

Επιδημιολογία και Ιολογικά Χαρακτηριστικά Ατόμων με Χρόνια Ηπατίτιδα C

Ευτυχία Ευαγγελίδου,¹ Μιχαήλ Μαντζανάς,²
Δημήτριος Κουκουλάρης³

Epidemiological and Virological Characteristics of Individuals Suffering from Chronic Hepatitis C

Abstract at the end of the article

¹Νοσηλεύτρια, MSc, PhD, Γραφείο
Επιτήρησης Λοιμώξεων, ΓΝΝΙ
«Κωνσταντοπούλειο-Πατησίων»,
Αττική

²Νοσηλεύτης, MSc, PhD(c), Προϊστάμενος
Ορθοπαιδικής Κλινικής, ΓΝΝΙ
«Κωνσταντοπούλειο-Πατησίων»,
Αττική,

³Βιοπαθολόγος, MSc, PhD(c), ΓΝΝΙ
«Κωνσταντοπούλειο-Πατησίων»,
Αττική

Υποβλήθηκε: 11/01/2018
Επανυποβλήθηκε: 16/02/2018
Εγκρίθηκε: 20/03/2018

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Ευτυχία Ευαγγελίδου
Παπαφλέσσα 54, 111 46 Γαλάτσι, Αθήνα,
Τηλ: (+30) 6946 804 684,
e-mail: efievaggelidou@gmail.com

Εισαγωγή: Ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης υπολογίζεται σε περισσότερα από 185 εκατομμύρια παγκοσμίως, ενώ οι μη διαγνωσμένες λοιμώξεις μπορεί να τον αυξήσουν κατά 20–30%. Η HCV μόλυνση χαρακτηρίζεται από έναν υψηλό βαθμό μετάπτωσης (80–85%) σε χρόνια ηπατίτιδα. Αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι η πλειοψηφία των ασθενών αδυνατούν να εξαλείψουν τον ιό, λόγω της ικανότητάς του να διαφεύγει των μηχανισμών απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος. **Σκοπός:** Η καταγραφή των επιδημιολογικών και ιολογικών χαρακτηριστικών ατόμων με Χρόνια Ηπατίτιδα C. **Υλικό και Μέθοδος:** Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση άρθρων στην ελληνική και αγγλική γλώσσα συναφών με το θέμα σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων όπως Pubmed, Scopus, Science Direct και Google Scholar, χρησιμοποιώντας ως λέξεις-κλειδιά: «Χρόνια Ηπατίτιδα C», «Επιδημιολογία Ηπατίτιδας C», «Γονότυποι Ηπατίτιδας C». **Αποτελέσματα:** Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, παγκοσμίως, υπάρχουν 170 εκατομμύρια άτομα που έχουν προσβληθεί από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) (με 2,7 εκατομμύρια κατοίκους στην Αμερική), ποσοστό που αντιστοιχεί στο 3% του συνολικού πληθυσμού του πλανήτη. Εκτιμήσεις του επιπολασμού της μόλυνσης από HCV σε συγκεκριμένες περιοχές κυμαίνονται από κάτω του 1,0% στη Βόρεια Ευρώπη έως άνω του 2,9% στη Βόρεια Αφρική. Ο χαμηλότερος επιπολασμός (0,01–0,1%) έχει αναφερθεί από τις χώρες του Ηνωμένου Βασιλείου και της Σκανδιναβίας. Η υψηλότερη επίπτωση έχει αναφερθεί στην Αίγυπτο. Επιδημιολογικά δεδομένα από πολλές μελέτες στην Ελλάδα υπολογίζουν ότι ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης κυμαίνεται από 0,5% έως 2%, 160.000–220.000 μολυσμένοι. Οι ευθυνόμενοι για την HCV λοίμωξη γονότυποι διακρίνονται σε 7 κύριες κατηγορίες οι οποίοι περιλαμβάνουν πολλαπλούς υποτύπους που έχουν ταυτοποιηθεί παγκοσμίως. Αν και οι HCV γονότυποι φαίνεται να έχουν

παγκόσμια κατανομή, η συχνότητα εμφάνισής τους σε σχέση με τη γεωγραφική κατανομή, ποικίλλει από τη μία γεωγραφική περιοχή στην άλλη. **Συμπεράσματα:** Η γεωγραφική κατανομή και η ποικιλότητα των HCV γονοτύπων μπορεί να παρέχει ενδείξεις και δεδομένα για την ιστορική προέλευση του HCV. Η γνώση του γονοτύπου του ιού της ηπατίτιδας C είναι πολύ σημαντική γιατί επηρεάζει τόσο την επιλογή της θεραπείας όσο και την ανταπόκριση σε αυτή.

Λέξεις-ευρετηρίου: Χρόνια Ηπατίτιδα C, Επιδημιολογία Ηπατίτιδας C, Γονότυποι Ηπατίτιδας C, χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών.

Εισαγωγή

Ο ιός της ηπατίτιδας C (Hepatitis C Virus, HCV) ανήκει στο γένος Hepacivirus της οικογένειας Flaviviridae και συνίσταται από ένα νουκλεοκαψίδιο το οποίο αποτελείται από την καψιδιακή πρωτεΐνη (core) και το ιικό γονιδίωμα, ενώ περιβάλλεται από ένα έλυτρο λιποπρωτεϊνικής φύσης (μια λιπιδική διπλοστιβάδα στην οποία εντοπίζονται οι επιφανειακές γλυκοπρωτεΐνες του ιού). Τα ιικά σωματίδια είναι σφαιρικά, διαμέτρου περίπου 50 nm.¹

Ο HCV αναγνωρίστηκε για πρώτη το 1974 ως ο ιικός παράγοντας που προκαλεί ηπατίτιδα, η οποία σχετίστηκε με τη μετάγγιση αίματος, αλλά δεν ήταν τύπου A ή B. Η λοίμωξη που προκαλούσε ο άγνωστος μέχρι τότε παράγοντας αρχικά ονομάστηκε μη-A, μη-B ηπατίτιδα (MAMBH).²

Ο ιός που προκαλούσε τη λοίμωξη μη-A, μη-B Ηπατίτιδας, ονομάστηκε HCV και επιβεβαιώθηκε ότι αποτελεί την κύρια αιτία μη-A, μη-B ηπατίτιδας που συνδέεται με τη μετάγγιση αίματος. Ο ιός μπορεί να προκαλέσει χρόνια ασθένεια του ήπατος και συχνά οδηγεί σε στεάτωση, ίνωση, κίρρωση και, σε ορισμένες περιπτώσεις, ηπατοκυτταρικό καρκίνο.³ Η μεγάλη καθυστέρηση στην ταυτοποίηση του γονιδιώματος του ιού HCV οφείλεται στον πολύ μικρό τίτλο του ιού στο αίμα των ασθενών σε συνδυασμό με την έλλειψη κατάλληλου συστήματος για την αναπαραγωγή του.

