

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΞΑΡΤΗΣΕΩΝ - ΕΞΑΡΤΗΣΙΟΛΟΓΙΑ»

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η επίδραση της θεραπείας με άμεσα δρώντα αντιϊκά, στην ποιότητα ζωής ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C που παρακολουθούν προγράμματα υποκατάστασης

Αντωνιάκη Πηνελόπη

A.M. 20170997

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2020

Πίνακας περιεχομένων

Ευχαριστίες.....	4
Περίληψη.....	5
Συνοπτομογραφίες.....	6
Εισαγωγή.....	8
1. Ηπατίτιδα C.....	9
1.1 <i>Επιδημιολογία</i>	10
1.2 <i>Τρόποι μετάδοσης HCV</i>	14
1.3 <i>Φυσική πορεία</i>	15
1.3.1 <i>Διάγνωση</i>	16
1.4 <i>Θεραπεία</i>	19
1.4.1 <i>Στόχοι θεραπείας</i>	19
1.4.2 <i>Σχήματα θεραπείας</i>	20
1.4.3 <i>Θεραπεία χρόνιας ηπατίτιδαςCστην Ελλάδα</i>	22
1.5 <i>HCV και Χρήση ουσιών</i>	24
1.5.1 <i>Κατάχρηση ουσιών – Ουσιοεξάρτηση</i>	24
1.5.2.1 <i>Ηπατίτιδα C και χρήστες εξαρτησιογόνων ουσιών</i>	26
1.6 <i>Patient Reported Outcomes (PRO) – Ποιότητα ζωής ασθενών</i>	29
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	33
Εισαγωγή.....	34
1. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	36
1.1 <i>Ασθενείς</i>	36
1.2 <i>Μέθοδος</i>	36
1.3 <i>Στατιστική Ανάλυση</i>	38

2.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	38
2.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά.....	38
2.2 Τεστ κανονικότητας	40
2.3 Σχέση SF-36 με τις ποιοτικές μεταβλητές.....	40
2.4 Παράγοντες που σχετίζονται με την ποιότητα ζωής των ασθενών με HCV λοίμωξη.....	40
2.5 Μεταβολή της ποιότητας ζωής των ασθενών προ και 3 μήνες μετά την θεραπεία	41
2.6 Παράγοντες που σχετίζονται με την μεταβολή της ποιότητας ζωής των ασθενών με HCV λοίμωξη πριν και μετά τη θεραπεία.....	42
Συζήτηση	43
Συμπεράσματα	46
Παράρτημα	47
1. Πίνακες.....	47
2. Γραφήματα.....	62
Βιβλιογραφία	67

Ευχαριστίες

Η διπλωματική αυτή εργασία εκπονήθηκε στην Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα της Β΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του ΓΝΑ «Ιπποκράτειο». Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν στην ερευνητική προσπάθεια, χωρίς την βοήθεια των οποίων η παρούσα μελέτη θα ήταν αδύνατον να ολοκληρωθεί.

Στον Καθηγητή κ. Σπήλιο Μανωλακόπουλο εκφράζω τις θερμές μου ευχαριστίες για τη στήριξη, τις πολύτιμες οδηγίες του και την υπομονή του. Η μετάδοση των ερευνητικών ανησυχιών, οι χρήσιμες παρεμβάσεις του και η συνεχής θετική του διάθεση βοήθησαν στην ολοκλήρωση της διπλωματικής εργασίας.

Ιδιαίτερος ευχαριστώ την Παθολόγο του ΟΚΑΝΑ κ. Όλγα Αναγνώστου για την καθοδήγηση και τις πολύτιμες συμβουλές της. Η τεράστια εμπειρία της στο χώρο της εξάρτησης αποτέλεσαν τη βάση για την ολοκλήρωση της μελέτης μας.

Την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Μέλανι – Μαρία Ντόιτς για το ιδιαίτερο ενδιαφέρον και τις εύστοχες παρατηρήσεις της, αλλά και την αρωγή της στην επιλογή – στρατολόγηση ασθενών προς συμμετοχή στη μελέτη.

Θερμά ευχαριστώ στους κ. Χαρίκλεια Κρανιδιώτη Παθολόγο της Μονάδος, για τη συνεχή υποστήριξη, την ενθάρρυνση της και την ακούραστη βοήθεια στη συγγραφή της εργασίας. Επίσης ευχαριστίες στον κ. Παναγιώτη Φυλακτό Φυσικό, Επιστημονικό Συνεργάτη της Μονάδος για την πολύτιμη βοήθεια του στην στατιστική ανάλυση των δεδομένων.

Τέλος, ένα ιδιαίτερο ευχαριστώ στους ασθενείς μας και τις οικογένειες τους για την προθυμία και τη συνδρομή τους σε όλα τα στάδια της εργασίας.

Περίληψη

Οι χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών (XEN) αποτελούν ιδιαίτερη ομάδα με υψηλά ποσοστά συν-νοσηρότητας και λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV). Τα νεότερα αντικά φάρμακα άλλαξαν δραματικά τον τρόπο διαχείρισης των ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη, αφού χαρακτηρίζονται από άριστη ανοχή και υψηλά ποσοστά ίασης. Η αντική θεραπεία έχει παρόμοια ποσοστά ίασης μεταξύ XEN και μη-XEN ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C. Τα υπάρχοντα δεδομένα ολιστικής προσέγγισης XEN ασθενών με HCV πριν και μετά τη θεραπεία με νεότερα αντικά είναι περιορισμένα. Σκοπός της μελέτης είναι η καταγραφή της ποιότητας ζωής των XEN ασθενών με HCV λοίμωξη που προσήλθαν στο Εξωτερικό Ιατρείο Ηπατογαστρεντερολογικής Μονάδος της Β΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής, στο ΓΝΑ «Ιπποκράτειο» με σκοπό να λάβουν θεραπεία με τα νεότερα από του στόματος αντικά. Όλοι οι ασθενείς παρακολουθούσαν προγράμματα υποκατάστασης του OKANA, ενώ για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής χρησιμοποιήσαμε το ερωτηματολόγιο SF – 36. Πιο συγκεκριμένα μελετήσαμε την επίδραση της αντικής θεραπείας στους τομείς της ποιότητας ζωής και επίσης ποιοι παράμετροι σχετίζονται με την ποιότητα ζωής των ασθενών μας. Μελετήθηκαν 56 ασθενείς, μέσης ηλικίας 47 ετών, 50 άνδρες / 6 γυναίκες. Μερικοί από τους τομείς του ερωτηματολογίου σχετίζονται με το φύλο ($p=0,02$), τη χρήση αλκοόλ ($p=0.014$), κάνναβης ($p=0.02$) και την οικογενειακή κατάσταση ($p=0.002$). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση η χρήση κάνναβης ήταν ανεξάρτητος παράγοντας που σχετίζεται με μειωμένη εκτίμηση σωματικής λειτουργικότητας και σωματικού πόνου ($p=0.02$ και $p=0.029$, αντίστοιχα). Η κατανάλωση αλκοόλ ήταν ανεξάρτητος παράγοντας σχετιζόμενος με μειωμένη καταγραφή σωματικού πόνου ($p=0.022$) και τέλος η θεραπεία υποκατάστασης με μεθαδόνη σχετίστηκε θετικά με την κοινωνική λειτουργικότητα ($p=0.051$). Η αξιολόγηση του ερωτηματολογίου πριν και 3 μήνες μετά από επιτυχή αντική θεραπεία ανέδειξε βελτίωση στους περισσότερους τομείς του ερωτηματολογίου, με τη διαφορά να γίνεται στατιστικά σημαντική στους τομείς της ψυχικής υγείας, της ζωτικότητας και της γενικής κατάστασης υγείας. Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα τεκμηριώνουν τη συνολική ωφέλεια από την ίαση της HCV, τονίζουν την επίδραση αλκοόλ και χρήσης κάνναβης και της οικογενειακής κατάστασης στους δείκτες ποιότητας ζωής στους XEN και διευκολύνουν την δημιουργία και εφαρμογή αποτελεσματικών μοντέλων παρακολούθησης, διαχείρισης και θεραπείας των XEN που παρακολουθούν προγράμματα υποκατάστασης.

Συντομογραφίες

HCV: Hepatitis C Virus

ΧΗC: Χρόνια ηπατίτιδα C

HBV: Hepatitis B Virus

ΧΗB: Χρόνια Ηπατίτιδα B

HIV: Human Immunodeficiency Virus

SVR: Sustained Virological Response – Μόνιμη Ιολογική Ανταπόκριση

ΗΚΚ: Ηπατοκυτταρικός Καρκίνος

XEN: Χρήστες Ενδοφλέβιων Ναρκωτικών

OST: Opiate Substitution Treatment / Θεραπεία Υποκατάστασης Οπιοειδών

PRO: Patient reported outcomes / Έκβαση αναφερόμενη από τον ασθενή

HRQoL: Ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία

QoL: Ποιότητα ζωής

SF-36: Short Form 36

ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

EASL: European Association for the Study of the Liver

AASLD: American Association for the Study of the Liver

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control

EMCDDA: European Monitoring Center for drugs and drugs addiction

EEMH: Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος

ΕΟΔΥ: Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας

ΟΚΑΝΑ: Οργανισμός Κατά των Ναρκωτικών

ΕΚΤΕΠΠΝ: Εθνικό κέντρο Τεκμηρίωσης και Πληροφόρησης για τα Ναρκωτικά

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση του ήπατος, ηπατική ανεπάρκεια και ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), περισσότεροι από 70.000.000 άνθρωποι παγκοσμίως πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα C, ενώ το 2015 φαίνεται να υπήρξαν 1.075.000 νέες μολύνσεις. Το 2016, ο ΠΟΥ εξέδωσε ένα φιλόδοξο σχέδιο με στόχο την εξάλειψη της ηπατίτιδας C μέχρι το 2030, στο οποίο συμμετέχει και η Ελλάδα. Στο πλαίσιο της συμμετοχής στο σχέδιο αυτό, η Ελλάδα έχει εκπονήσει το «Εθνικό Σχέδιο Δράσης για την εξάλειψη της ηπατίτιδας C», για την υλοποίηση του οποίου έχει συσταθεί ειδική επιτροπή υλοποίησης και παρακολούθησης για την εξάλειψη της ηπατίτιδας C στη χώρα μας.

Στις ανεπτυγμένες χώρες ο κύριος τρόπος μετάδοσης του HCV είναι η ενδοφλέβια χρήση ουσιών και σε μικρότερο ποσοστό οι μη ασφαλείς ιατρικές πρακτικές. Υπολογίζεται ότι 7.100.000 ασθενείς με HCV λοίμωξη έχουν ιστορικό πρόσφατης χρήσης ουσιών. Η επίπτωση της χρόνιας ηπατίτιδας C στους χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών (XEN) παραμένει υψηλή ειδικά στα πρώτα χρόνια ενδοφλέβιας χρήσης και η συνεχιζόμενη μετάδοση του ιού ανάμεσα στους XEN συνιστά σημαντική πρόκληση παγκοσμίως. Καθώς δεν υπάρχει ακόμη εμβόλιο για την ηπατίτιδα C πολύ σημαντικό ρόλο έχει η πρόληψη. Τα προγράμματα υποκατάστασης οπιοειδών σε συνδυασμό με τα προγράμματα διανομής συρίγγων μπορούν να μειώσουν τη μετάδοση του ιού κατά 80% (Grebely et al., 2017). Στην Ελλάδα ο Οργανισμός κατά των Ναρκωτικών (OKANA) είναι ο φορέας παροχής υποκατάστατων με προγράμματα μεθαδόνης και βουπρενορφίνης, στα οποία απευθύνεται το μεγαλύτερο μέρος των ατόμων που ζητούν θεραπεία για την εξάρτηση (77% επί του συνόλου).

Η έλευση των νέων αντικών φαρμάκων (Direct Acting Antivirals, DAAs), έφερε μεγάλες αλλαγές στη θεραπεία της χρόνιας HCV λοίμωξης. Σε αντίθεση με την παλαιότερη θεραπεία με Πεγκυλιωμένη Ιντερφερόνη και Ριμπαβιρίνη, η οποία ήταν η μοναδική θεραπεία για περισσότερες από δύο δεκαετίες, η θεραπεία με DAAs είναι απλή, ασφαλής, με άριστη ανοχή και ποσοστά επιτυχίας με μόνιμη ιολογική ανταπόκριση (SVR) που ανέρχονται στο 95-99%. Με δεδομένη την υψηλή αποτελεσματικότητα των νέων θεραπειών εμφανίζονται στο επίκεντρο όχι μόνο τα θεραπευτικά οφέλη τους, αλλά δίνεται έμφαση και στην οπτική του ασθενή σχετικά με την εμπειρία της ασθένειας, της θεραπείας, και της έκβασης της (patient reported outcomes) (Fayers & Machin, 2007). Η συναισθηματική, κοινωνική και φυσική ευεξία του ασθενή έχει αρχίσει να μελετάται με μεγαλύτερη ενδελέχεια καθώς θεωρείται πλέον μια σημαντική παράμετρος της έκβασης της θεραπείας (Younossi et al., 2016).

Η μελέτη αυτών των υποκειμενικών παραγόντων παρουσιάζει δυσχέρειες, κυρίως, όσον αφορά την ακριβή καταγραφή και ποσοτικοποίηση. Ένας από τους τρόπους που χρησιμοποιείται διεθνώς για την μελέτη ποιότητας ζωής των ασθενών είναι η συμπλήρωση ερωτηματολογίων που ποσοτικοποιούν την επίδραση της ασθένειας και της θεραπείας στο άτομο με βάση σχετιζόμενες με την υγεία κλίμακες μέτρησης ποιότητας ζωής (Health related quality of life–HRQoL, Pontarolo et al, 2018).

Με δεδομένο ότι η χρόνια ηπατίτιδα C θεωρείται μια συστηματική νόσος με πληθώρα σοβαρών σωματικών επιπλοκών και πολλαπλές κοινωνικές και οικονομικές συνέπειες για τον ασθενή, είναι σημαντικό να καταγραφεί η πολυδιάστατη εικόνα και τα οφέλη που μπορεί να έχει η θεραπεία της, τόσο για την κοινωνία όσο και για το ίδιο το άτομο (Younossi, Cacoub et al, 2018). Η ολιστική προσέγγιση της θεραπείας της νόσου και η καταγραφή της ευνοϊκής επίδρασης της θεραπείας στη ζωή των ασθενών θα βοηθήσει στην ακριβή εκτίμηση της συνολικής ωφέλειας της αντιϊκής θεραπείας στην ζωή αλλά και την καθημερινότητα τους.

1. Ηπατίτιδα C

Η ηπατίτιδα C είναι λοίμωξη η οποία οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας C (HCV), ο οποίος προσβάλλει κυρίως το ήπαρ προκαλώντας φλεγμονή και αποτελεί έναν από τους συχνότερους παράγοντες χρόνιας ηπατοπάθειας παγκοσμίως. Ο HCV είναι RNAϊός, και μεταδίδεται κυρίως μέσω του αίματος και των παραγώγων του. Ο HCV ταξινομείται σε επτά διακριτούς γονότυπους οι οποίοι διαιρούνται σε 67 υπότυπους (a,b,ck.o.k.) με βάση τη φυλογενετική ανάλυση συγκεκριμένης περιοχής του γονιδιώματος του ιού (Smith et al.,2014). Στις ανεπτυγμένες χώρες ο κύριος τρόπος μετάδοσης του ιού είναι η χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών με κοινά σύνεργα, ενώ στις αναπτυσσόμενες χώρες οι λανθασμένες ιατρικές – νοσηλευτικές πρακτικές. Μέχρι πριν λίγα χρόνια η πλήρης ίαση της ηπατίτιδας C δεν φάνταζε εφικτή καθώς οι διαθέσιμες θεραπείες είχαν περιορισμένη αποτελεσματικότητα και παρουσίαζαν δυσκολίες στη συμμόρφωση των ασθενών. Τα τελευταία χρόνια η κατάσταση έχει αλλάξει ριζικά και πλέον υπάρχουν διαθέσιμες αντιϊκές θεραπείες με αποτελεσματικότητα που και φτάνει το 99%.

1.1 Επιδημιολογία

Η ηπατίτιδα C αποτελεί πρόβλημα δημόσιας υγείας με παγκόσμιο αντίκτυπο. Ακόμη και σήμερα, η HCV λοίμωξη είναι μια από τις βασικές αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως (Petruzzello et al., 2016). Σύμφωνα με τα στοιχεία του ΠΟΥ (2017), 71 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα C ενώ το 2015 καταγράφηκαν 1.750.000 νέες μολύνσεις. Σε σύγκριση με την λοίμωξη από τον ιό της Ηπατίτιδας B, η συχνότητα της χρόνιας ηπατίτιδας C είναι χαμηλότερη, παρουσιάζει όμως σημαντικά ετερογενή κατανομή, με διαφορές ανά χώρα, το οποίο είναι πιθανό να συμβαίνει λόγω των διαφορετικών τρόπων μετάδοσης του ιού. Συνολικά, ο επιπολασμός της χρόνιας HCV λοίμωξης υπολογίζεται στο 1% με τον υψηλότερο επιπολασμό 2,3 % να καταγράφεται στις χώρες της ανατολικής Μεσογείου (ΠΟΥ, 2017). Οι αριθμοί αυτοί όμως είναι ενδεικτικοί λόγω ότι ακόμη και σήμερα μεγάλο ποσοστό ασθενών παραμένει αδιάγνωστο, καθώς η νόσος είναι ασυμπτωματική με αποτέλεσμα ότι η πλειοψηφία των ασθενών δεν γνωρίζουν ότι νοσούν. Επίσης, η έλλειψη μαζικών προσυμπτωματικών ελέγχων και πρόσβασης σε θεραπεία καθιστά δύσκολο τον εντοπισμό και θεραπεία των ασθενών. Σε πολλές χώρες ο αυξημένος επιπολασμός που παρατηρείται μπορεί να οφείλεται στην αύξηση των χρηστών ενδοφλέβιων ναρκωτικών (XEN), όπως στις χώρες της ανατολικής Ευρώπης, όπου ο αριθμός των XEN έχει αυξηθεί αρκετά τα τελευταία χρόνια (Cornberg et al., 2011).

Ο αριθμός των νέων λοιμώξεων, που καταγράφεται σε χώρες της Ευρώπης παραμένει υψηλός, με σημαντική διακύμανση μεταξύ των συντελεστών των χωρών. Σύμφωνα με τα στοιχεία του Ευρωπαϊκού Κέντρου Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (ECDC), το 2017 καταγράφηκαν 31. 273 περιπτώσεις λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C, στα 29 κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Από αυτές 3% καταγράφηκαν ως οξεία λοίμωξη, 22% ως χρόνια λοίμωξη, ενώ 75% αναφέρονται ως «άγνωστες». Μεταξύ 2008 – 2017, ο συνολικός αριθμός περιστατικών που καταγράφηκαν από τα 22 κράτη μέλη, τα οποία παρείχαν απαιτούμενες πληροφορίες για όλο το διάστημα και εξαιρώντας τα κράτη που αναφέρουν μόνο περιστατικά οξείας λοίμωξης (Ουγγαρία, Λιθουανία, Ολλανδία), φαίνεται να υπάρχουν διακυμάνσεις ανά χρόνο, οι οποίες έχουν αυξητική τάση μεταξύ 2010-2014 σε 9.8

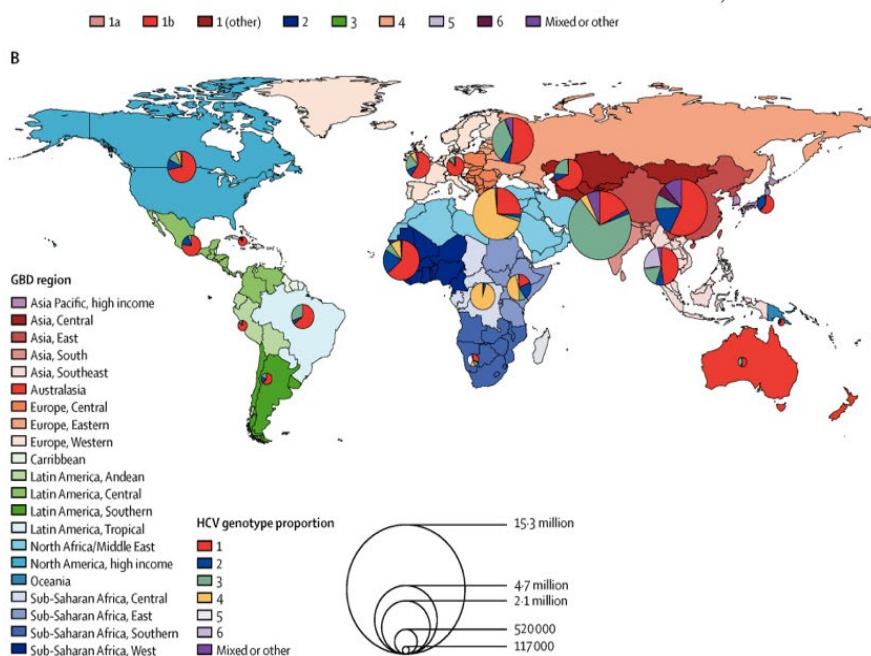
νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού και μετά το 2014 φαίνονται ελαφρά μειούμενες. (ECDC,2019).

