

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

**Η ΚΛΙΝΙΚΗ / ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΤΗΣ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ
(1996-2011)**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΗΣ Κ. ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ

Ιατρός Πνευμονολόγος

ΑΘΗΝΑ 2012

- 1. Ημερομηνία αίτησης: 17/6/1992**
- 2. Ημερομηνία ορισμού τριμερούς Επιτροπής: 4/12/1992**
- 3. Τριμελής Επιτροπή: Α. Χατζάκης, Γ. Πετρίκκος, Α. Καλαντίδου**
- 4. Ημερομηνία ορισμού του θέματος: 9/6/1993**
- 5. Ημερομηνία καταθέσεως της διδακτορικής διατριβής: 10/4/2013**

Στην Οικογένεια μου

**« Ιητρική δε πάντα πάλαι υπάρχει...»
ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ (Περί Αρχαίας Ιητρικής, L.,1 572)**

ΟΡΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ, ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ
ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΟΥΜΕΝΟΣ
ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΤΗΝ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝ ΔΕ.

ΗΓΗΣΑΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ
ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ,
ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ,
ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΩΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ.
ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ,
ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ.

ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ
ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΙΑ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ
ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ
ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩΙ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩΙ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.

ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΖΟΜΑΙ ΕΠ'ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ
ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ,
ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΗ ΕΙΡΞΕΙΝ.

ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ,
ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ.
ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.
ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ.
ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΑΙΤΟΥΝΤΑΣ,
ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ.
ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ
ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΙΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ,
ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΩΝ,
ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.
Α ΔΕ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ,
Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ,
Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΓΚΑΛΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ,
ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ.

ΟΡΚΟΝ ΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ
ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ,
ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ.
ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

Ορκίζομαι στον Απόλλωνα τον ιατρό και στον Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και σ' όλους τους θεούς και τις θεές, που βάζω μάρτυρες, ότι θα εκπληρώσω τον όρκο μου αυτό και το συμβόλαιο αυτό, σύμφωνα με τη δύναμη μου και την κρίση μου. Ότι θα θεωρώ εκείνον που μου δίδαξε την τέχνη αυτή ίσο με τους γονείς μου, και θα τον κάνω κοινωνικό του βίου μου, και θα του προσφέρω από τα δικά μου ό,τι χρειάζεται.

Τους απογόνους του θα θεωρώ ως αδελφούς μου και θα τους διδάξω την τέχνη αυτή, αν επιθυμούν να μάθουν, χωρίς μισθό και χωρίς συμφωνία. Ότι θα μεταδώσω τους επαγγελματικούς κανόνες, τα θεωρητικά μαθήματα και τις υπόλοιπες κάθε είδους ασκήσεις στους γιους μου, στους γιους του διδασκάλου μου, και σε μαθητές που έχουν συνδεθεί μαζί μου με όρκο και συμβόλαιο, κατά τη συνήθεια των ιατρών, και σε κανένα άλλο.

Θα χρησιμοποιήσω τη θεραπευτική δίαιτα μόνο για ωφέλεια των αρρώστων, όσο εξαρτάται από τη δύναμη και την κρίση μου, και (υπόσχομαι ότι) θα τους παραφυλάξω από κάθε βλάβη και αδικία. Δεν θα χορηγήσω θανατηφόρο φάρμακο σε κανένα, όσο και αν παρακληθώ, ούτε θα υποδείξω τέτοια συμβουλή. Επίσης δεν θα δώσω σε γυναίκα φάρμακο εκτρωτικό.

Αγνή και καθαρή θα διατηρήσω τη ζωή μου και την τέχνη μου. Δεν θα χειρουργήσω οπωσδήποτε αυτούς που χρήζουν (της πράξης), αλλά θα αφήσω την πράξη αυτή στους εξασκημένους. Σε όσα σπίτια προσκαλούμαι, θα μπαίνω για το καλό των αρρώστων, κρατώντας τον εαυτό μου μακριά από κάθε θεληματική αδικία ή διαφθορά και προ πάντων μακριά από κάθε αφροδισιακή πράξη σε σώματα γυναικών και ανδρών, ελευθέρων ή δούλων.

Όσα δε κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα δω ή θα ακούσω, ή και πέρα από τις ασχολίες μου, στην καθημερινή ζωή, όσα δεν πρέπει ποτέ να κοινολογούνται στους έξω, θα τα αποσιωπώ, θεωρώντας ότι αυτά είναι ιερά μυστικά. Όσο λοιπόν θα τηρώ τον όρκο μου αυτό και δεν θα τον παραβιάζω, είθε να πετυχαίνω στη ζωή και στην τέχνη μου, έχοντας καλό όνομα ανάμεσα στους ανθρώπους. Εάν όμως τον παραβώ και γίνω επίορκος, να πάθω τα αντίθετα.

‘ΘΕΡΑΠΕΥΕ ΤΑ ΑΤΟΜΑ και ΟΧΙ ΜΟΝΟ ΤΙΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ’

Σελίδα

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Βιογραφικό Σημείωμα	1
2. Εισαγωγή	2
3. Γενικό Μέρος	4
3.1 Εθνικά Δημογραφικά Δεδομένα	4
3.2 Εθνικό Επιδημιολογικό Δελτίο HIV/AIDS (1986-2011)	7
3.3 Παγκόσμια Επιδημιολογικά Δεδομένα HIV/AIDS	17
3.4 Ιστορική Αναδρομή και Επιδημιολογία	20
3.5 Γενετική του ιού HIV (Δομή-Παθογένεια-Ταξινόμηση)	26
3.6 Η μετάδοση του ιού HIV	39
3.7 Εργαστηριακή Ανίχνευση και Παρακολούθηση της HIV λοίμωξης	43
3.8 Η Κλινική Πορεία της HIV Λοίμωξης και η Αντιρετροϊκή θεραπεία	50
3.9 Εγκυμοσύνη και HIV λοίμωξη	62
3.10 Θεραπευτική Προφύλαξη για τον ιό HIV	64
3.10.1 Μετά την έκθεση στον ιό HIV	64
3.10.2 Πριν την έκθεση στον ιό HIV	66
4. Ειδικό Μέρος	69
4. Περιγραφή πληθυσμού και Διαχρονικών Τάσεων	69
4.1 Υλικό και Μέθοδος	69
4.2 Στατιστική Ανάλυση Δεδομένων	70
4.3 Περιγραφή Πληθυσμού Μελέτης	71
4.4 Σύγκριση των Ασθενών που Διαγνώστηκαν πριν την Έναρξη της Γρηγορίου Κλινικής με αυτούς που Διαγνώστηκαν μετά την έναρξη αυτής.	82
4.5 Σύγκριση των Διαχρονικών Τάσεων των Χαρακτηριστικών κατά την Πρωτοδιάγνωση των Ασθενών που Διαγνώστηκαν μετά την Έναρξη της Γρηγορίου Κλινικής	84
4.6 Συχνότητα και Προγνωστικοί Παράγοντες Καθυστερημένης Διάγνωσης	93
4.6.1 Περιγραφή Ασθενών με Καθυστερημένη Διάγνωση (Late Presentation).	93
4.6.2 Περιγραφή Ασθενών που Εμφανίστηκαν με Προχωρημένη Νόσο (Advanced HIV Disease).	102
4.7 Παράγοντες που Επηρεάζουν τον Αριθμό των CD4 Λεμφοκυττάρων κατά την Πρωτοδιάγνωση.	110
4.8 Ανταπόκριση στην Συνδυασμένη Αντιρετροϊκή Θεραπεία.	116
4.8.1 Προγνωστικοί Παράγοντες Έναρξης cART.	116
4.9 Ιολογική Ανταπόκριση	125
4.9.1 Αρχική Ιολογική Ανταπόκριση	125
4.9.2 Ιολογική Υποτροπή	137
4.9.3 Ιολογική Αποτυχία	148
4.10 Ανοσολογική Ανταπόκριση	159
4.11 Αλλαγές στην Θεραπεία	173
4.12 Ανάλυση Κλινικών Εκβάσεων	175
4.12.1 Κύριες Αιτίες Θανάτου	175
4.12.2 Ανάλυση Κλινικών Εκβάσεων: Συσχέτιση με Ανάπτυξη AIDS	183

5. Συζήτηση	190
5.1 Περιγραφή Πληθυσμού και Διαχρονικών Τάσεων	190
5.2 Συχνότητα και Προγνωστικοί Πράγοντες Καθυστερημένης Διάγνωσης	191
5.3 Ανοσολογική Ανταπόκριση στη Συνδυασμένη Αντιρετροϊκή Θεραπεία	194
5.4 Αλλαγές στην Θεραπεία	196
5.5 Προγνωστικοί Παράγοντες Ιολογικής και Ανοσολογικής Ανταπόκρισης στη Συνδυασμένη Αντιρετροϊκή Θεραπεία	197
5.6 Ανάλυση Κλινικών Εκβάσεων	199
6. Βιβλιογραφία	202
7. Παράρτημα	242
A. Δημοσιεύσεις	242
B. Ανακοινώσεις	243
Γ. Γρηγόριος Κλινική	245

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Ο Δρ. Δημητριάδης Ιωάννης γεννήθηκε στην Λευκωσία στις 18.8.1957.

Είναι έγγαμος και έχει δύο παιδιά.

Απεφοίτησε με άριστα από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου της Ρώμης και απέκτησε την ειδικότητα της Πνευμονολογίας στο Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών και στα Νοσοκομεία Guy`s και St Thomas του Λονδίνου.

Από τον Σεπτέμβριο του 1996 προΐσταται της Γρηγορίου Κλινικής Κλινικής στο Γενικό Νοσοκομείο Λάρνακας. Η Γρηγόριος Κλινική είναι η κλινική αναφοράς σε Εθνικό επίπεδο για την παρακολούθηση και θεραπεία των οροθετικών στον ιό HIV ασθενών.

Είναι μέλος της Εθνικής Επιτροπής για το AIDS.

Είναι μέλος σε Διοικητικά Συμβούλια μη Κυβερνητικών Οργανώσεων, μέλος Επιστημονικών Εταιριών και μέλος του Kyrenia Rotary Club.

Συμμετοχή με εργασίες σε Εθνικά και Διεθνή συνέδρια και δημοσιεύσεις σε έγκριτα επιστημονικά έντυπα του εξωτερικού. Επιλεκτική αναφορά σε ορισμένες ανακοινώσεις και δημοσιεύσεις αναφέρονται στο Παράρτημα.

2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από την έναρξη της πανδημίας του AIDS η Επιστήμη έκανε εξαιρετική πρόοδο τόσο στην βασική όσο και στην κλινική έρευνα. Η πανδημία έχει επηρεάσει την άσκηση της Ιατρικής σε παγκόσμιο επίπεδο με ταυτόχρονα τεράστιες κοινωνικές, πολιτικές και οικονομικές προεκτάσεις.

Παρόλη την εδραίωση της πανδημίας, τα μέσα για την αντιμετώπιση της συνεχώς βελτιώνονται με αποτέλεσμα την μετατροπή της νόσου από θανατηφόρα σε χρόνια και την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Η παγκόσμια ανάπτυξη της HIV πανδημίας χαρακτηρίζεται από μία παράλληλη έκρηξη πληροφόρησης σχετικά με την ιολογία του HIV, την παθογένεια και την θεραπεία. Η ροή της πληροφόρησης σχετικά με την HIV λοίμωξη είναι τεράστια και συνεχής. Είναι η πρώτη φορά στην Ιστορία των μολυσματικών ασθενειών, αλλά και γενικότερα στην Ιστορία της Ιατρικής Επιστήμης, που η βιβλιογραφία εμπλουτίστηκε τόσο πολύ και τόσο γρήγορα. Τα αποτελέσματα των ερευνών όσον αφορά τα χαρακτηριστικά του ιού HIV ανέτρεψαν πολλά επιστημονικά δεδομένα της τότε εποχής ιδιαίτερα όσον αφορά στην μετάδοση των γενετικών πληροφοριών.

Η ονομασία ρετροϊός η οποία εδόθη στον ιό αναφέρεται στην μεταγραφή του RNA του ιού σε DNA . Η ανακάλυψη αυτή ανέτρεψε ένα από τα πιο σημαντικά δόγματα της μοριακής βιολογίας η οποία μέχρι τότε είχε εδραίωση την γνώση ότι οι γενετικές πληροφορίες ακολουθούν μία μονόδρομο κατεύθυνση από το DNA στο RNA και στην πρωτεΐνη. Επίσης βοήθησε στην ική αιτιολόγηση ορισμένων καρκίνων.

Απότοκος της τεράστιας επιστημονικής προσπάθειας είναι η ανακάλυψη 30 περίπου νέων αντιρετροϊκών σκευασμάτων για την θεραπεία του AIDS με εντυπωσιακά αποτελέσματα όσον αφορά την μείωση της θνησιμότητας και την βελτίωση της ποιότητας ζωής με το προσδόκιμο ζωής να είναι, με τα σημερινά δεδομένα, γύρω στα 40-50 χρόνια.

Επίσης, θεραπευτικά σκευάσματα για το AIDS βοήθησαν στην θεραπεία άλλων παθήσεων όπως η Ηπατίτιδα Β.

Παρόλη την τεράστια πρόοδο που έχει επιτευχθεί τόσο στον τομέα της διάγνωσης όσο και στον τομέα της θεραπείας, η πανδημία ακόμη προκαλεί εκατομύρια θανάτους κάθε χρόνο και εκατομύρια νέα περιστατικά διαγνώσκονται κάθε χρόνο παγκοσμίως.

Επίσης η επίπτωση της HIV επιδημίας βοήθησε στην εξάπλωση άλλων ασθενειών όπως η φυματίωση. Το ισχυρό οπλοστάσιο των διαθέσιμων αντιρετροϊκών φαρμάκων και οι επιστημονικά επιβεβαιωμένες διαθέσιμες παρεμβάσεις για την θεραπεία και την πρόληψη της HIV μόλυνσης μας δίνει μία πρωτοφανή ευκαιρία για επιπλέον επιτυχίες στην μάχη κατά της νόσου.

Παρόλα τα διεθνή προγράμματα τα οποία συνέτειναν στην παγκόσμια αύξηση πρόσβασης στην αντιρετροϊκή θεραπεία, οι προκλήσεις παραμένουν. Σχεδόν οι μισοί από τους οροθετικούς οι οποίοι ζουν στις χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος χώρες και πληρούν τις προϋποθέσεις για θεραπεία ακόμη δεν λαμβάνουν αντιρετροϊκή αγωγή. Μόνο ένα μικρό μέρος του παγκόσμιου πληθυσμού που είναι οροθετικοί στον ιό HIV συμπεριλαμβανομένων και αυτών που ζουν σε πλούσιες χώρες, μπορούν πράγματι να διανύσουν την διαδρομή από την διάγνωση μέχρι την επιτυχημένη θεραπεία.

Η Κύπρος δεν αποτελεί εξαίρεση στην HIV πανδημία. Τα πρώτα περιστατικά HIV λοίμωξης διεγνώσθησαν το 1986. Διεγνώσθησαν 11 περιστατικά, 6 Κύπριοι και 6 αλλοδαποί. Η διάγνωση των νέων περιστατικών προκάλεσε κοινωνική αναστάτωση και στιγματισμό. Τα φαινόμενα αυτά επιδεινώθηκαν με την πάροδο του χρόνου και παρόλα τα προγράμματα ενημέρωσης τα περιστατικά

παρουσίαζαν διαχρονική αύξηση. Τον αρχικό φόβο και την σχετική περισυλλογή όσον αφορά την ανεξέλεγκτη σεξουαλική συμπεριφορά διαδέχθηκε μία πιο επιφανειακή προσέγγιση του θέματος με αρνητικά επιδημιολογικά επακόλουθα ιδιαίτερα μεταξύ των ανδρών που είναι και η πλειοψηφία των ασθενών.

Τον Σεπτέμβριο του 1996 άρχισε η χορήγηση του συνδυασμού των αντιρετροικών φαρμάκων. Το γεγονός αυτό συνέπεσε με την έναρξη της λειτουργίας της Γρηγορίου Κλινικής στο Γενικό Νοσοκομείο της Λάρνακας. Η αντιρετροική θεραπεία άλλαξε την πορεία της νόσου των Κύπριων ασθενών. Δίνεται έμφαση στο γεγονός ότι η αρχική αντιρετροική αγωγή ήταν συνδυασμός τριών αντιρετροικών φαρμακευτικών σκευασμάτων, ενός αναστολέα της πρωτεάσης και δύο NRTIs.

Τα θετικά αποτελέσματα της αντιρετροικής αγωγής απέφεραν πολλαπλά οφέλη στην Κυπριακή κοινωνία. Μειώθηκε η θνησιμότητα, μειώθηκαν οι εισαγωγές στα νοσοκομεία και εδόθη παράταση και ποιότητα ζωής. Η κοινωνία δεν στερήθηκε τα άτομα αυτά τα οποία ενσωματώθηκαν στο ενεργό ανθρώπινο δυναμικό.

Εξίσου σημαντικό όφελος είναι η αλλαγή στάσης εκ μέρους του πολίτη όσον αφορά την εμπιστοσύνη και την εμπιστευτικότητα έναντι του συστήματος με επακόλουθο την συνεχή προσέλευση νέων περιστατικών μόνιμων κατοίκων Κύπρου αλλά και πάρα πολλών συμπατριωτών μας που διέμεναν στο εξωτερικό. Μέχρι το τέλος του 2011 διεγνώσθησαν συνολικά 410 άτομα εκ των οποίων οι 332 είναι Κύπριοι.

Η Επιστημονική κοινότητα θα πρέπει να καταβάλει μεγάλες προσπάθειες για νέες ανακαλύψεις όσον αφορά την θεραπεία του AIDS. Αναμένονται νέες κατηγορίες φαρμάκων και ήδη έχουμε τα πρώτα συγκρατημένα αισιόδοξα μηνύματα όσον αφορά την δημιουργία εμβολίου.

Σκοπός της Διδακτορικής Διατριβής είναι η καταγραφή των επιδημιολογικών και των κλινικοεργαστηριακών παραμέτρων των οροθετικών στον ιό HIV ασθενών που ζουν στην Κύπρο και η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων αυτών σε συνάρτηση με την χορήγηση ή όχι της αντιρετροικής αγωγής. Τα αποτελέσματα θα βοηθήσουν στην διάχυση της γνώσης όσον αφορά στην διαχρονική εξέλιξη της HIV λοίμωξης στην Κύπρο κατά την χρονική περίοδο 1996 μέχρι το 2011.

3. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3. 1.ΕΘΝΙΚΑ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Βάση των δεδομένων της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας ο πληθυσμός της Κύπρου στο τέλος του 2011 υπολογίζεται σε 952.100 σε σύγκριση με 929.500 τον προηγούμενο χρόνο, σημείωσε δηλαδή αύξηση 2,4% (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ 1992-2011

	2011	2010	2009	2008	2007	2006	2005	2004	2003	2002	2001	2000	1999	1998	1997	1996	1995	1992
	Τέλος Χρόνου	Τέλος Χρόνου	Τέλος Χρόνου	Τέλος Χρόνου	Τέλος Χρόνου	Τέλος Χρόνου	Τέλος Χρόνου	Τέλος Χρόνου	Τέλος Χρόνου	Τέλος Χρόνου	Τέλος Χρόνου	Τέλος Χρόνου	Τέλος Χρόνου	Τέλος Χρόνου	Τέλος Χρόνου	Τέλος Χρόνου	Τέλος Χρόνου	Απογραφή
Πληθυσμός στις περιοχές που ελέγχει το Κράτος (χιλιάδες)	862,0	839,8	819,1	796,9	776,4	757,9	744	733,1	722,9	713,7	705,5	697,5	690,5	682,9	675,2	666,3	656,3	615,0
Άντρες	419,0	408,8	399,6	389,9	380,5	371,5	364,6	359,3	354,6	350,1	346,2	342,7	339,7	336,3	333,0	329,2	324,8	306,4
Γυναίκες	443,0	431,0	419,5	407,0	395,9	386,4	379,4	373,8	368,3	363,6	359,3	354,8	350,8	346,6	342,2	337,1	331,5	308,6
Κατανομή πληθυσμού κατά ηλικία(%)																		
0 - 14 χρονών	142,3	141,5	140,8	140,7	141,2	142,8	144,1	146	147,5	149,7	21,5	22,3	22,8	23,4	23,8	24,3	24,6	25,4
15 - 64 χρονών	609,4	591,9	575,6	556,8	538,9	521,4	509,3	498,8	489,2	479,9	66,8	66,4	66,0	65,5	65,0	64,6	64,3	63,6
65 χρονών και άνω	110,3	106,4	102,7	99,4	96,3	93,7	90,6	88,3	86,2	84,1	11,7	11,3	11,2	11,1	11,1	11,1	11,0	11,0
Κατανομή πληθυσμού κατά επαρχία (χιλιάδες)																		
Λευκωσία	336,0	328,0	320,6	312,6	305,1	298,4	293,5	289,7	286,2	283,1	280,3	277,9	275,8	273,4	271,0	268,0	264,6	249,6
Αμμόχωστος	47,6	46,3	45,1	43,8	42,7	41,6	40,8	40,2	39,6	39	38,5	37,8	37,1	36,5	35,8	35,1	34,4	31,5
Λάρνακα	146,3	142,3	138,5	134,5	130,8	127,4	124,8	122,8	120,8	119	117,5	116,2	115,1	113,9	112,6	111,2	109,6	102,8
Λεμεσός	241,3	235,5	230,2	224,4	219,0	214,3	210,8	208,1	205,7	203,5	201,6	199,5	197,8	195,8	193,9	191,5	188,8	177,4
Πάφος	90,8	87,7	84,7	81,6	78,8	76,2	74,1	72,3	70,6	69,1	67,6	66,1	64,7	63,3	61,9	60,5	58,9	53,7
Ποσοστό πληθυσμού στις αστικές περιοχές (%)	67,4	67,5	67,7	67,9	68,0	68,2	68,3	68,5	68,7	68,8	69,0	68,8	68,7	68,5	68,4	68,2	68,1	67,7
Νοικοκυριά (χιλιάδες)	309,3	300,1	291,3	282,6	274,3	266,1	258,2	250,6	243,2	236	229,0	224,3	219,7	215,3	210,9	206,6	202,4	189,2
Μέσος αριθμός προσώπων ανά νοικοκυριό	2,77	2,80	2,83	2,86	2,89	2,92	2,94	2,97	3,00	3,03	3,06	3,09	3,13	3,16	3,19	3,21	3,23	3,23

Πηγή: Εθνική Στατιστική Υπηρεσία Κύπρου 197

Μετά την Τουρκική εισβολή του Ιουλίου –Αυγούστου 1974 ο συνολικός πληθυσμός με τις απώλειες του πολέμου,τη μετανάστευση και τη μείωση των γεννήσεων είχε σημειώσει αρνητικό ποσοστό αύξησης μέχρι τα μέσα του 1977.

Στα χρόνια που ακολούθησαν οι δημογραφικές εξελίξεις ευνόησαν την αύξηση του πληθυσμού. Όμως η συνολική αύξηση του πληθυσμού αποκρύπτει σημαντικές διαφορές μεταξύ του πληθυσμού στην ελεγχόμενη από το κράτος περιοχή και της Τουρκοκυπριακής κοινότητας στην Τουρκοκρατούμενη περιοχή.

Ενώ ο πληθυσμός στις περιοχές που ελέγχει το κράτος αυξήθηκε σταδιακά από το 1977 και συνέχισε να αυξάνεται με ρυθμούς που κυμάνθηκαν μεταξύ 0,7% και 2,7%, στις κατεχόμενες περιοχές η Τουρκοκυπριακή κοινότητα σημείωσε μείωση από το 1986. Η διαφορά αυτή στην εξέλιξη πληθυσμού οφείλεται αποκλειστικά στη μετανάστευση, αφού τόσο η γεννητικότητα όσο και η θνησιμότητα των Τουρκοκυπρίων είναι παρόμοια με αυτή του υπόλοιπου πληθυσμού της Κύπρου.

Στον συνολικό πληθυσμό της Κύπρου δεν περιλαμβάνονται οι Τούρκοι έποικοι ο αριθμός των οποίων υπολογίζεται ότι κυμαίνεται μεταξύ 160 και 170 χιλιάδες σύμφωνα με πιο πρόσφατες ενδείξεις αυξημένων αφίξεων Τούρκων στις κατεχόμενες περιοχές.

Σύμφωνα με εκτιμήσεις, σε σύνολο 952.100 κατοίκων η σύνθεση του πληθυσμού κατά κοινότητα στο τέλος του 2011 ήταν:

- Ελληνοκυπριακή κοινότητα: 648.000 ή 71.8%
- Τουρκοκυπριακή κοινότητα: 90.100 ή 9.5%
- Ξένοι υπήκοοι: 178.000 ή 18.7%

Ο πληθυσμός στις ελεύθερες περιοχές της Κύπρου υπολογίζεται σε 862 χιλιάδες στο τέλος του 2011 σε σύγκριση με 839,8 χιλιάδες τον προηγούμενο χρόνο, δηλαδή σημείωσε αύξηση 2.6%. Η αύξηση του πληθυσμού το 2011 οφείλεται κυρίως στην καθαρή μετανάστευση προς την Κύπρο (18.142 άτομα) και σε μικρότερο βαθμό στην φυσική αύξηση του πληθυσμού (4.118 άτομα).

Στην πρωτεύουσα Λευκωσία καταγράφονται 336,000 άτομα, στην Αμμόχωστο 47,600, στην Λάρνακα 146,300, στην Λεμεσό 241,300 και στην Πάφο 90,800 (Πίνακας 1).

Το σύνολο των ανδρών στην επικράτεια είναι 419,000 και οι γυναίκες 443,000.

Όσον αφορά την κατανομή του πληθυσμού κατά ηλικία, για τις ηλικίες από 0-14 ετών καταγράφονται 142,300, για τις ηλικίες 15-64 καταγράφονται 609,400 και για τις ηλικίες 65 χρονών και άνω 110,300 (Πίνακας 1).

Ο αριθμός των γεννήσεων το 2011 ήταν 9.622 σε σύγκριση με 9.801 τον προηγούμενο χρόνο. Το συνολικό ποσοστό γονιμότητας που εκφράζει τον μέσο αριθμό παιδιών κατά γυναίκα υπολογίστηκε σε 1,35 το 2011 και παραμένει από το 1995 κάτω από το 2,10 που χρειάζεται για να εξασφαλίζεται αναπλήρωση του πληθυσμού (Πίνακας 2).

2 ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ 1990-2011	2011	2010	2009	2008	2007	2006	2005	2004	2003	2002	2001	2000	1999	1998	1997	1996	1995	1990
Μεταβολές πληθυσμού																		
Ετήσιο ποσοστό αύξησης πληθυσμού στο μέσο του χρόνου (%)	2,6	2,5	2,8	2,6	2,4	1,9	1,5	1,4	1,3	1,2	1,1	1,0	1,1	1,1	1,3	1,5	1,7	2,5
Ποσοστό φυσικής αύξησης (ανά 1000 κατοίκους)	4,9	5,7	5,5	5,1	4,2	4,8	3,8	4,2	4,0	3,8	4,8	4,5	5,0	5,1	6,1	7,1	7,6	9,9
Καθαρή μετανάστευση (αριθμός)	+18.142	+15.913	+17.784	+16.586	+15.222	+10.299	+8.128	+7.090	+6.285	+5.466	+4.650	+3.960	+4.200	+4.200	+4.800	+5.300	+6.000	+8.708
Γονιμότητα																		
Γεννήσεις (αριθμός)	9.622	9.801	9.608	9.205	8.575	8.731	8.243	8.309	8.088	7.883	8.167	8.447	8.505	8.879	9.275	9.638	9.869	10.622
Ακαθάριστο ποσοστό γεννητικότητας (ανά 1000 κατοίκους)	11,3	11,8	11,9	11,7	11,2	11,6	11,2	11,4	11,3	11,1	11,6	12,2	12,4	13,1	13,8	14,6	15,2	18,3
Συνολικό ποσοστό γονιμότητας	1,35	1,44	1,48	1,48	1,44	1,52	1,48	1,52	1,51	1,5	1,6	1,6	1,7	1,8	1,9	2,0	2,0	2,4
Θνησιμότητα																		
Θάνατοι (αριθμός)	5.504	5.103	5.182	5.194	5.380	5.127	5.425	5.225	5.200	5.168	4.827	5.355	5.070	5.432	5.173	4.958	4.935	4.844
Ακαθάριστο ποσοστό θνησιμότητας (ανά 1000 κατοίκους)	6,5	6,2	6,4	6,6	7,0	6,8	7,3	7,2	7,2	7,3	6,9	7,7	7,4	8,0	7,7	7,5	7,6	8,4
Ποσοστό βρεφικής θνησιμότητας (ανά 1000 γεννήσεις)	3,1	3,2	3,3	3,5	3,1	3,1	4,6	3,5	4,1	4,7	4,9	5,6	6,0	7,0	8,0	8,3	8,5	11,0
Γάμοι (αριθμός)	13.248	12.851	12.769	13.395	13.422	12.617	12.966	10.931	10.810	10.284	10.574	9.282	9.080	7.738	7.187	5.761	6.669	5.607
Γάμοι κατοίκων Κύπρου	6.210	6.081	6.327	6.115	6.332	5.252	5.881	5.349	5.556									
Διαζύγια (αριθμός)	1.934	1.929	1.738	1.639	1.648	1.753	1.514	1.614	1.472	1.320	1.197	1.182	1.193	852	851	725	757	348
	2010/11		2008/09		2006/07		2004/05		2002/03		2000/01		1998/99		1996/97		1994/95	1987/88
		9	-	7	-	5	-	3	-	1	-	9	-	7	-	5	1	
Προσδοκώμενη διάρκεια ζωής στη γέννηση (χρόνια)																		
Άντρες	79,0		77,9		78,3		77,0		77,0		76,1		75,3		75,0		75,3	74,1
Γυναίκες	82,9		82,4		81,9		81,7		81,4		81,0		80,4		80,0		79,8	78,6

Το ποσοστό των παιδιών ηλικίας κάτω των 15 χρόνων υπολογίστηκε σε 16,5% το 2011 και το ποσοστό των ηλικιωμένων προσώπων ηλικίας 65 χρόνων και πάνω σε 12,8% σε σύγκριση με 25,4% και 11,0% αντίστοιχα το 1992 και 25% και 10,8% το 1982 (Πίνακας 2). Σημειώθηκε δηλαδή σταδιακή αύξηση του ποσοστού των ηλικιωμένων και μείωση του ποσοστού των παιδιών, ενδεικτικά της τάσης γήρανσης του πληθυσμού. Επίσης αυξήθηκε το ποσοστό των προσώπων ηλικίας 45-64 χρόνων σε 24,4% από 19,3% το 1992 και 17,6% το 1982 πράγμα που δείχνει κάποια γήρανση του πληθυσμού και στις οικονομικά ενεργείς ηλικίες.

Η μέση διάρκεια ζωής κατά την γέννηση υπολογίστηκε σε 79,0 χρόνια για τους άνδρες και 82,9 χρόνια για τις γυναίκες για την περίοδο 2010/2011. Για την περίοδο 2008/09 η μέση διάρκεια ζωής για τους άνδρες ήταν 77,9 χρόνια και για τις γυναίκες 82,4 χρόνια. (Πίνακας 2).

Ο υπολογιζόμενος αριθμός των θανάτων στις περιοχές που ελέγχει το κράτος ήταν 5.504 το 2011 και το αντίστοιχο ακαθάριστο ποσοστό θνησιμότητας 6,5 θάνατοι για κάθε χίλιους κατοίκους. Το 2010 ο αριθμός των θανάτων ήταν 5.103 (Πίνακας 2). Η βρεφική θνησιμότητα έχει φτάσει σε χαμηλά επίπεδα και υπολογίζεται σε 3,1 θανάτους βρεφών σε κάθε 1.000 γεννήσεις το 2011 (Πίνακας 2).

Οι κύριες αιτίες θανάτου που δηλώθηκαν το 2011 είναι οι ασθένειες του κυκλοφορικού συστήματος, τα νεοπλάσματα, ασθένειες των ενδοκρινών αδένων της θρέψης και του μεταβολισμού και ασθένειες του αναπνευστικού συστήματος.

3. 2 ΕΘΝΙΚΟ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΟ ΔΕΛΤΙΟ HIV/AIDS (1986 – 2011)

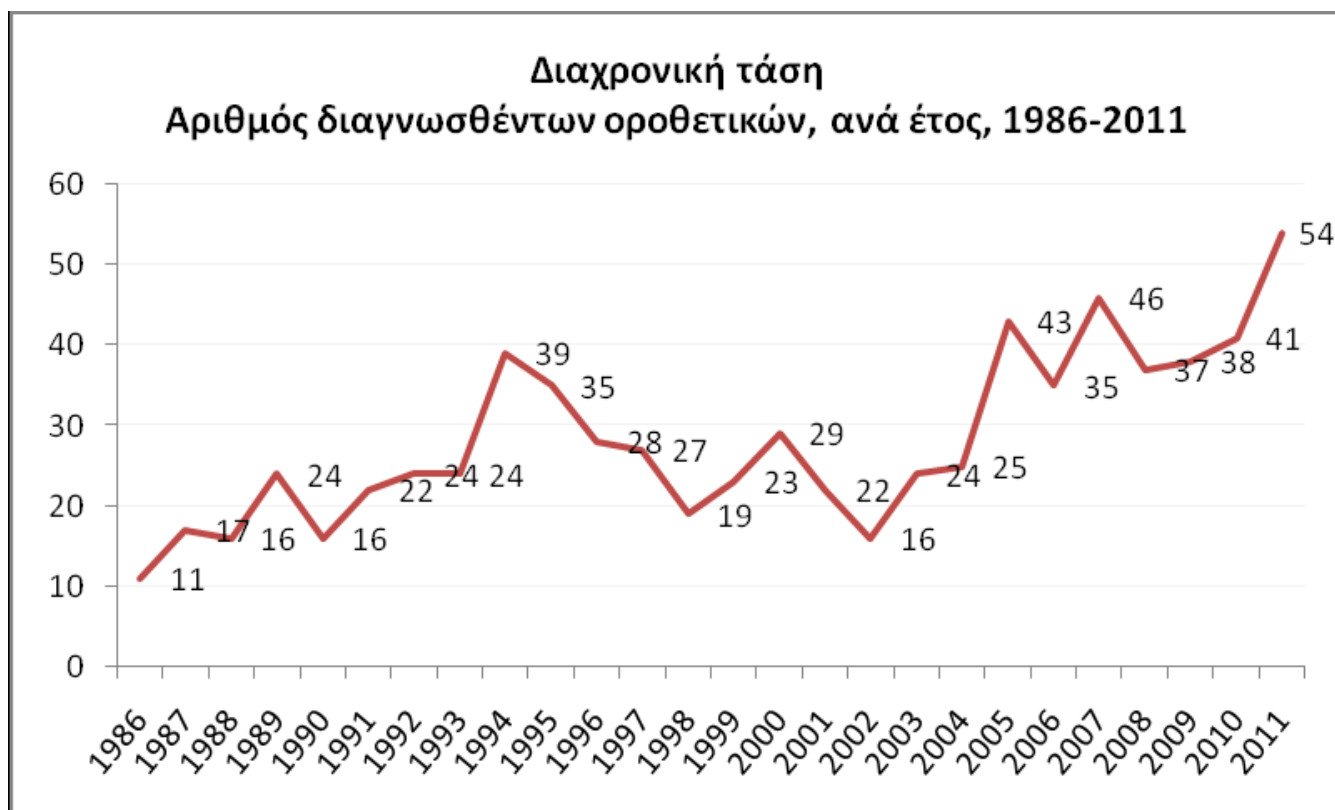
Βάσει του επιδημιολογικού δελτίου του Εθνικού Προγράμματος για το AIDS του Υπουργείου Υγείας της Κύπρου, κατά την περίοδο 1996 μέχρι το τέλος του 2011 διαγνώστηκαν 735 περιστατικά (Πίνακας 3, Εικόνα 1).

Πίνακας 3. Αριθμός διαγνωσθέντων οροθετικών , ανά έτος και εθνικότητα (1986-2011)

ΕΤΟΣ	ΚΥΠΡΙΟΙ	ΑΛΛΟΔΑΠΟΙ	ΣΥΝΟΛΟ
1986	6	5	11
1987	11	6	17
1988	12	4	16
1989	14	10	24
1990	5	11	16
1991	14	8	22
1992	9	15	24
1993	14	10	24
1994	29	10	39
1995	20	15	35
1996	17	11	28
1997	15	12	27
1998	15	4	19
1999	14	9	23
2000	19	10	29
2001	8	14	22
2002	8	8	16
2003	9	15	24
2004	9	16	25
2005	14	29	43
2006	11	24	35
2007	24	22	46
2008	19	18	37
2009	16	22	38
2010	22	19	41
2011	32	22	54
ΣΥΝΟΛΟ	386	349	735

Πηγή: Υπουργείο Υγείας/ Εθνικό Πρόγραμμα

Εικόνα 1



Από το σύνολο των 735 οροθετικών ατόμων, 386 είναι Κύπριοι, εκ των οποίων 2 είναι Τουρκοκύπριοι κάτοικοι των κατεχομένων, και 349 είναι αλλοδαποί. Οι 457 είναι κάτοικοι των ελεγχόμενων από την Κυπριακή Δημοκρατία περιοχών και οι 279 κάτοικοι εξωτερικού. Τα περισσότερα από τα 279 άτομα που είναι κάτοικοι εξωτερικού, είναι κυρίως αλλοδαποί ενώ μικρός αριθμός είναι Κύπριοι του εξωτερικού (Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Αναλυτικά η Ετήσια συχνότητα νέων περιστατικών κατά Εθνικότητα και διαμονή, 1986-2011

	Κάτοικοι Κύπρου				Κάτοικοι εξωτερικού			Κάτοικοι κατεχομένων		Γενικό Σύνολο
ΕΤΟΣ	A	B	Γ	Σύνολο	Δ	E	Σύνολο	ΣΤ	Σύνολο	Σύνολο
1986	3	2	0	5	1	5	6			11
1987	10	1	0	11	0	6	6			11
1988	10	0	0	10	2	4	6			16
1989	8	4	0	12	2	10	12			24
1990	2	2	0	4	1	11	12			16
1991	10	1	1	12	3	7	10			22
1992	5	3	1	9	1	14	15			24
1993	11	3	0	14	0	10	10			24
1994	26	3	0	29	0	10	10			39
1995	19	1	3	23	0	12	12			35
1996	9	6	2	17	2	9	11			28
1997	13	0	1	14	2	11	13			27
1998	10	5	0	15	0	4	4			19
1999	8	6	2	16	0	7	7			23
2000	10	9	0	19	0	10	10			29
2001	4	4	1	9	0	13	13			22
2002	7	1	6	14	0	2	2			16
2003	6	3	6	15	0	9	9			21
2004	7	2	4	13	0	12	12			25
2005	10	4	17	31	0	12	12			43
2006	8	3	5	16	0	19	19			35
2007	11	8	3	22	5	19	24			46
2008	13	3	4	20	3	14	17			37
2009	9	7	10	26	0	12	12			38
2010	13	9	12	34	0	7	7			41
2011	21	8	15	44	1	7	8	2	2	54
ΣΥΝ.	263	98	93	454	23	256	279	2	2	735

Επεξηγήσεις κωδικών στον πίνακα:

A= Κύπριοι

B= Επαναπατρισθέντες

Γ= Αλλοδαποί κάτοικοι Κύπρου

Δ= Κύπριοι κάτοικοι εξωτερικού

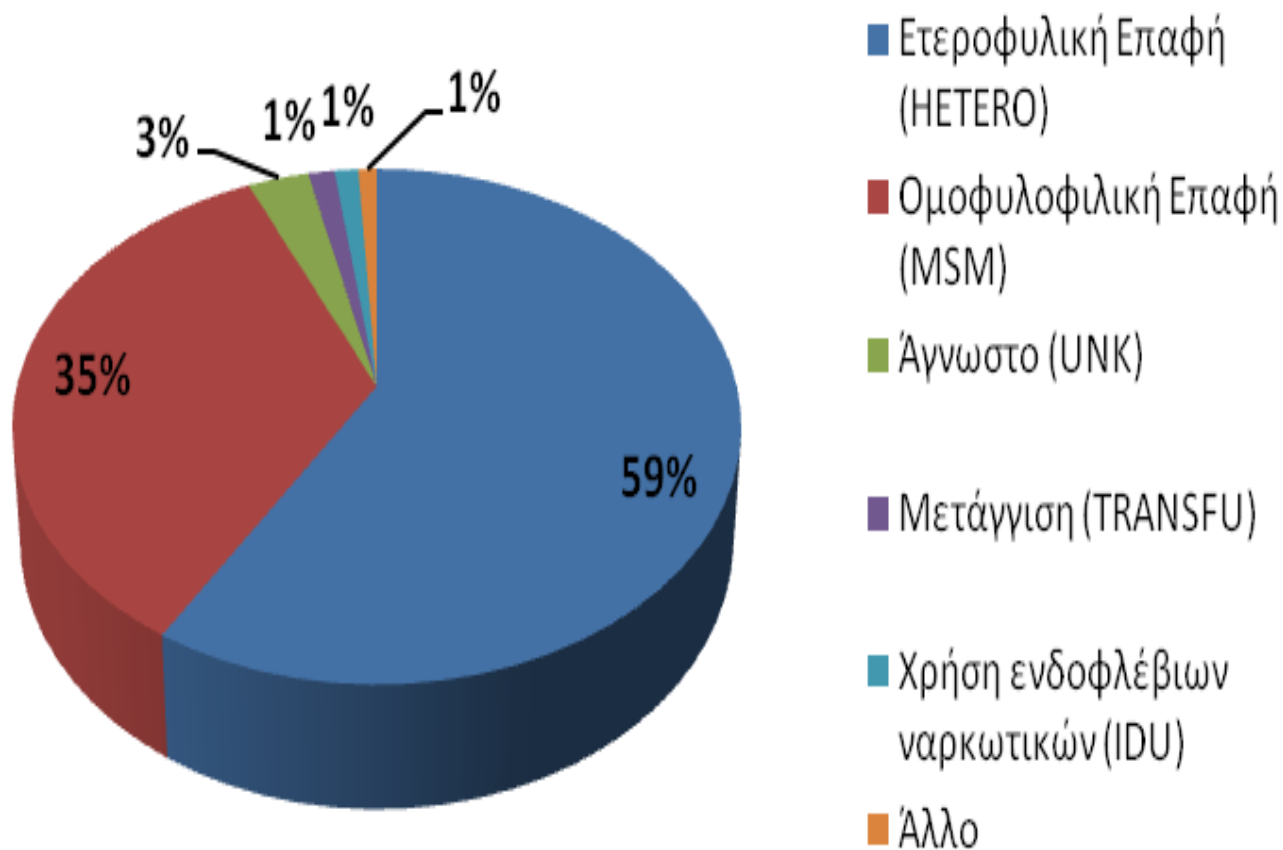
E= Αλλοδαποί κάτοικοι εξωτερικού

ΣΤ= Τουρκοκύπριοι κάτοικοι κατεχομένων

Υπουργείο Υγείας /Εθνικό Πρόγραμμα AIDS

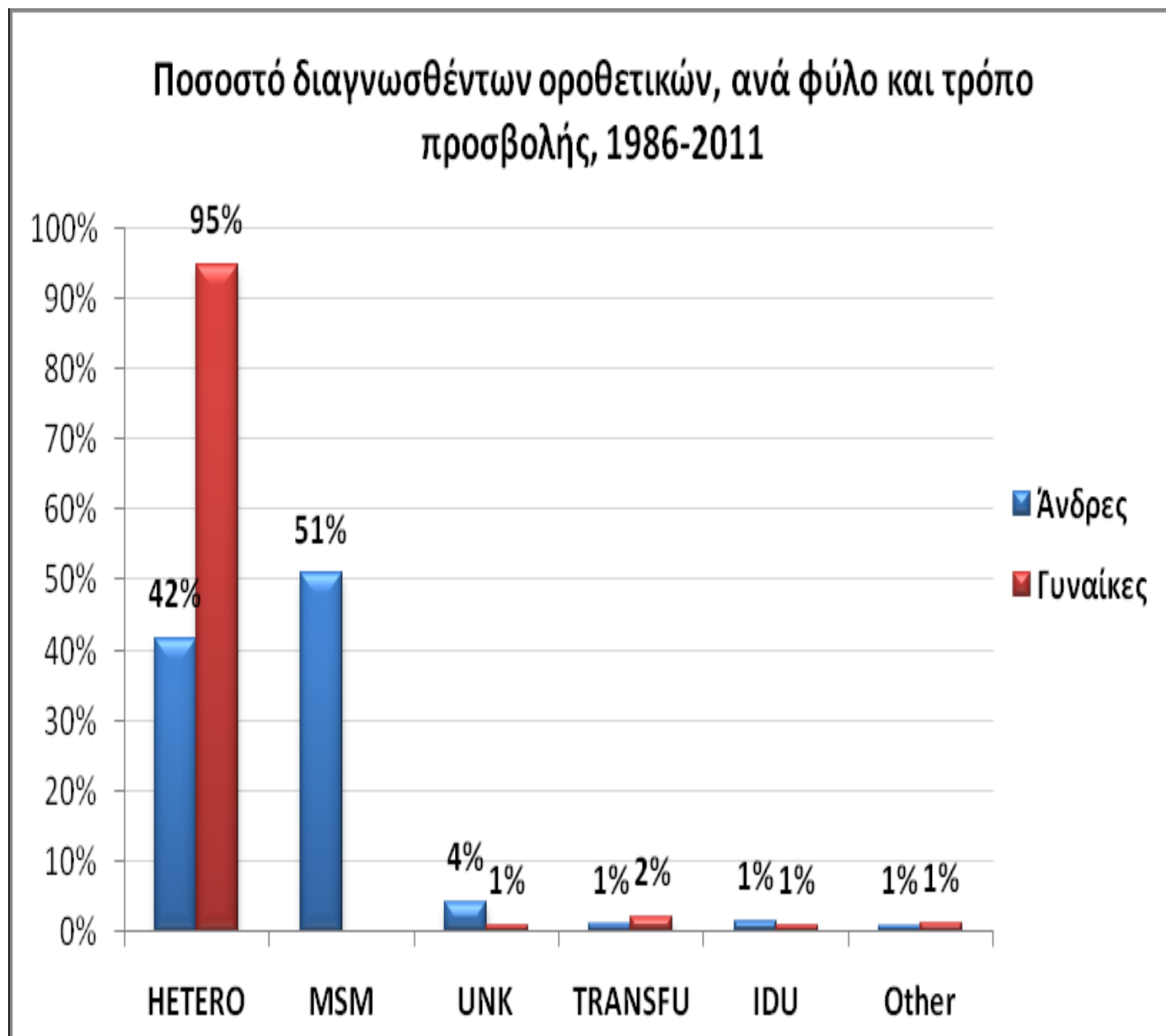
Ο κύριος τρόπος μετάδοσης είναι η σεξουαλική επαφή (ποσοστό 94%), η ετεροφυλική επαφή (ποσοστό 59%) και η ομοφυλοφιλική επαφή (ποσοστό 35%) (Εικόνες 2,3).

Εικόνα 2 Ποσοστό διαγνωσθέντων οροθετικών, ανά τρόπο προσβολής, 1986-2011



Υπουργείο Υγείας /Εθνικό Πρόγραμμα AIDS

Εικόνα 3



Υπουργείο Υγείας /Εθνικό Πρόγραμμα AIDS

Από το σύνολο των 735 οροθετικών ατόμων, 501 είναι άνδρες (ποσοστό 68%) και 234 είναι γυναίκες(ποσοτό 32%) (Πίνακας 5,Εικόνες 4,5)

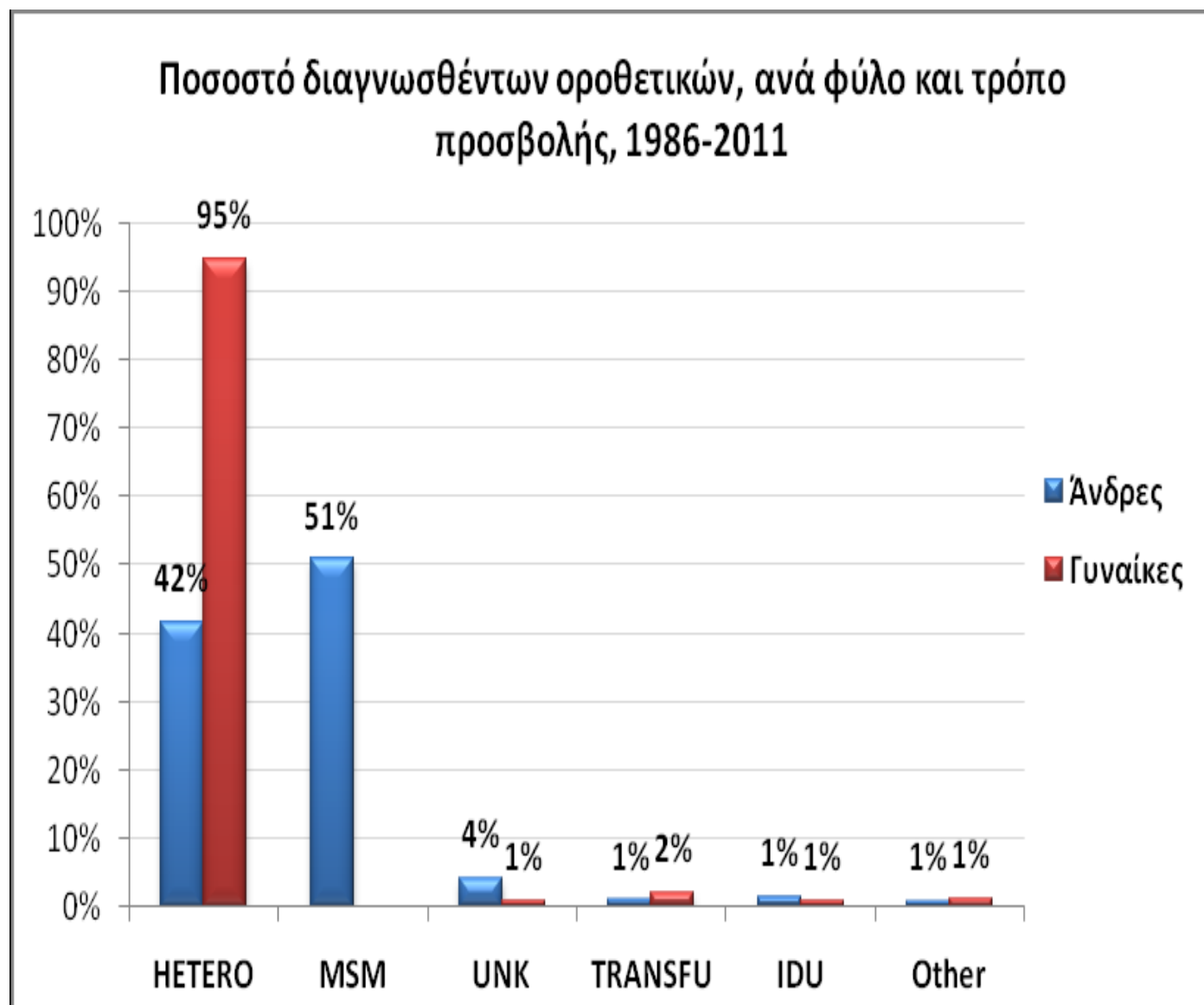
Πίνακας 5

Κατανομή κατά ηλικία (έτη) και φύλο στους οροθετικούς κατοίκους Κύπρου(1986-2011)

Ηλικιακή Ομάδα	Άνδρες	Γυναίκες	Σύνολο	Σύνολο (%)
0-4	1	2	3	0,7
5-9	0	0	0	0,0
10-14	1	1	2	0,4
15-19	8	3	11	2,4
20-24	35	15	50	11,0
25-29	80	16	96	21,1
30-34	68	17	85	18,7
35-39	65	11	76	16,7
40-44	33	10	43	9,5
45-49	24	9	33	7,3
50-54	19	6	25	5,5
55-59	8	3	11	2,4
60-64	8	1	9	2,0
65+	8	2	10	2,2
Σύνολο	358	96	454	100

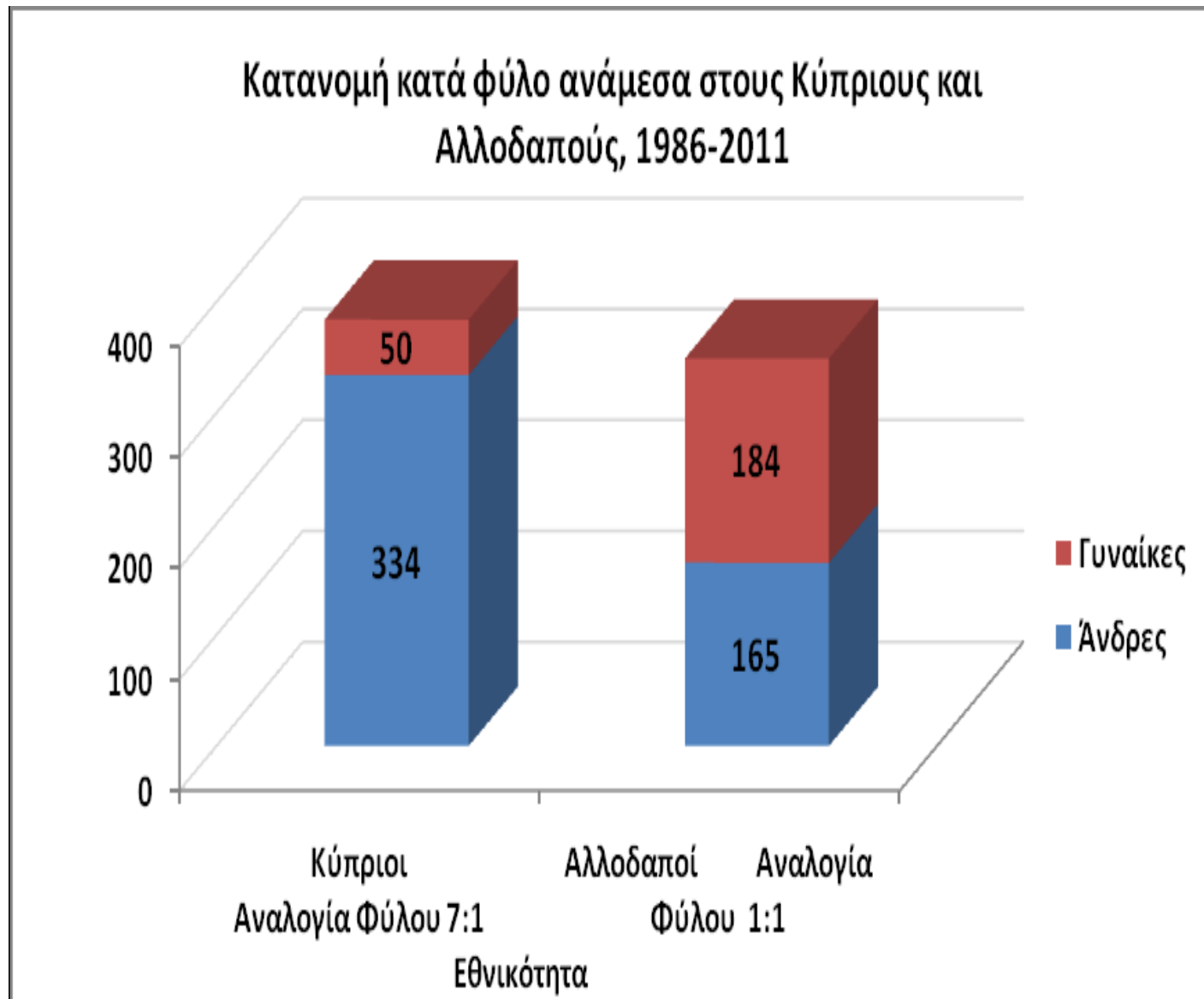
Υπουργείο Υγείας /Εθνικό Πρόγραμμα AIDS

Εικόνα 4



Υπουργείο Υγείας /Εθνικό Πρόγραμμα AIDS

Εικόνα 5

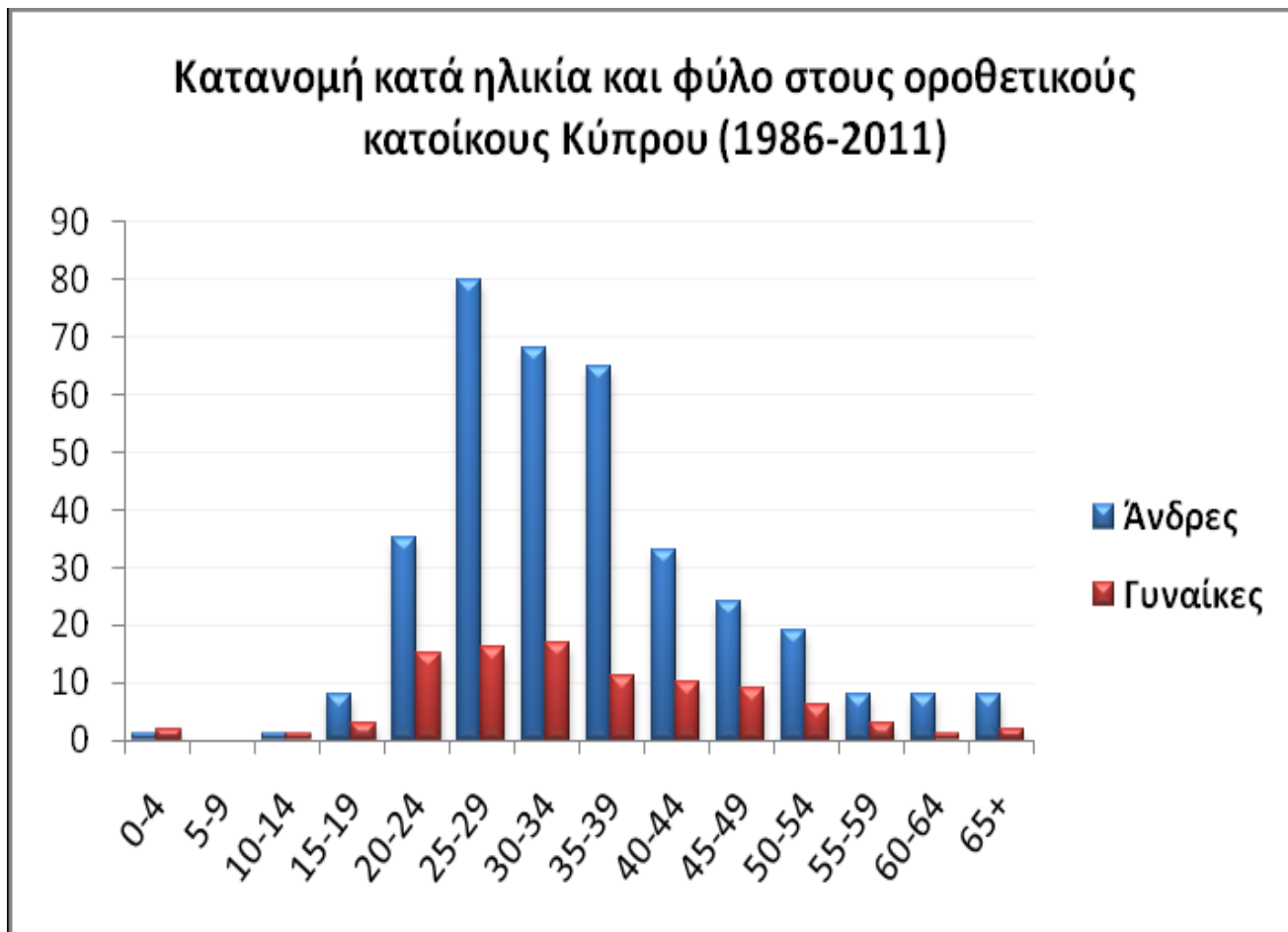


Υπουργείο Υγείας /Εθνικό Πρόγραμμα AIDS

Οι κύριοι τρόποι μετάδοσης στους άνδρες είναι η σεξουαλική επαφή ανάμεσα σε άνδρες (ποσοστό 51%) και η ετεροφυλική επαφή (ποσοστό 42%) ενώ στις γυναίκες η ετεροφυλική επαφή (ποσοστό 95%)

- Ανάμεσα στους 349 αλλοδαπούς, οι 165 είναι άνδρες και οι 183 είναι γυναίκες δίνοντας αναλογία ανδρών – γυναικών 1:1 (Εικόνα 5).
- Ποσοστό 68% των περιστατικών που διαγνώστηκαν ανήκουν στις ηλικίες από 20 μέχρι 39 ετών (Πίνακας 5).
- Ποσοστό 29% των περιστατικών που διαγνώστηκαν ανήκουν στις ηλικίες από 40 μέχρι 65+ και ποσοτό 3.5% στις ηλικίες 0-19 ετών (Εικόνα 6).

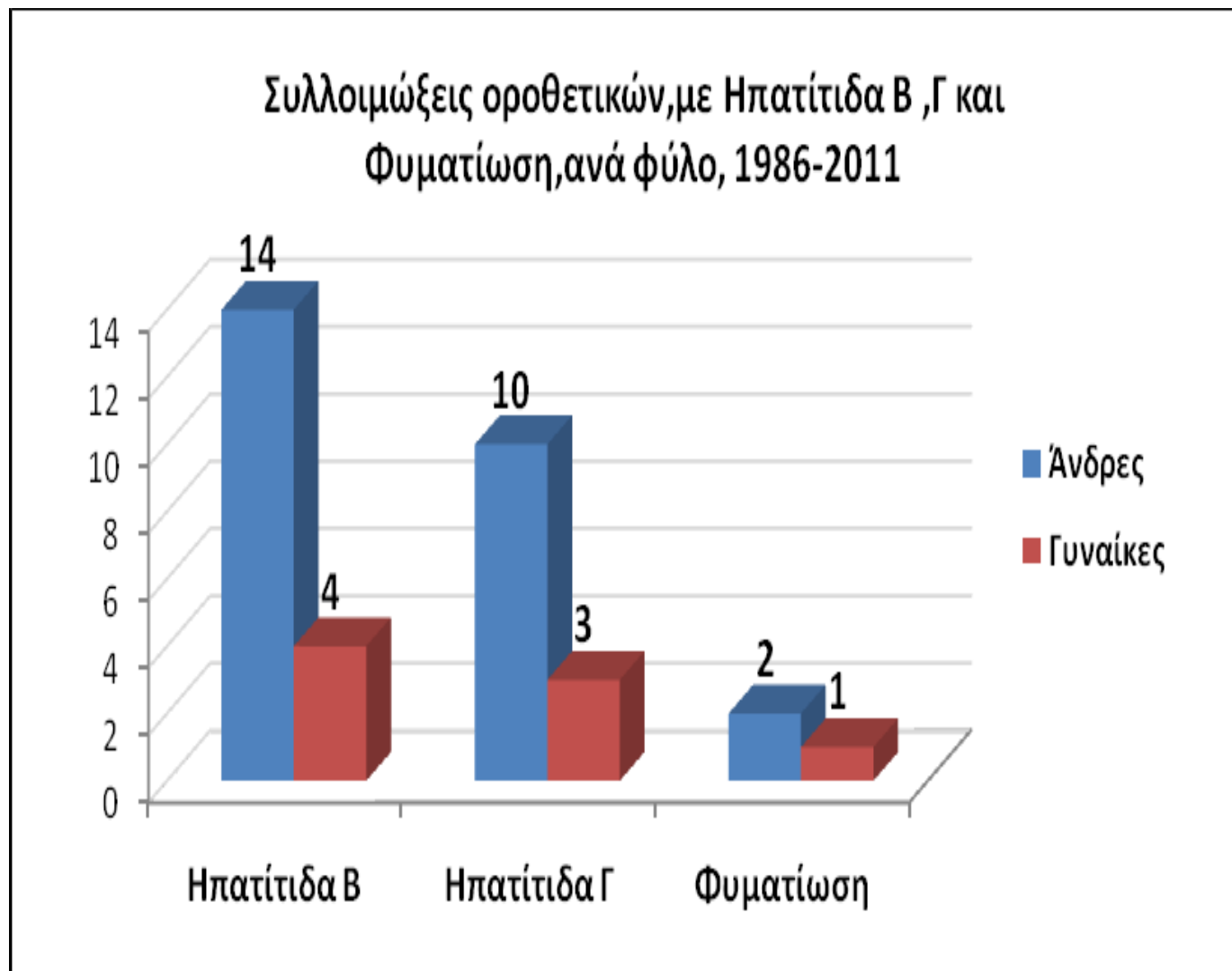
Εικόνα 6



Υπουργείο Υγείας /Εθνικό Πρόγραμμα AIDS

Στην Εικόνα 7 παρουσιάζεται ο αριθμός συλλοιμώξεων των HIV οροθετικών ατόμων με Ηπατίτιδα Β, Ηπατίτιδα C και φυματίωση κατά φύλο (Πίνακας 12).

Εικόνα 7



Υπουργείο Υγείας /Εθνικό Πρόγραμμα AIDS

Το 2011 διαγνώστηκαν 54 νέα οροθετικά περιστατικά από τα οποία τα 44 είναι κάτοικοι Κύπρου, 2 κάτοικοι κατεχομένων και 8 κάτοικοι εξωτερικού. Από τους 44 κατοίκους Κύπρου οι 29 είναι Κύπριοι (25 άντρες και 4 γυναίκες) και οι 15 αλλοδαποί (7 άντρες και 8 γυναίκες).

Το 2012 από τον Ιανουάριο μέχρι τον Οκτώβριο διαγνώστηκαν 49 νέα περιστατικά εκ των οποίων τα 46 είναι κάτοικοι Κύπρου, 2 είναι κάτοικοι εξωτερικού και 1 άγνωστης διαμονής. Από τους 46 κατοίκους Κύπρου οι 39 είναι Κύπριοι (29 είναι άντρες και 1 γυναίκα) και 16 αλλοδαποί (11 άντρες και 5 γυναίκες).

3.3 ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ HIV/AIDS

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ) αναφέρει ότι η μόλυνση από τον ιό HIV παραμένει ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα Δημόσιας Υγείας παγκοσμίως και ήδη προκάλεσε τον θάνατο σε περισσότερα από 25 εκατομμύρια άτομα τα τελευταία 30 χρόνια.

Η υπό-Σαχάρια περιοχή της Αφρικής είναι η πιο προσβεβλημένη από την επιδημία του ιού HIV με σχεδόν 1 στους 20 ενήλικες να είναι μολυσμένος από τον ιό. Το 69% των μολυσμένων από τον ιό HIV ζούνε στην συγκεκριμένη περιοχή.

Το 2011, περισσότερα από 8 εκατομμύρια άτομα μολυσμένα στον ιό HIV ελάμβαναν αντιρετροϊκή αγωγή στις χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος χώρες.

Στα πλαίσια του σχεδιασμού του Π.Ο.Υ. θα πρέπει να ενταχθούν στο πρόγραμμα της αντιρετροϊκής θεραπείας ακόμη 7 εκατομμύρια άτομα για να επιτευχθεί ο στόχος της χορήγησης αντιρετροϊκής αγωγής σε 15 εκατομμύρια άτομα μέχρι το 2015. Τα τελευταία δύο χρόνια αυξήθηκε κατά 60% ο αριθμός των ατόμων που έχουν πρόσβαση στην αντιρετροϊκή αγωγή. Σήμερα λαμβάνουν αντιρετροϊκή αγωγή 8 εκατομμύρια άτομα.

Παρ όλο ότι η επιδημία του AIDS παραμένει ένα πολύ σοβαρό επιδημιολογικό πρόβλημα τα αποτελέσματα των επιστημονικών παρεμβάσεων είναι πολύ ενθαρρυντικά.

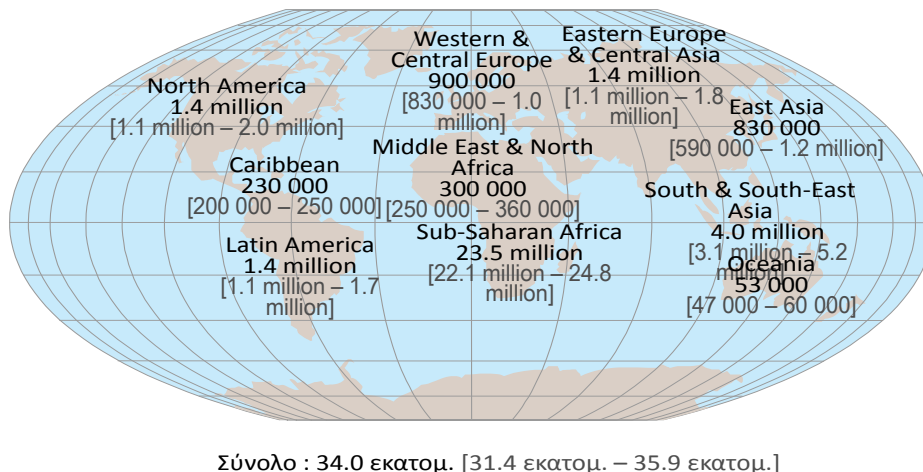
Το 2011 έχουμε μείωση των νέων περιστατικών μόλυνσης κατά 700,000 συγκρητικά με το 2001. Στην Αφρική, τα τελευταία 6 χρόνια μειώθηκαν κατά ένα τρίτο οι θάνατοι που σχετίζονταν με το AIDS.

Τελευταία δεδομένα αναφέρουν μείωση κατά 50% των νέων μολύνσεων σε 25 χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Περισσότερες από τις μισές βρίσκονται στην Υπό -Σαχάρια περιοχή της Αφρικής όπου καταγράφεται η πλειοψηφία των νέων περιστατικών.

Ο αριθμός των ατόμων που πεθαίνουν από αίτια που είναι συνδεδεμένα με το AIDS άρχισε να μειώνεται στα μέσα της δεκαετίας του 2000 λόγω της αύξησης του αριθμού των ατόμων που ελάμβαναν αντιρετροϊκή αγωγή όπως και στην σταθερή μείωση της επίπτωσης της HIV μόλυνσης από την κορύφωση της επιδημίας το 1997 (UNAIDS 2012).

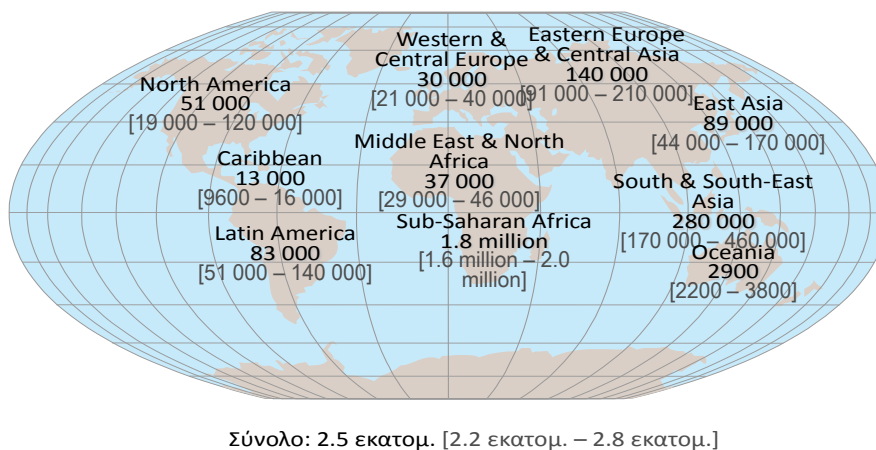
Το επιδημιολογικό δελτίο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας όσον αφορά το AIDS μέχρι το 2011, αναφέρει ότι 34.0 εκατομμύρια άτομα σε όλον τον κόσμο ζουν με τον ιό HIV συμπεριλαμβανομένων 3.3 εκατομμυρίων παιδιών (Εικόνες 8-11).

Εικόνα 8: Ενήλικες και παιδιά που ζουν και είναι οροθετικοί στον ιό HIV για το 2011



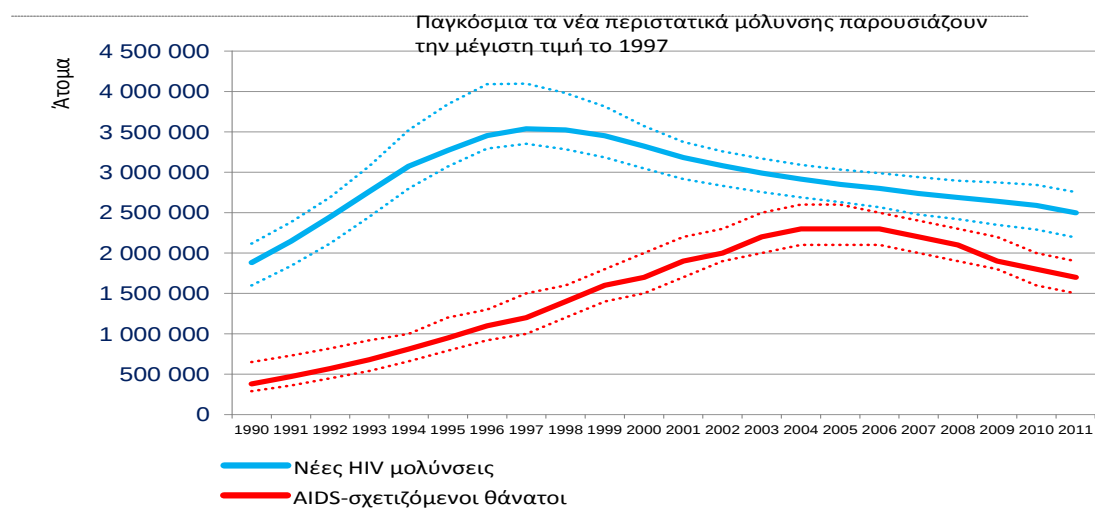
UNAIDS 2012

Εικόνα 9: Υπολογιζόμενος αριθμός ενηλίκων και παιδιών οι οποίοι μολύνθηκαν από τον ιό HIV το 2011



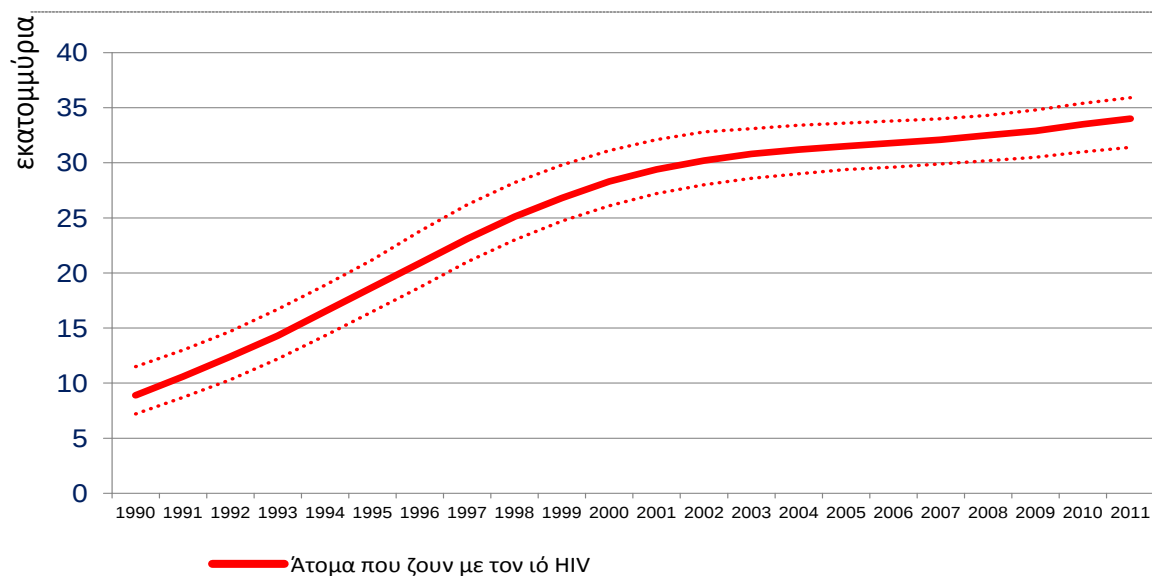
UNAIDS 2012

Εικόνα 10: Νέες HIV μολύνσεις και θάνατοι που σχετίζονται με το AIDS



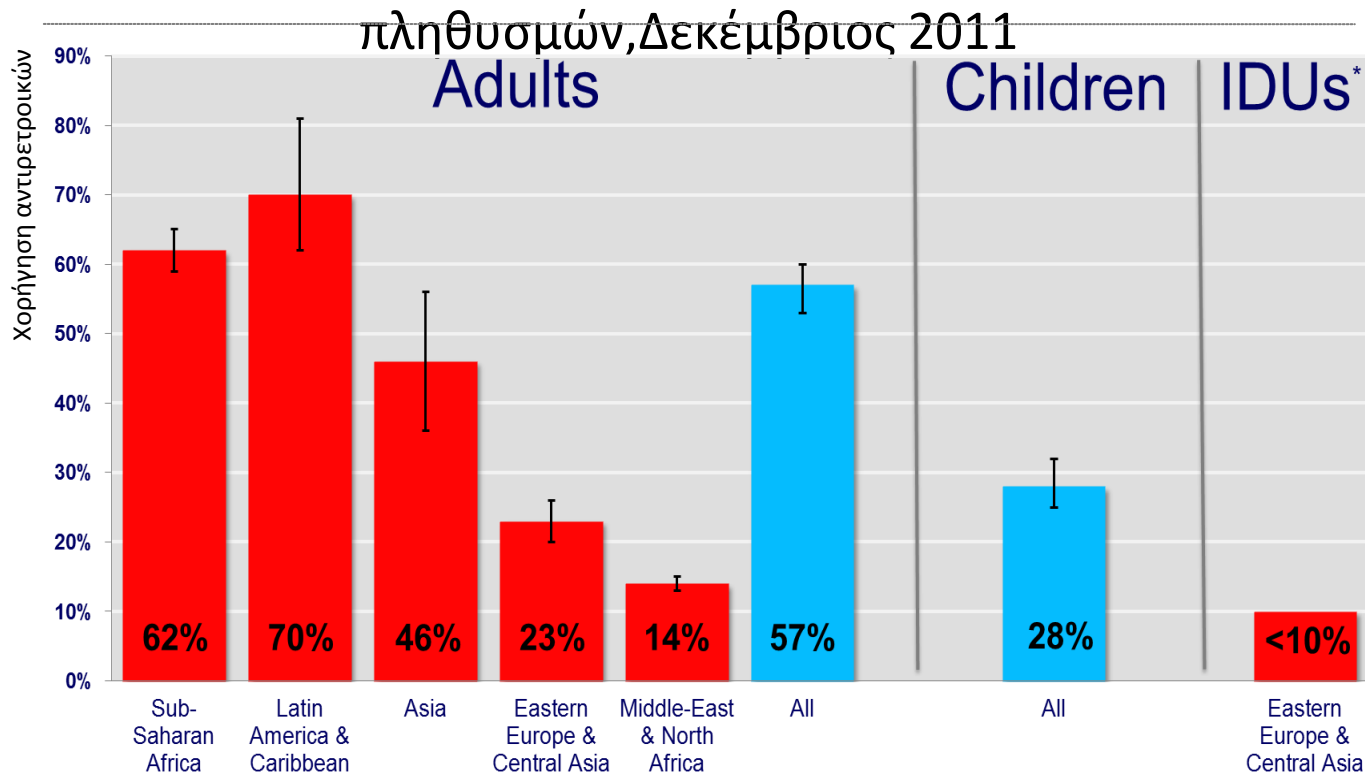
UNAIDS 2012

Εικόνα 11: Άτομα που ζουν με τον ιό HIV



UNAIDS 2012

Εικόνα 12:Ανισότητες όσον αφορά την χορήγηση της αντιρετροϊκής αγωγής μεταξύ περιοχών και πληθυσμών, Δεκέμβριος 2011



* 2010 αναφορά HIV περιστατικών (18 χώρες)

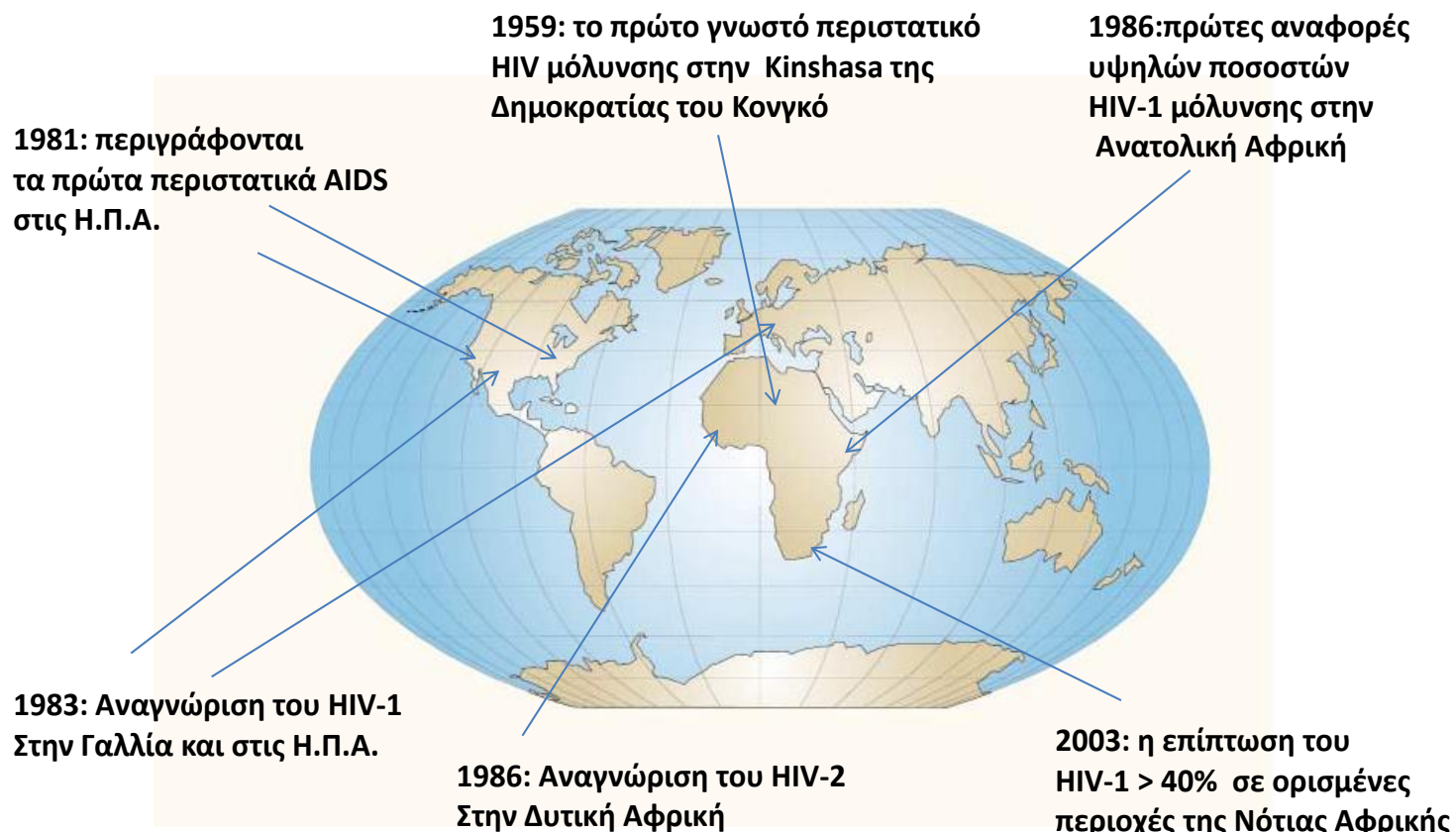
UNAIDS 2012

Το 2011 έχουν καταγραφεί 2.5 εκατομμύρια νέα περιστατικά μόλυνσης συμπεριλαμβανομένων 330.000 παιδιών. Παρουσιάζεται μία μείωση των νέων περιστατικών κατά 22% συγκριτικά με το 2001. Κάθε μέρα καταγράφονται περίπου 7000 νέα περιστατικά μόλυνσης. Το 2011 απεβίωσαν 1.7 εκατομμύρια άτομα.

3.4 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η διαχρονική διαφοροποίηση και ανάπτυξη του ιού HIV έχει ανακατασκευαστεί μέσω των φυλογενετικών δένδρων των πρωτευνόντων λεντιών. Οι δύο ανθρώπινοι ιοί HIV-1 και HIV-2, έχουν σχέση με διαφορετικούς ιούς της ανοσοανεπάρκειας των πιθήκων (SIVs).

Η μη διάθεση καλής ποιότητας υλικού από την αρχική εμφάνιση του ιού δυσκολεύει τον ακριβή καθορισμό του αρχικού χρονοδιαγράμματος της επιδημίας. Η πιο πρόωμη ταυτοποίηση του ιού HIV-1 αναφέρεται σε διατηρημένο δείγμα του 1959 σε ασθενή στην Kinshasa (Zaire, τώρα Δημοκρατία του Κόγκο (Zhu 1998) (Εικόνα 13).

