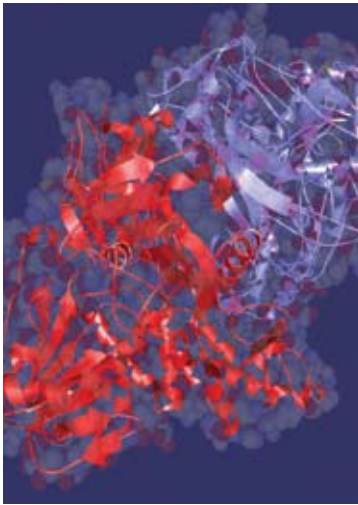


Η ηπατίτιδα C σήμερα

ΕΙΡΗΝΗ ΡΑΠΤΗ

Επιμελήτρια Γ' Παθολογικής Κλινικής και Ηπατολογικής Μονάδας, Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν»



Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) αποτελεί σημαντικό πρόβλημα Δημόσιας Υγείας, αφού υπολογίζεται ότι πάνω από 170 εκατομμύρια άτομα, δηλαδή περίπου το 3% του πληθυσμού της γης, έχουν ήδη μολυνθεί με τον ιό¹. Επιπλέον, κάθε χρόνο οι νέες μολύνσεις αφορούν σε 3-4 εκατομμύρια άτομα, με αποτέλεσμα τη συνεχή αύξηση του πληθυσμού που βρίσκεται σε κίνδυνο ανάπτυξης κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ). Αν και ο HCV ανακαλύφθηκε το 1989, δεν έχει βρεθεί μέχρι σήμερα εμβόλιο έναντι του ιού και έτσι η καλύτερη πρόληψη εντοπίζεται στην προσπάθεια αποφυγής μετάδοσης της νόσου, κυρίως σε νοσοκομειακό επίπεδο (ασφαλείς μεταγίσεις και εν γένει ιατρικές πρακτικές, χρήση αποστειρωμένων συρίγγων και εργαλείων), αλλά και σε ατομικό επίπεδο (π.χ. με τη χρήση ενδοφλεβίων ναρκωτικών χωρίς ανταλλαγή συρίγγων μεταξύ των χρηστών).

Ιολογία - Γονότυποι

Ο HCV είναι ένας RNA ιός μονής αλυσίδας της οικογένειας Flaviviridae. Το γονιδίωμα του αποτελείται από 10.000 νουκλεοτίδια και έχει ένα μόνο ανοικτό πλαίσιο ανάγνωσης (open reading frame, ORF) με μη μεταγραφόμενες RNA περιοχές στο 3' και 5' άκρο του. Το ORF του ιού κωδικογράφει τη σύνθεση μίας μοναδικής μεγάλης πρωτεΐνης, η οποία στη συνέχεια διασπάται σε μικρότερα τμήματα από τις πρωτεάσες του ιού και του ξενιστή. Αυτές οι μικρότερες πρωτεΐνες ενσωματώνονται στη δομή του ιού [δομικές πρωτεΐνες: πυρηνοκαψιδίου (core), E1 και E2] ή αποτελούν τμήμα του αναπαραγωγικού μηχανισμού του HCV (μη δομικές πρωτεΐνες: NS2, NS3, NS4 και NS5)². Η αναπαραγωγή του ιού γίνεται μέσω μίας RNA-εξαρτώμενης-RNA-πολυμεράσης, η οποία κωδικογράφεται από το NS5B γονίδιο του ιού². Οι RNA ιοί παρουσιάζουν μεταλλάξεις σε υψηλά ποσοστά και έτσι, στο πέρασμα των ετών, έχουν εμφανιστεί 6 (έξι) κύριοι γονότυποι και περίπου 50 υπότυποι με βάση τις διαφορές των νουκλεοτιδίων και αμινοξέων του ιού³⁻⁶. Οι γονότυποι διαφέρουν μεταξύ τους σε επίπεδο νουκλεοτιδίων από 31-34% και σε επίπεδο αμινοξέων περί το 30%^{5,6}. Οι συνθετέστεροι πιο διαδεδομένοι γονότυποι είναι οι 1, 2, 3 και 4. Από γενετικά δεδομένα προκύπτει η εξάπλωση του γονότυπου 3 στους χρήστες ενδοφλεβίων ουσιών τη δεκαετία του 1960 και μετέπειτα μέσω κοινόχρηστων συρίγγων. Αντίθετα, για τους γονότυπους 1 και 2, που θεωρού-

νται και παλαιότεροι, η ύπαρξη μεγάλης γενετικής ποικιλομορφίας υποδηλώνει διαφορετικούς τρόπους μετάδοσης σε πιο ηλικιωμένα άτομα⁷. Ο γονότυπος 4 ενδημεί κυρίως στη Μέση Ανατολή και ειδικότερα στην Αίγυπτο, λόγω της χρήσης κοινόχρηστων μη αποστειρωμένων συρίγγων για τη θεραπεία της σχιστοσωμιάσης κυρίως, τις δεκαετίες 1950 και 1960⁸.

Επιδημιολογία - Μετάδοση

Ο HCV μεταδίδεται κατά κύριο λόγο παρεντερικά.

Προ του 1990-92 οι μεταγίσεις αίματος και παραγώγων του, καθώς και η μεταμόσχευση οργάνων αποτελούσαν βασική πηγή μετάδοσης της νόσου. Η χρησιμοποίηση ορθόνα και πιο ευαίσθητων τεχνικών ανίχνευσης του HCV και ο αποκλεισμός δότην που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου έχουν ως αποτέλεσμα οι μεταγίσεις να θεωρούνται πλέον εξαιρετικά ασφαλείς. Έτσι, στον Καναδά, ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού από μετάγχιση είναι 1:3.000.000 μεταγισθείσες μονάδες αίματος⁹.

