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ						
Όχι*	1		1			
Ναι	4.56 (2.02, 10.29)	<0.001	1.66 (0.93, 2.96)	0.084		
ΕΙΣΟΔΗΜΑ						
< 900€*	1	-	1			
900€-1.700€	0.63 (0.32, 1.24)	0.176	0.78 (0.62, 0.98)	0.032		
> 1.700€	0.56 (0.19, 1.69)	0.309	0.66 (0.44, 1.00)	0.052		
ΧΡΗΣΗ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΟΥ						
Όχι*	1	-	1			
Ναι	0.82 (0.37, 1.81)	0.622	0.94 (0.66, 1.35)	0.730		
ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΡΗΣΗ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ						
Όχι*	-	-			1	
Ναι	-	-			13.40 (3.40, 52.77)	<0.001
ΑΝΥΠΑΝΤΡΟΣ/ ΧΩΡΙΣ ΣΧΕΣΗ						
Όχι*	-	-			1	
Ναι	-	-			2.44 (1.29, 4.63)	0.006
* Κατηγορία αναφοράς						

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι ιογενείς ηπατίτιδες Β και C και η HIV λοίμωξη σχετίζονται με την πρόκληση χρόνιων νόσων και απασχολούν παγκοσμίως τη δημόσια υγεία. Τα τρία αυτά λοιμώδη νοσήματα εξαιτίας του ότι μοιράζονται κοινούς τρόπους μετάδοσης, σχετίζονται με κοινωνικές διακρίσεις και δυσκολίες στη πρόσβαση τόσο για τη θεραπεία όσο και τη διάγνωση εντάσσονται σε κοινές στρατηγικές αντιμετώπισης [Easterbrook et al., 2016]. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει ορίσει ως στόχο το 2030 να επιτευχθεί εξάλειψη της ηπατίτιδας Β και C (με μείωση κατά 65% της θνησιμότητας και κατά 90% της συχνότητας συγκριτικά με το 2015) μέσω παρεμβάσεων όπως ο εμβολιασμός για την ηπατίτιδα Β και της πρόσβασης στην εξέταση και την θεραπεία [WHO, 2017]. Αντίστοιχα για τον HIV, το UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) το 2016 έθεσε ως στόχο το 2030 την εξάλειψη της επιδημίας με αρχικούς στόχους έως το 2020 το 90% των ατόμων που έχουν μολυνθεί να γνωρίζουν την κατάστασή τους, το 90% αυτών που διαγνώστηκαν να ξεκινήσουν αντιρετροϊκή θεραπεία και το 90% των ασθενών με θεραπεία να έχουν ιικό φορτίο κάτω από τα επίπεδα ανίχνευσης (90-90-90 target) [UNAIDS, 2016].

Παγκοσμίως, υπολογίζεται ότι το 2019, περίπου 296 εκατομμύρια άνθρωποι ζούσαν με χρόνια ηπατίτιδα Β και 58 εκατομμύρια με χρόνια ηπατίτιδα C, συνεισφέροντας από κοινού σε έως και 1,1 εκατομμύρια θανάτους, ενώ περίπου 38 εκατομμύρια άτομα ζούσαν με HIV, συμβάλλοντας σε περίπου 690.000 θανάτους το 2019 (WHO,2021b). Παρά τις παγκόσμιες προσπάθειες για τον έλεγχο αυτών των τριών λοιμώξεων, το 2019, 1,5 εκατομμύρια άνθρωποι μολύνθηκαν πρόσφατα από ηπατίτιδα Β, 1,5 εκατομμύρια από ηπατίτιδα C, ενώ 1,7 εκατομμύρια άνθρωποι απέκτησαν HIV (WHO,2021b). Υπολογίζεται ότι μόνο το 10% των ατόμων με χρόνια ηπατίτιδα Β γνώριζε την νόσησή του το 2019, εκ των οποίων το 22% έλαβε θεραπεία. Τα αντίστοιχα ποσοστά για τη χρόνια ηπατίτιδα C ήταν 21% και 62%. Μετά από τις παγκόσμιες προσπάθειες για την επίτευξη του στόχου 90-90-90 για τη λοίμωξη από τον ιό HIV η κατάσταση το 2019 ήταν: 81% των PLHIV διαγνώστηκαν, 82% όσων διαγνώστηκαν υποβλήθηκαν σε θεραπεία και 88% όσων έλαβαν θεραπεία πέτυχαν ιϊκή καταστολή (WHO,2021b) ενώ η

καθυστερημένη εμφάνιση (δηλαδή, αριθμός κυττάρων CD4+ στη διάγνωση <350 κύτταρα/μl) παραμένει έως και 50% (EuroSIDA and COHERE , 2020; ECDC, 2020).

Και τα τρία νοσήματα χαρακτηρίζονται από ένα διάστημα χωρίς την παρουσία συμπτωμάτων που καθιστά δυνατή την περαιτέρω μετάδοσή τους καθώς και την ανάπτυξη επικίνδυνων επιπλοκών για την υγεία των ασθενών [Lackner, Lederman & Rodriguez, 2012; Denniston et al., 2012; Brouard et al., 2013]. Διαφέρουν κυρίως ως προς τον κύριο τρόπο μετάδοσής τους (κυρίως με τη σεξουαλική επαφή για τον HIV, παρεντερικά για τον HCV και περιγεννητικά για τον HBV), την κατανομή τους και τη διάρκεια της θεραπείας (εφόρου ζωής για τον HIV και τον HBV ενώ για 12 – 24 εβδομάδες για τον HCV) [Easterbrook et al., 2016]. Σχετικά με τη θεραπεία, έχουν επιτευχθεί σημαντικές βελτιώσεις τις τελευταίες δεκαετίες για τις ηπατίτιδες B και C, με τον εμβολιασμό για τον HBV μέχρι και σήμερα να αποτελεί τον κύριο τρόπο πρόληψης και εξάλειψής του [Hatzakis et al., 2011; Lee & Banini, 2019]. Για την ηπατίτιδα C, η χρήση των νεότερων αντιϊκών φαρμάκων DAAs παρουσιάζει υψηλά ποσοστά ιολογικής ανταπόκρισης αυξάνοντας τα ποσοστά ίασης > 90%, με ένα από τα κύρια προβλήματα να συνεχίζει να αποτελεί το υψηλό κόστος τους [WHO, 2016b; Asselah et al., 2016]. Για την HIV λοίμωξη, η αντιρετροϊκή θεραπεία σήμερα επιτυγχάνει μέσω της ιϊκής καταστολής τόσο την επιβράδυνση και διακοπή της εξέλιξης της HIV λοίμωξης όσο και την αποφυγή μετάδοσης του ιού και συστήνεται η άμεση έναρξή της σε περίπτωση διάγνωσης και η χρήση PrEP στα άτομα που έχουν υψηλό κίνδυνο έκθεσης [Cohen et al., 2011; Rodger et al., 2019].

Έχει αποδειχθεί ότι η γνώση για τις ηπατίτιδες και τον HIV σχετίζεται με τη διαχείριση της νόσου, τα αποτελέσματά της και την αντίληψη του κινδύνου για τη νόσο [Beltzer et al., 2013; Tamayo et al., 2016]. Η ελλιπής γνώση μιας ασθένειας μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερήσεις σχετικά με τον προσδιορισμό της κατάστασης της νόσου με αποτέλεσμα την αύξηση της πιθανότητας μετάδοσής της, την μείωση των επιλογών της θεραπείας και εν τέλει την επιδείνωση της υγείας των ασθενών [Shah & Abu-Amara, 2013]. Η έλλειψη γνώσεων και ιδιαίτερα οι παρανοήσεις σχετικά με τον τρόπο μετάδοσης αυτών των ασθενειών μπορεί να είναι ο κύριος λόγος διάκρισης [Yang & Wu, 2011; Shah & Abu-Amara, 2013; Yu et al., 2016]. Η αύξηση των γνώσεων φαίνεται να οδηγεί σε

σημαντική μείωση της πιθανότητας εμφάνισης διακρίσεων, καθώς και σε αύξηση του ποσοστού συμμετοχής σε προληπτικές εξετάσεις, όπως ο εμβολιασμός για την ηπατίτιδα Β και ο έλεγχος, και κατ' επέκταση στη μείωση της επίπτωσης των λοιμώξεων [Schenkel et al., 2008; Wu et al., 2009; Eguchi & Wada, 2013; Yu et al., 2016]. Οι εκπαιδευτικές παρεμβάσεις έχουν επιδείξει βελτιώσεις στη γνώση των ασθενών σχετικά με τη νόσο, τις συμπεριφορές τους (συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου και της πραγματοποίησης εμβολιασμού για την ηπατίτιδα Β) και συνίσταται να εστιάζονται οι περισσότερες εκπαιδευτικές προσπάθειες στην αποφυγή των εσφαλμένων αντιλήψεων των ασθενών [Taylor et al., 2002; Wai et al., 2005; Shah & Abu-Amara, 2013].

Η εφαρμογή προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου για τα λοιμώδη νοσήματα είναι σημαντική για την έγκαιρη διάγνωση των νοσημάτων, την άμεση διασύνδεση των ασθενών με φορείς που παρέχουν θεραπεία, τη μείωση των περαιτέρω επιπλοκών που προκαλούν στην υγεία των ασθενών και της περαιτέρω μετάδοσής τους [Rein et al., 2010; Croxford et al., 2020]. Το 2010 μια βιβλιογραφική ανασκόπηση του ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) [ECDC, 2010] ανέδειξε την έλλειψη εφαρμογής μιας ενιαίας πολιτικής για την υλοποίηση προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου για ηπατίτιδα Β και C στην Ευρώπη, ενώ βάση μιας άλλης μελέτης οι περισσότερες έρευνες αφορούσαν συγκεκριμένες κατηγορίες υπό εξέταση πληθυσμών, όπως χρήστες ναρκωτικών, εργαζόμενους στον τομέα της υγείας, μετανάστες και φυλακισμένους [Lazarus et al., 2016]. Για την HIV λοίμωξη το 2017, πραγματοποιήθηκε μία έρευνα για την χρησιμότητα των οδηγιών που εκδόθηκαν από το ECDC το 2010 σχετικά με την εφαρμογή προγραμμάτων διάγνωσης στην Ευρώπη, με 11 από 23 χώρες να αναφέρουν τη χρήση των οδηγιών για την ανάπτυξη στρατηγικών προγραμμάτων ελέγχου, ενώ αναδείχθηκαν και οι μεταξύ των χωρών διαφορές στα προγράμματα ελέγχου για τον HIV στην Ευρώπη [Sullivan et al., 2017]. Το 2018, εκδόθηκαν οδηγίες για τον προσυμπτωματικό έλεγχο και των τριών λοιμωδών νοσημάτων από το ECDC με στόχο την βελτίωση των προσυμπτωματικών προγραμμάτων ελέγχου και την επίτευξη της εξάλειψής τους μέχρι το 2030 [ECDC, 2018]. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος για την ηπατίτιδα C περιλαμβάνει τον έλεγχο αντισωμάτων anti-HCV, για την HIV λοίμωξη ο έλεγχος αντισωμάτων anti-HIV1/2 και/ή

του HIV αντιγόνου (p24–1) και για την ηπατίτιδα Β η ανίχνευση του HBsAg [EASL, 2018; ECDC, 2018].

Στην Ελλάδα, οι περισσότερες μελέτες για τα τρία λοιμώδη νοσήματα αφορούν ειδικές πληθυσμιακές ομάδες [Dalekos et al., 1995; Νικολάου κ.α., 1995; Zervou et al., 2001; Βακαλόπουλος, Χολόγκιτας & Μάνεσης, 2004; Paraenangelou et al., 2006; Zacharakis et al., 2009; Stefos et al., 2009; Raptopoulou et al., 2011; Γατσέλης, 2011; ΕΟΔΥ, 2014]. Οι μόνες εκτιμήσεις για τον επιπολασμό της ηπατίτιδας Β και C στο γενικό πληθυσμό ενηλίκων προέρχονται από μία τηλεφωνική έρευνα που διεξήχθη το 2012 σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα περίπου 10.000 ενηλίκων που ζουν στην Ελλάδα [Paratheodoridis et al., 2015]. Τα δεδομένα που αφορούν στη διάγνωση του HIV καταγράφονται από το σύστημα επιτήρησης του HIV / AIDS που λειτουργεί υπό τον Εθνικό Οργανισμό Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ) [ΚΕΕΛΠΝΟ, 2017c]. Μέχρι το τέλος του 2013, ο εκτιμώμενος αριθμός των PLHIV ήταν 14.147 (95% CI: 13.691 - 14.588), που αντιστοιχεί σε επιπολασμό του HIV 0.126% (95% CI: 0.125 – 0.133). [Vourli et al., 2018]. Τέλος, στην Ελλάδα λείπουν δεδομένα σχετικά με το επίπεδο γνώσεων που αφορούν τους τρόπους μετάδοσης του HBV, HCV και HIV, δεδομένα τα οποία είναι απαραίτητα για το σχεδιασμό και την εφαρμογή εκστρατειών ευαισθητοποίησης.

Στόχος της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η καταγραφή του επιπολασμού των λοιμώξεων HBV, HCV και HIV στον γενικό ενήλικο (≥ 18 ετών) πληθυσμό της Ελλάδας, η εκτίμηση του ποσοστού των ατόμων που έχουν ήδη εξεταστεί για τα λοιμώδη νοσήματα της ηπατίτιδας Β, C και της λοίμωξης HIV, η εκτίμηση του ποσοστού των αδιάγνωστων οροθετικών ατόμων για τα τρία λοιμώδη νοσήματα και η αξιολόγηση των γνώσεων και των παρανοήσεων σχετικά με τη μόλυνση από την ηπατίτιδα Β και C και τον HIV, καθώς και η συσχέτισή τους με παράγοντες κινδύνου. Η παρούσα διδακτορική διατριβή γίνεται στο πλαίσιο της πρώτης εθνικής επιδημιολογικής μελέτης για τα τρία λοιμώδη νοσήματα, της Hprolipsis, που διεξήχθη από τον Μάιο του 2013 έως τον Ιούνιο του 2016 [Touloumi et al., 2020].

Η μελέτη Hprolipsis διεξήχθη σε ένα τυχαίο δείγμα του γενικού πληθυσμού, διασφαλίζοντας την αντιπροσωπευτικότητα, με κύριο πλεονέκτημα τον συνδυασμό

εκτεταμένων δεδομένων από ερωτηματολόγια για διάφορους δείκτες υγείας μαζί με αποτελέσματα δειγμάτων αίματος. Στην έρευνα, η επιλογή των συμμετεχόντων έγινε με την προσέγγιση από πόρτα σε πόρτα (door to door) η οποία είναι αρκετά συχνή σε μελέτες υγείας, αλλά έχει και ορισμένους περιορισμούς όπως το αυξημένο κόστος, τη μείωση του ποσοστού ανταπόκρισης και την ασφάλεια των ερευνητών [CDC, 2011; Hillier et al., 2012; Touloumi et al., 2020]. Στη μελέτη Hprolipsis, αν και υπήρχαν αυτοί οι περιορισμοί, το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν αρκετά υψηλό (72%). Η επιλογή του απαιτούμενου μεγέθους δείγματος για τον γενικό πληθυσμό εκτιμήθηκε με βάση τον επιπολασμό της ηπατίτιδας C (≈ 6.000), ο οποίος αναμένεται να είναι χαμηλότερος από τον επιπολασμό του HBV, αλλά υψηλότερος αρκετά από τον επιπολασμό για τον HIV ($\approx 0,13\%$), και έτσι, οι εκτιμήσεις του επιπολασμού του HIV αναμένεται να είναι χαμηλής ακρίβειας [Touloumi et al., 2020].

