

Ηπατίτιδα C

Επιδημιολογία – Μετάδοση – Φυσική ιστορία της λοίμωξης – Θεραπεία

Μ. Ραπτοπούλου

Δ' Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Ιπποκράτειο ΓΠΝ Θεσσαλονίκης

Περίληψη: Η ηπατίτιδα C αποτελεί σήμερα ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας. Οι πρόσφατες αναφορές της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO) δείχνουν ότι ο επιπολασμός της νόσου κυμαίνεται από 0,5% μέχρι περισσότερο από 10% σε πληθυσμιακά δείγματα ανά τον κόσμο. Επιπλέον είναι γνωστό ότι 80% των ασθενών με οξεία λοίμωξη θα μεταπέσουν σε χρόνια ηπατίτιδα, 20% από τους οποίους θα αναπτύξουν κίρρωση του ήπατος και 1-5% των κίρρωτικών ασθενών θα αναπτύξουν ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα μέσα στα επόμενα 10 χρόνια. Επειδή δεν υπάρχει ακόμη εμβόλιο έναντι της νόσου, η πρόληψη της νόσου βασίζεται στη λή-

ψη μέτρων που θα πρέπει να εφαρμόζονται κυρίως στις ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως στους χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών, σε λήπτες μη ελεγμένου αίματος, αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, άτομα που εργάζονται σε επαγγέλματα υγείας, κ.ά. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου συνίσταται στη χορήγηση βασικά ιντερφερόνης-α σε διάφορα δοσολογικά σχήματα και στη χορήγηση συνδυασμένων θεραπευτικών σχημάτων στους ασθενείς, που δεν απαντούν στη μονοθεραπεία με ιντερφερόνη ή υποτροπιάζουν. Επιπρόσθετα, δοκιμάζονται άλλες εναλλακτικές θεραπευτικές προσεγγίσεις.
Ιπποκράτεια 1998, 2: 55-61.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ηπατίτιδα C αποτελεί σήμερα την πιο συχνή αιτία χρόνιας ηπατίτιδας, κίρρωσης του ήπατος και ηπατοκυτταρικού καρκινώματος στο Δυτικό Κόσμο. Εντούτοις, η ακριβής έκταση του προβλήματος, παγκόσμια, δεν είναι δυνατόν να καθορισθεί, είτε διότι οι μελέτες του επιπολασμού της νόσου αφορούν επιλεγμένες ομάδες ατόμων (αιμοδότες, ομάδες υψηλού κινδύνου), είτε διότι οι μελέτες στο γενικό πληθυσμό αφορούν μικρά πληθυσμιακά δείγματα. Στις ΗΠΑ η χρόνια ηπατίτιδα C εκτιμάται ότι έχει προσβάλλει 1-2% του αμερικανικού πληθυσμού, περίπου 3,9 εκατομμύρια άτομα, τα περισσότερα από τα οποία είναι νεαρά. Τα άτομα αυτά παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης των σοβαρών επιπλοκών της νόσου μέσα στα επόμενα 10-20 χρόνια και επιπλέον αποτελούν εστία μετάδοσης¹. Στην Ευρώπη ο αριθμός των ατόμων με ηπατίτιδα C κυμαίνεται στα 10.000.000. Ωστόσο, υπάρχουν χώρες, όπως η Αφρική, η Νοτιοανατολική Ασία, η Λατινική και Κεντρική Αμερική, όπου τα στοιχεία γύρω από τον επιπολασμό της λοίμωξης εί-

ναι ατελή.

Μετά τη με νόμο θέσπιση της αιμοδοσίας σε εθελοντική βάση, οι πληροφορίες, που προέρχονται από τον πληθυσμό αυτό, σαφώς υποεκτιμούν το πρόβλημα, διότι από τη μια η ομάδα των αιμοδοτών είναι επιλεγμένη και από την άλλη οι γυναικες υποαντιπροσωπεύονται. Τα στοιχεία δείχνουν ότι οι χώρες της Δυτικής Ευρώπης, της Βορείου Αμερικής, η Κίνα, η Αυστραλία, η Νότιος Αφρική και η Αργεντινή εμφανίζουν επιπολασμό 0,2-1%, η Βρετανία και Σκανδιναβία 0,1% και η Βραζιλία και Ρωσία 1,5-3%.

Στη χώρα μας ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης στους αιμοδότες κυμαίνεται σε ποσοστό 0,2-0,3%, στο γενικό πληθυσμό 0,2-1%, ενώ στους αιμορροφίλικους και τοξικομανείς κυμαίνεται από 80 έως 90%. Αν και οι ελληνικές μελέτες, που αφορούν δείγματα γενικού πληθυσμού, είναι λίγες, όμως διαφαίνεται ότι δεν υπάρχει ομοιογενής εξάπλωση στις διάφορες πληθυσμιακές ομάδες. Έτσι αναφέρεται υψηλό ποσοστό επιπολασμού σε αιμοδότες, σε ορισμένους νομούς της Κρήτης (Ρεθύμνου) και στο γενικό πλη-

θυσμό περιοχών της Πελοποννήσου^{2,3}.

