



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

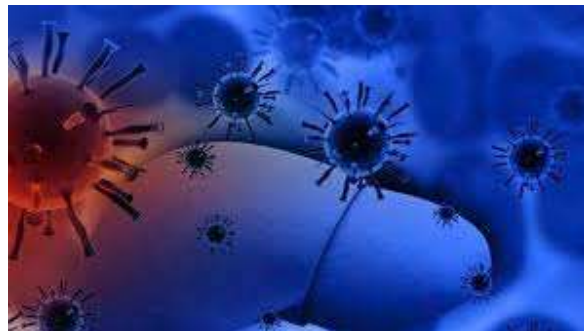


Εργαστήριο Χημείας, Βιοχημείας, Κοσμητολογίας
ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ηπατίτιδα C στον Αιμοδοτικό πληθυσμό: Το παράδειγμα του Γ.Ν. Πειραιά «Τζάνειο»

GRADUATE THESIS

Hepatitis C in the blood donation population: The example of prefecture general hospital of Pireus «Tzaneio»



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ /NAME OF STUDENT

Κωνσταντίνα Νομικού

Konstantina Nomikou

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Σπυρίδων Ματσάγγος

Spyridon Matsangos

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2021



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences



Laboratory of Chemistry, Biochemistry, Cosmetology

GRADUATE THESIS

**Hepatitis C in the blood donation population: The example of
prefecture general hospital of Pireus «Tzaneio»**

KONSTANTINA NOMIKOU

Registration number: 62116023

Email: ml16023@uniwa.gr

FIRST SUPERVISOR

SPYRIDON MATSANGOS

SECOND SUPERVISOR

PETROS KARKALOUSOS

THIRD SUPERVISOR

MARIA TRAPALI

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Κωνσταντίνα Νομικού του Ιωάννη, με αριθμό μητρώου 62116023 φοιτήτρια του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Κωνσταντίνα Νομικού

Υπογραφή φοιτητή



Περίληψη

Ο ιός της ηπατίτιδας C αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως. Απομονώθηκε το 1989 και έκτοτε έχουν αναγνωρισθεί 7 γονότυποι και περισσότεροι από 50 υπογονότυποι. Εκτός από τον ιό της ηπατίτιδας C, παρουσιάζονται οι ιοί της ηπατίτιδας A, B, D, E και G. Οι πιο συνήθεις γονότυποι του HCV είναι οι 1 και 3 καθώς ανιχνεύονται σε περισσότερο από το 30% των μολύνσεων. Ο HCV μεταδίδεται κυρίως μέσω της σεξουαλικής επαφής χωρίς την απαραίτητη προφύλαξη, της μετάγγισης αίματος, της ενδοφλέβιας χρήσης ναρκωτικών και της μεταμόσχευσης οργάνου. Ο ιός ανήκει στην οικογένεια Flaviviridae του γένους Hepacivirus και το γενετικό υλικό του είναι μονόκλωνο μόριο RNA μήκους 9,6 Kb θετικής πολικότητας.

Η κλινική εικόνα της οξείας ηπατίτιδας C χαρακτηρίζεται από ίκτερο, πυρετό και πόνο στο άνω δεξιό τεταρτημόριο της κοιλιακής κοιλότητας και διαρκεί για 2 έως 12 εβδομάδες. Στο 50 έως 80% των ασθενών, παρατηρείται η εξέλιξη της νόσου σε χρόνια με κίνδυνο ανάπτυξης ίνωσης, κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Η διάγνωση της νόσου βασίζεται στην ανίχνευση αντισωμάτων και επιβεβαιώνεται με την ανίχνευση γενετικού υλικού του ιού. Πλέον, η αντιμετώπιση της ηπατίτιδας C πραγματοποιείται με αμέσως δρώντα αντιϊκά φάρμακα που συνήθως είναι ελεύθερα ιντερφερόνης, ενώ εμβόλιο για την πρόληψη της δεν έχει αναπτυχθεί ακόμη. Η ηπατίτιδα C μπορεί να εξελίσσεται ταυτόχρονα με άλλες νόσους όπως είναι η λοίμωξη από τον HIV, η νεφρική δυσλειτουργία, η μη αλκοολική νόσος, η οστεοπόρωση και άλλες.

Ο επιπολασμός του HCV είναι υψηλότερος στη Κίνα, το Πακιστάν, την Ινδία, την Αίγυπτο και τη Ρωσία και ειδικότερα σε άτομα που κάνουν ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών, σε άνδρες που έχουν σεξουαλική επαφή μεταξύ τους χωρίς την απαραίτητη προφύλαξη και σε κρατούμενους φυλακών. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει θέσει ως στόχο την εξάλειψη του ιού μέχρι το 2030, ο οποίος όμως φαίνεται πως θα καθυστερήσει εξαιτίας της εμφάνισης της ασθένειας κορονοϊού 2019. Η αντιμετώπιση του ιού της ηπατίτιδας C κρίνεται αναγκαία καθώς αποτελεί έναν παθογόνο παράγοντα που μπορεί να μεταδοθεί μέσω της μετάγγισης αίματος. Με βάση τη στατιστική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε σε δεδομένα που αποκτήθηκαν από το τμήμα αιμοδοσίας του Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά

«Γζάνειο», παρατηρείται μείωση του επιπολασμού της ηπατίτιδας C και B στον αιμοδοτικό πληθυσμό με ταυτόχρονη μείωση του αριθμού αιμοδοτών.

Abstract

Hepatitis C virus is a major public health problem worldwide. The virus was isolated in 1989 and since then 7 genotypes and more than 50 subtypes have been identified. Except for hepatitis C virus, there are hepatitis A, B, D, E, and G viruses. Genotypes 1 and 3 are the most common and they are detected in more than 30% of HCV infections. The virus is mainly transmitted through unprotected sexual contact, blood transfusion, intravenous drug use and organ transplant. Hepatitis C virus is classified in the Flaviviridae family in the Hepacivirus genus and is a positive sense single strand- RNA virus, 9,6 kb long.

Acute hepatitis C is characterized by jaundice, fever and pain in the upper right quadrant of the abdominal cavity and lasts for 2 to 12 weeks. In 50 to 80% of the patients, the disease progresses to chronic with high risk of developing fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The diagnosis of the disease is based on the detection of antibodies using the EIA technique and is confirmed by the detection of HCV RNA. Hepatitis C is now treated with direct-acting antiviral drugs, which are usually interferon free, and a vaccine has not yet been developed. Hepatitis C virus can be developed at the same time as other diseases such as HIV infection, kidney failure, non alcoholic liver disease, osteoporosis and others.

The HCV prevalence is higher in China, Pakistan, India, Egypt and Russia and especially in people who inject drugs, men who have sex with men and prisoners. The World Health Organization has set a goal of eradicating the virus by 2030, although this seems to be delayed due to the Coronavirus disease. Treatment of HCV infection is necessary as it can be transmitted through blood transfusion. Based on the statistical analysis carried out on data obtained from the blood donation department of the Prefecture General Hospital of Piraeus, «Tzaneio», there is reduction of HCV and HBV prevalence and in the blood donor population.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	IV
Συνοπτομογραφίες.....	XI
A.1.1. Πρόλογος.....	1
A1.2. Ιστορικά στοιχεία.....	2
A1.3. Ιογενείς ηπατίτιδες.....	3
A1.3.1 Ηπατίτιδα Α.....	4
A1.3.2. Ηπατίτιδα Β.....	4
A1.3.3. Ηπατίτιδα D.....	6
A1.3.4. Ηπατίτιδα Ε.....	7
A1.3.5. Ηπατίτιδα G.....	8
A1.4. Κατανομή γονότυπων HCV.....	8
A2. Μετάδοση HCV.....	9
A2.1. Μετάδοση HCV μέσω μετάγγισης.....	10
A2.2. Μετάδοση μέσω ενδοφλέβιας χρήσης ναρκωτικών.....	10
A2.3. Μετάδοση μέσω μεταμόσχευσης.....	11
A2.4. Κάθετη μετάδοση HCV.....	11
A2.5. Μετάδοση μέσω σεξουαλικής επαφής.....	12
A2.6. HCV και επαγγέλματα υγείας.....	12
A2.7. HCV και δερματοστιξία.....	14
A2.8. HCV και body piercing.....	14
A3 Περιγραφή του παθογόνου.....	14
A3.1. Δομή.....	14
A3.2. Γενετική ποικιλομορφία του ιού.....	17
A3.3. Είσοδος του ιού.....	17
A3.4. Αναπαραγωγή του ιού της ηπατίτιδας C.....	19

A3.5. Υποδοχέας TLR4.....	20
A3.6. Κυτταρικός κύκλος και HCV	20
A3.7. Κυτταροκίνες.....	21
A3.8. Φλεγμονοσώματα	22
A4. Κλινική εικόνα.....	23
A4.1. Εργαστηριακά ευρήματα	24
A4.2. Εξέλιξη της νόσου	25
A4.3.1. HCV και ηπατοκυτταρικός καρκίνος	27
A4.3.2. Διάγνωση ηπατοκυτταρικού καρκίνου	28
A4.4. HCV και εξωηπατικές εκδηλώσεις.....	29
A4.4.1. Καρκίνος	30
A4.4.2. Καρδιοαγγειακά νοσήματα	31
A4.4.3. Παγκρεατίτιδα.....	31
A4.4.4. Θυρεοειδής.....	32
A4.4.5. Μικτή κρυσφαιριναιμία	32
A5. Διάγνωση	33
A5.1. Τεχνικές διάγνωσης HCV.....	33
A5.2. Οξεία ηπατίτιδα C.....	37
A5.3. Εκτίμηση της νόσου	39
A5.4. Προσδιορισμός γονοτύπου	40
A6.1. Τρόποι αντιμετώπισης	41
A6.2. Ιντερφερόνες	43
A6.3. Θεραπείες ελεύθερες ιντερφερόνης	44
A6.4. Θεραπεία και παιδιά	47
A6.5. Προφύλαξη μετά την έκθεση στον HCV.....	48
A6.5.1. Πηγή έκθεσης αρνητική στον HCV	48
A6.5.2. Πηγή έκθεσης θετική στον HCV	49

A7 Συννοσηρότητα.....	49
A7.1. Ταυτόχρονη μόλυνση από HCV και HIV	49
A7.2. Συλλοίμωξη- Υπερλοίμωξη	50
A7.3. Μη αλκοολική λιπώδης νόσος και στεατοηπατίτιδα	51
A7.4. Οστεοπόρωση	52
A.7.5. Χημειοθεραπεία	52
A7.6. Προηγούμενη έκθεση στον ιό της ηπατίτιδας B.....	53
A8.1. Πρόληψη νόσου - Εμβόλιο	53
A8.2. Προφύλαξη πριν την έκθεση στον HCV (PrEP)	54
A9.1. Επιδημιολογία.....	54
A9.2. Επιδημιολογία HCV και κατανομή γονοτύπων στην Ευρώπη	56
A9.3. Επιδημιολογία HCV στην Ελλάδα	57
A9.3.1. Επιδημιολογία μεταξύ PWID	59
A9.4. Επιδημιολογία μεταξύ MSM	62
A9.5. Επιδημιολογία HCV και φυλακές.....	63
A9.6. HCV και μετανάστες	64
A10.1. Μεταμόσχευση οργάνου από HCV θετικό δότη	64
A10.2. Μεταμόσχευση νεφρού από HCV θετικό δότη	65
A11.1 Ηπατίτιδα C και Covid -19	66
A12.1. Εξάλειψη του ιού της ηπατίτιδας C	66
A12.2. Επίδραση του κορονοϊού-19 στην εξάλειψη του HCV	67
B.1. Αιμοδοσία και έλεγχος μεταδιδόμενων παθογόνων	68
B1.2. Αιμοδιάλυση και HCV.....	70
B1.3. HCV και αιμοδότες.....	72
B1.4. Επιπολασμός στους αιμοδότες του Τζανείου	72
B1.5. Αποτελέσματα.....	73
B1.6. Συμπεράσματα	74

Βιβλιογραφικές αναφορές 75

Συντομογραφίες

HAV: Ιός της ηπατίτιδας Α (Hepatitis A Virus)

HBV: Ιός της ηπατίτιδας Β (Hepatitis B Virus)

HCV: Ιός της ηπατίτιδας C (Hepatitis C Virus)

HDV: Ιός της ηπατίτιδας D (Hepatitis D Virus)

HEV: Ιός της ηπατίτιδας Ε (Hepatitis E Virus)

HGV: Ιός της ηπατίτιδας G (Hepatitis G Virus)

WHO: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization)

DNA: Δεοξυριβονουκλεϊκό Οξύ (Deoxyribonucleic Acid)

RNA: Ριβονουκλεϊκό Οξύ (Ribonucleic Acid)

IgG: Ανοσοσφαιρίνη G (Immunoglobulin G)

IgM: Ανοσοσφαιρίνη Μ (Immunoglobulin M)

Ag: Αντιγόνο (Antigen)

Ab: Αντίσωμα (Antibody)

ALT: Πυροσταφυλική αμινοτρανσφεράση (Alanine Transaminase)

AST: Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (Aspartate Transaminase)

IFN: Ιντερφερόνη (Interferon)

DAAs: Αμέσως δρώντα αντιϊκά (Direct-acting Antiviral Drugs)

PWID: Άτομα που κάνουν ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών (People Who Inject Drugs)

MSM: Άντρες που έχουν σεξουαλική επαφή μεταξύ τους (Men who have Sex with Men)

G: Γονότυπος (Genotype)

NSP: Needle- Syringe Program

HIV: Ιός Ανοσοανεπάρκειας του Ανθρώπου (Human Immunodeficiency Virus)

AIDS: Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (Acquired Immune Deficiency Syndrome)

Kb: Kilobase

ORF: Ανοιχτό Πλαίσιο Ανάγνωσης (Open Reading Frame)

NTRs: Μη Μεταφραζόμενες Περιοχές (Non Translated Region)

IRES: Θέσεις Εσωτερικής Εισόδου Ριβοσωμάτων (Internal Ribosome Entry Site)

TLRs: Toll- like receptors

LPS: Λιποπολυσακχαρίτες (Lipopolysaccharides)

IL: Ιντερλευκίνη (Interleukin)

TNF- α : Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων α (Tumor Necrosis Factor α)

PAMPs: Pathogen- Associated Molecular Pattern

IDU: Injecting Drug Users

STIs: Σεξουαλικά Μεταδιδόμενες Ασθένειες (Sexually Transmitted Infections)

HCC: Ηπατοκυτταρικός Καρκίνος (Hepatocellular Carcinoma)

ASCVD: Αθηροσκληρωτική Καρδιαγγειακή Νόσος (Atherosclerotic Cardiovascular Disease)

AP: Οξεία Παγκρεατίτιδα (Acute Pancreatitis)

EIA: Ενζυμική Ανοσοαντίδραση (Enzyme Immunoassay)

NAAT: Nucleid Acid Amplification Test

POC: Point of Care

RIBA: Recombinant Immunoblot assay

DBS: Dried Blood Spot

SVR: Παρατεταμένη ιολογική απόκριση (Sustained Virologic Response)

TTIs: Μεταδιδόμενες με τη μετάγγιση μολύνσεις (Transfusion Transmissible Infections)

A.1.1. Πρόλογος

Ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) αποτελεί παγκοσμίως κύριο παράγοντα εμφάνισης χρόνιας ηπατίτιδας, κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου και είναι η πιο συνήθης ένδειξη μεταμόσχευσης ήπατος σε πολλές χώρες. Επιπλέον, σύμφωνα με έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά με τις εξωηπατικές εκδηλώσεις, η HCV μόλυνση μπορεί να καταλήξει σε αθηροσκλήρωση και σε ισχαιμική εγκεφαλοαγγειακή νόσο (Ivelja, 2021). Παρόλο που τα περιστατικά μόλυνσης με τον ιό έχουν ελαττωθεί σημαντικά κατά τη διάρκεια της προηγούμενης δεκαετίας, υπολογίζεται πως το 3% του παγκόσμιου πληθυσμού πάσχει από χρόνια ηπατίτιδα C (Chen, 2006). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), υπάρχουν περίπου 71 εκατομμύρια άτομα στον κόσμο που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα με συνέπεια 400.000 θανάτους ετησίως, κυρίως εξαιτίας κίρρωσης του ήπατος και ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Επιπρόσθετα, σύμφωνα με έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2015, εκτιμώνται 1,75 εκατομμύρια νέες HCV μολύνσεις κάθε χρόνο (Chu, 2021).

Ο ιός απομονώθηκε αρχικά το 1989 από τον ορό ενός ασθενούς με non-A, non-B ηπατίτιδα και σύντομα βρέθηκε ότι αποτελεί αίτια για το 90% περίπου των περιπτώσεων non-A, non-B ηπατίτιδας. Έχουν αναγνωριστεί παγκοσμίως 7 κύριοι γονότυποι (αριθμημένοι από το 1 έως το 7) και περισσότεροι από 50 υπογονότυποι (π.χ. 1a, 1b, 2a...), οι οποίοι εμφανίζουν διαφορετική μολυσματικότητα και παθογένεια, επηρεάζοντας τον ρυθμό εξέλιξης της νόσου (Μουσταφά, 2019) (Khan, 2015). Η ύπαρξη διαφορετικών ιικών γονοτύπων οφείλεται στην ύπαρξη σφαλμάτων που συσσωρεύονται κατά την αντιγραφή του γενετικού υλικού από την ιική RNA- εξαρτώμενη RNA πολυμεράση (Μουσταφά, 2019). Ο ιός μεταδίδεται κυρίως μετά από έκθεση σε μολυσμένο αίμα. Η ηπατίτιδα C είναι η πιο συνήθης λοίμωξη που μεταδίδεται μέσω μετάγγισης αίματος και επηρεάζει μόνο τους ανθρώπους και τους χιμπατζήδες (Mansoor, 2021) (Narayana Murthy Ganta, 2019).

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, σκοπός είναι η μελέτη του ιού της ηπατίτιδας C σε συνδυασμό με τον επιπολασμό της νόσου στον αιμοδοτικό πληθυσμό και συγκεκριμένα σε αυτόν του Τζανείου Νοσοκομείου Πειραιά. Αρχικά, περιγράφονται τα παθογόνα που οδηγούν σε ιογενή ηπατίτιδα με σκοπό την εκτενή επισκόπηση του ιού της

ηπατίτιδας C ως ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως. Αναφέρονται ιστορικά στοιχεία σχετικά με τις πρώτες καταγραφές εμφάνισης της λοίμωξης στον άνθρωπο και αναγράφονται αναλυτικά οι τρόποι μετάδοσης του ιού και ο κύκλος ζωής του μετά την είσοδο του στον ανθρώπινο οργανισμό. Παρατίθενται γνώσεις που αφορούν την κλινική εικόνα, τη διάγνωση, την αντιμετώπιση και την πρόληψη της νόσου. Παρακάτω, γίνεται αναφορά στην επιδημιολογία της νόσου, τον στόχο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας σχετικά με την εξάλειψη του ιού της ηπατίτιδας C μέχρι το έτος 2030 και στην παρεμπόδιση αυτού εξαιτίας της πρόσφατης εμφάνισης της ασθένειας κορονοϊού Covid- 2019.

Τέλος, αναγράφονται τα παθογόνα για τα οποία πραγματοποιείται έλεγχος σε μία μονάδα αιμοδοσίας. Μελετάται το ποσοστό εμφάνισης του ιού στον αιμοδοτικό πληθυσμό του Τζανείου, σύμφωνα με δεδομένα καθορισμένου χρονικού διαστήματος. Ακολουθούν συμπεράσματα σχετικά με τον επιπολασμό του ιού της ηπατίτιδας C και αξιολόγηση της συχνότητας εμφάνισης του παθογόνου.

A1.2. Ιστορικά στοιχεία

Η πρώτη περιγραφή του όρου «ίκτηρος» πραγματοποιήθηκε το 400 π.Χ. από τον Ιπποκράτη και περιλαμβάνει τα συμπτώματα που πλέον συσχετίζονται με την ιογενή ηπατίτιδα. Παρόλο που η τεχνολογία της εποχής δεν επέτρεψε την κατανόηση της νόσου, η περιγραφή χαρακτηρίστηκε ακριβής και πραγματοποιήθηκε με βάση παρατηρήσεις όπως είναι η σκλήρυνση του ήπατος (κίρρωση).

Δυστυχώς, μέχρι τα τέλη του 1800, δεν είχε γίνει πλήρως κατανοητή η αιτιολογία της ηπατίτιδας. Τότε, ξεσπάσματα ικτέρου σε εργάτες ναυπηγείου στη Γερμανία οδήγησαν στο συμπέρασμα πως το εμβόλιο για την αντιμετώπιση της σύφιλης περιείχε συνδυασμό Salvarson (ασφENAμίνη) με συχνά επιμολυσμένο με τον ιό, ανθρώπινο ορό. Ως συνέπεια, έγινε προφανής η ύπαρξη ενός μεταδοτικού παράγοντα στον ανθρώπινο ορό/ πλάσμα ο οποίος προκαλεί ίκτερο.

Κάθε πόλεμος κατά τη διάρκεια των αιώνων έχει χαρακτηριστεί από μαζικά ξεσπάσματα ικτέρου που πλέον είναι γνωστά ως περιπτώσεις ηπατίτιδας. Εκτεταμένες έρευνες που πραγματοποιήθηκαν από τον στρατό κατά τη διάρκεια και ύστερα από τον Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο, χαρακτήρισαν δύο μορφές ηπατίτιδας: Ηπατίτιδα Α και Β. Η πρώτη μεταδίδεται κυρίως κοπρανοστοματικά ενώ η δεύτερη μεταδίδεται κυρίως μέσω μολυσμένου ανθρώπινου ορού.

Η ακριβής προέλευση του HCV δεν είναι γνωστή καθώς τα δείγματα αίματος που έχουν αποθηκευτεί για τον έλεγχο του ιού είναι κάτω των 50 ετών (Κωνσταντινίδης, 2019) Η πρώτες γνώσεις σχετικά με τη δομή του ιού αποκτήθηκαν κατά τις αρχές του 1960 με την ανακάλυψη του Αυστραλιανού αντιγόνου, μίας πρωτεΐνης που παρατηρείται στο έλυτρο του ιού της ηπατίτιδας Β. Αυτό το αντιγόνο επιφανείας χρησιμοποιήθηκε σε τεχνικές διάγνωσης της νόσου, στον υποχρεωτικό έλεγχο των αιμοδοτών και ως βάση για την δημιουργία του εμβολίου πρώτης γενιάς. Μεταγενέστερες έρευνες σε ασθενείς που μεταγγίστηκαν έδειξαν πως ο ιός της ηπατίτιδας Β ευθύνεται μόνο για το 25% των περιπτώσεων ηπατίτιδας μετά από μετάγγιση. Η ανακάλυψη της ηπατίτιδας Α το 1975, οδήγησε στο συμπέρασμα πως καμία από τις non-B ηπατίτιδες δεν προκλήθηκε από τον HAV. Ως συνέπεια, οι επιστήμονες της εποχής κατέληξαν στον ορισμό μίας νέας ηπατίτιδας ως non-A, non-B. Χρησιμοποιώντας δείγματα ασθενούς και το μοντέλο των χιμπατζήδων, αποδείχθηκε ότι ο παράγοντας non-A, non-B είναι ένας μικρός ιός, με έλυτρο που αποτελείται κυρίως από λιπίδια, υποδηλώνοντας πως μπορεί να ανήκει στην οικογένεια Flaviviridae. Αυτό επιβεβαιώθηκε όταν ο παράγοντας κλωνοποιήθηκε από τον Houghton και τους συναδέλφους του στο Chiron Corporation το 1989 και μετονομάστηκε σε ιό της ηπατίτιδας C (HCV). (Harvey J. Alter, 2019) (Bukh, 2016) Η σημαντική καθυστέρηση όσον αφορά την ταυτοποίηση του γονιδιώματος του HCV οφείλεται στον ιδιαίτερα μικρό τίτλο του στο αίμα των ασθενών και την απουσία κατάλληλου εξοπλισμού για την μελέτη της αναπαραγωγής του (Ευαγγελίδου, 2017). Φαίνεται πως η παγκόσμια εξάπλωση του ιού οφείλεται κυρίως στη μετάδοση του μέσω της μετάγγισης αίματος και την έκθεση σε επιμολυσμένο ιατρικό εξοπλισμό (Xiaofei Gao, 2011).

A1.3. Ιογενείς ηπατίτιδες

Η ιογενής ηπατίτιδα θεωρείται πρωταρχικό πρόβλημα δημόσιας υγείας επηρεάζοντας εκατοντάδες εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Οι πιο κοινοί τύποι ιογενούς ηπατίτιδας έχουν διαχωριστεί σε ηπατίτιδα Α, Β, C, D, E και G και εμφανίζουν οξεία και χρόνια φάση. Προκαλούν χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνο (Mohamed Abdulkadir Hassan-Kadle, 2018). Συγκεκριμένα, οι ιοί της ηπατίτιδας Β και C αποτελούν τις πιο κοινές ιογενείς λοιμώξεις παγκοσμίως (Jean Joel Bigna, 2019).

A1.3.1 Ηπατίτιδα Α

Ο ιός της ηπατίτιδας Α (HAV) αποτελεί πρόβλημα δημόσιας υγείας τόσο στις αναπτυσσόμενες όσο και στις ανεπτυγμένες χώρες (Tatsuo Kanda, 2020). Ταυτοποιήθηκε πρώτη φορά το 1973 και προσβάλλει περίπου 10 εκατομμύρια άτομα τον χρόνο παγκοσμίως. Ανήκει στην οικογένεια Picornaviridae και το γενετικό υλικό του είναι ένα μονόκλωνο μόριο RNA, θετικής πολικότητας που αποτελείται από 7500 νουκλεοτίδια και κυκλοφορεί στο αίμα σχεδόν εξ ολοκλήρου καλυμμένος από έλυτρο. Είναι γνωστό ότι υπάρχουν 3 HAV γονότυποι (I, II, III) και 2 υπογονότυποι (Α και Β) (Jorge L. Trujillo-Ochoa, 2019). Μεταδίδεται μέσω της κοπρανοστοματικής οδού ή με στενή φυσική επαφή. Η HAV μόλυνση συσχετίζεται με τη λήψη τροφής και νερού επιμολυσμένων με τον ιό, ενώ έχει παρατηρηθεί αύξηση των λοιμώξεων μεταξύ MSM (Tatsuo Kanda, 2020).

Η οξεία ηπατίτιδα Α συνήθως είναι μία αυτοπεριοριζόμενη νόσος και δεν εξελίσσεται σε χρόνια. Η ισόβια ανοσία επιτυγχάνεται με την παραγωγή της ανοσοσφαιρίνης G (IgG) μετά την ανάρρωση. Η μέση περίοδος επώασης είναι 4 εβδομάδες (2-6 εβδομάδες). Τα συμπτώματα της οξείας ηπατίτιδας συνήθως δεν επιμένουν παραπάνω από 2 μήνες και περιλαμβάνουν αδιαθεσία, κόπωση, ναυτία, εμετό και ανορεξία. Η ανίχνευση του ιού στο αίμα και σε περιττώματα είναι δυνατή 10-12 μέρες μετά την αρχική μόλυνση. Ωστόσο, η διάγνωση πραγματοποιείται από την ανίχνευση ανοσοσφαιρίνης Μ (IgM) σε συνδυασμό με την αύξηση της συγκέντρωσης της ολικής χολερυθρίνης ορού, της αλκαλικής φωσφατάσης και των αμινοτρανσφερασών.

Για την πρόληψη της μόλυνσης από τον ιό της ηπατίτιδας Α απαιτείται η εφαρμογή βασικών μεθόδων υγιεινής όπως η κατανάλωση καθαρού πόσιμου νερού και τακτικό πλύσιμο των χεριών, ώστε να αποφευχθεί η μετάδοση μέσω της κοπρανοστοματικής οδού. Επιπλέον, υπάρχει ασφαλές εμβόλιο (Chilaka, 2021).

A1.3.2. Ηπατίτιδα Β

Ο ιός της ηπατίτιδας Β είναι ένας ιός με γενετικό υλικό ένα μερικώς δίκλωνο κυκλικό DNA μόριο, φέρει έλυτρο και κατατάσσεται στην οικογένεια Hepadnavirus. Ο νουκλεοκασιδικός πυρήνας διαθέτει διάμετρο 27 nm και από αυτόν παράγεται το πυρηνικό αντιγόνο της ηπατίτιδας Β (HbcAg). Ο πυρήνας περικλείεται από έναν λιποπρωτεϊνικό μανδύα ή αλλιώς

έλυτρο, το οποίο είναι το αντιγόνο HbsAg, που απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος σε μεγάλες ποσότητες (Chilaka, 2021).

Η μόλυνση από τον ιό της ηπατίτιδας Β αποτελεί το πιο συνηθισμένο αίτιο για την εμφάνιση της χρόνιας ηπατίτιδας παγκοσμίως. Υπολογίζεται πως 257 έως 291 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως νοσούν από τη νόσο και αντιμετωπίζουν κίνδυνο εμφάνισης κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Ο επιπολασμός του ιού ποικίλλει ανά γεωγραφική περιοχή, με ποσοστό 6% στη Βόρεια Αμερική, 6 έως 21% στη Λατινική Αμερική, 34- 38% στην υποσαχάρια Αφρική και 39% στην Ανατολική Ασία (Alexander J. Stockdale, 2019). Οι φορείς μπορούν να συνεχίζουν να μεταδίδουν τον ιό για αρκετά χρόνια προτού εμφανιστούν συμπτώματα. Η χρόνια ηπατίτιδα Β θεωρείται κύριος παράγοντας εμφάνισης χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας, κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου (Chilaka, 2021).

Η φυσική εξέλιξη της χρόνιας ηπατίτιδας Β διαχωρίζεται σε 4 επιμέρους φάσεις:

- a) Τη φάση της ανοσοανοχής
- b) Την ανοσοποιητικά ενεργή με θετικό τεστ HBeAg
- c) Την ανενεργή και
- d) Την ανοσοποιητικά ενεργή με αρνητικό τεστ HBeAg

Χαρακτηριστικό της λοίμωξης κατά την ενεργή φάση της θεωρείται η υψηλή συγκέντρωση της ALT η οποία μπορεί να αυξηθεί 2 έως 100 φορές. Επιπλέον, η συγκέντρωση του DNA του ιού εμφανίζει υψηλές τιμές πάνω από 2.000 IU/ ml (Anna S.F. Lok, 2016) (Chilaka, 2021). Μία υψηλή συγκέντρωση ALT υποδεικνύει οξεία λοίμωξη, παρόλο που η αύξηση της μπορεί να μειωθεί όταν αναπτυχθεί κίρρωση του ήπατος (Chilaka, 2021). Αντίθετα, η ανενεργή φάση της λοίμωξης χαρακτηρίζεται από απουσία HBeAg, παρουσία του HBeAb, φυσιολογικές τιμές ALT απουσία άλλων ηπατικών ασθενειών και μη ανιχνεύσιμες ή πολύ χαμηλές τιμές DNA του ιού (< 2.000 IU/ ml).

Εξειδικευμένα τεστ ανιχνεύουν συγκεκριμένα αντιγόνα και αντισώματα HBV, τα οποία έχουν καταταχθεί σε 3 κλινικές χρήσιμες κατηγορίες.

1. Αντιγόνο επιφανείας (HbsAg) και αντίσωμα (αντι-HBs): Το HbsAg τείνει να εμφανίζεται στον ορό μερικές εβδομάδες πριν την εμφάνιση συμπτωμάτων και

επιμένει για μήνες σε χρόνιες λοιμώξεις. Υποδεικνύει ότι ο ασθενής είναι πιθανώς μολυσμένος. Ωστόσο, τα αντι- HBs εμφανίζονται κατά τη διάρκεια ανάρρωσης από την οξεία φάση και αποτελούν ένδειξη αυτοϊασης. Παραμένουν θετικά εφ' όρου ζωής στο 80% των ασθενών.

2. Πυρηνικό αντιγόνο (HbcAg) και αντίσωμα (αντι-Hbc). Το HbcAg δεν ανιχνεύεται στην κυκλοφορία του αίματος, ενώ τα αντι-Hbc είναι το πρώτα αντισώματα που εμφανίζονται και οδηγεί σε αξιόπιστη διάγνωση οξείας λοίμωξης. Τα IgM εμφανίζονται γρήγορα κατά την εξέλιξη την νόσου και εξαφανίζονται στους 6 μήνες, ενώ τα IgG εμφανίζονται κατά την ανάρρωση και παραμένουν ισόβια.

3. Το αντιγόνο e ή προπυρηνικό (HBeAg) και αντίσωμα (αντι-HBe). Το HBeAg είναι ενδεικτικό της μολυσματικότητας και της σοβαρότητας της νόσου. Η εξέλιξη της σε χρόνια είναι πιθανή αν τα HBeAg παραμένουν θετικά για 2-3 μήνες μετά την οξεία φάση. Η παρουσία του αντισώματος συσχετίζεται με την ύπαρξη του DNA του ιού σε υψηλά επίπεδα.

Προς το παρόν δεν υπάρχει οριστική θεραπεία για την ηπατίτιδα B, επομένως η κύρια αντιμετώπιση περιλαμβάνει καταστολή του ιού και ανοσοποίηση. Παρά την χορήγηση του παθητικού και ενεργητικού εμβολίου, η μετάδοση του HBV παρατηρείται έως και στο 25% των νεογνών από μητέρες που εμφανίζουν συγκέντρωση ιικού DNA πάνω από 200.000 IU/ ml (Chilaka, 2021).