Επίσης όσον αφορά τον επιπολασμό της χρόνιας λοίμωξης υπολογίζεται πως 3.9 εκατομμύρια άνθρωποι νοσούν από HCV στην Ευρώπη, ενώ η ανεύρεση του anti-HCV (αντίσωμα) κυμαίνεται μεταξύ 0.1% - 5.9% (ECDC,2016). Ενώ η επίπτωση φαίνεται πως μειώνεται σε πολλές Ευρωπαϊκές χώρες όπως η Δανία, Αγγλία, Γερμανία, Ισπανία κ.α., λόγω της εφαρμογής στρατηγικών πρόληψης στα συστήματα υγείας, αλλά και της ευκολότερης πρόσβασης στη θεραπεία, παρόλα αυτά η θνητότητα λόγω των επιπλοκών της νόσου φαίνεται πως θα συνεχίσει να αυξάνεται (Dultz , Zeuzem,2015). Από το 1990 μέχρι το 2003 οι θάνατοι από ιογενείς ηπατίτιδες αυξήθηκαν σε παγκόσμιο επίπεδο από 890.000 σε 1.450.000 επιβεβαιώνοντας πως το φορτίο νοσηρότητας του ιού αυξάνεται διαχρονικά (Stanaway et al., 2016). Στην Ευρώπη καθώς και τις ΗΠΑ, η HCV λοίμωξη είναι η συχνότερη ηπατική νόσος και το συνηθέστερο αίτιο των περισσότερων μεταμοσχεύσεων ήπατος (Boesecke, Wasmuth, 2015).

Όσον αφορά τις υποομάδες ασθενών, με βάση δεδομένα από την Ευρώπη, η λοίμωξη από τον HCV είναι συχνότερη στους άνδρες από τις γυναίκες. Το 2017 στα καταγεγραμμένα περιστατικά στις χώρες της Ευρώπης η αναλογία των ανδρών με HCV ήταν μεγαλύτερη σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (ECDC, 2019), και η ηλικιακή ομάδα με τις περισσότερες περιπτώσεις ήταν μεταξύ 35-44 ετών. Επίσης, η αναλογία του συνόλου των λοιμώξεων σε άτομα κάτω των 25 ετών παρουσίασε μείωση το 2017 σε 6% από 12% το 2008. Οι τρόποι μετάδοσης του ιού (χρήση ουσιών και σεξ μεταξύ ανδρών) ερμηνεύει πιθανότητα την ηλικιακή κατανομή αλλά και την αυξημένη συχνότητα μεταξύ των ανδρών.

Η κατανομή των γονοτύπων HCV παρουσιάζει επίσης ποικιλομορφία. Σε παγκόσμιο επίπεδο ο κυρίαρχος γονότυπος είναι ο γονότυπος 1 αντιπροσωπεύοντας το 44% των λοιμώξεων, ακολουθούμενος από τον γονότυπο 3 (25%) και γονότυπο 4 (15%). Ο γονότυπος 1 συναντάται πιο συχνά στις ανεπτυγμένες χώρες σε ποσοστό 60% όλων των λοιμώξεων, ενώ ο γονότυπος 3 είναι συχνότερος στις χώρες μεσαίου εισοδήματος με 36% επί των λοιμώξεων ενώ ο γονότυπος 4 συναντάται κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες (Blach et al., 2017). Επιπλέον ο τρόπος μετάδοσης σχετίζεται

με συγκεκριμένους γονότυπους. Πιο συγκεκριμένα οι γονότυποι 1a και 3 έχουν σχετιστεί με τη χρήση ουσιών, ενώ ο γονότυπος 1b σχετίζεται με τη μετάδοση μέσω αίματος. Για το λόγο αυτό οι γονότυποι 1^α και 3 συναντώνται πιο συχνά σε χώρες όπου ο κύριος τρόπος μετάδοσης είναι η χρήση ουσιών (Bachetal., 2017). Οι γονότυποι 1, 2, 3 είναι οι πιο συχνοί και έχουν παγκόσμια διασπορά με ανόμοια όμως κατανομή. Οι υπότυποι 1a και 1b είναι οι επικρατέστεροι στις ΗΠΑ και την Ευρώπη. Στην Ιαπωνία και στην Τουρκία ο 1b ευθύνεται για πάνω από το 60% των HCV λοιμώξεων (Cornberg et al., 2011).

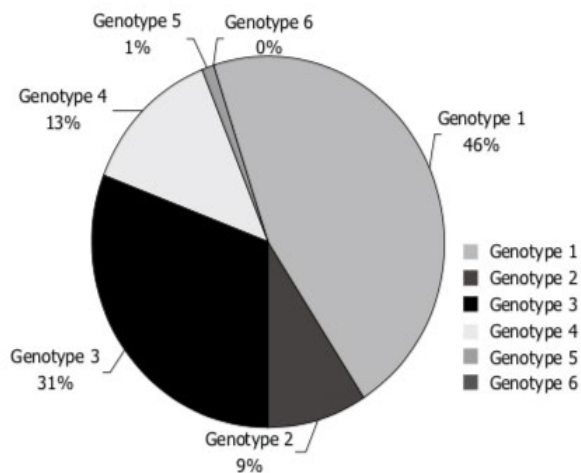


Παγκόσμια κατανομή HCV Γονότυπων (εικόνα από το *ThePolarisObservatory*, 2017)

Στην Ελλάδα, υπολογίζεται πως 74.000 με 134.000 ενήλικες πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα C, με τα επιδημιολογικά δεδομένα να δείχνουν πως ο επιπολασμός της ηπατίτιδας C στο γενικό πληθυσμό είναι μεταξύ 0.5 έως 2% (Triantos et al., 2016) και 1.03 έως 1.87% όταν υπολογίζονται και οι ομάδες υψηλού κινδύνου (Paratheodoridis et al., 2015; Touloumi et al., 2017). Σύμφωνα με τα στοιχεία του Εθνικού Οργανισμού Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ) από το 1998 μέχρι το 2011 είχαν καταγραφεί 200.000 περιπτώσεις χρόνιας ηπατίτιδας C και 958 περιπτώσεις οξείας

λοιμώξης. Μεγάλο μέρος του πληθυσμού παραμένει αδιάγνωστο και χωρίς θεραπεία καθώς μόνο 20-30% των ασθενών γνωρίζουν ότι νοσούν και 36-58% έχουν λάβει θεραπεία κυρίως με ιντερφερόνη (Paratheodoridis et al., 2015) με το 80% περίπου να μην έχει ελεγχθεί ποτέ. Επίσης, υπολογίζεται πως οι νέες μολύνσεις ανά χρόνο αφορούν σε μεγαλύτερο βαθμό (7 στις 10) χρήστες ουσιών και υπολογίζονται περίπου σε 3.700/χρόνο (Εθνικό Σχέδιο Δράσης, 2017). Όσον αφορά, τις μεταμοσχεύσεις ήπατος στη χώρα, μεταξύ 2011 και 2013, το 16 % αφορούσε επιπλοκές της ΧΗC (Saraswat et al., 2015).

Ενδιαφέρον στοιχείο είναι ότι η συχνότητα της ΗCVλοιμώξης στην Ελλάδα διαφέρει ανά γεωγραφική περιοχή. Υψηλά ποσοστά καταγράφηκαν σε περιοχές της Κρήτης(0.52% στο Ρέθυμνο), ενώ περιοχές της ηπειρωτικής Ελλάδας, όπως η Θεσσαλία έχουν αρκετά χαμηλότερα ποσοστά 0.34% (Triantos et al., 2016). Η κατανομή των γονοτύπων ακολουθεί την παγκόσμια κατάταξη με πιο συχνό τον γονότυπο 1 (45%) και ακολούθως τον γονότυπο 3 (33%), ενώ οι γονότυπο 4 και 2 αφορούν το 13% και 7% αντίστοιχα, ο γονότυπος 5 αφορά 1.2% των λοιμώξεων (Raptopoulou et al., 2011). Ο γονότυπος 4 είναι συχνότερος στους μετανάστες (18.8%) κυρίως από την Αίγυπτο από ότι στους Έλληνες και ο συχνότερος υπότυπος είναι ο υπότυπος 3a (32.9%) και ο 1b (26.8%) ακολουθεί. Στη μελέτη HEPNET (2011) που αφορά Ελληνικό πληθυσμό, παρατηρείται σημαντική διαφορά στην κατανομή των γονοτύπων ανά φύλο. Ο γονότυπος 1 είναι συχνότερος στις γυναίκες και αντίστοιχα ο γονότυπος 3 στους άνδρες με τον γονότυπο 4 να εμφανίζει την ίδια συχνότητα και στα δύο φύλα. Οι λοιμώξεις πριν το 1980 οφείλονταν κυρίως σε μεταγγίσεις αίματος και ο κυρίαρχος γονότυπος ήταν ο 1, αλλά από το 1981 και μετά, η αύξηση της ενέσιμης χρήσης ουσιών οδήγησε σε αύξηση των ασθενών με γονότυπο 3 (Savvas et al. 2005). Ο Γονότυπος 3 συνδέεται κυρίως με την ενέσιμη χρήση ουσιών και ο επιπολασμός του, παρουσιάζει αύξηση συγκριτικά με τους υπόλοιπους γονότυπους τις δύο τελευταίες δεκαετίες (Triantos et al.2016, Raptopoulou 2011).



Κατανομή Γονότυπων HCV στην Ελλάδα (Triantos C et al. Epidemiology of hepatitis C in Greece, 2016)

1.2 Τρόποι μετάδοσης HCV

Η ηπατίτιδα C μεταδίδεται μέσω του αίματος και των παραγώγων του. Η παρεντερική έκθεση είναι η κύρια πηγή μετάδοσης και προκύπτει κατόπιν έκθεσης σε μολυσμένο αίμα, με τη σεξουαλική επαφή και σπανιότερα με κάθετη μετάδοση από την μητέρα στο έμβρυο. Βασικές πηγές μετάδοσης είναι η κοινή χρήση ουσιών και οι μη ασφαλείς ιατρικές πρακτικές. Η επίπτωση της HCV στους χρήστες ουσιών με ιστορικό χρήσης τους τελευταίους 12 μήνες υπολογίζεται στο 39% (Peacock et al., 2017), ποσοστό που αντιστοιχεί σε 6,1 εκατομμύρια άτομα με χρόνια λοίμωξη και στο 8,5% των παγκόσμιων λοιμώξεων. Σύμφωνα με τα στοιχεία του ΠΟΥ (2017), από τα 71 εκατομμύρια ανθρώπους στον κόσμο με ΧΗC, 5,6 εκατομμύρια (8%) άνθρωποι είναι ενεργοί χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών. Ακόμα μεγαλύτερη υπολογίζεται η αναλογία για τα άτομα που πάσχουν από ΧΗC και είναι πρώην χρήστες ουσιών ή άτομα που μολύνθηκαν μέσω μη ασφαλών ιατρικών πρακτικών, αλλά οι ομάδες αυτές έχουν ευκολότερη πρόσβαση σε μονάδες υγείας και περίθαλψης από τους ενεργούς χρήστες.

Πριν από το 1990, η ειδική ομάδα με τα υψηλότερα ποσοστά κινδύνου έκθεσης στον HCV ήταν οι μεταγγιζόμενοι ασθενείς (αιμοσφαιρινοπαθείς, αιμοροφιλικοί) ασθενείς με ιστορικό χειρουργικών επεμβάσεων, οδοντιατρικών χειρουργείων πριν από το 1992, όπως επίσης ασθενείς σε αιμοκάθαρση. Μετά την ταυτοποίηση του ιού και τον συστηματικό έλεγχο του αίματος και των παραγόντων του, η μετάδοση ιογενών ηπατιτίδων με αυτό τον τρόπο μειώθηκε κατακόρυφα (ΠΟΥ,2017).

Από την άλλη πλευρά, η μετάδοση του ιού είναι πιθανή και από μολυσμένα εργαλεία και βελόνες για piercing και τατουάζ. Τα χαμηλότερα ποσοστά μετάδοσης του ιού είναι μέσω της σεξουαλικής επαφής και της κάθετης μετάδοσης από τη μητέρα στο έμβryo.

Περίπου 2.3 εκατομμύρια άνθρωποι διαγνωσμένοι με HIV έχουν ιστορικό επαφής ή παρελθούσας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C, ενώ 1.36 εκατομμύρια εξ αυτών είναι ενεργοί χρήστες ουσιών. Η Ανατολική Ευρώπη και η Κεντρική Ασία αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων που έχουν μολυνθεί από τον ιό HIV και έχουν ορολογικές ενδείξεις προηγούμενης ή παρούσας λοίμωξης από HCV, λόγω της χρήσης ενέσιμων ναρκωτικών. Η HIV λοίμωξη διπλασιάζει τον κίνδυνο της μετάδοσης του HCV από τη μητέρα στο έμβryo και σχετίζεται με λιγότερες πιθανότητες για κάθαρση του ιού, υψηλότερα υικά φορτία, και ταχύτερη εξέλιξη της ηπατικής νόσου(ΠΟΥ, 2016, Valle Tono, 2007). Όλα τα παραπάνω καταδεικνύουν την ανάγκη ελέγχου για HCV σε ασθενείς με HIV λοίμωξη και τη σημασία της ενημέρωσης, πρόληψης και ενίσχυσης των προγραμμάτων διανομής συρίγγων και μείωσης της βλάβης.

1.3 Φυσική πορεία

Ο HCV προκαλεί οξεία και χρόνια ηπατίτιδα. Η περίοδος επώασης του HCV κυμαίνεται από δύο εβδομάδες έως έξι μήνες. Η οξεία λοίμωξη είναι συνήθως ασυμπτωματική ή με πολύ ήπια ή μη ειδικά συμπτώματα και σπάνια οδηγεί τον ασθενή στον ιατρό. Ίκτερος παρατηρείται στο 1/3 περίπου των ασθενών και είναι κατά κανόνα με χαμηλές τιμές χολερυθρίνης στο ορό. Η μετάπτωση σε χρόνια HCV ηπατίτιδα είναι η σοβαρότερη επιπλοκή της οξείας λοίμωξης και παρατηρείται στο

25% των ασθενών. Γονίδια του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας και το ILB28 σχετίζονται με την πιθανότητα κάθαρσης του ιού και μη μετάπτωσης σε χρονιότητα (Arlie et al., 1997).

Χρόνια ηπατίτιδα C ορίζεται ως η εμμονή του HCVRNA στο αίμα για περισσότερο από 6 μήνες μετά την έναρξη της οξείας λοίμωξης. Μόλις η λοίμωξη γίνει χρόνια, η κάθαρση του ιού είναι σπάνια. Η χρόνια ηπατίτιδα C μπορεί στη συνέχεια να οδηγήσει σε προοδευτική ίνωση και τελικά κίρρωση ήπατος, ηπατική νόσο τελικού σταδίου και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) (Lingala, Ghany 2015). Η χρόνια ηπατίτιδα C χαρακτηρίζεται ως «σιωπηλή νόσος» καθώς μετά την αρχική μόλυνση περίπου 80% των ατόμων δεν παρουσιάζουν κανένα σύμπτωμα (WHO, 2019). Όσοι ασθενείς αναφέρουν συμπτώματα συνήθως είναι κόπωση, καταβολή ή άτυπες αρθραλγίες – μυαλγίες. Όταν όμως εγκατασταθεί η κίρρωση και η πυλαία υπέρταση τότε έχουμε την εμφάνιση σημείων και συμπτωμάτων της προχωρημένης ηπατικής βλάβης (7%), όπως κοιλιακή διάταση, αναιμία, αιματέμεση, εγκεφαλοπάθεια (Liang et al., 2008). Επίσης, η πορεία των ασθενών με ΧΗC ποικίλλει με την πλειοψηφία των ασθενών να παρουσιάζει μια σιωπηρή, αργά εξελίξιμη πορεία με μικρή αύξηση της θνητότητας όσο εξελίσσεται η νόσος ενώ 20% των ασθενών θα αναπτύξει κίρρωση ήπατος μετά από 15-20 χρόνια και ένας μικρός αριθμός ασθενών θα εμφανίσει ΗΚΚ (Μανωλακόπουλος, Αυγερινός στο: Εσωτερική Παθολογία Σ. Ράπτη, 2006).

Το 2015, σημειώθηκαν 1.34 εκατομμύρια θάνατοι λόγω χρόνιας ηπατίτιδας παγκοσμίως και από αυτούς, 30% οφειλόταν σε επιπλοκές της ΗCV λοίμωξης. Μεταξύ των χρόνιων επιπλοκών της ΗCV αλλά και της ΗΒV λοίμωξης, περισσότεροι θάνατοι οφείλονται σε κίρρωση σε σχέση με τους θανάτους από ΗΚΚ (ΠΟΥ, 2017).

1.3.1 Διάγνωση

Η διάγνωση της οξείας και χρόνιας ΗCV λοίμωξης βασίζεται στην ανίχνευση HCVRNA στον ορό με χρήση ευαίσθητης μεθοδολογίας, με πιο διαδεδομένη τη real-time αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR) και cut-off ≤ 15 IU/ml, και την παρουσία συνήθως θετικών αντισωμάτων έναντι του ΗCV (anti-HCV). Οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Μελέτης Ήπατος (EASL) συνιστούν έλεγχο με δοκιμασία

με κατώτερο όριο ανίχνευσης του HCVRNA τις ≤ 15 IU/ml παρόλο που η πλειοψηφία των ασθενών με ένδειξη για θεραπεία έχουν ανιχνεύσιμο HCVRNA που ξεπερνά 50.000 IU/ml (EASL,2018).

Όλα τα άτομα που ανήκουν σε ειδικές ομάδες πληθυσμού ή έρχονται σε επαφή με ειδικές ομάδες πληθυσμού πρέπει να υποβάλλονται, ανεξαρτήτως ηλικίας σε έλεγχο για anti-HCV όπως ορίζουν οι διεθνείς οδηγίες

- Πρώην και ενεργοί χρήστες εξαρτησιογόνων ουσιών
- Άτομα που έχουν υποβληθεί σε μεταγγίσεις αίματος ή παραγώγων του ή μεταμόσχευση οργάνου πριν από το 1992
- Ασθενείς που είχαν υποβληθεί ή βρίσκονται σε αιμοκάθαρση
- Άτομα που έχουν εκτεθεί παρεντερικά σε δυνητικά μολυσμένα ιατρικά ή παραϊατρικά εργαλεία
- Κρατούμενοι σωφρονιστικών ιδρυμάτων
- Ερωτικοί σύντροφοι ατόμων με ηπατίτιδα C
- Άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους
- Άνδρες που έχουν ερωτική επαφή με άνδρες
- Παιδιά μητέρων με ηπατίτιδα C
- Ασθενείς με HIV λοίμωξη
- Ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη

Τα άτομα που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κίνδυνου όπως οι χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών (XEN), οι άνδρες που κάνουν σεξ με άνδρες, οι κρατούμενοι σωφρονιστικών ιδρυμάτων που σε πρώτο έλεγχο θα εμφανίσουν αρνητικά αντισώματα (anti-HCV -), θα πρέπει να επανελέγχονται με anti-HCV ανά έτος για όσο καιρό συνεχίζονται οι συμπεριφορές και συνθήκες υψηλού κίνδυνου (Παπαθεοδωρίδης κ.α.,ΕΟΔΥ,2019). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες και το Εθνικό Σχέδιο για την Εξάλειψη της ΗπατίτιδαςC (2017), όλα τα άτομα του γενικού πληθυσμού που έχουν γεννηθεί μεταξύ 1945 και 1980 πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο για anti-HCV, αφού σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες φαίνεται ότι βρίσκεται του 80% των anti-HCV θετικών ασθενών στην Ελλάδα.

Με την ανίχνευση του αντισώματος του ιού (anti-HCV), οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε περαιτέρω εξετάσεις. Είναι σημαντικό να παρθεί πλήρες ιστορικό

του ασθενούς το οποίο θα αναφέρεται σε ιστορικό ηπατικής νόσου και ΗΚΚ και να ακολουθεί προσεκτική κλινική εξέταση (Παπαθεοδωρίδης κ.α., 2019). Ο πλήρης έλεγχος στα πλαίσια της χρόνιας ΗCV λοίμωξης είναι απαραίτητος για την εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης και την επιλογή θεραπείας από τον ιατρό.

Ο πλήρης έλεγχος για ασθενείς με ΗCV λοίμωξη περιλαμβάνει τις κάτωθι εξετάσεις

- προσδιορισμό των επιπέδων ΗCV RNA ορού
- προσδιορισμό του γονοτύπου ΗCV
- γενική εξέταση αίματος, βιοχημικό έλεγχο ηπατικής λειτουργίας και INR
- έλεγχο για συνοδά ιογενή νοσήματα όπως: ηπατίτιδα Β (HBsAg) και αντισώματα αυτής (anti-HBc, anti-HBs), ηπατίτιδα Α (anti-HAV) και έλεγχο για HIV (anti-HIV).
- εκτίμηση της σοβαρότητας της ηπατικής ίνωσης (φλεγμονή) με μη επεμβατικές μεθόδους όπως η ελαστογραφία ήπατος ή ορολογικές μέθοδοι που θεωρούνται εξίσου αποδεκτές και έχουν αντικαταστήσει τις παρεμβατικές μεθόδους (βιοψία ήπατος).

Η αξιολόγηση της ηπατικής ίνωσης είναι απαραίτητη πριν από την έναρξη της θεραπείας, ώστε να εντοπίζονται οι ασθενείς με προχωρημένη ίνωση- κίρρωση ή και πυλαία υπέρταση. Ο θεράπων ιατρός είναι απαραίτητο να γνωρίζει πριν από την έναρξη της θεραπείας εάν ο ασθενής έχει ή όχι κίρρωση γιατί αφενός η ύπαρξη κίρρωσης σχετίζεται με το είδος της αγωγής και αφετέρου για να καθορίσει την παρακολούθηση του ασθενούς μετά τη θεραπεία. Σύμφωνα με τις οδηγίες του EASL(2018), η αξιολόγηση της ηπατικής ίνωσης μπορεί να γίνει με μη παρεμβατικές μεθόδους αντί για βιοψία ήπατος. Στις μετρήσεις ηπατικής ίνωσης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και οι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν το αποτέλεσμα της εξέτασης όπως είναι η παχυσαρκία. Επίσης είναι αποδεκτή και η χρήση βιοδεικτών για την εκτίμηση της ίνωσης με ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Οι ασθενείς με κίρρωση πρέπει επίσης να ελέγχονται για πυλαία υπέρταση και κίρσους οισοφάγου (EASL,2018). Ακόμη και μετά την επιτυχή εκρίζωση του ιού, οι κίρρωτικοί ασθενείς (αντιρροπούμενη κίρρωση και μη), πρέπει να παραμένουν σε παρακολούθηση με υπερηχογράφημα άνω κοιλίας κάθε έξι μήνες με στόχο την έγκαιρη διάγνωση ΗΚΚ. Τέλος, σημαντικό για τους ασθενείς με ΗCV, είναι η

αποφυγή κατανάλωσης οινοπνεύματος και η διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους (Παπαθεοδωρίδης κ.α., 2019).

