

Ανασκόπηση

Ο ρόλος του Μαιευτήρα/Γυναικολόγου στη διαχείριση της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C

Γ.Π. Ταμπακούδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) αποτελεί το κυριότερο αίτιο της ηπατίτιδας non-A/non-B. Αναγνωρίζεται ότι ο ιός της ηπατίτιδας C αποτελεί την πιο συχνή αιτία χρόνιας ηπατίτιδας (25-40%) και ιογενούς ηπατίτιδας, μετά από μετάγγιση (90%), στο δυτικό κόσμο και προκαλεί κίρρωση του ήπατος και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Στο 75% των ασθενών, η πορεία της νόσου είναι ασυμπτωματική. Ο ιός εμφανίζει 6 γονότυπους και 50 υπότυπους. Οι τρόποι μετάδοσης είναι: χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών (26,7%), μετάγγιση αίματος (11,9%), σεξουαλική μετάδοση (10%), κάθετη μετάδοση (5,2% και σε συνύπαρξη HIV 23,4%), άγνωστη αιτιολογία (40-50%). Η ανίχνευση των αντισωμάτων του ιού πραγματοποιείται σε 8-12 εβδομάδες μετά τη λοίμωξη με τη μέθοδο ELISA, κυρίως όμως με τη μέθοδο RIBA, ενώ η ιαμμία ανιχνεύεται με τη μέθοδο PCR. Πρόσφατα, αναφέρθηκε ότι ο κίνδυνος των νεογνών για HCV ενώ ήταν 10%, αυξήθηκε σε 36%, εφόσον τα βρέφη γεννήθηκαν από HIV-αρνητικές μητέρες με τίτλο HCV-RNA $\geq 10^6$ αντίγραφα/ml, ενώ κανένα νεογνό δε μολύνθηκε από μητέρα με τίτλο HCV-RNA $\leq 10^4$ αντίγραφα/ml. Δεν έχει αποδειχτεί μετάδοση με το μητρικό θηλασμό (HCV-RNA 10^1 - 10^4 αντίγραφα/ml). Τα αντί-HCV αντισώματα διαπερνούν τον πλακούντα και παραμένουν στο βρέφος 15 μήνες. Εμβόλιο για προφύλαξη από τον ιό δεν υπάρχει, λόγω της ιικής ετερογένειας και του υψηλού ποσοστού μεταλλάξεων. Συνήθως, τα παιδιά αναπτύσσουν προοδευτικά χρόνια ηπατίτιδα με σχετικά καλοήγη πορεία. Η ύπαρξη ιαμμίας και επίμονων HCV-αντισωμάτων στα παιδιά πέραν των 18 μηνών ή η de novo παραγωγή αυτών είναι ενδεικτική λοίμωξης. Η θεραπεία εκτός εγκυμοσύνης μπορεί να γίνει με IFN-α, ριμπαβιρίνη ή συνδυασμό των δύο παραπάνω.

Όροι ευρετηρίου: ηπατίτιδα C, κύηση, επιδημιολογία, παράγοντες κινδύνου, IFN-α, ριμπαβιρίνη.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) μεταδίδεται κυρίως με τη μετάγγιση επιμολυσμένου αίματος καθώς και προϊόντων αίματος¹. Η κατανομή της HCV λοίμωξης στις Η.Π.Α. ανέρχεται στα 3,2 εκατομμύρια πλυθησμού^{2,3}. Η παγκόσμια κατανομή της HCV λοίμωξης ανέρχεται στα 170 εκατομμύρια⁴. Ο ιός της ηπατίτιδας C ανήκει στην οικογένεια των ιών Flaviviridae και εμφανίζει ιική ετερογένεια και υψηλού ποσοστού μεταλλάξεις^{3,5}. Εμφανίζει έξι γονότυπους και 50 υπότυπους³. Κατά τη διάρκεια της οξεί-

Α' Μαιευτική - Γυναικολογική
Κλινική Α.Π.Θ.
Γενικό Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου»
Περιφερειακή Οδός Θεσσαλονίκης
Ν. Ευκαρπία, 56403 Θεσσαλονίκη

Αλληλογραφία:
Ταμπακούδης Γεώργιος
Πλατεία Συντριβανίου 4,
54621, Θεσσαλονίκη
Τηλ.-Fax: 2310-228497
E-mail: ptampako@auth.gr
Κατατέθηκε: 5/7/08
Εγκρίθηκε: 19/9/08

ας φάσης της HCV λοίμωξης παρατηρείται ανορεξία, αδυναμία, κακουχία και ίκτερος³. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η λοίμωξη παραμένει αδιάγνωστη έως ότου μεταπέσει στη χρόνια μορφή⁶. Ορίζεται ως χρόνια μορφή της ηπατίτιδας C η παραμονή της περισσότερο από 6 μήνες³ και εκτιμάται ότι η οξεία φάση μεταπίπτει σε χρόνια σε ποσοστό 60 έως 85% των περιπτώσεων. Εκτιμάται ότι η χρόνια ηπατίτιδα C απαντά στο 1,3% του πληθυσμού των Η.Π.Α.². Επίσης, η επίπτωση είναι αυξημένη στην Άπω Ανατολή, Μεσόγειο, Αφρική, Ανατολική Ευρώπη (Πίνακας 1)^{4,7}. Η χρόνια λοίμωξη χαρακτηρίζεται από αύξηση της νοσηρότητας και θνησιμότητας, η οποία ανέρχεται στο 5% των περιπτώσεων σε άτομα <40 ετών και 34-58% σε άτομα ηλικίας ≥40 ετών, ενώ αναπτύσσουν κίρρωση ήπατος στα 20 έτη και στη συνέχεια ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα⁸. Στις Η.Π.Α., βεβαιώνονται 8000-10000 θάνατοι ετησίως λόγω χρόνιων παθήσεων του ήπατος από HCV¹. Υπολογίζεται ότι οι ασθενείς με HCV λοίμωξη ανερχόταν σε 230000 το 1980 και σε 36000 το 1996¹. Επιπρόσθετα, μέτρα τα οποία στόχευαν στην ελάττωση της εξάπλωσης της HIV λοίμωξης, μπορεί να συνέβαλλαν στη μείωση του HCV σε χρήστες ενδοφλεβίων ουσιών^{9,10}. Η ανακάλυψη του HCV το 1989 από τους Choo και συν.¹¹ οδήγησε στην εξέλιξη των διαγνωστικών τεστ και στην καλύτερη κατανόηση της φυσικής ιστορίας της νόσου. Παρά το γεγονός ότι η μόλυνση με HCV προκαλεί πιο ελαφρά νόσο από την ηπατίτιδα B, υπολογίζεται ότι προκαλεί διπλάσια θνητότητα από αυτήν.

ΙΟΛΟΓΙΑ

Ο ιός της ηπατίτιδας C περιέχει ως πυρηνικό οξύ μονόκλωνο RNA και προσομοιάζει με τους ιούς που ανήκουν στην οικογένεια Flaviviridae, οι οποίοι προσβάλλουν τα αρθρόποδα¹². Στη γενετική δομή του ιού συμπεριλαμβάνονται δομικές πρωτεΐνες, οι οποίες αντιστοιχούν στον πυρήνα (νουκλεοκαψίδιο), και στις πρωτεΐνες του περιβλήματος στο 5' άκρο, καθώς επίσης και 5 μη δομικές πρωτεΐνες (NS 1-5) που εκτείνονται έως το 3' άκρο. Η ταυτοποίηση των υποτύπων του HCV είναι χρήσιμη για την ανεύρεση των πηγών μόλυνσης από τον ιό σε δεδομένο πληθυσμό, καθώς επίσης και για την καταγραφή του τρόπου μετάδοσης (κάθετη, σεξουαλική ή οικογενής). Στις Η.Π.Α., οι τύποι 1a και 1b είναι οι πιο κοινοί και αντιπροσωπεύουν το 58% και το 22% αντίστοιχα όλων των τύπων HCV¹².

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ηπατίτιδα C αποτελεί το 20-40% των ηπατικών περιστατικών και το 90% της ηπατίτιδας μετά από μετάγγιση στις Η.Π.Α.¹³ Ο τρέχων κίνδυνος μόλυνσης από τον HCV μετά από μετάγγιση αίματος είναι, κατά προσέγγιση, 0,1% ή λιγότερο σε ελεγμένους δότες

Πίνακας 1. Ολική παγκόσμια κατανομή της ηπατίτιδας C [Anti-HCV (+)]

Κατανομή	Χώρα	%	
Χαμηλή (0-2,5%)	Χονγκ-Κονγκ	0,5	
	Σουηδία	0,7	
	Αυστραλία	0,8	
	N. Αφρική	0,9	
	Η.Π.Α.	1,8	
	Αιθιοπία	2,0	
	Ταϊβάν	2,5	
	Μέτρια (>2,5-5%)	Υεμένη	2,6
		N. Σουδάν	3
		Περου	3
Ιαπωνία		4	
Σενεγάλη/ Τουνίσα/ Μπουρούντι		4	
Κιριμπάτι		5	
Φιλιππίνες		5	
Υψηλή (>5%)		Ζαΐρ	6
		Λιβύη	8
		Αίγυπτος	14
	Καμερούν	15	

για αντισώματα κατά του HCV. Τα αντισώματα αυτά έχουν ανευρεθεί στο 1,4% του συνόλου του γενικού πληθυσμού και στο 0,1-0,7% των υγιών αιμοδοτών στις Η.Π.Α.^{14,15}