A1.3.3. Ηπατίτιδα D

Ο ιός της ηπατίτιδας D (HDV) είναι ένας μη ολοκληρωμένος RNA ιός που απαιτεί ταυτόχρονη μόλυνση με τον ιό της ηπατίτιδας B για την μετάδοση και τον πολλαπλασιασμό του, προκειμένου να προκαλέσει νόσο. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκτιμά πως το 5% των χρόνιων φορέων HBV παρουσιάζουν ταυτόχρονη λοίμωξη HDV. Ο ιός χρησιμοποιεί το αντιγόνο επιφανείας του ιού της ηπατίτιδας B (HBsAg) ως πρωτεΐνη του ελύτρου του, που είναι απαραίτητη για την μετάδοση του. Μεταδίδεται μέσω του δέρματος ή με τη σεξουαλική επαφή, μέσω επαφής με μολυσμένο αίμα ή παραγώγων αυτού. Ο πληθυσμός με τον μεγαλύτερο κίνδυνο μόλυνσης είναι οι χρήστες ναρκωτικών με

ενδοφλέβια χορήγηση, άτομα με πολλαπλούς σεξουαλικούς συντρόφους και άτομα εκτεθειμένα σε μη ελεγμένα προϊόντα αίματος.

Η διάγνωση βασίζεται στην ανίχνευση αντισωμάτων αντι- HDAg στον ορό του αίματος, κάτι που θα ήταν συνετό να ελέγχεται σε κάθε άτομο που παρουσιάζει αντισώματα HBsAg ή είχε πρόσφατη λοίμωξη HBV. Θετικά αντισώματα αντι- HDAg πρέπει να οδηγεί σε τεχνική αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (RT-PCR) με σκοπό την επιβεβαίωση της λοίμωξης. Η παρουσία αντισωμάτων αντι- HDV δεν αποδεικνύει ενεργή νόσο. Τόσο το DNA του HDV όσο και τα αντισώματα απομακρύνονται από τον ορό μετά την αντιμετώπιση της νόσου και την ανάρρωση από αυτή.

Δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία για την οξεία ή τη χρόνια ηπατίτιδα D και η αντιμετώπιση της παραμένει υποστηρικτική. Σε περίπτωση πλήρους ηπατικής ανεπάρκειας και ασθένεια τελικού σταδίου, η μεταμόσχευση ήπατος μπορεί να αποδειχθεί σωτήριο με ποσοστό επιβίωσης του ασθενούς άνω του 80% για τα επόμενα 5 χρόνια. Ωστόσο, η θνησιμότητα που συνδέεται με τη διαδικασία παρουσιάζεται ιδιαίτερα υψηλή. Επιπρόσθετα, δεν υπάρχει εμβόλιο για τον HDV και η πρόληψη της κάθετης μετάδοσης είναι η ίδια με την πρόληψη μόλυνσης από τον HBV (Chilaka, 2021).

A1.3.4. Ηπατίτιδα E

Ο ιός της ηπατίτιδας E έχει γενετικό υλικό μονόκλωνο, σφαιρικό, θετικής πολικότητας μόριο RNA, με διάμετρο 27-34 nm και δε φέρει έλυτρο. Υπάρχουν 4 κύριοι γενότυποι που επηρεάζουν το ανθρώπινο είδος: οι HEV- 1 και HEV- 2 που απομονώνονται μόνο σε ανθρώπους και οι HEV- 3 και HEV- 4 που προσβάλουν ανθρώπους και άλλα θηλαστικά. Άλλοι γνωστοί γονότυποι όπως οι HEV-5, HEV- 6, HEV- 7 δεν φαίνεται να προκαλούν νόσο στον άνθρωπο.

Μεταδίδεται με την κατάποση μολυσμένου κρέατος ατελώς μαγειρεμένου ή από την κοπρανοστοματική οδό μέσω κατάποσης μολυσμένου νερού. Δεν έχει αποδειχθεί η μετάδοση του ιού μέσω της σεξουαλικής επαφής ή της μετάγγισης. Προκαλεί κυρίως οξεία ηπατίτιδα όπως οι ηπατίτιδα A, όμως σε αντίθεση με αυτή μπορεί να προκαλέσει ιδιαίτερα σοβαρή νόσο στην εγκυμοσύνη με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβρυο.

Η πρόληψη επιτυγχάνεται με την εφαρμογή γενικών μεθόδων υγιεινής με σκοπό την αποφυγή της μετάδοσης του ιού μέσω της κοπρανοστοματικής οδού. Παρά την ύπαρξη νόμιμου εμβολίου στην Κίνα, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας δε συνιστά τη χρήση του λόγω της έλλειψης επαρκών δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια, την ανοσογονικότητα και την αποτελεσματικότητα του (Chilaka, 2021).

A1.3.5. Ηπατίτιδα G

Ο ιός της ηπατίτιδας C (HGV) ανακαλύφθηκε και ταυτοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1995, ανιχνεύτηκε στην Κίνα το 1996 και κατατάχθηκε στην οικογένεια Flaviviridae. Το γενετικό υλικό της ηπατίτιδας G είναι ένα μονόκλωνο μόριο RNA με θετική πολικότητα και η οργάνωση του είναι παρόμοια με αυτή του γενετικού υλικού της ηπατίτιδας C. Ωστόσο, σε αντίθεση με τον HCV, ο HGV πολλαπλασιάζεται πιο αποτελεσματικά στα λευκά αιμοσφαίρια (Abdulkarim Alhetheel, 2014). Μεταδίδεται μέσω της σεξουαλικής επαφής, των ενδοοικογενειακών σχέσεων, της ενδοφλέβιας χρήσης ναρκωτικών και της έκθεση σε επιμολυσμένα με τον ιό παράγωγα του αίματος (Taiwu Wang, 2019). Ο ιός, ο οποίος χαρακτηρίζεται επίσης ως ηπατοτρόπος, ανακαλύφθηκε το 1966 και σχετίζεται με άτομα που νοσούν από άλλου τύπου ηπατίτιδα (Chilaka, 2021). Επιπλέον, κάποιες έρευνες έχουν αποδείξει τον ρόλο της HGV λοίμωξης στη παθογένεση σπάνιων μη ηπατικών ασθενειών όπως η απλαστική αναιμία (Abdulkarim Alhetheel, 2014).

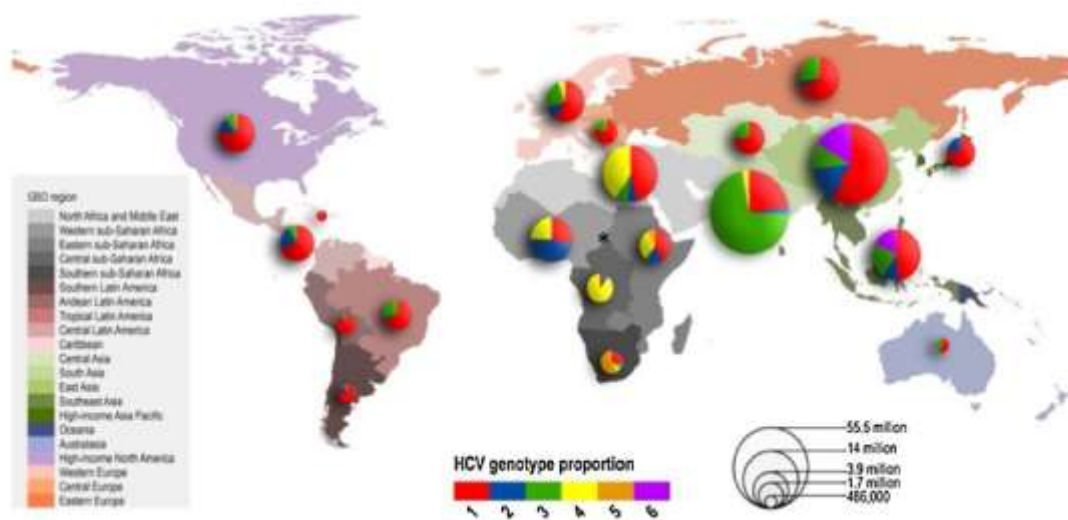
A1.4. Κατανομή γονότυπων HCV

Όπως αναφέρθηκε, ο ιός της ηπατίτιδας C παρουσιάζει 7 γονότυπους και περισσότερους από 50 υπογονότυπους. Οι αλληλουχίες των νουκλεοτιδίων είναι όμοιες κατά 55 έως 72% μεταξύ των γονότυπων, κατά 75 έως 86% μεταξύ των διαφορετικών υπογονότυπων και μεγαλύτερη από 88% στα στελέχη του ίδιου υπογονότυπου (Μυλοπούλου, 2019). Οι γονότυποι 1 και 3 φαίνεται να είναι οι πιο συνήθεις καθώς παρουσιάζονται σε περισσότερο από το 30% των μολύνσεων, ενώ οι γονότυποι 2, 4, 5 και 6 παρουσιάζονται σε λιγότερο από το 10% των μολύνσεων, αντίστοιχα. Ο γονότυπος 7 έχει βρεθεί σε λίγα άτομα στην Κεντρική Αφρική.

Όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα, ο γονότυπος 1 επικρατεί στις περισσότερες χώρες της Ευρώπης και της Βόρειας Αμερικής και ακολουθούν σε συχνότητα οι γονότυποι 2 και 3. Ο γονότυπος 2 εμφανίζει το μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης στην Κεντρική Αφρική

και ο γονότυπος 3 παρουσιάζεται στις περισσότερες μολύνσεις στην Ινδία, στο Πακιστάν, στην Ταϊλάνδη και σε άλλες ασιατικές χώρες και χώρες της Νότιας Ευρώπης. Οι γονότυποι 4 και 5 πλέον εμφανίζονται συχνότερα εξαιτίας της μετανάστευσης από την Μέση Ανατολή και την Αφρική και της μετάδοσης από χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών. Ο γονότυπος 4 βρίσκεται κυρίως στην Κεντρική Αφρική και τη Μέση Ανατολή, ενώ η συχνότητα εμφάνισης του γονοτύπου 5 είναι υψηλότερη στη Βόρεια Αφρική. Ο επιπολασμός του γονοτύπου 6 είναι υψηλός στην ανατολική και νότια Ασία και εντοπίζεται κυρίως στο Λαός και στο Βιετνάμ.

Η κύρια διαφορά μεταξύ των γονοτύπων 1 και 2 είναι η ανταπόκριση τους στην θεραπεία με ιντερφερόνη (IFN). Εξαιτίας αυτού, στο παρελθόν ο έλεγχος του γονοτύπου αποτελούσε καθοριστικό παράγοντα για την εκτίμηση όσον αφορά την ανταπόκριση το ασθενούς στη θεραπείας. Σε αντίθεση με τους μολυσμένους με HCV γονοτύπου 1b ασθενείς, αυτοί με HCV μόλυνση γονοτύπου 2a, εμφάνισαν διαρκή ανταπόκριση στην IFN-α. Ωστόσο, για την επιλογή θεραπείας με χρήση DAAs δεν είναι απαραίτητος ο προσδιορισμός του γονοτύπου (Roger, 2021).



Εικόνα 1: Παγκόσμια κατανομή και συχνότητα των γονοτύπων της ηπατίτιδας C (Roger, 2021)

A2. Μετάδοση HCV

Η μετάδοση του HCV πραγματοποιείται κυρίως μέσω της έκθεσης σε μολυσμένο με τον ιό αίμα. Στους τρόπους μετάδοσης περιλαμβάνονται η μετάγγιση αίματος πριν το 1992, η ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών, η σεξουαλική δραστηριότητα υψηλής

επικινδυνότητας, η μεταμόσχευση οργάνου από μολυσμένο δότη, η έκθεση λόγω επαγγέλματος, η αιμοδιάλυση, η έκθεση στο σπίτι, η κάθετη μετάδοση από τη μητέρα στο νεογνό, η ενδορρινική χρήση κοκαΐνης και η ανεπαρκής αποστείρωση ιατρικού εξοπλισμού (Chen, 2006) (Chu, 2021) (Thad Wilkins, 2015). Ο ιός δε μεταδίδεται μέσω του θηλασμού ή μέσω της καθημερινής επαφής με τον ασθενή (Μουσταφά, 2019).

A2.1. Μετάδοση HCV μέσω μετάγγισης

Η μετάγγιση αίματος έχει αποδειχθεί παγκοσμίως καθοριστικής σημασίας για τη ζωή ανθρώπων που εμφανίζουν αναιμία, έχουν απώλεια σημαντικής ποσότητας αίματος ή πάσχουν από αιματολογικές και μη ασθένειες. Λόγω της έκθεσης του ασθενή στο αίμα το δότη, είναι πιθανή η μετάδοση παθογόνων παραγόντων όπως είναι οι ιοί HIV, HBV και HCV. Συγκεκριμένα, η μετάγγιση αίματος αποτέλεσε την κύρια μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας C πριν τα μέσα του 1980, όπου ξεκίνησε να εφαρμόζεται ο υποχρεωτικός έλεγχος του αίματος για την ανίχνευση της non-A, non-B ηπατίτιδας. Η συχνότητα μετάδοσης του ιού μειώθηκε αρχικά το 1990 όπου άρχισε να πραγματοποιείται η ανίχνευση αντισωμάτων αντι- HCV και ακόμη περισσότερο μετά το 1993 όπου υπήρχαν διαθέσιμες πιο ευαίσθητες και αξιόπιστες τεχνικές ανίχνευσης του ιού. Ωστόσο, τα αντισώματα αντι- HCV δεν ανιχνεύονται για μερικές εβδομάδες ή μήνες μετά την έκθεση, χρονικό διάστημα που χαρακτηρίζεται ως περίοδος παραθύρου. Γι αυτό σε αρκετές χώρες, πραγματοποιούνται τεχνικές ανίχνευσης RNA του ιού για τον έλεγχο του αίματος ενός αιμοδότη (Cristina Stasi, 2020) (Arzouma Paul Yooda, 2019). Αξίζει να σημειωθεί πως περίπου το 25% των HCV θετικών ατόμων παγκοσμίως αναφέρουν ιστορικό μετάγγισης αίματος (Γκούντα, 2018).

A2.2. Μετάδοση μέσω ενδοφλέβιας χρήσης ναρκωτικών

Η ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών (IDU) αποτελεί σημαντικό παράγοντα για τη μετάδοση αιματογενώς μεταδιδόμενων ασθενειών, εξαιτίας της κοινής χρήσης βελονών και συρίγγων. Η ταυτόχρονη HCV και HIV μόλυνση παρουσιάζεται ιδιαίτερα συχνά (Cristina Stasi, 2020). Παρόλο που ο επιπολασμός HCV μεταξύ των ανθρώπων που κάνουν ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών (PWID) είναι γενικά υψηλή (>30%), η συχνότητα ενδοφλέβιας χρήσης ναρκωτικών (IDU) παρουσιάζεται χαμηλή στις περισσότερες χώρες (<1% στους ενήλικες) (Adam Trickey, 2020). Εξάιρεση αποτελούν οι Η.Π.Α. όπου η χρήση ναρκωτικών χαρακτηρίζεται ως πρωταρχικός παράγοντας μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας C, με επιπολασμό 60% των HCV μολύνσεων να οφείλονται σε αυτή. Ως αποτέλεσμα, ο

πληθυσμός PWID παρουσιάζεται σημαντικός στόχος ελέγχου των HCV εμβολίων που αναπτύσσονται (Marian Major, 2018).

A2.3. Μετάδοση μέσω μεταμόσχευσης

Η μεταμόσχευση αποτελεί την ύστατη πιθανή αντιμετώπιση σε ασθενείς με ανεπάρκεια οργάνου. Το 2016, πραγματοποιήθηκαν πάνω από 135.000 μεταμοσχεύσεις οργάνων παγκοσμίως και πάνω από 34.000 στις Η.Π.Α. Οι πιο συνηθισμένες μεταμοσχεύσεις αφορούν τη μεταμόσχευση νεφρού και ακολουθεί το ήπαρ. Δυστυχώς, οι μεταμοσχεύσεις θέτουν τους δέκτες σε υψηλό κίνδυνο μόλυνσης από κάποιον παθογόνο παράγοντα που ίσως αποτελέσει αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η πιθανή μετάδοση βακτηρίων και ιών οφείλεται στη θεραπεία ανοσοκαταστολής που πραγματοποιείται με σκοπό την αποφυγή απόρριψης του μοσχεύματος (Prashant Sakharkar, 2020).

A2.4. Κάθετη μετάδοση HCV

Μετά την έναρξη υποχρεωτικού ελέγχου των παραγώγων αίματος στην αιμοδοσία, η κάθετη μετάδοση HCV φαίνεται πως είναι η κύρια οδός μετάδοσης του ιού προς τα παιδιά (Lenka Benova, 2014). Φαίνεται πως οι γυναίκες είναι ιδιαίτερα ευάλωτες σε μία HCV μόλυνση και υπολογίζεται πως περίπου το 40% των φορέων βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. Επιπλέον, δεδομένου των κοινών οδών μετάδοσης, γυναίκες που είναι θετικές στον HCV, αντιμετωπίζουν ταυτόχρονα μόλυνση από τον HIV (Stephanie Parent, 2018).

Η HCV μόλυνση δε φαίνεται να επηρεάζει την ικανότητα των γυναικών να κυοφορήσουν, ωστόσο είναι πιθανή η κάθετη μετάδοση του ιού προς το έμβρυο, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις με υψηλό ιικό φορτίο ή ταυτόχρονη HIV μόλυνση. Η μετάδοση HCV κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να πραγματοποιηθεί ενδομήτρια, κατά τον τοκετό ή τη γέννηση (Lenka Benova, 2014). Ο HCV συσχετίζεται με επιπλοκές της εγκυμοσύνης όπως είναι ο πρόωρος τοκετός, το χαμηλό βάρος γέννησης του νεογνού, ο διαβήτης της εγκυμοσύνης και η υπέρταση (Stephanie Parent, 2018). Επομένως, η ανίχνευση του αντιγόνου επιφανείας του HBV (HBsAg) και των αντισωμάτων έναντι του HCV (HCVAb) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, είναι καθοριστικής σημασίας για την αποφυγή αυτών των επιπλοκών (Jean Joel Bigna, 2019). Σε έγκυες γυναίκες με θετικό τεστ αντισωμάτων υπάρχει 1,7% κίνδυνος μετάδοσης προς το έμβρυο, ενώ σε έγκυες με θετικό τεστ HCV RNA, το αντίστοιχο ποσοστό ανέρχεται στο 4,3%. Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα νεογνά γένους θηλυκού εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο μόλυνσης από μία HCV θετική μητέρα. Άλλοι παράγοντες όπως η ηλικία της μητέρας, ο αριθμός των εγκυμοσύνων, ο HCV γονότυπος και

ο θηλασμός, δε φαίνεται να συσχετίζονται με τον κίνδυνο μόλυνσης του νεογνού. Παρόλο που η παρατεταμένη ρήξη μεμβρανών μπορεί να ευνοήσει την κάθετη μετάδοση του ιού, η καισαρική τομή δεν ενδείκνυται ως διαδικασία που ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο (Lenka Benova, 2014).

A2.5. Μετάδοση μέσω σεξουαλικής επαφής

Η κύρια οδός μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας C είναι η άμεση διαδερμική έκθεση σε μολυσμένο αίμα. Τα επιδημιολογικά δεδομένα που έχουν συγκεντρωθεί μέσω ερευνών υποδεικνύουν ότι ο HCV μπορεί να μεταδοθεί μέσω σεξουαλικής επαφής με έναν σύντροφο επιμολυσμένο με τον ιό, πιθανώς μέσω της έκθεσης του βλεννογόνου σε μολυσμένο αίμα ή βιολογικά υγρά προερχόμενα από τον ορό. Ωστόσο, η σεξουαλική δραστηριότητα είναι λιγότερο πιθανή οδός μετάδοσης HCV σε σχέση με άλλες αιματογενώς μεταδιδόμενες ασθένειες όπως είναι ο HBV και ο HIV (Norah A. Terrault, 2013). Σύμφωνα με δεδομένα μίας περιόδου 10 ετών, ο επιπολασμός HCV μόλυνσης σε ετεροσεξουαλικά ζευγάρια εκτιμάται σε 0,35 ανά 1000 άτομα, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό παρατηρείται μεγαλύτερο σε ετεροφιλόφιλα άτομα με πολλαπλούς συντρόφους ή σε άτομα που αντιμετωπίζουν ταυτόχρονα κάποιο άλλο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα. (0,4-1,8%). Γενικά, ο HCV θεωρείται ένα αναδύομενο σεξουαλικά μεταδιδόμενο παθογόνο μεταξύ ανδρών που έχουν σεξουαλική επαφή (MSM), ιδιαίτερα σε ασθενείς με HIV μόλυνση (Cristina Stasi, 2020).

Οι γυναίκες που κάνουν χρήση ηρωίνης και άλλων ναρκωτικών είναι ιδιαίτερα ευάλωτες στη μετάδοση σεξουαλικά μεταδιδόμενων ασθενειών (STIs). Οι σεξουαλικές πρακτικές και η βία που μπορεί να υποστούν, οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης. Επιπλέον, οι γυναίκες παρουσιάζουν πιο συχνά ασυμπτωματικές σεξουαλικά μεταδιδόμενες ασθένειες, γεγονός που συνήθως έχει ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση της διάγνωσης και της έναρξης θεραπείας (L. Medina-Perucha, 2018).

A2.6. HCV και επαγγέλματα υγείας

Οι επαγγελματίες υγείας και ειδικότερα όσοι ασχολούνται με τον χειρουργικό τομέα αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο τραυματισμού κατά τη χρήση βελόνας, η συχνότητα του οποίου εμφανίζεται υψηλότερη σε αναπτυσσόμενες χώρες σε σχέση με τις ανεπτυγμένες. Τις περισσότερες φορές τα περιστατικά τραυματισμού από αιχμηρά αντικείμενα στα επαγγέλματα υγείας δεν καταγράφονται επίσημα. Τα αποτελέσματα από επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν πως το 80% των επαγγελματιών υγείας έχουν υποστεί τραυματισμό από τη χρήση βελόνας (Claudia Westermann, 2015).

Υπάρχουν περισσότερα από 20 αιματογενώς μεταδιδόμενα παθογόνα μπορούν να μεταδοθούν μέσω επιμολυσμένων βελονών και αιχμηρών εργαλείων. Ωστόσο, οι πιο συχνά μεταδιδόμενοι ιοί φαίνεται να είναι ο HCV, ο HBV και ο HIV (Pravin K Nair, 2018) (Nicola Coppola, 2016). Στη σύγχρονη πραγματικότητα, υπολογίζεται πως το 2 έως 4% των περιστατικών μόλυνσης με τον ιό της ηπατίτιδας C, αφορούν επαγγελματίες υγείας που τραυματίστηκαν από βελόνα κατά τη διάρκεια της εργασίας τους και ως εκ τούτου ανέπτυξαν ηπατίτιδα (Vito Emanuele Catania, 2020).

Η επαφή με δυνητικά μολυσματικό βιολογικό υλικό συμβαίνει στις περισσότερες περιπτώσεις μέσω της έκθεσης του βλεννογόνου σε αυτό ή μέσω διαδερμικής έκθεσης. Στην πρώτη περίπτωση, το βιολογικό δείγμα του ασθενούς έρχεται κατά λάθος σε επαφή με τους βλεννογόνους του επαγγελματία (π.χ. μάτια, στόμα, ασυνέχεια του δέρματος). Στη δεύτερη περίπτωση, η έκθεση του επαγγελματία υγείας στον ιό πραγματοποιείται μέσω τραυματισμού με αιχμηρό επιμολυσμένο αντικείμενο όπως είναι η βελόνα, το νυστέρι ή κάποιο κομμάτι γυαλί. Το 75% των περιπτώσεων έκθεσης στον ιό οφείλεται σε διαδερμική έκθεση και μόνο το 25% σε έκθεση του βλεννογόνου.

Το ποσοστό μετάδοσης μίας HCV μόλυνσης μπορεί να είναι 5 φορές μεγαλύτερο κατά τον τραυματισμό του ατόμου σε σχέση με την έκθεση του βλεννογόνου των ματιών ή του στόματος. Άλλος παράγοντας που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο όσον αφορά την μετάδοση HCV, είναι ο βαθμός μολυσματικότητας του επιμολυσμένου βιολογικού υλικού με το οποίο ο επαγγελματίας υγείας έρχεται σε επαφή. Ιδιαίτερα μολυσματικά χαρακτηρίζονται το αίμα και τα παράγωγα του, ενώ η μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας C δεν έχει παρατηρηθεί ποτέ μετά από έκθεση σε κόπρανα, ούρα, ιδρώτα, εμετό ή δάκρυα. Τέλος, η πιθανότητα μετάδοσης του ιού εξαρτάται από την έκταση και το βάθος της πληγής και της ποσότητας αίματος που μεταφέρθηκε (Nicola Coppola, 2016) (Claudia Westermann, 2015).

Στη μαιευτική και τη γυναικολογία, τα δυνητικά μολυσματικά βιολογικά υγρά περιλαμβάνουν το περιτοναϊκό, το αμνιακό υγρό και τις κολπικές εκκρίσεις. Η έκθεση σε αυτά τα βιολογικά υγρά παρατηρείται κυρίως στην καισαρική τομή, στον φυσιολογικό τοκετό με χειρουργική επέμβαση ή χωρίς και κατά την αποκατάσταση περινεοτομής. Έρευνα που πραγματοποιήθηκε πάνω στις διάφορες ιατρικές ειδικότητες, κατέταξε τη μαιευτική και τη γυναικολογία στη δεύτερη πιο συχνή ειδικότητα όπου παρατηρούνται τραυματισμοί των επαγγελματιών υγείας (Victor N. Chilakaa, 2020).

A2.7. HCV και δερματοστιξία

Ο συσχετισμός μεταξύ της μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας C και άλλων παραγόντων όπως είναι η δερματοστιξία (τατουάζ) αποτελεί αμφιλεγόμενο ζήτημα. Η δερματοστιξία απαιτεί την ένεση χρωστικών μελανιού στο δέρμα μέσω της παρακέντησης του με βελόνα εκατοντάδες φορές το δευτερόλεπτο. Εφόσον, ο εξοπλισμός έρχεται σε επαφή με το αίμα και άλλα βιολογικά υγρά, θεωρητικά είναι πιθανή η μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας C, ειδικά σε περιπτώσεις ανεπαρκούς αποστείρωσης των απαραίτητων εργαλείων ή μη εφαρμογής βασικών μέτρων υγιεινής. Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε στη Γερμανία, παρατηρήθηκε πως η επώαση του ιού στο μελάνι που χρησιμοποιείται στο τατουάζ, μειώνει τη μολυσματικότητα του HCV, ενώ ο ιός είναι ακόμη ανιχνεύσιμος. Επομένως, η μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας C δεν διευκολύνεται από την ανάμειξη του με το μελάνι. Σημειώνεται πως τα διάφορα είδη μελανιών ποικίλλουν όσον αφορά την ιοκτόνο δραστηριότητα. Η επιλογή μελανιών με υψηλή αντιϊκή δράση μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο μετάδοσης HCV μέσω της δερματοστιξίας (Patrick Behrendt, 2019).

A2.8. HCV και body piercing

Body piercing ορίζεται το τρύπημα ή το κόψιμο σημείων του σώματος για την τοποθέτηση σκουλαρικιών. Στη σύγχρονη πραγματικότητα, το body piercing είναι δημοφιλές σε άτομα όλων των ηλικιών παγκοσμίως και μπορεί να πραγματοποιηθεί στο αυτί, στη μύτη, στο χείλος, στη γλώσσα, στο στήθος, ακόμη και στα γεννητικά όργανα. Ωστόσο, ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται για αυτή τη διαδικασία μπορεί να είναι επιμολυσμένος με αίμα ή άλλα σωματικά υγρά. Σε περίπτωση που τα εργαλεία δεν έχουν αποστειρωθεί κατάλληλα, το body piercing αποτελεί μία ακόμη οδό μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας B και C. Επομένως, κρίνεται απαραίτητη η ενημέρωση του προσωπικού και η εφαρμογή ασφαλών τεχνικών ώστε να αποφευχθεί η μετάδοση παθογόνων μικροοργανισμών (Shigui Yang, 2015).

A3 Περιγραφή του παθογόνου

A3.1. Δομή

Ο ιός της ηπατίτιδας C έχει ως γενετικό υλικό μονόκλωνο μόριο RNA μήκους 9,6 Kb θετικής πολικότητας, διαθέτει έλυτρο και κατατάσσεται στην οικογένεια Flaviviridae του γένους Hepacivirus. Το ιικό γονιδίωμα κωδικοποιεί ένα ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης (ORF) που αποτελείται από 3010 αμινοξέα και συνοδεύεται από 5' και 3' μη- μεταφραζόμενες

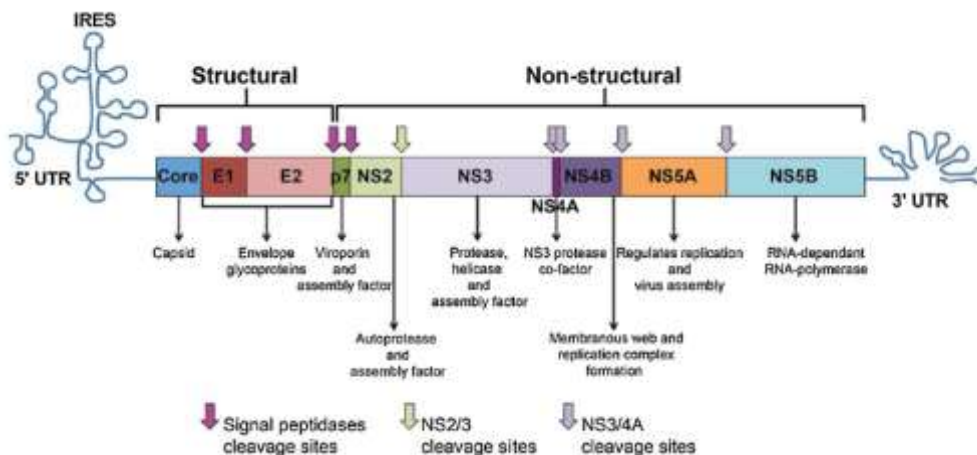
περιοχές (NTRs) οι οποίες είναι κρίσιμες για την αντιγραφή και τη μετάφραση (Roger, 2021). Το γενετικό υλικό του HCV κωδικοποιεί μία πολυπρωτεΐνη με μήκος σχεδόν άνω των 3000 αμινοξέων. Αυτή η πολυπρωτεΐνη μεταφράζεται μέσω θέσεων εσωτερικής εισόδου ριβοσωμάτων (IRES) που βρίσκεται κοντά στο 5' άκρο του ιικού γενετικού υλικού και επεξεργάζεται πριν και μετά τη μετάφραση από κυτταρικές και ικές πρωτεάσες με σκοπό την παραγωγή 10 πρωτεϊνών.

Οι ικές δομικές πρωτεΐνες οι οποίες είναι οι πυρηνικές (core) και οι επιφανειακές E1 και E2, είναι απαραίτητες για τον σχηματισμό των ώριμων HCV μορίων. Οι περισσότερες από τις μη δομικές πρωτεΐνες όπως οι NS2, NS3, NS4A και NS5A διαδραματίζουν εξίσου σημαντικό ρόλο όσον αφορά τον σχηματισμό του ιικού μορίου (Chu, 2021).

- a) Πυρηνική πρωτεΐνη (core): Αποτελεί μία υψηλά συντηρημένη πρωτεΐνη μήκους 173-179 αμινοξέων και μοριακού βάρους 21 kDa. Ρόλος της είναι η αλληλεπίδραση της με το RNA του ιού και ο σχηματισμός νουκλεοκαψιδίου. Συσχετίζεται με τον κυτταρικό κύκλο και την απόπτωση του κυττάρου ξενιστή.
- b) E1 και E2: Αποτελούν 2 γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες που λειτουργούν ως ένα ετεροδιμερές και παρουσιάζονται απαραίτητες για τον σχηματισμό του φακέλου. Το μοριακό τους βάρους είναι 30-35 kDa και 70-72 kDa αντίστοιχα και έχουν σημαντικό ρόλο όσον αφορά την είσοδο του ιού στο κύτταρο
- c) P7: Είναι μια μικρή πρωτεΐνη 63 αμινοξέων και βρίσκεται κυρίως στο ενδοπλασματικό δίκτυο του κυττάρου ξενιστή. Ρόλος της είναι η συγκρότηση και η απελευθέρωση των ικών σωματιδίων
- d) NS2: Βρίσκεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο του κυττάρου ξενιστή και έχει μοριακό βάρος 23 kDa. Δεν συσχετίζεται με την αντιγραφή του ιού, όμως ο συνδυασμός του μισού μέρους του καρβοξυτελικού άκρου της με ένα μέρος του καρβοξυτελικού άκρου της NS3 είναι απαραίτητος για τον αναδιπλασιασμό του ιού.
- e) NS3: Είναι μία πρωτεΐνη 54 αμινοξέων με μοριακό βάρος 72 kDa και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αντιγραφή του ιικού RNA
- f) NS4A: Αποτελεί μία μικρή πρωτεΐνη 54 αμινοξέων και εξασφαλίζει σταθερότητα στην NS3 ως συμπαράγοντας.
- g) NS3 και NS4A: Δρουν σε συνδυασμό με σκοπό τη διάσπαση της ικής πολυπρωτεΐνης NS3 σε 4 θέσεις: NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A.