Η χρήση ενδοφλεβίων ουσιών με ανταλλαγή συρίγγων και άλλων αντικειμένων μεταξύ των χρηστών έχει αναδειχθεί σήμερα ως η συχνότερη πηγή μετάδοσης του HCV¹⁰. Μετάδοση παρατηρείται επίσης με την κοινή χρήση μολυσμένων εργαλείων κατά την ενδορρινική λήψη κοκαΐνης.

Όπως προαναφέρθηκε, κυρίως παλαιότερα, η μετάδοση οφειλόταν σε κάποια μέρη του κόσμου (Αίγυπτος, Πακιστάν, Ιαπωνία, Ταϊβάν, Πολωνία, Νότια Ιταλία κ.α.) στη

χρήση μη αποστειρωμένων συρίγγων για ενδομυϊκές ενέσεις^{11,12}. Δυστυχώς, η πρακτική αυτή συνεχίζεται ακόμη και σήμερα σε αναπτυσσόμενες ή υπανάπτυκτες χώρες. Έτσι, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) εκτιμά ότι ετησίως διενεργούνται περίπου 8-12 δισεκατομμύρια ενέσεις. Περισσότερες από τις μισές γίνονται χωρίς τη λήψη των απαραίτητων μέτρων υγιεινής στον αναπτυσσόμενο κόσμο^{12,13}. Υπάρχουν ορισμένες χώρες με πολύ σοβαρό πρόβλημα ηπατίτιδας C. Έτσι στο Πακιστάν έχει μολυνθεί το 10% του πληθυσμού, ενώ στην Αίγυπτο το 15-20%. Στη χώρα αυτή, η κυριότερη πηγή μετάδοσης θεωρείται η προσπάθεια εκρίζωσης της σχιστοσωμιάσης με ενδομυϊκές ενέσεις^{8,14}.

Η μετάδοση του ιού με σεξουαλική επαφή ή κάθετα είναι πολύ δυσκολότερη από ό,τι για τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV) και τον ιό της επίκτητης ανοσιακής ανεπάρκειας (HIV). Στις Δυτικές χώρες, ο κίνδυνος μετάδοσης του HCV μεταξύ ερωτικών συντρόφων με μακροχρόνια σεξουαλική επαφή υπολογίζεται <5%¹⁵. Βέβαια, ο κίνδυνος μετάδοσης είναι μεγαλύτερος κατά τη σεξουαλική επαφή μεταξύ ομοφυλοφίλων, ειδικά αν είναι και HIV(+)¹⁶. Ακόμη, η πιθανότητα κάθετης μετάδοσης είναι σχετικά χαμηλή 4-7%, αν και αυξάνεται σημαντικά στις περιπτώσεις υψηλού ιικού φορτίου (HCV-RNA) και στις HCV-HIV συλλοιμώξεις.

Ο ιός δε μεταδίδεται κατά το θηλασμό, ο οποίος πλέον επιτρέπεται στις anti-HCV(+) μητέρες¹⁷.



⇒ Η πιθανότητα μετάδοσης του HCV μετά από τρύπημα με βελόνη είναι της τάξεως του 1%, συγκρινόμενη με 30% για τον HBV και 0,3% για τον HIV¹⁸. Μετάδοση του ιού παρατηρείται επίσης, όπως προαναφέρθηκε, κατά τη μεταμόσχευση οργάνων, αλλά και στις μονάδες αιμοκάθαρσης, όπου και εκεί όπως και στις αιμοδοσίες, η χρήση όλο και πιο ευαίσθητων τεχνικών έχει οδηγήσει σε πιο αποτελεσματική πρόληψη¹⁹.

Στην Ελλάδα, η επίπτωση του HCV είναι ακόμη μικρή (0,5%-0,8% του πληθυσμού των υγιών αιμοδοτών), παρατηρείται όμως αύξηση τα τελευταία χρόνια, συγκριτικά με την επίπτωση της ηπατίτιδας Β, η οποία βαίνει μειούμενη, ειδικά μετά την εφαρμογή μαζικού εμβολιασμού των παιδιών από το 1996²⁰⁻²².

Φυσική ιστορία - Κλινικές εκδηλώσεις

Ο χρόνος επώασης της ηπατίτιδας C είναι 6-8 εβδομάδες. Δυστυχώς, κατά τη μόλυνση με τον HCV, το 60%-75% των ατόμων είναι ασυμπτωματικά και μόνο ένα μικρό ποσοστό παρουσιάζει εκδηλώσεις παρόμοιες με αυτές της οξείας λοίμωξης από τον HBV ή τον ιό της ηπατίτιδας Α (HAV) (καταβολή, ανορεξία, ήπια επιγαστραλγία, ίκτερο, ηπατοσπληνομεγαλία κ.ά.). Κάποιοι εμφανίζουν παροδική αποστροφή προς το κάπνισμα ή το αλκοόλ ή και τα δύο. Γενικά, τα συμπτώματα κρατούν 2-12 εβδομάδες²³.

Μετά από την έκθεση στον ιό, 55%-80% των ατόμων καθίστανται χρονίως μολυσμένα από τον HCV. Η ηλικία μόλυνσης καθορίζει εκτός από τα ποσοστά χρονιότητας και τους ρυθμούς εξέλιξης της νόσου. Κατά την κάθετη μετάδοση, όπως προαναφέρθηκε, η πιθανότητα εξέλιξης σε χρονιότητα είναι μόλις 4%-7%¹⁷. Στα παιδιά και τους εφήβους, η πιθανότητα αυτόματης κάθαρσης του HCV είναι 40%-45%, η δε κίρρωση αναπτύσσεται σε ποσοστό 2%-4% μετά 20 χρόνια από τη μόλυνση²⁴.