Όσον αφορά το χώρο της Βόρειας Ελλάδας, ο επιπολασμός του HCV στους αιμοδότες – από τα στοιχεία που δόθηκαν από όλες σχεδόν της αιμοδοσίες των Νοσοκομείων, – διαπιστώνεται ότι κυμαίνεται από 0% (Φλώρινα) έως 0,53% (Θεσσαλονίκη, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ) με μέση τιμή 0,35% σε σύνολο 117856 αιμοδοτών. Από δείγματα γενικού πληθυσμού διαπιστώνεται ότι κυμαίνεται από 0 έως 3,28% σε δείγματα 13453 ατόμων⁴. Εντυπωσιακή είναι η διαπίστωση του υψηλού επιπολασμού του ιού C (3,28%) σε δείγμα 1492 ατόμων του πληθυσμού της Θάσου, με μεγάλη αύξηση στα άτομα μεγάλης ηλικίας. Επίσης αρκετά υψηλός επιπολασμός διαπιστώθηκε σε δείγμα 2408 εγκύων γυναικών (1,95%), που οφείλονταν κυρίως στο γεγονός ότι αρκετές έγκυες γυναίκες προέρχονταν από πρώην Ανατολικές χώρες, όπου δε χρησιμοποιούνταν σύριγγες μιας χρήσεως⁵. Σχετικά με τις ομάδες υψηλού κινδύνου (12753 άτομα, πολυμεταγγιζόμενοι, αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς) ο επιπολασμός του HCV ανέρχονταν σε ποσοστό 3,69%. Οι χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών, διαπιστώθηκε ότι παρουσιάζουν την υψηλότερη συχνότητα λοίμωξης, με οροθετικότητα αντι HCV (+) σε ποσοστό 76,2%⁶.

ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΚΑΙ ΟΜΑΔΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ο HCV μεταδίδεται κυρίως μέσω επαφής με μολυσμένο αίμα, ενώ η μετάδοση του ιού με επαφή με μολυσμένα σωματικά υγρά θεωρείται εξαιρετικά σπάνια ή μη επιβεβαιωμένη. Σε μεγάλο ποσοστό ασθενών η πηγή μόλυνσης είναι άγνωστη και οι περιπτώσεις αυτές καλούνται «σποραδικές». Μετά την παραγωγή και διάθεση στο εμπόριο των δοκιμασιών ELISA και RIBA το 1990 για την απομόνωση των αντι HCV αντισωμάτων και τη χρησιμοποίησή τους από τότε σε άλλες χώρες και από το 1992 στη χώρα μας, ο κίνδυνος της μετα-μετάγχιση ηπατίτιδας C έχει ελαττωθεί σημαντικά. Παρ' όλα αυτά, αναφέρεται ότι ο σχετικός κίνδυνος παραμένει, έστω ελάχιστος, και ανέρχεται σε 1/100.000 μονάδες αίματος.

Σήμερα στις ΗΠΑ θεωρείται ότι οι τρόποι μετάδοσης του HCV είναι¹:

1. Μεταγγίσεις αίματος (κίνδυνος 0,1-0,001/μονάδα αίματος)
2. Μεταμοσχεύσεις οργάνων
3. Σύριγγες στους ναρκομανείς, που κάνουν

ενδοφλέβια χρήση ουσιών ή ενδορινική χρήση κοκαΐνης.

4. Μολυσμένα αντικείμενα (ξυράφια, τατουάζ, πρακτική ιατρική).

5. Επαφή με μολυσμένα άτομα.

6. Μετάδοση από μητέρα στο παιδί (4-5%).

Αντίστοιχα, οι ομάδες υψηλού κινδύνου διαμορφώνονται ως εξής: χρήστες ΕΦ ναρκωτικών, αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς, άτομα που έχουν μεταγγισθεί πριν από το 1992, πολυμεταγγιζόμενοι, αιμορροφιλικοί, εργαζόμενοι σε επαγγέλματα υγείας, βρέφη από θετικές μητέρες. Επειδή η νόσος είναι συχνά ασυμπτωματική, ίσως θα πρέπει τα άτομα, που ανήκουν στις παραπάνω ομάδες υψηλού κινδύνου, να ελεγχθούν για την πιθανότητα HCV λοίμωξης. Επιπλέον, για την πρόληψη μετάδοσης του HCV από τα άτομα με HCV λοίμωξη σε υγιή, θα πρέπει να προταθούν ορισμένα μέτρα και να ενημερωθούν τα άτομα αυτά σχετικά με το δυνητικό τρόπο μετάδοσης του ιού. Έτσι, α) όλα τα άτομα αυτά θα πρέπει να θεωρούνται ότι δυνητικά μεταδίδουν τον ιό, β) δε θα πρέπει να μοιράζονται οδοντόβουρτσες ή ξυράφια, γ) δε θα πρέπει να δίνουν αίμα, δ) οι χρήστες ναρκωτικών θα πρέπει να ενημερώνονται για τον πιθανό κίνδυνο σεξουαλικής μετάδοσης – ίσως θα πρέπει να συζητηθεί σε πολιτειακό επίπεδο η προμήθεια νόμιμα συρίγγων, ε) να γίνεται ενημέρωση των θετικών εγκύων για την πιθανότητα μετάδοσης του ιού στο παιδί.

ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΣΗΣ

Οι πληροφορίες γύρω από τη φυσική ιστορία της HCV λοίμωξης είναι περιορισμένες, καθώς η οξεία νόσος είναι συχνότερα ανικτερική και συνεπώς δε διαγιγνώσκεται. Οι ασθενείς, ακόμη και με την εγκατάσταση της χρόνιας νόσου, είναι συνήθως ασυμπτωματικοί και η διάγνωση τίθεται, στις περισσότερες περιπτώσεις, τυχαία, μετά από κάποια αιμοδοσία ή ανεύρεση αυξημένων τιμών τρανσαμινασών σε βιοχημικό έλεγχο ρουτίνας. Επιπρόσθετα, επειδή η εξέλιξη της νόσου θεωρείται ότι είναι μακροχρόνια και ο χρόνος λοίμωξης δεν μπορεί να καθορισθεί στους περισσότερους ασθενείς επακριβώς, εκτός από τις περιπτώσεις αναφερόμενης μετάγχισης ή χρόνου έναρξης χρήσης ενδοφλεβίων ναρκωτικών, η μελέτη της φυσικής ιστορίας της νόσου παρουσιάζει αρκετές δυσκολίες. Επιπλέον η φυσική πορεία της νόσου φαίνεται ότι επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως είναι η κατανάλωση αλκοόλ, οι λοι-

μώξεις από άλλους ιούς, ο γονότυπος του HCV και το ικό φορτίο.

Οξεία λοίμωξη

Η οξεία νόσος παρουσιάζει παρόμοια κλινικά και βιοχημικά ευρήματα με τις άλλες μορφές οξείας ηπατίτιδας. Η επώαση μετά την έκθεση στον ιό, αναφέρεται ότι κυμαίνεται από 2-26 εβδομάδες, με συχνότερο χρόνο 6-12 εβδομάδες. Μετά την αρχική έκθεση, το HCVRNA ανιχνεύεται στο αίμα μεταξύ 1-3 εβδομάδων. Στην πλειονότητα των ασθενών, η νόσος είναι ασυμπτωματική και ανικτερική (65-75%) και για το λόγο αυτό δε διαγιγνώσκεται. Η μετάπτωση σε οξεία κεραινοβόλο ηπατίτιδα θεωρείται εξαιρετικά σπάνια (<1%). Τα anti HCV αντισώματα ανιχνεύονται, στο 90% των ασθενών, 3 μήνες μετά την εμφάνιση της οξείας νόσου. Η HCV λοίμωξη είναι αυτοπεριοριζόμενη και ιάσιμη μόνο στο 15-20% των περιπτώσεων, όπου και εξαφανίζεται το HCVRNA από το αίμα και οι τιμές των αμινοτρανσφερασών επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα⁷⁻⁹.

Χρόνια ηπατίτιδα

Μετά την οξεία νόσο, ο HCV παραμένει σε περίπου 80-85% των περιπτώσεων και η συχνότερη πορεία της νόσου είναι προϊούσα, με αυξημένες τιμές τρανσαμινασών ή κατά διαστήματα φυσιολογικές τιμές ή και φυσιολογικές τιμές τρανσαμινασών (1/3 των ασθενών) για πολλούς μήνες ή και χρόνια⁸. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν εμμένουσα ιαμία, αν και είναι δυνατόν παροδικά να μην ανιχνεύεται ο ιός. Οι ιστολογικές αλλοιώσεις, κατά την εμμένουσα λοίμωξη, μπορούν να είναι από ελάχιστες έως μέτριες.

Η μετάπτωση σε χρονιότητα της οξείας ηπατίτιδας C, σε τόσο υψηλή αναλογία, αποτελεί ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά της νόσου, που την καθιστούν ως λοίμωξη, ιδιαίτερα προβληματική.

Στους περισσότερους ασθενείς, η χρόνια μορφή της νόσου είναι ασυμπτωματική και η εξέλιξη της βραδεία. Αυτό εξηγεί και το γεγονός ότι συχνά οι ασθενείς προσέρχονται στο γιατρό, όταν ήδη παρουσιάζουν βαρεία ηπατική νόσο.