- h) NS4B: Εντοπίζεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο του κυττάρου ξενιστή και έχει μοριακό βάρος 27 kDa. Ρόλος της είναι ο σχηματισμός του συμπλόκου αντιγραφής του ιικού RNA και η προστασία του ιού από τις ανοσολογικές αποκρίσεις του κυττάρου.
- i) NS5A: Η φωσφορυλιωμένη μορφή της έχει μοριακό βάρος 56 kDa και η υπερφωσφορυλιωμένη 58 kDa. Είναι απαραίτητη για τον αναδιπλασιασμό του γενετικού υλικού του ιού και τη συγκέντρωση μολυσματικών ισωματιδίων μέσω μηχανισμών που δεν έχουν αποσαφηνιστεί ακόμη.
- j) NS5B: Αποτελεί την RNA- RNA εξαρτώμενη πολυμεράση του ιού με μοριακό βάρος 66 kDa. Προάγει τη σύνθεση του ενδιάμεσου RNA μορίου αρνητικής πολικότητας που χρησιμοποιείται για τη σύνθεση του γονιδιωματικού RNA θετικής πολικότητας (Μυλοπούλου, 2019).

Ένα μοναδικό χαρακτηριστικό του ιού HCV είναι η συσχέτιση του με τις λιποπρωτεΐνες και τα λιπίδια, με αποτέλεσμα την ασυνήθιστα χαμηλή πυκνότητα πλευστότητας (Khan, 2015).



Εικόνα 2: HCV γονιδίωμα: Αποτελείται από ένα ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης (ORF) που πλαισιώνεται από τις 5' - 3' αμετάφραστες περιοχές (UTR). Η μεσολάβηση IRES του ORF οδηγεί στο σχηματισμό μιας πολυπρωτεΐνης που υποβάλλεται σε επεξεργασία με σκοπό τη δημιουργία 10 ιικών πρωτεϊνών. Η διάσπαση της βασικής πρωτεΐνης από το E1 πραγματοποιείται από κυτταρικές πεπτιδάσες οι οποίες αποκόπτουν τις E1, E2 και p7 από την πρωτεΐνη. Η πρωτεάση NS2- NS3 διασπάται αυτόματα και η NS3 αφού συνδεθεί με τον συμπαραγοντα NS4A διασπά τις υπόλοιπες πρωτεΐνες NS3, NS4A, NS5a και NS5B (Roger, 2021)

A3.2. Γενετική ποικιλομορφία του ιού

Οι παράγοντες εμφάνισης μεγάλης γενετικής ποικιλομορφίας στον ιό της ηπατίτιδας C είναι οι εξής:

A) Η αδυναμία διόρθωσης λαθών από την εξαρτώμενη από το RNA- RNA πολυμεράση με αποτέλεσμα την υποκατάσταση νουκλεοτιδίων κατά την αντιγραφή του γενετικού υλικού και

B) Η απουσία δραστηριότητας της 5' - 3' εξωνουκλεάσης με συνέπεια την έλλειψη διόρθωσης σφαλμάτων

Με βάση συγκρίσεις των κύριων αλληλουχιών ολοκληρωμένων γονιδιωμάτων μετά από 8 χρόνια εξέλιξης στον χιμπατζή και 13 χρόνια στον άνθρωπο, η μέση συχνότητα μεταλλάξεων ποικίλει από $1,4 * 10^3$ έως $1,9 * 10^3$ αντικαταστάσεις ανά νουκλεοτίδιο και ανά έτος. Μερικές από τις μεταλλάξεις που συσσωρεύονται κατά τη διάρκεια της αντιγραφής είναι σιωπηλές ή συνώνυμες. Αυτές δεν επιδρούν στην αλληλουχία των αμινοξέων μίας ιικής πρωτεΐνης αλλά ίσως επηρεάσουν τη δευτεροταγή δομή του γενωμικού RNA. Άλλες μεταλλάξεις που ονομάζονται μη- συνώνυμες οδηγούν σε αλλαγές στην αλληλουχία της πρωτεΐνης και στην εμφάνιση παραλλαγών αυτής. Τέλος, μία άλλη κατηγορία μεταλλάξεων οδηγούν στην παραγωγή ελαττωματικών ιικών μορίων και μη βιώσιμα για τον ιό (Roger, 2021).

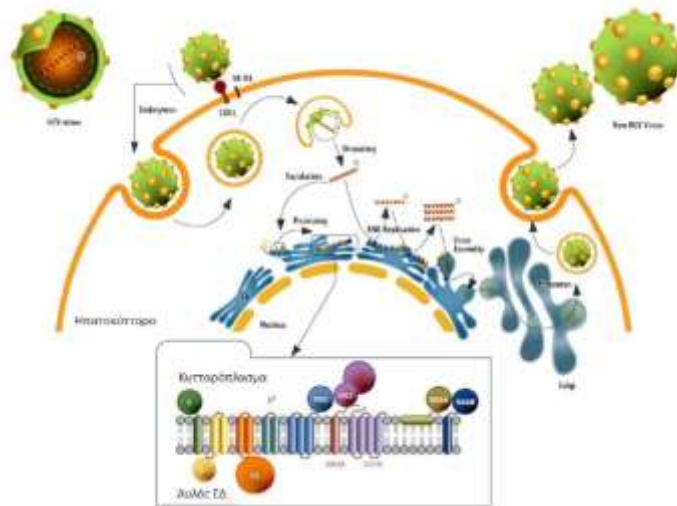
Αξίζει να σημειωθεί πως η 5' μη κωδικοποιητική περιοχή, τα τελευταία 98 νουκλεοτίδια της 3' μη κωδικοποιητικής περιοχής και η περιοχή που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη core χαρακτηρίζονται ως οι πιο καλά συντηρημένες περιοχές του RNA του ιού. Αντίθετα, το αμινοτελικό άκρο της E2 πρωτεΐνης θεωρείται η περιοχή με τη μεγαλύτερη ποικιλομορφία (Μυλοπούλου, 2019).

A3.3. Είσοδος του ιού

Τα σωματίδια του ιού έχουν διάμετρο 50-80 nm και η είσοδος τους στο κύτταρο πραγματοποιείται με τα εξής στάδια:

1. Αλληλεπίδραση του ιού με τον ιικό υποδοχέα του κυττάρου ξενιστή
2. Ενδοκυττάρωση του ιικού σωματιδίου

3. Σύντηξη της ιικής μεμβράνης και απελευθέρωση του RNA του ιού
4. Μετάφραση του RNA μέσω IRES και επεξεργασία της πολυπρωτεΐνης (Alazard-Dany, 2019) (Μυλοπούλου, 2019).



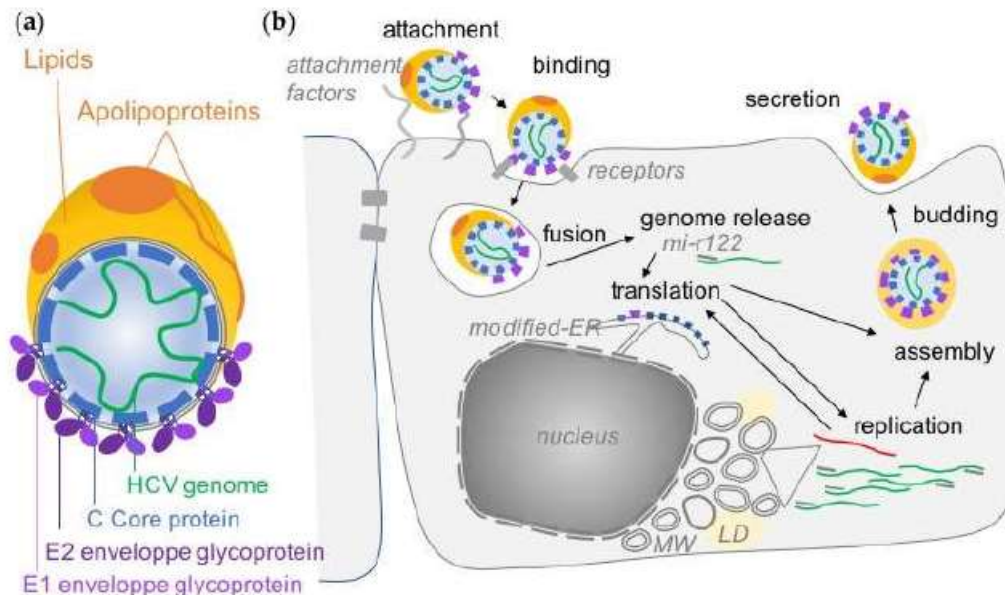
Εικόνα 3: Κύκλος αναπαραγωγής του HCV

Η διαδικασία εισόδου του ιού θεωρείται πως περιλαμβάνει μια φυσική αλληλεπίδραση μεταξύ του ετεροδιμερούς E1/E2 και υποδοχέων επιφανείας των κυττάρων του ξενιστή. Πολλοί κυτταρικοί υποδοχείς εμπλέκονται είτε άμεσα είτε έμμεσα στην είσοδο του HCV στον οργανισμό. Έρευνες έχουν δείξει ότι οι γλυκοζαμινογλυκάνες (GAGs) και ο χαμηλής πυκνότητας σε λιποπρωτεΐνες υποδοχέας απαιτούνται για την αρχική προσκόλληση του ιού στα κύτταρα του ξενιστή (Khan, 2015).

Ειδικότερα, ο ιός συνδέεται με τις λιποπρωτεΐνες με σκοπό τον σχηματισμό ενός σύνθετου μορίου που ονομάζεται λιποϊσσωματίδιο. Ο κύκλος ζωής του ιού ξεκινά με τη δέσμευση του στις γλυκαζομινογλυκάνες και στον υποδοχέα SRB1. Έπειτα, ο ιός ακολουθά μία διαδικασία πολλαπλών σταδίων στην οποία λαμβάνουν μέρος εξειδικευμένοι κυτταρικοί παράγοντες εισόδου όπως οι SRB1, CD81, CLDN1, OCLN, EGFR, υποδοχέας τρανσφερρίνης (TfR), NPC1L1 και άλλες πρωτεΐνες. Η είσοδος του HCV πιθανότατα περιορίζεται στα ηπατικά κύτταρα (Roger, 2021).

Η μόλυνση του ήπατος από τον HCV προάγει την έκκριση IFNs τύπου I που ενεργοποιούν τα κύτταρα φυσικούς φονείς (NK) ως πρώτη γραμμή άμυνας που αντιμετωπίζει ο ιός. Η δράση των IFNs βασίζεται στον κυτταρικό θάνατο των μολυσμένων

ηπατοκυττάρων και στη δημιουργία αντικού περιβάλλοντος στα γειτονικά κύτταρα που δεν έχουν προσβληθεί ακόμη. Τα τελευταία απελευθερώνουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και χημειοκίνες ενισχύοντας την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή (Κωνσταντινίδης, 2019).



Εικόνα 4: HCV λιποϊσοσωματίδια και κύκλος ζωής του ιού (Alazard-Dany, 2019)

A3.4. Αναπαραγωγή του ιού της ηπατίτιδας C

Η αναπαραγωγή του ιού πραγματοποιείται κυρίως αν όχι αποκλειστικά στα ηπατικά κύτταρα των επιμολυσμένων με τον ιό ασθενών και βασίζεται στο microRNA-122. Το RNA του ιού συνδέεται με την πρωτεΐνη του καψιδίου (core) με σκοπό τον σχηματισμό του νουκλεοκαψιδίου το οποίο είναι σφαιρικό και έχει διάμετρο περίπου 30 nm (Bukh, 2016).

Η εμμένουσα λοίμωξη φαίνεται να βασίζεται στην ταχεία αναπαραγωγή του ιού, τη συνεχή μετάδοση από κύτταρο σε κύτταρο, σε συνδυασμό με την ασθενή ανοσολογική απόκριση των T κυττάρων στα αντιγόνα HCV. Ο ρυθμός πολλαπλασιασμού του ιού μπορεί να είναι ιδιαίτερα υψηλός και η παραγωγή του κυμαίνεται από 10^{10} έως 10^{12} αντίγραφα ημερησίως με εκτιμώμενο χρόνο ημιζωής 2 έως 3 ώρες. Το RNA του HCV μεταλλάσσεται συχνά εξαιτίας της ταχείας αναπαραγωγής του ιού και της ανικανότητας διόρθωσης λαθών από την ική RNA πολυμεράση κατά την αντιγραφή (Chen, 2006).

A3.5. Υποδοχέας TLR4

Η έμφυτη ή φυσική ανοσία αποτελεί σημαντική απόκριση έναντι παθογόνων μικροοργανισμών όπως είναι ο ιός της ηπατίτιδας C. Οι υποδοχείς TLRs αλληλεπιδρούν με μοριακά μοτίβα που σχετίζονται με παθογόνα, όπως είναι οι πολυσακχαρίτες (LPS), η πεπτιδογλυκάνη και το ιικό RNA και DNA. Έχουν αναγνωριστεί περίπου 10 υποδοχείς TLRs στον άνθρωπο που βρίσκονται σε διαφορετικά διαμερίσματα των κυττάρων. Αυτοί οι υποδοχείς αποκρίνονται τόσο σε εξωκυτταρικούς όσο και σε ενδοκυτταρικούς μικροοργανισμούς. Σε ιογενείς λοιμώξεις, η ενεργοποίηση των TLRs υποδοχέων οδηγεί σε αντιϊκή απόκριση με εξαρτώμενο από την ιντερφερόνη τρόπο.

Ο υποδοχέας TLR4 είναι ο πρώτος υποδοχέας που ανακαλύφθηκε και αποτελεί γνωστό θέμα μελέτης για την επιστημονική κοινότητα. Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί στο παρελθόν έχουν δείξει πως ο TLR4, που βρίσκεται στα χρωμοσώματα 9q32-33 είναι ικανός να αναγνωρίζει την λιποπρωτεΐνη NS1 του ιού του Δάγκειου πυρετού και την NS5A του ιού της ηπατίτιδας C. Οι πολυμορφισμοί στο επίπεδο του ενός νουκλεοτιδίου του υποδοχέα TLR4 (SNPs) έχουν αναφερθεί ως παράγοντας κινδύνου σε διάφορες μολυσματικές ασθένειες όπως είναι η ελονοσία (malaria), ο ιός της ηπατίτιδας A και E. Επιπλέον, υπάρχουν επαρκή δεδομένα που υποστηρίζουν πως οι πολλαπλές μεταβλητές στον TLR4 αποτελούν παράγοντα κινδύνου ηπατικής ίνωσης στους Καυκάσιους με χρόνια ηπατίτιδα C (Royomtip, 2019).

A3.6. Κυτταρικός κύκλος και HCV

Ο ευκαρυωτικός κυτταρικός κύκλος αποτελείται από τέσσερις φάσεις: Gap1 (G1), Σύνθεση (S), Gap2 (G2) και Μίτωση (M). Τα διαφοροποιημένα κύτταρα παραμένουν στη φάση G0 ή αλλιώς κατάσταση ηρεμίας. Οι πρωτεΐνες- ρυθμιστές που διαδραματίζουν πρωταρχικό ρόλο στην μετάβαση από τη μία φάση του κυτταρικού κύκλου στην άλλη είναι οι κυκλίνες και οι αναστολείς τους, οι κινάσες που εξαρτώνται από τις κυκλίνες. Ακολουθεί περιγραφή των φάσεων του κυτταρικού κύκλου:

- G1 φάση: Σύνθεση των mRNAs και των πρωτεϊνών που χρειάζονται για την αντιγραφή του γονιδιώματος του κυττάρου. Το G1/S ή αλλιώς σημείο περιορισμού αποτελεί το πρώτο σημαντικό σημείο ελέγχου του κυτταρικού κύκλου.
- S φάση: Σύνθεση του DNA και ο διπλασιασμός του γονιδιώματος

- G2 φάση: Προετοιμασία για την κυτταρική διαίρεση, τη μίτωση. Πραγματοποιείται έλεγχος βλαβών στο DNA που ίσως έχουν συσσωρευτεί κατά τον αναδιπλασιασμό του.
- M φάση: Μίτωση
Οι πρωτεΐνες του ιού της ηπατίτιδας C επηρεάζουν τα μόρια- ρυθμιστές του σημείου ελέγχου G1-S του κυτταρικού κύκλου. Φαίνεται πως η HCV πρωτεΐνη core επάγει την ταχύτερη εξέλιξη της φάσης S και κατά συνέπεια διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Μελέτες δείχνουν πως οι πρωτεΐνες NS3, NS5A και NS5B προάγουν, επίσης τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, ενώ η NS2 έχει τη δυνατότητα αναστολής του στη φάση S (Μουσταφά, 2019).

A3.7. Κυτταροκίνες

Τα τρία στάδια της ηπατίτιδας είναι η οξεία, η χρόνια λοίμωξη και η κίρρωση. Ωστόσο, οι κυτταροκίνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στα πρώτα δύο στάδια όπου η ασθένεια εξελίσσεται και ύστερα σταθεροποιείται. Μεταξύ των 5 τύπων ηπατίτιδας (A, B, C, D, E), οι κυτταροκίνες συσχετίζονται κυρίως στην παθογένεση της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C και B, στην αποδοχή ή την απόρριψη του μοσχεύματος και τα αποτελέσματα της θεραπείας.

Οι κυτταροκίνες είναι μία μεγάλη ομάδα πρωτεϊνών που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο όσον αφορά τόσο την επίκτητη όσο και την φυσική ανοσία. Επηρεάζουν όλα τα κύτταρα του σώματος που κινητοποιούν και προκαλούν τη φλεγμονή σε περίπτωση μόλυνσης. Αξίζει να σημειωθεί πως οι κυτταροκίνες έχουν δύο ρόλους στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της ιογενούς λοίμωξης σε ασθενείς που έκαναν μεταμόσχευση ήπατος και νεφρού. Ορισμένες πρωτεΐνες εκδηλώνουν αντιικές ιδιότητες σε σχέση με άλλες που διευκολύνουν τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό σύστημα. Όπως συμβαίνει με τις περισσότερες ιογενείς λοιμώξεις, στην ηπατίτιδα B και C, ο οργανισμός καταβάλλει προσπάθεια να απομακρύνει το ιικό φορτίο μέσω ανοσολογικής απόκρισης στην οποία λαμβάνουν μέρος κυτταροκίνες όπως είναι η ιντερλευκίνη (IL), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TNF- α) και η ιντερφερόνη (IFN). Εάν οι κυτταροκίνες δε λειτουργήσουν κατάλληλα, οι HCV και HBV λοιμώξεις μπορεί να οδηγήσουν τελικά σε ίνωση του ήπατος και ανάγκη για μεταμόσχευση. Η επιτυχία μίας μεταμόσχευσης ήπατος εξαρτάται ιδιαίτερα από την κατάσταση λειτουργίας των κυτταροκινών. Οι πολυμορφισμοί

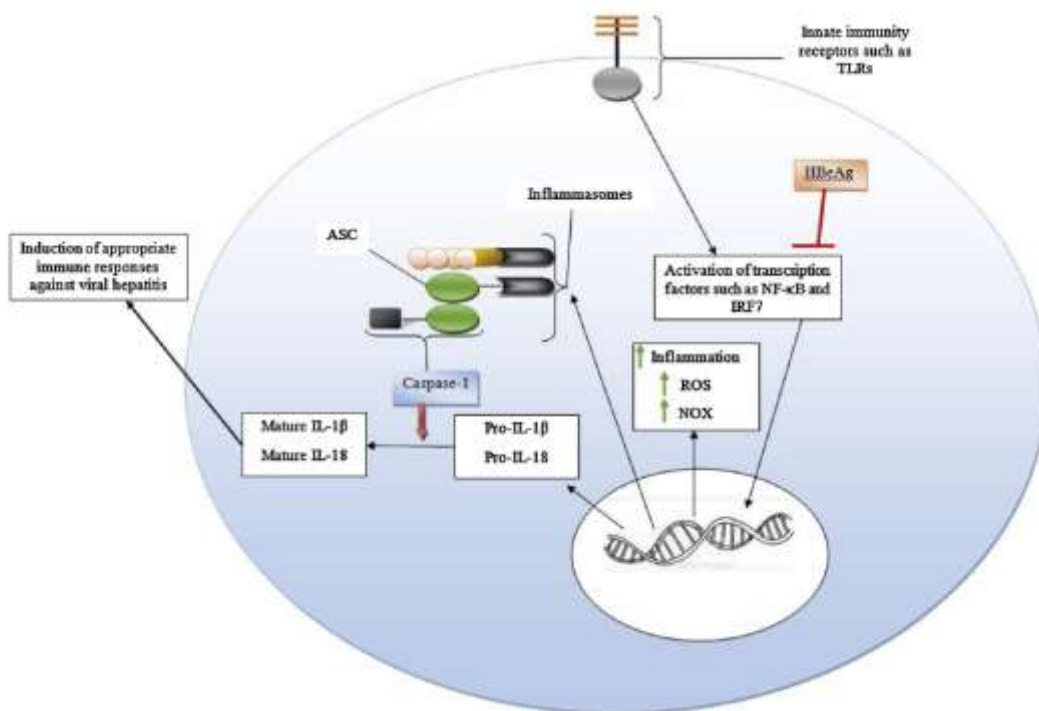
που παρατηρούνται στις κυτταροκίνες και αφορούν ένα νουκλεοτίδιο (SNP) οδηγούν στη διαφοροποίηση της δομής και της λειτουργίας μίας πρωτεΐνης, μπορεί να συσχετιστούν με αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης και απόκρισης στην αντική θεραπεία (Prashant Sakharkar, 2020).

A3.8. Φλεγμονοσώματα

Επιστημονικές μελέτες έχουν δείξει πως ορισμένα μόρια που σχετίζονται με τη φυσική ανοσία μπορούν να θεωρηθούν ως παράγοντες που ενισχύουν τον κίνδυνο εξέλιξης των ασθενειών σε χρόνιες και συμμετέχουν στην ανάπτυξη κίρρωσης του ήπατος και στην παθογένεση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Τα φλεγμονοσώματα αποτελούν ενδοκυτταρικούς υποδοχείς και παίρνουν μέρος στην ενεργοποίηση της ιντερλευκίνης-1β (IL-1β) και IL-18. Οι κυτοκίνες εμφανίζουν είτε πλειοτροπική είτε αγωνιστική δράση όταν παράγονται ταυτόχρονα. Επομένως, οι απόκριση τους έναντι της ιογενούς ηπατίτιδας και η πρόκληση των σχετικών επιπλοκών είναι εύλογες.

Τα φλεγμονοσώματα συμμετέχουν στην εξάλειψη του ιού της ηπατίτιδας από όλους τους ιστούς του ανθρώπου. Η αναγνώριση του HCV από τους υποδοχείς TLRs, όπως είναι ο υποδοχέας TLR3, 7 και 8 συσχετίζεται με την ρύθμιση της λειτουργίας των φλεγμονοσωμάτων και την απόκριση τους έναντι του ιού. Έρευνες έχουν δείξει πως το γενετικό υλικό του ιού της ηπατίτιδας C αποτελεί σημαντικό μοριακό μοτίβο που σχετίζεται με παθογόνα (PAMP), αναγνωρίζεται από το φλεγμονόσωμα NLRP3 και προκαλεί την παραγωγή των IL-1β και IL-18 με σκοπό την αντιμετώπιση της φλεγμονής. Τα φλεγμονοσώματα, γενικά, μπορούν να χαρακτηριστούν ως τα κύρια μόρια που αναγνωρίζουν τα PAMPs, συσχετίζονται με τους ιούς HBV και HCV και ενεργοποιούν την κασπάση-1 προς την ενεργή IL-β και IL-18.

Οι προφλεγμονώδεις λειτουργίες των φλεγμονοσωμάτων έχουν οδηγήσει στο συμπέρασμα πως αυτά τα μόρια μπορεί να θεωρηθούν παράγοντες κινδύνου όσον αφορά την πρόκληση φλεγμονώδους ηπατίτιδας, χρόνια ηπατική φλεγμονή, κίρρωση του ήπατος και ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Μία άλλη έρευνα έδειξε πως ο στόχευση των ηπατικών μακροφάγων, της κύριας πηγής φλεγμονοσωμάτων, μπορεί να θεωρηθεί κρίσιμη στην αντιμετώπιση της ηπατίτιδας (Maryam Dadmanesh, 2019).



Εικόνα 5: Ο ρόλος των φλεγμονοσωμάτων έναντι της ιογενούς ηπατίτιδας (Maryam Dadmanesh, 2019)

A4. Κλινική εικόνα

Η είσοδος του ιού στα ηπατοκύτταρα προκαλεί την απάντηση του ξενιστή η οποία έχει ως επακόλουθο μία οξεία φλεγμονώδη αντίδραση, την οξεία ηπατίτιδα. Χαρακτηρίζεται από πυρετό, αδιαθεσία, ανορεξία, πόνο στην κοιλιακή κοιλότητα και συγκεκριμένα στο άνω δεξιό τεταρτημόριο, ναυτία, εμετό και ίκτερο. Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν σκουρόχρωμα ούρα εξαιτίας των υψηλών επιπέδων άμεσης χολερυθρίνης και ανοιχτόχρωμα κόπρανα. Σε σοβαρές περιπτώσεις, η εγκεφαλοπάθεια και οι διαταραχές της πήξης του αίματος μπορούν να οδηγήσουν στη διαταραχή της ομαλής λειτουργίας του ήπατος.

Η φυσική εξέταση των ασθενών πριν την ανάπτυξη ίκτερου δεν παρουσιάζει συχνά μη φυσιολογικά ευρήματα. Ωστόσο, μπορεί να παρατηρηθεί υποχόνδρια ευαισθησία στα δεξιά και ηπατομεγαλία στο 10% των ασθενών, ενώ στο 5% των περιπτώσεων εμφανίζεται σπληνομεγαλία και λεμφαδενοπάθεια (Chilaka, 2021). Η χρόνια ηπατίτιδα C συσχετίζεται επίσης με μεταβολικές διαταραχές όπως είναι το λιπώδες ήπαρ, ο διαβήτης και η δυσλιπιδαιμία (Naoyuki Hino, 2021).

A4.1. Εργαστηριακά ευρήματα

Τα κατεστραμμένα ηπατοκύτταρα απελευθερώνουν τρανσαμινάσες και χολερυθρίνη, με αποτέλεσμα την υψηλή συγκέντρωση τους στο αίμα κατά τη διάρκεια της οξείας ή της ενεργής χρόνιας λοίμωξης. Η χολερυθρίνη αποτελεί προϊόν πρωτεϊνών που περιέχουν αίμη, σχηματίζεται αρχικά στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα και εκκρίνεται από το ήπαρ μέσω των χοληφόρων πόρων. Σε ασθένειες του ήπατος, τα ηπατοκύτταρα ή οι χοληφόροι οδοί δεν μπορούν να διαχειριστούν κατάλληλα τη χολερυθρίνη, με αποτέλεσμα τα υψηλά επίπεδα της στο αίμα. Επιπλέον, η συγκέντρωση της αμμωνίας παρουσιάζεται αυξημένη καθώς τα ηπατοκύτταρα αδυνατούν να τη μεταβολίσουν.

Τα επίπεδα της ασπαρτικής (AST) και της πυροσταφυλικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) είναι αυξημένα, αντανακλώντας γενική ηπατοκυτταρική βλάβη (Chilaka, 2021). Η αύξηση της συγκέντρωσης της ALT που υποδεικνύει ηπατοκυτταρική νέκρωση, αρχίζει 2 έως 8 εβδομάδες μετά την μετάδοση του ιού και συχνά εμφανίζεται έως και 10 φορές μεγαλύτερη της φυσιολογικής τιμής (Κωνσταντινίδης, 2019). Γενικά, η συγκέντρωση της ALT παρουσιάζεται υψηλότερη από την AST αλλά τα απόλυτα επίπεδα τους δεν συσχετίζονται απαραίτητα με την σοβαρότητα της κλινικής εικόνας και μπορούν να φτάσουν σε συγκέντρωση πάνω από 1.000 IU/L (φυσιολογικές τιμές 10-40 IU/L). Η ALT παράγεται κυρίως από το ήπαρ ενώ η AST βρίσκεται στην καρδιά, στους σκελετικούς μύες, στα νεφρά, στον εγκέφαλο και στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Στην οξεία ηπατίτιδα, η συγκέντρωση της ALT αυξάνεται περισσότερο από τη συγκέντρωση της AST, ώστε η αναλογία AST/ALT να διατηρείται μικρότερη από 1. Καθώς η ασθένεια εξελίσσεται σε χρόνια, φαίνεται πως η ανάπτυξη της κίρρωσης και η ελάττωση του αριθμού ηπατοκυττάρων οδηγούν σε σχετική πτώση των επιπέδων ALT με φυσικό επακόλουθο τη διαταραχή της αναλογίας AST/ALT.

Καθώς η ασθένεια εξελίσσεται, οι συνθετικές λειτουργίες του ήπατος επηρεάζονται. Παρατηρείται αύξηση του χρόνου προθρομβίνης (PT), του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT), και του διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου (INR) λόγω της δυσλειτουργίας των εξαρτημένων από τη βιταμίνη Κ παραγόντων πήξης (FII, FVII, FIX, FX και των αντιθρομβωτικών πρωτεϊνών C και S. Η συγκέντρωση της αλβουμίνης θεωρείται ένας λιγότερο αξιόπιστος δείκτης της ηπατικής λειτουργίας καθώς λόγω της μικρής ημιζωής της, χρειάζεται περισσότερος χρόνος για να μειωθεί (Chilaka, 2021).

Στο 26 με 45% των ασθενών που αντιμετωπίζουν ταυτόχρονα καρκίνο και HCV λοίμωξη, παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης της πυροσταφυλικής αμινοτρασφεράσης έως και 3 φορές της ανώτατης φυσιολογικής τιμής (ALT flare). Αυτή η αύξηση μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία του ήπατος και κατά συνέπεια διακοπή ή μείωση της χημειοθεραπείας. (Harrys A. Torres, 2017)

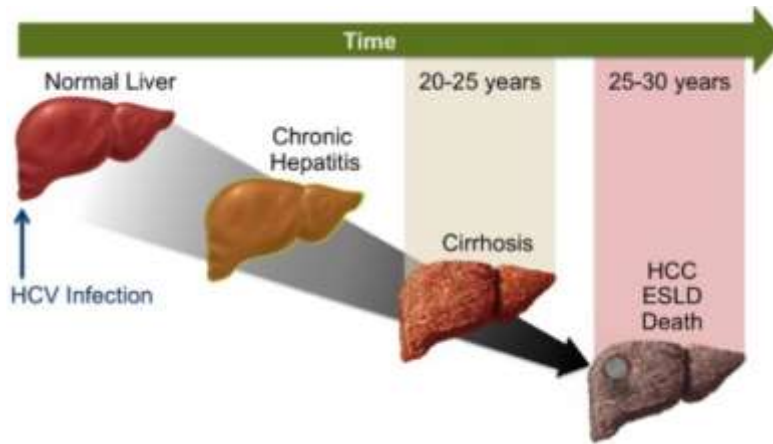
A4.2. Εξέλιξη της νόσου

Η οξεία ηπατίτιδα χαρακτηρίζεται από συμπτώματα της νόσου που εμφανίζονται μέσα στους πρώτους 6 μήνες μετά την έκθεση του οργανισμού στον ιό και κρατά 2 έως 12 εβδομάδες, Ωστόσο, συνήθως είναι ασυμπτωματική με συμπτώματα που μοιάζουν με αυτά της γρίπης και δεν ανιχνεύεται εύκολα πάντα.

Η εξέλιξη της νόσου σε χρόνια παρατηρείται στο 50 με 80% των ασθενών. Η χρόνια ηπατίτιδα (CHC) χαρακτηρίζεται ως μία χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση με τραυματισμό του ήπατος (Thad Wilkins, 2015). Η ηλικία αποτελεί έναν από τους πρωταρχικούς παράγοντες εξέλιξης της νόσου σε χρόνια καθώς παρατηρείται πως τα νεαρά άτομα έχουν μικρότερο κίνδυνο μετάπτωσης σε χρονιότητα και τα νεογνά HCV θετικών μητέρων παρουσιάζουν παροδική λοίμωξη (Κωνσταντινίδης, 2019). Το 20% των ασθενών που πάσχουν από CHC, αναπτύσσουν κίρρωση του ήπατος, ηπατική νόσο τελευταίου σταδίου ή/ και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (Thad Wilkins, 2015). Ο κίνδυνος ανάπτυξης κίρρωσης του ήπατος σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως είναι η κατανάλωση αλκοόλ, η ύπαρξη του γονότυπου 3, το θηλυκό φύλο, η ταυτόχρονη μόλυνση από HBV ή HIV, η ηλικία της μόλυνσης, η σεξουαλική επαφή και ο διαβήτης (Γκούντα, 2018) (Harrys A. Torres T. L., 2017). Δεδομένων των ποικίλων παραγόντων που σχετίζονται με τη φυσική εξέλιξη της νόσου, είναι ιδιαίτερα δύσκολο να εντοπιστεί ποιος από αυτούς έχει την μεγαλύτερη επίδραση. (Harrys A. Torres, 2017).

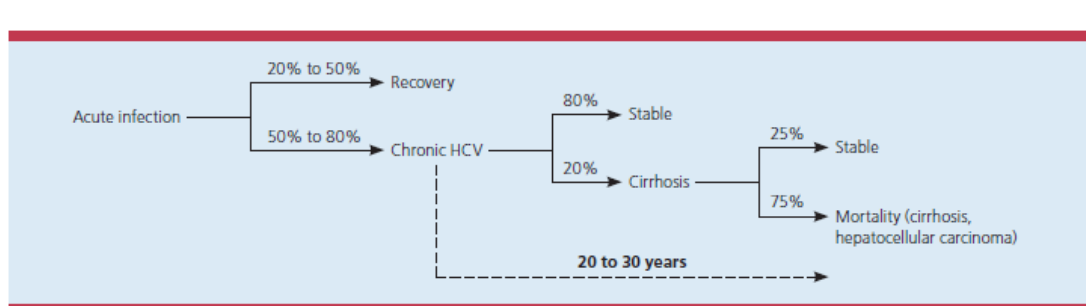
Σε ασθενείς με κίρρωση, σε κάθε έτος υπάρχει 1-5% πιθανότητα ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου (Thad Wilkins, 2015). Μελέτη που πραγματοποιήθηκε πρόσφατα έδειξε πως σε Έλληνες ασθενείς με HCV η μέση διάρκεια από την μόλυνση μέχρι

την εξέλιξη της νόσου σε κίρρωση είναι 38,7 έτη και η πλειοψηφία αυτών θα εμφανίσει κίρρωση στα 64 έτη (Γκούντα, 2018).