4.1. Επιπολασμός της ηπατίτιδας B, C και HIV λοίμωξης

Ο επιπολασμός για τον HBV και HCV στο δείγμα μας, που προήλθε από τη μελέτη Hprolipsis, είναι σχετικά χαμηλός στον γενικό πληθυσμό ακόμη και μετά τη στάθμιση για τους ευάλωτους πληθυσμούς (1.84% και 1.07% αντίστοιχα), ενώ και ο επιπολασμός του HIV ήταν πολύ χαμηλός (0.75%). Ο επιπολασμός αυτός για την HBV και την HCV ήταν μικρότερος από αυτόν που βρέθηκε στην τηλεφωνική μελέτη μετά τη στάθμιση για τους ευάλωτους πληθυσμούς (2.58% και 1.87%, αντίστοιχα) [Paratheodoridis et al., 2015]. Η διαφορά μπορεί να οφείλεται α) στο ότι η έρευνα υγείας Hprolipsis ήταν λίγο πιο πρόσφατη και β) στο γεγονός ότι στην τηλεφωνική έρευνα δεν έγινε έλεγχος αίματος αλλά οι εκτιμήσεις βασίστηκαν στην αυτοαναφορά. Προκειμένου να υπολογιστεί ο επιπολασμός στο σύνολο του δείγματος, θεωρήθηκε ότι τα άτομα με ιστορικό εξέτασης είχαν στο ίδιο ποσοστό θετικά αποτελέσματα με τα άτομα χωρίς ιστορικό εξέτασης. Ενώ οι ερευνητές ανέφεραν ότι οι δύο υποπληθυσμοί δεν διέφεραν σημαντικά σε διάφορους παράγοντες, στην έρευνά μας βρήκαμε ότι το ιστορικό εξέτασης σχετίζεται με διάφορους παράγοντες αρκετοί από τους οποίους σχετίζονταν και με υψηλότερη πιθανότητα θετικού αποτελέσματος.

Το ποσοστό των αδιάγνωστων για τα τρία λοιμώδη νοσήματα ήταν 67.0% (HBV), 69.3% (HCV) και 50% (HIV) και από αυτούς που είχαν διαγνωστεί μόνο λίγοι είχαν λάβει θεραπεία (19.3% και 39.8% για τον HBV και HCV αντίστοιχα). Σχετικά με τη χώρα γέννησης, ο υψηλότερος επιπολασμός του HBV που παρατηρήθηκε σε όσους καταγόταν από την Αλβανία συγκριτικά με τις υπόλοιπες χώρες τεκμηριώνεται και σε άλλες μελέτες [Dalekos et al., 1995; Raptopoulou et al., 2009]. Ακόμα, σχετικά με τον επιπολασμό και τις επιμέρους γεωγραφικές περιοχές της Ελλάδας ο αυξημένος επιπολασμός που παρατηρήθηκε για την ηπατίτιδα Β στη Θεσσαλία και τη Μακεδονία επιβεβαιώνεται και σε παλαιότερες μελέτες [Βακαλόπουλος, Χολόγκιτας & Μάνεσης, 2004; Zacharakis et al., 2009; Stefos et al., 2009;] και αιτιολογείται πιθανώς από την αυξημένη παρουσία ειδικών πληθυσμών (οικονομικοί μετανάστες, μουσουλμάνοι, αθίγγανοι) σε αυτές τις περιοχές. Τα αποτελέσματα της μελέτης σχετικά με τον επιπολασμό βοηθούν στην χάραξη πολιτικών και στον προγραμματισμό στοχευμένων παρεμβάσεων στο γενικό πληθυσμό σχετικά με τα λοιμώδη νοσήματα της ηπατίτιδας Β, C και της HIV λοίμωξης.

4.2. Γνώσεις και παρανοήσεις για την ηπατίτιδα Β, C και HIV λοίμωξη και παράγοντες κινδύνου

Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι υπάρχουν σημαντικά κενά στον ελληνικό γενικό πληθυσμό όσον αφορά τη γνώση για τα τρία λοιμώδη νοσήματα, ειδικά για τους τρόπους μετάδοσης. Αν και το επίπεδο γνώσης των τρόπων με τους οποίους πράγματι μεταδίδονται τα νοσήματα φαίνεται να είναι υψηλό (64.3% για την ηπατίτιδα Β, 61.8% για την ηπατίτιδα C και 69.4% για τον ιό HIV), παρατηρήθηκαν επίσης υψηλά ποσοστά παρανοήσεων, με μεγάλο ποσοστό των συμμετεχόντων να μην γνωρίζουν ότι αυτά τα νοσήματα δεν μεταδίδονται μέσω της καθημερινής κοινωνικής επαφής, της κοινής χρήσης τουαλέτας, με το φιλί και το τσίμπημα κουνουπιού (65.9% για την ηπατίτιδα Β, 67.2% για την ηπατίτιδα C και 67.9% για τον HIV), οδηγώντας τελικά σε χαμηλά ποσοστά συνολικών γνώσεων (27.9% για την ηπατίτιδα Β, 33.1% για την ηπατίτιδα C και 29% για τον HIV). Αυτό καταδεικνύει τη σημασία της εκπαίδευσης του πληθυσμού για τα λοιμώδη νοσήματα καθώς οι παρανοήσεις μπορούν εύκολα να οδηγήσουν σε προκαταλήψεις και κοινωνικό

αποκλεισμό [Wu et al., 2009; Yang & Wu, 2011; Beltzer et al., 2013; Yu et al., 2016]. Η σωστή ενημέρωση και κατανόηση ενισχύουν την πιθανότητα αλλαγής συμπεριφοράς [Bandura, 2004]. Η έλλειψη επαρκών γνώσεων έχει αναγνωριστεί ως σημαντικό εμπόδιο στην πρόληψη [Paratheodoridis et al., 2016]. Η αύξηση της επίγνωσης θα βοηθήσει στον εντοπισμό των ατόμων που έχουν μολυνθεί και χρειάζονται θεραπεία, οδηγώντας τελικά στον έλεγχο των επιδημιών.

Τα αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης έδειξαν ότι οι γυναίκες είχαν αυξημένες πιθανότητες να παρουσιάσουν υψηλότερο επίπεδο γνώσης, ενώ η μεγαλύτερη ηλικία συσχετίστηκε με χαμηλότερες πιθανότητες να έχουν υψηλότερο επίπεδο γνώσης. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώνονται και σε μια μελέτη που αφορούσε τον γαλλικό πληθυσμό [Brouard et al., 2013]. Στην ανασκόπηση από τη διεθνή βιβλιογραφία, είναι προφανές ότι οι νέοι έχουν καλύτερη κατανόηση του τρόπου μετάδοσης αυτών των τριών λοιμωδών νοσημάτων, πιθανότατα λόγω της μεγαλύτερης και ευκολότερης πρόσβασης σε πληροφορίες [Wai et al., 2005; Wu et al., 2009; Beltzer et al., 2013; Alwafi et al., 2018].

Η στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του μέτριου επιπέδου συμπεριφοράς υψηλού κινδύνου και του χαμηλότερου επιπέδου γνώσης μπορεί να σχετίζεται με την έλλειψη συνειδητοποίησης των ατόμων αυτών για τους παράγοντες κινδύνου. Η συσχέτιση του ιατρικού κινδύνου με το υψηλότερο επίπεδο γνώσης σχετίζεται πιθανώς με τη μεγαλύτερη πρόσβαση των ατόμων αυτών στη γνώση λόγω της μεγαλύτερης επαφής τους με τις υπηρεσίες υγείας. Τέλος, η εξέταση για τουλάχιστον ένα από τα τρία λοιμώδη νοσήματα της ηπατίτιδας Β, C και της HIV λοίμωξης συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με υψηλότερο επίπεδο γνώσης, γεγονός που πιθανότατα σχετίζεται με το ότι τα άτομα αυτά έχουν μεγαλύτερη πρόσβαση σε αυτές τις πληροφορίες λόγω της εξέτασης.

Επιπροσθέτως, στην έρευνά μας διαπιστώθηκε ότι το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με υψηλότερη γνώση. Ειδικότερα, το υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης και το υψηλότερο εισόδημα συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με υψηλότερο επίπεδο γνώσης. Αυτές οι συσχετίσεις έχουν

επιβεβαιωθεί σε αρκετές μελέτες [Taylor et al., 2002; Wai et al., 2005; Wu et al., 2009; Leung et al., 2010; Soto-Salgado et al., 2011; Crutzen & Göritz, 2012; Brouard et al., 2013; Vermunt et al., 2015]. Επιπλέον, η κατοικία στα δύο μεγάλα αστικά κέντρα της χώρας (Αθήνα / Θεσσαλονίκη) και η ελληνική καταγωγή από Ελλάδα/ Κύπρο (σε σύγκριση με τους μετανάστες κυρίως από την Αλβανία ή από την Ανατολική Ευρώπη) συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την καλύτερη γνώση για τα τρία νοσήματα. Αυτοί οι παράγοντες σχετίζονται επίσης με το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και την ευκολότερη και πιο άμεση πρόσβαση στις πληροφορίες.

Τα αποτελέσματα δείχνουν τη μεγάλη ανάγκη και τη σημασία της ανάπτυξης στρατηγικών και προγραμμάτων πληροφόρησης για τον γενικό πληθυσμό, ιδίως σε όσους βρίσκονται σε χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση [Leung et al., 2010] και ζουν εκτός μεγάλων αστικών κέντρων. Αυτό είναι ακόμη πιο αναγκαίο στην εποχή της επιδημίας COVID-19, καθώς έχειδειχθεί ότι η επιδημία COVID-19 μπορεί να έχει διαταράξει τις υπηρεσίες πρόληψης και θεραπείας για την ηπατίτιδα και την HIV [Téllez & Martín Mateos, 2020; Ambrosioni et al., 2021; Kaufman et al., 2021], ενώ μπορεί να έχει διευρύνει τις ανισότητες στην υγεία και την οικονομία [Bambra et al., 2020]. Ωστόσο, τα εκπαιδευτικά προγράμματα για να είναι οικονομικά αποδοτικά πρέπει να είναι στοχευμένα. Με βάση τα αποτελέσματά μας, θα πρέπει να στοχεύσουμε τον λιγότερο προνομιούχο πληθυσμό, δηλαδή εκείνους με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο και κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, που ζουν εκτός μεγάλων πόλεων και τους μετανάστες. Τα εκπαιδευτικά προγράμματα πρέπει να είναι εξειδικευμένα και να λαμβάνουν υπόψη τα χαρακτηριστικά, τις συνήθειες και τις ανάγκες του πληθυσμού-στόχου.

4.3. Εξέταση για την ηπατίτιδα B, C και HIV λοίμωξη και παράγοντες κινδύνου

Η έρευνά μας έδειξε ότι μόνο το ένα τρίτο του πληθυσμού έχει εξεταστεί στο παρελθόν για τουλάχιστον ένα από τα τρία λοιμώδη νοσήματα, ενώ η πλειοψηφία δήλωσε ότι δεν έχει εξεταστεί ποτέ για καμία από τις τρεις λοιμώξεις (69.1% για HBV, 77.2% για τον HCV, 80% για τον HIV). Τα χαμηλά ποσοστά των αυτοαναφερόμενων

εξετάσεων δεδομένης της ασυμπτωματικής φύσης των νοσημάτων αυτών είναι πιθανό να οδηγούν στα υψηλά ποσοστά υποδιάγνωσής τους και υποδεικνύουν την ανάγκη ανάπτυξης δράσεων ευαισθητοποίησης του κοινού για την προώθηση του προσυμπτωματικού ελέγχου [Paratheodoridis et al., 2015] .

Η εξέταση για την ηπατίτιδα Β παρουσιάζει υψηλότερα ποσοστά μεταξύ των τριών νοσημάτων και αυτό μπορεί να εξηγηθεί από τη μεγαλύτερη χρονικά διαθεσιμότητα διαδικασιών ελέγχου για τον HBV και την ύπαρξη του υποχρεωτικού εμβολιασμού από το 1998 και άρα μεγαλύτερη ενημέρωση και ευαισθητοποίηση του πληθυσμού [Papaevangelou et al., 2006; ΕΟΔΥ, 2019].

Τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης έδειξαν ότι οι γυναίκες που έχουν παιδιά φαίνεται ότι είχαν περισσότερες από δύο φορές υψηλότερη πιθανότητα να έχουν εξεταστεί σε σύγκριση με τις γυναίκες χωρίς παιδιά, καθώς και οι άνδρες που έχουν παιδιά είναι πιθανότερο να έχουν εξεταστεί σε σύγκριση με τους άντρες που δεν έχουν, αποτέλεσμα το οποίο πιθανότατα σχετίζεται με τον έλεγχο και τις πληροφορίες κατά την προγεννητική περίοδο, εύρημα που αναφέρεται και σε μελέτη για τον γαλλικό πληθυσμό [Brouard et al., 2013]. Συγκεκριμένα, ο προγεννητικός έλεγχος για την ηπατίτιδα Β εισήχθη στην Ελλάδα το 1998 και σύμφωνα με έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2003, η συμμόρφωση του πληθυσμού στον προγεννητικό έλεγχο φαίνεται να κυμαίνεται σε ποσοστό > 90% [Papaevangelou et al., 2006]. Αυτό ενισχύει την υπόθεσή μας σχετικά με τη σχέση του προγεννητικού ελέγχου και την ισχυρή συσχέτιση μεταξύ γυναικών και ανδρών με παιδιά με την εξέταση για τα τρία λοιμώδη νοσήματα.

Η ηλικιακή ομάδα 30-39 ετών και για τα τρία νοσήματα διαπιστώθηκε ότι ελέγχεται πιο συχνά (53,5%), ένα αποτέλεσμα που έχει επιβεβαιωθεί σε αρκετές μελέτες [Spradling et al., 2012; Brouard et al., 2013; Paratheodoridis et al., 2015]. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης φαίνεται να ευθυγραμμίζονται με τη διεθνή έρευνα και βιβλιογραφία όπου η καλύτερη γνώση σχετικά με αυτά τα λοιμώδη νοσήματα [Worthington et al., 2011; Brouard et al., 2013; Cherutich, Bunnell & Mermin, 2013], το καλύτερο εκπαιδευτικό επίπεδο [Cherutich, Bunnell & Mermin, 2013; Brouard et al.,

2013; Wachira et al., 2014] και το ιστορικό εμβολιασμού για την ηπατίτιδα Β [Brouard et al., 2013; Bottero et al., 2014] σχετίζονται θετικά με τον προσυμπτωματικό έλεγχο.

Όσον αφορά τον εμβολιασμό για την ηπατίτιδα Β, διαπιστώθηκε ότι οι εμβολιασμένοι σε σχέση με τους μη εμβολιασμένους έχουν υψηλότερη πιθανότητα εξέτασης στο παρελθόν και αυτή η διαφορά αυξάνεται όσο αυξάνεται και η ηλικία. Αυτό το εύρημα δικαιολογείται καθώς το εμβόλιο για την ηπατίτιδα Β εισήχθη στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού το 1998 [ΕΟΔΥ, 2019] και συνεπώς τα ηλικιωμένα άτομα δεν είχαν εμβολιαστεί. Επομένως, υποθέτουμε ότι όσοι είχαν εμβολιαστεί από τις μεγαλύτερες ηλικίες είναι πιθανώς πιο ευαισθητοποιημένοι σε θέματα υγείας και επομένως εξετάζονται πιο συχνά.

Σχετικά με τα σκορ συμπεριφοράς υψηλού κινδύνου και του ιατρικού κινδύνου που χρησιμοποιήσαμε διαπιστώθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ αυτών και του αυτο-αναφερόμενου ιστορικού εξέτασης για τις λοιμώξεις από την ηπατίτιδα Β, C και τον HIV. Πιο συγκεκριμένα, όσο ο ιατρικός και συμπεριφορικός κίνδυνος των συμμετεχόντων αυξάνεται, αυξάνεται και η πιθανότητα εξέτασης. Αυτά τα αποτελέσματα ευθυγραμμίζονται με άλλες έρευνες που έχουν μελετήσει παράγοντες κινδύνου που περιλαμβάνονται σε αυτά τα δύο σκορ, όπως η χρήση ναρκωτικών [Brouard et al., 2013; Linas et al., 2014; Bottero et al., 2014; Ditah et al., 2014; Janjua et al., 2016; Abara et al., 2017], ο αριθμός των σεξουαλικών συντρόφων [Worthington et al., 2014; Bottero et al., 2014; Ditah et al., 2014], η παρουσία τατουάζ ή body piercing [Mueses-Marín et al., 2018] και τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα [McGarrigle et al., 2005] που συμμετέχουν στη δημιουργία του σκορ συμπεριφορικού κινδύνου, καθώς και η μετάγγιση πριν από το 1992 [Ditah et al., 2014; Abara et al., 2017], η αιμοκάθαρση [Abara et al., 2017], οι χειρουργικές επεμβάσεις [Bottero et al., 2014;] και το οικογενειακό ιατρικό ιστορικό [Brouard et al., 2013; Bottero et al., 2014] που συμμετέχουν στη δημιουργία του σκορ ιατρικού κινδύνου.