1.4 Θεραπεία

1.4.1 Στόχοι θεραπείας

Ο στόχος της θεραπείας για τους ασθενείς με χρόνια ΗCV λοίμωξη είναι η ίαση και αποσκοπεί στην πρόληψη των επιπλοκών από την νόσο, όπως κίρρωση, ΗΚΚ, στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, την αφαίρεση του κοινωνικού στιγματισμού, καθώς και στην πρόληψη συνεχιζόμενης μετάδοσης του ιού (EASL,2018). Όλοι οι άνθρωποι που πάσχουν από ιογενή ηπατίτιδα έχουν δικαίωμα στην ισότιμη πρόσβαση σε δομές υγείας και σε θεραπεία (UN,2013) και όλοι οι ασθενείς πρωτοθεραπευόμενοι ή με ιστορικό αποτυχίας σε προηγούμενη θεραπεία με αντιρροπούμενη ή μη αντιρροπούμενη νόσο θεωρούνται υποψήφιοι για θεραπεία (ΕΟΔΥ,ΕASL,2016). Η πρόσβαση στη θεραπεία δεν ήταν πάντοτε εφικτή για όλους τους ασθενείς καθώς για αρκετά χρόνια δικαιούνταν θεραπεία μόνο ασθενείς με προχωρημένη ίνωση και ειδικές ομάδες πληθυσμού (οροθετικοί ασθενείς, νεφροπαθείς κ.α.). Στην Ελλάδα, με την υπουργική απόφαση υπ' αριθμ. Δ3(α)/61483/10-8-2018 (3431 Β'), από τον Σεπτέμβριο 2018, όλοι οι ασθενείς με χρόνια ΗCV λοίμωξη έχουν καθολική πρόσβαση σε θεραπεία ανεξαρτήτως βαθμού ηπατικής ίνωσης.

Η επιβεβαίωση της εξάλειψης του ιού επιτυγχάνεται με την επίτευξη μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης (Sustained Virological Response/SVR), η οποία ορίζεται ως η απουσία ανεύρεσης ΗCVRNA στον ορό με χρήση ευαίσθητης μεθοδολογίας (όριο ανίχνευσης ≤ 10 IU/ml) 12 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας (EASL,2018). Η εξέταση μπορεί να επαναληφθεί μετά από 12 μήνες αλλά καθώς με τις νέες θεραπείες η πιθανότητα επιτυχούς SVR ξεπερνά το 95%, οι περισσότεροι ασθενείς ελέγχονται μόνο στις 12 εβδομάδες (Παπαθεοδωρίδης κ.α.,2019). Ομάδες υψηλού κίνδυνου για επαναμόλυνση, όπως τα άτομα που συνεχίζουν τη χρήση ουσιών συστήνεται να

ελέγχουν το HCVRNA σε ετήσια βάση (AASLD,2018). Στη χώρα μας τα ποσοστά επαναμόλυνσης είναι πολύ χαμηλά (Manolakopoulos et al.,2012) Όλα τα άτομα με συμπεριφορές υψηλού κινδύνου συνίσταται να βρίσκονται σε παρακολούθηση για πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση σε περίπτωση επαναμόλυνσης (Grebely,2017).

1.4.2 Σχήματα θεραπείας

Μετά την ταυτοποίηση του ιού της ηπατίτιδας C το 1989, ακολούθησαν και οι πρώτες προσπάθειες για θεραπεία. Οι πρώτες θεραπείες βασίστηκαν σε σχήματα βασισμένα στην ιντερφερόνη (IFN-a). Στη συνέχεια, προστέθηκε η ριμπαβιρίνη (RBV), ένα αντιϊκό φάρμακο, το οποίο αύξησε τα ποσοστά επιτυχούς θεραπείας σε ποσοστά 40%-50% περίπου. Παρόλα αυτά τα σχήματα θεραπείας που περιλαμβάνουν ιντερφερόνη είχαν μέτρια έως κακή ανοχή από τους ασθενείς, παρουσίαζαν πληθώρα παρενεργειών και σχετικά περιορισμένη αποτελεσματικότητα (WHO,2017). Τα σχήματα συνδυασμού πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης (PegIFNa+RBV), είχαν μέτρια ποσοστά επιτυχίας και προκαλούσαν Οι θεραπείες ήταν συνδυασμός ενέσεων (PegIFNa) και από του στόματος αγωγής (RBV) για διάστημα 24 έως 48 εβδομάδες (ΠΟΥ,2016).

Μετά το 2011 το τοπίο άλλαξε ριζικά με την έλευση των νέας γενιάς αντιϊκών φαρμάκων –direct acting antivirals (DAAs)-επιφέροντας δραματικές αλλαγές στη θεραπεία της HCV λοίμωξης. Τα νέα φάρμακα ήταν αυστηρά από του στόματος με παρενέργειες παρόμοιες του εικονικού φαρμάκου και στοχεύουν την άμεση αναστολή του κύκλου ζωής του ιού. Τα DAAs στοχεύουν σε τρεις σημαντικές περιοχές εντός του HCV γονιδιώματος την NS3 / 4A πρωτεάση, NS5A και την NS5B RNA-εξαρτώμενη πολυμεράση. Οι θεραπείες αυτές οδήγησαν σε υψηλότερα ποσοστά SVR, είχαν μικρότερη διάρκεια από τις θεραπείες με ιντερφερόνη, δίνονταν από του στόματος και είχαν λιγότερες παρενέργειες (Marcellin et al.,2014). Η πρώτη γενιά DAAs ήταν οι αναστολείς πρωτεάσης bocoprevir και telaprevir, οι οποίοι χορηγούνταν σε συνδυασμό με PegIFNa+RBV. Οι συνδυασμοί αυτοί γρήγορα εγκαταλείφθηκαν αφενός λόγω των σημαντικών και πολλαπλών παρενεργειών, ειδικά σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο και αφετέρου γιατί νέας γενιάς DAA εισήλθαν στην αγορά. (Schiffman et al.,2014).

Η δεύτερη γενιά αντιικών (2014) αποτελούνταν από θεραπευτικά σχήματα με sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, φέρνοντας υψηλότερα ποσοστά SVR. Κάθε DAA ποικίλει ως προς τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα, την αποτελεσματικότητα ανά γονότυπο, τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων (DDIs), και πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τουλάχιστον ένα ακόμη αντιικό.

Το τρίτο «κύμα» αντιικών μετά το 2015 αφορά κυρίως συνδυασμό δύο ή τριών DAAs, τα οποία έχουν παν-γονότυπική δράση, με ποσοστά μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης που ξεπερνούν το 95% και καλή ανοχή από τους ασθενείς. Οι θεραπείες έχουν διάρκεια συνήθως 8 έως και 16 εβδομάδες. Η επιλογή της θεραπείας και η διάρκεια γίνονται με βάση το στάδιο της ίνωσης, το γονότυπο και το ιστορικό προηγούμενης θεραπείας (Carrat et al.,2019). Πρέπει να σημειωθεί ότι εκτός του SVR οι θεραπείες με τα DAAs συνοδεύονται με βελτίωση της ιστολογίας του ήπατος (φλεγμονή, ίνωση), σημαντική μείωση των επιπλοκών της νόσου και μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΗΚΚ. Συνοψίζοντας η επιτυχής θεραπεία με τα DAAs σχετίζεται με μείωση θνησιμότητας και σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών (Van Del Mer et al., 2012, Ioannou et al.,2019). Παρά τις προσπάθειες για πρόσβαση στη θεραπεία, ο αριθμός των ατόμων που λαμβάνουν αντιϊκή αγωγή εξακολουθεί να είναι περιορισμένος. Το 2017, από τα 71 εκατομμύρια άτομα με ΧΗC παγκοσμίως, 19% (13,1 εκατομμύρια) είχαν διαγνωστεί, και από αυτούς περίπου πέντε εκατομμύρια άνθρωποι έλαβαν αγωγή με DAAs μέχρι το τέλος του 2017 (ΠΟΥ,2019).

Σχήματα θεραπείας	Διάρκεια	Γονότυπος	Ελλάδα (Αποζημίωση ΕΟΠΥΥ)	
			Έως 02/2020	Από 02/2020
Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV)	8-12	1,4,5,6	Ναι	Όχι
Elbasvir/Grazoprevir (ELB/GRZ)	12	1,4	Ναι	Ναι για 1,4
Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL)	12	1,2,3,4,5,6	Ναι	Ναι για 2,3
Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB)	8	1,2,3,4,5,6	Ναι	Όχι
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (VOX)	12	1,2,3,4,5,6	Ναι για επαναθεραπεία	

1.4.3 Θεραπεία χρόνιας ηπατίτιδας C στην Ελλάδα

Στην Ελλάδα κυκλοφορούν τα παρακάτω σκευάσματα για ενήλικες ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη: συνδυασμός αναστολέα πολυμεράσης - sofosbuvir με έναν αναστολέα NS5A – ledipasvir (SOF/LDV) συγχωρηγούμενα σε ένα δισκίο, συνδυασμός του sofosbuvir με έναν αναστολέα NS5A velpatasvir (SOF/VEL) συγχωρηγούμενα σε ένα δισκίο, συνδυασμός ενός αναστολέα πρωτεάσης grazoprevir και ενός αναστολέα NS5A περιοχής elbasvir (ELB/GRZ) σε ένα δισκίο, συνδυασμός αναστολέα πρωτεάσης glecaprevir και ενός αναστολέα NS5A περιοχής pibrentasvir (GLE/PIB) σε ένα δισκίο και ένας τριπλός συνδυασμός του sofosbuvir με velpatasvir και έναν αναστολέα πρωτεάσης voxilaprevir (VOX) σε ένα δισκίο (Παπαθεοδωρίδης κ.α., ΕΟΔΥ, 2019).

Τα σκευάσματα με SOF/LDV, SOF/VEL, GZR/EBR χορηγούνται με δοσολογία ενός δισκίου ημερησίως με ή χωρίς φαγητό. Ο συνδυασμός GLE/PIB δίνεται σε τρία δισκία μια φορά την ημέρα μετά το φαγητό. Ο συνδυασμός SOF/VEL/VOX χορηγείται επίσης ως ένα δισκίο ημερησίως μετά το φαγητό (EASL, 2018).

Πριν τη χορήγηση της αντιϊκής θεραπείας πρέπει να εξετάζονται όλες οι ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις που μπορεί να προκύψουν από τη συγχωρήγηση με άλλα φάρμακα. Ο θεράπων ιατρός οφείλει να καταγράψει την τρέχουσα φαρμακευτική αγωγή του

ασθενή, να τον ενημερώσει για τη θεραπεία και για τον κίνδυνο αλληλεπιδράσεων. Τα DAAs σπάνια παρουσιάζουν παρενέργειες, παρόλα αυτά πρέπει να ελέγχονται οι αλληλεπιδράσεις ιδιαίτερα με συγκεκριμένες κατηγορίες φαρμάκων όπως η αντιρετροϊκή αγωγή στα άτομα με HIV. Στους ασθενείς με συλλοίμωξη HIV/HCV η αντιική αγωγή για την ηπατίτιδα C δίνεται παράλληλα με την αντιρετροϊκή αφού ελεγχθούν τυχόν αλληλεπιδράσεις. Στην συλλοίμωξη με χρόνια ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ), οι ασθενείς υπό θεραπεία για ΧΗΒ, τη λαμβάνουν παράλληλα και σε όσους δεν πληρούν τα κριτήρια θεραπείας αλλά είναι θετικοί στον ιό (HBsAg+) δίνεται παράλληλη προφυλακτική αγωγή για ηπατίτιδα Β ακόμη και τρεις μήνες μετά το τέλος της HCV θεραπείας για πρόληψη έξαρσης του ιού της ηπατίτιδας Β (Παπαθεοδωρίδης κ.α., ΕΟΔΥ,2019).

Τα ποσοστά επιτυχίας των νέων θεραπειών έχει αποδειχθεί πως είναι υψηλά. Όμως, εκτός από την αποτελεσματικότητα της αγωγής πολύ σημαντικό ρόλο έχει η τήρηση των οδηγιών και η παραμονή των ασθενών στη θεραπεία. Έχει φανεί πως σε μονάδες υγείας όπου ο ασθενής παρακολουθείται από διεπιστημονική ομάδα για τη θεραπεία του, η οποία εκτός από τον θεράποντα ιατρό μπορεί να είχε νοσηλεύτρια, κοινωνικό λειτουργό, υπηρεσίες για βοήθεια με εξαρτήσεις, αλλά και προγράμματα ενημέρωσης και εκπαίδευσης των ασθενών, για τα θέματα που αφορούν την υγεία τους και τη νόσο, αυξάνεται η επιτυχής ολοκλήρωση της αγωγής και η παραμονή στη θεραπεία (Rodis et al.,2010, Alavian et al.,2012, Paylor et al.,2015).

1.5 ΗCV και Χρήση ουσιών

1.5.1 Κατάχρηση ουσιών – Ουσιοεξάρτηση

Εξαρτησιογόνος ή εθιστική ουσία θεωρείται όποια ουσία επιδρά στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) και διαθέτει ψυχοτρόπες ιδιότητες. Ως ψυχοτρόπες ιδιότητες ορίζονται αυτές που τροποποιούν την αντίληψη, το συναίσθημα, τη διάθεση, τη συμπεριφορά και τη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού του ατόμου, και οι οποίες προκαλούν εθισμό/ εξάρτηση ή αντοχή και σύνδρομο στέρησης (WHO,1992). Οι εξαρτησιογόνες ουσίες μεταβάλλουν την ψυχική και σωματική κατάσταση του ατόμου και μπορούν να προκαλέσουν σωματική ή/και ψυχική εξάρτηση ανάλογα με τη δράση που θα έχουν στο ΚΝΣ. Στην κατηγορία αυτή δεν ανήκουν μόνο παράνομες ουσίες όπως η ηρωίνη και η κοκαΐνη αλλά και νόμιμες και κοινωνικά αποδεκτές όπως το αλκοόλ και η νικοτίνη, η κατάχρηση των οποίων μπορεί να οδηγήσει σε εξάρτηση. Τα στοιχεία του ΠΟΥ για το 2015 δείχνουν πως η χρήση εθιστικών ουσιών οδήγησε σε περισσότερους από 450.000 θανάτους παγκοσμίως.

Η ουσιοεξάρτηση θεωρείται μια χρόνια υποτροπιάζουσα διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την καταναγκαστική αναζήτηση και λήψη κάποιας εξαρτησιογόνου ουσίας, την απώλεια αυτοελέγχου με τη μη λήψη της ουσίας και την εμφάνιση συναισθημάτων δυσφορίας, θυμού, εκνευρισμό όταν δεν είναι δυνατή η λήψη της ουσίας. Η έντονη προσήλωση του ατόμου στην ουσία και η συνεχής αναζήτηση της, η απώλεια αυτοελέγχου και η παρορμητικότητα αποτελούν κύρια χαρακτηριστικά της εξάρτησης ενός ατόμου από μια ουσία (Παπαρηγόπουλος,2018). Η εξάρτηση εκδηλώνεται με σωματικά αλλά και ψυχολογικά συμπτώματα όπως το φαινόμενο ανοχής (tolerance) στην ουσία και το σύνδρομο στέρησης αλλά και με την ακαταμάχητη επιθυμία (craving) ή παρόρμηση για χρήση και ενασχόληση με την ουσία (APA,2013). Διαφορετικοί βιολογικοί, ψυχολογικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες αλληλοεπιδρούν για την εμφάνιση της εξάρτησης.

Στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, 96 εκατομμύρια ενήλικες εκτιμάται ότι έχουν κάνει χρήση έστω μίας παράνομης ουσίας κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Οι άνδρες φαίνεται να δοκιμάζουν ουσίες πρώτη φορά περισσότερο από τις γυναίκες με πιο

διαδεδομένη ουσία την κάνναβη ενώ η χρήση άλλων ουσιών τουλάχιστον μια φορά κινείται σε πολύ χαμηλότερα επίπεδα. Περίπου 19 εκατομμύρια άτομα ηλικίας 15-34 έκαναν χρήση ναρκωτικών το 2018 με τον αριθμό των ανδρών (20%) να είναι σχεδόν διπλάσιος εκείνου των γυναικών (11%) (EMCDDA,2019). Η επικράτηση της επικίνδυνης χρήσης οπιοειδών στα άτομα ηλικίας 15-64 ετών εκτιμάται σε 0,4% του πληθυσμού της ΕΕ, ποσοστό που αντιστοιχεί σε 1,3 εκατομμύρια προβληματικούς χρήστες οπιοειδών το 2017. Στην Ευρώπη το πιο διαδεδομένο οπιοειδές είναι η ηρωίνη η οποία λαμβάνεται ενδοφλέβια, ενδοκρινικά ή καπνίζεται. Εκτός της ηρωίνης παρατηρείται κατάχρηση και άλλων συνθετικών οπιοειδών, όπως η μεθαδόνη, η βουπρενορφίνη και η φαιντανύλη.

Η θεραπεία ουσιοεξάρτησης στην Ευρώπη παρέχεται κυρίως σε κέντρα εξωτερικής παραμονής και οι περισσότεροι χρήστες ουσιών παρακολουθούν θεραπευτικά προγράμματα εξωτερικής παραμονής με παροχή υποκατάστατου. Ακολουθούν οι υπηρεσίες άμεσης πρόσβασης, τα κέντρα πρωτοβάθμιας υγειονομικής περίθαλψης και τα κέντρα ψυχικής υγείας (EMCDDA, 2019). Στην Ελλάδα περισσότεροι από 8.000 ΧΕΝ βρίσκονται σε θεραπεία υποκατάστασης με μεθαδόνη η βουπρενορφίνη στις μονάδες του ΟΚΑΝΑ. Σύμφωνα με τα στοιχεία του ΕΚΤΕΠΝ (2019), το 2017, 4.283 άτομα εισήχθησαν σε θεραπευτικά προγράμματα, εκ των οποίων το 23,7% αφορά είσοδο σε προγράμματα υποκατάστασης. Το 71,0% των ατόμων που εντάχτηκαν σε θεραπεία για την εξάρτηση ανέφερε χρήση πολλαπλών ουσιών με το 60% να αναφέρει ως κύρια ουσία χρήσης την ηρωίνη ή άλλα οπιοειδή ενώ 53,7% των ενέσιμων χρηστών αναφέρουν κοινή χρήση σύριγγας τουλάχιστον μια φορά και 16% αυτών χρήση με κοινή σύριγγα τις τελευταίες 30 ημέρες. Οι χρήστες οπιοειδών αναφέρουν καθημερινή χρήση της κύριας ουσίας σε μεγαλύτερα ποσοστά από τους χρήστες κάνναβης, κοκαΐνης ή άλλων διεγερτικών με την ενδορινική χρήση να αποτελεί το συνήθη τρόπο χρήσης για τους χρήστες οπιοειδών. Η ενέσιμη χρήση αναφέρθηκε ως τρόπος από το 28,7% των χρηστών οπιοειδών για το 2017 ενώ το κάπνισμα/εισπνοή της ουσίας από το στόμα αναφέρθηκε από το 6,4% (ΕΚΤΕΠΝ,2019).

1.5.2.1 Ηπατίτιδα C και χρήστες εξαρτησιογόνων ουσιών

Σύμφωνα με στοιχεία του ΠΟΥ υπολογίζεται πως 11.8 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως έκαναν χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών το 2015. Ο αριθμός αυτός αντιπροσωπεύει το 0.25% του παγκόσμιου πληθυσμού (ΠΟΥ,2017). Η ενδοφλέβια χρήση ουσιών αποτελεί την κύρια πηγή μετάδοσης της HCV λοίμωξης στις ανεπτυγμένες χώρες και ο επιπολασμός του anti-HCV στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ κυμαίνεται από 10% έως 70% ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή και την έκθεση του πληθυσμού στη χρήση ουσιών (Nelson,2011). Η χρήση ουσιών ευθύνεται για την πλειονότητα των νέων λοιμώξεων από HCV (περίπου 70%) και αποτελεί την κυριότερη πηγή διασποράς της επιδημίας στις Δυτικές χώρες. Καθώς δεν υπάρχει εμβόλιο έναντι του HCV και με δεδομένη την ύπαρξη νέων πολύ αποτελεσματικών και ασφαλών φαρμάκων, έμφαση πρέπει να δίνεται στον έλεγχο και τη σύνδεση με μονάδες υγείας σε συνδυασμό με την πρόσβαση στην αντική θεραπεία, τα οποία συνδυαστικά, έχουν τη δυνατότητα να μειώσουν την επίπτωση και τον επιπολασμό του HCV (Martin,2013).

Ως χρήστες ουσιών ή χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών (XEN) ορίζονται τα άτομα που είναι ενεργοί χρήστες ουσιών ή έχουν κάνει ενέσιμη χρήση κάποια στιγμή στο παρελθόν. Σε αυτή την ομάδα πληθυσμού συμπεριλαμβάνονται και τα άτομα που παρακολουθούν προγράμματα υποκατάστασης απεξάρτησης αλλά έχουν ιστορικό παλαιότερης ή τρέχουσας παράλληλης χρήσης (Dore et al., 2017). Δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν πλέον αποδείξει πως η θεραπεία της HCV λοίμωξης σε XEN είναι εξίσου αποτελεσματική με τη θεραπεία στο γενικό πληθυσμό (Grebeley et al.,2018). Η πλειονότητα των μελετών αφορά άτομα με ιστορικό χρήσης που παρακολουθούν προγράμματα υποκατάστασης ουσιών, ενώ μελέτες μικρότερης εμβέλειας έχουν ασχοληθεί με τους ενεργούς χρήστες, κυρίως σε μια προσπάθεια να καταδειχθεί η ανάγκη για θεραπεία και σε αυτή την ομάδα.