Οι Zanetti και συν.¹⁶, οι οποίοι μελέτησαν 291 anti-HCV (+) έγκυες γυναίκες και τα παιδιά τους για έναν περίπου χρόνο, διαπίστωσαν, όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου, τα εξής ποσοστά: *in utero* μόλυνση (26,7%), μετάγγιση αίματος (11,9%), σεξουαλικές σχέσεις με *in utero* μόλυνση (2,8%), εγχειρήσεις, επαγγελματική έκθεση (3,2%) και άγνωστες παρεντερικές οδοί έκθεσης (55,4%). Στην εν λόγω μελέτη, τα ποσοστά λοίμωξης ήταν σημαντικά υψηλότερα στα νεογνά των HCV και HIV μολυσμένων μητέρων (9/40-22,5% αντί 8/251-3,2% $p < 0,0001$). Η μετάδοση της HCV δε σχετιζόταν με τον τρόπο διατροφής, το είδος του τοκετού, τα επίπεδα της ALT, τη χρόνια ηπατική νόσο ή κάποιο γονότυπο HCV¹⁴. Αντίθετα, στις ομάδες υψηλού κινδύνου για HCV βρέθηκαν υψηλότερες τιμές οροθετικών ατόμων. Στον πίνακα 1, αναφέρεται η παγκόσμια κατανομή της ηπατίτιδας C⁷. Έγιναν μελέτες για τη συχνότητα ανεύρεσης των αντισωμάτων κατά του HCV στον ορό ασθενών που υπέστησαν σοβαρή εγχειρητική επέμβαση (5,3%), σε ιερόδουλες (2-20%), σε αιμορροφίλικους (64-86%), σε ομοφυλόφιλους (1,5-6,2%), σε άτομα θετικά για HIV (5,8-36,4%) και σε εν-

Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου για τη μετάδοση του HCV

- Μετάγγιση αίματος πριν το 1990
- Ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών
- Σεξουαλικός σύντροφος χρήστης ναρκωτικών
- Άτομα θετικά για HIV
- Δερματοουξιά
- Μετανάστες από ενδημικές περιοχές (Καμερούν, Αίγυπτος, Λιβύη κ.ά)
- Λήπτες μεταμόσχευσης οργάνων
- Ερωτικός σύντροφος αμφισεξουαλικού άντρα
- Χρήση κοκαΐνης
- Φυλακισμένοι
- Ιερόδουλες
- Ιστορικό ηπατίτιδας B
- Εργασιακή έκθεση στον HCV
- Ιστορικό STDs
- Έλλειψη προγεννητικής φροντίδας
- Διαπίδυση

Πίνακας 3. Κλινικές ενδείξεις ελέγχου για HCV με την PCR

- Αμφισβητούμενα αποτελέσματα της RIBA
- Χρόνια ηπατίτιδα χωρίς αντισώματα κατά του HCV
- Ιαμμία από HIV σε ασυμπτωματικούς αιμοδότες
- Χαμηλά επίπεδα ορού της ALT με ύπαρξη αντισωμάτων του HCV
- Οξεία λοίμωξη με HCV
- Διαχωρισμός αυτοάνοσης ηπατίτιδας από χρόνια ηπατίτιδα C
- Υποψία κεραινοβόλου ηπατίτιδας C
- Ασθενείς που αρνούνται τη βιοψία ήπατος πριν την εκτίμηση της θεραπείας
- Εκτίμηση κινδύνου της περιγεννητικής μετάδοσης σε έγκυες μητέρες που έχουν αντισώματα κατά του HCV
- Διάγνωση του HCV στα νεογνά
- Διάγνωση οξείας λοίμωξης με τον HCV μετά από μεταμόσχευση ήπατος
- Ανάλυση της γενετικής ποικιλομορφίας
- Παρακολούθηση επιπτώσεων αντιικής θεραπείας

δοφλέβιους χρήστες ναρκωτικών (56-86%)^{1,10,17-19}.

Ο ιός της ηπατίτιδας C μεταδίδεται αρχικά διαμέσω μολυσμένου παραγωγού αίματος και με τις σύριγγες των χρηστών ναρκωτικών. Το RNA του ιού της ηπατίτιδας C έχει επίσης ανευρεθεί στο σάλιο, στα ούρα, στο σπέρμα, στο ασπιτικό και το εμμηνορροιακό υγρό, στο μητρικό γάλα, παρόλο που η μετάδοση είναι σημαντικά λιγότερο επιβλητική^{1,10,17-19}. Δεν έχει ανευρεθεί το RNA του HCV στις κολπικές εκκρίσεις. Στους παράγοντες κινδύνου για τη μετάδοση του HCV συμπεριλαμβάνονται η χρήση ναρκωτικών ενδοφλεβίως (40-50%), η μετάγγιση αίματος (5%), η οικογενής και η σεξουαλική επαφή (5-10%) και η κάθετη μετάδοση (5,2%) ή η ιατρογενής (<1%). Παρόλα αυτά όμως, ένα 40-50% των ασθενών με μόλυνση από τον HCV είναι αγνώστου αιτιολογίας. Πρόσφατες μελέτες πιθανολογούν ότι ίσως περισσότερο από το 80% αυτών των ατόμων έχουν αφανή παρεντερική έκθεση ή παράνομη χρήση φαρμάκων-ναρκωτικών, όπως είναι η ενδορρινική εισπνοή κοκαΐνης. Άτομα υψηλού κινδύνου για ηπατίτιδα C θα πρέπει να περνούν από screening test (πίνακας 2)²⁰⁻²².

Νεότερες μέθοδοι ανίχνευσης των αντισωμάτων κατά του HCV έχουν μειώσει τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού από μεταγγίσεις, αλλά ακόμη ένα 10% των αιμοδοτών μπορεί να είναι οροαρνητικός φορέας κατά τη λήψη αίματος. Πρόσφατες εκτιμήσεις τοποθετούν τον κίνδυνο μετάδοσης του HCV στο 1 προς 100.000 ανά μεταγγιζόμενη μονάδα. Αυτή είναι μία σημαντικά μικρότερη αναλογία από αυτήν που αναφέρθηκε πριν

το 1990, όταν οι τράπεζες αίματος άρχισαν εξετάσεις ρουτίνας για τα αντισώματα του HCV¹. Ακόμα όμως, παραμένει υψηλότερη από πρόσφατες εκτιμήσεις μεταδόσεων άλλων ιών, όπως είναι ο HIV (1 σε 450.000 με 1 σε 660.000 ανά μεταγγιζόμενη μονάδα)^{1,10}.

Επίσης, το υγειονομικό προσωπικό ανήκει στις ομάδες υψηλού κινδύνου, λόγω της εργασιακής του έκθεσης. Ο κίνδυνος ορολογικής μετατροπής μετά από ένα διαδερμικό τραύμα κυμαίνεται στο 3-10%, ποσοστό σημαντικά χαμηλότερο από ό,τι εάν είχε έναν παρόμοιο τραυματισμό ένα άτομο μολυσμένο με τον ιό της ηπατίτιδας B (30%)^{1,23-25}.

Η μετάδοση του HCV μέσω της σεξουαλικής επαφής είχε για πρώτη φορά προταθεί σε μελέτες ελεγχόμενων περιστατικών, συγκρίνοντας άτομα με συμπτωματική nonA-nonB ηπατίτιδα με τυχαία επιλεγμένη ομάδα ελέγχου. Από τότε, πολυάριθμες διασπαιρούμενες μελέτες ατόμων που μολύνθηκαν από τον HCV, βασιζόμενες στις συζύγους των ανδρών που ερευνήθηκαν, έδειξαν ότι η συχνότητα ανεύρεσης των αντισωμάτων κατά του HCV κυμαινόταν στο 0-27% των σεξουαλικών συντρόφων^{1,14,26-34}. Η συχνότητα του HCV στους σεξουαλικούς συντρόφους ατόμων που μολύνθηκαν από τον HCV είναι ακόμα σημαντικά χαμηλότερη από την αντίστοιχη συχνότητα του HIV και της ηπατίτιδας B.

Μία ενδιαφέρουσα παρατήρηση σε αιμορροφιλικούς και στους συντρόφους τους έδειξε ότι το 4% των

συντρόφων-γυναικών μολύνθηκε από τον ιό, αλλά μόνο όταν ο σύντροφός τους είχε μολυνθεί από τον HIV^{1,10}. Ποσοτικές μετρήσεις του RNA του HCV σε ασθενείς που ήταν ταυτόχρονα μολυσμένοι και με τον HIV απέδειξαν ότι αυτοί έχουν πολύ υψηλότερο ιικό φορτίο από ό,τι οι ασθενείς που δεν είχαν μολυνθεί από τον HIV^{1,10}. Είναι αυτονόητο ότι η ανοσοανεπάρκεια, που συνοδεύει τη μόλυνση από τον HIV, διευκολύνει την αναδίπλωση του HCV σε επίπεδα τα οποία μπορούν να μεταδοθούν σεξουαλικά^{1,10}.

Η πιο έντονη αμφισβήτηση σχετικά με τη δυνατότητα της σεξουαλικής μετάδοσης του ιού έγκειται στο πόσο μπορεί να συνυπάρξουν άλλοι παράγοντες κινδύνου που συνδράμουν στη μόλυνση με τον HCV, όπως είναι οι αφανείς παρεντερικές εκθέσεις ή η κοινή χρήση ξυραφιών ή οδοντόβουρτσων^{1,16}. Πρόσφατες έρευνες απέδωσαν μεγαλύτερο βάρος στον κίνδυνο ετεροφυλικής μετάδοσης του HCV, με την εφαρμογή της PCR σε συντρόφους που εμφάνισαν οξεία προσβολή από τον HCV. Αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι η σχέση αλληλουχίας μεταξύ των συντρόφων κυμαινόταν περίπου στο 100%, γεγονός που προοιόδοι σε σοβαρότατες ενδείξεις για ετεροφυλική μετάδοση του HCV^{1,10}. Σε ένα τυχαίο πείραμα ελέγχου, 884 ερωτικοί σύντροφοι φορέων του HCV έλαβαν ανοσοσφαιρίνη i.m. κάθε 2 μήνες ή placebo. Όλοι οι σύντροφοι ήταν οροαρνητικοί για HCV κατά την έναρξη του ελέγχου. Η αναλογία τελικής ορολογικής μετατροπής ήταν 0,8% και ο κίνδυνος μόλυνσης ήταν σημαντικά υψηλότερος για εκείνους που δεν έλαβαν την ανοσοσφαιρίνη^{1,10}. Επιπλέον, κάθε χρόνο, κατά προσέγγιση, το 1% των συντρόφων μολυνόταν. Δεν είναι γνωστό εάν κάποιοι σύντροφοι από αυτούς που μολύνθηκαν ήταν μολυσμένοι και με τον HIV.