Όσον αφορά τη χρήση του προφυλακτικού, δεν χρησιμοποιήθηκε στη δημιουργία του τροποποιημένου σκορ συμπεριφοράς υψηλού κινδύνου που συσχετίστηκε με το ιστορικό ελέγχου, καθώς διαπιστώθηκε ότι η μη χρήση

προφυλακτικού (η οποία αποτελεί συμπεριφορά υψηλού κινδύνου και θα συνέβαλε στο σκορ έναν βαθμό) είχε αρνητική σχέση με την εξέταση στη μονοπαραγοντική ανάλυση, ενώ όλοι οι υπόλοιποι παράγοντες θετική και στην πολυπαραγοντική ανάλυση φαινόταν να μην είναι σημαντικός παράγοντας. Ωστόσο, το ελέγξαμε ξεχωριστά και δε φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση με το ιστορικό εξέτασης. Πιθανότατα η μη χρήση προφυλακτικού σχετίζεται και με την ύπαρξη μόνιμου συντρόφου και γι' αυτό δεν βρέθηκε να επηρεάζει ανεξάρτητα από τον αριθμό σεξουαλικών συντρόφων σημαντικά το ιστορικό εξέτασης.

Το να είσαι άνεργος και ανύπαντρος/χωρίς σχέση συσχετίστηκε αρνητικά με την εξέταση στο παρελθόν για τουλάχιστον ένα από τα τρία νοσήματα, το οποίο είναι δικαιολογημένο, καθώς οι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες φαίνεται να επηρεάζουν την πιθανότητα της εξέτασης [Ditah et al., 2014; Abara et al., 2017]. Ακόμα, η έρευνα έδειξε ότι υπάρχει μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της εξέτασης και της ύπαρξης χρόνιων παθήσεων, το οποίο είναι δικαιολογημένο, δεδομένου ότι τα άτομα με χρόνιες ασθένειες έρχονται σε επαφή με επαγγελματίες υγείας πιο συχνά, ενημερώνονται και επομένως έχουν μεγαλύτερη γνώση σε θέματα υγείας και προσυμπτωματικού ελέγχου.

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα της αυτο-αναφοράς με αυτά των ιολογικών εξετάσεων διαπιστώθηκε ότι για την ηπατίτιδα Β, από αυτούς που δήλωσαν ότι είχαν ηπατίτιδα Β, το 87.3% είχε θετικό Anti-HBc και το 27.4% θετικό αυστραλιανό αντιγόνο που μας υποδεικνύει ότι όντως τα περισσότερα από αυτά τα άτομα είχαν έρθει σε επαφή με τον HBV αλλά λόγω της φυσικής ιστορίας της νόσου είχαν αρνητικοποιήσει το αυστραλιανό αντιγόνο είτε κυρίως λόγω φυσικής ανοσίας είτε επειδή είχαν λάβει θεραπεία [Liaw & Chu, 2009; EASL, 2017]. Επιπλέον, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η μη επαρκής γνώση πολλές φορές του πληθυσμού της διαφοράς των ιολογικών δεικτών μεταξύ τους. Γεγονός που επιβεβαιώνεται περισσότερο μέσα από τα αποτελέσματα για την ηπατίτιδα C όπου σε όσους δήλωσαν θετικοί το ένα τρίτο (32.2%) δεν είχε θετικά αντισώματα (Anti-HCV).

Από την πολυπαραγοντική ανάλυση για θετικό αποτέλεσμα για ηπατίτιδα Β και C (για την HIV λοίμωξη είχαμε μόνο δύο θετικές εξετάσεις αίματος) και τους

συσχετιζόμενους παράγοντες διαπιστώθηκε μία στατιστικά σημαντική σχέση με το φύλο και συγκεκριμένα οι άνδρες είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν θετικά αντισώματα για την ηπατίτιδα Β, ένα αποτέλεσμα το οποίο επιβεβαιώνεται και σε άλλες μελέτες [Spenatto et al., 2013; Bottero et al., 2014]. Παρατηρήσαμε ότι όσο αυξανόταν η ηλικία τόσο αυξανόταν η πιθανότητα να έχουν οι συμμετέχοντες θετικά anti-HBc. Γεγονός που πιθανολογούμε ότι οφείλεται στη φυσική ιστορία της νόσου [Dalekos et al., 1995; Liaw & Chu, 2009; Raptopoulou et al., 2009; EASL, 2017]. Επιπροσθέτως και σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία, η χώρα γέννησης στα Βαλκάνια [Dalekos et al., 1995; Raptopoulou et al., 2009] και το θετικό οικογενειακό ιστορικό/επαφή με θετικό άτομο [Denniston et al., 2012; Bottero et al., 2014] συσχετίστηκε με στατιστικά μεγαλύτερη πιθανότητα ύπαρξης θετικού αυστραλιανού αντιγόνου, ενώ η ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών [Ditah et al., 2014; Denniston et al., 2014] με στατιστικά μεγαλύτερη πιθανότητα ύπαρξης θετικών anti-HCV. Ακόμη το να είναι κάποιος/α ανύπαντρος/η ή χωρίς σχέση συσχετίστηκε με στατιστικά μεγαλύτερη πιθανότητα ύπαρξης θετικών anti-HCV πιθανότατα λόγω μεγαλύτερης έκθεσής τους σε παράγοντες κινδύνου και μικρότερης ευαισθητοποίησής τους σε θέματα υγείας. Τέλος, το υψηλότερο εκπαιδευτικό επίπεδο και το υψηλότερο εισόδημα συσχετίστηκαν με μικρότερη πιθανότητα θετικών αντισωμάτων για την ηπατίτιδα Β το οποίο δικαιολογείτε καθώς όπως προαναφέρθηκε η κοινωνικο-οικονομική κατάσταση φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εξέταση και ενημέρωση του πληθυσμού για τα λοιμώδη νοσήματα και άρα στη μικρότερη έκθεσή του [Ditah et al., 2014; Abara et al., 2017].

Από τα αποτελέσματα της έρευνας διαπιστώνουμε ότι τα άτομα που αναφέρουν ιστορικό προηγούμενης εξέτασης για ηπατίτιδες διαφέρουν από τον γενικό πληθυσμό αναφορικά με τα χαρακτηριστικά που συνδέονται στενά με την επιδημιολογία των ηπατιτίδων (εκπαίδευση, οικογενειακή κατάσταση, ανεργία και κυρίως υψηλά σκορ ιατρικού κινδύνου και κινδύνου συμπεριφοράς) υποδεικνύοντάς μας ότι για τον υπολογισμό του επιπολασμού της HBV και HCV ηπατίτιδας, που αποτελεί βασικό μέγεθος για την εκτίμηση του παρόντος ή του μελλοντικού φορτίου των νόσων αυτών και τον σχεδιασμό πολιτικών δημόσιας υγείας σε συνάρτηση με τον στόχο του ΠΟΥ για την εξάλειψή τους έως το 2030, δεν πρέπει να βασιζόμαστε αποκλειστικά σε δεδομένα από αυτό-αναφορά προηγούμενων εξετάσεων.

4.4. Συμπεράσματα

Στην παρούσα διατριβή παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από τη μελέτη Hprolipsis, η οποία μας επέτρεψε για πρώτη φορά να εκτιμήσουμε τον επιπολασμό για τα τρία λοιμώδη νοσήματα της ηπατίτιδας B, C και της HIV λοίμωξης στο γενικό πληθυσμό, να καταγράψουμε τις γνώσεις του γενικού πληθυσμού και την αυτοαναφερόμενη εξέταση σε σύγκριση με τα ιολογικά αποτελέσματα για τις τρεις λοιμώξεις και σε συσχέτιση με παράγοντες κινδύνου.

Από τα δεδομένα της μελέτης Hprolipsis, ο επιπολασμός για τον HBV (1.7%) και HCV (0.9%) ήταν σχετικά χαμηλός ενώ και ο επιπολασμός του HIV (0.08%) ήταν πολύ χαμηλός στον γενικό πληθυσμό της Ελλάδας. Από όσους γνώριζαν ότι νοσούν (33.0% για την ηπατίτιδα B και 30.7% για την ηπατίτιδα C) ένα σημαντικό ποσοστό δεν είχε υποβληθεί ποτέ σε θεραπεία (80.7% για την ηπατίτιδα B και 60.2% για την ηπατίτιδα C). Σχετικά με τις γνώσεις του ελληνικού πληθυσμού για τα τρία λοιμώδη νοσήματα τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπάρχουν σημαντικά κενά ειδικά για τους τρόπους μετάδοσής τους με το συνολικό επίπεδο γνώσης να είναι χαμηλό σε σημαντικό ποσοστό (27.9%, 33.1%, και 29.1% για τον HBV, HCV, και HIV, αντίστοιχα). Ακόμη περίπου το ένα τρίτο του γενικού πληθυσμού δεν είχε εξεταστεί ποτέ για τουλάχιστον ένα από τα τρία νοσήματα στο παρελθόν. Οι κοινωνικο-οικονομικοί, συμπεριφορικοί και λοιποί παράγοντες κινδύνου φαίνονται να διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο στη πρόσβαση του πληθυσμού στη γνώση και την εξέταση για τα λοιμώδη νοσήματα της ηπατίτιδας B, C και της HIV λοίμωξης.

Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας καταδεικνύουν ότι υπάρχει άμεση ανάγκη για την ανάπτυξη και εφαρμογή δράσεων με σκοπό την κάλυψη του χάσματος της γνώσης, την αύξηση της πρόσβασης του πληθυσμού στην πρόληψη και την έγκαιρη διάγνωση και της διασύνδεσής του με τη θεραπεία με επιμέρους στόχους τη μείωση των διακρίσεων και προκαταλήψεων που αφορούν τα λοιμώδη νοσήματα της ηπατίτιδας B, C και της HIV λοίμωξης. Τέλος, τα αποτελέσματα της εργασίας αυτής σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου επιτρέπουν το πιο στοχευμένο σχεδιασμό ορθών πολιτικών δημόσιας υγείας.

5. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ – ΥΠΟ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ – ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

- Kaskafetou, S*, Karakosta, A*, Sypsa, V, Kalpourtzzi, N, Gavana, M, Vantarakis, A, Rachiotis, G, Chlouverakis, G, Trypsianis, G, Voulgari, PV, Alamanos, Y, Papatheodoridis, G, Touloumi, G, on behalf of the HPROLIPSIS study group, 2022. *Hepatitis B, C and Humman Immunodeficiency Virus Knowledge Among the General Greek Population: Results from the HPROLIPSIS Nationwide Survey* (Δεκτό για δημοσίευση στο BMC)
- Kaskafetou, S, et al., *Testing History of Hepatitis B, C and HIV in General Population of Greece and its Relative Risk Factors: Results of the Greek National Survey Hprolipsis* (Υπό υποβολή για δημοσίευση)
- Touloumi, G, Kaskafetou, S, et al., *Treatment Cascade of Hepatitis B, C and HIV in general, migrant and Roma populations in Greece. Results from Hprolipsis Study* (Υπό υποβολή για δημοσίευση)
- Κασκαφέτου, Σ., κ.α., 2019. *Προσυμπτωματικός έλεγχος στον γενικό πληθυσμό για τα λοιμώδη νοσήματα Ηπατίτιδα Β, C και HIV και η συσχέτισή τους με παράγοντες κινδύνου: αποτελέσματα της ελληνικής εθνικής μελέτης HPROLIPSIS»* (Προφορική Ανακοίνωση στην 7^η Πανελλήνια Συνάντηση “AIDS και Ηπατίτιδες”)
- Κασκαφέτου, Σ., κ.α., 2017. *Συσχέτιση της λοίμωξης HCV με δείκτες καρδιαγγειακής νόσου : Αποτελέσματα των εθνικών επιδημιολογικών μελετών Hprolipsis και EMENO* (Προφορική Ανακοίνωση στην 5^η Πανελλήνια Συνάντηση “AIDS και Ηπατίτιδες”)
- Αναγνώστου, Ο., Καλπουρτζή, Α., Κασκαφέτου, Σ., Καρακώστα, Α., Γαβανά, Μ., Βανταράκης, Α., Ραχιώτης, Γ., Χλουβεράκης, Γ., Βούλγαρη, Π., Αλαμάνος, Ι., Τρυφιάνης, Γ., Τουλούμη, Γ., 2017. *Παράγοντες που σχετίζονται με το ιστορικό εξέτασης για τους ιούς της ηπατίτιδας Β και C (HBV και HCV) και την αξιοπιστία των αυτο-αναφερόμενων αποτελεσμάτων* (Αναρτημένη Ανακοίνωση στο 15^ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο, Βραβείο καλύτερης αναρτημένης ανακοίνωσης)

- Touloumi, G, Karakosta, A, Kaskafetou, S, et al., 2017. *Treatment cascade of hepatitis B and C in general, migrant and Roma populations. J Hepatology*, 66 (Suppl 1), S71–S72. (Προφορική Ανακοίνωση στο HepHIV 2017 Conference: HIV and Viral Hepatitis: Challenges of Timely Testing and Care)

- Καρακώστα, Α., Αλαμάνος, Ι., Γαβανά, Μ., Κασκαφέτου, Σ., Καλπουρτζή, Ν., Βανταράκης, Α., Χλουβεράκης, Γ., Βούλγαρη, Π., Χατζηχριστοδούλου, Χ., Τρυφιάνης, Γ., Τουλούμη, Γ., 2016. *Αδυναμία πρόσβασης του γενικού πληθυσμού στις υπηρεσίες υγείας στην Ελλάδα της κρίσης*. (Αναρτημένη Ανακοίνωση στο 12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υγείας της Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας)

- Κασκαφέτου, Σ., κ.α., 2016. *Το επίπεδο γνώσης και οι συσχετιζόμενοι παράγοντες στο γενικό πληθυσμό για τις λοιμώξεις HBV, HCV και HIV*. (Προφορική Ανακοίνωση στο 5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής)

- Κασκαφέτου, Σ., κ.α., 2016. *Ο επιπολασμός και οι γνώσεις του γενικού πληθυσμού για τις λοιμώξεις HBV, HCV και HIV*. (Προφορική Ανακοίνωση στο 42^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο)

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abara, W.E., et al., 2017. Hepatitis B Vaccination, Screening, and Linkage to Care: Best Practice Advice From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med* [e-journal], 167(11), pp. 794-804. Available through: PubMed [Accessed 10 March 2020]
2. Aghemo, A., et al., 2016. Quantification of core antigen monitors efficacy of direct-acting antiviral agents in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* [e-journal], 14(9), pp. 1331–1336. Available through: PubMed [Accessed 21 September 2019]
3. AIDS info, 2019a. *The Stages of HIV Infection* [Online]. Available at: <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/46/the-stages-of-hiv-infection> [Accessed 29 January 2020]
4. AIDS Info, 2019b. *What is a Latent HIV Reservoir?* [Online]. Available at: <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/93/what-is-a-latent-hiv-reservoir-> [Accessed 08 February 2020]
5. AIDS Info, 2019c. *HIV Testing* [Online]. Available at: <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/47/hiv-testing/> [Accessed 08 February 2020]
6. AIDSinfo, 2019d. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV* [Online]. Available at: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/31/adverse-effects-of-antiretroviral-agents> [Accessed 24 February 2020]
7. AIDSinfo, 2020. *FDA-Approved HIV Medicines* [Online]. Available at: <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/58/fda-approved-hiv-medicines> [Accessed 08 February 2020]
8. Alwafi, H.A., et al., 2018. Knowledge and attitudes toward HIV/AIDS among the general population of Jeddah, Saudi Arabia. *J Infect Public Health* [e-journal], 11(1), pp.80-84. Available through: PubMed [Accessed 05 November 2021]
9. Ambrosioni, J., et al., 2021. COVID-19 in HIV Investigators. Overview of SARS-CoV-2 infection in adults living with HIV. *Lancet HIV* [e-journal], 8(5), pp. 294-305. Available through: PubMed [Accessed 10 November 2021]