Εικόνα 6: Εξέλιξη της ηπατικής νόσου (Μουσταφά, 2019)

Η πιο απλή μέθοδος αξιολόγησης των ασθενών με HCV λοίμωξη και κίρρωση του ήπατος είναι σύμφωνα με το αν η κίρρωση είναι αντιρροπούμενη ή όχι. Η αντιρροπούμενη κίρρωση χαρακτηρίζεται από την παρουσία ασκίτη, αιμορραγία λόγω κηρσών, εγκεφαλοπάθεια και/ή ίκτερο και αισθητά μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής (> 12 χρόνια) σε σχέση με την μη αντιρροπούμενη (2 χρόνια). Σε ασθενείς που αντιμετωπίζουν καρκίνο και χρόνια ηπατίτιδα C με αντιρροπούμενη κίρρωση δεν συνιστώνται κυτταροτοξικά φάρμακα εξαιτίας του κινδύνου εμφάνισης δυσλειτουργίας του ήπατος. Μία ακόμη πιο ακριβής μέθοδος αξιολόγησης είναι το Child- Pughs score και βασίζεται στα επίπεδα χολερυθρίνης και αλβουμίνης, στον χρόνο προθρομβίνης και την παρουσία ή μη ασκίτη και εγκεφαλοπάθειας (Harrys A. Torres, 2017).



Εικόνα 7: Φυσική εξέλιξη του ιού της ηπατίτιδας C (Thad Wilkins, 2015)

A4.3.1. HCV και ηπατοκυτταρικός καρκίνος

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (HCC) αποτελεί παγκοσμίως τον πέμπτο πιο συχνά διαγνωσμένο τύπο καρκίνου και τον δεύτερο πιο θανατηφόρο τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Παρουσιάζει ποσοστό 14% πενταετούς επιβίωσης και χαρακτηρίζεται ως ο δεύτερος πιο συχνός παράγοντας θνησιμότητας μεταξύ ενηλίκων ανδρών (Sashidhar Manthravadi, 2016). Παρουσιάζεται ως μία ραγδαία εξελισσόμενη ασθένεια με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας, καθώς υπολογίζεται πως ευθύνεται για 746.000 θανάτους ετησίως, αριθμός που αντιστοιχεί στο 9% των θανάτων από καρκίνο. Ο επιπολασμός του ηπατοκυτταρικού καρκίνου εμφανίζεται μεγαλύτερος στις χώρες της Ασίας και της Αφρικής, όπου η συχνότητα των HBV και HCV λοιμώξεων είναι υψηλότερη. Οι χρόνιες ηπατίτιδες B και C είναι οι κυριότεροι παράγοντες εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με την ασθένεια είναι το αλκοόλ, κάποιες μεταβολικές ασθένειες όπως οι αιμοχρωμάτωση, η αλκοολική και μη λιπώδης νόσος του ήπατος και η μεγάλη έκθεση σε αφλατοξίνη B1 (AFB1). Η αφλατοξίνη επιδρά συνεργατικά με τον ιό της ηπατίτιδας B όσον αφορά την ηπατοκυτταρική καρκινογένεση (Catherine de Martel, 2015) (Seyed Moayed Alavian, 2016).

Ηπατοκυτταρικός καρκίνος αναπτύσσεται μετά από εκτεταμένη ηπατική καταστροφή, καθώς η ασθένεια συνήθως εξελίσσεται από ήπια σε σοβαρή ίνωση, έπειτα σε κίρρωση και τελικά σε καρκίνο (Leonardo Frazzoni, 2021). Η συσχέτιση μεταξύ του ιού της ηπατίτιδας C και του HCC περιγράφηκε πρώτη φορά το 1989 σε αναφορά 2 ευρωπαϊκών κλινικών υποθέσεων (Harrys A. Torres, 2017). Οι παράγοντες ανάπτυξης καρκίνου στο ήπαρ σε HCV θετικούς ασθενείς περιλαμβάνουν τη χρόνια φλεγμονή, την ύπαρξη κίρρωσης και την επίδραση των πρωτεϊνών του ιού στην ογκογένεση και στα γονίδια ογκοκαταστολής (Anders H. Nyberg, 2019). Οι μοριακοί μηχανισμοί εξέλιξης της κίρρωσης σε HCC είναι η σμίκρυνση των τελομερών και η απορρύθμιση των σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου που διαταράσσουν τον φυσιολογικό πολλαπλασιασμό των ηπατοκυττάρων. Η άρση των σημείων ελέγχου όπου πραγματοποιείται η ανίχνευση των βλαβών του DNA οδηγεί στον πολλαπλασιασμό των τροποποιημένων ηπατοκυττάρων. (Μυλοπούλου, 2019)

Το ποσοστό των ασθενών με κίρρωση που θα εμφανίσουν ηπατοκυτταρικό καρκίνο υπολογίζεται σε 1 έως 7%. Η εξέλιξη της ασθένειας είναι αργή και δεν παρουσιάζεται κάποιο συγκεκριμένο σύμπτωμα πριν την εμφάνιση ίνωσης. Εξαιτίας της καθυστερημένης

διάγνωσης, είναι δύσκολη η έναρξη θεραπείας στα αρχικά στάδια της νόσου (Leonardo Frazzoni, 2021). Γενικά, εκτιμάται πως σε ασθενή με αρχικό στάδιο καρκίνου, υπάρχει 75% πιθανότητα για πενταετή επιβίωση, ενώ σε ασθενείς με εκτεταμένο καρκίνο υπάρχει λιγότερο από 10% πιθανότητα να επιβιώσει για έναν χρόνο (Xiao-Fei Zhao, 2020). Ωστόσο, η πλειοψηφία των ερευνών που έχουν πραγματοποιηθεί, δείχνουν πως δεν είναι βέβαιο ότι η έγκαιρη διάγνωση και τα μακροπρόθεσμα κλινικά αποτελέσματα της αντιϊκής θεραπείας συσχετίζονται με την εξέλιξη της ηπατίτιδας σε ίνωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Επιπλέον, η αναπαραγωγή του ιού δεν φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με την ανάπτυξη HCC (Song, 2017).

Η αντιμετώπιση του HCC περιλαμβάνει μεταμόσχευση ήπατος και θερμοκαυτηριασμό αυτού με ραδιοσυχνότητα. Αυτές οι προσεγγίσεις, επιτυγχάνουν την ικανοποιητικά μακροπρόθεσμη επιβίωση του ασθενούς, ωστόσο υπάρχει 50% ποσοστό επανεμφάνισης του όγκου στα επόμενα 5 χρόνια μετά τη λήξη της θεραπείας (Leonardo Frazzoni, 2021). Δεδομένα από έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί, δείχνουν πως η εξάλειψη του ιού σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί από τον ιό της ηπατίτιδας C, υποδεικνύει σε 57 έως 75% μείωση του κινδύνου εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου (Sashidhar Manthravadi, 2016).

Βασικό ερώτημα ωστόσο, παραμένει η πιθανότητα εμφάνισης HCC μετά τη θεραπεία του ασθενή με αμέσως δρώντα αντιϊκά (A. J. Walker, 2017). Κάποιες έρευνες υποστηρίζουν πως σε χρόνια ηπατίτιδα C, η αντική θεραπεία μπορεί να μειώσει την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου και θνησιμότητας, ιδιαίτερα όταν επιτυγχάνεται η παρατεταμένη ιολογική απόκριση (SVR) (Song, 2017). Φαίνεται πως εκτός από τη χρήση αλκοόλ, την ιογενή ηπατίτιδα και τις μεταβολικές ασθένειες, τα γενετικά χαρακτηριστικά του ξενιστή διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ηπατικής κακοήθειας. Έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί έχουν δείξει πως υπάρχουν τουλάχιστον 17 γονίδια που ίσως συσχετίζονται με την εμφάνιση HCC σε HCV θετικούς ασθενείς (A. J. Walker, 2017).

A4.3.2. Διάγνωση ηπατοκυτταρικού καρκίνου

Μέχρι πρόσφατα, οι κύριες τεχνικές διάγνωσης του ηπατοκυτταρικού καρκίνου περιλαμβάνουν υπερηχογραφία. Ωστόσο, η υπερηχογραφία παρουσιάζει χαμηλή ευαισθησία για τη διάγνωση του καρκίνου σε αρχικό στάδιο. Άλλες τεχνικές απεικόνισης όπως η αξονική τομογραφία (CT) και η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) δεν προτιμώνται λόγω του κινδύνου έκθεσης του ασθενούς σε ραδιενέργεια ή το υψηλό κόστος.

Οι ορολογικοί βιοδείκτες ίσως είναι αποτελεσματικοί όσον αφορά την έγκαιρη διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, όμως παρουσιάζουν χαμηλή ειδικότητα. Παράδειγμα αποτελεί η αυξημένη συγκέντρωση α- Φετοπρωτεΐνης ορού (α- FP), που χρησιμοποιείται συχνά ως βιοδείκτης για την ανίχνευση καρκίνου αλλά παρατηρείται και σε ασθενείς που νοσούν από χρόνια ηπατίτιδα Β ή C χωρίς την εξέλιξη της νόσου σε καρκίνο.

Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν πως τα microRNA (miRNAs) συσχετίζονται με πολλές κυτταρικές διαδικασίες μέσα στις οποίες συμπεριλαμβάνεται και η καρκινογένεση. Τα microRNAs είναι μία ομάδα μονόκλωνων μη κωδικοποιητικών μορίων RNA μήκους 20-23 νουκλεοτιδίων που ρυθμίζουν αρνητικά τη γονιδιακή έκφραση σε μετα-μεταγραφικό επίπεδο. Το microRNA-122 (miR- 122) φαίνεται πως συσχετίζεται με την ηπατοκαρκινογένεση καθώς έχουν παρατηρηθεί διαφορές στη συγκέντρωσή του, μεταξύ ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνο και υγιών ατόμων. Σύμφωνα με έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2019, το miR-122 ορού μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνο από υγιή δείγματα ή ασθενείς με ηπατίτιδα Β ή C. Αντίθετα, δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση μεταξύ ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνο από ασθενείς που έχουν κίρρωση του ήπατος ή σχηματισμό δυσπλαστικών οζιδίων (Xiao-Fei Zhao, 2020).

A4.4. HCV και εξωηπατικές εκδηλώσεις

Το ήπαρ αποτελεί κύριο στόχο για τον ιό της ηπατίτιδας C, ωστόσο είναι γνωστό πως το παθογόνο μπορεί να προκαλέσει εξωηπατικές παθολογικές εκδηλώσεις όπως είναι η μικτή κρουσφαιριναιμία, η πορφυρία cutanea tarda, η μεμβρανουπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα, το σύνδρομο Sjögren, η θυρεοειδίτιδα, υψηλό επιπολασμό αυτοαντισωμάτων καθώς επίσης και απομυελινωτικές διαταραχές του Κεντρικού και Περιφερικού Νευρικού Συστήματος. Μερικές από αυτές τις εκδηλώσεις φαίνεται να προκαλούνται από την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή εναντίον του παθογόνου και όχι από την άμεση δράση αυτού στον οργανισμό. Συγκεκριμένα, η χρόνια αντιγονική ενεργοποίηση από τον HCV, προκαλεί την κλωνική επέκταση των Β- λεμφοκυττάρων με την παραγωγή και την απελευθέρωση μονοκλωνικών και πολυκλωνικών αντισωμάτων και τη δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων. Η κυκλοφορία αυτών στα μικρά αγγεία και τα τριχοειδή τοιχώματα του σπειράματος προκαλεί την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και κατά συνέπεια τον τραυματισμό του ιστού.

Επιπλέον, έρευνες έχουν δείξει πως ο HCV μπορεί να μολύνει και άλλα όργανα και ιστούς εκτός από το ήπαρ, όπως είναι τα περιφερικά κύτταρα του αίματος, τα νεφρά, το δέρμα, τον στοματικό βλεννογόνο, τους σιελογόνους αδένες και το πάγκρεας. Πιο σπάνια ο ιός μπορεί να επηρεάσει την καρδιά, τη χοληδόχο κύστη, το έντερο και τα επινεφρίδια. Παρόλο που ο ρόλος του HCV όσον αφορά την εμφάνιση εξωηπατικών κακοηθειών δεν έχει διερευνηθεί πλήρως, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν τη συσχέτιση του παθογόνου με την ανάπτυξη ευρέως φάσματος αιματολογικών και στερεών καρκίνων, όπως είναι το λέμφωμα Non- Hodgkin και καρκίνος του χοληφόρου πόρου, της ουροδόχου κύστης, των νεφρών, του παγκρέατος, του θυρεοειδούς, του μαστού και του προστάτη (Yucheng Ma, 2021)

A4.4.1. Καρκίνος

Οι παθογόνοι παράγοντες όπως ο ιός της ηπατίτιδας C ευθύνονται για το 15% των ανθρώπινων καρκίνων (Stanislas Pol, 2018). Όπως αναφέρθηκε, ο HCV είναι ένας ογκογόνος ιός που αλληλεπιδρά με το ανοσολογικό σύστημα του ξενιστή και έχει αποδειχθεί πως προκαλεί ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Η HCV λοίμωξη συσχετίζεται με 20 έως 30% πιθανότητα εμφάνισης μη- Hodgkin λεμφώματος, γεγονός που αναφέρθηκε πρώτη φορά το 1994 (Harrys A. Torres, 2017) (Anders H. Nyberg, 2019). Κάποιες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν πως οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στον οισοφάγο, το πάγκρεας, τα νεφρά, το στήθος, τον προστάτη, τον θυρεοειδή και τη στοματική κοιλότητα καθώς ο ιός έχει απομονωθεί από τοιχώματα αγγείων του σώματος, τα νεφρά και τον βλεννογόνο της στοματικής κοιλότητας (Saad Qadwai, 2017) (Oumar Billa, 2018) (Anders H. Nyberg, 2019) (Chun-Wei Chen, 2019). Η θνησιμότητα εξαιτίας εξωηπατικών κακοηθειών παρουσιάζεται υψηλότερη σε ασθενείς με HCV λοίμωξη σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν μολυνθεί από τον ιό (Daniele Borsettoa, 2020). Παράγοντες που πιθανόν αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου είναι το κάπνισμα, η χρήση αλκοόλ, η παχυσαρκία και ο διαβήτης.

Οι πιθανοί μηχανισμοί καρκινογένεσης μπορεί να είναι μοριακοί, γενετικοί, περιβαλλοντικοί και περιλαμβάνουν τον τραυματισμό του ιστού που προκαλείται από το συμπλήρωμα, την αναστολή της απόπτωσης, την απορρύθμιση των οδών μεταγωγής σήματος με την ενεργοποίηση ογκογόνων γονιδίων και την απενεργοποίηση των αντίστοιχων ογκοκατασταλτικών από τις ικές πρωτεΐνες (Saad Qadwai, 2017). Για παράδειγμα, συστατικά του ιού της ηπατίτιδας C έχουν ανιχνευτεί στον ομαλό λειχήνας στόματος που αποτελεί χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση της στοματικής κοιλότητας και

θεωρείται πιθανή προκαρκινική κατάσταση. Παρομοίως, ο υποδοχέας TL4 ενεργοποιείται από τον HCV με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή της B- ιντερφερόνης και της ιντερλευκίνης-6. Επιπλέον, η πυρηνική πρωτεΐνη Core και οι πρωτεΐνες NS3 αναστέλλουν την επιδιόρθωση του DNA με νιτρικό οξείδιο, με αποτέλεσμα τον πιθανό μετασχηματισμό ορισμένων κυτταρικών σειρών (Anders H. Nyberg, 2019).

Η επανενεργοποίηση της HCV λοίμωξης, η αύξηση της πυροσταφυλικής αμινοτρανσφεράσης και τα αυξημένα ποσοστά εξέλιξης της ηπατικής νόσου παρουσιάζονται πιο συχνά σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες. Επιπλέον, σε αυτούς τους ασθενείς παρατηρούνται μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης ίνωσης, ταχύτερη ανάπτυξη κίρρωσης και αυξημένη συγκέντρωση ιικού φορτίου συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν αντιμετωπίζουν αιματολογικό καρκίνο (Harrys A. Torres, 2017) (Harrys A. Torres G. B., 2016).

Αξίζει να σημειωθεί πως η HCV λοίμωξη αποτελεί μαζί με το αρσενικό φύλο και την ηλικία, παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του γαστρεντερικού συστήματος που θεωρείται ο τέταρτος πιο συχνός τύπος καρκίνου και ο δεύτερος πιο θανατηφόρος. Το RNA του ιού εντοπίζεται συχνά στον βλεννογόνο του γαστρεντερικού συστήματος ενώ μία κλινική υπόθεση έδειξε άμεση απομάκρυνση του γενετικού υλικού ύστερα από ολική γαστρεκτομή σε ασθενή με καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος αρχικού σταδίου και χρόνια ηπατίτιδα C. Φαίνεται πως ο συγκεκριμένος τύπος καρκίνου που συσχετίζεται με HCV λοίμωξη δεν αντιμετωπίζεται με θεραπεία που βασίζεται στην ιντερφερόνη. (Chun-Wei Chen, 2019)

A4.4.2. Καρδιοαγγειακά νοσήματα

Η αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος (ASCVD) αποτελεί την πιο κοινή αιτία θανάτου παγκοσμίως. Τόσο τα καρδιοαγγειακά νοσήματα όσο και η μόλυνση από τον ιό της ηπατίτιδας C φαίνονται να παρουσιάζονται ολοένα και συχνότερα σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί δείχνουν πως η χρόνια ηπατίτιδα C μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου εξαιτίας των διαταραχών στις μεταβολικές οδούς και της χρόνιας φλεγμονής (Kuan Ken Lee, 2019).

A4.4.3. Παγκρεατίτιδα

Η οξεία παγκρεατίτιδα (AP) αποτελεί μία φλεγμονώδη κατάσταση που παρατηρείται στο πάγκρεας και συσχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Παρόλο που

συνήθως εκδηλώνεται με ήπια κλινική εικόνα, η οξεία παγκρεατίτιδα μπορεί να εξελιχθεί σε σοβαρή και θανατηφόρα ασθένεια με θνησιμότητα που αγγίζει το 15% σε ασθενείς με νέκρωση. Δύο κύριοι παράγοντες που προκαλούν την φλεγμονή είναι η χολολιθίαση και η χρήση αλκοόλ. Ωστόσο, φαίνεται πως κάποιοι ιοί όπως ο ιός της ερυθράς, ο κυτταρομεγαλοϊός, ο ιός Epstein- Barr και ο ιός της ανεμοβλογιάς, μπορούν να συμβάλλουν στην παθογένεση. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί πως οι ιοί της ηπατίτιδας Β και C και κυρίως Α και Ε, συσχετίζονται με την οξεία παγκρεατίτιδα. Αυτός ο συσχετισμός οφείλεται στην ανοσολογική απόκριση του ασθενή ή την άμεση κυτταροτοξικότητα έναντι των επιμολυσμένων κυττάρων acinar. Άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν πως το οίδημα του φύματος του Vater και η παρεμπόδιση της κυκλοφορίας του παγκρεατικού υγρού μπορεί να προκαλεί την καταστροφή στο πάγκρεας (Nikola Panic, 2020).

A4.4.4. Θυρεοειδής

Η χρόνια ηπατίτιδα C μπορεί να είναι ανεξάρτητος παράγοντας για τη μη φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδή αδένου με την εκδήλωση είτε υποθυρεοειδισμού είτε υπερθυρεοειδισμού. Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto (HT) αποτελεί την πιο συχνή δυσλειτουργία του θυρεοειδή που παρατηρείται σε ασθενείς με μόλυνση HCV. Η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα (IFN-α) συσχετίζεται με την εμφάνιση παθήσεων του θυρεοειδή σε ασθενείς που νοσούν από χρόνια ηπατίτιδα C και συνήθως αντιμετώπιζαν ήδη υπάρχουσα δυσλειτουργία του αδένου. Ως συνέπεια, κρίνεται απαραίτητη η παρακολούθηση τόσο των αντισωμάτων του θυρεοειδή όσο και της λειτουργίας του κατά τη διάρκεια αντιμετώπισης της HCV μόλυνσης, ανεξάρτητα από το αν η θεραπεία βασίζεται στην IFN-α (Yi Shen, 2016).

A4.4.5. Μικτή κρυοσφαιριναιμία

Η κρυοσφαιριναιμία περιγράφηκε πρώτη φορά το 1996. Το σύνδρομο συσχετίζεται με τη HCV λοίμωξη και παρατηρείται στο 35 έως 54% των ασθενών. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία ανοσοσυμπλεγμάτων στον ορό που περιέχουν κρυοσφαιρίνες, δηλαδή μη φυσιολογικές ανοσοσφαιρίνες που καθιζάνουν σε συνθήκες ψύχους και παραμένουν αδιάλυτες σχηματίζοντας ανοσοσυμπλέγματα σε θερμοκρασίες κάτω των 37 βαθμών Κελσίου. Οφείλεται στην εναπόθεση των ανοσοσυμπλεγμάτων που κυκλοφορούν (κρυοσφαιρινών) στα τοιχώματα αγγείων μικρού και μεσαίου μεγέθους. Η νόσος διακρίνεται σε τρεις τύπους ανάλογα με την παρουσία πολυκλωνικών ή ολιγοκλωνικών IgM. Στο 55-86% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C ανιχνεύονται συνήθως κρυοσφαιρίνες τύπου II και III. Ο μηχανισμός παραγωγής κρυοσφαιρίνης σε HCV

λοιμωξη παραμένει ασαφής, ωστόσο πιθανός συσχετίζεται με την ανικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή να παράγει εξουδετερωτικά αντισώματα (Κωνσταντινίδης, 2019)(Μυλοπούλου, 2019).

A5. Διάγνωση

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η διάγνωση της HCV μόλυνσης μπορεί να πραγματοποιηθεί τόσο με ορολογικές όσο και με μοριακές τεχνικές. Οι ορολογικές τεχνικές ανιχνεύουν αντισώματα έναντι πρωτεϊνών του ιού. Η ενζυμική ανοσοαντίδραση (EIA) χρησιμοποιείται ευρέως στα ιατρικά εργαστήρια για την ανίχνευση αντι- HCV αντισωμάτων στον ορό και στο πλάσμα των ασθενών.

Παρόλο που τα διαγνωστικά τεστ που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση του ιού της ηπατίτιδας C εξελίσσονται ολοένα και περισσότερο, μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού, παρουσιάζει ασυμπτωματική λοίμωξη που δεν έχει διαγνωστεί και επιβιώνει με σοβαρά προβλήματα όσον αφορά το ήπαρ (Neves, 2021). Συγκεκριμένα, το 2015 στην Ευρώπη, διαγνώστηκε μόνο το 34% των ασθενών που είχαν μολυνθεί από τον ιό της ηπατίτιδας C και λιγότερο από το 5% αυτών έλαβε θεραπεία (Christina Greenaway, 2018). Επιπρόσθετα, τα screening τεστ καταλήγουν σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα κατά την περίοδο παραθύρου σε ασθενείς με χαμηλούς τίτλους αντισωμάτων ή σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε παρουσιάζονται σε κάποιες αυτοάνοσες νόσους ή μολύνσεις από άλλα παθογόνα. Επομένως, απαιτείται η ανάπτυξη νέων εξειδικευμένων και ευαίσθητων τεχνικών ανίχνευσης HCV (Neves, 2021).

A5.1. Τεχνικές διάγνωσης HCV

Ο έλεγχος μίας HCV μόλυνσης βασίζεται στην ανίχνευση αντισωμάτων αντι- HCV με τη χρήση τεχνικής EIA (Enzyme Immunoassay) τρίτης γενιάς που επιβεβαιώνεται με την ανίχνευση ή μη γενετικού υλικού του ιού (Mehnaaz Sultan Khuroo, 2015) (J. Morgan Freeman, 2016). Αυτή η μέθοδος ανιχνεύει αντισώματα από αντιγόνα HCV από τις περιοχές του πυρήνα, των NS3, NS4 και NS5 (Slim Fourati, 2018). Απαιτεί εξειδικευμένο εξοπλισμό και κατάλληλα καταρτισμένους επιστήμονες υγείας, συνεχή παροχή ηλεκτρικού ρεύματος και έχει υψηλό κόστος (Mehnaaz Sultan Khuroo, 2015). Η ανίχνευση αντισωμάτων

χρησιμοποιείται μόνο ως screening test καθώς δε καθιστά δυνατή τη διάκριση μεταξύ μίας οξείας λοίμωξης από μία παλαιότερη που έχει αντιμετωπιστεί (Slim Fourati, 2018).

Γενικά, συνιστάται η πραγματοποίηση περιοδικών screening τεστ για κάθε ενήλικα με υψηλό κίνδυνο. Επιπλέον, ενδείκνυται ετήσιος έλεγχος για χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών και για άνδρες που παρουσιάζονται θετικοί στον ιό HIV και έχουν σεξουαλικές επαφές με άνδρες χωρίς την απαραίτητη προφύλαξη.

Κρίνεται σημαντικός ο έλεγχος τουλάχιστον μίας φορά σε άτομα που:

- έχουν εκτεθεί στον ιό στο παρελθόν
- κάνουν μακροχρόνια αιμοδιάλυση
- μεταγγίστηκαν πριν το 1992
- γεννήθηκαν από μητέρες θετικές στον ιό και σε
- σε ενήλικες που έχουν γεννηθεί μεταξύ του έτους 1945 και 1965. Τα άτομα αυτά χαρακτηρίζονται ως «Baby boomers» και περιλαμβάνουν το 70% των HCV θετικών ατόμων στις Η.Π.Α. (DebraGuss, 2018) (Parag Mahale, 2017). Ο συγκεκριμένος πληθυσμός παρουσιάζει 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο HCV μόλυνσης, νοσηρότητας και θνησιμότητας σε σχέση με άτομα που έχουν γεννηθεί προ ή μεταγενέστερα. Δυστυχώς, στις Η.Π.Α. το 2015, πραγματοποιήθηκε έλεγχος HCV αντισωμάτων σε λιγότερο από το 13% των baby boomers (Monica L. Kastinga, 2019).

Όπως αναφέρθηκε, για τη διάγνωση μίας HCV μόλυνσης συνιστάται ένα αντι-HCV τεστ αντισωμάτων το οποίο εμφανίζει τα εξής χαρακτηριστικά:

- Ευαισθησία 95%
- Ειδικότητα μέχρι και 99%
- Θετικό λόγο πιθανοφάνειας ίσο με 95 και
- Αρνητικό λόγο πιθανοφάνειας ίσο με 0,05

Εάν το τεστ αντισωμάτων αντι- HCV είναι θετικό, η υπάρχουσα μόλυνση απαιτεί επιβεβαίωση με ποσοτικό έλεγχο του RNA του ιού χρησιμοποιώντας τεχνικές NAAT (Nucleid Acid Amplification Technologies) και αναγνώριση του HCV γονοτύπου με σκοπό την επιλογή κατάλληλης θεραπείας (Slim Fourati, 2018). Στην περίπτωση που το τεστ

αντισωμάτων αποδειχθεί αρνητικό σε άτομο που εκτέθηκε στον ιό τους τελευταίους 6 μήνες, η πιθανή ύπαρξη γενετικού υλικού του ιού πρέπει να ελέγχεται κάθε 4 έως 8 εβδομάδες για τουλάχιστον 6 μήνες. Διαφορετικά, ενδείκνυται η πραγματοποίηση επαναληπτικού τεστ αντισωμάτων σε 12 εβδομάδες. Ασθενείς με θετικό τεστ αντισωμάτων και αρνητικό τεστ HCV RNA δε θεωρούνται φορείς του ιού (Thad Wilkins, 2015).

Δυστυχώς, ένα ποσοστό του πληθυσμού (PWID, κρατούμενοι σε φυλακές, μετανάστες κλπ.) έχουν περιορισμένη πρόσβαση σε αυτόν τον συνδυασμό διαγνωστικών τεστ. Γι αυτό, έχουν πραγματοποιηθεί προσπάθειες για την ανάπτυξη νέων μεθόδων με σκοπό την απλούστευση του ελέγχου, της διάγνωσης και παρακολούθησης της θεραπείας HCV. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται:

- a) Τα τεστ POC (Point of Care) τα οποία διαχωρίζονται σε ανοσολογικά και μη ανοσολογικά που βασίζονται στην ανίχνευση και ποσοτικοποίηση νουκλεϊκών οξέων. Φαίνεται πως εμφανίζουν υψηλή κλινική και αναλυτική ευαισθησία, ωστόσο δεν είναι βέβαιη η ακρίβεια της δοκιμής. Επιπλέον, δεν είναι γνωστή η επίδραση παραγόντων όπως η ποικιλομορφία των HCV γονοτύπων, η συνύπαρξη HIV/ HCV μολύνσεων κ.α. (Mehnaaz Sultan Khuroo, 2015).
- b) Τεχνική RIBA (Recombinant Immunoblot assay), κατά την οποία πολλαπλά αντιγόνα HCV τοποθετούνται σε ταινίες νιτροκυτταρίνης και ανιχνεύονται αντισώματα. Αν υπάρχει μόλυνση από HCV, τα αποτελέσματα της RIBA εμφανίζονται με 2 αντιδραστικές ζώνες, γεγονός που την καθιστά πιο ευαίσθητη τεχνική από την EIA.
- c) Οι ορολογικές μέθοδοι που ανιχνεύουν και ποσοτικοποιούν πυρηνικά HCV αντιγόνα (HCVcAG). Το πυρηνικό αντιγόνο σχηματίζει το εσωτερικό καψίδιο του ιού που μπορεί να ανιχνευτεί στο πλάσμα του αίματος νωρίτερα από τα αντισώματα και καθ' όλη τη διάρκεια της μόλυνσης. Η ανίχνευση HCVcAG είναι πιθανό να αντικαταστήσει την τεχνική NAT. Γενικά το HCV Ag φαίνεται πως λειτουργεί ως έμμεσος δείκτης αναδιπλασιασμού του γενετικού υλικού του ιού συγκρίσιμο με την ανίχνευση του RNA. Το HCV Ag μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της ανοσολογικής απόκρισης του ασθενή στην αντική θεραπεία. Τέλος, η δοκιμασία ανίχνευσης του αντιγόνου μπορεί να πραγματοποιηθεί ταυτόχρονα με

την ανίχνευση αντισωμάτων με σκοπό την μελέτη του επιπολασμού της νόσου (Rujipat Wasitthankasem, 2017)

- d) Τεχνικές NAAT: Χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό του αριθμού των διεθνών μονάδων RNA του ιού ανά χιλιοστόμετρο ορού ή πλάσματος (IU/ MI) σε ασθενείς με θετικό τεστ αντισωμάτων. Προτιμάται κυρίως η Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (RT-PCR) καθώς ανιχνεύει το γενετικό υλικό σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις. Η συγκεκριμένη τεχνική μετατρέπει μόρια RNA στο συμπληρωματικό τους DNA (cDNA) με τη βοήθεια της αντίστροφης μεταγραφάσης. Στη συνέχεια, πραγματοποιείται ενίσχυση του cDna μορίου με τη χρήση της τεχνικής PCR. Στη μοριακή βιολογία, η RT-PCR χρησιμοποιείται για την ανίχνευση της έκφρασης του RNA και την κλωνοποίηση εκφραζόμενων γονιδίων. Μπορεί να πραγματοποιηθεί σε Fresh- Frozen ιστό ή βιολογικό υγρό (π.χ. πλάσμα, ορός, ούρα) (Shrikant DashrathWarkad, 2018).
- e) Η τεχνική DBS (Dried Blood Spot) κατά την οποία συλλέγεται δείγμα ολικού αίματος με τη χρήση τριχοειδικών σωληνάρων και μεταφέρεται σε κεντρικό εργαστήριο για ανάλυση (Slim Fourati, 2018). Πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι:
- Η εύκολη μεταφορά του δείγματος χωρίς να απαιτείται ψύξη ή χρήση ξηρού πάγου, όπως συμβαίνει για δείγματα ορού ή πλάσματος
 - Η χρήση τριχοειδικού αίματος και όχι απαραίτητα φλεβικού που διευκολύνει τη λήψη δείγματος ιδιαίτερα σε χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών και δεν απαιτείται φυγοκέντρηση
 - Η μεγαλύτερη συγκέντρωση ιικού φορτίου HCV σε σχέση την αντίστοιχη στο σάλιο που καθιστά πιο εύκολη την ανίχνευση του
 - Χαμηλό κόστος
 - Λιγότερο επίπονη διαδικασία για τον δότη του δείγματος
 - Μικρότερος κίνδυνος έκθεσης του επαγγελματία υγείας κατά τη λήψη του βιολογικού υγρού (Jamie Greenman, 2014).