Αντίθετα, κατά τη μόλυνση των ενηλίκων, τα ποσοστά αυτόματης κάθαρσης δεν ξεπερνούν το 20% και από τους ασθενείς αυτούς το 20%-30% αναμένεται να αναπτύξει κίρρωση μέσα στα επόμενα 20-30 χρόνια²⁵. Επιπλέον, από τους ασθενείς με HCV κίρρωση, 3%-4% κατ' έτος παρουσιάζουν ρήξη της αντιρρόπησης της κίρρωσης, ενώ 1,6%-6,9% αναπτύσσουν ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ)²⁶. Οι παράγοντες που σχετίζονται με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης κίρρωσης και ΗΚΚ είναι: το άρρεν φύλο, η λοίμωξη σε μεγαλύτερη ηλικία, η μακροχρόνια διάρκεια της λοίμωξης, η συνυπάρχουσα μεγάλη κατανάλωση οινόπνευματος, η συνύπαρξη

στεατώσεως και η συλλοίμωξη με τον HIV, ενώ χειρότερη είναι η πρόγνωση και για τους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος με υποτροπή της HCV λοίμωξης²⁷⁻²⁹. Οι σοβαρές αυτές επιπλοκές επιβάλλουν την έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου.

Εκτός όμως από τις ηπατικές επιπλοκές της χρόνιας HCV λοίμωξης (χρόνια ηπατοπάθεια, κίρρωση, μη αντιρροπούμενη κίρρωση και ΗΚΚ), υπάρχουν και οι εξωηπατικές εκδηλώσεις της νόσου, που είναι κυρίως: η μικτή κρυσφαιριναιμία τύπου II, που συνοδεύεται μερικές φορές από μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα, περιφερική νευροπάθεια ή Β-λεμφώματα (σπανίως), η όψιμη δερματική πορφύρα, ο ομαλός λειχήνας, η οροαρνητική αρθρίτιδα



και η σιαλαδενίτιδα, που συχνά συνοδεύεται από σύνδρομο Sjogren³⁰.

Οι ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη παρουσιάζουν συνήθως αυξημένα -αλλά κυμαινόμενα- επίπεδα αμινοτρανσφερασών στον ορό, καθώς και κυμαινόμενα επίπεδα HCV-RNA. Δυστυχώς όμως, ούτε τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων ούτε του ιικού φορτίου συσχετίζονται με το βαθμό ιώσεως³¹. Για το λόγο αυτό, η μόνη αξιόπιστη μέθοδος αξιολόγησης της έκτασης της νεκροφλεγμονής και ιώσεως του ήπατος παραμένει ακόμη η βιοψία του οργάνου. Λόγω των πιθανών επιπλοκών της βιοψίας, η πράξη αυτή θα μπορούσε να αποφευχθεί σε ασθενείς με «καλούς γονότυπους 2 και 3», στους οποίους, όπως θα αναφερθεί εκτενέστερα στη συνέχεια, οι πιθανότητες κάθαρσης είναι ήδη πολύ υψηλές και δεν κρίνεται πάντα σκόπιμη η υποβολή τους σε μία επεμβατική εξέταση. Το ίδιο ισχύει και για τους ασθενείς με κλινικά εμφανή κίρρωση ή πυλιαία υπέρταση, όπου

ο κίνδυνος επιπλοκών της βιοψίας είναι μεγαλύτερος³². Το στάδιο της ίνωσης στη βιοψία αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για την έκβαση της θεραπείας, αν και τα ποσοστά θεραπευτικής ανταπόκρισης έχουν βελτιωθεί σημαντικά. Επίσης, ένας ασθενής σε πολύ αρχικό στάδιο της νόσου μπορεί να αρνηθεί τη θεραπευτική αγωγή εν αναμονή περισσότερο αποτελεσματικών και με λιγότερες παρενέργειες θεραπειών³³.

Διάγνωση της νόσου

Η αρχική διάγνωση γίνεται με ανοσοενζυμικές μεθόδους (EIA: enzyme-linked immunoassays) τρίτης γενιάς. Παλαιότερα, για την επιβεβαίωση ενός θετικού αποτελέσματος με ανοσοενζυμική μέθοδο είχε χρησιμοποιηθεί η RIBA (μέθοδος ανοσοαποτύπωσης: recombinant immunoblot assay), η οποία όμως έχει πλέον εγκαταλειφθεί, λόγω της μεγάλης βελτίωσης της ευαισθησίας (95-99%) και ειδικότητας των ανοσοενζυμικών μεθόδων³⁴. Οι μέθοδοι αυτές μπορούν να ανιχνεύσουν τα αντισώματα έναντι του HCV 6-8 εβδομάδες μετά την έκθεση στον ιό. Επί θετικής ανοσοενζυμικής μεθόδου συνιστάται μία ποιοτική μέθοδος ανίχνευσης του ιού στο αίμα (ποιοτική PCR: αντίδραση αλυσιδωτής πολυμεράσης).

Οι PCR μέθοδοι ανιχνεύουν τον ιό 1-3 εβδομάδες μετά την έκθεση και πρέπει να χρησιμοποιούνται: α) για επιβεβαίωση της χρόνιας HCV λοίμωξης, καθώς ένα ποσοστό με θετικά αντισώματα για τον HCV μπορεί να ανήκει στην ομάδα της αυτόματης κάθαρσης του ιού -οι άνθρωποι αυτοί μπορεί να διατηρήσουν θετικά τα αντισώματα εφ' όρου ζωής, β) στις περιπτώσεις ανοσοκαταστολής, όπου συχνά δεν παράγονται αντι-HCV αντισώματα, γ) επί υποψίας οξείας ηπατίτιδας C, όταν ακόμη δεν έχουν εμφανιστεί τα αντισώματα και δ) σε όλες τις περιπτώσεις σχεδιασμού έναρξης αντιιικής αγωγής. Στην τελευταία αυτή περίπτωση γίνεται ποσοτικοποίηση του HCV-RNA, καθώς αυτό αποτελεί πολύ χρήσιμη πληροφορία κατά την πορεία της θεραπείας, αλλά και προσδιορισμός του γονότυπου του ιού, ο οποίος και καθορίζει τη χρονική διάρκεια της θεραπείας^{33,35}.