Η οικογενής μετάδοση του HCV διερευνήθηκε και βρέθηκε ότι ήταν σπάνια. Η μεγαλύτερη δυσκολία σε αυτές τις έρευνες ήταν να αποκλειστούν η κάθετη και η αφανής παρεντερική μετάδοση ως πιθανές πηγές μόλυνσης. Η επαναχρησιμοποίηση των συριγών και η διενέργεια βελονισμού συμβάλλουν πιθανότατα στις περισσότερες περιπτώσεις, ιδιαίτερα στις Ασιατικές χώρες όπου η συχνότητα του HCV είναι πολύ υψηλότερη^{1,10,35,36}. Δεν υπάρχουν πειστικές ενδείξεις ότι ο HCV μπορεί να μεταδοθεί από την καθημερινή κοινωνική επαφή ή από την κοινή χρήση σκευών φαγητού.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Οξεία μόλυνση με τον HCV συμβαίνει μετά από περίοδο επώασης 30-60 ημερών, παρά το γεγονός ότι το 75% των περιπτώσεων περίπου είναι ασυμπτωματικό. Όταν εμφανιστούν τα συμπτώματα, αυτά είναι πιο ύπουλα και πιο ήπια από αυτά της ηπατίτιδας Α ή Β. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν ίκτερο (σε ποσοστό 30%), πυρετό (34%), κοιλιακή άλγη (38%), αίσθημα κοπώσεως, κακουχία, ηπατομεγαλία (34%) και

αυξημένες τρανσαμινάσες (6-15 φορές του φυσιολογικού)^{1,8,10}. Οι μεγαλύτερες τιμές για την αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) είναι γενικά χαμηλότερες από αυτές που μετρούνται στην ηπατίτιδα Α ή Β και στο 75% των ασθενών παραμένουν μη φυσιολογικές οι τιμές της ALT και μετά από 12 μήνες. Οι τιμές του ορού της ALT μπορεί να παρουσιάζουν διακύμανση με το χρόνο και να είναι φυσιολογικές κατά διαλείμματα. Ηπατική ανεπάρκεια λόγω κερανοβόλου ηπατίτιδας είναι σπάνια.

Η πιο αξιόλογη θεωρία για τη μετάδοση του HCV είναι η υψηλής αναλογίας εμμένουσα μόλυνση που προκαλεί χρόνια ηπατική νόσο. Στοιχεία από τη βιβλιογραφία δείχνουν ότι το 80% των ασθενών θα αναπτύξουν χρόνια ηπατίτιδα και το 20-35% κίρρωση του ήπατος¹⁻⁸. Αντίθετα στην ηπατίτιδα Β, κατά προσέγγιση το 5-10% των ασθενών έχουν χρόνια νόσο. Η εξέλιξη της νόσου είναι υποκλινική και ύπουλη στους περισσότερους ασθενείς. Τα επίπεδα της ALT δε συσχετίζονται επακριβώς με τα ιστοπαθολογικά ηπατικά ευρήματα που μπορεί να είναι φυσιολογικά κατά διαστήματα και σε ασθενείς με κίρρωση. Ο μέσος χρόνος κλινικής εκδήλωσης σοβαρής ηπατίτιδας είναι 10 χρόνια, ο μέσος χρόνος για να αναπτύξει κίρρωση 21 χρόνια, ενώ ο μέσος χρόνος για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα 29 χρόνια¹⁻⁸.

Στοιχεία από μία πρόσφατη μελέτη δείχνουν ότι η ταυτόχρονη μόλυνση και με τον HIV τροποποιεί τη σοβαρότητα της ηπατικής νόσου και επιταχύνει την εξέλιξη σε κίρρωση¹⁻⁸. Ασθενείς με συνύπαρξη HIV και HCV έχουν υψηλότερη ιική επιβάρυνση από ό,τι οι ασθενείς που δεν έχουν μολυνθεί από τον HIV^{1,10}. Η αύξηση της αιμιάς με τον HCV, λόγω της ανοσοανεπάρκειας, μπορεί να εξηγήσει την υψηλότερη συχνότητα κίρρωσης που παρατηρείται στους HIV μολυσμένους ασθενείς.

Ο ιός της ηπατίτιδας C πιστεύεται ότι μπορεί να πυροδοτήσει ένα πλήθος αυτοάνοσων νόσων και έχει συνδεθεί με έναν αριθμό περαιτέρω ηπατικών εκδηλώσεων^{1,10}. Έχει στενά συνδεθεί με τη μικτή κρυσφαιριναιμία, την όψιμη δερματική πορφυρία, τη μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα και την απλαστική αναμία^{1,10,37}. Επίσης, έχουν γίνει εμφανείς ή μη διασυνδέσεις μεταξύ του HCV και των ελκών του κεραιοειδούς, της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας, του συνδρόμου Sjögren, του ομαλού λειχήνα, του non-Hodgkin λεμφώματος και της θρομβοπενικής πορφύρας^{1,10,37}.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C

Κατόπιν οξείας προσβολής, το RNA του HCV μπορεί να ανιχνευτεί στον ορό σε 5-7 ημέρες³⁸. Το RNA του ιού της ηπατίτιδας C συνήθως εξαφανίζεται σε λιγότερο από 4 μήνες σε ασθενείς με οξεία νόσο, αλλά μπορεί και να παραμείνει για δεκαετίες σε ασθενείς με χρόνια νόσο, καθώς και σε ασθενείς με μη φυσιολογικά επίπεδα ALT³⁹. Παρά το γεγονός ότι οι περισσότερες ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ALT είναι RNA (+),

Πίνακας 4. Παρενέργειες θεραπείας με IFN-a

Πρώιμες	Όψιμες	Σοβαρές
Πυρετός	Αλωπεκία	Καταστολή μυελού
Ρίγος	Κατάθλιψη	Λοιμώξεις
Κακουχία	Δυσχέρεια συγκέντρωσης	Παραγωγή αυτοαντισωμάτων
Μυαλγίες	Ευερεθιστότητα	
Κεφαλαλγία		
Ναυτία		

τα αποτελέσματα δεν είναι αληθινά⁴⁰. Ένα μικρό ποσοστό ασθενών απεκκρίνουν το RNA του ιού μόνιμα μετά από χρόνια μόλυνση, αλλά αυτό συνήθως γίνεται αντιληπτό σε λιγότερο από 5-10% των χρονίως μολυσμένων ασθενών⁴¹.

Ανιχνεύσιμα επίπεδα αντισωμάτων συνήθως ανευρίσκονται 8-12 εβδομάδες μετά τη μόλυνση, αλλά δυνατόν και μέχρι 6 μήνες⁴². Ο σχηματισμός των αντισωμάτων εξαρτάται από την κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή. Οι ανοσοκατασταλμένοι αλλά και αιμικοί ασθενείς μπορεί να μη δημιουργήσουν ποτέ ανιχνεύσιμα επίπεδα αντισωμάτων. Η παρουσία των αντισωμάτων μπορεί να συνεχίζεται για χρόνια και δεν είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ οξείας και παλαιάς λοίμωξης.

Η ανακάλυψη του γενετικού υλικού της ηπατίτιδας C από τους Choo και συν.¹¹ σύντομα οδήγησε στην ανάπτυξη μίας μεθόδου ανίχνευσης των αντισωμάτων κατά του HCV. Η μέθοδος ELISA ανιχνεύει αντισώματα σε μονό αντιγόνο, το c100-3 στην NS-3 περιοχή του γενετικού υλικού⁴³. Η πρώτη γενιά της ELISA στερούνταν ευαισθησίας, ειδικά στην πρόωρη διάγνωση του HCV. Επίσης, υπήρχε ένα 50-70% καταγεγραμμένο ποσοστό ψευδώς θετικού αποτελέσματος στις πρώτες γενιές των test, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αυτοανοσοποιητικές διαταραχές, υπεργαμμασφαιριναιμία, χαμηλού κινδύνου αιμοδότες και σε ασθενείς πρόσφατα εμβολιασμένους για γρίπη⁴⁴⁻⁴⁷. Αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη δεύτερης και τρίτης γενιάς ELISA, η οποία ανιχνεύει 3 ή 4 αντιγόνα από τις δομικές (c200, c33c, c22-3) και τις μη δομικές περιοχές (NS-5) του ιού⁴³. Η ευαισθησία αυτών των νεότερων test ανέρχεται στο 95% και μειώνει το οροαρνητικό «παράθυρο» σε 6 με 8 εβδομάδες, κατά τη διάρκεια των οποίων ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα C μπορεί να έχουν αρνητικό αποτέλεσμα στο test⁴⁷.