Επιπλέον, οι ασυμπτωματικοί ασθενείς, με φυσιολογικές τρανσαμινάσες και HCVRNA (+) για μεγάλα χρονικά διαστήματα, εμφανίζουν ιδιαίτερα προβληματική πρόγνωση, επειδή διαπιστώθηκε ότι στο 90% των περιπτώσεων αυτών η ιστολογία του ηπατικού παρεγχύματος αποκαλύ-

πτει βαρείες αλλοιώσεις¹⁰, οι οποίες σχετίζονται με το ικό φορτίο¹¹.

Συνεπώς, εφόσον η παρουσία του HCVRNA στον ορό φαίνεται να σχετίζεται με την παρουσία φλεγμονώδους αντίδρασης και ιστολογικά ευρήματα χρόνιας ηπατίτιδας, η ανίχνευσή του σε άτομα με anti HCV αντισώματα και φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες θα βοηθήσει: α) στη διάκριση των ασθενών, στους οποίους η οξεία νόσος έχει ιαθεί και β) στη διάκριση αυτών που χρειάζονται παρακολούθηση και σε εμμόνη της ιαμίας θα πρέπει να υποβληθούν σε βιοψία ήπατος για αξιολόγηση των ιστολογικών αλλοιώσεων.

Κίρρωση

Η κίρρωση αποτελεί φυσική εξέλιξη της χρόνιας ηπατίτιδας στο 25% των ασθενών. Η μετάπτωση αυτή επιτελείται μέσα σε 2 δεκαετίες από την αρχική λοίμωξη. Εντούτοις είναι δυνατόν η μετάπτωση αυτή να είναι ραγδαία. Ενδεικτική εικόνα της επερχόμενης μετάπτωσης σε κίρρωση του ήπατος παρέχει η αξιολόγηση του βαθμού της ίνωσης του ηπατικού παρεγχύματος. Έτσι, βαρεία ίνωση και βαρείες νεκροφλεγμονώδεις αλλοιώσεις υποδεικνύουν αρχόμενη κίρρωση. Με την εγκατάσταση της κίρρωσης, ακολουθούν οι γνωστές επιπλοκές, όπως αυτές της πυλαίας υπέρτασης και της ηπατικής ανεπάρκειας.

Ηπατοκυτταρικός καρκίνος

Αρκετές μελέτες, που έγιναν μέχρι σήμερα, έδειξαν το σημαντικό ρόλο του HCV στην παθογένεση του ηπατικού καρκινώματος, και η ανίχνευσή του στον καρκινωμάτωδη ιστό επιβεβαίωσε τον παθογενετικό του ρόλο^{12,13}. Οι περισσότεροι όμως πιστεύουν ότι, επειδή ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος, στη μεγαλύτερη αναλογία των ασθενών, εμφανίζεται σε έδαφος κίρρωσης, η φλεγμονή και αναγέννηση του ηπατοκυτταρικού παρεγχύματος θα πρέπει μάλλον να αποτελεί τον κυριότερο προδιαθεσικό παράγοντα καρκινογένεσης. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκινώματος σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C ανέρχεται σε 1-5% μετά από 20 χρόνια. Μετά την εγκατάσταση της κίρρωσης, ο κίνδυνος αυξάνει σε 1-3% ετήσια.

Εξωηπατικές εκδηλώσεις

Οι ασθενείς με ηπατίτιδα C είναι δυνατόν να εμφανίσουν ένα πλήθος εξωηπατικών συνδρόμων, ανοσολογικής βασικά προέλευσης, όπως αρθρίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα, θρομβοπενία,

πρωτοπαθή κρυσφαιριναιμία, σύνδρομο Sjogren κ.ά.

Θνητότητα

Η ακριβής επίπτωση της χρόνιας ηπατικής νόσου από τον ιό C στη θνητότητα των ασθενών δεν είναι γνωστή, διότι οι προοπτικές και μακροχρόνιες μελέτες είναι λίγες. Σε μια μελέτη, στην οποία παρακολουθήθηκαν για 18 χρόνια ασθενείς με μετά μετάγγιση ηπατίτιδα C, αναφέρεται ότι μόνον στο 3,3% η θνητότητα οφειλόνταν σε ηπατοπάθεια¹⁴. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι ο χρόνος επιβίωσης ασθενών με κίρρωση C ήταν 91% μετά 5 χρόνια και 79% μετά 10 χρόνια. Αντίθετα, σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση, είναι μόνον 50% μετά 5 χρόνια.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C στοχεύει στην ελάττωση της δραστηριότητας της νόσου ή και στην ίασή της: στην ανακοπή του πολλαπλασιασμού του HCV, με απώτερο στόχο την εξουδετέρωση του αφενός και αφετέρου στην βελτίωση της ιστολογικής βλάβης, την αναχαίτηση δηλαδή της ηπατικής καταστροφής και της εξέλιξης της νόσου προς κίρρωση ή/και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Η θεραπευτική μάχη δίνεται μεταξύ ξενιστή και ιού, με την χρησιμοποίηση από την μία μεριά, για ενίσχυση της απάντησης του ξενιστή, ανοσοδιέγερσης, ανοσοκαταστολής, ή αντιικών φαρμάκων και από την πλευρά του ιού, με το ιικό φορτίο τον γονότυπο, τις μεταλλαγμένες μορφές του ιού, τα «σχεδόν είδη» και την ενσωμάτωση του ιού στο DNA του κυττάρου ξενιστή.