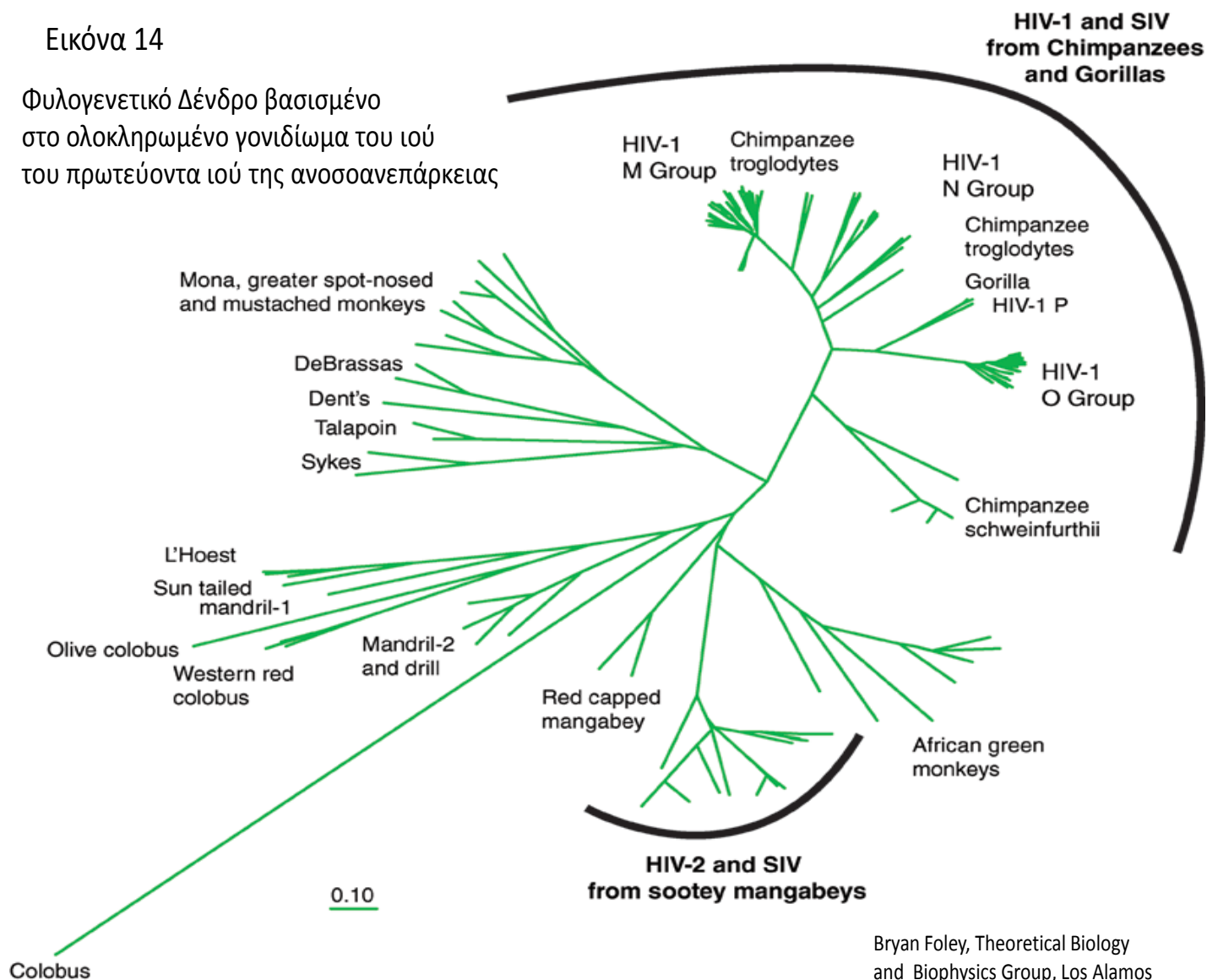


Εικόνα 13: Σημαντικές περιοχές που σχετίζονται με την ανάπτυξη της επιδημίας του AIDS.
Πηγή: Sara L. Nature, April 2003

Ο ιός HIV-1 έχει πιο στενή σχέση με τον SIVcpz, ο οποίος ανευρίσκεται στην Δυτική και την Κεντρική Αφρική (Barre-Sinousi 1983, Popovic 1984). Δεν είναι γνωστό εάν ο χιμπαντζής ήταν η φυσική δεξαμενή για τον ιο HIV-1 (Peters 1989, Huet 1990, Janssens 1994, Vanden Haesevelde 1996). Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω ο ιός HIV-1 είναι στενά συνδεδεμένος μόνο με τον SIVcpz ο οποίος απομονώθηκε στο είδος *P.t. troglodytes* (Gao 1999, Beer 1999, Hahn 2000, Huet 1990) (Εικόνα 14).

Εικόνα 14

Φυλογενετικό Δένδρο βασισμένο στο ολοκληρωμένο γονιδίωμα του ιού του πρωτεύοντα ιού της ανοσοανεπάρκειας



Bryan Foley, Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory

Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Edition: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Ο πιο πιθανός τρόπος μετάδοσης είναι μέσω του κυνηγίου των χιμπατζήδων οι οποίοι είναι το συχνό θήραμα ιδιαίτερα στις δυτικές του Ισημερινού περιοχές της Αφρικής (Gao 1999, Hahn 2000).

Το 1986 ένας δεύτερος τύπος ρετροϊού γνωστός ως HIV-2 απομονώθηκε σε ασθενείς με AIDS στην Δυτική Αφρική (Clavel 1986, Guyader 1987). Ο ιός αυτός παρουσιάζει περίπου 40 έως 60% ομοιότητα με τον ιό HIV-1 αλλά ο καθένας έχει δικά του αποκλειστικά γονίδια και τον δικό του αποκλειστικό μηχανισμό αναπαραγωγής. Ο ιός HIV-2 συγκριτικά παρουσιάζει μικρότερο βαθμό κινδύνου μετάδοσης και η μόλυνση από τον ιό HIV-2 τείνει να εξελίσσεται πιο αργά προς το Σύνδρομο της Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας συγκριτικά με τον ιό HIV-1. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε λιγότερο επιθετική μόλυνση παρά σε ένα ειδικό χαρακτηριστικό του ιού του ιδίου.

Άτομα τα οποία είναι μολυσμένα από τον ιό HIV-2 τείνουν να έχουν χαμηλότερο ιικό φορτίο συγκριτικά με άτομα που είναι μολυσμένα από τον ιό HIV-1 (Popper 2000, Popper 1999). Ο HIV-2 έχει πιο στενή

σχέση με τον SIVsm (sooty mangabeys) αλλά και με τον SIV mac(macaques) (Clavel 1986, Gao 1992, Hahn 2000, Hirsch 1989) (Εικόνα 15).

Εικόνα 15: Η ΙΣΤΟΡΙΑ ΔΥΟ ΠΙΘΗΚΩΝ



RHESUS MACAQUE



SOOTY MANGABEY

Η στενή σχέση μεταξύ HIV-2 του ανθρώπου και του SIVsm υποδεικνύει ότι τα μολυσμένα από τον SIV έμβρυα είναι η φυσική πηγή μόλυνσης του ιού HIV-2 στους ανθρώπους και στον macaque (Hirsch 1989, Gao 1992, Ewald 1996, Hahn 2000, Peeters 1989, Sharp 1994).

Σημαντικό χαρακτηριστικό του ιού HIV-1 είναι η κληρονομική του μεταβλητότητα η οποία οφείλεται στην έλλειψη των επιδιορθωτικών μηχανισμών για τα λάθη του ενζύμου της αντίστροφης μεταγραφάσης (Roberts 1988). Οφείλεται επίσης και στον γρήγορο ρυθμό πολλαπλασιασμού του ιού (Perelson 1997). Τα ευρήματα αυτά διαφωτίζουν για το πρώιμο του χρονικού διαστήματος στο οποίο ο ιός HIV -1 μόλυνε τον άνθρωπο. Δεν δίνουν όμως ακριβή πληροφόρηση του πότε ακριβώς και πως ο αρχικός ιός μόλυνε τον άνθρωπο.

Η αρχική ανάπτυξη του ιού φαίνεται να έλαβε χώρα στην Κεντρική Αφρική, ιδιαίτερα στην Δημοκρατία του Κόγκο όπου αναγνωρίστηκε ένα ευρύ φάσμα αλληλουχιών του ιού (Korber 2001). Η πιο πιθανή αρχική πηγή μόλυνσης από τον ιό HIV είναι η μεταπήδηση του ιού της ανοσοανεπάρκειας των πιθήκων (SIV) από τον χιμπαντζή στον άνθρωπο (Worobey 1999). Ο ιός HIV απομονώθηκε αργότερα στην Ουγκάνδα το 1972 και στο Malawi το 1974. Τα ευρήματα αυτά είναι ένδειξη ότι ο ιός κυκλοφορούσε στην Αφρική εκείνη την περίοδο.

Ο ιός HIV-2 είναι σπάνιος στον ανεπτυγμένο κόσμο και όλες οι προσπάθειες της έρευνας για την δημιουργία εμβολίου και νέων φαρμάκων εστιάζεται στον ιό HIV-1. Η ανακάλυψη του ιού ως αιτία του AIDS έγινε το 1983. Έκτοτε η μόλυνση από τον ιό HIV εξελίχθηκε σε παγκόσμια επιδημία η οποία συνεχίζει να μεταδίδεται για τριάντα ένα χρόνια και να διαγνώσκονται γύρω στα 2.6 εκατομμύρια νέα περιστατικά μόλυνσης από τον ιό HIV κάθε χρόνο.

Η επίπτωση της HIV λοίμωξης διαφέρει σημαντικά από χώρα σε χώρα. Στις βιομηχανικές χώρες παρουσιάζεται σε λιγότερο βαθμό ως πρόβλημα δημόσιας υγείας συγκριτικά με τις υπο-Σαχάρα περιοχές όπου είναι η κυριότερη αιτία θανάτου. Σε ορισμένες χώρες της Αφρικής το προσδόκιμο ζωής μειώθηκε περισσότερο από 20 χρόνια (UNAIDS).

Το 1981 δημοσιεύτηκαν στο MMWR και αργότερα στο New England Journal of Medicine, τρία περιστατικά με χαρακτηριστικά του Συνδρόμου της Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας (AIDS)(Εικόνα 16).

Εικόνα 16: Αρχικές δημοσιεύσεις



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Dec 10, 1981

***Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency**

MS Gottlieb, R Schroff, HM Schanker, JD Weisman, PT Fan, RA Wolf, and A Saxon

An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction

H Masur, MA Michelis, JB Greene, I Onorato, RA Stouwe, RS Holzman, G Wormser, L Brettman, M Lange, HW Murray, and S Cunningham-Rundles

Table 3. Characterization of T-Lymphocyte Subsets.

GROUP	LYMPHOCYTE SUBSET				LEU 3/ LEU 2 RATIO
	LEU 1	LEU 2	LEU 3	T10	
<i>per cent lymphocytes reactive with monoclonal antibodies</i>					
Patients					
1	45	57	0	59	0
2	47	52	0	59	0
3	49	57	10	79	0.18
4	67	47	2	81	0.04
Mean $\pm$ S.D.	52 *	53.3 $\uparrow$	3.0 $\uparrow$	69.5 $\uparrow$	0.05
	± 10.1	± 4.7	± 4.76	± 12.1	$\pm 0.08 *$
Normal subjects (n = 16 (mean $\pm$ S.D.))	71.0 ± 10.0	28.0 ± 8.0	46.0 ± 12.0	15.0 ± 6.6	1.6 ± 0.74

T10=CD38

Στα δημοσιεύματα αυτά περιγράφεται πνευμονία της κοινότητας από *pneumocystis carinii* (jirovecii) σε προηγουμένως υγιείς ομοφιλόφιλους (Gottlieb 1981a, Gottlieb 1981b, Masur 1981, Siegal 1981). Λίγο αργότερα, τον Ιούνιο του 1982, με ανακοίνωση του το CDC περιγράφει τρία περιστατικά PCP σε αιμοφιλικούς (Center of Disease Control and Prevention 1982a). Τον ίδιο χρόνο περιγράφεται ένα περιστατικό κρυπτοσποριδίασης σε ένα αιμοφιλικό ασθενή στην Πενσυλβάνια των Η.Π.Α (Eyster 1982). Επίσης περιγράφεται ακόμη ένα περιστατικό AIDS σε παιδί μετά από μετάγγιση αίματος (Center of Disease Control and Prevention (CDC) 1982b). Η επίπτωση του AIDS μεταξύ αιμοφιλικών πυροδότησε την συζήτηση για την πιθανή ιολογική αιτία του AIDS (Marx 1982).

Μελέτες σε ασθενείς του AIDS συμπεριλαμβανομένων διαφορετικών πληθυσμιακών ομάδων υψηλού κινδύνου περιγράφουν κοινά χαρακτηριστικά. Συγκριτικά με υγιείς πληθυσμούς ελέγχου, όλα τα περιστατικά AIDS παρουσιάζουν μειωμένα τα CD4 T λεμφοκύτταρα και μία απόλυτη αύξηση των CD8 T λεμφοκυττάρων (Gottlieb 1981b, Masur 1981, Siegal 1981, Mildvan 1982, Stahl 1982).

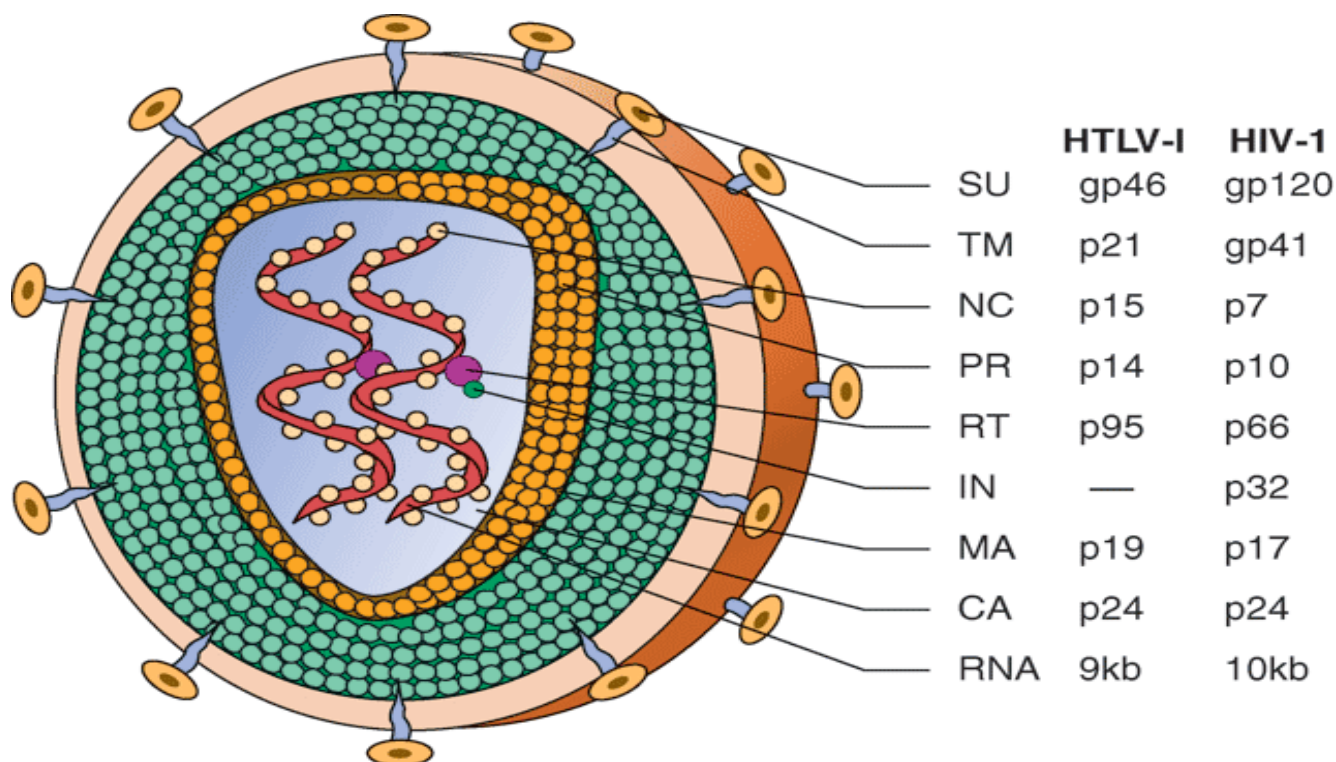
Στους ερευνητές πολύ γρήγορα έγινε σαφές ότι η εκδήλωση του κλινικού AIDS δεν ήταν προϋπόθεση για την ανάπτυξη ανοσοανεπάρκειας (Kornfeld 1982, Stahl 1982). Διαταραχές στην κυτταρική ανοσία συνοδευόμενη με γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια σε υγιείς ομοφιλόφιλους άνδρες ήδη είχε περιγραφεί στην βιβλιογραφία πολύ γρήγορα (Kornfeld 1982, Stahl 1982).

Τον Ιανουάριο του 1983 περιγράφονται δύο περιστατικά αιμοφιλικών με σύνδρομο λεμφαδενοπάθειας και σημαντική δυσλειτουργία της κυτταρικής ανοσίας (Ragni 1983). Τα περιστατικά ώθησαν τους ερευνητές να καταλήξουν στο συμπέρασμα ότι το σύνδρομο της λεμφαδενοπάθειας και οι διαταραχές στην κυτταρική ανοσία μπορεί να ήταν ο πρόδρομος για το AIDS και ότι η μετάδοση του αιτιολογικού παράγοντα γινόταν πιθανώς μέσω του αίματος.

Ακολούθησαν πολλές μελέτες αναφορικά με την διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας σε αιμοφιλικούς ασθενείς. Το κυριώτερο εύρημα τους ήταν η μείωση της σχέσης CD4 προς CD8, η μείωση των CD4 λεμφοκυττάρων με ταυτόχρονη αύξηση των CD8 λεμφοκυττάρων (Luban 1983, Rasi 1984).

Το 1983, διάφορες ερευνητικές ομάδες υπέθεταν ότι ο τύπος 1 του ανθρώπινου T-λεμφοκυτταρότροπου ιού (HTLV-1), ο οποίος ανακαλύφθηκε από τον Gallo και τους συναδέλφους του μπορεί να ήταν ο αιτιολογικός παράγοντας για το AIDS (Essex 1983, Gallo 1983). Διάφορα επιχειρήματα ήταν υπέρ αυτής της υπόθεσης. Ο HTLV-1 ήταν ο μόνος γνωστός ιός ο οποίος θα μπορούσε να μολύνει τα CD4 T λεμφοκύτταρα (Poiesz 1980). Επίσης ο HTLV-1 είχε τους ίδιους τρόπους μετάδοσης με τον πιθανό αιτιολογικό παράγοντα του AIDS (Essex 1982). Παρόλη την ανεύρεση διασταυρούμενων αντισωμάτων με το γονιδίωμα του HTLV-1 σε μικρές ομάδες ασθενών με AIDS, τα αποτελέσματα ήταν ενδεικτικά περισσότερο για συνλοίμωξη με τον HTLV-1 και κατέληξαν στο συμπέρασμα για ένα γενετικά πιο απομακρυσμένο ιό. Σε μικρό χρονικό διάστημα ανακαλύφθηκε ο HTLV-III, ο οποίος μετονομάστηκε ιός της Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας (HIV-1), ως αιτιολογικός παράγοντας για το AIDS (Barre-Sinoussi 1983, Popovic 1984) (Εικόνα 17).

Εικόνα 17: Η ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΠΕΤΡΟΙΟΥ



Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Edition: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

3.5 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΙΟΥ HIV (ΔΟΜΗ-ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ, ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ)

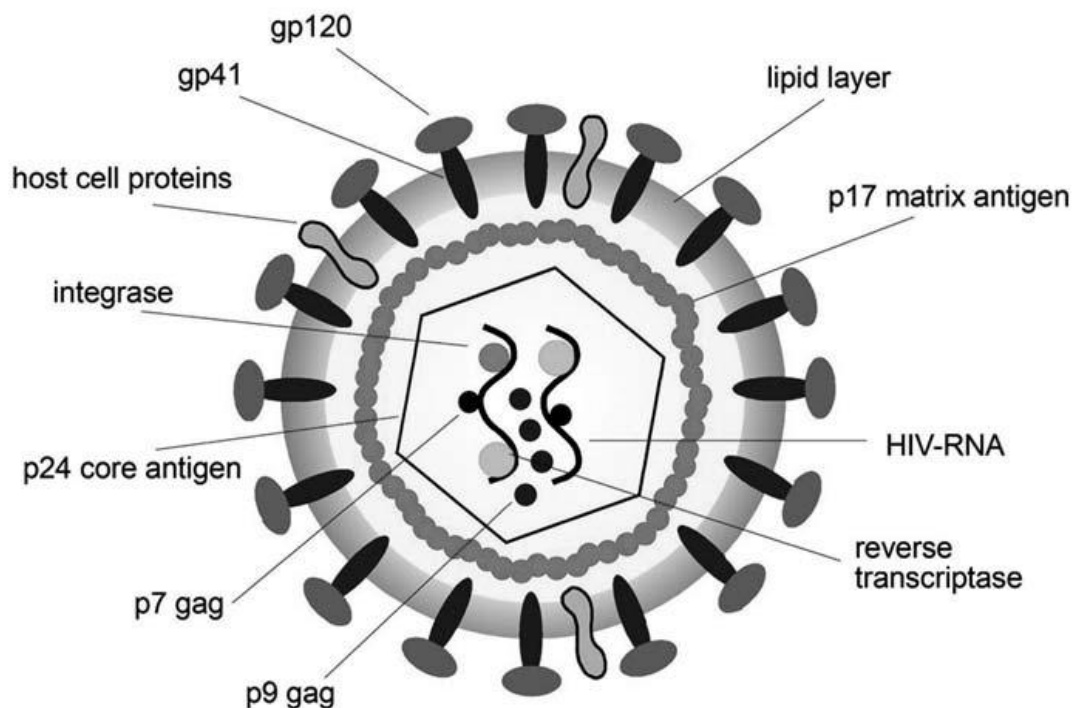
Ο ιός HIV-1 και ο ιός HIV-2 είναι οι δύο τύποι του HIV. Οι δύο αυτοί τύποι προέρχονται από την ομάδα των lentiviruses (λεντιών) της υποοικογένειας των Orthoretrovirinae, οικογένεια Retroviridae (Πετροϊοί) που προσβάλλουν τα κύτταρα των πρωτευόντων στην Κεντρική Αφρική (Gao 1992).

Οι δύο αυτοί τύποι του ιού προκαλούν την ασθένεια του AIDS. Ο HIV-1 παρουσιάζει παγκόσμια διασπορά και είναι υπεύθυνος για την πλειοψηφία των περιστατικών. Ο HIV-2 περιορίζεται στην Δυτική Αφρική και στην νοτιο-δυτική Ινδία (Schim Van Der Loeff 1999). Μεμονομένες περιπτώσεις εξάπλωσης του ιού HIV-2 αναφέρονται σε Ευρωπαϊκές χώρες (Cilla 2001, Sullivan 1998).

Η σεξουαλική μετάδοση του ιού HIV-2 όπως και μέσω της κάθετης μετάδοσης συμβαίνει σε μικρότερο βαθμό απ' ότι για τον ιό HIV-1. Το χαρακτηριστικό αυτό σε συνδυασμό με την περιορισμένη γεωγραφική κατανομή δικαιολογεί τον μικρό αριθμό των ατόμων με λοίμωξη από HIV-2 (Schim Van Der Loeff 1999). Σε ορισμένες περιοχές όπου υπήρχαν και τα δύο στελέχη έχουν καταγραφεί περιστατικά διπλής μόλυνσης από τους ιούς HIV-1 και HIV-2 (Rayfield 1988).

Το ώριμο στέλεχος του ιού HIV έχει σφαιρική μορφολογία με διάμετρο 100-120nm και αποτελείται από μία διπλή λιπιδική μεμβράνη που περιβάλλει το νουκλεοκαψίδιο (πυρήνα). Το νουκλεοκαψίδιο περιέχει τα γενωμικά μόρια RNA, τα ιικά ένζυμα πρωτεάση (PR), την αντίστροφη μεταγραφάση (RT), την ιντεγκράση (IN), τις ιικές συνοδευτικές πρωτεΐνες Vpu, Vif, Nef και ορισμένους κυτταρικούς παράγοντες (Barre-Sinoussi 1996) (Εικόνα 18).

Εικόνα 18: Η ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΒΙΡΙΟΥ ΤΟΥ ΙΟΥ HIV



Structure of an HIV virion particle.

RC Gallo, Sci Am 256;46,1987

Η λιπιδική μεμβράνη έχει κυτταρική προσέλευση και αποτελείται από 72 προεξοχές της ιικής γλυκοπρωτεΐνης του φακέλλου (Env) και ορισμένες κυτταρικές πρωτεΐνες (Sierra S. 2005). Ο ιός HIV παρουσιάζει μία πολυπλοκότητα στο γονιδίωμα του η οποία τον ξεχωρίζει από τους άλλους ρετροϊούς. Οι ρετροϊοί παρουσιάζουν συνήθως τρία γονίδια. Το γονίδιο gag το οποίο κωδικοποιεί τις πρωτεΐνες του πυρήνα, το γονίδιο env το οποίο κωδικοποιεί τις πρωτεΐνες του ελύτρου και το γονίδιο pol το οποίο κωδικοποιεί την ανάστροφη μεταγραφάση (Barre-Sinoussi 1996).

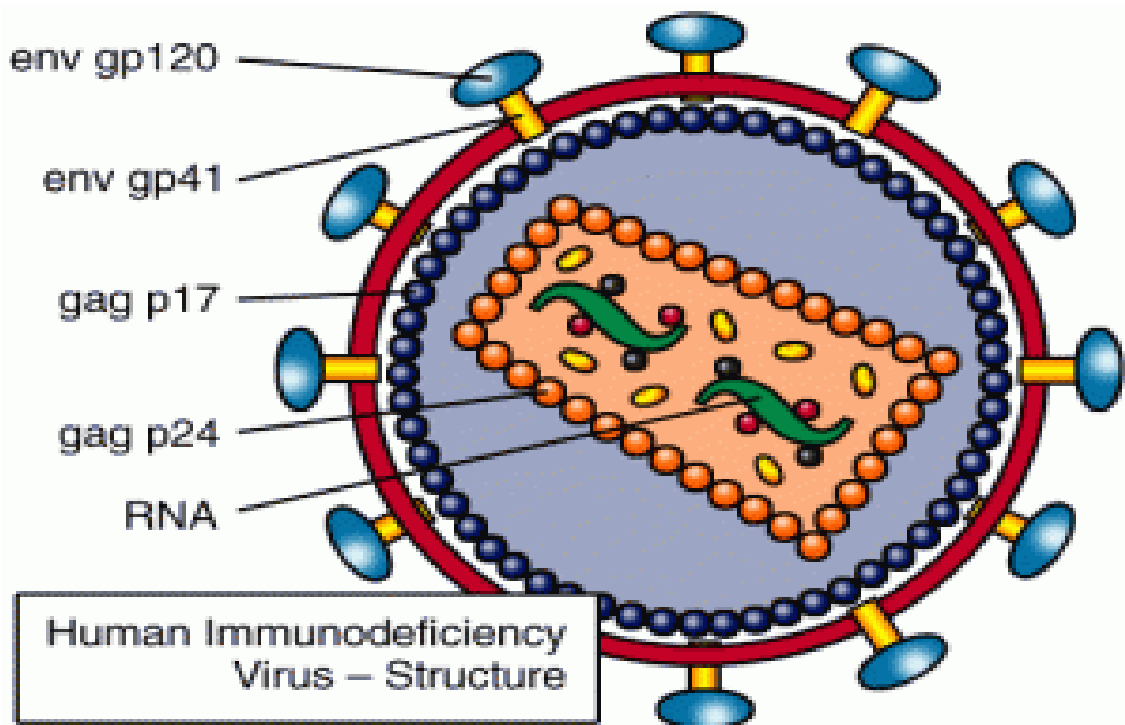
Ο ιός HIV-1 διακρίνεται από τους άλλους ρετροϊούς διότι περιέχει έξι επιπλέον γονίδια. Τα vif, vpr, vpu, tat, rev, nef. Ο HIV-2 δεν έχει το γονίδιο vpu αλλά έχει αποκλειστικά το vpx. Ο μόνος άλλος ιός ο οποίος έχει το γονίδιο vpu είναι ο ιός της ανοσοανεπάρκειας του χιμπατζή (SIVcpz) ο οποίος είναι ο

αντίστοιχος ιός του HIV στον χιμπαντζή (Gao 1999). Χιμπαντζήδες με ενεργό μόλυνση από τον HIV-1 είναι ανθεκτικοί στην ασθένεια (Koopman 1999).

Το βίριο του ιού HIV παρουσιάζεται σαν ένα εικοσάεδρο με 27 άκανθες στην επιφάνεια του. Οι άκανθες αποτελούνται από δύο πρωτεΐνες, την gp120 και την gp41 (Ray 2006) (Εικόνα 18). Το κεντρικό πυρηνοειδές του ιού αποτελείται από τέσσερις πρωτεΐνες νουκλεοκαψιδίου, τις p24, p17, p9, p7 (Barre-Sinoussi 1996). Τα κύτταρα στόχος του ιού HIV είναι τα cd4 T λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα του αιμοποιητικού συστήματος (Huthchinson 2001).

Στα αρχικά στάδια ο ιός διεισδύει στα κύτταρα χωρίς να προκαλέσει άμεσες θανατηφόρες βλάβες αλλά η διαδικασία της διείσδυσης μπορεί να ενεργοποιήσει ενδοκυτταρικούς μηχανισμούς οι οποίοι με την σειρά τους μπορούν να διευκολύνουν τον πολλαπλασιασμό του ιού. Τα δύο μόρια που βρίσκονται πάνω στον φάκελλο, δηλαδή η εξωτερική γλυκοπρωτεΐνη (gp120) και η διαμεμβρανική πρωτεΐνη (gp41) δημιουργούν τις άκανθες στην επιφάνεια του βίριου (Ray 2006)(Εικόνα 19).

Εικόνα 19: Η ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΙΟΥ HIV



Οι πρωτεΐνες gp120 και gp41 δημιουργούν τις άκανθες οι οποίες προεξέχουν από τα σωματίδια του ιού HIV.

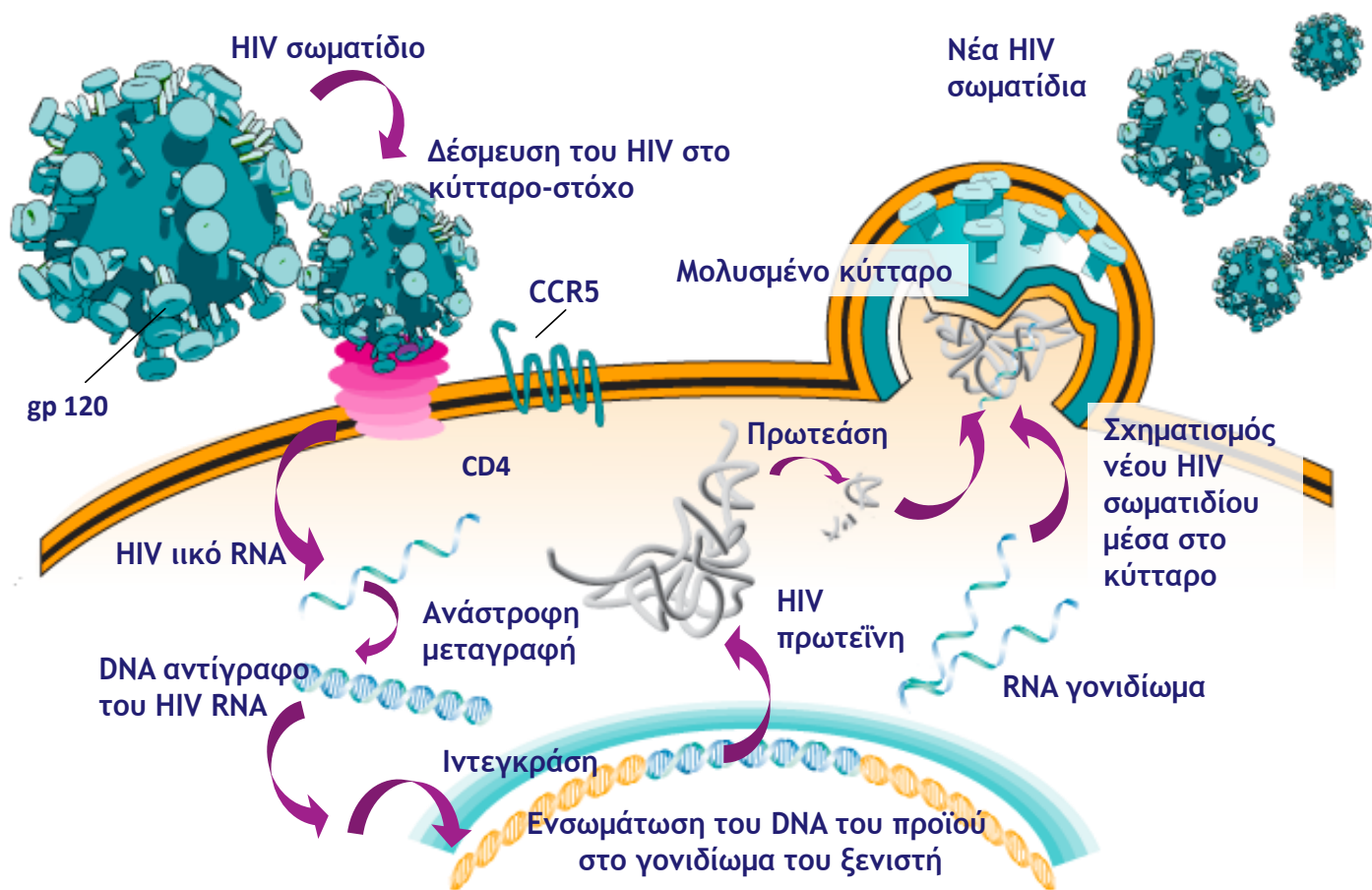
RC Gallo , Sci Am 256;46,1987

Όταν έρθει σε επαφή ο ιός HIV με την επιφάνεια του λεμφοκυττάρου, η gp120 ενώνεται με τον υποδοχέα του CD4T λεμφοκυττάρου και αλλάζει η στερεοδιαμόρφωση της gp120. Η αλλαγή αυτή αυξάνει την

ικανότητα δέσμευσης της gp120 με τους συνυποδοχείς CCR5 και CXCR4 (Sattentaou 1993). Η διαδικασία αυτή προκαλεί μία αλλαγή στην gp41 και έτσι διευκολύνεται η σύντηξη της ιικής και της κυτταρικής μεμβράνης (Melikyan 2008, Murakami 2000). Η διαδικασία της σύντηξης ολοκληρώνεται σε λίγα λεπτά με την δημιουργία του πυρηνικού πόρου (Eckert 2001, Platt 2005).

Μετά την σύντηξη απελευθερώνεται ο ιικός πυρήνας μέσα στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου. Με την απελευθέρωση του ιικού πυρήνα αρχίζει η ανάστροφη μεταγραφή του ιικού γονιδιώματος μέσω του ενζύμου της ανάστροφης μεταγραφής του ίδιου του ιού (Bukrinsky 2004, Harrich 2002). Με την διαδικασία αυτή το ιικό RNA μεταγράφεται σε συμπληρωματικό DNA (Εικόνα 20).

Εικόνα 20: Κύκλος Πολλαπλασιασμού του ιού HIV-1

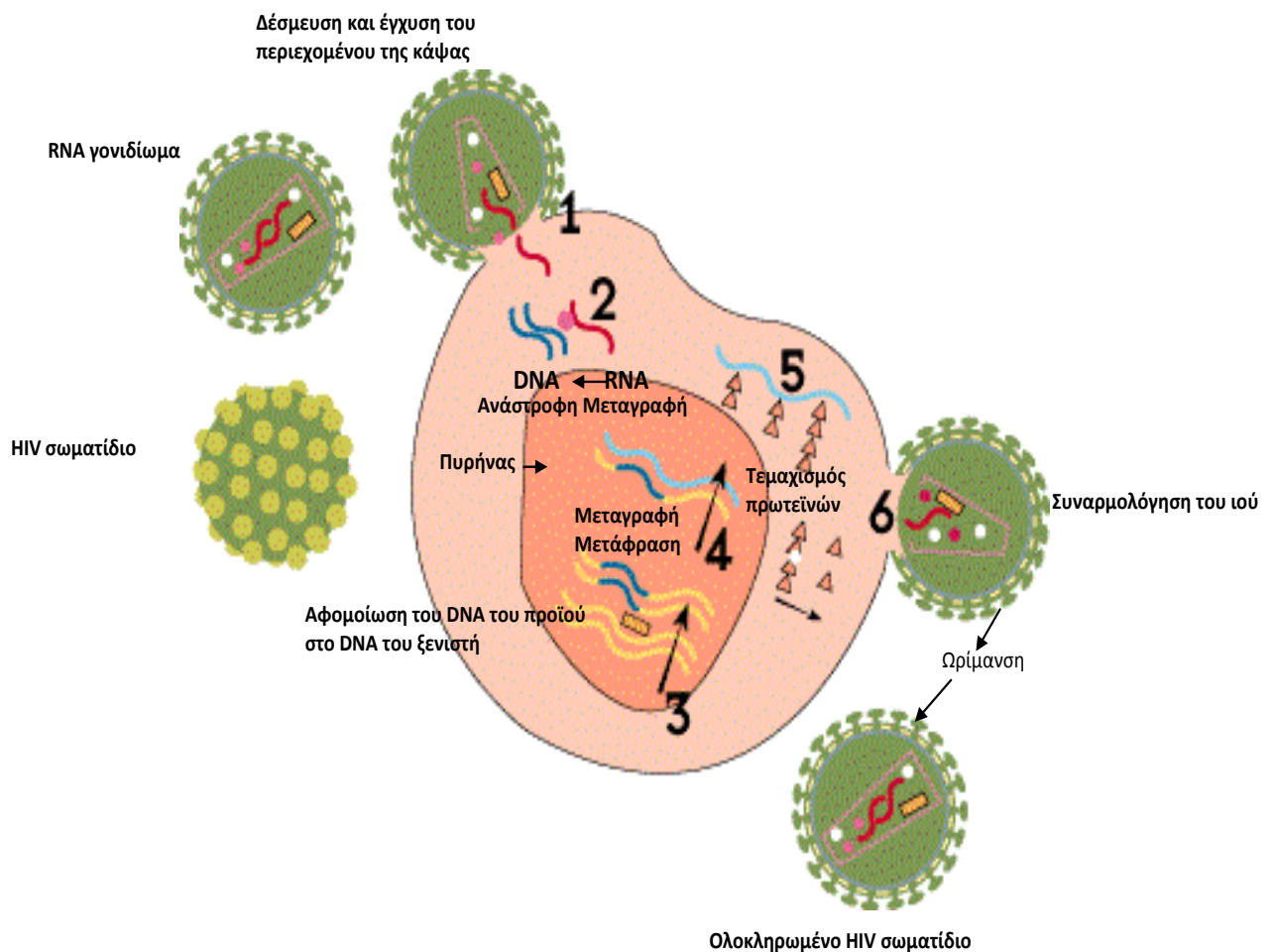


Adapted from Weiss RA. *EMBO Rep* 2003; 4 Spec No: S10-S14

Κατά την διαδικασία της ανάστροφης μεταγραφής μπορούν να παραχθούν ξεχωριστές ιικές παραλλαγές λόγω του ότι η όλη διαδικασία δεν υφίσταται οποιουδήποτε μηχανισμού ελέγχου (Coffin 1997, Schroder 2002).

Με την ολοκλήρωση της αντίστροφης μεταγραφής του ιικού RNA σε DNA το DNA γίνεται διπλής έλικας και μεταναστεύει στον πυρήνα του κυττάρου όπου ενσωματώνεται στο DNA του κυττάρου του ξενιστή και παραμένει σαν προϊός (Bukrinsky 2004, Scherdin 1990). Με τις κατάλληλες συνθήκες ο ιός μεταγράφει εκ νέου mRNA καθώς και RNA του γονιδιώματος. Με την ολοκλήρωση της διαδικασίας συντίθεται ένα καινούργιο βίριο το οποίο εξέρχεται από το κύτταρο (Martin-Sereno 2003, Bieniasz 2006) (Εικόνα 21).

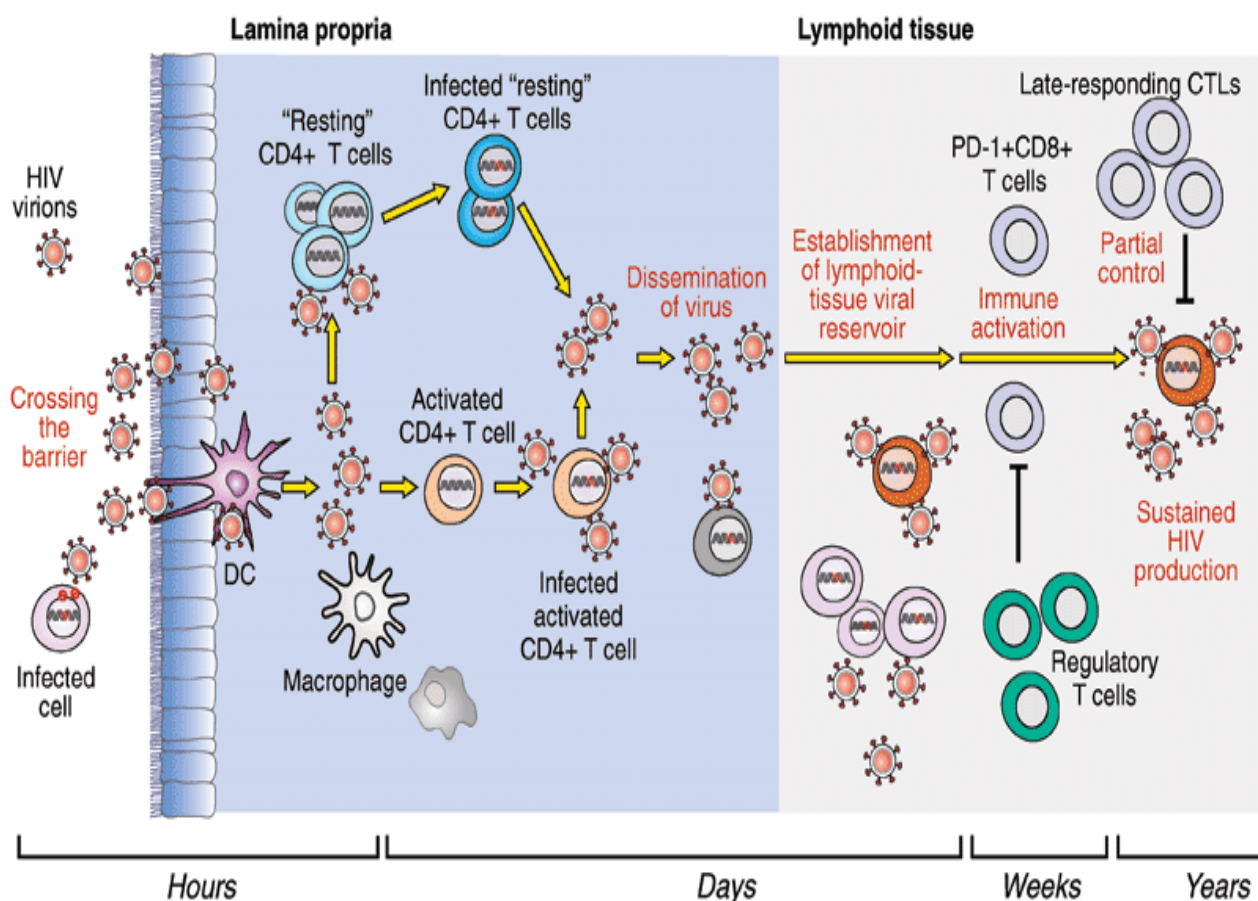
Εικόνα 21: Πως πολλαπλασιάζεται ο ιός HIV;



AS Fauci, Nature 384:529 1996

Διάφορες μελέτες αναφέρουν ότι η μόλυνση μέσω του κόλπου μολύνει ένα μικρό αριθμό CD4 T λεμφοκυττάρων, μακροφάγων και δενδριτικών κυττάρων τα οποία βρίσκονται στην lamina propria (Haase 2005) (Εικόνα 22).

Εικόνα 22: ΤΑ ΑΡΧΙΚΑ ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΜΟΛΥΝΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ HIV

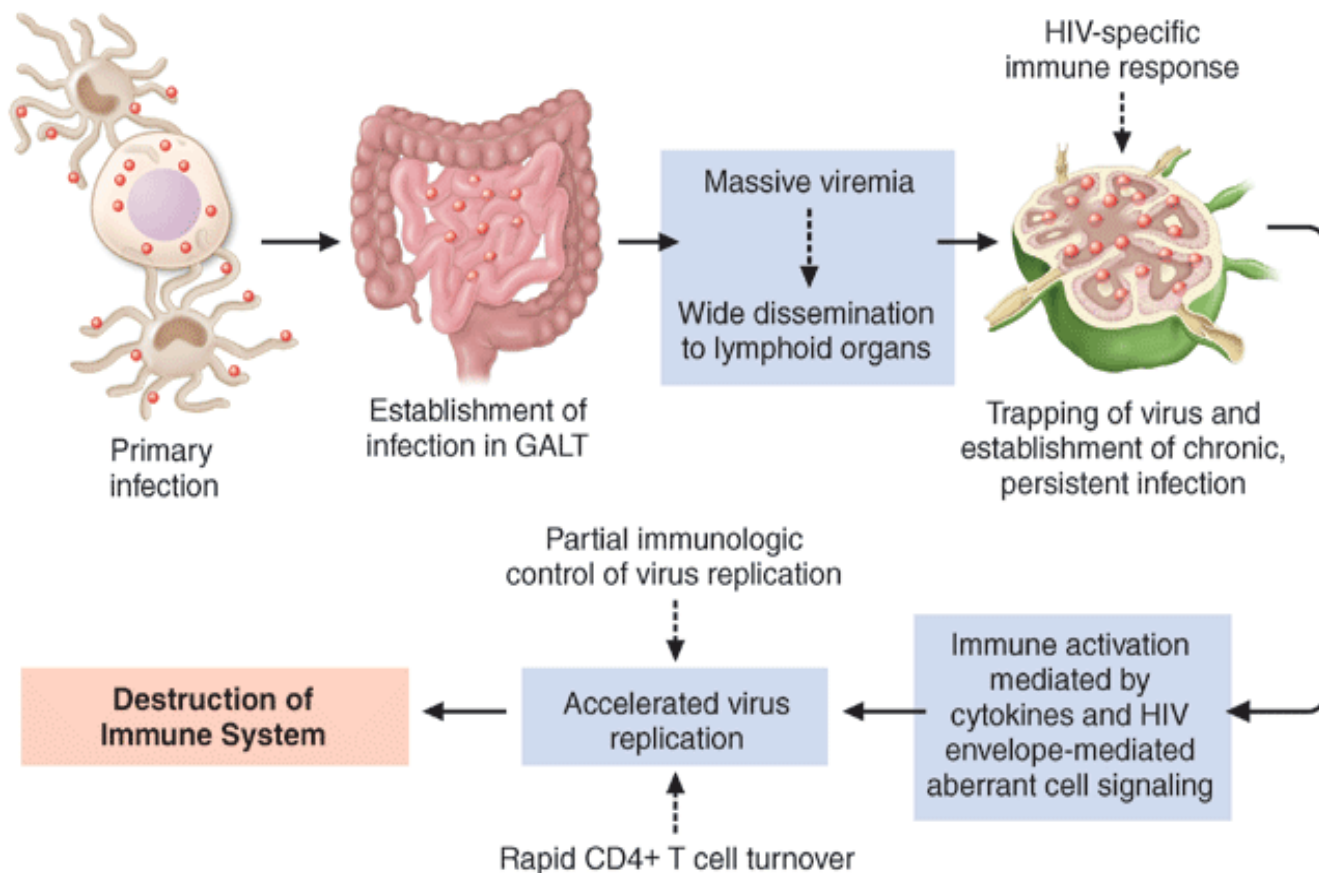


Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Edition: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Ο αρχικός πολλαπλασιασμός περιορίζεται στα επιχώρια λεμφοειδή όργανα (πχ. λεμφαδένες παροχέτευσης) και αποτελείται από λίγες ιικές παραλλαγές με περιορισμένο πρωτοπαθή πολλαπλασιασμό. Με την μετανάστευση των μολυσμένων Τ λεμφοκυττάρων ή βίριων στον γαστρεντερικό σωλήνα, στην σπλήνα και στον νωτιαίο μυελό παρατηρείται μαζική μόλυνση ευαίσθητων κυττάρων (Simon 2006)(Εικόνα 23).

Εικόνα 23: Η ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΜΟΛΥΝΣΗΣ ΜΕΧΡΙ ΤΗΝ ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

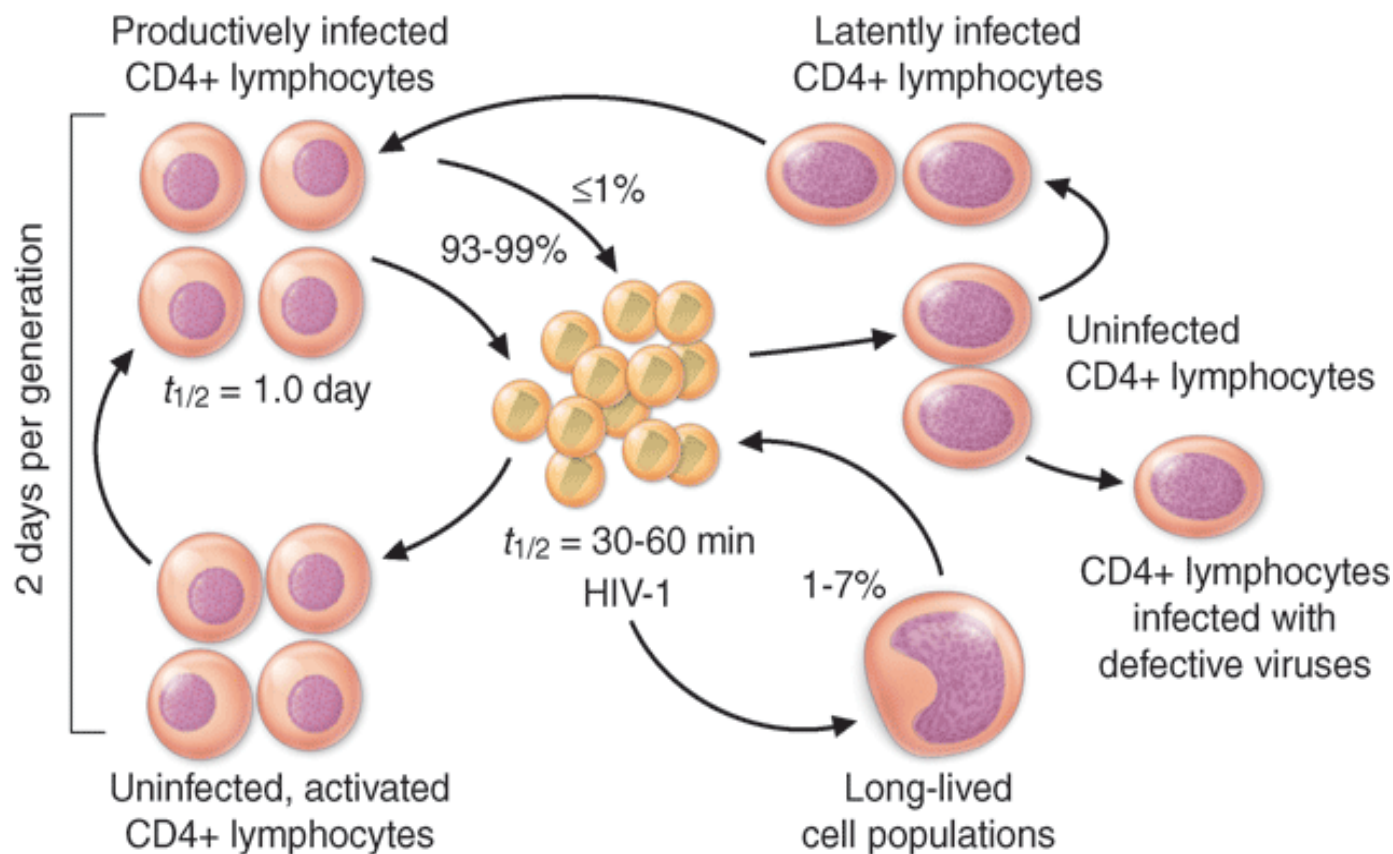


Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Edition: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Ως αποτέλεσμα έχουμε την πολύ μεγάλη ιαμία (10^6 με 10^{10} per ml plasma) η οποία μπορεί να συνοδεύεται με κλινικά συμπτώματα κατά την πρωτοπαθή HIV μόλυνση (Simon 2006)(Εικόνα 24).

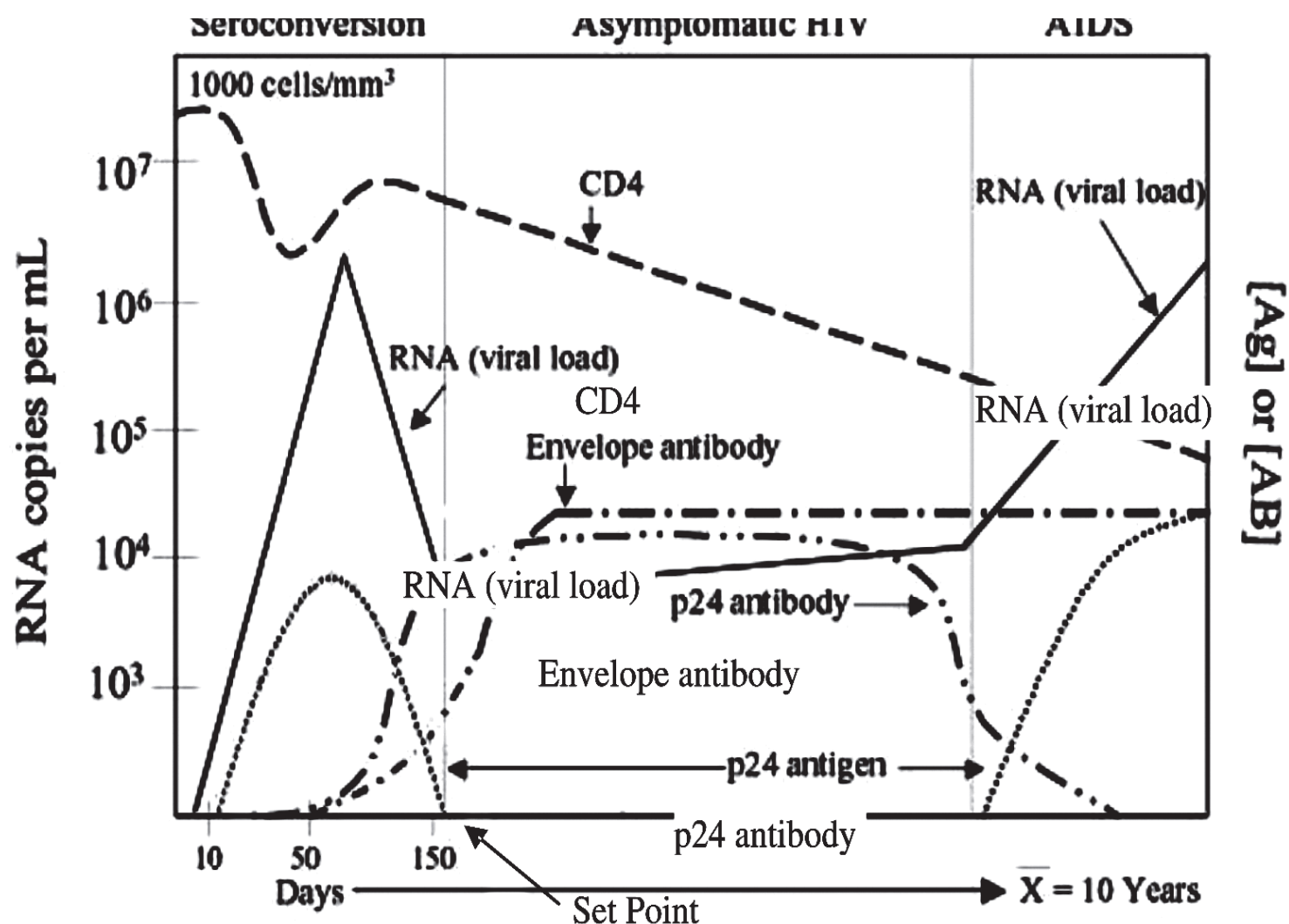
Εικόνα 24: Η ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΤΗΣ HIV ΜΟΛΥΝΣΗΣ



Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J:
Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition: www.accessmedicine.com
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

AS Perelson, Science 271:1582, 1996

Τα επίπεδα της ιαμίας κατά την χρόνια φάση της μόλυνσης ενός ασθενούς (viral set point) είναι πιο χαμηλά συγκριτικά με τα επίπεδα της πρωτομόλυνσης. Τα μειωμένα επίπεδα οφείλονται στην δράση των CD8 Τλεμφοκυττάρων ειδικά έναντι του ιού HIV-1 (Simon 2006)(Εικόνα 25).



Εικόνα 25: Η κινητική της HIV μόλυνσης και η ανοσολογική αντίδραση

Πηγή: Niel T. Indian j Med Res 121, April 2005

Ο ιικός πληθυσμός σύντομα μετά την μόλυνση παρουσιάζεται αρκετά ομοιογενής, με την πάροδο όμως του χρόνου παρουσιάζονται ιογενείς διαφοροποιήσεις σε διάφορα βιολογικά διαμερίσματα, δημιουργούνται ικές μεταλλάξεις οι οποίες είναι ανθεκτικές στα αντισώματα, στα κυτταροτοξικά T κύτταρα και στα αντιρετροικά φάρμακα και αρχειοθετούνται σε μακράς διάρκειας ζωής κύτταρα (viral reservoirs) (Simon 2006).

Λίγο μετά την μόλυνση από τον ιό HIV-1 παρατηρείται μεγάλη μείωση των ενεργοποιημένων CD4T λεμφοκυττάρων όπως και των μνημονικών κυττάρων τα οποία βρίσκονται στο λεμφικό ιστό του γαστρεντρικού σωλήνα (Mehandru 2004). Η επιλεκτική μείωση των CD4T λεμφοκυττάρων στον βλεννογόνο του λεμφικού ιστού παραμένει ένα πολύ εντυπωσιακό εύρημα παρόλη την μακρόχρονη χορήγηση αντιρετροικής θεραπείας. Το εύρημα αυτό είναι αντίθετο με το γεγονός ότι τα CD4 T λεμφοκύτταρα στο περιφερικό αίμα μπορούν να φθάσουν σε φυσιολογικά επίπεδα όταν δοθεί αντιρετροική αγωγή (Ramratnam 1999, Simon 2003).

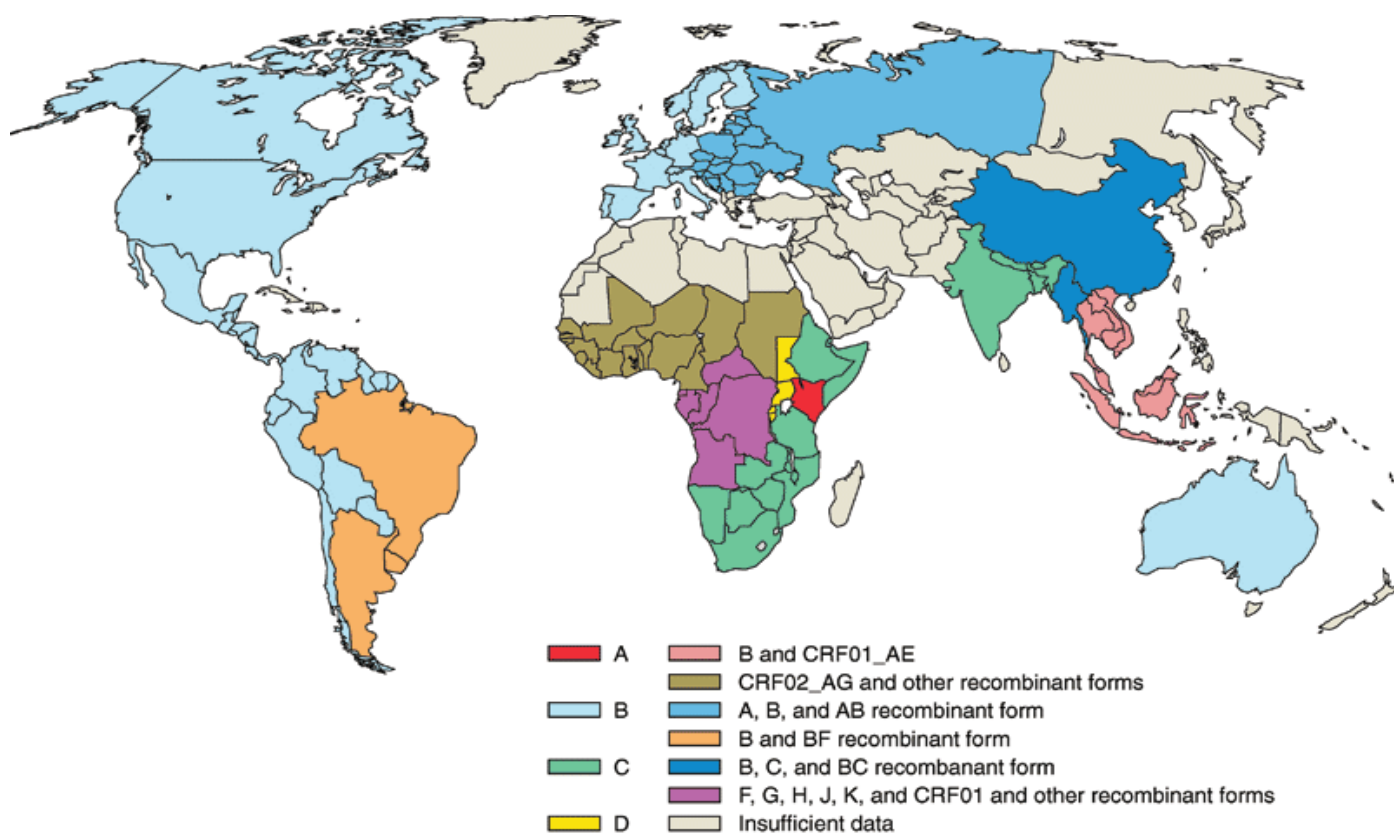
Η προοδευτική καταστροφή του πληθυσμού των παΐνε και των memory CD4 T λεμφοκυττάρων είναι το αποκορύφωμα της μόλυνσης από τον ιό HIV-1 με επακόλουθο την κλινική παρουσία του AIDS που είναι και το τελικό στάδιο της μόλυνσης (Douek 2003).

Η δυναμική του πολλαπλασιασμού του HIV-1 παραμένει καθόλη την διάρκεια της νόσου. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ενός βίριου είναι τόσο σύντομος ώστε ο μισός ιικός πληθυσμός του πλάσματος αντικαθίσταται σε λιγότερο από τριάντα λεπτά (Ramratnan 1999) και ο συνολικός αριθμός των βίριων τα οποία παράγονται σε ένα χρόνια μολυσμένο άτομο μπορεί να φθάσει σε περισσότερο από 10^{10} σωματίδια την ημέρα (Ramratnam 1999, Simon 2003)(Εικόνα 24).

Ο ρυθμός αναδιαπλασιασμού του πληθυσμού των λεμφοκυττάρων συνεχώς αναβαθμίζεται κατά την διάρκεια της μόλυνσης και παρουσιάζει μείωση όταν με την χορήγηση της αντιρετροϊκής θεραπείας μειωθούν τα επίπεδα του ιού (Kovacs 2001, Mohri 2001). Η ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος είναι προϋπόθεση για την εξέλιξη της νόσου και αυτό ίσως να είναι το κεντρικό χαρακτηριστικό της παθογένειας της HIV-1 λοίμωξης (Giorgi 1999). Η μόλυνση από διάφορα ευκαιριακά παθογόνα ενεργοποιεί το ανοσολογικό σύστημα και κατ'επέκταση τα CD4 T λεμφοκύτταρα τα οποία παρουσιάζουν αυξημένη παραγωγή του ιού.

Ο ιός HIV-1 είναι ένα από τα ανθρώπινα παθογόνα με την μεγαλύτερη φυσική ετερογένεια (Wain 1993). Η μεγάλη γενετική διαφοροποίηση του ιού HIV-1 και η εξαιρετική ικανότητα του να διαφεύγει της εκλεκτικής πίεσης μέσω της γενετικής διαφοροποίησης είναι από τα κύρια εμπόδια για την ανάπτυξη δραστικού εμβολίου και της οριστικής θεραπείας έναντι του ιού HIV-1 (Thomson 2002). Ο ιός HIV-1 προέρχεται από τρεις διαφορετικές πηγές. Την πολλαπλή διείσδυση στον ανθρώπινο πληθυσμό (Spira 2003, Roberts 1988, Tenim 1993) την χαμηλή fidelity, την υψηλή ανασυνδυαστικογονική ισχύ (Ho 1995, Tatt 2001) της ανάστροφης μεταγραφής του (Hu 1989) και τον μεγάλο ρυθμό ιικής παραγωγής (Hahn 2000). Η γενετική διαφοροποίηση του ιού HIV-1 και HIV-2 έχει ταξινομηθεί σε ξεχωριστές ομάδες και σε υπότυπους οι οποίες αντιστοιχούν ευρέως σε γεωγραφικές περιοχές (Thomson 2002)(Εικόνα 26).

Εικόνα 26: Γεωγραφική κατανομή των υπότυπων του HIV-1 και των ανασυνδυασμένων μορφών



Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J:
Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Hemelaar J, AIDS 2006, vol 20, issue 16

Ο ιός HIV-1, βάση των φιλογενετικών αναλύσεων των νουκλεοτιδικών αλληλουχιών του γονιδίου του φακέλλου, συμπεριλαμβάνει τέσσερις ομάδες οι οποίες αντιπροσωπεύουν διαφορετικές εισαγωγές στους ανθρώπινους πληθυσμούς. Αυτές είναι η ομάδα M(Main, Major), η ομάδα N(New, Non- Major), η ομάδα O(Outlier) και πρόσφατα η ομάδα P (Plantier 2009).

Η ομάδα M υποδιαιρείται σε εννέα γενετικούς υπότυπους: A,B,C,D,F,G,H,J,K και σε πολλές ανασυνδυασμένες μορφές (Robertson 2000) (Εικόνα 27). Είναι δε υπεύθυνη για το 99,6% των λοιμώξεων. Τα πρώτα στελέχη της ομάδας O αναγνωρίστηκαν στο Καμερούν την δεκαετία του 90 (Gurtler1994). Οι λοιμώξεις με στελέχη O περιορίζονται σε χώρες τις Δυτικής Κεντρικής Αφρικής (Καμερούν, Γκαμπόν,Νιγηρία) με σποραδικές περιπτώσεις στην Δυτική και Νοτιο- Ανατολική Αφρική (Peeters 1997). Λοιμώξεις με στελέχη της ομάδας N ανευρέθηκαν κυρίως στο Καμερούν και το ποσοστό μόλυνσης είναι πολύ μικρό(Simon 1998).

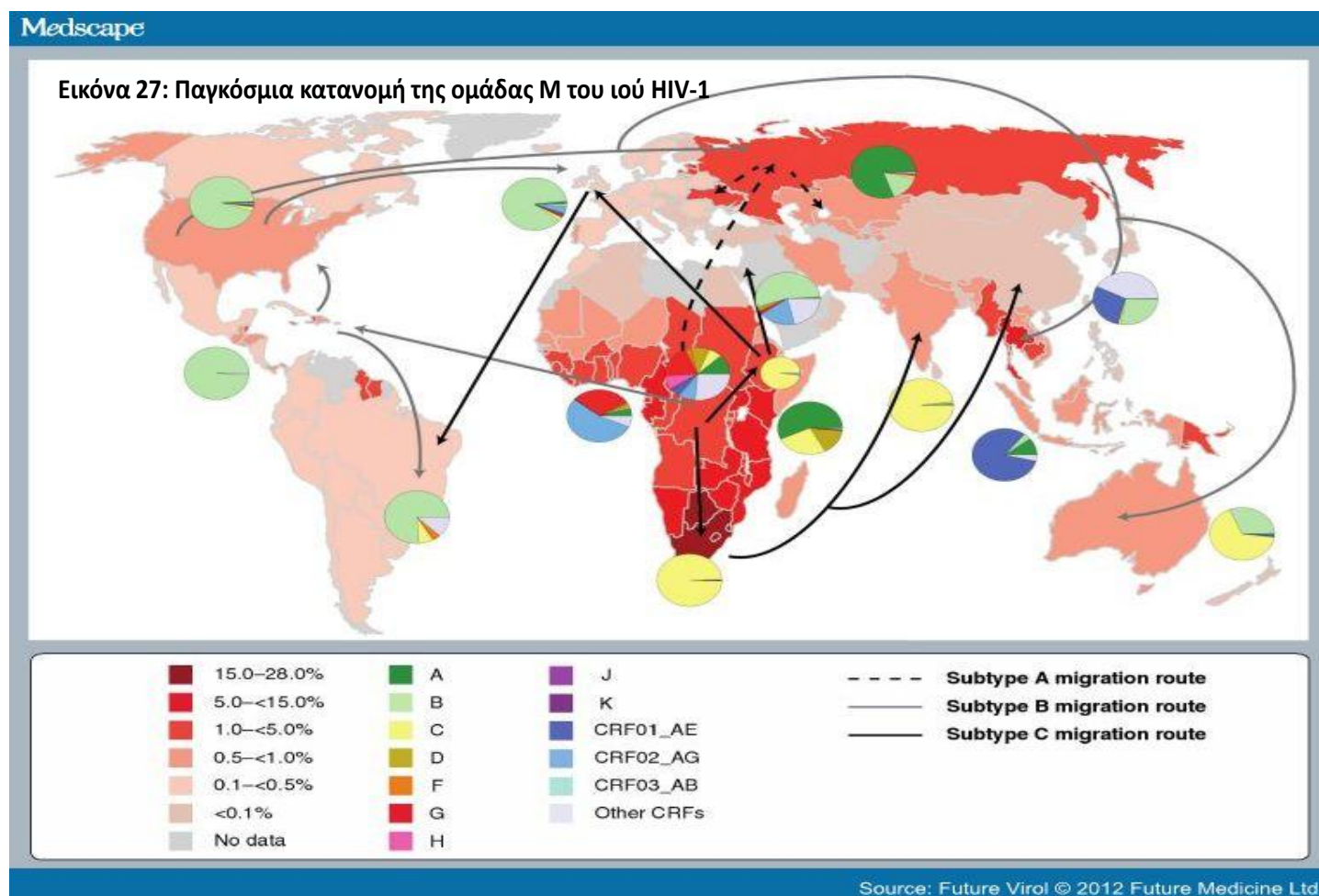
Επίσης σε μολυσμένους πληθυσμούς απομονώθηκαν κυκλοφορούσες ανασυνδυασμένες μορφές (CRFs, 49 μέχρι σήμερα) οι οποίες μεταφέρουν γενετική πληροφορία από δύο ή περισσότερους υπότυπους (Robertson 2000). Αναφέρονται επίσης διάφοροι HIV-1 ανασυνδυασμένοι ιοί με μοναδική μωσαική δομή σε ένα άτομο ή σε λίγα άτομα με επιδημιολογική συσχέτιση μεταξύ τους. Τέτοια περιστατικά καταγράφονται στην Ταναζανία στην Αργεντινή, στην Κούβα και στην Ισπανία (Hoelscher 2001).

Ο ιός HIV-2 περιλαμβάνει δύο ομάδες, την Α και την Β. Αξίζει να σημειωθεί ότι μόνο μία φορά καταγράφεται απομόνωση HIV-2 CRFs (Ibe 2010). Όσον αφορά την μεταδοτικότητα, παρουσιάζονται διαφορές μεταξύ του ιού HIV-1 και HIV-2 (Peeters 2000). Εν μέρει μπορεί να δοθεί εξήγηση βάση των δομικών και εξελικτικών διαφορών στα γονίδια του φακέλλου (Barroso 2011). Είναι σαφές ότι ο ιός HIV-2 έχει χαμηλότερο δείκτη μεταδοτικότητας, σχεδόν καθόλου κάθετη μετάδοση και έχει μεγάλη διάρκεια επώασης (Kanki 1994). Επίσης οι μολυσμένοι από τον ιό HIV-2 ασθενείς έχουν μειωμένη ανοσολογική δραστηριότητα, χαμηλή ιαίμια και σπάνια αναπτύσσουν την νόσο (Leligdowicz 2007).

Σχετικά με τον ιό HIV-1, αναφέρεται συσχέτιση των διαφορετικών υποτύπων με πιθανότητα εξέλιξης της νόσου, όπως γυναίκες μολυσμένες από τον ιό HIV-1 υπότυπο Α έχουν λιγότερες πιθανότητες να αναπτύξουν AIDS απ' ό,τι αυτές που δεν έχουν τον υπότυπο Α του ιού HIV-1 (Kanki 1999). Η εκτεταμένη γενετική ποικιλιότητα του ιού οφείλεται σε διάφορους παράγοντες όπως η δημιουργία μεγάλου αριθμού μεταλλάξεων κατά την διαδικασία της αντίστροφης μεταγραφής λόγω της έλλειψης των επιδιορθωτικών μηχανισμών για τα λάθη του ενζύμου της αντίστροφης μεταγραφάσης (Roberts 1988).

Άλλοι παράγοντες είναι ο μεγάλος ρυθμός ιικής παραγωγής (10^{10} σωματίδια την ημέρα) (Ho 1995) και ο ομόλογος συνδυασμός (Robertson 1995). Όσον αφορά την γεωγραφική κατανομή του HIV-1 αναφέρεται ότι ολοι οι υπότυποι του ιού ως επί το πλείστον προέρχονται από την Κεντρική Αφρική. Η αρχική διαφοροποίηση της ομάδας Μ μπορεί να συνέβη στην Δημοκρατία του Κόγκο όπου καταγράφεται και η μεγαλύτερη διαφοροποίηση του (Vidal 2000). Επίσης καταγράφεται και η πρωιμότερη περίπτωση HIV-1 μόλυνσης το 1959.

Σε παγκόσμιο επίπεδο, οι πιο συχνές HIV-1 γενετικές μορφές είναι οι υπότυποι C, A (υπότυπος A1), B και ο CRF02-AG. Πολλές μολύνσεις σε χώρες του νοτίου τμήματος της Αφρικής, στην Ινδία και στην Αιθιοπία οφείλονται στον υπότυπο C. Ο ίδιος υπότυπος ανευρίσκεται σε μικρότερο βαθμό στην Βραζιλία και στην Ρωσία. Ανασυνδυασμένοι ιοί με τμήματα του υπότυπου C είναι συχνοί στην Τανζανία (Εικόνα 27).



Παγκόσμια κατανομή της ομάδας M του ιού HIV-1

Οι χώρες είναι χρωματισμένες ανάλογα με την πρόσφατη αναφερόμενη επίπτωση της μόλυνσης. Το διάγραμμα της πίτας αντιπροσωπεύει την κατανομή των υπότυπων και των κυκλοφορούντων ανασυνδυασμένων μορφών παγκόσμια. Τα τόξα περιγράφουν την δυνητική διαδρομή των A, B, και C υπότυπων.

Taylor BS, N Engl J Med, 358:1590,2008

239

Ο υπότυπος A του ιού HIV-1 είναι συχνός στην Κεντρική και Ανατολική Αφρική (Κένυα, Ουγκάνδα, Τανζανία). Επίσης ανευρίσκεται στις χώρες της Ανατολικής Ευρώπης, της πρώην Σοβιετικής Ένωσης, όπου μεταδίδεται κυρίως μεταξύ των χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών. Σε όλη την Δυτική Αφρική και σε ορισμένα μέρη της Κεντρικής Αφρικής, η πιο επικρατούσα γενετική μορφή είναι ο ανασυνδυασμένος ιός CRF02_AG. Ο υπότυπος B είναι η κυριότερη γενετική μορφή στην δυτική και την κεντρική Ευρώπη, στην Αμερική και στην Αυστραλία. Είναι συχνός επίσης σε ορισμένες χώρες της νοτιοανατολικής Ασίας, στην βόρειο Αφρική, την Μέση Ανατολή.

Άλλες HIV-1 γενετικές μορφές οι οποίες ανευρίσκονται πιο συχνά σε τοπικό επίπεδο είναι ο υπότυπος D ο οποίος ανευρίσκεται κυρίως στην ανατολική Αφρική. Επίσης ο υπότυπος F ο οποίος απομονώθηκε ιδιαίτερα στην Ρουμανία (σε παιδιά που διέμεναν σε οικοτροφεία, ορφανοτροφεία τα οποία μολύνθηκαν με μολυσμένα παράγωγα αίματος και μη αποστειρωμένες σύριγγες και βελόνες) όπως και στην Βραζιλία. Ο υπότυπος G ανευρίσκεται στην Δυτική και την Κεντρική Αφρική με την μεγαλύτερη

επίπτωση στην Νιγηρία, την Πορτογαλία και στην Βόρειοδυτική Ισπανία (Thomson 2001, Delgrado 2002, Esteves 2002).

Σε διάφορες χώρες της Δυτικής Ευρώπης ένα ποσοστό των μολύνσεων οφείλεται σε μη Β υπότυπους οι οποίοι στην πλειονοψηφία τους περιορίζονται σε άτομα, και στους συντρόφους τους, τα οποία μολύνθηκαν εκτός της Ευρώπης, μέσω ετεροσεξουαλικής επαφής. Πολλά από αυτά τα περιστατικά έχουν άμεση επιδημιολογική συσχέτιση με μη ευρωπαϊκές πηγές (ιδιαίτερα με τις υπο-Σαχάρα περιοχές (Thomson 2001). Εξάιρεση αποτελεί ο υπότυπος G και οι ιοί CRF14-BG οι οποίοι κυκλοφορούν στην Ιβηρική χερσόνησο (Thomson 2001, Delgrado 2002, Esteves 2002).

3.6. Η ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ ΙΟΥ HIV

Οι κυριότεροι τρόποι μετάδοσης του ιού HIV είναι η σεξουαλική επαφή χωρίς προφύλαξη με άτομο οροθετικό στον ιό HIV, η κοινή χρήση σύριγγας με οροθετικό άτομο, η κάθετη μετάδοση του ιού από την μητέρα στο παιδί κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης ή αργότερα μέσω του θηλασμού.

Άλλοι τρόποι μετάδοσης είναι σπάνιοι. Μεταξύ αυτών είναι η μετάδοση μέσω της μετάγγισης αίματος η παραγώγων του αίματος σε χώρες όπου δεν υπάρχει ή δεν είναι αποτελεσματικός ο μηχανισμός ελέγχου του αίματος στα πλαίσια αιμοδοσίας. Εξαιρετικά σπάνιες είναι οι περιπτώσεις μετάδοσης που οφείλονται σε επαφή με αίμα οροθετικού ατόμου μέσω ανοικτής πληγής ή βλεννογόνου ή μετά από δάγκωμα (Bartolomew 2006, Vittinghoff 1999).

Μελέτη εμπεριστατωμένων καταγραφών περιστατικών, ιδιαίτερα από το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των Η.Π.Α. (Center of Disease Control and Prevention- CDC), που διερεύνησαν διάφορους τρόπους μετάδοσης του ιού HIV κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η επαφή της καθημερινότητας όπως η κοινή χρήση της τουαλέτας, ή το να πίνεις από το ίδιο ποτήρι δεν μεταδίδει τον ιό. Επίσης ανάλυση δεδομένων επαφής με σάλιο, ούρα, ή μολυσμένου αίματος με ακέραιο δέρμα δεν καταγράφει κανένα περιστατικό μόλυνσης (Henderson 1990).

Η πρώτη αναφορά σε μόλυνση από τον ιό HIV μετά από επαγγελματική έκθεση καταγράφεται το 1984 στην Αφρική (Philips 1984). Η επαγγελματική έκθεση στον ιό μέσω τρυπήματος με βελόνα υπολογίζεται γύρω στο 0.3% στην διαδερμική έκθεση και στο 0.09% για την έκθεση της βλεννογόνου μεμβράνης (Carlo 1997, Center of Disease Control and Prevention 1998).

Ο κίνδυνος μετάδοσης είναι ουσιαστικά μεγαλύτερος εάν το τρύπημα συμβεί με κοίλη βελόνα όπως π.χ. στην περίπτωση της αιμοληψίας, ενώ στην περίπτωση τρυπήματος με χειρουργική βελόνα η πιθανότητα μετάδοσης είναι μικρότερη (MMWR 1995). Ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού από οροθετικούς επαγγελματίες υγείας είναι εξαιρετικά χαμηλός. Το 1993, 19036 ασθενείς οι οποίοι παρακολουθούνταν από 57 οροθετικούς γιατρούς, οδοντίατρους ή φοιτητές ιατρικής εξετάστηκαν για πιθανή μόλυνση από τον ιό HIV (MMWR 1993). Ενώ 92 ασθενείς ήσαν θετικοί στον ιό κανένα από τα περιστατικά μόλυνσης δεν είχε σχέση με τον λειτουργό υγείας.

Επίσης σε μία άλλη μελέτη, αναφορικά με την επαγγελματική έκθεση στον ιό HIV επαγγελματιών υγείας η οποία διεξήχθη στην Ευρώπη και στις Η.Π.Α. αναφέρεται ότι 33 άτομα μολύνθηκαν από τον ιό μετά από διαδερμική επαγγελματική έκθεση συγκριτικά με 679 επαγγελματίες υγείας οι οποίοι είχαν επαγγελματική διαδερμική έκθεση αλλά δεν μολύνθηκαν (Carlo DMN. 1997, MMWR 1995).

Πολυάριθμες επιδημιολογικές μελέτες επιβεβαιώνουν ότι σε χιλιάδες ασθενείς που ήταν πελάτες μολυσμένων στον ιό HIV οδοντιάτρων, ιατρών, χειρουργών και γυναικολόγων δεν καταγράφησαν περιπτώσεις μετάδοσης της λοίμωξης.

Τα περισσότερα περιστατικά ορολογικής μεταστροφής σε νοσηλευτικό προσωπικό συμβαίνουν ύστερα από τρύπημα με βελόνα σύριγγας. Το 27% των τραυματισμών από βελόνα σύριγγας προήλθε από εσφαλμένη απόρριψη των βελόνων (τα μισά από αυτά έγιναν στην προσπάθεια τοποθέτησης του καλύμματος της βελόνας), το 23% προκλήθηκε κατά την προσπάθεια τοποθέτησης ενδοφλέβιας γραμμής, το 22% κατά την αιμοληψία, το 16% είχε σχέση με ενδομυϊκή ή υποδόρια ένεση και το 12% με ενδοφλέβια έγχυση.

Συνοπτικά οι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο μετάδοσης είναι το βαθύ τραύμα, παρουσία ορατού αίματος στο εργαλείο που προκάλεσε την έκθεση, τραυματισμός με αντικείμενο που είχε τοποθετηθεί σε φλέβα ή σε αρτηρία του υπαίτιου ασθενούς, νόσος τελικού σταδίου στον υπαίτιο ασθενή και μη χορήγηση αντιρετροϊκής αγωγής μετά την έκθεση.

Όσον αφορά την μη επαγγελματική έκθεση (οποιαδήποτε σεξουαλική πράξη και η κοινή χρήση μολυσμένων βελόνων) η πιθανότητα μετάδοσης είναι μεταξύ του 0.05% και του 3.2% (De Gruttola 1989, Kaplan 1992, Mastro 1996, MMWR 1998, Royce 1997). Με την κοινή χρήση μολυσμένων βελόνων η πιθανότητα μόλυνσης από τον ιό HIV είναι περίπου 0.67% (Kaplan 1992).

Η κοινή χρήση σύριγγας είναι ο κυριότερος τρόπος μετάδοσης του ιού HIV μεταξύ ατόμων που κάνουν χρήση ενδοφλεβίων ναρκωτικών (Center of Disease Control and Prevention-CDC 2011). Λόγω της συνήθως μεγάλης ποσότητας αίματος που ανταλλάσσεται, ο κίνδυνος μόλυνσης είναι μεγάλος (Ellie 1989).

Η μετάδοση του ιού μέσω μολυσμένης σύριγγας μειώθηκε στην Δυτική Ευρώπη. Στην Ανατολική Ευρώπη όπου δεν υπάρχουν προγράμματα χορήγησης καθαρών συρίγγων τα περιστατικά αυτά αυξάνονται.

Ο κυριώτερος τρόπος μετάδοσης του ιού HIV είναι μέσω της σεξουαλικής επαφής (Royce 1997). Οι πιο ψηλές συγκεντρώσεις του ιού ανευρέθησαν στο αίμα και στο σπερματικό υγρό (Tachet 1999). Η βασική προϋπόθεση για την σεξουαλική μετάδοση είναι η απ'ευθείας ανταλλαγή μολυσμένων βιολογικών εκκρίσεων ή μολυσμένων υγρών (MMWR 1987).

Μελέτη η οποία διερεύνησε ετεροφυλοφυλική μετάδοση του ιού σε γυναίκες συντρόφους αιμοφιλικών οροθετικών στον ιό HIV ανέδειξε μία τιμή ορομετατροπής της τάξης του 10% (Rockstroh 1995). Ο κίνδυνος για σεξουαλική μετάδοση είναι ουσιαστικά μεγαλύτερος εάν ο οροθετικός σύντροφος υπέφερε από έντονη ανοσοκαταστολή ή ταξινομήτο στο στάδιο του AIDS (Royce 1999).

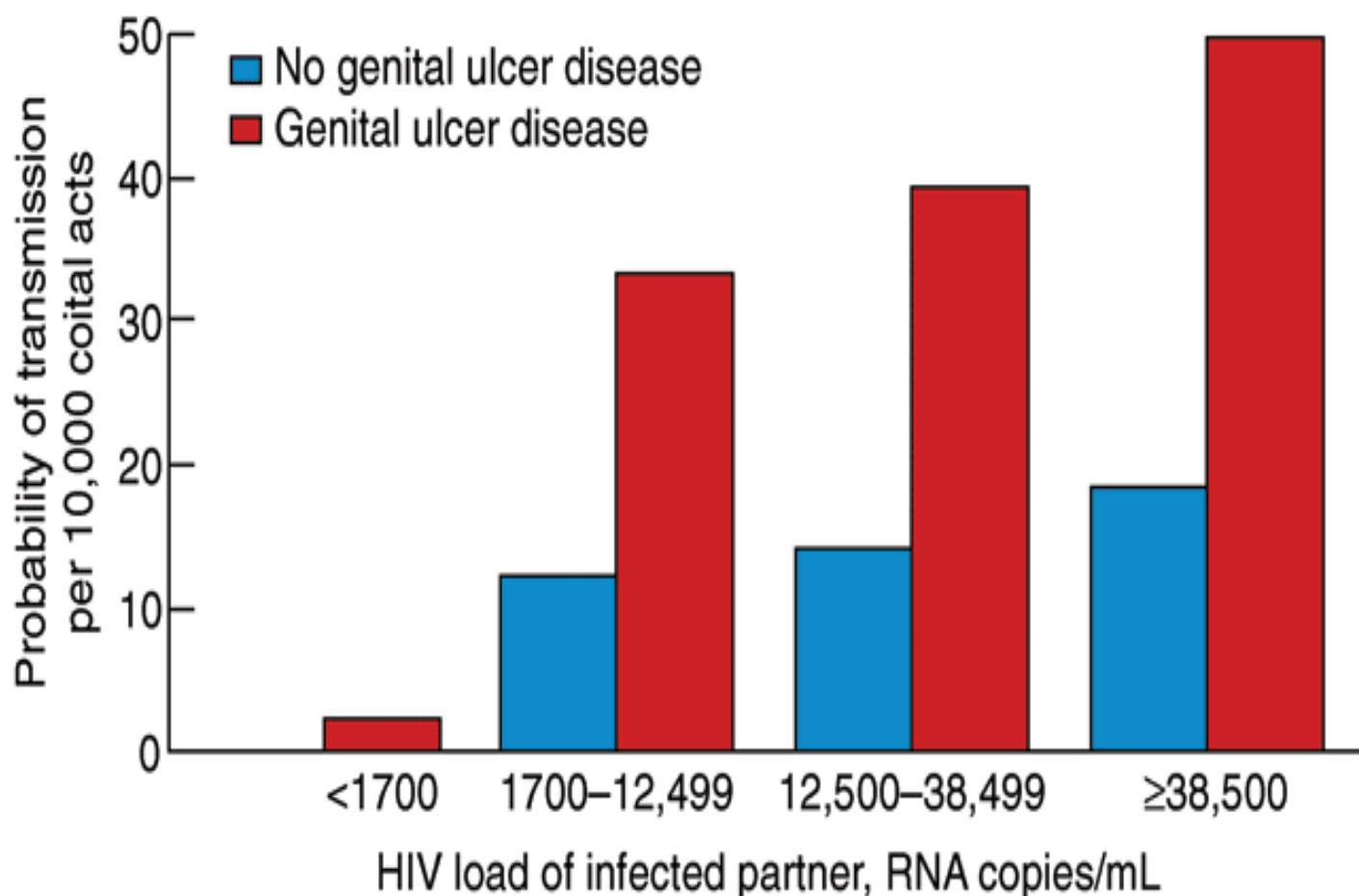
Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι δεν υπάρχει ακριβής μέθοδος υπολογισμού του κινδύνου μετάδοσης του ιού μέσω της σεξουαλικής επαφής. Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν επίδραση στον κίνδυνο μετάδοσης του ιού όπως ορισμένες σεξουαλικές πράξεις, συνυπάρχουσες σεξουαλικά μεταδιδόμενες ασθένειες (Plummer 1991, Bartholomew 2006) και η περιτομή (Gray 2000).