10. Andre, P., et al., 2002. Characterization of low- and very-low-density hepatitis C virus RNA-containing particles. *J Virol* [e-journal], (76), pp. 6919–6928. Available through: PubMed [Accessed 05 March 2019]
11. Antaki, N., et al., 2010. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5, and 6: an international consensus report. *Liver Int* [e-journal] (30), pp. 342–355. Available through: PubMed [Accessed 23 September 2020]
12. Arora, D.R., Maheshwari, M. & Arora, B., et al., 2013. Rapid Point-of-Care Testing for Detection of HIV and Clinical Monitoring. *ISRN AIDS* [e-journal], 2013(287269). Available through: PubMed [Accessed 13 February 2020]
13. Asselah, T., et al., 2016. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. *Liver Int* [e-journal], 36(Suppl 1), pp. 47-57. Available through: PubMed [Accessed 04 August 2019]
14. Bamba, C., et al., 2020. The COVID-19 pandemic and health inequalities. *J Epidemiol Community Health* [e-journal], 74(11), pp. 964-968. Available through: PubMed [Accessed 10 November 2021]
15. Bandura, A., 2004. Health promotion by social cognitive means. *Health Educ Behav* [e-journal], 31(2), pp. 143-164. Available through: PubMed [Accessed 10 November 2021]
16. Bartenschlager, R., et al., 2011. Assembly of infectious hepatitis C virus particles. *Trends Microbiol* [e-journal], (19), pp. 95-103. Available through: PubMed [Accessed 05 March 2019]
17. Bedossa, P. & Poynard, T., 1996. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* [e-journal], 24(2), pp. 289–93. Available through: PubMed [Accessed 03 September 2019]
18. Bell, S., et al., 2015. Delivery of HIV test results, post-test discussion and referral in health care settings: a review of guidance for European countries. *HIV Med* [e-journal], 16(10), pp. 620-627. Available through: PubMed [Accessed 13 February 2020]

19. Beltzer, N., et al., 2013. An 18-year follow-up of HIV knowledge, risk perception, and practices in young adults. *AIDS* [e-journal], 27(6), pp. 1011-1019. Available through: PubMed [Accessed 01 April 2020]
20. Blum, H., 2016. History and Global Burden of Viral Hepatitis. *Dig Dis* [e-journal], (34), pp. 293-302, Available through: PubMed [Accessed 10 February 2019]
21. Bottero, J., et al., 2014. Current state of and needs for hepatitis B screening: results of a large screening study in a low-prevalent, metropolitan region. *PLoS One* [e-journal], 9(3), e92266. Available through: PubMed [Accessed 10 March 2020]
22. Brouard, C., et al., 2013. Hepatitis B knowledge, perceptions and practices in the French general population: the room for improvement. *BMC Public Health* [e-journal], 13(576). Available through: PubMed [Accessed 10 March 2020]
23. Cachay, E., 2019. *Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection*. Available at: <https://www.msmanuals.com/en-in/professional/infectious-diseases/human-immunodeficiency-virus-hiv/human-immunodeficiency-virus-hiv-infection> [Accessed 16 January 2020]
24. Calles, N., Evans, D. & Terlonge, D.L., 2010. *Pathophysiology of the human immunodeficiency virus*. Available at: <https://bipai.org/sites/bipai/files/2-Pathophysiology-of-HIV.pdf> [Accessed 29 January 2020]
25. Carpenter, J.R. & Kenward, M.G., 2013. Multiple imputation of quantitative data - Multiple imputation of unordered categorical data – Multilevel multiple imputation. In: Carpenter, J.R. & Kenward, M.G. (eds.), 2013. *Multiple Imputation and its Application*. Wiley.
26. Carpenter, R. & Bartlett, J., 2020. Early Symptomatic HIV Infection, Medscape [Online]. Available at: <https://reference.medscape.com/article/211873-overview> [Accessed 05 February 2020]
27. Catanese, M.T., et al., 2013. Ultrastructural analysis of hepatitis C virus particles. *Proc Natl Acad Sci U S A* [e-journal], (110), pp. 9505–9510. Available through: PubMed [Accessed 05 March 2019]
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2011. *National Health and Nutrition Examination Survey 2011*. [Online] USA: CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm> [Accessed 07 November 2019]

29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2019. *HIV Testing* [Online]. USA: CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/testing.html> [Accessed 08 February 2020]
30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2019a. *About HIV/AIDS* [Online]. USA: CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/whatishiv.html> [Accessed 20 January 2020]
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2019c. *PrEP* [Online]. USA: CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/prep.html>, [Accessed 17 February 2020]
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2019d. *PEP* [Online]. USA: CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/pep.html> [Accessed 17 February 2020]
33. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2020. *Stages of HIV Infection, HIV Beta Version Risk Reduction Tool* [Online]. USA: CDC. Available at: https://wwwn.cdc.gov/hivrisk/what_is/stages_hiv_infection.html [Accessed 29 January 2020]
34. Centers for Disease Control and Prevention, CDC, 2009. *Epidemiology and Prevention of vaccine-preventable disease, 11th edition (the Pink book) National immunization program center for CDC* [Online]. USA: CDC. Available at: www.cdc.gov/vaccines/Pubs/pinkbook/downloads/dip.pdf [Accessed 05 February 2019]
35. Chang T.T., et al., 2010. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* [e-journal], (51), pp. 422–430. Available through: PubMed [Accessed 18 February 2019]
36. Chang, M. & Nguyen, M., 2017. Epidemiology of hepatitis B and the role of vaccination. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* [e-journal], (31), pp. 239-247. Available through: PubMed [Accessed 12 February 2019]
37. CHECKPOINT Κέντρα πρόληψης και εξέτασης, 2020. Διαθέσιμο στο: <https://mycheckpoint.gr> [Πρόσβαση στις 14 Φεβρουαρίου 2020]
38. Cherutich, P., Bunnell, R. & Mermin, J., 2013. HIV Testing: Current Practice and Future Directions. *Current HIV/AIDS reports* [e-journal], 10(2), pp. 134-141. Available through: PubMed [Accessed 10 March 2020]

39. Chevaliez, S. & Pawlotsky, JM, 2008. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [e-journal], 22(6), pp. 1031–1048. Available through: PubMed [Accessed 04 August 2019]
40. Chevaliez, S., et al., 2014. Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Virol* [e-journal], 61(1) pp. 145–148. Available through: PubMed [Accessed 21 September 2019]
41. Chevaliez, S., et al., 2018. Clinical utility of HCV core antigen detection and quantification in the diagnosis and management of patients with chronic hepatitis C receiving an all-oral, interferon-free regimen. *Antivir Ther* [e-journal], 23(3), pp. 211-217. Available through: PubMed [Accessed 21 September 2019]
42. Chinen, J. & Shearer, T.W., 2002. Molecular virology and immunology of HIV infection. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [e-journal], 110(2), pp.189-198. Available through: PubMed [Accessed 29 January 2020]
43. Choo, Q.L., et al., 1989. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* [e-journal], (244), 359–362. Available through: PubMed [Accessed 13 February 2019]
44. Cohen, M., 2019. HIV infection: Risk factors and prevention strategies. *UpToDate* [Online]. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/hiv-infection-risk-factors-and-prevention-strategies> [Accessed 05 February 2020]
45. Cohen, M.S., et al., 2011. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* [e-journal], 365(6), pp. 493-505. Available through: PubMed [Accessed 01 April 2020]
46. Cooper R.D., et al., 2010. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* [e-journal], (51), pp. 496–505. Available through: PubMed [Accessed 18 February 2019]
47. Croxford, S., et al., 2020. HIV testing strategies outside of health care settings in the European Union (EU)/European Economic Area (EEA): a systematic review to inform European Centre for Disease Prevention and Control guidance. *HIV Med* [e-journal], 21(3), pp. 142-162. Available through: PubMed [Accessed 01 April 2020]

48. Crutzen, R. & Göritz, A.S., 2012. Public awareness and practical knowledge regarding Hepatitis A, B, and C: A two-country survey. *Journal of Infection and Public Health* [e-journal], 5(2), pp. 195-198. Available through: PubMed [Accessed 05 September 2020]
49. Dalekos G.N., et al., 1995. Prevalence of viral markers among refugees from southern Albania: increased incidence of infection with hepatitis A, B and C viruses. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [e-journal], 7(6), pp. 553-8. Available through: PubMed [Accessed 10 February 2019]
50. Damond, F., et al., 2004. Identification of a highly divergent HIV type 2 and proposal for a change in HIV type 2 classification. *AIDS Res Hum Retroviruses* [e-journal], 20(6), pp. 666-672. Available through: PubMed [Accessed 29 January 2020]
51. Daskalakis, D., 2011. HIV Diagnostic Testing Evolving Technology and Diagnostic Strategies. *Topics in Antiviral Medicine* [e-journal], 19(1), pp. 18-22. Available through: PubMed [Accessed 13 February 2020]
52. Daw, M.A., et al., 2016. Geographical integration of hepatitis C virus: A global threat. *World J Virol* [e-journal], 5(4), pp. 170-182. Available through: PubMed [Accessed 23 September 2020]
53. Denniston, M.M., et al., 2012. Awareness of infection, knowledge of hepatitis C, and medical follow-up among individuals testing positive for hepatitis C: National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2008. *Hepatology* [e-journal], 55(6), pp. 1652-1661. Available through: PubMed [Accessed 10 March 2020]
54. Denniston, M.M., et al., 2014. Chronic hepatitis C virus infection in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey 2003 to 2010. *Annals of internal medicine* [e-journal], 160(5), pp. 293-300. Available through: PubMed [Accessed 05 September 2020]
55. Dienstag, J.L. & Isselbacher, KJ., 2005a. "Κεφ. 285-286: Οξεία Ιογενής Ηπατίτιδα – Τοξική και Φαρμακευτική Ηπατίτιδα,". Σε: Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J., Loscalzo, J., (επιμ.), 2005. *Εσωτερική Παθολογία Harrison*, 16η Έκδοση, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου ΑΕ, σελ. 1965-1987
56. Dienstag, J.L. & Isselbacher, KJ., 2005b. "Κεφ. 287: Χρόνια Ηπατίτιδα". Σε: Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J., Loscalzo, J., (επιμ.),

2005. *Εσωτερική Παθολογία Harrison*, 16η Έκδοση, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου ΑΕ, σελ. 1988-2000
57. Dionne-Odom, J., Tita, A., & Silverman, N., 2016. #38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* [e-journal], 214(1), pp. 6-14, Available through: PubMed [Accessed 11 February 2019]
 58. Ditah, I., et al., 2014. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2001 through 2010. *J Hepatol* [e-journal], 60(4), pp. 691-698. Available through: PubMed [Accessed 10 March 2020]
 59. Dore, G.J., et al., 2016. Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* [e-journal], 165(9), pp. 625-634. Available through: PubMed [Accessed 04 August 2019]
 60. Drexler, J.F., et al., 2013. Evidence for novel hepaciviruses in rodents. *PLoS Pathog* [e-journal], (9), e1003438. Available through: PubMed [Accessed 05 March 2019]
 61. Dubuisson, J., et al., 2014. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle – An update. *Journal of Hepatology* [e-journal], 61(1), pp. 3-13. Available through: PubMed [Accessed 05 March 2019]
 62. Durand, F. & Valla, D., 2008. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis* [e-journal], 28(1), pp. 110–122. Available through: PubMed [Accessed 21 September 2019]
 63. Easterbrook, P., et al., 2016. HIV and Hepatitis Testing: Global Progress, Challenges, and Future Directions. *AIDS Rev.* [e-journal], 18(1), pp. 3-14. Available through: PubMed [Accessed 22 February 2020]
 64. Eguchi, H. & Wada, K., 2013. Knowledge of HBV and HCV and individuals' attitudes toward HBV- and HCV- infected colleagues: a national cross-sectional study among a working population in Japan. *PLoS ONE* [e-journal], 8(9), e76921. Available through: PubMed [Accessed 03 March 2020]

65. El-Serag, H.B., & Rudolph, K.L., 2007. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* [e-journal], 132(7), pp. 2557–2576.
66. Esteban, J.I., Sauleda, S. & Quer, J., 2008. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* [e-journal], 48(1), pp. 148–162. Available through: PubMed [Accessed 03 September 2019]
67. EU Employment and Social Situation. Quarterly Review, 2012. Available at: QA ESSQR 28 June 2012_EN.pdf [Accessed 16 November 2021]
68. European Association for the Study of the Liver, EASL, 2012. Clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* [e-journal], (57), pp. 167–185. Available through: PubMed [Accessed 18 February 2019]
69. European Association for the Study of the Liver, EASL, 2014. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* [e-journal], 60(2), pp. 392 – 420. Available through: PubMed [Accessed 05 March 2019]
70. European Association for the Study of the Liver, EASL, 2016. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of Hepatology* [e-journal], 66(1), pp. 153-194. Available through: PubMed [Accessed 20 February 2019]
71. European Association for the Study of the Liver, EASL, 2017. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* [e-journal], (67), pp. 370-98. Available through: PubMed [Accessed 10 February 2019]
72. European Association for the Study of the Liver, EASL, 2018. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018, *Journal of Hepatology* [e-journal], 69(2), pp. 461-511. Available through: PubMed [Accessed 20 February 2019]
73. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2010. *Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies* [Online]. Stockholm: ECDC. Available at: [https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-b-and-c-eu-](https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-b-and-c-eu)

- neighbourhood-prevalence-burden-disease-and-screening [Accessed 01 April 2020]
74. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2018. *Public health guidance on HIV, hepatitis B and C testing in the EU/EEA* [Online]. Stockholm: ECDC. November 2018. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/public-health-guidance-hiv-hepatitis-b-and-c-testing-eueea> [Accessed 01 April 2020]
75. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2020. *HIV/AIDS surveillance in Europe 2020 – 2019 data. Surveillance report. Publication series: HIV/AIDS Surveillance in Europe*. [Online]. Stockholm: ECDC. November 2020. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hivaids-surveillance-europe-2020-2019-data> [Accessed 25 November 2021]
76. Fanales-Belasio, E., et al., 2010. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanità* [e-journal], 46(1), pp. 5-14. Available through: PubMed [Accessed 29 January 2020]
77. Fletcher, N.F. & McKeating, J.A., 2012. Hepatitis C virus and the brain. *J Viral Hepat* [e-journal], 19(5), pp. 301–306. Available through: PubMed [Accessed 21 September 2019]
78. Freeman, A.J., et al., 2003. Predicting progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* [e-journal], 10(4), pp. 285–293. Available through: PubMed [Accessed 21 September 2019]
79. Freiman, J.M., et al., 2016. Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* [e-journal], 165(5), pp. 345–355., Available through: PubMed [Accessed 21 September 2019]
80. Gatselis, N.K., et al., 2007. Risk factors associated with HCV infection in semi-rural areas of central Greece. *Eur J Intern Med* [e-journal], 18(1), pp. 48–55. Available through: PubMed [Accessed 12 November 2014]
81. Gerlach, J.T., et al., 2003. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment induced viral clearance. *Gastroenterology* [e-journal], 125(1), pp. 80–88.