Θεραπεία ηπατίτιδας C

Με τα θεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται τα τελευταία χρόνια, τα ποσοστά ανταπόκρισης έχουν βελτιωθεί σημαντικά. Άλλωστε, σύμφωνα με τη Συναινετική Συνεδρίαση του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ (National Institute of Health, NIH), όλοι οι ασθενείς στους οποίους διαπιστώνεται χρόνια ηπα-

⇒ τίτιδα C θεωρούνται δυνητικά υποψήφιοι για θεραπεία³³.

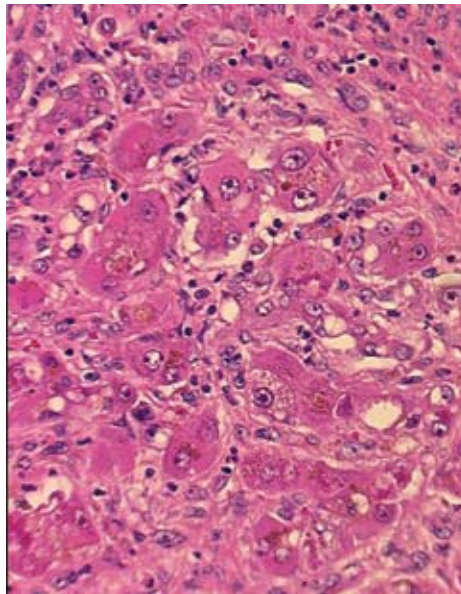
Όμως, υπάρχουν αντενδείξεις στη θεραπεία. Οι απόλυτες αντενδείξεις είναι: άτομα με σοβαρή μη ελεγχόμενη ψυχιατρική πάθηση ή με μη καλά ελεγχόμενη επιληψία, άρρωστοι με ενεργό άλληλη σοβαρή λοίμωξη, γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της λοχείας, προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια ή σοβαρή καρδιακή νόσος, αιμοσφαιρινοπάθεια ή άλληλη σοβαρή μη ελεγχόμενη νόσος. Υπάρχουν όμως και οι σχετικές αντενδείξεις, που είναι: η μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος, η μεταμόσχευση οργάνου (πλην ήπατος), οι αυτοάνοσες παθήσεις, η βαριά ουδετεροπενία (ουδετερόφιλα < 750/mm³) ή θρομβοπενία (αιμοπετάλια < 50000/mm³) ή αναιμία, καθώς και η συνεχιζόμενη χρήση οινόπνεύματος ή ναρκωτικών ουσιών³⁶.

Ο αρχικός σκοπός της θεραπείας είναι η εκκρίωση του ιού (μόνιμη ιολογική ανταπόκριση: sustained virologic response, SVR), η οποία ορίζεται ως το μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στον ορό 24 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας.

Τα χρησιμοποιούμενα σήμερα σχήματα θεραπείας περιλαμβάνουν συνδυασμό πεγκυλιωμένων ιντερφερόνης (IFN) α-2α (Pegasys) ή α-2β (Peg-Intron) σε δόσεις 180μg/wk και 1,5μg/kg/wk αντιστοίχως, με ριμπαβιρίνη σε δόσεις καθοριζόμενες είτε με βάση το γονότυπο (800mg/d για τους γονότυπους 2 και 3 και 1000-1200 mg για το γονότυπο 1. Όταν συνδυάζεται με πεγκυλιωμένη IFN α-2α, είτε με βάση το σωματικό βάρος όταν συνδυάζεται με πεγκυλιωμένη IFN α-2β. Τα δοσολογικά σχήματα προέκυψαν από τρεις μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες, οι οποίες έδωσαν SVR για το γονότυπο 1 42%-51% και για τους γονότυπους 2 και 3 73%-82%³⁷⁻³⁹. Η συνιστώμενη χρονική διάρκεια της θεραπείας είναι οι 48 εβδομάδες για τους γονότυπους 1 και 4 και για τους γονότυπους 2 και 3 οι 24 εβδομάδες.

Υπάρχουν, βέβαια, προγνωστικοί παράγοντες τόσο πριν την έναρξη της θεραπείας όσο και κατά τη διάρκειά της, που επηρεάζουν αρνητικά τα ποσοστά SVR. Τέτοιοι παράγοντες είναι: 1) πριν την έναρξη της θεραπείας: ο γονότυπος 1 (και 4), το μεγάλο ιικό φορτίο, η μεγάλη ηλικία του ασθενούς, το άρρεν φύλο, το μεγάλο σωματικό βάρος και η ύπαρξη προχωρημένης ίνωσης ή κίρρωσης (αλληλά και βαριάς στεάτωσης) στη βιοψία ήπατος και 2) κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι παράγοντες που επηρεάζουν την έκβαση της θεραπείας είναι κυρίως: η πρώιμη ιολογική ανταπόκριση (early virologic response, EVR) και η αυστηρή

τήρηση των δόσεων των φαρμάκων^{33,37-40}. Όσον αφορά την EVR, φαίνεται ότι, για τους ασθενείς με γονότυπο 1 ή 4, η EVR στην 12η εβδομάδα, η οποία ορίζεται ως το μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA ή η πτώση του ιικού φορτίου ≥ 2 δεκαδικούς λογαριθμούς, πιθανολογεί SVR σε ποσοστά 65%-70% εφόσον συνεχιστεί κανονικά η θεραπεία. Αν δεν επιτευχθεί EVR στη 12η εβδομάδα, η πιθανότητα SVR είναι μόνο 0%-3%^{33,38,41}. Για τους γονότυπους 2 και 3, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες δε συνιστούν τον καθορισμό του EVR, παρά μόνο τη μέτρηση του HCV-RNA στο τέλος της αγωγής και 24 εβδομάδες μετά^{33,41}. Σε όλους τους αρρώστους, ανεξαρτήτως γονότυπου, που συνεχίζουν να έχουν μετρήσιμο HCV-RNA



την 24η εβδομάδα της θεραπείας, γίνεται διακοπή της χορήγησης των φαρμάκων, γιατί οι πιθανότητες να παρουσιάσουν SVR είναι απειροελάχιστα^{33,41}.