Η ιντερφερόνη -α αποδείχτηκε ότι αποτελεί σήμερα τη μόνη αποδειγμένη θεραπεία με καλά αποτελέσματα στη λοίμωξη HCV. Η απάντηση όμως των ασθενών στην ιντερφερόνη-α δε θεωρείται απόλυτα ικανοποιητική, διότι εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως είναι η ηλικία, ο χρόνος λοίμωξης, η βαρύτητα των ιστολογικών αλλοιώσεων, η σύγχρονη κατανάλωση αλκοόλ, ο γονότυπος του ιού, το ιικό φορτίο, η εμφάνιση υπό την αναλογική πίεση των «σχεδόν ειδών» (quasispecies), τα επίπεδα της φερίτινης κ.ά.¹⁵.

Έτσι, μετά την αρχική βιοχημική απάντηση στην 6μηνη θεραπεία με IFN-α (3MU × 3 εβδομαδιαίως) στο 50% των ασθενών, μόνο ένα ποσοστό 15-20% εμφανίζει μακρόχρονη ύφεση της νόσου, ενώ στους υπόλοιπους η νόσος υποτροπιάζει

με τη διακοπή της θεραπείας. Ακόμη, τα ποσοστά αυτά φαίνεται να ελαττώνονται σε 30-40% και 10-20% αντίστοιχα σε επίπεδο ιολογικών ευρημάτων [HCVRNA(-)]. Η βιοχημική και ιολογική απάντηση ακολουθείται από βελτίωση της ιστολογικής εικόνας¹⁶.

Μετά τις πρώτες μελέτες 6μηνης θεραπείας με IFN-α και της εκτίμησης των αποτελεσμάτων, που κρίθηκαν μη ικανοποιητικά, τέθηκαν τα εξής ερωτήματα: α) ποιά είναι τελικά η πιο δραστητική θεραπεία της ηπατίτιδας C; β) ποια είναι τα πιο δραστητικά σχήματα IFN-α (δόση-χρονικό διάστημα χορήγησης-συχνότητα χορήγησης του φαρμάκου), γ) ποια μορφή συνδυασμένης θεραπείας θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί και δ) μήπως θα πρέπει να αναζητηθούν καινούριες θεραπευτικές προσεγγίσεις υπό το φως της καλύτερης γνώσης των παθογενετικών μηχανισμών σε επίπεδο ανοσιακής απάντησης;

Με σκοπό ακριβώς να απαντηθούν όλα αυτά τα ερωτήματα, το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ διοργάνωσε ένα Συνεναιτικό Συνέδριο με θέμα «Αντιμετώπιση της ηπατίτιδας C», καλώντας ειδικούς επί του θέματος απ' όλο τον κόσμο. Τα συμπεράσματα του Συνεδρίου αυτού, δημοσίευστηκαν σε ειδικό τεύχος του περιοδικού *Hepatology*, το 1997¹⁷ και αναμένεται να βοηθήσουν όλους όσους ασχολούνται με τη θεραπεία ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C.

Εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα ιντερφερόνης-α

1. Η χορήγηση 3-5 MU IFN-α × 3 εβδ. για 12 μήνες διαπιστώθηκε από πολλές μελέτες ότι βελτιώνει τη βιοχημική απάντηση των ασθενών κατά 20-30% στο τέλος της θεραπείας. Ακόμη διαπιστώθηκε ότι με αυτό το δοσολογικό σχήμα η μακρόχρονη απάντηση είναι υψηλότερη¹⁸ και ειδικότερα αναφέρεται μακράς διάρκειας βιοχημική απάντηση σε ποσοστό 40,5% και ιολογική σε 31% των ασθενών¹⁹. Σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες αναφέρεται ότι είναι το χαμηλό φορτίο του ιού πριν από την έναρξη της θεραπείας, ένας μη 1β γονότυπος και απουσία σημαντικής ίνωσης του ηπατικού παρεγχύματος. Έτσι σήμερα το σχήμα αυτό φαίνεται ότι αποτελεί την καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση στα πλαίσια «αρχικής θεραπείας».