Η HCV μόλυνση χαρακτηρίζεται από ένα υψηλό βαθμό μετάπτωσης (80–85%) σε χρόνια ηπατίτιδα. Η χρόνια λοίμωξη διακρίνεται σε χρόνια ενεργή και σε χρόνια εμμένουσα ηπατίτιδα. Το υψηλό ποσοστό μετάπτωσης σε χρόνια ηπατίτιδα οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι η πλειοψηφία των ασθενών αδυνατούν να εξαλείψουν τον ιό, λόγω της ικανότητάς του να διαφεύγει των μηχανισμών απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών (20%) αναπτύσσει κίρρωση ήπατος ενώ ετησίως το 3–5% των κίρρωτικών ασθενών θα αναπτύξει ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.⁴

Οξεία λοίμωξη εμφανίζεται μόλις στο 20% των περιπτώσεων, με συμπτώματα συνήθως ήπια και ασαφή, όπως μειωμένη όρεξη, κόπωση, ναυτία, πόνοι στους μύες ή τις αρθρώσεις, απώλεια βάρους και σε ελάχιστες περιπτώσεις ίκτερος.⁴ Η οξεία λοίμωξη υποχωρεί χωρίς θεραπεία.⁵ Στο υπόλοιπο 80% των περιπτώσεων αναπτύσσεται χρόνια λοίμωξη.⁶ Η νόσος στους περισσότερους ασθενείς είναι ασυμπτωματική για χρόνια ή δεκαετίες, όμως τελικά ο ιός προκαλεί ηπατικές βλάβες, καρκίνο του ήπατος και θάνατο. Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχει εμβόλιο για τον ιό της ηπατίτιδας C.⁷

Η ηπατίτιδα C είναι μια ιογενής νόσος που παρουσιάζει ευρεία γεωγραφική κατανομή παγκοσμίως με σημαντικό αντίκτυπο. Εκτιμάται ότι 3–4 εκατομμύρια νέες λοιμώξεις συμβαίνουν ετησίως και περίπου 350.000 ασθενείς πεθαίνουν κάθε χρόνο εξαιτίας επιπλοκών που σχετίζονται με την HCV λοίμωξη.^{8,9}

Οι τελευταίες εκτιμήσεις δείχνουν μία αύξηση της οροθετικότητας τα τελευταία 15 έτη από 2,2% σε 2,8% που αντιστοιχεί σε πάνω από 185.000.000 λοιμώξεις από τον ιό, παγκοσμίως.⁹ Η σοβαρότητα της HCV λοίμωξης οφείλεται ουσιαστικά στις μακροχρόνιες ηπατικές και εξωηπατικές επιπτώσεις της.^{10,11} Οι ασθενείς που έχουν μολυνθεί αποτελούν την πηγή μετάδοσης του ιού σε άλλους και είναι σε κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιας ηπατικής νόσου, κίρρωσης, πρώιμου ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) και θανάτου, ενώ ένα σημαντικό μέρος των μεταμοσχεύσεων ήπατος αποδίδεται σε διαταραχές που σχετίζονται με τη χρόνια ηπατίτιδα C.¹² Έχει εκτιμηθεί ότι ο HCV ευθύνεται για το 27% της κίρρωσης και 25% των περιπτώσεων ΗΚΚ σε όλον τον κόσμο.⁸

Η μόλυνση από τον ιό της HCV ήταν πιθανότατα ενδημική σε πολλούς πληθυσμούς για αιώνες. Ωστόσο, το κύμα της αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας που σχετίζονται με τον ιό της ηπατίτιδας C, που αντιμετωπίζουμε σήμερα, είναι το αποτέλεσμα μιας άνευ προηγουμένου αύξησης της εξάπλωσης του HCV κατά τη διάρκεια του

20ού αιώνα. Δύο γεγονότα του 20ού αιώνα φαίνεται να είναι υπεύθυνα για αυτήν την αύξηση, (α) η ευρεία διαθεσιμότητα των ενέσιμων θεραπειών και (β) η παράνομη χρήση των ενέσιμων-ενδοφλέβιων ναρκωτικών.¹³ Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν πλέον διαθέσιμοι έλεγχοι προϊόντων αίματος και προγράμματα για τη μείωση της χρήσης, που έχουν μειώσει δραματικά την επίπτωση νέων HCV λοιμώξεων, ο πληθυσμός που γεννάει και έχει μολυνθεί από τον HCV στο παρελθόν έρχεται αντιμέτωπος με σοβαρές επιπλοκές της λοίμωξης.^{10,14} Επίσης, η επίπτωση των επιπλοκών της χρόνιας HCV λοίμωξης δε θα μειωθεί τα επόμενα 10 χρόνια παρά την αποτελεσματικότητα των αντιικών θεραπειών, επειδή οι περισσότεροι ασθενείς με HCV παραμένουν αδιάγνωστοι.¹⁵

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

Κάθε γονότυπος περιέχει επίσης μια σειρά από μικρές παραλλαγές. Αυτές είναι γνωστές ως «υπότυποι».

Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την καταγραφή των επιδημιολογικών και ιολογικών χαρακτηριστικών ατόμων με Χρόνια Ηπατίτιδα C.

Υλικό και Μέθοδος

Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας μέσω αναζήτησης και συλλογής του υλικού άρθρων σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων όπως Pubmed, Scopus, Science Direct και μέσω της μηχανής αναζήτησης Google Scholar. Συμπεριλήφθηκαν δημοσιευμένες ερευνητικές και ανασκοπικές μελέτες καθώς και μετα-αναλύσεις σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά. Χρησιμοποιήθηκαν άρθρα στην ελληνική και αγγλική γλώσσα με χρονικό περιορισμό τα τελευταία 18 χρόνια. Λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν κατά την αναζήτηση των άρθρων ήταν «Χρόνια Ηπατίτιδα C/Chronic Hepatitis C», «Επιδημιολογία Ηπατίτιδας C/Epidemiology of Hepatitis C», «Γονότυποι Ηπατίτιδας C/Genotypes of Hepatitis C». Άρθρα που ήταν γραμμένα σε άλλη γλώσσα, πλην της Ελληνικής και της Αγγλικής, αποκλείστηκαν.