Λόγω του προβλήματος της έλλειψης εξειδίκευσης της ELISA, η διάγνωση συμπληρώνεται με επιπρόσθετα test. Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η RIBA, στην οποία τα αντισώματα αναζητούνται σε 3 ή 4 ανασυνδυασμένα αντιγόνα του HCV που

καλύπτονται από νιτροκυτταρινικές ταινίες. Η τρίτη γενιά RIBA εμπεριέχει τις NS-5, c100-3 και c33c περιοχές⁴¹. Τα δείγματα αξιολογούνται ως θετικά, εάν βρεθούν αντισώματα σε δύο ή περισσότερες πρωτεΐνες του HCV, και ακαθόριστα εάν βρεθεί αντίσωμα για ένα μόνο αντιγόνο. Η RIBA επιβεβαιώνει τα ELISA θετικά δείγματα σε ποσοστό 40% των ασθενών σε χαμηλού κινδύνου πληθυσμούς και στο 80% σε υψηλού κινδύνου. Υπάρχει επίσης, υψηλή συσχέτιση μεταξύ του θετικού αποτελέσματος της RIBA και της παρουσίας του RNA του HCV⁴³.

Ο πιο ευαίσθητος τρόπος ανίχνευσης του RNA του HCV είναι η PCR. Επιπλέον, ένα θετικό με PCR αποτέλεσμα είναι η καλύτερη απόδειξη της ιαμίας. Η παρουσία του RNA του ιού έχει γίνει αποδεκτή ως το καλύτερο δεδομένο, με το οποίο επιδιώκεται η διάγνωση της λοίμωξης με HCV, παρόλο που οι ψευδώς θετικές και αρνητικές αναλογίες δεν έχουν ακόμη καθοριστεί. Αυτή η μέθοδος δε θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί ως ένα πρώτο test ελέγχου, αλλά να εφαρμοστεί ως επιβεβαίωση της διάγνωσης του HCV. Περισσότερο από το 90% των ασθενών με θετική RIBA και το 50% με ακαθόριστη RIBA θα έχουν HCV, όπως καθορίστηκε από την PCR⁴⁸. Γενικά, η ανίχνευση του ιού με την PCR σημαίνει την ενεργό εξέλιξη του ιού και είναι χρήσιμη για τις ενδείξεις που αναφέρονται στον πίνακα 3⁴⁸⁻⁵⁰.

Παρά το γεγονός ότι οι μετρήσεις του HCV με την PCR έχουν υψηλή ευαισθησία, η μέθοδος έχει τεχνικές δυσκολίες και απαιτούνται συγκεκριμένοι τρόποι για να επιβεβαιώσουν την ακρίβεια. Η μόλυνση των δειγμάτων, η χρήση ηπαρίνης για τη λήψη των δειγμάτων και η παρατεταμένη αποθήκευση των δειγμάτων σε θερμοκρασία δωματίου μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδή αποτελέσματα⁵¹.

Η βιοψία του ήπατος σπάνια είναι αναγκαία στους ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα, αλλά παίζει σημαντικό ρόλο στη θεραπεία των ασθενών με υποψία χρόνιας ηπατίτιδας C. Παρόλο που δεν υπάρχουν παθολογικές ιστολογικές εικόνες από τον HCV, η βιοψία του ήπατος μπορεί να βοηθήσει στον αποκλεισμό άλλων

παθολογικών καταστάσεων. Οι τιμές της ALT στον ορό αίματος των ασθενών δε συνδέονται επακριβώς με την ιστοπαθολογία του ήπατος και μπορεί να είναι φυσιολογικές, κατά διαστήματα, στην πορεία της νόσου και σε ασθενείς με κίρρωση^{1,8}.

Η εξέλιξη της νόσου μπορεί να εκτιμηθεί με βιοψία του ήπατος, η οποία θα καθορίσει την έκταση της ηπατικής βλάβης αλλά και την πρόγνωση της νόσου. Επιπλέον, είναι χρήσιμη πριν την έναρξη της θεραπείας και σε μεσοδιαστήματα κατά τη διάρκεια της, για να καθοριστεί η ανταπόκριση στη θεραπεία⁵²⁻⁵⁴. Η βιοψία του ήπατος δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, λόγω της αυξημένης κυκλοφορίας του ήπατος και του κινδύνου της αιμορραγίας.

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ HCV ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΤΑ ΝΕΟΓΝΑ

Η συχνότητα ανεύρεσης του HCV στον ορό μεταξύ εμβρυικών πληθυσμών στις Η.Π.Α. έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται στο 2,3-4,5%, χρησιμοποιώντας μεθόδους δεύτερης γενιάς^{55,56}. Μεταξύ HIV μολυσμένων ασθενών, η συχνότητα αυτή ανέρχεται στο 33%⁵⁷. Το ποσοστό αυτό είναι σημαντικά υψηλότερο από το ποσοστό που παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό (1,4%), υποβαθμίζοντας την ευκαιρία για τους μαιευτήρες-γυναικολόγους να αναγνωρίσουν ασυμπτωματικές γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παράγοντες κινδύνου που έχουν συνδεθεί με τη μόλυνση από τον HCV μεταξύ των εγκύων ασθενών είναι το ιστορικό χρήσης ναρκωτικών iv, το ιστορικό σεξουαλικά μεταδιδόμενης νόσου, η κατάχρηση ναρκωτικών ουσιών από το σύντροφο, αντισώματα κατά της ηπατίτιδας B, περισσότεροι από 3 ερωτικοί σύντροφοι και η απουσία προγεννητικής φροντίδας⁵⁸. Παρόλο που οι παράγοντες κινδύνου έχουν χρησιμοποιηθεί για να αναγνωριστούν οι ασθενείς για screening test, θα αποτύχουν να ανιχνεύσουν τις μισές από όλες τις αντι-HCV θετικές γυναίκες σε έναν εμβρυικό πληθυσμό⁵⁸.

Πολύ λίγα είναι γνωστά σχετικά με τις επιδράσεις του HCV στην εγκυμοσύνη. Όμως, φαίνεται ότι οι περισσότερες γυναίκες είναι ασυμπτωματικές και λιγότερο από το 10% θα έχουν αυξημένες τρανσαμινάσες. Αν και λίγες μόνο γυναίκες έχουν μελετηθεί, δε φαίνεται να υπάρχει αύξηση στις δυσμενείς εκβάσεις της εγκυμοσύνης γυναικών που έχουν μολυνθεί από τον HCV^{55,59}. Πρόσφατα στοιχεία, από τη μελέτη της μετάδοσης του HCV σε γυναίκες και νεογνά αποδεικνύουν ότι η περιγεννητική μετάδοση του HIV, μπορεί να είναι υψηλότερη σε γυναίκες που είναι επίσης μολυσμένες με HCV⁵⁷. Γυναίκες με λοίμωξη από τον HCV που μετέδωσαν τον HIV είχαν υψηλότερα επίπεδα RNA του HCV από τις γυναίκες που δεν τον μετέδωσαν, ακόμη και μετά από χορήγηση ποσοτήτων CD4 λεμφοκυττά-

Πίνακας 5. Αντενδείξεις Θεραπείας με IFN-a

- **Απόλυτες**
 - Ψυχική διαταραχή (ψύχωση, κατάθλιψη)
 - Θρομβοπενία
 - Ουδετεροπενία
 - Μεταμόσχευση οργάνου (εκτός του ήπατος)
 - Καρδιακή ανεπάρκεια
 - Επιληπτικοί σπασμοί
 - Κύηση
 - Μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος (στάδια κατά Child-Pugh II ή III)
 - Κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης
 - Χρήση iv ναρκωτικών ουσιών
 - Ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα ALT
- **Σχετικές**
 - Αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης
 - Αυτοάνοσες διαταραχές

ρων. Αυτό σημαίνει ότι η ιαμμία με HCV μπορεί να μην είναι συνέπεια της εξελισσόμενης HIV νόσου. Είναι πιθανόν ο HCV να μπορεί να προκαλέσει την έναρξη ενός λειτουργικού ανοσολογικού ελλείμματος που συμβάλλει στην αυξανόμενη μεταδοτικότητα του HIV^{1,10}.

Οι πληροφορίες σχετικά με την κάθετη μετάδοση του HCV έχουν αυξηθεί δραματικά από τότε που έγινε η ταυτοποίηση του γενετικού υλικού του και η επακόλουθη ανάπτυξη της PCR. Έχει παρατηρηθεί ποικιλία στην αναλογία μετάδοσης του HCV και κυμαίνεται από 0-100%⁵. Προηγούμενες αναδρομικές μελέτες, χρησιμοποιώντας εξειδικευμένα για τον HCV αντισώματα, συμβάλλουν στις ποικίλες αναλογίες μεταδοτικότητας. Επακόλουθες έρευνες έχουν καταστήσει το RNA του HCV ως δείκτη εμβρυικής μόλυνσης σε προοπτικές μελέτες⁶⁰⁻⁶².

Επειδή καμία από τις μελέτες δεν απέδειξε την κάθετη μετάδοση από τις γυναίκες που είχαν αντισώματα κατά του HCV αλλά ήταν αρνητικές για RNA, τα υπολογιζόμενα ποσοστά μετάδοσης ήταν αξιολογικά μόνο για τις RNA θετικές γυναίκες. Οι μελέτες αποκλείονταν εάν είχαν χρησιμοποιηθεί δείγματα αίματος από τον ομφάλιο λώρο ή εάν ήταν άγνωστα τα ορολογικά δεδομένα για τον HIV. Για τις HIV (-) γυναίκες ο κίνδυνος μετάδοσης κυμαίνεται στο 0-33%, όμως ο τελικός κίνδυνος ανέρχεται στο 5,2%⁶⁰⁻⁷². Πρόσφατες έρευνες έχουν αναδείξει σημαντικά υψηλότερες αναλογίες κάθετης μετάδοσης σε γυναίκες που έχουν ταυτόχρονα μολυνθεί με τον HIV και τον HCV, συγκρινόμενες με γυναίκες που έχουν μολυνθεί μόνο με τον HCV. Τα ποσοστά μετάδοσης κυμαίνονται στο 8,9-70,3%, με τελικά ποσοστά 23,4%^{1,64,65,67,70,73}.