Παρακάτω, παρατίθενται τα κύρια χαρακτηριστικά των απλούστερων μεθόδων ανίχνευσης HCV (Slim Fourati, 2018):

	Ποσοτικός έλεγχος RNA (NAAT)	Τεχνική DBS	Τεστ POC	Ανίχνευση πυρηνικού αντιγόνου HCV
Αναλυτική επίδοση	Εξαιρετική ευαισθησία	Μόνο ποιοτικός έλεγχος	Χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση	500- 3000 IU/ ml ανάλογα με τον τύπο γονοτύπου
Πληθυσμός	Χώρες υψηλού εισοδήματος	Μειωμένη πρόσβαση σε ιατρικές υποδομές, άτομα με καταπονημένες φλέβες	Μειωμένη πρόσβαση σε ιατρικές υποδομές, άτομα με καταπονημένες φλέβες	Χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος
Δείγμα	Ορός/ Πλάσμα: Απαιτείται παρακέντηση	Ολικό τριχοειδικό αίμα	Δείγμα ολικού αίματος	Ορός αίματος μετά από φλεβοπαρακέντηση
Χρόνος αποτελεσμάτων	Μερικές ώρες/ ημέρες	Μερικές ημέρες	< 120 min	< 60 min
Απαιτείται εξειδικευμένος εξοπλισμός/ προσωπικό	Ναι	Δεν απαιτείται	Δεν απαιτείται	Ναι

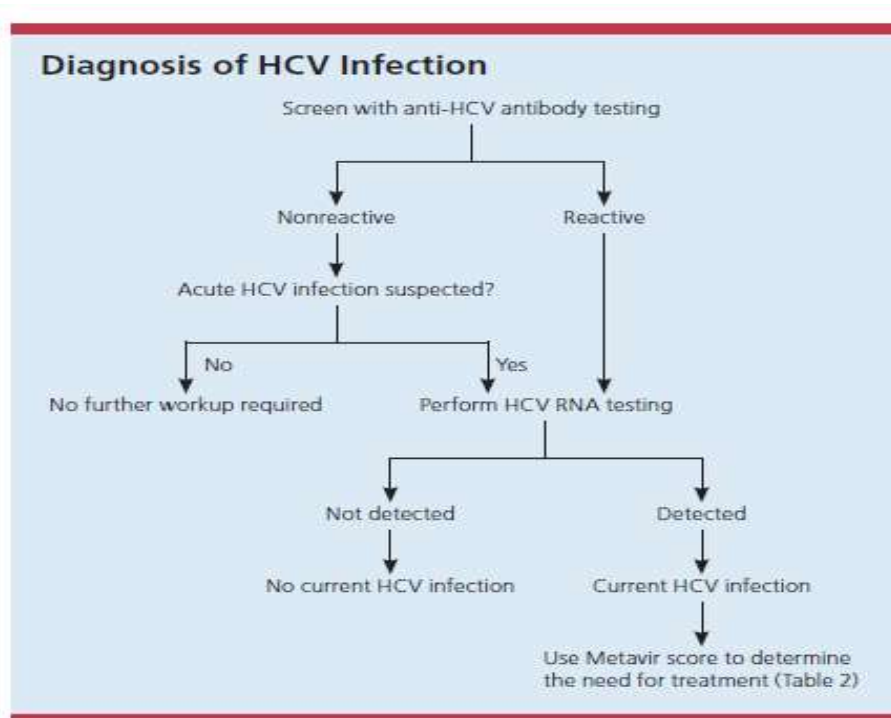
A5.2. Οξεία ηπατίτιδα C

Η οξεία ηπατίτιδα χαρακτηρίζεται από συμπτώματα που εμφανίζονται μέσα σε 6 μήνες μετά την έκθεση του οργανισμού στον ιό. Η διάγνωση της μπορεί να γίνει με ένα θετικό τεστ HCV RNA, μετά από ένα αρνητικό τεστ αντισωμάτων που μετατρέπεται σε θετικό σε 8 έως 12

εβδομάδες. Η προφύλαξη με αντιική θεραπεία μετά την έκθεση δεν συνιστάται σε ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα C (Thad Wilkins, 2015).

Στην περίπτωση της οξείας μόλυνσης είναι πιθανή η αυτοϊαση και η πλήρης ανάρρωση του ασθενούς. Συγκεκριμένα, το 15 έως 25% των ατόμων που εκτέθηκαν στον ιό της ηπατίτιδας C, απαλλάσσονται από τον ιό αμέσως χωρίς θεραπεία και δεν αναπτύσσουν χρόνια λοίμωξη. Αυτό αποτελεί εμφανή αντίθεση με τη συμπεριφορά άλλων ιών που είτε επιμένουν για πάντα (HIV), είτε εξαφανίζονται στους περισσότερους ενήλικες κατά την οξεία φάση (Thimme, 2021). Η επιτυχής απαλλαγή από τον ιό συσχετίζεται με τη έντονη ανταπόκριση των T-λεμφοκυττάρων και την ταχεία παραγωγή εξουδερωτικών αντισωμάτων (Nabs) που στοχεύουν στο σύμπλοκο των γλυκοπρωτεϊνών E1/ E2 κατά την πρώτη φάση της λοίμωξης (Rodrigo Velázquez-Moctezuma, 2021).

Η παρουσία ικτέρου, οι γονότυποι 1 και 3, ο γονότυπος ιντερλευκίνης- 28B, το θηλυκό γένος, η λευκή φυλή, το χαμηλό ιικό φορτίο και η ταχεία μείωση αυτού κατά τις πρώτες 4 εβδομάδες της διάγνωσης διαδραματίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην αυτοϊαση του ασθενούς (Kalafateli M, 2018). Επιπλέον, η προ- έγχυση των Nabs έχει αποδειχθεί πως παρεμποδίζει την HCV λοίμωξη σε χιμπατζήδες (Rodrigo Velázquez-Moctezuma, 2021). Ωστόσο, τα άτομα που έχουν αφρικανική καταγωγή και προέρχονται από την Καραϊβική και νοσούν ταυτόχρονα από HCV και HIV εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου σε χρόνια ηπατίτιδα C (Kalafateli M, 2018). Το ποσοστό αυτοϊασης σε ασθενείς που έχουν αυτοϊαθεί στο παρελθόν, ανέρχεται στο 80% υποδεικνύοντας την ύπαρξη προστατευτικής ανοσολογική απόκρισης και τη δυνατότητα ανάπτυξης ενός αποτελεσματικού εμβολίου (Vanessa M. Cowton, 2021). Αυτά τα άτομα θα εμφανίζουν θετικό τεστ αντισωμάτων παρόλο που δε θα έχουν οξεία λοίμωξη. Ως συνέπεια, η Αμερικάνικη Ένωση για τη μελέτη ασθενειών του ήπατος, προτείνει είτε καθυστέρηση της θεραπείας για τουλάχιστον 6 μήνες, είτε την θεραπεία ύστερα από έλεγχο HCV RNA για τουλάχιστον 12 έως 16 εβδομάδες. Η μειωμένη μεταδοτικότητα φαίνεται πιθανή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ωστόσο δεν έχει αποδειχθεί (Thad Wilkins, 2015) (DebraGuss, 2018).



Εικόνα 8: Αλγόριθμος για τη διάγνωση της ηπατίτιδας C (Thad Wilkins, 2015)

A5.3. Εκτίμηση της νόσου

Η εκτίμηση του βαθμού της ηπατικής ίνωσης και κίρρωσης χαρακτηρίζεται απαραίτητη σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη HCV μόλυνση, ώστε να καθοριστεί η σημαντικότητα εύρεσης θεραπείας. Σημειώνεται πως ο βαθμός της ηπατικής ίνωσης είναι ανάλογος της εξέλιξης της νόσου (Thad Wilkins, 2015). Το σύστημα σταδιοποίησης Metavir διακρίνει την ίνωση σε 5 στάδια (F0, F1, F2, F3, F4):

- Στάδιο F0: Έλλειψη ίνωσης
- Στάδιο F1: Πυλαία ίνωση
- Στάδιο F2: Περιπυλαία ίνωση
- Στάδιο F3: Γεφυροποιό ίνωση
- Στάδιο F4: Κίρρωση (Γκούντα, 2018).

Σημειώνεται πως η θεραπεία ενδείκνυται σε ασθενείς με μη αμελητέα ίνωση, δηλαδή από το στάδιο 2 και άνω.

Η βιοψία ήπατος είναι η πλέον προτεινόμενη μέθοδος αξιολόγησης της νόσου. Ωστόσο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και μη επεμβατικές μέθοδοι όπως είναι οι άμεσοι βιο-δείκτες και η ελαστογραφία ήπατος. Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C πρέπει να

ελέγχονται για ηπατίτιδα Β και μόλυνση από HIV, καθώς η ύπαρξη αυτών θα μπορούσε να επισπεύσει την ηπατική ίνωση (Thad Wilkins, 2015).

<i>Level of fibrosis</i>	<i>Score</i>
No fibrosis	0
Minimal scarring	1
Positive scarring with extension beyond area containing blood vessels	2
Bridging fibrosis with connection to other areas of fibrosis	3
Cirrhosis or advanced liver scarring	4

NOTE: Treatment should be considered in patients with a score ≥ 2 .⁶ Information from references 6 and 18.

Εικόνα 9: Σύστημα Metavir (Thad Wilkins, 2015)

A5.4. Προσδιορισμός γονοτύπου

Ο προσδιορισμός γονοτύπου πραγματοποιείται με τη φυλογενετική ανάλυση αλληλουχιών μετά από πολλαπλασιασμό με την μέθοδο PCR και κάποιο τμήματος του ιικού γονιδιώματος. Αντίστοιχα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και η μέθοδος αντίστροφου υβριδισμού του HCV. Στη συγκεκριμένη τεχνική, πολλαπλασιασμένα με PCR τμήματα του γενετικού υλικού προσδένονται σε ακινητοποιημένους σε μεμβράνες ανιχνευτές. Όπως αναφέρθηκε, ο προσδιορισμός του γονοτύπου κρίνεται απαραίτητος για την έναρξη της θεραπείας με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη καθώς αποτελεί καθοριστικό παράγοντα της δόσης και της διάρκειας της θεραπείας (Παπαχρήστου, 2017).

Τα βήματα προσδιορισμού του γονοτύπου περιληπτικά είναι τα εξής:

1. Απομόνωση του γενετικού υλικού του ιού
2. Μετατροπή του μονόκλωνου RNA σε c DNA με αντίστροφη μεταγραφή
3. Πολλαπλασιασμός της περιοχής στόχου
4. Διαδικασία επιλογής και σχεδιασμού των εκκινητών
5. Ανίχνευση των προϊόντων της PCR σε πήκτωμα αγαρόζης

6. Καθαρισμός του πολλαπλασιασμένου προϊόντος
7. Αντίδραση sequencing κατά την οποία δημιουργούνται αλυσίδες DNA με τη χρήση δεοξυριβονουκλεοτιδίων στα οποία λείπει η 3' –OH ομάδα (Μέθοδος Sanger)
8. Καθαρισμός της αντίδρασης sequencing
9. Χρήση αυτόματου αναλυτή
10. Ανάγνωση των αλληλουχιών
11. Ταυτοποίηση του γονότυπου (Παπαχρήστου, 2017)

A6.1. Τρόποι αντιμετώπισης

Ο ποσοτικός έλεγχος του γενετικού υλικού του ιού συνιστάται πριν την έναρξη θεραπείας προκειμένου να προσδιοριστεί το βασικό ιικό φορτίο. Επιπλέον, ο προσδιορισμός του HCV γονότυπου είναι σημαντικός για την λήψη αποφάσεων σχετικών με τη θεραπεία (Thad Wilkins, 2015).

Η θεραπεία των ασθενών που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα C πρέπει να επιλέγεται με βάση τον γονότυπο, την έκταση της ίνωσης ή της κίρρωσης, πιθανή προηγούμενη θεραπεία, συννοσηρότητα και πιθανές παρενέργειες. Όλοι οι ασθενείς ανεξαρτήτως του γονότυπου που εμφανίζουν, λαμβάνουν αγωγή από το στόμα που αποτελείται από 1 έως 3 χάπια ημερησίως για 8 έως 16 εβδομάδες (DebraGuss, 2018). Ο σκοπός της θεραπείας είναι η μείωση της θνητότητας και των επιπλοκών που σχετίζονται με το ήπαρ, όπως είναι η ανάπτυξη ηπατικής ίνωσης, κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Μειώνεται ο βαθμός φλεγμονής και προκαλείται υποχώρησης της ηπατικής ίνωσης (Song, 2017).

Η παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας αξιολογείται με βάση τα επαναλαμβανόμενα τεστ HCV RNA. Μία παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (SVR) χαρακτηρίζεται από την απουσία HCV RNA στα αποτελέσματα μίας αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR), 24 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας και συσχετίζεται με 99% πιθανότητα αρνητικού HCV RNA μακροπρόθεσμα (DebraGuss, 2018). Η ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία εξαρτάται από τον γονότυπο και τον υπογονότυπο του ιού, τα επίπεδα HCV RNA ορού, το δείκτη μάζας σώματος, την ηλικία, την αντίσταση στην ινσουλίνη, το φύλο, τους γενετικούς πολυμορφισμούς και τα

χαρακτηριστικά της ηπατικής νόσου, όπως είναι η ύπαρξη ή μη ηπατικής ίνωσης και πιθανώς κάποια συνυπάρχουσα νόσος (Μυλοπούλου, 2019).

Η θεραπεία είναι περίπλοκη και ταχέως μεταβλητή και απαιτεί την επίβλεψη από ιατρό που διαθέτει εμπειρία όσον αφορά την αντιμετώπιση της ηπατίτιδας C. Οι πιο συνήθεις θεραπείες HCV είναι οι εξής:

- a) **RIBAVIRIN (RBV, Rebetol)**: Αποτελεί την πρώτη εγκεκριμένη θεραπεία για HCV μόλυνση (1991) και εμφανίζει ποσοστό επιτυχίας μικρότερο από 50%. Είναι ένα συνθετικό νουκλεοσιδικό ανάλογο και συνήθως χορηγείται από του στόματος. Αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία και για άλλες αναπνευστικές νόσους όπως το αναπνευστικό σύνδρομο που προκαλείται από τον κορονοϊό (Narayana Murthy Ganta, 2019).

Δράση: Αναστέλλει την ιική RNA πολυμεράση, προκαλώντας μεταλλάξεις στον ιό με επακόλουθο την αναστολή της σύνθεσης πρωτεϊνών του ιού και την μείωση της μολυσματικότητας του. Επιπλέον, τροποποιεί την ανοσολογική απόκριση που προάγει την απομάκρυνση του ιού από τα κύτταρα.

Πιθανές παρενέργειες: αιμολυτική αναιμία, επιδείνωση καρδιακής νόσου, τερατογένεση (DebraGuss, 2018) (Kalafateli M, 2018).

- b) **PEGYLATED INTERFERON**: Προκύπτει από τη σύνδεση του πρωτεϊνικού μορίου της απλής ιντερφερόνης α με ένα μόριο πολυαιθυλενικής γλυκόλης. Παρουσιάζει αυξημένο χρόνο ημίσειας ζωής, μειωμένη τοξικότητα και κάθαρση από τον οργανισμό. Χαρακτηρίζεται πιο ασφαλής και δραστική θεραπεία σε σχέση με την απλή ιντερφερόνη. Ωστόσο, η θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη χαρακτηρίζεται από περιορισμένη αποτελεσματικότητα (50-70%). πολλές παρενέργειες και αντενδείξεις όπως ψυχιατρικά και αυτοάνοσα νοσήματα και μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσος (Θεοδωρακοπούλου, 2018).

Δράση: Αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό του γενετικού υλικού του ιού

Πιθανές παρενέργειες: ανάπτυξη ή επιδείνωση νευροφυσιολογικών, αυτοάνοσων, ισχαιμικών και μεταδοτικών ανωμαλιών (DebraGuss, 2018).

Σε ασθενείς με κίρρωση, η θεραπεία που βασίζεται στη PegIFN χαρακτηρίζεται δύσκολη εξαιτίας των χαμηλότερων ποσοστών παρατεταμένης ιολογικής απόκρισης (SVR) και του υψηλότερου κινδύνου εμφάνισης παρενεργειών σε σχέση με ασθενείς που δεν έχουν

εμφανίσει κίρρωση. Επιπλέον, ασθενείς με προχωρημένη ή μη αναστρέψιμη ηπατική νόσο, που έχουν ανάγκη τη θεραπεία περισσότερο, δε μπορούν να ανεχθούν θεραπεία με ιντερφερόνη εξαιτίας του υψηλού κινδύνου σήψης, ηπατικής ανεπάρκειας και θανάτου (A. Majumdar, 2016).

Ο συνδυασμός της ριβαμπιρίνης και της ιντερφερόνης παρουσιάζει μειωμένα ποσοστά υποτροπής μετά την θεραπεία με αποτέλεσμα την ενίσχυση της ιολογικής κάθαρσης. Η συγκεκριμένη θεραπεία έχει ποσοστό μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης μεταξύ 42 και 82% ανάλογα με τον γονότυπο του ιού, ο οποίος καθορίζει επίσης τη δόση και τη χρονική διάρκεια της θεραπείας. Σε ασθενείς που αντιμετωπίζουν HCV λοίμωξη γονοτύπου 1, η θεραπεία διαρκεί 48 εβδομάδες και η δόση της ριπαβιρίνης είναι η μέγιστη δυνατή αναλόγως με το σωματικό βάρος. Εάν την 12^η εβδομάδα το ιικό φορτίο ανιχνεύεται ή δεν έχει μειωθεί σημαντικά, τότε η θεραπεία διακόπτεται καθώς η κάθαρση του ιού θεωρείται δύσκολη. Αντίστοιχα, σε γονότυπο 2 ή 3, η αγωγή διαρκεί 24 μήνες και χορηγούνται 800 mg ανά ημέρα (Θεοδωρακοπούλου, 2018).

A6.2. Ιντερφερόνες

Οι ιντερφερόνες είναι πρωτεΐνες που εκκρίνονται από τα κύτταρα σε απόκριση ενός ευρέως φάσματος επαγωγέων και παρέχουν ανθεκτικότητα έναντι ιών και καρκινικών κυττάρων. Στους κύριους τύπους ιντερφερόνης περιλαμβάνονται οι ιντερφερόνες α, β, ω, λ, και γ. Η ιντερφερόνη α χρησιμοποιείται πιο συχνά για τη θεραπεία της οξείας ηπατίτιδας C, καθώς συνδέεται με ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση γονιδίων με αντιϊκή δράση, την τροποποίηση τη ανοσολογικής απόκρισης και τον έλεγχο πολλαπλασιασμού και της απόπτωσης (Θεοδωρακοπούλου, 2018). Παρασκευάζονται συνήθως με τη χρήση τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA όπου μία αλληλουχία ανθρώπινου DNA συνδυάζεται με αλληλουχία DNA βακτηρίων όπως είναι η *Escherichia Coli*, μέσα στα οποία πραγματοποιείται η μαζική παραγωγή ιντερφερόνης. Η ιντερφερόνη που ονομάζεται *pegylated interferon* αποτελεί μία παραλλαγή της ιντερφερόνης α με σκοπό την παράταση του χρόνου δράσης της. Η ιντερφερόνη α συνήθως χορηγείται με υποδόριες ή ενδομυϊκές ενέσεις (Kalafateli M, 2018). Η χορήγηση ιντερφερόνης δε συνιστάται σε εγκυμοσύνη, θηλασμό, κατάθλιψη, μεταμόσχευση νεφρού, καρδιάς και πνευμόνων, σοβαρή καρδιακή πάθηση, μη ρυθμιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη, αιματολογικές ασθένειες, νεφρική ανεπάρκεια και μη αντιρροπούμενη κίρρωση (Θεοδωρακοπούλου, 2018).

A6.3. Θεραπείες ελεύθερες ιντερφερόνης

Οι πρώτες θεραπείες ελεύθερες ιντερφερόνης αναπτύχθηκαν το 2011 και περιλαμβάνουν αμέσως δρώντα αντιϊκά φάρμακα (DAAs). Στοχεύουν στην αναστολή της αντιγραφής του γενετικού υλικού του ιού και στην αντιμετώπιση της λοίμωξης. Η θεραπεία με DAAs φαίνεται πως προκαλεί μια παρατεταμένη ιολογική απόκριση (SVR) σε πολλές περιπτώσεις και συσχετίζεται με τη μείωση κινδύνου ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου (Naoyuki Hino, 2021). SVR24 ή SVR12 ορίζεται η κατάσταση μη ανιχνεύσιμου RNA του ιού με κατώτατο όριο ανίχνευσης <50IU/Μl στην 24^η ή 12^η εβδομάδα μετά το τέλος της θεραπείας και σηματοδοτεί το τελικό σημείο αυτής (Song, 2017). Θεραπείες ελεύθερες ιντερφερόνης είναι οι εξής:

- a) NS3/4A INHIBITORS: Telaprevir (Incivek) και Boceprevir (Victrelis) σε συνδυασμό με RBV και/ή Pegylated interferon (2011). Αποτελούν αμέσως δρώντα αντιϊκά πρώτης γενιάς καθώς είναι τα πρώτα που χρησιμοποιήθηκαν για τη θεραπεία τη χρόνιας ηπατίτιδας C. Είναι λιγότερο αποτελεσματικά από τις προτιμώμενες θεραπείες (ποσοστό επιτυχίας 70-80%) και σχετίζονται με μεγαλύτερο ποσοστό ανεπιθύμητων παρενεργειών. Το Simeprevir (Olysio) είναι αποτελεσματικό για την αντιμετώπιση της λοίμωξης γονοτύπων 1, 4, 5, και 6.

Πιθανές παρενέργειες: αναιμία, κόπωση, συμπτώματα γρίπης, κνησμός, πονοκέφαλος, ναυτία, ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία, νευροψυχολογικές διαταραχές, σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, θάνατος (DebraGuss, 2018) (Kalafateli M, 2018).

- b) NS5B INHIBITOR: Sofosbuvir (Sovaldi)

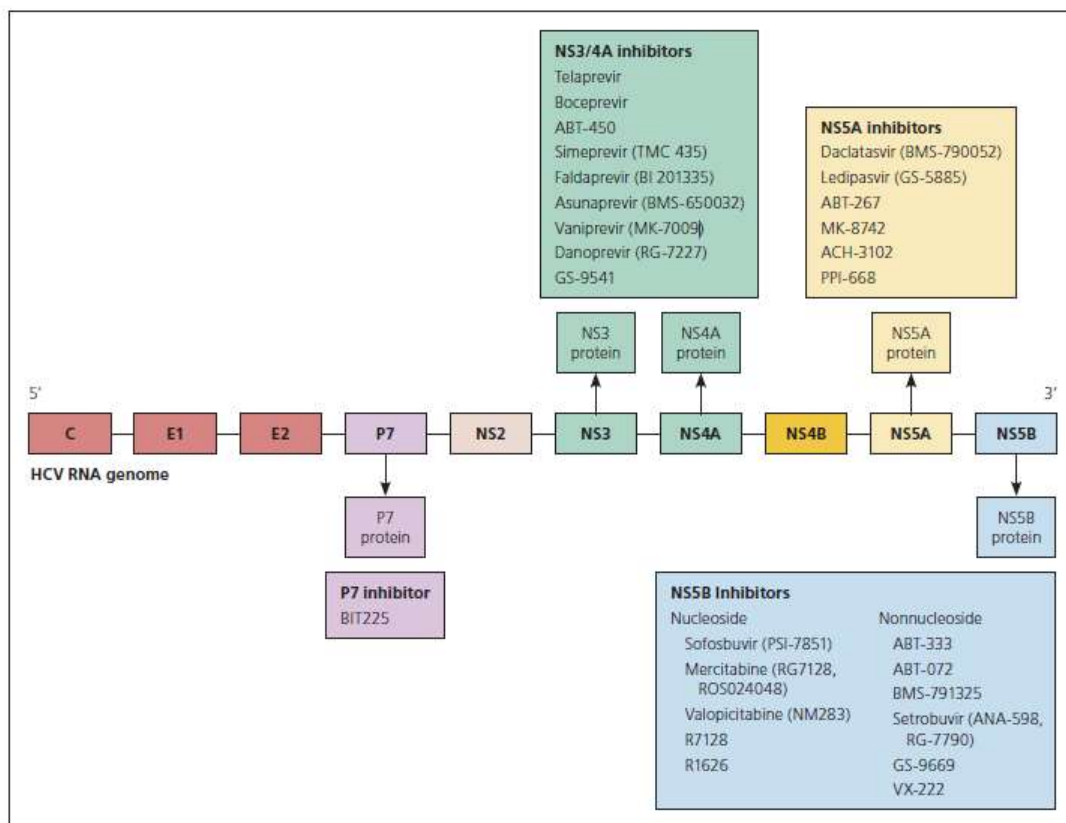
Δράση: Αναστέλλει τη συγκέντρωση του ιού και την RNA πολυμεράση, άρα και τον πολλαπλασιασμό του γενετικού υλικού. Είναι αποτελεσματικό για όλους τους γονότυπους.

Πιθανές παρενέργειες: πονοκέφαλος, αναιμία, κόπωση, και ναυτία

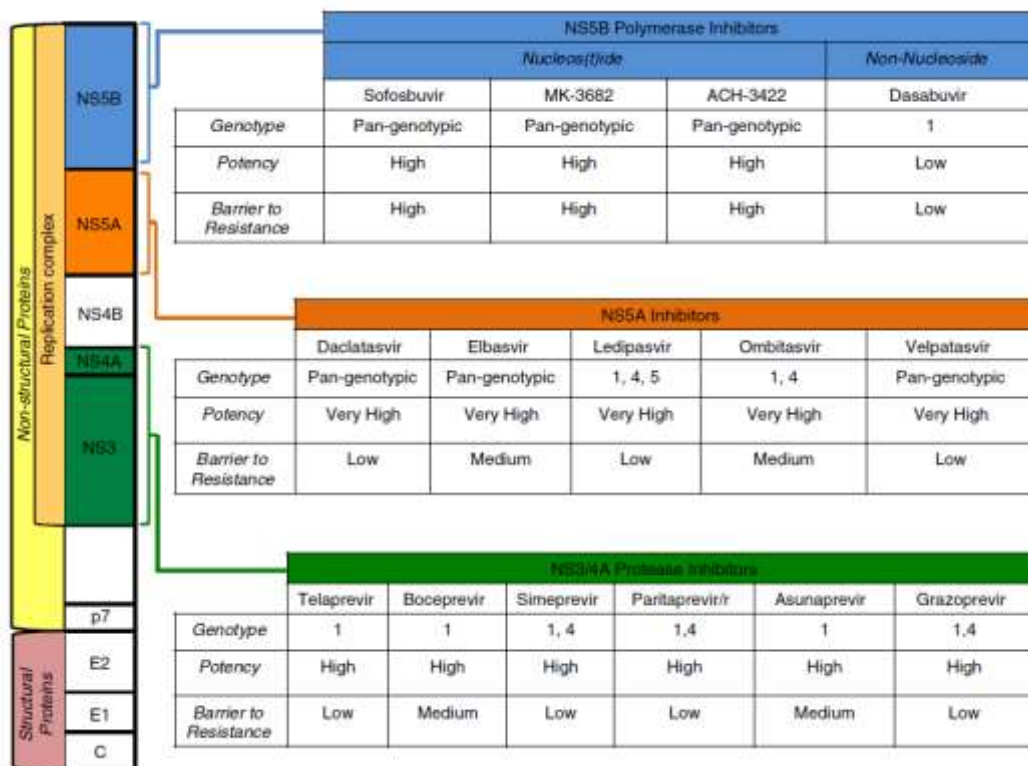
c) INTERFERON- FREE REGIMENS: Ο συνδυασμός Ledipasvir και Sofosbuvir (2013) χρησιμοποιείται για τη θεραπεία χρόνιας ηπατίτιδας γονοτύπου 1.

Πιθανές παρενέργειες: κόπωση, αδυναμία, ναυτία, αϋπνία (Thad Wilkins, 2015) (DebraGuss, 2018).

Τα νέα αμέσως δρώντα αντιικά εμφανίζουν ποσοστό επιτυχίας μεγαλύτερο από 90%, λιγότερες παρενέργειες και το παθογόνο παρουσιάζει ανθεκτικότητα σε αυτά σπανιότερα (DebraGuss, 2018). Εκτιμάται πως με τη χρήση DAAs επόμενης γενιάς, ο καθορισμός του γονοτύπου δε θα είναι απαραίτητος για την επιλογή θεραπείας καθώς είναι αποτελεσματικά ανεξαρτήτως από παράγοντες του ιού ή του ξενιστή (Slim Fourati, 2018) (Θεοδωρακοπούλου, 2018). Επιπλέον, τα DDAs προτιμώνται εφόσον χορηγούνται για μικρό χρονικό διάστημα (8-12 εβδομάδες) (Θεοδωρακοπούλου, 2018)



Εικόνα 10: Δομή πολυπρωτεΐνης ηπατίτιδας C και επιλεγμένοι στόχοι (Thad Wilkins, 2015)



Εικόνα 11: Χαρακτηριστικά επιλεγμένων αμέσως δρώντων αντικών παραγόντων και σχέση με την πολυπρωτεΐνη του ιού (A. Majumdar, 2016)

Δυστυχώς, έχει σημειωθεί η ανάπτυξη ανθεκτικότητας ορισμένων οργανισμών στα DAAs καθώς επίσης, η μετάδοση ανθεκτικού στελέχους HCV έχει παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές πριν την έγκριση των νέων αντικών φαρμάκων. Με την επέκταση της θεραπείας σε άτομα που μέχρι τώρα δεν είχαν πρόσβαση, η ανθεκτικότητα του ιού γίνεται ολοένα και πιο συχνή. Επιπρόσθετα, παρά την χορήγηση θεραπείας σε ασθενείς με κίρρωση, είναι πιθανή η εξέλιξη της ασθένειας του ήπατος και η ανάπτυξη καρκίνου. Με βάση αυτά, είναι εμφανές πως η θεραπεία μίας HCV μόλυνσης δεν μπορεί να εξαλείψει όλες τις συνέπειες αυτής μετά την εξέλιξη της σε χρόνια. Επιπλέον, η επαναμόλυνση καθιστά την αντιμετώπιση του ιού ιδιαίτερα δύσκολη. Η ανοσία του οργανισμού μετά τη λήψη αποτελεσματικής θεραπείας χαρακτηρίζεται ανεπαρκής για την πρόληψη μίας επαναμόλυνσης με HCV σε άτομα που

βρίσκονται σε συνεχή κίνδυνο μόλυνσης (PWID, MSM, επαγγελματίες υγείας που βρίσκονται σε συχνή έκθεση σε βιολογικά υγρά) (Justin R. Bailey, 2019).

Σημειώνεται πως τα επίπεδα του ιού στο αίμα των ασθενών που δε λαμβάνουν θεραπεία διατηρούνται σχετικά σταθερά με μικρές διακυμάνσεις (<10 IU/ml), γεγονός που υποδεικνύει πως υπάρχει ισορροπία μεταξύ παραγωγής και κάθαρσης του ιού. Εκτιμάται πως το ήπαρ των ατόμων με HCV λοίμωξη απελευθερώνει 10^{12} ιικά σωματίδια την ημέρα. Επίσης, ο μέσος χρόνος ζωής ενός σωματίου HCV στον ορό του αίματος είναι 2 έως 3 ώρες, ενώ στη μέση λοίμωξη το ιικό φορτίο κυμαίνεται από 10^4 έως 10^7 IU/ml. (Κωνσταντινίδης, 2019)

A6.4. Θεραπεία και παιδιά

Ο συνδυασμός PegIFNα και Ribavirin (RV) εμφανίζει σημαντικά υψηλότερη παρατεταμένη ιολογική απόκριση (SVR) σε σχέση με τον συνδυασμό IFNα και RV. Η διάρκεια θεραπείας που συνιστάται για χρόνια ηπατίτιδα C τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά είναι 48 εβδομάδες για τους γονότυπους 1 και 4 και 24 εβδομάδες για τους γονότυπους 2 και 3. Η αργή πρόοδος, η πιθανές παρενέργειες της θεραπείας και οι μεταβλητοί ρυθμοί εξάλειψης του ιού της ηπατίτιδας C στα παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικες, οδήγησε μερικούς επιστήμονες στην αναβολή της θεραπείας HCV στα παιδιά. Ωστόσο, άλλες επιστημονικές μελέτες υποστηρίζουν τη συνέχιση της αντιμετώπισης της HCV λοίμωξης σε αυτόν τον πληθυσμό με θεραπεία που βασίζεται μόνο στην IFNα.

Η επίτευξη παρατεταμένης ιολογικής απόκρισης σε νεαρή ηλικία μπορεί να αποτρέψει την εξέλιξη της ασθένειας σε χρόνια. Μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε υπέδειξε πως δεν είναι απαραίτητο όλα τα παιδιά που μολύνθηκαν με τον ιό να λάβουν θεραπεία, παρά μόνο αυτά που εμφανίζουν σοβαρή ηπατική νόσο με θετικούς προγνωστικούς παράγοντες απόκρισης. Άλλοι υποστηρίζουν πως είναι δύσκολο να προβλεφθεί ποιοι ασθενείς θα παρουσιάσουν πιο σοβαρή ηπατική ασθένεια, καθώς οι παράγοντες κινδύνου που συσχετίζονται με την εξέλιξη της νόσου στον πληθυσμό, δεν έχουν ακόμη αξιολογηθεί. Όπως είναι εμφανές, υπάρχουν αντιφατικές απόψεις όσον αφορά την κατάλληλη αντιμετώπιση της ηπατίτιδας C στα παιδιά και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση (A. El Sherbini, 2015).

A6.5. Προφύλαξη μετά την έκθεση στον HCV

Η προφύλαξη μετά την έκθεση έχει αποδειχθεί καθοριστικής σημασίας όσον αφορά την μείωση του κινδύνου μετάδοσης πολλών αιματογενώς μεταδιδόμενων ιών όπως είναι ο HIV, ο HBV, ο HCV κ.α. Όπως έχει αναφερθεί, η έκθεση των επαγγελματιών υγείας μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω της επαφής με βιολογικά υγρά ασθενών όπως είναι το αίμα, το αμνιακό υγρό, το σπέρμα, οι κολπικές εκκρίσεις κλπ.