Επιπολασμός και επίπτωση της ηπατίτιδας C

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ και πρόσφατες έρευνες, υπολογίζεται ότι το 3% του παγκόσμιου γενικού πληθυσμού έχει μολυνθεί από τον ιό HCV.¹⁶⁻¹⁸ Επειδή πολλές χώρες δεν διαθέτουν στοιχεία, η εκτίμηση αυτή βασίζεται σε σταθμισμένους μέσους όρους περιοχών και όχι σε εκτιμήσεις μεμονωμένων χωρών. Εκτιμήσεις του επιπολασμού της μόλυνσης από HCV σε συγκεκριμένες περιοχές κυμαίνονται από κάτω του 1,0% στη Βόρεια Ευρώπη έως άνω του 2,9% στη Βόρεια Αφρική.¹³ Ο χαμηλότερος επιπολασμός (0,01-0,1%) έχει αναφερθεί από τις χώρες του Ηνωμένου Βασιλείου και της Σκανδιναβίας Η υψηλότερη επίπτωση έχει αναφερθεί στην Αίγυπτο.^{19,20}

Υπάρχουν δύο γεωγραφικές και χρονικές διαφορές στα πρότυπα της μόλυνσης από τον ιό της ηπατίτιδας C.²¹ Για παράδειγμα, πολύ διαφορετικές χώρες, συμπεριλαμβανομένων των Ηνωμένων Πολιτειών, της Αυστραλίας, της Τουρκίας, της Ισπανίας, της Ιταλίας, και της Ιαπωνίας, ανήκουν σε περιοχές του κόσμου με παρόμοιο συνολικό επιπολασμό HCV λοίμωξης (1,0-1,9%), αλλά παρουσιάζουν διαφορετικά πρότυπα ως προς τον σχετιζόμενο με την ηλικία επιπολασμό.

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η επικράτηση του HCV είναι υψηλότερη μεταξύ ατόμων 30-49 ετών, και ο πληθυσμός αυτός αντιπροσωπεύει τα δύο τρίτα του συνόλου των λοιμώξεων, και κάτω από το μέσο όρο μεταξύ των ατόμων που έχουν ηλικία μικρότερη των 20 ετών και μεγαλύτερη των 50 ετών.²² Αυτό το πρότυπο δείχνει ότι το μεγαλύτερο ποσοστό HCV μετάδοσης σημειώθηκε τα τελευταία 20-40 χρόνια, και κυρίως στους νεαρούς ενήλικους, ένα μοτίβο παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στην Αυστραλία.²³ Στις Ηνωμένες Πολιτείες,²⁴ την Αυστραλία,²⁵ και τις χώρες της Δυτικής και Βόρειας Ευρώπης με παρόμοια επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της HCV,^{26,27} οι μεγαλύτερες διαφοροποιήσεις στον επιπολασμό συμβαίνουν μεταξύ ατόμων με διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου για μόλυνση από τον ιό της Ηπατίτιδας C.

Σε αντίθεση, οι σχετιζόμενοι με την ηλικία επιπολασμοί της HCV λοίμωξης αυξάνουν σταθερά με την ηλικία στην Τουρκία, στην Ισπανία, την Ιταλία, την Ιαπωνία, και την Κίνα.²⁸ Σε αυτές τις χώρες, οι περισσότερες λοιμώξεις από τον HCV, εμφανίζονται σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών, γεγονός που επιβεβαιώνει ότι ο κίνδυνος για μόλυνση από τον HCV ήταν μεγαλύτερος στο μακρινό παρελθόν, για παράδειγμα 40-60 χρόνια πριν. Σε πολλές χώρες, που επικρατεί αυτό το μοτίβο, οι μεγαλύτερες διαφοροποιήσεις στην επικράτηση του HCV, παρατηρούνται γεωγραφικά. Στην Ιταλία, στην Ιαπωνία και στην Κίνα, για

παράδειγμα, υπάρχουν υπερενδημικές περιοχές της χώρας στις οποίες τα μεγαλύτερης ηλικίας άτομα έχουν είκοσι φορές μεγαλύτερη επικράτηση του HCV από τον μέσο όσο συνολικά και 1,5–2 φορές μεγαλύτερη επικράτηση μεταξύ των ηλικιωμένων σε άλλες περιοχές της χώρας.²⁹

Η υψηλότερη επικράτηση HCV λοίμωξης στον κόσμο παρατηρείται στην Αίγυπτο όπου ο επιπολασμός της λοίμωξης αυξάνεται σταθερά με την ηλικία, και τα υψηλά ποσοστά λοίμωξης παρατηρούνται μεταξύ ατόμων σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.⁸

Από το 1989, η συχνότητα εμφάνισης των κρουσμάτων HCV λοίμωξης μειώθηκε κατά περισσότερο από 80%, σύμφωνα με το εύρημα ότι η εθνική οροθετικότητα της λοίμωξης παραμένει αμετάβλητη μεταξύ 1988 και 2002.²² Ο ρυθμός των νέων μολύνσεων από HCV μειώθηκαν επίσης και στην Ιταλία τη δεκαετία του 1990 σύμφωνα με δηλωθείσες περιπτώσεις – κρούσματα οξείας λοίμωξης.³⁰ Σύμφωνα με άλλες μελέτες, τόσο στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής όσο και στην Ιταλία, οι περισσότερες νεοαποκτηθείσες λοιμώξεις από HCV είναι σε νεαρούς ενηλίκους (30–35 ετών).³¹

Επειδή η χρόνια ηπατική νόσος μπορεί να αναπτυχθεί πολλά χρόνια μετά τη μόλυνση, η τελευταία επίπτωση είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της μελλοντικής επιβάρυνσης των σχετιζόμενων με την HCV λοίμωξη επιπλοκών.³² Στις Ηνωμένες Πολιτείες και σε άλλες χώρες όπου η εμφάνιση της λοίμωξης από τον HCV είναι ένα πιο πρόσφατο γεγονός, η πλήρης έκταση της επιβάρυνσης της χρόνιας ηπατικής νόσου που σχετίζεται με τον HCV, δεν μπορεί ακόμα να προσδιοριστεί, αφού η διάρκεια της μόλυνσης από τον HCV ανάμεσα στα πιο μολυσμένα άτομα δεν έχει φτάσει ακόμα στο σημείο όπου οι επιπλοκές από τη χρόνια ηπατική νόσο τυπικά συμβαίνουν.³³

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

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

Η συχνότητα εμφάνισης λοίμωξης από τον HCV είναι γενικά χαμηλή στη Βόρεια Αμερική (<1,5%).³⁴ Η εκτιμώμενη μέση συχνότητα της λοίμωξης από HCV είναι 1,03% στην Ευρώπη, με μεγάλες γεωγραφικές διακυμάνσεις, από 0,2% στις χώρες του Βορρά σε περίπου 1% στις Δυτικές χώρες. Πιο αναλυτικά, στη Βόρεια Ευρώπη η επίπτωση της HCV λοίμωξης κυμαίνεται από 0,1 έως και 1%, στην Κεντρική Ευρώπη από 0,2% στην Ολλανδία έως 1,2% στη