Πίνακας 6. Παρενέργειες θεραπείας με ριμπαβιρίνη

Ήπιες	Σοβαρές
Εξάνθημα	Ανασπρέψιμη αιμόλυση
Κνησμός	Τερατογόνος δράση
Βήχας	Αλλοάνοσος Θυρεοειδίτιδα
Δύσπνοια	
Ανορεξία	
Αϋπνία	

Μία συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου της κάθετης μετάδοσης και της μητρικής ιικής επιβάρυνσης έχει μελετηθεί από τους Ohto και συν⁶³. Ήταν ο πρώτος που προσπάθησε να υπολογίσει ποσοτικά το RNA του HCV από τις HIV-αρνητικές επίτοκες μητέρες. Μεταξύ των νεογέννητων ο κίνδυνος για HCV ήταν 10%, όμως ο κίνδυνος αυξανόταν σε 36% μεταξύ βρεφών που είχαν γεννηθεί από γυναίκες με RNA τίτλους $\geq 10^6$ αντίγραφα/ml. Καμία γυναίκα, της οποίας ο τίτλος ήταν λιγότερο από 10^4 αντίγραφα/ml, δε μετέδωσε τον HCV στο νεογνό. Παρόμοια, δύο άλλες μελέτες σε HIV (-) γυναίκες έχουν επιβεβαιώσει τη δυνατή συσχέτιση μεταξύ της καθέτου μετάδοσης του HCV και των μητρικών ιικών τίτλων $> 10^6$ αντιγράφων ανά ml^{71,72}.

Βασιζόμενοι σε αυτά τα συμπεράσματα, ήταν αυτονόητο ότι οι εν λόγω γυναίκες με τη μόλυνση από HIV μετέδωσαν τον HCV σε μεγαλύτερο ποσοστό, γεγονός που συσχετίζεται με την υψηλότερη HCV μητρική ιαμία. Υπάρχει μελέτη για HIV οροθετικές και οροαρνητικές γυναίκες που μπορεί να απαντήσει απόλυτα σε αυτή την ερώτηση¹⁶. Μία συσχέτιση των γυναικών που έχουν ταυτόχρονα μολυνθεί με HIV και HCV από τη μελέτη «γυναικείας και βρεφικής μετάδοσης» έδειξε ότι η μέση συγκέντρωση του RNA του HCV στο πλάσμα ήταν υψηλότερη μεταξύ των γυναικών που μετέδωσαν τον HCV στα βρέφη τους ($1,9 \times 10^6$ αντίγραφα/ml) από ό,τι ανάμεσα σε εκείνες τις γυναίκες με HCV (-) βρέφη ($3,5 \times 10^5$)⁷³. Επιπλέον, το μέσο ποσοστό των CD4 λεμφοκυττάρων ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε εκείνες τις μητέρες που μετέδωσαν τον ιό (28,5%). Δεν υπήρχε καμία σύνδεση μεταξύ της εμβρυομητρικής μετάδοσης του HCV και της ηλικίας εγκυμοσύνης, του χρόνου ρήξης των μεμβρανών, του τρόπου του τοκετού, της χρήσης εμβρυικών κρανιακών ηλεκτροδίων ή της διαπίσωσης χοριοαμνιονίτιδας.

Ο ρόλος του μητρικού θηλασμού στην κάθετη μετάδοση του HCV έχει συζητηθεί στο παρελθόν. Το RNA του ιού της ηπατίτιδας C έχει απομονωθεί από το πύαρ ασθενών που είχαν ιαμία, αν και ήταν σε πολύ μικρότερες ποσότητες (10^2 - 10^4 αντίγραφα/ml) από αυτές που βρέθηκαν στον ορό τους (10^4 - 10^8 αντίγραφα/ml)⁷⁴. Παρόλο που το RNA του HCV μπορεί να βρεθεί στο

μητρικό γάλα, δεν έχει αποδειχθεί η μόλυνση μέσω του θηλασμού^{65,67,74,75}. Αυτά τα ευρήματα μπορούν να ερμηνευτούν από διάφορους παράγοντες. Καταρχήν, η ποσότητα του HCV-RNA που βρίσκεται στο μητρικό γάλα μπορεί να είναι τόσο χαμηλή, ώστε να μην είναι δυνατό να μολύνει το βρέφος. Εναλλακτικά, η πολύ μικρή ποσότητα του HCV, που βρίσκεται στο γάλα, μπορεί εύκολα να εξουδετερωθεί από τα γαστρικά υγρά. Τέλος, η ακεραιότητα του στοματικού και του γαστρο-εντερικού βλεννογόνου μπορεί πραγματικά να αποκλείσει τυχούσα μόλυνση με HCV από την πεπτική οδό. Για αυτό λοιπόν, τουλάχιστον προς το παρόν, ο θηλασμός δεν αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατίτιδα C.

Τα αντισώματα κατά του HCV διαπερνούν τον πλακούντα και μπορεί να παραμείνουν στο βρέφος περισσότερο από 15 μήνες. Διαγνωστικές εξετάσεις για HCV σε βρέφη μπορεί να γίνουν με διερεύνηση του RNA του ιού στον 6^ο με 12^ο μήνα. Εναλλακτικά, η ανίχνευση των αντισωμάτων, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο του ανασυνδυασμένου ανοσολογικού blot, μπορεί να γίνει στους 18-24 μήνες. Προς το παρόν πάντως, δεν υπάρχουν ενδείξεις για την προφυλακτική θεραπεία των νεογνών που εκτέθηκαν στον HCV με χορήγηση ανοσοσφαιρίνης, αφού δε μειώνει τον κίνδυνο της κάθετης μετάδοσης. Επιπλέον, η ανάπτυξη ενός εμβολίου, το οποίο θα προφυλάσσει από τη μετάδοση του ιού, εμφανίζεται απίθανη, εξαιτίας των υψηλών ποσοτών μεταλλάξεων του HCV και της ιδιαίτερης ιικής ετερογένειας.

Η πορεία της ηπατίτιδας στα τέκνα μητέρων που μολύνθηκαν από τον HCV δεν έχει γίνει καλά κατανοητή. Τα περισσότερα από τα βρέφη διατηρούν την ιαμία και προοδευτικά αναπτύσσουν χρόνια ηπατίτιδα με σχετικά καλοήγη πορεία. Σε παιδιά στα οποία έγινε βιοψία του ήπατος οι βλάβες ήταν ελαφρές έως μέτριες, ενώ σε λίγες περιπτώσεις ήταν βαριές^{1,76-78}. Η ύπαρξη HCV-RNA και η επιμονή των HCV αντισωμάτων στα παιδιά πέραν των 18 μηνών ή η de novo παραγωγή αυτών είναι ενδεικτική λοίμωξης¹⁶. Η IFN-α είναι καλά ανεκτή στον παιδικό πληθυσμό, με δράση παρόμοια με αυτή των ενηλίκων, αλλά η αποτελεσματικότητά της απαιτεί περαιτέρω αξιολόγηση με ευρύτερες μελέτες⁷⁹⁻⁸².

ΑΝΤΙΪΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η αποδεκτή σήμερα θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C δυνατό να γίνει με IFN-α, ριμπαβιρίνη ή συνδυασμό και των δύο και στοχεύει στην εξάλειψη του ιικού πολλαπλασιασμού και στη βελτίωση της ιστολογικής εικόνας του ήπατος^{22,83-86}.

Η IFN-α (συνήθεις τύποι: a2b, a2a, n1 και Con1) εμφανίζει αντιική και ανοσοτροποποιητική δράση και χορηγείται μόνο σε ασθενείς με αντιροπούμενη κίρρωση του ήπατος (στάδιο κατά Child-Pugh I) σε δόση 3 mU υποδορίως, 3 φορές την εβδομάδα. Η θεραπεία διαρκεί 48, 24 ή 12 εβδομάδες και εξαρτάται από το

γονότυπο και τους παράγοντες πρόγνωσης.

Ο έλεγχος της θεραπευτικής αγωγής είναι βιοχημικός (ALT), ιολογικός (ιαμμία) και ιστολογικός (ιστοπαθολογική βελτίωση ήπατος). Το ποσοστό, όσον αφορά την πλήρη ανταπόκριση της παραπάνω αγωγής με IFN-α, κυμαίνεται στο 40-50% και στο 15-20% στη μόνιμη ανταπόκριση (μετά 6 μήνες)^{83,87,88}.

Άλλοι παράγοντες που βελτιώνουν την ανταπόκριση στην IFN-α είναι οι εξής:

- α) βραχεία διάρκεια νόσου (<5 έτη)
- β) ηλικία (<40 ετών)
- γ) χαμηλοί τίτλοι RNA για HCV (<100.000 αντίγραφα/ml),
- δ) απουσία κίρρωσης και λιγότερες ιστολογικές βλάβες του ήπατος⁴.

Ασθενείς που είναι ταυτόχρονα μολυσμένοι και με τον ιό HIV παρουσιάζουν καλύτερη ανταπόκριση σε ένα ποσό CD4 λεμφοκυττάρων >500/mm³¹¹. Οι παρενέργειες και οι αντενδείξεις της θεραπείας με IFN-α αναφέρονται στους πίνακες 4 και 5^{1,10,83,87,88}.

Η ριμπαβιρίνη είναι ένα νουκλεοσιδικό ανάλογο της γουανίνης και παρουσιάζει δράση έναντι των DNA και RNA ιών, καθώς και των ιών της ομάδας των Flavιτών. Η ριμπαβιρίνη εμφανίζει ανοσοτροποποιητική δράση (<κυτοκίνης Th2 μακροφάγων <κυτοκίνης Th 1)^{83,87}.