Τα τελευταία δύο χρόνια κυρίως, υπάρχει μία έντονη τάση εξατομίκευσης των θεραπευτικών σχημάτων με βάση το γονότυπο και το ιικό φορτίο. Έτσι, συχνά η θεραπεία του γονότυπου 1 (και 4) περιορίζεται στις 24 εβδομάδες αντί για τις 48, αν παρατηρείται EVR με μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο τις εβδομάδες 4 και 12, ειδικά αν οι ασθενείς έχουν πριν την έναρξη της θεραπείας χαμηλό ιικό φορτίο, ενώ αντίθετα η αγωγή μπορεί να επεκταθεί στις 72 εβδομάδες, αν το ιικό φορτίο παραμένει ακόμη ανιχνεύσιμο στις 12 εβδομάδες^{42,43}. Με την ίδια λογική, για τους γονότυπους 2 και 3, η θεραπεία μπορεί να περιοριστεί από τις 24 στις 12 ή 16 εβδομάδες αν το HCV-RNA δεν ανιχνεύεται την 4η εβδομάδα της θεραπείας^{44,45}. Τα ανωτέρω βέβαια δεν αποτελούν ακόμη κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C

και μέχρι τότε η υπάρχουσα τάση είναι η θεραπεία των γονότυπων 1 και 4 για 48 εβδομάδες και των γονότυπων 2 και 3 για 24 εβδομάδες. Προς το παρόν δεν έχουν διατυπωθεί κατευθυντήριες οδηγίες για τους γονότυπους 5-7, που είναι ούτως ή άλλως αρκετά σπάνιοι.

Η θεραπευτική όμως αγωγή με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη έχει αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες και αυτό απαιτεί κατ' αρχάς πολύ αυστηρή και συχνή κλινικοεργαστηριακή παρακολούθηση των υπό αγωγή αρρώστων, ιδίως κατά τους πρώτους 1-2 μήνες της θεραπείας, σε ειδικά ηπατολογικά κέντρα, ενώ θα πρέπει να καταβάλλεται η κάθε δυνατή προσπάθεια για την πρόβλεψη ή/και αντιμετώπιση των παρενεργειών αυτών^{38,39}.

Έτσι, το γριππώδες σύνδρομο θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με ικανές δόσεις αντιπυρετικών, η αναιμία με αναπροσαρμογή της δόσης της ριμπαβιρίνης και χορήγηση σιδήρου, φυλλικού και αναλόγου ερυθροποιητίνης (40000U/wk), η βαριά ουδετεροπενία με αναπροσαρμογή της δόσης της ιντερφερόνης και χορήγηση αυξητικού παράγοντα των λευκών, η αϋπνία και η κατάθλιψη με ψυχιατρική εκτίμηση και χορήγηση υπναγωγών και αντικαταθλιπτικών και ούτω καθ' εξής.

Υπάρχουν όμως και οι υποκατηγορίες των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία, οι οποίοι απαιτούν ειδικούς χειρισμούς και στους οποίους θα αναφερθούμε εν συντομία στη συνέχεια.

Θεραπεία ασθενών με υποτροπή

Υποτροπή ορίζεται ως η απώλεια του HCV-RNA κατά το τέλος της θεραπείας και η επανεμφάνισή του στη συνέχεια. Υποτροπή παρουσιάζουν περίπου 20%-25% των ασθενών που έχουν λάβει αγωγή με κλασική IFN και ριμπαβιρίνη και 15%-20% αυτών που έλαβαν Peg-IFN και ριμπαβιρίνη^{38,39}. Οι υποτροπιάσαντες άρρωστοι πρέπει να τεθούν εκ νέου σε αγωγή και, αν είναι δυνατό, να βρεθεί κάποιος παράγων υπεύθυνος για την υποτροπή και να διορθωθεί.

Έτσι, οι άρρωστοι που έλαβαν αγωγή με κλασική IFN και ριμπαβιρίνη συστήνεται να λάβουν συνδυασμό Peg-IFN και ριμπαβιρίνης, ενώ θα πρέπει να ληφθεί κάθε δυνατό μέτρο (χρήση αναλόγου ερυθροποιητίνης ή αυξητικού παράγοντα των λευκών), ώστε να μη γίνει μείωση των δόσεων των φαρμάκων και να χορηγηθεί η θεραπεία για την επιθυμητή χρονική διάρκεια χωρίς πρώιμη διακοπή. Δυστυχώς, δεν υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες για την επαναθεραπεία αρρώστων που υποτροπιάσαν μετά την

αγωγή με Peg-IFN και ριμπαβιρίνη.

Θεραπεία μη ανταποκριθέντων ασθενών - Αντιινωτική αγωγή

Ως μη ανταπόκριση ορίζεται η μη εξαφάνιση του HCV-RNA κατά το τέλος της θεραπείας. Συνήθως, τα ποσοστά ανταπόκρισης με συνδυασμένη αγωγή πεγκυλιωμένης IFN και ριμπαβιρίνης των αρρώστων που δεν ανταποκρίθηκαν σε προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα με κλασική IFN και ριμπαβιρίνη, είναι πολύ φτωχά και σπάνια ξεπερνούν το 20%^{46,47}.