2. Επιπρόσθετα, δοκιμάστηκαν παρατεταμένα σχήματα θεραπείας των 18-24 μηνών. Οι αναφορές και η ανάλυση των αποτελεσμάτων των μελετών αυτών δείχνουν μακρόχρονη ανταπόκρι-

ση των ασθενών σε αναλογία 18%²⁰. Ωστόσο τα σχήματα αυτά δεν είναι καλά ανεκτά από τους ασθενείς και εφόσον η τελική ανταπόκριση δεν φαίνεται ότι είναι πολύ υψηλότερη από τη 12μηνη θεραπεία, χρησιμοποιούνται μόνο από λίγα κέντρα. Αξιοσημείωτη είναι η παρατήρηση ότι σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών διαπιστώνεται ανταπόκριση μετά τους 12 μήνες.

3. Η χορήγηση υψηλότερων δόσεων ιντερφερόνης-α ή αυξανόμενων δόσεων, όταν δεν υπάρχει πρώιμη ανταπόκριση, δεν έδωσε πολύ ευνοϊκά αποτελέσματα²¹.

4. Μια άλλη θεραπευτική προσέγγιση, που ερευνάται τελευταία, είναι η επαγωγική θεραπεία ή θεραπεία πρόκλησης με IFN-α (induction therapy), στην οποία χορηγούνται διάφορα δοσολογικά σχήματα, σε καθημερινή βάση, για 2 με 4 εβδομάδες, ακολουθούμενη από την κλασική τρισεβδομαδιαία χορήγηση × 12 μήνες. Τα αρχικά αποτελέσματα φαίνονται αρκετά ενθαρρυντικά και έδειξαν καλύτερη καταστολή του ιού, με τις υψηλότερες δόσεις να προκαλούν μεγαλύτερη ελάττωση του ιικού φορτίου, χωρίς να προκαλούνται ιδιαίτερα προβλήματα τοξικότητας του φαρμάκου²².

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σε ασθενείς, που δεν απαντούν στην πρώτη συνήθη δόση ιντερφερόνης-α, η επαναχορήγηση του φαρμάκου με το ίδιο σχήμα ως μονοθεραπεία, μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις θα επιφέρει κάποιο αποτέλεσμα.

Μέχρι σήμερα χρησιμοποιήθηκαν διάφορες μορφές ιντερφερόνης, περισσότερο η ιντερφερόνη-αλφα 2β, αλλά και άλλες μορφές με τα ίδια περίπου αποτελέσματα (ιντερφερόνη αλφα 2α, αλφα n-1, n-3, β) Πρόσφατα η χορήγηση της συνεναιτικής ιντερφερόνης – υπάρχουν λίγες ακόμη αναφορές – έδωσε καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα με ποσοστό μακρόχρονης ανταπόκρισης 58%.

Άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις

1. Η χρησιμοποίηση διαφόρων κυτταροκινών ή ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων, όπως ο GM-CSF και η IL-2 ή η θυμοσίνη δε φαίνεται να έδωσαν τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Η χορήγηση του GM-CSF μαζί με την IFN-α φαίνεται ότι ενισχύει την αντι-ϊκή δράση της IFN-α.

2. Υπό έρευνα είναι επίσης η IL-12 η οποία φαίνεται ότι συμμετέχει στην παθογένεση: προάγει την TH1 απάντηση. Αποτέλεσμα της δράσης αυτής είναι η διέγερση της κυτταρικής ανοσίας και η παραγωγή άλλων κυτταροκινών, οι οποίες

επηρεάζουν την έκβαση της νόσου και συνεπώς συμβάλλουν στην εξουδετέρωση του ιού. Εντούτοις ένα βασικό πρόβλημα για τη χορήγηση της σε κλινικές μελέτες αποτελεί η τοξικότητά της²³.

3. Επίσης δοκιμάζονται διάφορα νουκλεοτιδικά και μη ανάλογα και τα antisense νουκλεοτιδία (νουκλεοτιδία αντίθετης κατεύθυνσης).

Τα τελευταία αναστέλλουν τη γονιδιακή έκφραση τόσο των διαφόρων ιών όσο και των κυττάρων. Η χορήγηση τους στη HCV λοίμωξη είναι ακόμη σε πειραματικό στάδιο²⁴.