82. Grant, R.M., et al., 2014. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis* [e-journal], 14(9), pp. 820–829. Available through: PubMed [Accessed 22 February 2020]
83. Gray, E.S., et al., 2007. Neutralizing antibody responses in acute human immunodeficiency virus type 1 subtype C infection. *J. Virol.* [e-journal], 81(12), pp. 6187–6196. Available through: PubMed [Accessed 13 February 2020]
84. Gray, E.S., et al., 2009. Broad neutralization of human immunodeficiency virus type 1 mediated by plasma antibodies against the gp41 membrane proximal external region. *J. Virol* [e-journal], 83(21), pp. 11265–11274. Available through: PubMed [Accessed 13 February 2020]
85. Gray, R.H., et al., 2001. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet* [e-journal], 357(9263), pp. 1149-1153. Available through: PubMed [Accessed 29 January 2020]
86. Grebely, J. & Dore, G.J., 2011. What is killing people with hepatitis C virus infection? *Semin Liver Dis* [e-journal] 31(4), pp. 331–339. Available through: PubMed [Accessed 21 September 2019]
87. Grimm, D., Thimme, R. & Blum, H. E., 2011. HBV life cycle and novel drug targets. *Hepatology International* [e-journal], 5(2), pp. 644–653. Available through: PubMed [Accessed 11 February 2019]
88. Hahné, S. J., et al., 2013. Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening. *BMC Infectious Diseases* [e-journal], 13 (181). Available through: PubMed [Accessed 04 August 2019]
89. Hatzakis, A., et al., 2011. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference*. *Journal of Viral Hepatitis* [e-journal], 18(1), pp. 1-16. Available through: PubMed [Accessed 10 March 2020]
90. Hatzakis, A., et al., 2015. Design and baseline findings of a large-scale rapid response to an HIV outbreak in people who inject drugs in Athens, Greece:

- the ARISTOTLE programme. Epub [e-journal], 110(9), pp. 1453-1467. Available through: PubMed [Accessed 15 November 2021]
91. Hemelaar, J., 2012. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. *Trends in Molecular Medicine* [e-journal], 18(3), pp. 182-192. Available through: PubMed [Accessed 29 January 2020]
 92. Hillier, A., et al., 2012. The value of conducting door-to-door surveys. *Int J Soc Res Methodol* [e-journal], 17(3), pp. 285-302. Available through: ResearchGate [Accessed 05 September 2020]
 93. HIVAIDS.gr, 2016. *To test για HIV*. Διαθέσιμο στο: <http://www.hivaid.gr/i/pliροφορι/test> [Πρόσβαση στις 06 Φεβρουαρίου 2020]
 94. HIVAIDS.gr, 2020. *Τι είναι ο HIV και το AIDS; (2002-2020)* Διαθέσιμο στο: <http://www.hivaid.gr/i/pliροφορι/hivaid> [Πρόσβαση στις 12 Ιανουαρίου 2020]
 95. Ho, D.D., et al., 1995. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* [e-journal], 373(6510), pp. 123–126. Available through: PubMed [Accessed 06 February 2020]
 96. Hou, J., Liu, Z. & Gu, F., 2005. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection [Review]. *International Journal of Medical Sciences* [e-journal], 2(1), pp. 50-57. Available through: PubMed [Accessed 12 February 2019]
 97. Hu, D.J., et al., 1999. What role does HIV-1 subtype plays in transmission and pathogenesis? An epidemiological perspective. *AIDS* [e-journal], 13(8), pp. 873-881. Available through: PubMed [Accessed 29 January 2020]
 98. Iyengar, S., et al., 2016. Prices, costs, and affordability of new medicines for hepatitis C in 30 countries: an economic analysis. *PLoS Med* [e-journal], 13(5), e1002032. Available through: PubMed [Accessed 13 January 2020]
 99. Janjua, N.Z., et al., 2016. The Population Level Cascade of Care for Hepatitis C in British Columbia, Canada: The BC Hepatitis Testers Cohort (BC-HTC). *EbioMedicine* [e-journal], (12), pp. 189-195. Available through: PubMed [Accessed 05 September 2020]
 100. Kamili, S., et al., 2012. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* [e-journal], 55, pp.43–48. Available through: PubMed [Accessed 04 August 2019]

101. Kaufman, H.W., et al., 2021. Decreases in Hepatitis C Testing and Treatment During the COVID-19 Pandemic. *Am J Prev Med* [e-journal], 61(3), pp. 369-376. Available through: PubMed [Accessed 11 November 2021]
102. Kennedy, P., et al., 2012. Preserved T-Cell Function in Children and Young Adults With Immune-Tolerant Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* [e-journal], (143), pp. 637-645. Available through: PubMed [Accessed 12 February 2019]
103. Kramer, J.R., et al., 2012. Gaps in the achievement of effectiveness of HCV treatment in national VA practice. *J Hepatol* [e-journal], (56), pp. 320–325. Available through: PubMed [Accessed 04 August 2019]
104. Lackner, A.A., Lederman, M.M. & Rodriguez B, 2012. HIV pathogenesis: the host. *Cold Spring Harb Perspect Med* [e-journal], 2(9), a007005. Available through: PubMed [Accessed 06 February 2020]
105. Lai, C.L., et al., 2003. Viral hepatitis B. *Lancet* [e-journal], (362), pp. 2089–2094, Available through: PubMed [Accessed 12 February 2019]
106. Langford, S.E., Ananworanich, J. & Cooper, D.A., 2007. Predictors of disease progression in HIV infection: a review. *AIDS Res Ther* [e-journal], 4(1), pp. 11. Available through: PubMed [Accessed 06 February 2020]
107. Langford, S.E., Ananworanich, J. & Cooper, D.A., 2007. Predictors of disease progression in HIV infection: a review. *AIDS Res Ther* [e-journal], 4 (1), pp. 11. Available through: PubMed [Accessed 13 February 2020]
108. Lazarus, J.V., et al., 2016. Are the testing needs of key European populations affected by hepatitis B and hepatitis C being addressed? A scoping review of testing studies in Europe. *Croat Med J* [e-journal], 57(5), pp. 442-456. Available through: PubMed [Accessed 01 April 2020]
109. Lee, H.M. & Banini, B.A., 2019. Updates on Chronic HBV: Current Challenges and Future Goals. *Curr Treat Options Gastro* [e-journal], 17(2), pp. 271-291. Available through: PubMed [Accessed 10 March 2020]
110. Leung, C.M., et al., 2010. Public awareness of hepatitis B infection: a population-based telephone survey in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. [e-journal], 16(6), pp. 463-469. Available through: PubMed [Accessed 05 September 2020]

111. Leuridan, E. & VanDamme, P., 2011. Hepatitis B and the need for a booster dose. *Clinical Infection disease* [e-journal], 53(1), pp. 68-75. Available through: PubMed [Accessed 12 February 2019]
112. Liaw Y.F., et al., 2009. GLOBE Study Group. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* [e-journal], (136), pp. 486–495. Available through: PubMed [Accessed 18 February 2019]
113. Liaw, Y.F. & Chu, C.M., 2009. Hepatitis B virus infection. *The Lancet* [e-journal], 373(9663), pp. 582-592. Available through: PubMed [Accessed 12 February 2019]
114. Lin, C.L. & Kao, J.H., 2017. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* [e-journal], 31(3), pp. 249-255. Available through: PubMed [Accessed 11 February 2019]
115. Linas, B.P., et al., 2014. Hepatitis C screening trends in a large integrated health system. *Am J Med* [e-journal], 127(5), pp. 398–405. Available through: PubMed [Accessed 10 March 2020]
116. London, A.S. & Robles, A., 2000. The co-occurrence of correct and incorrect HIV transmission knowledge and perceived risk for HIV among women of childbearing age in El Salvador. *Social Science & Medicine* [e-journal], 51(8), pp. 1267-1278. Available through: PubMed [Accessed 10 March 2020]
117. Lord, E., et al., 2017. Evaluation of HIV testing recommendations in specialty guidelines for the management of HIV indicator conditions. *HIV Med* [e-journal], 18(4), pp. 300–304. Available through: PubMed [Accessed 13 February 2020]
118. Lundgren, J.D., et al., INSIGHT START Study Group, 2015. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* [e-journal], 373(9), pp. 795–807. Available through: PubMed [Accessed 13 February 2020]
119. Mallat, A., Hezode, C. & Lotersztajn, S., 2008. Environmental factors as disease accelerators during chronic hepatitis C. *J Hepatol* [e-journal], 48(4), pp. 657–665. Available through: PubMed [Accessed 21 September 2019]

120. Malliori, M., et al., 1998. A survey of bloodborne viruses and associated risk behaviours in Greek prisons. *Addiction* [e-journal], 93, pp 243-251. Available through: Wiley [Accessed 16 November 2021]
121. Marcellin, P., et al., 2013. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* [e-journal], (381), pp. 468–475. Available through: PubMed [Accessed 18 February 2019]
122. Martin, N.K., et al., 2013. Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: Modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. *Hepatology* [e-journal], 58(5), pp. 1598-1609. Available through: PubMed [Accessed 4 August 2019]
123. McGarrigle, C.A., et al., 2005. Investigating the relationship between HIV testing and risk behaviour in Britain: National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles 2000. *AIDS* [e-journal], 19(1), pp. 77-84. Available through: PubMed [Accessed 05 September 2020]
124. McMahon, B.J., et al., 1985. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* [e-journal], (151), pp. 599–603. Available through: PubMed [Accessed 12 February 2019]
125. McMichael, A.J., et al., 2010. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nat Rev Immunol* [e-journal], 10(1), pp. 11–23. Available through: PubMed [Accessed 06 February 2020]
126. Ministry of Health New Zealand, 2011. *Immunisation Handbook 2011* [Online]. Available at: [http://www.moh.govt.nz/notebook/nbbooks.nsf/0/b67e77772caca07ccc2578f00080c593/\\$FILE/ImmunisationHandbook2011-v3.pdf](http://www.moh.govt.nz/notebook/nbbooks.nsf/0/b67e77772caca07ccc2578f00080c593/$FILE/ImmunisationHandbook2011-v3.pdf) [Accessed 10 October 2019]
127. Miroslava, S. & Fabien Z., 2018. How to improve access to therapy in hepatitis B patients. *Liver International* [e-journal], 38(1), pp. 115–121. Available through: PubMed [Accessed 18 February 2019]
128. Mocroft, A., et al., 2013. Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the Collaboration of Observational HIV

- Epidemiological Research Europe Study (COHERE). *PLoS Med* [e-journal], 10(9), e1001510. Available through: PubMed [Accessed 13 February 2020]
129. Mohamed, A.A., et al., 2015. Hepatitis C virus: A global view, *World J Hepatol* [e-journal], 7(26), pp. 2676-2680. Available through: PubMed [Accessed 3 September 2019]
 130. Moriishi, K. & Matsuur, Y., 2012. Exploitation of Lipid Components by Viral and Host Proteins for Hepatitis C Virus Infection. *Frontiers in microbiology* [e-journal], 3(54). Available through: PubMed [Accessed 05 March 2019]
 131. Mueses-Marín, H.F., et al., 2018. Características de personas que retornan voluntariamente a repetirse la prueba de VIH, 2012-2015 [Characteristics of people who voluntarily repeat the HIV test, 2012-2015]. *Rev Salud Publica (Bogota)* [e-journal], 20(4), pp. 484-490. Available through: PubMed [Accessed 05 September 2020]
 132. Munjal, Y. P. & Sharm, Surendra K., 2012. *API Textbook of Medicine, Ninth Edition, Two Volume Set. JP Medical Ltd* [e-book]. Available at: https://books.google.gr/books/about/API_Textbook_of_Medicine_Ninth_Edition_T.html?id=L7pW3yGjj7kC&redir_esc=y [Accessed 8 October 2019]
 133. Murphy, D., et al., 2015. A new genotype of hepatitis C virus originating from central Africa, *Journal of clinical microbiology* [e-journal], 53(3), pp. 967-972. Available through: PubMed [Accessed 23 September 2020]
 134. Nahon, P., et al., 2017. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology* [e-journal], 152(1), pp. 142-156.e2. Available through: PubMed [Accessed 04 August 2019]
 135. Nowak, M. A., et al., 1996. Viral dynamics in hepatitis B virus infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [e-journal], 93(9), pp. 4398–4402. Available through: PubMed [Accessed 11 February 2019]
 136. Pantaleo, G. & Fauci, A.S., 1996. IMMUNOPATHOGENESIS OF HIV INFECTION. *Annual Review of Microbiology* [Online]. Available at:

<https://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev.micro.50.1.825> [Accessed 06 February 2020]

137. Pantazis, N., et al., 2005. Bivariate modelling of longitudinal measurements of two human immunodeficiency type 1 disease progression markers in the presence of informative drop-outs. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*, [e-journal], 54, pp. 405-423. Available through: WileyOnlineLibrary. [Accessed 02 November 2020]
138. Papadopoulos, N., et al., 2013. Frequency and predictors of no treatment in anti-hepatitis C virus-positive patients at tertiary liver centers in Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [e-journal], (25), pp. 587–593. Available through: PubMed [Accessed 04 August 2019]
139. Papaevangelou, V., et al., 2006. Adherence to the screening program for HBV infection in pregnant women delivering in Greece. *BMC Infect Dis.* [e-journal] 6 (84). Available through: PubMed [Accessed 10 February 2019]
140. Papatheodoridis, G., et al., 2015. Estimating the treatment cascade of chronic hepatitis B and C in Greece using a telephone survey. *J Viral Hepat* [e-journal], (22) pp. 409–415. Available through: PubMed [Accessed 10 February 2019]
141. Papatheodoridis, G., et al., 2016. Addressing barriers to the prevention, diagnosis and treatment of hepatitis B and C in the face of persisting fiscal constraints in Europe: report from a high level conference. *J Viral Hepat* [e-journal], 23 (1), pp1-12. Available through: PubMed [Accessed 10 November 2021]
142. Parekh, P.J. & Shiffman, M.L., 2014. The role of interferon in the new era of hepatitis C treatments. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [e-journal], 8(6), pp. 649–656. Available through: PubMed [Accessed 04 August 2019]
143. Petruzzello, A., et al., 2016. Hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution: an epidemiological up-date in Europe. *Infect Agent Cancer* [e-journal] 11(53). Available through: PubMed [Accessed 23 September 2020]
144. Petry, N.M., 2001. Reliability of drug users' self-reported HIV risk behaviors using a brief, 11-item scale. *Substance Use & Misuse* [e-journal], 36(12), pp. 1731-1747. Available through: PubMed [Accessed 10 March 2020]

145. Pineiro, D. & Martinez-Salas, E., 2012. RNA structural elements of hepatitis C virus controlling viral RNA translation and the implications for viral pathogenesis. *Viruses* [e-journal], (4), pp. 2233-2250. Available through: PubMed [Accessed 05 March 2019]
146. Pol, S., Vallet-Pichard, A. & Hermine, O., 2018. Extrahepatic cancers and chronic HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [e-journal], 15(5), pp. 283–290. Available through: PubMed [Accessed 21 September 2019]
147. Poljak, M., Smit. E. & Ross. J., 2009. 2008 European Guideline on HIV Testing. *International Journal of STDs and AIDS* [e-journal], 20(2), pp. 77-83. Available through: PubMed [Accessed 13 February 2020]
148. Quinn, T.C., et al., 2000. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* [e-journal], 342(13), pp. 921-929. Available through: PubMed [Accessed 29 January 2020]
149. Raptopoulou, M., et al., 2009. Epidemiology, course and disease burden of chronic hepatitis B virus infection. HEPNET study for chronic hepatitis B: a multicentre Greek study. *Journal of Viral Hepatitis* [e-journal], 16(3), pp. 195-202. Available through: PubMed [Accessed 05 September 2020]
150. Raptopoulou, M., et al., 2011. Significant epidemiological changes in chronic hepatitis C infection: results of the nationwide HEPNET-GREECE cohort study. *Hippokratia* [e-journal], (15), pp. 26-31. Available through: PubMed [Accessed 13 February 2019]
151. Rathbun, C., et al., 2019. Antiretroviral Therapy for HIV Infection, *Medscape* [Online]. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/1533218-overview> [Accessed 21 February 2020]
152. Rein, D.B., et al., 2010. Community-based hepatitis B screening programs in the United States in 2008. *Journal of Viral Hepatitis* [e-journal], 17(1), pp. 28-33. Available through: PubMed [Accessed 01 April 2020]
153. Richman, D.D., et al., 2003. Rapid evolution of the neutralizing antibody response to HIV type 1 infection. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* [e-journal], 100(7), pp. 4144–4149. Available through: PubMed [Accessed 06 February 2020]