Ο συνδυασμός IFN-α και ριμπαβιρίνης αποτελεί τη διεθνώς αποδεκτή σύγχρονη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C και αυξάνει το ποσοστό της μόνιμης ανταπόκρισης 2 και 3 φορές (γονότυπος I στο 30% για θεραπεία 12 μηνών, γονότυποι 2 και 3 στο 65% με 6μηνη ή 12μηνη θεραπεία)^{83,88-90}. Οι παρενέργειες και οι αντενδείξεις της ριμπαβιρίνης παρουσιάζονται στους πίνακες 6 και 7⁸³.

Ασθενείς με εξελισσόμενη ηπατική βλάβη (κίρρωση σε στάδια II ή III κατά Child Pugh), οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με IFN-α, ριμπαβιρίνη ή συνδυασμό των δύο, είναι πιθανές υποψήφιες για μεταμόσχευση του ήπατος^{13,73,91-93}. Οι περισσότερες ασθενείς έχουν ιαμμία τη στιγμή της μεταμόσχευσης και το 40% αναπτύσσει ηπατίτιδα σε 3 χρόνια, γεγονός που θέτει σε αμφισβήτηση τη μεταμόσχευση¹³.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΓΚΥΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C

Ο γιατρός που ειδικεύεται στη μαιευτική και τη γυναικολογία διαδραματίζει άμεσο ρόλο στην προσπάθεια μείωσης της νοσηρότητας και της θνησιμότητας που συνδέονται με τη χρόνια ηπατίτιδα C, διακρίνοντας τις ασθενείς υψηλού κινδύνου με τη βοήθεια των χαρακτηριστικών που αναφέρονται στον πίνακα 1^{4,7}. Η αναγνώριση των ασυμπτωματικών γυναικών με χρόνια νόσο επιτρέπει την έγκαιρη διάγνωση του HCV στα παιδιά τους, καθώς επίσης και τη δυνατότητα θεραπείας που μπορεί να προφυλάξει από τις σοβαρές επιπλο-

Πίνακας 7. Αντενδείξεις Θεραπείας με ριμπαβιρίνη

- **Απόλυτες**
- Ψυχική διαταραχή (ψύχωση, κατάθλιψη)
- Θρομβοπενία
- Ουδετεροπενία
- Μεταμόσχευση οργάνου (εκτός του ήπατος)
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Επιληπτικοί σπασμοί
- Κύηση
- Μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος (στάδια κατά Child-Pugh II ή III)

κές^{83,87-90}. Είναι σημαντικό ο μαιευτήρας-γυναικολόγος να ενημερώνει τις ασθενείς για τη φυσική πορεία της νόσου, για τις διαθέσιμες θεραπείες, για το πώς να αποφύγουν τη μετάδοση του ιού σε άλλους, για τον κίνδυνο της κάθετης μετάδοσης και για την πιθανή ανάγκη για αναφορά.

Τα screening test, τα οποία αποδείχθηκαν θετικά για ηπατίτιδα χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της ELISA, θα πρέπει να επιβεβαιωθούν με τη μέθοδο του ανασυνδυασμένου ανοσολογικού blot. Επειδή αυτά τα test ανιχνεύουν μόνο την παρουσία των αντισωμάτων και όχι τον ίδιο τον ιό, τα επίπεδα των τρανσαμινασών στον ορό του αίματος θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ παλιάς ή πρόσφατης οξείας λοίμωξης ή χρονίως εμμένουσας νόσου. Εάν τα επίπεδα των τρανσαμινασών είναι φυσιολογικά, θα πρέπει να επανελεγχθούν σε 6 μήνες. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν για τη βραδεία πορεία της λοίμωξης και για το γεγονός ότι χρειάζεται να βρίζονται υπό παρακολούθηση μετά την εγκυμοσύνη τους, για την περίπτωση που θα αναπτύξουν νόσο. Οι ασθενείς εκείνες που έχουν αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών θα πρέπει να οδηγηθούν σε ηπατολόγο, για να σκεφτούν αν θα προβούν σε βιοψία του ήπατος και για πιθανή θεραπεία με INF-α, ριμπαβιρίνη ή συνδυασμό των δύο μετά την κύηση^{83,87-90}.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν για την πορεία της ηπατίτιδας C που μπορεί δυσμενώς να επηρεαστεί εάν μολυνθούν και με τον HIV, εάν κάνουν χρήση ναρκωτικών και ευρεία κατανάλωση αλκοόλης⁹⁴⁻⁹⁶. Επιπλέον, ο εμβολιασμός για την ηπατίτιδα A και B συστήνεται σε όλα τα άτομα με ηπατίτιδα C, εάν αυτοί είναι οροαρνητικοί και στις δύο^{1,97}.

Συχνά γίνονται ειδικές ερωτήσεις σχετικά με τη δυνατότητα μετάδοσης της ηπατίτιδας C. Άτομα θετικά για HCV θα πρέπει να απέχουν από την αιμοδοσία και τη δωρεά οργάνων. Ασφαλέστερες σεξουαλικές μέθοδοι θα πρέπει ιδιαίτερα να ενθαρρυνθούν σε άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους^{1,10,98}. Ο γιατρός θα

πρέπει επίσης, να συστήσει έλεγχο των αντισωμάτων κατά του HCV και στους συντρόφους των μολυσμένων ατόμων. Τέλος, το υγειονομικό προσωπικό θα πρέπει να συμμορφώνεται στις διεθνείς προφυλάξεις, προκειμένου να μειώσει τον κίνδυνο μόλυνσης με τον HCV.

Σε οικογένειες που έχουν ένα μέλος θετικό για HCV, η κοινή χρήση ξυραφιών, οδοντόβουρτσων και εργαλείων για μανικιούρ θα πρέπει να αποφεύγεται. Επίσης, συστήνεται και η κάλυψη των ανοικτών πληγών. Δεν είναι αναγκαίο να αποφεύγεται η κοντινή επαφή με άλλα μέλη της οικογένειας ή να μοιράζονται τα γεύματα μεταξύ τους ή ακόμα και τα σκεύη φαγητού¹⁶.

Οι έγκυες ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται για RNA του HCV και να ενημερώνονται ότι δεν υπάρχει κανένα προφυλακτικό μέτρο για τη μετάδοση του ιού. Εάν οι ασθενείς είναι θετικοί για HCV RNA, θα πρέπει να πληροφορηθούν ότι υπάρχει κίνδυνος 5,2% για μετάδοση εάν είναι HIV (-), και 23,4% εάν είναι HIV (+)^{1,10,98}. Καισαρική τομή θα πρέπει να γίνει για μαιευτικούς λόγους μόνο, αφού δεν έχει αποδειχτεί ότι μειώνει τον κίνδυνο της μητροεμβρυϊκής μετάδοσης¹⁶. Ο θηλασμός επίσης καταλογίζεται ασφαλής. Ο παιδίατρος θα πρέπει να ενημερωθεί αν η μητέρα έχει καιμία και το νεογνό θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, ελέγχοντας το RNA του HCV μέχρι την ηλικία του 1 έτους.

Η επικράτηση των θετικών ορών (Anti-HCV) μεταξύ των δωρητών αίματος βρέθηκε 0,2-0,8% στη Βόρεια Ευρώπη, 0,4-0,6% στις Η.Π.Α. και 1-1,5% στην Ιαπωνία^{1,10,82,99}. Οι πληροφορίες για την επικράτηση του HCV στους δωρητές αίματος δεν αντανάκλουν απαραίτητα αυτή του γενικού πληθυσμού, από τη στιγμή που οι δότες αίματος επιλέγονται με αποκλεισμό των παραγόντων κινδύνου για τους ιούς που αναπτύσσονται στο αίμα. Συνεπώς, η επικράτηση του HCV στο γενικό πληθυσμό είναι πιθανό να είναι υψηλότερη.

Η επίπτωση της ηπατίτιδας C στη Νορβηγία είναι:

- 0,13% στους νέους αιμοδότες,
- 0,7% στις έγκυες γυναίκες,
- 0,55% στο γενικό ενήλικο πληθυσμό και
- 70% στους χρήστες i.v. ναρκωτικών ουσιών¹⁰⁰.

Στην Ελλάδα, το ποσοστό των οροθετικών HCV στους δωρητές αίματος είναι 0,2-0,4%, περισσότερο όμοιο με αυτό της Βορείου Ευρώπης παρά με τις γειτονικές μας χώρες^{1,10,99}.

Summary

Tampakoudis G.P

The role of Obstetrician/Gynecologist in the management of Hepatitis C Virus infection

Helen Obstet Gynecol 20(4):338-350, 2008

Hepatitis-C-virus (HCV) is the major cause of non-A/non-B hepatitis. It is recognized that HCV is the most

common cause of chronic hepatitis (25-40%), and of post-transfusion viral hepatitis (90%) in western countries; it also causes liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In 75% of cases patients are asymptomatic. The virus has 6 genotypes and 50 subtypes. Routes of HCV-transmission are: i.v. drug use (26.7%), blood transfusion (11.9%), sexual transmission (10%), vertical transmission (5.2% and with HIV co-existence 23.4%), and unknown etiology (40-50%). Anti-viral antibodies can be identified 8-12 weeks following transmission, with ELISA, but mainly with the RIBA-method, while virus particles in blood can be identified with PCR. It has been recently reported that an HCV-transmission risk of 10% was increased to 36% if neonates were born from HIV-negative mothers with HCV-RNA titles $\geq 10^6$ copies/ml, while no neonate has been infected if the mother HCV-RNA $\leq 10^4$ copies/ml. There is no evidence for transmission due to breast-feeding (HCV-RNA 10^1 - 10^4 copies/ml). Anti-HCV-antibodies cross the placenta, and can be found in children during the first 15 months of life. There is no vaccine available against HCV, because of viral heterogeneity and the high rates of viral mutations. Commonly, children develop gradually chronic hepatitis with a relatively benign course. Presence of viral particles and anti-HCV antibodies in blood of children beyond 18 months or de novo production are signs of infection. Management of non-pregnant patients includes IFN-a, ribavirin or both.