Σημαντική δυσκολία στην χορήγηση αντιϊκής θεραπείας στους XEN είναι η πρόσβαση στη θεραπεία ή στις δομές με εξειδικευμένους ηπατολόγους. Ο στιγματισμός, η ψυχιατρική συννοσηρότητα και η περιθωριοποίηση αποτελούν

σημαντικά εμπόδια στη διαγνωστική προσέγγιση και τη θεραπεία των XEN με HCV. Η καθολική πρόσβαση των ασθενών σε θεραπεία χωρίς διακρίσεις έχει αναγνωριστεί ως δικαίωμα και έχει υποστηριχθεί επαρκώς επιστημονικά. Παρόλο που οι νέες θεραπείες έχουν ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά επιτυχίας (>95%), είναι απλές, με καλή ανοχή και προσφέρουν την δυνατότητα να αντιστραφεί το αυξανόμενο φορτίο της ηπατικής νόσου στους XEN (Dore et al.,2017), σε αρκετά μέρη παγκοσμίως, όπως κάποιες πολιτείες των ΗΠΑ θεωρούν πως οι χρήστες ουσιών και όσοι βρίσκονται σε προγράμματα υποκατάστασης δεν πρέπει σε πολλές περιπτώσεις, να θεωρούνται κατάλληλοι για θεραπεία (Barua et al, 2015, Asher et al,2016).

Σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό Παρατηρητήριο για τα Ναρκωτικά (EMCDDA), η ηπατίτιδα C έχει υψηλό επιπολασμό στους XEN στην Ευρώπη, με τα ποσοστά μολύνσεων ανά χώρα να κυμαίνονται από 18% έως 80%. Στην Ευρώπη οι XEN αποτελούν έναν γηράσκοντα πληθυσμό, και έτσι πολλοί ασθενείς έχουν 15 μέχρι και 25 χρόνια HCV χωρίς ποτέ να έχουν λάβει θεραπεία. Με δεδομένο ότι η πιθανότητα ανάπτυξης κίρρωσης αυξάνεται μετά από 15 με 20 χρόνια, και η επίδραση της ηλικίας σε αυτή την ομάδα ασθενών αυξάνει τις πιθανότητες εμφάνισης ενός αυξημένου φορτίου ηπατικής νόσου μέσα στην επόμενη δεκαετία (EMCDDA,2017). Στα πλαίσια της υλοποίησης των εθνικών σχεδίων δράσης για την εξάλειψη της ηπατίτιδας C, δίνεται έμφαση στις ειδικές ομάδες πληθυσμού καθώς αποτελούν κλειδί για την επιτυχή εξάλειψη της νόσου, και την επίτευξη του φιλόδοξου στόχου για την εξάλειψη της ηπατίτιδας C σε παγκόσμιο επίπεδο μέχρι το 2030.

Στην Ελλάδα, όπως στις περισσότερες χώρες, οι χρήστες ουσιών αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για τη μετάδοση της HCV λοίμωξης, ειδικά άτομα με ιστορικό ενέσιμης χρήσης και κοινής χρήσης συνέργων. Ο ακριβής αριθμός των XEN με HCV δεν είναι γνωστός καθώς δεν υπάρχουν προγράμματα συστηματικού ελέγχου και παρακολούθησης σε αυτή την ομάδα (Αναγνώστου κ.α., 2018). Υψηλότερος επιπολασμός της HCV λοίμωξης παρατηρείται σε άτομα που ανέφεραν ιστορικό ενέσιμης χρήσης άνω των δύο ετών με κύρια ουσία χρήσης την ηρωίνη ή άλλα οπιοειδή, παρακολούθηση προγράμματος υποκατάστασης πάνω από μια φορά και ιστορικό φυλάκισης (ΕΚΤΕΠΝ,2018). Επίσης, υψηλότερα ποσοστά λοίμωξης έχουν

τα άτομα μεγαλύτερα των 34 ετών στην Αττική, ενώ στην υπόλοιπη Ελλάδα το υψηλότερο ποσοστό λοίμωξης είναι στα άτομα κάτω των 25 ετών.

Σύμφωνα με το Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης και Πληροφόρησης για τα Ναρκωτικά στην Ελλάδα (ΕΚΤΕΠΝ), το 2017 ο επιπολασμός του anti-HCV(+) στους ΧΕΝ που εντάχθηκαν σε προγράμματα απεξάρτησης και υποκατάστασης στην Ελλάδα υπολογίζεται στο 66,5%.

Τα προγράμματα αντιμετώπισης των εξαρτήσεων χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:

- Προγράμματα απεξάρτησης (Θεραπευτικές Κοινότητες και άλλου τύπου) στις οποίες ακολουθείται ψυχοκοινωνική προσέγγιση και δεν χρησιμοποιούν υποκατάστατα ή άλλες ουσίες
- Προγράμματα φαρμακευτικής αντιμετώπισης εξάρτησης με χορήγηση υποκατάστασης

Στην Ελλάδα, ο Οργανισμός κατά των Ναρκωτικών (ΟΚΑΝΑ) είναι ο φορέας παροχής υποκατάστατων με προγράμματα μεθαδόνης και βουπρενορφίνης, στα οποία απευθύνεται το μεγαλύτερο μέρος των ατόμων που ζητούν θεραπεία για την εξάρτηση (77%επι του συνόλου). Σύμφωνα με τα στοιχεία του ΕΚΤΕΠΝ, το 2015 ο επιπολασμός των θετικών αντισωμάτων έναντι του HCV (anti-HCV θετικό) στα άτομα που απευθύνθηκαν στα προγράμματα θεραπείας / μείωσης της βλάβης υπολογίζεται σε εθνικό επίπεδο περίπου 62,0% , με τα προγράμματα υποκατάστασης να έχουν μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με αντίσωμα HCV θετικό έναντι των στεγνών προγραμμάτων (ΕΚΤΕΠΝ,2018).

Η θεραπεία της εξάρτησης κινείται σε τρεις βασικούς άξονες, ώστε να επιφέρει καλύτερα αποτελέσματα προς όφελος του ατόμου: Πρόληψη - Θεραπεία – Κοινωνική Επανάταξη. Τα προγράμματα αντιμετώπισης εξάρτησης, ανάλογα με τη φιλοσοφία και την κατεύθυνση τους, εφαρμόζουν διαφορετικές παρεμβάσεις ώστε να βοηθήσουν τους εξυπηρετούμενους τους. Η διαφορά των θεραπευτικών προγραμμάτων υποκατάστασης είναι η χορήγηση οπιοειδών ουσιών, όπως η μεθαδόνη και η βουπρενορφίνη (EMCDDA,2015).Η θεραπεία υποκατάστασης οπιοειδών σε συνδυασμό με ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις αποτελεί τη συχνότερη θεραπεία για την εξάρτηση από οπιοειδή στην Ευρώπη, με πάνω από τους μισούς χρήστες οπιοειδών να υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης (EMCDDA,

2012,2015). Αυτή η πρακτική υποστηρίζεται από διαθέσιμα στοιχεία, που καθιστούν την θεραπεία υποκατάστασης ως την πιο αποτελεσματική φαρμακολογική θεραπεία για ασθενείς που πάσχουν από εθισμό στα οπιοειδή (WHO/ UNAIDS , 2004at: Kourounis,2015).

Τα υποκατάστατα βοηθούν το άτομο να ελέγξει ή και να διακόψει τη χρήση ηρωίνης και άλλων οπιοειδών, όπως επίσης να βελτιώσουν την κατάσταση της υγείας τους. Η χορήγηση των υποκατάστατων βοηθά μειώνει το στερητικό σύνδρομο και την επιθυμία για την ουσία και έχει μεγάλη διάρκεια (ώρες ή ημέρες ανάλογα τη δόση) και επομένως διευκολύνει τη διακοπή της χρήσης. Επιπρόσθετα η μεθαδόνη και η βουπρενορφίνη δεν έχουν την ευφορική δράση της ηρωίνης μειώνοντας την επιθυμία του οργανισμού για χρήση και την επίδοση σε επικίνδυνες συμπεριφορές που μπορούν να οδηγήσουν σε ποινικά αδικήματα, εγκληματική δραστηριότητα ή επικίνδυνες συμπεριφορές που αυξάνουν την πιθανότητα μετάδοσης ιογενών νοσημάτων (Maliori et al.,2015). Πρέπει να τονισθεί ότι η χορήγηση υποκατάστατων δεν είναι πανάκεια και δεν θα φανεί αποτελεσματική εάν δράσεις και στρατηγικές ολιστικής παρέμβασης με ψυχοκοινωνική αποκατάσταση του ατόμου εκτός από την καθαρά ιατρική δεν εφαρμοσθούν.

1.6 Patient Reported Outcomes (PRO) – Ποιότητα ζωής ασθενών

Η δυνατότητα λήψης των νέων θεραπειών για την ηπατίτιδα C χωρίς περιορισμούς από όλους τους ασθενείς, προσφέρει εκτός από την ίαση, μια αφορμή για εμπλοκή του ασθενή στην πορεία της υγείας του, συμμετοχή στη θεραπεία και κίνητρο για βελτίωση της γενικότερης κατάστασης ζωής. Ήδη, τα τελευταία χρόνια γίνεται λόγος για την εμπλοκή του ασθενή στην θεραπεία του και δίνεται βάση στην οπτική του λήπτη υπηρεσιών υγείας ξεφεύγοντας από το καθαρά ιατροκεντρικό μοντέλο. Με την αλλαγή αυτή και την μετάβαση σε ένα περισσότερο βιο-ψυχοκοινωνικό μοντέλο, δόθηκε έμφαση όχι μόνο στις βιοϊατρικές παραμέτρους της ασθένειας και τα θεραπευτικά οφέλη, αλλά και την εμπειρία της ασθένειας και της θεραπείας από την οπτική του ασθενούς (Fayers, Machin, 2007). Η μέτρηση της “έκβασης [της ασθένειας], από την σκοπιά του ασθενή (patient reported outcome measures PRO), είναι η αναφορά του ασθενή σχετικά με την εμπειρία της ασθένειας, της θεραπείας,

και της έκβασης της χωρίς παρεμβολή/ερμηνεία από το γιατρό ή κάποιον τρίτο (Jenssen et al., 2015). Υπάρχουν στοιχεία πως αυτή η προσέγγιση μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής του ασθενούς, να ενισχύσει την επικοινωνία μεταξύ γιατρού- ασθενή και να συμβάλλει στην αύξηση του ποσοστού επιβίωσης σε βαριά νοσήματα όπως καρκίνος (Basch,2017)

Η συναισθηματική, κοινωνική και φυσική ευεξία του ασθενή θεωρείται πλέον μια σημαντική παράμετρος της έκβασης της θεραπείας και δίνεται σημασία στο πως ο ίδιος βιώνει την καθημερινότητα του μέσα από την ασθένεια. Οι διαφορετικές οπτικές μεταξύ του παρόχου (ιατρού) και του ασθενή έχουν ευρέως πια καταγραφεί στον ιατρικό τομέα και προκειμένου οι διαφορές αυτές να γίνουν κατανοητές, παρατηρείται αυξημένο ενδιαφέρον για την ανάπτυξη και χρήση εργαλείων που μετρούν την εμπειρία του ασθενή (PRO) (Madden et al.,2018). Τα PRO εστιάζουν σε αυτό που έχει σημασία για τον ασθενή και όχι για τον γιατρό ή άλλο πάροχο κάποια υπηρεσίας. Ο όρος PRO είναι ένας όρος ομπρέλα που περιλαμβάνει την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία (HRQL), την ικανοποίηση των ασθενών, υπηρεσίες υγείας και άλλες σχετικές με τον ασθενή εμπειρίες. Σε κλινικές δοκιμές, τα PRO αξιολογούνται με εργαλεία που χορηγούνται σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα εργαλεία μέτρησης είναι η σύντομη φόρμα για την μέτρηση ποιότητας ζωής SF-36 το οποίο επιτρέπει την αξιολόγηση διαφόρων πτυχών της ποιότητας ζωής σε σχέση με την υγεία και καταγράφει σημαντικά στοιχεία που σχετίζονται με την εμπειρία των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Younossi et al.,2015).

Χρόνια ηπατίτιδα C είναι μια συστηματική νόσος με πληθώρα σοβαρών σωματικών επιπλοκών και πολλαπλές κοινωνικές και οικονομικές συνέπειες για τον ασθενή. Για το λόγο αυτό είναι σημαντικό να καταγραφεί η πολυδιάστατη εικόνα και τα οφέλη που μπορεί να έχει η θεραπεία της, τόσο για την κοινωνία όσο και για το ίδιο το άτομο. Τα τελευταία χρόνια τα PRO καθίστανται ολοένα και πιο σημαντικά για τις κλινικές δοκιμές αντικών φαρμάκων που αναπτύχθηκαν για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (Younossi et al.,2015). Παρά όμως τη διαδεδομένη χρήση των μεθόδων αυτών στον τομέα της υγείας, έχουν χρησιμοποιηθεί λίγο στο χώρο των εξαρτήσεων. Αυτό πιθανά οφείλεται στην αντίληψη πως οι άνθρωποι που κάνουν χρήση ουσιών και χρησιμοποιούν ανάλογες υπηρεσίες δεν συμβάλουν στη λήψη αποφάσεων και θεωρούνται αναξιόπιστοι ασθενείς (Madden et al.,2018). Επίσης η ενδοφλέβια χρήση

ουσιών προσδίδει στο άτομο μια κοινωνική ταυτότητα, η οποία καλύπτει όλες τις άλλες πλευρές της ζωής του ενώ το στίγμα και οι διακρίσεις σε αυτή την ομάδα ανθρώπων πολλές φορές οδηγεί και σε δυσκολία πρόσβασης σε θεραπεία για την ηπατίτιδα C (Lloyd,2013).

Παρόλα αυτά τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει αρκετές μελέτες (Dore et al.,2013, Treloar,2015,Madden et al.2018, Harris,2015), κυρίως με ποιοτικές μεθόδους σε πληθυσμούς χρηστών ουσιών με ηπατίτιδα C, στις οποίες καταγράφονται οι απόψεις τους για τη θεραπεία, το πως οι ίδιοι βίωσαν την διαδικασία και τι προσδοκίες έχουν μετά από αυτή. Στη μελέτη των Madden et al., (2018), οι ασθενείς αναφέρουν πως μετά τη θεραπεία ένιωθαν σωματικά και ψυχολογικά καλύτερα και μιλούσαν για την αλλαγή τους μετά την κάθαρση του ιού, λέγοντας πως νιώθουν διαφορετικοί και με περισσότερη ενέργεια. Καθώς η ηπατίτιδα C μπορεί να προκαλέσει εξω-ηπατικές εκδηλώσεις όπως κατάθλιψη, αρθραλγίες ακόμη και χωρίς να υπάρχει προχωρημένη ηπατική νόσος, η ποιότητα ζωής των ασθενών επηρεάζεται αρνητικά τόσο σωματικά όσο και ψυχικά. Αυτό έχει ως συνέπεια πολλοί ασθενείς να παρουσιάζουν συμπτώματα κόπωσης, έλλειψη παραγωγικότητας και δυσκολία στην διεκπεραίωση καθημερινών δραστηριοτήτων και εργασιών (Siqueira et al.,2018).Σε παλαιότερες μελέτες είχε αναφερθεί πως η μειωμένη ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία (HRQoL) σε ασθενείς με HCV δεν μπορούσε να αποδοθεί στην πρόοδο της ηπατικής νόσου ή στο ιστορικό χρήσης ουσιών, αλλά στον ίδιο τον ιό και τον τρόπο που επηρέαζε τη ζωή των ασθενών (Foster et al.,1998).

Όπως αναφέρθηκε, ένας τρόπος καταγραφής των απόψεων του ασθενή (PROs) είναι οι κλίμακες σχετιζόμενες με την υγεία στην ποιότητα ζωής (HRQoL).Η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία (HRQoL) είναι ένα ποσοτικό μέτρο PRO, το οποίο συνήθως υπολογίζεται με τυποποιημένα ψυχομετρικά ερωτηματολόγια. Το Short Survey Health Form-36 (SF-36) και το ευρωπαϊκό ερωτηματολόγιο ποιότητας 5-διαστάσεων (EQ-5D) είναι δύο από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα εργαλεία μέτρησης HRQoL (Jeong et al.,2018). Ωστόσο, καθώς οι μετρήσεις HRQoL αντικατοπτρίζουν όχι μόνο την αντίληψη ενός ατόμου, αλλά και τους πόρους και τις πολιτικές ενός πληθυσμού, τα αποτελέσματα μπορεί να διαφέρουν για συγκεκριμένες ασθένειες σε διαφορετικές περιοχές και φυλές (Younossi, 2016). Η ποιότητα ζωής μπορεί να επηρεαστεί σε μια υποομάδα ασθενών που έχουν μολυνθεί με HCV, αν και όχι σε όλους (Cassias et al.,2019). Χαρακτηριστικά των ασθενών όπως το φύλο, η

ηλικία, αν είναι ενδοφλέβιος χρήστης ναρκωτικών, οι συννοσηρότητες, το στάδιο ηπατικής νόσου, ο γονότυπος 3 το άγνωστο SVR είναι παράγοντες που οδηγούν σε μειωμένη ποιότητα ζωής (Dore,2005). Έχει βρεθεί επίσης σχέση μεταξύ του HRQoL και της γνώσης της διάγνωσης και της λήψης ή μη θεραπείας στο παρελθόν κυρίως σε σχέση με ανεπιθύμητες ενέργειες προηγούμενης θεραπείας. (Evon,2010).

Στερεοτυπικά, πολλοί θα μπορούσαν να θεωρήσουν πως η ποιότητα ζωής των χρηστών ουσιών αυξάνεται με την λήψη της ουσίας και το αίσθημα ευχαρίστησης που δίνει αν και στην πραγματικότητα για τους περισσότερους η ευχαρίστηση από την ουσία δεν είναι πια ο σκοπός όταν έχει εδραιωθεί η εξάρτηση (Fischer,2013). Με βάση μελέτες οι χρήστες ουσιών έχουν χαμηλότερα επίπεδα στις κλίμακες HRQoL από το γενικό πληθυσμό ανεξάρτητα από την κατάσταση του HCV, και οι πρώην χρήστες ουσιών που μολύνθηκαν μέσω ενέσιμης χρήσης έχει αποδειχθεί ότι έχουν χαμηλότερη ποιότητα ζωής από τα άτομα που μολύνθηκαν από τον HCV με άλλο τρόπο (Foster, Goldin, Thomas, 1998, Hollander, Foster, Weiland, 2006 στο Whitely,2015). Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει πως ότι οι αλλαγές στο στάδιο της ηπατικής νόσου σχετίζονται με μικρές αλλαγές στην ποιότητα ζωής και υποδηλώνουν ότι παράγοντες όπως οι υποβόσκουσες συννοσηρότητες, το εισόδημα και η οικογενειακή κατάσταση επιδρούν περισσότερο στην ποιότητα ζωής από ότι το στάδιο της νόσου (Hsu et al.,2018).Οι Häuser et al (2004) επίσης υποστήριξαν ότι η συννοσηρότητα είναι ο καλύτερος προγνωστικός παράγοντας της συνολικής μείωσης του HRQoL σε ασθενείς με HCV και περαιτέρω μελέτες επισημαίνουν επίσης τη σημασία των υποκείμενων ιατρικών και ψυχιατρικών συννοσηροτήτων στη μείωση στους δύο βασικούς τομείς της κλίμακας ποιότητα ζωής, αυτούς της ψυχικής και σωματικής υγείας (Kwan et al, 2008).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Η οξεία και χρόνια λοίμωξη από τον HCV αποτελεί ένα σοβαρό πρόβλημα υγείας παγκοσμίως. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ (2017), 71.000.000 άνθρωποι πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα C, ενώ κάθε έτος περισσότερα από 1 εκ άτομα μολύνονται από τον HCV. Το 70% - 80% των ασθενών που μολύνονται από τον HCV αδυνατεί να αποβάλλει τον ιό, οδηγείται σε χρόνια HCV λοίμωξη και κινδυνεύει τα επόμενα έτη να αναπτύξει κίρρωση, ηπατική ανεπάρκεια και ΗΚΚ. Το 1/3 των ασθενών με χρόνια HCV θα έχει κίρρωση μετά από 30 περίπου έτη. Γενικά τα άτομα με HCVRNA στον ορό εμφανίζουν υψηλότερη θνητότητα από ηπατικά και μη ηπατικά αίτια σε σύγκριση με εκείνους που είναι HCVRNA(-) (Lee et al. 2012).

Ο ιός μεταδίδεται με το αίμα και τα παράγωγά του. Στις ανεπτυγμένες χώρες ο κύριος τρόπος μετάδοσης του HCV είναι η ενδοφλέβια χρήση ουσιών και σε μικρότερο ποσοστό οι μη ασφαλείς ιατρικές πρακτικές. Οι XEN, οι αιμοκαθαιρόμενοι, οι άνδρες που έχουν ερωτικές επαφές με άνδρες αποτελούν τις ομάδες πληθυσμού με υψηλά ποσοστά μολύνσεων. Οι XEN που πάσχουν από χρόνια HCV υπολογίζονται σε 7 εκ XEN παγκοσμίως (ΠΟΥ,2017).

Η επίπτωση της χρόνιας ηπατίτιδας C XEN είναι υψηλότερη κυρίως στην πρώτη διετία της ενδοφλέβιας χρήσης, ενώ η συνεχιζόμενη μετάδοση του ιού ανάμεσα στους XEN συνιστά μία από τις μεγάλες προκλήσεις παγκοσμίως. Καθώς δεν υπάρχει ακόμη εμβόλιο για την ηπατίτιδα C καθίσταται ευνόητη η σημασία της πρόληψης. Έχει φανεί πως τα προγράμματα υποκατάστασης οπιοειδών σε συνδυασμό με τα προγράμματα διανομής συρίγγων μπορούν να μειώσουν τη μετάδοση του ιού κατά 80% (Grebely et al.2017).