Κάπως καλύτερη τύχη φαίνεται ότι έχουν οι ασθενείς χωρίς σοβαρή ίνωση ή κίρρωση, χωρίς γονότυπο 1 και με χαμηλό ιικό φορτίο. Για τους μη ανταποκριθέντες ασθενείς με σοβαρή ίνωση ή κίρρωση, μία άλλη στρατηγική θα ήταν η χορήγηση μακροχρόνιας μονοθεραπείας με Peg-IFN, με σκοπό όχι την εκρίζωση του ιού, αλλά τη βελτίωση/μη επιδείνωση της ίνωσης. Η στρατηγική αυτή έχει βασιστεί στα αποτελέσματα μελετών που δείχνουν ιστολογική βελτίωση σε 30% περίπου των μη ανταποκρινομένων στη θεραπεία αρρώστων^{48,49}.

Συλληλοίμωξη με HIV

Στους HIV(+) ασθενείς, η συλληοίμωξη με HBV ή HCV φαίνεται ότι αποτελεί έναν πολύ σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας και, για το λόγο αυτό, οι λοιμώξεις αυτές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών σε ασθενείς με HCV-HIV συλληοίμωξη, φαίνεται ότι ο συνδυασμός Peg-IFN με ριμπαβιρίνη έχει αρκετά καλά ποσοστά SVR (27%-40%)^{50,51}. Απαραίτητη προϋπόθεση για την έναρξη αγωγής είναι η κατά το δυνατόν σταθερή τιμή των CD4>100-200/mm³.

Και για την ομάδα των αρρώστων αυτών φαίνεται να ισχύουν οι ίδιοι προγνωστικοί παράγοντες όπως και για τους ασθενείς χωρίς συλληοίμωξη, αφού καλύτερη ανταπόκριση έχουν οι γονότυποι 2 και 3, η περιορισμένη ίνωση στη βιοψία ήπατος και τα χαμηλά επίπεδα ιού κατά την έναρξη της αγωγής, ενώ και εδώ έχει πολύ μεγάλη σημασία η διαπίστωση του EVR την 12η εβδομάδα της θεραπείας. Προσοχή απαιτείται κατά τη χορήγηση της διδανόσινης κατά τη διάρκεια της αντι-HCV αγωγής, αφού η ριμπαβιρίνη οδηγεί σε αυξημένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση της διδανόσινης, αυξάνοντας τον κίνδυνο μιτοχονδριακής τοξικότητας, γαλακτικής οξέωσης και ηπατοτοξικότητας⁵². Για το λόγο αυτό, καλό θα ήταν κατά τη διάρκεια χορήγησης της αγωγής έναντι του HCV να

αντικαθίσταται η διδανόσινη από άλλο αντιικό φάρμακο.

Θεραπεία οξείας ηπατίτιδας C

Όπως είναι γνωστό, 20%-40% των ενηλίκων θα παρουσιάσουν αυτόματη ίαση μετά από επεισόδιο οξείας ηπατίτιδας C. Για τους υπολοίπους φαίνεται ότι η χορήγηση μονοθεραπείας με κλασική IFN 6MU ημερησίως ή η εβδομαδιαία χορήγηση Peg-IFN για 4-24 εβδομάδες οδηγεί σε μόνιμη ανταπόκριση, τα ποσοστά της οποίας φθάνουν τα 85%-100%^{53,54}. Δεν είναι γνωστό ποια είναι η κατάλληλη χρονική στιγμή έναρξης της αγωγής, φαίνεται όμως ότι δεν υπάρχει διαφορά αν η έναρξη καθυστερήσει 8-12 εβδομάδες. Δεν έχει ακόμη επίσης ξεκαθαριστεί η άριστη διάρκεια της θεραπείας.

Θεραπεία υποτροπής της ηπατίτιδας C μετά τη μεταμόσχευση ήπατος

Δυστυχώς, το σύνολο σχεδόν των ασθενών που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος όντας HCV-RNA(+) παρουσιάζουν υποτροπή της νόσου μετά τη μεταμόσχευση.

Για το λόγο αυτό, πρέπει να γίνεται προσπάθεια οι άρρωστοι αυτοί να αντιμετωπίζονται με αποτελεσματική θεραπεία, κάτι εξαιρετικά δύσκολο, καθώς είναι ανοσοκατεσταλμένοι και παρουσιάζουν συνήθως περισσότερες παρενέργειες και πολύ μεγαλύτερα ποσοστά πρόωρης διακοπής της αγωγής σε σχέση με τους μη μεταμοσχευμένους αρρώστους. Επιπλέον, οι μελέτες που έχουν γίνει δείχνουν πολύ φτωχά ποσοστά SVR^{55,56}.

Το μέλλον στη θεραπεία της ηπατίτιδας C

Όπως αναφέρθηκε, οι τρέχουσες θεραπείες για την ηπατίτιδα C δεν είναι αποτελεσματικές σε όλους τους ασθενείς, έχουν αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες και υψηλό κόστος, ενώ συγκεκριμένες ομάδες ασθενών δεν επιτρέπεται να υποβάλλονται στη συγκεκριμένη αγωγή με πεγκυλιωμένη IFN και ριμπαβιρίνη (άρρωστοι με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, αυτοάνοσες ηπατοπάθειες, σοβαρά μη ελεγχόμενα καρδιοαναπνευστικά νοσήματα ή επιληψία κ.ά.).