Key words: hepatitis c virus, pregnancy, epidemiology, risk factors, IFN-a, ribavirin.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Centers for Disease Control and Prevention, "Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease," Morbidity And Mortality Weekly Report, vol. 47, no. RR19, pp. 1-39, 1998.
2. Armstrong G. L, Wasley A, Simard E. P, McQuillan G. M, Kuhnert W. L, and Alter M. J, "The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002," Annals of Internal Medicine, vol. 144, no. 10, pp. 705-714, 2006.
3. National Institutes of Health (NIH), "Management of hepatitis C: 2002," NIH Consensus State-of-the-Science Statement, 1-28, 2002, <http://consensus.nih.gov/2002/2002HepatitisC2002116html.htm>.
4. World Health Organization, "Hepatitis C. Epidemic and Pandemic Alert and Response," 2002, <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index.html>.
5. Dienstag J. L. and Isselbacher K. J, "Acute viral hepatitis," in Harrison's Principles of Internal Medicine,

- Kaspar D. L, Fauci A. S, Longo D. L, Braunwald E, Hauser S. L, and Jameson J. L, Eds., chapter 285, pp. 1822–1838, McGraw-Hill, New York, NY, USA, 16th edition, 2005.
6. Alter M. J, Seeff L. B, Bacon B. R, Thomas D. L, Rigsby M.O, and Di Bisceglie A. M, “Testing for hepatitis C virus infection should be routine for persons at increased risk for infection,” *Annals of Internal Medicine*, vol. 141, no. 9, pp. 715–717, 2004.
 7. Poynard T, Mathurin P, Lai C.-L, et al., “A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases,” *Journal of Hepatology*, vol. 38, no. 3, pp. 257–265, 2003.
 8. Kim W. R, “The burden of hepatitis C in the United States,” *Hepatology*, vol. 36, no. 5B, pp. S30–S34, 2002.
 9. Sulkowski MS, Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol* 48 (2): 353-367, 2008.
 10. Γ.Π. Ταμπακούδης, Ε.Α. Ασημακόπουλος, Ι.Ν. Μπόντης HIV/AIDS στη Μαιευτική. *Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία* 18 (3): 177-199, 2006.
 11. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a DNA clone derived from blood-borne non-A, non-B, viral hepatitis genome. *Science* 224: 359-362, 1989.
 12. Zein NN, Persing DH. Hepatitis genotypes: Current trends and future implications. *Mayo Clinic Proc* 71: 458-462, 1996.
 13. Sharara AI, Hunt CM, Hamilton JD. Hepatitis C. *Ann Intern Med* 125: 658-668, 1996.
 14. Alter M. J, “Epidemiology of hepatitis C,” *Hepatology*, vol. 26, no. 3, supplement 1, pp. 62S–65S, 1997.
 15. Conry-Cantinelena C, Van Raden M, Gibble J, et al. Route of infection, viremia and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 334: 1691-1696, 1996.
 16. Zanetti A, Tanzi E, Romano L, Zuin G, Minola E, Vecchi L, Principi N. A prospective study on mother-to-infant transmission of hepatitis C Virus. *Intenriology* 41: 208-212, 1998.
 17. Thorpe L. E, Ouellet L. J, Hershow R, et al., “Risk of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users who share injection equipment,” *American Journal of Epidemiology*, vol. 155, no. 7, pp. 645–653, 2002.
 18. Diaz T, Des Jarlais D. C, Vlahov D, et al., “Factors associated with prevalent hepatitis C: differences among young adult injection drug users in lower and upper Manhattan, New York City,” *American Journal of Public Health*, vol. 91, no. 1, pp. 23–30, 2001.
 19. Garfein R. S, Vlahov D, Galai N, Doherty M. C, and Nelson K. E, “Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses,” *American Journal of Public Health*, vol. 86, no. 5, pp. 655–661, 1996.
 20. MacDonald M, Kaldor J. Transmission of hepatitis C virus: rates, routes, and cofactors. *Epidemiol Rev* 18: 137-148, 1997.
 21. Tillman HL, Manns MP. Model of hepatitis C virus infection, epidemiology, and chronicity rate in the general population and risk groups. *Dig Dis Sci* 41: S27S40, 1996.
 22. Strader D. B, Wright T, Thomas D. L, and Seeff L. B, “AASLD practice guideline. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C,” *Hepatology*, vol. 39, no. 4, pp. 1147–1171, 2004.
 23. Puro V, Petrosillo N, and Ippolito G, “Risk of hepatitis C seroconversion after occupational exposures in health care workers,” *American Journal of Infection Control*, vol. 23, no. 5, pp. 273–277, 1995.
 24. Alter M. J, “Healthcare should not be a vehicle for transmission of hepatitis C virus,” *Journal of Hepatology*, vol. 48, no. 1, pp. 2–4, 2008.
 25. Centers for Disease Control and Prevention, “Viral Hepatitis Transmission in Ambulatory Health Care Settings,” <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/spotlights/ambulatory.htm>.
 26. Meisel H, Reip A, Faltus B, et al., “Transmission of hepatitis C virus to children and husbands by women infected with contaminated anti-D immunoglobulin,” *The Lancet*, vol. 345, no. 8959, pp. 1209–1211, 1995.
 27. Vandelli C, Renzo F, Roman L’ o, et al., “Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study,” *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 99, no. 5, pp. 855–859, 2004.
 28. Kao J.-H, Liu C.-J, Chen P.-J, Chen W, Lai M.-Y, and Chen D.- S, “Low incidence of hepatitis C virus transmission between spouses: a prospective study,” *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 15, no. 4, pp. 391–395, 2000.
 29. Neumayr G, Propst A, Schwaighofer H, Judmaier G, and Vogel W, “Lack of evidence for the heterosexual transmission of hepatitis C,” *QJM*, vol. 92, no. 9, pp. 505–508, 1999.
 30. Brettler D. B, Mannucci P. M, Gringeri A, et al., “The low risk of hepatitis C virus transmission among sexual partners of hepatitis C-infected hemophiliac males: an international multicenter study,” *Blood*, vol. 80, no. 2, pp. 540–545, 1992.
 31. Marx M. A, Murugavel K. G, Tarwater P. M, et

- al., "Association of hepatitis C virus infection with sexual exposure in southern India," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 37, no. 4, pp. 514–520, 2003.
32. Gambotti L, Batisse D, Colin-de-Verdiere N, et al., "Acute hepatitis C infection in HIV positive men who have sex with men in Paris, France, 2001–2004," *Euro Surveillance*, vol. 10, no. 5, pp. 115–117, 2005.
 33. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gibble J, et al., "Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection," *The New England Journal of Medicine*, vol. 334, no. 26, pp. 1691–1696, 1996.
 34. Centers for Disease Control and Prevention, Workowski K. A, and Berman S. M, "Vaccine preventable STDs. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006," *Morbidity And Mortality Weekly Report*, vol. 55, no. RR-11, pp. 69–76, 2006.
 35. Alter M. J, "Epidemiology of hepatitis C in the West," *Seminars in Liver Disease*, vol. 15, no. 1, pp. 5–14, 1995.
 36. Ackerman Z, Ackerman E, and Paltiel O, "Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review," *Journal of Viral Hepatitis*, vol. 7, no. 2, pp. 93–103, 2000.
 37. Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: A multifaceted disease. *Ann Intern Med* 123: 615-620, 1995.
 38. Trepo C, Zoulm F, Alonso C, Petit MA, Pichoud C, Vivitski L. Diagnostic markers of hepatitis B and C. *Gut* 34 (Suppl 2): S20-S25, 1993.
 39. Farci P, Alter JH, Wong D, et al. A longterm study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 325: 98-104, 1991.
 40. Schmilovitz-Weiss H, Levy M, Thompson N, Duscheiko G. Viral workers in the treatment of hepatitis B and C. *Gut* 34 (Suppl 2)S26-S35, 1993.
 41. Alter JH, Purceli RH, Shih JW, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transmission recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 321: 1494-1500, 1989.
 42. DeMedina M, Schiffe ER. Hepatitis C: Diagnostic assays. *Semin Liver Dis* 15: 33-40, 1995.
 43. Alter H. To C or not to C: These are the questions. *Blood* 85: 1681-1695, 1995.
 44. Nishiguchi S, Kuroki T, Veda T, et al. Detection of hepatitis C virus antibody in the absence of viral RNA in patients with autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 116: 21-25, 1992.
 45. Boudart D, Lucas JC, Muller JY, Le Carrer D, Planchon B, Harrousseau JL. False positive hepatitis C virus antibody tests in paraproteinemia. *Lancet* 363: 63, 1990.
 46. MacKenzie WR, Davis JP, Peterson DE, Hibbard AJ, Becker G, Zazvan BS. Multiple false-positive serologic tests for HIV, HTLV-1, and hepatitis C following influenza vaccination. *JAMA*. 268: 1015-1017, 1992.
 47. Nakagiri I, Ichichara K, Ohmoto K, Hirokawa M, Matsuda N. Analysis of discordant test results among five second generation assays for anti-hepatitis C virus antibodies also tested by polymerase chain reaction-RNA assay and other laboratory and clinical tests for hepatitis. *J Clin Microbiol* 31: 2974-2980, 1993.
 48. Gross JB, Persing DH. Hepatitis C: Advances in diagnosis. *Mayo Clinic Prac* 70: 296-297, 1997.
 49. Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Pouteau M, et al. Pretreatment serum hepatitis C virus RNA levels and hepatitis C virus genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to interferon after therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 22: 1050-1056, 1995.
 50. Nolte FS, Thurmond C, Fried MW. Preclinical evaluation of AMPLICOR hepatitis C test for the detection of hepatitis C virus RNA. *J Clin Microbiol* 33: 1775-1781, 1995.
 51. Wang JT, Wang TH, Sheu JC, Lin SM, Lin JT, Chen DS. Effects of anticoagulants and storage of blood samples on efficacy of the polymerase chain reaction for hepatitis C virus. *J Clin Microbiol* 30: 750-753, 1992.
 52. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha. A multicentered, randomized, controlled trial. *N Engl J Med* 321: 1501-1506, 1989.
 53. Law JY, Davis GL, Kniffen J, et al. Significance of serum hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Lancet* 341: 1501-1504, 1993.
 54. Soriano V, Garcia-Samaniego J, Bravo R, et al. Efficacy and safety of Alpha-Interferon treatment for chronic hepatitis C in HIV infected patients. *J Infection* 31: 9-13, 1995.
 55. Bohman VR, Stettler RW, Little BB, Wendel GD, Sutor LJ, Cunningham FB. Seroprevalence and risk factors for hepatitis C virus antibody in pregnant women. *Obstet Gynecol* 80: 609-613, 1992.
 56. Reinius JF, Leiken EL, Alter JH, et al. Failure to detect vertical transmission of hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 117: 881-886, 1992.
 57. Hershow RC, Reister KA, Lew J, et al. Increased vertical transmission of human immunodeficiency virus from hepatitis C virus-coinfected mothers. *J Infected Dis* 176: 414-420, 1997.
 58. Silverman NS, Jenkin BK, Wu C, McGillen P, Knee G. Hepatitis C virus in pregnancy: Seroprevalence