Γαλλία, ενώ στη Νότια Ευρώπη (για παράδειγμα Ισπανία, Ιταλία, Νότια Γαλλία), η συνολική επίπτωση κυμαίνεται από 2,5–3,5%.³⁵ Τα υψηλότερα ποσοστά έχουν αναφερθεί στη Ρουμανία (3,3%) και σε αγροτικές περιοχές της Ελλάδας και της Ιταλίας.³⁶ Η επίπτωση της HCV λοίμωξης δεν είναι ομοιογενής, και σε απομακρυσμένες-απομονωμένες περιοχές της Ιταλίας και της Ελλάδας, 7–20% του γενικού πληθυσμού έχει μολυνθεί από τον HCV, μέσω της ιατρογενούς μετάδοσης, στο μακρινό παρελθόν.³⁷ Η ηλικιακή ομάδα που εμφανίζει μεγαλύτερα ποσοστά μόλυνσης από τον ιό είναι το γκρουπ από 25–34 έτη, με συχνότητα εμφάνισης 22,3 σε άνδρες και 13,3 σε γυναίκες ανά 100.000 κατοίκους. Η συχνότητα εμφάνισης στα δύο φύλα δεν είναι σταθερή και ποικίλλει από χώρα σε χώρα.³⁶

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

Στον γενικό πληθυσμό υπολογίζεται ότι ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης είναι κατά 50–75% υψηλότερος του αντίστοιχου στον αιμοδοτικό πληθυσμό. Από τις λιγοστές έρευνες που έγιναν σχετικά με τον επιπολασμό της ηπατίτιδας C στην ομάδα μεταναστών προκύπτει ότι αυτός φτάνει τα επίπεδα 3,9% στους μετανάστες από την Αλβανία. Ωστόσο, λόγω του μεγάλου επιπολασμού της λοίμωξης από HCV στον γενικό ελληνικό πληθυσμό (όπως και στον ιταλικό), η μετανάστευση δεν φαίνεται να έχει αλλάξει τον επιπολασμό της HCV λοίμωξης.³⁸

Επιδημιολογικά δεδομένα από πολλές μελέτες στην Ελλάδα υπολογίζουν ότι ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης κυμαίνεται από 0,5–2%.^{35,39–41} Στον γενικό πληθυσμό ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης υπολογίζεται σε 1,7%, δηλ. πάνω από 165.000 Έλληνες, άνδρες και γυναίκες πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα C, ενώ την ανησυχία εντείνει το γεγονός ότι η συντριπτική πλειοψηφία το 80% των οροθετικών δεν το γνωρίζει, καθώς δεν πραγματοποιείται συστηματικός προληπτικός έλεγχος.⁴²

Ακόμη, και από αυτούς που γνωρίζουν ότι πάσχουν, περισσότεροι από τέσσερεις στους δέκα αποδεικνύεται ότι δεν έχουν κάνει ποτέ θεραπεία. Αυτό προέκυψε από τα ευρήματα μελέτης των Παπαθεοδωρίδη και συν,⁴² σε δείγμα 9.974 εθελοντών.

Συγκεκριμένα, όπως έδειξε η μελέτη, μόνο το 20,7% των ερωτηθέντων είχαν κάνει αιματολογική εξέταση για τον ιό HCV, ενώ απ' όσους είχαν εξεταστεί και ήξεραν

πως είναι μολυσμένοι, το 42,3% δεν είχαν κάνει καμία θεραπεία.

Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει και στη χώρα μας ευρεία διακύμανση, από 0,6% έως και 7,5%, ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή. Για παράδειγμα, ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης στην Κρήτη είναι υψηλότερος από τον αναφερόμενο μέσο επιπολασμό της Κεντρικής Ελλάδας.⁴³ Ειδικότερα ο υψηλότερος επιπολασμός θετικών anti-HCV αντισωμάτων έχει αναφερθεί στο Ρέθυμνο (0,52%), ενώ το χαμηλότερο ποσοστό οροθετικότητας έχει σημειωθεί στα Χανιά (0,23%).³⁵ Επίσης, η Θεσσαλία, στην Κεντρική Ελλάδα, αποτελεί γεωγραφική περιοχή με χαμηλό επιπολασμό λοίμωξης από τον ιό HCV (0,34%), ενώ υπάρχουν τρεις δήμοι στη Θεσσαλία (Νέα Ιωνία στη Μαγνησία, Παλαμάς και Σοφάδες στην Καρδίτσα) όπου αντίθετα το ποσοστό των anti-HCV θετικών αντισωμάτων είναι υψηλό.⁴⁴ Επιπρόσθετα, μερικές περιοχές της Βορειοδυτικής Ελλάδας, όπως η Αχαΐα και η Κέρκυρα εμφανίζουν χαμηλό επιπολασμό HCV λοίμωξης (0,5%).⁴⁵ Σύμφωνα με μία άλλη μελέτη, η οποία διεξήχθη στη Ζάκυνθο, με σαφώς καθορισμένο μικτό (αστικό και αγροτικό) πληθυσμό, ανευρέθη ότι ο συνολικός επιπολασμός οροθετικότητας με anti-HCV (+) ήταν 1,25%, ενώ ο αντίστοιχος επιπολασμός ήταν πολύ υψηλότερος (6,8%) σε μια σαφώς καθορισμένη αγροτική περιοχή του νησιού.⁴⁶ Μια πιο πρόσφατη μελέτη αναφορικά με την ενδημικότητα της HCV λοίμωξης στον πληθυσμό της Κρήτης έδειξε ότι υπάρχει ένας υψηλότερος επιπολασμός anti-HCV θετικών ανάμεσα σε νέα άτομα.⁴³ Αξίζει να αναφερθεί ότι στην ίδια περιοχή οι δείκτες λοίμωξης από ηπατίτιδα C απουσίαζαν στα παιδιά. Το γεγονός αυτό εγείρει πολλά ερωτήματα σχετικά με τις πιθανές πηγές μετάδοσης του ιού κατά τη διάρκεια των περασμένων ετών όπως η χρήση ναρκωτικών ή η κατανάλωση αλκοόλ, η διενέργεια τατουάζ ή piercing. Κατά την περίοδο 1998-2011, στο ΚΕΕΛΠΝΟ δηλώθηκαν 200.000 άτομα που μολύνθηκαν με τον ιό HCV ενώ 958 άτομα είχαν οξεία HCV λοίμωξη με μέση επίπτωση 0,62 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού χωρίς σημαντικές διαφορές στα δύο φύλα.⁴⁷ Σύμφωνα με μία νέα επιδημιολογική μελέτη που παραθέτει δεδομένα από τη διενέργεια μιας πρόσφατης τηλεφωνικής έρευνας, αναφέρει επιπολασμό της HCV λοίμωξης της τάξεως του 1,79% για τον πληθυσμό της μελέτης (ηλικίες 18-70 ετών) και έναν υπολογιζόμενο επιπολασμό του γενικού πληθυσμού 1,47%.⁴²