Όλοι αυτοί οι παράγοντες δημιουργούν έντονα την ανάγκη χρήσης νέων οικονομικότερων φαρμάκων, περισσότερο αποτελεσματικών και με λιγότερες παρενέργειες και αντενδείξεις. Τέτοια φάρμακα, τα οποία βρίσκονται σε διάφορες φάσεις

ανάπτυξης κλινικών μελετών, ανήκουν στις κάτωθι κατηγορίες: 1) εναλλακτικές μορφές IFN (κεκαθαρμένη ανθρώπινη IFN-α πολυπληθών υποτύπων (Multiferon), IFN συνδεδεμένη με λευκωματίνη (Albiferon), IFN-ω, συνδυασμοί IFN-α και IFN-γ, δεύτερης γενιάς IFN με τροποποιημένες αλληλουχίες αμινοξέων και αλληλαγές στη γλυκοζυλίωση, καθώς και η συναινετική PEG-IFN-α (Peg-alfacon)) και εναλλακτικές μορφές ριμπαβιρίνης (όπως η βιραμιδίνη, προφάρμακο της ριμπαβιρίνης που βρίσκεται σε κλινικές δοκιμές φάσεως III, ενώ η λεβοβιρίνη που είχε επίσης δοκιμασθεί απεσύρθη, αφού διαπιστώθηκε ελάττωση του SVR σε συνδυασμό με PEG-IFN)^{57,58}, 2) ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, με σκοπό την τροποποίηση της σχέσης Th1/Th2 αντίδρασης προς όφελος της ανοσοαπόκρισης. Τέτοια φάρμακα είναι: η θυμοσίνη-α, η ισταμίνη σε συνδυασμό με IFN-α με ή χωρίς ριμπαβιρίνη και τα θεραπευτικά εμβόλια⁵⁹, 3) ειδικοί αναστολείς των ενζύμων του HCV, όπως οι αναστολείς της NS3 πρωτεάσης (BILN 2061, VX-950) και οι αναστολείς της RNA-εξαρτώμενης-RNA πολυμεράσης (NM-283 ή βαλοπι-σιταμπίνη)^{60,61} και τέλος 4) τα αντιινωτικά φάρμακα. Η θεραπεία της HCV λοίμωξης αποσκοπεί πρωταρχικά στην εκρίζωση του ιού, αλλά είναι κατανοητό ότι είναι ιδιαίτερα σημαντική και η βελτίωση της ίνωσης στο ήπαρ. Σημαντικό ρόλο στην ίνωση φαίνεται ότι διαδραματίζουν τα δένδριτικά κύτταρα και θεωρείται ότι η αντιινωτική δράση της IFN-α οφείλεται στην άμεση επίδρασή της στα κύτταρα αυτά.

Άλλα φάρμακα που έχουν δοκιμασθεί ή δοκιμάζονται για την αντιινωτική τους δράση είναι: η IFN-γ, ο παράγων αντι-TNF-α και ο IDN-6556 που δρα αναστέλλοντας τις κασπάσες κ.ά.

Συμπέρασμα

Η ηπατίτιδα C αποτελεί σημαντικό πρόβλημα Δημόσιας Υγείας παγκοσμίως, κυρίως λόγω των επιπλοκών της (κίρρωση ήπατος και ηπατοκυτταρικός καρκίνος). Η βελτίωση αφενός μεν των διαγνωστικών μεθόδων μοριακής βιολογίας αφετέρου δε των αποτελεσμάτων της θεραπευτικής αγωγής τα τελευταία χρόνια έχει οδηγήσει σε πρόωμη διάγνωση και αποτελεσματικότερη εκρίζωση της λοίμωξης, περιορίζοντας με τον τρόπο αυτό και τις επιπλοκές της. Δυστυχώς όμως, τα θεραπευτικά μέτρα δεν είναι επαρκώς αποτελεσματικά σε όλες τις κατηγορίες των αρρώστων, ενώ έχουν αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες και αρκετούς περιορισμούς στην εφαρμογή τους. Για τους λόγους αυτούς, θα πρέπει

⇒ να βελτιωθεί η φαρέτρα της θεραπευτικής έναντι του ιού, με την προσπάθεια ανακάλυψης καινούργιων πιο αποτελεσματικών φαρμάκων ή/και εμβολίου έναντι του ιού. Τέλος, η βελτίωση των γνώσεών μας για την αλληλεπίδραση ιού και ξενιστή αναμένεται να βοηθήσει σημαντικά στην ανακάλυψη των παραγόντων που συντελούν στην πρόκληση της ηπατικής βλάβης, με σκοπό πάντα την ικανοποιητικότερη αντιμετώπισή της.