Η συσχέτιση του κινδύνου μετάδοσης με τα επίπεδα του ιού HIV στο αίμα έχει μεγάλη επιδημιολογική σημασία (Quinn 2000). Σε περιβάλλον όπου τα βιολογικά υγρά όπως το αίμα και το σπερματικό υγρό ανταλλάσσονται με πολλά άτομα σε μέρες ή σε εβδομάδες, ο κίνδυνος να συναντήσεις άτομα τα οποία να έχουν πρόσφατα μολυνθεί και έτσι να είναι πολύ μολυσματικοί, είναι πολύ μεγάλος.

Το προχωρημένο στάδιο της μόλυνσης είναι επίσης παράγοντας υψηλού κινδύνου για την μετάδοση διότι ο ιός πολλαπλασιάζεται σε μεγάλους αριθμούς, έχουμε μεγάλο ιικό φορτίο και ο κίνδυνος είναι ιδιαίτερα μεγάλος όταν τα CD4-T cells πέφτουν κάτω από τα 200/mL. (Hollingsworth 2008).

Τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα αυξάνουν την πιθανότητα μετάδοσης του ιού HIV όπως καταγράφεται σε μελέτες ενδημικών περιοχών με υψηλή επίπτωση σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων (Mahiane 2009)(Εικόνα 28).

Εικόνα 28: ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΤΟΥ ΙΟΥ HIV ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΠΡΑΞΗΣ



Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J:
Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Τα νοσήματα αυτά αυξάνουν την ευαισθησία του ατόμου για να μολυνθεί από τον ιό HIV μέσω της διάβρωσης του δέρματος ή των βλεννογόνων, της τοπικής αύξησης των ευαισθητοποιμένων κυττάρων και της αύξησης των υποδοχέων σε κάθε κύτταρο για τον HIV (Galvin 2004).

Η περιτομή στους άνδρες προσφέρει ουσιαστική προστασία από την μόλυνση από τον ιό HIV πιθανόν λόγω της αφαίρεσης μίας εύκολα διαβρωμένης πόρτας εισόδου η οποία περιέχει πολλά κύτταρα στόχους για τον HIV (Donoval 2006).

Ο ιός HIV έχει ανιχνευθεί μέσα στο σπερματικό υγρό, τόσο εντός μολυσμένων μονοπύρηνων κυττάρων όσο και εκτός κυττάρων. Ο ιός φαίνεται να συγκεντρώνεται στο σπερματικό υγρό, ιδιαιτέρως όταν υπάρχουν αυξημένοι αριθμοί λεμφοκυττάρων και μονοκυττάρων μέσα σε αυτό όπως συμβαίνει στις περιπτώσεις φλεγμονής των γεννητικών οργάνων(πχ ουριθρίτιδα, επιδιδυμίτιδα).

Ο ιός έχει βρεθεί και σε επιχρίσματα από τον τράχηλο της μήτρας και σε κολπικά υγρά. Υπάρχει στενή σχέση της μετάδοσης του ιού με την πρωκτική συνουσία (Galvin 2004). Στα πλαίσια της σεξουαλικής ετεροφυλοφιλικής πράξης η μετάδοση από τον άνδρα στην γυναίκα είναι περίπου οκτώ φορές πιο αποτελεσματική από ότι η μετάδοση από την γυναίκα στον άνδρα (Padian 1997). Είναι πλέον δεδομένο ότι η θεραπεία των σεξουαλικών μεταδιδόμενων νοσημάτων μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της μετάδοσης της μόλυνσης από τον ιό HIV(Grosskurth 1995).

Η μετάδοση του ιού HIV ανεξάρτητα του τρόπου μόλυνσης, εξαρτάται από την μολυσματικότητα της πηγής, δηλαδή του ατόμου που μεταδίδει τον ιό, και από την ευαισθησία του ξενιστή δηλαδή του ατόμου που του μεταδίδεται ο ιός. Η μολυσματικότητα εξαρτάται από την συγκέντρωση του ιού HIV και των μολυσμένων από τον ιό κυττάρων σε σημαντικά βιολογικά υγρά.

Η συγκέντρωση του ιού HIV στο αίμα και στις γεννητικές εκκρίσεις παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις και αυτό εξαρτάται από το στάδιο της νόσου (Pilcher 2007).

Χρησιμοποιώντας εμπειρικά δεδομένα από μία μελέτη στην Ουγάνδα ο Wawer και οι συνεργάτες του (Wawer 2005) ανέφεραν ότι η μετάδοση του ιού HIV κατά την διάρκεια των πρώτων πέντε μηνών μετά την έκθεση στον ιό ήταν 0.0081για κάθε σεξουαλική πράξη συγκριτικά με 0.0010 και 0.0043 για κάθε σεξουαλική πράξη σε άτομα με εδραιωμένη ή προχωρημένη μόλυνση από τον ιό HIV αντίστοιχα.

Σε μία άλλη μελέτη αναφέρεται η άμεση συσχέτιση μεταξύ του ιικού φορτίου και της πιθανότητας μετάδοσης του ιού HIV (Cohen 1998). Με ιικό φορτίο λιγότερο από 3500 copies/ml η πιθανότητα μετάδοσης ήταν περίπου 0.0001. Εάν το ιικό φορτίο ήταν μεγαλύτερο από 50,000 copies/ml η πιθανότητα μετάδοσης ήταν περίπου 0.0051.

Η ανθρώπινη ευαισθησία στην HIV μόλυνση δεν είναι ενιαία. Η αντίσταση στην μόλυνση αντικατοπτρίζει ένα συνδυασμό γενετικών παραγόντων όπως η έμφυτη αντίσταση του ξενιστή και πιθανώς επίκτητη αντίσταση. Γενετικές μελέτες αναφέρουν ότι μία μετάλλαξη διαγραφής στο γονίδιο το οποίο κωδικοποιεί το CCR5 προσφέρει μεγάλη προστασία από την HIV μόλυνση (Liu 1996). Επίσης άλλοι γενετικοί παράγοντες με λιγότερη δραστική επίδραση στην απόκτηση του ιού HIV έχουν αναφερθεί (Gonzalez 2005).

Η μετάδοση του ιού μέσω του αίματος η παραγώγων του αίματος έχει μειωθεί πάρα πολύ σε παγκόσμια κλίμακα παρόλο ότι ο κίνδυνος δεν έχει εκλείψει. Ο ιός HIV μπορεί να μεταδοθεί με μετάγγιση μολυσμένου αίματος και παραγώγων του (Donagan 1990) ή με μεταμόσχευση μολυσμένων ιστών. Επίσης ο ιός μεταδίδεται μέσω της κοινής χρήσης σύριγγας (Kaplan 1992).

Από τα τέλη της δεκαετίας του 1970 έως την άνοιξη του 1985 όταν άρχισε ο υποχρεωτικός έλεγχος των αιμοδοτών για τον HIV υπολογίστηκε ότι περισσότερα από 10.000 άτομα είχαν μολυνθεί από μετάγγιση αίματος ή παραγώγων του (Busch 1991)

Η μετάδοση του ιού μπορεί να γίνει με μεταγίσεις ολικού αίματος,συμπυκνωμένωνερυθρών αιμοσφαιρίων,αιμοπεταλίων, λευκοκυττάρων και πλασματοκυττάρων (Donegan 1990). Αντίθετα η υπεράνοση γ-σφαιρίνη, η άνοση σφαιρίνη της ηπατίτιδας Β, το παραγόμενο από πλάσμα εμβόλιο της ηπατίτιδας Β και η Rho αυτοάνοση σφαιρίνη δεν έχουν συσχετιστεί με μετάδοση του ιού HIV.

Η λήψη διαφόρων μέτρων ελαχιστοποίησε την πιθανότητα μόλυνσης από τον ιό HIV στα πλαίσια της μετάγγισης αίματος και των παραγώγων του. Τα μέτρα αυτά είναι ο έλεγχος όλου του αίματος για την παρουσία νουκλειικού οξέος του HIV, του αντιγόνου p24 και /ή αντισωμάτων κατά του HIV. Επίσης αυτοεξαίρεση των αιμοδοτών με κριτήριο την επικινδυνότητα της συμπεριφοράς τους και ο έλεγχος όλων των αρνητικών στον ιό HIV ατόμων που παρουσιάζουν θετικές συμπληρωματικές εξετάσεις για την λοίμωξη από HIV όπως της ηπατίτιδας Β και C.

Παρά τις εντατικές προσπάθειες της επιστήμης, δεν είναι δυνατόν να αποκλειστεί τελείως η μετάδοση μολυσμένου αίματος, διότι η σύγχρονη τεχνολογία αδυνατεί να ανιχνεύσει το RNA του HIV τις πρώτες δύο εβδομάδες της λοίμωξης λόγω των χαμηλών επιπέδων της ιαιμίας.

3.7 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

Η εξέλιξη των διαγνωστικών μέσων τα τελευταία τριάντα χρόνια περίπου ήταν καθοριστικής σημασίας για την ανίχνευση και την παρακολούθηση των μολύνσεων και συνεχίζουν να παίζουν μεγάλο ρόλο για την διαφύλαξη της δημόσιας υγείας παγκοσμίως.

Η εφαρμογή της μοριακής μεθοδολογίας για την διάγνωση και την αντιμετώπιση του ιού HIV άλλαξε τον τρόπο της κλινικής αντιμετώπισης της HIV λοίμωξης.

Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (polymerase chain reaction -PCR), η ανάλυση των ακολουθιών των νουκλειικών οξέων (nucleic acid sequence based amplification -(NASBA) και το Διακλαδισμένο DNA (branched DNA -bDNA) είναι μέθοδοι οι οποίες προσφέρουν αυξημένη ευαισθησία για την πρόωμη διάγνωση της μόλυνσης. Επίσης ενισχύουν την ασφάλεια όσον αφορά την μετάγγιση αίματος, χρησιμοποιούνται στην παρακολούθηση της HIV ιαιμίας για την πρόβλεψη της εξέλιξης της μόλυνσης.

Οι μοριακές μέθοδοι επιτρέπουν μέσω της γονοτυπικής μελέτης να καθορίσουν τις μεταλλάξεις οι οποίες σχετίζονται με την ανθεκτικότητα σε αντιρετροικά φάρμακα και την τροποποίηση της θεραπείας. Επίσης χρησιμοποιούνται για να καθορίσουν τον τύπο του HIV, τις ομάδες και τους υπότυπους για επιδημιολογικούς σκοπούς.Μας δίνει πολύτιμες πληροφορίες όσον αφορά την επιτήρηση της μόλυνσης και για την διάγνωση των ατόμων που θα επωφεληθούν από την θεραπεία.

Παρόλη την τεχνολογική ανάπτυξη στον εργαστηριακό τομέα, η λοίμωξη από τον ιό HIV συνεχίζεται να διαγιγνώσκεται πιο συχνά σε προχωρημένο στάδιο (Laura 2011).

Κατά την χρονική περίοδο της αρχικής διάγνωσης περίπου το ένα τρίτο των οροθετικών ασθενών στον ιό HIV παρουσιάζουν ανοσοανεπάρκεια με τα CD4-T cell να είναι κάτω από <200/μλ. ή ασθένεια η οποία να χαρακτηρίζει το AIDS. Στους μισούς από αυτούς που παρουσιάζονται σε όψιμο στάδιο διαγιγνώσκεται ταυτόχρονα μία ασθένεια που σχετίζεται με το AIDS (Kitahata 2009).

Από την δεκαετία του 1980 οι αιμοδότες ελέγχονται συστηματικά για αντισώματα κατά του ιού HIV. Στα μέσα της δεκαετίας του 1990 το εργαστηριακό οπλοστάσιο εμπλουτίστηκε με την δοκιμασία ανίχνευσης του αντιγόνου p24 για να ανακαλύπτουν τους σπάνιους εκείνους αιμοδότες που έδιναν αίμα κατά την χρονική περίοδο,των τριών μηνών περίπου, μεταξύ μόλυνσης και της παραγωγής των αντισωμάτων.

Η ικανότητα πρόωμης ανίχνευσης της μόλυνσης από τον ιό HIV ενισχύθηκε ακόμη περισσότερο το 2002 με την καθιέρωση της μεθόδου ανίχνευσης νουκλεϊνικών οξέων στο πλαίσιο της αιμοδοσίας. Η τεχνολογική εργαστηριακή ώθηση βοήθησε στην μείωση του χρονικού διαστήματος μεταξύ μόλυνσης και ανίχνευσης (παραθύρο) από τις 22 ημέρες με την ανίχνευση των αντισωμάτων, στις 16 ημέρες με την ανίχνευση του αντιγόνου p24 και ακολούθως στις 12 ημέρες με τον έλεγχο των νουκλεϊνικών οξέων.

Η ανάπτυξη της τεχνολογίας βοήθησε στην εφαρμογή νέων ευαίσθητων μεθόδων για την παρακολούθηση των επιπέδων της ιαιμίας ούτως ώστε να αξιολογείται μαζί με την μέτρηση των CD4-T cells, τόσο η εξέλιξη της νόσου όσο και η ανταπόκριση της στα αντιρετροικά σκευάσματα (Wittek 2007, Thompson 2010).

Η ανίχνευση και παρακολούθηση παραμέτρων τόσο του ασθενούς όσον και του ιού χρησιμοποιούνται για την αναγνώριση της μόλυνσης και την παρακολούθηση του πολλαπλασιασμού του ιού, της εξέλιξης της ασθένειας και της ανοσολογικής κατάστασης. Αυτοί οι παράμετροι παραμένουν αρκετά σταθεροί μεταξύ των διαφορετικών ατόμων σε διάφορα χρονικά διαστήματα μετά την μόλυνση. Τα χρονοδιαγράμματα των εμφανίσεων τους καθορίζουν την επιλογή του εργαστηριακού τεστ (πχ αντισώματα, αντιγόνα, CD4).

Μέσα σε δύο εβδομάδες από την μόλυνση (10-14 μέρες) η ιαιμία, όπως μετρείται με το viral RNA φαίνεται να αυξάνει προοδευτικά (Ho1989) μέχρι η χυμική και κυτταρική ανοσολογική αντίδραση να περιορίσει τον πολλαπλασιασμό του ιού HIV. Τα επίπεδα του ιικού RNA, τα οποία είναι ένδειξη του πολλαπλασιασμού του ιού συνήθως φθάνουν στο ένα εκατομμύριο copies RNA/ml μέσα σε δύο μήνες περίπου πριν να αρχίσει να μειώνεται σταδιακά σε ένα σχετικό σταθερό επίπεδο γνωστό ως set- point (Mellors 1996)(Εικόνα 25).

Το set-point είναι σημαντικό και χρησιμοποιήθηκε για την πρόβλεψη της μετέπειτα εξέλιξης της μόλυνσης και της ασθένειας. Πιο ψηλά set-points σηματοδοτούν μία πιο γρήγορη εξέλιξη μέχρι την ανάπτυξη του AIDS και τον θάνατο, ενώ πιο χαμηλά set-points είναι συνδεδεμένα με μία πιο μακρά (πιο αργή) εξέλιξη της νόσου. Ακολούθως τα επίπεδα του RNA σταδιακά αυξάνουν με την πάροδο του χρόνου μέχρι το σημείο που ο πολλαπλασιασμός του ιού αρχίζει να αυξάνει προοδευτικά και πάλι κατά την φάση του AIDS.

Η ιική πρωτεΐνη, το αντιγόνο p24, μπορεί να μετρείται στο αίμα (Costantine 1999). Είναι σίγουρο ότι το p24 αυξάνεται παράλληλα με το viral RNA καθώς πολλαπλασιάζεται ο ιός HIV αλλά ανιχνεύεται αργότερα λόγω των διαθέσιμων μεθόδων ανίχνευσης οι οποίες έχουν μικρότερη ευαισθησία συγκριτικά με τις μεθόδους για την ανίχνευση του RNA. Αυτό επιβεβαιώθηκε μετά την ανάπτυξη υψηλής ευαισθησίας μεθόδους ανίχνευσης του αντιγόνου p24 (Ledergerber 2000, Barletta 2004).

Το χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση των αντισωμάτων ονομάζεται περίοδος του παραθύρου και χαρακτηρίζεται από οροαρνητικότητα, ανιχνεύσιμη ιαιμία(όπως μετρείται με το RNA ή με το p24 αντιγόνο) και μεταβαλλόμενα επίπεδα των CD4 λεμφοκυττάρων (Costantine 1992). Η ανίχνευση των αντισωμάτων έναντι του ιού HIV σηματοδοτεί το τέλος της περιόδου του παραθύρου και ο ασθενής χαρακτηρίζεται πλέον ως οροθετικός (Εικόνα 29).

Τα αντισώματα στον ιό HIV συνήθως παρουσιάζονται 3-4 εβδομάδες μετά την μόλυνση, αυτό όμως εξαρτάται από την συγκεκριμένη μέθοδο ανίχνευσης των αντισωμάτων και από τις παραλλαγές της ανοσολογικής αντίδρασης των διαφόρων ατόμων. Συνήθως στα περισσότερα άτομα τα αντισώματα ανιχνεύονται μέσα σε ένα με δύο μήνες από την μόλυνση ανεξάρτητα της μεθόδου που χρησιμοποιείται

παρόλο ότι υπάρχουν αναφορές για ένα μικρό ποσοστό ατόμων τα οποία μπορεί να χρειαστούν μέχρι και 6 μήνες για την ανίχνευση των αντισωμάτων τους (Salahuddin 1984).

Τα διαγνωστικά τεστ τέταρτης γενιάς μπορούν να μειώσουν το διαγνωστικό παράθυρο με την ταυτόχρονη ανίχνευση του p24 αντιγόνου (Gurtler 1998, Ly 2001). Το αντιγόνο p24 είναι ανιχνεύσιμο γύρω στις πέντε μέρες πριν την ορομετατροπή. Ο πρωιμότερος διαγνωστικός δείκτης είναι το HIV RNA το οποίο ανιχνεύεται περίπου επτά μέρες πριν την ανίχνευση του p24 αντιγόνου (Fiebic 2003).

Στα νεογέννητα από οροθετική μητέρα τα μητρικά αντισώματα έναντι του ιού HIV μπορεί να παραμείνουν ανιχνεύσιμα μέχρι την ηλικία των 18 μηνών (Moodley 1997, European Collaborative Study 1991). Τα αντισώματα μεταφέρονται μέσω του πλακούντα κατά την 32 εβδομάδα της εγκυμοσύνης παρόλον ότι δεν έχουν καμμία προστατευτική δράση. Ένα αιματολογικό τεστ για την ανίχνευση ή τον αποκλεισμό του ιού HIV δεν είναι αρκετό διότι ένα θετικό αποτέλεσμα είναι αναμενόμενο ούτως ή άλλως.

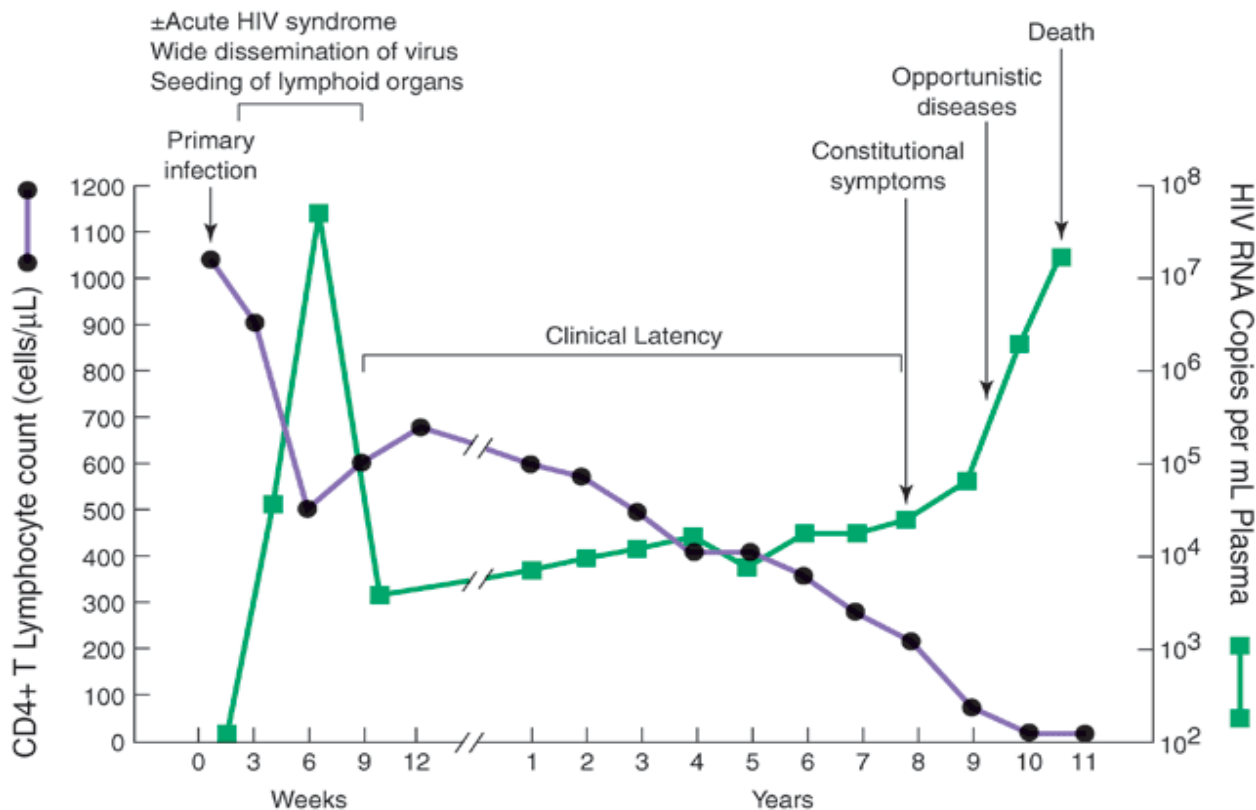
Μόλυνση από τον ιό HIV μπορεί να επιβεβαιωθεί ένα μήνα μετά την γέννηση με την μέθοδο της PCR (ευαισθησία 96%, ειδικότητα 99%) και μετά από τρεις μήνες από την γέννηση όπου η ευαισθησία και η ειδικότητα είναι σχεδόν 100%. Έστω και με αρνητική PCR η εξαφάνιση των μητρικών αντισωμάτων θα πρέπει να τεκμηριωθεί τουλάχιστο μία φορά.

Η παρουσία των αντισωμάτων είναι οπωσδήποτε ένας σημαντικός μηχανισμός για την μείωση της ιαιμίας όπως φαίνεται από την μείωση του ιικού φορτίου και την μείωση των επιπέδων του p24 αντιγόνου με την ταυτόχρονη αύξηση των αντισωμάτων. Αυτό συμβαίνει διότι αντισώματα δεσμεύουν το p24 αντιγόνο και μειώνουν τον πολλαπλασιασμό του ιού HIV(Εικόνα 25).

Σε ένα μεταγενέστερο στάδιο, πιθανόν λόγω της βραδείας καταστροφής του ανοσολογικού συστήματος, αυξάνεται ο ιικός πολλαπλασιασμός (τα επίπεδα του RNA και του p24 αντιγόνου αυξάνονται), αντισώματα έναντι του p24 αντιγόνου μειώνονται και εμφανίζονται τα ευρήματα που χαρακτηρίζουν το AIDS.

Τα CD4-T λεμφοκύτταρα μειώνονται βραδέως κατά την εξέλιξη της μόλυνσης λόγω της βραδείας καταστροφικής ικανότητας του ιού HIV. Όταν τα επίπεδα των CD4 στο αίμα μειωθούν στα 200 cells/ml, η ανοσοανεπάρκεια είναι πολύ σοβαρή και ο ασθενής ταξινομείται πλέον στην κατηγορία AIDS(Εικόνα 29).

Εικόνα 29: ΤΥΠΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΕΝΟΣ ΜΗ ΘΕΡΑΠΕΥΜΕΝΟΥ ΟΡΟΘΕΤΙΚΟΥ ΣΤΟΝ ΙΟ HIV



Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Edition: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

G Pantaleo et al. N Engl J Med 328;327, 1993

227

Η διάγνωση της HIV μόλυνσης βασίζεται πρωτίστως στην εργαστηριακή διερεύνηση. Λόγω της σχετικά μεγάλης ευαισθησίας τους, τα τεστ τέταρτης γενιάς συνδυάζουν την ταυτόχρονη ανίχνευση των ειδικών αντισωμάτων έναντι του ιού HIV και του p24 αντιγόνου (Brust 2000, Sickinger 2004, Skidmore 2009). Είναι πάρα πολύ σπάνια η περίπτωση της χρόνιας οροαρνητικής μόλυνσης και δεν έχει καμμία σημασία στην καθημερινή πράξη (Spivak 2010). Όλα τα εγκριμένα διαγνωστικά τεστ ανιχνεύουν όλους τους γνωστούς τύπους του ιού HIV (HIV1 και HIV 2), όλες τις ομάδες HIV και όλους τους HIV υπότυπους.

Η πρωτότυπη μέθοδος ανίχνευσης του ιού είναι η ELISA (enzyme linked immunosorbent assay, ανοσοενζυμικός προσδιορισμός). Με αφετηρία το πρωτότυπο τεστ ELISA η τεχνολογία έκανε μεγάλη πρόοδο με βελτίωση της αποδοτικότητας και της αποτελεσματικότητας (Perry 2008).

Το τεστ ανίχνευσης πρέπει να έχει μεγάλη ευαισθησία ούτως ώστε καμμία μόλυνση να μην μπορεί να διαφύγει. Υπάρχουν χώρες που εγκρίνουν διαγνωστικά τεστ με ευαισθησία 99.5%. Αυτό σημαίνει ένα στα 200 δείγματα θα έχει ένα ψευδές αρνητικό αποτέλεσμα. Το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να το προκαλέσει η διέγερση του ανοσολογικού συστήματος (όπως οι ιολογικές μολύνσεις, η εγκυμοσύνη, οι

εμβολιασμοί, τα αυτοάνοσα νοσήματα). Έτσι σε ορισμένες ομάδες ασθενών μπορεί να παρατηρηθεί ένα αυξημένο ποσοστό ψευδών αρνητικών αποτελεσμάτων.

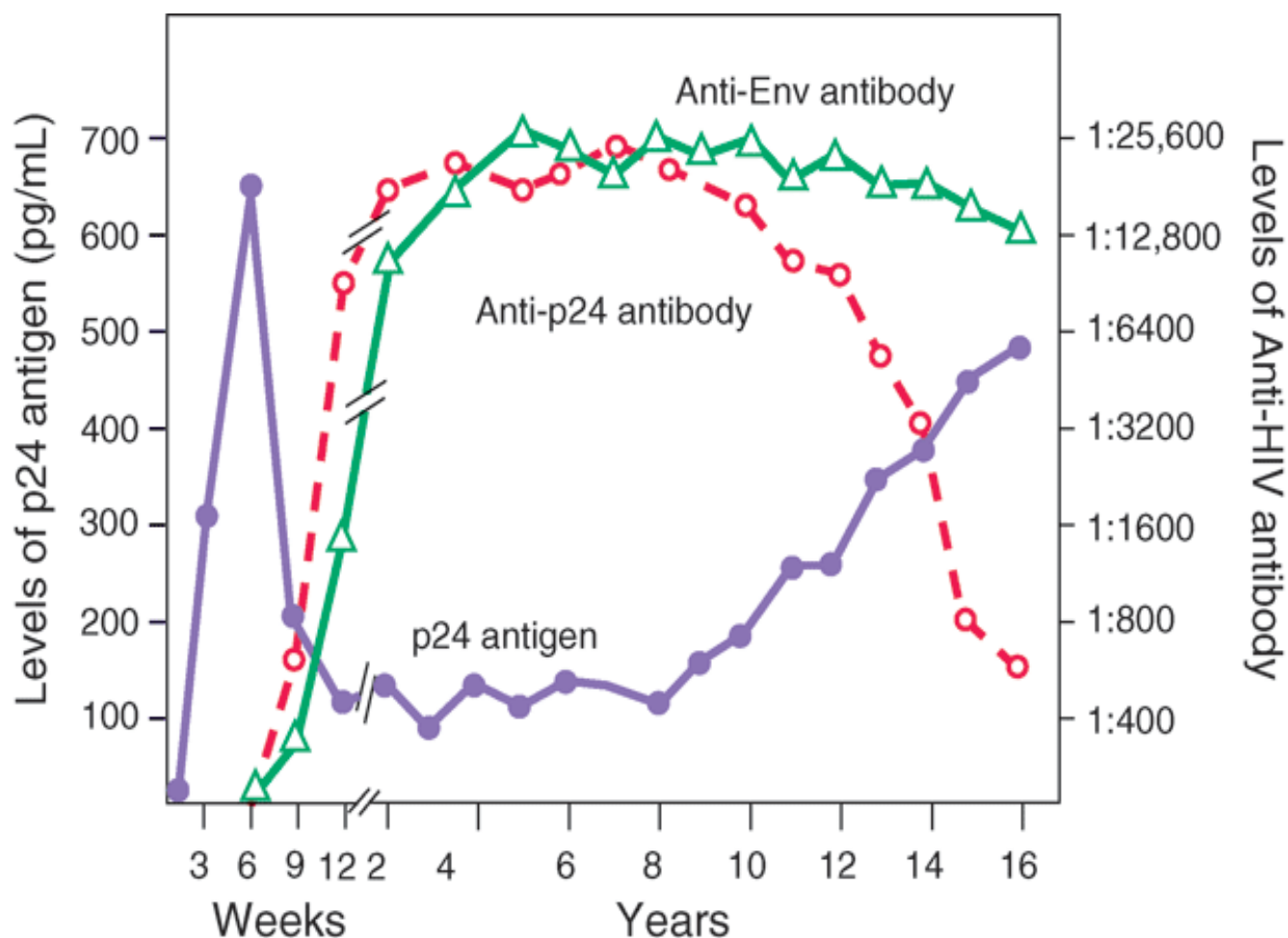
Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης δοκιμασίας μπορούν να χαρακτηριστούν ως θετικά, αρνητικά ή ενδιάμεσα. Παρόλο που η Elisa είναι εξαιρετικά ευαίσθητη εξέταση υστερεί στην ειδικότητα. Στην περίπτωση αποτελέσματος Elisa θετικού ή αμφιβόλου θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με πιο ειδική δοκιμασία και συγκεκριμένα με την Western blot στύπωση κατά western η οποία εκμεταλλεύεται το γεγονός ότι τα πολλαπλά αντιγόνα του HIV με τα διαφορετικά μοριακά βάρη προκαλούν την παραγωγή ειδικών αντισωμάτων. Τα συγκεκριμένα αντιγόνα μπορούν να διαχωριστούν με βάση το μοριακό τους βάρος και τα αντισώματα για το κάθε ένα από αυτά να ανιχνεύεται σαν διακριτές ζώνες στο western blot.

Για ασθενή με θετική ή αμφίβολη ELISA και αρνητικό western blot το ELISA μπορεί να χαρακτηριστεί ως ψευδώς θετικό.

Εξ ορισμού τα αποτελέσματα του western blot τα οποία δεν εμπίπτουν στο θετικό ή στο αρνητικό αποτέλεσμα θεωρούνται απροσδιόριστα και θα πρέπει να επαναληφθεί το western blot σε ένα μήνα και στην περίπτωση που παραμένει αμφίβολο να γίνει η διαγνωστική εξέταση με PCR για DNA.

Καθόλη την διάρκεια της λοίμωξης από τον ιό HIV υπάρχει μία ισορροπία μεταξύ αντιγόνου p24 και αντισωμάτων αντι-p24. Στις πρώτες εβδομάδες της μόλυνσης πριν να εκδηλωθεί η ανοσιακή απόκριση, παρατηρείται απότομη αύξηση των επιπέδων του αντιγόνου p24. Μετά την παραγωγή των αντι-p24 αντισωμάτων, τα επίπεδα αυτά ελαττώνονται. Αργότερα όταν τα επίπεδα του ιού στην κυκλοφορία είναι υψηλά, αυξάνονται πάλι τα επίπεδα του αντιγόνου p24(Εικόνα 30).

Εικόνα 30: ΣΧΕΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΑΝΤΙΓΟΝΑΙΜΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΕΝΑΝΤΙ ΣΤΟΝ ΙΟ HIV

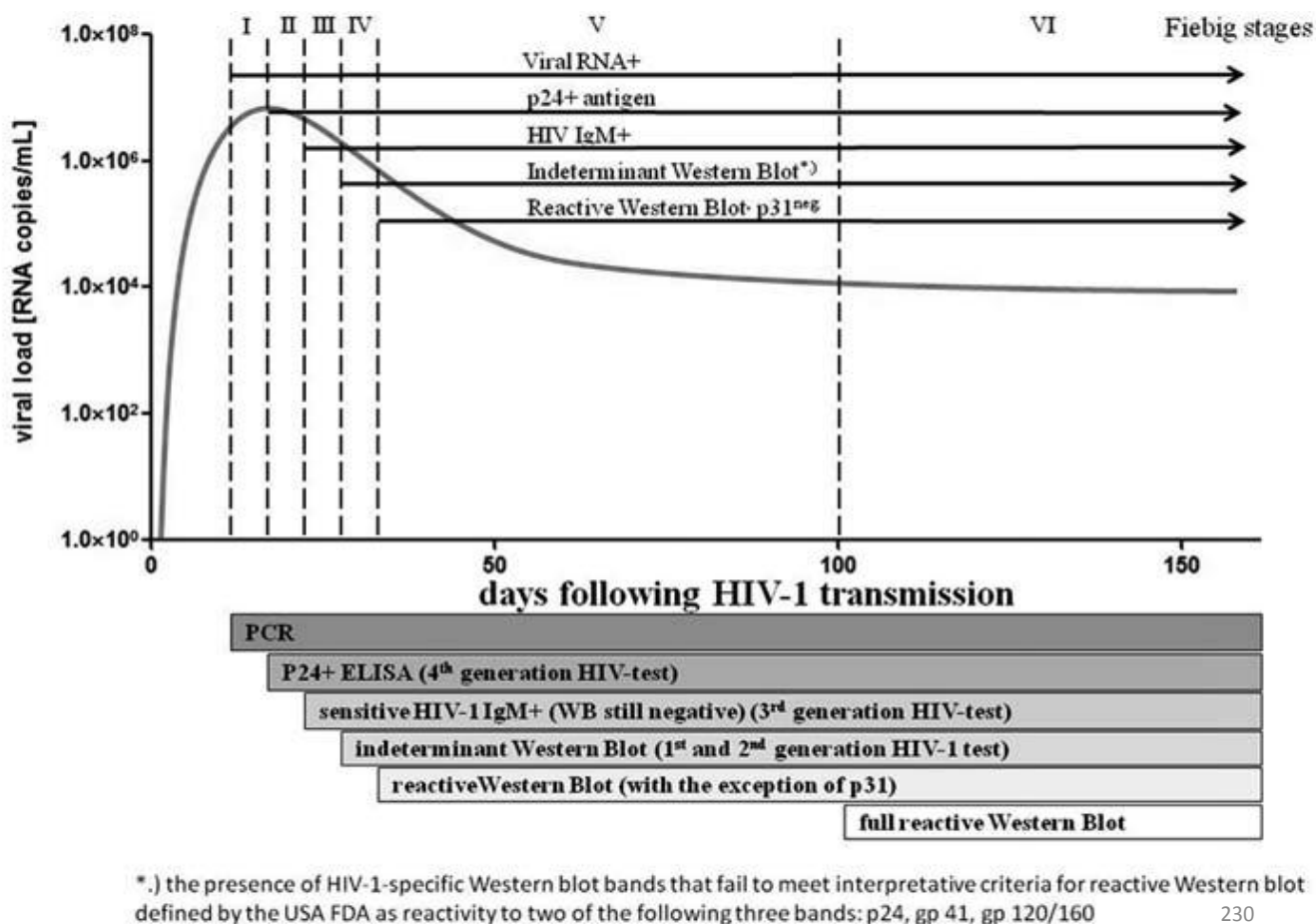


Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Edition: www.accessmedicine.com
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

231

Η δυνατότητα μέτρησης και παρακολούθησης των επιπέδων του ιικού RNA στο πλάσμα των ασθενών με λοίμωξη από τον ιό HIV βοήθησε στην κατανόηση της παθογένειας της νόσου και στην διάγνωση των περιπτώσεων όπου η μέτρηση των αντισωμάτων έναντι του HIV μπορεί να εξαπατήσει όπως συμβαίνει στην οξεία και στην νεογνική μόλυνση(Εικόνα 31).

Εικόνα 31: Η ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΤΟΥ ΙΟΥ HIV



Σε αυτές τις περιπτώσεις χρησιμοποιούνται τρεις μέθοδοι. Η PCR για την αντίστροφη μεταγραφάση (RT-PCR), το διακλαδισμένο DNA (bDNA) και η ανάλυση των ακολουθιών των νουκλεϊνικών οξέων.

Αυτές οι μέθοδοι είναι σημαντικές για την διάγνωση της HIV μόλυνσης, την αρχική της αξιολόγηση, την απόφαση για το εάν χρειάζεται χορήγηση θεραπείας και για την παρακολούθηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας (Wittek 2007). Πέραν των πιο πάνω μεθόδων εφαρμόζεται και η μέθοδος του DNA PCR για την διάγνωση της HIV λοίμωξης.

Εκτός από διαγνωστικό και προγνωστικό εργαλείο, η RT-PCR χρησιμεύει στην ενίσχυση συγκεκριμένων περιοχών του γονιδιώματος του HIV για να αναλυθούν οι ακολουθίες και αποτελεί σημαντικό εργαλείο στην μελέτη των διαφορετικών ακολουθιών και της μικροβιακής αντίστασης στα αντιρετροικά φάρμακα.

Η πιο ολοκληρωμένη αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης υποχρέωσε τους ιατρούς να συνδυάσουν τα κλινικά και τα εργαστηριακά ευρήματα. Η μέτρηση των CD4-T cells και του ιικού RNA στον ορό ή στο πλάσμα αποτελούν πολύτιμο βοήθημα για την παρακολούθηση της μόλυνσης. Ο αριθμός των CD4-T cells παρέχει πληροφορίες για την τρέχουσα ανοσιακή κατάσταση του ασθενούς.

Αναλόγως του αριθμού των CD4 ο θεράπων ιατρός μπορεί να αξιολογήσει την πιθανότητα εκδήλωσης ευκαιριακής λοίμωξης. Επίσης είναι βασικό κριτήριο για την έναρξη της αντιρετροϊκής αγωγής.

Οι μετρήσεις των επιπέδων του ιικού RNA με την πάροδο του χρόνου έχουν αποδειχθεί ανεκτίμητες για τον καθορισμό της σχέσης μεταξύ των επιπέδων του ιού και του ρυθμού εξέλιξης της νόσου, του ρυθμού

ανανέωσης του ιού, της σχέσης μεταξύ ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος και ιικού πολλαπλασιασμού και του χρόνου ανάπτυξης αντίστασης στα αντιρετροϊκά φάρμακα. Οι μετρήσεις του ιικού RNA επηράζονται σε μεγάλο βαθμό από τον βαθμό ανοσολογικής ενεργοποίησης και παρουσιάζουν μεγάλες διακυμάνσεις σε περιπτώσεις δευτεροπαθών λοιμώξεων. Για αυτούς τους λόγους θα πρέπει να αξιολογούνται τουλάχιστον δύο μετρήσεις των επιπέδων του ιικού RNA.

3.8 Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΚΑΙ Η ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.

Οι επιπτώσεις της HIV λοίμωξης περιλαμβάνουν ένα κλινικό φάσμα το οποίο ταξινομείται σε τρεις περιόδους αρχής γενομένης με την Οξεία HIV-1 μόλυνση (Acute HIV-1 infection) η οποία σχετίζεται με την HIV πρωτομόλυνση. Ακολουθεί η Ασυμπτωματική φάση (The Asymptomatic Stage-Clinical Latency) και η Συμπτωματική Φάση (Symptomatic Disease) (Εικόνα 29).

Βάση των κατευθυντήριων οδηγιών του ΚΕ.ΕΛ.ΠΝΟ (2011) η διάγνωση της HIV πρωτολοίμωξης προϋποθέτει έκθεση υψηλού κινδύνου από 2-8 εβδομάδες, κλινικά συμπτώματα, ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο στο πλάσμα (p24Ag και/ή HIV RNA>10.000 c/ml), αρνητικός ή ενδιάμεσος ορολογικός έλεγχος (αρνητική ή ασθενώς θετική ELISA, και Western Blot < 1 ζώνη) (Πίνακας 7).

Πίνακας 7: ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ HIV ΠΡΩΤΟΛΟΙΜΩΞΗΣ

**Έκθεση υψηλού κινδύνου πριν 2-8 εβδομάδες
και κλινικά συμπτώματα**

**και ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο στο πλάσμα (p24 Ag και/ή HIV RNA>10.000
c/ml)**

**και αρνητικός ή ενδιάμεσος ορολογικός έλεγχος (αρνητική ή ασθενώς
θετική**

ELISA, και W.B.≤ 1 ζώνη)

**Σύσταση: επιβεβαίωση HIV λοίμωξης με έλεγχο αντισωμάτων HIV (WB),
μετά
από 2 εβδομάδες.**

ΚΕ.ΕΛ.ΠΝΟ,2011

Καθόλη την διάρκεια της HIV μόλυνσης, στους περισσότερους ασθενείς, παρουσιάζεται ένας συνεχής πολλαπλασιασμός του ιού HIV και μία προοδευτική έκπτωση της ανοσολογικής δραστηριότητας (Εικόνα 25).

Εξαίρεση αποτελεί η σπάνια ομάδα των μακροχρόνιων μη εξελισσόμενων φορέων του ιού (long term non progressors).

Στην HIV λοίμωξη στην οποία δεν υπάρχει θεραπευτική παρέμβαση, η ασθένεια εξελίσσεται ακόμη και κατά την διάρκεια της ασυμπτωματικής φάσης (Pantaleo 1995, Pantaleo 1993). Μέσα σε λίγες μέρες από την μόλυνση του ιού HIV-1 παρατηρείται μία παροδική συμπτωματική ασθένεια η οποία έχει άμεση σχέση με τα υψηλά επίπεδα του πολλαπλασιασμού του ιού και την ταχεία πτώση των CD4-T λεμφοκυττάρων.

Η δυναμική αυτή φάση της μόλυνσης συνοδεύεται από κλινικά συμπτώματα που είναι παρόμοια με την λοιμώδη μονοπυρήνωση ή μπορεί να είναι ασυμπτωματική. Παρ' όλα ταύτα η διάγνωση της Οξείας HIV μόλυνσης στις περισσότερες περιπτώσεις δεν είναι δυνατή. Συνήθως τα συμπτώματα αποδίδονται σε άλλους ιούς όπως πχ του ιού της γρίπης και κατά την διάρκεια της συγκεκριμένης φάσης της μόλυνσης δεν μπορούν να ανιχνευθούν τα ειδικά αντισώματα για τον ιό HIV-1.

Το Οξύ Σύνδρομο του ιού HIV μπορεί να παρουσιασθεί στο 50-70% των ασθενών περίπου 3-6 εβδομάδες μετά την πρωτοπαθή μόλυνση (primary infection) από τον ιό HIV (Brenner 2007). Είναι δεδομένη η σημασία της όσο το δυνατό πιο έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας (αντιρετροϊκής) της πρωτοπαθούς μόλυνσης για την επιβράδυνση της πανδημίας. Το όφελος της χορήγησης της αντιρετροϊκής θεραπείας στο πλαίσιο της προ-της έκθεσης προφύλαξης μπορεί να αλλάξει την εικόνα του Οξέος Αντιρετροϊκού Συνδρόμου στο μέλλον.

Πρόσφατες μελέτες στην Νότια Αφρική και στις Η.Π.Α. αναφέρουν ότι η χορήγηση του φαρμακευτικού σκευάσματος Tenofovir(ή του Truvada) μπορεί να προσφέρει ουσιαστική προστασία από την HIV μόλυνση (Cohen 2011, Karim 1998). Η Οξεία μόλυνση από τον ιό HIV-1 (Acute HIV-1 infection) καθορίζεται από τα υψηλά επίπεδα στο πλάσμα του HIV-1 RNA, την παρουσία αρνητικού Elisa για τον HIV-1 και ή αρνητικό ή απροσδιόριστο Western Blot (Εικόνα 25).

Η Οξεία HIV-1 μόλυνση συνήθως συνοδεύεται από το Οξύ Ρετροϊκό Σύνδρομο το οποίο συνήθως περιλαμβάνει πυρετό συνοδευόμενο από μη ειδικά κλινικά και εργαστηριακά παθολογικά ευρήματα. Αντίθετα, τα άτομα με πρώιμη HIV-1 μόλυνση μπορεί να είναι ασυμπτωματικά. Ο χρόνος από την μόλυνση μέχρι την παρουσία συμπτωμάτων είναι συνήθως 2 μέχρι 4 εβδομάδες ενώ τα συμπτώματα διαρκούν από λίγες μέρες μέχρι και εβδομάδες. Η κλινική εικόνα στο συγκεκριμένο στάδιο μπορεί να παρουσιάσει συμπτώματα σε διάφορο βαθμό βαρύτητας. Τα τυπικά συμπτώματα έχουν άμεση συσχέτιση με την αύξηση της ιαιμίας.

Η Οξεία HIV-1 μόλυνση είναι ένα πολύ ετερογενές σύνδρομο και τα άτομα που παρουσιάζονται κατά την συγκεκριμένη φάση με πιο σοβαρά συμπτώματα και μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας τείνουν να εξελίσσονται πιο γρήγορα στην φάση του AIDS (Vanhems 1998, Pedersen 1989, Keet 1993).

Από τα πιο συχνά συμπτώματα είναι ο πυρετός ο οποίος κυμαίνεται μεταξύ 38 έως 40°C. Επίσης συχνή είναι και η παρουσία της λεμφαδενοπάθειας. Γενικευμένο εξάνθημα είναι επίσης συχνό σε συμπτωματικούς ασθενείς. Επώδυνες εξελκώσεις παρουσιάζονται στον βλεννογόνο του στόματος, του κόλπου, στο δέρμα και στο πέος. Άλλα συμπτώματα είναι η αρθραλγία, η φαρυγγίτιδα, η μυαλγία, η γενική αδυναμία, η απώλεια βάρους, η ασηπτική μηνιγγίτιδα (Kahn 1998). (Πίνακας 8).

Πίνακας 8: ΤΑ ΚΥΡΙΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΗΣ HIV-1 ΟΞΕΙΑΣ ΜΟΛΥΝΣΗΣ

Συμπτώματα	Συχνότητα	Odds ratio (95% CI)
Πυρετός	80%	5.2(2.3-11.7)
Εξάνθημα	51%	4.8(2.4-9.8)
Στοματικά Έλκη	37%	3.1(1.5-6.6)
Αρθραλγία	54%	2.6(1.3-5.1)
Φαρυγγίτιδα	44%	2.6(1.3-5.1)
Απώλεια όρεξης	54%	2.5(1.2-4.8)
Απώλεια βάρους>2.5 kg	32%	2.8(1.3-6.0)
Αδιαθεσία	68%	2.2(1.1-4.5)
Μυαλγία	49%	2.1(1.1-4.2)
Πυρετός και εξάνθημα	46%	8.3(3.6-19.3)
		Hecht Fou, AIDS 2002 16:1119-1129

Την μεγαλύτερη ευαισθησία(sensitivity) για την κλινική διάγνωση της Οξείας HIV-1 μόλυνσης έχουν ο πυρετός (80%) και η γενική αδυναμία (68%), ενώ η απώλεια βάρους (86%) και οι στοματικές εξελκώσεις (85%) έχουν την μεγαλύτερη ειδικότητα (specificity) (Hecht 2002).

Στο πλαίσιο της διαφορικής διάγνωσης θα πρέπει να θυμόμαστε την λοιμώδη μονοπυρήνωση, τον κυτταρομεγαλοϊό, την τοξοπλάσμωση, την ερυθρά, την σύφιλη, την ιογενή ηπατίτιδα, την διάχυτη γονοκοκκική μόλυνση, άλλες ιογενείς μολύνσεις και παρενέργειες από φάρμακα.

Η πιο αξιόπιστη διάγνωση της Οξείας HIV-1 μόλυνσης βασίζεται στην ανίχνευση του πολλαπλασιασμού του HIV-1 και στην απουσία των αντισωμάτων για τον ιό HIV-1.(προ-ορομετατροπής). Το πιο ευαίσθητο τεστ βασίζεται στην ανίχνευση στο πλάσμα του HIV-1 RNA. Όλες οι μέθοδοι για το HIV-1 RNA που έχουν συγκριθεί (branched chain DNA, PCR, Gen Probe) έχουν την ίδια ευαισθησία. Ορισμένες φορές σε 2-5% των περιπτώσεων δίνουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα (Hecht 2002). Αυτά τα ψευδώς θετικά τεστ

συνήθως παρατηρούνται όταν το ιικό φορτίο είναι λιγότερο από 2000 copies /ml . Η επανάληψη του ίδιου τεστ με το ίδιο δείγμα δίνει αρνητικό αποτέλεσμα σε όλα τα ψευδώς θετικά τεστ.

Συνοπτικά το Οξύ Σύνδρομο μπορεί να παρουσιάσει διάφορα συμπτώματα όπως λεμφαδενοπάθεια, πυρετό, μυαλγίες, αρθραλγίες, ανορεξία, απώλεια βάρους, εμέτους. Επίσης μπορεί να παρουσιάσει νευρολογικά συμπτώματα όπως μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, περιφερική νευροπάθεια, μυελοπάθεια (Tindall 1991, Cooper 1988). Επίσης παρουσιάζονται δερματολογικές εκδηλώσεις όπως ερυθρηματώδες κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, βλεννογονοδερματικά έλκη. Ένα 70% περίπου των ασθενών με πρωτοπαθή μόλυνση παρουσιάζει λεμφαδενοπάθεια.

Πολλοί ασθενείς αναρρώνουν αυθόρμητα από αυτό το σύνδρομο ενώ σε άλλους παραμένει μία ήπια μείωση του επιπέδου των CD4- Tcell το οποίο παραμένει σταθερό για μεγάλο χρονικό διάστημα πριν αρχίσει η προοδευτική πτώση του.

Περίπου το 10% των ασθενών παρουσιάζουν μία αστραπιαία πορεία κλινικής και ανοσολογικής επιδείνωσης μετά την πρωτοπαθή λοίμωξη ακόμη και μετά την εξάλειψη των αρχικών συμπτωμάτων. Η αρχική φάση της μόλυνσης μπορεί να είναι και ασυμπτωματική. Τα συμπτώματα δεν είναι ειδικά και η διάγνωση πρέπει να τίθεται εργαστηριακά. Όσον αφορά την θεραπεία του ασθενούς στην περίπτωση που διαγνώσκεται κατά την φάση της πρωτολοίμωξης βάσει των οδηγιών του ΚΕ.ΕΛ.ΠΝΟ, συνιστάται η συμμετοχή του ασθενούς σε κλινικές δοκιμές.

Επίσης βάσει των οδηγιών συνιστάται η χορήγηση αγωγής εάν υπάρχουν συμπτώματα που ορίζουν το AIDS, εάν τα CD4 είναι <350/μl. Πρέπει να γίνεται επίσης το τεστ ανθεκτικότητας. Για πιθανή έναρξη θεραπείας θα πρέπει να υπάρχει σοβαρή νόσος με εμμένουσα συμπτωματολογία ιδιαίτερα από το κεντρικό νευρικό σύστημα (Πίνακας 9).

Πίνακας 9: ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ HIV ΠΡΩΤΟΛΟΙΜΩΞΗΣ

Στην πρωτολοίμωξη συνιστάται θεραπεία εάν:

Υπάρχουν συμπτώματα που ορίζουν το AIDS.
Επιβεβαιωμένα CD4<350/μL τον 3ο μήνα, ή αργότερα.
Τεστ ανθεκτικότητας.

Πιθανή έναρξη θεραπείας εάν:

Σοβαρή νόσος / εμμένουσα συμπτωματολογία (ιδιαίτερα από το ΚΝΣ)

Εάν σκεφτόμαστε έναρξη θεραπείας στη φάση της πρωτολοίμωξης, οι ασθενείς είναι προτιμότερο να συμμετέχουν σε κλινική δοκιμή.

Η θεραπεία είναι προαιρετική εάν βασίζεται μόνο σε θεωρητικές απόψεις. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αναμονή μέχρι τον 6ο μήνα (με παρακολούθηση των CD4 και του επιπέδου του HIV RNA στο πλάσμα) και εφαρμογή των κριτηρίων για την έναρξη της θεραπείας, που ισχύουν για τη χρόνια HIV λοίμωξη. Ορισμένοι ειδικοί συνιστούν τη θεραπεία ως μέσο πρόληψης της μετάδοσης του HIV.

Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να είναι εφόρου ζωής.

Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας, στενή παρακολούθηση.

ΚΕ.ΕΛ.ΠΝΟ 2011

235

Η Ασυμπτωματική φάση είναι μία σχετικά μακρά περίοδος η οποία παρουσιάζεται με περιορισμένες κλινικές εκδηλώσεις.

Ο μέσος χρόνος μεταξύ της μόλυνσης από τον ιό και της εκδήλωσης του AIDS σε ενήλικες υπό απουσία θεραπείας είναι περίπου 10 χρόνια. Αναφέρονται περιπτώσεις ανάπτυξης του AIDS σε 5 χρόνια και άλλες σε 15 χρόνια (Buchbinder 1994, Munoz 1995)(Εικόνα 29).

Κατά την διάρκεια της ασυμπτωματικής φάσης ο ιός συνεχίζει και πολλαπλασιάζεται και ο ρυθμός της ανάπτυξης της ασθένειας εξαρτάται άμεσα από τα επίπεδα του ιού HIV-1 στο πλάσμα. Ασθενείς οι οποίοι έχουν ψηλό ιικό φορτίο στο πλάσμα πιο γρήγορα προχωρούν στην συμπτωματική νόσο συγκριτικά με τους ασθενείς που είχαν πιο χαμηλό ιικό φορτίο του ιού HIV-1 στο πλάσμα (Mellors 1997).

Ορισμένοι ασθενείς οι οποίοι περιγράφονται ως μακροχρόνιοι μη εξελισσόμενοι φορείς του ιού(long-term non progressors) παρουσιάζουν ελάχιστα ή και καθόλου μείωση των CD4 T κυττάρων για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Αυτοί οι ασθενείς έχουν πολύ χαμηλά επίπεδα του ιού στο αίμα. Είναι ασυμπτωματικοί και δεν παρουσιάζουν ενδείξεις μείωσης των CD4T λεμφοκυττάρων (Buchbinder 1994) παρά την συνεχόμενη αντιγραφή του ιού ο οποίος όμως παραμένει σε χαμηλά επίπεδα (Ho 1989).

Μία άλλη υπο-ομάδα η οποία ονομάζεται ελίτ μη εξελισσόμενοι φορείς (elite nonprogressors) διατηρεί το ιικό φορτίο του ιού HIV-1 <50 /ml. Μία άλλη ομάδα ασθενών παραμένουν τελείως ασυμπτωματικοί παρόλο που τα CD4-T cell παρουσιάζουν μία σταθερή προοδευτική μείωση σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα. Σε αυτούς τους ασθενείς η ανάπτυξη ενός ευκαιριακού νοσήματος μπορεί είναι η πρώτη εκδήλωση της HIV μόλυνσης.

Κατά την διάρκεια της ασυμπτωματικής φάσης ο μέσος ρυθμός μείωσης των CD4-T cell είναι περίπου 50/μL τον χρόνο. Η πτώση των CD4-T cell <200/ μL είναι καθοριστικής σημασίας για την περαιτέρω έκπτωση της ανοσίας και την εκδήλωση των σοβαρών ευκαιριακών νοσημάτων που χαρακτηρίζουν το AIDS.

Κατά την ασυμπτωματική φάση της λοίμωξης είναι αποδεδειγμένο ότι ο ιός πολλαπλασιάζεται και εκτιμάται ότι ο αριθμός των μολυσμένων κυττάρων είναι 1 στα 50000 ενώ κατά την συμπτωματική φάση είναι 1 στα 400 κύτταρα (Ho 1989).

Ιστολογικές μελέτες βιοψιών από λεμφαδένες έδειξαν ότι τα επίπεδα του ιικού φορτίου ήταν ψηλά σε όλα τα στάδια της HIV λοίμωξης (Pantaleo 1993). Κατά την κλινικά ασυμπτωματική φάση της λοίμωξης, τα επίπεδα του ιού στο πλάσμα είναι αρκετά σταθερά, το οποίο αντικατοπτρίζει μία ισορροπία μεταξύ του ρυθμού παραγωγής του ιού και του ρυθμού απώλειας του (Perelson 1996, Ho 1995) (Εικόνα 29).

Τα επίπεδα του HIV RNA φθάνουν σε πολύ ψηλά επίπεδα λίγο μετά την μόλυνση και συνήθως μειώνονται σε λιγότερο του 1% της μέγιστης τιμής κατά την χρονική περίοδο που ανιχνεύονται τα πρώτα αντισώματα έναντι του HIV και παραμένουν σε σχετικά σταθερό επίπεδο για αρκετά χρόνια.

Η Συμπτωματική φάση (AIDS) χαρακτηρίζεται από την σοβαρή βλάβη του ανοσολογικού συστήματος η οποία αντικατοπτρίζεται από την προοδευτική αύξηση του ιικού φορτίου και την μείωση των CD4T λεμφοκυττάρων. Τα CD4T λεμφοκύτταρα υποχωρούν από τις περίπου φυσιολογικές τους τιμές, γύρω στα 600-1200, σε τιμές κάτω των 500 CD4λεμφοκυττάρων /μL.

Για επιδημιολογικούς σκοπούς, σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά CDC, η μείωση των CD4T λεμφοκυττάρων <200/ml είναι ένδειξη της φάσης του AIDS (Πίνακας 10, Εικόνα 32) παρ' όλον ότι ορισμένα ευκαιριακά νοσήματα παρουσιάζονται όταν τα CD4T λεμφοκύτταρα είναι πιο πάνω από 200/ml στο πλάσμα. Επίσης ορισμένα άτομα δεν παρουσιάζουν ευκαιριακά νοσήματα έστω και εάν τα CD4T λεμφοκύτταρα είναι κάτω από 200/ml. Όσον αφορά τον κίνδυνο εκδήλωσης των ασθενειών που χαρακτηρίζουν το AIDS, υπάρχουν διαφορές ανάλογα της ασθένειας. Παρατηρείται ότι οι ευκαιριακές μολύνσεις συνήθως συμβαίνουν σε πολύ χαμηλότερα CD4-Tcell απ' ότι οι νεοπλασίες που σχετίζονται με το AIDS (Schwartlander 1992).

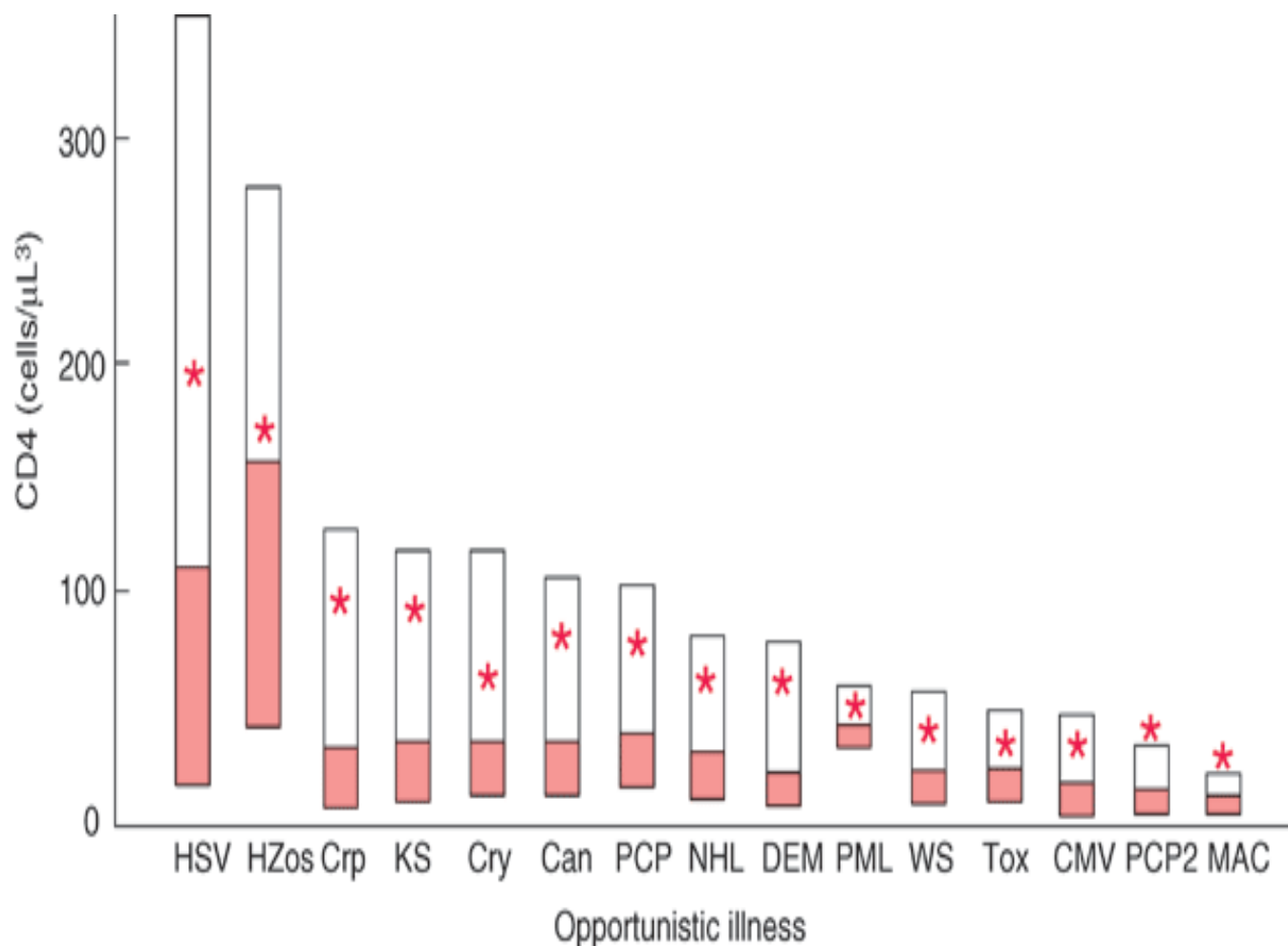
Πίνακας 10: ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΤΗΣ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΚΑΤΑ CDC

Κλινικές Κατηγορίες

Κατηγορίες με βάση των CD4	(A) Ασυμπτωματική HIV λοίμωξη HIV πρωτολοίμωξη Γενικευμένη επιμένουσα λεμφαδενοπάθεια (PGL)	(B) Συμπτωματική HIV Λοίμωξη, που δεν εμπίπτει στις κατηγορίες A ή C	(C) Νόσοι ή Σύνδρομα που προσδιορίζουν το AIDS
(1) >500 κύτταρα/μl	A1	B1	C1
(2) 200-499 κύτταρα/μl	A2	B2	C3
(3) <200 κύτταρα /μl	A3	B3	C3

CDC, 1993

Εικόνα 32: Η ΣΧΕΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ CD4+ T cells ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΩΝ ΕΥΚΑΙΡΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ



Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J:
Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

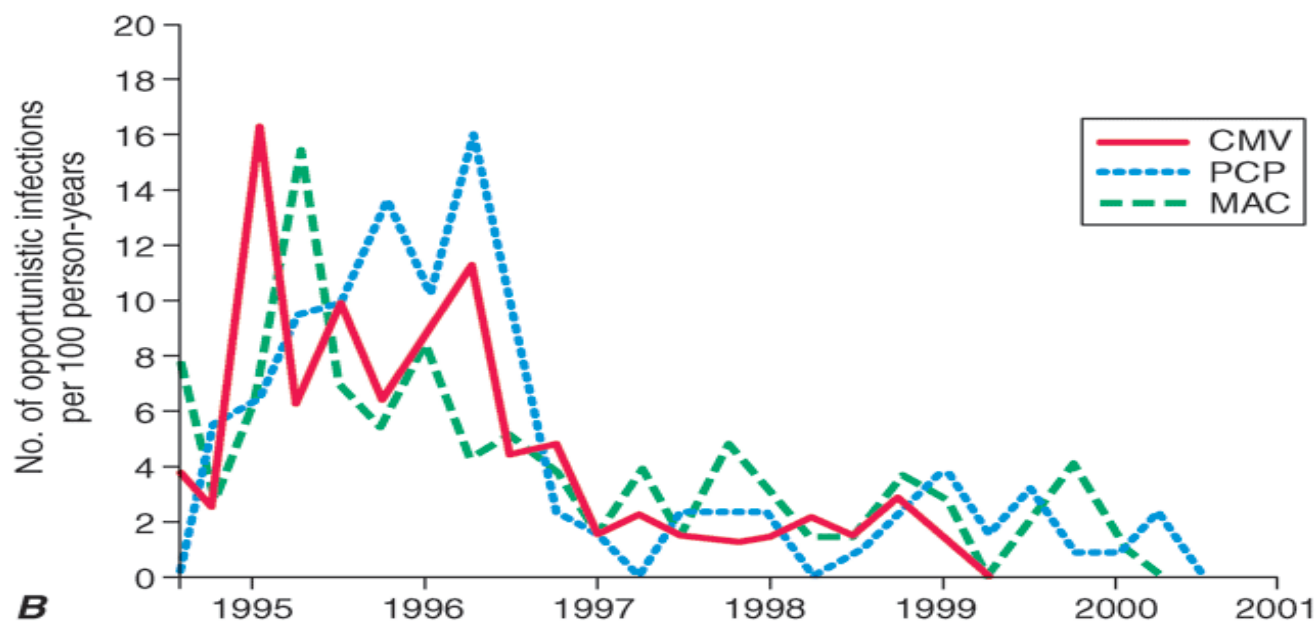
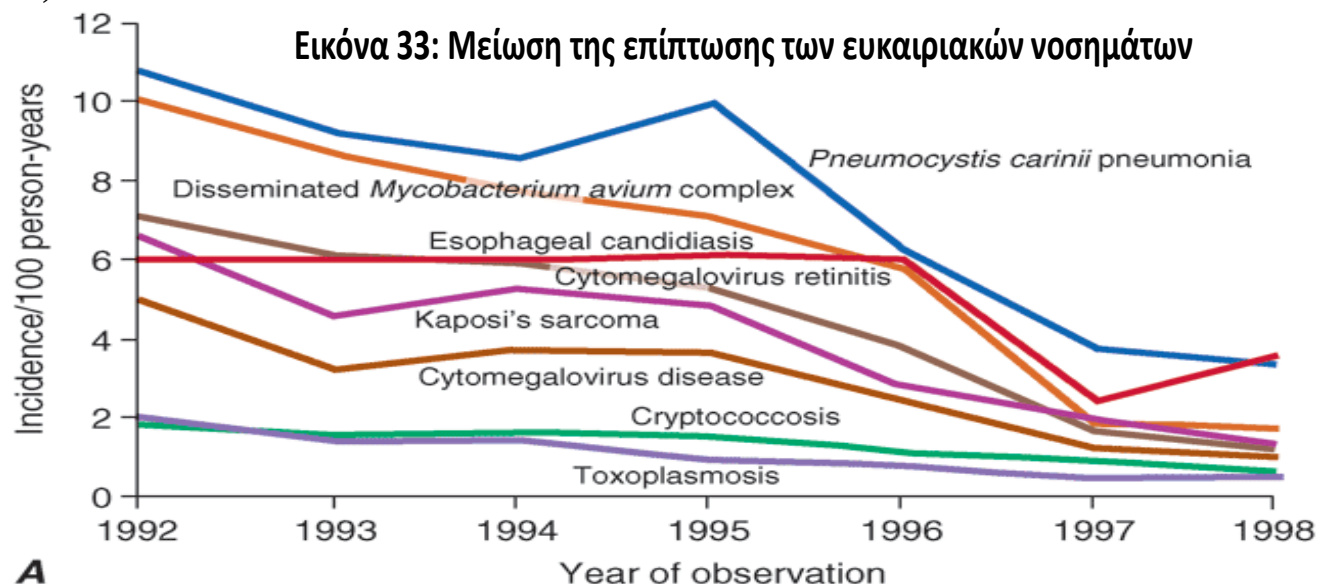
RD MOORE, Ann Intern Med, 124:633,1996

229

Υπάρχουν και άλλοι παράγοντες οι οποίοι μπορούν να επηρεάσουν τις παράμετρους που καθορίζουν το σημείο αναφοράς του ιικού φορτίου και κατ'επέκταση την κλινική πρόγνωση. Οι παράγοντες αυτοί αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους και αφορούν τον ιό και τον ξενιστή (Touloumi 2000, Anastassopoulou 2005, Anastassopoulou 2005). Οι παράγοντες οι οποίοι μπορεί να επηρεάσουν την εξέλιξη της νόσου είναι η ηλικία, οι συν-μολύνσεις, η ιαμμία του κάθε στελέχους και οι γενετικές διαφορές ανάμεσα στα άτομα φορείς (Crow 1991).

Κατά την συμπτωματική φάση διάφοροι παθογόνοι οργανισμοί όπως η *P. Jirovecii*, ο κυτταρομεγαλοϊός, το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και άλλα μπορούν να προκαλέσουν ευκαιριακά νοσήματα. Τα τελευταία χρόνια, η μεγάλη πρόοδος που επετεύχθη στην κλινικοεργαστηριακή και θεραπευτική αντιμετώπιση της HIV-1 μόλυνσης άλλαξε τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ευκαιριακών νοσημάτων.

Ευκαιριακά νοσήματα τα οποία στο παρελθόν παρουσιάζονταν πιο συχνά, σήμερα είναι πιο σπάνια. Αυτό ισχύει περισσότερο για ευκαιριακά νοσήματα τα οποία είναι άμεσα συνδεδεμένα με την έντονη ανοσοκαταστολή όπως η μόλυνση από τον κυτταρομεγαλοϊό και από τα άτυπα μυκοβακτηρίδια. Η επίπτωση των ευκαιριακών αυτών νοσημάτων μειώθηκε σε λιγότερο από το ένα δέκατο της συχνότητας τους κατά την περίοδο πρό της έναρξης της αντιρετροϊκής αγωγής (Brooks 2009, Buchacz 2010) (Εικόνα 33).



Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition: www.accessmedicine.com F J Palella, AIDS 16:1617, 2002
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

236

Η αντιρετροϊκή αγωγή όχι μόνο μείωσε την επίπτωση των ευκαιριακών νοσημάτων αλλά άλλαξε σημαντικά και την εξέλιξη τους.

Κατά τα αρχικά στάδια της επιδημίας του AIDS, το προσδόκιμο ζωής των ασθενών που διαγνώσκονταν με την πρώτη τους ασθένεια που χαρακτήριζε το AIDS, ήταν γύρω στα 2 μέχρι 3 χρόνια. Σήμερα πολλοί

ασθενείς με AIDS μπορούν να ζήσουν περισσότερο από 15 χρόνια (Hoffmann 2007). Πέραν των κλασσικών ασθενειών που χαρακτηρίζουν το AIDS, παρουσιάζουν αύξηση σοβαρές μη σχετιζόμενες με το AIDS ασθένειες όπως καρκίνος, καρδιαγγειακές παθήσεις, νεφρολογικές παθήσεις και ηπατικές νόσοι (Guaraldi 2011, Ruppik 2011, Weber 2012).

Η αιτία για την αύξηση της σημασίας και της επίπτωσης των μη σχετιζόμενων με το AIDS ασθενειών μεταξύ των οροθετικών στον ιό HIV ασθενειών οφείλεται σε πολλαπλούς παράγοντες. Ο μολυσμένος από τον ιό HIV πληθυσμός γερνά και είναι μεγαλύτερος ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών των ασθενειών στην παρουσία μειωμένου κινδύνου εμφάνισης AIDS. Επίσης ο κίνδυνος εμφάνισης των μη σχετιζόμενων με το AIDS ασθενειών αυξάνεται με την συλλοίμωξη από ιούς όπως ο ανθρώπινος ιός του θηλώματος (human papilloma virus-HPV), με τους ιούς της ηπατίτιδας Β ή C (Chiao 2005, Palefsky 2005, Rockstroh 2006) και ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών είναι καπνιστές ή έχουν άλλους παράγοντες κινδύνου για ασθένειες που δεν σχετίζονται με το AIDS (Friis - Moller 2003, Chaturvedi 2007, Giordano 2005, Morse 2006).

Όσον αφορά τον δείκτη θνησιμότητας για τους οροθετικούς στον ιό HIV-1 ασθενείς συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό αναφέρεται μία από τις μεγαλύτερες μελέτες που έχουν γίνει, τα αποτελέσματα της οποίας δημοσιεύθηκαν στο τεύχος του AIDS τον Μάρτιο του 2013. Συγκεκριμένα, ο σκοπός της μελέτης ήταν η σύγκριση του δείκτη θνησιμότητας σε οροθετικούς με πολύ καλή συμμόρφωση HIV ασθενείς με τον υπόλοιπο γενικό πληθυσμό. Οι ασθενείς αυτοί επελέγησαν στα πλαίσια των προγραμμάτων ESPRIT και SMART. Βάση της μελέτης οι οροθετικοί ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο επίπεδο του ιικού φορτίου καθόλη την διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών και με CD4 Τλεμφοκύτταρα 500 και πάνω δεν παρουσίαζαν διαφορά όσον αφορά τον δείκτη θνησιμότητας συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό (Rodger 2013).

Η όλη στρατηγική αντιμετώπισης της HIV λοίμωξης βασίζεται στις κατευθυντήριες οδηγίες οι οποίες είναι απότοκος της διαχρονικής διεθνούς εμπειρίας. Η κλινικοεργαστηριακή αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης στην Κύπρο βασίζεται στις κατευθυντήριες οδηγίες του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ), στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Κλινικής Εταιρείας για το AIDS (EACS) και στις οδηγίες του Τμήματος Υγείας και Κοινωνικών Υπηρεσιών των Η.Π.Α. (D.H.H.S.)

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ όσον αφορά την έναρξη της αντιρετροϊκής αγωγής βασίζονται στην σταδιοποίηση της HIV λοίμωξης κατά CDC (Center of Disease Control, U.S.A.) (Πίνακας 10).

Η συγκεκριμένη σταδιοποίηση λαμβάνει υπ όψη τα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα βάση των οποίων η μόλυνση ταξινομείται σε τρεις κατηγορίες. Η κατηγορία Α στην οποία ταξινομούνται τα ασυμπτωματικά άτομα, άτομα με HIV πρωτολοίμωξη ή γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια. Επίσης βάση του αριθμού των CD4 Τ λεμφοκυττάρων η κατηγορία Α υποδιαιρείται σε Α1 όταν τα CD4 έχουν τιμή μεγαλύτερη από 500 κυττάρων /μL, σε Α2 όταν τα CD4 είναι μεταξύ 200-499 κυττάρων /μL και στην Α3 όταν τα CD4 είναι κάτω από 200 κύτταρα /μL. Η κατηγορία Β αναφέρεται στην συμπτωματική HIV λοίμωξη η οποία δεν εμπίπτει στις κατηγορίες Α και C. Υποδιαιρείται στις κατηγορίες Β1, Β2, Β3 βάση των τιμών των CD4 όπως στην κατηγορία Α. Η κατηγορία C αναφέρεται σε νόσους ή σύνδρομα που προσδιορίζουν το AIDS και υποδιαιρείται βάση των τιμών των CD4 σε C1, C2, C3 όπως και στις προηγούμενες κατηγορίες.

Οι ασθενείς που εμπίπτουν στις κατηγορίες A3, B3 και C1-C3 θεωρείται ότι έχουν AIDS κατά τον Αμερικάνικο ορισμό.

Η έναρξης της αντιρετροϊκής αγωγής σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς συστήνεται σε συμπτωματικούς ασθενείς που έχουν $CD4 < 350$ ή έχουν ευκαιριακά νοσήματα, κατηγορία C κατά CDC.

Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς λαμβάνεται υπ' όψη η τιμή των $CD4$, οι συνυπάρχουσες λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες και η επιθυμία του ασθενούς.

Καθοριστικής σημασίας είναι και ο έλεγχος ανοχής του ιού στα αντιρετροϊκά φάρμακα τόσο για τους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς όσο και στις περιπτώσεις αποτυχίας (virologic failure) του θεραπευτικού σχήματος (Κατευθυντήριες οδηγίες ΚΕ.ΕΛ.ΠΝΟ 2011). Σημαντική για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας είναι η επιλογή του συνδυασμού των αντιρετροϊκών φαρμάκων που θα χορηγηθούν. Η επιλογή του σχήματος είναι σε συνάρτηση με το τεστ ανθεκτικότητας και το προφίλ του ασθενούς (Κατευθυντήριες οδηγίες ΚΕ.ΕΛ.ΠΝΟ 2011).

Η ανάπτυξη της αντιρετροϊκής αγωγής ήταν μία από τις πιο δραματικές εξελίξεις στην ιστορία της ιατρικής επιστήμης. Τα πρώτα χρόνια, από το 1987-1990, δημιουργήθηκε κάποια ελπίδα λόγω της μονοθεραπείας με το σκεύασμα AZT (Volberding 1990, Fisch 1990). Όταν όμως ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της Concorde Study (Hamilton 1992, Concorde 1994) τόσο οι ασθενείς όσο και οι θεράποντες ιατροί απογοητεύτηκαν πάρα πολύ και η απογοήτευση τους κράτησε αρκετά χρόνια. Τον Σεπτέμβριο του 1995, τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της Ευρω-Αυστραλιανής μελέτης DELTA (DELTA 1995) και της Αμερικάνικης ACTG 175 (Hammer 1996) απέσπασαν το ενδιαφέρον. Ήταν σαφές ότι από την χορήγηση συνδυασμού δύο νουκλεοσιδικών αναστολέων (two nucleoside analogs) τα αποτελέσματα ήταν καλύτερα από την μονοθεραπεία. Τον Φεβρουάριο του 1996, στα πλαίσια των εργασιών του 3ου Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI) στην Washington εντυπωσίασαν τα αποτελέσματα από την μελέτη ABT-247. Ο Cameron ανακοίνωσε ότι η προσθήκη του αναστολέα της πρωτεάσης (protease inhibitor) Ritonavir σε υγρή μορφή, μείωσε την συχνότητα θανάτου από 38% σε 22% (Cameron 1998). Λίγους μήνες αργότερα, τον Ιούνιο του 1996, στο Παγκόσμιο Συνέδριο για το AIDS το οποίο έγινε στο Vancouver ανακοινώθηκαν ακόμη περισσότερα θετικά αποτελέσματα όσον αφορά την αντιρετροϊκή θεραπεία στην οποία συμπεριλαμβάνονταν και οι αναστολείς της πρωτεάσης. Όλοι μιλούσαν πλέον για το περίφημο 'AIDS cocktail' και χρησιμοποιείτο ευρέως η μη επιστημονική ορολογία 'highly active antiretroviral therapy' (HAART).

Τον Ιούνιο του 1996 ανακοινώνεται φαρμακευτικό σκεύασμα το οποίο ανήκει σε μία νέα ομάδα αντιρετροϊκών. Συγκεκριμένα εδόθη άδεια στο σκεύασμα Nevirapine που ανήκει στην ομάδα των μη νουκλεοσιδικών αναστολέων της αντίστροφης μεταγραφάσης.

Λόγω της αντιρετροϊκής θεραπείας μειώθηκαν δραστικά τα περιστατικά AIDS. Συγκεκριμένα κατά την χρονική περίοδο 1994-1998 η επίπτωση του AIDS στην Ευρώπη μειώθηκε στο ένα δέκατο από ότι ήταν. Μειώθηκαν επίσης ορισμένες από τις πιο σοβαρές ευκαιριακές λοιμώξεις (Mocroft 2000).

Η σημερινή πραγματικότητα λόγω της δραστηριότητας των αντιρετροϊκών θα φαινόταν αδύνατη πριν δέκα χρόνια. Η μόλυνση από τον ιό HIV είναι μία χρόνια νόσος η οποία παρόλον ότι δεν θεραπεύεται μπορεί να αντιμετωπισθεί καθόλη την διάρκεια της ζωής του ασθενούς με την χορήγηση της αντιρετροϊκής θεραπείας. Οι ανταγωνιστές των CCR5 όπως και οι αναστολείς της ιντεγκράσης (integrase inhibitors) ενίσχυσαν ακόμη περισσότερο τους θεραπευτικούς συνδυασμούς.

Η παρουσία των νέων αυτών ομάδων των αντιρετροικών σκευασμάτων μπορεί να αλλάξει το δόγμα ότι πάντοτε θα πρέπει στο θεραπευτικό σχήμα να συμπεριλαμβάνονται και δύο νουκλεοσιδικά ανάλογα. Παρόλα ταύτα το κριτήριο για την έναρξη θεραπείας παραμένει θέμα προς συζήτηση, καθώς οι απόψεις διίστανται(Πίνακας 11).

Πίνακας 11: Συστάσεις από διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες στο πότε θα αρχίσει η χορήγηση της αντιρετροϊκής θεραπείας

<u>Ταξινόμηση</u>	<u>CD4 T cells/μl</u>	<u>Η έναρξη της HAART.....</u>
CDC B+C	Όλες οι τιμές	Συνιστάται (DHHS,EACS)
CDC A	<350	Συνιστάται (DHHS,EACS)
CDC A	350-500	Συνιστάται (DHHS) Μπορεί να δοθεί σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, συνιστάται σε ασθενείς με συνλοίμωξη από ηπατίτιδα κακοήγη νόσο ή νεφρική νόσο, υψηλού κινδύνου καρδιαγγειακής/κακοήθους νόσου (EACS).
CDC A	>500	Συνιστάται(moderate)σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, συνιστάται(strong)σε ασθενείς με συνλοίμωξη από ηπατίτιδα ή με νεφρική νόσο(DHHS). Θα πρέπει να αναβληθεί, συνιστάται όμως όταν ισχύουν τα κριτήρια με τιμές των CD4 350-500(EACS)

DHHS: Department of Health and Human Services. Guidelines , March 2012.

EACS: European AIDS Clinical Society. Guidelines, October 2011.

Τα κριτήρια για την χορήγηση της αντιρετροϊκής αγωγής βασίζονται στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες.

Στην κλινική μας ακολουθούμε τις κατευθυντήριες οδηγίες του ΚΕ.ΛΙΠΝ.ΝΟ και του EACS (European AIDS Clinical Society).

Τα κριτήρια για την έναρξη της αντιρετροϊκής αγωγής παρουσιάζουν διαχρονικά αρκετές αλλαγές. Στην Ευρώπη η μέση τιμή των CD4 για την έναρξη της αντιρετροϊκής αγωγής ήταν 200 CD4 T cells/μl τα πρώτα χρόνια της τελευταίας δεκαετίας αφού προηγήθη η τιμή των 270 CD4 T cells/ml το 1998 (May 2006). Τα τελευταία χρόνια το εκκρεμές ταλαντεύεται προς τα πίσω. Λόγω της διάθεσης νέων αντιρετροϊκών που είναι πιο δραστικά και πιο ανεκτικά από τους ασθενείς υπάρχει η δυνατή τάση χορήγηση της αγωγής σε πρωιμότερο στάδιο. Από το 2007/2008 οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν όπως η αντιρετροϊκή αγωγή να χορηγείται όταν τα CD4είναι <350. Στις Η.Π.Α. πρόσφατα αύξησαν στα 500 CD4/μl.

Τα αντιρετροικά σκευάσματα ανήκουν στις κάτωθι κατηγορίες:

1. Στους νουκλεοσιδικούς αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης(nucleoside reverse transcriptase inhibitors).
2. Στους μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης (non nucleoside reverse transcriptase inhibitors).
- 3.Στους αναστολείς της πρωτεάσης (protease inhibitors).
4. Στους ανταγωνιστές των υποδοχέων CCR5 (entry inhibitors).
5. Στους αναστολείς της ιντεγκράσης (integrase inhibitors).

Είναι πλέον δεδομένη η αποτελεσματική δράση της αντιρετροικής θεραπείας στην επιβίωση των οροθετικών ασθενών. Συγκεκριμένα ο στόχος της αντιρετροικής θεραπείας είναι η επιμήκυνση της ζωής του ασθενούς με ταυτόχρονη βελτίωση και διατήρηση της ποιότητας της ζωής του. Σήμερα, αναφέρεται προσδόκιμο ζωής μεταξύ 50-70 χρόνων (Obel 2011, Hogg 2012, Nakagawa 2012).