- and risk factors for infection. *Am J Obstet Gynecol* 169: 583-587, 1993.
59. Floreani A, Paternoster D, Zappata F, et al. Hepatitis C infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 103: 325-329, 1996.
 60. Wejstal R, Wideli A, Mansson A-S, Hermodsson S, Norkrans G. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 117: 887-890, 1992.
 61. Marcellin P, Bernuau J, Martinot-Peignoux M, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in asymptomatic anti-HIV-1 negative pregnant women and their children. *Dig Dis Sci* 38: 2151-2155, 1993.
 62. Lin H-H, Kao J-H, Hsu L-H, et al. Possible role of high-titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 169: 638-641, 1994.
 63. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 330: 744-750, 1994.
 64. Manzini P, Saracco G, Cerchier A, et al. Human immunodeficiency virus infection as a risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission: Persistence of antihepatitis C virus in children is associated with the mother's anti-hepatitis C virus immunoblotting pattern. *Hepatology* 21: 328-332, 1995.
 65. Kudo T, Yanase Y, Ohshiro M, Yamamoto M, Morita M, Shibata M, Morishima T. Analysis of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: Quasispecies nature and buoyant densities of maternal virus populations. *J Med Virol* 51: 225-230, 1997.
 66. Moriya T, Sasaki F, Mizui M, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants: Its frequency and risk factors revisited. *Biomed Pharmacother* 49: 59-64, 1995.
 67. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, Principi N, Pizzoccolo G, Caccamo ML. Lombardy Study Group on Vertical HCV Transmission: Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 345: 289-290, 1995.
 68. Zuccoti GV, Ribero ML, Giovannini M, et al. Effect of hepatitis C genotype on mother-to-infant transmission of virus. *J Pediatr* 127: 278-280, 1995.
 69. Matsubara T, Sumazaki R, Takita H. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: A prospective study. *Eur J Pediatr* 154: 973-978, 1995.
 70. Maccabruni A, Bossi G, Caselu D, Cividini A, Silini E, Mondelli M. High efficiency of vertical transmission of hepatitis C virus among babies born to human immunodeficiency virus-negative women. *Pediatr Infect Dis J* 14: 921-922, 1995.
 71. Pipan C, Amici S, Astori G, Ceci G, Botta G. Vertical transmission of hepatitis C virus in low-risk pregnant women. *Eur J Microbiol Infect Dis* 15: 116-120, 1996.
 72. Fischler B, Lindh G, Lindgren S, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus infection. *Scand Infect Dis* 28: 353-356, 1996.
 73. Thomas DL, Villano SA, Riestler KA, et al. Association of high viral load with mother to infant transmission of hepatitis C. *J Infect Dis* 177: 1480-1488, 1998.
 74. Lin H, Kao J, Hsu H, Ni Y, Change M, Huang S, et al. Absence of infection in breastfed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. *J Pediatr* 126: 589-591, 1995.
 75. Ruiz-Extremera A, Gimenez-Sanchez F, Perez-Ruiz M, Torres C, Ros R, Salmeron J. Can breast milk contribute to perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV)? *J Hepatol* 23 (Suppl 1): 191, 1995.
 76. Palomba E, Manzini P, Fiammengo P, Maderni P, Saracco G, Tovo P. Natural history of perinatal hepatitis C infection. *Clin Infect Dis* 23: 47-50, 1996.
 77. Bortolotti F, Resti M, Giacchino R, Azzari C, Gussetti N, Crivellaro C. Hepatitis C virus infection and related liver disease in children of mothers with antibodies to hepatitis C virus. *J Pediatr* 130: 990-993, 1997.
 78. Paccagnini S, Principi N, Massironi E, Tanzi E, Romano L, Muggiasca ML, Ragni MC, Salvaggio L. Perinatal transmission and manifestation of hepatitis C virus infection in a high risk population. *Pediatr Infect Dis J* 14: 195-199, 1995.
 79. Fujisawa T, Inui A, Ohkawa T, Komatsu H, Miyakawa H, Onoue M. Response to interferon therapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr* 127: 660-662, 1995.
 80. Clemente MG, Congia M, Lai ME, Lilliu F, Lampis R, Frau et al. Effect of iron overload on the response to recombinant interferon-alfa treatment in transfusion-dependent patients with thalassemia major and chronic hepatitis C. *J Pediatr* 125: 123-128, 1994.
 81. Heller S, Cerdan L, Gonzalez J, Velasco M. Treatment with recombinant interferon alfa-2B in children with chronic hepatitis C. *Hepatology* 19: 72, 1994.
 82. Π.Γ. Ταμπακούδης, Γ.Π. Ταμπακούδης, Ι.Ν. Μπόντης Μετάγγιση αίματος στη Μαιευτική και Γυναικολογία-Κίνδυνοι. *Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία*. 15 (2): 119-134, 2003.
 83. Σ. Ντουράκης Η σύγχρονη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C. *Ιατρική* 77 (I): 25-26, 2000.
 84. Dienstag J. L. and McHutchison J. G, "American gastroenterological association medical position statement on the management of hepatitis C," *Gastroenterology*, vol. 130, no. 1, pp. 225-230, 2006.

85. Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al., "Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C," *Gastroenterology*, vol. 122, no. 5, pp. 1303–1313, 2002.
86. Swain M. G, Lai M.-Y, Shiffman M. L, et al., "Durable sustained virological response after treatment with peginterferon α -2a (PEGASYS) or in combination with ribavirin (COPEGUS): 5-year follow-up and the criteria of a cure," *Journal of Hepatology*, vol. 46, supplement 1, p. S3, 2006.
87. Lindsay KL. Therapy of hepatitis C: overview. *Hepatology* 26 (Suppl 1): 571-577, 1997.
88. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C: Paris, 26-28 February 1999. *J Hepatol* 30: 956-961, 1999.
89. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al. Interferon a-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 339: 1485-1492, 1998.
90. Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al. Randomized trial of interferon a-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon a-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 352: 1426-1432, 1998.
91. "PEGASYS (peginterferon alfa-2a) package insert," Hoffman-La Roche Inc, Nutley, NJ, USA, May 2007.
92. Poynard T, Bedossa P, and Opolon P, "Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C," *The Lancet*, vol. 349, no. 9055, pp. 825–832, 1997.
93. Wong T. and Lee S. S, "Hepatitis C: a review for primary care physicians," *Canadian Medical Association Journal*, vol. 174, no. 5, pp. 649–659, 2006.
94. "Chronic hepatitis," in *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, M. H. Beers and R. Robert Berkow, Eds., chapter 27, Merck Research Laboratories, Whitehouse Station, NJ, USA, 2004.
95. Corrao G. and Aric S, "Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis," *Hepatology*, vol. 27, no. 4, pp. 914–919, 1998.
96. Westin J, Lagging L. M, Spak F, et al., "Moderate alcohol intake increases fibrosis progression in untreated patients with hepatitis C virus infection," *Journal of Viral Hepatitis*, vol. 9, no. 3, pp. 235–241, 2002.
97. Vento S, Garofano T, Renzini C, et al., "Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C," *The New England Journal of Medicine*, vol. 338, no. 5, pp. 286–290, 1998.
98. Fuller C. M, Ompad D. C, Galea S, Wu Y, Koblin B, and Vlahov D, "Hepatitis C incidence – a comparison between injection and noninjection drug users in New York City," *Journal of Urban Health*, vol. 81, no. 1, pp. 20–24, 2004.
99. G. Theodosiadis, M. Makris, *Transfusion, transmitted infections: epidemiology, risks and prevention*. *Heama* 4 (1): 24-38, 2004.
100. Vik IS, Skaug K, Dalgard O, Steen TW, Hoddevik G. Hepatitis C, a health problem also in Norway. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 28; 128 (5): 563-6, 2008.