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

Γονότυποι και υπότυποι HCV λοίμωξης παγκοσμίως

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

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

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

Αυτή η ετερογένεια του HCV με τους πολλούς γονοτύπους και υποτύπους έχει πολλαπλές συνέπειες: (1) επαναμολύνσεις με έναν διαφορετικό γονότυπο είναι πιθανές, (2) η εμφάνιση μεταλλάξεων στο ανοσοποιητικό, είναι υπεύθυνες για το υψηλό ποσοστό των χρόνιων λοιμώξεων, (3) η ανταπόκριση στην επιλεγμένη θεραπεία είναι γονότυπο και υποτυπο-εξαρτώμενη και (4) η ύπαρξη ανθεκτικών στελεχών του HCV, οδηγούν στην επιλογή θεραπειών συνδυασμού περισσότερων του ενός φαρμάκου ή και επιλογή νεότερων υψηλού κόστους αντι-ιικών φαρμάκων.⁴⁸

Οι γονότυποι 1a και 1b είναι οι πιο συχνά εμφανιζόμενοι γονότυποι στις ΗΠΑ. Αυτοί οι υπότυποι κυριαρχούν επίσης και στην Ευρώπη. Στην Ιαπωνία, ο υπότυπος 1b είναι υπεύθυνος για ποσοστό λοιμώξεων από HCV > 73%. Αν και οι υπότυποι 2a και 2b είναι σχετικά συχνοί στη Βόρεια Αμερική, την Ευρώπη και την Ιαπωνία, ο υπότυπος

2c συναντάται συχνά στη Βόρεια Ιταλία. Ο γονότυπος 3a είναι ιδιαίτερα κυρίαρχος ανάμεσα στους χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών (XEN) στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ. Ο γονότυπος 4 του HCV φαίνεται να κυριαρχεί στη Βόρεια Αφρική και τη Μέση Ανατολή, οι γονότυποι 5 και 6 φαίνεται να περιορίζονται στη Νότια Αφρική και το Χονγκ Κονγκ, αντίστοιχα. Οι γονότυποι 7, 8 και 9 έχουν ταυτοποιηθεί μόνο σε ασθενείς στο Βιετνάμ, ενώ οι γονότυποι 10 και 11 έχουν ταυτοποιηθεί σε ασθενείς στην Ινδονησία. Υπήρξε διαφωνία σχετικά με τον αριθμό των γονοτύπων στους οποίους θα απομονωθεί ο HCV και θα κατηγοριοποιηθεί. Οι ερευνητές προτείνουν ότι οι γονότυποι 7 έως 11 θα πρέπει να θεωρούνται ως παραλλαγές του ίδιου γονοτύπου και να κατατάσσονται σε έναν μόνο γονότυπο, τον γονότυπο 6.⁴⁹

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

Κατανομή των γονοτύπων του HCV στον γενικό πληθυσμό

Στον γενικό πληθυσμό, ο γονότυπος 1 ευθύνεται για το 46% των λοιμώξεων HCV ανάμεσα στους ενήλικους, ακολουθεί ο γονότυπος 3 (22%), ο γονότυπος 2 (13%), ο γονότυπος 4 (13%), ο γονότυπος 6 (2%), και ο γονότυπος 5 (1%). Στην Ελλάδα, σύμφωνα με παλαιότερα δεδομένα, ο HCV γονότυπος 1 εμφανίζεται συχνότερα (46,9%) ακολουθούμενος από τον γονότυπο 3 (28,1%), 4 (13,2%) και 2 (6,9%). Ο γονότυπος 5 ευθύνεται για τις λοιμώξεις στο 0,4% των περιπτώσεων.⁵⁰

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας πανελλαδικής αναδρομικής-προοπτικής πολυκεντρικής μελέτης, HEPNET – GREECE study, που ξεκίνησε το 2003, στην οποία συμμετείχαν 2996 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, φαίνεται να υπάρχουν θεμελιώδεις διαφοροποιήσεις στην κατανομή των γονοτύπων του HCV τα τελευταία 30 χρόνια στην Ελλάδα. Εξακολουθεί ο γονότυπος 1 να είναι ο πιο συχνός (45,1%), ακολουθεί ο γονότυπος 3 (34%), ο γονότυπος 4 (13,9%) και ο γονότυπος 2 (7%).⁴¹ Σημειώνεται μια σημαντική αύξηση της λοίμωξης από τον γονότυπο 3 μετά τη δεκαετία του 1980 και μείωση της μετάδοσης της HCV λοίμωξης μέσω μεταγγίσεων με ταυτόχρονη μείωση της λοίμωξης HCV από τον γονότυπο 1, γεγονός που σχετίζεται με τις αλλαγές στον τρόπο μετάδοσης (αύξηση της XEN), με το φύλο και τη χρονική στιγμή απόκτησης της HCV λοίμωξης. Η κατανομή των γονοτύπων διαφοροποιούνται πολύ και αναλόγως φύλου, με τον γονότυπο 1 να είναι πιο συχνός στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες (55,9% vs 37,8%), τον γονότυπο 3 πιο

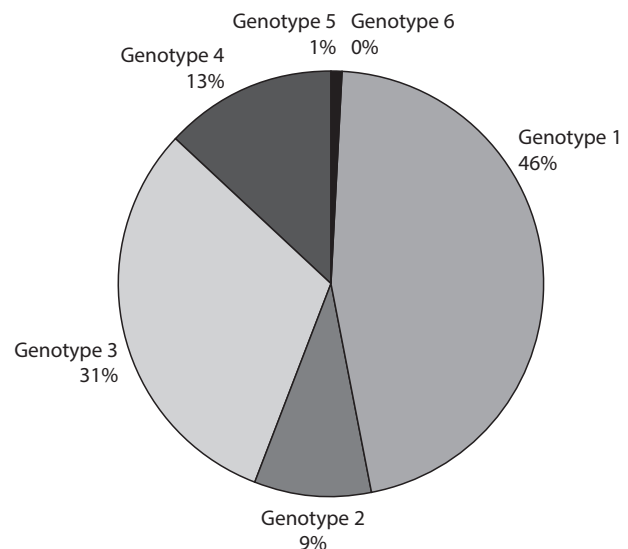
συχνός στους άνδρες (43% vs 20,6%), ενώ ο γονότυπος 4 απαντάται παρόμοια και στα δύο φύλα (άνδρες/γυναίκες, 14,7%/12,9%).⁴¹ Σύμφωνα με την ίδια μελέτη, ο γονότυπος 1 είναι λιγότερο συχνός σε ασθενείς <25 ετών, συγκριτικά με ασθενείς >25 ετών (31% vs 49%), ενώ ο γονότυπος 3 ήταν λιγότερο συχνός σε ασθενείς ≥25 ετών (31% vs 49%). Ομοίως, η πηγή λοίμωξης διαφέρει σημαντικά ανάλογα με την ηλικία τη χρονική στιγμή της λοίμωξης, με μια μέση ηλικία 19,8 (17,2–23,5) έτη για τους XEN και 26 (17–36,5) έτη για όσους είχαν μεταγγιστεί με παράγωγα αίματος.