Στην Ελλάδα ο Οργανισμός κατά των Ναρκωτικών (ΟΚΑΝΑ) είναι ο φορέας παροχής υποκατάστατων με προγράμματα μεθαδόνης και βουπρενορφίνης, στα οποία απευθύνεται το μεγαλύτερο μέρος των εξαρτημένων από οπιοειδή ατόμων (77% επί του συνόλου). Το 2015 ο επιπολασμός των ατόμων με ανιχνεύσιμα αντι-HCV στα άτομα που απευθύνθηκαν στα προγράμματα θεραπείας/μείωσης της βλάβης υπολογίζεται σε εθνικό επίπεδο στο 62,0%, με τα προγράμματα υποκατάστασης να εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά ασθενών με αντίσωμα έναντι HCVθετικό, έναντι των στεγνών προγραμμάτων (ΕΚΤΕΠΝ, 2018).

Πριν από την έλευση των DDAs και ο συνδυασμός ιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης ήταν η μοναδική θεραπεία για την ηπατίτιδα C. Ο συνδυασμός χορηγείται για 6 - 12 μήνες με την ιντερφερόνη να χορηγείται παρεντερικά και να συνοδεύεται από ικανό αριθμό παρενεργειών. Αντίθετα η θεραπεία με DAAs είναι απλή, ασφαλής,

χορηγείται για 8-12 εβδομάδες, χαρακτηρίζεται από άριστη ανοχή και εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας με ποσοστά ίασης που ανέρχονται στο 95-99%. Η υψηλή αποτελεσματικότητα, η ευκολία στη χορήγηση και η εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας και ανοχής των DAAs οδήγησε τον ΠΟΥ να παρουσιάσει ένα φιλόδοξο σχέδιο με στόχο την εξάλειψη της ηπατίτιδας C μέχρι το 2030, στο οποίο συμμετέχει και η Ελλάδα.

Με βάση τα παραπάνω πλεονεκτήματα των νεότερων σχημάτων οι απαιτήσεις αυξήθηκαν και έτσι ετέθη το θέμα όχι μόνο της ιολογικής ίασης αλλά και της μελέτης άλλων παραμέτρων όπως της εμπειρίας της ασθένειας, του υποκειμενικού αισθήματος ευεξίας μετά την ίαση αλλά και της άρσης του στιγματισμού (patient reported outcomes) (Fayers, 2007). Η συναισθηματική, κοινωνική και φυσική ευεξία του ασθενή έχει αρχίσει να μελετάται με μεγαλύτερη ενδελέχεια καθώς θεωρείται πλέον μια σημαντική παράμετρος στην έκβαση της θεραπείας (Younossi et al., 2016). Η μελέτη αυτών των υποκειμενικών παραγόντων παρουσιάζει δυσχέρειες, κυρίως όσον αφορά στην ακριβή καταγραφή και ποσοτικοποίηση. Ένας από τους τρόπους που χρησιμοποιείται διεθνώς είναι η συμπλήρωση ερωτηματολογίων που ποσοτικοποιούν την επίδραση της ασθένειας και της θεραπείας στο άτομο με βάση σχετιζόμενες με την υγεία κλίμακες μέτρησης ποιότητας ζωής (Health related quality of life–HRQoL, Pontarolo et al, 2018).

Η χρόνια ηπατίτιδα C είναι μια συστηματική νόσος με πληθώρα κλινικών συνεπειών και επιπλοκών, αλλά και με πολλαπλές κοινωνικές και οικονομικές συνέπειες για τον ασθενή. Οι ιατρικές αλλά και οι κοινωνικό-οικονομικές συνέπειες είναι πιθανόν σοβαρότερες σε XEN άτομα με χρόνια HCV λοίμωξη.

Η καταγραφή των παραμέτρων που καθορίζουν την ποιότητα ζωής και τα τυχόν οφέλη από την αντιική θεραπεία είναι ο κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης. Η ολοκληρωμένη προσέγγιση της θεραπείας της νόσου και η καταγραφή της ευνοϊκής επίδρασης της θεραπείας στη ζωή των XEN που πάσχουν από HCV ηπατίτιδα θα βοηθήσει στην ακριβή εκτίμηση της συνολικής ωφέλειας της αντιϊκής θεραπείας στην ζωή αλλά και την καθημερινότητα τους (Younossi et al., 2018).

1. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

1.1 Ασθενείς

Στην παρούσα εργασία συμπεριλάβαμε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C (anti- HCV+ και ανιχνεύσιμο HCVRNA) και ιστορικό χρήσης ουσιών που παρακολουθούν πρόγραμμα υποκατάστασης με μεθαδόνη ή βουπρενορφίνη.

Πιο συγκεκριμένα μελετήσαμε προοπτικά ασθενείς ιστορικό χρήσης ουσιών σε προγράμματα υποκατάστασης του OKANA, οι οποίοι επισκεφτήκαν το Εξωτερικό Ηπατολογικό ιατρείο της Β΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής ΕΚΠΑ, στο Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο» από τον Δεκέμβριο 2018 έως τον Ιανουάριο 2020 προκειμένου να αρχίσουν αγωγή με DAAs. Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν ασθενείς που είχαν συμπληρώσει το 18^ο έτος της ηλικίας τους και πληρούσαν τις προϋποθέσεις έναρξης αγωγής, όπως αυτές ορίζονται από τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες. Αποκλείσαμε από τη μελέτη ασθενείς με μη αντιροπούμενη κίρρωση, σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή ασθενείς σε αιμοκάθαρση και όσους έκαναν κατάχρηση αλκοόλ (>80γρ / 24ωρο) το τελευταίο 6μηνο. Επίσης δεν συμπεριλάβαμε στην παρούσα μελέτη ασθενείς με κακοήθης νεοπλασματικά νοσήματα. Η παράλληλη χρήση ουσιών και η ψυχιατρική συννοσηρότητα, όπως επίσης και η συν-λοίμωξη με HIV ή/και HBV δεν αποτέλεσαν κριτήρια αποκλεισμού. Όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν και υπέγραψαν έντυπη συγκατάθεση για τη μελέτη, ενώ η συμμετοχή τους δεν επηρέασε την ιατρική φροντίδα που έπρεπε να λάβουν σύμφωνα με τα ισχύοντα θεραπευτικά πρωτόκολλα και την ορθή κλινική πράξη. Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του ΓΝΑ «Ιπποκράτειο».

Όλοι οι ασθενείς συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο SF-36 πριν την έναρξη της θεραπείας και 16 από αυτούς συμπλήρωσαν ξανά το ερωτηματολόγιο τρεις μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

1.2 Μέθοδος

Μετά την συγκατάθεση των ασθενών έγινε λήψη πλήρους ιστορικού και καταγραφή των βασικών κλινικο – εργαστηριακών παραμέτρων. Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών που ελήφθησαν υπόψη ήταν η ηλικία, το φύλο, η οικογενειακή κατάσταση, η κατανάλωση αλκοόλ και η παράλληλη χρήση ουσιών (ηρωίνη, κάνναβη), συν-χορηγούμενα φάρμακα, το στάδιο της ηπατικής ίνωσης, ο δείκτης μάζας σώματος

(BMI), καθώς και το είδος του υποκατάστατου που λαμβάνουν. Η εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης έγινε με βάση τις τιμές ελαστογραφίας ήπατος ή με κλινικο-εργαστηριακή εκτίμηση σε όσους η ελαστογραφία δεν ήταν εφικτή. Παράλληλα έγινε κλινική εκτίμηση, ενημέρωση των ασθενών για την κατάσταση της υγείας τους και αίτηση για θεραπεία. Με την έγκριση της φαρμακευτικής αγωγής, οι ασθενείς επανήλθαν στην Κλινική για να γίνει συνταγογράφηση των φαρμάκων και να λάβουν οδηγίες σχετικά με την αγωγή, όπως επίσης να συζητηθούν τυχόν απορίες και να συμπληρώσουν το ερωτηματολόγιο. Η παρακολούθηση γινόταν από ομάδα ηπατολόγων, κοινωνικού λειτουργού και ειδικού στην εξάρτηση παθολόγου. Ο σχεδιασμός της μελέτης περιελάμβανε την συμπλήρωση του ερωτηματολογίου εκτίμησης ποιότητας ζωής SF-36 σε δύο διαφορετικά στάδια: πριν από την έναρξη της θεραπείας και δώδεκα εβδομάδες μετά το τέλος της αγωγής, έτσι ώστε να καταγραφούν όποιες διαφορές στην ποιότητα ζωής του ασθενούς προ και μετά θεραπείας.

Το ερωτηματολόγιο SF-36 είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο ερευνητικό εργαλείο για την υγεία σχετιζόμενη με την ποιότητα ζωής (Hays et al., 2001, Younossi, 2015, Horvah et al., 2018). Αποτελείται από 36 ερωτήσεις οι οποίες αφορούν οκτώ τομείς της λειτουργικότητας του ατόμου και στηρίζεται σε ερωτήματα που αφορούν κυρίως το θυμικό και τη συναισθηματική σφαίρα, όπως επίσης και το αίσθημα ευεξίας και υγείας. Οι οκτώ τομείς αφορούν: τη φυσική λειτουργικότητα (PF), το φυσικό ρόλο με ερωτήσεις που αφορούν τον περιορισμό εργασιών/δραστηριοτήτων εξαιτίας της κατάστασης της υγείας του ατόμου (RF), το σωματικό πόνο (BP), την γενική υγεία (GH), τη ζωτικότητα (VT), την κοινωνική λειτουργικότητα (SF), το συναισθηματικό ρόλο (RE) και την ψυχική υγεία (MH) του ατόμου. Η κλίμακα σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQoL), αναφέρεται στον τρόπο με τον οποίο η υγεία επιδρά στην ικανότητα του ατόμου να λειτουργεί και στην αντίληψη που έχει ο ίδιος για την ευημερία του σε διάφορους τομείς της ζωής του. Το ερωτηματολόγιο περιλαμβάνει ερωτήσεις για βασικές δραστηριότητες όπως η αυτοεξυπηρέτηση του ατόμου σε καθημερινές ανάγκες (μπάνιο, ντύσιμο), η ικανότητα για εργασία (οικιακή ή αμειβόμενη εργασία), όπως επίσης και ερωτήσεις σχετικές με την επίδραση της υγείας στις αλληλεπιδράσεις με άλλα άτομα. Όλες οι ερωτήσεις βαθμολογούνται χρησιμοποιώντας κλίμακα από 0 – 100, με την υψηλότερη βαθμολογία να αντιπροσωπεύει την καλύτερη κατάσταση υγείας.

1.3 Στατιστική Ανάλυση

Για την Στατιστική Ανάλυση χρησιμοποιήσαμε το στατιστικό λογισμικό SPSS-23.

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές \pm σταθερή απόκλιση ή ως διάμεσες \pm εύρος διακύμανσης. Οι τομείς του ερωτηματολογίου εκτιμήθηκαν μέσω του Normality Test ($p_value > 0,05$ ακολουθούν κανονική κατανομή). Στην συνέχεια αναλύσαμε τις μεταβλητές για τον κάθε τομέα του ερωτηματολογίου.

Για τη σύγκριση των μεταβλητών με κανονική κατανομή εργαστήκαμε με independent T-test και one-way ANOVA. Σε αντίθετη περίπτωση, κατά την οποία οι μεταβλητές δεν ακολουθούν κανονική κατανομή, χρησιμοποιήσαμε Mann-Whitney και Kruskal-Wallis test.

Ακολούθως, για να συγκρίνουμε τους τομείς του ερωτηματολογίου πριν και μετά την θεραπεία εργαστήκαμε με paired sample T-test για τις μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή και Wilcoxon signed-rank test για τις μεταβλητές με μη κανονική κατανομή. Κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως συχνότητες και ποσοστιαίες αναλογίες. Συγκρίσεις μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών παρουσιάζονται με corrected chi-squared ή two-sided Fisher's exact Test.

Τέλος για την πολυπαραγοντική ανάλυση χρησιμοποιήσαμε γραμμική παλινδρόμηση (linear regression). Διαφορές με $p_value < 0,05$ θεωρούνται στατιστικά σημαντικές.

2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Στην παρούσα μελέτη συμπεριλάβαμε 56 XEN με χρόνια HCV λοίμωξη. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 και το Γράφημα 1. Η μέση ηλικία του δείγματος μας είναι τα 47,6 έτη με σταθερή απόκλιση τα 10 έτη. Το 57,1% των ασθενών ήταν μικρότεροι των 50 ετών. Η διάγνωση της HCV λοίμωξης έγινε πριν από 12,6 με σταθερή απόκλιση 7,3 έτη. Το μεγαλύτερο ποσοστό των συμμετεχόντων ήταν μη κίρρωτικοί (91%). Οι άνδρες αποτελούν την πλειοψηφία του δείγματος με ποσοστό 89,3% και το 32,1% των ασθενών να αναφέρουν κοινωνική χρήση αλκοόλ (<80gr / 24ωρο). Όσον αφορά τη χρήση κάνναβης το 59% των ασθενών αναφέρει συστηματική ή σποραδική χρήση και το 41% αρνήθηκε χρήση

τους τελευταίους δώδεκα μήνες. Παράλληλη χρήση ουσιών σποραδικά ή συστηματικά ανέφερε το 26,8% του δείγματος. Το 21,4% των ασθενών είχε γονότυπο 1a, το 3,6% 1b, το 64,3% 3a και το υπολειπόμενο 10,7% του δείγματος είχε γονότυπο 4. Όσον αφορά τον δείκτη μάζας σώματος(BMI) το 5,4% ήταν λιποβαρές, το 66,1% είχαν φυσιολογικό βάρος, το 17,9% ήταν υπέρβαροι και το 10,7% παχύσαρκοι. Μεθαδόνη λάμβανε ως υποκατάστατο το 37,5% των ασθενών, ενώ οι υπόλοιποι βουπρενορφίνη.

Τα θεραπευτικά σχήματα με DAAs έχουν διάρκεια οκτώ έως δεκαέξι εβδομάδες ανάλογα με την επιλογή του σκευάσματος. Στην συγκεκριμένη εργασία όλοι οι ασθενείς έλαβαν σχήματα οκτώ (n=38 ασθενείς) και δώδεκα εβδομάδων (n = 18 ασθενείς). Από τους 56 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DAAs, 15 άτομα έλαβαν αγωγή με SOF/VEL, 38 GLE/PIB και 3 άτομα ELB/GRZ. Η επιλογή των σχημάτων έγινε από τον ηπατολόγο με βάση τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες και με γνώμονα την καλύτερη φροντίδα των ασθενών. Σαράντα οκτώ ασθενείς δεν είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία για την ηπατίτιδα C, ενώ οκτώ είχαν ιστορικό προηγούμενης θεραπείας με PegIFNa. Από τους 56 ασθενείς οι 55 ολοκλήρωσαν το θεραπευτικό σχήμα. Ένας ασθενής προφυλακίστηκε μετά την έναρξη της αγωγής και δεν την ολοκλήρωσε. Η θεραπεία δινόταν σε μηνιαία βάση από την Ηπατολογική ομάδα και οι ασθενείς επισκέπτονταν το νοσοκομείο μια φορά το μήνα για συνταγογράφηση και έλεγχο. Όλοι οι ασθενείς προμηθεύονταν και λάμβαναν την αγωγή κατοίκον ακολουθώντας τις οδηγίες που τους είχαν δοθεί.

Όσον αφορά το προφίλ ασφάλειας ένας μόνο ασθενής (1/56, 1,7%) ανέφερε ζάλη και αδυναμία τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. Η γενόμενη όμως εκτίμηση του ασθενούς ανέδειξε ανάγκη για αύξηση της υποκατάστασης (βουπρενορφίνη). Οι ασθενείς παρακολουθούνταν από τον ιατρό του ΟΚΑΝΑ κάθε 1 – 2 εβδομάδες σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Η πλειονότητα των ασθενών ξεκίνησε την αγωγή το 2019 (50 ασθενείς) με τους υπόλοιπους να ξεκινούν τους πρώτους μήνες του 2020 (5 ασθενείς) και τον πρώτο ασθενή που άρχισε τη θεραπεία τον Δεκέμβριο 2018. Το γεγονός αυτό, εξηγεί σε μεγάλο βαθμό τον χαμηλό αριθμό ελέγχου SVR και συμπλήρωσης του δεύτερου ερωτηματολογίου που συγκεντρώσαμε μέχρι το τέλος της εργασίας. Έχει παρατηρηθεί πως οι ασθενείς που ανήκουν σε ειδικές ομάδες όπως τα άτομα που έχουν ιστορικό χρήσης ουσιών έχουν μεγαλύτερη δυσκολία συμμόρφωσης στην παρακολούθηση μετά τη θεραπεία. Οι περισσότεροι ασθενείς ολοκληρώνουν τη θεραπεία αλλά επανέρχονται μετά το πέρας του τριμήνου για επανέλεγχο και κάποιοι από αυτούς χάνονται από την παρακολούθηση. Από τους 56 ασθενείς οι 23ελέγχθηκαν με PCR στο τέλος της θεραπείας και από αυτούς οι 16 επανήλθαν μέχρι το τέλος 2019 για έλεγχο SVR. Η πανδημία του κορονοϊού (στην Ελλάδα από τον Φεβρουάριο 2020) αποτέλεσε ένα επιπλέον φραγμό καθώς οι

μονάδες υποκατάστασης λειτουργούσαν για τρεις μήνες περίπου παρέχοντας μόνο τα υποκατάστατα και οι ασθενείς δεν παραπέμπονταν για περαιτέρω εξετάσεις ρουτίνας.

2.2 Τεστ κανονικότητας

Πραγματοποιώντας Normality Test για τους τομείς του ερωτηματολογίου, οι τομείς Ζωτικότητα, Ψυχική Υγεία και Γενική Κατάσταση Υγείας ακολουθούν κανονική κατανομή καθώς $p \text{ value} > 0,05$. Ενδεικτικά είναι τα 2 παρακάτω Γραφήματα 2 και 3, όπου ο τομέας της Γενικής Κατάστασης Υγείας ακολουθεί κανονική κατανομή σε αντίθεση με αυτόν της Σωματικής Λειτουργικότητας.

2.3 Σχέση SF-36 με τις ποιοτικές μεταβλητές

Συγκρίναμε τις τιμές όλων των κατηγοριών του ερωτηματολογίου SF-36 σε σχέση με τις βασικές κλινικό-εργαστηριακές παραμέτρους. Τα ευρήματα αποτυπώνονται στους Πίνακες 3,4. Πιο συγκεκριμένα, οι παντρεμένοι εμφανίζουν στατιστικά σημαντική υψηλότερη εκτίμηση της σωματικής, συναισθηματικής και κοινωνικής λειτουργικότητας σε σχέση με τους ελεύθερους ή διαζευγμένους ($p=0.028$, $p=0,002$ και $p=0,015$ αντίστοιχα). Επίσης οι γυναίκες έχουν στατιστικά σημαντικά καλύτερη ψυχική υγεία από τους άντρες ($p=0,028$). Οι χρήστες κάνναβης έχουν στατιστικά σημαντικά καλύτερη Συναισθηματική Λειτουργικότητα ($p=0.024$) και οι ασθενείς που καταναλώνουν αλκοόλ έχουν στατιστικά σημαντικά καλύτερα ποσοστά εκτίμησης του Σωματικού Πόνου ($p=0.014$).

2.4 Παράγοντες που σχετίζονται με την ποιότητα ζωής των ασθενών με HCV λοίμωξη

Εφαρμόστηκε πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης για να διερευνήσει την επίδραση των ανεξάρτητων κοινωνικών, δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών στην ποιότητα ζωής των ασθενών με HCV λοίμωξη. Τα ανεξάρτητα χαρακτηριστικά που μελετήθηκαν είναι η ηλικία, το φύλο, η οικογενειακή κατάσταση (παντρεμένοι ή σε σχέση / ελεύθεροι ή διαζευγμένοι), το BMI (δείκτης μάζας σώματος), το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλης, η χρήση

κάνναβης, η παράλληλη χρήση ουσιών, η προηγούμενη θεραπεία, η σοβαρότητα της ηπατικής νόσου όπως αυτή εκτιμάται με την ελαστογραφία ήπατος (ηπατική ακαμψίας, liver stiffness) και το είδος θεραπείας υποκατάστασης (μεθαδόνη/βουπρενορφίνη) (Πίνακας 5).

Η χρήση κάνναβης αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα που σχετίζεται με μειωμένη εκτίμηση Σωματικής Λειτουργικότητας και Σωματικού Πόνου ($p=0.02$, $\beta=-28,727$ και $p=0.029$, $\beta=-22,130$ αντίστοιχα), επιπλέον η χρήση κάνναβης παρουσιάζει τάση συσχέτισης με μειωμένη Συναισθηματική Λειτουργικότητα ($p=0.080$, $\beta=-24,636$). Η κατανάλωση αλκοόλης επιδρά στην εκτίμηση του Σωματικού Πόνου ($p=0.022$, $\beta=27,692$) και συγκεκριμένα σχετίζεται με καταγραφή μειωμένου Σωματικού Πόνου. Ακολούθως, η θεραπεία υποκατάστασης με μεθαδόνη σχετίζεται θετικά με την Κοινωνική Λειτουργικότητα ($p=0.051$, $\beta=28,041$). Τέλος, ο παράγοντας κάπνισμα παρουσιάζει τάση συσχέτισης με μειωμένη εκτίμηση της Γενικής Κατάστασης Υγείας ($p=0.07$, $\beta=-29,476$).