Η επιστημονική έρευνα εστιάζει την προσοχή της σε διάφορους τομείς όπως νέα φαρμακευτικά σκευάσματα , εμβόλια και πρόσφατα αναφέρονται περιπτώσεις αλλογενούς μεταμόσχευσης βλαστικών κυττάρων(Henrich 2012, Wolf 2007).

3.9 ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ HIV ΛΟΙΜΩΞΗ

Η πιθανότητα μετάδοσης του ιού HIV χωρίς θεραπεία από την οροθετική μητέρα στο νεογέννητο είναι γύρω στο 40%. Ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου είναι το ικό φορτίο την στιγμή του τοκετού. Από το 1995 η πιθανότητα μόλυνσης του νεογέννητου από μητέρα οροθετική στον ιό HIV μειώθηκε στο 1-2 %. Αυτό επετεύχθη χάρη στον συνδυασμό της χορήγησης της αντιρετροικής αγωγής στην έγκυο γυναίκα, την καισαρική τομή και στην προληπτική αντιρετροική αγωγή στο νεογέννητο και στην απαγόρευση του θηλασμού. Η μετάδοση του HIV μπορεί να γίνει από μολυσμένη μητέρα στο έμβρυο κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, κατά την γέννηση ή με τον θηλασμό (Cooper 2002, European Collaborative Study 2005, Townsend 2008).

Η ιολογική ανάλυση σε έμβρυα που αποβλήθηκαν έδειξε ότι ο HIV μπορεί να μεταδοθεί στο έμβρυο κατά την κύηση ακόμη και κατά το πρώτο και δεύτερο τρίμηνο. Ωστόσο η μετάδοση του ιού από την μητέρα λαμβάνει χώρα συχνότερα κατά την περιγεννητική περίοδο. Αυτό βασίζεται σε διάφορες παρατηρήσεις όπως η χρονική πορεία της διάγνωσης της μόλυνσης από την διαδοχική εμφάνιση των διαφόρων αντισωμάτων κατά του ιού HIV (ειδικά για τον HIV αντισώματα IgA τα οποία εμφανίζονται εντός 3 έως 6 μηνών από την γέννηση), η θετική ιοκαλλιέργεια, η παρουσία του αντιγόνου p24 στο αίμα εβδομάδες έως μήνες μετά την γέννηση αλλά όχι κατά το χρόνο του τοκετού, η αρνητική PCR με αίμα του βρέφους αμέσως μετά την γέννηση που γίνεται θετική ύστερα από αρκετούς μήνες, η παρατήρηση ότι το πρώτο από τα δίδυμα προσβάλλεται περισσότερο από το δεύτερο και ότι η καισαρική τομή έχει ως αποτέλεσμα μικρότερα ποσοστά μετάδοσης του ιού στο βρέφος (Dunn 1995,Bugard 2012,).

Με την εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών όσον αφορά την συμβουλευτική και την εργαστηριακή εξέταση σχετικά με την εγκυμοσύνη και την HIV λοίμωξη, την προφυλακτική χορήγηση αντιρετροικής αγωγής, την προγραμματισμένη γέννηση με καισαρική και την αποφυγή του θηλασμού, ο δείκτης της

περιγεννητικής μετάδοσης του ιού HIV έχει δραματικά μειωθεί σε λιγώτερο από 2% στην Ευρώπη και στις Η.Π.Α. (Birkhead 2010,Birkhead 2010). Η χορήγηση της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής στις έγκυους γυναίκες θεωρείται ως η θεραπεία εκλογής τόσο για την θεραπεία της HIV μόλυνσης όσον και για την πρόληψη της περιγεννητικής μετάδοσης του ιού HIV (Jamieson 2007, Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents 2012, European Collaborative Study 2005). Πολλές μελέτες και πολλές μετα-αναλύσεις επιβεβαίωσαν ότι η προληπτική χορήγηση της αντιρετροϊκής αγωγής στην έγκυο γυναίκα ήταν άμεσα συνδεδεμένη με την μείωση της μετάδοσης του ιού HIV σε λιγώτερο του 2% (Jamieson 2007, Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents 2012,Cooper 2002,Sperling 1996, Nielsen 2012). Πρόσφατοι υπολογισμοί αναφέρουν ότι στις Η.Π.Α. γεννούνται λιγώτερα από 200 νεογέννητα θετικά στον ιό HIV (Center for Disease Control and Prevention 2006, McKenna 2007, Rogers 2010, Shapiro 2010,Kesho 2010,Townsend 2008).

Η αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να μειώσει την περιγεννητική μετάδοση του ιού HIV μέσω διαφόρων μηχανισμών. Η προγεννητική χορήγηση της αντιρετροϊκής αγωγής μειώνει το ιικό φορτίο στο αίμα και στις γεννητικές εκκρίσεις της μητέρας. Ακόμη και μεταξύ γυναικών με ιικό φορτίο μικρότερο από 1000copies/ml, απεδείχθη ότι τα αντιρετροϊκά μειώνουν τον κίνδυνο μετάδοσης (Ioannides 2001,Lallemant2000). Επιπλέον, τα επίπεδα του ιικού φορτίου κατά τον τοκετό και η χορήγηση των αντιρετροϊκών κατά την εγκυμοσύνη είναι ανεξάρτητα συνδεδεμένες με τον κίνδυνο μετάδοσης, το οποίο υπονοεί ότι η μείωση του ιικού φορτίου δεν ευθύνεται από μόνη της για την δραστική προφύλαξη των αντιρετροϊκών (Cooper 2002, Sperling 1996,Warszawski 2008, Tubiana 2010).

Ένας άλλος μηχανισμός προστασίας είναι η προφυλακτική χορήγηση θεραπείας και στο νεογέννητο(DHHS Perinatal guidelines 2012) το οποίο επιτυγχάνεται με την χορήγηση αντιρετροϊκών τα οποία διαπερνούν τον πλακούντα από την μητέρα στο παιδί και φθάνουν στα απαιτούμενα θεραπευτικά επίπεδα στον οργανισμό. Αυτός ο μηχανισμός προστασίας είναι ιδιαίτερα σημαντικός κατά την διάρκεια της διέλευσης μέσω του γεννητικού σωλήνα όπου το βρέφος είναι πάρα πολύ εκτεθειμένο στον ιό. Η χορήγηση προληπτικής αγωγής στο νεογέννητο προσφέρει προστασία από τα μολυσμένα στον ιό κύτταρα τα οποία μπορεί να εισήλθαν στην εμβρυική/βρεφική συστηματική κυκλοφορία μέσω της μητρικής-εμβρυικής μετάγγισης λόγω των συσπάσεων της μήτρας κατά την διάρκεια του τοκετού ή μέσω της συστηματικής διασποράς του ιού λόγω κατάποσης κατά την διέλευση του βρέφους μέσω του γεννητικού σωλήνα. Η δραστηριότητα των αντιρετροϊκών στο να μειώσουν την περιγεννητική μετάδοση του ιού είναι πολυπαραγοντική. Η σημασία της χορήγησης της προληπτικής αγωγής πριν ή μετά την έκθεση στο να μειώσει την πιθανότητα μετάδοσης αποδεικνύεται από την δραστηριότητα των παρεμβάσεων οι οποίες εμπλέκουν την χορήγηση των αντιρετροϊκών μόνο κατά την διάρκεια του τοκετού και ή στο νεογέννητο (Nielsen 2012,European Collaborative Study 2005).

Η χορήγηση της αντιρετροϊκής αγωγής είναι πολύ αποτελεσματική ακόμη και σε έγκυες γυναίκες που προσέρχονται σε προχωρημένο στάδιο (Shapiro 2010,Kesho 2010,Cooper 2002,Nielsen 2012). Αναλυτικές μελέτες έδειξαν ότι η δραστηριότητα της αγωγής αυξάνεται με μεγαλύτερης διάρκειας χορήγησης της προγεννητικής προληπτικής θεραπείας (αρχίζοντας πριν την 28^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης) και με κάθε επιπλέον αύξηση κατά μία εβδομάδα στην χορήγησης της τριπλής θεραπείας να αντιστοιχεί σε περαιτέρω μείωση κατά 10% του κινδύνου μετάδοσης μετά από προσαρμογή για το ιικό φορτίο, τον τρόπο γέννησης και το φύλο του νεογέννητου (Mandelbrot 2001).

Το επίπεδο του ιικού φορτίου στην έγκυο γυναίκα είναι πολύ σημαντικό για την μετάδοση του ιού. Ο κίνδυνος μετάδοσης αυξάνεται παράλληλα με την αύξηση του επιπέδου του RNA του HIV στο πλάσμα της μητέρας. Μελέτη σε 552 μονόδυμες κυήσεις στις Η.Π.Α. ανέδειξε ότι η συχνότητα της μετάδοσης

από την μητέρα στο παιδί ήταν 0% στις γυναίκες με <1000 αντίγραφα HIV RNA ανά ml αίματος, 16.6% στις γυναίκες με 1000 έως 10.000/ml, 21.3% με 10.001-50.000/ml, 30.9% με 50.001-100.000 /ml και 40.6% με >100.000/ml. Παρ όλα ταύτα δεν υπάρχει κατώτατο όριο ασφαλείας κάτω από το οποίο η μετάδοση είναι η αδύνατη, λόγω του ότι υπάρχουν μελέτες που έδειξαν μετάδοση του ιού με μητρικό ιικό φορτίο <50 αντίγραφα/ml (Thea DM 1997). Ακόμη και εάν λόγω της χορήγησης της αντιρετροϊκής αγωγής ευρίσκεται σε μη ανιχνεύσιμο επίπεδο όπου η πιθανότητα μετάδοσης είναι πολύ μικρή ο κίνδυνος μετάδοσης είναι υπαρκτός (Warszawski 2008, Tubiana 2010, European Collaborative Study 2005, Ekouevi 2006, Noguera 2004, Mofenson 2009).

Μελέτες έχουν δείξει ότι σε έγκυες γυναίκες υπό προληπτική αντιρετροϊκή αγωγή και με ιικό φορτίο < 30,000 copies/ml ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού ήταν λιγότερος από 1.8% ενώ σε αυτές με ιικό φορτίο >30,000 copies/ml ο κίνδυνος μετάδοσης αυξανόταν στο 4.8% (Cooper 2002, The European Collaborative Study 2001). Πέραν του ιικού φορτίου, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που είναι σημαντικοί για την μετάδοση του ιού (European Collaborative Study 1999, Mock 1999, Shaffer 1999).

Παρόλον ότι υπάρχει μία γενική συσχέτιση μεταξύ του ιικού φορτίου στο αίμα και του γεννητικού συστήματος, περιγράφεται διαφορετική συγκέντρωση στο αίμα και στο γεννητικό σύστημα. Παρατηρείται χαμηλό επίπεδο του αυχενικού-κολπικού επιπέδου του HIV-RNA και του DNA shedding ακόμη και σε γυναίκες που λαμβάνουν αντιρετροϊκή αγωγή και έχουν μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο στο αίμα ιδιαίτερα στην παρουσία συνμόλυνσης του γεννητικού συστήματος (Launy 2011, Cu 2010, Henning 2010, Launy 2011, Cu 2010).

Όσον αφορά την θεραπευτική αγωγή, φάρμακα πρώτης γραμμής είναι το AZT με το 3TC όσον αφορά τους NRTIs (νουκλεοσιδικούς αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης) και το Atazanavir+Ritonavir ή το Kaletra όσον αφορά τους PIs (αναστολείς της πρωτεάσης) (Aids Research Advisory Council 2012). Αναφορικά με την ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου AZT κατά την διάρκεια του τοκετού δεν χρειάζεται πλέον η χορήγηση του σε έγκυο γυναίκα η οποία ελάμβανε αντιρετροϊκά και το ιικό φορτίο είναι λιγότερο από 400 copies /ml κοντά στον τοκετό. Σε γυναίκες με ιικό φορτίο μεγαλύτερο του 400 copies/ml κοντά στον τοκετό θα πρέπει να χορηγείται το AZT ενδοφλεβίως ανεξάρτητα της προηγηθείσας θεραπείας και του τρόπου παράδοσης (Aids Research Advisory Council 2012). Σε γυναίκες οι οποίες έλαβαν προ του τοκετού αντιρετροϊκή αγωγή αλλά το ιικό φορτίο είναι πάνω από 1000 copies/ml κοντά στον τοκετό θα πρέπει να προγραμματισθεί τοκετός μέσω καισαρικής πριν την ρήξη των μεμβράνων όπως επίσης και σε γυναίκες με άγνωστο ιικό φορτίο (Committee on Obstetric Practice 2001, Aids Research Advisory Council 2012).

3.10 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΙΟ HIV

3. 10.1 Μετά την έκθεση στον ιό HIV.

Ο ιός HIV έχει χαμηλή μεταδοτικότητα. Ο ρυθμός μετάδοσης μέσω ενός από τους τρόπους που περιγράφησαν πιο πάνω κυμαίνεται μεταξύ 1:100 και 1:1000. Συγκριτικά με την μετάδοση του ιού HIV, ο ρυθμός μετάδοσης του ιού της Ηπατίτιδας C είναι 10 φορές μεγαλύτερος και 100 φορές μεγαλύτερος είναι ο ρυθμός μετάδοσης του ιού της Ηπατίτιδας B. Παράγοντες οι οποίοι είναι σημαντικοί για την μετάδοση, είναι η ποσότητα του ιού η οποία διεισδύει στον οργανισμό και το χρονικό διάστημα της έκθεσης στον ιό.

Θεωρητικά η επαφή με βιολογικά υγρά ατόμου που το ιικό φορτίο του είναι υψηλό αυξάνει τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού συγκριτικά με παρόμοια επαφή βιολογικών υγρών οροθετικού ατόμου το οποίο λαμβάνει αντιρετροϊκή αγωγή και ο ιός είναι σε μη ανιχνεύσιμο επίπεδο.

Επίσης η ταχεία αφαίρεση του μολυσμένου υλικού με τον ιό HIV από πχ. το δέρμα ή την βλεννογόνο και το άμεσο πλύσιμο ή απολύμανση πιθανώς να μειώσει τον κίνδυνο μετάδοσης.

Σε περίπτωση πιθανούς έκθεσης στον ιό HIV χορηγείται προληπτική αντιρετροϊκή αγωγή βάση κατευθυντήριων οδηγιών (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. 2011, European AIDS Clinical Society Guidelines 2012, Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council 2012).

Στην Κύπρο εφαρμόζονται οι κατευθυντήριες οδηγίες του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ). Βάσει των οδηγιών συνιστάται η χορήγηση αντιρετροϊκής αγωγής στην περίπτωση έκθεσης σε αίμα λόγω υποδόριου ή ενδομυϊκού τραυματισμού με IV ή IM βελόνα ή ενδοαγγειακή συσκευή και ή το άτομο-πηγή είναι θετικό στον ιό HIV ή είναι άγνωστη η οροθετικότητα αλλά υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για HIV. Επίσης συνιστάται χορήγηση της αντιρετροϊκής αγωγής σε διαδερμικό τραυματισμό με αιχμηρό αντικείμενο (νυστέρι), βελόνα IM ή SC, βελόνα χειρουργικών ραμμάτων και το άτομο-πηγή είναι οροθετικός στον ιό HIV.

Όσον αφορά την έκθεση σε γεννητικές εκκρίσεις συνιστάται αντιρετροϊκή αγωγή στην περίπτωση πρωκτικής ή κολπικής σεξουαλικής επαφής και το άτομο είναι οροθετικό στον ιό HIV ή άγνωστης οροθετικότητας αλλά υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για HIV. Χορήγηση αντιρετροϊκής αγωγής συνιστάται επίσης στην παθητική στοματική επαφή με εκσπερμάτωση όταν το άτομο είναι οροθετικό στον ιό HIV. Χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών συνιστάται να λαμβάνουν αντιρετροϊκή αγωγή στις περιπτώσεις κοινής χρήσης σύριγγας, βελόνας, υλικού προετοιμασίας η οποιουδήποτε άλλου υλικού και η πηγή είναι θετική στον ιό HIV.

Πέραν της χορήγησης της αντιρετροϊκής αγωγής θα πρέπει να στηριχθεί το άτομο μέσω της συμβουλευτικής και να σταλούν εργαστηριακές εξετάσεις. Θα πρέπει να σταλεί γρήγορα εργαστηριακός έλεγχος για HIV, HCV, HBV. Σε περίπτωση σεξουαλικής επαφής θα πρέπει να γίνει πλήρης έλεγχος σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων. Εάν η πηγή ελάμβανε αντιρετροϊκά θα πρέπει να σταλεί γονοτυπικός έλεγχος αντοχής και η επιλογή της θεραπείας θα βασισθεί στο ιστορικό της θεραπευτικής αγωγής της πηγής και στους προηγούμενους ελέγχους αντοχής του.

Η προφυλακτική αγωγή θα πρέπει να χορηγηθεί σε λιγότερο από 4 ώρες και όχι μετά από 48 ώρες. Η διάρκεια της είναι 4 εβδομάδες. Συνήθως χορηγείται TDF/FTC με εναλλακτική επιλογή το ZDV/3TC σε συνδυασμό με το LPV/r. Στο πλαίσιο της παρακολούθησης θα πρέπει να σταλεί εντός 48 ωρών από την έκθεση ορολογικός έλεγχος για HIV, HBV, HCV και τεστ κνήσεως. Επανεκτίμηση της ένδειξης για έναρξη προφυλακτικής αγωγής από ειδικό στην HIV λοίμωξη εντός 48-72 ωρών.

Εκτίμηση της ανοχής του θεραπευτικού σχήματος και σε περίπτωση που η πηγή είναι HCV θετική να γίνεται έλεγχος HCV RNA με PCR και ορολογικός έλεγχος για HCV. Πάντοτε ελέγχονται και οι τρασυμινάσες. Στους 2-4 μήνες γίνεται επανεκτίμηση με Elisa test, όπως και ορολογικός έλεγχος για σύφιλη ένα μήνα μετά από την σεξουαλική επαφή.

3. 10.2 Πριν την έκθεση στον ιό HIV

Τον Νοέμβριο του 2010, το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των Η.Π.Α. ανακοίνωσε τα αποτελέσματα της μελέτης iPrEx.(Iprex Study 2010). Η συγκεκριμένη πολυκεντρική μελέτη εξέτασε την προ της έκθεσης προφύλαξη (PrEP) μεταξύ των ανδρών που είχαν σχέση με άνδρες (MSM).

Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ημερήσια χορήγηση από του στόματος του φαρμακευτικού σκευάσματος Truvada (TDF/FTC) διασφαλίζει περίπου 44% επιπλέον προφύλαξη στους MSM. Στα άτομα αυτά εδίδετο επιπλέον ένα πακέτο προληπτικών μέτρων όπως έλεγχος για HIV επί μηνιαίας βάσης, χορήγηση προφυλακτικών και αντιμετώπιση άλλων σεξουαλικά μεταδιδόμενων μολύνσεων. Βάση της μελέτης το επίπεδο προστασίας κυμαίνεται ανάλογα με τη συμμόρφωση των ατόμων στην λήψη της θεραπείας. Μεταξύ των MSM με ανιχνεύσιμα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα ο κίνδυνος μόλυνσης από τον ιό HIV μειωνόταν περισσότερο από 90%.

Τον Ιούλιο του 2011 μία μελέτη του CDC, η TDF2 (TDF2 STUDY 2012) παράλληλα με μία ξεχωριστή μελέτη από το πανεπιστήμιο της Washington, η μελέτη Partners PrEP(PARTNERS PrEP STUDY 2012) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ημερήσια από του στόματος χορήγηση του φαρμακευτικού σκευάσματος Truvada (TDF/FTC) μπορεί να μειώσει την μόλυνση από τον ιό HIV μεταξύ μη μολυσμένων ενηλίκων οι οποίοι εκτίθονταν στον ιό μέσω ετεροσεξουαλικής επαφής. Η μελέτη TDF2 η οποία έγινε σε συνεργασία με το Υπουργείο Υγείας της Botswana βρήκε ότι η ημερήσια μία φορά την ημέρα χορήγηση του TRUVADA μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης κατά 62% περίπου μεταξύ του πληθυσμού της μελέτης οι οποίοι ήταν μη μολυσμένοι στον ιό HIV ετεροσεξουαλικοί δραστήριοι άνδρες και γυναίκες.

Στην μελέτη Partners PrEP, βρήκαν ότι δύο διαφορετικά θεραπευτικά σκευάσματα, το TRUVADA ή το Tenofovir από μόνο του, όταν χορηγούνται σε μη μολυσμένα από τον ιό HIV άτομα των οποίων οι σύντροφοι είναι θετικοί στον ιό HIV (serodiscordant couples) μειώναν δραστικά την μόλυνση από τον ιό HIV κατά 75% και 67% αντίστοιχα. Αυτοί που ελάμβαναν το TRUVADA και το φάρμακο ήταν ανιχνεύσιμο στο αίμα τους παρουσίαζαν μείωση του κινδύνου μόλυνσης κατά 90%. Στην ομάδα του TENOFOVIR η παρουσία του φαρμάκου στο αίμα ήταν συνδεδεμένη με μείωση του κινδύνου μόλυνσης κατά 86%.

Βάσει των αποτελεσμάτων των διαφόρων ερευνών το CDC εξέδωσε οδηγίες στους ιατρούς όσον αφορά την προ-της έκθεσης προφύλαξη (MMWR 2011). Στις 16 Ιουλίου 2012 το CDC ανακοίνωσε την απόφαση του Food and Drug Administration των Η.Π.Α. για την έγκριση του φαρμακευτικού σκευάσματος TRUVADA (TDF/FTC) το οποίο είναι ο συνδυασμός του σκευάσματος tenofovir 300mg και του σκευάσματος emtricitabine 200mg στο πλαίσιο της πρόληψης για την μόλυνση από τον ιό HIV. Ήταν η πρώτη φορά που φαρμακευτικά σκευάσματα έλαβαν έγκριση για την πρόληψη μόλυνσης από τον ιό HIV μέσω σεξουαλικής επαφής.

Η χορήγηση του σκευάσματος προορίζεται για άτομα υψηλού κινδύνου μόλυνσης από τον ιό HIV (π.χ. σύντροφος οροθετικός) και θα συνδυάζεται με άλλα μέτρα πρόληψης όπως προγράμματα συμβουλευτικής με στόχο την μείωση της επικίνδυνης σεξουαλικής συμπεριφοράς, χορήγηση προφυλακτικών και διάγνωση και θεραπεία των σεξουαλικών μεταδιδόμενων μολύνσεων.

Τα άτομα τα οποία θα λαμβάνουν PrEP θα πρέπει να ελέγχονται αρχικά και μετά σε τακτικά χρονικά διαστήματα για τον ιό HIV ούτως ώστε να επιβεβαιώνεται ότι δεν είναι μολυσμένοι από τον ιό HIV και να παρακολουθούνται για τυχόν παρενέργειες των φαρμάκων.

Μία άλλη μελέτη του CDC βρίσκεται σε εξέλιξη για την αξιολόγηση εάν η PrEP είναι ασφαλής και δραστική για την μείωση του κινδύνου μόλυνσης από τον ιό HIV ανάμεσα στους χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών.

**« Ιητρική δε πάντα πάλαι υπάρχει...»
ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ (Περί Αρχαίης Ιητρικής, L.,1 572)**

4.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4. Περιγραφή Πληθυσμού και Διαχρονικών Τάσεων

4.1 Υλικό και Μέθοδος

Τα δεδομένα προήλθαν από την Γρηγόριο Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Λάρνακας. Η Γρηγόριος άρχισε να λειτουργεί τον Σεπτέμβριο του 1996 και είναι η Κλινική αναφοράς σε εθνικό επίπεδο για την παρακολούθηση των οροθετικών ασθενών. *Περισσότερες πληροφορίες για την Γρηγόριο Κλινική αναφέρονται στο Παράρτημα.*

Όλα τα άτομα με επιβεβαιωμένη HIV-1 λοίμωξη που προσήλθαν στη Γρηγόριο Κλινική από την ημερομηνία έναρξης έως στον Απρίλιο 2012 εντάχθηκαν στην μελέτη. Η συλλογή των δεδομένων έγινε αναδρομικά με βάση τον ιατρικό φάκελο για τους ασθενείς που είχαν διαγνωστεί πριν την έναρξη της κλινικής και προοπτικά μετά την έναρξη της.

Τα δεδομένα που συλλέγονταν αφορούσαν σε δημογραφικά χαρακτηριστικά (φύλο, φυλή, ηλικία, καταγωγή, πόλη κατοικίας, εκπαιδευτικό επίπεδο) κλινικά χαρακτηριστικά (διάγνωση κλινικού AIDS, τελική κατάσταση και αίτια θανάτου για τα άτομα που κατέληξαν κατά τη διάρκεια παρακολούθησης, συλλοίμωξη με ηπατίτιδες), ιστορικό αντιρετροικών θεραπειών, αριθμός CD4 λεμφοκύτταρων (κατά τη διάγνωση και ανά 3-4 μήνο κατά τη διάρκεια παρακολούθησης), ιαμμία (HIV-RNA κατά την διάγνωση και ανά 3-4 μήνες κατά την διάρκεια παρακολούθησης) καθώς και υπότυπο του ιού.

Εργαστηριακές μέθοδοι

Τα αντισώματα έναντι του HIV ελέγχθηκαν με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA) και επιβεβαιώθηκαν με Western Blot. Τα επίπεδα των CD4 λεμφοκύτταρων προσδιορίστηκαν με κυταρομετρία ροής σύμφωνα με την οδηγία του κατασκευαστή. Για τον προσδιορισμό του HIV-RNA χρησιμοποιήθηκαν:

- 1) b-DNA.
- 2) COBAS, AmpliPrep/Cobas, HIV1 test, version2 ($<4,00E+01$ cp/ml)
- 3) COBAS, AmpliPrep/COBAS, version2 ($<2,00E+01$ cp/ml)

Η μέθοδος για HBV :

- 1) COBAS ,AmpliPrep/COBAS ($<1,2e+01$ IU/ml)
- 2) COBAS ,AmpliPrep/COBAS, version2 ($<2,00E+01$ IU/ml)

Η μέθοδος για HCV:

- 1) COBAS,AmpliPrep/COBAS ($<1,50E+01$ IU/ml)
- 2) COBAS, AmpliPrep/COBAS, VERSION2 ($<1,50E+01$ IU/ml)

4.2 Στατιστική ανάλυση Δεδομένων

Για την περιγραφή των ποιοτικών δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν απόλυτες (αριθμός παρατηρήσεων) και σχετικές (εκατοστιαίες αναλογίες) συχνότητες. Για την περιγραφή των ποσοτικών χαρακτηριστικών χρησιμοποιήθηκαν η μέση τιμή και η σταθερή απόκλιση στις περιπτώσεις που οι κατανομές ήταν κανονικές και η διάμεσος (50^ο εκατοστημόριο) και το ενδο τεταρτημορικό εύρος (ETE, Interquartile Range - IQR: 25^ο και 75^ο εκατοστημόριο) στις περιπτώσεις που οι κατανομές δεν ήταν κανονικές.

Ο έλεγχος κανονικότητας των κατανομών των συνεχών μεταβλητών έγινε μέσω του Shapiro-wolk test. Επισημαίνεται ότι ο έλεγχος Shapiro-wolk είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος αναδεικνύοντας αποκλίσεις από την κανονικότητα ακόμη και όταν οι κατανομές είναι περίπου κανονικές.

Γραφικός έλεγχος κανονικότητας έγινε μέσω του Q-Q(quartile- quantile) διαγράμματος. Σε κανονικές κατανομές στο Q-Q διάγραμμα αναμένεται τα σημεία να βρίσκονται σε μια ευθεία γραμμή. Όπου κρίθηκε απαραίτητο (CD4 και CD8 λεμφοκύτταρα) χρησιμοποιήθηκε κατάλληλος μετασχηματισμός και συγκεκριμένα ο μετασχηματισμός τετραγωνικής ρίζας, προκειμένου οι κατανομές να μετατραπούν σε κανονικές. Το τελευταίο ήταν απαραίτητο προκειμένου να είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν μοντέλα πολλαπλής γραφικής εξάρτησης (multiple regression model) στα οποία η κανονικότητα της εξαρτημένης μεταβλητής αποτελεί προϋπόθεση εφαρμογής τους. Για την ανάλυση των τιμών HIV-RNA χρησιμοποιήθηκε $\log_{10}$ (λογαριθμικό με βάση το 10) μετασχηματισμός.

Η στατιστική αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ ποιοτικών χαρακτηριστικών έγινε με έλεγχο χ^2 ή με exact Fisher's test όταν οι προϋποθέσεις εφαρμογής του χ^2 δεν ίσχυαν. Για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ ποιοτικών και ποσοτικών χαρακτηριστικών χρησιμοποιήθηκε το t-test ή το μη παραμετρικό αντίστοιχο του Man-Whitney για ποιοτικές μεταβλητές με 2 επίπεδα και One-way Analysis of Variance ή Kruskal - Wallis για ποιοτικές μεταβλητές με περισσότερα από 2 επίπεδα.

Για τη διερεύνηση παραγόντων που ενδεχομένως σχετίζονται με την ύπαρξη καθυστερημένης διάγνωσης του HIV ή με τη διάγνωση του HIV σε προχωρημένο στάδιο χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα λογαριθμιστικής εξάρτησης (logistic regression model). Για την επιλογή των τελικών μοντέλων χρησιμοποιήθηκαν τα εξής στάδια α) Μονοπαραγοντική ανάλυση. Κατά την μονοπαραγοντική ανάλυση διερευνήθηκε αν η σχέση της έκβασης με ποσοτικούς παράγοντες όπως η ηλικία και το έτος πρώτης εξέτασης είναι γραμμική.

β) Στο 2^ο στάδιο χρησιμοποιείται πολυπαραγοντική ανάλυση εισάγοντας όλους τους υπό διερεύνηση παράγοντες στο μοντέλο. Σταδιακά αφαιρούνται οι μη στατιστικά σημαντικοί παράγοντες. Για τον έλεγχο των στατιστικά σημαντικότερων εφαρμόστηκε wold test.

Για τη διερεύνηση των διαχρονικών τάσεων των CD4 λεμφοκυττάρων μετά την έναρξη αντιρετροϊκής θεραπείας χρησιμοποιούνται αρχικά μέθοδοι εξομάλυνσης (lowess smother). Στη συνέχεια εφαρμόστηκαν μοντέλα μεικτών επιδράσεων (mixed effect models) με τυχαίες επιδράσεις τόσο στη σταθερά (αριθμός CD4 λεμφοκυττάρων κατά την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας) όσο και στο ρυθμό μεταβολής των CD4 λεμφοκυττάρων. Τα μοντέλα αυτά λαμβάνουν υπ' όψη τη συσχέτιση των μετρήσεων στο ίδιο άτομο. Είναι γνωστό ότι ο ρυθμός μεταβολών των CD4 λεμφοκυττάρων είναι διφασικός με εντονότερη αύξηση τους πρώτους μήνες μετά την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας. Για την εύρεση του βέλτιστου σημείου καμπής (σημείο αλλαγής της κλίσης του ρυθμού μεταβολών) των CD4 λεμφοκυττάρων χρησιμοποιήθηκαν τόσο διαγράμματα διαχρονικών τάσεων όσο και στατιστικές μέθοδοι (χρησιμοποιώντας την μέθοδο μεγίστης πιθανοφάνειας- maximum likelihood για την σύγκριση

εναλλακτικών μοντέλλων). Η επιλογή του τελικού μοντέλου έγινε ακολουθώντας τα βήματα που αναφέρθηκαν και στην λογαριθμιστική εξάρτηση. Σε όλα τα μοντέλα, ο αριθμός των CD4 λεμφοκυττάρων χρησιμοποιήθηκε μετά από μετασχηματισμό τετραγωνικής ρίζας. Για τη διερεύνηση των παραγόντων που σχετίζονται με τον αριθμό των CD4 λεμφοκυττάρων κατά την πρωτοδιάγνωση χρησιμοποιήθηκε πολλαπλή γραμμική εξάρτηση (multiple linear regression) μετά από μετασχηματισμό τετραγωνικής ρίζας. Αρχικά εφαρμόστηκε μονοπαραγοντική ανάλυση η οποία ακολουθήθηκε από πολυπαραγοντική ανάλυση. Για τη σύγκριση εμφωλιασμένων (nested) μοντέλων εφαρμόστηκε το F-test. Εναλλακτικά, μη εμφωλιασμένα μοντέλα συγκρίθηκαν με βάση την τιμή του διορθωμένου R^2 (adjusted R^2).

Για την εκτίμηση της αθροιστικής πιθανότητας έναρξης συνδυασμένης θεραπείας, ιολογικής ανταποκρίσης, ιολογικής αποτυχίας και ανάπτυξης κλινικού AIDS ή θανάτου χρησιμοποιήθηκαν οι καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier. Για την σύγκριση καμπύλων επιβίωσης χρησιμοποιήθηκε το log-rank test. Για τη διερεύνηση παραγόντων που ενδεχόμενος να σχετίζονται με τον χρόνο από την πρωτοδιάγνωση μέχρι την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας ή το χρόνο από την έναρξη αντιρετροϊκής θεραπείας μέχρι την ιολογική ανταπόκριση ή το χρόνο από την πρωτοδιάγνωση μέχρι την ανάπτυξη κλινικού AIDS ή το θάνατο χρησιμοποιήθηκαν τα μοντέλα αναλογικών κινδύνων κατά Cox (Cox proportional hazards models). Για την ανάπτυξη του τελικού μοντέλου εφαρμόστηκαν τα στάδια που αναφέρονται στη λογαριθμιστική εξάρτηση. Η εφαρμογή (goodness of fit) των μοντέλων αυτών στα δεδομένα χρησιμοποιήθηκαν τα κατάλοιπα Cox-Snell ενώ έγινε έλεγχος για την υπόθεση αναλογικότητας των κινδύνων (βασική προϋπόθεση των μοντέλων αυτών).

4.3 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στη κλινική συνολικά παρακολουθούνται 405 άτομα, τα βασικά χαρακτηριστικά των οποίων παρουσιάζονται στον πίνακα 1.1. Η πλειοψηφία ήταν άνδρες (77,78%) με μέση ηλικία 36,4 (τυπική απόκλιση 10,9) έτη κυμαινόμενη από 15 μέχρι 79 έτη. Το 93% ανήκαν στη λευκή φυλή ενώ το 7% στη μαύρη. Το 39,72% είχε πανεπιστημιακή μόρφωση ενώ το 13,89 % είχε τελειώσει μόνο την υποχρεωτική εκπαίδευση. Αξίζει να σημειωθεί ότι το 17,73% είχε διαγνωστεί και παρακολουθείτο σε άλλη κλινική πριν την έναρξη της Γρηγορίου κλινικής.

Πίνακας 1.1: Περιγραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΑΣΤΙΚΑ	N(%)
Φύλο	
Άνδρες	315 (77,78)
Γυναίκες	90 (22,22)
Ηλικία κατά την πρωτοδιάγνωση (έτη)	
<30	119 (32,43)
30-39.9	133 (36,24)
40-49.9	68 (18,53)
50+	47 (12,81)
Φυλή	
Λευκή	376 (93)
Μαύρη	28 (7)

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΑΣΤΙΚΑ	N(%)
Εκπαίδευση	
Υποχρεωτική εκπαίδευση	50 (13,81)
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	154 (42,54)
Τριτοβάθμια εκπαίδευση	143 (39,50)
Άγνωστη	15 (4,14)
Καταγωγή	
Δυτική Ευρώπη	317 (86,14)
Ανατολική Ευρώπη	20 (5,43)
Αφρική	31 (8,42)
Πόλη κατοικίας	
Λευκωσία	129 (33,68)
Λεμεσός	126 (32,9)
Λάρνακα	66 (17,23)
Πάφος	46 (12,01)
Εξωτερικό	16 (4,18)
Έτος έγγραφης	
1996-2000	117 (32,59)
2001-2005	66 (18,38)
2006-2008	63 (17,55)
2009-2010	55 (15,32)
2011-2012	58 (16,16)
CD4 κατά την διάγνωση (κύτταρα/μl)	
<199	84 (25,69)
200-350	69 (21,10)
351-500	63 (19,27)
501+	111 (34,94)
AIDS κατά την διάγνωση	
OXI	327 (80,24)
NAI	81 (19,76)
Κλινική Διάγνωση	
Γρηγόριος Κλινική	335 (82,11)
Άλλη Κλινική	73 (17,89)
Πιθανή πηγή της μόλυνσης **	
ΑΣΑ	193 (55,14)
ΑΣΓ	133 (38)
Άγνωστο	24 (6,86)
Υπότυποι **	
A1	31 (20,53)
B	82 (54,3)
C	14 (9,27)
CRF	13 (8,61)
URF	7 (4,64)
Άλλο	4 (2,65)
Συλλοίμωξη με ηπατίτιδα	
OXI	338 (88,71)
NAI	43 (11,29)

*ΑΣΑ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με άνδρες ΑΣΓ : Άνδρες με σεξουαλική επαφή με γυναίκες.

**CRF: Circulating Recombinant Forms; URF : Unique Recombinant Forms.

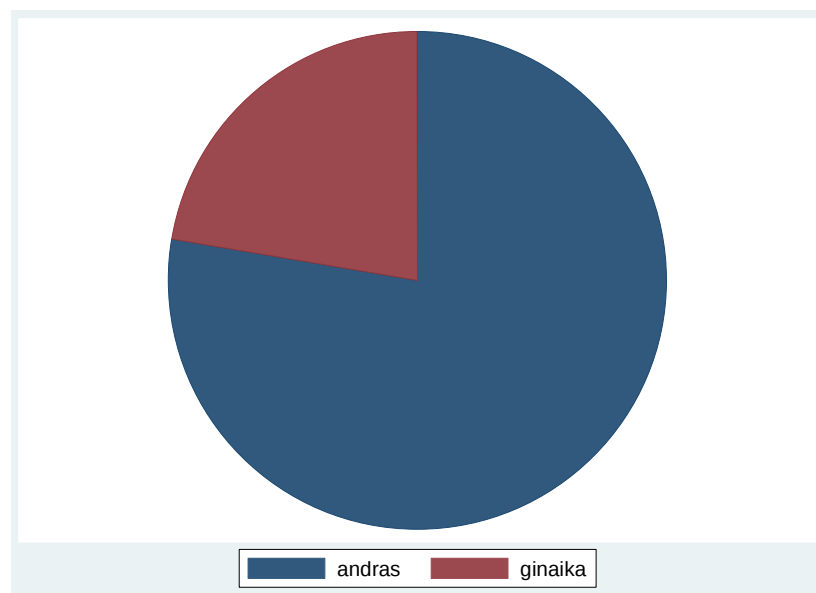
Η πλειοψηφία των ασθενών κατάγονται από την Κύπρο. Το 13,86% των ασθενών είχαν καταγωγή από χώρες πλην την Δυτικής Ευρώπης και συγκεκριμένα το 5,43 από την ανατολική Ευρώπη και το 8,42 από την Αφρική. Το 32,31 των ασθενών παρουσιάστηκαν στην κλινική την περίοδο 1996-2000 με 73 ασθενείς από αυτούς να έχουν πρωτοδιαγνωστεί σε άλλη κλινική πριν την έναρξη της λειτουργίας της Γρηγορίου κλινικής. Για 327 από τους 405 ασθενείς ήταν καταγεγραμμένη η τιμή των CD4 λεμφοκυττάρων κατά την πρωτοδιάγνωση. Συνολικά το 46,79% εξ αυτών είχαν CD4 λεμφοκύτταρα κάτω από 350 κύτταρων/μλ, τιμή στην οποία οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν έναρξη αντιρετροϊκής θεραπείας. Το σημαντικό θέμα της καθυστερημένης διάγνωσης θα εξεταστεί αναλυτικότερα σε επόμενο κεφάλαιο.

Η κύρια πηγή μόλυνσης ήταν η σεξουαλική επαφή μεταξύ ανδρών (55,14%). Ένα σημαντικό ποσοστό (38%) μολύνθηκε μέσω επαφής μεταξύ ανδρών και γυναικών. Μόνο δέκα άτομα είχαν πηγή μόλυνσης από χρήση ενδοφλεβίων ναρκωτικών, επιβεβαιώνοντας χαμηλό επιπολασμό στον πληθυσμό αυτό. Για 24 (6,86%) άτομα η πηγή από την οποία μολύνθηκαν ήταν άγνωστη.

Ο υπότυπος του ιού που κυριαρχεί στους ασθενείς είναι ο υπότυπος B με ποσοστό 54,3% . Όμως 31 (20,5%) άτομα είχαν μολυνθεί με τον υπότυπο A, 14 (9,3%) με τον υπότυπο C ενώ 13 άτομα (8,6%) είχαν μολυνθεί με γνωστούς ανασυνδυασμένους υπότυπους του ιού (Circulating Recombinant Forms- CRFs) και συγκεκριμένα 9 άτομα (6%) με τους CRF_02 και από ένας από τους CRF_01, CRF_04, CRF_11 και CRF_37 . Επίσης 7 άτομα (4,6%) είχαν μολυνθεί με μοναδικούς ανασυνδυασμένους υπότυπους (Unique Recombinant Forms- URFs) και συγκεκριμένα 2 (1,32%) άτομα με URF(B/A1) και από ένα άτομο από τους URF(02_AG/B), URF(02_AG/D), URF(A1/F1), URF(F1/B), URF(G/D). Δύο άτομα είχαν μολυνθεί με υπότυπους όπως D και F1 ενώ για δύο άτομα δεν έχει προσδιοριστεί υπότυπος. Συνολικά 36 (8,8%) άτομα είχαν συνλοίμωξη με ηπατίτιδα, 58,3% με ηπατίτιδα B και 41,6 με ηπατίτιδα C.

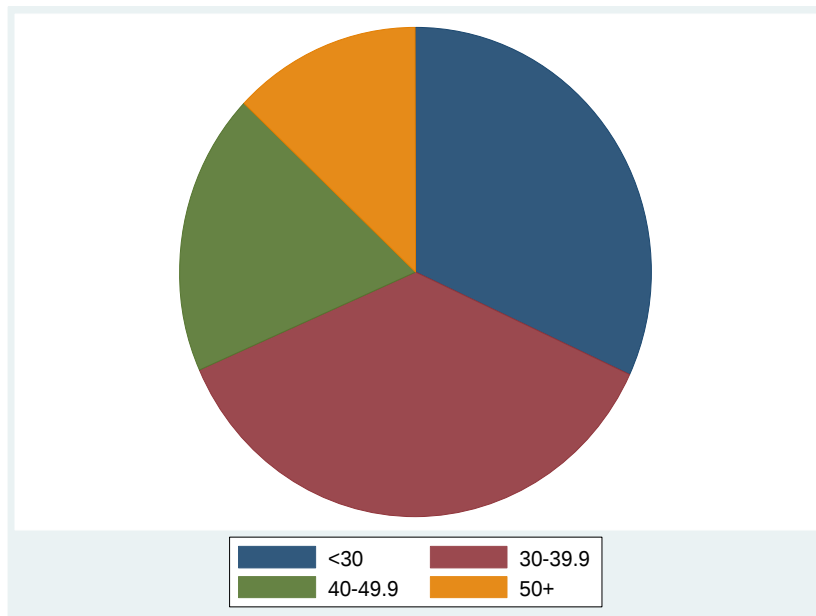
Στη συνέχεια παρατίθενται τα περιγραφικά των διακριτών μεταβλητών με μορφή διαγραμμάτων πίτας.

Εικόνα 1.1: Κατανομή των ασθενών ανάλογα με το φύλο



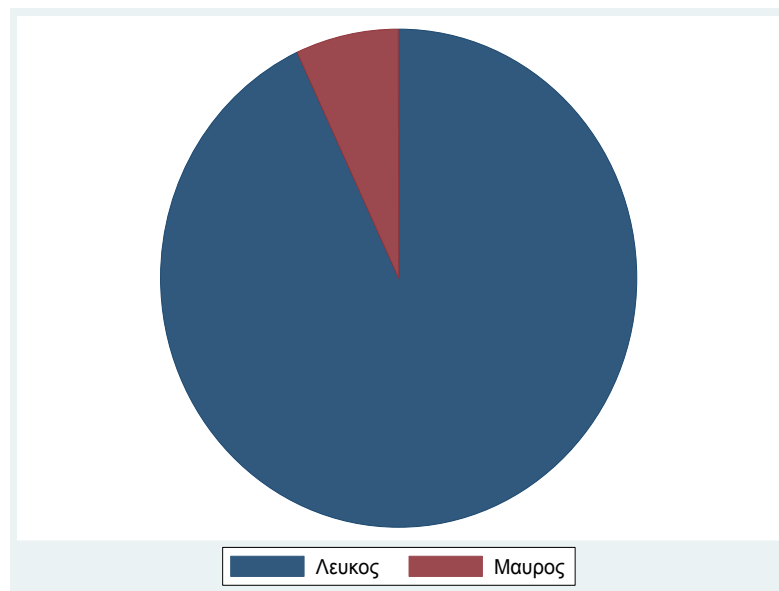
Εκ του συνόλου των 405 ασθενών, οι 315 είναι άνδρες (77,78%) και οι 90 γυναίκες (22,22%).

Εικόνα 1.2: Κατανομή της ηλικίας των ασθενών σε έτη.



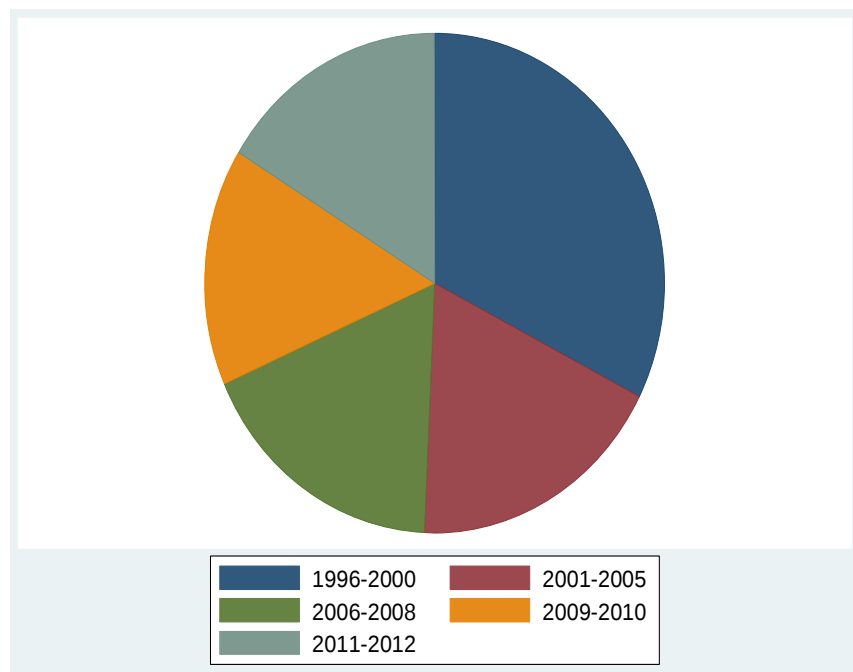
Κατά την πρωτοδιάγνωση 119 (32,43%) ασθενείς ήσαν <30 ετών, 133 (36,24%) ήσαν μεταξύ 30-39.9 ετών, 68 (18,53%) ήσαν 40-49,9 ετών και 47(12,81%) ήσαν 50+.

Εικόνα 1.3: Κατανομή του πληθυσμού ανάλογα με τη φυλή.



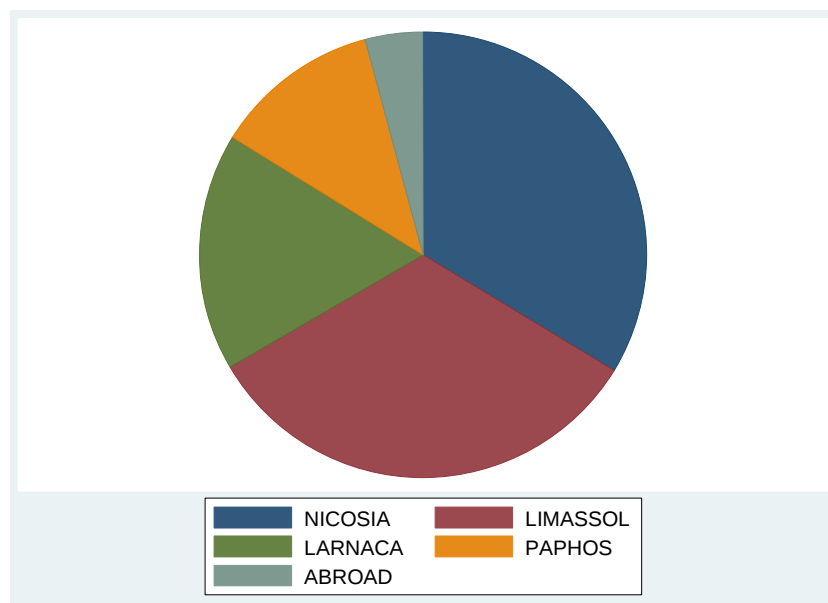
Στην Λευκή φυλή ανήκαν 376 (93%) ασθενείς και στην Μαύρη φυλή 28 (7%).

Εικόνα 1.4: Κατανομή του έτους προσέλευσης στην κλινική.



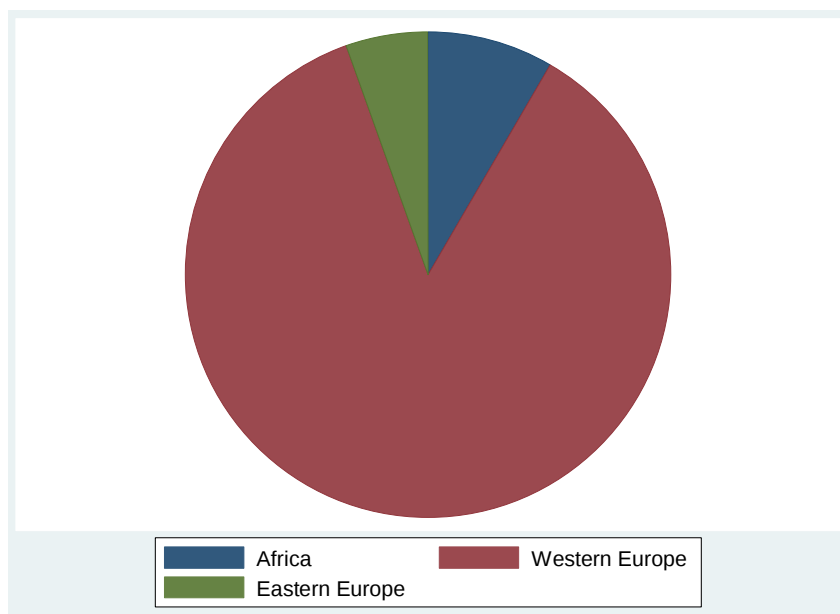
Βάση του έτους εγγραφής στην Κλινική, κατά την χρονική περίοδο 1996-2000 προσήλθαν 117 (32,59%) ασθενείς, κατά την χρονική περίοδο 2001-2005 προσήλθαν 66 (18,38%), κατά την χρονική περίοδο 2006-2008 προσήλθαν 63 (17,55%), κατά την χρονική περίοδο 2009-2010 προσήλθαν 55 (15,32%) και κατά την περίοδο 2011-2012 προσήλθαν 58 (16,16%).

Εικόνα 1.5: Κατανομή του πληθυσμού ανάλογα με την πόλη κατοικίας.



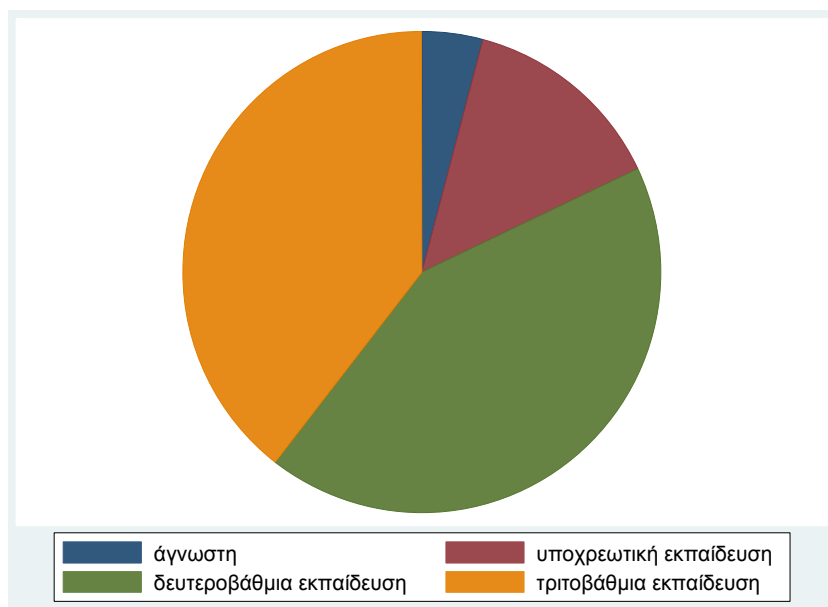
Οι ασθενείς που μένουν στην Λευκωσία είναι 129 (33,68%), στην Λεμεσό 126 (32,9%), στην Λάρνακα 66 (17,23%) και στην Πάφο 46 (12,01%).

Εικόνα 1.6: Κατανομή του πληθυσμού ανάλογα με τη χώρα προέλευσης.



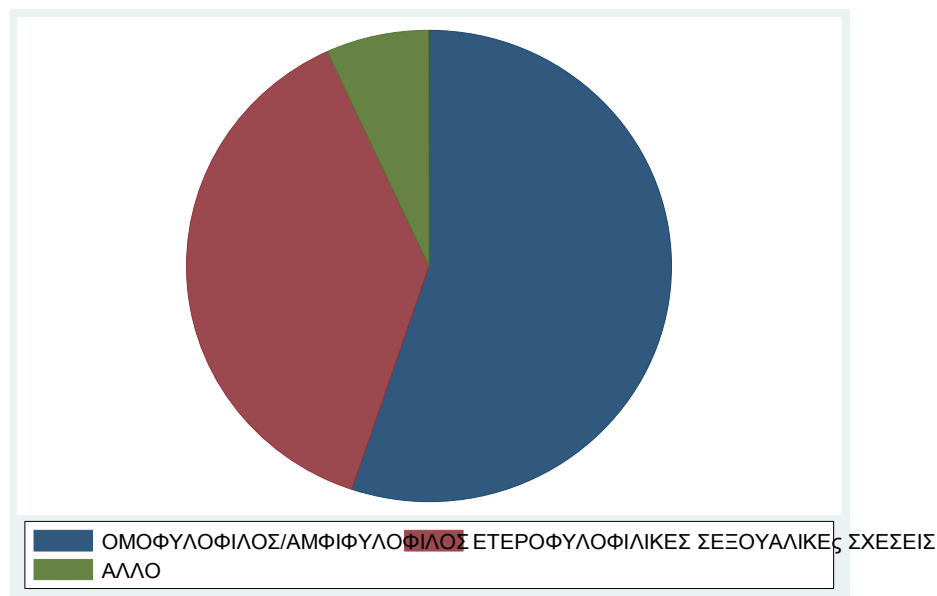
Από την Δυτική Ευρώπη κατάγονται 317 (86,14%) ασθενείς, από την Ανατολική Ευρώπη 20 (5,43%), και από την Αφρική 31 (8,42%) ασθενείς.

Εικόνα 1.7: Κατανομή των ασθενών με βάση το εκπαιδευτικό επίπεδο.



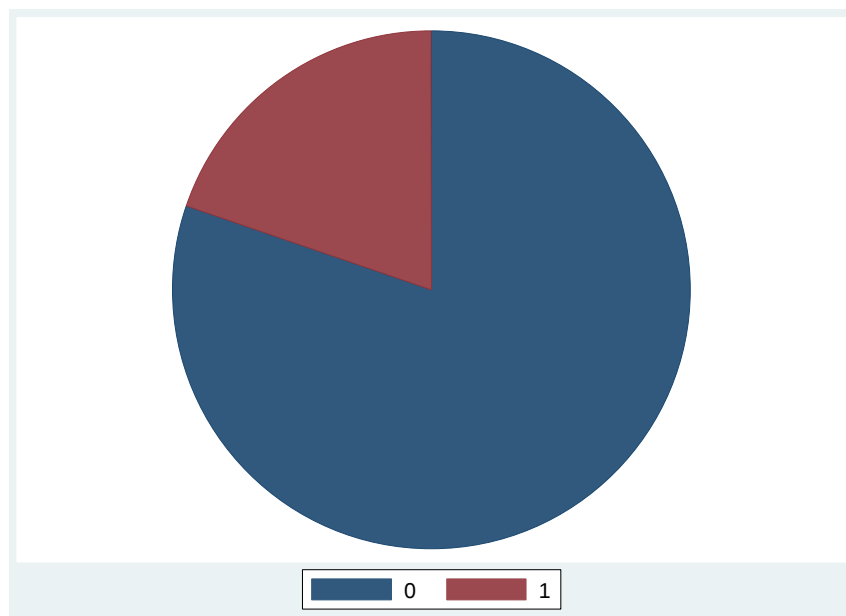
Υποχρεωτική εκπαίδευση είχαν 50 ασθενείς (13,81%), δευτεροβάθμια εκπαίδευση 154 (42,54%) ασθενείς, πρωτοβάθμια εκπαίδευση 143 (39,50%) ασθενείς ενώ για 15 (4,14%) ασθενείς το μορφωτικό επίπεδο ήταν άγνωστο.

Εικόνα 1.8: Κατανομή των ασθενών ανάλογα με την πιθανή πηγή μόλυνσης.



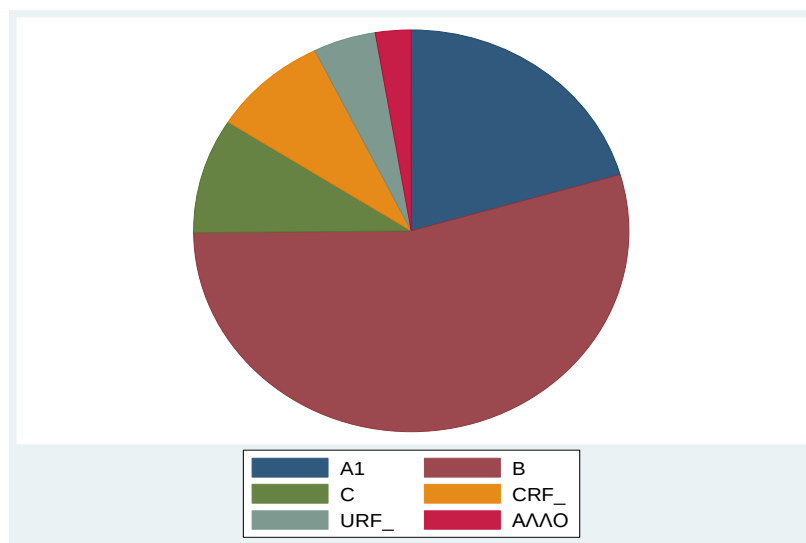
Καταγράφονται ως ομοφυλόφιλοι/αμφιφυλόφιλοι 193 (55,14%) ασθενείς, ως ετεροφυλόφιλοι 133 (38%) ασθενείς και άγνωστη είναι η πιθανή πηγή μόλυνσης σε 24 (6,86%) ασθενείς.

Εικόνα 1.9: Κατανομή του πληθυσμού με βάση το αν είχαν ή όχι διαγνωστεί με AIDS κατά την προσέλευσή τους στην κλινική.



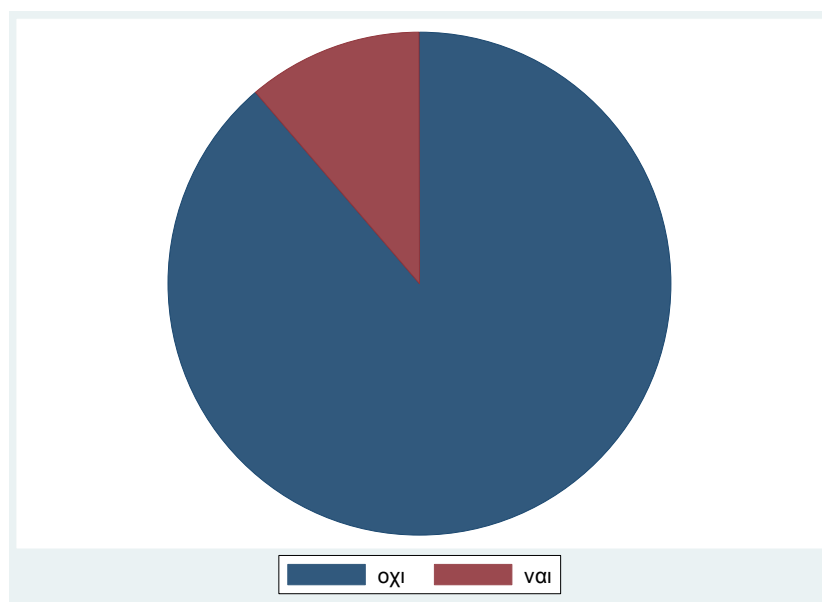
Κατά την προσέλευση καταγράφονται χωρίς (0) την διάγνωση AIDS 327 (80,24%) και με (1) AIDS 81 (19,76%) ασθενείς.

Εικόνα 1.10: Κατανομή των υποτύπων του HIV-1.



Ο υπότυπος A1 παρουσιάζεται σε 31 (20,53%) ασθενείς, ο υπότυπος B σε 82 (54,3%) ασθενείς, ο υπότυπος C σε 14 (9,27) ασθενείς, υπότυποι CRFs σε 13 (8,61%) ασθενείς, υπότυποι URF σε 7 (4,64%) ασθενείς και άλλοι υπότυποι σε 4 (2,65%) ασθενείς.

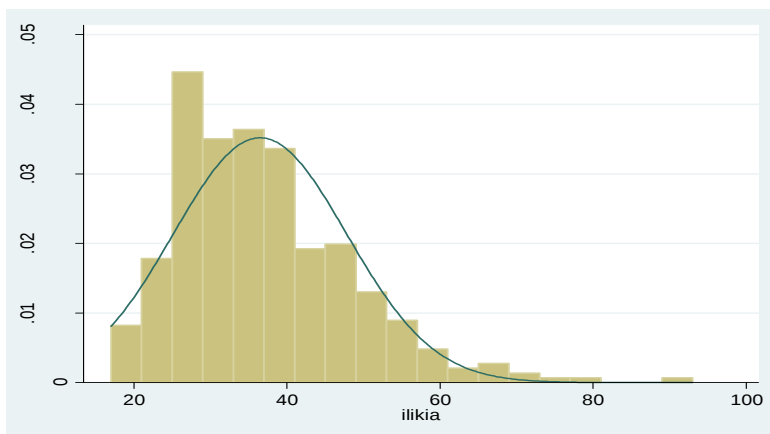
Εικόνα 1.11: Κατανομή του πληθυσμού με βάση το αν είχαν συλλοίμωξη με ηπατίτιδα.



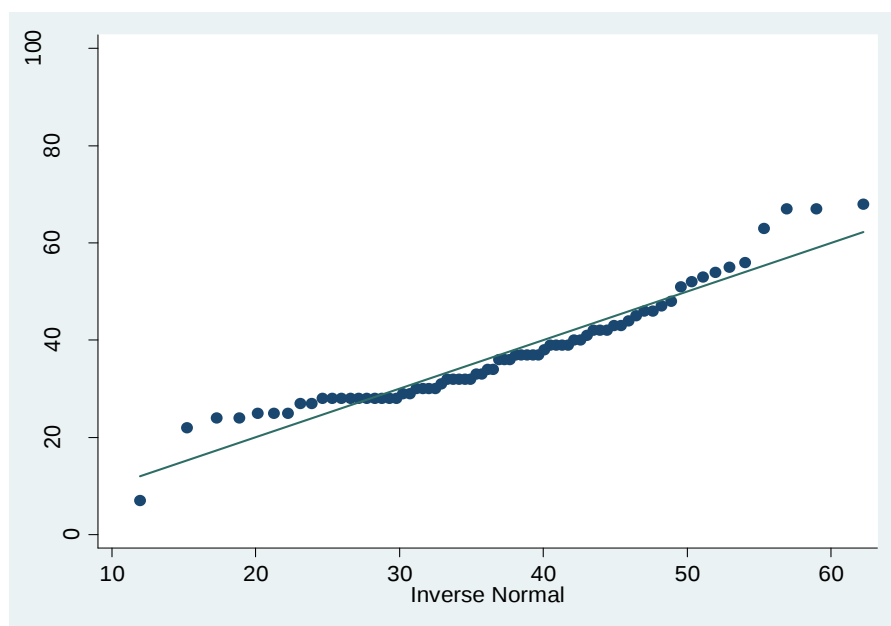
Συνολικά 43 άτομα είχαν συλλοίμωξη με Ηπατίτιδα.

Στην εικόνα 1.12 παρουσιάζεται η κατανομή της ηλικίας των ασθενών κατά την προσέλευσή τους στην κλινική ενώ στην εικόνα 1.13 παρουσιάζεται το αντίστοιχο διάγραμμα.

Εικόνα 1.12: Κατανομή της ηλικίας των ασθενών.



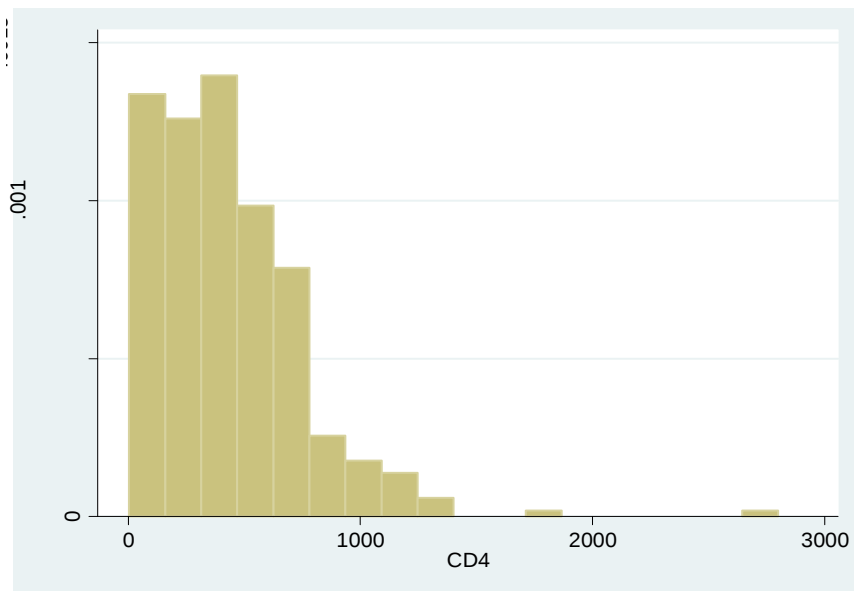
Εικόνα 1.13: Q-Q διάγραμμα της ηλικίας.



Παρατηρούμε ότι η κατανομή της ηλικίας είναι ελαφρώς θετικά λοξή με λίγα άτομα με ηλικία μεγαλύτερη των 60 ετών κατά την πρωτοδιάγνωση. Από το Q-Q διάγραμμα παρατηρούμε μικρές αποκλίσεις από την κανονικότητα στα άτομα με ηλικία μεγαλύτερη από τα 50 έτη και σε άτομα με ηλικία μικρότερη από τα 20 έτη. Ο έλεγχος κανονικότητας των Shapiro-Walk απορρίπτει την υπόθεση της κανονικότητας ($p\text{-value}=0.002$). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο έλεγχος Shapiro-Walk είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος, αναδεικνύοντας συχνά αποκλίσεις από την κανονική κατανομή ακόμα και όταν η κατανομή προσεγγίζει την κανονική, όπως στην περίπτωση μας με τη μεταβλητή της ηλικίας.

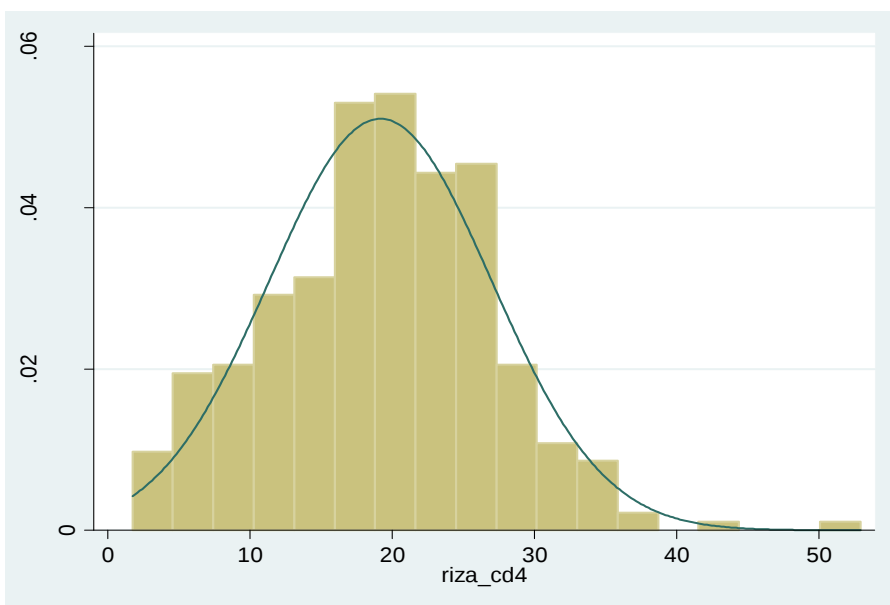
Στις εικόνες 1.14 και 1.15 παρουσιάζονται τα αντίστοιχα διαγράμματα για την κατανομή των CD4 λεμφοκυττάρων κατά την προσέλευση των ασθενών στην κλινική.

Εικόνα 1.14: Κατανομή των CD4 λεμφοκυττάρων (κύτταρα/μl) κατά τη πρωτοδιάγνωση.



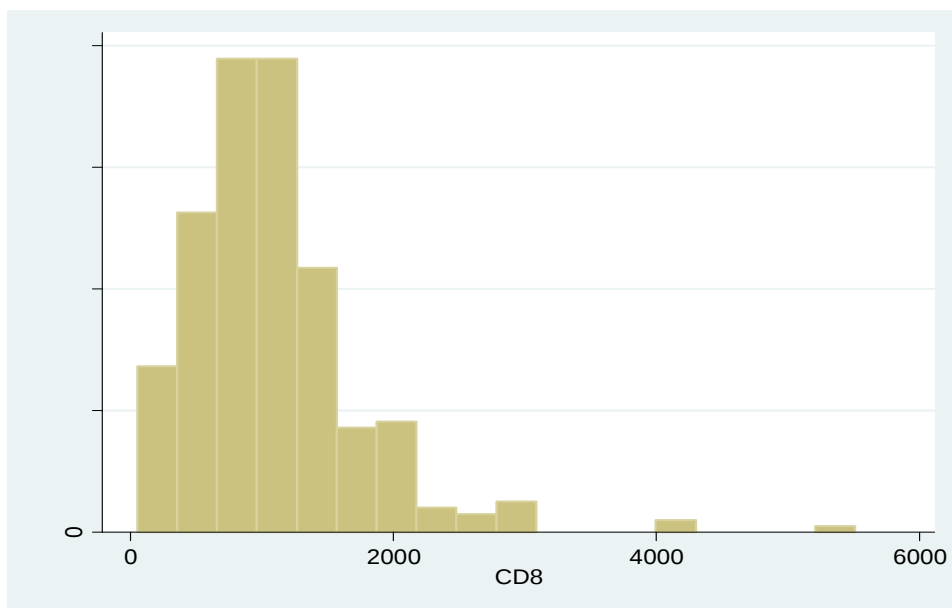
Παρατηρούμε ότι η κατανομή των CD4 λεμφοκυττάρων κατά την πρωτοδιάγνωση είναι μη κανονική με λίγα άτομα να έχουν ιδιαίτερα υψηλές τιμές και την πλειοψηφία να έχει τιμές κοντά στα 350 κύτταρα/μl. Ο μετασχηματισμός με χρήση τετραγωνικής ρίζας μετατρέπει την κατανομή των CD4 σε περίπου κανονική κατανομή (εικόνα 1.15). Η εξασφάλιση της κανονικότητας μας είναι απαραίτητη για την διερεύνηση των παραγόντων που σχετίζονται με τον αριθμό των CD4 λεμφοκυττάρων κατά την πρωτοδιάγνωση.

Εικόνα 1.15: Κατανομή των CD4 λεμφοκυττάρων κατά τη πρωτοδιάγνωση (κύτταρα/μl) μετά από μετασχηματισμό τετραγωνικής ρίζας.



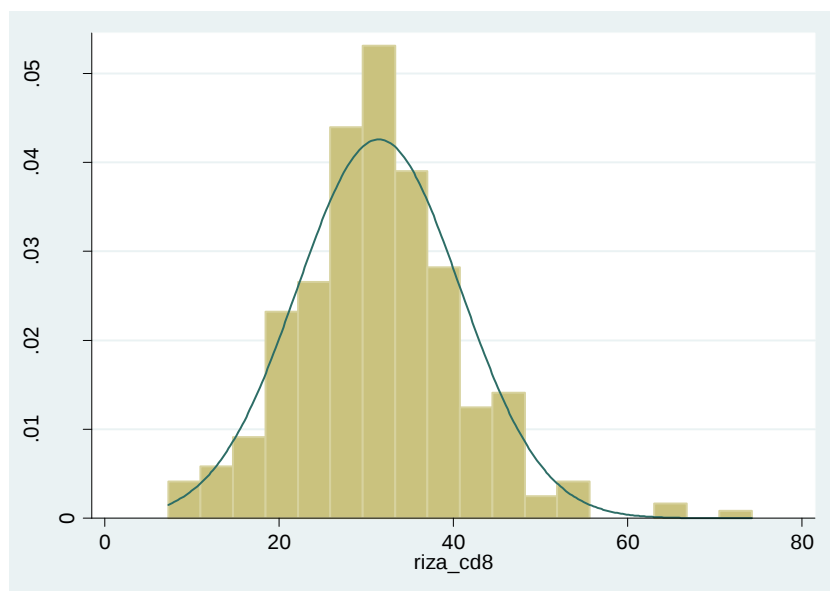
Στις εικόνες 1.16 και 1.17 παρουσιάζονται τα αντίστοιχα διαγράμματα για την κατανομή των CD8 λεμφοκυττάρων κατά την προσέλευση των ασθενών στην κλινική.

Εικόνα 1.16: Κατανομή των CD8 λεμφοκυττάρων(κύτταρα/μλ) κατά τη πρωτοδιάγνωση.



Όπως και για CD4 λεμφοκύτταρα παρατηρούμε ότι η κατανομή δεν είναι κανονική, μετατρέπεται όμως σε κανονική μετά το μετασχηματισμό τετραγωνικής ρίζας.

Εικόνα 1.17: Κατανομή των CD8 λεμφοκυττάρων (κύτταρα/μλ) κατά τη πρωτοδιάγνωση μετά από μετασχηματισμό τετραγωνικής ρίζας.



Στον Πίνακα 1.2 παρατίθενται τα συνοπτικά στατιστικά των μεταβλητών ηλικία, CD4 και CD8 λεμφοκυττάρων.

Πίνακας 1.2: Συνοπτικά στατιστικά της ηλικίας, CD4 και CD8 κατά την πρωτοδιάγνωση.

	Ηλικία (έτη)	cd4 (κύτταρα/ml)	cd8 (κύτταρα/ml)
Διάμεσος	34	367	989
25^ο εκατοστημοριο	28	188	662
75^ο εκατοστημοριο	43	604	1360
Εύρος	15	416	698

4.4 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΔΙΑΓΝΩΣΤΗΚΑΝ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΓΡΗΓΟΡΙΟΥ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕ ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΔΙΑΓΝΩΣΤΗΚΑΝ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΑΥΤΗΣ

Όπως προαναφέρθηκε 73 (17.89%) ασθενείς είχαν διαγνωστεί σε άλλη κλινική πριν την έναρξη της Γρηγορίου κλινικής. Προκειμένου να διερευνηθεί αν υπάρχει διαφορά στα χαρακτηριστικά αυτών των υποπληθυσμών έγινε σύγκριση των δημογραφικών τους χαρακτηριστικών. Στον πίνακα 1.3 παρουσιάζονται τα συνοπτικά στατιστικά των δημογραφικών χαρακτηριστικών των 2 αυτών πληθυσμών.

Πίνακας 1.3: Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών ανάλογα με το αν διαγνώστηκαν πριν ή μετά την έναρξη της Γρηγορίου κλινικής.

	Πριν την έναρξη της Γρηγορίου κλινικής N (%)	Μετά την έναρξη της Γρηγορίου κλινικής N (%)	p-value
Φύλο			0.189 *
Ανδρες	61 (83.56)	254 (76.51)	
Γυναίκες	12 (16.44)	78 (23.49)	
Ηλικία Πρώτης Επίσκεψης (Ετη)			0.971 *
<30	22 (30.14)	97 (32.99)	
30-39.9	27 (36.99)	106 (36.05)	
40-49.9	14 (19.18)	54 (18.37)	
50+	10 (13.7)	37 (12.59)	
Φυλή			0.444 **
Λευκός	70 (95.89)	306 (92.45)	
Μαύρος	3 (4.11)	25 (7.55)	
Εκπαίδευση			0.812 **
Υποχρεωτική εκπαίδευση	12 (16.9)	15 (5.15)	
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	32 (45.7)	38 (13.06)	
Τριτοβάθμια εκπαίδευση	27 (38.3)	116 (39.86)	
Άγνωστη	0 (0)	15 (5.15)	
Καταγωγή			0.023 **
Δυτική Ευρώπη	68 (95.77)	249 (83.8)	
Ανατολική Ευρώπη	0 (0)	20 (6.73)	
Αφρική	3 (4.23)	28 (9.43)	
Πιθανή Πηγή Μόλυνσης ***			0.09 **

ΑΣΑ	43 (63.24)	150 (53.19)	
ΑΣΓ	24 (35.29)	109 (38.65)	
Άλλη	1 (1.47)	23 (8.16)	

p-value : επίπεδο σημαντικότητας

*: Οι μεταβλητές ελέχθησαν με χ^2 test

**: Οι μεταβλητές ελέχθησαν με Fisher's exact test

*** ΑΣΑ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με άνδρες ; ΑΣΓ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με γυναίκες.

Οι δύο πληθυσμοί συγκρίθηκαν με χ^2 test και Fisher's exact test. Το δεύτερο χρησιμοποιήθηκε για τις μεταβλητές που δε πληρούσαν τις προϋποθέσεις του χ^2 . Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει διαφορά ως προς την ηλικία πρωτοδιάγνωσης ή το εκπαιδευτικό επίπεδο. Παρότι η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ούτε για το φύλο, παρατηρούμε ότι υπάρχει τάση για μεγαλύτερο ποσοστό γυναικών μετά την έναρξη της Γρηγορίου κλινικής (4.1% και 7.6% προ και μετά την έναρξη της κλινικής αντίστοιχα) γεγονός που βρίσκετε σε συμφωνία με την αύξηση της ετεροφυλικής μετάδοσης του ιού στα πιο πρόσφατα χρόνια.

Αντίστοιχη τάση, αν και επίσης μη-στατιστικά σημαντική, παρατηρείται και για τη φυλή, με το ποσοστό της μάρης φυλής να είναι 4,1% προ της έναρξης της Γρηγορίου κλινικής και 7,6% μετά την έναρξή της. Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρείται στη χώρα καταγωγής. Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών που διαγνώστηκαν πριν την έναρξη της Γρηγορίου προέρχονταν από τη Δυτική Ευρώπη (κυρίως Κύπριοι) ενώ ποσοστό 4,2% προέρχονταν από την Αφρική και κανένας από την Ανατολική Ευρώπη. Μετά την έναρξη της Γρηγορίου κλινικής το ποσοστό αυτών που προέρχονταν από την Αφρική ήταν 9,4% ενώ 4,23% προέρχονταν από την Ανατολική Ευρώπη.

Υπάρχει οριακά στατιστική διαφορά στην πιθανή πηγή μόλυνσης, με το ποσοστό αυτών που μολύνθηκαν με ετεροφυλική επαφή να είναι υψηλότερο στους ασθενείς που διαγνώστηκαν μετά την έναρξη της Γρηγορίου κλινικής. Τα συνοπτικά στατιστικά κλινικών μεταβλητών ανά πληθυσμό παρατίθενται στον πίνακα 1.4.

Πίνακας 1.4 : Συνοπτικά στατιστικά κλινικών μεταβλητών ανάλογα με το αν οι ασθενείς διαγνώστηκαν πριν ή μετά την έναρξη της Γρηγορίου κλινικής.

	Πριν την έναρξη της Γρηγορίου κλινικής N (%)	Μετά την έναρξη της Γρηγορίου κλινικής N (%)	p-value
AIDS κατά την διάγνωση			0.873 *
OXI	59 (80.82)	268 (80)	
NAI	14 (19.18)	67 (20)	
CD4 κατά την διάγνωση (κύτταρα / μl)			0.975 *
<199	15 (23.81)	69 (26.14)	
200-350	13 (20.63)	56 (21.21)	
351-500	13 (20.63)	50 (18.94)	
501+	22 (34.92)	89 (33.71)	
Υπότυποι *1			0.016 **
A1	2 (8.7)	28 (22.58)	
B	15 (65.22)	65 (52.42)	
C	0 (0)	14 (11.29)	
CRF	2 (8.7)	10 (8.06)	
URF	1 (4.35)	6 (4.84)	
Άλλο	3 (13.4)	1 (0.81)	

Συλλοίμωξη με ηπατίτιδα			0.452 *
OXI	63 (91.3)	275 (88.14)	
NAI	6 (8.7)	37 (11.86)	

p-value :επίπεδο σημαντικότητας

*: Οι μεταβλητές ελέχθησαν με χ^2 test

**: Οι μεταβλητές ελέχθησαν με Fisher's exact test

*1; CRF: Circulating Recombinant Forms; URF: Unique Recombinant Forms

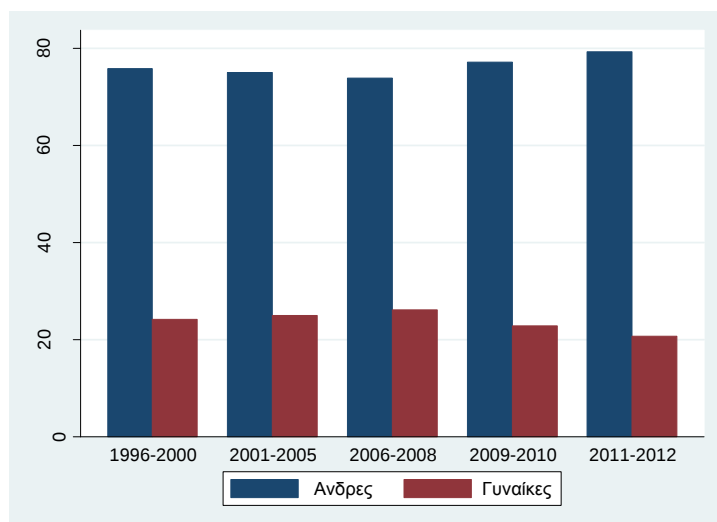
Για 10 (13.7%) άτομα από αυτά που διαγνώστηκαν πριν την έναρξη της κλινικής ο αριθμός των CD4 λεμφοκυττάρων κατά την πρωτοδιάγνωση δεν ήταν καταγεγραμμένος. Το αντίστοιχο ποσοστό στα άτομα που διαγνώστηκαν μετά την έναρξη της Γρηγορίου είναι 20%. Για άτομα με γνωστό αριθμό CD4 λεμφοκυττάρων, δε φαίνεται να υπάρχει διαφορά ανάμεσα στους 2 πληθυσμούς.

Επίσης δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στους δύο πληθυσμούς ως προς το ποσοστό αυτών που είχαν διάγνωση AIDS κατά την πρωτοδιάγνωση. Αντίθετα, σημαντική διαφορά υπάρχει στους υπότυπους με το ποσοστό των ατόμων με μη-B υπότυπο να είναι υψηλότερο στα άτομα που διαγνώστηκαν μετά την έναρξη της Γρηγορίου Κλινικής ποσοστό ατόμων με μη-B υπότυπο 47.9% και 34.7% για τους δύο πληθυσμούς αντίστοιχα.

4.5 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΩΝ ΤΑΣΕΩΝ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΡΩΤΟΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΔΙΑΓΝΩΣΤΗΚΑΝ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΈΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΓΡΗΓΟΡΙΟΥ ΚΛΙΝΙΚΗΣ

Η διερεύνηση των διαχρονικών τάσεων στα χαρακτηριστικά των ασθενών θα περιοριστεί μόνο στα άτομα που διαγνώστηκαν μετά την έναρξη της Γρηγορίου κλινικής.

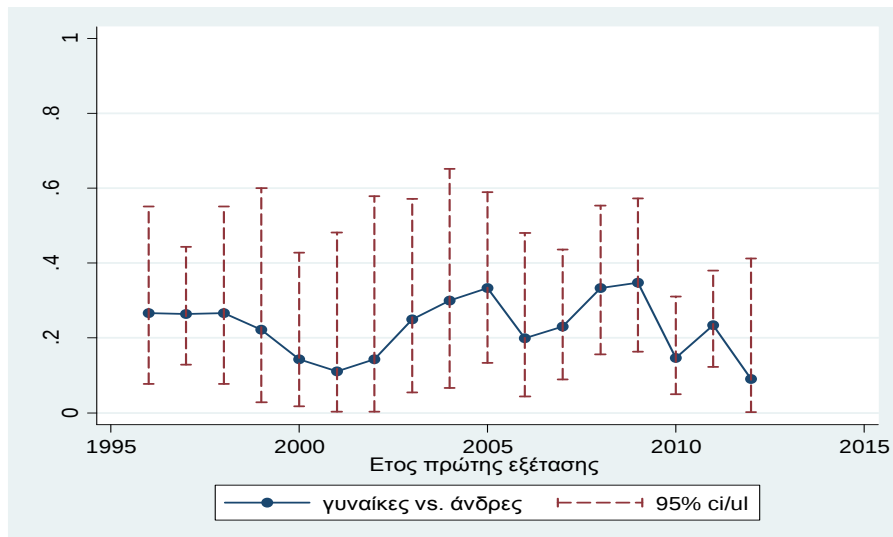
Εικόνα 1.18: Κατανομή φύλου ανάλογα με το έτος διάγνωσης.