Συνδυασμένες θεραπείες

1. Ριμπαβιρίνη: είναι ένα νουκλεοσιδικό ανάλογο (ανάλογο γουανοσίνης). Ο τρόπος δράσης της δεν είναι απολύτως γνωστός, θεωρείται όμως ότι έχει εκτός από αντι-ϊκή δράση και ανοσοτροποποιητική. Η χορήγηση της ριβαμπιρίνης ως μονοθεραπεία, δεν έδωσε καλά αποτελέσματα. Αντίθετα, η χρησιμοποίησή της σε συνδυασμό με την IFN-α σε υποτροπιάζοντες ασθενείς ή ασθενείς, που δεν απάντησαν στην θεραπεία με ιντερφερόνη-α, κερδίζει όλο και περισσότερο έδαφος στην κλινική πράξη. Μελέτες, που έγιναν τα τελευταία χρόνια, έδειξαν ότι προκαλεί ελάττωση του ιικού φορτίου σε ποσοστό 40-50%¹⁷ των ασθενών. Τα καλύτερα αποτελέσματα φαίνεται να έχει η συνδυασμένη αυτή θεραπεία σε ασθενείς που υποτροπίασαν μετά την αρχική τους ανταπόκριση στη θεραπεία με IFN-α. Η βιοχημική ανταπόκριση αναφέρεται ότι ανέρχεται στο 60,5% και η ιολογική στο 61,6% στο τέλος της 12μηνης θεραπείας. Η διατήρηση της ανταπόκρισης αυτής στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης των 12 εβδομάδων ανέρχονταν σε 26-30%²⁵. Η αιμολυτική αναιμία αποτελεί τη σημαντικότερη παρενέργεια της ριμπαβιρίνης, λόγω της οποίας, σε ένα ποσοστό 10% των ασθενών, απαιτείται ελάττωση της δόσης.

2. Επαγωγική θεραπεία (induction therapy) με ιντερφερόνη-α και ριμπαβιρίνη. Τα πρώτα αποτελέσματα πολυκεντρικών μελετών με το θεραπευτικό αυτό σχήμα, έδωσαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα²⁶. Αναμένονται όμως τα τελικά αποτελέσματα των κλινικών μελετών για να τεκμηριωθεί η χρησιμοποίησή τους ως κλασικά σχήματα στη θεραπευτική αντιμετώπιση της λοίμωξης.

Η ηπατίτιδα C, η διάγνωση της οποίας μέχρι πρόσφατα ήταν διάγνωση εξ' αποκλεισμού, διαπιστώθηκε ότι αποτελεί μια σοβαρή νόσο, η οποία προκαλεί ηπατική βλάβη με ακόμη σοβα-

ρότερες επιπλοκές, οδηγώντας, αργά βέβαια αλλά προοδευτικά, στην κίρρωση του ήπατος ή/και στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.

Παρόλο που έχουν γίνει σημαντικά βήματα στη διάγνωση, αιτιοπαθογένεια και θεραπεία της νόσου, απαιτούνται μακροχρόνιες μελέτες για την ανεύρεση καλύτερων θεραπευτικών σχημάτων, ικανών να ανακόψουν τη δραστηριότητα της νόσου σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών. Όσον αφορά την πρόληψη, εκτός από την λήψη ορισμένων προληπτικών μέτρων, σήμερα ακόμη δεν έχει ανακαλυφθεί εμβόλιο που πραγματικά θα περιορίσει την έκταση του προβλήματος.

ABSTRACT

Raptopoulou M. Hepatitis C. Hippokratia 1998, 2: 55-61.