2.5 Μεταβολή της ποιότητας ζωής των ασθενών προ και 3 μήνες μετά την θεραπεία

Την περίοδο της ανάλυσης των δεδομένων 55 ασθενείς είχαν ολοκληρώσει τη θεραπεία και 16 ασθενείς είχαν υποβληθεί σε έλεγχο για SVR, δηλαδή έλεγχο για HCV RNA τρεις μήνες μετά το πέρας της θεραπείας. Δεκαέξι ασθενείς συμπλήρωσαν το SF – 36 ερωτηματολόγιο τρεις μήνες μετά το πέρας της θεραπείας. Όλοι είχαν επιτύχει SVR που αντιστοιχεί με ίαση. Η ποιότητα ζωής των ασθενών με HCV βελτιώθηκε μετά την θεραπεία με DAAs. Πιο συγκεκριμένα παρατηρήθηκε βελτίωση των τιμών σε 7 τομείς (εκτός από τον τομέα φυσικής κατάστασης) του SF-36 τρεις μήνες μετά από την θεραπεία σε σχέση με τα ποσοστά πριν την θεραπεία (Γράφημα 4). Στατιστικά σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε σε 3 τομείς: τη ζωτικότητα, την ψυχική υγεία και τη γενική κατάσταση υγείας (Πίνακας 6).

2.6 Παράγοντες που σχετίζονται με την μεταβολή της ποιότητας ζωής των ασθενών με HCV λοίμωξη πριν και μετά τη θεραπεία

Εφαρμόστηκε πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης για να διερευνηθεί την επίδραση των κοινωνικών, δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών στην μεταβολή της ποιότητας ζωής των ασθενών με HCV λοίμωξη πριν και μετά την επιτυχή θεραπεία (SVR). Τα χαρακτηριστικά που μελετήθηκαν είναι η ηλικία, το φύλο, η οικογενειακή κατάσταση (παντρεμένοι ή σε σχέση / ελεύθεροι ή διαζευγμένοι), το BMI (δείκτης μάζας σώματος), το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλης, η χρήση κάνναβης, η παράλληλη χρήση ουσιών, η προηγούμενη θεραπεία, η σοβαρότητα της ηπατικής νόσου όπως αυτή εκτιμάται με την ελαστογραφία ήπατος (ηπατική ακαμψία, liver stiffness) και η θεραπεία υποκατάστασης. Η οικογενειακή κατάσταση (παντρεμένοι ή σε σχέση) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα που σχετίζεται με βελτίωση της εκτίμησης της Γενικής Κατάστασης Υγείας ($p=0.05$, $\beta=20,67$).

Συζήτηση

Η χρόνια ηπατίτιδα C είναι μια σοβαρή νόσος που μπορεί να οδηγήσει αθόρυβα τον ασθενή στην κίρρωση και τον ΗΚΚ. Συνιστά ένα σημαντικό πρόβλημα Δημόσιας Υγείας με το 3% του πληθυσμού παγκοσμίως να πάσχει από HCV λοίμωξη. Στην Ελλάδα 70.000 περίπου άτομα πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα C (Paratheodoridis, et al., 2019). Ο ιός μεταδίδεται με το αίμα και τα παράγωγά του, ενώ στις δυτικές κοινωνίες ο κύριος τρόπος μετάδοσης είναι η χρήση ουσιών και το σεξ μεταξύ ανδρών (ΠΟΥ, 2017). Η χρόνια λοίμωξη συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα, θνητότητα και σημαντική επιβάρυνση των συστημάτων υγείας, ενώ η επιτυχής αντιϊκή αγωγή συνοδεύεται με αύξηση της επιβίωσης και μείωση των επιπλοκών της νόσου (Van der Meer, 2012). Επιπλέον η HCV λοίμωξη πλην της χρόνιας ηπατίτιδας προκαλεί και άλλες εξωηπατικές καταστάσεις, όπως κρυσφαιναιμία και νεφρική βλάβη, ενώ έχει συνδεθεί με αρνητική επίδραση στην ποιότητα της ζωής και συμβάλλει στην συμπτωματολογία της κατάθλιψης, άγχους και αϋπνίας. Τα προβλήματα αυτά είναι εντονότερα σε πάσχοντες από κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια. Σημειώτέων ότι η επιτυχής αντιϊκή αγωγή έχει συσχετισθεί με επαναφορά των δεικτών της ποιότητας της ζωής σε επίπεδα παρόμοια με το γενικό πληθυσμό (Younossi,2015).

Οι ασθενείς με HCV λοίμωξη είναι ετερογενής πληθυσμός και πολλές διαφορετικές υποομάδες που μοιράζονται σημαντικές διαφορές στα κοινωνικά – οικονομικά χαρακτηριστικά τους. Οι XEN συνιστούν μια αξιοσημείωτη υποομάδα των ασθενών με HCV με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. Ο στιγματισμός, οι διαταραχές στη ψυχική σφαίρα και η κοινωνικό-οικονομική περιθωριοποίηση αποτελούν πολύ συχνά ευρήματα στην ομάδα των XEN που επιδρούν στην καθημερινότητα και μειώνουν το αίσθημα ευεξίας, παραγωγικότητας, ικανοποίησης και πιθανότατα συμβάλλουν στο φαύλο κύκλο της συνέχισης της χρήσης. Τα νεότερα αντικατάλλαξαν δραματικά το τοπίο της θεραπείας της HCV ηπατίτιδας με ποσοστά ίασης που ανέρχονται στο 98%-100%. Η αποτελεσματικότητα των DAAs δεν διαφέρει μεταξύ των XEN και μη – XEN ασθενών (Grebely et al.,2018). Αντίθετα ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν όσον αφορά την ποιότητα ζωής XEN με HCV πριν αλλά και μετά από επιτυχή θεραπεία. Στην παρούσα μελέτη αναλύσαμε προοπτικά δεδομένα ποιότητας ζωής των XEN ατόμων που έχουν μολυνθεί με HCV και έλαβαν αντιϊκή θεραπεία με DAAs.

Στην ανάλυση συμπεριελήφθησαν 56 άτομα με ιστορικό χρήσης ουσιών με πλήρως αντιρροπούμενη ηπατική νόσο που παρακολουθούν προγράμματα OKANA και λαμβάνουν υποκατάσταση με μεθαδόνη ή βουπρενορφίνη. Το βασικό εύρημα μας είναι ότι η αντιϊκή θεραπεία συμβάλλει στη σημαντική βελτίωση όλων σχεδόν των

τομέων του ερωτηματολογίου. Η βελτίωση φτάνει σε ποσοστά σημαντικότητας στους τομείς ψυχικής υγείας, ζωτικότητας και αισθήματος υγείας.

Πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν την ευνοϊκή επίδραση της επιτυχούς αντιϊκής αγωγής στην ποιότητα ζωής των ασθενών με HCV λοίμωξη. Οι περισσότερες μελέτες όμως ήταν αναδρομικές και συμπεριέλαβαν μη – XEN ασθενείς (Talele et al.,2018, Ng, 2018, Younossi et al.,2015). Η μελέτη μας εξέτασε αποκλειστικά XEN ασθενείς και έδειξε σημαντική ωφέλεια στην ποιότητα ζωής μετά την αντική αγωγή. Η ευκολία, η από του στόματος χορήγηση και η άριστη ανοχή και ασφάλεια των νεότερων φαρμάκων αποτελούν την ερμηνεία των αποτελεσμάτων μας. Επίσης η συστηματική παρακολούθηση και η διεπιστημονική προσέγγιση πιθανά κινητοποιούν περισσότερο τους XEN και συμβάλλουν πληρέστερα στο θέμα της εκπαίδευσης και ενημέρωσης. Αξίζει να αναφερθεί ότι τα προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα που περιλάμβαναν ιντερφερόνη με ή χωρίς ριμπαβιρίνη δεν κατέγραψαν βελτίωση στην ποιότητα ζωής (Ng et al.,2018). Η πληθώρα των ανεπιθύμητων ενεργειών και η παρεντερική χορήγηση της ιντερφερόνης πιθανότατα ερμηνεύουν την έλλειψη βελτίωσης των δεικτών ποιότητας ζωής. Επιπλέον, οι δυσκολίες του προηγούμενο σχήματος θεραπείας εξηγεί και τα σχετικά χαμηλά ποσοστά αποδοχής του από τους XEN. Δεδομένα του OKANA προ της έλευσης των DDAs έδειξαν ότι το 20% των XEN έλαβαν θεραπεία με τον συνδυασμός ιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης.

Επιπλέον η μελέτη μας ενισχύει την άποψη για άμεση έναρξη θεραπείας σε XEN γιατί εκτός των υψηλών ποσοστών ίασης και της μικρο-εξάλειψης που επιτυγχάνεται, η βελτίωση της σωματικής και συναισθηματικής σφαίρας μπορεί να δώσει ώθηση για κινητοποίηση, κοινωνική επανένταξη και άρση στιγματισμού λόγω της HCV. Πολύ ενδιαφέρον είναι το αποτέλεσμα ότι η οικογενειακή κατάσταση συμβάλλει ως ανεξάρτητος παράγοντας στη βελτίωση του τομέα της γενικής υγείας με την ίαση.

Επομένως τα αποτελέσματα της μελέτης μας μπορούν να βοηθήσουν στο σχεδιασμό και την εφαρμογή μοντέλων παρακολούθησης και θεραπείας XEN ασθενών με HCV. Η μελέτη μεγαλύτερου αριθμού ασθενών θα μπορούσε να αποκαλύψει τη συμμετοχή της λοίμωξης στους τομείς της ποιότητας ζωής και πόσο και πού επιδρά η χρήση και ο στιγματισμός.

Επίσης μελετήσαμε τυχόν συσχετίσεις των τομέων του SF-36 ερωτηματολογίου με τα κλινικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά πριν από την έναρξη της αντιϊκής θεραπείας. Παρατηρήσαμε πως οι παντρεμένοι σε σχέση με τους ελεύθερους έχουν υψηλότερο δείκτη στους τομείς συναισθηματικής, σωματικής και κοινωνικής λειτουργικότητας. Παρόλο που το εύρημα δεν επιβεβαιώθηκε στην πολυπαραγοντική ανάλυση αξίζει μνείας και ίσως αναδεικνύει τη σημασία της οικογενειακής

σταθερότητας στη καθημερινότητα XEN με HCV λοίμωξη και πιθανόν αποτελεί δείκτη που αφορά όλους τους XEN. Μερικά από τα αποτελέσματα που εξήχθησαν από μια Κορεατική μελέτη (Han, Park et al., 2014) είναι πως οι ανύπαντροι άντρες είχαν σημαντικά χειρότερη ποιότητα ζωής από ότι οι παντρεμένοι άντρες, αντιθέτως οι ανύπαντρες γυναίκες εκτιμούσαν καλύτερα την ποιότητα ζωής τους από τις παντρεμένες. Στην ανάλυση ανά ηλικιακές ομάδες η ποιότητα ζωής ήταν χειρότερη για τους άντρες μικρότερους των 30 ετών και παντρεμένους από αυτή των ανύπαντρων, ωστόσο οι παντρεμένοι άντρες μεταξύ 40-69 ετών είχαν καλύτερη ποιότητα ζωής. Άρα, τα δεδομένα μας θέτουν το ερώτημα της συσχέτισης μεταξύ οικογενειακής κατάστασης και φύλου με την ποιότητα ζωής των ασθενών. Μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών θα απαντήσουν για την ισχύ της ανωτέρω παρατήρησης. Στην πολυπαραγοντική όμως ανάλυση παρατηρήσαμε ότι η χρήση αλκοόλ ακόμα και όταν δεν φτάνει σε επίπεδα σοβαρού αλκοολισμού αλλά και της κάνναβης σχετίζονται με το αίσθημα του χρόνιου πόνου. Η επίδραση του οινοπνεύματος είναι πολυεπίπεδη και συστηματική. Ο χρόνιος πόνος στους XEN σχετίζεται με οργανικά, λειτουργικά προβλήματα και με το σύνδρομο στέρησης και μπορεί να αμβλύνεται με την κατανάλωση αλκοόλ.

Οι ασθενείς της μελέτης αντικατοπτρίζουν τον πληθυσμό των XEN με HCV σε υποκατάσταση στην πατρίδα μας. Τα κλινικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών ήταν παρόμοια με εκείνα που δημοσιεύτηκαν σε πολυκεντρική μελέτη από τη χώρα μας (Raptopoulou et al., 2011). Ο επικρατέστερος γονότυπος ήταν ο 3 και ακολούθησε ο γονότυπος με 1^α στο 1/5 περίπου των ασθενών. Η μέση ηλικία των ασθενών μας ήταν 47,5 έτη και η πλειονότητα άνδρες. Ο πολύ περιορισμένος αριθμός ασθενών με κίρρωση πιθανότατα ερμηνεύεται στην προτεραιότητα για θεραπεία των κίρρωτικών ασθενών τα προηγούμενα έτη.

Μειονεκτήματα της μελέτης μας είναι το μικρό δείγμα XEN ασθενών που αναλύσαμε. Επιπλέον προ και μετά θεραπείας SF-36 ερωτηματολόγιο συμπλήρωσαν 16 μόνο ασθενείς. Τέλος δεν υπήρχε ομάδα μαρτύρων προ και μετά θεραπεία. Ο σχεδιασμός όμως της μελέτης με την προοπτική καταγραφή των ασθενών, η ενδελεχής ανάλυση και η διεπιστημονική παρακολούθηση αναπληρώνει μερικώς τα μειονεκτήματα.

Συμπεράσματα

Στην παρούσα προοπτική μελέτη εξετάσαμε για πρώτη φορά στην Ελλάδα σε ομάδα XEN με HCV που παρακολουθούν προγράμματα υποκατάστασης την ποιότητα της ζωής πριν και μετά από αντική θεραπεία με τα νεότερα αντικά. Τα βασικά ευρήματα της εργασίας μας είναι ότι η χρήση κάνναβης και αλκοόλ, συνήθειες όχι σπάνιες για τους XEN, επηρεάζουν τομείς της ποιότητας ζωής. Δεύτερο σημαντικό εύρημα της μελέτης είναι η βελτίωση των επτά από τους οκτώ τομέων του ερωτηματολογίου με την ίαση μετά από θεραπεία. Ειδικότερα στους τομείς που αφορούν την ψυχική υγεία, τη ζωτικότητα και το αίσθημα καλής υγείας η βελτίωση αποκτά σημαντική διαφορά. Τέλος η οικογενειακή κατάσταση αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα που σχετίζεται με βελτίωση της εκτίμησης της γενικής κατάστασης υγείας μετά την ίαση. Επίσης είναι σημαντικό να αναφερθεί πως τα ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης ήταν πολύ υψηλά στους ασθενείς που επανήλθαν για τελικό έλεγχο με μηδενικά ποσοστά αποτυχίας στη θεραπεία.

Η επιβεβαίωση των ευρημάτων μας σε άλλη μεγαλύτερη μελέτη θα μας βοηθήσει να καταλάβουμε την αιτία για τη μειωμένη ποιότητα ζωής των XEN με HCV λοίμωξη. Η άρση ενός αιτίου θα αναδείξει την επίδραση αυτής καθαυτής της λοίμωξης ή τυχόν της χρήσης. Άλλο ερώτημα που θέτουν τα δεδομένα μας είναι η επίδραση των δεικτών της ποιότητας της ζωής στην καθημερινότητα των XEN, στην άρση του στιγματισμού, στην μείωση του ποσοστού συνέχισης της χρήσης και στην επάνοδο σε κανονικότητα με εργασία και κοινωνική ενσωμάτωση. Η ευκαιρία για θεραπεία και κατά επέκταση το αίσθημα της ίασης αποτελεί σε πολλές περιπτώσεις έναυσμα για αλλαγή στον τρόπο ζωής και μείωση επιβλαβών συμπεριφορών, όπως η συχνή χρήση, κατανάλωση αλκοόλ αλλά και επικίνδυνες συμπεριφορές. Με τον τρόπο αυτό θα εκτιμηθεί το συνολικό όφελος της θεραπείας για την χρόνια ηπατίτιδα, όχι μόνο στο άτομο αλλά και στην κοινωνία.

Παράρτημα

1. Πίνακες

Πίνακας 1: Δημογραφικά χαρακτηριστικά

	Ασθενείς(n=56)
Μέση ηλικία ±Σταθερή απόκλιση (έτη)	47,64±10,01
Διάρκεια χρόνιας ΗCV±Σταθερή απόκλιση (έτη)	12,59±7,27
Ηλικία(%)	
<50 έτη	32(57,1%)
≥50 έτη	24(42,9%)
Φύλο(%)	
Άνδρες	50(89,3%)
Γυναίκες	6(10,7%)
Οικογενειακή κατάσταση(%)	
Ελεύθεροι/διαζευγμένοι / χωρίς σχέση	42(75%)
Παντρεμένοι/ μόνιμος σχέση	14(25%)
Αλκοόλ(%)	
Ναι	18(32,1%)
Όχι	38(67,9%)
Κάναβη(%)	
Ναι	33(59%)
Όχι	23(41%)
Παράλληλη χρήση(%)	
Ναι	15(26,8%)
Όχι	41(73,2%)
Κίρρωση(%)	
Ναι	5(8,9%)
Όχι	51(91,1%)
Γονότυπος(%)	
1a	12(21,4%)
1b	2(3,6%)
3a	36(64,3%)
4a/b/c	6(10,7%)
BMI(%)	
<20	3(5,4%)
21-25	37(66,1%)
26-30	10(17,9%)
>30	6(10,7%)
Υποκατάστατο (%)	
Βουπρενορφίνη	35(62,5%)
Μεθαδόνη	21(37,5%)

Πίνακας 2: Normality Test για τους τομείς του SF-36.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Φυσική Κατάσταση	,118	56	,050	,936	56	,005
Σωματική Λειτουργικότητα	,249	56	,000	,798	56	,000
Συναισθηματική Λειτουργικότητα	,323	56	,000	,715	56	,000
Ζωτικότητα	,084	56	,200*	,970	56	,185
Ψυχική Υγεία	,053	56	,200*	,979	56	,438
Κοινωνική Λειτουργικότητα	,177	56	,000	,910	56	,000
Σωματικός Πόνος	,167	56	,000	,885	56	,000
Γενική Κατάσταση Υγείας	,098	56	,200*	,984	56	,659

*. This is a lower bound of the true significance.

a. LillieforsSignificanceCorrection

Πίνακας 3: ανάλυση ποιοτικών μεταβλητών

Τομείς SF-36		Ηλικία		Φύλο		αλκοόλ		Κάναβη	
		<50	>50	άνδρες	γυναίκες	ναι	όχι	Ναι	όχι
Σωματική Λειτουργικότητα	Μέση τιμή	50,78	70,83	57,00	79,17	70,8	53,95	50,76	71,74
	Σταθερή απόκλιση	39,39	41,48	42,57	18,82	37,62	42,12	43,06	35,60
	p_value	0,056		0,375		0,128		0,094	
Ζωτικότητα	Μέση τιμή	40,24	46,25	41,66	52,50	43,33	42,57	43,42	41,96
	Σταθερή απόκλιση	23,64	22,27	23,28	20,18	25,44	22,19	23,86	22,35
	p_value	0,339		0,280		0,909		0,818	
Συναισθηματική Λειτουργικότητα	Μέση τιμή	38,54	48,61	40,67	61,11	57,41	35,96	31,31	59,42
	Σταθερή απόκλιση	47,22	45,02	46,79	38,97	48,24	44,09	42,44	47,09
	p_value	0,474		0,290		0,122		0,024	
Ψυχική Υγεία	Μέση τιμή	42,87	49,50	43,36	65,33	48,42	44,52	42,91	49,74
	Σταθερή απόκλιση	24,56	21,52	22,53	22,29	23,86	23,30	21,71	25,44
	p_value	0,297		0,028		0,585		0,285	
Σωματικός Πόνος	Μέση τιμή	62,27	67,40	62,40	81,67	79,59	57,30	57,58	74,35
	Σταθερή απόκλιση	31,98	33,36	32,79	24,38	29,11	31,70	34,12	27,48
	p_value	0,523		0,242		0,014		0,064	
Γενική Κατάσταση Υγείας	Μέση τιμή	50,15	50,83	50,60	49,17	53,61	48,94	50,91	49,78
	Σταθερή απόκλιση	20,06	19,98	20,44	15,30	16,61	21,25	21,01	18,49
	p_value	0,901		0,869		0,417		0,837	
Κοινωνική Λειτουργικότητα	Μέση τιμή	55,08	63,12	56,40	76,25	64,03	55,92	52,58	67,07
	Σταθερή απόκλιση	34,52	29,38	33,38	14,03	33,47	31,98	32,16	31,44
	p_value	0,405		0,257		0,281		0,069	
Φυσική Κατάσταση	Μέση τιμή	70,15	68,54	70,80	58,33	75,27	68,71	69,54	69,34
	Σταθερή απόκλιση	21,79	26,69	24,15	18,61	22,45	24,20	21,22	27,56
	p_value	0,978		0,140		0,221		0,764	

Πίνακας 4: ανάλυση ποιοτικών μεταβλητών

		Οικογενειακή κατάσταση		κίρρωση		Παράλληλη χρήση ουσιών	
		Παντρεμένοι ή σε σχέση	Ελεύθεροι/ διαζευγμένοι	ναι	όχι	ναι	όχι
Σωματική Λειτουργικότητα	Μέση τιμή	82,14	51,78	85	56,86	45,00	64,63
	Σταθερή απόκλιση	28,47	42,19	33,54	41,25	40,31	40,68
	p_value	0,028		0,104		0,087	
Ζωτικότητα	Μέση τιμή	52,50	39,58	43,00	42,80	33,33	46,29
	Σταθερή απόκλιση	16,61	24,14	25,64	23,07	23,11	22,31
	p_value	0,069		0,985		0,062	
Συναισθηματική Λειτουργικότητα	Μέση τιμή	76,19	31,75	39,99	43,33	35,56	45,52
	Σταθερή απόκλιση	37,95	76,19	43,46	46,81	46,23	46,40
	p_value	0,002		0,950		0,418	
Ψυχική Υγεία	Μέση τιμή	57,14	41,90	37,60	46,51	37,07	48,87
	Σταθερή απόκλιση	13,54	24,76	21,47	23,56	23,25	22,83
	p_value	0,330		0,420		0,094	
Σωματικός Πόνος	Μέση τιμή	76,80	60,36	51,50	65,73	60,00	66,10
	Σταθερή απόκλιση	28,25	32,92	18,25	33,29	30,44	33,27
	p_value	0,142		0,287		0,393	
Γενική Κατάσταση Υγείας	Μέση τιμή	53,21	49,53	45,00	50,98	42,67	53,29
	Σταθερή απόκλιση	11,20	22,03	10,61	20,52	22,02	18,46
	p_value	0,552		0,525		0,076	