Σύμφωνα με πολλές μελέτες που έχουν διεξαχθεί στον ελληνικό χώρο, καταλήγουν στην παρακάτω γονοτυπική κατανομή του HCV στον ελληνικό γενικό πληθυσμό, στην οποία διαφαίνεται η επικράτηση του γονοτύπου 1 ακολουθούμενου από τον γονότυπο 3, τον γονότυπο 4 και τον γονότυπο 2 (εικόνα 1).

Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη των Ευαγγελίδου και συν⁵¹ το 2017 στην ομάδα του γενικού πληθυσμού βρέθηκε ότι κυριαρχούν οι λοιμώξεις γονοτύπου 1 (53,2%), ακολουθούμενες από τις λοιμώξεις γονοτύπου 4 (19,7%), γονοτύπου 3 (17%) και γονοτύπου 2 (10,1%) ενώ ο γονότυπος 3 εκπροσωπείται στην πλειονότητα των λοιμώξεων στους XEN (58,1%) και ακολουθούν λοιμώξεις γονοτύπου 1, 4 και 2.

Κατανομή των γονοτύπων του HCV στους χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών (XEN)

Η επιτήρηση των γονοτύπων και των υποτύπων που κυκλοφορούν στους XEN είναι απαραίτητη για τη διερεύνηση της φυσικής ιστορίας των HCV επιδημιών και των αλυσίδων μετάδοσης του ιού.



Εικόνα 1. Κατανομή γονοτύπων στον ελληνικό γενικό πληθυσμό.⁴¹

Ο γονότυπος 1a και 3a κυριαρχεί στην κοινότητα των ΧΕΝ σε όλον τον κόσμο. Η Ρωσία και η Εσθονία αναφέρουν υψηλά ποσοστά γονοτύπου 3a, ειδικά σε ΧΕΝ νεαρής ηλικίας.^{52,53} Αναφορικά με τον γονότυπο 3a παρατηρείται αύξηση στη συχνότητα εμφάνισής του σε χώρες της Ανατολικής και Κεντρικής Ευρώπης, με μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης στη Βουλγαρία,⁵⁴ τη Σερβία και το Μαυροβούνιο,⁵⁵ την Πολωνία,⁵⁶ και τη Ρουμανία.⁵⁷

Οι ΧΕΝ στην Αγγλία είναι πιο πιθανό να έχουν μολυνθεί από τον ΗCV με τον γονότυπο 3a, σε σχέση με άλλες ομάδες κινδύνου, στις οποίες κυριαρχεί ο γονότυπος 1a.⁵⁸

Ένα αυξανόμενο ποσοστό νέων μολύνσεων με γονότυπο 4 στους ΧΕΝ, ο οποίος κυριαρχεί στη Μέση Ανατολή και την Αφρική, εντοπίστηκε κυρίως στις νότιες ευρωπαϊκές χώρες, με διακριτούς υποτύπους να επικρατούν σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές: όπως ο υποτύπος 4a στην Ελλάδα,⁵⁹ ο 4d στην Ιταλία,^{59,60} και μια τοπική εξάπλωση του υποτύπου 4d στην Ολλανδία.⁶¹ Η Γαλλία ανέφερε αυξημένα ποσοστά γονοτύπου 4 (από 15% το 2003 σε 22% το 2012) σε άτομα με συνυπάρχουσα λοίμωξη ΗCV/HIV: στον πληθυσμό των ΧΕΝ και στους MSM (men having sex with men).⁶²

Ο έλεγχος του αίματος και των παραγώγων του και η βελτίωση των πρακτικών πρόληψης λοιμώξεων, καθι-

στούν πλέον τη ΧΕΝ όχι μόνο ως τον κύριο παράγοντα για λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C αλλά και για την αλλαγή της κατανομής των γονοτύπων ανάμεσα στους ασθενείς με ΗCV λοίμωξη.⁴¹

Συμπεράσματα

Η επιδημιολογία των ιογενών ηπατιτίδων αποτελεί ένα ταχέως μεταβαλλόμενο πεδίο και η γνώση των τάσεων που επικρατούν συμβάλλουν σε μεγάλο βαθμό στη χάραξη συγκεκριμένων στρατηγικών και πολιτικών υγείας. Μελέτες με σκοπό την προσέγγιση επιδημιολογικών δεδομένων σχετικά με την ηπατίτιδα C, τόσο σε επίπεδο γενικού πληθυσμού όσο και σε ομάδες υψηλού κινδύνου είναι περιορισμένες στον ελληνικό χώρο.

Η παρακολούθηση των διαφορετικών γονοτύπων του ιού της ηπατίτιδας C, προσφέρει σε πραγματικό χρόνο πληροφορίες για τις δυναμικές αλλαγές που συμβαίνουν στην παγκόσμια επιδημιολογική εικόνα της λοίμωξης από τον ΗCV. Η ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών είναι ο κύριος τρόπος της ΗCV μετάδοσης τόσο στις αναπτυσσόμενες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η κατανομή των γονοτύπων/υποτύπων του ιού της Ηπατίτιδας C διαφέρει σημαντικά μεταξύ των ατόμων που κάνουν χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών (ΧΕΝ) και του γενικού πληθυσμού.

ABSTRACT

Epidemiological and Virological Characteristics of Individuals Suffering from Chronic Hepatitis C

Eftychia Evangelidou,¹ Michail Mantzanas,² Dimitrios Koukoularis³

¹RN, MSc, PhD, Infection Control Team, GHNI "Konstantopouleio-Patision", Attiki,

²RN, MSc, PhD (c), Orthopedic Clinic, GHNI "Konstantopouleio-Patision", Attiki,

³Biopathologist, MSc, PhD (c), GHNI "Konstantopouleio-Patision", Attiki, Greece

Introduction: The worldwide prevalence of HCV infection is estimated at > 185 million, while undiagnosed infections may increase it up to 20–30%. HCV infection is characterized by a growing transition rate (80–85%) to chronic hepatitis. This is mainly due to the fact that the majority of patients seem to be unable to eliminate the virus. The viral elimination of HCV can not be achieved due to weak immune response. **Aim:** The evaluation of epidemiological and virological characteristics of individuals suffering from Chronic Hepatitis C. **Material and Method:** A literature review was conducted on both Greek and English languages, through Pubmed, Scopus, Science Direct και Google Scholar databases, using the key-words: "Chronic Hepatitis C", "Hepatitis C Epidemiology" "Hepatitis C Genotypes". **Results:** Worldwide, there are 170 million HCV - infected people (2.7 million Americans), representing 3% of the total world population, according to WHO. Prevalence of HCV infection ranges in northern Europe from < 1.0% to >2.9% in North Africa. The lowest prevalence (0.01% -0.1%) has been reported in UK and Scandinavian countries. The highest impact has been reported in Egypt. Epidemiological studies in Greece estimate the HCV infection prevalence ranges from 0.5% to 2% (160,000-220,000 HCV-infected). Genotypes responsible for HCV infection are distinguished in 7

main categories including multiple subtypes that have been globally identified. Although HCV genotypes appear to have a worldwide distribution, their incidence varies from one geographic region to another. **Conclusions:** The geographic HCV genotypes distribution and diversity provide evidence and data on the origin of HCV. Knowledge of HCV genotypes is very important to treatment therapy as well as treatment response.