Δεν παρατηρείται μεγάλη απόκλιση στα ποσοστά μεταξύ ανδρών και γυναικών ανά έτος στους ασθενείς, γεγονός που επιβεβαιώνεται και από τον έλεγχο με X^2 (p-value=0.964). Το ποσοστό των ανδρών της μελέτης είναι πάντα γύρω στο 80% ενώ των γυναικών στο 20%. Επιπλέον έλεγχος για γραμμική τάση στην μεταβλητή δε ανέδειξε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα (p-value=0.628). Στο

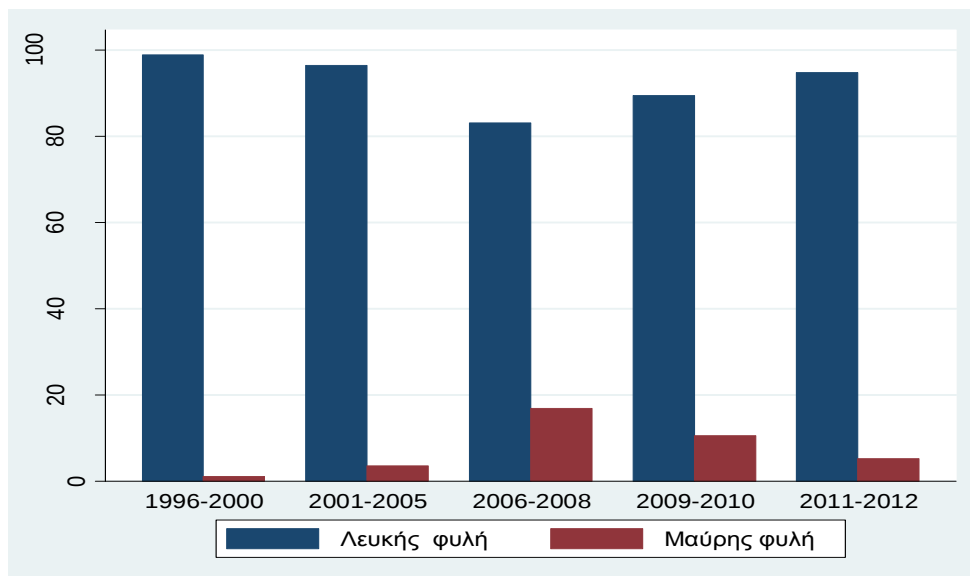
διάγραμμα 1.19 παρουσιάζεται η διαχρονική πορεία της διαφοράς των ποσοστών ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες.

Εικόνα 1.19: Διαχρονική πορεία αναλογίας γυναικών προς ανδρών (Γυναίκες / Άνδρες).



Στο διάγραμμα 1.20 παρουσιάζονται οι διαχρονικές τάσεις ανάλογα με τη φυλή.

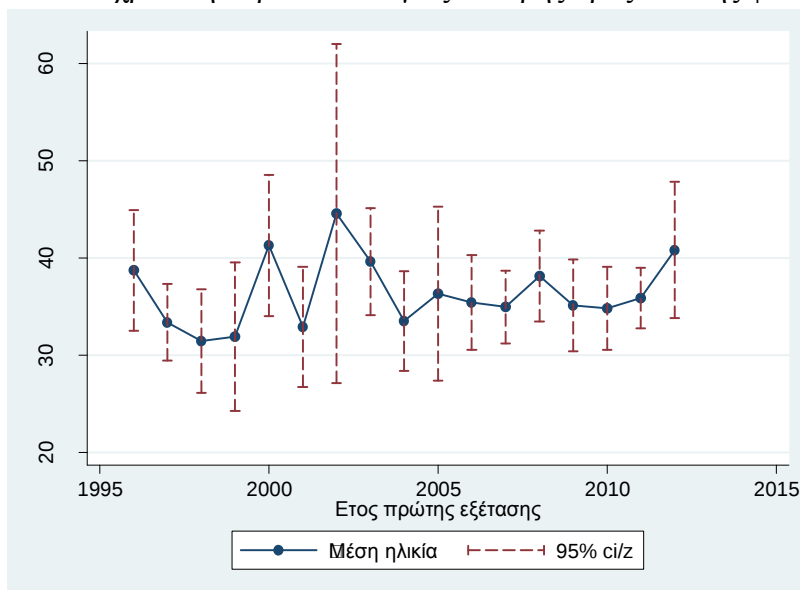
Εικόνα 1.20: Κατανομή φυλής ανάλογα με το έτος διάγνωσης.



Πραγματοποιώντας Fisher's exact test (καθώς δεν ισχύουν οι προϋποθέσεις εφαρμογής του χ^2 test λόγω μικρού αριθμού ατόμων μαύρης φυλής), βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στα ποσοστά των ατόμων μαύρης φυλής με τα ποσοστά να είναι υψηλότερα στα πιο πρόσφατα έτη (p -value=0.002). Ό έλεγχος για γραμμική τάση βρέθηκε μόνο οριακά στατιστικά σημαντική (p -value=0.07). Δεδομένου ότι ο έλεγχος για γραμμική τάση είναι ισχυρότερος αυτού για διαφοροποίηση ανάλογα με τη φυλή, το αποτέλεσμα αυτό αναδεικνύει ότι η αύξηση του ποσοστού των ατόμων μαύρης φυλής δεν συνεχίστηκε γραμμικά για όλα τα έτη της μελέτης. Αυτό αναδεικνύεται καθαρότερα στο διάγραμμα 1.21 όπου παρουσιάζεται η διαχρονική πορεία της διαφοράς των ποσοστών λευκής και μαύρης φυλής. Το ποσοστό των ατόμων Μαύρης φυλής παραμένει σχετικά χαμηλό σε όλη τα έτη παρακολούθησης, παρουσιάζεται

όμως μία αύξηση κατά τα έτη 2005-2009, η οποία όμως αύξηση δεν συνεχίζεται και για τα έτη 2010-2012.

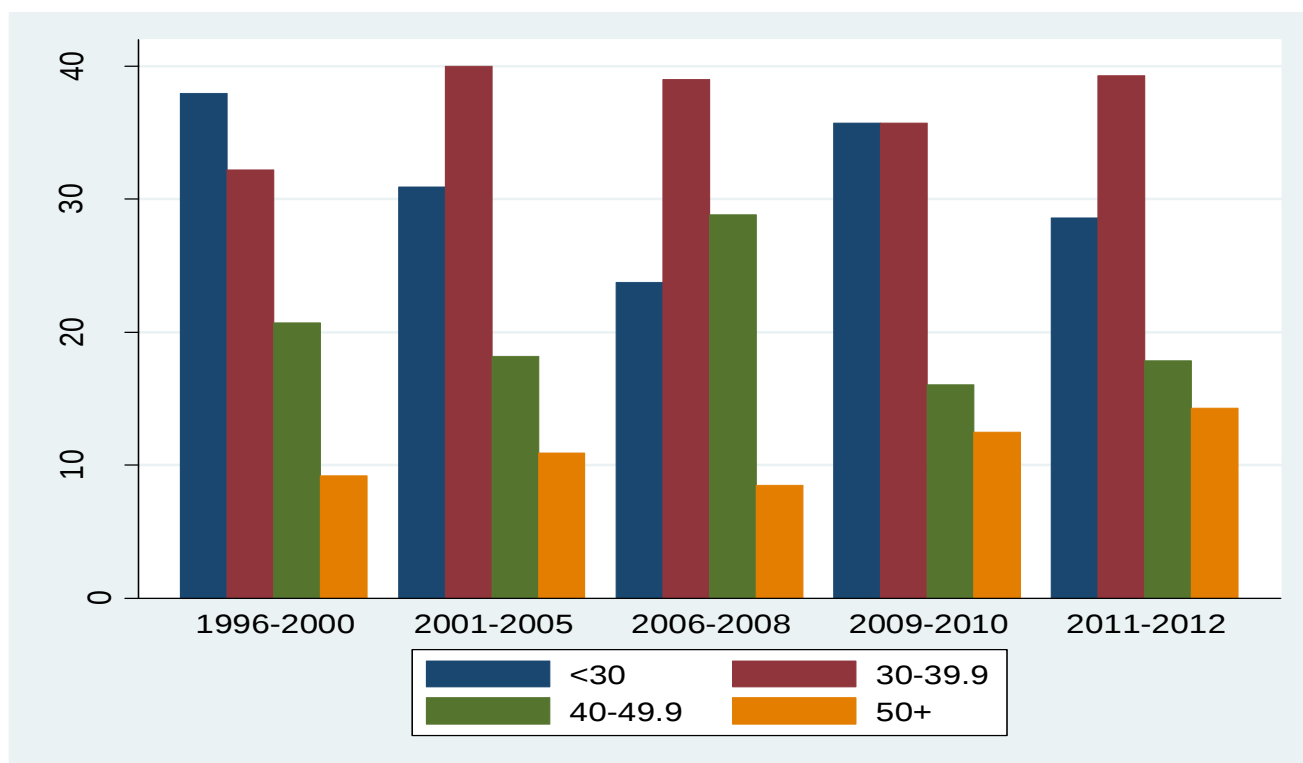
Εικόνα 1.21: Διαχρονική πορεία αναλογίας Μαύρης προς Λευκής φυλής (Μαύροι/



Λευκοί).

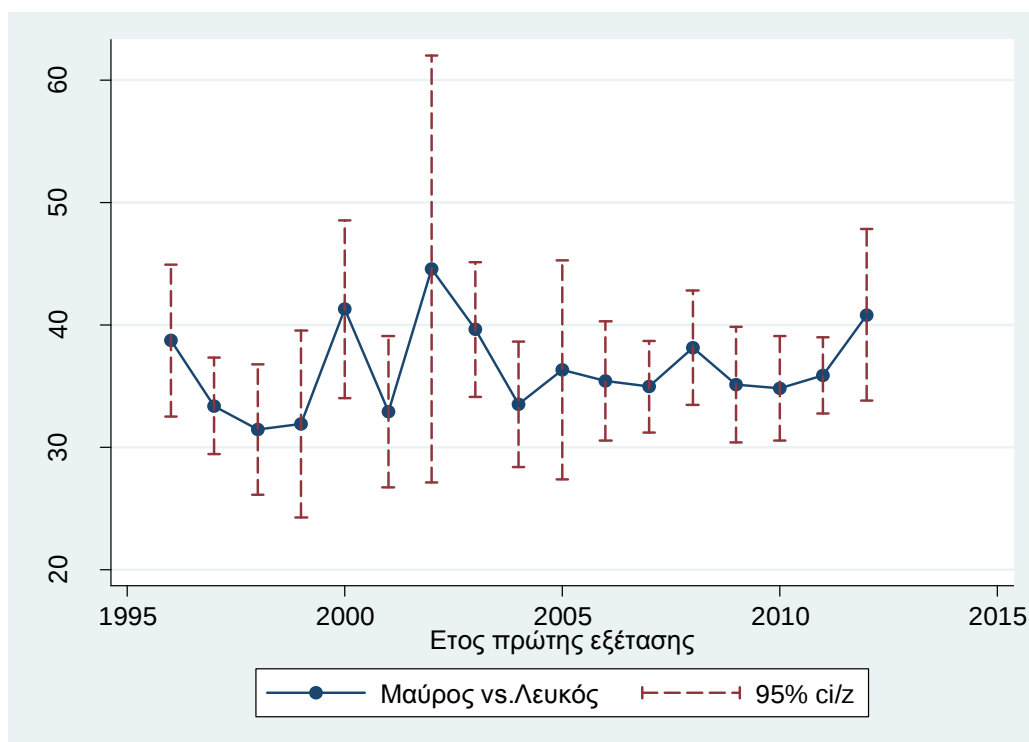
Στο διάγραμμα 1.22 αναπαρίσταται η διαχρονική πορεία της ηλικιακής ομάδας των ασθενών.

Εικόνα 1.22: Κατανομή ηλικίας ανάλογα με το έτος διάγνωσης.



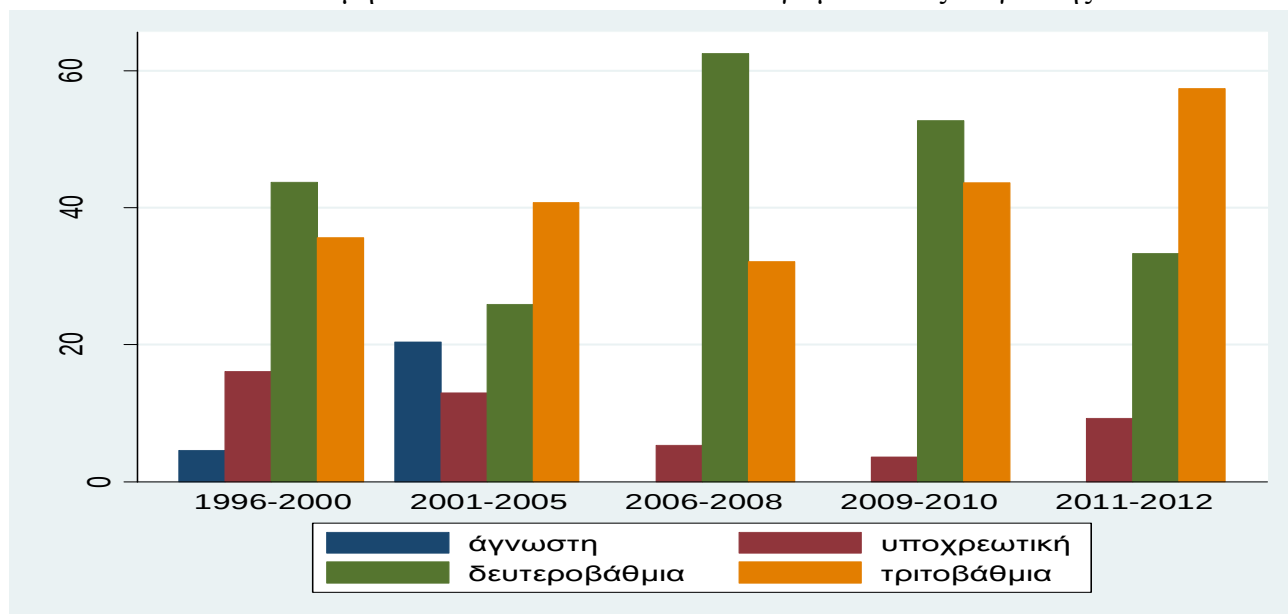
Δεν παρατηρείται μεγάλη απόκλιση στην κατανομή της ηλικίας ανάλογα με το έτος διάγνωσης, γεγονός που επιβεβαιώνεται και από τον αντίστοιχο έλεγχο με χ^2 (p-value=0.810). Επίσης ο έλεγχος για γραμμική τάση δεν έδωσε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (p-value=0.4). Αυτό γίνεται εμφανές από το ποσοστό των ασθενών με ηλικία κάτω των 40 ετών που παραμένει γύρω στο 70% για όλα τα έτη. Στο διάγραμμα 1.23 παρουσιάζεται η μέση ηλικία ανά έτος πρωτοδιάγνωσης. Παρατηρούμε ότι η μέση ηλικία παραμένει σταθερή στην πάροδο των ετών.

Εικόνα 1.23: Διαχρονική πορεία της μέσης τιμής της ηλικίας.



Στο γράφημα 1.24 παρουσιάζονται οι διαχρονικές τάσεις του μορφωτικού επιπέδου.

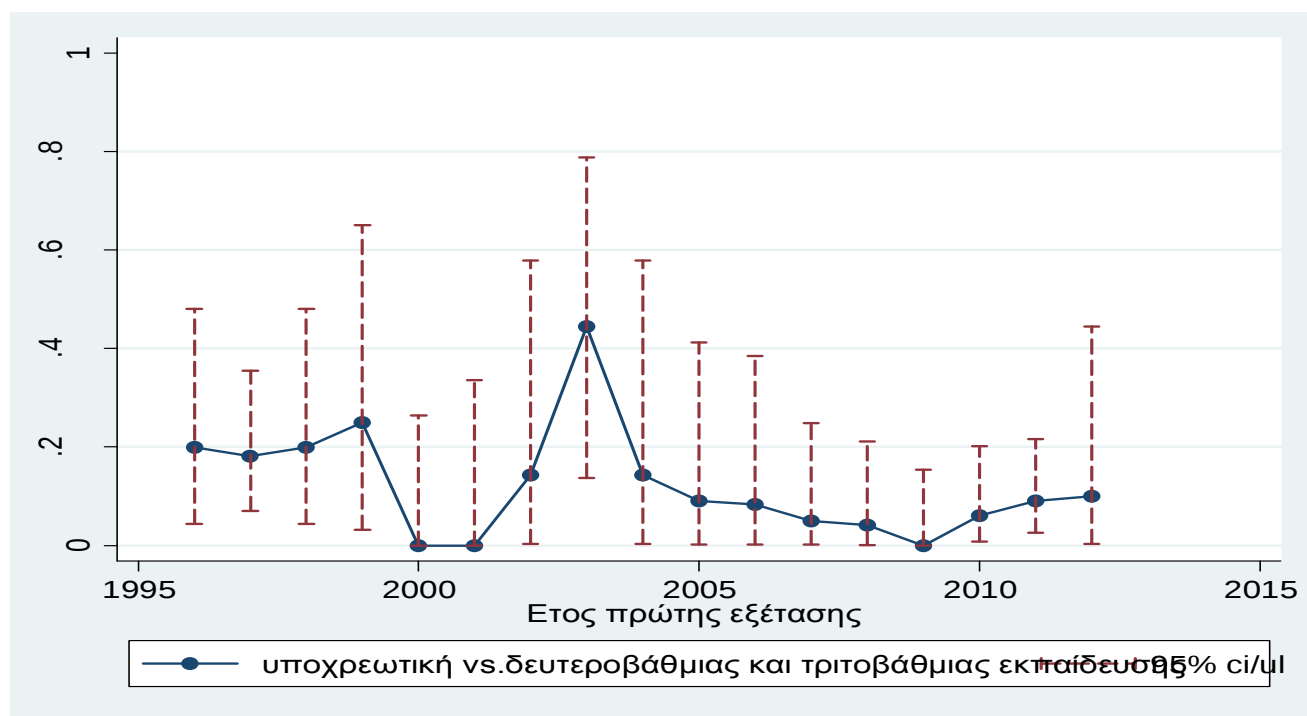
Εικόνα 1.24: Κατανομή εκπαιδευτικού επιπέδου ανάλογα με το έτος διάγνωσης.



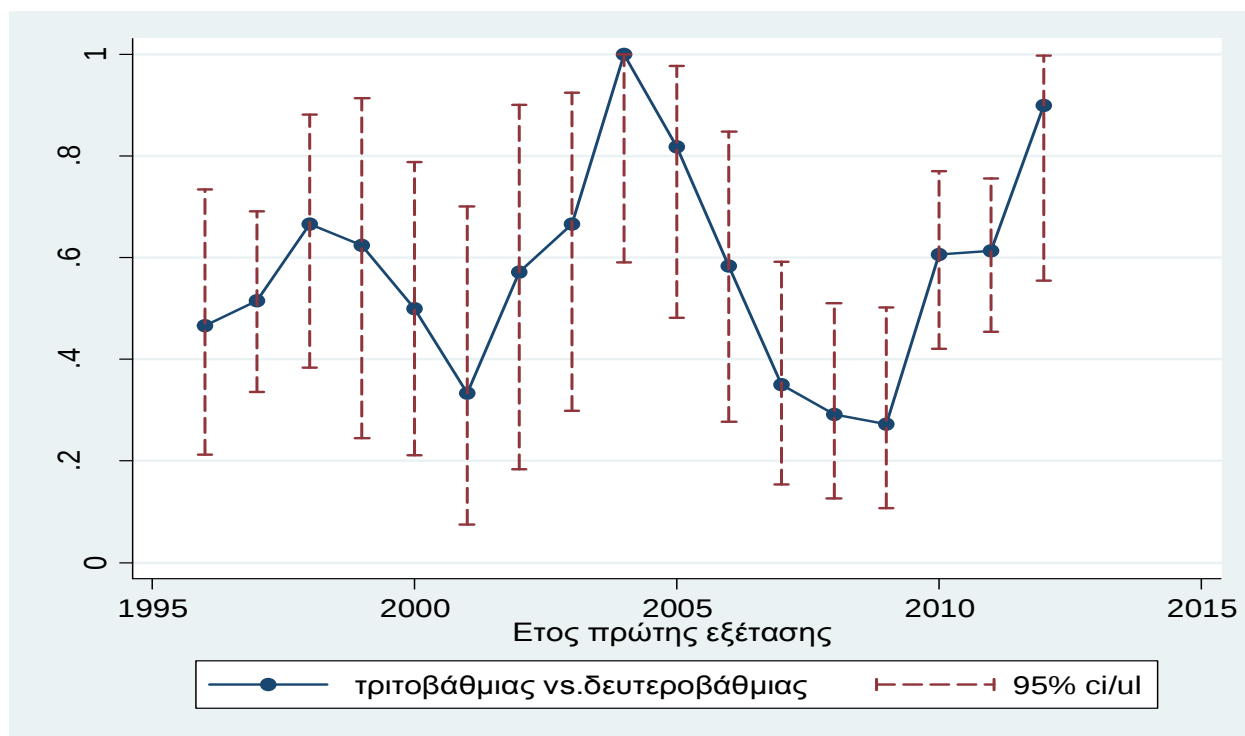
Για 15 άτομα (4 με έτος διάγνωσης μεταξύ 1996-2000 και για 11 με έτος διάγνωσης 2001-2005) το εκπαιδευτικό επίπεδο δεν είχε καταγραφεί. Γενικά παρατηρείται διαχρονική μείωση του ποσοστού των ατόμων υποχρεωτικής εκπαίδευσης και παράλληλη διαχρονική αύξηση του ποσοστού των ατόμων πανεπιστημιακής εκπαίδευσης. Πραγματοποιώντας Fisher's exact test (οι προϋποθέσεις εφαρμογής του χ^2 test δεν καλύπτονται), βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στο εκπαιδευτικό επίπεδο ανά έτος (p -value<0.001). Επικεντρώνοντας στα άτομα με γνωστό εκπαιδευτικό επίπεδο και ελέγχοντας για γραμμική τάση βρέθηκε ότι αυτή είναι στατιστικά σημαντική (p -value=0.014).

Αυτό δείχνει την γραμμική αύξηση του εκπαιδευτικού επιπέδου στην Κύπρο με την πάροδο των ετών. Για την καλύτερη αποτύπωση των διαχρονικών τάσεων, στο διάγραμμα 1.25 παρουσιάζεται η αναλογία αυτών με υποχρεωτική εκπαίδευση ως προς τα άτομα δευτεροβάθμιας και τριτοβάθμιας εκπαίδευσης ενώ στο διάγραμμα 1.26 η αναλογία αυτών μέσης εκπαίδευσης ως προς τα άτομα πανεπιστημιακής εκπαίδευσης.

Εικόνα 1.25: Διαχρονική πορεία αναλογίας ασθενών δευτεροβάθμιας και τριτοβάθμιας εκπαίδευσης προς υποχρεωτική εκπαίδευση.

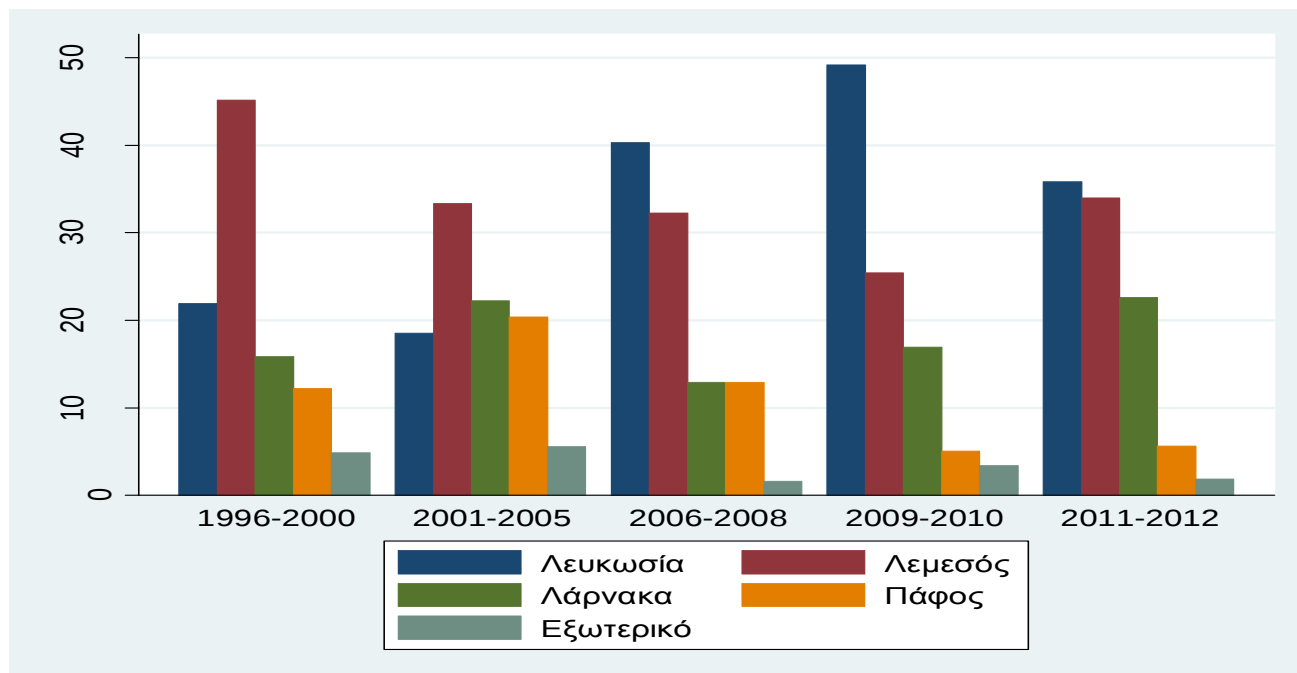


Εικόνα 1.26: Διαχρονική πορεία αναλογίας ασθενών τριτοβάθμιας εκπαίδευσης προς δευτεροβάθμιας εκπαίδευση.



Στην εικόνα 1.27 Παρουσιάζεται η κατανομή της πόλης κατοικίας ανάλογα με το έτος διάγνωσης.

Εικόνα 1.27: Κατανομή πόλης κατοικίας ανάλογα με το έτος διάγνωσης.

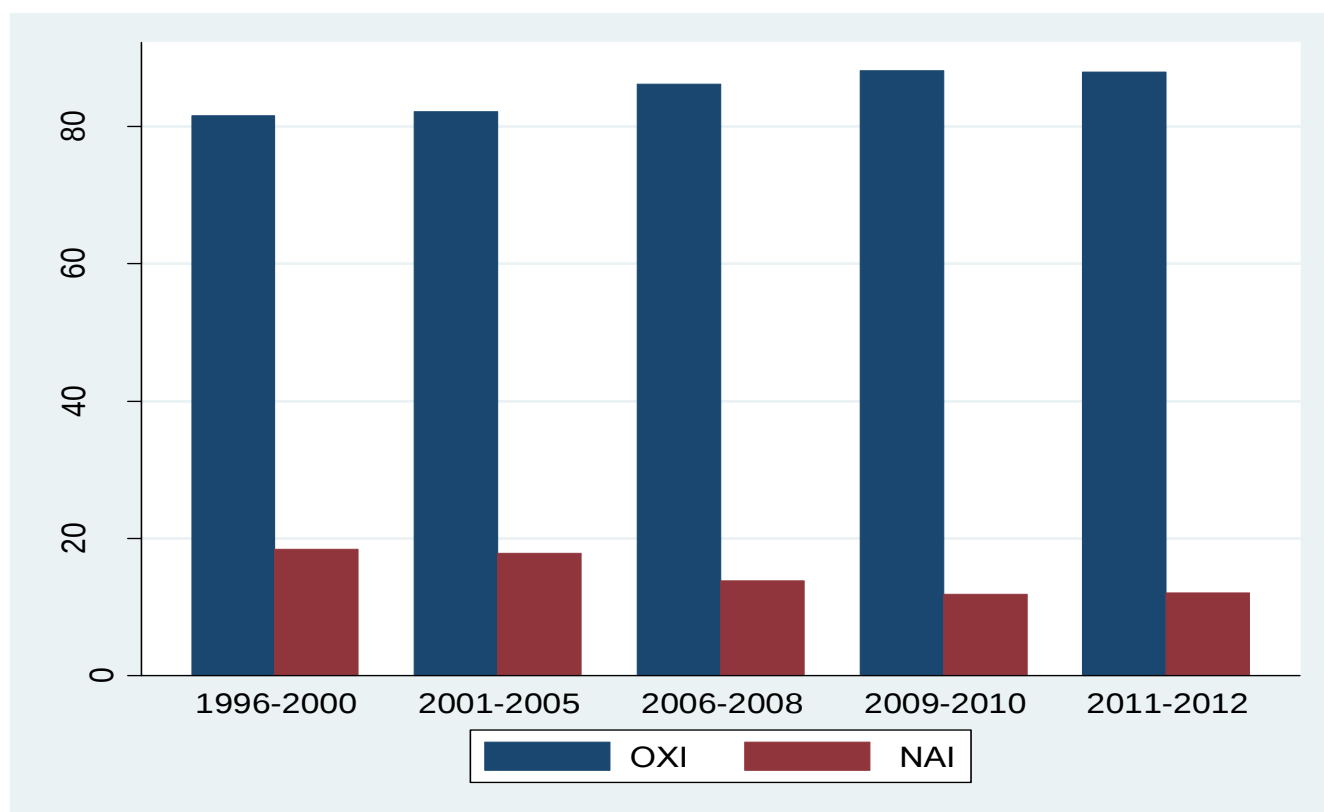


Παρατηρούμε ότι κατά τα πρώτα χρόνια της κλινικής ο κύριος τόπος κατοικίας των ασθενών ήταν η πόλη της Λεμεσού, ενώ με την πάροδο των ετών βλέπουμε ότι οι ασθενείς από την Λευκωσία αυξάνονται και

γίνονται η πολυπληθέστερη ομάδα ασθενών. Αυτό το συμπέρασμα συμφωνεί και με το αποτέλεσμα του Fisher's exact test που μας καταδεικνύει στατιστικά σημαντική συσχέτιση της πόλης κατοικίας με το έτος διάγνωσης ($p\text{-value}=0.009$). Για το συγκεκριμένο εύρημα δεν υπάρχουν επιδημιολογικοί ή άλλοι λόγοι που να μπορούν να το δικαιολογήσουν. Επίσης αρκετοί ασθενείς που παρακολουθούνταν στο εξωτερικό (ταξινόμηση=abroad) επέστρεψαν στην Κύπρο.

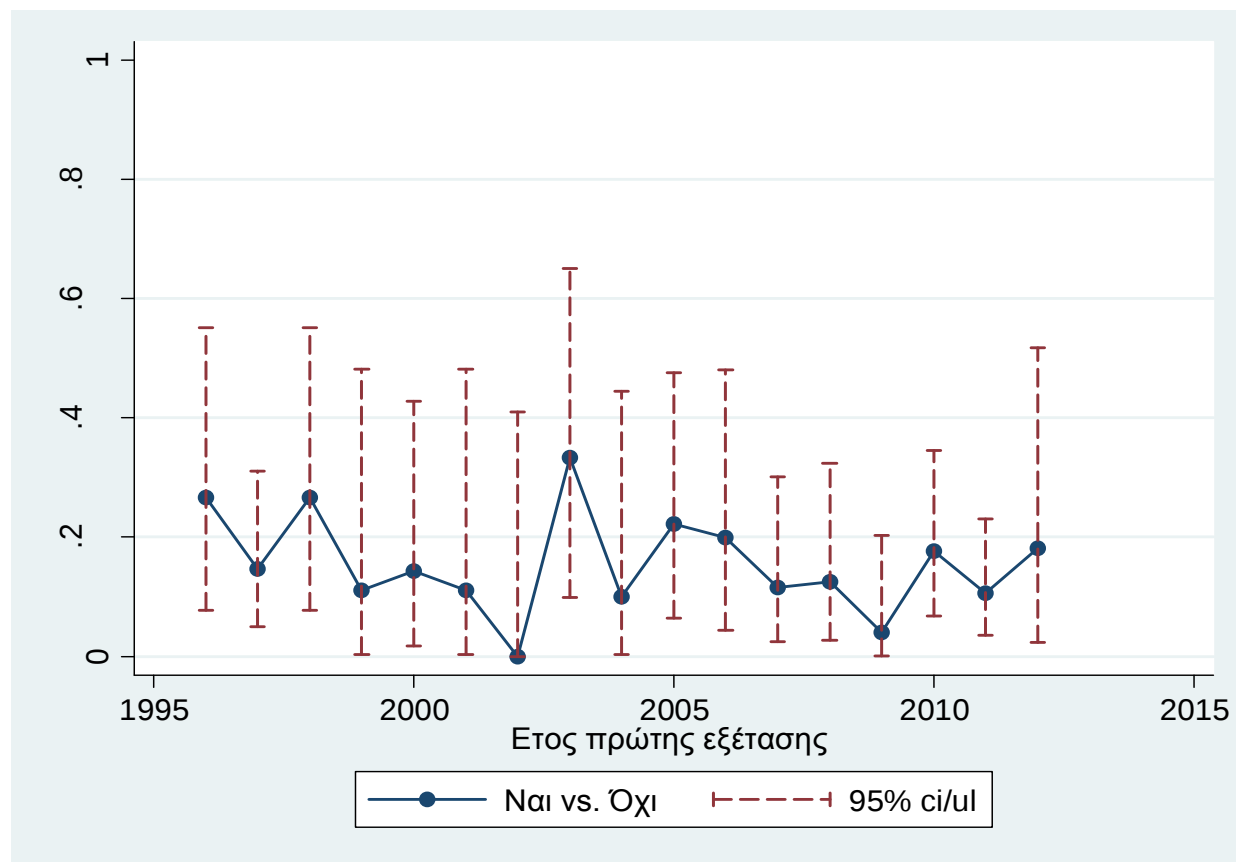
Στο διάγραμμα 1.28 Παρουσιάζεται η διαχρονική τάση του ποσοστού των ασθενών με διάγνωση AIDS κατά την πρωτοδιάγνωση.

Εικόνα 1.28: Διαχρονικά ποσοστά ασθενών με AIDS κατά την πρωτοδιάγνωση.



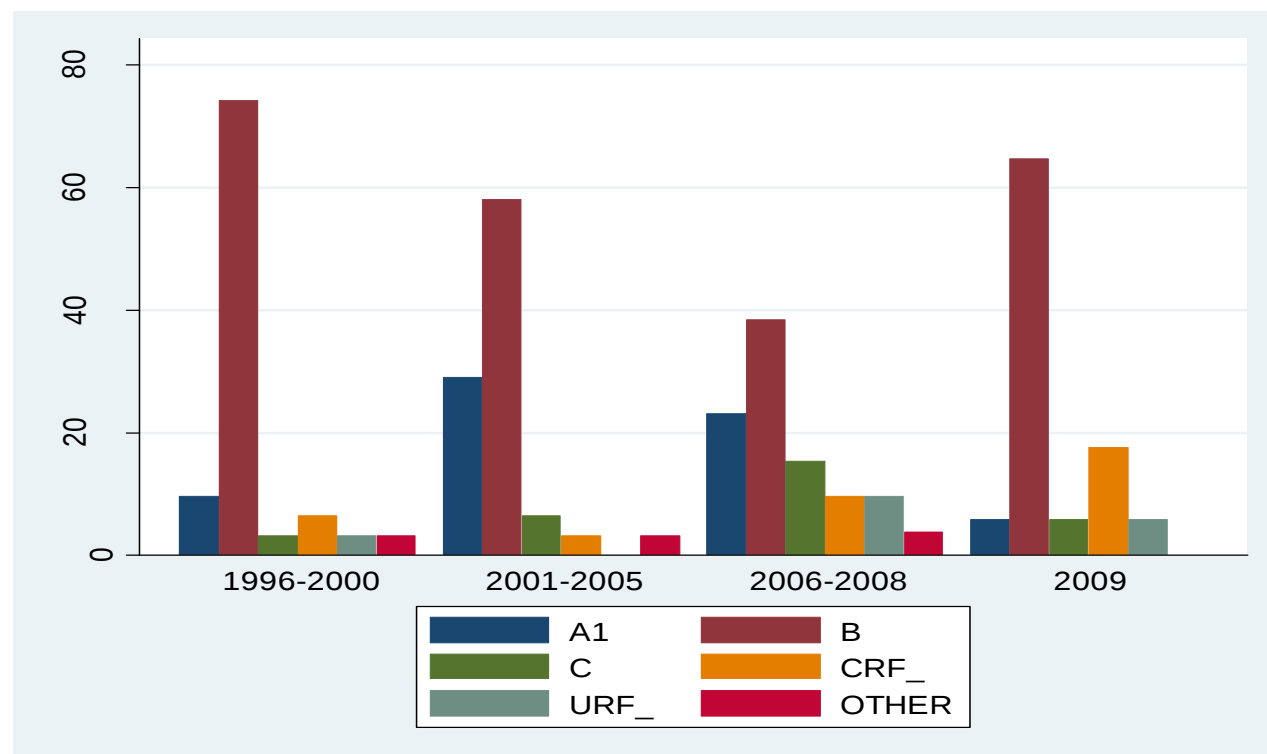
Γενικά παρατηρείται σταδιακή μείωση του ποσοστού των ασθενών με διάγνωση AIDS με την πάροδο των ετών από το 18.6% την τετραετία 1996-2000 στο 12% το 2011-2012. Ο έλεγχος για συσχέτιση της διάγνωσης AIDS με το έτος διάγνωσης (X^2 έλεγχος) δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση ($p\text{-value}=0.727$). Όμως ο έλεγχος για γραμμική τάση (που όπως προαναφέρθηκε είναι ισχυρότερος εφόσον υπάρχει πράγματι γραμμική τάση) έδειξε μεν μη στατιστικά σημαντική γραμμική μείωση ($p\text{-value}=0.176$), αλλά τα αποτελέσματα δεν είναι ασύμβατα με την παρατήρηση διαχρονικής μικρής πτωτικής τάσης. Η μικρή αυτή πτωτική τάση φαίνεται και ευκρινέστερα στο διάγραμμα 1.29 όπου παρουσιάζεται η αναλογία αυτών που είχαν διάγνωση AIDS προς αυτούς που δεν είχαν ανά έτος διάγνωσης.

Εικόνα 1.29: Διαχρονική μεταβολή αναλογίας ασθενών με διάγνωση AIDS προς το σύνολο των ασθενών ανά έτος διάγνωσης.



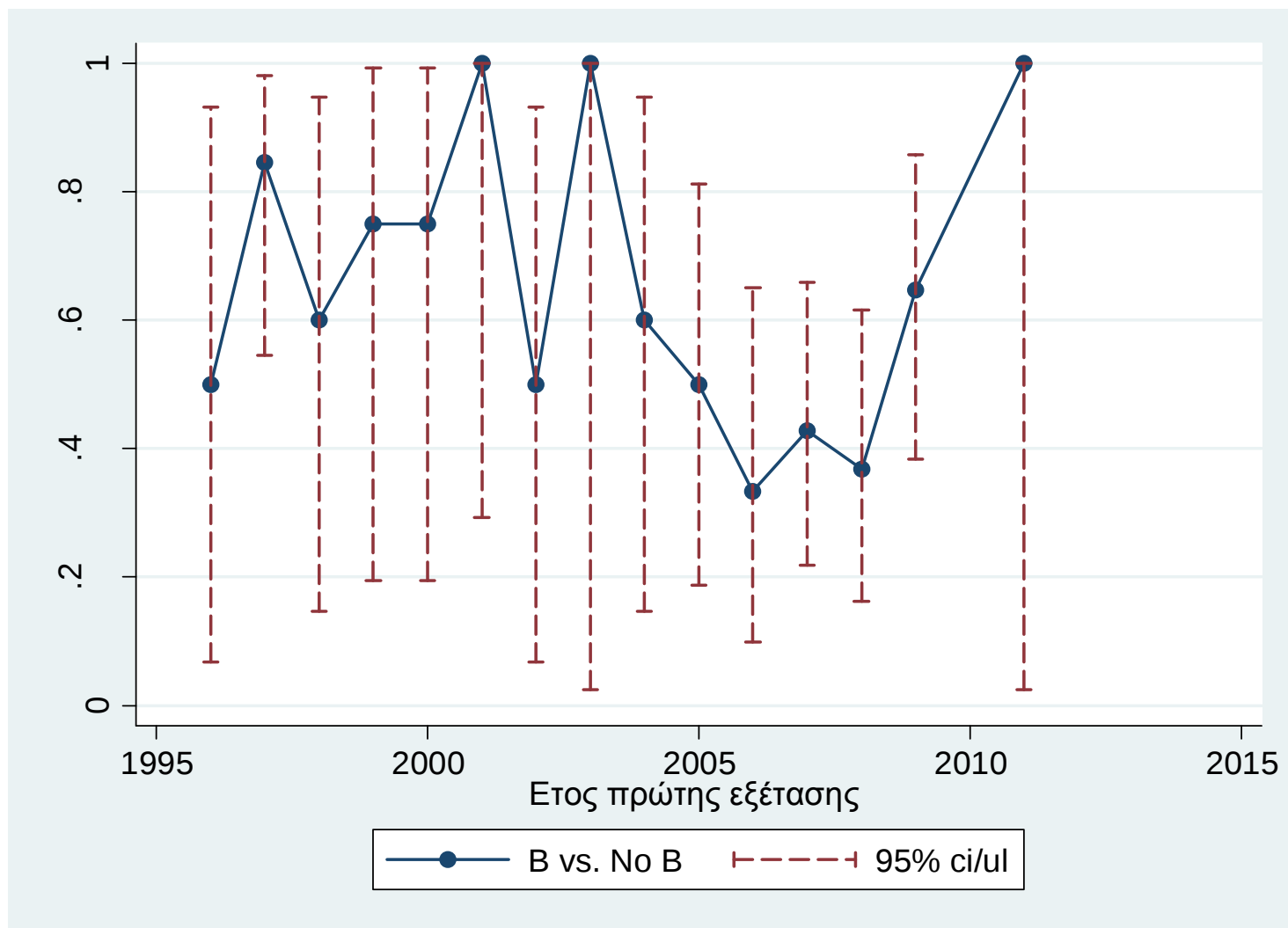
Στο γράφημα 1.30 παρουσιάζεται η κατανομή των υποτύπων του ιού ανάλογα με το έτος διάγνωσης.

Εικόνα 1.30: Κατανομή υποτύπων του ιού ανάλογα με το έτος διάγνωσης.



Εκτός από το έτος 2009, παρατηρείται σταδιακή μείωση του ποσοστού των ατόμων με υπότυπο B και αύξηση του ποσοστού των ατόμων με μη-B υπότυπο. Ο έλεγχος με χ^2 για συσχέτιση υπότυπου με έτος διάγνωσης κατέληξε σε μη στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, αλλά αυτό μπορεί να οφείλεται στον μικρό σχετικά αριθμό ατόμων με μη-B υπότυπο. Ενοποιώντας όλους τους μη- B υπότυπους (λόγω μικρού αριθμού) και διερευνώντας για διαχρονική γραμμική τάση, βρέθηκε ότι αυτή ήταν στατιστικά σημαντική (p-value= 0,02). Με την πάροδο των ετών παρατηρείται μια γραμμική πτώση στα ποσοστά των ασθενών που έχουν υπότυπο B (γράφημα 1.31.)

Εικόνα 1.31: Διαχρονική σύγκριση ποσοστών υποτύπων (B vs No B).



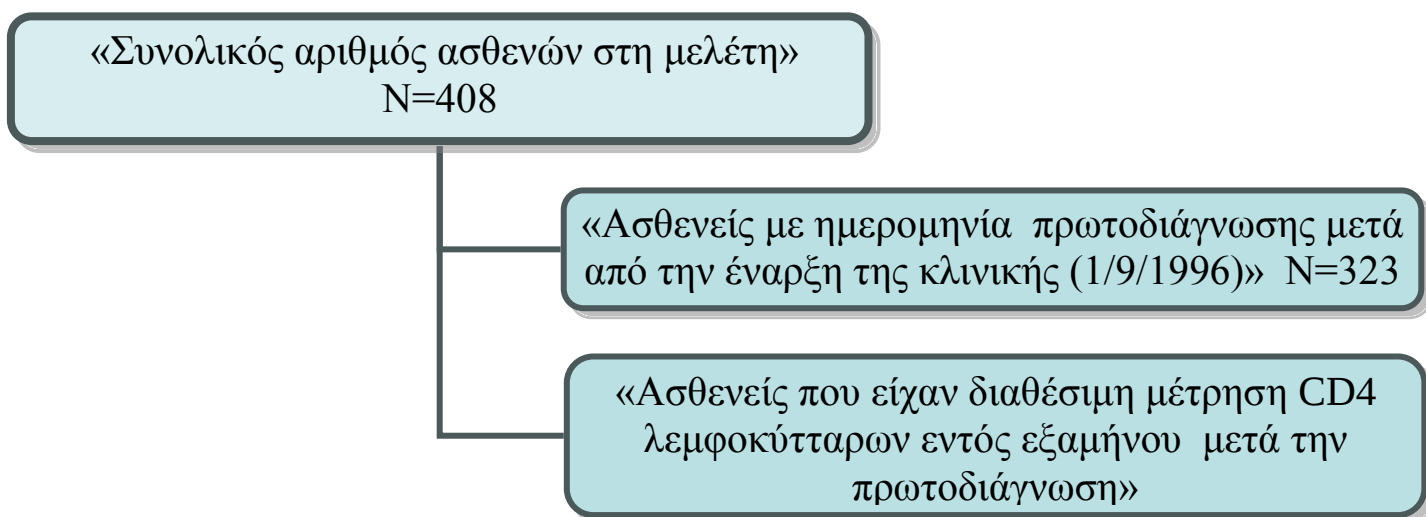
4.6 ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

4.6.1 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ (LATE PRESENTATION)

Ως καθυστερημένη διάγνωση (**Late presentation**) ορίστηκε αρχική (κατά την πρωτοδιάγνωση) μέτρηση των CD4<350 κύτταρα/μl και/ή κλινικό AIDS και ως προχωρημένη HIV νόσος (**Advance HIV disease**) αρχική μέτρηση CD4<200 κύτταρα/μl και/ή κλινικό AIDS κατά την παρουσίαση στην κλινική.

Στην παρούσα ανάλυση συμπεριλήφθησαν 268 άτομα που εκπλήρωσαν τα εξής κριτήρια επιλογής α) ημερομηνία πρωτοδιάγνωσης μετά από την έναρξη της κλινικής (1/9/1996) και β) διαθέσιμη μέτρηση CD4 λεμφοκυττάρων εντός 6 μηνών από την ημερομηνία πρωτοδιάγνωσης ώστε να είναι δυνατή η κατάταξη των ασθενών. Στην εικόνα 2.1 παρουσιάζεται το διάγραμμα ροής των ασθενών που συμπεριλήφθησαν στην ανάλυση.

Εικόνα 2.1: Διάγραμμα ροής επιλογής ασθενών.



Συνολικά το 47,4% των ασθενών είχαν καθυστερημένη διάγνωση ενώ το 30% είχε προχωρημένη νόσο κατά την πρωτοδιάγνωση (Πινάκας 2.1). Στον Πίνακα 2.2 παρουσιάζονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών ανάλογα με το αν είχαν ή όχι καθυστερημένη διάγνωση.

Πίνακας 2.1: Αριθμός (ποσοστό) ατόμων με καθυστερημένη διάγνωση ή με προχωρημένη HIV-1 νόσο κατά την πρωτοδιάγνωση.

Καθυστερημένη Διάγνωση	
OXI	141 (52,61)
NAI	127 (47,39)
Διάγνωση σε προχωρημένο στάδιο	
OXI	195 (70)
NAI	75 (30)

Πίνακας 2.2: Περιγραφικά χαρακτηριστικά ασθενών ανάλογα με το αν είχαν ή όχι καθυστερημένη διάγνωση.

ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ			
	ΟΧΙ - N(%)	ΝΑΙ - N(%)	p-value
ΦΥΛΟ			0,884 *
Άνδρες	107 (53,43)	97 (46,57)	
Γυναίκες	33 (52,38)	30 (47,62)	
ΗΛΙΚΙΑ ΠΡΩΤΟΔΙΑΓΝΩΣΗΣ (ΕΤΗ)			0,01 *
<30	55 (63,95)	31 (36,05)	
30-39,9	51 (53,13)	45 (46,88)	
40-49,9	27 (47,76)	32 (52,24)	
50+	8 (29,63)	19 (70,37)	
ΦΥΛΗ			0,115 *
Λευκός	132 (53,88)	113 (46,12)	
Μαύρος	8 (36,36)	14 (63,64)	
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ			0,722 *
Υποχρεωτική εκπαίδευση	9 (42,86)	12 (57,38)	
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	62 (55,36)	50 (44,64)	
τριτοβάθμια εκπαίδευση	58 (51)	57 (49)	
Άγνωστη	8 (53,33)	7 (46,67)	
ΚΑΤΑΓΩΓΗ			0,05 *
Δυτική Ευρώπη	124 (55,38)	100 (44,62)	
Ανατολική Ευρώπη	6 (37,5)	10 (62,5)	
Αφρική	8 (33,33)	16 (66,67)	
ΠΟΛΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ			0,382 *
Λευκωσία	47 (57,32)	35 (42,68)	
Λεμεσός	44 (51,76)	41 (48,24)	
Λάρνακα	28 (54,9)	23 (45,1)	
Πάφος	15 (51,72)	14 (48,24)	
Εξωτερικό	2 (22,22)	7 (77,78)	
ΕΤΟΣ ΠΡΩΤΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ			0,119 *
1996-2000	26 (50)	26 (50)	
2001-2005	20 (37,74)	33 (62,26)	
2006-2008	33 (57,89)	24 (42,11)	
2009-2010	32 (61,54)	20 (38,46)	
2011-2012	30 (56,6)	24 (43,4)	
CD4 ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΡΩΤΟΔΙΑΓΝΩΣΗ (κύτταρα / μl)			<0,001 **
<199	0 (0)	70 (100)	
200-350	0 (0)	53 (100)	
351-500	53 (96)	2(4)	
501+	88 (97,78)	2 (2,22)	
ΠΙΘΑΝΗ ΠΗΓΗ ΜΟΛΥΝΣΗΣ **			0,085 *
ΑΣΑ	76 (58,78)	55 (41,22)	
ΑΣΓ	42 (44,79)	54 (55,21)	
Άλλη/ΑΓΝΩΣΤΗ	13 (59,09)	9 (40,91)	

AIDS ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΡΩΤΟΔΙΑΓΝΩΣΗ			<0,001 *
No	141 (60,78)	91 (39,22)	
Yes	0 (0)	36 (100)	
Συλλοίμωξη με ηπατίτιδα			0,659 *
Όχι	113 (52,07)	104 (47,93)	
Ναι	18 (56,25)	14 (43,75)	
ΥΠΟΤΥΠΟΙ AIDS			0,967 *
B	27 (52,94)	31 (52,54)	
Non B	24 (47,06)	28 (47,46)	

P-value: επίπεδο σημαντικότητας

*: Οι μεταβλητές ελέχθησαν με χ^2 test, **: Οι μεταβλητές ελέχθησαν με Fisher's exact test

** ΑΣΑ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με άνδρες; ΑΣΓ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με γυναίκες.

Όπως συνάγεται και από τον ορισμό, όλα τα άτομα με αριθμό CD4 λεμφοκυττάρων κάτω των 350 κυττάρων/μλ υπάγονται στην κατηγορία αυτών με καθυστερημένη διάγνωση. Τέσσερα άτομα με αριθμό CD4 λεμφοκυττάρων μεγαλύτερο των 350 κυττάρων/μλ έχουν χαρακτηριστεί ως να έχουν καθυστερημένη διάγνωση και αυτό συνέβη γιατί στα 4 αυτά άτομα, παρά τον σχετικά υψηλό αριθμό CD4 λεμφοκυττάρων, διαγνώστηκε κλινικό AIDS κατά την πρώτη προσέλευσή τους στην κλινική. Στον Πίνακα 2.3 παρουσιάζονται τα συνοπτικά στατιστικά της ηλικίας και των CD4 λεμφοκυττάρων κατά την πρωτοδιάγνωση.

Πίνακας 2.3 Συνοπτικά στατιστικά ηλικίας και CD4 λεμφοκυττάρων κατά την πρωτοδιάγνωση ανάλογα με το αν είχαν ή όχι καθυστερημένη διάγνωση.

	Median (IQR)	Median (IQR)	p-value
Ηλικία κατά την πρώτη επίσκεψη(χρόνια)	32 (27 , 40)	37 (30 ,45)	<0,001
CD4 κατά την διάγνωση (cells/μl)	584 (451 ,710)	176 (72, 284)	<0,001

P-value: επίπεδο σημαντικότητας

Τα ποσοστά καθυστερημένης διάγνωσης διέφεραν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό (p-value=0,05) ανάλογα με την καταγωγή των ασθενών. Τα άτομα από την Αφρική ή την Ανατολική Ευρώπη είχαν υψηλότερα ποσοστά καθυστερημένης διάγνωσης συγκριτικά με τα άτομα από την Δυτική Ευρώπη. Συγκεκριμένα τα άτομα που είχαν προέλευση από την Ανατολική Ευρώπη είχαν σε ποσοστό 62.5% καθυστερημένη διάγνωση και τα άτομα με καταγωγή από την Αφρική σε ποσοστό 66.7% ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τα άτομα από Δυτική Ευρώπη ήταν 44,6%. Σε συμφωνία με τα ανωτέρω, διαφαίνεται μια μη στατιστικά σημαντική τάση για υψηλότερο ποσοστό καθυστερημένης διάγνωσης σε άτομα Μαύρης συγκριτικά με αυτά Λευκής φυλής (p-value=0,115).

Δεν παρατηρείται σημαντική διαφοροποίηση στα ποσοστά καθυστερημένης διάγνωσης ανάλογα με το φύλο ή την πόλη διαμονής. Αντίθετα φαίνεται να υπάρχει τάση για υψηλότερα ποσοστά καθυστερημένης διάγνωσης σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας κατά τη πρωτοδιάγνωση. Σε άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών το ποσοστό καθυστερημένης διάγνωσης ήταν 70.4% ενώ σε άτομα κάτω των 30 ετών το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 34%. Φαίνεται ότι το ποσοστό καθυστερημένης διάγνωσης ήταν σχετικά υψηλότερο σε άτομα

υποχρεωτικής εκπαίδευσης (57.1%) ενώ δεν υπάρχει ιδιαίτερα εμφανής διαφορά σε άτομα που έχουν ολοκληρώσει τη δευτεροβάθμια εκπαίδευση και στα άτομα που έχουν πανεπιστημιακή εκπαίδευση (44% και 49% αντίστοιχα).

Ενδεικτικά στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση παρατηρείται και στα ποσοστά καθυστερημένης διάγνωσης ανάλογα με την πιθανή πηγή μόλυνσης (p-value: 0,085) με τα άτομα που μολύνθηκαν μέσω σεξουαλικών επαφών μεταξύ ανδρών και γυναικών να έχουν υψηλότερο ποσοστό (55,2%) συγκριτικά με τα άτομα που μολύνθηκαν μέσω σεξουαλικής επαφής μεταξύ ανδρών (41,2%).

Ο γονότυπος του HIV-1 ήταν γνωστός για λιγότερους από τους μισούς ασθενείς που συμμετέχουν στην παρούσα ανάλυση. Επιπλέον, ο αριθμός των ατόμων με συγκεκριμένους μη-B γονότυπους είναι πολύ μικρός για να επιτρέψει την ανάλυση για κάθε ξεχωριστό γονότυπο. Ως εκ τούτου, και παρά τις πιθανές διαφορές ανά γονότυπο, όλοι οι μη-B γονότυπο ομαδοποιήθηκαν μαζί. Με βάση αυτή την ομαδοποίηση, δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση στο ποσοστό καθυστερημένης διάγνωσης ανάλογα με το γονότυπο (p-value=0,967) με το ποσοστό αυτό να είναι ελαφρώς χαμηλότερο στα άτομα με μη-B γονότυπο, ενδεχομένως επειδή τα άτομα αυτά μολύνθηκαν σε πιο πρόσφατα έτη συγκριτικά με τα άτομα με B γονότυπο, και όπως συζητείται κατωτέρω, υπάρχει αρνητική διαχρονική τάση στο ποσοστό καθυστερημένης διάγνωσης.

Γενικά φαίνεται να υπάρχει μια πτωτική διαχρονικά τάση στα ποσοστά καθυστερημένης διάγνωσης με το ποσοστό να είναι 53% το έτος 1997 και να μειώνεται στο 46% το έτος 2011. Στον Πινάκα 2.4 παρουσιάζονται τα ποσοστά καθυστερημένης διάγνωσης ανά έτος. Καθαρότερη όμως εικόνα των διαχρονικών τάσεων έχουμε από το αντίστοιχο διάγραμμα (Εικόνα 2.2). Στην εικόνα αυτή είναι σαφής η πτωτική διαχρονική τάση. Τα 95% όρια αξιοπιστίας για κάθε ετήσιο ποσοστό καθυστερημένης διάγνωσης είναι σχετικά μεγάλα λόγω του μικρού ανά έτος αριθμού ασθενών.

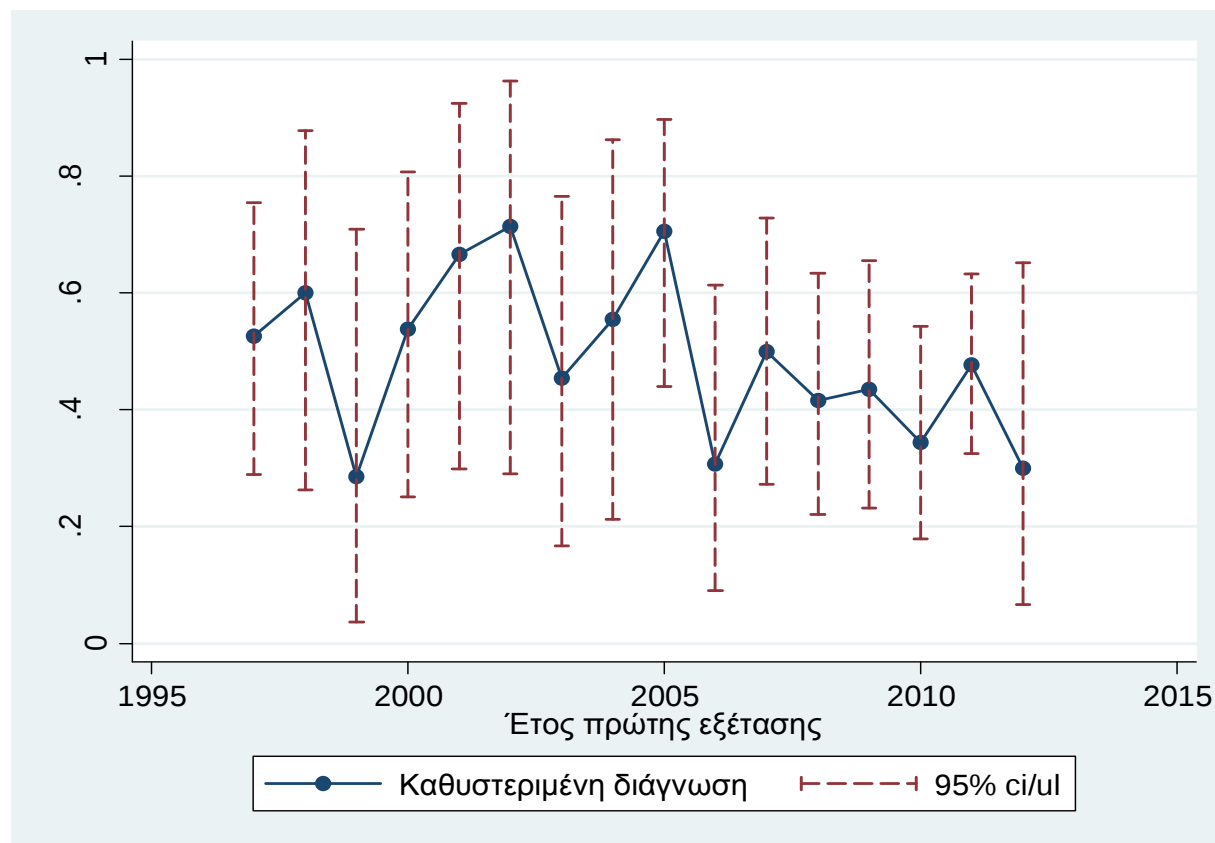
Πίνακας 2.4: Αριθμός ασθενών και ποσοστά καθυστερημένης διάγνωσης ανά έτος διάγνωσης

ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ			
	ΟΧΙ - N(%)	ΝΑΙ - N(%)	TOTAL
1996*	2 (66,67)	1 (33,33)	3
1997	9 (47,3)	10 (52,7)	19
1998	4 (40,00)	6 (60,00)	10
1999	5 (71,4)	2 (28,57)	7
2000	5 (71,43)	2 (28,57)	7
2001	3 (33,33)	6 (66,67)	9
2002	2 (28,57)	5 (71,43)	7
2003	6 (54,55)	5 (45,45)	11
2004	4 (44,44)	5 (55,56)	9
2005	5 (29,4)	12 (70,6)	17
2006	9 (69)	4 (31)	13
2007	10 (50)	10 (50)	20
2008	14 (56,52)	10 (43,48)	24
2009	13 (54,55)	10 (45,45)	23

2010	19 (65,52)	10 (34,48)	29
2011	23 (53,33)	21 (46,67)	44
2012	7 (70,00)	3 (30)	10
TOTAL	138 (53,03)	126 (46,97)	268

*Για το 1996 συμπεριλήφθησαν οι μήνες Σεπτέμβριος-Δεκέμβριος

Εικόνα 2.2: Διαχρονική σύγκριση ποσοστών καθυστερημένης διάγνωσης



Προκειμένου να διερευνηθούν οι παράγοντες που ενδεχομένως σχετίζονται με την καθυστερημένη διάγνωση, θα χρησιμοποιηθεί πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση. Για την επιλογή του τελικού μοντέλου χρησιμοποιήθηκε η αφαιρετική μέθοδος (backsword selection). Συγκεκριμένα, αρχικά εντάχθηκαν στο μοντέλο όλες οι μεταβλητές και σταδιακά αφαιρέθηκαν οι μη σημαντικές με κριτήριο αφαίρεσης μεταβλητών να έχουν επίπεδο σημαντικότητας μικρότερο του 0,15.

Μεταβλητές με ιδιαίτερο ενδιαφέρον, παρέμειναν στο μοντέλο ανεξάρτητα της στατιστικής σημαντικότητάς τους. Πριν την έναρξη της διαδικασίας αυτής διερευνήθηκε με κατάλληλους ελέγχους αν δύο μεταβλητές ήταν υψηλά συσχετισμένες (φαινόμενο συγγραμικότητας). Σε αυτή την περίπτωση, επιλέχθηκε η μεταβλητή που είχε την υψηλότερη προγνωστική αξία. Στον πίνακα 2.5 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα μονοπαραγοντικής ανάλυσης με λογιστική παλινδρόμηση.

Πίνακας 2.5: Παράγοντες που ενδέχεται να σχετίζονται με την πιθανότητα καθυστερημένης διάγνωσης: αποτελέσματα μονοπαραγοντικής λογιστικής εξάρτησης.

Μεταβλητή	Odds Ratio	95% Conf, Interval	P>z
ΦΥΛΟ			0.992
Άνδρες	1		
Γυναίκες	1.002	0.569-1.76	0.992
ΗΛΙΚΙΑ ΠΡΩΤΟΔΙΑΓΝΩΣΗΣ (ΕΤΗ)			0.013
<30*	1		
30-39,9	1.56	(0.863, 2.839)	0.140
40-49,9	2.1	(1.070, 4.131)	0.031
50+	4.2	(1.653, 10.744)	0.003
ΕΤΟΣ ΠΡΩΤΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ			0.127
1996-2000	1		
2001-2005	1.650	(0.759, 3.589)	0.2
2006-2008	0.727	(0.341, 1.549)	0.4
2009-2010	0.625	(0.287, 1.363)	0.237
2011-2012	0.800	(0.373, 1.717)	0.567
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ			0.72
Υποχρεωτική εκπαίδευση	1.357	(0.531, 3.468)	0.524
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	0.821	(0.487, 1.383)	0.458
Τριτοβάθμια εκπαίδευση *	1		
Άγνωστη	0,890	(0,303, 2,617)	0.833
ΚΑΤΑΓΩΓΗ			0.0643
Αφρική	2.480	(1.020, 6.031)	0.045
Δυτική Ευρώπη *			
Ανατολική Ευρώπη	2.067	(0.726, 5.881)	0.174
ΠΙΘΑΝΗ ΠΗΓΗ ΜΟΛΥΝΣΗΣ **			0.08
ΑΣΑ	1		
ΑΣΓ	1.777	(1.044, 3.024)	0.034
Άλλη/Άγνωστη	0.957	(0.382, 2.396)	0.925
ΠΟΛΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ			0.4517
Λευκωσία	0.907	(0.448, 1.833)	0.785
Λεμεσός	1.134	(0.565, 2.277)	0.723
Λάρνακα *	1		
Πάφος	1.136	(0.456, 2.833)	0.784
Εξωτερικό	4.261	(0.806, 22.532)	0.088
Συλλοίμωξη με ηπατίτιδα			0.659
Όχι	1		
Ναι	0.845	(0.400, 1.785)	0.659
ΥΠΟΤΥΠΟΙ HIV			0.967
Non B *	1		
B	0.984	(0.465, 2.085)	0.967

* Reference category

** ΑΣΑ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με άνδρες ; ΑΣΓ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με γυναίκες.

Τα αποτελέσματα μονοπαραγοντικής ανάλυσης, όπως αναμενόταν, συμφωνούν με αυτά που αναφέρθηκαν ανωτέρω: Η πιθανότητα καθυστερημένης διάγνωσης ήταν υψηλότερη σε άτομα με καταγωγή από την Αφρική ή την Ανατολική Ευρώπη, σε άτομα με μεγαλύτερη ηλικία κατά την πρωτοδιάγνωση, σε αυτά που μολύνθηκαν μέσω σεξουαλικής επαφής μεταξύ ανδρών και γυναικών και σε άτομα που διαγνώστηκαν σε παλιότερα έτη. Οι μεταβλητές χώρα καταγωγής και φυλή, όπως αναμενόταν, είναι ισχυρά συσχετισμένες.

Πίνακας 2.6.: Συσχέτιση φύλων και καταγωγών.

Καταγωγή	Φυλή		
	Λευκός	Μαύρος	Σύνολο
Αφρική	3	28	31
Δυτική Ευρώπη	317	0	317
Ανατολική Ευρώπη	20	0	20

p-value<0.001

Όμως η χώρα καταγωγής είναι ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας, αφού εκτός του διαχωρισμού Λευκής και Μάυρης φυλής, διαχωρίζει επιπλέον τα άτομα Λευκής φυλής περαιτέρω (Δυτική και Ανατολική Ευρώπη). Ως εκ τούτου στα μοντέλα στη συνέχεια θα λαμβάνεται υπόψη η μεταβλητή χώρα καταγωγής και όχι η φυλή. Στον Πίνακα 2.7 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα πολυπαραγοντικής λογαριθμικής παλινδρόμησης με το μέγιστο αριθμό μεταβλητών.

Πίνακας 2.7: Παράγοντες που σχετίζονται με την καθυστερημένη διάγνωση (με ηλικία και έτος πρώτης εξέτασης διακριτά).

ΣΥΝΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ODDS RATIO	95% Όριο ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ	P>Z
Φύλο			
Ανδρες	1		
Γυναίκες	0,582	(0,241, 1,403)	0,228
Ηλικία Πρωτοδιάγνωσης(Ετη)			
<30*	1		
30-39,9	1,394	(0,688, 2,825)	0,357
40-49,9	3,251	(1,381, 7,655)	0,007
50+	6,467	(2,099, 19,924)	0,001
Έτος Πρώτης Εξέτασης			
1996-2000	1		
2001-2005	1,796	(0,697, 4,627)	0,225
2006-2008	0,475	(0,181, 1,249)	0,131
2009-2010	0,511	(0,192, 1,363)	0,180
2011-2012	0,527	(0,198, 1,404)	0,200
Εκπαίδευση			
Υποχρεωτική εκπαίδευση	0,771	(0,237, 2,513)	0,667
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	0,743	(0,381, 1,449)	0,384
Τριτοβάθμια εκπαίδευση *	1		
Άγνωστη	0,875	(0,114, 5,411)	

Καταγωγή			
Αφρική	6,103	(1,849, 20,150)	0,003
Δυτική Ευρώπη *	1		
Ανατολική Ευρώπη	4,261	(1,039, 17,483)	0,044
Πιθανή Πηγή Μόλυνσης **			
ΑΣΑ	1		
ΑΣΓ	1,359	(0,591, 3,128)	0,471
Άλλη/Άγνωστη	0,663	(0,118, 3,718)	0,641
Πόλη Κατοικίας			
Λευκωσία	0,868	(0,371, 2,032)	0,745
Λεμεσός	0,795	(0,349, 1,807)	0,584
Λάρνακα	1		
Πάφος	1,022	(0,364, 2,872)	0,967
Εξωτερικό	7,945	(0,792, 79,681)	0,078
Συλλοίμωξη με ηπατίτιδα			
Όχι	1		
Ναι	0,648	(0,256, 1,642)	0,361

*ΑΣΑ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με άνδρες ; ΑΣΓ : Άνδρες με σεξουαλική επαφή με γυναίκες.

Προκειμένου να βρεθεί το πλέον φειδωλό αλλά και πληροφοριακό μοντέλο ελέγχθηκε αν οι μεταβλητές ηλικία και έτος διάγνωσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως γραμμικές αντί για κατηγορικές (υποθέτοντας γραμμική τάση). Ο έλεγχος με πηλίκο μέγιστης πιθανοφάνειας (likelihood ratio test –LRT) έδειξε ότι και οι δύο μεταβλητές θα μπορούσαν να ενταχθούν στο μοντέλο ως γραμμικές (LR X^2 0,83 και 4,55 για την ηλικία και το έτος διάγνωσης αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα επίπεδα σημαντικότητας ήταν 0,66 και 0,20). Στον Πίνακα 2.8 παρουσιάζονται τα αντίστοιχα με τον Πίνακα 2.7 αποτελέσματα πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης, αλλά με την ηλικία και το έτος διάγνωσης ως συνεχείς μεταβλητές (γραμμικές σχέσεις)

Πίνακας 2.8 Παράγοντες που σχετίζονται με την καθυστερημένη διάγνωση: αποτελέσματα πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης (γραμμική σχέση για ηλικία και έτος διάγνωσης).

ΣΥΝΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ODDS RATIO	95% ΟΡΙΟ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ	P>Z
Φύλο			
Άνδρες	1		
Γυναίκες	0,597	(0,251, 1,421)	0,244
Ηλικία Πρωτοδιάγνωσης			
Ανά έτος	1,054	(1,024, 1,085)	<0,001
Έτος Πρώτης Εξέτασης			
Ανά έτος	0,934	(0,876, 0,997)	0,040
Εκπαίδευση			
Υποχρεωτική εκπαίδευση	0,899	(0,292, 2,767)	0,852
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	0,704	(0,367, 1,351)	0,292
Τριτοβάθμια εκπαίδευση *	1		
Άγνωστη	0,884	(0,158, 4,942)	0,888

Καταγωγή			
Αφρική	5,051	(1,628, 15,665)	0,005
Δυτική Ευρώπη *	1		
Ανατολική Ευρώπη	3,979	(0,994, 15,921)	0,051
Πιθανή Πηγή Μόλυνσης *1			
ΑΣΑ	1		
ΑΣΓ	1,419	(0,634, 3,177)	0,395
Άλλη	0,853	(0,162, 4,499)	0,852
Πόλη Κατοικίας			
Λευκωσία	0,816	(0,361, 1,842)	0,624
Λεμεσός	0,735	(0,329, 1,643)	0,453
Λάρνακα	1		
Πάφος	1,065	(0,388, 2,925)	0,902
Εξωτερικό	8,157	(0,825, 80,678)	0,073
Συλλοίμωξη με ηπατίτιδα			
Όχι *	1		
Ναι	0,644	(0,263, 1,576)	0,336

* Reference Category

*1; ΑΣΑ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με άνδρες. ΑΣΓ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με γυναίκες.

Οι μεταβλητές τόπος κατοικίας και συλλοίμωξη με ηπατίτιδα δεν συνεισφέρουν σημαντικά, επομένως αφαιρούνται από το τελικό μοντέλο ($LR X2 = 4.89$, $p\text{-value}=0.985$ Και $LR X2 = 0.93$, $p\text{-value}=0.335$ αντίστοιχα. Βεβαίως, ούτε η μεταβλητή «Πιθανή πηγή μόλυνσης» δε δίνει σημαντική πληροφορία στο μοντέλο μας αλλά λόγω της σημαντικότητας της στην βιολογική ερμηνεία του φαινομένου θα παραμείνει στο τελικό μοντέλο. Στον Πίνακα 2.9 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του τελικού μοντέλου.

Πίνακας 2.9 Παράγοντες που σχετίζονται με την καθυστερημένη διάγνωση. Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής λογιστικής εξάρτησης (τελικό μοντέλο).

ΣΥΝΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ODDS RATIO	95% ΟΡΙΟ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ	P>Z
Φύλο			
Άνδρες	1		
Γυναίκες	0,576	(0,253, 1,310)	0,188
Ηλικία Πρωτοδιάγνωσης			
Ανά έτος	1,046	(1,018, 1,075)	0,001
Έτος Πρώτης Εξέτασης			
Ανά έτος	0,935	(0,882, 0,992)	0,026
Εκπαίδευση			
Άγνωστη	0,884	(0,158, 4,942)	0,888
υποχρεωτική εκπαίδευση	0,856	(0,287, 2,554)	0,780
δευτεροβάθμια εκπαίδευση	0,656	(0,356, 1,207)	0,175
τριτοβάθμια εκπαίδευση *	1		
Καταγωγή			
Αφρική	4,133	(1,368, 12,490)	0,012
Δυτική Ευρώπη *	1		
Ανατολική Ευρώπη	2,979	(0,836, 10,615)	0,092

Πιθανή Πηγή Μόλυνσης **			
ΑΣΑ	1		
ΑΣΓ	1,600	(0,747, 3,426)	0,226
Other/unknown	0,983	(0,206, 4,682)	0,983

* Reference Category

** ΑΣΑ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με άνδρες. ΑΣΓ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με γυναίκες.

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαχρονική μείωση στα ποσοστά των ασθενών με καθυστερημένη διάγνωση. Η πιθανότητα καθυστερημένης διάγνωσης μειώνεται κατά περίπου 7% ανά έτος πιο πρόσφατης διάγνωσης ακόμα και όταν έχουμε ελέγξει για όλους τους άλλους παράγοντες που φαίνονται στον Πίνακα 2.9. Αντίστοιχα η διορθωμένη πιθανότητα διάγνωσης μειώνεται κατά περίπου 4% ανά έτος μεγαλύτερης ηλικίας κατά τη διάγνωση. Επίσης παρατηρούμε ότι η καταγωγή παραμένει στατιστικά σημαντικός παράγοντας για την καθυστερημένη διάγνωση και στην πολυπαραγοντική ανάλυση. Συγκεκριμένα, ασθενείς με προέλευση από την Αφρική είχαν 4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν καθυστερημένη διάγνωση σε σχέση με ασθενείς από τη Δυτική Ευρώπη ενώ ασθενείς από την Ανατολική Ευρώπη έχουν σχεδόν 3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν καθυστερημένη διάγνωση σε σχέση με ασθενείς από τη Δυτική Ευρώπη.

Το εκπαιδευτικό επίπεδο δεν παραμένει στατιστικά σημαντικός παράγοντας στην πολυμεταβλητή ανάλυση, παρότι πάλι υπάρχει τάση για μεγαλύτερη πιθανότητα καθυστερημένης διάγνωσης σε άτομα με σχετικά χαμηλό επίπεδο διάγνωσης. Στην πολυμεταβλητή ανάλυση, παρότι φαίνεται ότι τα άτομα που μολύνθηκαν μέσω σεξουαλικής επαφής μεταξύ ανδρών και γυναικών έχουν αυξημένη πιθανότητα καθυστερημένης διάγνωσης κατά 60% σχετικά με τα άτομα που μολύνθηκαν με σεξουαλική επαφή μεταξύ ανδρών, η διαφορά αυτή δεν παραμένει στατιστικά σημαντική. Αντίστοιχα μη στατιστικά σημαντική είναι και η διαφορά ανά φύλο.

4.6.2 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΤΗΚΑΝ ΜΕ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ HIV ΝΟΣΟ (ADVANCED HIV DISEASE)

Όπως προαναφέρθηκε, ένα 30% των ασθενών εμφανίστηκε για πρώτη φορά στην κλινική ενώ είχε προχωρημένη HIV νόσο. Στον Πίνακα 2.10 παρουσιάζονται τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών ανάλογα με το αν είχαν ή όχι προχωρημένη νόσο κατά την πρωτοδιάγνωση.

Πινάκας 2.10: Περιγραφικά χαρακτηριστικά ασθενών ανάλογα με το αν είχαν ή όχι προχωρημένη HIV νόσο κατά την πρωτοδιάγνωση

ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ (ADVANCED HIV DISEASE)			
	OXI - N(%)	NAI - N(%)	p-value
Φύλο			0,586 *
Άνδρες	145(72,06)	59(27,94)	
Γυναίκες	47(74,6)	16(25,4)	
Ηλικία Κατά την Πρωτοδιάγνωση (Ετη)			<0,001 *
<30	77 (91,7)	9 (8,24)	
30-39,9	69 (71,88)	27 (28,13)	

ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ (ADVANCED HIV DISEASE)			
	OXI - N(%)	NAI - N(%)	p-value
40-49,9	34 (59,32)	25 (40,86)	
50+	13 (48,15)	14 (51,58)	
Φυλή			0,994 *
Λευκός	178 (72,65)	67 (27,35)	
Μαύρος	16 (72,73)	1 (27,27)	
Εκπαίδευση			0,017 *
Υποχρεωτική εκπαίδευση	9 (47,62)	12 (52,38)	
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	85 (75,89)	27 (24,11)	
Τριτοβάθμια εκπαίδευση	83 (73,04)	32 (26,96)	
Άγνωστη	12 (80)	3 (20)	
Καταγωγή			0,01 *
Δυτική Ευρώπη	168 (75,45)	56 (24,55)	
Ανατολική Ευρώπη	7 (43,45)	9 (56,25)	
Αφρική	15 (66,67)	9 (33,33)	
Πόλη Κατοικίας			0,326 *
Λευκωσία	61 (74,39)	21 (25,61)	
Λεμεσός	59 (70,59)	26 (29,61)	
Λάρνακα	39 (76,47)	12 (23,53)	
Πάφος	22 (79,3)	7 (20,69)	
Εξωτερικό	4 (44,44)	5 (55,56)	
Έτος Πρωτης Εξετασης			0,8 *
1996-2000	39 (75)	13 (25)	
2001-2005	35 (69,23)	18 (30,77)	
2006-2008	41 (71,43)	16 (28,57)	
2009-2010	39 (74,51)	13 (25,49)	
2011-2012	39 (73,58)	15 (26,42)	
CD4 κατά την πρωτοδιάγνωση (κύτταρα / μl)			<0,001 **
<199	0 (0)	70 (100)	
200-350	52 (98)	1 (2)	
351-500	53 (96,36)	2 (3,64)	
501+	88 (72,76)	2 (27,24)	
Πιθανή Πηγή Μόλυνσης			0,13 *
ΑΣΑ *	95 (73,82)	36 (26,72)	
ΑΣΓ	63 (66,67)	33 (33,33)	
Άλλη	19 (86,36)	3 (13,64)	
AIDS Κατά την Πρωτοδιάγνωση			<0,001 *
Όχι	193 (83,19)	39 (16,81)	
Ναι	0 (0)	36 (100)	
Συλλοίμωξη με ηπατίτιδα			0,601 *
Όχι	153 (70,51)	64 (29,49)	
Ναι	24 (75)	8 (25)	
Υπότυποι HIV			0,868 *
B	41 (70,69)	17 (29,31)	
Non B	36 (69,63)	16 (30,77)	

P-value: επίπεδο σημαντικότητας

*: Οι μεταβλητές ελέχθησαν με χ^2 test

****:** Οι μεταβλητές ελέχθησαν με Fisher's exact test

***ΑΣΑ:** Άνδρες με σεξουαλική επαφή με άνδρες. **ΑΣΓ:** Άνδρες με σεξουαλική επαφή με γυναίκες

Όπως συνάγεται και από τον ορισμό, όλα τα άτομα με αριθμό CD4 λεμφοκυττάρων κάτω των 200 κυττάρων/μλ υπάγονται στην κατηγορία αυτών με προχωρημένη νόσο. Εκτός αυτών, 5 επιπλέον άτομα κατατάσσονται στην ομάδα προχωρημένης νόσου, 4 με αριθμό CD4 λεμφοκυττάρων άνω των 350 κυττάρων/μλ και ένα με αριθμό CD4 λεμφοκυττάρων μεταξύ 200 και 350 κύτταρα/μλ. Στον Πίνακα 2.11 παρουσιάζονται τα συνοπτικά στατιστικά της ηλικίας και των CD4 λεμφοκυττάρων κατά την πρωτοδιάγνωση ανάλογα με το αν οι ασθενείς εμφανίστηκαν στην κλινική με προχωρημένη νόσο ή όχι.

Πίνακας 2.11. Συνοπτικά στατιστικά ηλικίας και CD4 λεμφοκυττάρων κατά την πρωτοδιάγνωση ανάλογα με το αν οι ασθενείς εμφανίστηκαν σε προχωρημένο στάδιο ή όχι.

	Διάμεσον (ETE)*	Διάμεσον (ETE)	p-value
Ηλικία κατά την πρώτη επίσκεψη(χρόνια)	32 (27,39)	40 (33,47)	<0.001
CD4 κατά την διάγνωση (cells/μλ)	474 (340,665)	84 (32,159)	<0.001

* ETE: Ενδοτεταρτομοριακό εύρον

Τα ποσοστά εμφάνισης στην κλινική με προχωρημένη νόσο, όπως και στην περίπτωση καθυστερημένης διάγνωσης, διέφεραν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ($p\text{-value}=0,01$) ανάλογα με την καταγωγή των ασθενών με τα άτομα από την Αφρική ή την Ανατολική Ευρώπη να έχουν υψηλότερα ποσοστά προχωρημένης νόσου συγκριτικά με τα άτομα από την Δυτική Ευρώπη. Συγκεκριμένα τα άτομα που είχαν προέλευση από την Ανατολική Ευρώπη είχαν σε ποσοστό 56% προχωρημένη νόσο και τα άτομα με καταγωγή από την Αφρική σε ποσοστό 37,5% ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τα άτομα από Δυτική Ευρώπη ήταν 25%.

Δεν παρατηρείται σημαντική διαφοροποίηση στα ποσοστά εμφάνισης με προχωρημένη νόσο ανάλογα με το φύλο, τη φυλή, την πιθανή πηγή μόλυνσης, τον υπότυπο του HIV ή την πόλη διαμονής. Όπως και στην περίπτωση της καθυστερημένης διάγνωσης, φαίνεται να υπάρχει θετική τάση για υψηλότερα ποσοστά καθυστερημένης διάγνωσης σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας κατά τη πρωτοδιάγνωση. Τα άτομα υποχρεωτικής εκπαίδευσης είχαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά προχωρημένης νόσου (52% περίπου ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά σε άτομα δευτεροβάθμιας ή πανεπιστημιακής νόσου ήταν 24% και 27% αντίστοιχα).

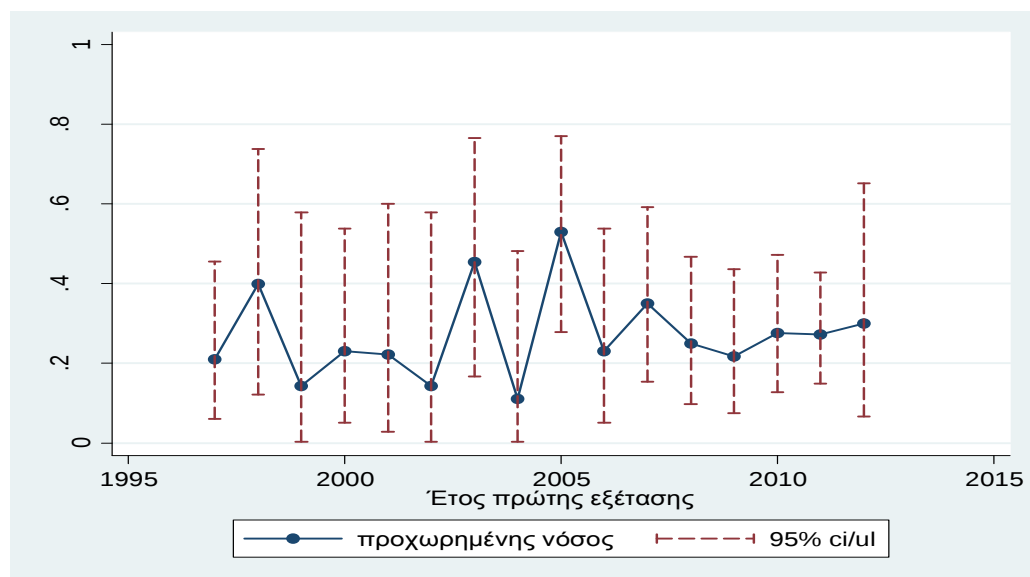
Αντίθετα με την περίπτωση της καθυστερημένης νόσου, δεν φαίνεται να υπάρχει πτωτική διαχρονική τάση στα ποσοστά εμφάνισης με προχωρημένη νόσο. Στον Πινάκα 2.12 παρουσιάζονται τα ποσοστά εμφάνισης με προχωρημένη νόσο ανά έτος. Καθαρότερη όμως εικόνα των διαχρονικών τάσεων έχουμε από το αντίστοιχο διάγραμμα (Εικόνα 2.3). Τα ποσοστά προχωρημένης νόσου κυμαίνονταν πάντα από 20%-35% εκτός από το έτος 2005 που τα ποσοστά προχωρημένης νόσου έφτασαν το 53% .

Πίνακας 2.12: Αριθμός ασθενών και ποσοστά προχωρημένη νόσος ανά έτος διάγνωσης.

(ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ) ADVANCED HIV DISEASE			
	OXI - N(%)	ΝΑΙ- N(%)	TOTAL
1996	2 (66,67)	1 (33,33)	3
1997	15 (78,95)	4 (21,05)	19
1998	6 (60,00)	4 (40,00)	10
1999	6 (85,7)	1 (14,3)	7
2000	10 (77,00)	3 (30,00)	13
2001	7 (77,78)	2 (22,22)	9
2002	6 (85,61)	1 (14,29)	7
2003	6 (54,55)	5 (45,45)	11
2004	8 (88,89)	1 (11,11)	9
2005	8 (47,00)	9 (53,00)	17
2006	10 (77,00)	3 (23,00)	13
2007	13 (65,00)	7 (35,00)	20
2008	18 (75,00)	6 (25,00)	24
2009	18 (78,26)	5 (21,74)	23
2010	21 (72,41)	8 (27,59)	29
2011	32 (73,33)	12 (26,67)	45
2012	7 (70,00)	3 (30,00)	10
TOTAL	193 (72,73)	75 (27,27)	268

*Για το 1996 συμπεριλήφθησαν οι μήνες Σεπτέμβριος-Δεκέμβριος.

Εικόνα 2.3: Διαχρονική σύγκριση ποσοστών προχωρημένης νόσου.



Για τη διερεύνηση των πιθανών προγνωστικών παραγόντων εμφάνισης με προχωρημένη νόσο, ακολουθήθηκε παρόμοια στρατηγική όπως και στην περίπτωση της καθυστερημένης διάγνωσης (λογαριθμική παλινδρόμηση). Στον Πίνακα 2.13 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα μονοπαραγοντικής ανάλυσης.

Πίνακα 2.13 Παράγοντες που ενδέχεται να σχετίζονται με την πιθανότητα προχωρημένης νόσου : αποτελέσματα μονοπαραγοντικής λογιστικής εξάρτησης.

Συνμεταβλητή	ODDS RATIO	95% όρια αξιοπιστίας	P>Z
Φύλο			
Ανδρες *	1		
Γυναίκες	0.837	(0.440, 1.591)	0.587
Ηλικία Πρωτοδιάγνωσης (Ετη)			
<30*	1		
30-39,9	3.348	(1.472, 7.612)	0.004
40-49,9	6.291	(2.656, 14.899)	<0.001
50+	9.214	(3.312, 25.629)	<0.001
Έτος Πρώτης Εξέτασης			
1996-2000 *	1		
2001-2005	1.543	(0.662, 3.598)	0.316
2006-2008	1.171	(0.499, 2.748)	0.717
2009-2010	1.007	(0.412, 2.430)	0.946
2011-2012	1.154	(0.486, 2.741)	0.746
Εκπαίδευση			
Υποχρεωτική εκπαίδευση	3.458	(1.330, 8.993)	0.011
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	0.824	(0.455, 1.493)	0.523
Τριτοβάθμια εκπαίδευση *	1		
Άγνωστη	0,648	(0,172, 2,450)	0,523
Καταγωγή			
Αφρική	1.800	(0.747, 4.340)	0.190
Δυτική Ευρώπη *	1		
Ανατολική Ευρώπη	3.857	(1.373, 10.836)	0.010
Πιθανή Πηγή Μόλυνσης *			
ΑΣΑ	1		
ΑΣΓ	1.382	(0.782, 2.443)	0.265
Άλλη	0.417	(0.116, 1.494)	0.179
Πόλη Κατοικίας			
Λευκωσία	1.119	(0.495, 2.528)	0.787
Λεμεσός	1.432	(0.647, 3.170)	0.376
Λάρνακα *	1		
Πάφος	1.034	(0.355, 3.011)	0.951
Εξωτερικό	4.062	(0.938, 17.587)	0.061
Συλλοίμωξη με ηπατίτιδα			
Όχι *	1		
Ναι	0.797	(0.340, 1.868)	0.601
Υπότυποι HIV			
Non B *	1		
B	0.933	(0.412, 2.111)	0.868

Τα αποτελέσματα μονοπαραγοντικής ανάλυσης, συμφωνούν με αυτά που αναφέρθηκαν ανωτέρω: Η πιθανότητα προχωρημένης νόσου ήταν υψηλότερη σε άτομα με καταγωγή από την Αφρική ή την Ανατολική Ευρώπη, σε άτομα με μεγαλύτερη ηλικία κατά την πρωτοδιάγνωση, σε άτομα που διαγνώστηκαν σε παλιότερα έτη και σε άτομα με χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω οι μεταβλητές χώρα καταγωγής και φυλή είναι ισχυρά συσχετισμένες όποτε θα λαμβάνεται

υπόψη η μεταβλητή χώρα καταγωγής ως ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας. Στον Πίνακα 2.14 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα πολυπαραγοντικής λογαριθμικής παλινδρόμησης με το μέγιστο αριθμό μεταβλητών

Πίνακας 2.14: Παράγοντες που σχετίζονται με την προχωρημένη HIV νόσο (με ηλικία και έτος πρώτης εξέτασης διακριτά).

Συνμεταβλητή	ODDS RATIO	95% όριο αξιοπιστίας	P>Z
Φύλο			
Άνδρες	1		
Γυναίκες	0,518	(0,184, 1,458)	0,213
Ηλικία Πρωτοδιάγνωσης (Ετη)			
<30*	1		
30-39,9	3,911	(1,421, 10,764)	0,008
40-49,9	12,080	(3,851, 37,893)	<0,001
50+	23,416	(6,011, 91,220)	<0,001
Έτος Πρώτης Εξέτασης			
1996-2000	1		
2001-2005	1,224	(0,391, 3,835)	0,729
2006-2008	0,654	(0,213, 2,001)	0,456
2009-2010	0,659	(0,206, 2,106)	0,482
2011-2012	0,495	(0,148, 1,650)	0,252
Εκπαίδευση			
Υποχρεωτική εκπαίδευση	1,988	(0,550, 7,195)	0,295
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	0,742	(0,332, 1,659)	0,468
Τριτοβάθμια εκπαίδευση *	1		
Άγνωστη	1,714	(0,115, 25,559)	0,696
Καταγωγή			
Αφρική	7,367	(1,951, 27,815)	0,003
Δυτική Ευρώπη *	1		
Ανατολική Ευρώπη	24,402	(4,764, 125,006)	<0,001
Πιθανή πηγή μόλυνσης*			
ΑΣΑ	1		
ΑΣΓ	0,785	(0,298, 2,070)	0,625
Άλλη	0,321	(0,024, 4,259)	0,389
Πόλη κατοικίας			
Λευκωσία	1,084	(0,376, 3,125)	0,881
Λεμεσός	1,647	(0,601, 4,518)	0,332
Λάρνακα	1		
Πάφος	1,087	(0,296, 3,995)	0,901
Εξωτερικό	5,700	(0,795, 40,879)	0,083
Συλλοίμωξη από ηπατίτιδα			
Όχι *	1		
Ναι	0,693	(0,211, 2,275)	0,545

* Reference Category

* ΑΣΑ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με άνδρες. ΑΣΓ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με γυναίκες.

Προκειμένου να βρεθεί το πλέον φειδωλό αλλά και πληροφοριακό μοντέλο ελέγχθηκε αν οι μεταβλητές ηλικία και έτος διάγνωσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως γραμμικές αντί για κατηγορικές (υποθέτοντας γραμμική τάση). Ο έλεγχος με πηλίκο μέγιστης πιθανοφάνειας (likelihood ratio test –LRT) έδειξε ότι και οι δύο μεταβλητές θα μπορούσαν να ενταχθούν στο μοντέλο ως γραμμικές (LR X^2 3.83 και 1.26 για την ηλικία και το έτος διάγνωσης αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα επίπεδα σημαντικότητας ήταν 0.156 και 0.74). Στον Πίνακα 2.15 παρουσιάζονται τα αντίστοιχα με τον Πίνακα 2.14 αποτελέσματα πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης, αλλά με την ηλικία και το έτος διάγνωσης ως συνεχείς μεταβλητές (γραμμικές σχέσεις).

Πίνακας 2.15 Παράγοντες που σχετίζονται με την προχωρημένη HIV νόσο: αποτελέσματα πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης (γραμμική σχέση για ηλικία και έτος διάγνωσης).

Συνμεταβλητή	ODDS RATIO	95% όριο αξιοπιστίας	P>Z
Φύλο			
Ανδρες	1		
Γυναίκες	0,465	(0,163, 1,325)	0,152
Ηλικία Πρωτοδιάγνωσης			
Ανά έτος	1,092	(1,053, 1,133)	<0,001
Έτος Πρώτης Εξέτασης			
ανά έτος	0,956	(0,886, 1,032)	0,249
Εκπαίδευση			
Άγνωστη	2,617	(0,169, 40,535)	0,491
υποχρεωτική εκπαίδευση	2,083	(0,620, 6,997)	0,235
δευτεροβάθμια εκπαίδευση	0,760	(0,349, 1,655)	0,490
τριτοβάθμια εκπαίδευση *	1		
Καταγωγή			
Αφρική	7,532	(2,104, 26,968)	0,002
Δυτική Ευρώπη *	1		
Ανατολική Ευρώπη	21,298	(4,342, 104,479)	<0,001
Πιθανή Πηγή Μόλυνσης			
MSM	1		
MSW	0,763	(0,295, 1,974)	0,577
Other/unknown	0,316	(0,022, 4,497)	0,395
Πόλη Κατοικίας			
Λευκωσία	1,139	(0,417, 3,111)	0,799
Λεμεσός	1,534	(0,572, 4,112)	0,396
Λάρνακα	1		
Πάφος	1,189	(0,334, 4,228)	0,789
Εξωτερικό	7,090	(1,058, 47,493)	0,044
Ηπατίτιδα			
Όχι *	1		
Ναι	0,542	(0,172, 1,704)	0,295

* Reference Category

Στη συνέχεια εξετάζουμε αν η μεταβλητή τόπος κατοικίας δίνει σημαντική πληροφορία στο μοντέλο μας. Κάνοντας weld test έχουμε ότι η μεταβλητή έχει $\chi^2(4) = 4.70$ με p-value=0.31. Συνεπώς δε δίνει στατιστικά σημαντική πληροφορία στο μοντέλο μας όποτε έχει γίνει εξαίρεση αυτής της μεταβλητής. Επαναλαμβάνοντας την ίδια διαδικασία για την μεταβλητή της ηπατίτιδας έχουμε ότι το Wald test $\chi^2(1)$

=1.10 με p-value=0.2946. Ούτε η μεταβλητή αυτή δίνει στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα όποτε θα βγει από το μοντέλο μας. Η μεταβλητή «Πιθανή πηγή μόλυνσης» δε δίνει σημαντική πληροφορία στο μοντέλο μας αλλά λόγω της σημαντικότητας της στην βιολογική ερμηνεία του φαινομένου θα συνεχίσει να υπάρχει στο μοντέλο μας. Έτσι το τελικό μοντέλο μας είναι:

Πίνακας 2.16 : Παράγοντες που σχετίζονται με την προχωρημένη HIV νόσο (τελικό μοντέλο)

Συνμεταβλητή	ODDS RATIO	95% όριο αξιοπιστίας	P>Z
Φύλο			
Άνδρες	1		
Γυναίκες	0,553	(0,209, 1,460)	0,232
Ηλικία Πρωτοδιάγνωσης			
ανά έτος	1,071	(1,038, 1,105)	<0,001
Έτος Πρώτης Εξέτασης			
Ανά έτος	0,964	(0,902, 1,031)	0,288
Εκπαίδευση			
Υποχρεωτική εκπαίδευση	2,284	(0,732, 7,131)	0,155
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	0,787	(0,390, 1,587)	0,504
Τριτοβάθμια εκπαίδευση*	1		
Άγνωστη	1,886	(0,129, 27,672)	0,643
Καταγωγή			
Αφρική	5,145	(1,585, 16,704)	0,006
Δυτική Ευρώπη*	1		
Ανατολική Ευρώπη	10,761	(2,610, 44,357)	0,001
Πιθανή Πηγή Μόλυνσης **			
ΑΣΑ	1		
ΑΣΓ	0,783	(0,328, 1,870)	0,581
Άλλη/Άγνωστη	0,285	(0,020, 4,008)	0,352

* Reference Category

**ΑΣΑ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με άνδρες. ΑΣΓ: Άνδρες με σεξουαλική με γυναίκες.

Παρατηρούμε ότι η ηλικία και ο τόπος καταγωγής παίζουν σημαντικό ρόλο στον αν κάποιος θα παρουσιαστεί με προχωρημένη νόσο. Ειδικότερα οι ανατολικοευρωπαίοι έχουν 10 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να διαπιστωθούν με προχωρημένη νόσο από ότι οι δυτικοευρωπαίοι. Μεγάλα ποσοστά έχουν και οι αφρικανοί με πιθανότητα πενταπλάσια από τους δυτικοευρωπαίους στο να έχουν προχωρημένη νόσο. Επίσης παρατηρείται μεγαλύτερη στατιστικά σημαντική πιθανότητα να είναι κάποιος με προχωρημένη νόσο με αύξηση της ηλικίας του. Για αύξηση ενός χρόνου έχουμε αύξηση της πιθανότητας για προχωρημένη νόσο κατά 7%. Δεν φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην πιθανότητα να είναι κάποιος με προχωρημένη νόσο ανάλογα με το φύλο. Επίσης παρατηρείται μια μικρή μείωση της τάξης του 3% στα ποσοστά εμφάνισης ασθενών με προχωρημένη νόσο ανά έτος στην κλινική. Ασθενείς που έχουν λάβει υποχρεωτική εκπαίδευση έχουν 2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιαστούν με προχωρημένη νόσο από ότι ασθενείς που έχουν λάβει τριτοβάθμια εκπαίδευση με τη διαφορά αυτή όμως να μην είναι στατιστικά σημαντική. Η πιθανή πηγή μόλυνσης δε φαίνεται να παίζει κάποιο στατιστικά σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ασθενών με προχωρημένη νόσο στην κλινική. Άτομα που έχουν ετεροφυλικές επαφές έχουν 20% λιγότερη πιθανότητα να παρουσιαστούν στην κλινική με προχωρημένη νόσο σε σχέση με άτομα με ομοφυλοφιλικές σεξουαλικές επαφές

4.7 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟΝ ΑΡΙΘΜΟ ΤΩΝ CD4 ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΠΡΩΤΟΔΙΑΓΝΩΣΗ

Στο κεφάλαιο αυτό διερευνώνται οι παράγοντες που ενδέχεται να σχετίζονται με τον αριθμό των CD4 λεμφοκυττάρων κατά την πρωτοδιάγνωση. Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ασθενείς με καταγεγραμμένο αριθμό CD4 λεμφοκυττάρων εντός 6-μήνου μετά την πρωτοδιάγνωση. Δεν εξαιρέθηκαν δηλαδή οι ασθενείς με πρωτοδιάγνωση πριν την έναρξη της Γρηγορίου Κλινικής, αν αυτοί είχαν διαθέσιμα CD4 εντός του προκαθορισμένου διαστήματος. Συνολικά 327 (80%) ασθενείς συμπεριλήφθηκαν.

Η διάμεσος τιμή των CD4 λεμφοκυττάρων ήταν 367 κύτταρα/μλ, με ενδοτεταρτομοριακό εύρος 416. Στον Πίνακα 2.17 παρουσιάζεται η κατανομή των CD4 λεμφοκυττάρων ανάλογα με τα επίπεδα διαφόρων παραγόντων. Για τον στατιστικό έλεγχο χρησιμοποιήθηκαν μη παραμετρικές δοκιμασίες, αφού η κατανομή των CD4 λεμφοκυττάρων ήταν μη κανονική. Συγκεκριμένο, χρησιμοποιήθηκαν τα τεστ Wilcoxon-Mann-Whitney για μεταβλητές με δυο επίπεδα και Kruskal-Wallis για μεταβλητές με περισσότερα από δυο επίπεδα.

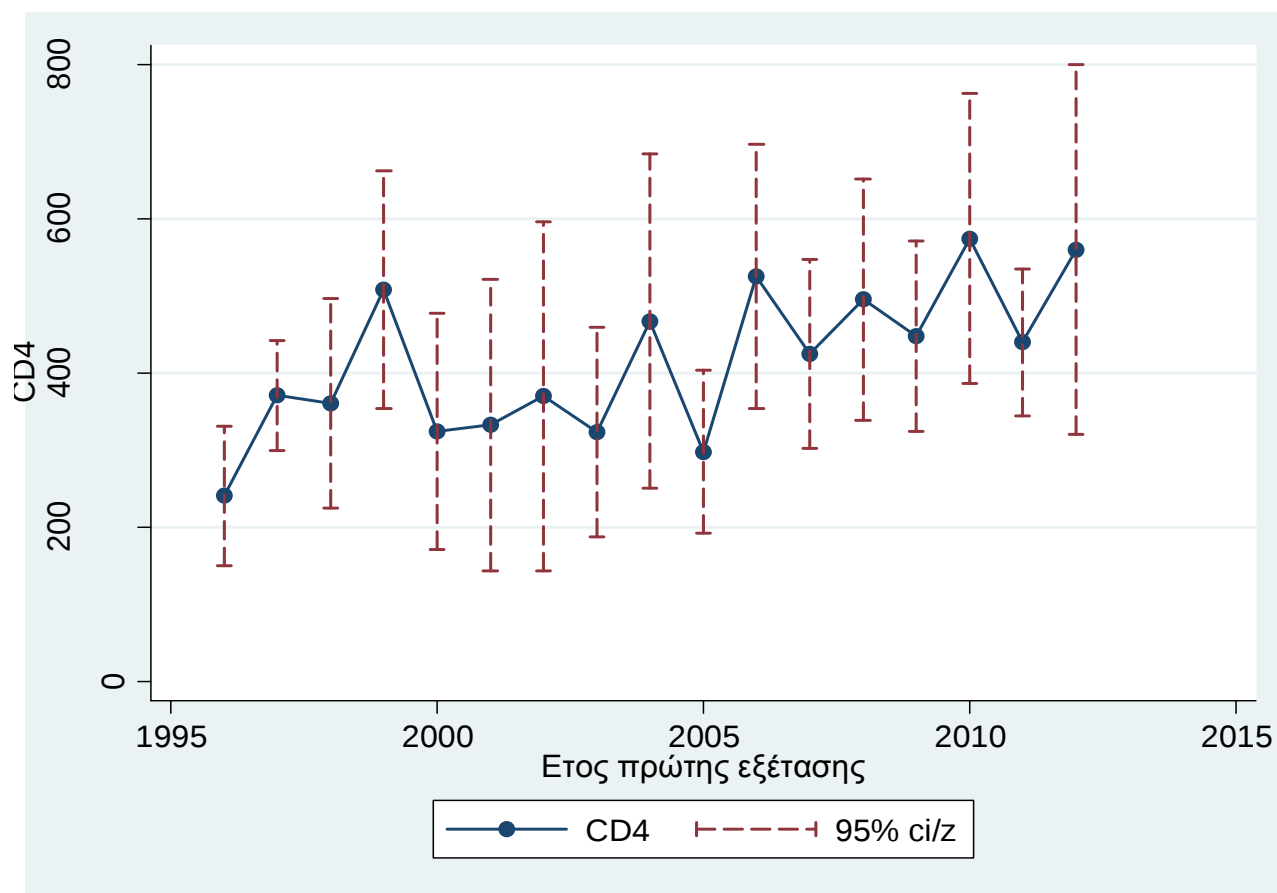
Πίνακας 2.17: Διάμεσος τιμή και ενδοτεταρτομοριακό εύρος CD4 λεμφοκυττάρων (κύτταρα/μλ) ανάλογα με διάφορα χαρακτηριστικά των ασθενών.

Συνμεταβλητή	ΔΙΑΜΕΣΟΣ ΤΙΜΗ	ΕΝΔΟΤΕΤΑΡΤΟΜΟΡΙΑΚΟ ΕΥΡΟΣ	P-VALUE
Φύλο			0,621
Ανδρες	370	416.5	
Γυναίκες	356	393	
Ηλικία πρωτοδιάγνωσης (έτη)			0,003
<30	446,5	350	
30-39,9	341	444	
40-49,9	363	432	
50+	277	317	
Έτος πρώτης εξέτασης			0,026
1996-2000	308	317	
2001-2005	326	300	
2006-2008	447	477	
2009-2010	482	418	
2011-2012	432,5	500	
Εκπαίδευση			0,79
Υποχρεωτική εκπαίδευση	373	366	
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	363	375	
Τριτοβάθμια εκπαίδευση	366	424	
Άγνωστη	363	343	
Καταγωγή			0,03
Αφρική	311	282	
Δυτική Ευρώπη	389	393	
Ανατολική Ευρώπη	155	437	
Πιθανή πηγή μόλυνσης *			0,02
ΑΣΑ	439,5	395,5	
ΑΣΓ	315	358	

Συνμεταβλητή	ΔΙΑΜΕΣΟΣ ΤΙΜΗ	ΕΝΔΟΤΕΤΑΡΤΟΜΟΡΙΑΚ Ο ΕΥΡΟΣ	P-VALUE
Other/unknown	430	361	
Πόλη κατοικίας			0,17
Λευκωσία	449	426	
Λεμεσός	339	381	
Λάρνακα	391	424	
Πάφος	376	295	
Εξωτερικό	169	406	
Συλλοίμωξη με ηπατίτιδα			0,42
Όχι	367	408	
Ναι	430	503	
Υπότυποι HIV			0.67
Non B	337	347	
B	340	330	

*ΑΣΑ: Άνδρες που έχουν σεξουαλική επαφή με άνδρες. ΑΣΓ: Άνδρες που έχουν σεξουαλική επαφή με γυναίκες.

Ο αριθμός των CD4 λεμφοκυττάρων κατά την πρωτοδιαγνώση δε φαίνεται να διαφοροποιείται σε σημαντικό βαθμό ανάλογα με το φύλο, το εκπαιδευτικό επίπεδο, την ύπαρξη της ηπατίτιδα C ή την πόλη κατοικίας. Αντίθετα, ο αριθμός των CD4 λεμφοκυττάρων είναι χαμηλότερος σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Συγκεκριμένα άτομα με ηλικία άνω των 50 ετών έχουν μέσο όρο CD4 λεμφοκυττάρων 298 κύτταρα/μλ ενώ αντίστοιχα άτομα με ηλικία μικρότερη των 30 ετών έχουν μέσο όρο CD4 λεμφοκύτταρων 495. Ο αριθμός των CD4 λεμφοκυττάρων διαφοροποιείται σημαντικά ανάλογα με τη χώρα καταγωγής. Συγκριτικά με άτομα από τη Δυτική Ευρώπη άτομα από την Ανατολική Ευρώπη ή την Αφρική είχαν χαμηλότερα CD4 λεμφοκυττάρων κατά 157,69 και 110,97κύτταρα /μλ αντίστοιχα. Φαίνεται επίσης ότι στατιστικά σημαντική διάφορα ανάμεσα σε ασθενείς με ομοφυλοφιλικές σεξουαλικές επαφές και ασθενείς με ετεροφυλικές επαφές με τους πρώτους να έχουν κατά μέσο ορό περισσότερα CD4 λεμφοκύτταρα. Παρατηρείται τάση αύξησης του αριθμού των CD4 λεμφοκυττάρων σε πιο πρόσφατα έτη. Η αυξητική τάση είναι αντίστοιχη της πτωτικής τάσης στα ποσοστά καθυστερημένης διάγνωσης που αναφέρθηκαν στο κεφάλαιο 2.1. Ευκρινέστερα φαίνεται η αυξητική τάση στην εικόνα 2.

Εικόνα 2.4: Διαχρονική σύγκριση ποσοστών CD4 λεμφοκυττάρων κατά την πρωτοδιαγνώση

Εφαρμόστηκαν μοντέλλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με όλες τις μεταβλητές στο μοντέλλο για να διερευνήσουμε ποιές επηρεάζουν σημαντικά τα CD4 λεμφοκύτταρα. Σε αυτή την ανάλυση θα χρειαστεί να χρησιμοποιήσουμε την τετραγωνική ρίζα των CD4 λεμφοκυττάρων για να εξασφαλίσουμε τη κανονικότητα της εξαρτώμενης μεταβλητής που είναι προϋπόθεση για την πραγμάτωση της παλινδρόμησης. Για την επιλογή των μεταβλητών του τελικού μοντέλου χρησιμοποιήθηκε διαδικασία αντίστοιχη με αυτή που ακολουθήθηκε στην επιλογή μεταβλητών στα κεφάλαια 2.1 και 2.2

Πίνακας 2.18: Παράγοντες που σχετίζονται με τον αριθμό των CD4 λεμφοκυττάρων (κύτταρα /μl) κατά την πρωτοδιάγνωση (με ηλικία και έτος πρώτης εξέτασης διακριτά).

Συνμεταβλητή	COEF.	95% Όριο ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ	P>t
Φύλο			
Ανδρες *	0		
Γυναίκες	2.740	(-1.093, 6.572)	0.159
Ηλικία Πρωτοδιάγνωσης			
<30*	0		
30-39.9	-1.565	(-4.999, 1.869)	0.367
40-49.9	-6.747	(-11.170, -2.324)	0.003
50+	-10.998	(-16.726, -5.269)	<0.001
Έτος Πρώτης Εξέτασης			
1996-2000*	0		
2001-2005	1.809	(-2.412, 6.030)	0.397
2006-2008	6.325	(2.498, 10.151)	0.001
2009-2010	3.494	(-1.363, 8.350)	0.156
2011-2012	14.154	(0.360, 27.947)	0.044
Καταγωγή			
Αφρική	-7.105	(-12.488, -1.723)	0.010
Δυτική Ευρώπη *	0		
Ανατολική Ευρώπη	-2.176	(-12.568, 8.216)	0.678
Εκπαίδευση			
Υποχρεωτική εκπαίδευση	3.611	(-2.679, 9.902)	0.257
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	2.521	(-0.963, 6.005)	0.154
Τριτοβάθμια εκπαίδευση *	0		
Άγνωστη	-1,752	(-11,012, 7,507)	0,708
Πόλη Κατοικίας			
Λευκωσία	-0.788	(-5.806, 4.230)	0.756
Λεμεσός	-1.208	(-5.719, 3.304)	0.596
Λάρνακα *	0		
Πάφος	-1.749	(-6.560, 3.062)	0.472
Εξωτερικό	-13.676	(-23.454, -3.897)	0.007
Ηπατίτιδα			
Όχι *	0		
Ναι	3.501	(-0.883, 7.885)	0.116
Πιθανή Πηγή Μόλυνσης * *			
ΑΣΑ *	0		
ΑΣΓ	-2.468	(-6.455, 1.520)	0.222
Άλλη/Άγνωστη	2.824	(-6.131, 11.779)	0.532
Υπότυποι HIV			
Non B *	0		
B	-0.444	(-3.512, 2.624)	0.774

* Reference Category

** ΑΣΑ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με άνδρες. ΑΣΓ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με γυναίκες.

Προκειμένου να βρεθεί το πλέον φειδωλό αλλά και πληροφοριακό μοντέλο ελέγχθηκε αν οι μεταβλητές ηλικία και έτος διάγνωσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως γραμμικές αντί για κατηγορικές (υποθέτοντας γραμμική τάση). Ο έλεγχος έγινε με βάση το διορθωμένο R^2 (Adjusted R^2). Μεγαλύτερες τιμές δείχνουν καλύτερο μοντέλο. Το μοντέλο με γραμμικές την ηλικία και το έτος διάγνωσης είχε Adj R -squared=0,25 ενώ το αντίστοιχο μοντέλο με κατηγορικές τις μεταβλητές είχε Adj R -squared=0,2. Οποτε θα χρησιμοποιήσουμε τις γραμμικές μορφές των μεταβλητών. Στον Πίνακα 2.19 παρουσιάζονται τα αντίστοιχα με τον Πίνακα 2.18 αλλά με την ηλικία και το έτος διάγνωσης ως συνεχείς μεταβλητές (γραμμικές σχέσεις).

Πίνακας 2.19: Παράγοντες που σχετίζονται με τον αριθμό των CD4 λεμφοκυττάρων κατά την πρωτοδιάγνωση (γραμμική σχέση για ηλικία και έτος διάγνωσης).

Συνμεταβλητή	COEF,	95% ΕΝΔΟΤΕΤΑΤΟΡΤΟΜΟ ΡΙΑΚΟ ΕΥΡΟΣ	P>T
Φύλο			
Ανδρες *	0		
Γυναίκες	0,920	(-1,756, 3,596)	0,499
Ηλικία Πρωτοδιάγνωσης			
ανά έτος	-0,199	(-0,284, -0,115)	<0,001
Καταγωγή			
Αφρική	-5,176	(-8,783, -1,570)	0,005
Δυτική Ευρώπη *	0		
Ανατολική Ευρώπη	-9,353	(-13,830, -4,875)	<0,001
Εκπαίδευση			
Υποχρεωτική εκπαίδευση	1,456	(-1,818, 4,729)	0,382
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	1,110	(-0,919, 3,140)	0,282
Τριτοβάθμια εκπαίδευση *	0		
Άγνωστη	-1,442	(-7,503, 4,620)	
Πόλη κατοικίας			
Λευκωσία	-1,336	(-4,000, 1,328)	0,324
Λεμεσός	-1,601	(-4,230, 1,028)	0,232
Λάρνακα *	0		
Πάφος	-2,065	(-5,431, 1,301)	0,228
Εξωτερικό	-6,511	(-11,684, -1,337)	0,014
Έτος Πρώτης Εξέτασης			
per unit	0,361	(0,179, 0,542)	<0,001
Συλλοίμωξη με ηπατίτιδα			
Όχι *	0		
Ναι	2,062	(-0,688, 4,812)	0,161
Πιθανή Πηγή Μόλυνσης **			
ΑΣΑ	0		
ΑΣΓ	-0,290	(-2,844, 2,263)	0,823
Υπότυποι HIV			
Non B *	0		
B	-0,87	(-3,851, 2,11)	0,564

* Reference Category

****ΑΣΑ:** Άνδρες που έχουν σεξουαλική σχέση με άνδρες. **ΑΣΓ:** Άνδρες που έχουν σεξουαλική σχέση με γυναίκες.

Οι μεταβλητές εκπαιδευτικό επίπεδο, πόλη κατοικίας και συνλοίμωξη με ηπατίτιδα, ο υπότυπος του HIV καθώς και η πιθανή πηγή μόλυνσης δε παρέμειναν στο τελικό μοντέλο καθώς είχαν επίπεδο σημαντικότητας, στον F- έλεγχο, μεγαλύτερο από 0,15. Το φύλο παρότι δεν εκπληρώνει τα κριτήρια εισαγωγής στο τελικό μοντέλο παρέμεινε ως σημαντικός βιολογικός παράγοντας. Στον πίνακα 2.16 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του τελικού μοντέλου.

Πίνακας 2.20: Παράγοντες που σχετίζονται με τον αριθμό των CD4 λεμφοκυττάρων κατά την πρωτοδιάγνωση (τελικό μοντέλο).

Συνμεταβλητή	COEF.	95% Ενδοτεταρτομοριακό εύρος	P>T
Φύλο			
Άνδρες *	0		
Γυναίκες	1.263	(-0.863, 3.389)	0.243
Ηλικία Πρωτοδιάγνωσης			
ανά έτος	-0.184	(-0.260, -0.109)	<0.001
Έτος Πρώτης Εξέτασης			
Ανά έτος	0.344	(0.182, 0.506)	<0.001
Προέλευση			
Αφρική	-5.051	(-8.336, -1.765)	0.003
Δυτική Ευρώπη *	0		
Ανατολική Ευρώπη	-7.862	(-11.785, -3.939)	<0.001

*Reference category

****Αρνητικά Coef** δηλώνουν μείωση των εκτιμώμενων CD4 λεμφοκυττάρων σε σχέση με την κατηγορία αναφοράς.

Τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής παλινδρόμησης συμφωνούν απόλυτα με τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής παλινδρόμησης. Παρατηρούμε δηλαδή ότι αύξηση της ηλικίας κατά την πρωτοδιάγνωση οδηγεί σε χαμηλότερα επίπεδα CD4 λεμφοκυττάρων. Επίσης παρατηρείται αύξηση των CD4 λεμφοκυττάρων με την πάροδο των ετών. Ασθενείς από τη Αφρική ή την Ανατολική Ευρώπη είχαν χαμηλότερα CD4 λεμφοκύτταρα κατά τη πρωτοδιάγνωση σε σχέση με τους Δυτικό ευρωπαίους ασθενείς. Οι γυναίκες έχουν υψηλότερες τιμές CD4 λεμφοκυττάρων κατά την πρωτοδιαγνωση σε σχέση με τους άνδρες. Επειδή τα αποτελέσματα της παλινδρόμησης απεικονίζονται σε μορφή τετραγωνικής ρίζας παραθέτουμε τον παρακάτω πίνακα για το μέσο όρο των CD4 λεμφοκυττάρων με, βάση το μοντέλο, για ασθενείς ηλικία 35 ετών (μέση ηλικία) και έτος πρωτοδιάγνωσης 2011.

Πίνακας 2.21: Εκτιμώμενα CD4 λεμφοκύτταρα κατά την πρωτοδιάγνωση .Αποτελέσματα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης

Καταγωγή	Φύλο	
	Άνδρες	Γυναίκες
Δυτική Ευρώπη	470,9	529
Ανατολική Ευρώπη	285	330
Αφρική	210	230

Παρατηρούμε την ύπαρξη μεγάλης εκτιμώμενης διαφοράς ,260 κύτταρα/μl , ανάμεσα σε CD4 για άνδρες από τη δυτική Ευρώπη και σε άντρες από την ανατολική Ευρώπη.

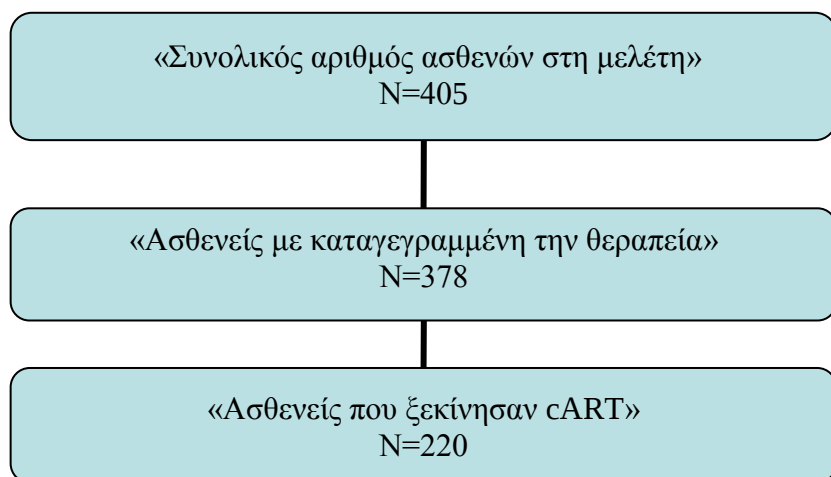
4.8 ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.

Το κεφάλαιο αυτό αναφέρεται στην ιολογική και ανοσολογική ανταπόκριση σε cART όταν αυτή χορηγείται για πρώτη φορά. Στην παρούσα ανάλυση συμπεριλήφθησαν τα άτομα που έλαβαν σταθερή για τουλάχιστον 4 εβδομάδες συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία.

Ως cART ορίστηκε αγωγή με τουλάχιστον 3 αντιρετροϊκά φάρμακα ένα από τα οποία ήταν αναστολέας Πρωτεάσης (PI-based cART) ή μη-νουκλεοσιδικός αναστολέας αντίστροφης μεταγραφάσης (NNRTI-based) ή αναστολέας έκχυσης (fusion inhibitor based) και τουλάχιστον δύο αναστολείς αντίστροφης μεταγραφάσης (NRTIs).

4.8.1 ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΝΑΡΞΗΣ cART

Εικόνα 3.1: Διάγραμμα ροής επιλογής ασθενών .



Στο σχήμα 3.1 παρουσιάζεται το σχήμα ροής ασθενών. Συνολικά από τα 378 άτομα με πληροφορίες για τη λήψη cART 220 (59 %) έλαβαν cART διάρκειας τουλάχιστον 4 εβδομάδων. Η θεραπεία ήταν PI-based για 158 (71,8%) ασθενείς (εκ των οποίων σε 31,8% με unboosted PIs και σε 40 % με boosted με ritonavir PIs), και για 26,82 % NNRTI-based (Πίνακας 3.1)

Πίνακας 3.1: Τύπος συνδυασμένης θεραπείας

PI-Based	158 (71,8%)
Unboosted PIs	67 (31,8%)
Boosted PIs	91 (40%)
NNRTI-Based	59 (26,82%)
Άλλο*	3 (1, 3%)

*: cART, βασισμένη σε 3 NRTIs.

Στον Πινάκα 3.2 παρουσιάζονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών ανάλογα με το αν ξεκίνησαν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία ή όχι.

Πίνακας 3.2: Περιγραφικά χαρακτηριστικά ασθενών ανάλογα με το αν ξεκίνησαν ή όχι συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία (cART).

Cart			
	OXI - N(%)	NAI - N(%)	p-value*
Φύλο			0.913
Ανδρες	72 (30)	168 (70)	
Γυναίκες	23 (30.67)	52 (69.33)	
Ηλικία Πρωτοδιάγνωσης (Ετη)			0.253
<30	37 (37)	63 (63)	
30-39,9	34 (29)	81 (70.43)	
40-49,9	16 (24.6)	49 (75.38)	
50+	8 (22.8)	27 (77.2)	
Φυλή			0.626
Λευκός	88 (29.83)	207 (70.17)	
Μαύρος	7 (35)	13 (65)	
Εκπαίδευση			0.473
Υποχρεωτική εκπαίδευση	10 (28.5)	25 (71.5)	
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	37 (27.4)	98 (72.6)	
Τριτοβάθμια εκπαίδευση	40 (31)	89 (69)	
Άγνωστη	7(46,67)	8(53,33)	
Καταγωγή			0.272
Δυτική Ευρώπη	80 (30)	190 (70)	
Ανατολική Ευρώπη	4 (21)	15 (79)	
Αφρική	11 (42)	15 (58)	
Πόλη κατοικίας			0.201
Λευκωσία	40 (36)	73 (67)	
Λεμεσός	25 (24.75)	76 (75.25)	
Λάρνακα	14 (25.45)	41 (74.55)	
Πάφος	8 (21.05)	30 (78.95)	
			<0,001
1996-2000	7 (8)	81 (82)	
2001-2005	16 (29)	39 (71)	
2006-2008	18 (31)	40 (69)	
2009-2010	28 (47.46)	31 (52.54)	
2011-2012	26 (47.27)	29 (52.73)	
CD4 κατά την Πρωτοδιαγνώση (κύτταρα / μl)			<0,001
<199	10 (13.51)	64 (86.49)	
200-350	15 (24.59)	46 (75.41)	
351-500	16 (30.19)	37 (68.81)	
501+	40 (44.44)	50 (55.56)	
Πιθανή Πηγή Μόλυνσης**			0.374
ΑΣΑ	52 (31.52)	113 (68.48)	
ΑΣΓ	33 (26.19)	93 (73.81)	
Άλλο	9 (39.13)	14 (60.87)	
Συλλοίμωξη με ηπατίτιδα			0.159
Όχι	92 (31.08)	204 (68.92)	
Ναι	3 (16)	16 (84)	

Cart			
	OXI - N(%)	NAI - N(%)	p-value *
Υπότυποι HIV			0.893
B	20 (29.41)	48 (70.59)	
Non B	18 (30.51)	41 (69.49)	

*: Όλοι οι έλεγχοι έγιναν με χ^2 τεστ αφού δεν υπήρχε παραβίαση των προϋποθέσεων της δοκιμασίας

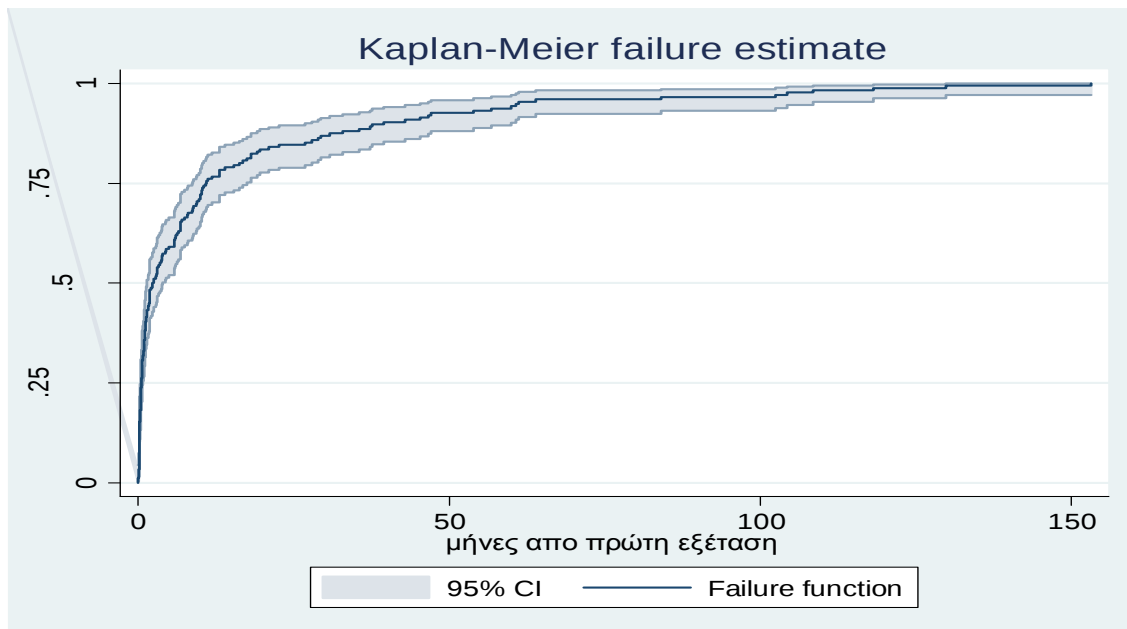
** ΑΣΑ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με άνδρες. ΑΣΓ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με γυναίκες.

Το ποσοστό των ατόμων που ξεκίνησε cART κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης δεν διέφερε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ως προς το φύλο, την ηλικία κατά την πρωτοδιάγνωση, τη φυλή, το εκπαιδευτικό επίπεδο, την καταγωγή, την πόλη κατοικίας, την πιθανή πηγή λοίμωξης, την ύπαρξη συλλοίμωξης με ηπατίτιδα C ή τον υπότυπο του ιού. Όπως αναμενόταν, το ποσοστό των ατόμων που ξεκίνησε cART ήταν τόσο μεγαλύτερο όσο πρωιμότερο ήταν το έτος πρωτοδιάγνωσης και μικρότερος ο αριθμός των CD4 λεμφοκυττάρων.

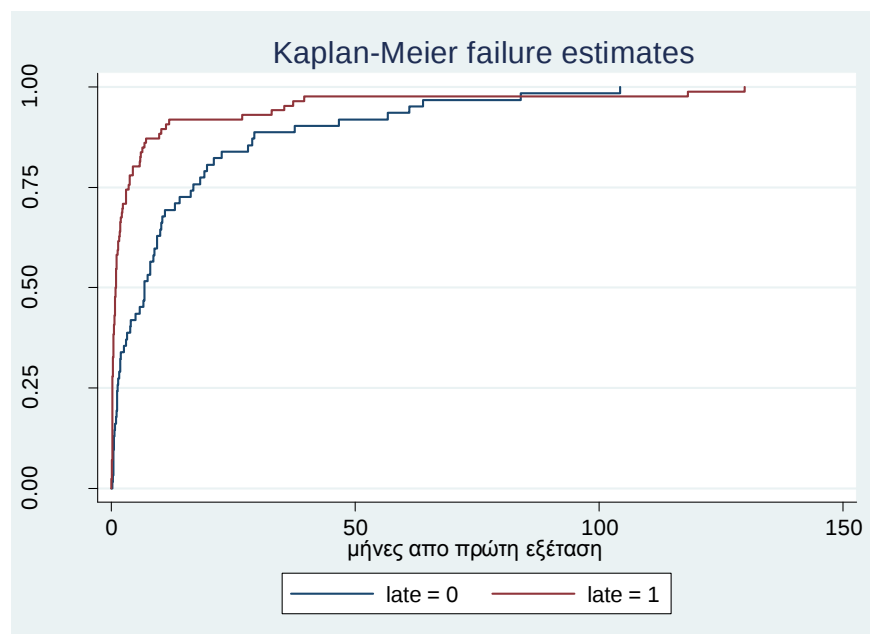
Επισημαίνεται ότι πρωιμότερο έτος διάγνωσης συνεπάγεται και μεγαλύτερο χρόνο παρακολούθησης και άρα και μεγαλύτερη πιθανότητα έναρξης cART κατά τη συνολική διάρκεια παρακολούθησης. Στη συνέχεια θα διερευνηθούν οι παράγοντες που ενδεχομένως σχετίζονται με την πιθανότητα έναρξης cART χρησιμοποιώντας μεθόδους ανάλυσης επιβίωσης. Προς τούτο, ως σημείο έναρξης θεωρήθηκε η ημερομηνία πρώτης εξέτασης και ως πέρας η ημερομηνία έναρξης cART για τα άτομα που ξεκίνησαν θεραπεία ή, για τα άτομα που δεν ξεκίνησαν θεραπεία, η ημερομηνία τελευταίας εξέτασης.

Στην εικόνα 3.2 παρουσιάζεται η συνολική αρθροιστική πιθανότητα έναρξης cART. Στους πρώτους 2 μήνες από την πρωτοδιάγνωση, το 50% των ασθενών είχαν ξεκινήσει cART. Ο μικρός χρόνος από την πρωτοδιάγνωση μέχρι την έναρξη cART οφείλεται εν πολλοίς στα άτομα με καθυστερημένη διάγνωση. Όπως είδαμε στο προηγούμενο κεφάλαιο ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών είχαν καθυστερημένη διάγνωση ή εμφανίστηκαν στην κλινική με προχωρημένη νόσο. Πράγματι, όπως απεικονίζεται και στην εικόνα 3.3 ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη cART είναι μόλις 29 ημέρες για τα άτομα με καθυστερημένη διάγνωση ή με προχωρημένο στάδιο νόσου κατά την πρωτοδιάγνωση, ενώ στα υπόλοιπα άτομα ο αντίστοιχος χρόνος είναι 203 ημέρες.

Εικόνα 3.2: Αθροιστική πιθανότητα για έναρξη cART μετά την πρώτη εξέταση και 95% σημειακά διαστήματα εμπιστοσύνης.



Εικόνα 3.3: Αθροιστική πιθανότητα για έναρξη cART μετά την πρώτη εξέταση ανάλογα με την καθυστερημένη προσέλευση στην κλινική.



Προκειμένου να διερευνηθούν πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες έναρξης cART εφαρμόστηκαν μοντέλα αναλογικών κινδύνων κατά Cox (Cox- proportional hazards models). Στον Πίνακα 3.3 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης.

Πίνακας 3.3: Παράγοντες που ενδεχομένως σχετίζονται με τη πιθανότητα έναρξης cART: Αποτελέσματα μονοπαραγοντικής ανάλυσης με μοντέλα αναλογικών κινδύνων κατά Cox.

Μεταβλητή	Haz. Ratio	95% Conf. Interval	P>z
Φύλο			
Άνδρες *	1		
Γυναίκες	0.631	(0.443, 0.899)	0.011
Ηλικία Πρώτοδιάγνωσης (Ετη)			
<30*	1		
30-39.9	1.278	(0.888, 1.838)	0.186
40-49.9	1.068	(0.706, 1.617)	0.755
50+	2.021	(1.211, 3.372)	0.007
Καθυστερημένη Διάγνωση			
Όχι *	1		
Ναι	2.021	(1.452, 2.814)	<0.001
Έτος Πρώτης Εξέτασης			
1996-2000 *	1		
2001-2005	1.439	(0.953, 2.172)	0.083
2006-2008	1.752	(1.137, 2.699)	0.011
2009-2010	1.703	(1.073, 2.701)	0.024
2011-2012	3.619	(2.132, 6.141)	<0.001
Καταγωγή			
Αφρική	2.085	(0.880, 3.214)	0.017
Δυτική Ευρώπη *	1		
Ανατολική Ευρώπη	1.335	(1.296, 4.465)	0.319
Εκπαίδευση			
Υποχρεωτική εκπαίδευση	0.950	(0.557, 1.622)	0.852
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	1.022	(0.744, 1.406)	0.892
Τριτοβάθμια εκπαίδευση *	1		
AIDS			
Όχι	1		
Ναι	1.654	(1.113, 2.458)	0.013
CD4 Κατά την Πρωτοδιαγνωση (κύτταρα / μl)			
<199	1		
200-350	0.660	(0.431, 1.008)	0.055
351-500	0.473	(0.304, 0.735)	0.001
501+	0.335	(0.217, 0.517)	0.001
Φυλή			
Λευκός	1		
Μαύρος	2.126	(1.110, 4.071)	0.023
Συλλοίμωξη με ηπατίτιδα			
Όχι	1		
Ναι	0.967	(0.536, 1.743)	0.911
Υπότυποι HIV			
Non B	1		
B	0.790	(0.499, 1.252)	0.316
Πιθανή Πηγή Μόλυνσης*			

Μεταβλητή	Haz. Ratio	95% Conf. Interval	P>z
ΑΣΑ	1		
ΑΣΓ	0.997	(0.735, 1.354)	0.987
Άλλο	0.435	(0.240, 0.786)	0.006

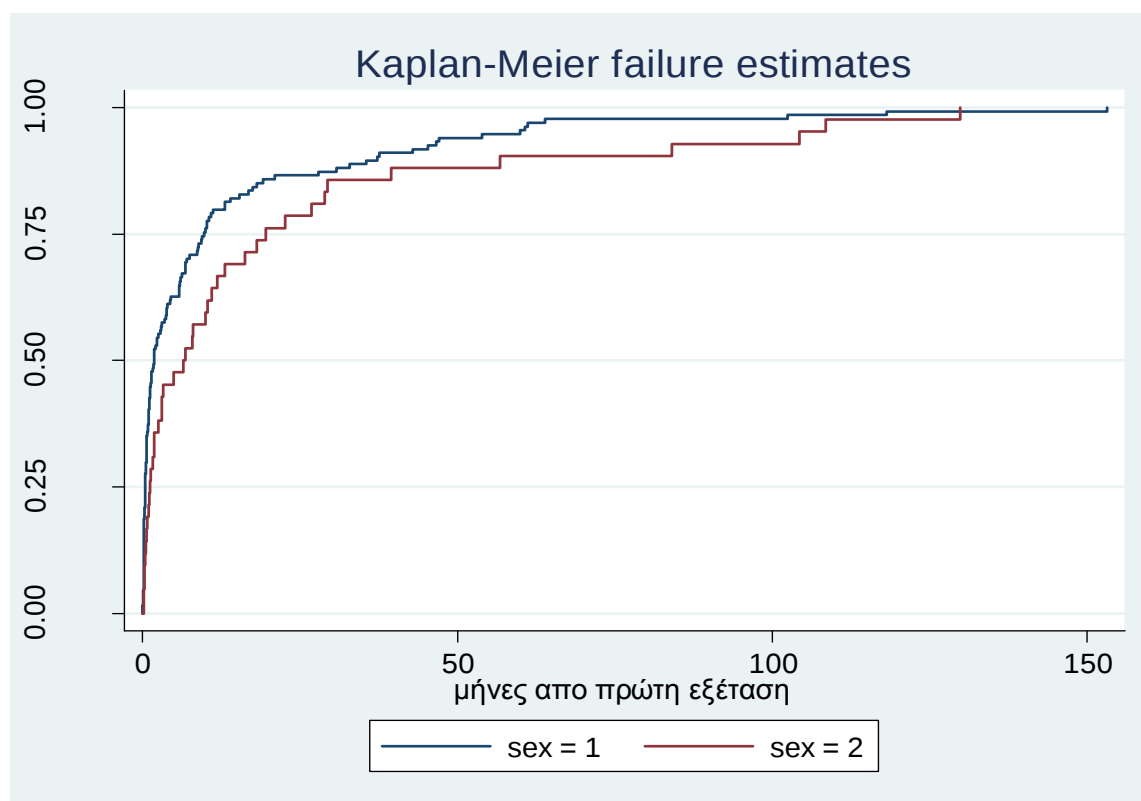
* ΑΣΑ: Άνδρες με σεξουαλική με άνδρες. ΑΣΓ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με γυναίκες.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης, οι γυναίκες έχουν σημαντικά χαμηλότερη πιθανότητα να ξεκινήσουν cART συγκριτικά με τους άνδρες. Αντίθετα, άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών, με καθυστερημένη διάγνωση, με διάγνωση κλινικού AIDS κατά την πρωτοδιάγνωση και αυτά που διαγνώστηκαν στα πιο πρόσφατα έτη έχουν υψηλότερη πιθανότητα έναρξης cART. Αντίστοιχα υψηλότερη πιθανότητα έναρξης cART έχουν και τα άτομα Αφρικανικής καταγωγής ή μαύρης φυλής, αλλά αυτό οφείλεται πιθανότατα στο ότι αυτά τα άτομα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν καθυστερημένη διάγνωση της λοίμωξης.

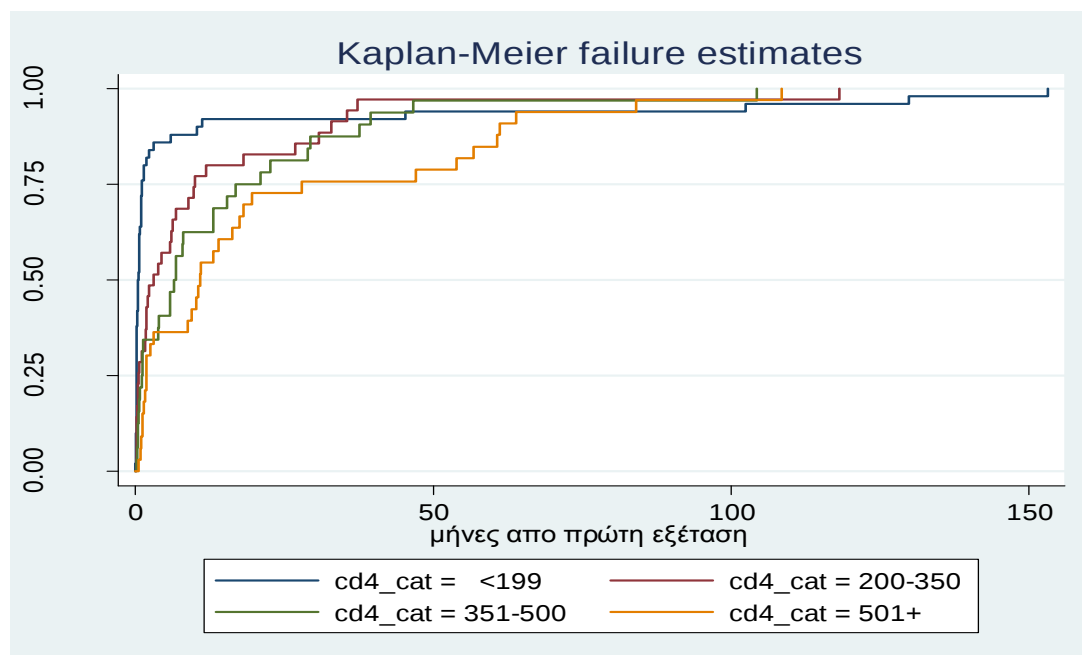
Όσο μικρότερα τα CD4 λεμφοκύτταρα κατά την πρωτοδιάγνωση, τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα έναρξης cART. Το εκπαιδευτικό επίπεδο και η συλλοίμωξη με ηπατίτιδα δεν φαίνεται να σχετίζονται σημαντικά με την πιθανότητα έναρξης cART.

Στις εικόνες 3.4 – 3.7 παρουσιάζονται οι πιθανότητες έναρξης cART για στις στατιστικά σημαντικές μεταβλητές καθώς και για την ηλικία.

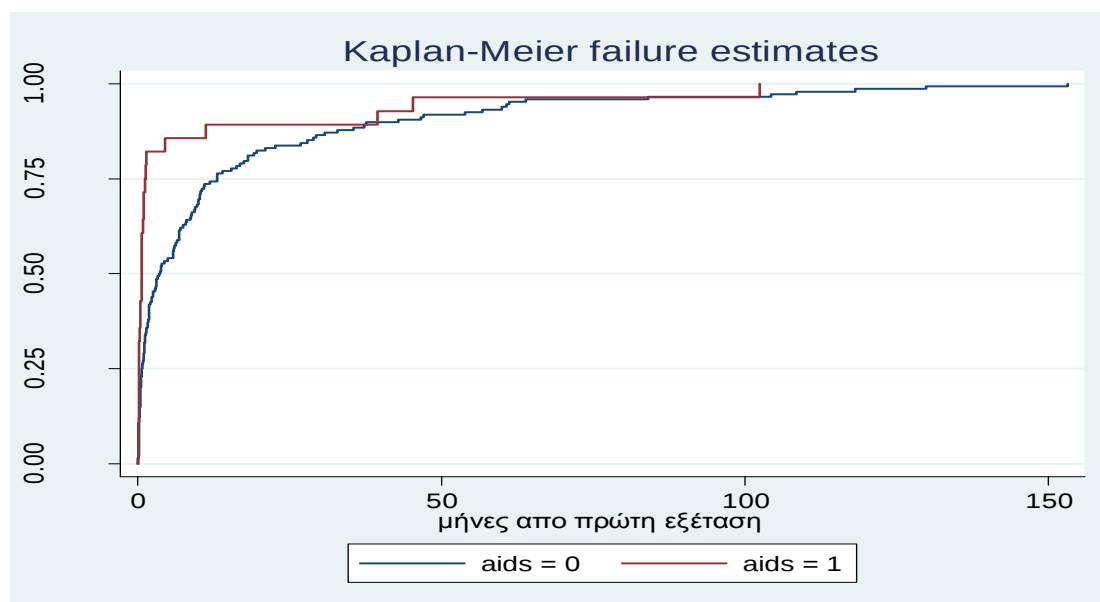
Εικόνα 3.4: Αθροιστική πιθανότητα για έναρξη cART μετά την πρώτη εξέταση ανάλογα το φύλο.



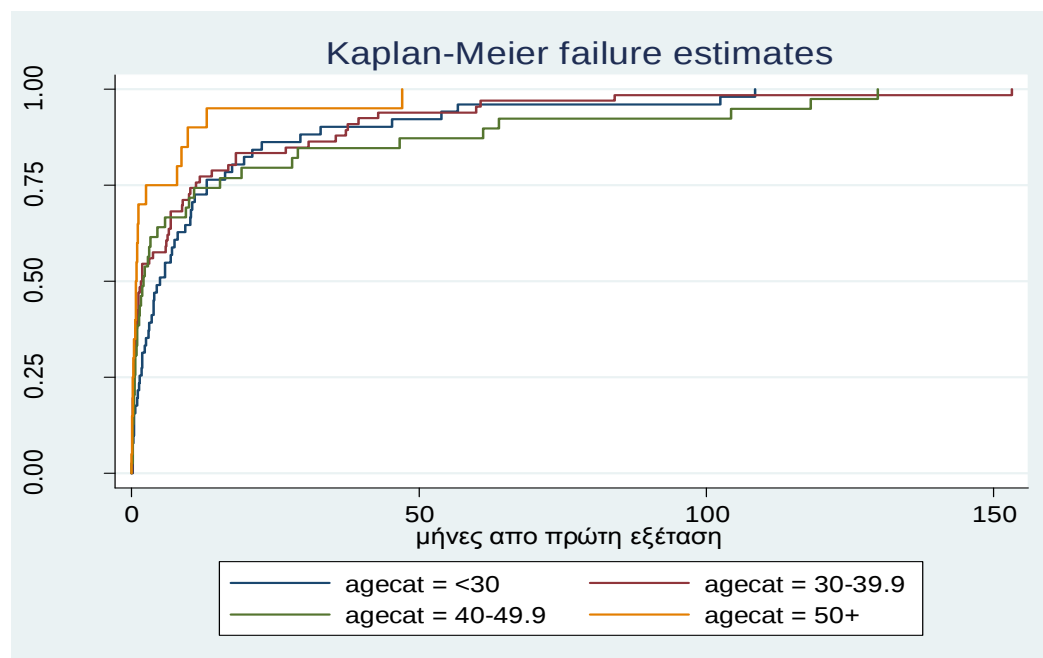
Εικόνα 3.5: Αθροιστική πιθανότητα για έναρξη cART μετά την πρώτη εξέταση ανάλογα με τον αριθμό των CD4 λεμφοκυττάρων κατά την πρωτοδιαγνώση (κύτταρα /μl).



Εικόνα 3.6: Αθροιστική πιθανότητα για έναρξη cART μετά την πρώτη εξέταση ανάλογα με την ύπαρξη AIDS ή όχι.



Εικόνα 3.7: Αθροιστική πιθανότητα για έναρξη cART μετά την πρώτη εξέταση ανάλογα με την ηλικία (έτη).



Για την επιλογή του τελικού μοντέλου χρησιμοποιήθηκε η αφαιρετική μέθοδος (backsword selection). Συγκεκριμένα, αρχικά εντάχθηκαν στο μοντέλο όλες οι μεταβλητές και σταδιακά αφαιρέθηκαν οι μη σημαντικές με κριτήριο αφαίρεσης μεταβλητών να έχουν επίπεδο σημαντικότητας μικρότερο του 0,15. Μεταβλητές με ιδιαίτερο ενδιαφέρον, παρέμειναν στο μοντέλο ανεξάρτητα της στατιστικής σημαντικότητάς τους.

Πριν την έναρξη της διαδικασίας αυτής διερευνήθηκε με κατάλληλους ελέγχους αν δύο μεταβλητές ήταν υψηλά συσχετισμένες (φαινόμενο συγγραμικότητας). Σε αυτή την περίπτωση, επιλέχθηκε η μεταβλητή που είχε την υψηλότερη προγνωστική αξία. Στον Πίνακα 3.4 παρουσιάζονται τα τελικά αποτελέσματα.

Πίνακας 3.4: Παράγοντες που σχετίζονται με την πιθανότητα έναρξης cART. Αποτελέσματα τελικού πολυπαραγοντικού μοντέλου.

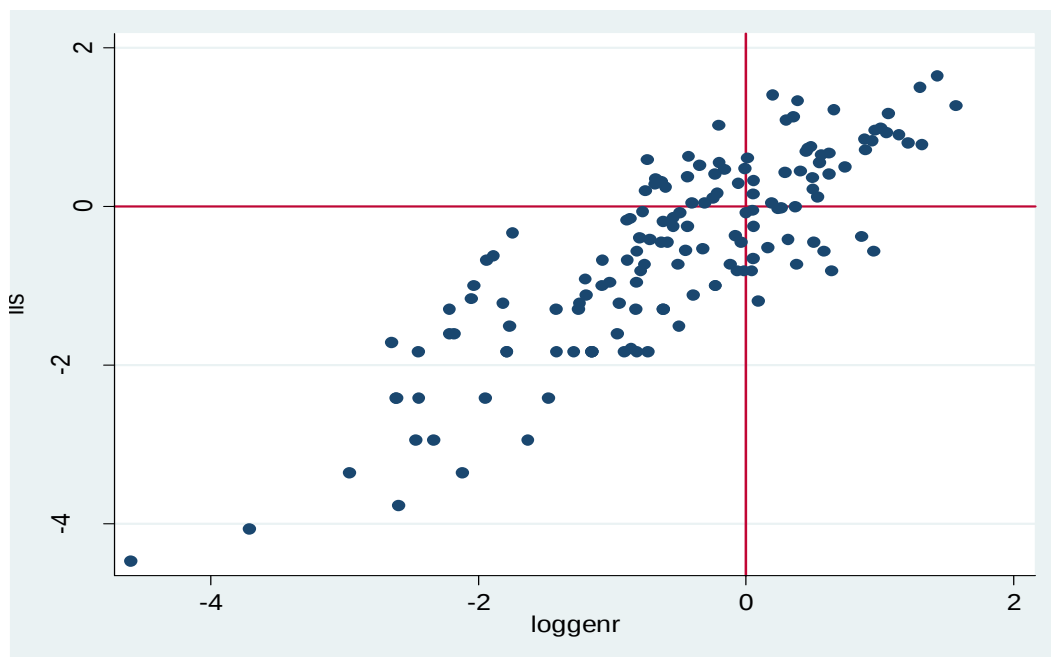
Μεταβλητή	Haz. Ratio	95% Conf. Interval	P>z
Φύλο			
Ανδρες	1		
Γυναίκες	0.553	(0.367, 0.834)	0.005
Καταγωγή			
Αφρική	2.161	(1.040, 4.487)	0.039
Δυτική Ευρώπη	1		
Ανατολική Ευρώπη	1.565	(0.805, 3.043)	0.187
CD4 κατά την έναρξη της cART (κύτταρα / μl)			
<199	1		
200-350	0.682	(0.439, 1.060)	0.089
351-500	0.440	(0.272, 0.711)	0.001
501+	0.308	(0.194, 0.491)	<0.001

Έτος έγγραφης			
1996-2000	1		
2001-2005	1.515	(0.973, 2.359)	0.066
2006-2008	1.970	(1.210, 3.206)	0.006
2009-2010	2.097	(1.185, 3.711)	0.011
2011-2012	2.597	(1.454, 4.637)	0.001

Παρατηρείται ότι οι γυναίκες εξακολουθούν και στο πολυπαραγοντικό μοντέλο να έχουν μικρότερη πιθανότητα κατά 45% να ξεκινήσουν cART συγκριτικά με τους άνδρες. Άτομα με μικρότερο αριθμό CD4 λεμφοκυττάρων κατά την πρωτοδιάγνωση έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να ξεκινήσουν θεραπεία, ενώ άτομα που διαγνώστηκαν μετά το 2000 έχουν 1,5-2,5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα έναρξης cART νωρίτερα από ότι άτομα με πρωτοδιάγνωση κατά τα έτη 1996-2000. Επίσης τα άτομα Αφρικανικής καταγωγής έχουν 2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να ξεκινήσουν cART από ότι τα άτομα από την Δυτική Ευρώπη. Στατιστικά σημαντική διαφορά υπάρχει και ανάμεσα σε άτομα από την Ανατολική Ευρώπη σε σχέση με τα άτομα από τη Δυτική Ευρώπη με τα πρώτα να έχουν 56% μεγαλύτερη πιθανότητα να ξεκινήσουν cART. Κάνοντας επιπλέον έλεγχο για καθυστερημένη διάγνωση (δηλαδή εντάσσοντας στο μοντέλο και την μεταβλητή που καταδεικνύει καθυστερημένη διάγνωση) παρατηρούμε ότι οι διαφορές στην πιθανότητα έναρξης θεραπείας ανάλογα με την καταγωγή οφείλονται τουλάχιστον κατά ένα μέρος τους στην διαφορά των ποσοστών καθυστερημένης διάγνωσης ανάμεσα στους 3 υποπληθυσμούς (Δυτική Ευρώπη, Αφρική, Ανατολική Ευρώπη).

Τα μοντέλα του Cox έχουν ως προϋπόθεση την αναλογικότητα των κινδύνων. Έτσι για να εξετάσουμε αν αυτή παραβιάζεται θα πραγματοποιήσουμε test ελέγχου της αναλογικότητας των κινδύνων. Ο έλεγχος έδωσε $\chi^2=17,45$ και $p\text{-value}=0.07$, το αποτέλεσμα δηλαδή, αν και ενδεικτικό, δεν είναι στατιστικά σημαντικό στο επίπεδο του 5% οπότε μπορούμε να θεωρήσουμε ότι δεν παραβιάζεται η προϋπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων στο τελικό μας μοντέλο. Θα εξεταστεί επίσης η προσαρμογή του τελικού μοντέλου στα δεδομένα προκειμένου να εκτιμήσουμε την καταλληλότητά του. Ο έλεγχος αυτός πραγματοποιείται μέσω των Cox-Snell κατάλοιπων. Αν το μοντέλο προσαρμόζεται καλά στα δεδομένα, τότε τα Cox-Snell κατάλοιπα θα πρέπει να ακολουθούν Εκθετική Κατανομή με παράμετρο 1 ($\text{Exp}(1)$). Με βάση τις ιδιότητες της εκθετικής κατανομής, αν γίνει το γράφημα της ποσότητας $-\log[\text{Si}(\text{Ti})]$ σε σχέση με το χρόνο t πρέπει να προκύψει μία ευθεία γραμμή, ενώ αν παρασταθεί γραφικά η ποσότητα $\log[-\log[\text{Si}(\text{Ti})]]$ σε σχέση με το $\log(t)$ πρέπει να προκύψει μία ευθεία γραμμή που διέρχεται από την αρχή των αξόνων (σημείο (0, 0)) και έχει κλίση ίση με τη μονάδα. Τα αποτελέσματα του παραπάνω γραφικού ελέγχου για το μοντέλο δίνονται στο Γράφημα 3.8. Παρατηρείται ότι η γραμμή είναι περίπου ευθεία, διέρχεται πολύ κοντά από την αρχή των αξόνων και η κλίση της είναι κοντά στη μονάδα. Επομένως, μπορεί να προκύψει το συμπέρασμα ότι το μοντέλο μας προσαρμόζεται αρκετά καλά στα δεδομένα.

Εικόνα 3.8: Αποτίμηση της καλής προσαρμογής του μοντέλου του Cox με χρήση των κατάλοιπων Cox-Snell



4.9 ΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ

4.9.1 Αρχική ιολογική ανταπόκριση

Ορισμοί :

Ένας ασθενής θεωρείται ότι έχει ιολογική ανταπόκριση όταν είχε 2 διαδοχικές μετρήσεις του HIV-RNA κάτω από 500 αντίγραφα / μλ ή μία μόνο μέτρηση κάτω από 500 αντίγραφα / μλ, αν δεν υπάρχει άλλη μέτρηση HIV-RNA μετά από αυτή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (δηλαδή η τελευταία διαθέσιμη μέτρηση είναι <500 αντίγραφα / μλ). Στην ανάλυση συμπεριλήφθησαν μόνο τα άτομα με αρχικό HIV-RNA (δηλαδή κατά την έναρξη της θεραπείας) πάνω από 500 αντίγραφα/μλ.

Ένας ασθενής θεωρείται ότι έχει ιολογική υποτροπή μετά την αρχική ιολογική ανταπόκριση, αν είχε 2 διαδοχικές μετρήσεις του HIV-RNA πάνω από 500 αντίγραφα / μλ ή την τελευταία διαθέσιμη μέτρηση HIV-RNA ≥ 500 αντίγραφα / μλ. Στην ανάλυση της ιολογικής υποτροπής συμπεριλήφθησαν τα άτομα με αρχική ιολογική ανταπόκριση καθώς και αυτά με αρχική μέτρηση HIV-RNA κάτω από 500 αντίγραφα / μλ.

Εάν η αρχική ιολογική ανταπόκριση (initial virologic response) δεν ακολουθείται από ιολογική υποτροπή τότε τα άτομα αυτά θεωρούνται ότι έχουν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (sustained virologic response). Τα άτομα χωρίς τουλάχιστον την αρχική ιολογική ανταπόκριση ταξινομούνται ως μη ανταποκρινόμενοι (non-responders). Τα άτομα χωρίς τουλάχιστον δύο διαδοχικές μετρήσεις κάτω των 500 HIV-RNA αντίγραφα / ml, που είχαν την τελευταία τους διαθέσιμη μέτρηση HIV-RNA κάτω από 500 αντίγραφα / ml έχουν ταξινομηθεί ως ασθενείς με αρχική ιολογική ανταπόκριση.

Αποτελέσματα

Από τους 220 ασθενείς που ξεκίνησαν cART το 52% (n=114) παρουσίασαν ιολογική ανταπόκριση, το 9% (n=21) δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία και το 39% (n=85) είχε ιολογική υποτροπή. Στην περαιτέρω ανάλυση για την αρχική ιολογική ανταπόκριση στη πρώτη θεραπεία συμπεριλήφθησαν ασθενείς που είχαν αρχικό HIV-RNA πάνω από 500 αντίγραφα/μλ (n=156).

Στον πίνακα 3.5 παρουσιάζονται τα περιγραφικά όλων των ασθενών ανάλογα με την αρχική ιολογική ανταπόκριση στη θεραπεία.

Πινάκας 3.5: Περιγραφικά ασθενών ανάλογα με την αρχική ιολογική ανταπόκριση στη θεραπεία

ΑΡΧΙΚΗ ΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ			
	OXI - N(%)	NAI - N(%)	p-value
Φύλο			0,321 *
Άνδρες	10 (8,33)	110 (91,67)	
Γυναίκες	5 (13,89)	31 (86,11)	
Ηλικία έναρξης θεραπείας (έτη)			0,397 *
<30	4 (10,26)	35 (89,74)	
30-39,9	5 (8,47)	54 (91,53)	
40-49,9	2 (6,06)	31 (93,94)	
50+	4 (20)	16 (80)	
Φυλή			0,137 **
Λευκός	13 (8,72)	136 (91,28)	
Μαύρος	2 (28,57)	5 (71,43)	
Εκπαίδευση			0,119 *
Υποχρεωτική εκπαίδευση	3 (17,65)	14 (82,35)	
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	5 (7,04)	66 (92,96)	
Τριτοβάθμια εκπαίδευση	5 (8,06)	57 (91,94)	
Άγνωστη	2 (33,33)	4 (66,67)	
Καταγωγή			0,264 *
Δυτική Ευρώπη	11 (8,15)	124 (91,85)	
Ανατολική Ευρώπη	2 (16,67)	10 (83,33)	
Αφρική	2 (22,22)	7 (77,78)	
Πόλη κατοικίας			0,943 *
Λευκωσία	4 (8)	46 (92)	
Λεμεσός	5 (9,62)	47 (90,38)	
Λάρνακα	4 (12,12)	29 (87,88)	
Πάφος	2 (9,52)	19 (90,48)	
CD4 κατά την έναρξη της θεραπείας (κύτταρα μλ)			0,238 *
<199	3 (5,77)	49 (94,23)	
200-350	3 (7,5)	32 (92,5)	
351-500	3 (13,04)	21 (86,96)	
501+	4 (27)	11 (73)	
Πιθανή πηγή μόλυνσης***			0,06 *
ΑΣΑ	5 (6,41)	73 (93,59)	
ΑΣΓ	7 (10,29)	61 (89,71)	
Άλλη	3 (30)	7 (70)	

ΑΡΧΙΚΗ ΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ			
	OXI - N(%)	NAI - N(%)	p-value
AIDS κατά την πρωτοδιάγνωση			0,669 *
No	13 (10)	166 (90)	
Yes	2 (7,41)	25 (92,59)	
Συλλοίμωξη με ηπατίτιδα			0,6 **
Όχι	15 (10,42)	129 (89,58)	
Ναι	0 (0)	11 (100)	
Υπότυποι HIV			0,5 **
B	1 (2,78)	35 (97,22)	
Non B	2 (6,25)	30 (93,75)	
Τύπος πρώτης θεραπείας			0,229 **
PI *	2 (3,77)	51 (96,23)	
NNRTIS	7 (15,91)	37 (84,09)	
Boost. PI	6 (10,53)	51 (89,47)	
Other	0 (0)	2 (100)	
Καθυστερημένη διάγνωση			0,013 *
Ναι	2 (3)	67 (97)	
Όχι	9 (15,25)	50 (84,75)	

P-value: επίπεδο σημαντικότητας

*: Οι μεταβλητές ελέγχθηκαν με χ^2 test

**: Οι μεταβλητές ελέγχθηκαν με Fisher's exact test

***ΑΣΑ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με άνδρες. ΑΣΓ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με γυναίκες.

Στον Πίνακα 3.6 παρουσιάζονται τα συνοπτικά στατιστικά της ηλικίας και των CD4 λεμφοκυττάρων καθώς και του ιικού φορτίου κατά την έναρξη της πρώτης θεραπείας ανάλογα με την αρχική ιολογική ανταπόκριση στη θεραπεία.

Πινάκας 3.6: Συνοπτικά στατιστικά ηλικίας, CD4 λεμφοκυττάρων και ιικού φορτίου κατά την έναρξη της πρώτης θεραπείας ανάλογα με την αρχική ιολογική ανταπόκριση στη θεραπεία.

		Ηλικία (έτη)	cd4 (κύτταρα/ml)	Virus load (copies/ml)
Αρχική Ιολογική Ανταπόκριση	OXI	Διάμεσος	37	365
		25 ^ο εκατοστημοριο	29	204
		75 ^ο εκατοστημοριο	51	601
	NAI	Διάμεσος	36	260
		25 ^ο εκατοστημοριο	29	135
		75 ^ο εκατοστημοριο	44	420

Παρατηρούμε ότι ασθενείς με καθυστερημένη διάγνωση ή προχωρημένη νόσο είχαν καλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης στην θεραπεία από ασθενείς χωρίς καθυστερημένη προσέλευση στην κλινική. Συγκεκριμένα, ασθενείς με καθυστερημένη προσέλευση είχαν ποσοστό αρχικής ανταπόκρισης 97% ενώ ασθενείς χωρίς καθυστερημένη προσέλευση είχαν ποσοστό ανταπόκρισης στη πρώτη θεραπεία 84,75%.

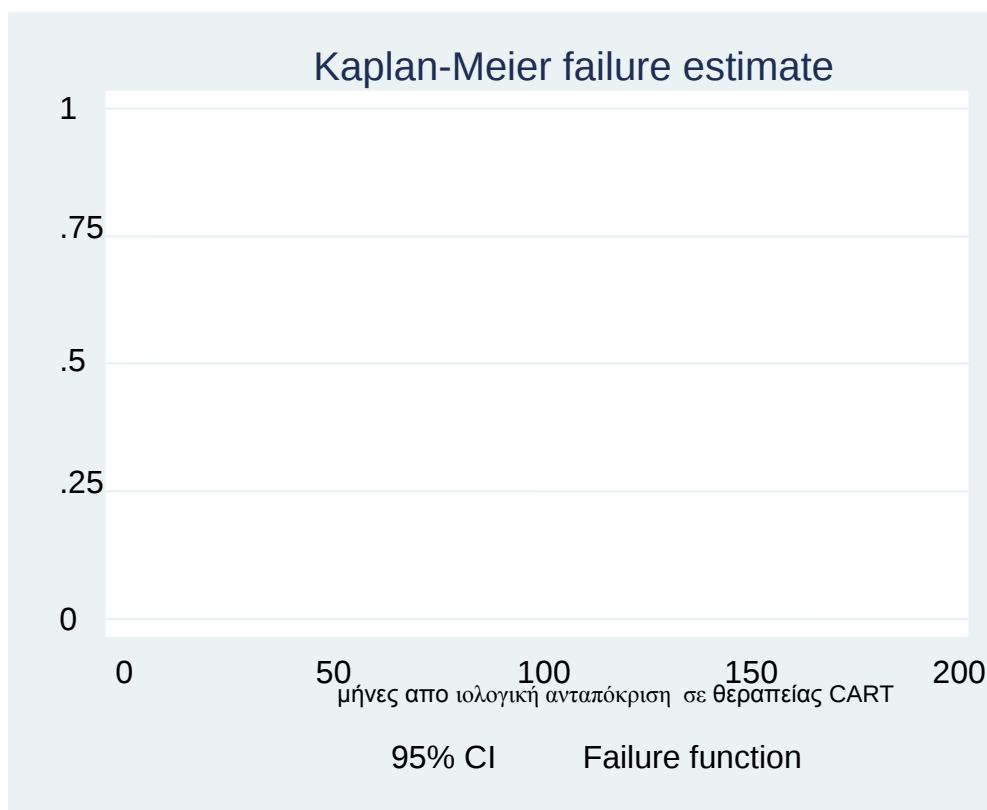
Τα ποσοστά ανταπόκρισης στη πρώτη θεραπεία δε διέφεραν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό (p-value=0.05) ανάλογα με τα άλλα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Παρατηρείται ότι άτομα

με μεγαλύτερο αριθμό CD4 λεμφοκυττάρων είχαν μεγαλύτερο ποσοστό μη ανταπόκρισης στη θεραπεία από ότι άτομα με μικρότερο αριθμό CD4 λεμφοκύτταρα κατά την έναρξη της cART. Η διαφορά αυτή στα ποσοστά οφείλεται εν μέρη και στον μικρό αριθμό ασθενών που πήραν θεραπεία έχοντας πάνω από 500 CD4 λεμφοκύτταρα. Οι γυναίκες είχαν χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία κατά 5% συγκριτικά με τους άνδρες, διαφορά η οποία όμως δεν είναι στατιστικά σημαντική.

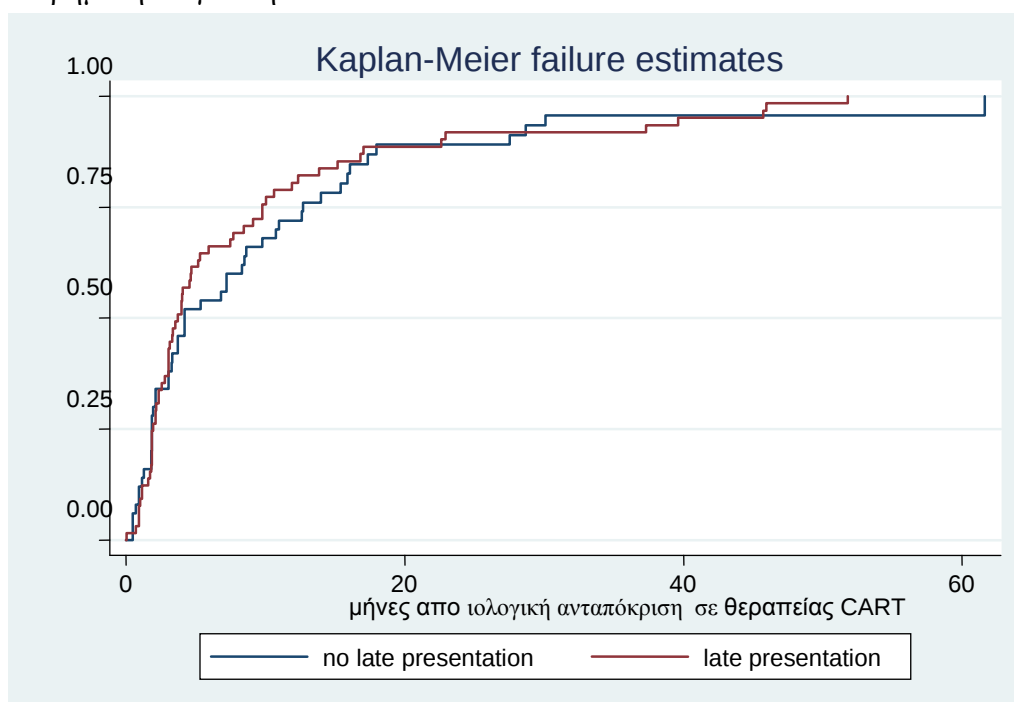
Άτομα από την Ανατολική Ευρώπη ή την Αφρική είχαν μικρότερο ποσοστό ανταπόκρισης από ασθενείς από τη Δυτική Ευρώπη. Βλέπουμε επίσης ότι ασθενείς με πιθανή πηγή μόλυνσης ετεροφυλική επαφή είχαν μικρότερα ποσοστά ανταπόκρισης από ότι ασθενείς με πιθανή πηγή μόλυνσης ομοφυλοφιλική επαφή. Δεν παρατηρείται διαφοροποίηση στα ποσοστά ανταπόκρισης των ασθενών ανάλογα με την εκπαίδευση, τον υπότυπο του ιού ή τον τόπο καταγωγής. Τα ευρήματα της περιγραφικής ανάλυσης θα πρέπει να ωστόσο να αξιολογηθούν προσεκτικά, καθώς αναφέρονται σε ποσοστά ανταπόκρισης καθ όλη τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης (ο οποίος διαφέρει ανά ομάδα), χωρίς δηλαδή να λαμβάνει υπόψη το χρόνο από την έναρξη της cART μέχρι την αρχική ανταπόκριση.

Στη συνέχεια μελετάται ο χρόνος μέχρι την ιολογική ανταπόκριση με τεχνικές επιβίωσης. Οι μισοί ασθενείς είχαν ανταποκριθεί στην πρώτη θεραπεία τους εντός 4 μηνών. Ο χρόνος, κατά τον οποίο οι μισοί ασθενείς με καθυστερημένη διάγνωση ανταποκρίθηκαν στην πρώτη τους θεραπεία ήταν 3 μήνες ενώ ο αντίστοιχος χρόνος για άτομα με προχωρημένη νόσο ήταν 4 μήνες. Στην εικόνα 3.9 παρουσιάζεται το διάγραμμα της πιθανότητας αρχικής ιολογικής ανταπόκρισης στην πρώτη θεραπεία ανάλογα με το χρόνο από την έναρξη cART για όλους τους ασθενείς ενώ στην εικόνα 3.10, παρουσιάζεται το αντίστοιχο διάγραμμα ανάλογα με το αν οι ασθενείς είχαν ή όχι καθυστερημένη διάγνωση.

Εικόνα 3.9: Αθροιστική πιθανότητα για αρχικής ιολογική ανταπόκριση στη cART μετά την πρώτη θεραπεία και 95% σημειακά διαστήματα εμπιστοσύνης.



Εικόνα 3.10: Αθροιστική πιθανότητα για αρχική ιολογική ανταπόκριση στη cART ανάλογα με το αν είχαν καθυστερημένη διάγνωση.



Παρατηρούμε ότι η καθυστερημένη προσέλευση στην κλινική δε παίζει σημαντικό ρόλο στο χρόνο ανταπόκρισης του ασθενή στην θεραπεία. Κάνοντας log-rank test ελέγχουμε αν η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική στο επίπεδο του 5%. Για την μεταβλητή «καθυστερημένη διάγνωση» ο έλεγχος έδωσε $\chi^2=0,62$ με p-value=0,4, επιβεβαιώνοντας τη μη σημαντικότητα της μεταβλητής.

Στην συνέχεια διερευνήθηκαν ποιοι παράγοντες είναι πιθανόν να σχετίζονται με την ανταπόκριση στη θεραπεία μέσω μονοπαραγοντικών μοντέλων αναλογικών κινδύνων κατά Cox.

Πίνακας 3.7: Παράγοντες που ενδέχεται να σχετίζονται με το χρόνο αρχικής ιολογικής ανταπόκρισης στη θεραπεία: αποτελέσματα μονοπαραγοντικών μοντέλων Cox.