Hepatitis C is currently a major global health problem. According to recent WHO information, the prevalence of hepatitis range from 0.5% to greater than 10% in population samples around the world. Furthermore, it is now well known that 80% of acutely infected patients will progress to chronic hepatitis, 20% of which will develop cirrhosis and 1-5% of cirrhotic patients will also develop liver carcinoma during the next 10 years. Since no vaccine is so far available, special preventing efforts should be made mainly in those in high risk of infection: intravenous drug users, recipients of un-screened blood, dialysis patients, health-care workers etc. Interferon- α , in different dosing schedules, consists the treatment of choice in chronic hepatitis C. Combination therapies have been also tried mainly in non-responders to interferon or those with disease recurrence. Furthermore, new therapeutic protocols are tested.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Altern MJ.* Prevention and control of hepatitis C in the U.S. *Castroenterol Clin Biolog* 1997, 21: 156.
2. *Κουροϊμάλης Η.* Η μοριακή επιδημιολογία της HCV λοιμώξεως υπό το πρίσμα των γονοτύπων. Ηπατίτιδα C Σ.Ι. Χατζηγιάννης, Αθήνα 1997: 21-8.
3. *Κουλεντάκη Μ, Σπανουδάκης Σ, Ματρέλλα Ε, Αλεξανδράκης Σ, Κουροϊμάλης Η.* Ηπατίτιδα C στην Κρήτη. Ηπατίτιδα C. Σ.Ι. Χατζηγιάννης, Αθήνα 1967: 179-82.
4. *Ραπτοπούλου-Γιγή Μ.* Συχνότητα ιογενών ηπατίτιδων στη Βόρεια Ελλάδα. Ανακοίνωση. Ημερίδα ιογενών ηπατίτιδων. Σάμος, Απρίλιος 1997.
5. *Ραπτοπούλου-Γιγή Μ, Ορφανού Ε, Λάλλα Ε, και συν.* Η μετάδοση της ηπατίτιδας C από την μητέρα στο παιδί. Ανακοίνωση: 5ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο, Αθήνα, Μάρτιος 27-29, 1997.
6. *Raptopoulou-Gigi M, Lalla E, Vakolas I, Vrettou H, Orphanou H, Mavroudi I.* Prevalence of HCV infection and liver damage in ex-drug addicts. *J Hepatol* 1997, 26(Suppl 1): 203.
7. *Patel A, Sherlock S, Dusheiko G, Sheuer PY, Ellis LA, Asrafiadeh P.* Clinical course and histologic correlations in post-transfusion hepatitis C. The Royal Free Hospital experience. *Eu J Gastroenterol* 1991, 3: 491-5.
8. *Alter M, Margolis H, Krawczynski K, et al.* The natural history of community acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992, 327: 1899-905.
9. *Yoshida M, Dehara K, Inoue K, Okamoto H, Mayumi M.* Contribution of hepatitis C virus to non-A, non-B fulminant hepatitis in Japan. *Hepatology* 1994, 19: 829-35.
10. *Kodama T, Tamaki T, Katabami Sh, et al.* Histological findings in asymptomatic hepatitis C virus carriers. *J Gastroenterol Hepatol* 1993, 8: 403-5.
11. *Naito M, Hayashi N, Hagiwara H, et al.* Serum hepatitis C virus RNA quantity and histological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT levels. *Hepatology* 1994, 19: 871-5.
12. *Miyamura T.* Analysis of the hepatitis C virus genome and hepatocellular carcinoma. In: Brechot C, ed. *Primary Liver Cancer, Etiological and Progression Factors.* London: CRC Press 1994: 125-36.
13. *Horiike N, Nonaka T, Kajino K, Onji M, Ohata Y.* Hepatitis C virus plus and minus strand RNA in hepatocellular carcinoma and adjoining nontumorous liver. *J Med Virol* 1993, 41: 312-5.
14. *Tong MJ, El-Farra NS, Reikes R.* Clinical outcomes after transfusion - associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995, 21: 1463-6.
15. *Serfaty L, Giral P, Loria A, Andreani T, Legendre C, Poupon R.* Factors predictive of the response to interferon in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994, 21: 1-3.
16. *Davies GL, Balart LA, Schiff ER, et al.* Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter, randomized controlled trial. *N Engl J Med* 1989, 321: 1501-6.
17. *Hoofnagle JH, Tralka TS.* Introduction: The National Institutes of Health Consensus Development Conference: Management of hepatitis C. *Hepatology* 1997, 26(Suppl 1): 2S-10S.
18. *Poynard T, Leroy V, Cohard M, et al.* Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology* 1996, 24: 778-89.
19. *Manesis EK, Papaioannou C, Gioustozi A, Kafiri G, Koskinas J, Hadziyannis SJ.* Biochemical and virological outcome of patients with chronic hepatitis C treated with interferon alfa 2b for 6 or 12 months: A 4-year follow-up of 211 patients. *Hepatology* 1997, 26: 734-9.
20. *Poynard T, Bedossa P, Chevallier IW, et al.* A comparison of three interferon alfa 2b regimens for the long-

- term treatment of chronic non-A non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1995. 332: 1457-62.
21. *Marallin P, Ponteau M, Boyer N, et al.* Absence of efficacy of an increasing dosage schedule on the response rate during and after recombinant alpha interferon therapy in chronic hepatitis C (Abstr.) *Hepatology* 1991, 14: 71A.
22. *Hadziyannis SI, Kitis G, Ma M, et al.* Induction with IFN- α 2b: Pilot trial update. Ανακοίνωση EASL, Απρίλιος 1997.
23. *Carreno V, Quiroga JA.* Biological properties of interleukin -12 and its therapeutic use in persistent hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *J Viral Hepatitis* 1997, 4 (Suppl 2): 83-6.
24. *Alt M, Renz R, Hofschneider PH, et al.* Specific inhibition of hepatitis C viral gene expression by antisense phosphorothionate oligodeoxynucleotides. *Hepatology* 1995. 22: 707-17.
25. *Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al.* Retreatment of relapse after interferon therapy for chronic hepatitis C: An international randomized controlled trial of interferon plus ribavirin vs interferon alone. Αδημοσίευτες παρατηρήσεις.
26. *Areias J, Bailey R, Hadziyannis S, et al.* Induction dosing of INF- α 2b in naive patients. Αδημοσίευτες παρατηρήσεις.

Αλληλογραφία:

**Μ. Ραπτοπούλου, Οικισμός Λήδα Μαρία
570 01 - Θέρμη, Θεσσαλονίκη**

Corresponding author:

**Μ. Raptopoulou, Oikismos Lida Maria
570 01 - Thermi, Thessaloniki, Greece**