Key-words: *Chronic Hepatitis Virus C, Epidemiology of Hepatitis C, HCV Genotypes, intra venus drug users.*

✉ **Corresponding Author:** Eftychia Evangelidou, 54 Papaflessa street, GR-111 46 Galatsi, Athens, Greece, Tel: (+30) 6946 804 684

Βιβλιογραφία

1. Reed KE, Rice CM. Overview of hepatitis C virus genome structure, polyprotein processing, and protein properties. *Curr Top Microbiol Immunol* 2000, 242:55–84
2. Feinstone M, Kapikian Z, Purcell H, Alter J, Holland V. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. 1975. *Rev Med Virol* 2001, 11:3–8 (discussion 8–9)
3. Poenisch M, Bartenschlager R. New insights into structure and replication of the hepatitis C virus and clinical implications. *Semin Liv Diseas* 2010, 30:333–347
4. Hoofnagle J. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002, 36:S21–29
5. Poynard T, Yuen M, Ratzu V, Lai C. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003, 362:2095–2100
6. Amin J, Law M, Micallef J, Jauncey M, Van Beek I, Kaldor J et al. Potential biases in estimates of hepatitis C RNA clearance in newly acquired hepatitis C infection among a cohort of injecting drug users. *Epidemiol Infect* 2007, 135:144–150
7. Houghton M, Abrignani S. Prospects for a vaccine against the hepatitis C virus. *Nature* 2005, 436:961–966
8. Perz J, Armstrong G, Farrington L, Hutin Y, Bell B. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006, 45:529–538
9. Mohamoud YA, Mumtaz GR, Riome S, Miller D, Abu-Raddad LJ. The epidemiology of hepatitis C virus in Egypt: a systematic review and data synthesis. *BMC Infectious Diseases* 2013, 13:288
10. Lee MH, Yang HI, Lu S, Jen C, You S, Wang L et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Diseases* 2012, 206:469–477
11. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis-C and advanced hepatic fibrosis. *J Am Med Informat Assoc* 2012, 308:2584–2593
12. Mühlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Publ Hlth* 2009, 9:34
13. Alter M. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Wrlld J Gastroenterol* 2007, 13:2436–2441
14. Rein DB, Wittenborn J, Weinbaum C, Sabin M, Smith B, Lescne S. Forecasting the morbidity and mortality associated with prevalent cases of pre-cirrhotic chronic hepatitis C in the United States. *Digest Liv Diseas* 2011, 43:66–72
15. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of hepatitis virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology* 2010, 138:513–521
16. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. Hepatitis C fast sheet. Geneva: World Health Organization. *Liv Intern* 2009, 29:74–81
17. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman A, Wiersma S. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013, 57:1333–1342
18. Lee MH, Yang HI, Yuan Y, L' Italien G, Chen CJ. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *Wrlld J Gastroenterol* 2014, 20:9270–9280
19. Frank C, Mohamed M, Strickland G, Lavanchy D, Arthur R, Magder L et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* 2000, 355:887–891
20. Shepard C, Finelli L, Alter M. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Diseases* 2005, 5:558–567
21. Alter M, Hutin Y, Armstrong G. Epidemiology of hepatitis C. In: 2000, Liang T, Hoofnagle J (eds) *Hepatitis C*. Academic Press, San Diego, 169–183
22. Armstrong G, Wasley A, Simard E, McQuillan G, Kuhnert W, Alter M. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Int Med* 2006, 144: 705–714
23. Law M, Dore G, Bath N, Thompson S, Crofts N, Dolan K et al. Modelling hepatitis C virus incidence, prevalence and long-term sequelae in Australia, 2001. *Intern J Epidemiol* 2003, 32:717–724
24. Alter M. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 2002, 36:S93–S98