154. Rivera, M.D. & Steele, W.R., 2019. What is the virology of HIV?. *Medscape* [Online]. Available at: <https://www.medscape.com/answers/965086-160084/what-is-the-virology-of-hiv> [Accessed 16 January 2020]
155. Rodger, A.J., et al., 2019. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet* [e-journal], 393(10189), pp. 2428-2438. Available through: PubMed [Accessed 01 April 2020]
156. Rodriguez, B., et al., 2006. Predictive value of plasma HIV RNA level on rate of CD4 T-cell decline in untreated HIV infection. *JAMA* [e-journal], 296(12), pp. 1498–1506. Available through: PubMed [Accessed 06 February 2020]
157. Rosińska, M., et al., 2017. Factors associated with hepatitis C prevalence differ by the stage of liver fibrosis: A cross-sectional study in the general population in Poland, 2012-2016. *PLoS ONE* [e-journal], 12(9), e0185055. Available through: PubMed [Accessed 03 March 2020]
158. Samji, H., et al., 2013. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One* [e-journal], 8(12), e81355. Available through: PubMed [Accessed 22 February 2020]
159. Sarafianos, S.G., et al., 2009. Structure and function of HIV1 Reverse Transcriptase: molecular mechanisms of polymerization and inhibition. *J Mol Biol* [e-journal], 385(3), pp. 693-713. Available through: PubMed [Accessed 29 January 2020]
160. Sax, E.P., & Wood, R.B., 2019. *The natural history and clinical features of HIV infection in adults and adolescents*. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/the-natural-history-and-clinical-features-of-hiv-infection-in-adults-and-adolescents> [Accessed 20 January 2020]
161. Schacker, T.W., et al., 1998. Biological and virologic characteristics of primary HIV infection. *Ann. Intern. Med* [e-journal], 128(8), pp. 613-620. Available through: PubMed [Accessed 06 February 2020]
162. Scheibe, A., et al., 2020. Hepatitis B, hepatitis C and HIV prevalence and related sexual and substance use risk practices among key populations who access

- HIV prevention, treatment and related services in South Africa: findings from a seven-city cross-sectional survey (2017). *BMC infectious diseases* [e-journal], 20(1), pp. 655. Available through: PubMed [Accessed 23 September 2020]
163. Schenkel, K., et al., 2008. Viral hepatitis in Germany: poor vaccination coverage and little knowledge about transmission in target groups. *BMC Public Health* [e-journal], 8(132). Available through: PubMed [Accessed 03 March 2020]
 164. Schinazi, R., et al., 2014. HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-free combinations. *Liver Int.* [e-journal], 34(1), pp. 69–78. Available through: PubMed [Accessed 04 August 2019]
 165. Schweitzer, A., et al., 1998. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *The Lancet* [e-journal], 386(10003), pp. 1546-1555, Available through: ResearchGate [Accessed 10 February 2019]
 166. Seeff, LB, 2009. The history of the “natural history” of hepatitis C (1968–2009). *Liver Int* [e-journal], 29(0 1), pp. 89–99. Available through: PubMed [Accessed 21 September 2019]
 167. Seeger, C. & Mason, W. S., 2015. Molecular Biology of Hepatitis B Virus Infection. *Virology* [e-journal], pp. 479-480, 672–686. Available through: PubMed [Accessed 11 February 2019]
 168. Seo, D. H., et al., 2015. Occult hepatitis B virus infection and blood transfusion. *World journal of hepatology* [e-journal], 7(3), pp. 600–606. Available through: PubMed [Accessed 11 February 2019]
 169. Shah, H.A. & Abu-Amara, M., 2013. Education provides significant benefits to patients with hepatitis B virus or hepatitis C virus infection: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* [e-journal], 11(8), pp. 922-933 Available through: PubMed [Accessed 01 April 2020]
 170. Sharma, A. & Marfatia, Y.S., 2008. Laboratory diagnosis of HIV. *Indian J Sex Trans Dis* [e-journal], 29(1), pp. 42-45. Available through: ProQuest [Accessed 13 February 2020]
 171. Smith, D.B., et al., 2014. Expanded classification of hepatitis C Virus into 7 genotypes and 67 Subtypes: updated criteria and genotype assignment web

- resource. *Hepatology* [e-journal], 59(1), pp. 318-327. Available through: PubMed [Accessed 5 March 2019]
172. Soto-Salgado, M., et al., 2011. Knowledge of viral hepatitis among Puerto Rican adults: implications for prevention. *J Community Health* [e-journal], 36(4), pp. 565-573. Available through: PubMed [Accessed 05 September 2020]
 173. Spenatto, N., et al. 2013. Hepatitis B screening: Who to target? A French sexually transmitted infection clinic experience. *Journal of Hepatology* [e-journal], 58(4), pp. 690-697. Available through: PubMed [Accessed 05 September 2020]
 174. Spradling, P.R., et al., 2012. Hepatitis B and C virus infection among 1.2 million persons with access to care: factors associated with testing and infection prevalence. *Clin Infect Dis* [e-journal], 55(8), pp. 1047-1055. Available through: PubMed [Accessed 05 September 2020]
 175. Stamatatos, L., et al., 2009. Neutralizing antibodies generated during natural HIV-1 infection: good news for an HIV-1 vaccine? *Nature Med* [e-journal], 15(8), pp. 866–870. Available through: PubMed [Accessed 13 February 2020]
 176. Stanaway, J.D., et al., 2016. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* [e-journal], 388(10049), pp. 1081-1088. Available through: PubMed [Accessed 03 March 2020]
 177. Stefos, A., et al., 2009. Descriptive epidemiology of chronic hepatitis B by using data from a hepatitis registry in Central Greece. *Eur J Intern Med* [e-journal], (20) pp. 35-43. Available through: PubMed [Accessed 10 February 2019]
 178. Sullivan, A.K., et al., 2017. HIV testing in Europe: Evaluating the impact, added value, relevance and usability of the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)'s 2010 HIV testing guidance. *Euro Surveill* [e-journal], 22(48), 17-00323. Available through: PubMed [Accessed 01 April 2020]
 179. Swain, M.G., et al., 2010. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* [e-journal], 139(5), pp. 1593–1601. Available through: PubMed [Accessed 04 August 2019]
 180. Swan, D., et al., 2018. Hepcare Europe - bridging the gap in the treatment of hepatitis C: study protocol. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* [e-

- journal], 12(3), pp. 303-314. Available through: PubMed [Accessed 13 January 2020]
181. Sypsa, V., et al., 2017. Rapid Decline in HIV Incidence Among Persons Who Inject Drugs During a Fast-Track Combination Prevention Program After an HIV Outbreak in Athens. *J Infect Dis* [e-journal], 215(10), pp.1496-1505. Available through: PubMed [Accessed 15 November 2021]
 182. Tamayo, A., et al., 2016. Correlates of disease-specific knowledge among patients with chronic hepatitis B or hepatitis C infection in India. *Hepatology International* [e-journal], 10(6), pp. 988-995. Available through: PubMed [Accessed 01 April 2020]
 183. Tang, W.J. & Chan, K.S.P., Virtual AIDS Office of Hong Kong, 2019. *Virology of Human Immunodeficiency Virus*. Virtual AIDS Office of Hong Kong. Available at: <https://www.aids.gov.hk/pdf/g190htm/01.htm> [Accessed 29 January 2020]
 184. Taylor, V.M., et al., 2002. Hepatitis B knowledge and practices among Cambodian American women in Seattle, Washington. *Journal of Community Health* [e-journal], 27(3), pp. 151-163. Available through: PubMed [Accessed 01 April 2020]
 185. Téllez, L. & Martín Mateos, R.M., 2020. COVID-19 and liver disease: An update. *Gastroenterol Hepatol.* [e-journal], 43(8), pp.472-480. Available through: PubMed [Accessed 11 November 2021]
 186. Tenney D.J., et al., 2009. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* [e-journal], (49), pp. 1503–1514. Available through: PubMed [Accessed 18 February 2019]
 187. Terrault, N.A., 2002. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology.* [e-journal] 36(5B), pp. 99-105. Available through: PubMed [Accessed 23 September 2020]
 188. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2016. *Political Declaration On HIV And AIDS: On The Fast-Track To Accelerate The Fight Against HIV And To End The AIDS Epidemic By 2030* [Online]. Switzerland: UNAIDS. Available at:

- https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2016-political-declaration-HIV-AIDS_en.pdf, United Nations General Assembly [Accessed 14 February 2020]
189. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2019a. *UNAIDS data 2019* [Online]. Switzerland: UNAIDS. Available at: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/2019-UNAIDS-data> [Accessed 22 January 2020]
 190. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2019b. *Global HIV & AIDS statistics — 2019 fact sheet*. [Online]. USA: UNAIDS. Available at: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> [Accessed 17 February 2020]
 191. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2020a. *Global HIV & AIDS statistics — 2020 fact sheet* [Online]. Switzerland: UNAIDS. Available at: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> [Accessed 17 October 2020]
 192. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2020b. *HIV Prevention* [Online]. Switzerland: UNAIDS. Available at: <https://www.unaids.org/en/topic/prevention> [Accessed 16 February 2020]
 193. The Late Presentation Working Groups in EuroSIDA and COHERE (EuroSIDA and COHERE), 2020. Estimating the burden of HIV late presentation and its attributable morbidity and mortality across Europe 2010–2016. *BMC Infect Dis* [e-journal], 20 (728). Available through: BMC [Accessed 25 November 2021]
 194. Thein, HH., et al., 2008. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* [e-journal], 48(2), pp. 418–431. Available through: PubMed [Accessed 03 September 2019]
 195. Thomson, E.C., et al., 2011. Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men. *Gut*. [e-journal], 60(6), pp. 837–845. Available through: PubMed [Accessed 03 September 2019]
 196. Torian, L.V., et al., 2011. Comparison of Multispot EIA with Western blot for confirmatory serodiagnosis of HIV. *Journal of Clinical Virology* [e-journal], 52 (1), pp. 41–44. Available through: PubMed [Accessed 13 February 2020]
 197. Touloumi, G., et al., 2004. Differences in HIV RNA levels before the initiation of antiretroviral therapy among 1864 individuals with known HIV-1 seroconversion

- dates. *AIDS* [e-journal], 18(12), pp. 1697-1705. Available through: PubMed [Accessed 02 November 2020]
198. Touloumi, G., et al., 2019. National Survey of Morbidity and Risk Factors (EMENO): Protocol for a Health Examination Survey Representative of the Adult Greek Population. *JMIR Res Protoc* [e-journal], 8(2), e10997. Available through: PubMed [Accessed 05 September 2020]
 199. Touloumi, G., et al., 2020. Design and Development of a Viral Hepatitis and HIV Infection Screening Program (Hprolipsis) for the General, Greek Roma, and Migrant Populations of Greece: Protocol for Three Cross-Sectional Health Examination Surveys. *JMIR Res Protoc* [e-journal], 9(1), e13578. Available through: PubMed [Accessed 03 March 2020]
 200. Trepo, C., 2014. A brief history of hepatitis milestones. *Liver Int* [e-journal], (34), pp. 29-37. Available through: PubMed [Accessed 10 February 2019]
 201. Trépo, C., Chan, H. & Lok, A., 2014. Hepatitis B virus infection. *The Lancet* [e-journal], 384 (9959), pp. 2053-2063. Available through: PubMed [Accessed 11 February 2019]
 202. Triantos, C., et al., 2016. Epidemiology of hepatitis C in Greece. *World J Gastroenterol* [e-journal], 22(36), pp. 8094-8102. Available through: ResearchGate [Accessed 20 February 2019]
 203. Valaydon, Z. S. & Locarnini, S. A., 2017. The virological aspects of hepatitis B. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* [e-journal], 31(3), pp. 257-264. Available through: PubMed [Accessed 11 February 2019]
 204. Van de Laar, T.J., et al., 2010. Acute hepatitis C in HIV infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS* [e-journal], (24), pp. 1799–1812. Available through: PubMed [Accessed 03 September 2019]
 205. Vermunt, J., et al., 2015. Prevalence and knowledge of hepatitis C in a middle-aged population, Dunedin, New Zealand. *World J Gastroenterol*. [e-journal], 21(35), pp.10224-33. Available through: PubMed [Accessed 10 November 2021]
 206. Vieyres, G., Dubuisson, J. & Pietschmann, T., 2014. Incorporation of hepatitis C virus e1 and e2 glycoproteins: the keystones on a peculiar virion. *Viruses* [e-

- journal], 6(3), pp. 1149–1187. Available through: PubMed [Accessed 05 March 2019]
207. Vourli, G., et al., 2018. HIV cascade of care in Greece: Useful insights from additional stages. *PLoS One*. [e-journal], 13(11), e0207355. Available through: PubMed [Accessed 22 February 2020]
 208. Wachira, J., et al., 2014. HIV testing uptake and prevalence among adolescents and adults in a large home-based HIV testing program in Western Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* [e-journal], 65(2), pp. 58-66. Available through: PubMed [Accessed 05 September 2020]
 209. Wai, C.T., et al., 2005. Misperceptions among patients with chronic hepatitis B in Singapore. *World Journal of Gastroenterology* [e-journal], 11(32), pp. 5002-5005. Available through: PubMed [Accessed 01 April 2020]
 210. Walensky, R.P., et al., 2011. The clinical impact and cost-effectiveness of routine, voluntary HIV screening in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*, [e-journal], 56(1), pp. 26–35. Available through: PubMed [Accessed 22 February 2020]
 211. Wei, X., et al., 2003. Antibody neutralization and escape by HIV-1. *Nature* [e-journal], 422(6929), pp. 307–312. Available through: PubMed [Accessed 06 February 2020]
 212. Weiss, R.A., et al., 2004. Human Immunodeficiency Viruses. In: Zuckerman A.J., et al., (eds), 2004. *Principles and Practice of Clinical Virology*, 5th ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, pp. 721-757.
 213. Whittle, H., et al., 1994. HIV-2-infected patients survive longer than HIV-1-infected patients. *AIDS* [e-journal], 8(11), pp. 1617-1620. Available through: PubMed [Accessed 29 January 2020]
 214. Wilkin T., Clinical Practice. Primary Care for Men Who Have Sex with Men, 2015. *N Engl J Med* [e-journal], 373(9), pp. 854-862. Available through: PubMed [Accessed 23 September 2020]
 215. World Health Organization (WHO), 2007. *WHO clinical staging of HIV disease in adults, adolescents and children* [Online]. Geneva: WHO. Available at: https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes/WHO_CG_annex_1.pdf [Accessed 06 February 2020]

216. World Health Organization (WHO), 2010. *PMTCT Strategic Vision 2010–2015: Preventing mother-to-child transmission of HIV to reach the UNGASS and Millennium Development Goals* [Online]. Geneva: WHO. Available at: https://www.who.int/hiv/pub/mtct/strategic_vision.pdf [Accessed 20 February 2020]
217. World Health Organization (WHO), 2013a. *Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections including human immunodeficiency virus* [Online]. Geneva: WHO. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85343/9789241505840_eng.pdf?sequence=1, [Accessed 14 February 2020]
218. World Health Organization (WHO), 2013b. *HIV and Adolescents: Guidance for HIV testing and counseling and care for adolescents living with HIV. Recommendations for a public health approach and consideration for policy-makers and managers* [Online]. Geneva: WHO. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94334/1/9789241506168_eng.pdf [Accessed 13 February 2020]
219. World Health Organization (WHO), 2014. *Post-exposure prophylaxis to prevent HIV infection* [Online]. Geneva: WHO. Available at: <https://www.who.int/hiv/topics/prophylaxis/info/en/> [Accessed 19 February 2020]
220. World Health Organization (WHO), 2015a. *Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection* [Online]. Geneva: WHO. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305553/> [Accessed 13 February 2020]
221. World Health Organization (WHO), 2015b. *Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV* [Online]. Geneva: WHO. Available at: <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/> [Accessed 21 February 2020]
222. World Health Organization (WHO), 2016a. *Global Health Estimates 2015: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2015*. Geneva: WHO global health estimates for 2015 published in 2016. [Online]. Geneva: WHO. Available at:

- http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html
[Accessed 20 February 2019]
223. World Health Organization (WHO), 2016b, *Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection, Updated Version* [Online]. Geneva: WHO. Available at: <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/> [Accessed 13 February 2019]
224. World Health Organization (WHO), 2016c. *Global report on access to hepatitis C treatment: focus on overcoming barriers* [Online]. Geneva: WHO. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250625/WHO-HIV-2016.20-eng.pdf?sequence=1> [Accessed 13 January 2020]
225. World Health Organization (WHO), 2016d. *Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations* [Online]. Geneva: WHO. Available at: <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations-2016/en/> [Accessed 14 February 2020]
226. World Health Organization (WHO), 2017. *Global hepatitis report* [Online]. Geneva: WHO. Available at: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> [Accessed 13 February 2019]
227. World Health Organization (WHO), 2019a. *What is hepatitis?* [Online]. Geneva: WHO. Available at: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/what-is-hepatitis> [Accessed 8 October 2019]
228. World Health Organization (WHO), 2019b. *Hepatitis B (HepB3) immunization coverage, estimates by country* [Online]. Geneva: WHO. Available at: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.80300?lang=en> [Accessed 20 February 2019]
229. World Health Organization (WHO), 2019c. *Hepatitis B 3rd dose (HepB3) immunization coverage* [Online]. Geneva: WHO. Available at: <http://www9.who.int/gho/immunization/hepatitis/en/> [Accessed 20 February 2019]
230. World Health Organization (WHO), 2019d. *Maintaining and improving quality of care within HIV clinical services* [Online]. Geneva: WHO. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325857> [Accessed 24 February 2020]

231. World Health Organization (WHO), 2019e. *Consolidated Guidelines on HIV testing services for a changing epidemic* [Online]. Geneva: WHO. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-19.31> [Accessed 14 February 2020]
232. World Health Organization (WHO), 2019f. *Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens* [Online]. Geneva: WHO. Available at: <https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-update-2019-policy/en/> [Accessed 14 February 2020]
233. World Health Organization (WHO), 2021a. *Hepatitis C* [Online]. Geneva: WHO. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> [Accessed 25 November 2021]
234. World Health Organization (WHO), 2021b. *Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections. Accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact*. Geneva: WHO. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077> [Accessed 25 November 2021]
235. Worthington, C.A., et al., 2014. Individual and jurisdictional factors associated with voluntary HIV testing in Canada: Results of a national survey, 2011. *Can J Public Health* [e-journal], 106(2), pp. 4-9. Available through: PubMed [Accessed 10 March 2020]
236. Wu, H., et al., 2009. Sociocultural factors that potentially affect the institution of prevention and treatment strategies for hepatitis B in Chinese Canadians. *Canadian Journal of Gastroenterology* [e-journal], 23(1), pp. 31-36. Available through: PubMed [Accessed 01 April 2020]
237. Yang, T. & Wu, M.C., 2011. Discrimination against hepatitis B carriers in China. *Lancet* [e-journal], 378(9796), pp. 1059. Available through: PubMed [Accessed 01 April 2020]
238. Yu, L., et al., 2016. Hepatitis B-related knowledge and vaccination in association with discrimination against Hepatitis B in rural China. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* [e-journal], 12(1), pp. 70-76. Available through: PubMed [Accessed 01 April 2020]

239. Zacharakis, et al., 2009. Changes in the epidemiology of hepatitis B virus infection following the implementation of immunisation programmes in Northeastern Greece. *Euro Surveill* [e-journal], (14) pp.32. Available through: PubMed [Accessed 10 February 2019]
240. Zervou E.K., et al., 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* [e-journal] (41) pp. 652-658, Available through: PubMed [Accessed 10 February 2019]
241. Zhou, K., et al., 2016. Interventions to optimise the care continuum for chronic viral hepatitis: a systematic review and meta-analyses. *The Lancet Infectious Diseases* [e-journal], 16(12), pp. 1409-1422. Available through: PubMed [Accessed 13 January 2020]
242. Zuure, F., et al., 2010. Evaluation of a risk assessment questionnaire to assist hepatitis C screening in the general population. *EuroSurveill* [e-journal], 15(15), 19539. Available through: PubMed [Accessed 10 March 2020]
243. Αντωνιάδης, Σ.Χ., 2000. *Παιδιατρική*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης, σελ. 143-156, 183-212.
244. Βακαλόπουλος, Α., Χολόγκιτας Ε. & Μάνεσης, Ε., 2004. Επιπολασμός ηπατίτιδας Β και D στον ελληνικό χώρο: Νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα. *Ιατρική*, (86), σελ. 405-412.
245. Γατσέλης Ν., Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, 2011. Επιδημιολογία Ιογενών Ηπατιτίδων Β και C στον Ελλαδικό Χώρο. Στο 2ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ του ΦΟΡΟΥΜ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ. Λάρισα 25-27 Νοεμβρίου 2011. Διαθέσιμο στο: <http://83.212.32.147/internalmedicine/images/Omilies/Gatselis/2011-11-25.pdf> [Πρόσβαση στις 03 Δεκεμβρίου 2019]
246. Δρίτσας, Σ., κα., 1996. Επιπολασμός των ηπατιτίδων Β και C, της HIV-λοιμωξης και της φυματίωσης σε άστεγους λαθρομετανάστες των Αθηνών. *Ιατρική*, 70(4), σελ. 347-350 [Πρόσβαση στις 16 Νοεμβρίου 2021]
247. Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης και Πληροφόρησης για τα Ναρκωτικά (ΕΚΤΕΠΝ), 2018. *Ετήσια Έκθεση 2017, Η κατάσταση του προβλήματος των ναρκωτικών και*

- των οينوπνευματωδών στην Ελλάδα. [Online]. ΕΚΤΕΠΝ. Διαθέσιμο στο: <https://www.ektepn.gr/publications/2018/etisia-ekthesi-ektepn-therapeia/etisia-ekthesi-2017-i-katastasi-toy-problimatos> [Πρόσβαση στις 16 Νοεμβρίου 2021]
248. Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης και Πληροφόρησης για τα Ναρκωτικά (ΕΚΤΕΠΝ), 2020. *Ετήσια Έκθεση 2019, Η κατάσταση του προβλήματος των ναρκωτικών και των οينوπνευματωδών στην Ελλάδα*. [Online]. ΕΚΤΕΠΝ. Διαθέσιμο στο: <https://www.ektepn.gr/publications/2020/etisia-ekthesi-ektepn/etisia-ekthesi-2019-i-katastasi-toy-problimatos-ton> [Πρόσβαση στις 05 Νοεμβρίου 2020]
249. Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ), 2014. *Η χρήση των προγραμμάτων Estimation and Projection Package (EPP) και Spectrum για την εκτίμηση του επιπολασμού και της επίπτωσης της HIV λοίμωξης στην Ελλάδα* [Online]. Αθήνα: Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας. Διαθέσιμο στο: <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2018/12/meleti-epipolasμου-hiv-epp.pdf> [Πρόσβαση στις 24 Ιανουαρίου 2020]
250. Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ), 2017. ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β [Online]. Αθήνα: Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας. Διαθέσιμο στο: <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/01/Odigies-HBV-2017-final.pdf>. [Πρόσβαση στις 02 Οκτωβρίου 2022]
251. Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας, ΕΟΔΥ, 2019. *Ηπατίτιδα Β, Συστάσεις Εμβολιασμού για την ηπατίτιδα Β* [Online]. ΕΟΔΥ. Διαθέσιμο στο: <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/01/Sustaseis-emvoliasμου-gia-tin-Hpatitida-B.pdf> [Πρόσβαση στις 15 Φεβρουαρίου 2019]
252. Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ), 2020. *Δελτίο Επιδημιολογικής Επιτήρησης της HIV/AIDS λοίμωξης στην Ελλάδα* [Online]. Αθήνα: Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας. Διαθέσιμο στο: <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2020/07/epidimiologiko-deltio-hiv-2020-1.pdf> [Πρόσβαση στις 15 Νοεμβρίου 2021]
253. Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος (ΕΕΜΗ), 2017. *Κατευθυντήριες οδηγίες χρήσης νεότερων αντιικών φαρμάκων σε λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C (2017)*

- [Online]. Αθήνα: Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος. Διαθέσιμο στο: https://www.eemh.gr/kateuthunthries-odhgies/newfarmaka2017_hcv.aspx [Πρόσβαση στις 13 Ιανουαρίου 2020]
254. ΕΥΞΕΙΝΗ ΠΟΛΗ, 2009. *"Υγεία και κοινότητα των Ρομά: Ανάλυση της κατάστασης στην Ελλάδα"* Διαθέσιμο στο: <http://www.gitanos.org/upload/56/59/GRIEGO-final-baja.pdf> [Πρόσβαση στις 16 Νοεμβρίου 2021]
255. Θετική Φωνή: άνθρωποι + HIV, 2014. *ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ "ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ"*. Διαθέσιμο στο: <https://positivevoice.gr/1994> [Πρόσβαση στις 15 Οκτωβρίου 2020]
256. Καντζανού, Μ. & Χατζάκης Α., 2013. Πρόσφατες εξελίξεις στην πρόληψη της HIV λοίμωξης. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 30(2), σελ. 141-152
257. Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ), 2011. *Κατευθυντήριες οδηγίες χορήγησης αντιρετροϊκής αγωγής σε ενήλικες και εφήβους* [Online]. Αθήνα: ΚΕΕΛΠΝΟ Διαθέσιμο στο: http://www.eof.gr/c/document_library/get_file?p_l_id=14016&folderId=83728&name=DLFE-1306.pdf [Πρόσβαση στις 06 Φεβρουαρίου 2020]
258. Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ), 2014. *Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση της HIV λοίμωξης σε κλινικά και μη κλινικά πλαίσια* [Online]. Αθήνα: ΚΕΕΛΠΝΟ. Διαθέσιμο στο: https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2018/12/hiv-testing_6-2014.pdf [Πρόσβαση στις 06 Φεβρουαρίου 2020]
259. Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ), 2017a. *Οδηγίες για την παραπομπή και τη διασύνδεση ευάλωτων πληθυσμών που ζουν με τον HIV* [Online]. Αθήνα: ΚΕΕΛΠΝΟ. Διαθέσιμο στο: <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2018/12/odigies-gia-parapompi-diasindesi.pdf> [Πρόσβαση στις 13 Φεβρουαρίου 2020]
260. Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ), 2017b. *Κατευθυντήριες οδηγίες χορήγησης αντιρετροϊκής αγωγής και θεραπείας καιροσκοπικών λοιμώξεων σε ενήλικες και εφήβους με HIV λοίμωξη* [Online]. Αθήνα: ΚΕΕΛΠΝΟ. Διαθέσιμο στο: <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2018/12/odigies-gia-antiretroviral-therapy-and-timing-of-testing-in-hiv-infected-adults-and-adolescents.pdf>

- content/uploads/2018/12/antiretroiki-agogi-2017.pdf, [Πρόσβαση στις 13 Φεβρουαρίου 2020]
261. Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ), 2017c. *Επιδημιολογική Επιτήρηση της HIV/AIDS λοίμωξης στην Ελλάδα* [Online]. Αθήνα: ΚΕΕΛΠΝΟ. Διαθέσιμο στο: <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2018/12/epidimiologiko-2017.pdf> [Πρόσβαση στις 05 Σεπτεμβρίου 2020]
262. Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ), 2018. *Οδηγίες για την παραπομπή και τη διασύνδεση ευάλωτων πληθυσμών που ζούν με τον HIV* [Online]. Αθήνα: ΚΕΕΛΠΝΟ. Διαθέσιμο στο: <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2018/12/odigies-gia-parapompi-diasindesi.pdf> [Πρόσβαση στις 13 Φεβρουαρίου 2020]
263. Μπιρλιράκης, Β., 2018. *ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β: Νόσος/Διάγνωση/Θεραπεία/Πρόληψη, Σύντομος Οδηγός για Φαρμακοποιούς* [e-book]. Βόλος. Διαθέσιμο στο: <https://drive.google.com/file/d/1AgRmUpteMm9hhXEdRmdkSW4V00K02kFx/view> [Πρόσβαση στις 12 Φεβρουαρίου 2019]
264. Νικολάου, Α., κ.α., 1995. *Η ηπατίτιδα μείζον πρόβλημα στους αθίγγανους της Αττικής*, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 12 (2), σελ. 138-141
265. Νταλέκος, Γ.Ν., κ.ά., 2017. *ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β Πρόταση Ομάδας Εργασίας ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.* [Online]. Διαθέσιμο στο: <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/01/Odigies-HBV-2017-final.pdf> [Πρόσβαση στις 02 Δεκεμβρίου 2019]
266. ΠΡΟΜΗΘΕΑΣ Σύλλογος Ασθενών Ήπατος, 2019. *Εξεταστικά Κέντρα*. Διαθέσιμο στο: <https://helpa-prometheus.gr/faqs/ipatologika-iatria/> [Πρόσβαση στις 12 Ιανουαρίου 2020]
267. Τουλούμη, Γ., κ.α., 2019. *Εθνικό Στρατηγικό Σχέδιο Δράσης για τον HIV/AIDS, 2019 – 2025, Υπουργείο Υγείας, Ιούλιος 2019*. Αθήνα: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ Υπουργείο Υγείας.
268. Υπουργείο Δικαιοσύνης, Διαφάνειας και Ανθρωπίνων Δικαιωμάτων. *Στατιστικά στοιχεία*. Διαθέσιμο στο: <http://www.sofron.gov.gr/statistika-stichia/>

269. Υπουργείο Υγείας της Ελλάδας, 2017. *Εθνικό Σχέδιο Δράσης για την Αντιμετώπιση της Ηπατίτιδας C* [Online]. Αθήνα: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ Υπουργείο Υγείας. Διαθέσιμο στο: <https://www.moh.gov.gr/articles/ministry/grafeio-typoy/press-releases/4865-ethniko-sxedio-drashs-gia-thn-antimetwpish-ths-hpatitidas-c> [Πρόσβαση στις 12 Ιανουαρίου 2020]
270. Χατζάκης Α. & Καντζανού Μ., 2013. Επιδημιολογία ηπατίτιδων Β και C στην Ελλάδα. *Ιατρικά Ανάλεκτα*, Γ'(20), Διαθέσιμο στο: 11 Νοεμβρίου 2020]

7. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Παράρτημα 1: Τα ποσοστά απαντήσεων ανά λοίμωξη σχετικά με το επίπεδο γνώσεων (N=5878). Οι σωστές απαντήσεις έχουν επισημανθεί με έντονη αρίθμηση

Ερώτηση	Σωστό [N (%)]	Λάθος [N (%)]	Άγνωστο [N (%)]	Δεν ξέρω [N (%)]	Δεν απαντώ [N (%)]
Ηπατίτιδα Β					
1. Ένα άτομο με ηπατίτιδα Β μπορεί να τη μεταδώσει σε κάποιο άλλο άτομο	3,558 (60.53)	169 (2.88)	-	2,011 (34.21)	140 (2.38)
2. Ένα άτομο μπορεί να έχει τον ιό της ηπατίτιδας Β για όλη του τη ζωή	2,149 (36.56)	531 (9.03)	10 (0.17)	3,042 (51.75)	146 (2.48)
3. Αν κάποιος/α έχει ηπατίτιδα Β, αλλά φαίνεται και νιώθει υγιής, τότε δεν μπορεί να μεταδώσει τον ιό σε άλλο άτομο	993 (16.89)	1,829 (31.12)	4 (0.07)	2,907 (49.46)	145 (2.47)
4. Η ηπατίτιδα Β μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση ή καρκίνο του ήπατος	2,471 (42.04)	254 (4.32)	7 (0.12)	2,998 (51.00)	148 (2.52)
5. Ο μόνος τρόπος για να μάθει κάποιος/α έχει ηπατίτιδα Β είναι να κάνει το αντίστοιχο τεστ	3,166 (53.86)	271 (4.61)	3 (0.05)	2,292 (38.99)	146 (2.48)
6. Υπάρχει εμβόλιο για την πρόληψη της ηπατίτιδας Β	2,854 (48.55)	190 (3.23)	7 (0.12)	2,687 (45.71)	140 (2.38)