Μεταβλητές	Haz. Ratio	95% Conf. Interval	P>z
Φύλο			
Άνδρες *	1		
Γυναίκες	1.301	(0.866, 1.954)	0.205
Ηλικία έναρξης θεραπείας (έτη)			
<30*	1		
30-39.9	0.780	(0.499, 1.219)	0.276
40-49.9	0.964	(0.590, 1.575)	0.882
50+	0.766	(0.424, 1.385)	0.882
Καθυστερημένη διάγνωση			
Όχι *	1		
Ναι	1.162	(0.796, 1.696)	0.437
Έτος πρώτης εξέτασης θεραπείας			
1996-1998 *	1		
1999-2000	1.604	(0.882, 2.917)	0.122
2001 +	1.905	(1.300, 2.792)	0.001
Καταγωγή			
Αφρική	1.709	(0.793, 3.679)	0.171
Δυτική Ευρώπη *	1		
Ανατολική Ευρώπη	0.947	(0.496, 1.808)	0.868
Εκπαίδευση			
Υποχρεωτική εκπαίδευση	0.802	(0.442, 1.455)	0.467
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	0.896	(0.622, 1.292)	0.557
Τριτοβάθμια εκπαίδευση *	1		
Άγνωστη	0,617	(0,223, 1,709)	0,353
AIDS			
Όχι *	1		
Ναι	0.876	(0.565, 1.356)	0.552
CD4 κατά την έναρξη της θεραπείας (κύτταρα / μl)			
<199 *	1		
200-350	1.154	(0.744, 1.791)	0.522
351-500	0.904	(0.533, 1.533)	0.707
501+	1.003	(0.549, 1.835)	0.991
Φυλή			
Λευκός *	1		
Μαύρος	1.798	(0.729, 4.431)	0.203

Μεταβλητές	Haz. Ratio	95% Conf. Interval	P>z
Συλλοίμωξη με ηπατίτιδα			
Όχι *	1		
Ναι	0.741	(0.408, 1.346)	0.325
Υπότυποι HIV			
Non B *	1		
B	1.276	(0.762, 2.135)	0.354
Πόλη Κατοικίας			
Λευκωσία *	1		
Λεμεσός	0.860	(0.568, 1.303)	0.477
Λάρνακα	1.374	(0.847, 2.230)	0.198
Πάφος	1.049	(0.611, 1.802)	0.863
Πιθανή Πηγή Μόλυνσης*			
ΑΣΑ	1		
ΑΣΓ	0.812	(0.573, 1.149)	0.240
Other/unknown	1.056	(0.484, 2.306)	0.891
Τύπος Πρώτης Θεραπείας			
unboosted PIs *	1		
NNRTIS	1.451	(0.943, 2.232)	0.090
Boosted PIs	1.456	(0.966, 2.194)	0.072
HIV-RNA κατά την πρώτη θεραπεία (log10 copies/ml)	0.976	(0.906, 1.052)	0.526

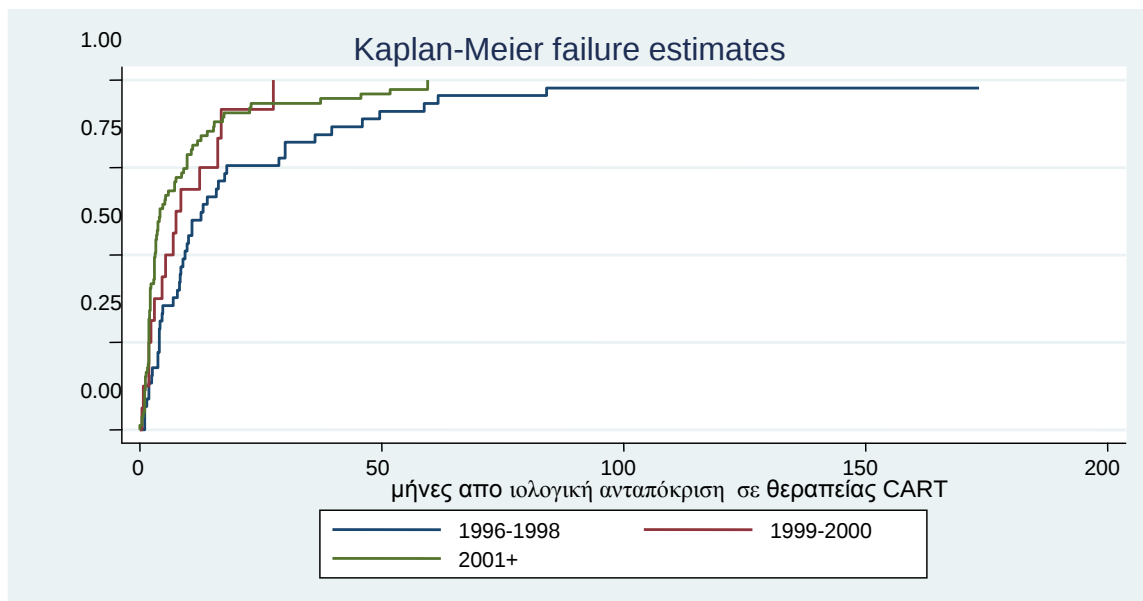
* ΑΣΑ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με άνδρες. ΑΣΓ : Άνδρες με σεξουαλική επαφή με γυναίκες.

Παρατηρούμε στατιστικά σημαντική διάφορα στην αρχική ιολογική ανταπόκριση στη θεραπεία ανάλογα με το έτος έναρξης cART. Ασθενείς με έναρξη cART μετά το 2001 είχαν αυξημένη πιθανότητα ανταπόκρισης στη θεραπεία κατά 90% συγκριτικά με τα άτομα που ξεκίνησαν cART κατά τα έτη 1996-1998 και η διαφορά αυτή είναι στατιστικά σημαντική. Επίσης παρατηρείται η τάση ασθενείς από την Αφρική να έχουν καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία από ότι ασθενείς από τη Δυτική Ευρώπη, όμως η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική.

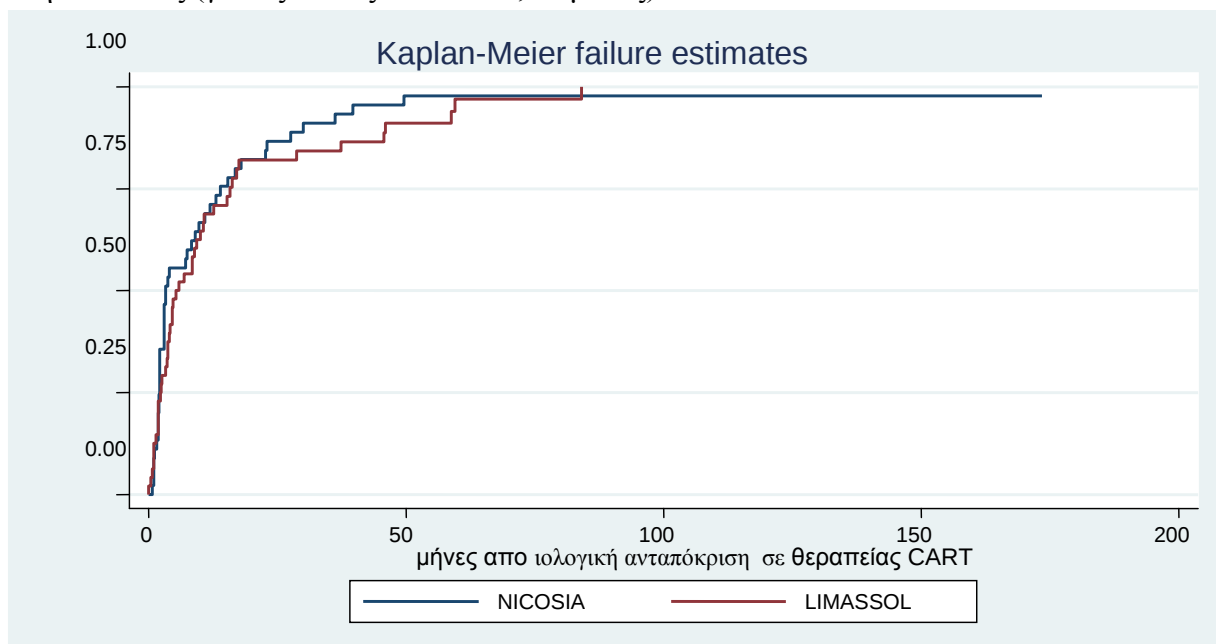
Ασθενείς με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα έχουν χαμηλότερη πιθανότητα της τάξης του 26% να ανταποκριθούν στη θεραπεία σε σχέση με αυτούς που δε έχουν ηπατίτιδα, όμως επίσης η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική. Ο τύπος πρώτης θεραπείας παίζει σημαντικό ρόλο στην ανταπόκριση καθώς ασθενείς που έπαιρναν θεραπεία με βάση NNRTIS ή Boosted. PIs είχαν 45% μεγαλύτερη πιθανότητα να ανταποκριθούν στη θεραπεία από ότι ασθενείς με θεραπεία που βασισμένη σε unboosted PIs. Το φύλο, η εκπαίδευση, η πιθανή πηγή μόλυνσης, καθώς και ο υπότυπος του ιού δε φαίνεται να παίζουν στατιστικά σημαντικό ρόλο στην ανταπόκριση ενός ασθενούς στη θεραπεία.

Στις εικόνες 3.11-3.14 παρουσιάζεται η πιθανότητα αρχικής ιολογικής ανταπόκρισης στη θεραπεία για τις μεταβλητές της ημερομηνίας έναρξης πρώτης θεραπείας, της πόλης κατοικίας, του φύλου και του τύπου πρώτης θεραπείας.

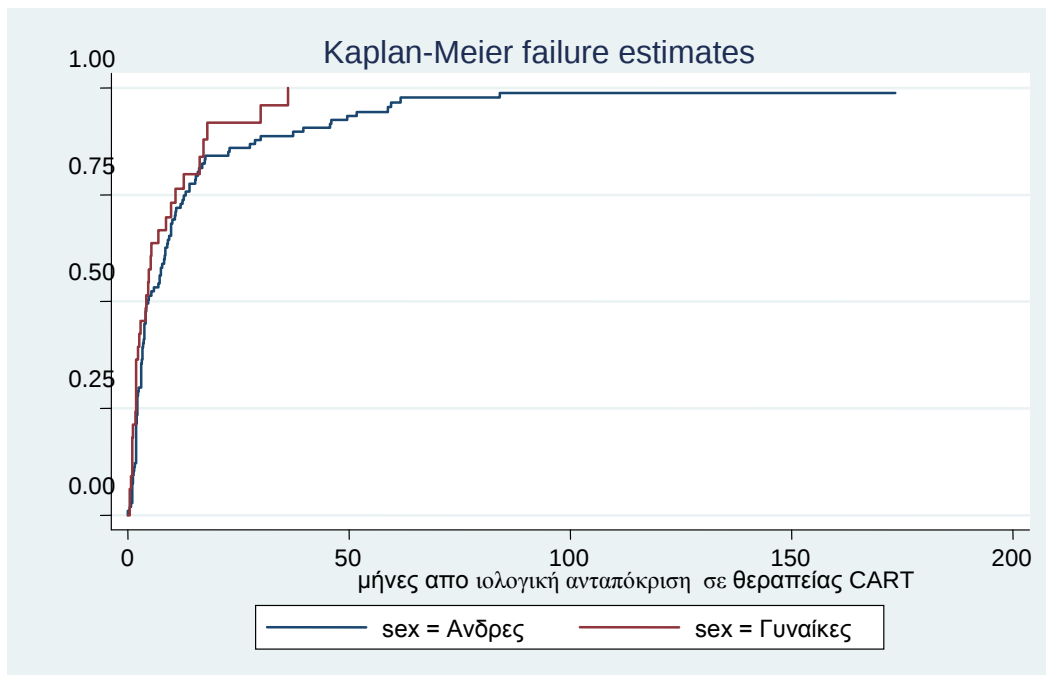
Εικόνα 3.11: Αθροιστική πιθανότητα αρχικής ιολογικής ανταπόκρισης στη cART ανάλογα με το έτος έναρξης cART



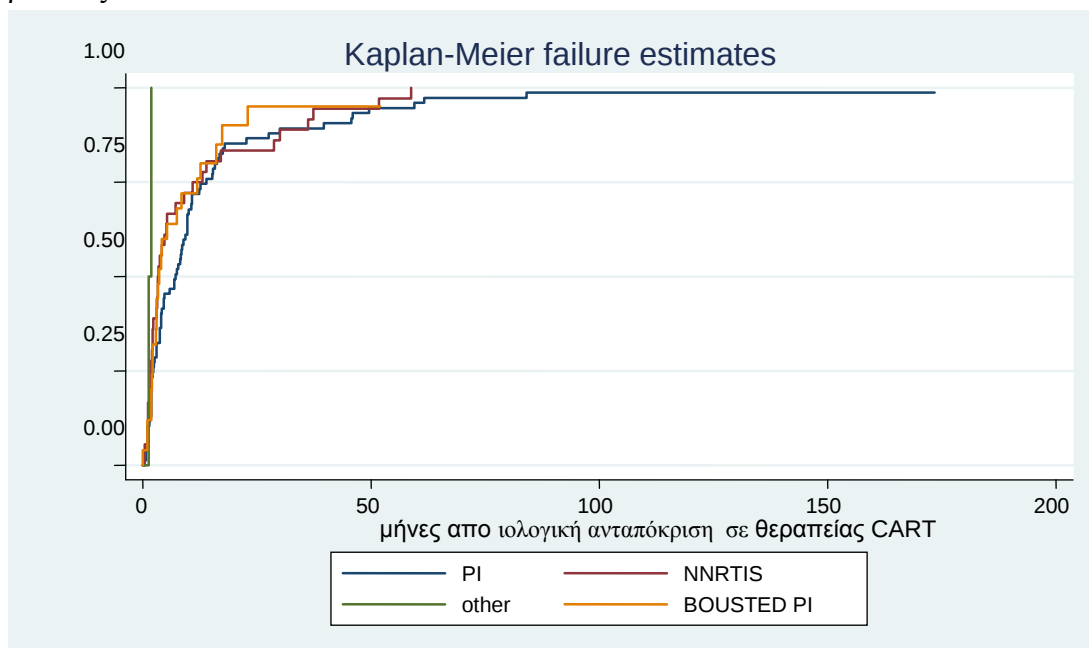
Εικόνα 3.12: Αθροιστική πιθανότητα αρχικής ιολογικής ανταπόκρισης στη cART ανάλογα με την πόλη κατοικίας (για τις πόλεις Λευκωσία, Λεμεσός)



Εικόνα 3.13: Αθροιστική πιθανότητα για αρχική ιολογική ανταπόκριση στη cART ανάλογα με το φύλο.



Εικόνα 3.14: Αθροιστική πιθανότητα για αρχική ιολογική ανταπόκριση στη cART ανάλογα με το τύπο πρώτης θεραπείας



Προκειμένου να διερευνήσουμε ποιες μεταβλητές αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της αρχικής ιολογικής ανταπόκρισης στη θεραπεία θα χρησιμοποιηθεί πολυμεταβλητή ανάλυση. Θα ξεκινήσουμε με το μοντέλο που έχει τον μεγαλύτερο αριθμό μεταβλητών και θα φτάσουμε στο καλύτερο δυνατό φειδωλό μοντέλο για τα δεδομένα μας. Το πρώτο μας μοντέλο θα έχει όλες τις μεταβλητές των δεδομένων μας εκτός της μεταβλητής φυλής που έχει εξαιρεθεί για λόγους συγγραμικότητας με τη μεταβλητή «καταγωγή».

Πινάκας 3.8: Παράγοντες που σχετίζονται με την αρχική ιολογική ανταπόκριση στη θεραπεία. Στο μοντέλλο περιλαμβάνονται όλες οι μεταβλητές ενώ η ηλικία και το έτος πρώτης εξέτασης έχουν εισαχθεί ως διακριτές μεταβλητές.

Μεταβλητή	Haz. Ratio	95% Conf. Interval	P>z
HIV-RNA κατά την πρώτη θεραπεία (log10 copies/ml)			
ανά 1log10	0.895	(0.800, 1.000)	0.051
Φύλο			
Άνδρες	1		
Γυναίκες	2.135	(0.899, 5.070)	0.086
Ηλικία έναρξης θεραπείας (έτη)			
<30	1		
30-39,9	0.411	(0.244, 0.833)	0.011
40-49,9	0.432	(0.178, 0.977)	0.044
50+	0.585	(0.204, 1.425)	0.213
Καθυστερημένη διάγνωση			
Όχι	1		
Ναι	1.483	(0.837, 2.630)	0.177
Έτος πρώτης έναρξης θεραπείας			
1996-1998*	1		
1999-2000	2.367	(0.940, 5.964)	0.068
2001+	2.304	(1.110, 4.782)	0.025
Καταγωγή			
Αφρική	2.969	(0.912, 9.670)	0.071
Δυτική Ευρώπη	1		
Ανατολική Ευρώπη	0.295	(0.104, 1.290)	0.118
Εκπαίδευση			
Υποχρεωτική εκπαίδευση	0.771	(0.274, 2.401)	0.675
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	1.032	(0.584, 1.859)	0.890
Τριτοβάθμια εκπαίδευση *	1		
Άγνωστη	0,018	(0,003, 0,119)	<0.001
CD4 κατά την έναρξη της θεραπείας (κύτταρα /μl)			
<199 *	1		
200-350	0,525	(0.211, 1.306)	0.166
351-500	0,878	(0.216, 3.427)	0.832
501+	0,914	(0.258, 3.271)	0.895
AIDS			
0*	1		
1	1.653	(0.765, 3.570)	0.201
Συλλοίμωξη με ηπατίτιδα			
Όχι	1		
Ναι	0.921	(0.341, 2.363)	0.827
Πόλη κατοικίας			
Λευκωσία	1		
Λεμεσός	0.632	(0.334, 1.194)	0.158
Λάρνακα	1.580	(0.800, 3.122)	0.188
Πάφος	0.587	(0.248, 1.388)	0.225

Μεταβλητή	Haz. Ratio	95% Conf. Interval	P>z
Τύπος πρώτης θεραπείας			
Unboosted PI *	1		
NNRTIS	1.835	(0.722, 2.748)	0.315
Boosted PIs	1.389	(0.936, 4.169)	0.074
Πιθανή πηγή της μόλυνσης			
Ομοφυλόφιλος/Αμφιφυλόφιλος	1		
Ετεροφυλικές σεξουαλικές Σχέσεις	0.557	(0.268, 1.156)	0.116
Άγνωστο	15.395	(2.984, 79.425)	0.001

Θα εξετάσουμε τώρα αν κάποιες από τις ποσοτικές μεταβλητές που έχουν εισαχθεί στο μοντέλο ως κατηγορικές, θα μπορούσαν να ενταχθούν ως γραμμικές προκειμένου αφενός το μοντέλο να είναι πιο φειδωλό αφετέρου να έχει υψηλότερη ερμηνευτική αξία το μοντέλο. Οι μεταβλητές που ελέχθησαν ήταν «ηλικία κατά την έναρξη cART» και «έτος έναρξης cART». Ο έλεγχος με πηλίκο μέγιστης πιθανοφάνειας (likelihood ratio test –LRT) έδωσε $\chi^2(2) = 3,96$ με p-value=0.14 για την ηλικία έναρξης cART και άρα η μεταβλητή ηλικία έναρξης cART μπορεί να αντικατασταθεί από τη γραμμική της μορφή, ενώ ο αντίστοιχος έλεγχος για το έτος έναρξης cART έδωσε $\chi^2(1)=21$ με p-value<0.001, επομένως το έτος έναρξης cART παραμένει στο μοντέλο ως κατηγορική μεταβλητή. Στη συνέχεια αφαιρέθηκαν σταδιακά οι μεταβλητές συλλοίμωξη με ηπατίτιδα (Wald test $\chi^2(1)=0,11$, p-value=0.74) και η μεταβλητή AIDS κατά την έναρξη cART ($\chi^2=1,7$, p-value=0.2) καθώς η συνεισφορά τους ήταν σαφώς μη στατιστικά σημαντική. Στον Πίνακα 3.9 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του τελικού μοντέλου.

Πινάκας 3.9: Παράγοντες που σχετίζονται με την αρχική ιολογική ανταπόκριση στη θεραπεία. Αποτελέσματα τελικού πολυπαραγοντικού μοντέλου αναλογικών κινδύνων κατά Cox.

Μεταβλητή	Haz. Ratio	95% Conf. Interval	P>z
HIV-RNA κατά την πρώτη θεραπεία (log10 copies/ml)			
ανά 1logper 10	0.895	(0.804, 0.997)	0.043
Φύλο			
Άνδρες	1		
Γυναίκες	2.001	(0.962, 4.627)	0.062
Ηλικία έναρξης θεραπείας			
Ανά έτος	0.975	(0.945, 1.006)	0.114
Καθυστερημένη διάγνωση			
Όχι	1		
Ναι	1.598	(0.935, 2.732)	0.087
Έτος πρώτης έναρξη θεραπείας			
1996-1998*	1		
1999-2000	3.548	(1.299, 9.686)	0.013
2001+	2.445	(1.246, 4.795)	0.009
CD4 κατά την έναρξη της θεραπείας (κύτταρα μl)			
<199 *	1		
200-350	0.655	(0.304, 1.409)	0.278
351-500	0.924	(0.255, 3.341)	0.904
501+	0.767	(0.245, 2.405)	0.650

Μεταβλητή	Haz. Ratio	95% Conf. Interval	P>z
Καταγωγή			
Αφρική	2.692	(0.911, 7.951)	0.073
Δυτική Ευρώπη	1		
Ανατολική Ευρώπη	0.387	(0.128, 1.164)	0.091
Εκπαίδευση			
Υποχρεωτική εκπαίδευση	0.902	(0.356, 2.290)	0.829
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	1.011	(0.569, 1.797)	0.970
Τριτοβάθμια εκπαίδευση *	1		
Άγνωστη	0,018	(0,03, 0,120)	<0.001
Πόλη κατοικίας			
Λευκωσία	1		
Λεμεσός	0.611	(0.328, 1.141)	0.122
Λάρνακα	1.599	(0.816, 3.137)	0.172
Πάφος	0.657	(0.287, 1.501)	0.318
Τύπος πρώτης θεραπείας			
Unboosted PIs *	1		
NNRTIS	1.566	(0.607, 4.037)	0.353
Boosted PIs	1.918	(0.920, 3.997)	0.082
Πιθανή πηγή της μόλυνσης			
Ομοφυλόφιλος/Αμφιφυλόφιλος	1		
Ετεροφυλικές σεξουαλικές Σχέσεις	0.598	(0.298, 1.203)	0.150
Άγνωστο	18.409	(3.669, 92.361)	<0.001

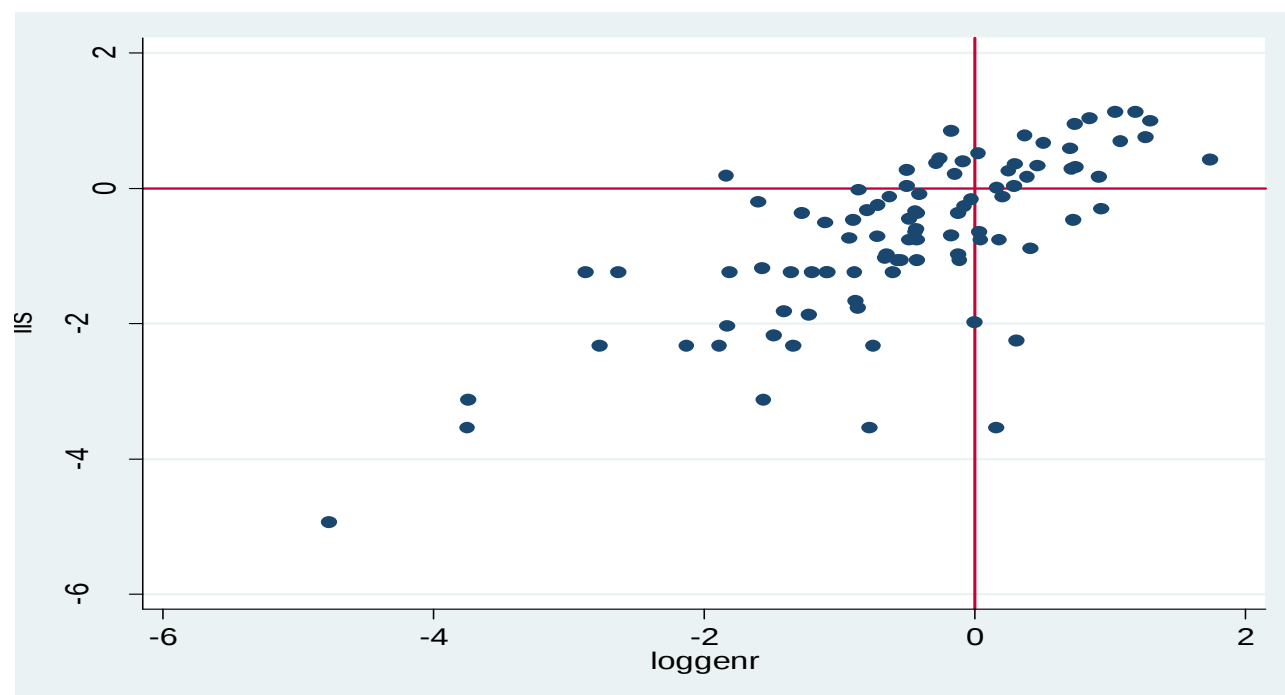
Παρατηρούμε ότι τα επίπεδα ιαμίας επηρεάζουν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό και ανεξάρτητα από τις άλλες μεταβλητές την πιθανότητα ανταπόκρισης. Υψηλότερο HIV-RNA κατά την έναρξη cART κατά 1 log₁₀ μειώνει την πιθανότητα ανταπόκρισης κατά περίπου 10%. Το φύλο συνδέεται σε βαθμό οριακά στατιστικό με την πιθανότητα ανταπόκρισης με τις γυναίκες να έχουν δυο φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να ανταποκριθούν στην πρώτη θεραπεία από ότι οι άντρες. Υπάρχει τάση, αλλά μη στατιστικά σημαντική, για μείωση της πιθανότητας ανταπόκρισης στην πρώτη θεραπεία της τάξης του 3% για κάθε ένα έτος μεγαλύτερης ηλικίας κατά την έναρξη της cART. Ασθενείς με καθυστερημένη προσέλευση στην κλινική έχουν 60% μεγαλύτερη πιθανότητα να ανταποκριθούν στη θεραπεία από ότι ασθενείς χωρίς καθυστερημένη προσέλευση, αλλά η διαφορά αυτή είναι μόνο οριακά στατιστικά σημαντική (p=0,085).

Δεν παρατηρείται σημαντική αλλαγή στην ανταπόκριση ενός ασθενή ανάλογα με την αρχική τιμή των CD4 λεμφοκυττάρων κατά την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς με καταγωγή από την Αφρική έχουν 2,6 φορές καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία από ότι ασθενείς από την Δυτική Ευρώπη ενώ αντίθετα ασθενείς από την Ανατολική Ευρώπη έχουν 60% λιγότερη πιθανότητα να αποκριθούν στη θεραπεία από ότι ασθενείς από την Δυτική Ευρώπη. Δεν υπάρχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις ανάλογα με την πόλη κατοικίας.

Ασθενείς που πήραν πρώτη θεραπεία σε μεταγενέστερα χρόνια έχουν 2,5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να ανταποκριθούν στη θεραπεία από ότι ασθενείς που πήραν πρώτη θεραπεία κατά τη διετία 1996-1998 και η διαφορά αυτή είναι πολύ στατιστικά σημαντική. Ο τύπος της πρώτης cART παίζει σημαντικό ρόλο στην αρχική ιολογική ανταπόκριση στη θεραπεία καθώς ασθενείς με πρώτη θεραπεία που βασιζόταν σε

Boosted PIs ή NNRTIS είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα κατά 90% και 56% αντίστοιχα να ανταποκριθούν στη θεραπεία συγκριτικά με αυτούς που η πρώτη τους θεραπεία βασιζόταν σε unboosted PIs. Θα εξετάσουμε τη προσαρμογή του τελικού μας μοντέλου στα δεδομένα μας για να εκτιμήσουμε την καταλληλότητα του με χρήση των Cox-Snell κατάλοιπων.

Εικόνα 3.15: Αποτίμηση της καλής προσαρμογής του μοντέλου του Cox με χρήση των κατάλοιπων Cox-Snell



Όπως φαίνεται στην εικόνα 3.15, η γραμμή είναι περίπου ευθεία, διέρχεται πολύ κοντά στην αρχή των αξόνων και η κλίση της είναι κοντά στη μονάδα. Επομένως, μπορεί να προκύψει το συμπέρασμα ότι το μοντέλο μας προσαρμόζεται καλά στα δεδομένα. Ο έλεγχος για την αναλογικότητα των κινδύνων έδωσε $\chi^2(22)=13,53$ και $p\text{-value}=0.8$ συνεπώς δεν υπάρχει παραβίαση της αναλογικότητας των κινδύνων στο τελικό μοντέλο.

4.9.2 Ιολογική Υποτροπή

Ορισμός:

Όπως αναφέρθηκε ένας ασθενής θεωρείται ότι έχει Ιολογική υποτροπή όταν είχε 2 διαδοχικές μετρήσεις του HIV-RNA πάνω από 500 αντίγραφα / μλ ή τελευταία διαθέσιμη μέτρηση HIV-RNA ≥ 500 αντίγραφα / μλ. Σε όλες τις περιπτώσεις ιολογική υποτροπή μπορεί να συμβεί μόνο μετά την αρχική ιολογική ανταπόκριση ή για τα άτομα που άρχισαν με λιγότερο από 500 HIV-RNA αντίγραφα / μλ.

Αποτελέσματα:

Από τα 220 άτομα (80 με αρχική ιολογική ανταπόκριση και 57 με αρχικά επίπεδα HIV-RNA<500 αντιγράφων/ml) 85 (39%) εμφάνισαν ιολογική υποτροπή. Στον πίνακα 3.10 παρουσιάζονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών ανάλογα με το αν είχαν ή όχι ιολογική υποτροπή.

Πινάκας 3.10: Περιγραφικά ασθενών ανάλογα με την ιολογική υποτροπή.

Ιολογική Υποτροπή (Virologic Relapse)			
	NAI - N(%)	OXI - N(%)	p-value
Φύλο			0,967
Ανδρες	103 (62)	62 (38)	
Γυναίκες	33 (61)	22 (39)	
Ηλικία έναρξη θεραπείας (έτη)			0,157
<30	28 (55)	23 (45)	
30-39,9	47 (59)	33 (41)	
40-49,9	29 (58)	21 (42)	
50+	26 (78)	7 (22)	
Φυλή			0,225
Λευκός	120 (60)	82 (40)	
Μαύρος	10 (77)	3 (23)	
Εκπαίδευση			0,949
Υποχρεωτική εκπαίδευση	15 (60)	10 (40)	
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	57 (62)	36 (38)	
Τριτοβάθμια εκπαίδευση	53 (60)	35 (40)	
Άγνωστη	5 (72)	2 (28)	
Καταγωγή			0,08
Δυτική Ευρώπη	10 (66,67)	5 (33,33)	
Ανατολική Ευρώπη	108 (58,47)	77 (41,53)	
Αφρική	13 (86,17)	2 (13,33)	
Πόλη κατοικίας			0,334
Λευκωσία	49 (69)	23 (31)	
Λεμεσός	39 (54)	33 (46)	
Λάρνακα	25 (61)	16 (39)	
Πάφος	17 (58)	12 (42)	
CD4 κατά την έναρξη της θεραπείας (κύτταρα / μl)			0,985
<199	39 (62)	24 (38)	
200-350	33 (61)	21 (39)	
351-500	23 (64)	12 (36)	
501+	21 (60)	13 (40)	
Πιθανή πηγή μόλυνσης*			0,907
ΑΣΑ	68 (63)	41 (37)	
ΑΣΓ	54 (59)	37 (41)	
Άλλη	9 (62)	5 (38)	
AIDS κατά την πρωτοδιάγνωση			0,632
OXI	110 (60)	73 (40)	
NAI	22 (64)	12 (36)	

Ιολογική Υποτροπή (Virologic Relapse)			
	NAI - N(%)	OXI - N(%)	p-value
Συλλοίμωξη με ηπατίτιδα			0,683
Όχι	122 (61,42)	76 (38,58)	
Ναι	9 (56,25)	7 (43,75)	
Υπότυποι HIV			0,05
B	22 (45,83)	26 (54,17)	
Non B	26 (66,67)	13 (33,33)	
Τύπος πρώτης θεραπείας			0,001
Unboosted PIs *	17 (26,15)	48 (73,85)	
NNRTIS	47 (78,33)	13 (21,67)	
Boosted PIs	66 (75,29)	21 (24,71)	
Άλλη	1 (50)	1 (50)	
Καθυστερημένη διάγνωση			0,543
Ναι	52 (66,67)	26 (33,33)	
Όχι	61 (62,24)	37 (37,76)	

P-value: επίπεδο σημαντικότητας

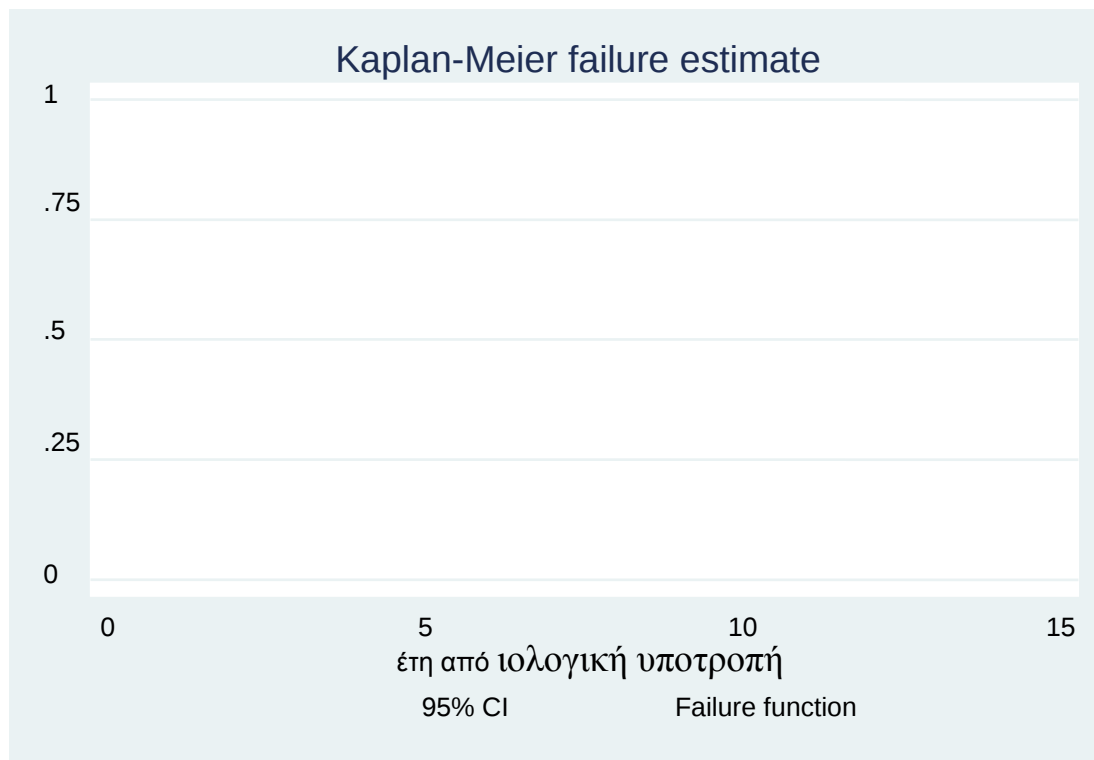
* ΑΣΑ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με άνδρες. ΑΣΓ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με γυναίκες.

Οι μεταβλητές ελέχθησαν για τη συσχέτισή τους με την ιολογική υποτροπή με έλεγχο χ^2 . Τα ποσοστά ιολογικής υποτροπής φαίνεται να διαφοροποιούνται σε βαθμό οριακά στατιστικό ($p=0,08$) ανάλογα με την καταγωγή, με τα άτομα Αφρικανικής καταγωγής να έχουν χαμηλότερα ποσοστά και τα άτομα με καταγωγή από την Ανατολική Ευρώπη υψηλότερα ποσοστά ιολογικής υποτροπής συγκριτικά με τα άτομα με καταγωγή από την Δυτική Ευρώπη. Ενδιαφέρον έχει το εύρημα ότι τα άτομα με μη-B υπότυπους του HIV έχουν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό χαμηλότερα ποσοστά ιολογικής υποτροπής συγκριτικά με τα άτομα που έχουν μολυνθεί με τον υπότυπο B.

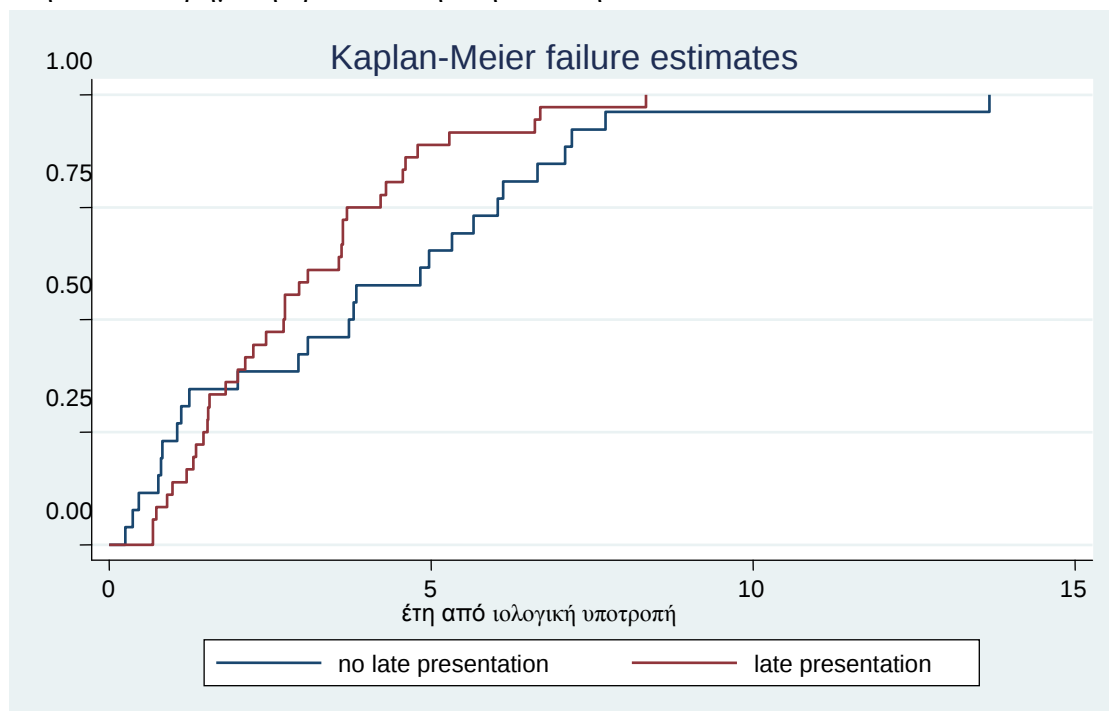
Υπάρχει επίσης μία τάση, αλλά μη στατιστικά σημαντική, τα μεγαλύτερης ηλικίας άτομα να έχουν χαμηλότερα ποσοστά ιολογικής υποτροπής. Τα ποσοστά ιολογικής υποτροπής είναι σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς που η cART ήταν βασισμένη σε unboosted PIs ενώ δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση ανάμεσα στα άτομα με cART βασισμένη σε boosted PIs ή NNRTIs. Οι υπόλοιποι παράγοντες όπως φύλο, φυλή, εκπαιδευτικό επίπεδο, πόλη κατοικίας, αριθμός CD4 λεμφοκυττάρων κατά την έναρξη της cART, πιθανή πηγή λοίμωξης και συλλοίμωξη με ηπατίτιδα δεν φαίνεται να επηρεάζουν τα ποσοστά ιολογικής υποτροπής σημαντικά.

Στη συνέχεια μελετάται ο χρόνος μέχρι την ιολογική υποτροπή με τεχνικές επιβίωσης. Ο χρόνος κατά τον οποίο οι μισοί ασθενείς παρουσίασαν ιολογική υποτροπή είναι τα 3 χρόνια. Ο χρόνος αυτός για τους ασθενείς με καθυστερημένη προσέλευση στη κλινική ήταν τα 2,7 χρόνια. Στην εικόνα 3.16 παρουσιάζεται η συνολική πιθανότητα ιολογικής υποτροπής των ασθενών και στη εικόνα 3.18 ανάλογα με το αν είχαν καθυστερημένη προσέλευση στη κλινική.

Εικόνα 3.16: Αθροιστική πιθανότητα για ιολογική υποτροπή στην cART μετά την πρώτη θεραπεία και 95% σημειακά διαστήματα εμπιστοσύνης



Εικόνα 3.17: Αθροιστική πιθανότητα για την ιολογική υποτροπή στην cART μετά την πρώτη θεραπεία ανάλογα με την καθυστερημένη προσέλευση στη κλινική.



Για να εξετάσουμε τυχόν διαφορά στο χρόνο της ιολογικής υποτροπής πραγματοποιήθηκε η δοκιμασία Log-rank. Η δοκιμασία αυτή έδωσε $\chi^2(1)=2,88$ με $p\text{-value}=0.089$ για την καθυστερημένη εμφάνιση στην κλινική, υποδεικνύοντας οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά. Στη συνέχεια διερευνήθηκαν οι παράγοντες που ενδεχομένως σχετίζονται με το χρόνο μέχρι την εμφάνιση ιολογικής υποτροπής χρησιμοποιώντας μοντέλα αναλογικών κινδύνων κατά Cox. Στον Πίνακα 3.11 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα μονοπαραγοντικών μοντέλων.

Πινάκας 3.11: Παράγοντες που ενδέχεται να σχετίζονται με το χρόνο μέχρι την ιολογική υποτροπή: αποτελέσματα μονοπαραγοντικών μοντέλων Cox.

Μεταβλητή	Haz. Ratio	95% Conf. Interval	P>z
Φύλο			
Ανδρες *	1		
Γυναίκες	2.311	(1.346, 3.969)	0.002
Ηλικία έναρξη θεραπείας (έτη)			
<30*	1		
30-39.9	0.818	(0.481, 1.389)	0.457
40-49.9	1.665	(0.885, 3.130)	0.114
50+	1.152	(0.495, 2.684)	0.742
Καθυστερημένη διάγνωση			
Όχι *			
Ναι	1.574	(0.928, 2.669)	0.092
Έτος πρώτης εξέτασης θεραπείας			
1996-1998 *	1		
1999-2000	1.014	(0.538, 1.909)	0.966
2001 +	1.553	(0.941, 2.564)	0.085
Καταγωγή			
Αφρική	2.368	(0.932, 6.021)	0.070
Δυτική Ευρώπη *	1		
Ανατολική Ευρώπη	1.102	(0.268, 4.521)	0.893
Εκπαίδευση			
Υποχρεωτική εκπαίδευση	0.921	(0.451, 1.880)	0.821
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	0.873	(0.543, 1.402)	0.574
Τριτοβάθμια εκπαίδευση *	1		
Άγνωστη	0,716	(0,170, 3,008)	0.648
AIDS			
Όχι *	1		
Ναι	0.970	(0.523, 1.800)	0.924
CD4 κατά την έναρξη της θεραπείας (κύτταρα / μl)			
<199 *	1		
200-350	0.927	(0.502, 1.710)	0.808
351-500	0.576	(0.276, 1.204)	0.143
501+	1.151	(0.585, 2.267)	0.684
Φυλή			
Λευκός *	1		
Μαύρος	3.689	(1.121, 12.137)	0.032

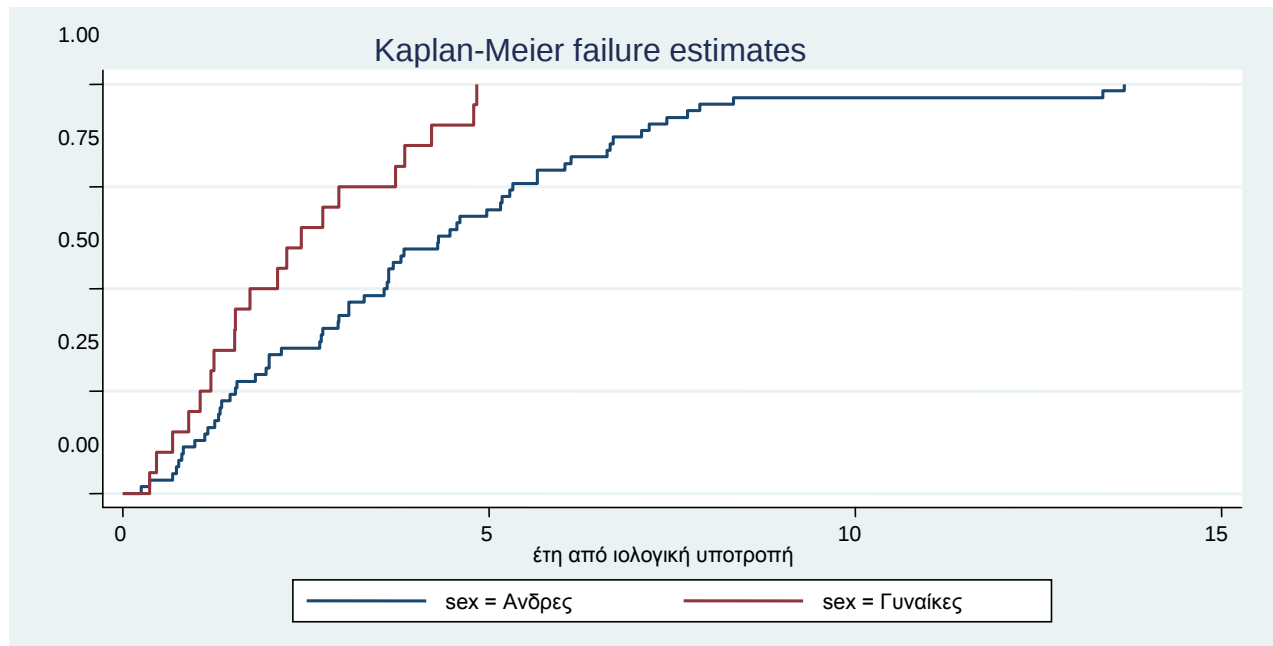
Μεταβλητή	Haz. Ratio	95% Conf. Interval	P>z
Συλλοίμωξη με ηπατίτιδα			
Όχι *	1		
Ναι	0.705	(0.302, 1.647)	0.420
Υπότυποι HIV			
Non B *	1		
B	0.860	(0.425, 1.742)	0.676
Πόλη κατοικίας			
Λευκωσία *			
Λεμεσός	1.193	(0.686, 2.076)	0.531
Λάρνακα	1.041	(0.533, 2.033)	0.906
Πάφος	0.991	(0.486, 2.020)	0.980
Πιθανή πηγή μόλυνσης			
ΑΣΑ *	1		
ΑΣΓ	1.907	(1.175, 3.096)	0.009
Άλλη	0.826	(0.318, 2.143)	0.694
Τύπος πρώτης θεραπείας			
Unboosted PIs *	1		
NNRTIS	0.821	(0.442, 1.523)	0.531
Boosted PIs	1.276	(0.748, 2.177)	0.391
HIV-RNA κατά την πρώτη θεραπεία (log10 copies/ml)	1.043	(0.951, 1.143)	0.370

Από το πινάκα 3.11 βλέπουμε ότι οι γυναίκες έχουν 2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ιολογική υποτροπή από ότι οι άνδρες. Επίσης ασθενείς από την Αφρική έχουν 2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν ιολογική υποτροπή σε σχέση με τους Δυτικοευρωπαίους. Αντίθετα δεν παρατηρείται διαφορά ανάμεσα σε Δυτικοευρωπαίους και Ανατολικοευρωπαίους στην ιολογική υποτροπή. Ασθενείς με πιθανή πηγή μόλυνσης ετεροφυλική επαφή έχουν 90% μεγαλύτερη πιθανότητα να υποτροπιάσουν σε σχέση με τους ασθενείς με πιθανή πηγή μόλυνσης ομοφυλοφιλικής επαφής.

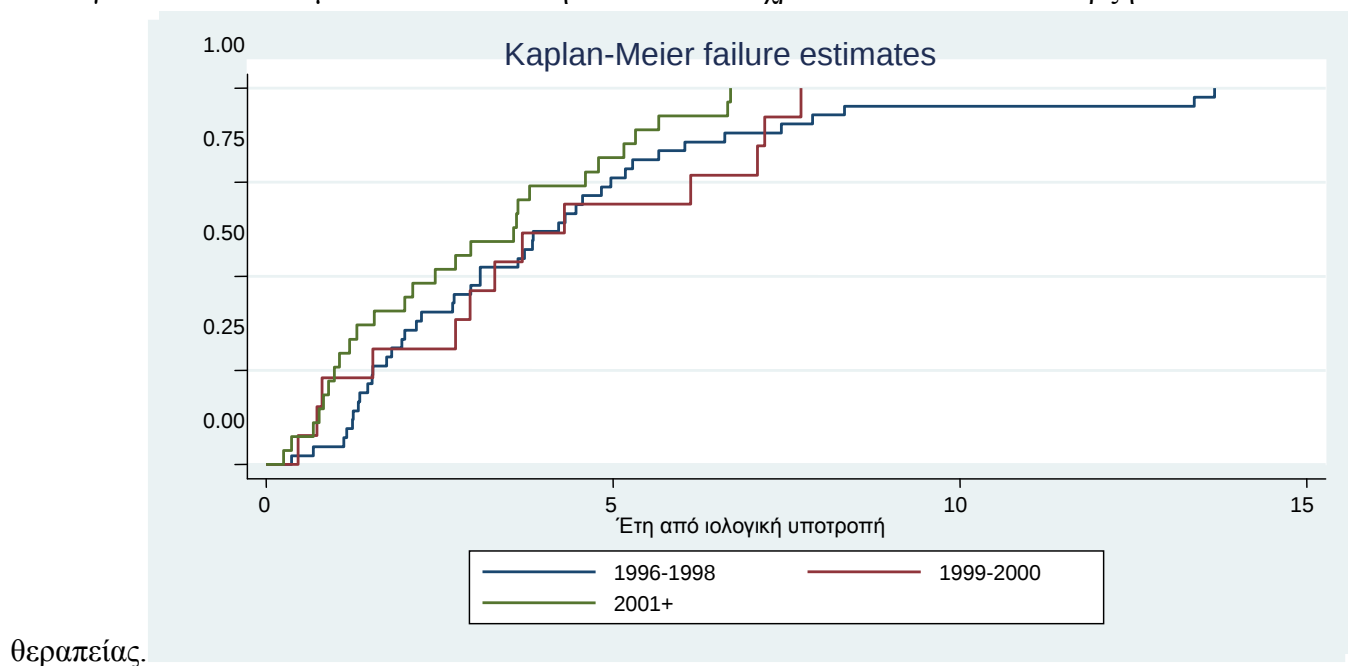
Ασθενείς με έναρξη θεραπείας μετά το 2001 έχουν 50% μεγαλύτερη πιθανότητα να υποτροπιάσουν σε σχέση με ασθενείς με έναρξη θεραπείας κατά τα χρόνια 1996-1998. Διαφορά δεν παρατηρείται ανάμεσα σε ασθενείς με έναρξη θεραπείας τη διετία 1999-2000 σε σχέση με ασθενείς που ξεκίνησαν τη προηγούμενη διετία. Όπως προαναφέρθηκε ασθενείς με καθυστερημένη διάγνωση έχουν αυξημένη πιθανότητα κατά 57% να πραγματοποιήσουν ιολογική υποτροπή σε σχέση με ασθενείς που δεν έχουν καθυστερημένη προσέλευση στην κλινική. Οι ασθενείς με υψηλότερη ιαίμια κατά την έναρξη της θεραπείας έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να κάνουν υποτροπή. Άτομα με υπότυπο B έχουν 14% μικρότερη πιθανότητα να παρουσιάσουν ιολογική υποτροπή σε σχέση με άτομα με υπότυπο άλλο εκτός του B. Τα CD4 λεμφοκύτταρα κατά την έναρξη της θεραπείας και το εκπαιδευτικό επίπεδο δεν αλλάζουν την πιθανότητα ιολογικής υποτροπής.

Στις εικόνες 3.18-3.21 παρουσιάζεται η αθροιστική πιθανότητα ιολογικής υποτροπής στη θεραπεία για τις μεταβλητές του φύλου, έτος έναρξης θεραπείας, καταγωγής και πιθανή πηγή μόλυνσης.

Εικόνα 3.18: Αθροιστική πιθανότητα για την ιολογική υποτροπή στην cART μετά την πρώτη θεραπεία ανάλογα με το φύλο.

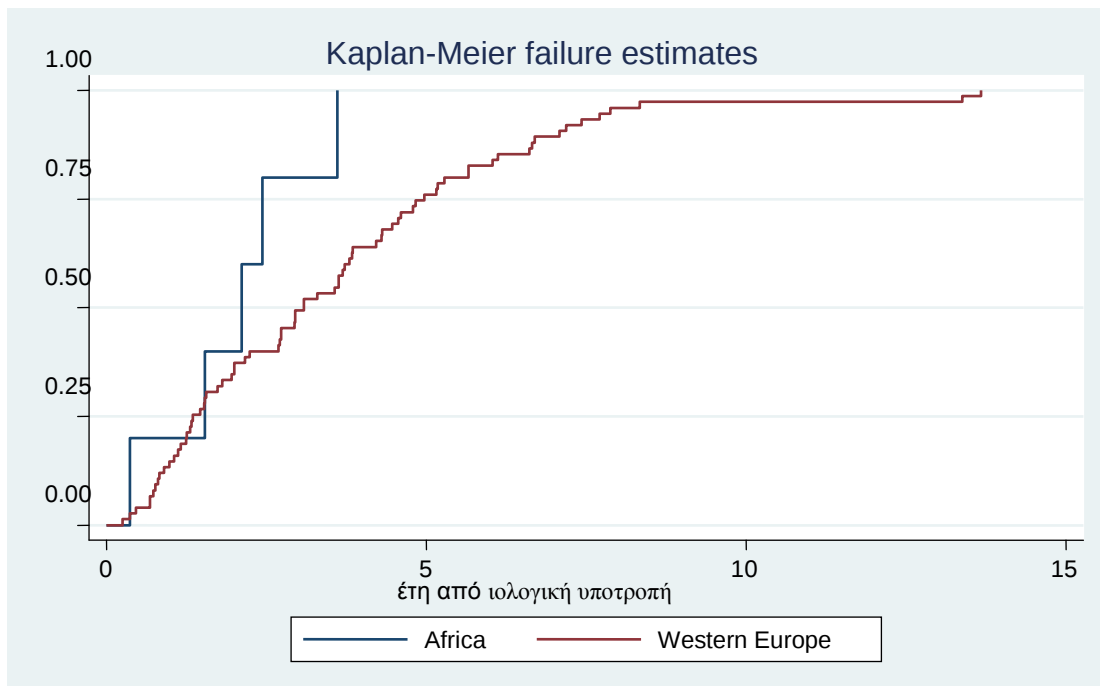


Εικόνα 3.19: Αθροιστική πιθανότητα για την ιολογική υποτροπή στην cART μετά την πρώτη θεραπεία ανάλογα με τη χρόνια έναρξη της

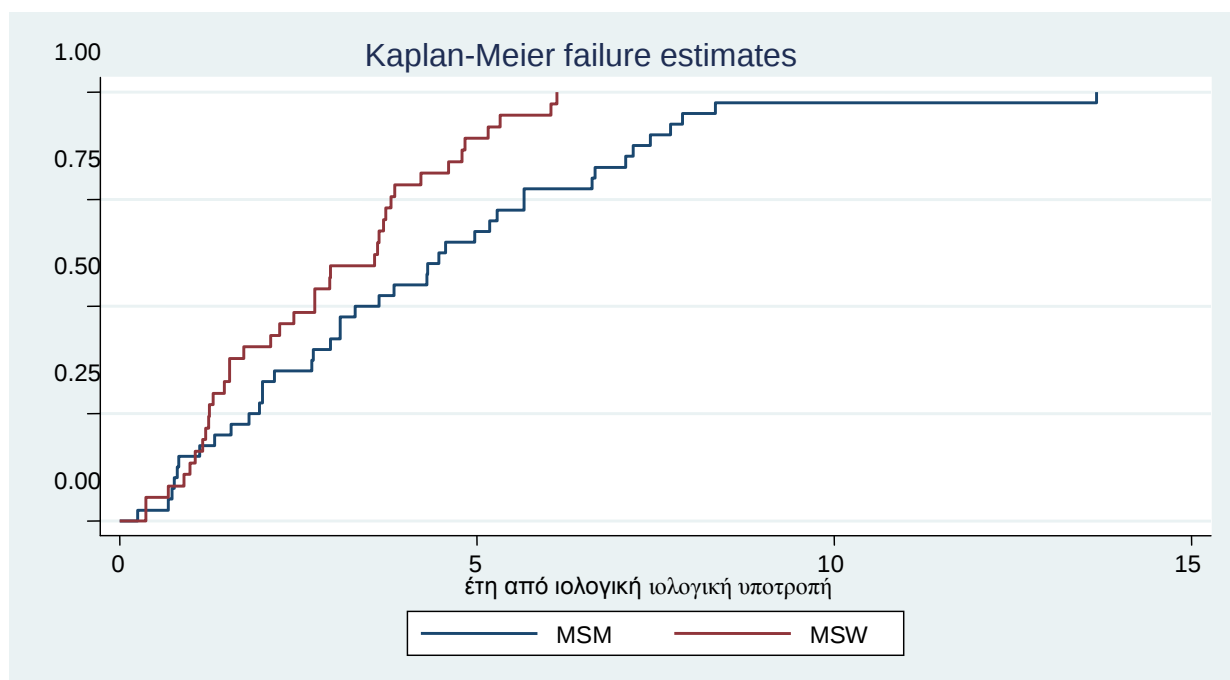


θεραπείας.

Εικόνα 3.20: Αθροιστική πιθανότητα για την ιολογική υποτροπή στην cART μετά την πρώτη θεραπεία ανάλογα με την καταγωγή.



Εικόνα 3.21: Αθροιστική πιθανότητα για την ιολογική υποτροπή στην cART μετά την πρώτη θεραπεία με την πιθανή πηγή μόλυνσης.



Προκειμένου να ανευρεθούν οι παράγοντες που ενδεχομένως σχετίζονται ανεξάρτητα με το χρόνο ιολογικής υποτροπής, εφαρμόστηκαν μοντέλα πολυπαραγοντικής ανάλυσης. Όπως και προηγουμένως, η διερεύνηση ξεκίνησε εφαρμόζοντας το μοντέλο που περιέχει όλες τις μεταβλητές και σταδιακά αφαιρούνται μεταβλητές με στόχο να φτάσουμε στο καλύτερο δυνατό φειδωλό μοντέλο για τα δεδομένα μας.

Πινάκας 3.12: Παράγοντες που σχετίζονται με την ιολογική υπότροπη. Στο μοντέλο περιλαμβάνονται όλες οι μεταβλητές ενώ η ηλικία και το έτος πρώτης εξέτασης έχουν εισαχθεί ως διακριτές μεταβλητές.

Μεταβλητή	Haz. Ratio	95% Conf. Interval	P>z
HIV-RNA κατά την πρώτη θεραπεία (log10 copies/ml)			
per unit	1.215	(0.994, 1.487)	0.058
Φύλο			
Άνδρες *	1		
Γυναίκες	2.550	(0.459, 14.168)	0.285
Ηλικία έναρξη θεραπείας (έτη)			
<30*	1		
30-39.9	0.129	(0.028, 0.591)	0.008
40-49.9	2.053	(0.438, 9.623)	0.361
50+	0.784	(0.004, 161.917)	0.929
Εκπαίδευση			
Υποχρεωτική εκπαίδευση	0.197	(0.026, 1.488)	0.115
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	0.555	(0.193, 1.536)	0.251
Τριτοβάθμια εκπαίδευση *	1		
Άγνωστη	0,090	(0,000, 19,684)	0.381
Καταγωγή			
Αφρική	0.859	(0.139, 5.324)	0.870
Δυτική Ευρώπη *	1		
Ανατολική Ευρώπη	0.492	(0.017, 14.173)	0.679
Πόλη κατοικίας			
Λευκωσία *	1		
Λεμεσός	2.401	(0.609, 9.460)	0.211
Λάρνακα	3.266	(0.592, 18.002)	0.174
Πάφος	1.973	(0.352, 11.073)	0.440
Έτος πρώτης εξέτασης θεραπείας			
1996-1998 *	1		
1999-2000	2.170	(0.444, 10.604)	0.339
2001 +	1.835	(0.412, 8.169)	0.426
AIDS			
Όχι *	1		
Ναι	0.100	(0.011, 0.876)	0.038
CD4 κατά την έναρξη της θεραπείας (κύτταρα/μl)			
<199 *	1		
200-350	1.116	(0.240, 5.191)	0.888
351-500	1.389	(0.182, 10.615)	0.752
501+	6.696	(1.073, 41.770)	0.042

Πιθανή πηγή μόλυνσης *			
ΑΣΑ	1		
ΑΣΓ	1.547	(0.404, 5.931)	0.524
Άλλη/άγνωστη	0.838	(0.060, 11.652)	0.895
Τύπος πρώτης θεραπείας			
Unboosted PIs *	1		
NNRTIS	3.740	(0.540, 25.882)	0.181
Boosted PIs	0.959	(0.179, 5.144)	0.961
Καθυστερημένη διάγνωση			
Όχι *	1		
Ναι	21.615	(2.392, 195.303)	0.006
Συλλοίμωξη με ηπατίτιδα			
Όχι *	1		
Ναι	2.573	(0.655, 10.114)	0.176

*ΑΣΑ :Άνδρες με σεξουαλική επαφή με άνδρες ; ΑΣΓ : Άνδρες με σεξουαλική επαφή με γυναίκες.

Προκειμένου να βρεθεί το πλέον φειδωλό αλλά και πληροφοριακό μοντέλο ελέγχθηκε αν οι μεταβλητές ηλικία και έτος διάγνωσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως γραμμικές αντί για κατηγορικές (υποθέτοντας γραμμική τάση). Ο έλεγχος με πηλίκο μέγιστης πιθανοφάνειας (likelihood ratio test –LRT) έδειξε ότι η μεταβλητή ηλικία κατά την έναρξη cART θα μπορούσε να ενταχθεί στο μοντέλο ως γραμμική ενώ το έτος έναρξης θεραπείας όχι (LR X^2 9,83 και 0,48 για την ηλικία και το έτος έναρξης θεραπείας αντίστοιχα, με τα αντίστοιχα επίπεδα σημαντικότητας 0,007 και 0,97).

Οι μεταβλητές τόπος κατοικίας και συλλοίμωξη με ηπατίτιδα δεν συνεισφέρουν σημαντικά, επομένως αφαιρούνται από το τελικό μοντέλο (LR X^2 = 3.01 , p-value=0.389 Και LR X^2 = 0.3, p-value=0.58 αντίστοιχα). Στη συνέχεια ελέγχονται οι μεταβλητές εκπαιδευτικό επίπεδο και η μεταβλητή «Πιθανή πηγή μόλυνσης» οι οποίες δεν συνεισφέρουν σημαντικά, επομένως αφαιρούνται από το τελικό μοντέλο (LR X^2 = 2,06 , p-value=0,55 Και LR X^2 = 2,03, p-value=0.36 αντίστοιχα). Η μεταβλητή aids δε δίνει σημαντική πληροφορία στο μοντέλο μας αλλά λόγω της βιολογικής της σημαντικότητας παραμένει στο τελικό μοντέλο. Στον Πίνακα 3.13 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του τελικού μοντέλου.

Πίνακας 3.13: Παράγοντες που σχετίζονται με την ιολογική υποτροπή. Αποτελέσματα του πολυπαραγοντικού μοντέλλου.

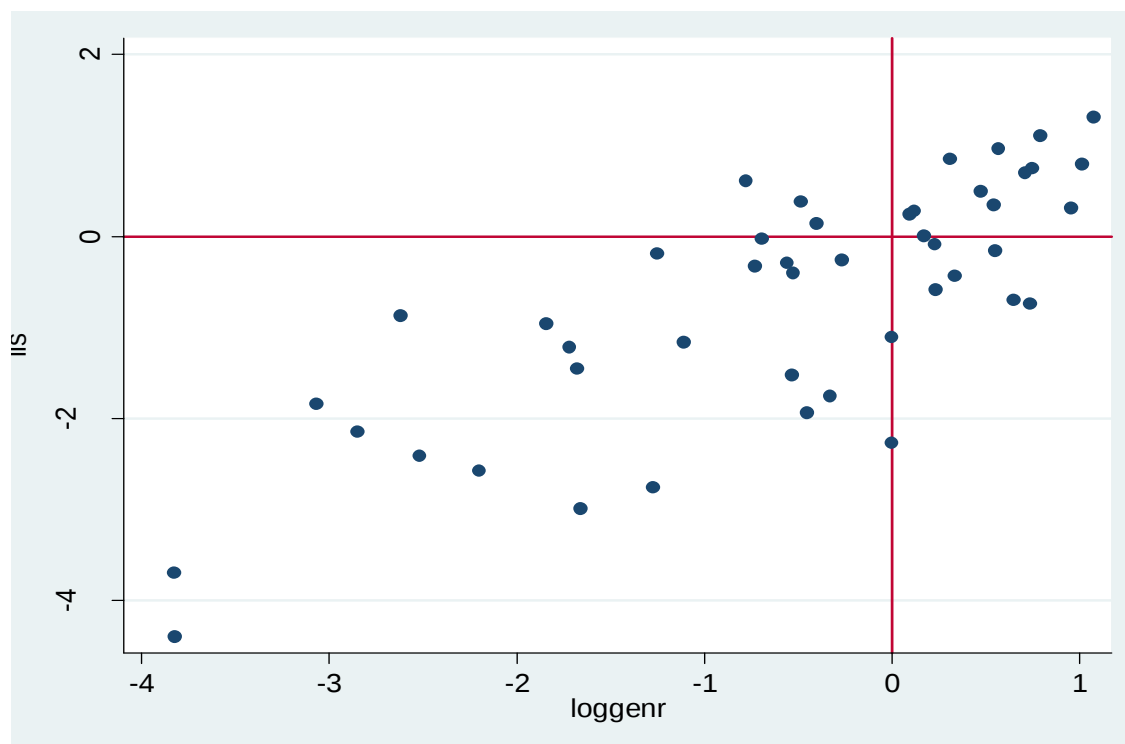
Μεταβλητή	Haz. Ratio	95% Conf. Interval	P>z
HIV-RNA κατά την πρώτη θεραπεία (log₁₀ copies/ml)			
ανά 1log ₁₀	1.169	(0.981, 1.393)	0.081
Φύλο			
Άνδρες	1		
Γυναίκες	3.997	(1.676, 9.537)	0.002
Ηλικία έναρξης θεραπείας			
Ανά έτος	0.960	(0.913, 1.009)	0.105
Έτος πρώτης έναρξη θεραπείας			
1996-1998*	1		
1999-2000	1.432	(0.463, 4.433)	0.533
2001+	1.224	(0.505, 2.965)	0.655

Aids			
0*	1		
1	0.930	(0.286, 3.020)	0.904
CD4 κατά την έναρξη της θεραπείας (κύτταρα / μl)			
<199 *	1		
200-350	1.051	(0.381, 2.899)	0.924
351-500	1.434	(0.290, 7.095)	0.659
501+	5.898	(1.609, 21.620)	0.007
Τύπος πρώτης θεραπείας			
Unboosted PIs *	1		
NNRTIS	1.275	(0.329, 4.946)	0.725
Boosted PI s	0.960	(0.270, 3.405)	0.949
Καθυστερημένη διάγνωση			
Όχι	1		
Ναι	5.398	(1.432, 20.351)	0.013

Παρατηρούμε ότι οι γυναίκες έχουν σχεδόν 4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ιολογική υποτροπή από ότι οι άντρες. Η καθυστερημένη προσέλευση στην κλινική παίζει σημαντικό ρόλο στην ιολογική υποτροπή καθώς ασθενείς που είχαν καθυστερημένη προσέλευση στην κλινική είχαν 5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για ιολογική υποτροπή από ότι ασθενείς χωρίς καθυστερημένη προσέλευση. Επίσης παρατηρείται τάση, αλλά μη στατιστικά σημαντική, για αύξηση της πιθανότητας της ιολογικής υποτροπής της τάξης του 12% για αύξηση των επιπέδων της ιαμίας κατά 1 $\log_{10}$.

Τάση υπάρχει και για μείωση της ιολογικής υποτροπής με αύξηση της ηλικίας. Δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά στην πιθανότητα ιολογικής υποτροπής ανάλογα με το έτος έναρξης αντιρετροϊκής θεραπείας. Παρατηρούμε μια αύξηση του κινδύνου για ιολογική υπότροπη σε άτομα με CD4 λεμφοκύτταρα άνω των 500 κυττάρων/ μ l, όμως ο αριθμός των ατόμων με τόσο υψηλό αριθμό CD4 λεμφοκυττάρων είναι πολύ μικρός και επομένως το αποτέλεσμα αυτό δεν θα πρέπει να υπερ-ερμηνευτεί. Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στην πιθανότητα ιολογικής υποτροπής με βάση τον τύπο της 1^{ης} cART.

Το μοντέλο μας δεν παραβιάζει την υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων που είναι προϋπόθεση του μοντέλου του Cox καθώς ο έλεγχος έδωσε μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα p -value=0.8. Στην εικόνα 3.22 βλέπουμε τα κατάλοιπα Cox-Snell μέσω των οποίων θα γίνει η αξιολόγηση για την καλή εφαρμογή του μοντέλου μας στα δεδομένα.

Εικόνα 3.22: Αποτίμηση της καλής προσαρμογής του μοντέλου του Cox με χρήση των κατάλοιπων Cox-Snell

Παρατηρείται ότι η γραμμή είναι περίπου ευθεία, διέρχεται πολύ κοντά από την αρχή των αξόνων και η κλίση της πρέπει να είναι κοντά στη μονάδα. Επομένως, μπορεί να προκύψει το συμπέρασμα ότι το μοντέλο μας προσαρμόζεται καλά στα δεδομένα.

4.9.3 Ιολογική Αποτυχία

Ορισμός:

Ένας ασθενής θεωρείται ότι έχει Ιολογική αποτυχία όταν δεν υπήρξε ιολογική ανταπόκριση εντός 6 μηνών ή την αρχική ιολογική ανταπόκριση ακολούθησε ιολογική υπότροπη. Ασθενείς με χρόνο παρακολούθησης μικρότερο από 6 μήνες αποκλείστηκαν από τη συγκεκριμένη ανάλυση. Το πλεονέκτημα ανάλυσης της έκβασης της ιολογικής αποτυχίας σε σχέση με την ανάλυση της αρχικής ιολογικής ανταπόκρισης και της ιολογικής υποτροπής είναι ότι συνυπολογίζει και τις δύο εκβάσεις (αρχική ανταπόκριση και υποτροπή).

Αποτελέσματα:

Στην ανάλυση συμπεριλήφθησαν 205 (94%) ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής. Από αυτούς το 51% κατατάχτηκε σε ιολογική αποτυχία ενώ το 49% όχι. Στον πίνακα 3.14 παρουσιάζονται τα περιγραφικά όλων των ασθενών ανάλογα με την ιολογική αποτυχία στη θεραπεία και στην εικόνα 3.23 παρουσιάζεται το διάγραμμα της αθροιστικής επίπτωσης στην πρώτη θεραπεία για όλους τους ασθενείς.

Πινάκας 3.14: Περιγραφικά ασθενών ανάλογα με την ιολογική αποτυχία στη πρώτη θεραπεία.

Ιολογική Αποτυχία (Virologic Failure)			
	OXI - N(%)	NAI - N(%)	p-value
Φύλο			0,511 *
Άνδρες	73 (48)	79 (52)	
Γυναίκες	20 (42)	27 (58)	
Ηλικία έναρξη θεραπείας (έτη)			0,412 *
<30	20 (44,44)	25 (55,56)	
30-39,9	33 (44,59)	41 (55,41)	
40-49,9	22 (44,83)	24 (52,17)	
50+	18 (62,07)	11 (37,93)	
Φυλή			0,520 **
Λευκός	87 (46,03)	102 (53,97)	
Μαύρος	6 (60)	4 (40)	
Εκπαίδευση			0,717 *
Υποχρεωτική εκπαίδευση	10 (41,6)	14 (58,33)	
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	42 (48,84)	44 (51,16)	
Τριτοβάθμια εκπαίδευση	39 (47,56)	43 (52,44)	
Άγνωστη	2 (28,57)	5 (71,43)	
Καταγωγή			0,691 *
Δυτική Ευρώπη	6 (50)	6 (50)	
Ανατολική Ευρώπη	79 (45,66)	94 (54,34)	
Αφρική	8 (57,14)	6 (42,86)	
Πόλη κατοικίας			0,112 *
Λευκωσία	38 (56,72)	29 (43,28)	
Λεμεσός	26 (37,68)	43 (62,32)	
Λάρνακα	19 (51,35)	18 (48,65)	
Πάφος	10 (38,46)	16 (61,54)	
CD4 κατά την έναρξη της θεραπείας (κύτταρα / μl)			0,985 *
<199	28 (45,9)	33 (54,1)	
200-350	24 (48)	26 (52)	
351-500	15 (50)	15 (50)	
501+	14 (46,67)	16 (53,33)	
Πιθανή πηγή μόλυνσης ***			0,376 *
ΑΣΑ	52 (50,98)	50 (49,02)	
ΑΣΓ	37 (43,53)	48 (56,47)	
Άλλη	4 (33,33)	8 (66,67)	
AIDS κατά την πρωτοδιάγνωση			0,986 *
No	78 (46,71)	89 (53,29)	
Yes	15 (46,88)	17 (53,13)	
Συλλοίμωξη με ηπατίτιδα			0,44 *
Όχι	87 (47,54)	96 (52,46)	
Ναι	6 (37,5)	10 (62,5)	
Υπότυποι HIV			0,647 *
B	16 (43,24)	21 (56,76)	

Ιολογική Αποτυχία (Virologic Failure)			
	OXI - N(%)	NAI - N(%)	p-value
Non B	18 (38,3)	29 (61,7)	
Τύπος πρώτης θεραπείας			<0,001 *
Unboosted PIs*	10 (15)	57 (85)	
NNRTIS	38 (67,86)	18 (32,14)	
Boosted PIs	49 (62,03)	30 (37,97)	
Άλλο	1 (50)	1 (50)	
Καθυστερημένη διάγνωση			0,767
Ναι	37 (52,86)	33 (47,14)	
Όχι	48 (50,53)	47 (49,47)	

P-value: επίπεδο σημαντικότητας

*: Οι μεταβλητές ελέγχθηκαν με χ^2 test

**: Οι μεταβλητές ελέγχθηκαν με Fisher's exact test

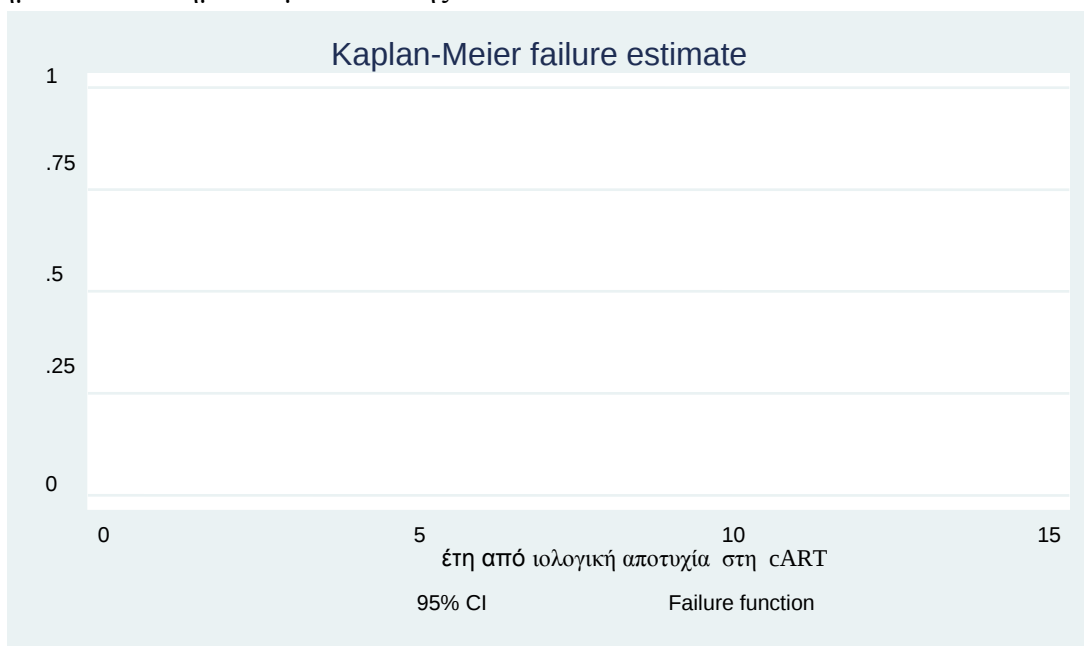
***ΑΣΑ : Άνδρες με σεξουαλική επαφή με άνδρες ; ΑΣΓ : Άνδρες με σεξουαλική επαφή με γυναίκες.

Παρατηρούμε ότι τα ποσοστά ιολογικής αποτυχίας της θεραπείας εξαρτώνται από τον τύπο της cART. Συγκεκριμένα ασθενείς με τύπο θεραπείας βασισμένο σε unboosted-PIs έχουν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά αποτυχίας σε σχέση με ασθενείς με τύπο θεραπείας βασισμένο σε NNRTIS ή boosted-PIs. Ασθενείς με τύπο θεραπείας που βασιζόταν σε unboosted-PIs τα ποσοστά αποτυχίας στη θεραπεία τους ήταν της τάξης του 70% ενώ των υπολοίπων ασθενών κυμαίνονταν από 30 έως 33%. Το φύλο δεν επηρεάζει τα ποσοστά αποτυχίας στη θεραπεία καθώς αυτά κινούνται γύρω στο 50% και για τα δυο φύλα. Επίσης παρατηρείται μια πτώση στα ποσοστά ιολογικής αποτυχίας με αύξηση της ηλικίας των ασθενών αλλά αυτή είναι μακριά από το να είναι στατιστικά σημαντική.

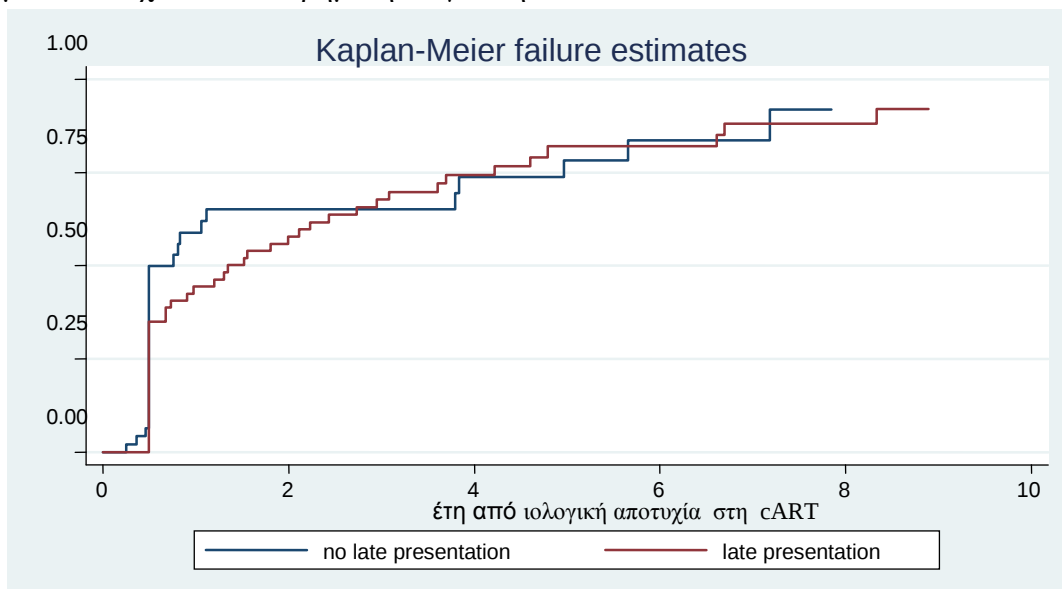
Το εκπαιδευτικό επίπεδο των ασθενών δε διαφοροποιεί τα ποσοστά ιολογικής αποτυχίας καθώς σε όλα τα επίπεδα της εκπαίδευσης είναι της τάξης του 50%. Η Πάφος και η Λεμεσός έχουν ποσοστά ιολογικής αποτυχίας μεγαλύτερα από τις άλλες πόλεις τις μελέτης μας. Συγκεκριμένα τα ποσοστά ιολογικής αποτυχίας σε Λευκωσία και Λάρνακα είναι της τάξης του 45% ενώ στις πόλεις Πάφος και Λεμεσός είναι της τάξης του 60%. Όμως οι διαφορές δεν είναι στατιστικά σημαντικές. Ο αριθμός των CD4 λεμφοκυττάρων κατά την έναρξη της θεραπείας δε φαίνεται να επηρεάζει τα ποσοστά ιολογικής αποτυχίας καθώς οποιοσδήποτε και αν είναι ο αρχικός αριθμός αυτά κινούνται γύρω στο 50%. Ούτε η πιθανή πηγή μόλυνσης, AIDS κατά την έναρξη της θεραπείας, η συλλοίμωξη με ηπατίτιδα και ο υπότυπος του ιού φαίνεται να επηρεάζουν τα ποσοστά της ιολογικής αποτυχίας.

Στη συνέχεια μελετάται ο χρόνος μέχρι την ιολογική αποτυχία με τεχνικές επιβίωσης. Οι μισοί ασθενείς παρουσίασαν ιολογική αποτυχία σε διάστημα περίπου ενός έτους από την έναρξη της θεραπείας. Ο χρόνος, κατά τον οποίο οι μισοί ασθενείς με καθυστερημένη διάγνωση παρουσίασαν ιολογική αποτυχία στην πρώτη τους θεραπεία ήταν 1 έτος ενώ ο αντίστοιχος χρόνος για άτομα με προχωρημένη νόσο ήταν 1,2 χρόνια. Στην εικόνα 3.23 παρουσιάζεται η συνολική πιθανότητα ιολογικής αποτυχίας συναρτήσει του χρόνου από την έναρξη cART την ιολογική ανταπόκριση ενώ στην εικόνα 3.24 παρουσιάζεται το αντίστοιχο διάγραμμα ανάλογα με το αν είχαν οι ασθενείς καθυστερημένη προσέλευση στη κλινική.

Εικόνα 3.23: Αθροιστική πιθανότητα για την ιολογική αποτυχία στη cART μετά την πρώτη θεραπεία και 95% σημειακά διαστήματα εμπιστοσύνης.



Εικόνα 3.24: Αθροιστική πιθανότητα για την ιολογική αποτυχία στη cART μετά την πρώτη θεραπεία ανάλογα με το αν είχαν καθυστερημένη διάγνωση.



Έλεγχος μέσω log-rank test έδωσε $\chi^2(1)=0,55$ με $p\text{-value}=0,4591$, υποδεικνύοντας μη στατιστικά σημαντική διαφορά στο χρόνο ιολογικής αποτυχίας ανάμεσα σε αυτούς με και χωρίς καθυστερημένη

διάγνωση της λοίμωξης. Στη συνέχεια διερευνούμε ποίοι παράγοντες πιθανόν να σχετίζονται με την ιολογική υποτροπή μέσω μονοπαραγοντικών μοντέλων αναλογικών κινδύνων κατά Cox.

Πινάκας 3.15: Παράγοντες που ενδέχεται να σχετίζονται με το χρόνο ιολογικής αποτυχίας: αποτελέσματα μονοπαραγοντικών μοντέλων Cox.

Μεταβλητή	Haz. Ratio	95% Conf. Interval	P>z
Φύλο			
Άνδρες *	1		
Γυναίκες	1.28	(0.826, 2.007)	0.264
Ηλικία έναρξης θεραπείας (έτη)			
<30*	1		
30-39.9	1.011	(0.614, 1.663)	0.967
40-49.9	1.108	(0.630, 1.948)	0.722
50+	0.826	(0.405, 1.684)	0.599
Καθυστερημένη διάγνωση			
Όχι *	1		
Ναι	0.860	(0.548, 1.349)	0.512
Έτος πρώτης εξέτασης θεραπείας			
1996-1998 *	1		
1999-2000	1.213	(0.669, 2.199)	0.525
2001 +	0.772	(0.510, 1.170)	0.222
Καταγωγή			
Αφρική	1.305	(0.567, 3.001)	0.531
Δυτική Ευρώπη *	1		
Ανατολική Ευρώπη	2.146	(0.927, 4.968)	0.075
Εκπαίδευση			
Υποχρεωτική εκπαίδευση	0.748	(0.405, 1.380)	0.352
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	0.888	(0.580, 1.360)	0.586
Τριτοβάθμια εκπαίδευση *	1		
Άγνωστη	1,060	(0,419, 2,682)	0.902
AIDS			
Όχι *	1		
Ναι	0.991	0.991	0.973
CD4 κατά την έναρξη της θεραπείας (κύτταρα / μl)			
<199 *	1		
200-350	0.828	(0.491, 1.398)	0.481
351-500	0.762	(0.412, 1.411)	0.388
501+	1.200	(0.660, 2.182)	0.550
Φυλή			
Λευκός *	1		
Μαύρος	1.465	(0.536, 4.005)	0.457
Συλλοίμωξη με ηπατίτιδα			
Όχι *	1		
Ναι	1.101	(0.573, 2.118)	0.772

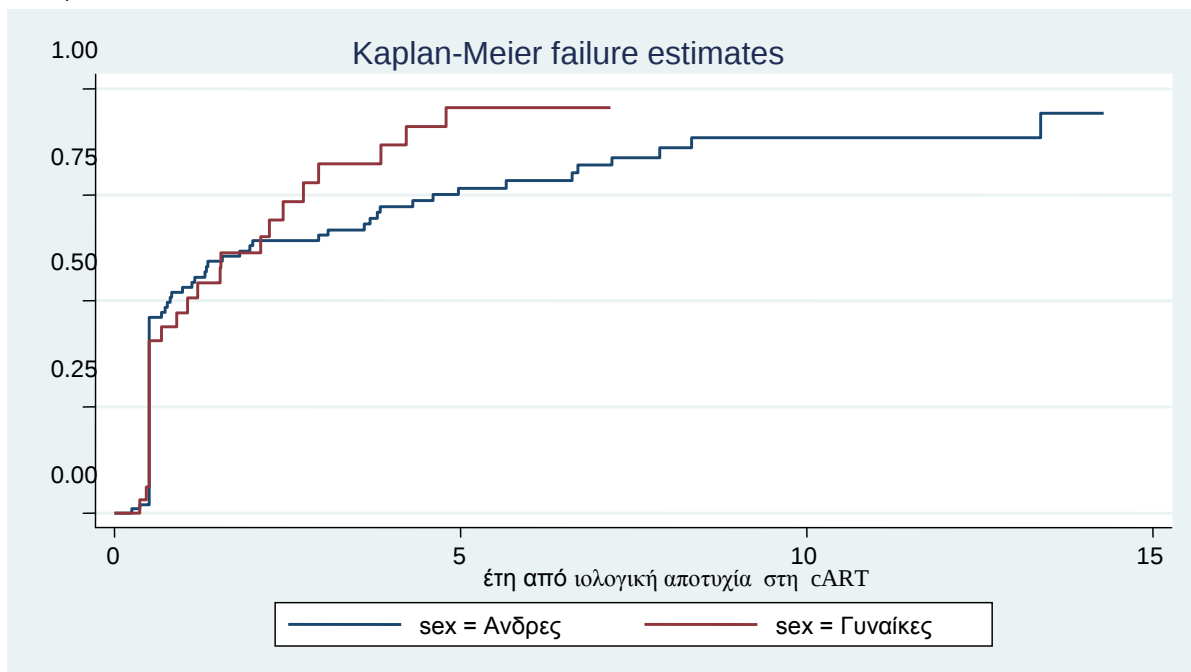
Μεταβλητή	Haz. Ratio	95% Conf. Interval	P>z
Υπότυποι HIV			
Non B *			
B	0.909	(0.511, 1.617)	0.746
Πόλη κατοικίας			
Λευκωσία *	1		
Λεμεσός	1.135	(0.708, 1.820)	0.598
Λάρνακα	1.053	(0.582, 1.905)	0.864
Πάφος	1.084	(0.587, 2.004)	0.796
Πιθανή πηγή μόλυνσης *			
ΑΣΑ	1		
ΑΣΓ	1.260	(0.843, 1.882)	0.260
Άλλη	0.913	(0.428, 1.944)	0.813
Τύπος πρώτης θεραπείας			
unboosted PIs *	1		
NNRTIS	0.521	(0.310, 0.877)	0.014
Boosted PIs	0.858	(0.549, 1.339)	0.499
HIV-RNA κατά την πρώτη θεραπεία			
Ανα 1 log10 copies/ml	1.064	(0.986, 1.148)	0.111

* ΑΣΑ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με άνδρες. ΑΣΓ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με γυναίκες.