25. Dore G, MacDonald M, Law M, Kaldor J. Epidemiology of hepatitis C virus infection in Australia. *Austr Fam Physic* 2003, 32:796–798
26. Gérard C, Delwaide J, Vaira D, Bastens B, Servais B, Wain E et al. Evolution over a 10 year period of the epidemiological profile of 1726 newly diagnosed HCV patients in Belgium. *J Med Virol* 2005, 76:503–510
27. Payan C, Roudot-Thoraval F, Marcellin P, Bled N, Duverlie G, Fouchard-Hubert I et al. Changing of hepatitis C virus genotype patterns in France at the beginning of the third millennium: the GEMHEP GenoCII Study. *J Vir Hepat* 2005, 12:405–413
28. Sagnelli E, Stroffolini T, Mele A, Almasio P, Coppola N, Ferrigno L et al. The importance of HCV on the burden of chronic liver disease in Italy: a multicenter prevalence study of 9,997 cases. *J Med Virol* 2005, 75:522–527
29. Zhang M, Sun X, Mark S, Chen W, Wong L, Dawsey S et al. Hepatitis C virus infection, Linxian, China. *Emerg Infect Dis* 2005, 11:17–21
30. Spada E, Mele A, Ciccozzi M, Tosti M, Bianco E, Szklo A et al. Changing epidemiology of parenterally transmitted viral hepatitis: results from the hepatitis surveillance system in Italy. *Digest Liv Diseas J* 2001, 33:778–784
31. Alter M. Epidemiology of hepatitis C. *J Hepatol* 1997, 26:62S–65S
32. Perz J, Alter M. The coming wave of HCV-related liver disease: dilemmas and challenges. *J Hepatol* 2006, 44: 441–443
33. Armstrong G, Alter M, McQuillan G, Margolis H. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *J Hepatol* 2000, 31:777–782
34. Thomas L, Foulis P, Mastorides S, Djilan Y, Skinner O, Borkowski A. Hepatitis C genotype analysis: results in a large veteran population with review of the implications for clinical practice. *Ann Clin Labor Sci* 2012, 42:355–362
35. Koulentaki M, Ergazaki M, Moschandrea J, Spanoudakis S, Tzagarakis N, Drandakis P et al. Prevalence of hepatitis B and C markers in high-risk hospitalised patients in Crete: a five-year observational study. *BMC Publ Hlth* 2001, 1:17
36. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C surveillance in Europe, 2012. Stockholm: ECDC, 2014 TQAU- 14-001-EN-N. Available from: URL: <http://ecdc.europa.eu/en/hepatitis-b-c-surveillance-europe-2012-july-2014.pdf>
37. Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. *J Hepatol* 2006, 45:607–616
38. Esteban J, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008, 48:148–162
39. Gogos CA, Fouka KP, Nikiforidis G, Avgeridis K, Sakellariopoulos G, Bassaris H et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in the general population and selected groups in South-Western Greece. *Eur J Epidemiol* 2003, 18:551–557
40. Sypsa V, Touloumi G, Tassopoulos NC, Ketikoglou I, Vafiadis I, Hatzis G et al. Reconstructing and predicting the hepatitis C virus epidemic in Greece: increasing trends of cirrhosis and hepatocellular carcinoma despite the decline in incidence of HCV infection. *J Vir Hepat* 2004, 11:366–374
41. Raptopoulou M, Touloumi G, Tzourmakliotis D, Nikolopoulou G, Dimopoulou M, Giannoulis G et al. Significant epidemiological changes in chronic hepatitis C infection: results of the nation wide HEPNET-GREECE cohort study. *Hippocratia* 2011, 15:26–31
42. Papatheodoridis G, Sypsa V, Kantzanou M, Nikolakopoulos I, Hatzakis A. Estimating the treatment cascade of chronic hepatitis B and C in Greece using a telephone survey. *J Vir Hepatol* 2015, 22:409–415
43. Drositis I, Bertisias A, Lionis C, Kouroumalis E. Epidemiology and molecular analysis of hepatitis A, B and C in a semi-urban and rural area of Crete. *Eur J Intern Med* 2013, 24:839–845
44. Gatselis NK, Rigopoulou E, Stefanos A, Kardasi M, Dalekos GN. Risk factors associated with HCV infection in semi-rural areas of central Greece. *Eur J Intern Med* 2007, 18:48–55
45. Andriotis V, Tzilianos M, Nasoula E, Staveri X, Sagias G. Epidemiological report of infection by HCV, HIV-1, HTLV1/2 in blood donor population. *MedChron Northwest Gr* 2011, 7
46. Goritsas C, Plerou I, Agaliotis S, Spinthaki R, Mimidis K, Velissaris D et al. HCV infection in the general population of a Greek island: prevalence and risk factors. *Hepatogastroenterology* 2000, 47:782–785
47. Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ). *Ενημερωτικό Δελτίο Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων* 2015, 57, ISN:1792–9016
48. Ruta S, Cernescu C. Injecting drug use: A vector for the introduction of new hepatitis C virus genotypes. *OGY* 2015, 21:10811–10823
49. Tokita H, Okamoto H, Iizuka H, Kishimoto J, Tsuda F, Miyakawa Y et al. The entire nucleotide sequences of three hepatitis C virus isolates in genetic groups 7–9 and comparison with those in the other eight genetic groups. *J Gen Virol* 1998, 79:1847–1857
50. Katsoulidou A, Sypsa V, Tassopoulos N, Boletis J, Karafoulidou A, Ketikoglou I et al. Molecular epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in Greece: temporal trends in HCV genotype-specific incidence and molecular characterization of genotype 4 isolates. *J Vir Hepat* 2006, 13:19–27
51. Ευαγγελίδου Ε. *Επιδημιολογικά-ιολογικά χαρακτηριστικά και αποτελεσματικότητα της αγωγής σε χρήστες τοξικών ουσιών*

- με χρόνια ηπατίτιδα C. Διδακτορική διατριβή ΕΚΠΑ, Τμήμα Νοσηλευτικής 2017:62–77
52. Tallo T, Norder H, Tefanova V, Krispin T, Schmidt J, Ilmoja M et al. Genetic characterization of hepatitis C virus strains in Estonia: fluctuations in the predominating subtype with time. *J Med Virol* 2007, 79:374–382
53. Paintsil E, Verevochkin SV, Dukhovlina E, Niccolai L, Barbour R, White E et al. Hepatitis C virus infection among drug injectors in St Petersburg, Russia: social and molecular epidemiology of an endemic infection. *Addiction* 2009, 104: 1881–1890
54. Ciccozzi M, Zehender G, Cento V, Lo Presti A, Teoharov P, Pavlov I et al. Molecular analysis of hepatitis C virus infection in Bulgarian injecting drug users. *J Med Virol* 2011, 83: 1565–1570
55. Svirtlih N, Delic D, Simonovic J, Jevtovic D, Dokic L, Gvozdenovic E et al. Hepatitis C virus genotypes in Serbia and Montenegro: the prevalence and clinical significance. *Wrlld J Gastroenterol* 2007, 13: 355–360
56. Chlabicz S, Flisiak R, Kowalczyk O, Grzeszczuk A, Pytel-Krolczuk B, Prokopowicz D et al. Changing HCV genotypes distribution in Poland-relation to source and time of infection. *J Clin Virol* 2008, 42:156–159
57. Sultana C, Vagu C, Temereanca A, Grancea C, Slobozeanu J, Ruta S. Hepatitis C Virus Genotypes in Injecting Drug Users from Romania. *Centr Eur J Med* 2011, 6:672–678
58. May S, Ngui SL, Collins S, Lattimore S, Ramsay M, Tedder RS et al. Molecular epidemiology of newly acquired hepatitis C infections in England 2008–2011: genotype, phylogeny and mutation analysis. *J Clin Virol* 2015, 64:6–11
59. Matera G, Lamberti A, Quirino A, Focà D, Giancotti A, Barreca GS et al. Changes in the prevalence of hepatitis C virus (HCV) genotype 4 in Calabria, Southern Italy. *Diagnost Microbiol Infect Diseases* 2002, 42:169–173
60. Liberto MC, Marascio N, Zicca E, Matera G. Epidemiological features and specificities of HCV infection: a hospital-based cohort study in a university medical center of Calabria region. *BMC Infect Diseases* 2012, 12(Suppl 2):S4
61. de Bruijne J, Schinkel J, Prins M, Koekkoek S, Aronson S, van Ballegooijen M et al. Emergence of hepatitis C virus genotype 4: phylogenetic analysis reveals three distinct epidemiological profiles. *J Clin Microbiol* 2009, 47:3832–3838
62. Cacoub P, Dabis F, Costagliola D, Almeida K, Lert F, Piroth L et al. Burden of HIV and hepatitis C co-infection: the changing epidemiology of hepatitis C in HIV-infected patients in France. *Liv Intern* 2015, 35: 65–70