Κοινωνική Λειτουργικότητα	Μέση τιμή	76,79	52,44	50,00	59,36	48,00	62,38
	Σταθερή απόκλιση	19,15	33,75	29,31	32,82	33,13	31,64
	p_value	0,015		0,553		0,162	
Φυσική Κατάσταση	Μέση τιμή	78,21	66,55	54,00	70,98	68,67	69,76
	Σταθερή απόκλιση	18,97	24,70	30,70	22,83	23,48	24,19
	p_value	0,136		0,221		0,831	

Πίνακας 5: Παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών με HCV λοίμωξη όπως αυτή εκτιμάται με το ερωτηματολόγιο SF-36 - Πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης

5.1. SF-36

	Προγνωστικός παράγοντας	β	τυπικό σφάλμα	p_value
Sf-36				
	Ηλικία	-,339	,400	,403
	Φύλο(άνδρες/ γυναίκες)	-,596	12,466	,962
	Οικογενειακή κατάσταση(Παντρεμένοι ή σε σχέση/ελεύθεροι ή διαζευγμένοι)	8,898	7,247	,228
	BMI(δείκτης μάζας σώματος)	,167	,707	,815
	κάπνισμα	-7,396	13,092	,576
	Κατανάλωση αλκοόλ	6,715	6,697	,323
	Χρήση κάνναβης	-7,854	5,618	,171
	Παράλληλη χρήση ουσιών	-6,478	8,120	,431
	Προηγούμενη αντική θεραπεία	-6,510	8,439	,446
	Ηπατική ακαμψία(liver stiffness)	-,058	,623	,927
	Θεραπεία υποκατάστασης (βουπρενορφίνη/μεθαδόνη)	9,645	7,945	,233

5.2 Φυσική κατάσταση

Φυσική Κατάσταση	Προγνωστικός παράγοντας	β	Τυπικό σφάλμα	p_value
	Ηλικία	-,209	,575	,718
	Φύλο(άνδρες/ γυναίκες)	-14,502	17,888	,423
	Οικογενειακή κατάσταση(Παντρεμένοι ή σε σχέση/ελεύθεροι ή διαζευγμένοι)	10,309	10,399	,329
	BMI(δείκτης μάζας σώματος)	-,262	1,015	,798
	κάπνισμα	1,519	18,786	,936
	Κατανάλωση αλκοόλ	-2,482	9,610	,798
	Χρήση κάνναβης	,034	8,061	,997
	Παράλληλη χρήση ουσιών	-,741	11,651	,950
	Προηγούμενη αντική θεραπεία	-15,652	12,110	,205
	Ηπατική ακαμψία(liver stiffness)	-1,276	,894	,163
	Θεραπεία υποκατάστασης (βουπρονερφινη/μεθαδονη)	4,995	11,401	,664

5.3 Σωματική Λειτουργικότητα

Σωματική Λειτουργικότητα	Προγνωστικός παράγοντας	β	Τυπικό σφάλμα	p_value
	Ηλικία	-,704	,882	,430
	Φύλο(άνδρες/ γυναίκες)	20,397	27,453	,463
	Οικογενειακή κατάσταση(Παντρεμένοι ή σε σχέση/ελεύθεροι ή διαζευγμένοι)	9,568	15,959	,553
	BMI(δείκτης μάζας σώματος)	,148	1,557	,925
	κάπνισμα	-21,271	28,831	,466
	Κατανάλωση αλκοόλ	18,980	14,749	,207
	Χρήση κάνναβης	-28,727	12,372	,027
	Παράλληλη χρήση ουσιών	-16,051	17,881	,376
	Προηγούμενη αντικήθεραπεία	5,899	18,585	,753
	Ηπατική ακαμψία(liver stiffness)	2,033	1,371	,148
	Θεραπεία υποκατάστασης (βουπρενορφίνη/μεθαδόνη)	16,436	17,497	,354

5.4 Ζωτικότητα

Ζωτικότητα	Προγνωστικός παράγοντας	β	Τυπικό σφάλμα	p_value
	Ηλικία	-,404	,560	,476
	Φύλο(άνδρες/γυναίκες)	-9,636	17,447	,584
	Οικογενειακή κατάσταση(Παντρεμένοι ή σε σχέση/ελεύθεροι ή διαζευγμένοι)	10,155	10,142	,324
	BMI(δείκτης μάζας σώματος)	-,155	,990	,876
	κάπνισμα	-5,111	18,323	,782
	Κατανάλωση αλκοόλ	-2,030	9,373	,830
	Χρήση κάνναβης	4,454	7,863	,575
	Παράλληλη χρήση ουσιών	-13,990	11,364	,227
	Προηγούμενη αντικήθεραπεία	-1,422	11,811	,905
	Ηπατική ακαμψία(liver stiffness)	-,053	,872	,952
	Θεραπεία υποκατάστασης (βουπρενορφίνη/μεθαδονη)	12,864	11,120	,256

5.5 Συναισθηματική Λειτουργικότητα

Συναισθηματική Λειτουργικότητα	Προγνωστικός παράγοντας	β	Τυπικό σφάλμα	p_value
	Ηλικία	-1,273	,973	,200
	Φύλο(άνδρες/γυναίκες)	5,056	30,295	,868
	Οικογενειακή κατάσταση(Παντρεμένοι ή σε σχέση/ελεύθεροι ή διαζευγμένοι)	31,156	17,611	,086
	BMI(δείκτης μάζας σώματος)	,699	1,718	,687
	κάπνισμα	-38,562	31,816	,234
	Κατανάλωση αλκοόλ	11,075	16,275	,501
	Χρήση κάνναβης	-24,636	13,652	,080
	Παράλληλη χρήση ουσιών	-18,911	19,732	,345
	Προηγούμενη αντική θεραπεία	19,445	20,509	,350
	Ηπατική ακαμψία(liver stiffness)	,729	1,513	,633
	Θεραπεία υποκατάστασης (βουπρενορφίνη/μεθαδονη)	30,601	19,309	,123

5.6. Ψυχική Υγεία

Ψυχική Υγεία	Προγνωστικός παράγοντας	β	Τυπικό σφάλμα	p_value
	Ηλικία	-,187	,510	,717
	Φύλο(άνδρες/γυναίκες)	3,762	15,876	,814
	Οικογενειακή κατάσταση(Παντρεμένοι ή σε σχέση/ελεύθεροι ή διαζευγμένοι)	14,663	9,229	,122
	BMI(δείκτης μάζας σώματος)	-,553	,901	,543
	κάπνισμα	6,773	16,673	,687
	Κατανάλωση αλκοόλ	3,596	8,529	,676
	Χρήση κάνναβης	-3,531	7,154	,625
	Παράλληλη χρήση ουσιών	-9,311	10,341	,374
	Προηγούμενη αντική θεραπεία	-5,818	10,747	,592
	Ηπατική ακαμψία(liver stiffness)	,400	,793	,617
	Θεραπεία υποκατάστασης (βουπρενορφίνη/μεθαδόνη)	13,602	10,119	,188

5.7 Κοινωνική Λειτουργικότητα

Κοινωνική Λειτουργικότητα	Προγνωστικός παράγοντας	β	Τυπικό σφάλμα	p_value
	Ηλικία	-1,017	,697	,154
	Φύλο(άνδρες/γυναίκες)	-,401	21,709	,985
	Οικογενειακή κατάσταση(Παντρεμένοι ή σε σχέση/ελεύθεροι ή διαζευγμένοι)	18,441	12,620	,153
	BMI(δείκτης μάζας σώματος)	,167	1,231	,893
	κάπνισμα	-2,792	22,799	,903
	Κατανάλωση αλκοόλ	,164	11,663	,989
	Χρήση κάνναβης	-14,263	9,783	,154
	Παράλληλη χρήση ουσιών	-12,426	14,140	,386
	Προηγούμενη αντική θεραπεία	-4,274	14,696	,773
	Ηπατική ακαμψία(liver stiffness)	,165	1,085	,880
	Θεραπεία υποκατάστασης (βουπρενορφίνη/μεθαδόνη)	28,041	13,837	,051

5.8 Σωματικός Πόνος

Σωματικός Πόνος	Προγνωστικός παράγοντας	β	Τυπικό σφάλμα	p_value
	Ηλικία	-,479	,691	,493
	Φύλο(άνδρες/γυναίκες)	11,221	21,522	,606
	Οικογενειακή κατάσταση(Παντρεμένοι ή σε σχέση/ελεύθεροι ή διαζευγμένοι)	-2,078	12,511	,869
	BMI(δείκτης μάζας σώματος)	,414	1,221	,737
	κάπνισμα	14,381	22,602	,529
	Κατανάλωση αλκοόλ	27,692	11,562	,022
	Χρήση κάνναβης	-22,130	9,699	,029
	Παράλληλη χρήση ουσιών	-2,389	14,018	,866
	Προηγούμενη αντική θεραπεία	-8,711	14,570	,554
	Ηπατική ακαμψία(liver stiffness)	,156	1,075	,886
	Θεραπεία υποκατάστασης (βουπρενορφίνη/μεθαδόνη)	21,961	13,717	,119

5.9 Γενική Κατάσταση Υγείας

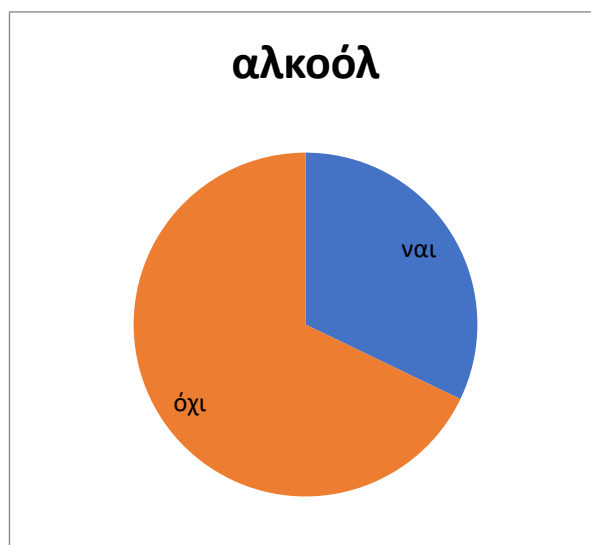
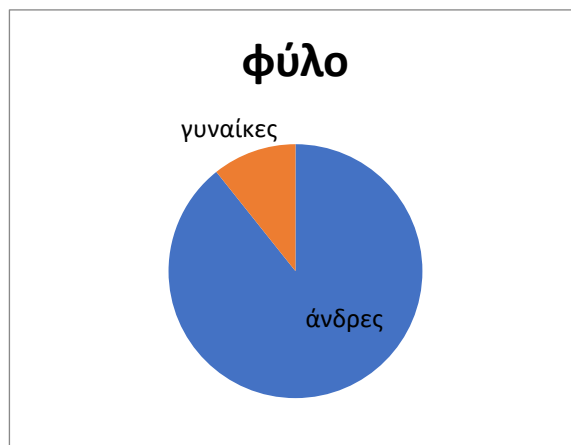
Γενική Κατάσταση Υγείας	Προγνωστικός παράγοντας	β	Τυπικό σφάλμα	p_value
	Ηλικία	-,505	,481	,301
	Φύλο(άνδρες/γυναίκες)	8,044	14,965	,595
	Οικογενειακή κατάσταση(Παντρεμένοι ή σε σχέση/ελεύθεροι ή διαζευγμένοι)	-3,271	8,699	,709
	BMI(δείκτης μάζας σώματος)	,729	,849	,397
	κάπνισμα	-29,476	15,716	,070
	Κατανάλωση αλκοόλ	4,105	8,040	,613
	Χρήση κάνναβης	3,287	6,744	,629
	Παράλληλη χρήση ουσιών	-7,856	9,747	,426
	Προηγούμενη αντική θεραπεία	-10,455	10,131	,310
	Ηπατική ακαμψία(liver stiffness)	,227	,748	,764
	Θεραπεία υποκατάστασης (βουπρενορφίνη/μεθαδόνη)	-4,690	9,538	,626

Πίνακας 6: Ποσοστιαίες εκτιμήσεις ερωτηματολογίου SF-36 πριν και μετά την θεραπεία 16 ασθενών

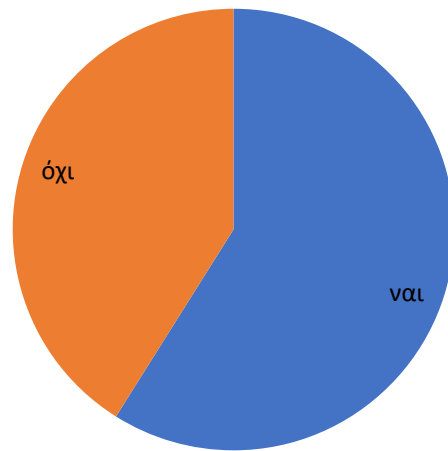
N=16	προ θεραπείας (μέση τιμή± σταθερή απόκλιση)	SVR (μέση τιμή± σταθερή απόκλιση)	Ποσοστιαία διαφορά SVR - προ θεραπείας (%)	p-value
Sf-36	62,97±15,05	66,96±13,31	3,99	0,177
Φυσική- Κατάσταση	75±21,53	72,5±20,49	-2,5	0,442
Σωματική Λειτουργικότητα	71,87±39,86	79,69±33,19	7,82	0,401
Συναισθηματική Λειτουργικότητα	49,99±43,88	58,32±39,44	8,33	0,422
Ζωτικότητα	48,29±20,74	59,06±14,52	10,77	0,02
Ψυχική Υγεία	48,5±23,32	60,25±17,98	11,75	0,043
Κοινωνική Λειτουργικότητα	61,87±30,8	67,19±26,95	5,32	0,356
Σωματικός Πόνος	77,19±0,77	80,16±23,87	2,97	0,766
Γενική Κατάσταση Υγείας	52,5±24,43	60,00±20,66	7,5	0,056

2. Γραφήματα

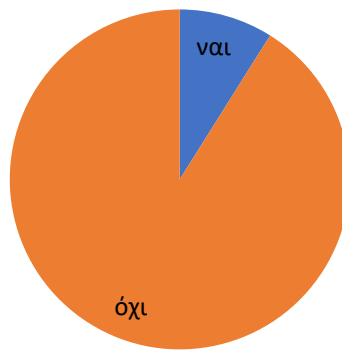
Γράφημα 1: Αποτύπωση ποιοτικών δημογραφικών χαρακτηριστικών

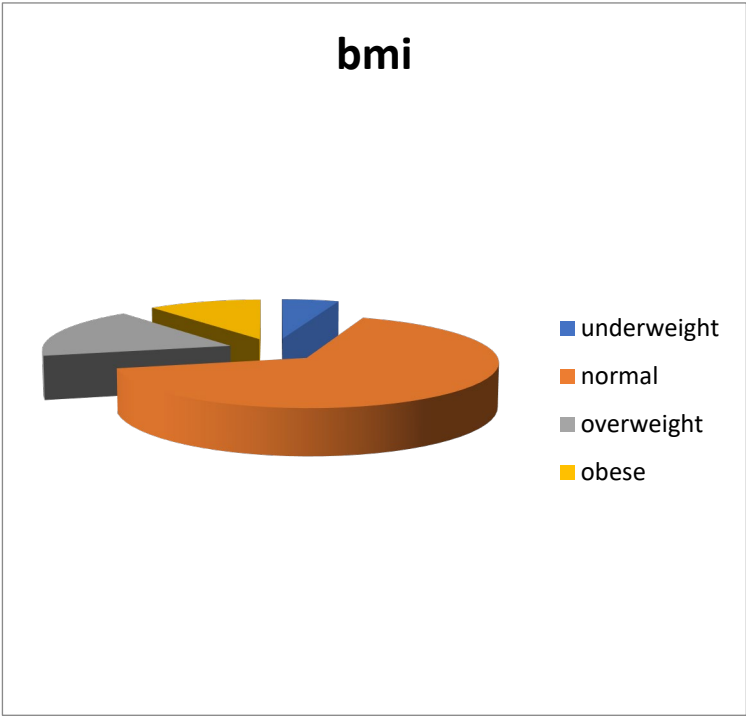
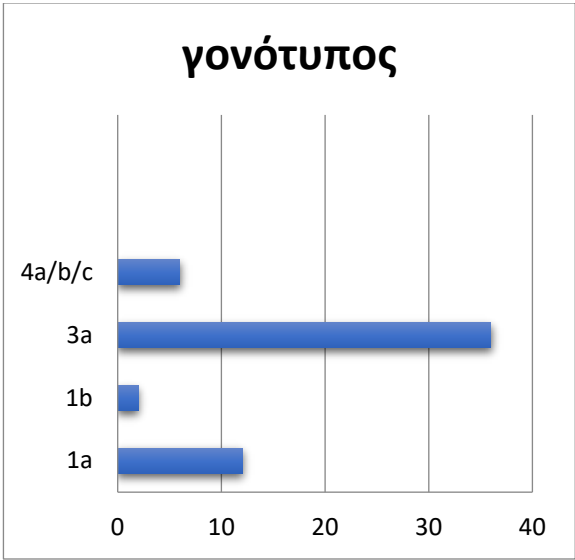


κάνναβη

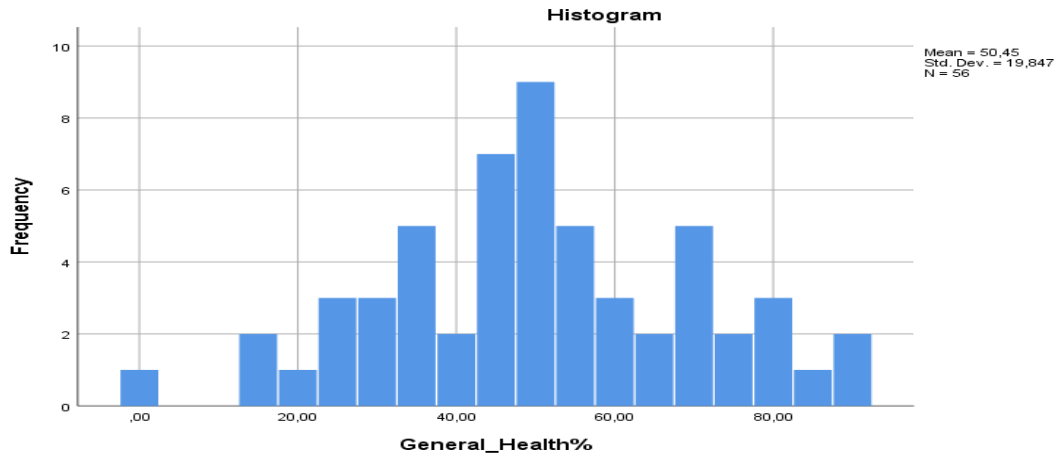


κίρρωση

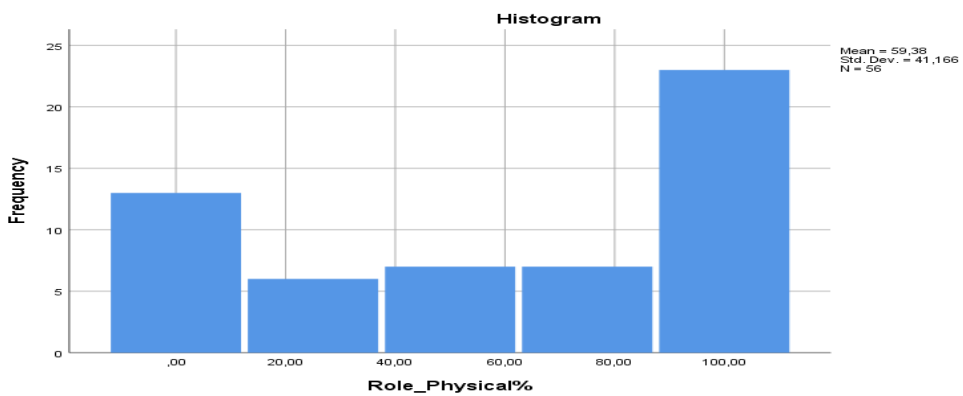




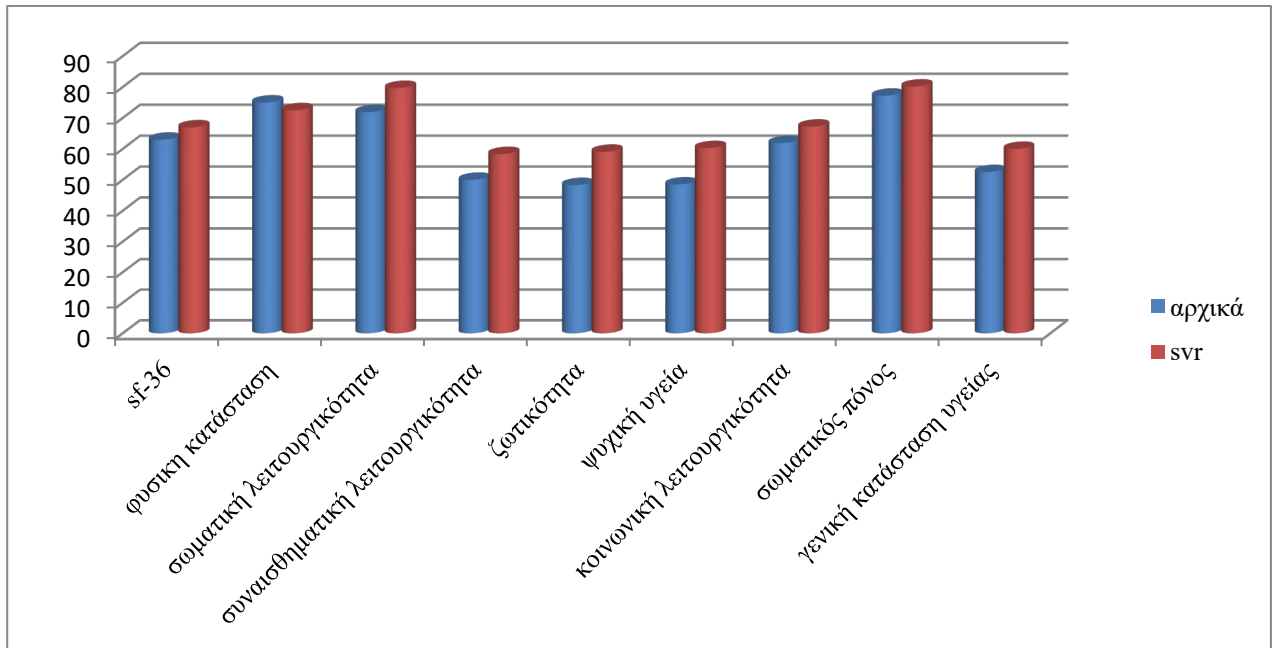
Γράφημα 2: Ιστόγραμμα κανονικότητας για τον τομέα Γενική Κατάσταση Υγείας.