Bodily fluid associated with risks of infection.

High-Risk Bodily Fluid	Low-Risk Bodily Fluid
Blood and blood stained low-risk fluids	Urine
Semen and vaginal secretions	Vomit
Pericardial /Peritoneal /Pleural fluids	Saliva
Saliva	Faeces
Amniotic fluid/Breast milk	
Synovial fluid	
Unfixed tissue or organs	

Εικόνα 12: Μολυσματικότητα βιολογικών υγρών (Victor N. Chilakaa, 2020)

Αμέσως μετά την έκθεση κρίνεται απαραίτητη η καταγραφή της ημερομηνίας και της ώρας της έκθεσης, ο τύπος και η σοβαρότητα της (π.χ. διαδερμική, έκθεση του βλεννογόνου, διάρκεια και ένταση επαφής). Επιπλέον, απαιτείται η διερεύνηση σχετικά με την πηγή της μόλυνσης και το σημείο του σώματος που έχει εκτεθεί σε αίμα ή άλλα πιθανώς μολυσματικά υγρά. Στη περίπτωση που μία πληγή ή δέρμα έχει εκτεθεί, συνιστάται η πρόκληση τοπικής αιμορραγίας, ο καθαρισμός της περιοχής με σαπούνι, νερό και αντισηπτικό (π.χ. χλωρεξιδίνη).

Η διαχείριση έκθεσης στον ιό της ηπατίτιδας C αφορά κυρίως την έγκαιρη διάγνωση και τη χορήγηση θεραπευτικής αγωγής εάν χρειάζεται. Παρόλο που τα νέα αντικά φάρμακα έχουν βελτιώσει σημαντικά την αντιμετώπιση του ιού μετά τη μόλυνση, αυτά σε συνδυασμό με τη χορήγηση ανοσοσφαιρινών, δεν έχουν αποδειχθεί το ίδιο αποτελεσματικά όσον αφορά την πρόληψη της μετάδοσης. Ακολουθώντας το πρωτόκολλο προφύλαξης μετά την έκθεση, η μειονότητα των εκτεθειμένων ατόμων, που εκτιμάται στο 1,9%, θα αναπτύξει οξεία ηπατίτιδα C (Victor N. Chilakaa, 2020).

A6.5.1. Πηγή έκθεσης αρνητική στον HCV

Εάν μετά τον έλεγχο του εκτεθειμένου ατόμου δεν πραγματοποιηθεί ανίχνευση RNA ή αντισωμάτων του ιού, τότε δεν απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση. Στην περίπτωση όμως που υπάρχουν ανησυχίες πως ο ασθενής στου οποίου το βιολογικό υγρό εκτέθηκε νοσεί από

οξεία ηπατίτιδα C χωρίς την ανίχνευση αντισωμάτων του ιού, τότε κρίνεται απαραίτητη η εφαρμογή τεχνικής ανίχνευσης RNA (Victor N. Chilakaa, 2020).

A6.5.2. Πηγή έκθεσης θετική στον HCV

Μέσα στις πρώτες 48 ώρες μετά την έκθεση, απαιτείται ανίχνευση αντισωμάτων αντι-HCV. Εάν το τεστ αντισωμάτων είναι αρνητικό, τότε πραγματοποιείται έλεγχος RNA του ιού. Στην περίπτωση που ανιχνευθεί γενετικό υλικό HCV, τότε το εκτεθειμένο άτομο είχε μολυνθεί από τον ιό παλαιότερα. Εάν το τεστ ανίχνευσης RNA είναι αρνητικό, τότε το άτομο πρέπει να επαναλάβει το τεστ στις πρώτες 3 εβδομάδες μετά την έκθεση. Εάν το τεστ παραμείνει αρνητικό, τότε το αρχικό τεστ αντισωμάτων αποδεικνύεται ψευδώς θετικό. Εναλλακτικά, το τεστ αντισωμάτων μπορεί να πραγματοποιηθεί σε διάστημα 6 μηνών από την έκθεση και αν είναι θετικό, απαιτείται έλεγχος ανίχνευσης RNA του ιού. Αν ανιχνευθεί, τότε η μετάδοση του ιού οφείλεται στην έκθεση του επαγγελματία υγείας.

Κρίνεται αναγκαίο, πως οι επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που εμφανίζουν θετικά αποτελέσματα για RNA του ιού, παραπέμπονται σε κάποιον ειδικό κατάλληλη παρακολούθηση και καθοδήγηση. Κατά το χρονικό διάστημα παρακολούθησης, το άτομο που εκτέθηκε στον HCV, μπορεί να συνεχίσει να ασκεί τα επαγγελματικά του καθήκοντα χωρίς όμως να είναι δότης αίματος, πλάσματος, οργάνων ή σπέρματος. (Victor N. Chilakaa, 2020).

A7 Συννοσηρότητα

Η συνύπαρξη του ιού της ηπατίτιδας C και νόσων- καταστάσεων όπως είναι η νεφρική δυσλειτουργία, η προχωρημένη ασθένεια του ήπατος (κίρρωση), η HIV λοίμωξη, η εγκυμοσύνη καθιστούν την εύρεση θεραπείας πιο περίπλοκη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστάται η λήψη γνώμης από έμπειρο ηπατολόγο ή άλλον ειδικό, εκτός αν ο υπεύθυνος ιατρός διαθέτει εμπειρία στην αντιμετώπιση παρόμοιων καταστάσεων.

A7.1. Ταυτόχρονη μόλυνση από HCV και HIV

Παγκοσμίως, 4 στους 5 εκατομμύρια φορείς HIV εμφανίζουν ως συνυπάρχουσα νόσο μόλυνση από HCV. Η ταυτόχρονη μόλυνση από τους ιούς HIV και HCV είναι συνήθης, λόγω των κοινών τρόπων μετάδοσης τους. Έχει βρεθεί πως ο HIV επισπεύδει την κίρρωση

ήπατος, επομένως η κατάλληλη αντιμετώπιση ασθενών με HCV παρουσιάζεται κρίσιμη. Πρωταρχικός κίνδυνος κατά τη θεραπεία των δύο νόσων είναι ο κίνδυνος αλληλεπίδρασης των φαρμάκων. Ως συνέπεια, συνιστάται προσαρμογή όσον αφορά την αντιμετώπιση μίας HIV λοίμωξης σε έναν ασθενή που νοσεί και λαμβάνει θεραπεία για HCV. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) συνιστά την πραγματοποίηση screening για HCV λοίμωξη σε κάθε φορέα HIV πριν την έναρξη θεραπείας με αντιρετροϊκά φάρμακα (Tiago Castro Lopes Azevedo, 2015) (DebraGuss, 2018).

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

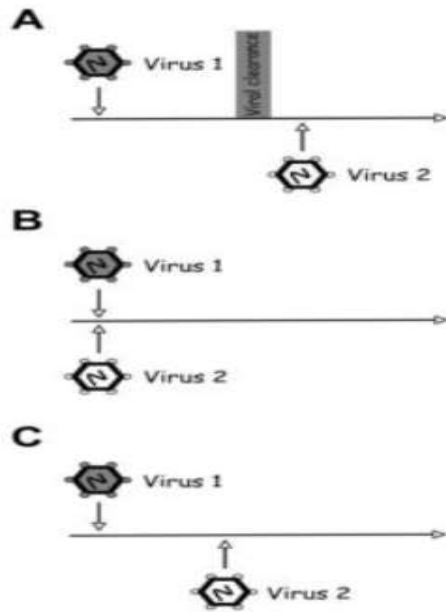
* Διορθωμένος ρυθμός εξέλιξης για τύπο έρευνας, πληθυσμό, φύλο, ηλικία κατά την μόλυνση, κατανάλωση αλκοόλ, διάρκεια μόλυνσης, πιθανή πηγή μόλυνσης, HIV status

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

Εικόνα 13: Ρυθμός εξέλιξης της ίνωσης σε ασθενείς με HCV λοίμωξη και σε ασθενείς με HCV- HIV συλλοίμωξη (Γκούντα, 2018)

A7.2. Συλλοίμωξη- Υπερλοίμωξη

Η συλλοίμωξη και η υπερλοίμωξη αποτελούν τις ονομαζόμενες διπλές μολύνσεις και διαδραματίζουν πρωταρχικό ρόλο στη δημιουργία ανασυνδυασμένων στελεχών του ιού. Ως συλλοίμωξη ορίζεται η μόλυνση με 2 ή περισσότερους ερερόλογους HCV ιούς, δηλαδή στενά σχετιζόμενα στελέχη αυτού («viral quasispecies»), είτε ταυτόχρονα είτε αμέσως μετά την αρχική μόλυνση. Η υπερλοίμωξη είναι η μόλυνση με δεύτερο ιό HCV μετά την ανοσολογική απόκριση για τον πρώτο και την εξέλιξη της HCV λοίμωξης (Παπαχρήστου, 2017)



Εικόνα 14: Επαναμόλυνση (A), Συλλοίμωξη (B), Υπερμόλυνση (C) (Παπαχρήστου, 2017)

A7.3. Μη αλκοολική λιπώδης νόσος και στεατοηπατίτιδα

Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί πως οι ασθενείς που νοσούν από HIV, εμφανίζουν υψηλό ποσοστό συνυπάρχουσας μη αλκοολικής λιπώδους νόσου ήπατος και μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας που επιταγχύνουν την εξέλιξη της ίνωσης σε κίρρωση. Το ποσοστό επιβίωσης αυτών των ασθενών παρατηρείται σημαντικά χαμηλότερο λόγω των επιπλοκών της κίρρωσης όπως είναι η γαστρεντερική αιμορραγία, ο ασκίτης, η ηπατική εγκεφαλοπάθεια και ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος. Δεδομένης της ταχείας εξέλιξης της νόσου, κρίνεται αναγκαία η ακριβής αξιολόγηση της κίρρωσης του ήπατος ώστε να χορηγηθεί θεραπεία για τον HCV είτε ο ασθενής νοσεί ταυτόχρονα από HIV είτε όχι. Η βιοψία ήπατος αποτελεί την πιο συνηθισμένη τεχνική για την αξιολόγηση της νόσου. Ωστόσο, αποτελεί μία δαπανηρή και επεμβατική διαδικασία και παρουσιάζει διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως αιμορραγία, πόνος, αιμοφιλία, σφάλμα δειγματοληψίας, μη αντικειμενική αξιολόγηση μεταξύ των επαγγελματιών υγείας και η δύσκολη πρόσβαση στο ήπαρ. Η ελαστογραφία ήπατος αποτελεί μία λιγότερο παρεμβατική μέθοδο απεικόνισης για την εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης. Μελέτες έχουν δείξει πως με την ελαστογραφία είναι δυνατή η αξιόπιστη ανίχνευση της προχωρημένης ίνωσης σε ασθενείς με HCV (Basile Njei, 2016).

A7.4. Οστεοπόρωση

Στις επιπλοκές της χρόνιας ηπατίτιδας C περιλαμβάνεται η εμφάνιση οστεοπόρωσης με συχνότητα που κυμαίνεται από 14 έως 28%. Επίσης, παρατηρούνται υψηλά ποσοστά κατάγματος. Αυτό οφείλεται στο γεγονός πως η HCV μόλυνση προκαλεί συστηματική ανοσολογική απόκριση και χρόνια δυσλειτουργία του ήπατος, που επιδρούν σημαντικά στην υγεία των οστών. Η HIV μόλυνση και η αντιρετροϊκή θεραπεία επίσης συσχετίζονται με αυξημένη συχνότητα μεταβολικών νοσημάτων των οστών και καταγμάτων. Κατά συνέπεια, η ταυτόχρονη μόλυνση από HIV και HCV φαίνεται να έχει επιπλέον αρνητική επίδραση στην υγεία των οστών και τον κίνδυνο κατάγματος από ότι η μόλυνση από καθέναν ιό ξεχωριστά (Huan V. Dong, 2014).

Η αντιμετώπιση ασθενών με ταυτόχρονη νεφρική δυσλειτουργία απαιτεί επίσης εξειδικευμένη διερεύνηση. Ο επιπολασμός HCV σε ασθενείς που κάνουν αιμοδιάλυση είναι υψηλή και κυμαίνεται από 7,8 έως 44%. Γενικά, η ταυτόχρονη ύπαρξη των 2 νόσων συσχετίζεται με χειρότερα αποτελέσματα από ότι η κάθε νόσος ξεχωριστά (DebraGuss, 2018).

Η θεραπεία ενδείκνυται για ηλικιωμένους ασθενείς με HCV εκτός από την περίπτωση μικρού προσδόκιμου ζωής. Δεν έχει παρατηρηθεί σημαντική αύξηση των παρενεργειών από τη θεραπεία HCV και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Ωστόσο, παρατηρείται αύξηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των φαρμάκων. Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας καλό θα ήταν να αξιολογούνται πριν από μία πιθανή εγκυμοσύνη, καθώς οι θεραπείες για τον HCV δεν έχουν ελεγχθεί όσον αφορά την ασφάλεια χρήση τους σε αυτές τις περιπτώσεις (DebraGuss, 2018).

A.7.5. Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία συνήθως οδηγεί σε ανοσοκαταστολή και επανενεργοποίηση μίας ιικής λοίμωξης που είχε αντιμετωπιστεί. Έχει παρατηρηθεί επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας C με αύξηση της συγκέντρωσης του ιικού RNA στον ορό στο 23% των ασθενών με καρκίνο, 36% των οποίων αντιμετωπίζουν αιματολογικές κακοήθειες και το 10% στερεούς όγκους. Έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2020, έδειξε πως η συχνότητα σοβαρής επιδείνωσης σε ασθενείς με αιματολογικό καρκίνο και HCV μόλυνσης είναι υψηλότερη σε σχέση με ασθενείς που αντιμετωπίζουν ηπατοκυτταρικούς και μη ηπατοκυτταρικούς στερεούς όγκους. Παράγοντες της υποτροπής είναι η χημειοθεραπεία που βασίζεται στο Rituximab και η αιματολογική κακοήθεια. Επομένως, ο HCV αυξάνει

τον κίνδυνο σοβαρού τραυματισμού του ήπατος σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία και κρίνεται απαραίτητος ο έλεγχος αντισωμάτων πριν την έναρξη της (Yuan-Rung Li, 2020).

Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη HCV μόλυνση (ανιχνεύσιμο ιικό RNA), η συγκέντρωση της πυροσταφυλικής αμινοτρασφεράσης (ALT) ελέγχεται πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας και παρακολουθείται κατά τη διάρκεια αυτής, κάθε 2 έως 8 εβδομάδες. Επιπλέον, πραγματοποιείται έλεγχος του ιικού φορτίου πριν την έναρξη της θεραπείας, ύστερα κάθε 12 εβδομάδες και σε αύξηση της ALT ώστε να διερευνηθεί η επανενεργοποίηση του ιού (Harrys A. Torres, 2017).

Ο κίνδυνος ηπατικής ανεπάρκειας και σχετικού με το ήπαρ θανάτου που συσχετίζεται με την επανενεργοποίηση του HCV είναι χαμηλός. Ως επακόλουθο η παρουσία HCV λοίμωξης δε πρέπει να θεωρηθεί απαραίτητως αιτία παύσης της θεραπείας ή καθυστέρησης της έναρξης της καθώς μπορεί να αποβεί σωτήρια για τον ασθενή (Harrys A. Torres, 2017).

A7.6. Προηγούμενη έκθεση στον ιό της ηπατίτιδας B

Σε ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί με λοίμωξη HCV και πρόκειται να λάβουν θεραπεία, κρίνεται αναγκαίος ο έλεγχος της κατάστασης μιας προηγούμενης λοίμωξης HBV καθώς τότε είναι πιθανή η επανενεργοποίηση του ιού. Η επανενεργοποίηση του HBV μπορεί να οδηγήσει σε ηπατική ανεπάρκεια ή θάνατο σε μικρό ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία για HCV. Κρίνεται απαραίτητο ασθενείς που δεν έχουν ανοσοποιηθεί έναντι του ιού της ηπατίτιδας A και B να εμβολιαστούν και να ανοσοποιηθούν έναντι του ιού της γρίπης, της πνευμονίας, του τέτανου και του έρπητα ζωστήρα (DebraGuss, 2018).

A8.1. Πρόληψη νόσου - Εμβόλιο

Τις τελευταίες 3 δεκαετίες έχουν πραγματοποιηθεί θεμελιώδεις έρευνες στον τομέα της προσαρμοστικής ανοσομεσολαβούμενης προστασίας έναντι του HCV. Ωστόσο, ακόμη δεν έχει γίνει εφικτή η δημιουργία ενός αποτελεσματικού εμβολίου, η οποία απαιτείται για την επίτευξη της παγκόσμιας εξάλειψης του ιού μέχρι το έτος 2030 (Thimme, 2021). Παράγοντες που προκαλούν την καθυστέρηση ανάπτυξης του εμβολίου αποτελούν οι συχνές μεταλλάξεις, οι πολυάριθμοι υπογονότυποι και η ατελής κατανόηση της ανοσολογικής αλληλεπίδρασης του ιού με τον οργανισμό (Chen, 2006). Ένα ακόμη εμπόδιο

είναι η παρουσία ανοσοεξαρτώμενων περιοχών εντός των γλυκοπρωτεϊνών του ελύτρου, η οποία προκαλεί την παραγωγή μη εξουδετερωτικών αντισωμάτων.

Παρόλο που τα περισσότερα εμβόλια στοχεύουν είτε στη χυμική είτε στην κυτταρική ανοσία, το βέλτιστο εμβόλιο μπορεί να προκαλεί τόσο την παραγωγή αντισωμάτων για την αντιμετώπιση της λοίμωξης και τη μείωση των ιικών σωματιδίων στο αίμα όσο και την κυτταρική ανοσία για την αποφυγή της εξέλιξης σε χρόνια ηπατίτιδα (Stephen M. Laidlaw, 2021). Πρόκληση αποτελεί η δημιουργία ενός εμβολίου που κατευθύνει την ανοσολογική απόκριση σε συντηρημένες, λειτουργικά σημαντικές περιοχές με σκοπό την παραγωγή αντισωμάτων. Έχουν πραγματοποιηθεί πολυάριθμες μελέτες με στόχο την ταυτοποίηση και τον χαρακτηρισμό αντισωμάτων με την ικανότητα εξουδετέρωσης ενός ευρέως φάσματος απομονωθέντων ιών HCV μέσω της σύνδεσης του με συντηρημένες ευαίσθητες περιοχές. Τα περισσότερα ευρέως εξουδετερωτικά αντισώματα (bNAbs) δεσμεύουν τη γλυκοπρωτεΐνη E2 και εμποδίζουν την αλληλεπίδραση της με τον υποδοχέα CD81. Παράδειγμα τέτοιων αντισωμάτων αποτελεί το AP33 που δεσμεύει μία υψηλά συντηρημένη περιοχή της E2. Σύμφωνα με μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια είναι ικανό να εξουδετερώνει όλους τους γονότυπους HCV in vitro (Vanessa M. Cowton, 2021).

A8.2. Προφύλαξη πριν την έκθεση στον HCV (PrEP)

Ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας C μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με την εφαρμογή προφυλακτικών μέτρων. Η χρήση ασφαλών συστημάτων απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων και συσκευών ασφαλείας στα εργαστήρια και η συνεχής εκπαίδευση του προσωπικού κρίνεται απαραίτητη για την πρόληψη μετάδοσης του ιού (Victor N. Chilakaa, 2020).

A9.1. Επιδημιολογία

Με βάση έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2017 από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), ο αριθμός μολύνσεων HCV παγκοσμίως το έτος 2015 υπολογίζεται στα 71,1 εκατομμύρια, που αντιστοιχεί στο 1% του πληθυσμού. Αυτή η έρευνα βασίστηκε σε δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες HCV που δημοσιεύτηκαν μεταξύ Ιανουαρίου 2000 Μαρτίου 2016. Διεξάχθηκε σε 110 από τις 250 παγκοσμίως αναγνωρισμένες χώρες,

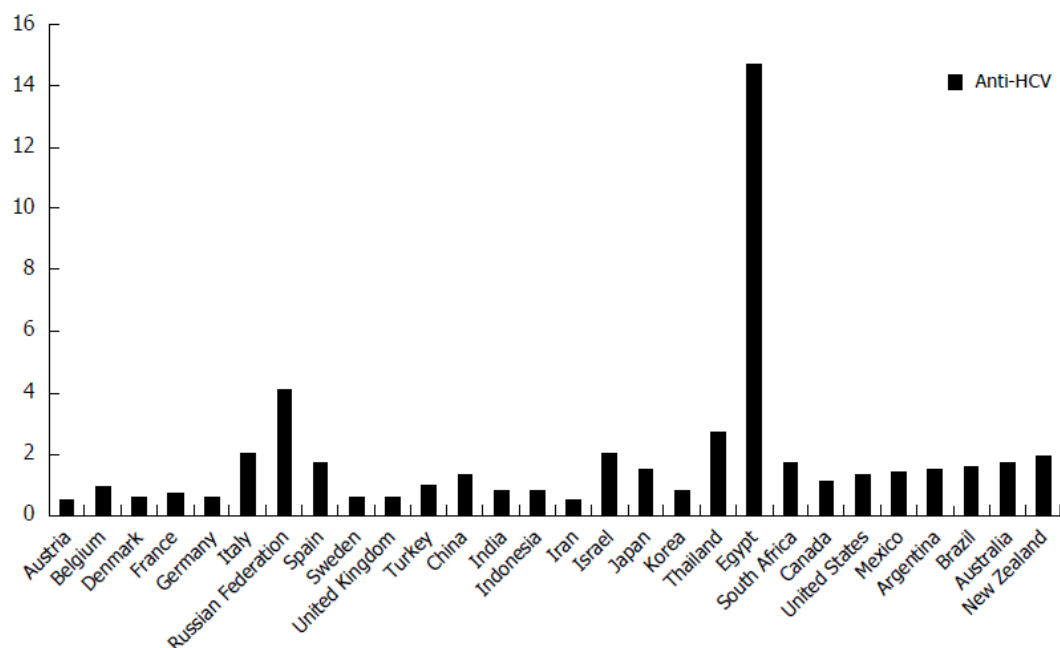
αντιπροσωπεύοντας το 92% του πληθυσμού. Αυτό εξηγείται λόγω έλλειψης δεδομένων και αμφίβολης ποιότητας των πηγών σε κάποιες από αυτές που εξαιρέθηκαν από την έρευνα.

Τα αποτελέσματα που δημοσιεύτηκαν στην παραπάνω έρευνα έδειξαν πως ο επιπολασμός του HCV RNA ποικίλει ιδιαίτερα ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή. Συγκεκριμένα, η συχνότητα εμφάνισης HCV μόλυνσης είναι ιδιαίτερα υψηλή στην Κεντρική Ασία και στην Ανατολική Ευρώπη, επηρεάζοντας περισσότερο από το 3% του πληθυσμού αυτών των περιοχών. Αντίθετα, η Κεντρική Ευρώπη, η Νότια και Δυτική Αφρική, η Μέση Ανατολή και η Αυστραλασία αποτελούν περιοχές όπου ο επιπολασμός του HCV RNA είναι 3%, προσεγγίζοντας λιγότερο από 1% σε άλλες περιοχές όπως η Δυτική Ευρώπη. Μετανάστες από την Ασία, την Υποσαχάρια Αφρική και την Ανατολική Ευρώπη προκαλούν μία αύξηση στον επιπολασμό HCV μολύνσεων στην Δυτική Ευρώπη και τη Βόρεια Αφρική. Οι 5 χώρες με τον υψηλότερο αριθμό ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα είναι οι εξής:

1. Κίνα (9,8 εκατομμύρια)
2. Πακιστάν (7,1 εκατομμύρια)
3. Ινδία (6,2 εκατομμύρια)
4. Αίγυπτος (5,6 εκατομμύρια)
5. Ρωσία (4,7 εκατομμύρια) (Pierre Pradat, 2018).

Στις χώρες με υψηλό εισόδημα, η υιοθέτηση επικίνδυνων συμπεριφορών μεταξύ ατόμων που κάνουν ενδοφλέβιων χρήση ναρκωτικών (PWID) και οι σεξουαλικές πρακτικές υψηλής επικινδυνότητας μεταξύ ανδρών (MSM) αποτελούν σημαντικούς παράγοντες μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας C. Η πλειοψηφία των HCV ασθενών σε αυτούς τους πληθυσμούς αντιμετωπίζουν χρόνια λοίμωξη και δεν παρατηρείται πλέον συμπεριφορά υψηλής επικινδυνότητας. Ωστόσο, περίπου το 25% των ασθενών που νοσούν με χρόνια ηπατίτιδα λόγω ενδοφλέβιας λήψης ναρκωτικών ουσιών, έχουν κάνει χρήση ξανά πρόσφατα, με αποτέλεσμα να εξακολουθούν να βρίσκονται σε κίνδυνο νέας έκθεσης σε HCV (Håvard Midgard, 2016).

Επιπρόσθετα, η HCV μόλυνση παρατηρείται περισσότερο συχνά στον πληθυσμό κρατούμενων στις φυλακές σε σύγκριση με τον υπόλοιπο πληθυσμό. Με βάση 93 πηγές δεδομένων σχετικά με τον επιπολασμό αντισωμάτων αντι- HCV σε κρατούμενους, ο συνολικός αντίστοιχος επιπολασμός υπολογίζεται στο 26% (Pierre Pradat, 2018).



Εικόνα 15: Επιπολασμός χρόνιας ηπατίτιδας C σε διάφορες χώρες παγκοσμίως

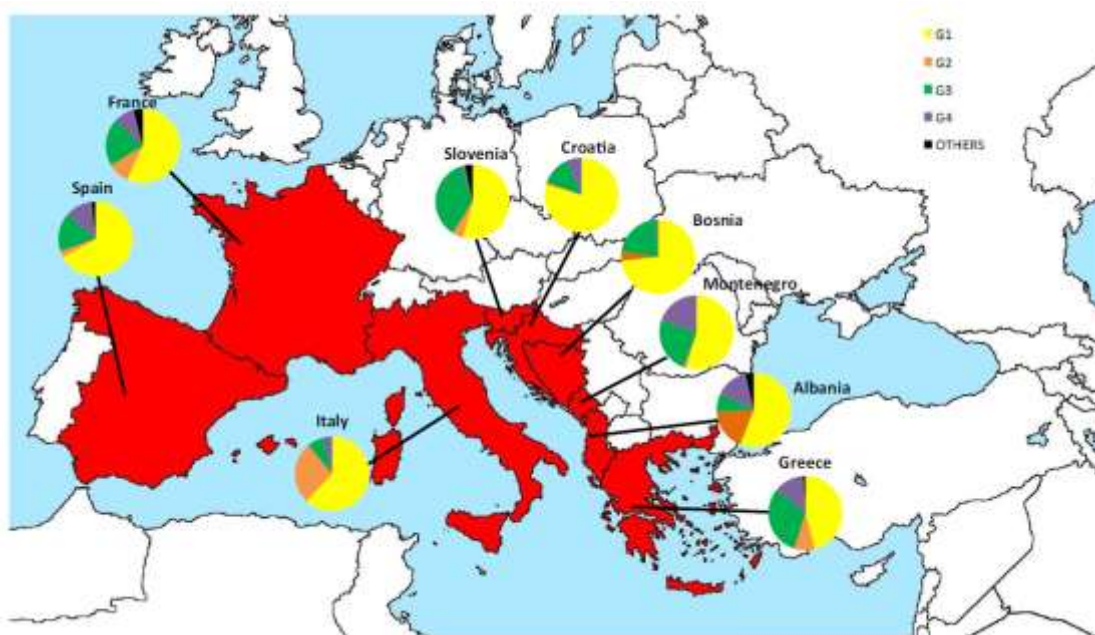
A9.2. Επιδημιολογία HCV και κατανομή γονοτύπων στην Ευρώπη

Υπολογίζεται πως πάνω από 71 εκατομμύρια άνθρωποι νοσούν από χρόνια ηπατίτιδα C στην Ανατολική Μεσόγειο και τις Ευρωπαϊκές χώρες. Όσον αφορά την επιδημιολογία του ιού της ηπατίτιδας C στην Ευρώπη, παρουσιάζεται ιδιαίτερη ετερογένεια μεταξύ των Νότιων Ευρωπαϊκών χωρών (Ιταλία, Γαλλία, Ισπανία και Ελλάδα) και αυτών των Βαλκανίων (Αλβανία, Βοσνία, Μοντενέγρο και Σλοβενία) λόγω του διαφορετικού ιστορικού υπόβαθρου και της κοινωνικής κατάστασης. Ωστόσο, η γνώση των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών της HCV μόλυνσης αυτών των περιοχών μπορεί να συμβάλει στην καλύτερη κατανόηση της πρόσφατης εξέλιξης της νόσου σε μία περιοχή που βρίσκεται κοντά στη Βόρεια Αφρική και τη Μέση Ανατολή και συσχετίζεται με τις μεταναστευτικές ροές προς την Ευρώπη. Επιπλέον, μελετώντας τα επιδημιολογικά στοιχεία της ηπατίτιδας C, διευκολύνεται η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των αντικών φαρμάκων κατά τη διάρκεια της θεραπείας των ασθενών.

Η κατανομή των γονοτύπων του ιού δε διαφέρει ιδιαίτερα μεταξύ των περιοχών της Κεντρικής, της Ανατολικής και της Δυτικής Ευρώπης. Ο γονότυπος εμφανίζεται με την ίδια συχνότητα και στις 3 περιοχές: 70,0% στην Κεντρική, 68,1% στην Ανατολική και 55,1% στην Δυτική Ευρώπη. Το ίδιο παρατηρείται και με την κατανομή του γονότυπου 3 με επιπολασμό 29,0% στην Δυτική, 26,6% στην Ανατολική και 21,0% στην Κεντρική

Ευρώπη. Αντίθετα, ο γονότυπος 2 παρουσιάζεται συχνότερα στην Δυτική Ευρώπη με επιπολασμό 8,9% ενώ ο γονότυπος 4 παρατηρείται περισσότερο στην Κεντρική και Δυτική Ευρώπη με συχνότητα 4,9% και 5,8% αντίστοιχα.

Όπως αναφέρθηκε, ο G1 παρουσιάζεται ως επικρατέστερος γονότυπος καθώς εμφανίζει συχνότητα 61,2% για όλες τις HCV μολύνσεις μεταξύ ενηλίκων στις Μεσογειακές Ευρωπαϊκές χώρες. Ο επιπολασμός του ποικίλλει από 80,0% στην Κροατία έως 46,0% στην Ελλάδα. Ο G3 αποτελεί τον δεύτερο πιο συχνά εμφανιζόμενο γονότυπο με ποσοστό 35,0% στην Σλοβενία, 31,0% στην Ελλάδα, 25,0% στο Μοντενέγρο, 8,0% στην Αλβανία και 7,0% στην Ιταλία. Ο G4 που συσχετίζεται με την Κεντρική Αφρική και τη Μέση Ανατολή είναι ο τρίτος πιο συχνός γονότυπος στην περιοχή με ποσοστό εμφάνισης 20% στο Μοντενέγρο, 14,2% στην Αλβανία, 13,0% στην Ελλάδα, 11,0% στην Ισπανία και χαμηλότερο επιπολασμό στα Βαλκάνια. Τέλος, ο G2 αποτελεί τον τέταρτο πιο συχνό γονότυπο στις Ευρωπαϊκές Μεσογειακές χώρες με ποσοστό 27% στην Ιταλία, 18,0% στην Αλβανία, 1,0% στην Κροατία και 3,0% στην Ισπανία (Arnolfo Petruzzello, 2019).



Εικόνα 16: Επιπολασμός των γονοτύπων στις Ευρωπαϊκές Μεσογειακές Χώρες (Arnolfo Petruzzello, 2019)

A9.3. Επιδημιολογία HCV στην Ελλάδα

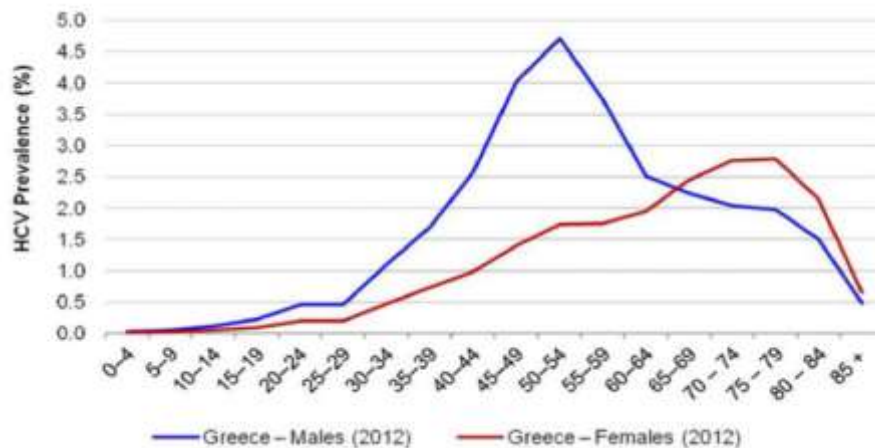
Η Ελλάδα φαίνεται πως εμφανίζει ένα από τα μεγαλύτερα ποσοστά χρόνιας ηπατίτιδας C στην Ευρώπη με επιπολασμό 0,83- 1,79% στον γενικό πληθυσμό και 33% στους χρονίως μολυσμένους ασθενείς με ίνωση (Κωνσταντινίδης, 2019) (Γκούντα, 2018). Διαχρονικά, ο ιός της ηπατίτιδας C προσέβαλε ολοένα και περισσότερα άτομα μέχρι και τη δεκαετία του

1990, ενώ τα τελευταία χρόνια φαίνεται πως η συχνότητα εμφάνισης HCV λοίμωξης έχει μειωθεί αισθητά. Εκτιμάται πως το 2018 υπήρχαν 3.700 νέες μολύνσεις από τις οποίες οι 2.960 εξελίχθηκαν σε χρόνιες. Επιπρόσθετα, κατά τη διάρκεια των ετών 1992- 2004, 7 στις 10 διαγνώσεις ηπατίτιδας C συσχετίζονταν με ιστορικό ενδοφλέβιας χρήσης ναρκωτικών ουσιών (Γκούντα, 2018).