Βιβλιογραφία

1. WHO Fact Sheet 164.
2. Rosenberg S. Recent advances in the molecular biology of hepatitis C virus. *J Mol Biol* 2001; 313:451-464.
3. Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, Bonino F, Bradely DW, Brechot C, et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* 1994; 19:1321-1324.
4. Mizokami M, Gojbori T, Ohba KI, Ikeo K, Ge XM, Ohno T, Orito E, Lau JYN. Hepatitis C virus types 7, 8 and 9 should be classified as type 6 subtypes. *J Hepatol* 1996; 24:622-624.
5. Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology* 1995; 21:57-83.
6. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus genetic variability: pathogenic and clinical implications. *Clin Liver Dis* 2003; 45-66.
7. Pawlotsky JM, Tsakiris L, Roudot-Thoraval F, Pellet C, Stuyver L, Duval J, Dhumeaux D. Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C. *J Inf Dis* 1995; 71:1607-1610.
8. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* 2000; 355: 887-891
9. Infectious Diseases and Immunization Committee CPS. Transfusion and risk of infection in Canada: Update 2005. *J Pediatr Child Health* 2005; 10:149-153.
10. Alter M. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:S93-S98.
11. Montella M, Crispo A, Grimaldi M, et al. Assessment of iatrogenic transmission of HCV in Southern Italy: was the cause the Salk polio vaccination? *J Med Virol* 2003; 70:49-50.
12. Hutin YJ, Hauri AM, Armstrong GL. Use of injections in healthcare settings worldwide, 2000: literature review and regional estimates. *BMJ* 2003; 327:1075-1078.
13. Miller MA, Pisani E. The cost of unsafe injections. *Bull World Health Organ* 1999; 77:808-811.
14. Ahmad K. Pakistan: a cirrhotic state? *Lancet* 2004; 364:1843-1844.
15. Vandelli C, Renzo F, Romano L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, Ventura E, Zanetti A. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:855-859.
16. Ghosn J, Pierre-Francois S, Thibault V, et al. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men. *HIV Med* 2004; 5:303-306.
17. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002; 36:S106-S113.
18. Mitsui T, Iwano K, Masuko K, et al. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology* 1992; 6:1109-1114.
19. Rigopoulou E, Stefanidis I, Liaskos C, Zervou EK, Rizos C, Mina P, Zachou K, Syrganis C, Patsidis E, Kyriakopoulos G, Sdrakas L, Tsianan N, Dalekos GN. HCV-RNA qualitative assay based on transcription mediated amplification improves the detection of hepatitis C virus infection in patients on haemodialysis: results from five haemodialysis units in central Greece. *J Clin Virol* 2005; 34:81-85.
20. Koulentaki M, Spanoudakis S, Kantidaki E, Drandakis P, Tzagarakis P, Biziakos E, Moschandreja J, Kouroumalis EA. Prevalence of hepatitis B and C markers in volunteer blood donors in Crete. A five-year study. *J Viral Hep* 1999; 6:243-248.
21. Zervou EK, Bounba DS, Liaskos C, Georgiadou S, Tsianan EV, Dalekos GN. Low prevalence of HCV, HIV and HTLV-III infection markers in northwestern Greece: results of a three-year prospective donor study (1995-1997). *Eur J Intern Med* 2003; 14:39-44.
22. Raptis I, Koskinas J, Emmanouil T, Hadziyannis S. Changing relative roles of hepatitis B and C viruses in the aetiology of hepatocellular carcinoma in Greece. Epidemiological and clinical observations. *J Viral Hep* 2003; 10:450-454.
23. Seef LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:S35-S46.
24. Vogt M, Lang T, Frosner G, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med* 1999; 341:866-870.
25. Freeman AJ, Dore GJ, Law MJ, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001; 34:809-816.
26. Benvegno L, Gios M, Boccardo S, et al. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004; 53:744-749.
27. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349:825-832.
28. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999; 30:1054-1058.
29. Massard J, Ratziau V, Thabut D, Moussalli J, Lebray P, Benhamou Y, Poynard T. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 519-S24.
30. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Extrahepatic immunological complications of hepatitis C virus infection. *AIDS* 2005; 3: S123-S127.
31. Zeuzem S, Franka A, Lee JH, et al. Phylogenetic analysis of hepatitis C virus isolates and their correlation to viremia, liver function tests and histology. *Hepatology* 1996; 24:1003-1009.
32. Bravo A, Sheth S, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344:495-450.
33. Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002-June 10-12. *Hepatology* 2003; 36:S3-S20.
34. Collin C, Lanoir D, Touzet S, et al. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hep* 2001; 8:87-95.
35. Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L, et al. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52(RR-3):1-13,15.
36. Wong W, Terrault N. Update on chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:507-520.
37. Hadziyannis S, Sette HJ, Morgan T, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140:346-355.
38. Fried MD, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975-982.
39. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358:958-965.
40. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343:1666-1672.
41. Davis G, Wong J, McHutchison J, Manns M, et al. Early virologic response to treatment with pegylated interferon a-2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 3:645-652.
42. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Zeuzem S, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alpha-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130:1086-1097.
43. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pre-treatment viremia. *J Hepatol* 2006; 44:97-103.
44. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Andriulli A, et al. Peginterferon alfa2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 23:2609-2617.
45. von Wagner M, Huber M, Berg T, Zeuzem S, et al. Peginterferon alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 129:522-527.
46. Shiffman M, Di Bisceglie A, Lindsay K, et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004; 126:1015-1023.
47. Jacobson JM, Gonzalez SA, Ahmed F, et al. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2453-2462.
48. Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al. Impact of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122:1303-1313.
49. Alric L, Duffaut M, Selves J, et al. Maintenance therapy with gradual reduction in the interferon dose over one year improves histological response in patients with chronic hepatitis C with biochemical response: results of a randomized trial. *J Hepatol* 2001; 35:272-278.
50. Torriani F, Rodriguez-Torres M, Rockstroh J, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351:438-450.
51. Chung R, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting patients. *N Engl J Med* 2004; 351:451-459.
52. Fleischer R, Boxwell D, Sherman KE. Nucleoside analogues and mitochondrial toxicity. *Clin Infect Dis* 2004; 38:e79-e80.
53. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345:1452-1457.
54. Wiegand J, Buggisch P, Boecker W, Manns M, et al. Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute HCV-II study. *Hepatology* 2006; 43:250-256.
55. Kuo A, Terrault NA. Management of hepatitis C in liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6:449-458.
56. Heydtmann M, Freshwater D, Dudley T, Mutimer D, et al. Pegylated interferon alpha-2b for patients with HCV recurrence and graft fibrosis following liver transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6:825-833.
57. Gish R, Arora S, Nelson D, et al. Safety and efficacy of virmidine in combination with pegylated interferon alfa-2a for treatment of hepatitis C in therapy-naïve patients. European Association for the Study of the Liver, April 14-18, 2004, Berlin, Germany. Abstract 479/762.
58. Pockros PJ, Pessoa MG, Diago M, et al. Combination of levovirin and peginterferon alfa-2a fails to generate a virological response comparable to ribavirin and peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2004; 40:525A.
59. Nevens F, Roskams T, Van Vierberghe H, et al. A pilot study of therapeutic vaccination with envelope protein E1 in 35 patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:1289-1296.
60. Hinrichsen H, Benhamou Y, Wedemeyer H, et al. Short-term antiviral efficacy of BILN 2061, a hepatitis C virus serine protease inhibitor, in hepatitis C genotype 1 patients. *Gastroenterology* 2004; 127:1347-1355.
61. Godofsky E, Afdhal N, Rustgi V, et al. A phase III dose escalation trial assessing tolerance, pharmacokinetics, and antiviral activity of NM-283, a novel antiviral treatment for hepatitis C. *Gastroenterology* 2004; 126(Suppl 2):A681.