Γράφημα 3: Ιστόγραμμα κανονικότητας για τον τομέα Σωματικής Λειτουργικότητας.



Γράφημα 4: Μέση τιμή ποσοστών των τομέων του ερωτηματολογίου πριν και 3 μήνες μετά την θεραπεία- 16 ασθενείς



Βιβλιογραφία

Ξενόγλωσση

Afdhal N., Younossi Z., Nwankwo N et al. Real-world use of elbasvir-grazoprevir in patients with chronic hepatitis C: retrospective analyses from the TRIO network. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47:1511–1522.

Alavian SM, Aalaei-Andabili SH. Education by a nurse increases the adherence to therapy in chronic hepatitis C patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:203.

Alric, M. Fort, J. Izopet, J.P. Vinel, J.P. Charlet, J. Selves, et al. Genes of the major histocompatibility complex class II influence the outcome of hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*, 113 (1997), pp. 1675-1681.

Anagnostou O, Fotiou A, Kanavou E, et al. (2018) Drug Related Infectious Diseases (DRID) Medical Doctors Group of OKANA. Factors associated with HCV test uptake in heroin users entering substitution treatment in Greece. *HIV Med.* 2018;19(Suppl 1):34–39.

Basch E. Patient Reported Outcomes-Harnessing Patients' Voices to improve clinical care. *The New England Journal of Medicine* (2017) 376:2:105-108

Blach S., Zeuzem S., Manns M., et al. (The Polaris Observatory HCV Collaborators). Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 161–76

Cacoub P., Younossi ZM. Et al. French Patients with Hepatitis C Treated with Direct-Acting Antiviral Combinations: The Effect on Patient-Reported Outcomes. *Value Health.* (2018) Oct;21(10):1218-1225.

Carrat et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* (2019) Apr 6;393(10179):1453-1464.

Carta M., Angst J. et al. Research report: Association of chronic hepatitis C with recurrent brief depression. *Journal of Affective Disorders* 141 (2012) 361–366

Contopoulos-Ioannidis D. Ioannidis J. et al. Reporting and interpretation of SF-36 outcomes in randomized trials: systematic review. *BMJ* 2009;339:a3006

Cossais S, Schwarzinger M, Pol S, Fontaine H, Larrey D, Pageaux G-P, et al. Quality of life in patients with chronic hepatitis C infection: Severe comorbidities and disease perception matter more than liver-disease stage. *PLoS ONE* (2019)14(5): e0215596

Cornberg M., Razavi H., Zeuss S. et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver International* (2011)ISSN 1478-3223

Chong CAKY, Gulamhussein A, Heathcote EJ, Lilly L, Sherman M, Naglie G, et al. Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *Am J Gastroenterol.* (2003);98(3):630–8.

Chang, K.-C., Lu, T.-H., Lee, K.-Y., Hwang, J.-S., Cheng, C.-M., Wang, J.-D., Estimation of life expectancy and the expected years of life lost among heroin users in the era of opioid substitution treatment (OST) in Taiwan nation of life expectancy and the expected years of life lost among heroin users in the era of opioid substitution treatment (OST) in Taiwan. *Drug Alcohol Depend.* (2015)

Cheung MC Walker AJ Hudson BE et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology.* 2016; 65: 741-747

Day E., Treloar C., Grebely J., et al., Hepatitis C elimination among people who inject drugs: Challenges and recommendations for action within a health systems framework. *Liver International.* 2018 John Wiley & Sons A/S. 2019;39:20–30.

Degenhardt L., Peacock A., Colledge S et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Health* 2017;5: e1192–207

Dore GJ, Grebely J, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Ganev EJ, et al. Hepatitis C virus (HCV) reinfection and injecting risk behavior following peginterferon (EBR)/sofosbuvir (GZR) treatment in participants on opiate agonist therapy (OAT): CO-STAR Part B. *Hepatology* 2017;66:112A.

Doyle J., Grebely J. et al. Quality of Life and Social Functioning during Treatment of Recent Hepatitis C Infection: A Multi-Centre Prospective Cohort. *PLoS One.* 2016; 11(6): e0150655.

Dultz G., Zeuss S. Hepatitis C Virus: A European Perspective. *Gastroenterology Clinics North America* (2015), Vol.44:4 Pages 807-824

European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* (2018),

European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis C. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2016), *Hepatitis C among drug users in Europe: epidemiology, treatment and prevention*, EMCDDA Insights 23, Publications Office of the European Union, Luxembourg. (Book).

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2017) Health and social responses to drug problems. A European Guide.

Evon DM, Simpson KM, Esserman D, Verma A, Smith S, Fried MW. Barriers to accessing care in patients with chronic hepatitis C: the impact of depression. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(9):1163–73.

Fayers, P., & Machin, D. (2007). *Quality of Life: The assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes*. (2 ed.) Chichester: John Wiley & Sons, 2007

FISCHER J., CONRAD S., CLAVARINO A., KEMP R. & NAJMAN J. (2013) Quality of Life of People Who Inject Drugs: Characteristics and Comparisons with other Population Samples *Quality of Life Research* 22 pp.2113- 2121

Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.

Goutzamanis S., Doyle J. et al. Experiences of liver health related uncertainty and self-reported stress among people who inject drugs living with hepatitis C virus: a qualitative study. *BMC Infectious Diseases* (2018) 18:151

Guidelines on hepatitis B and C testing. Policy brief. Geneva: World Health Organization; 2016

Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version. Geneva: World Health Organization; April 2016

Grebely J, Bruneau J., Lazarus JV et al. Research priorities to achieve universal access to hepatitis C prevention, management and direct-acting antiviral treatment among people who inject drugs, *International Journal of Drug Policy* (2017),

Grebely J, Pham ST, Matthews GV, Petoumenos K, Bull RA, Yeung B, et al. Hepatitis C virus reinfection and superinfection among treated and untreated participants with recent infection. *Hepatology*. 2012;55(4):1058-1069.

Grebely J., Hajarizadeh B., Dore G. Direct acting antivirals agents for HCV infection affecting people who inject drugs. *Nature Reviews/ Gastroenterology and Hepatology* (2017) Vol.14:641-650

Grebely J., Dolgard et al. Sofosbuvir and velpatasvir for Hepatitis C virus infection in people with recent injection drug use (SIMLIFY): an open label, single arm, phase 4, multicentre trial. *Lancet Gastroen& Hepatology* (2018) Vol 3(3) P153-161

Han, K., Park, E., Kim, J. et al. Is marital status associated with quality of life?. *Health Qual Life Outcomes* 12, 109 (2014).

Harris M., Albers e., Swan T. The promise of treatment as prevention for hepatitis C: Meeting the needs of people who inject drugs? *International Journal of Drug Policy* 26 (2015) 963–969

Hajarizadeh B., Cunningham E. et al. Direct – acting antiviral treatment for hepatitis C among people who use or inject drugs: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, Vol. 3, No. 11, p754–767

Hays RD, Morales LS. The RAND-36 measure of health-related quality of life. *Ann Med* 2001;33: 350-7.

Hepatology: A clinical Text book, Mauss, Berg, Rockstroh et al. 2015 Flying Publisher

Horvath G., Keleti T., Makara M. et al. effect of hepatitis C infection on the quality of life. *Perspectives in Psychiatric care* 2018;1-5

Hsu PC, Kraiden M, Yoshida EM, Anderson FH, Tomlinson GA, Krahn MD. Does cirrhosis affect quality of life in hepatitis C virus-infected patients? *Liver International*. 2009;29(3):449–58.

Higgs P., Wright C., Hellard M. Letter: new treatments for hepatitis C have implications for quulaity of life in people who inject drugs. *Alimenatry Pharmac. & Therapeutics* 2016; 43: 840-849

Huang R., Rao H., et al. A cross-sectional assessment of health-related quality of life in Chinese patients with chronic hepatitis c virus infection withEQ-5D. *Health and Quality of Life Outcomes* (2018) 16:124

Innes H McDonald S Hayes P et al. Mortality in hepatitis C patients who achieve a sustained viral response compared to the general population. *JHepatol.* 2017; 66: 19-27

Ioannou et al Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Survival in Patients With a History of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, 2019 volume 157, Issue 5, Pages 1253–1263.e2

Jang E., Kim Y., Jeong SH. Et al. Factors Associated with Health-Related Quality of Life in Korean Patients with Chronic Hepatitis C Infection Using the SF-36 and EQ-5D. *Gut and Liver*, Vol. 12, No. 4, July 2018, pp. 440-448

Kanwal F., Kramer J.,Asch S. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology* 2017;153:996–1005

KWAN J., CRONKITE R., YIU A., GOLDSTEIN M., KAZIS L. & CHEUNG R. (2008) The impact of Chronic Hepatitis C and Co-Morbid Illnesses on Health-Related Quality of Life *Quality of Life Research* 17 pp.715-724.

Kun-Chia Chang et al. Causes of death and expected years of life lost among treated opioid-dependent individuals in the United States and Taiwan *Int J Drug Policy*. 2017 May; 43: 1–6.

Kourounis G, Kyprianou E., Malliori M. Review: Opioid substitution therapy: Lowering the treatment thresholds. *Drug and Alcohol Dependence*. Vol161,2016, Pages 1-8

Koustenis K., Anagnostou O. et al. Direct-acting antiviral treatment for chronic hepatitis C in people who use drugs in a real-world setting. *Annals of Gastroenterology* (2020) **33**, 1-7

Lazarus J., Stumo S., Harris M. Hep-CORE: a cross-sectional study of the viral hepatitis policy environment reported by patient groups in 25 European countries in 2016 and 2017. *Journal of the International AIDS Society* 2018, 21(S2):e25052

Lee HM, Chen J. et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *Journal of Infectious diseases* 2012 Aug 15;206(4):469-77.

Le Lan C, Guillygomarc'h A, Danielou H, Le Dreau G, Laine F, Vedeilhie C, et al. A multi-disciplinary approach to treating hepatitis C with interferon and ribavirin in alcohol-dependent patients with ongoing abuse. *J Hepatol* 2012;56:334–340.

Linglala S. and Ghany M. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am.* (2015); 449(4): 717-734

Lloyd C. The stigmatization of problem drug users: a narrative literature review. *Drugs educ. Prev. Policy.* 2013;20(2):85-95

Mack H., Paylor I. Hepatitis C and Social Work. *British Journal of Social Work* (2015)1-15

Madden A., Hopwood M., Neale J., Treloar C. Acceptability of patient reported outcome and experience measures for Hepatitis C treatment among people who use drugs. *Patient Centered Outcomes Research* (2018)

Madden A., Treloar C., et al. Beyond cure: patient reported outcomes of hepatitis C treatment among people who inject drugs in Australia. *Harm Reduction Journal* (2018) 15:42

Manolakopoulos S, Sevastianos V, Triantafyllou K, et al. Sofosbuvir/ Velpatasvir (SOF/VEL) ± Ribavirin (R) in the treatment of genotype 3 (GT3) chronic hepatitis C (CHC) patients. HERACLIS: a Hellenic multicenter real-life cohort clinical study. *Hepatology* 2018;68(Suppl 1):378A-379A.

Manolakopoulos S, Sevastianos V, Triantafyllou K, et al. Sofosbuvir/ Velpatasvir (SOF/VEL) ± Ribavirin (R) in the treatment of genotype 3 (GT3) chronic hepatitis C (CHC) patients. HERACLIS: a Hellenic multicenter real life cohort clinical study. *Hepatology* 2018;68(Suppl 1):378A-379A.

Manolakopoulos S, Kranidioti H., Anagnostou O. et al. HEPATITIS C VIRUS REINFECTION FOLLOWING SUSTAINED VIROLOGICAL RESPONSE IN INTRAVENOUS DRUG USERS *Journal of Hepatology* 2012 vol. 56 | S389–S548

Modi A., Liang TG. Hepatitis C: a clinical review. *Oral Dis.* 2008 January; 14(1): 10–14

Montague S, Agarwal K., Cannon M. Exploring the emotions of patients undergoing therapy for hepatitis C. *British Journal of Nursing*, 2019, Vol 28, No 13

Morris L., Selvey L., Williams O. et al. Hepatitis C cascade of care at an integrated community facility for people who inject drugs. *Journal of Substance abuse treatment* 114 (2020) 108025

Narelli S., Riggio O., Rosati D. et al. Hepatitis C virus eradication with directly acting antivirals improves health related quality of life and psychological symptoms. *World Journal OF Gastroenterology* 2019 25(48):6928-69

Ng X. , Nwankwo C., Arduino JM. Et al. Patient-reported outcomes in individuals with hepatitis C virus infection treated with elbasvir/grazoprevir. *Prefer Adherence* (2018)11;12:2631-2638

Papatheodoridis G., M. S. (2017). Changes in the use of direct acting antiviral(s) (DAA) in the treatment of chronic hepatitis C (CHC) patients in clinical practice. HERACLIS: a Hellenic multicenter real-life cohort clinical study. *Hepatology* , 66(Suppl 1): 603A-604A.

Papatheodoridis G, Goulis J, Sypsa V, Manolakopoulos S et al. Aiming towards hepatitis C virus elimination in Greece. *Ann Gastroenterology* Jul-Aug 2019;32(4):321-329.

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 Viral Hepat.* 2015;22:409–415.

Papatheodoridis G., S. V. (2015). Estimating the treatment cascade of chronic hepatitis B and C in Greece using a telephone survey. *Journal of Viral Hepatitis*, 22:409-415.

Parekh PJ, Shiffman ML. The role of interferon in the new era of hepatitis C treatments. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;8(6):649–56.

Pavlović Z, Delić D, Marić NP, Vuković O, Jašović-Gašić M. Depressive symptoms in patients with hepatitis C treated with pegylated interferon alpha therapy: a 24-week prospective study. *Psychiatr Danub.* Déc 2011;23(4):370–7.

Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clin Infect Dis.* 2011; 52: 889-900

Petruzzello A., Marigliano S. et al. Global Epidemiology of Hepatitis C virus infection: An update of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World Journal of Gastroenterology* (2016);22(34) 7824-7840

Progress report on access to hepatitis C treatment: focus on overcoming barriers in low- and middle-income countries, March 2018. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018 (WHO/CDS/HIV/18.4).

Raptopoulou M, Touloumi G, Tzourmakliotis D, Manolakopoulos S. et al. Significant epidemiological changes in chronic hepatitis C infection: results of the nationwide HEPNET-GREECE cohort study. *HIPPOKRATIA* 2011, 15, 1: 26-31

Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC, Lanigan A, Crofts N. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology*. 1999;30(5):1299–1301.

Rodis JL, Kibbe P. Evaluation of medication adherence and quality of life in patients with hepatitis C virus receiving combination therapy. *Gastroenterol Nurs* 2010;33:368–373.

Saraswat V, N. S. (2015). Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries. *Journal of Viral Hepatitis*, 22(Suppl1):6-25

Sinqueira F., Ferreira V., Borba H. et al. Quality of life of Brazilian chronic Hepatitis C patients treated with interferon –free therapies. *Rev Inst Med Sao Paulo*, 2018:60e72

Schwarzinger M, Dewedar S, Rekacewicz C, AbdElaziz KM, Fontanet A, Carrat F, et al. Chronic hepatitis C virus infection: does it really impact health-related quality of life? A study in rural Egypt. *Hepatology* 2004;40(6):1434–41.

Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, Asselah T. HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-free combinations. *Liver Int*. 2014;34 (Suppl 1):69–78.

Singal A., Rich N., Mehta N. et al. Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Survival in Patients with a History of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2019;157:1253–1263

Stanaway J., Flaxman A. et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* (2016) 10;388 (10049):1081-1088

Talele R. Impact of antiviral therapy on quality of life in hepatitis C patients measured using short form 36 questionnaire: A prospective observational study. *Innov Pharm Pharmacother* 2018;6(4):65-69.

Thein H-H, Krahn M, Kaldor JM, Dore GJ. Estimation of utilities for chronic hepatitis C from SF-36 scores. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(3):643–51.

Touloumi G, Karakosta A, Kaskafetou S, et al. Treatment cascade of hepatitis B and C in general, migrant and Roma populations. *J Hepatol*. 2017;66(Suppl):S71–S72.

Treloar C., Rance J., Backmund M. Understanding barriers to hepatitis C virus care and stigmatization from a social perspective. *Clinical Infectious Diseases* 2013;57(S2): S51-5

Treloar, C., Rance, J., Grebely, J., Dore, G.J., 2013. Client and staff experiences of a co-located service for hepatitis C care in opioid substitution treatment settings in New South Wales, Australia. *Drug Alcohol Depend.* 133, 529–534,

Treloar C., Rance J, Grebely J., Dore G. Client and staff experiences of a co-located service for hepatitis C care in opioid substitution treatment settings in New South Wales, Australia. *Drug and Alcohol Dependence* 133 (2013) 529– 534

Trinatos C., Manolakopoulos S. et al. Epidemiology of hepatitis C in Greece. *World J Gastroenterol* 2016 September 28; 22(36): 8094-8102

Van der Meer AJ1, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. . *JAMA.* 2012 Dec 26;308(24):2584-93.

Valle Tovo C, Alves de Mattos A, Ribeiro de Souza A, Ferrari de Oliveira Rigo J, Lérias de Almeida PR, Galperim B et al. Impact of human immunodeficiency virus infection in patients infected with the hepatitis C virus. *LiverInt.* 75. 2007;27:40–6.

Vallerio H., Alavi M., Treloar C. et al. Progress towards elimination of hepatitis C infection among people who inject drugs in Australia: The ETHOS Engage Study. *Clinic Inf Diseases* (2020) 18;ciaa571.

Welzel, T., Bhardwaj, N., Hedskog, C., Chodavarapu, K., Camus, G., McNally J., Brainard, D., Miller, M.D., Mo, H., Svarovskaia, E., Jacobson, I., Zeuzem, S., Agarwal, K., Global Epidemiology of HCV Subtypes and Resistance-associated Substitutions Evaluated by Sequencing-Based Subtype Analyses, *Journal of Hepatology* (2017)

Whiteley D., Elliott S. et al. Health-Related Quality of Life for Individuals with Hepatitis C: A Narrative Review. *International Journal of Drug Policy*, 2015 Vol.26:10:936-949

Xinyi Ng., Nwankwo C. et al. Patient reported outcomes in Individuals with Hepatitis C Virus infection treated with elbasvir/grazoprevir. *Patient Reference and adherence* 2018:12: 26312638

Younossi ZM, S. M. (2016). The impact of ledipasvir/sofosbuvir on patient reported outcomes in cirrhotic patients with chronic hepatitis C: The SIRIUS study. *Liver International*, 36:42-8.

Younossi ZM., Lim Y. et al. Sofosbuvir and Ledipasvir is associated with High Sustained Virologic Response and Improvement of Health-related Quality of life in

East Asian Patients with Hepatitis C Virus Infection. 2018 *Journal of Viral Hepatitis* 25(34)

Younossi ZM, Stephanova M. et al. The patients journey with chronic hepatitis C from ribavirin to interferon and ribavirin free regimens: a study of health related quality of life. *Alimentary Pharmac. & Therapeutics* 2015;42:286-295

Younossi ZM, Birerdinc A, Henry L. Hepatitis C infection: a multi- faced systemic disease with clinical, patient reported and economic consequences. *J Hepatol*, 2016;65:S109–19.

Younossi Z, Henry L. Systematic review: patient-reported outcomes in chronic hepatitis C—the impact of liver disease and new treatment regimens. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015;41:497–520.

Zickmund S, Ho EY, Masuda M, Ippolito L, La Brecque DR. « They treated me like a leper ». Stigmatization and the quality of life of patients with hepatitis C. *J Gen Intern Med*. October 2003;18(10):835–44.

Ελληνική

ΕΟΔΥ, 2019. Κατευθυντήριες οδηγίες θεραπευτικής παρέμβασης σε ασθενείς με λοίμωξη με τον ιό της Ηπατίτιδας C

Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος (ΕΕΜΗ), 2017. Κατευθυντήριες οδηγίες χρήσης νεότερων αντικών φαρμάκων σε λοίμωξη με τον ιό της Ηπατίτιδας C.

Η Κατάσταση του Προβλήματος των Ναρκωτικών και των Ουνοπνευματωδών στην Ελλάδα, Ετήσια Έκθεση 2018. Εθνικού Κέντρου Τεκμηρίωσης και Πληροφόρησης για τα Ναρκωτικά (ΕΚΤΕΠΝ), 2019

Μανωλακόπουλος Σ., Αυγερινός Α. «Χρόνια Ηπατίτιδα» στο: *Εσωτερική Παθολογία*, Σ. Ράπτη, 2006, σ. 1184-1191. Εκδόσεις Παρισιάνου

Παπαρηγόπουλος Θ., Δάλλα Χ. (Επ. Επιμέλεια). Εξαρτήσεις αίτια, μηχανισμοί, εκδηλώσεις, αντιμετώπιση. 2018, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης

Υπουργείο Υγείας 2017, Εθνικό Σχέδιο Δράσης για την Αντιμετώπιση της Ηπατίτιδας C.