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

Εικόνα 17: Εικόνα 18: Επιπολασμός αντισωμάτων HCV στον ενήλικο πληθυσμό της Ελλάδας (Γκούντα, 2018)

Όσον αφορά το φύλο και την ηλικία, ο επιπολασμός της νόσου είναι υψηλότερος στις ηλικίες 50-54 ετών όπου φτάνει περίπου το 4,7%, ενώ ο αντίστοιχος στις γυναίκες είναι 2,8% στα 70-79 έτη της ηλικίας τους. Αντίστοιχα με τον πληθυσμό των «Baby boomers» στις Η.Π.Α., το 73% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C έχει γεννηθεί μεταξύ του 1940 και του 1970 (Γκούντα, 2018).



Εικόνα 19: Επιπολασμός της χρόνιας ηπατίτιδας C στην Ελλάδα ανά ηλικία και φύλο (Γκούντα, 2018)

Δεδομένου του μεγάλου σε ηλικία πληθυσμού της χώρας, είναι αναμενόμενη η γρηγορότερη εξέλιξη της ίνωσης και η υψηλότερη πιθανότητα νοσηρότητας ή θνησιμότητας που σχετίζεται με τον HCV. Ως αποτέλεσμα, παρόλο που ο επιπολασμός στη χώρα εμφανίζεται να μειώνεται από το 2005, προβλέπεται πως οι επιπλοκές του ιού θα αυξηθούν με την πάροδο των χρόνων (Κωνσταντινίδης, 2019).

Σχετικά με την κατανομή γονοτύπων στην Ελλάδα, σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2012, ο πιο συχνά εμφανιζόμενος γονότυπος είναι ο γονότυπος 1 με ποσοστό 45,1%. Οι γονότυποι 2, 3, 4 παρουσιάζουν συχνότητα 7,0%, 34,0% και 13,9% αντίστοιχα. Όσον αφορά τον τρόπο μετάδοσης, ο γονότυπος 1 είναι πιο συχνός σε άτομα που έχουν μεταγγιστεί, ενώ ο γονότυπος 3 κυριαρχεί σε άτομα που κάνουν ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών. Σημειώνεται πως το 77,8% των μεταναστών που έχουν προσβληθεί από τον γονότυπο 4, προέρχονται από την Αίγυπτο όπου συναντάται ο υψηλότερος επιπολασμός του γονοτύπου παγκοσμίως/

A9.3.1. Επιδημιολογία μεταξύ PWID

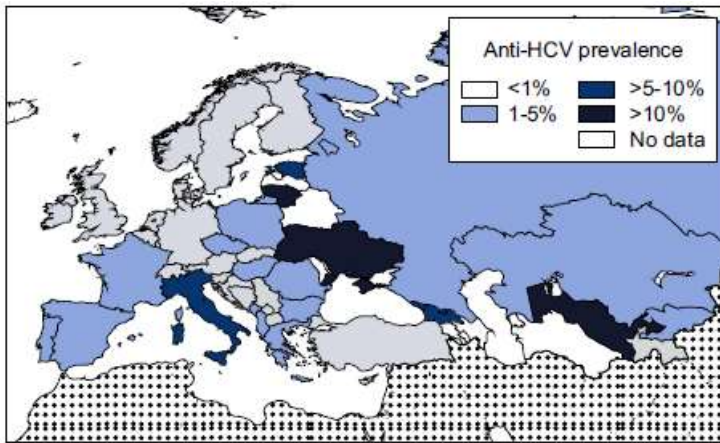
Παγκοσμίως, υπολογίζονται 14 εκατομμύρια άνθρωποι που κάνουν ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών (PWID) και βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο μόλυνσης ως αποτέλεσμα της χρήσης χρησιμοποιημένων ή κοινών βελονών/ σύριγγας που πιθανόν να τους εκθέσει σε μολυσμένο με τον ιό αίμα.

Ο επιπολασμός αντισωμάτων αντι- HCV μεταξύ PWID υπολογίζεται στο 67% παγκοσμίως, ποσοστό που αντιστοιχεί στα 10 εκατομμύρια PWID με θετικά αντισώματα του ιού. Το μεγαλύτερο ποσοστό PWID με θετικό τεστ αντισωμάτων εκτιμάται πως ζει στην Ανατολική Ευρώπη (2,3 εκατομμύρια) και στην Ανατολική και Νοτιοανατολική Ασία (2,6 εκατομμύρια). Συγκεκριμένα, η εμφάνιση του μεγαλύτερου ποσοστού PWID παρατηρείται στην Κίνα (1,6 εκατομμύρια), στη Ρωσία (1,3 εκατομμύρια) και στις Η.Π.Α. (1,5 εκατομμύρια). Στην Ευρώπη, ο αντίστοιχος πληθυσμός PWID υπολογίζεται σε 4,5 εκατομμύρια και από τα οποία 2,7 εκατομμύρια άτομα εμφανίζουν θετικό τεστ αντισωμάτων (Håvard Midgard, 2016).

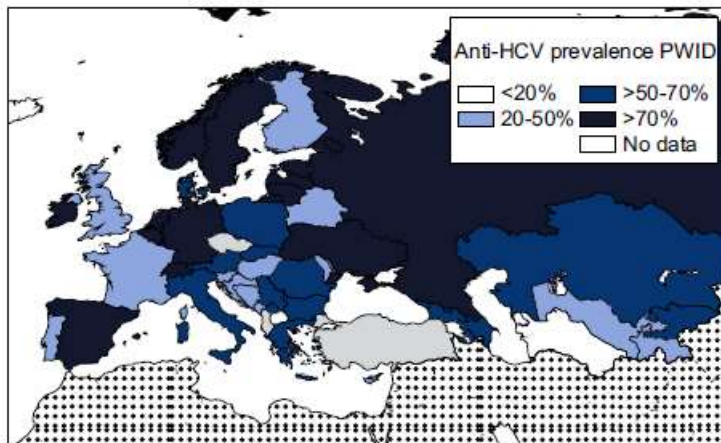
Ειδικότερα, σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2010 στην Ευρώπη, παρατηρήθηκε πως ο επιπολασμός HCV μόλυνσης κυμαινόταν από 21,1% στην Φινλανδία έως 90,5% στη Λετονία. Επίσης, βρέθηκε πως το 72% των ατόμων που είχαν μολυνθεί από το ιό, εμφάνισαν ιαμμία, το 49% δεν γνώριζε πως είχε μολυνθεί και μόνο το 9,5% των περιπτώσεων που διαγνώστηκαν έλαβαν θεραπεία. Σε άλλη έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2013, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 16 χώρες της Ευρώπης: Αυστρία, Κροατία, Κύπρος, Τσεχία, Δανία, Φινλανδία, Ελλάδα, Ουγγαρία, Ιρλανδία, Ιταλία, Λετονία, Μάλτα, Νορβηγία, Πορτογαλία, Σλοβενία και Ηνωμένο Βασίλειο. Ο επιπολασμός HCV μόλυνσης σε αυτές τις χώρες ήταν πάνω από 30% και πάνω από 50% σε 7 από αυτές και γενικά κυμαινόταν από 13,8% έως 84,3% (Abby May Falla, 2018).

Ως μέρος του σχεδίου εξάλειψης του ιού της ηπατίτιδας C, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συνιστά τακτικό έλεγχο του πληθυσμού αυτού, δηλαδή τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο. Ωστόσο, η πραγματοποίηση συχνών screening tests σε ενεργούς χρήστες ναρκωτικών ουσιών εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως η ευαισθητοποίηση τους επί του θέματος, η διαθεσιμότητα ειδικών χώρων για τον σκοπό αυτόν και εξειδικευμένοι επαγγελματίες υγείας που διεκπεραιώνουν τον έλεγχο μόλυνσης HCV ως αναπόσπαστο κομμάτι της καθημερινότητας τους. Ο πληθυσμός PWUD

Παρόλο που υπάρχουν αδιαμφισβήτητα δεδομένα πως η διαθεσιμότητα αμέσως δρώντων αντιϊκών φαρμάκων καθιστά τη διάγνωση και τη θεραπεία HCV πιο προσβάσιμη, οι χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών δεν αντιμετωπίζουν μία HCV μόλυνση κατάλληλα. Παράγοντες που καθιστούν τη θεραπεία μη προσβάσιμη εκτός από τους οικονομικούς, είναι τα πιθανώς υψηλά επίπεδα διακρίσεων και στίγματος που ίσως παρατηρούνται στις αντίστοιχες ιατρικές εγκαταστάσεις. (Abdul-Quader, 2019)



Εικόνα 20: Επιπολασμός αντισωμάτων αντι- HCV στον γενικό πληθυσμό (Ευρώπη) (Håvard Midgard, 2016)



Εικόνα 21: Επιπολασμός αντισωμάτων αντι- HCV σε πληθυσμό που κάνει ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών (PWID) (Ευρώπη) (Håvard Midgard, 2016)

Τα προγράμματα ασφαλών σύριγγων και βελονών (NSP) έχουν εφαρμοστεί σε διάφορες χώρες παγκοσμίως με σκοπό την αντιμετώπιση της HCV και HIV λοίμωξης στα άτομα που κάνουν ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών. Τα NSP εμφανίζουν σημαντικά οφέλη όσον αφορά τη μείωση επικίνδυνων συμπεριφορών που σχετίζονται με τις ενέσεις και τους παράγοντες που επηρεάζουν τη μετάδοση των ιών. Επιπλέον, οι αποστειρωμένες βελόνες έχουν γίνει διαθέσιμες σε φαρμακεία ώστε οι χρήστες να αγοράζουν σε χαμηλό κόστος ή ακόμη και δωρεάν.

Κάποιες χώρες διανέμουν βελόνες και σύριγγες εδώ και δεκαετίες με θετικά αποτελέσματα στον πληθυσμό PWID. Στη Νέα Ζηλανδία, οι βελόνες και οι σύριγγες διανέμονται σε πάνω από 170 φαρμακεία, γεγονός που συνεισφέρει στη μείωση της

μετάδοσης αιματογενώς μεταδιδόμενων ασθενειών. Στο Κονέκτικατ, το 1992 πραγματοποιήθηκαν αλλαγές στη νομοθεσία που επιτρέπουν τη νόμιμη πώληση βελονών και συρίγγων στα φαρμακεία χωρίς συνταγογράφηση, με αποτέλεσμα την αύξηση των πωλήσεων κατά 90% και τη σημαντική μείωση τη χρήση κοινών βελονών μεταξύ PWID. Στη Σουηδία, τα προγράμματα NSPs υιοθετήθηκαν στις αρχές του 1990 και μελέτες έδειξαν πως τα άτομα που ξεκίνησαν την ενδοφλέβια χρήση εκείνη τη περίοδο είχαν 80% χαμηλότερο επιπολασμό HIV, HCV και άλλων αιματογενώς μεταδιδόμενων ασθενειών σε σχέση με τα άτομα που ξεκίνησαν τη χρήση πριν την εφαρμογή των προγραμμάτων NSPs (Abdul-Quader, 2019).

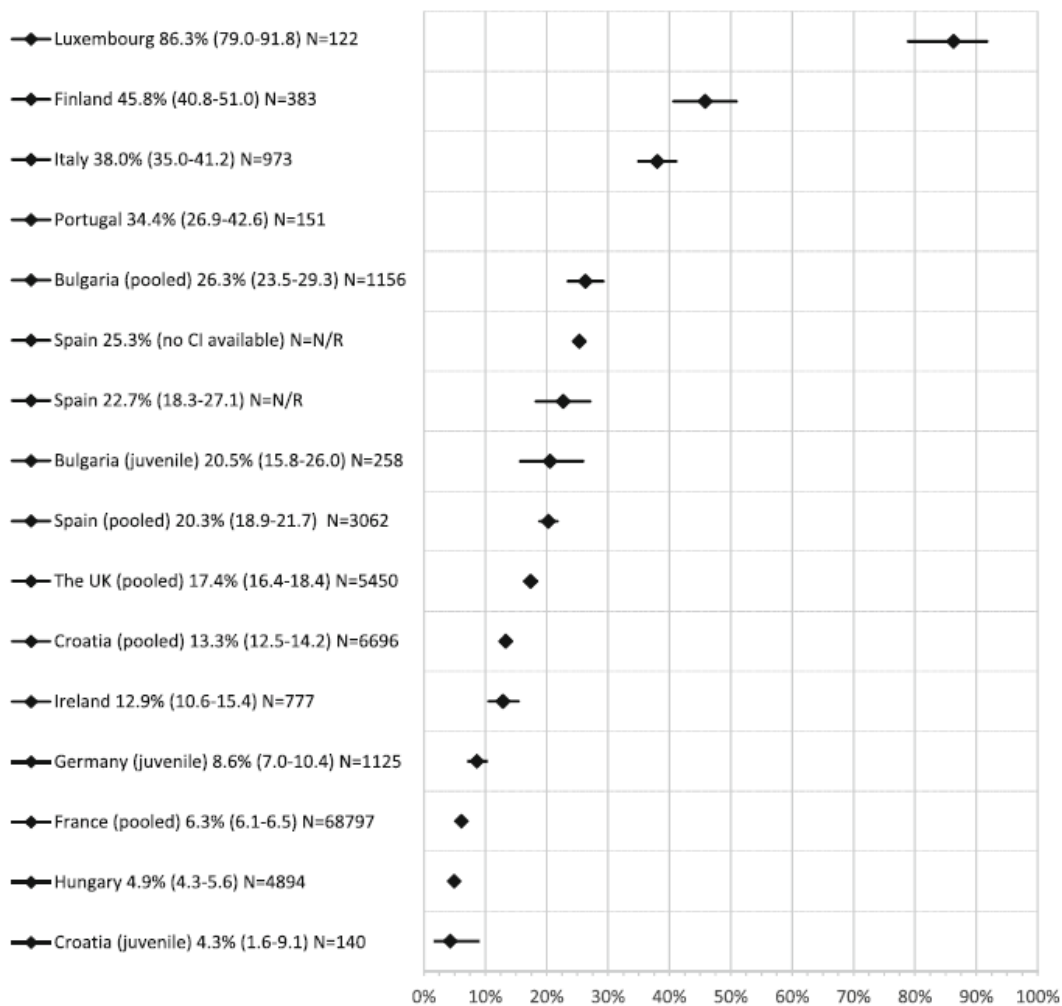
A9.4. Επιδημιολογία μεταξύ MSM

Από το 2000, ο HCV έχει εμφανιστεί ως ένα σεξουαλικά μεταδιδόμενο παθογόνο μεταξύ MSM θετικών στον HIV στο Ηνωμένο Βασίλειο, στην Ευρώπη, στις Η.Π.Α. και στην Αυστραλία. Παρουσία HIV στον οργανισμό, η οξεία ηπατίτιδα C είναι πιο πιθανό να εξελιχθεί σε χρόνια, ενώ η κίρρωση ήπατος κατά τη χρόνια λοίμωξη εξελίσσεται ταχύτερα, ακόμη και σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο HIV (Holly Hagan, 2015). Αποτελεί κύρια αιτία θανάτου που δεν σχετίζεται με το AIDS στον MSM πληθυσμό (Louis MacGregor, 2017).

Η μετάδοση του ιού μέσω της σεξουαλικής επαφής συσχετίζεται με την μη λήψη των απαραίτητων προφυλάξεων. (π.χ. προφυλακτικά). Παρόλο που ο HIV δε θεωρείται απαραίτητος για την μετάδοση του HCV, οι HIV αρνητικοί MSM δε φαίνεται να επηρεάζονται ιδιαίτερα από τον ιό της ηπατίτιδας C. Συγκεκριμένα, η συχνότητα μόλυνσης από τον HCV μεταξύ HIV θετικών ατόμων είναι 5 έως 20 φορές υψηλότερος σε σχέση με τα HIV αρνητικά. Αυτό πιθανώς οφείλεται στον μη αναστρέψιμο ανοσολογικά τραυματισμό του βλεννογόνου του γαστρεντερικού συστήματος, που αποτελεί κύρια οδό σεξουαλικής μετάδοσης του HCV . Επιπλέον, η επιλογή συντρόφου με το ίδιο στάδιο λοίμωξης από τον HIV αποτελεί παράγοντα την ευκολότερης μετάδοσης HCV σε HIV θετικά άτομα. Μία ακόμη εξήγηση θα μπορούσε να είναι το γεγονός ότι ο HIV γενικά μεταδίδεται ευκολότερα μέσω της σεξουαλικής επαφής από ότι ο HCV, με συνεπεία η λοίμωξη HIV να προηγείται της HCV (Elske Hoornenborg, 2017).

A9.5. Επιδημιολογία HCV και φυλακές

Η μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας C παρουσιάζεται ιδιαίτερα εύκολη κατά την παραμονή και την αποδέσμευση των κρατούμενων σε κλειστά ιδρύματα όπως είναι η φυλακή. Ο επιπολασμός του ιού της ηπατίτιδας C αντιπροσωπεύει το μεγαλύτερο ποσοστό αιματογενώς μεταδιδόμενων ιών μεταξύ κρατούμενων καθώς ο πληθυσμός ατόμων που νοσούν από τον ιό εκτιμάται σε 1,5 εκατομμύρια (15%) παγκοσμίως. Αντίστοιχα, ο ιός της ηπατίτιδας B εμφανίζει επιπολασμό 25% του αντίστοιχου πληθυσμού στην Δυτική και Κεντρική Αφρική, 10% στην Ανατολική Ευρώπη και Κεντρική Ασία ενώ παρουσιάζεται αισθητά μικρότερη συχνότητα σε περιοχές όπως η Βόρεια Αμερική και η Δυτική Ευρώπη όπου πραγματοποιούνται περισσότεροι εμβολιασμοί έναντι του ιού.



Εικόνα 22: Επιπολασμός αντισωμάτων HCV σε άτομα στη φυλακή στην Ευρώπη (Abby May Falla, 2018)

Ο υψηλότερος επιπολασμός σε αυτούς τους πληθυσμούς οφείλεται στην εφαρμογή επικίνδυνων συμπεριφορών όπως είναι οι σεξουαλικές δραστηριότητες χωρίς την

απαραίτητη προφύλαξη, η κοινή χρήση βελονών, η έντονος συνωστισμός, η βία, η ελλιπής προστασία ευάλωτων πληθυσμών και εκπαίδευση του προσωπικού (Andrea L. Wirtz, 2018).

A9.6. HCV και μετανάστες

Οι μετανάστες που κατάγονται από χώρες που παρατηρείται μεσαίος ή υψηλός επιπολασμός του ιού της ηπατίτιδας C, με ποσοστό >2% και >5% αντίστοιχα, αποτελούν ακόμη έναν πληθυσμό στην Ευρώπη με υψηλό κίνδυνο HCV μόλυνσης. Ως μετανάστες ορίζονται οι αιτούντες άσυλο, οι πρόσφυγες, οι μετανάστες με μη επίσημα έγγραφα και άλλοι κάτοικοι που γεννήθηκαν σε ξένη χώρα. Τα άτομα αυτά είναι πιθανό να έχουν εκτεθεί στον ιό στη χώρα καταγωγής τους μέσω επιμολυσμένων παραγώγων αίματος ή μη ασφαλών ενέσεων ή διαδικασιών και γι αυτό ο επιπολασμός HCV που παρουσιάζεται είναι όμοιος με αυτόν της χώρας τους. Η αυξημένη ροή μεταναστών από χώρες με υψηλή συχνότητα εμφάνισης HCV μόλυνσης προς την Ευρώπη τις τελευταίες δεκαετίες, έχει ως αποτέλεσμα δυσανάλογα υψηλό αριθμό καταγεγραμμένων HCV περιστατικών (14%). Αυτό το ποσοστό έχει ως συνέπεια τα μισά αντίστοιχα περιστατικά σε κάποιες χώρες της Ευρώπης. Η διάγνωση σε μετανάστες που ζουν σε χώρες με χαμηλό επιπολασμό, καθυστερεί λόγω μη κατάλληλων υποδομών υγείας. Γι αυτό εμφανίζουν πιο συχνά προχωρημένο καρκίνο του ήπατος και ηπατοκυτταρικό καρκίνο σε σχέση με άτομα που δεν έχουν μεταναστεύσει (Christina Greenaway, 2018).

A10.1. Μεταμόσχευση οργάνου από HCV θετικό δότη

Η επιστημονική πρόοδος όσον αφορά τις χειρουργικές τεχνικές, την ανοσοκαταστολή και την αντιμικροβιακή προφύλαξη έχει οδηγήσει σε αισθητή μείωση νοσηρότητας και θνησιμότητας που έπονται μίας μεταμόσχευσης οργάνου. Ως αποτέλεσμα, η μεταμόσχευση θεωρείται οριστική θεραπεία σε ασθενείς με μη αναστρέψιμη βλάβη οργάνων. Η ανισορροπία μεταξύ της διαθεσιμότητας οργάνων και του ολοένα αυξανόμενου αριθμού ασθενών που μπορούν να θεραπευτούν με τη μεταμόσχευση αυτών, αποτελεί μείζον πρόβλημα της ιατρικής κοινότητας (Paolo Antonio Grossi, 2017).

Σύμφωνα με το Δίκτυο Προμήθειας και Μεταμόσχευσης Οργάνων (OPTN), το 2019, απεβίωσαν περίπου 4.500 άτομα στη λίστα αναμονής, ενώ 5.751 ασθενείς αφαιρέθηκαν από αυτή καθώς η κατάσταση τους επιδεινώθηκε σε σημείο που πλέον η

μεταμόσχευση δεν αποτελούσε βιώσιμη αντιμετώπιση της νόσου τους. Ταυτοχρόνως, ο αριθμός HCV θετικών δοτών οργάνων έχει αυξηθεί, γεγονός που οδήγησε στη διερεύνηση της πιθανής χρήσης οργάνων από δότες με αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης HIV, HCV και HBV (Paolo Antonio Grossi, 2017) (Katya Prakash, 2020). Οι HCV θετικοί δότες οργάνων συσχετίζονται με τη μετάδοση του ιού προς τον λήπτη σε ποσοστό 100% (Katya Prakash, 2020). Μέχρι πρόσφατα, η θεραπεία μίας HCV μόλυνσης σε λήπτη αλλομοσχεύματος ήταν ακριβή, τοξική και σχετικά μη αποτελεσματική. Με την ανάπτυξη των αμέσως δρώντων αντιικών παραγόντων (DAAs), έχει βελτιωθεί σημαντικά η εξέλιξη των HCV θετικών ασθενών, με ποσοστό παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) να ξεπερνά το 95%. (Trotter & Robb, 2018). Η απόφαση για τη μεταμόσχευση ενός HCV θετικού οργάνου, βασίζεται σε μία ισορροπία μεταξύ του κινδύνου μετάδοσης του ιού που θα μπορούσε να οδηγήσει σε ηπατική ασθένεια τελικού σταδίου και του οφέλους της μεταμόσχευσης, ειδικά σε ασθενείς που αντιμετωπίζουν κάποια απειλητική για τη ζωή ασθένεια. Ο κίνδυνος μετάδοσης μίας HCV μόλυνσης εξαρτάται από:

- Την ποιότητα του ελέγχου που πραγματοποιείται στον δότη,
- Την αναπαραγωγή ή μη του ιού στον δότη κατά την περίοδο της μεταμόσχευσης,
- Την κατάσταση της HCV μόλυνσης του δότη και
- Το είδος οργάνου που μεταμοσχεύεται (Audrey Coilly, 2015). Όσον αφορά τη χρήση ήπατος από θετικό HCV δότη, παρατηρείται ένας προβληματισμός εξαιτίας του αυξημένου ποσοστού εξέλιξης σε χολοστατική ηπατίτιδα (Trotter & Robb, 2018).

A10.2. Μεταμόσχευση νεφρού από HCV θετικό δότη

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί αντιμετώπιση ζωτικής σημασίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Στις Η.Π.Α., ο μέσος χρόνος αναμονής για μεταμόσχευση νεφρού ξεπερνά τα 3 έως 5 χρόνια, γεγονός που καθιστά απαραίτητη την διερεύνηση νέων προσεγγίσεων για τη μείωση αυτού του χρονικού διαστήματος. Η χρήση αμέσως δρώντων αντιικών παραγόντων (DAAs) εμφανίζουν υψηλά ποσοστά θεραπείας μίας HCV μόλυνσης και περιορισμένες παρενέργειες. Ως συνέπεια, παρουσιάζεται η ευκαιρία μεταμόσχευσης οργάνων από HCV θετικούς δότες σε HCV αρνητικούς λήπτες.

Με βάση δοκιμή που πραγματοποιήθηκε, ιολογικά όλοι οι λήπτες εμφανίζουν ανιχνεύσιμο RNA του ιού μετά τη μεταμόσχευση και ανταποκρίνονται επαρκώς στη θεραπεία έναντι του ιού της ηπατίτιδας C με παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση 12

εβδομάδες μετά την έναρξη της. Στους πρώτους 6 μήνες μετά την μεταμόσχευση νεφρού, όλοι οι λήπτες θεραπεύονται από τον HCV και εμφανίζουν παρόμοια νεφρική λειτουργία με λήπτες HCV αρνητικών νεφρών (Muhammad N. Zahid, 2019).

A11.1 Ηπατίτιδα C και Covid -19

Η ασθένεια κορονοϊού 2019 παρουσιάζει ένα φάσμα κλινικών εκδηλώσεων αν και κατά κύριο λόγο οδηγεί σε σοβαρή αναπνευστική νόσο που συσχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ηπατικές εκδηλώσεις της νόσου έχουν περιγραφεί, ωστόσο η παθογένεια τραυματισμού του ήπατος παραμένει ασαφής. Η προϋπάρχουσα ηπατική ασθένεια σε συνδυασμό με μόλυνση από τον ιό της ηπατίτιδας c, την παχυσαρκία και τον διαβήτη ίσως σχετίζονται με την επίδραση του αναπνευστικού ιού στο ήπαρ. Μεταξύ των ασθενών που έχουν μολυνθεί από τον Covid-19, αυτοί που αντιμετωπίζουν ήδη κίρρωση του ήπατος εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά θνησιμότητας. Ωστόσο, η παρουσία HCV αντισωμάτων ίσως λειτουργεί προστατευτικά έναντι του αναπνευστικού ιού (Alessandra Mangia, 2020).

Τα άτομα που κάνουν ενδοφλέβια ή μη χρήση ναρκωτικών ουσιών παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας τόσο από την ασθένεια κορονοϊού (Covid-2019) όσο και από τις παρενέργειες της χρήσης. Οι PWUD έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να νοσήσουν από χρόνιες ασθένειες όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η πνευμονική υπέρταση και η καρδιακή ανεπάρκεια, με συνέπεια την αύξηση των επιπλοκών της ασθένειας του Covid-19. Επιπλέον, οι PWUD αντιμετωπίζουν κοινωνικές και οικονομικές αντιξοότητες όπως η μη σταθερή στέγαση και η δύσκολη μεταφορά, παράγοντες που συσχετίζονται έμμεσα με τον αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης του ιού και τη δυσχερή εξέλιξη της νόσου (Andrew Seaman, 2021).

A12.1. Εξάλειψη του ιού της ηπατίτιδας C

Η εισαγωγή των αμέσως δρώντων αντιϊκών (DAAs) έναντι του ιού της ηπατίτιδας C καθιστούν πλέον εφικτή τη θεραπεία της νόσου σε όλους τους ασθενείς. Παρόλο που η αντιμετώπιση κάθε λοίμωξης ίσως να μη φαίνεται ρεαλιστική σήμερα, η εξάλειψη της είναι πιθανή. Απουσία αποτελεσματικού εμβολίου, η πλήρης αντιμετώπιση της νόσου μπορεί να

επιτευχθεί μόνο με τη χρήση DAAs σε συνδυασμό με πρακτικές πρόληψης. Ωστόσο, περιοριστικός παράγοντας θεωρείται η ικανότητα ανίχνευσης μολυσμένων με τον ιό ατόμων που παραμένουν ασυμπτωματικοί για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά την μόλυνση (Kondili, 2021). Επιπλέον, το υψηλό κόστος των DAAs έχει περιορίσει τη χρήση τους και η εμφάνιση ανθεκτικών σε φάρμακα οργανισμών θέτει νέες προκλήσεις (Chu, 2021).

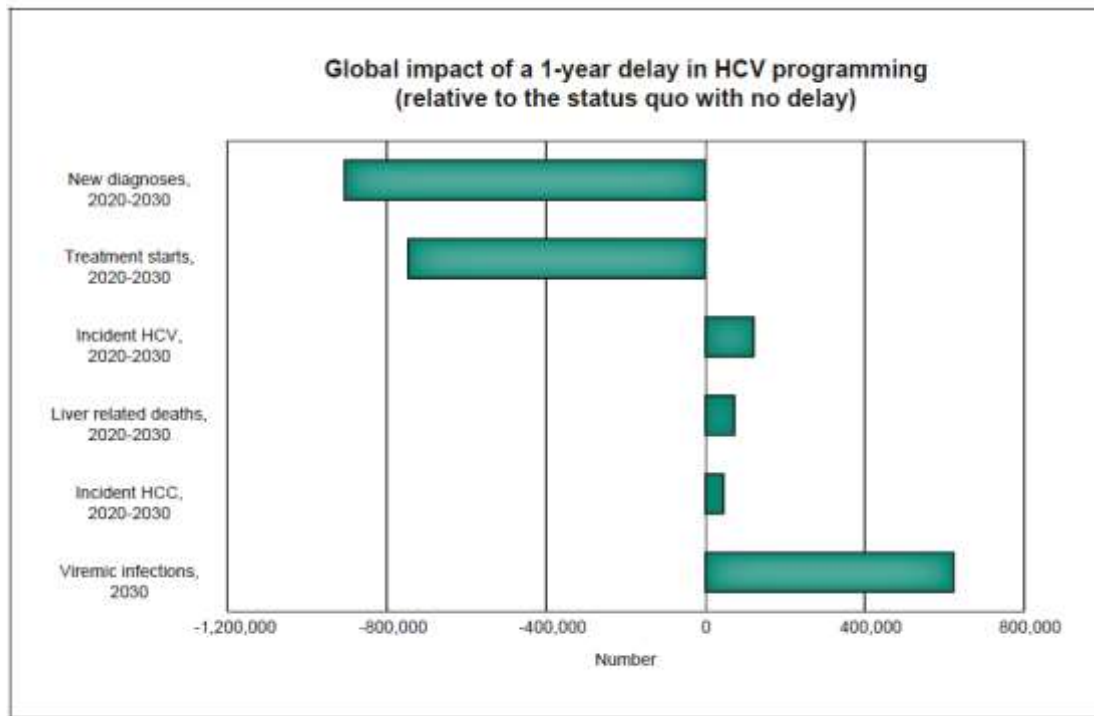
Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) στοχεύει στην εξάλειψη του HCV μέχρι το 2030. Συγκεκριμένα, σκοπός είναι η μείωση κατά 65% σε σχετικούς με το ήπαρ θανάτους, η μείωση κατά 90% σε νέες μολύνσεις και η διάγνωση του 90% των φορέων του ιού. Πρόσφατη ανάλυση με δεδομένα από το 2017 έως το 2019, δείχνει πως μόνο 11 χώρες (Αυστραλία, Καναδάς, Γαλλία, Γερμανία, Ισλανδία, Ιταλία, Ιαπωνία, Ισπανία, Σουηδία, Ελβετία και Ηνωμένο Βασίλειο) βρίσκονται κοντά στην επίτευξη του στόχου αυτού μέχρι το 2030, 5 άλλες (Αυστρία, Μάλτα, Ολλανδία, Νέα Ζηλανδία και Βόρεια Κορέα μέχρι το 2040 και 2 άλλες (Σαουδική Αραβία και Ταϊβάν) μέχρι το 2050. Οι υπόλοιπες 27 χώρες που συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα, μέσα στις οποίες ανήκουν και οι Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, φαίνεται πως θα είναι σε θέση να εξαλείψουν τη νόσο μετά το 2050 (Kondili, 2021).

A12.2. Επίδραση του κορονοϊού-19 στην εξάλειψη του HCV

Η ασθένεια του κορονοϊού 2019 (COVID- 19) πιέζει ιδιαίτερα το παγκόσμιο σύστημα υγείας σε κρίσιμη στιγμή όσον αφορά την εξάλειψη του ιού της ηπατίτιδας C. Μαθηματικά μοντέλα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να εκτιμηθεί η πιθανή επίδραση της καθυστέρησης της πλήρους αντιμετώπισης του HCV. Έχουν πραγματοποιηθεί αναλύσεις προσαρμοσμένες στα δεδομένα 110 χωρών με σκοπό την μελέτη 2 σεναρίων: στο ένα δεν παρατηρείται καμία καθυστέρηση όσον αφορά την επίτευξη του παγκόσμιου στόχου εξάλειψης του HCV (status quo) και στο άλλο υπάρχει καθυστέρηση τουλάχιστον ενός έτους (1- year delay) δεδομένου της σημαντικής διακοπής όσον αφορά τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της ηπατίτιδας C κατά το έτος 2020.