Ερώτηση	Σωστό [N (%)]	Λάθος [N (%)]	Άγνωστο [N (%)]	Δεν ξέρω [N (%)]	Δεν απαντώ [N (%)]
7. Υπάρχει θεραπεία για την ηπατίτιδα Β	2,154 (36.65)	449 (7.64)	7 (0.12)	3,123 (53.13)	145 (2.47)
Η ηπατίτιδα Β μεταδίδεται με:					
8.Μετάγγιση από μολυσμένο αίμα	4,302 (73.19)	38 (0.65)	1 (0.02)	1,343 (22.85)	194 (3.30)
9.Σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλακτικό	4,079 (69.39)	100 (1.70)	3 (0.05)	1,501 (25.54)	195 (3.32)
10.Από τη μητέρα στο έμβρυο	2,792 (47.50)	343 (5.84)	4 (0.07)	2,526 (42.97)	213 (3.62)
11.Τατουάζ ή Τρυπήματα του σώματος (Body piercing)	3,418 (58.15)	278 (4.73)	3 (0.05)	1,964 (33.41)	215 (3.66)
12.Ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών	4,091 (69.60)	76 (1.29)	1 (0.02)	1,500 (25.52)	210 (3.57)
Παρανοήσεις για τον τρόπο μετάδοσης του HBV (Η ηπατίτιδα Β μεταδίδεται με:)					
13. Καθημερινή κοινωνική επαφή (χειραψία, συνομιλία)	383 (6.52)	3,242 (55.15)	15 (0.26)	2,022 (34.40)	216 (3.67)
14. Με το να πίνεις ή να τρως από τα ίδια σκεύη με κάποιον που έχει	1,359 (23.12)	1,810 (30.79)	13 (0.22)	2,477 (42.14)	219 (3.73)
15. Με το να χρησιμοποιείς την ίδια τουαλέτα, πισίνα, σάουνα με κάποιον που έχει	1,788 (30.42)	1,401 (23.83)	7 (0.12)	2,465 (41.94)	217 (3.69)
16.Φιλί	1,756 (29.87)	1,403 (23.87)	9 (0.15)	2,490 (42.36)	220 (3.74)

Ερώτηση	Σωστό [N (%)]	Λάθος [N (%)]	Άγνωστο [N (%)]	Δεν ξέρω [N (%)]	Δεν απαντώ [N (%)]
17. Τσίμπημα κουνουπιού	1,664 (28.31)	1,228 (20.89)	14 (0.24)	2,755 (46.87)	217 (3.69)
Ηπατίτιδα C					
1. Ένα άτομο με ηπατίτιδα C μπορεί να τη μεταδώσει σε κάποιο άλλο άτομο	3,076 (52.33)	161 (2.74)	2 (0.03)	2,496 (42.46)	143 (2.43)
2. Ένα άτομο μπορεί να έχει τον ιό της ηπατίτιδας C για όλη του τη ζωή	1,814 (30.86)	483 (8.22)	14 (0.24)	3,422 (58.22)	145 (2.47)
3. Αν κάποιος/α έχει ηπατίτιδα C, αλλά φαίνεται και νιώθει υγιής, τότε δεν μπορεί να μεταδώσει τον ιό σε άλλο άτομο	911 (15.50)	1,634 (27.80)	8 (0.14)	3,180 (54.10)	145 (2.47)
4. Η ηπατίτιδα C μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση ή καρκίνο του ήπατος	2,208 (37.56)	190 (3.23)	10 (0.17)	3,322 (56.52)	148 (2.52)
5. Ο μόνος τρόπος για να μάθει κάποιος/α έχει ηπατίτιδα C είναι να κάνει το αντίστοιχο τεστ	2,888 (49.13)	274 (4.66)	5 (0.09)	2,565 (43.64)	146 (2.48)
6. Υπάρχει εμβόλιο για την πρόληψη της ηπατίτιδας C	1,807 (30.74)	518 (8.81)	10 (0.17)	3,401 (57.86)	142 (2.42)
7. Υπάρχει θεραπεία για την ηπατίτιδα C	1,738 (29.57)	549 (9.34)	15 (0.26)	3,430 (58.35)	146 (2.48)
Η ηπατίτιδα C μεταδίδεται με:					

Ερώτηση	Σωστό [N (%)]	Λάθος [N (%)]	Άγνωστο [N (%)]	Δεν ξέρω [N (%)]	Δεν απαντώ [N (%)]
8.Μετάγγιση από μολυσμένο αίμα	4,112 (69.96)	37 (0.63)	6 (0.10)	1,528 (26.00)	195 (3.32)
9.Σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλακτικό	3,916 (66.62)	98 (1.67)	10 (0.17)	1,658 (28.21)	196 (3.33)
10.Από τη μητέρα στο έμβρυο	2,689 (45.75)	349 (5.94)	12 (0.20)	2,614 (44.47)	214 (3.64)
11.Τατουάζ ή Τρυπήματα του σώματος (Body piercing)	3,286 (55.90)	280 (4.76)	4 (0.07)	2,092 (35.59)	216 (3.67)
12.Ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών	3,978 (67.68)	78 (1.33)	3 (0.05)	1,609 (27.37)	210 (3.57)
Παρανοήσεις για τον τρόπο μετάδοσης του HCV (Η ηπατίτιδα C μεταδίδεται με:)					
13. Καθημερινή κοινωνική επαφή (χειραψία, συνομιλία)	366 (6.23)	3,150 (53.59)	18 (0.31)	2,127 (36.19)	217 (3.69)
14. Με το να πίνεις ή να τρως από τα ίδια σκεύη με κάποιον που έχει	1,278 (21.74)	1,777 (30.23)	14 (0.24)	2,589 (44.05)	220 (3.74)
15. Με το να χρησιμοποιείς την ίδια τουαλέτα, πισίνα, σάουνα με κάποιον που έχει	1,723 (29.31)	1,362 (23.17)	9 (0.15)	2,564 (43.62)	220 (3.74)
16.Φιλί	1,686 (28.68)	1,372 (23.34)	15 (0.26)	2,585 (43.98)	220 (3.74)
17. Τσίμπημα κουνουπιού	1,586 (26.98)	1,216 (20.69)	15 (0.26)	2,843 (48.37)	218 (3.71)
HIV/ AIDS					

Ερώτηση	Σωστό [N (%)]	Λάθος [N (%)]	Άγνωστο [N (%)]	Δεν ξέρω [N (%)]	Δεν απαντώ [N (%)]
1. Όταν κάποιος έχει HIV έχει απαραίτητα συμπτώματα	1,262 (21.47)	1,658 (28.21)	9 (0.15)	2,666 (45.36)	283 (4.81)
2. Αν κάποιος έχει HIV/AIDS αλλά φαίνεται και νοιώθει υγιής, τότε δεν μπορεί να μεταδώσει τον ιό σε άλλο άτομο	1,080 (18.37)	2,181 (37.10)	6 (0.10)	2,332 (39.67)	279 (4.75)
3. Η HIV λοίμωξη μπορεί να προκαλέσει πτώση της άμυνας του οργανισμού	3,241 (55.14)	145 (2.47)	9 (0.15)	2,206 (37.53)	277 (4.71)
4. Ο μόνος τρόπος για να μάθει κάποιος/α εάν είναι θετικός/η είναι να κάνει το αντίστοιχο τεστ	2,258 (38.41)	847 (14.41)	13 (0.22)	2,484 (42.26)	276 (4.70)
5. Υπάρχει εμβόλιο για το HIV/AIDS	898 (15.28)	1,664 (28.31)	40 (0.68)	2,996 (50.97)	280 (4.76)
6. Υπάρχει θεραπεία για το HIV/AIDS	2,307 (39.25)	927 (15.77)	20 (0.34)	2,347 (39.93)	277 (4.71)
7. (Αν στην προηγούμενη απάντησε "Σωστό") Η θεραπεία μπορεί να θεραπεύσει το άτομο οριστικά από την HIV λοίμωξη	743 (32.21)	1,088 (47.16)	9 (0.39)	465 (20.16)	2 (0.09)
Ο HIV μεταδίδεται με:					
8. Μετάγγιση από μολυσμένο αίμα	4,467 (76.00)	38 (0.65)	10 (0.17)	1,169 (19.89)	194 (3.30)

Ερώτηση	Σωστό [N (%)]	Λάθος [N (%)]	Άγνωστο [N (%)]	Δεν ξέρω [N (%)]	Δεν απαντώ [N (%)]
9. Σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλακτικό	4,507 (76.68)	42 (0.71)	13 (0.22)	1,122 (19.09)	194 (3.30)
10.Από τη μητέρα στο έμβρυο	3,052 (51.92)	315 (5.36)	18 (0.31)	2,280 (38.79)	213 (3.62)
11. Τατουάζ ή Τρυπήματα του σώματος (Body piercing)	3,509 (59.70)	313 (5.32)	16 (0.27)	1,826 (31.06)	214 (3.64)
12. Ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών	4,337 (73.78)	67 (1.14)	5 (0.09)	1,266 (21.54)	203 (3.45)
Παρανοήσεις για τον τρόπο μετάδοσης του HIVHIV (ο HIV μεταδίδεται με:)					
13. Καθημερινή κοινωνική επαφή (χειραψία, συνομιλία)	358 (6.09)	3,430 (58.35)	22 (0.37)	1,853 (31.52)	215 (3.66)
14. Με το να πίνεις ή να τρως από τα ίδια σκεύη με κάποιον που έχει	1,255 (21.35)	2,079 (35.37)	35 (0.60)	2,291 (38.98)	218 (3.71)
15. Με το να χρησιμοποιείς την ίδια τουαλέτα, πισίνα, σάουνα με κάποιον που έχει	1,536 (26.13)	1,739 (29.58)	25 (0.43)	2,363 (40.20)	215 (3.66)
16.Φιλί	1,786 (30.38)	1,582 (26.91)	24 (0.41)	2,269 (38.60)	217 (3.69)
17.Τσίμπημα κουνουπιού	1,661 (28.26)	1,335 (22.71)	29 (0.49)	2,637 (44.86)	216 (3.67)

**Παράρτημα 2: Οι ερωτήσεις των παραγόντων κινδύνου με τις απαντήσεις
σχετικά με το επίπεδο γνώσεων (N=5878)**

	N (%) Συνολικά			% (εξαιρώντας τις ελλείπουσες τιμές)		% μετά από MI ^{&}	
	Όχι	Ναι	ΔΞ/ΔΑ Άγνωστο	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι
Ιατρικός Κίνδυνος							
Κατά την εργασία σας έρχεσθε σε επαφή με αίμα, προϊόντα αίματος, σύριγγες ή βελόνες;	4,719 (79.68)	281 (4.88)	878 (15.43)	94.23	5.77	94.33	5.67
Έχετε υποβληθεί σε κάποια στιγμή της ζωής σας σε χειρουργική επέμβαση που πήρατε νάρκωση;	2,176 (41.14)	3,644 (57.96)	58 (0.90)	41.51	58.49	41.59	58.42
Έχετε υποβληθεί σε κάποια στιγμή της ζωής σας σε ενδοσκόπηση (γαστροσκόπηση, ορθοσκόπηση, κολονοσκόπηση);	4,163 (73.93)	1,579 (23.91)	136 (2.16)	75.56	24.44	75.62	24.83
Έχετε υποβληθεί σε κάποια στιγμή της ζωής σας σε αιμοκάθαρση (τεχνητό νεφρό)	5,734 (97.7)	9 (0.15)	135 (2.15)	99.85	0.16	99.81	0.19
Έχει κάποιο μέλος του νοικοκυριού σας διαγνωσθεί με ηπατίτιδα Β ή C;	5,082 (86.69)	131 (2.02)	665 (11.29)	97.72	2.28	97.69	2.31
Έχετε υποβληθεί σε κάποια στιγμή της ζωής σας σε μετάγγιση αίματος (πριν το 1992)	5,534 (94.79)	226 (3.35)	118 (1.86)	96.59	3.41	96.58	3.42
Έχετε υποβληθεί σε κάποια στιγμή της ζωής σας σε μεταμόσχευση κάποιου οργάνου;	5,709 (97.26)	19 (0.32)	150 (2.42)	99.67	0.33	99.62	0.38

	N (%) Συνολικά			% (εξαιρώντας τις ελλείπουσες τιμές)		% μετά από MI ^{&}	
	Όχι	Ναι	ΔΞ/ΔΑ Αγνωστο	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι
Συμπεριφορικός κίνδυνος							
Πρόσφατα ή στο παρελθόν είχατε κάνει τατουάζ ή τρυπήματα σώματος;	4,008 (67.22)	677 (12.92)	1,193 (19.86)	83.87	16.13	84.15	15.85
Τον τελευταίο χρόνο είχατε περισσότερους από 5 ερωτικούς συντρόφους;	4,604 (78.0)	66 (1.75)	1,208 (20.24)	97.8	2.20	97.20	2.80
Έχετε ποτέ διαγνωστεί με κάποιο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα;	5,133 (86.92)	256 (5.02)	489 (8.07)	94.54	5.46	94.72	5.28
Συνήθως χρησιμοποιείται προφυλακτικό;	2,583 (40.79)	1,385 (30.57)	1,910 (28.65)	57.16	42.84	62.36	37.64
Πρόσφατα ή στο παρελθόν είχατε κάνει ενέσεις ναρκωτικών;	4,723 (80.36)	27 (0.66)	1,128 (18.98)	99.19	0.81	98.92	1.08
ΔΞ/ΔΑ: Δεν ξέρω/Δεν απαντώ; ^{&} MI: Multiple imputations							

**Παράρτημα 3: Παράγοντες που συσχετίστηκαν με το ever testing για τα τρία
λοιμώδη νοσήματα**

Μεταβλητή	N(%)	% μετά από MI
Τροποποιημένος Συμπεριφορικός Κίνδυνος		
Χαμηλό	3727 (73.8%)	70.3
Μέτριο	891 (20.5%)	23.1
Υψηλό	222 (5.7%)	6.6
Ιατρικός Κίνδυνος		
Χαμηλός	1307 (34.0)	33.7
Μέτριος	2657 (57.4)	57.7
Υψηλός	410 (8.6)	8.6
Σκορ γνώσεων		
Χαμηλό	1927(28.7)	28.7
Μέτριο	2448(43.1)	43.1
Υψηλό	1503(28.2)	28.2
Χρήση προφυλακτικού		
Όχι	2608(40.5)	62.6
Ναι	1386(30)	37.4
Άγνωστο	1999(29.5)	
Τατουάζ ή piercing		
Όχι	4038(66.4)	84.5
Ναι	678(12.7)	15.5
Άγνωστο	1277(20.9)	
Χρήση ναρκωτικών		
Όχι	4755(79.4)	98.9
Ναι	27(.600)	1.1
Άγνωστο	1211(20)	
Περισσότεροι από 5 σεξουαλικοί σύντροφοι το τελευταίο έτος		
Όχι	4633(77)	97.3
Ναι	67(1.8)	2.7
Άγνωστο	1293(21.3)	
Αριθμός συντρόφων		
0-5	2952(46.7)	66.5
6-20	628(13.3)	18.1
>20	550(11.3)	15.4
Άγνωστο	1863(28.7)	
Χειρουργείο (υπό αναισθησία)		
Όχι	2188(40.6)	41.5
Ναι	3679(57.4)	58.5
Άγνωστο	126(2)	
Ενδοσκόπηση		
Όχι	4191(73)	75.5
Ναι	1597(23.7)	24.5
Άγνωστο	205(3.3)	

Μεταβλητή	N(%)	% μετά από MI
Μετάγγισή (πριν 1992)		
Όχι	5580(93.8)	96.6
Ναι	228(3.3)	3.4
Άγνωστο	185(2.9)	
Αιμοκάθαρση		
Όχι	5781(96.6)	99.8
Ναι	9(.1)	.2
Άγνωστο	203(3.2)	
Μετάγγιση		
Όχι	5755(96.2)	99.6
Ναι	20(.3)	.4
Άγνωστο	218(3.5)	
Οικογενειακό ιστορικό ηπατίτιδας		
Όχι	5120(85.6)	97.6
Ναι	133(2)	2.4
Άγνωστο	740(12.4)	
Εμβολιασμός για την ηπατίτιδα Β		
Όχι	3410 (52.1)	71.3
Ναι	997 (20.78)	28.7
Άγνωστο/Δεν ξέρω	1586 (27.1)	
STD διάγνωση		
Όχι	5176 (85.9)	94.7
Ναι	259 (5.0)	5.30
Άγνωστο	558 (9.1)	