Το σενάριο καθυστέρησης ενός έτους θα μπορούσε να καταλήξει στην εμφάνιση επιπλέον 44.800 καρκίνων του ήπατος και 72.300 θανάτους από HCV παγκοσμίως μέχρι το 2030. Με βάση αυτά τα δεδομένα, για να περιοριστεί η επίδραση της πανδημίας στην οριστική αντιμετώπιση της ηπατίτιδας C και να μειωθεί η θνησιμότητα λόγω

καθυστερημένης θεραπείας, θεωρείται κρίσιμο να τεθεί σε προτεραιότητα και πάλι η εξάλειψη της μόλις εκτιμηθεί ασφαλές (Blach, 2021) (Bhuyan, 2021).



Εικόνα 23: Παγκόσμια επίδραση ενός χρόνου καθυστέρηση όσον αφορά την εξάλειψη του HCV (Blach, 2021)

B.1. Αιμοδοσία και έλεγχος μεταδιδόμενων παθογόνων

Ετησίως, εκατομμύρια μονάδες αίματος συλλέγονται παγκοσμίως καθώς η μετάγγιση αίματος χαρακτηρίζεται καθοριστικής σημασίας όσον αφορά την αντιμετώπιση ασθενών που υποφέρουν από διάφορες ασθένειες και κυρίως αιματολογικές ανωμαλίες όπως είναι η αναιμία. Επιπλέον, η μετάγγιση αίματος πραγματοποιείται σε άτομα που αντιμετωπίζουν μεγάλη απώλεια αίματος όπως παρατηρείται σε τροχαία ατυχήματα, σε χειρουργικές επεμβάσεις, σε επιπλοκές της εγκυμοσύνης και σε χημειοθεραπεία (Addisu Getie, 2020). Ως επακόλουθο, οι μεταδιδόμενες με τη μετάγγιση μολύνσεις (TTIs) εξακολουθούν να αποτελούν πρωταρχικό πρόβλημα δημόσιας της υγείας σε πολλά μέρη του κόσμου. Συγκεκριμένα, οι πολυμεταγγιζόμενοι ασθενείς που πάσχουν από θαλασσαιμία (σύνολο αιμοσφαιρινοπάθειες που προκαλούνται από μετάλλαξη στην αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης), αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης από κάποιο παθογόνο. Μετά την καρδιακή

ανεπάρκεια, οι ικές λοιμώξεις, είναι ο δεύτερος συχνότερος παράγοντας θνητότητας και σημαντικότερος παράγοντας νοσηρότητας σε ασθενείς που πάσχουν από θαλασσαιμία (Bhuyan, 2021). Παγκοσμίως, 4,4% έως 85,4% του συγκεκριμένου πληθυσμού, αντιμετωπίζει HCV λοίμωξη διαφορετικών γονοτύπων (Mansoor, 2021).

Φαίνεται απαραίτητη η εύκολη πρόσβαση σε ασφαλές αίμα για μετάγγιση καθώς η νοσηρότητα και η θνησιμότητα που σχετίζονται με αιματογενώς μεταδιδόμενες ασθένειες επηρεάζουν ιδιαίτερα τους δέκτες, τις οικογένειες τους και την κοινωνία γενικά. Είναι προφανές πως υγιείς δότες μπορούν επίσης να μεταδώσουν κάποιον παράγοντα κατά τη διάρκεια της ασυμπτωματικής φάσης, ενισχύοντας τον επιπολασμό διαφόρων λοιμώξεων στον γενικό πληθυσμό. Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η χρήση ασφαλών προϊόντων αίματος στην αιμοδοσία, κρίνεται απαραίτητη η προσεκτική επιλογή δοτών με βάση το ιστορικό τους και τη μελέτη παραγόντων όπως η ύπαρξη δερματοστιξίας, η χρήση ναρκωτικών ουσιών και η σεξουαλική συμπεριφορά όπως οι επαφές μεταξύ ανδρών (MSM) (Emmy De Buck, 2015). Για τη διερεύνηση των παραπάνω παραγόντων, ο αιμοδότης συμπληρώνει ένα ειδικό ερωτηματολόγιο με το οποίο εκτιμάται ο κίνδυνος μετάδοσης παθογόνων πριν τον έλεγχο του αίματος του (Eyasu Alem Lake1, 2021).

Τα πλέον επικρατή αιματογενώς μεταδιδόμενα παθογόνα παγκοσμίως είναι τα εξής:

1. Ιός ανοσοανεπάρκειας του Ανθρώπου (HIV)
2. Ιός της ηπατίτιδας Β (HBV)
3. Ιός της ηπατίτιδας C (HCV)
4. Σύφιλη (*Treponema pallidum*)
5. Μαλάρια (*Plasmodium*)

Σπανιότερα, παρατηρείται μετάδοση και άλλων παθογόνων παραγόντων όπως είναι ο κυτταρομεγαλοϊός, ο ιός του έρπητα, ο ιός Epstein- Barr, καθώς επίσης το τοξόπλασμα και το βακτήριο της βρουκέλλας.

Η διαθεσιμότητα νέων και πιο ευαίσθητων τεχνικών ανίχνευσης έχει ως αποτέλεσμα την σημαντική μείωση των περιστατικών μετάδοσης παθογόνων μέσω

μετάγγισης στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες. Ωστόσο, στις αναπτυσσόμενες, υπάρχει αύξηση του επιπολασμού και των περιστατικών εμφάνισης τέτοιου είδους λοιμώξεων εξαιτίας των ανεπαρκώς εξοπλισμένων ιατρικών εγκαταστάσεων, της έλλειψης παιδείας και την αποτυχία της εφαρμογής αυστηρών κανόνων όσον αφορά τους ελέγχους του αίματος. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), ο κίνδυνος μετάδοσης παθογόνων μέσω της μετάγγισης παρουσιάζεται υψηλότερος σε χώρες που βασίζονται σε δότες «αντικατάστασης» ή «οικογενειακοί» και σε δότες επί πληρωμή. (Ram, 2021) Εκτιμάται πως η πιθανότητα μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας C κυμαίνεται από 0,10 έως 2,3% ανά εκατομμύρια μονάδες αίματος που μεταγγίζονται (Eyasu Alem Lake1, 2021).

Απαραίτητη προϋπόθεση για την μείωση της αιματογενώς μετάδοσης παθογόνων είναι η συνεχής βελτίωση του τρόπου επιλογής των αιμοδοτών, οι ευαίσθητες τεχνικές ανίχνευσης και οι αποτελεσματικές μέθοδοι αδρανοποίησης. Ακόμη και μετά τη ρύθμιση των παραπάνω συνθηκών, η ανικανότητα ανίχνευσης ενός παθογόνου κατά την περίοδο του «παραθύρου», οι ανοσολογική ποικιλία των ιών, οι ασυμπτωματικοί φορείς ενός ιού και τα εργαστηριακά λάθη καθιστούν την μετάδοση ενός παθογόνου πιθανή (Ram, 2021). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συνιστά τον έλεγχο του αίματος που μεταγγίζεται, τουλάχιστον για τα εξής παθογόνα που μεταδίδονται κυρίως αιματογενώς:

1. Ιός Ανοσοανεπάρκειας Ανθρώπου (HIV)
2. Ιός της Ηπατίτιδας Β (HBV)
3. Ιός της Ηπατίτιδας C (HCV)
4. Σύφιλη (Eyasu Alem Lake1, 2021).

B1.2. Αιμοδιάλυση και HCV

Η αιμοδιάλυση αποτελεί μία αποτελεσματική θεραπεία αντικατάστασης για χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της ασθένειας. Τα τελευταία χρόνια, ο αριθμός των ασθενών που κάνουν αιμοδιάλυση έχουν αυξηθεί ραγδαία (Gaofeng Cai, 2019).

Τα άτομα που λαμβάνουν την συγκεκριμένη θεραπεία βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης με μεταδιδόμενες μέσω του αίματος ασθένειες, όπως είναι ο ιός της ηπατίτιδας C και B. Το ποσοστό μετάδοσης HCV και HBV μέσω αιμοδιάλυσης παρουσιάζει σημαντική απόκλιση ανά γεωγραφική περιοχή, καθώς αυτό υπολογίζεται σε 1,4 έως 28,3%

σε ανεπτυγμένες χώρες και 4,7% έως 41,9% στις αναπτυσσόμενες (Sohail Akhtar. Jamal Abdul Nasir, 2020). Για παράδειγμα, στο Ηνωμένο Βασίλειο, ο επιπολασμός εκτιμάται να είναι 1% ενώ στην Ανατολική Ευρώπη πάνω από 90%. Δεδομένης της ύπαρξης αποτελεσματικού εμβολίου για τον HBV, η μετάδοση του έχει μειωθεί αισθητά από το 1992 και μετά. Αντιθέτως, η απουσία παρόμοιας πρόληψης για το HCV, οι συχνές μεταγγίσεις αίματος και νοσηλεία, το ιστορικό μεταμόσχευσης νεφρού, η συνεχής επαφή του ασθενούς με ιατρικό εξοπλισμό και το εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα καθιστά την αιμοδιάλυση κύρια οδό μετάδοσης του ιού (Delia Timofte, 2020). Έρευνες έχουν δείξει πως πρωταρχικός παράγοντας εμφάνισης ηπατικής νόσου σε ασθενείς που κάνουν αιμοδιάλυση είναι η HCV μόλυνση. Επιπλέον, οι HCV θετικοί ασθενείς σε σύγκριση με τους αρνητικούς, εμφανίζουν υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας, έχουν χαμηλότερη ποιότητα ζωής, και παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ηπατικής ίνωσης και καρκίνου (Gaofeng Cai, 2019) (Sohail Akhtar. Jamal Abdul Nasir, 2020). Την τελευταία δεκαετία, οι περισσότερες χώρες χρησιμοποιούν καθορισμένες διαδικασίες καθαρισμού του αίματος και εφαρμόζουν μέτρα, όπως είναι η χρήση της συσκευής διάλυσης μόνο μίας φορές, η εισαγωγή πιο αυστηρών διαδικασιών απολύμανσης και η βελτίωση των μεθόδων ελέγχου του αιμοδότη (Gaofeng Cai, 2019).

Δεδομένης της σχετικής συχνότητας εμφάνισης HCV μόλυνσης σε ασθενείς που κάνουν αιμοδιάλυση, κρίνεται απαραίτητος ο έλεγχος κατά τις εξής διαδικασίες:

- Έναρξη της νεφρικής θεραπείας αντικατάστασης
- Μεταφορά του ασθενούς σε άλλο κέντρο αιμοκάθαρσης
- Αλλαγή μεθόδου νεφρικής θεραπείας αντικατάστασης π.χ. περιτοναϊκή κάθαρση σε αιμοδιάλυση
- Γενικά, κάθε 6 μήνες

Παρόλο που η HCV μόλυνση είναι πιθανή σε ασθενείς που κάνουν θεραπεία αιμοδιάλυσης, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μικρότερος επιπολασμός λόγω της εφαρμογής αξιόπιστου ελέγχου στους αιμοδότες και της μειωμένης ανάγκης για μετάγγιση αίματος σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Σημειώνεται πως η μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας C στα κέντρα αιμοδιάλυσης οφείλεται κυρίως στην ακατάλληλη χρήση του ιατρικού εξοπλισμού, τη μη τήρηση της τακτικής υγιεινής και την χορήγηση παρεντερικής θεραπείας (Delia Timofte, 2020).

B1.3. HCV και αιμοδότες

Ο ιός της ηπατίτιδας C αποτελεί τον κύριο παράγοντα εμφάνισης ηπατίτιδας μετά τη μετάγγιση παραγώγων αίματος. Ο επιπολασμός HCV λοίμωξης σε αιμοδότες είναι χαμηλός στη Βόρεια και Νότια Ευρώπη με ποσοστά 0,01- 0.02% και 1- 1,5% αντίστοιχα. Αντιθέτως, η συχνότητα HCV μόλυνσης είναι υψηλότερη σε αναπτυσσόμενες χώρες λόγω της χαμηλής ποιότητας των screening test, τη χρήση μη ασφαλών ιατρικών τεχνικών και τη χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών με ακατάλληλη βελόνα. Υψηλότερος επιπολασμός HCV έχει παρατηρηθεί στη Βορειοανατολική Ασία και συγκεκριμένα στην Ινδία (1,5%), στη Μαλαισία (2,3%), στις Φιλιππίνες (2,3%), στο Πακιστάν (8,1%) και στην Αφρική στη περιοχή του Ισημερινού (6,5%) (Mazaher Khodabandehloo, 2013).

B1.4. Επιπολασμός στους αιμοδότες του Τζανείου

Παρακάτω, παρουσιάζονται τα στατιστικά δεδομένα του Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά «Τζάνειο» όσον αφορά το ποσοστό των παθογόνων που ανιχνεύτηκαν στους αιμοδότες τα τελευταία χρόνια. Συγκεκριμένα, καταγράφονται τα επιβεβαιωμένα θετικά και τα οριακά αδιευκρίνιστα περιστατικά HBV και HCV από το έτος 2011 έως το 2019, σε σχέση με το σύνολο των αιμοληψιών.

Δείκτης	Στόχος	2011	2012	2013	2014	2015	2016
HBsAg (επιβεβαιωμένα θετικά)	991 (0,17%)	38 (0,27%)	18 (0,14%)	24 (0,19%)	11 (0,09%)	10 (0,09%)	15 (0,15%)
HBsAg (οριακά- αδιευκρίνιστα)		5 (0,03%)	33 (0,25%)	8 (0,06%)	5 (0,04%)	5 (0,05%)	4 (0,04%)
HCV (επιβεβαιωμένα θετικά)	240 (0,04%)	12 (0,09%)	6 (0,05%)	5 (0,04%)	4 (0,03%)	5 (0,05%)	3 (0,03%)

HCV (οριακά-αδιευκρίνιστα)	616 (0,11%)	39 (0,28%)	27 (0,21%)	34 (0,28%)	21 (0,18%)	9 (0,08%)	20 (0,19%)
Σύνολο αιμοληψιών	582.187	13.944	12.902	12.340	11.915	10,760	10,244

Εικόνα 24: Στατιστικά Αιμοδοτών με θετικά ή αδιευκρίνιστα αποτελέσματα στον έλεγχο για μεταδιδόμενα νοσήματα από το 2011 έως το 2016

Δείκτης	Στόχος	2017	2018	2019
HBsAg (επιβεβαιωμένα θετικά)	991 (0,17%)	9 (0,09%)	7 (0,07%)	3 (0,03%)
HBsAg (Οριακά-αδιευκρίνιστα)		7 (0,07%)	5 (0,05%)	1 (0,01%)
HCV (επιβεβαιωμένα θετικά)	240 (0,04%)	2 (0,02%)	1 (0,01%)	2 (0,02%)
HCV (οριακά-αδιευκρίνιστα)	616 (0,11%)	26 (0,26%)	25 (0,26%)	10 (0,09%)
Σύνολο Αιμοληψιών	582.187	9.794	9.552	8529

Εικόνα 25: Στατιστικά Αιμοδοτών με θετικά ή αδιευκρίνιστα αποτελέσματα στον έλεγχο για μεταδιδόμενα νοσήματα από το 2017 έως το 2019

B1.5. Αποτελέσματα

Όσον αφορά τα επιβεβαιωμένα θετικά περιστατικά HCV, παρατηρείται σημαντική μείωση από το 2012 έως το 2019. Συγκεκριμένα, το 2019, το 0,02% των αιμοδοτών εμφάνισαν

θετικό τεστ αντισωμάτων, ποσοστό αισθητά μικρότερο από το 0,09% που καταγράφηκε το 2011. Αντίστοιχα, τα οριακά-αδιευκρίνιστα αποτελέσματα το 2011 ήταν 616, ενώ το 2019 καταγράφηκαν μόνο δύο, αριθμός που αντιστοιχεί σε μείωση κατά 0,07%.

Παρόμοια αποτελέσματα λήφθηκαν και όσον αφορά την ανίχνευση του ιού της ηπατίτιδας Β. Παρουσιάζεται σημαντική μείωση των επιβεβαιωμένων θετικών αποτελεσμάτων, καθώς καταγράφηκαν 38 το 2011 και μόνο 3 το 2019. Τα οριακά-αδιευκρίνιστα περιστατικά ανίχνευσης HBsAg ακολουθούν την ίδια πορεία, με ποσοστό 0,3% το 2011 και 0,01% το 2019. Δυστυχώς, εκτός από την μείωση των καταγεγραμμένων περιστατικών ανίχνευσης των ιών των ηπατίτιδων Β και C, παρατηρείται και κατακόρυφη μείωση του αριθμού των αιμοδοσιών που πραγματοποιήθηκαν Συγκεκριμένα, το 2011 καταγράφηκαν 582.187 αιμοληψίες για την ανίχνευση παθογόνων, ενώ το 2019 μόνο 8.529.

B1.6. Συμπεράσματα

Η μείωση των επιβεβαιωμένων θετικών αποτελεσμάτων ανίχνευσης των ηπατίτιδων Β και C πιθανόν οφείλεται στην ενημέρωση του πληθυσμού σχετικά με τις ασθένειες και τους τρόπους πρόληψης της. Επιπλέον, οι νέοι τρόποι αντιμετώπισης όπως είναι τα αμέσως δρώντα αντιϊκά, είναι πιο αποτελεσματική όσον αφορά την εξάλειψη των ιών. Επιπλέον, οι σύγχρονες τεχνικές ανίχνευσης εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία και εξειδίκευση με αποτέλεσμα ο ιός να ανιχνεύεται και να αντιμετωπίζεται έγκαιρα. Η μείωση του συνόλου των αιμοληψιών ίσως οφείλεται στον σύγχρονο τρόπο ζωής του ανθρώπου που χαρακτηρίζεται από τον έντονο ρυθμό του και την έλλειψη ελεύθερου χρόνου.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. A. El Sherbini, S. M. (2015). Systematic review with meta-analysis: comparison between therapeutic regimens for paediatric chronic hepatitis C.
2. A. J. Walker, C. J. (2017). Host genetic factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection: A systematic review.
3. A. Majumdar, M. T. (2016). Systematic review: current concepts and challenges for the direct-acting antiviral era in hepatitis C cirrhosis.
4. Abby May Falla, S. H. (2018). Hepatitis B/C in the countries of the EU/ EEA: a systematic review of the prevalence among at-risk groups.
5. Abdulkarim Alhethel, M. M.-H. (2014). Hepatitis G virus in Saudi blood donors and chronic hepatitis B and C patients.
6. Abdul-Quader, A. S. (2019). Effectiveness of Structural-Level Needle/Syringe Programs to Reduce HCV and HIV Infection Among People Who Inject Drugs: A Systematic Review.
7. Adam Trickey, H. F. (2020). The contribution of injecting drug use as a risk factor for Hepatitis C virus transmission globally, regionally, and at country level: a modelling study.
8. Addisu Getie, A. W. (2020). Blood Donation Practice and Associated Factors in Ethiopia: A Systematic Review and Meta-analysis.
9. Alazard-Dany, N. D. (2019). “Overview of hcv life cycle with a special focus on current and possible future antiviral targets”.
10. Alessandra Mangia, G. C. (2020). Is positivity for hepatitis C virus antibody predictive of lower risk of death in COVID-19 patients with cirrhosis?
11. Alexander J. Stockdale, B. K. (2019). The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis.

12. Anders H. Nyberg, E. S. (2019). Increased cancer rates in patients with chronic hepatitis C.
13. Andrea L. Wirtz, P. T. (2018). HIV and Viral Hepatitis Among Imprisoned Key Populations.
14. Andrew Seaman, G. L. (2021). Harm Reduction and Adaptations Among PWUD in Rural Oregon During COVID-19.
15. Anna S.F. Lok, B. J. (2016). Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B Viral Infection in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis.
16. Arnolfo Petruzzello, G. L. (2019). Prevalence of Hepatitis C virus genotypes in nine selected European countries: A systematic review.
17. Arzouma Paul Yooda, S. S.-Y. (2019). Residual risk of HIV, HCV, and HBV transmission by blood transfusion between 2015 and 2017 at the Regional Blood Transfusion Center of Ouagadougou, Burkina Faso.
18. Audrey Coilly, D. S. (2015). Pros and Cons: Usage of organs from donors infected with hepatitis C virus – Revision in the direct-acting antiviral era.
19. Basile Njei, T. R. (2016). Use of transient elastography in patients with HIV-HCV coinfection: A systematic review and meta-analysis .
20. Bhuyan, G. Z. (2021). “Frequency of Hepatitis B, C and HIV infections among transfusion-dependent beta thalassemia patients in Dhaka”.
21. Blach, S. K. (2021). “Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts”.
22. Bukh, J. (2016). The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control.
23. Catherine de Martel, D. M.-B. (2015). World-wide Relative Contribution of Hepatitis B and C Viruses in Hepatocellular Carcinoma.
24. Chen, S. a. (2006). “The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection”.
25. Chilaka, V. a. (2021). “Viral Hepatitis in pregnancy”.

26. Christina Greenaway, I. M. (2018). The Effectiveness and Cost-Effectiveness of Hepatitis C Screening for Migrants in the EU/EEA: A Systematic Review.
27. Chu, J. a. (2021). “Autophagy in HCV replication and protein trafficking”,.
28. Chun-Wei Chen, J.-S. C.-D.-H.-P.-L. (2019). The irreversible HCV-associated risk of gastric cancer following interferon-based therapy: a joint study of hospital-based cases and nationwide population-based cohorts.
29. Claudia Westermann, C. P. (2015). The prevalence of hepatitis C among healthcare workers: a systematic review and meta-analysis.
30. Cristina Stasi, C. S. (2020). Update on Hepatitis C Epidemiology: Unaware and Untreated.
31. Daniele Borsettoa, J. F.-R. (2020). HCV infection and the risk of head and neck cancer: A meta-analysis.
32. DebraGuss, M. A.-C. (2018). Diagnosis and Management of Hepatitis C Infection in Primary Care.
33. Delia Timofte, D. D.-E.-S.-D. (2020). Infection with hepatitis C virus in hemodialysis patients: An overview of the diagnosis and prevention rules within a hemodialysis center.
34. Elske Hoornenborg, R. C. (2017). MSM starting preexposure prophylaxis are at risk of hepatitis C virus infection.
35. Emmy De Buck, T. D. (2015). Is Having Sex with Other Men a Risk Factor for Transfusion-Transmissible Infections in Male Blood Donors in Western Countries? A Systematic Review.
36. Eyasu Alem Lake1, R. O. (2021). Seroprevalence of hepatitis c virus infection among blood donors in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis.
37. Gaofeng Cai, H. Z. (2019). Factors Correlating to the Development of Hepatitis C Virus Infection in Hemodialysis Patients—Findings Mainly from Asiatic Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis .

38. Harrys A. Torres, G. B. (2016). How I treat hepatitis C virus infection in patients with hematologic malignancies.
39. Harrys A. Torres, T. L. (2017). The Oncologic Burden of Hepatitis C Virus Infection: A Clinical Perspective.
40. Harvey J. Alter, M. (2019). The Gordon Wilson Lecture: The hepatitis C virus: from Hippocrates to cure.
41. Håvard Midgard, A. W. (2016). HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection.
42. Holly Hagan, A. E. (2015). Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men.
43. Huan V. Dong, Y. I. (2014). Osteoporosis and fractures in HIV/hepatitis C virus coinfection: a systematic review and meta-analysis.
44. Ivelja, M. D. (2021). Blood markers of endothelial dysfunction and their correlation to cerebrovascular reactivity in patients with chronic hepatitis C infection. *Peer J, Vol. 9*.
45. J. Morgan Freiman, M. T. (2016). HCV Core Antigen Testing for Diagnosis of HCV Infection: A systematic review and meta-analysis .
46. Jamie Greenman, T. R. (2014). Dried blood spot in the genotyping, quantification and storage of HCV RNA: a systematic literature review.
47. Jean Joel Bigna, A. M. (2019). Gender development and hepatitis B and C infections among pregnant women in Africa: a systematic review and meta analysis.
48. Jorge L. Trujillo-Ochoa, O. V.-S. (2019). Challenges in Management of Hepatitis A Virus Epidemiological Transition in Mexico.
49. Justin R. Bailey, E. B. (2019). Approaches, Progress, and Challenges to Hepatitis C Vaccine Development.
50. Kalafateli M, B. E. (2018). Pharmacological interventions for acute hepatitis C infection (Review).

51. Katya Prakash, C. R.-S. (2020). Post-transplant survey to assess patient experiences with donor-derived HCV infection.
52. Khan, A. M. (2015). "HCV glycoprotein structures: What to expect from the unexpected",.
53. Kondili, L. C. (2021). "Absolute targets for HCV elimination and national health policy paradigms: Foreseeing future requirements".
54. Kuan Ken Lee, D. S. (2019). Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in.
55. L. Medina-Perucha, H. F. (2018). Factors Associated with Sexual Risks and Risk of STIs, HIV and Other Blood-Borne Viruses Among Women Using Heroin and Other Drugs: A Systematic Literature Review.
56. Lenka Benova, Y. A.-R. (2014). Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: Systematic Review and Meta-analysis.
57. Leonardo Frazzoni, U. S. (2021). Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Hepatitis C Virus Therapy with Direct-Acting Antivirals. A Systematic Review and Meta-Analysis.
58. Louis MacGregor, N. K. (2017). Behavioural, not biological, factors drive the HCV epidemic among HIV-positive MSM: HCV and HIV modelling analysis including HCV treatment- as prevention impact.
59. Mansoor, H. W. (2021). "*Treatment of HCV Genotype-1a Infection with Sofosbuvir/ Daclatasvir in a Child Suffering from Thalassaemia-Major*".
60. Marian Major, A. G.-D. (2018). Modeling of patient virus titers suggests that availability of a vaccine could reduce hepatitis C virus transmission among injecting drug users.
61. Maryam Dadmanesh, M. M. (2019). Inflammasomes and their roles in the pathogenesis of viral hepatitis and their related complications: An updated systematic review.

62. Mazaher Khodabandehloo, D. R. (2013). Prevalence and trend of hepatitis C virus infection among blood donors in Iran: A systematic review and meta-analysis.
63. Mehnaaz Sultan Khuroo, N. S. (2015). Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Tests for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis.
64. Mohamed Abdulkadir Hassan-Kadle, M. S. (2018). Epidemiology of viral hepatitis in Somalia: Systematic review and meta-analysis study.
65. Monica L. Kastinga, A. R. (2019). Hepatitis C Virus Screening Trends: A 2016 Update of the National Health Interview Survey.
66. Muhammad N. Zahid, S. W. (2019). High multiplicity of infection following transplantation of hepatitis C virus–positive organs.
67. Naoyuki Hino, R. S. (2021). Treatment of Hepatitis C Virus Infection with Direct-acting.
68. Narayana Murthy Ganta, G. G. (2019). A review on HCV inhibitors: Significance of non-structural polyproteins.
69. Neves, W. M. (2021). “Development of an immunoassay for the detection of human IgG against hepatitis C virus proteins using magnetic beads and flow cytometry”.
70. Nicola Coppola, S. D. (2016). Hepatitis B virus and hepatitis C virus infection in healthcare workers.
71. Nikola Panic, S. M.-M. (2020). Pancreatitis Associated with Viral Hepatitis: Systematic Review.
72. Norah A. Terrault, J. L. (2013). Sexual Transmission of Hepatitis C Virus Among Monogamous Heterosexual Couples: The HCV Partners Study.
73. Oumar Billa, M. C.-M. (2018). Factors associated with non-AIDS-defining cancers and non HCV-liver related cancers in HIV/HCV-coinfected patients- ANRS-CO13 HEPAVIH cohort.
74. Paolo Antonio Grossi, D. D. (2017). Organ transplantation from “increased infectious risk donors”: the experience of the Nord Italia Transplant program — A retrospective study.

75. Parag Mahale, H. A.-Y. (2017). Hepatitis C Virus Infection and the Risk of Cancer Among Elderly US Adults: A Registry-Based Case-Control Study.
76. Patrick Behrendt, J. B. (2019). Influence of Tattoo Ink on Hepatitis C Virus Infectiousness.
77. Pierre Pradat, V. V. (2018). Epidemiology and Elimination of HCV-Related.
78. Poyomtip, N. C. (2019). The associations between Toll-like receptor 4 gene polymorphisms and hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis.
79. Prashant Sakharkar, S. D. (2020). Association Between Polymorphisms in Cytokine Gene and Viral Infections in Renal and Liver Transplant Recipients: A Systematic Review.
80. Pravin K Nair, E. C. (2018). Surgeons' Perception to Needle Stick Injuries and Transmission of Blood Borne Viral Infections.
81. Ram, J. K. (2021). "Comparative Study of Seropositivity of Mandatory Blood Transfusion Associated Diseases between Voluntary and Replacement Donors".
82. Rodrigo Velázquez-Moctezuma, E. H. (2021). Mechanisms of Hepatitis C Virus Escape from Vaccine-Relevant Neutralizing Antibodies.
83. Roger, S. D.-G. (2021). "HCV virology and diagnosis".
84. Rujipat Wasitthanasem, P. V. (2017). HCV core antigen is an alternative marker to HCV RNA for evaluating active HCV infection: implications for improved diagnostic option in an era of affordable DAAs.
85. Saad Qadwai, T. R. (2017). Hepatitis C Virus and Nonliver Solid Cancers: Is There an Association between HCV and Cancers of the Pancreas, Thyroid, Kidney, Oral Cavity, Breast, Lung, and Gastrointestinal Tract?
86. Sashidhar Manthravadi, S. P. (2016). Impact of sustained viral response postcurative therapy of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis.

87. Seyed Moayed Alavian, H. H. (2016). Relative Importance of Hepatitis B and C Viruses in Hepatocellular Carcinoma in EMRO Countries and the Middle East: A Systematic Review.
88. Shigui Yang, D. W. (2015). Transmission of Hepatitis B and C Virus Infection Through Body Piercing.
89. Shrikant Dashrath Warkad, S. B.-S. (2018). HCV Detection, Discrimination, and Genotyping Technologies.
90. Slim Fourati, J. J. (2018). Approaches for simplified HCV diagnostic algorithms.
91. Sohail Akhtar, Jamal Abdul Nasir, M. U. (2020). The prevalence of hepatitis C virus in hemodialysis patients in Pakistan: A systematic review and meta-analysis.
92. Song, C. S. (2017). Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis.
93. Stanislas Pol, A. V.-P. (2018). Extrahepatic cancers and chronic HCV Infection.
94. Stephanie Parent, K. S. (2018). Hepatitis C and pregnancy outcomes: a systematic review protocol.
95. Stephen M. Laidlaw, L. B. (2021). An HCV Vaccine on the Fly.
96. Taiwu Wang, J. C. (2019). Prevalence of hepatitis G virus infection among 67,348 blood donors in mainland China.
97. Tatsuo Kanda, R. S. (2020). Cell Culture Systems and Drug Targets for Hepatitis.
98. Thad Wilkins, M. A. (2015). Diagnosis and Management of Hepatitis C.
99. Thimme, R. (2021). T cell immunity to hepatitis C virus: Lessons for a prophylactic.
100. Tiago Castro Lopes Azevedo, M. Z. (2015). Hepatitis C in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis of estimated prevalence in Africa.
101. Trotter, P. B.-L., & Robb, M. B. (2018). Use of Organs From Hepatitis C Virus-Positive Donors for Uninfected Recipients.

102. Vanessa M. Cowton, A. M.-P. (2021). Development of a structural epitope mimic: an idiotypic approach to HCV vaccine design.
103. Victor N. Chilakaa, R. H. (2020). Post-exposure prophylaxis for Blood-Borne Viral (BBV) Infections.
104. Vito Emanuele Catania, G. M. (2020). Hepatitis C Virus Infection Increases Fatigue in Health Care Workers.
105. Xiaofei Gao, Q. C. (2011). Prevalence and trend of hepatitis C virus infection among blood donors in Chinese mainland: a systematic review and meta-analysis.
106. Xiao-Fei Zhao, N. L.-D.-B. (2020). Circulating MicroRNA-122 for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis.
107. Yi Shen, X.-L. W.-P.-G.-H. (2016). Thyroid Disturbance in Patients with Chronic Hepatitis C Infection: A Systematic Review and Meta-analysis.
108. Yuan-Rung Li, W.-C. C.-L.-S. (2020). Severe acute exacerbation of HCV infection in cancer patients who undergo chemotherapy without antiviral prophylaxis.
109. Yucheng Ma, Z. H. (2021). The association between hepatitis C virus infection and renal cell cancer, prostate cancer, and bladder cancer: a systematic review and meta-analysis.
110. Γκούντα, Η. (2018). Εκτίμηση του φορτίου της ηπατίτιδας C στην Ελλάδα και αξιολόγηση της επίδρασης των θεραπειών με χρήση μαθηματικών μοντέλων.
111. Ευαγγελίδου, Ε. Σ. (2017). Επιδημιολογικά- Ιολογικά χαρακτηριστικά και αποτελεσματικότητα της αγωγής σε χρήστες τοξικών ουσιών με χρόνια ηπατίτιδα C.
112. Θεοδωρακοπούλου, Α. Ν. (2018). Ποιότητα ζωής ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C που υποβάλλονται σε θεραπεία με ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη.
113. Κωνσταντινίδης, Π. (2019). Η ιντερλευκίνη 17Α και ο ενεργοποιητικός παράγοντας των Β λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και μικτή κρυσφαιριναιμία: Επίδρασεις της αντικτικής θεραπείας και συσχετίσεις με τη βιταμίνη C.

114. Μουσταφά, Σ. (2019). Διερεύνηση της βιολογικής δράσης των core+1 πρωτεϊνών του ιού της ηπατίτιδας C στην ανάπτυξη του ηπατολογικού καρκίνου.
115. Μυλοπούλου. (2019). Μελέτη παραγόντων ανταπόκρισης στη θεραπεία ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C: Ο κλινικός ρόλος της HCV-ARF/CORE+1 πρωτεΐνης.
116. Παπαχρήστου. (2017). Μελέτη της πολυμορφίας του HCV στην Ελλάδα: Αναζήτηση σπανίων στελεχών και μέθοδοι προσδιορισμού τους.