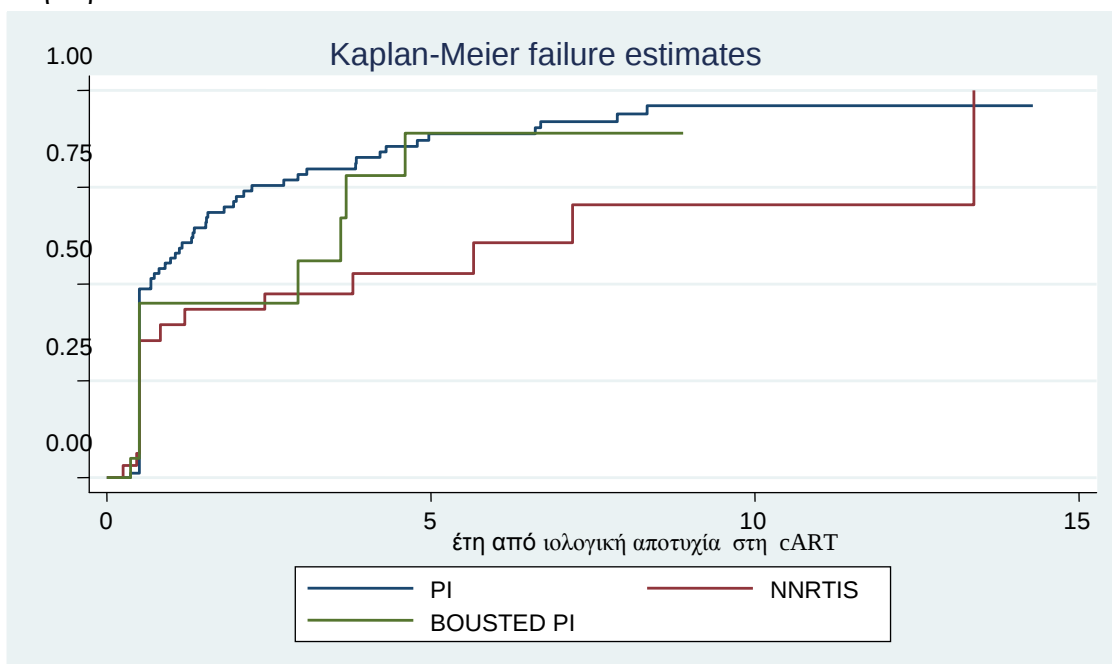
Παρατηρούμε ότι ασθενείς με τύπο θεραπείας που βασιζόταν σε NNRTIS ή boosted-PIs είχαν μικρότερη πιθανότητα για ιολογική αποτυχία σε σχέση με ασθενείς που είχαν τύπο θεραπείας που βασιζόταν σε unboosted-PIs. Συγκεκριμένα ασθενείς με θεραπεία βασισμένη σε NNRTIS είχαν 50% μικρότερη πιθανότητα να αποτύχουν σε σχέση με ασθενείς που η θεραπεία τους ήταν βασισμένη σε PI. Αντίστοιχα, ασθενείς που η θεραπεία τους βασιζόταν σε boosted-PIs είχαν 20% μικρότερη πιθανότητα να αποτύχουν σε σχέση με ασθενείς με τύπο θεραπείας που βασιζόταν σε unboosted-PIs.

Υπάρχει επίσης ένδειξη (που δεν αγγίζει όμως το συμβατικό όριο στατιστικής σημαντικότητας 5%) ότι υψηλότερο ιικό φορτίο κατά την έναρξη της cART σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα ιολογικής αποτυχίας. Ασθενείς που είχαν έναρξη θεραπείας μετά το 2001 είχαν 30% μικρότερη πιθανότητα για ιολογική αποτυχία σε σχέση με ασθενείς με έναρξη θεραπείας κατά την περίοδο 1996-1998, με τη διαφορά όμως να μην είναι στατιστικά σημαντική. Διαφοροποίηση, οριακά στατιστικά σημαντική στην πιθανότητα ιολογικής αποτυχίας υπάρχει ανάμεσα σε ασθενείς από τη Δυτική και από την Ανατολική Ευρώπη. Οι δεύτεροι είχαν 2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα ιολογικής αποτυχίας από ότι ασθενείς από τη Δυτική Ευρώπη. Δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στο χρόνο ιολογικής αποτυχίας ανάλογα με την ύπαρξη συλλοίμωξης με Ηπατίτιδα ή τον υπότυπο του ιού. Στις εικόνες 3.25-3.28 φαίνεται η πιθανότητα ιολογικής αποτυχίας για διαφορές μεταβλητές.

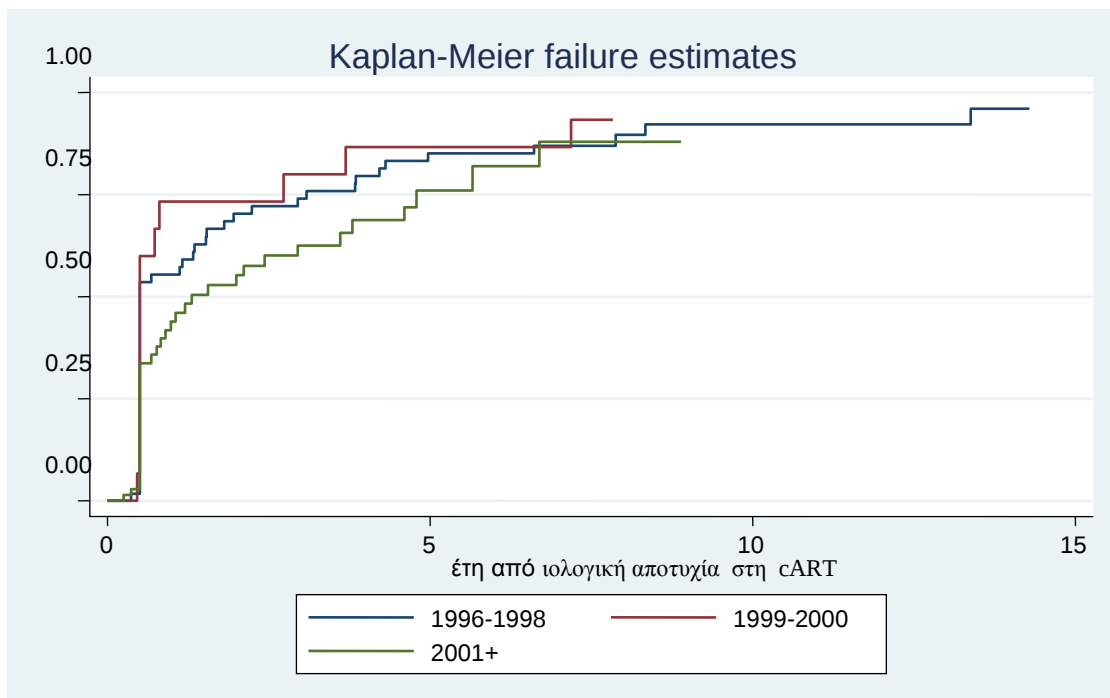
Εικόνα 3.25: Αθροιστική πιθανότητα για την ιολογική αποτυχία στη cART μετά την πρώτη θεραπεία ανάλογα με το φύλο.



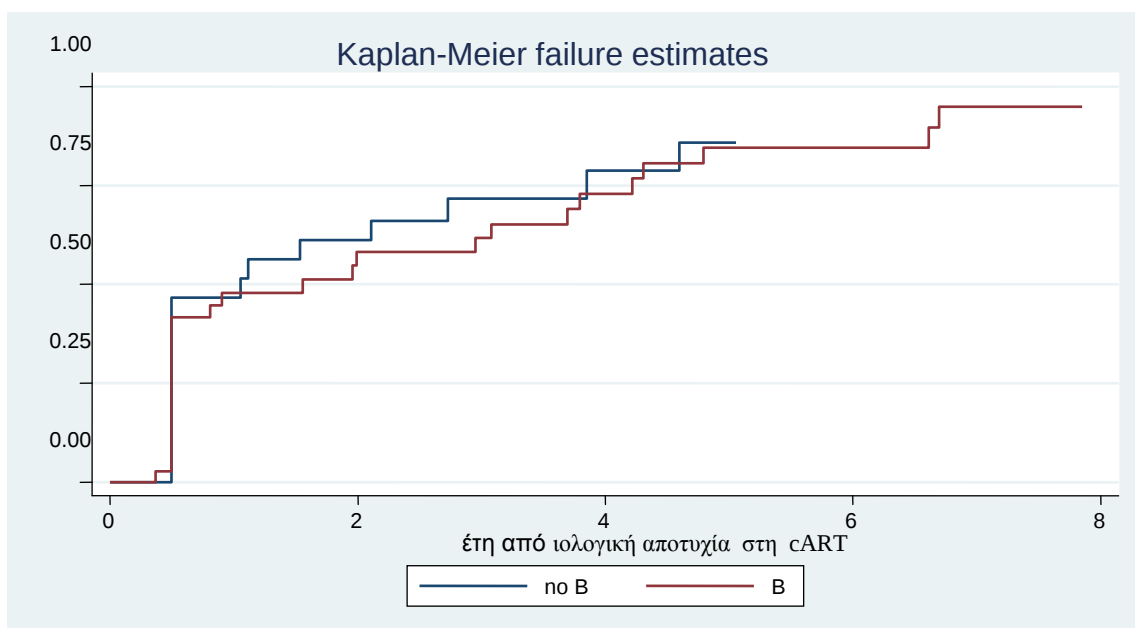
Εικόνα 3.26: Αθροιστική πιθανότητα για την ιολογική αποτυχία στη cART μετά την πρώτη θεραπεία ανάλογα με τη θεραπεία



Εικόνα 3.27: Αθροιστική πιθανότητα για την ιολογική αποτυχία στη cART μετά την πρώτη θεραπεία ανάλογα με το έτος έναρξης της θεραπείας.



Εικόνα 3.28: Αθροιστική πιθανότητα για την ιολογική αποτυχία στη cART μετά την πρώτη θεραπεία ανάλογα με τον υποτύπο του HIV.



Στον Πίνακα 3.16 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης με μοντέλο αναλογικών κινδύνων κατά Cox.

Πινάκας 3.16: Παράγοντες που σχετίζονται με την ιολογική αποτυχία .Στο μοντέλλο περιλαμβάνονται όλες οι μεταβλητές ενώ η ηλικία και το έτος πρώτης εξέτασης έχουν εισαχθεί ως διακριτές μεταβλητών.

Μεταβλητή	Haz. Ratio	95% Conf. Interval	P>z
HIV-RNA κατά την πρώτη θεραπεία (log10 copies/ml)			
ανά llog10	1.170	(1.027, 1.334)	0.018
Φύλο			
Ανδρες *	1		
Γυναίκες	1.578	(0.572, 4.355)	0.378
Ηλικία έναρξη θεραπείας (έτη)			
<30*	1		
30-39.9	1.727	(0.696, 4.284)	0.238
40-49.9	1.452	(0.468, 4.505)	0.518
50+	0.185	(0.032, 1.077)	0.060
Καθυστερημένη διάγνωση			
Όχι *	1		
Ναι	0.769	(0.231, 2.559)	0.669
Έτος πρώτης εξέτασης θεραπείας			
1996-1998 *	1		
1999-2000	2.971	(0.958, 9.217)	0.059
2001 +	2.539	(0.825, 7.814)	0.104
Καταγωγή			
Αφρική	1.302	(0.344, 4.925)	0.698
Δυτική Ευρώπη *	1		
Ανατολική Ευρώπη	4.045	(0.904, 18.103)	0.068
Εκπαίδευση			
Υποχρεωτική εκπαίδευση	0.199	(0.049, 0.806)	0.024
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	0.715	(0.332, 1.541)	0.392
Τριτοβάθμια εκπαίδευση *	1		
Άγνωστη	1,178	(0,206, 15,345)	0.601
AIDS			
Όχι *	1		
Ναι	1.476	(0.390, 5.583)	0.567
Συλλοίμωξη με ηπατίτιδα			
Όχι *	1		
Ναι	2.033	(0.676, 6.113)	0.207
Πόλη κατοικίας			
Λευκωσία *	1		
Λεμεσός	1.571	(0.708, 3.487)	0.267
Λάρνακα	2.259	(0.774, 6.594)	0.136
Πάφος	3.104	(0.921, 10.466)	0.068
Τύπος πρώτης θεραπείας			
Unboosted PIs *	1		
NNRTIS	0.162	(0.081, 0.588)	0.003
Boosted PIs	0.372	(0.183, 1.858)	0.05
Πιθανή πηγή μόλυνσης *			
ΑΣΑ	1		

Μεταβλητή	Haz. Ratio	95% Conf. Interval	P>z
ΑΣΓ	1.636	(0.620, 4.314)	0.320
Άλλη/Άγνωστη	3.125	(0.403, 24.204)	0.275
CD4 κατά την έναρξη της θεραπείας (κύτταρα /μl)			
<199 *	1		
200-350	1.916	(0.708, 5.190)	0.201
351-500	3.100	(0.599, 16.033)	0.177
501+	3.452	(0.765, 15.584)	0.107

ΑΣΑ : Άνδρες με σεξουαλική επαφή με άνδρες.: ΑΣΓ : Άνδρες με σεξουαλική επαφή με γυναίκες.

Προκειμένου να βρεθεί το πλέον φειδωλό αλλά και πληροφοριακό μοντέλο ελέγχθηκε αν οι μεταβλητές ηλικία και έτος διάγνωσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως γραμμικές αντί για κατηγορικές (υποθέτοντας γραμμική τάση). Ο έλεγχος με πηλίκιο μέγιστης πιθανοφάνειας (likelihood ratio test –LRT) έδειξε ότι η μεταβλητή έτος έναρξης θεραπείας θα μπορούσε να ενταχθεί στο μοντέλο ως γραμμική ενώ η ηλικία όχι (LR X^2 2,01 και 9,98 για την ηλικία και το έτος έναρξης θεραπείας αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα επίπεδα σημαντικότητας 0,15 και 0,006). Στη συνέχεια διερευνάται αν η μεταβλητή τόπος κατοικίας δίνει σημαντική πληροφορία στο μοντέλο μας. Κάνοντας Wald test για τις μεταβλητές ηλικία πρώτης εξέτασης, έτος πρώτης θεραπείας, επίπεδο εκπαίδευσης, πόλη κατοικίας, πιθανή πηγή μόλυνσης, συλλοίμωξη με ηπατίτιδα και η ύπαρξη aids κατά την έναρξη της θεραπείας έδειξε ότι καμία από αυτές τις μεταβλητές δεν συνδέεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με το χρόνο ιολογικής αποτυχίας. Τα αποτελέσματα του τελικού μοντέλου παρουσιάζονται στον πίνακα 3.17.

Πίνακας 3.17: Παράγοντες που σχετίζονται με την ιολογική αποτυχία .Αποτελέσματα τελικού μοντέλου.

Μεταβλητή	Haz. Ratio	95% Conf. Interval	P>z
Φύλο			
Άνδρες *	1		
Γυναίκες	0.809	(0.368, 1.779)	0.597
Τύπος πρώτης θεραπείας			
Unboosted PIs *	1		
NNRTIS	0.378	(0.139, 0.746)	0.008
Boosted PI s	0.541	(0.303, 0.966)	0.038
Καταγωγή			
Αφρική	2.202	(0.561, 8.650)	0.258
Δυτική Ευρώπη *	1		
Ανατολική Ευρώπη	3.996	(1.273, 12.550)	0.018
HIV-RNA κατά την πρώτη θεραπεία (log10 copies/ml)			
ανά 1log10	1.064	(0.949, 1.192)	0.289
Καθυστερημένη διάγνωση			
Όχι *	1		
Ναι	0.649	(0.379, 1.113)	0.116

Ο τύπος θεραπείας συνδέεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με το χρόνο ιολογικής αποτυχίας, με τα άτομα με θεραπεία με βάση τα NNRTIS ή boosted-PIs να έχουν σημαντικά μειωμένη πιθανότητα για ιολογική αποτυχία σε σχέση με ασθενείς που είχαν θεραπεία με βάση τα unboosted-PIs. Συγκεκριμένα ασθενείς με θεραπεία με βάση τα NNRTIS είχαν σχεδόν 70% μικρότερη πιθανότητα ιολογικής

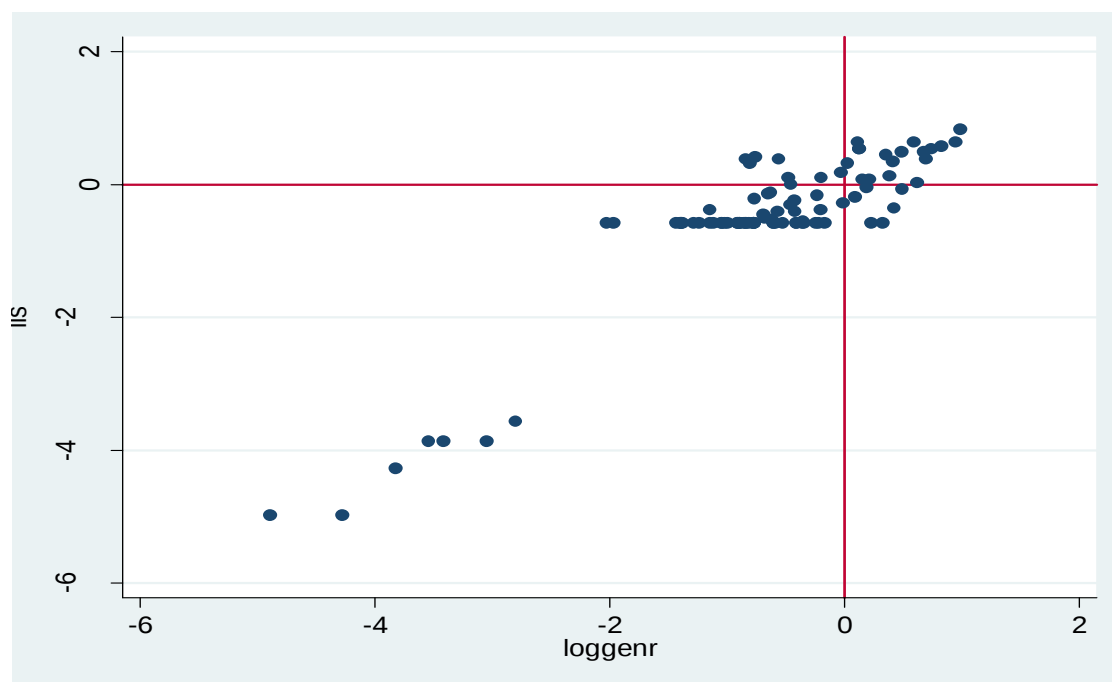
αποτυχίας σε σχέση με αυτούς που είχαν θεραπεία με βάση τα unboosted-PIs. Αντίστοιχα, ασθενείς με θεραπεία με βάση boosted-PIs είχαν μειωμένο κίνδυνο ιολογικής αποτυχίας κατά 56% σε σχέση με ασθενείς που είχαν θεραπεία με βάση τα unboosted-PIs. Δεν φαίνεται ωστόσο να υπάρχει σημαντική διαφορά ανάμεσα στα άτομα με θεραπεία βασισμένη στα NNRTIs ή στα boosted-PIs.

Ασθενείς από την Αφρική είχαν 2 φορές αυξημένη πιθανότητα ιολογικής αποτυχίας σε σχέση με ασθενείς από τη Δυτική Ευρώπη. Αντίστοιχα αυξημένη πιθανότητα υπάρχει και για τους ασθενείς από την ανατολική Ευρώπη καθώς έχουν σχεδόν 4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα ιολογικής αποτυχίας σε σχέση με ασθενείς από τη Δυτική Ευρώπη. Όσο μεγαλύτερο είναι το ιικό φορτίο κατά την έναρξη της θεραπείας τόσο αυξάνεται και ο κίνδυνος για ιολογική αποτυχία, ωστόσο η σχέση αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική. Το φύλο δεν σχετίζεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με το χρόνο ιολογικής αποτυχίας.

Ενδιαφέρον έχει ότι συμπεριλαμβάνοντας και τον υπότυπο ως ανεξάρτητη μεταβλητή στο τελικό μας μοντέλο δε αλλάζει σημαντικά τα αποτελέσματά μας, ενώ ο υπότυπος του ιού δεν σχετίζεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με το χρόνο ιολογικής αποτυχίας (διορθωμένο hazard ratio=0.86 και p-value=0.6).

Το μοντέλο μας δεν παραβιάζει την υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων που είναι προϋπόθεση του μοντέλου του Cox καθώς ο έλεγχος έδωσε μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα p-value=0.9

Εικόνα 3.29: Αποτίμηση της καλής προσαρμογής του μοντέλου του Cox με χρήση των κατάλοιπων Cox-Snell.



Τα κατάλοιπα του μοντέλου μας παρόλο που δεν αποτελούν μια ευθεία βλέπουμε ότι διέρχονται πολύ κοντά από την αρχή των αξόνων και η κλίση της είναι κοντά στη μονάδα. Επομένως, μπορεί να προκύψει το συμπέρασμα ότι το μοντέλο μας προσαρμόζεται ικανοποιητικά στα δεδομένα.

4.10 Ανοσολογική ανταπόκριση

Στην συγκεκριμένη ανάλυση συμπεριλαμβάνονται 315 (78%) άτομα καθώς για αυτά υπήρχε τουλάχιστον αρχική (κατά την έναρξη της cART) μέτρηση CD4 λεμφοκυττάρων. Στον Πίνακα 3.1 παρουσιάζεται η κατανομή των CD4 λεμφοκυττάρων κατά την έναρξη της πρώτης θεραπείας ανάλογα με τα επίπεδα διαφόρων παραγόντων.

Πίνακας 3.18: Διάμεσος τιμή και ενδοτεταρτομοριακό εύρος CD4 λεμφοκυττάρων (κύτταρα/μl) κατά την έναρξη της πρώτης αντιρετροϊκής θεραπείας ανάλογα με διάφορα χαρακτηριστικά των ασθενών.

Συνμεταβλητή	ΔΙΑΜΕΣΟΣ ΤΙΜΗ	ΕΝΔΟΤΕΤΑΡΤΟΜΟΡΙΑΚΟ ΕΥΡΟΣ	P-VALUE
Φύλο			0.3
Ανδρες	271	308	
Γυναίκες	268	239	
Ηλικία Πρωτοδιάγνωσης (Ετη)			0.01
<30	294	277	
30-39,9	268	357	
40-49,9	260	349	
50+	269	210	
Έτος Έναρξης Θεραπείας			0.12
1996-1998	280	266	
199-2000	268	336	
2001 +	249	350	
Εκπαίδευση			0.06
Υποχρεωτική εκπαίδευση	290	342	
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	271	260	
Τριτοβάθμια εκπαίδευση	259	357	
Καταγωγή			0.002
Αφρική	237	301	
Δυτική Ευρώπη	280	292	
Ανατολική Ευρώπη	187	169	
Πιθανή πηγή μόλυνσης *			0.01
ΑΣΑ	294	302	
ΑΣΓ	223	239	
Other/unknown	299	269	
Πόλη Κατοικίας			0.001
Λευκωσία	260	305	
Λεμεσός	270	281	
Λάρνακα	294	262	
Πάφος	236	311	
Ηπατίτιδα			<0.001
Όχι	280	307	

Συνμεταβλητή	ΔΙΑΜΕΣΟΣ ΤΙΜΗ	ΕΝΔΟΤΕΤΑΡΤΟΜΟΡΙΑΚΟ ΕΥΡΟΣ	P-VALUE
Ναι	221	139	
Υπότυποι HIV			
Non B	249	311	
B	219	324	
Τύπος Πρώτης Θεραπείας			<0.001
Un boosted PI	294	248	
NNRTIS	324	385	
Boosted PIs	278	386	
Καθυστερημένη Διάγνωση			<0.001
Όχι	467	243	
Ναι	186	152	

*ΑΣΑ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με άνδρες. ΑΣΓ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με γυναίκες.

Παρατηρούμε ότι ασθενείς με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα ξεκινούν cART με χαμηλότερα CD4 σχετικά με αυτούς χωρίς ηπατίτιδα. Επίσης ασθενείς με υπότυπο B είχαν χαμηλότερα CD4 κατά την έναρξη της θεραπείας από ότι ασθενείς με υπότυπο διαφορετικό του B. Ασθενείς από την Ανατολική Ευρώπη είχαν πολύ μικρότερο αριθμό cd4 λεμφοκυττάρων από ότι ασθενείς από τη Δυτική Ευρώπη. Το εύρημα αυτό είναι σε συμφωνία με το ότι οι ασθενείς από την Ανατολική Ευρώπη είχαν σε σημαντικά υψηλότερο βαθμό καθυστερημένη διάγνωση συγκριτικά με τα άτομα με καταγωγή από την Δυτική Ευρώπη. Ενδιαφέρον έχει το εύρημα ότι ασθενείς από την Πάφο είχαν μικρότερο αρχικό αριθμό CD4 λεμφοκυττάρων από ασθενείς από άλλες πόλεις τις Κύπρου. Δεν υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση στα επίπεδα των CD4 λεμφοκυττάρων ανάλογα με το εκπαιδευτικό επίπεδο και το φύλο. Όπως αναμενόταν, σημαντική διαφοροποίηση υπάρχει και στα επίπεδα των CD4 λεμφοκυττάρων ανάλογα με το αν οι ασθενείς είχαν ή όχι καθυστερημένη διάγνωση.

Στον πίνακα 3.19 περιγράφονται τα διαχρονικά δεδομένα για τα CD4 λεμφοκύτταρα. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησής ήταν τα 6 χρόνια και ο μέσος χρόνος ανάμεσα σε δυο μετρήσεις ήταν οι 4.2 μήνες. Ο κάθε ασθενείς είχε κατά μέσο όρο 13 μετρήσεις.

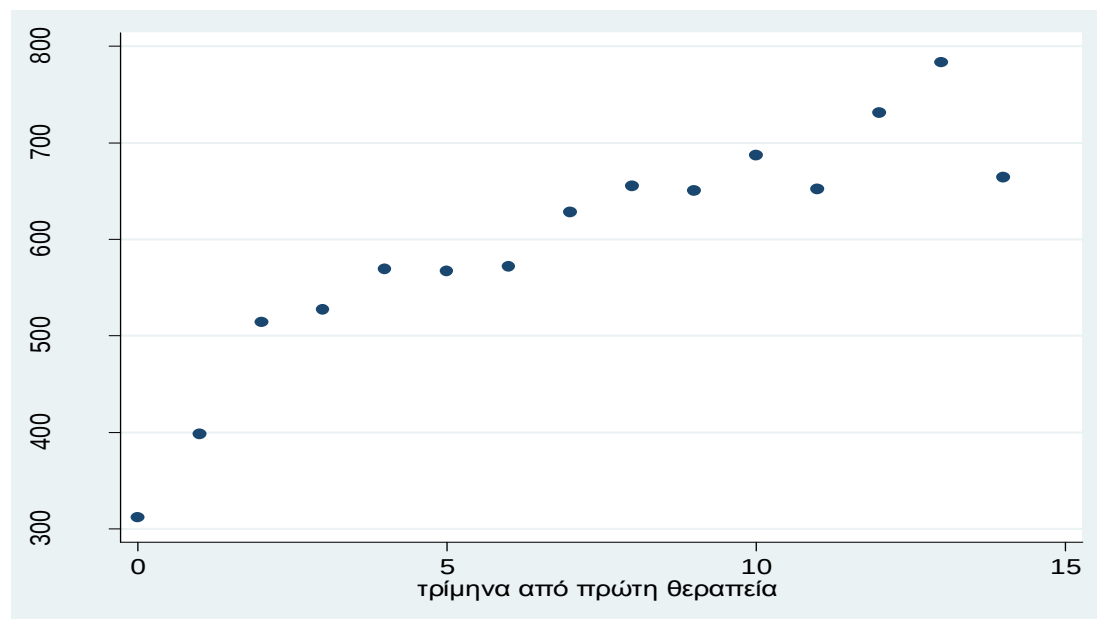
Πίνακας 3.19: Διαχρονικά δεδομένα για CD4 λεμφοκυττάρων

	Διάμεσος (IQR)	min	max
Μετρήσεις κατά τη διάρκεια του follow-up	13 (18)	2	78
Μέσος χρόνος μεταξύ δύο συνεχόμενων μετρήσεων (μήνες)	4,2 (4.3)	0,33	45
χρόνος follow-up (χρόνια)	6 (10.1)	0,01	15.8

*IQR= ενδοτεταρτομοριακό εύρος

Στην εικόνα 3.31 φαίνεται η διάμεσος των CD4 λεμφοκυττάρων ανά τρίμηνο όπου ως χρόνον ορίζεται ο χρόνος έναρξης cART.

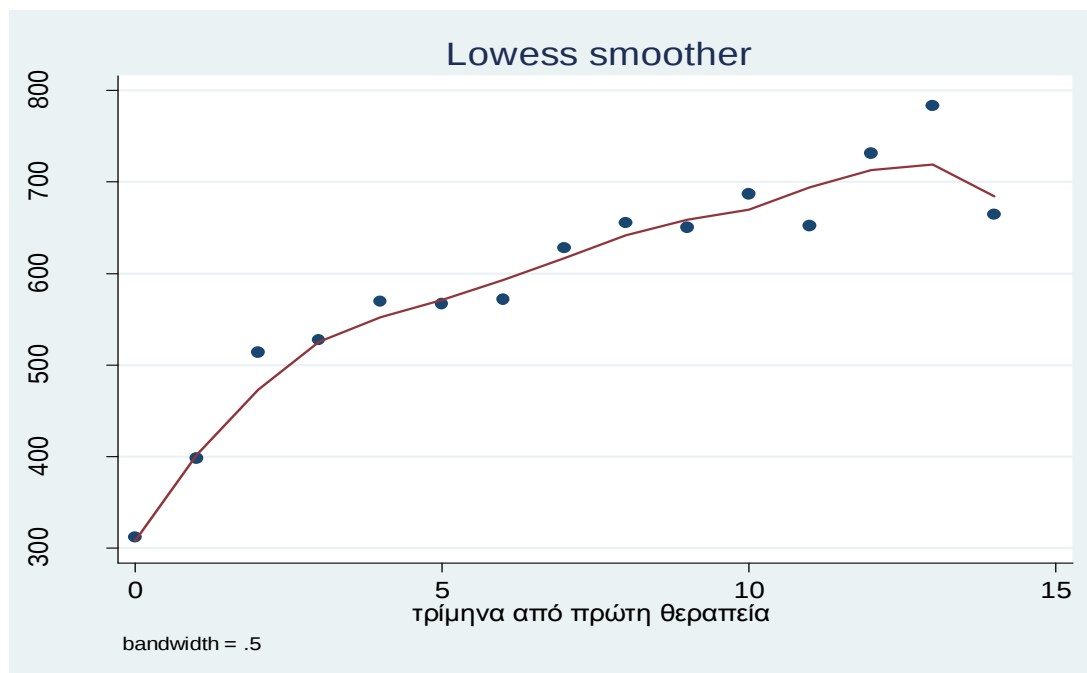
Εικόνα 3.30: Διάμεσος αριθμός CD4 λεμφοκυττάρων ανά τρίμηνο από την έναρξη συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας.



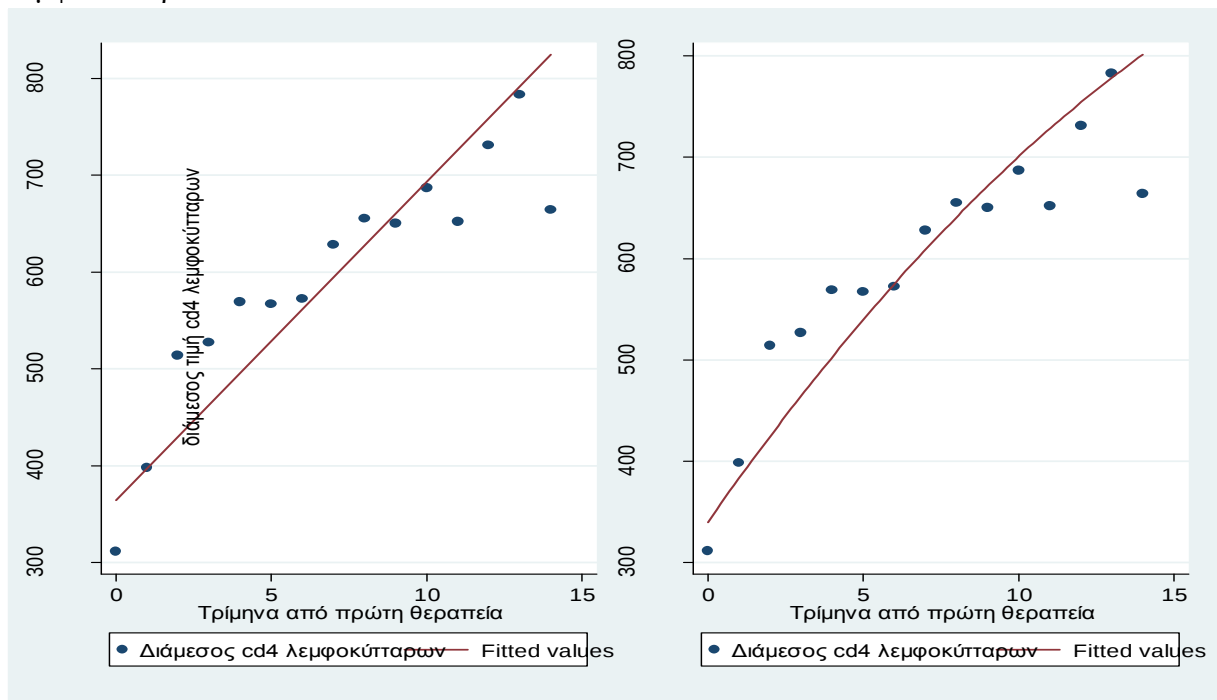
Παρατηρούμε ότι υπάρχει μία έντονη αύξηση στον αριθμό των CD4 λεμφοκυττάρων κατά τους πρώτους μήνες μετά την έναρξη της cART, η οποία ακολουθείται από μια πιο ήπια αύξηση. Προκειμένου να βρεθεί η βέλτιστη συνάρτηση που θα περιγράφει επαρκώς την παρατηρούμενη διαχρονική αύξηση των CD4 λεμφοκυττάρων, διερευνήθηκαν διάφορες εναλλακτικές. Στην εικόνα 3.31 παρουσιάζονται οι διαχρονικές τάσεις έχοντας συμπεριλάβει και γραμμή εξομάλυνσης (smoothed curve).

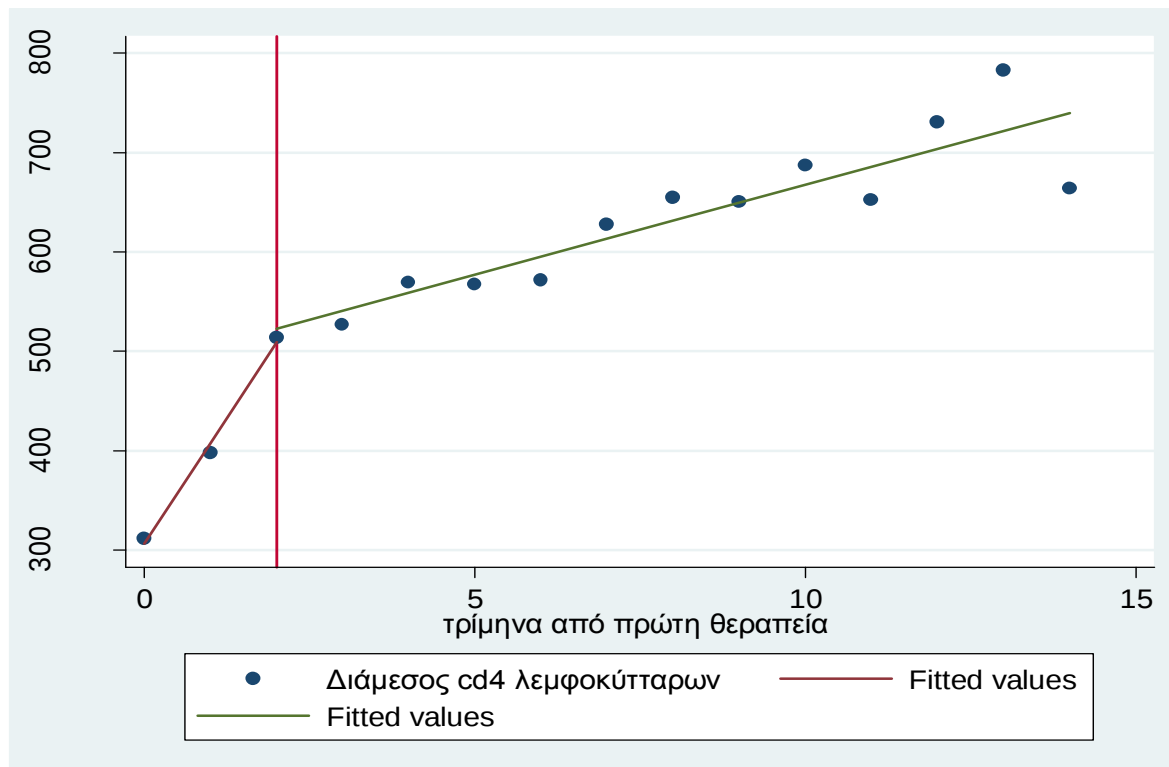
Η γραμμή εξομάλυνσης επιβεβαιώνει τις αρχικές παρατηρήσεις για απότομη αύξηση τους πρώτους μήνες από την έναρξη της cART. Η παρατηρούμενη έντονη πτώση κατά τους τελευταίους μήνες παρακολούθησης πρέπει να ερμηνευτεί προσεκτικά, καθώς λίγα άτομα συνεισφέρουν δεδομένα σε αυτούς τους χρόνους. Στις εικόνες 3.32 και 3.33 παρουσιάζονται διάφοροι εναλλακτικοί τρόποι παραμετρικής μοντελοποίησης των διαχρονικών τάσεων των CD4 λεμφοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων 2^{ου} βαθμού πολυώνυμο καθώς και κατά τμήματα γραμμική συνάρτηση του χρόνου. Με βάση το διάγραμμα αυτό αλλά και στατιστικά κριτήρια (μεγιστοποίηση της πιθανοφάνειας) φαίνεται ότι η καταλληλότερη μορφή είναι η κατά τμήματα γραμμική συνάρτηση του χρόνου με αλλαγή της κλίσης (του ρυθμού αύξησης) στους 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Συνεπώς αυτή η συνάρτηση θα υιοθετηθεί.

Εικόνα 3.31: Προσέγγιση μιας τοπικά σταθμισμένης παλινδρόμησης στη διάμεσο των CD4 λεμφοκυττάρων.



Εικόνα 3.32: Παρεμβολή ευθείας και πολωνύμου δευτέρου βαθμού στη διάμεσο των CD4 λεμφοκυττάρων.



Εικόνα 3.33: Προσέγγιση με δυο γραμμικές συναρτήσεις με αλλαγή κλίσης στους 6 μήνες.

Για τη διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν την αύξηση των CD4 λεμφοκυττάρων θα πραγματοποιηθεί πολυπαραγοντική κατά τμήματα γραμμική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή τον αριθμό των CD4 λεμφοκυττάρων. Δεδομένου ότι η κατανομή των CD4 λεμφοκυττάρων δεν είναι κανονική, χρησιμοποιήθηκε μετασχηματισμός τετραγωνικής ρίζας, καθώς αυτός εξασφαλίζει την κανονικότητα (που είναι προϋπόθεση για την εφαρμογή μοντέλων παλινδρόμησης). Συγκεκριμένα εφαρμόστηκαν μοντέλα μεικτών επιδράσεων (mixed effects models) με τυχαίες επιδράσεις τόσο στη σταθερά (αριθμό CD4 λεμφοκυττάρων κατά την έναρξη της θεραπείας) όσο και στο ρυθμό μεταβολής των CD4 λεμφοκυττάρων (random intercept and random slope).

Τα μοντέλα αυτά λαμβάνουν υπόψη τη συσχέτιση των μετρήσεων εντός του ίδιου ατόμου, επιπλέον επιτρέπουν τυχαίες διαφοροποιήσεις μεταξύ των ατόμων στον αριθμό των CD4 λεμφοκυττάρων κατά την έναρξη της θεραπείας όσο και στον ρυθμό μεταβολής τους. Με άλλα λόγια, επιτρέπεται το κάθε άτομο να έχει την δική του αρχική τιμή αλλά και ρυθμό μεταβολής των CD4 λεμφοκυττάρων. Για την επιλογή των μεταβλητών του τελικού μοντέλου χρησιμοποιήθηκε διαδικασία αντίστοιχη με αυτή που ακολουθήθηκε στην επιλογή μεταβλητών στα προηγούμενα κεφάλαια. Για τη σύγκριση εμφωλιασμένων (nested) μοντέλων (με άλλα λόγια για την επιλογή των σημαντικών μεταβλητών) χρησιμοποιήθηκαν έλεγχοι πηλίκου μέγιστης πιθανοφάνειας.

Κατ' αρχάς, εφαρμόστηκε μοντέλο μεικτών επιδράσεων κατά τμήματα γραμμικό (με αλλαγή στο ρυθμό μεταβολής των CD4 λεμφοκυττάρων στους 6 μήνες) που δεν συμπεριλαμβάνει άλλους πιθανούς προγνωστικούς παράγοντες για να ελεγχθεί η ικανότητα του μοντέλου να περιγράψει τις βασικές τάσεις

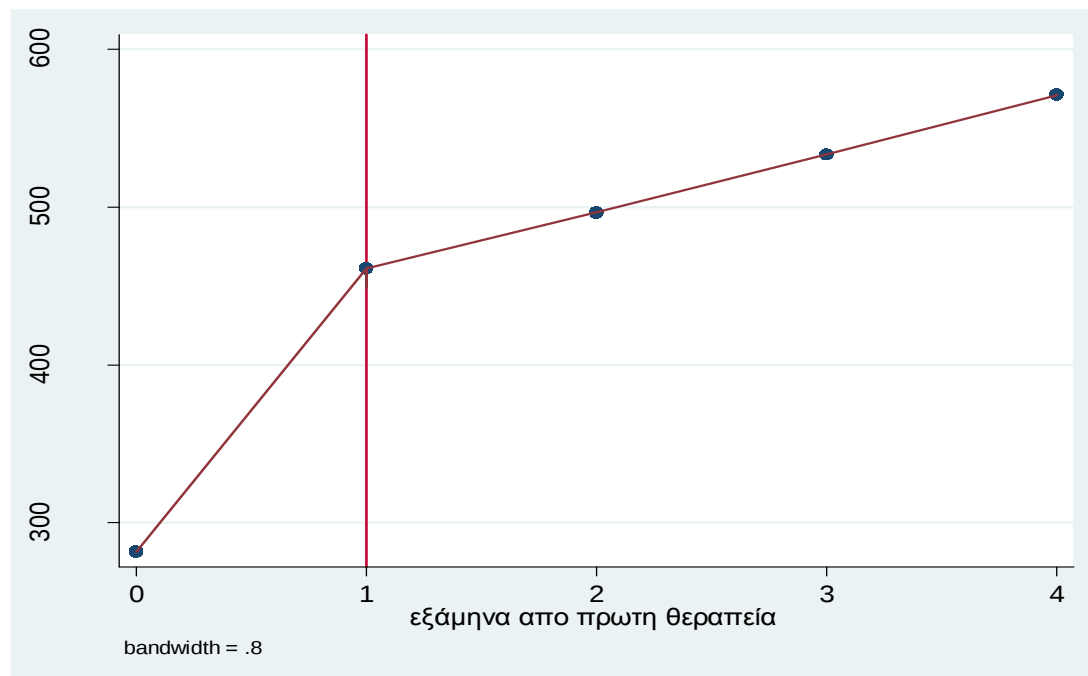
και να χρησιμοποιηθεί ως μοντέλο αναφοράς. Τα αποτελέσματα εφαρμογής αυτού του μοντέλου παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.20.

Πινάκας 3.20: Αποτελέσματα εφαρμογής μοντέλου μεικτών επιδράσεων στα δεδομένα των CD4 λεμφοκυττάρων. Ο αριθμός των CD4 λεμφοκυττάρων είναι μετά από μετασχηματισμό τετραγωνικής ρίζας.

	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ	95% ΟΡΙΑ ΑΞΙΟΠ.	P-VALUE
Σταθερά			
Τετρ. ρίζα (κύτταρα/μλ)	16.779	(15.558, 18.001)	<0.001
Ρυθμός μεταβολής (1^ο εξάμηνο)(κύτταρα/έτος)			
Τετραγ. Ρίζα (κύτταρα/έτος)	8.585	(6.611, 10.560)	<0.001
Ρυθμός μεταβολής μετά το 1^ο εξάμηνο			
Τετραγ. Ρίζα (κύτταρα/έτος)	0.808	(0.663, 0.953)	<0.001

Με βάση το μοντέλο αυτό, ο εκτιμώμενος μέσος αριθμός CD4 κατά την έναρξη cART ήταν 282 κύτταρα/μλ. Όπως αναμενόταν και από τα γραφήματα που προηγήθηκαν, ο αρχικός ρυθμός μεταβολής (κατά τους πρώτους 6 μήνες από την έναρξη της cART) ήταν σημαντικά μεγαλύτερος αυτού που επακολούθησε. Στην εικόνα 3.35 παρουσιάζονται γραφικά ο αναμενόμενος με βάση αυτό το μοντέλο αριθμός CD4 λεμφοκυττάρων ανάλογα με το χρόνο από την έναρξη cART.

Εικόνα 3.34: Διαχρονικά πορεία CD4 λεμφοκυττάρων. Αποτελέσματα από μονοπαραγοντική τμηματική παλινδρόμηση.



Στη συνέχεια εφαρμόστηκαν μοντέλα μεικτών επιδράσεων με μία μόνο μεταβλητή. Σε αυτή την μονοπαραγοντική ανάλυση ελέγχθηκε στην ουσία αν η κάθε μία από τις εξεταζόμενες μεταβλητές επηρεάζουν την σταθερά (δηλαδή αν διαφοροποιείται ο αριθμός των CD4 κατά την έναρξη της cART

ανάλογα με τα επίπεδα της προς έλεγχο μεταβλητής) τον αρχικό ρυθμό μεταβολής (κατά τους πρώτους 6 μήνες από την cART) ή τον τελικό ρυθμό μεταβολής (μετά τους πρώτους 6 μήνες). Ενδεικτικά, τα αποτελέσματα εφαρμογής αυτού του μοντέλου για την μεταβλητή «καθυστερημένη διάγνωση HIV λοίμωξης» παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.21.

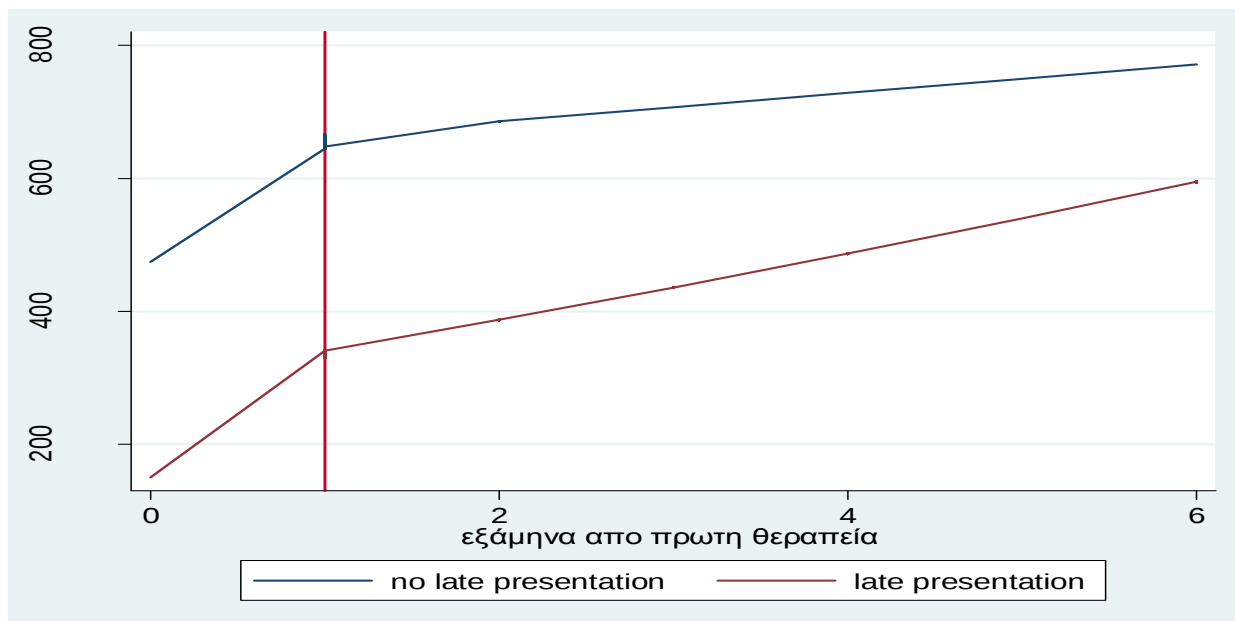
Πινάκας 3.21: Η επίδραση της καθυστερημένης προσέλευσης στην διαχρονική πορεία των CD4 λεμφοκυττάρων κατά τη διάρκεια της cART.

Μεταβλητή	Μέση Διαφορά(επίπεδα τετραγωνικών ριζών)	95% όρια αξιοπ.	P
Επίπεδα κατά την έναρξη cART			
Σταθερά			
Τετρ. ρίζα (κύτταρα/μl)	21.791	(20.058, 23.524)	<0.001
Καθυστερημένη διάγνωση			
Όχι*	0		
Ναι	-9.518	(-12.002, -7.035)	<0.001
Ρυθμός μεταβολών (6 μηνον σε cART)			
0-6 μήνες			
per unit	7.615	(4.426, 10.804)	<0.001
Καθυστερημένη διάγνωση			
Όχι*	0		
Ναι	3.584	(-1.031, 8.199)	0.128
Ρυθμός μεταβολών μετά του πρώτου 6 μηνου σε cART.			
6 + μήνες			
ανά μήνα	0.397	(0.113, 0.682)	0.006
Καθυστερημένη διάγνωση			
Όχι*	0		
Ναι	0.788	(0.116, 0.678)	0.006

* Reference Category

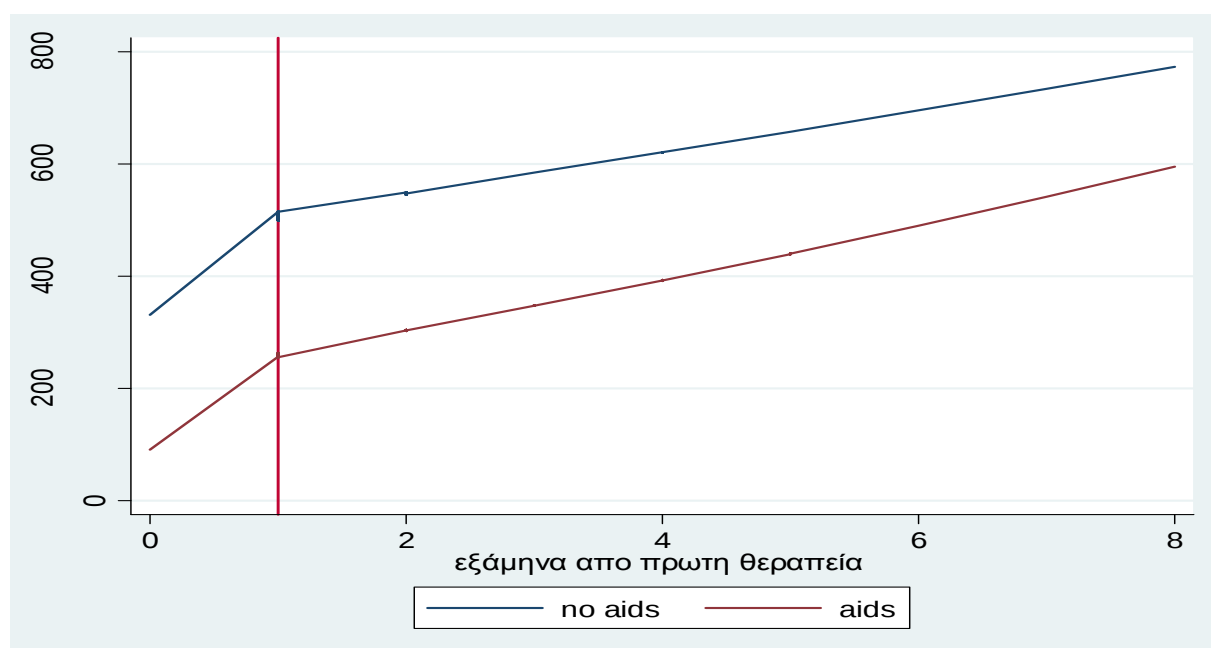
Όπως αναμενόταν, οι ασθενείς με καθυστερημένη διάγνωση αρχίζουν αντιρετροϊκή θεραπεία με μικρότερο αριθμό CD4 λεμφοκυττάρων κατά την έναρξη της θεραπείας συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς καθυστερημένη διάγνωση. Υπάρχει η τάση (μη στατιστικά σημαντική όμως) η ομάδα των ασθενών με καθυστερημένη διάγνωση να έχει μεγαλύτερη κλίση, δηλαδή εντονότερη αύξηση του αριθμού των CD4 λεμφοκυττάρων κατά τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας ($p=0.128$). Εντονότερη, και μάλιστα σε βαθμό στατιστικά σημαντική, είναι σε αυτή την ομάδα και η αύξηση των CD4 λεμφοκυττάρων μετά τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας ($p=0.006$). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται και γραφικά στην εικόνα 3.35.

Εικόνα 3.35: Διαχρονικά επίπεδα CD4 λεμφοκύτταρων ανάλογα με την ύπαρξη καθυστερημένης διάγνωσης. Αποτελέσματα από μονοπαραγοντικό μοντέλο μεικτών επιδράσεων κατά τμήματα γραμμικό.



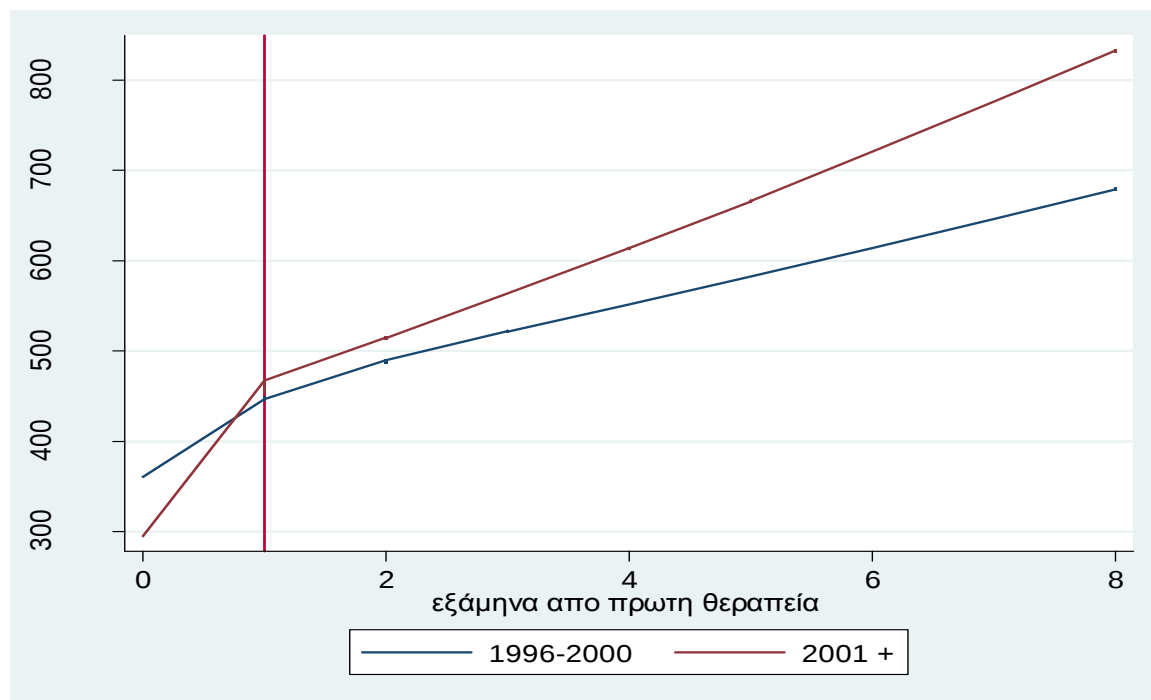
Στη συνέχεια παρουσιάζονται με μορφή διαγράμματος τα αντίστοιχα αποτελέσματα από μονοπαραγοντικά μοντέλα για ένα υποσύνολο των μεταβλητών του δείγματος μας.

Εικόνα 3.36: Διαχρονικά επίπεδα CD4 λεμφοκύτταρων ανάλογα με την ύπαρξη κλινικού AIDS. Αποτελέσματα από μονοπαραγοντικό μοντέλο μεικτών επιδράσεων κατά τμήματα γραμμικό.



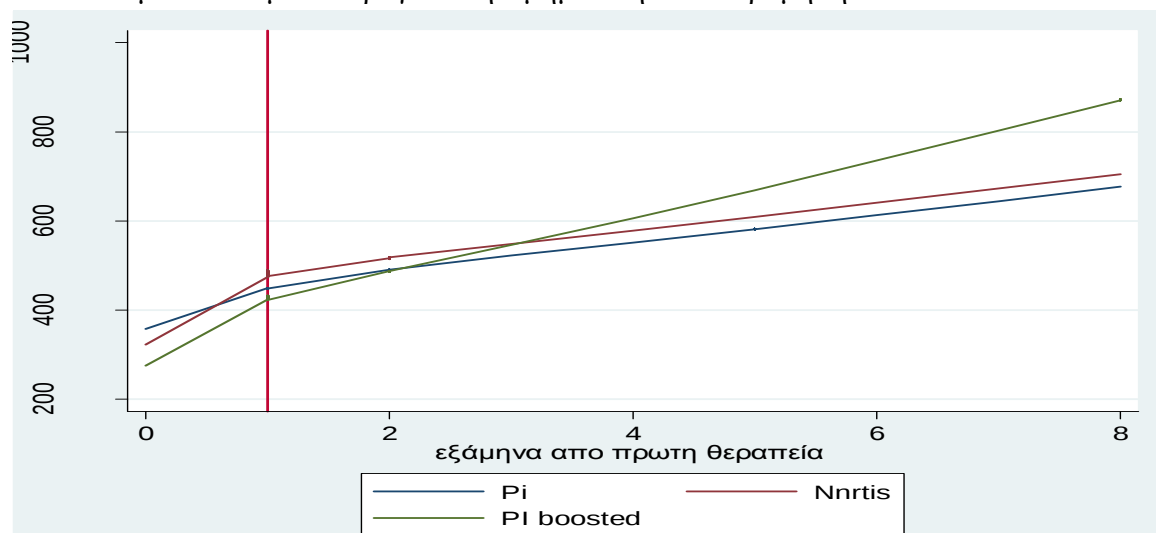
Όπως αναμενόταν, οι ασθενείς με AIDS αρχίζουν αντιρετροϊκή θεραπεία με μικρότερο αριθμό CD4 λεμφοκυττάρων κατά την έναρξη της θεραπείας συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς AIDS. Υπάρχει η τάση (μη στατιστικά σημαντική όμως) η ομάδα των ασθενών με AIDS να έχει μεγαλύτερη κλίση, δηλαδή εντονότερη αύξηση του αριθμού των CD4 λεμφοκυττάρων κατά τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας ($p\text{-value}=0.193$). Εντονότερη, και μάλιστα σε βαθμό στατιστικά σημαντική, είναι σε αυτή την ομάδα και η αύξηση των CD4 λεμφοκυττάρων μετά τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας ($p\text{-value}=0.03$).

Εικόνα 3.37: Διαχρονικά επίπεδα CD4 λεμφοκυττάρων ανάλογα με το έτος έναρξης θεραπείας. Αποτελέσματα από μονοπαραγοντική τμηματική παλινδρόμηση.



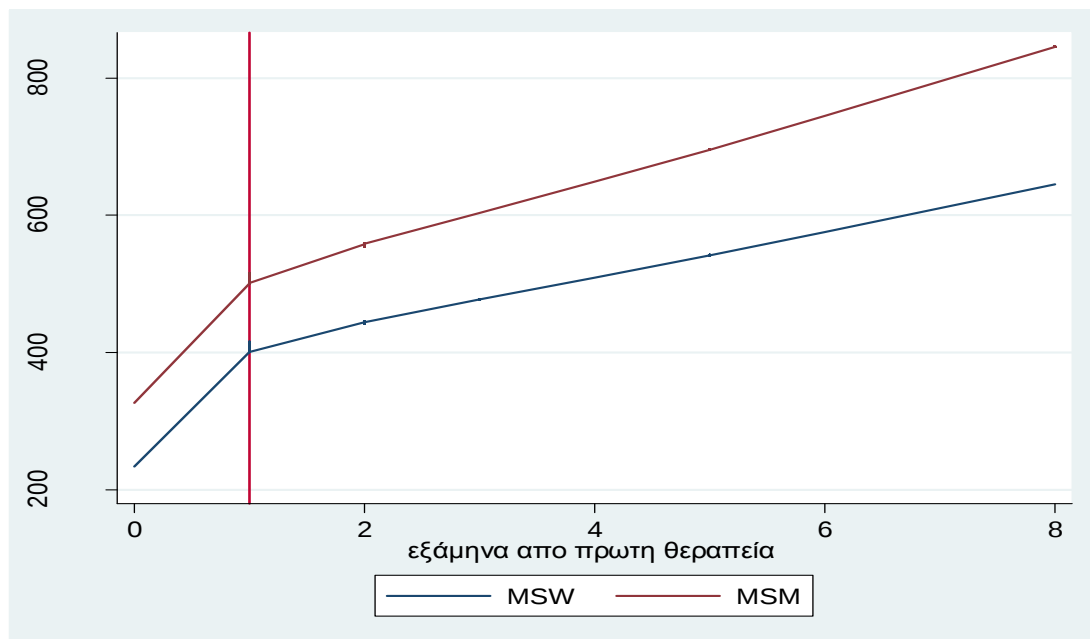
Ασθενείς με έναρξη αντιρετροϊκής θεραπείας μετά το 2001 είχαν μικρότερο αριθμό CD4 λεμφοκυττάρων συγκριτικά με έναρξη αντιρετροϊκής θεραπείας κατά το 1996-1998. Υπάρχει η τάση η ομάδα των ασθενών με έναρξη αντιρετροϊκής θεραπείας μετά το 2001 να έχει μεγαλύτερη κλίση, δηλαδή εντονότερη αύξηση του αριθμού των CD4 λεμφοκυττάρων κατά τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας ($p\text{-value}<0,001$). Εξακολουθεί, και μάλιστα σε βαθμό στατιστικά σημαντικό, να είναι μεγαλύτερη σε αυτή την ομάδα και η αύξηση των CD4 λεμφοκυττάρων μετά τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας ($p\text{-value}=0.01$).

Εικόνα 3.38: Διαχρονικά επίπεδα CD4 λεμφοκυττάρων ανάλογα με τον τύπο πρώτης θεραπείας. Αποτελέσματα από μονοπαραγοντική τμηματική παλινδρόμηση.



Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στον αριθμό CD4 λεμφοκυττάρων έναρξης ανάλογα με τον τύπο πρώτης θεραπείας ($p\text{-value}=0.743$). Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στην κλίση κατά τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας ($p\text{-value}=0.1$). Εντονότερη, και μάλιστα σε βαθμό στατιστικά σημαντική, είναι η κλίση στην ομάδα με πρώτη θεραπεία που βασιζόταν σε boosted PI μετά τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας ($p\text{-value}<0,01$).

Εικόνα 3.39: Διαχρονικά επίπεδα CD4 λεμφοκυττάρων ανάλογα με τη πιθανή πηγή μόλυνσης. Αποτελέσματα από μονοπαραγοντική τμηματική παλινδρόμηση.



Όπως έχουμε δείξει και παραπάνω, οι ΑΣΓ αρχίζουν αντιρετροϊκή θεραπεία με μικρότερο αριθμό CD4 λεμφοκυττάρων της θεραπείας συγκριτικά με τους ΑΣΑ. Υπάρχει η τάση (μη στατιστικά σημαντική όμως) η ομάδα των ΑΣΓ να έχει μεγαλύτερη κλίση, δηλαδή εντονότερη αύξηση του αριθμού των CD4 λεμφοκυττάρων κατά τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας ($p\text{-value}=0.4$). Λιγότερη, μη στατιστικά σημαντική, είναι σε αυτή την ομάδα η αύξηση των CD4 λεμφοκυττάρων μετά τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας ($p\text{-value}=0.2$).

Για τη διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν ανεξάρτητα τις διαχρονικές τάσεις των CD4 λεμφοκυττάρων εφαρμόστηκαν πολυπαραγοντικά μοντέλα μεικτών επιδράσεων κατά τμήματα γραμμικά. Για την επιλογή των μεταβλητών του τελικού μοντέλου χρησιμοποιήθηκε διαδικασία αντίστοιχη με αυτή που ακολουθήθηκε στην επιλογή μεταβλητών στα προηγούμενα κεφάλαια.

Πινάκας 3.22: Παράγοντες που επηρεάζουν τις διαχρονικές τάσεις των CD4 λεμφοκυττάρων μετά την έναρξη cART. Αποτελέσματα τελικού πολυπαραγοντικού μεικτών επιδράσεων κατά τμήματα γραμμικού μοντέλου.

Μεταβλητή	Μέση Διαφορά (κλίμακα τετραγωνικής ρίζας)	95% CI	P
Επίπεδα κατά την έναρξη cART			
Σταθερά	22.09	(17.5 , 26.68)	<0.001
Φύλο			
Άνδρες*	0		
Γυναίκες	1.7	(-1.05 4.48)	0.225
Καταγωγή			
Δυτική Ευρώπη *	0		
Αφρική	-3.14	(-6.52 , 0.23)	0.06
Ανατολική Ευρώπη	-5.62	(-9.24 , -2.12)	0.02
Καθυστερημένη Διάγνωση			
Όχι*	0		
Ναι	-8.37	(-11.198, 5.556)	<0.001
HIV-RNA Κατά Την Πρώτη Θεραπεία (log10 copies/ml)			
Ανά llog10	-0.18	(-0.4 , 0.09)	0.1
Πιθανή Πηγή Μόλυνσης			
ΑΣΑ*	0		
ΑΣΓ	-1.62	(-4.08, 0.82)	0.193
Έτος Πρώτης Θεραπείας			
1996-2000	0		
2001+	3.04	(0.19 , 5.89)	0.036
AIDS			
Όχι*	0		
Ναι	-3.97	(-8.3 , 0.33)	0.07
Τύπος Πρώτης Θεραπείας			
Unboosted PIs *	0		
NNRTIS	0.48	(-3.55 , 4.32)	0.847
Boosted PIs	0.37	(-3.12 , 4.32)	0.919
Ρυθμός μεταβολής (6 μήνες σε cART)			
Ανά μήνα	5.7	(1.18 , 10.22)	0.01
Φύλο			
Άνδρες*	0		
Γυναίκες	0.3	(-5.7 , 6.33)	0.79
Καθυστερημένη Διάγνωση			
Όχι	0		
Ναι	1.52	(-3.95 , 7.01)	0.486
AIDS			
Όχι*	0		
Ναι	5.66	(-2.34 , 13.66)	0.16
Τύπος Πρώτης Θεραπείας			
PI *	0		
NNRTIS	1.8	(-4.36 , 7.97)	0.56
Boost. PI	3.7	(-0.44 , 12.03)	0.06

Μεταβλητή	Μέση Διαφορά (κλίμακα τετραγωνικής ρίζας)	95% CI	P
Ρυθμός μεταβολής (μετά του πρώτου 6 μήνου σε cART)			
6 + Μήνες Slope			
per unit	0.99	(0.42 , 1.56)	0.001
Καθυστερημένη Διάγνωση			
Όχι	0		
Ναι	0.9	(0.4 , 1.39)	<0.001
AIDS			
Όχι*	0		
Ναι	-0.12	(-0.76 , 0.51)	0.7
Πιθανή Πηγή Μόλυνσης **			
ΑΣΑ	0		
ΑΣΓ	-0,48	(-0.96 , -0.004)	0,04
Τύπος Πρώτης Θεραπείας			
Unboosted PIs *	0		
NNRTIs	0.34	(-0.43 , 0.68)	0.66
Boosted PIs	0.5	(0.1 , 1.08)	0.02

* Reference Category

**ΑΣΑ: Άνδρας με σεξουαλική επαφή με άνδρες ; ΑΣΓ : Άνδρες με σεξουαλική επαφή με γυναίκες.

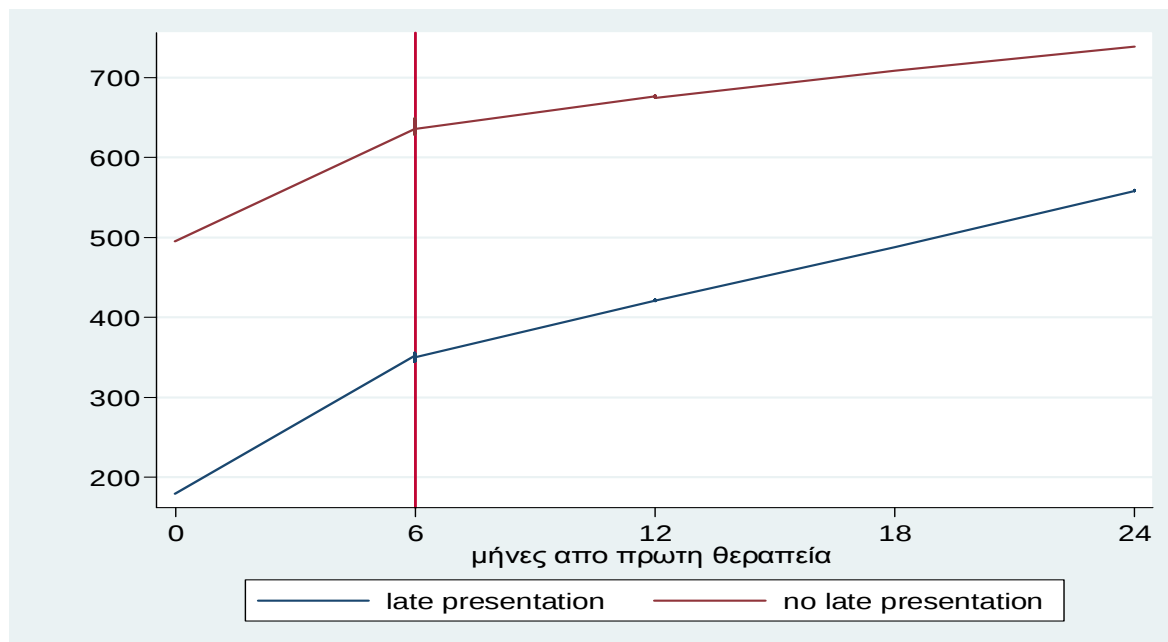
Με βάση τα αποτελέσματα του τελικού μοντέλου, ο αριθμός των CD4 λεμφοκυττάρων κατά την έναρξη της cART δεν φαίνεται να διαφοροποιείται ανάλογα με το φύλο. Αντίθετα, ο αριθμός των CD4 λεμφοκυττάρων ήταν σημαντικά χαμηλότερος σε άτομα με AIDS κατά την πρωτοδιάγνωση, και σε άτομα με καθυστερημένη πρωτοδιάγνωση. Όσο υψηλότερη η ιαμμία κατά την πρωτοδιάγνωση τόσο χαμηλότερος ο αριθμός των CD4 λεμφοκυττάρων. Υπάρχει τάση τα άτομα με καταγωγή εκτός Δυτικής Ευρώπης να ξεκινούν θεραπεία σε χαμηλότερα CD4 και αυτό παρατηρείται ακόμη και μετά από έλεγχο για καθυστερημένη διάγνωση. Η τάση αυτή είναι εντονότερη για άτομα με καταγωγή από την Ανατολική Ευρώπη. Δεν φαίνεται στατιστικά σημαντική σχέση με την επιλογή πρώτης θεραπείας ανάλογα με τον αριθμό CD4 έναρξη της.

Ο ρυθμός αρχικής αύξησης CD4 δεν φαίνεται να διαφοροποιείται ανάλογα με το φύλο. Άτομα με καθυστερημένη έναρξη έχουν μεγαλύτερες αυξήσεις CD4 λεμφοκυττάρων τόσο κατά το 1^ο εξάμηνο όσο και στη συνέχεια. Ο ρυθμός αύξησης των CD4 λεμφοκυττάρων μετά τους πρώτους 6 μήνες σε θεραπεία είναι υψηλότερος σε άτομα με θεραπευτικό σχήμα βασισμένο σε boosted PIs ή NNRTIs συγκριτικά με άτομα με σχήμα βασισμένο σε unboosted PIs. Συγκρίνοντας τα άτομα με σχήμα βασισμένο σε NNRTIs με αυτά με σχήμα βασισμένο σε boosted PIs βλέπουμε ότι ο ρυθμός αύξησης μετά το 1^ο εξάμηνο θεραπείας είναι σημαντικά υψηλότερος σε άτομα με σχήμα βασισμένο σε boosted PIs.

Ασθενείς με καθυστερημένη διάγνωση είχαν οξύτερη αυξητική τάση σε σχέση με άτομα χωρίς καθυστερημένη διάγνωση. Επίσης ασθενείς με AIDS κατά την πρωτοδιάγνωση είχαν μικρή μείωση της αυξητικής τάσης για διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών που όμως δεν είναι στατιστικά σημαντική. Οι ΑΣΑ είχαν μεγαλύτερη αυξητική τάση μετά τους 6 μήνες από τους ΑΣΓ. Συμπεριλαμβάνοντας επίσης τον υπότυπο του ιού στο μοντέλο, οδήγησε σε μη στατιστικά σημαντική βελτίωση του μοντέλου (wald test για σταθερά $X^2(3)=3,89$ p-value=0.27 για αρχική κλίση $X^2=1,97$ p-value=0.17 και για τελική κλίση $X^2(3)=0,9$ p-value=0.34 με το συνολικό για όλη τη μεταβλητή wald test να είναι $X^2(3)=3.89$ p-

value=0.27) υποδεικνύοντας μη σημαντική διαφοροποίηση των μεταβολών των CD4 λεμφοκυττάρων σε άτομα με B και μη-B υπότυπο.

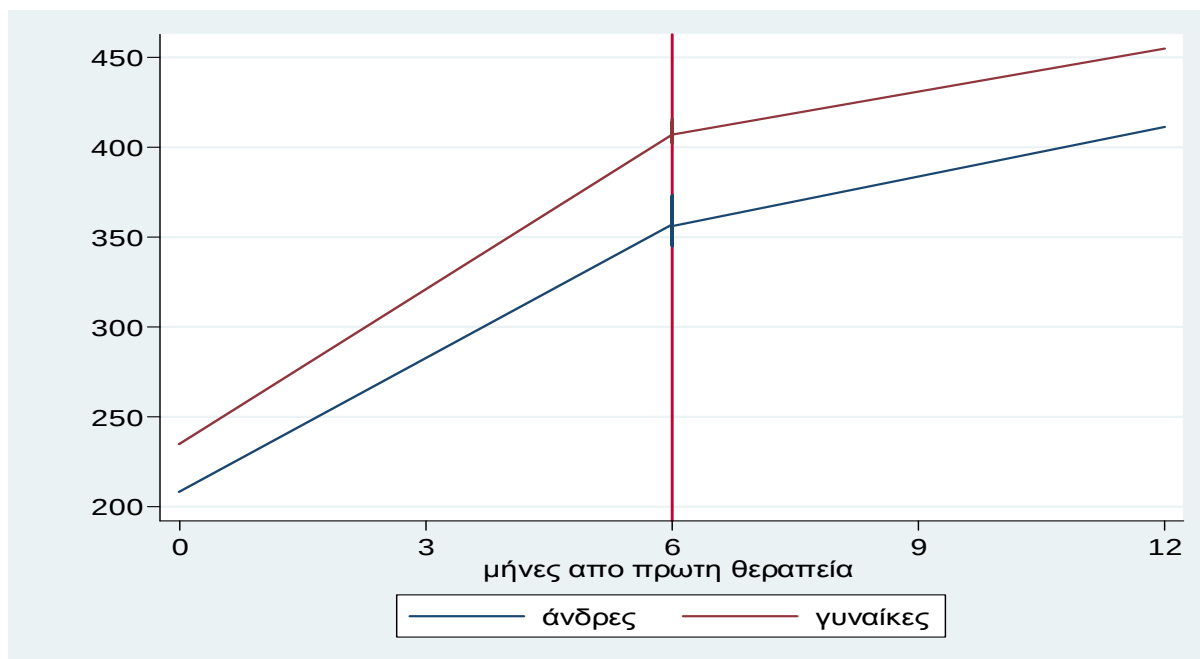
Εικόνα 3.40: Διαχρονικά επίπεδα CD4 λεμφοκυττάρων ανάλογα με την καθυστερημένη διάγνωση. Αποτελέσματα από πολυπαραγοντική τμηματική παλινδρόμηση για άνδρες από τη Δυτική Ευρώπη, χωρίς AIDS, με ιικό φορτίο=30000 αντίγραφα /ml , ηλικία<30 ετών με θεραπεία με βάση boosted PIs.



Πινάκας 3.23: Εκτιμώμενη μέση τιμή και 95 ΔΕ CD4 λεμφοκυττάρων από το τελικό μοντέλο CD4 λεμφοκυττάρων ανάλογα με την καθυστερημένη διάγνωση. Αποτελέσματα από πολυπαραγοντική τμηματική παλινδρόμηση για άνδρες από τη Δυτική Ευρώπη, χωρίς AIDS, με ιικό φορτίο=30000 αντίγραφα/ml , ηλικία<30 ετών και με θεραπεία με βάση τα boosted PIs.

Καθυστερημένη διάγνωση	Χρόνος		
	cART initiation	6 μήνες	1 χρόνος
Όχι	495 (307 , 713)	620 (431 ,846)	663 (453 , 885)
Ναι	192 (91 , 351)	360 (192 , 493)	418 (209 , 515)

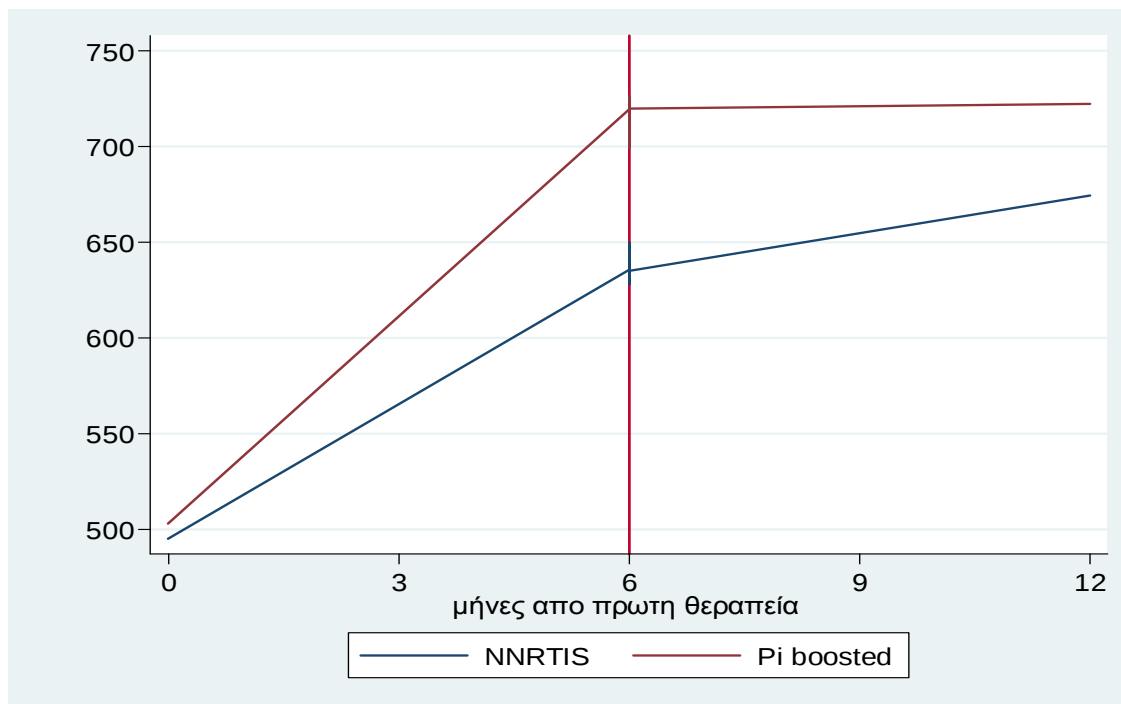
Εικόνα 3.41: Διαχρονικά επίπεδα CD4λεμφοκυττάρων ανάλογα με φύλο. Αποτελέσματα από πολυπαραγοντική τμηματική παλινδρόμηση για ασθενείς από τη Δυτική Ευρώπη, χωρίς AIDS, ηλικία<30 ετών, με καθυστερημένη διάγνωση, ιικό φορτίο=30000 αντίγραφα/ml και θεραπεία με βάση τα boosted PIs.



Πινάκας 3.24:Εκτιμώμενη τιμή και 95 ΔΕ CD4 λεμφοκυττάρων από το τελικό μοντέλο ανάλογα με φύλο. Αποτελέσματα από πολυπαραγοντική τμηματική παλινδρόμηση για ασθενείς από τη Δυτική Ευρώπη, χωρίς AIDS με ηλικία<30 ετών, καθυστερημένη διάγνωση, ιικό φορτίο=30000 αντίγραφα/ml και θεραπεία με βάση τα boosted PIs.

Φύλο	Χρόνος		
	cART initiation	6 μήνες	1 χρόνος
Ανδρας	215 (108 , 382)	352 (210 , 508)	412 (293 , 552)
Γυναίκα	246 (129 , 519)	405 (306 , 879)	466 (352 ,901)

Εικόνα 3.42: Διαχρονικά επίπεδα CD4 λεμφοκυττάρων ανάλογα με τον τύπο πρώτης θεραπείας. Αποτελέσματα από πολυπαραγοντική τμηματική παλινδρόμηση για άνδρες από τη Δυτική Ευρώπη, ιικό φορτίο=30000 αντίγραφα/ml, χωρίς AIDS, ηλικία<30 ετών και χωρίς καθυστερημένη διάγνωση.



Πινάκας 3.25: Εκτιμώμενη μέση τιμή και 95 ΔΕ από τελικό μοντέλο ανάλογα με τον τύπο πρώτης θεραπείας. Αποτελέσματα από πολυπαραγοντική τμηματική παλινδρόμηση για άνδρες από τη Δυτική Ευρώπη, ιικό φορτίο=30000αντίγραφα /ml, χωρίς AIDS,ηλικία<30 ετών χωρίς καθυστερημένη διάγνωση.

Τύπος πρώτης θεραπείας	Χρόνος		
	cART initiation	6 μήνες	1 χρόνος
Pi boosted	502 (323 ,743)	718 (611 , 1002)	720 (616 , 1021)
NNRTIS	498 (334 , 721)	646 (485 ,901)	660 (546 , 930)

4.11 Αλλαγές στη Θεραπεία

Στα προηγούμενα υποκεφάλαια, μελετήθηκε η ιολογική και ανοσολογική ανταπόκριση στην πρωτοχορηγούμενη συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία. Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης διάφορα άτομα προχώρησαν σε αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος. Αξίζει να σημειωθεί ότι η πρακτική της πλήρους διακοπής της αντιρετροϊκής θεραπείας ποτέ δεν ακολουθήθηκε στην κλινική.

Συγκεκριμένα, από τα 220 άτομα που έλαβαν αντιρετροϊκή θεραπεία σταθερή για τουλάχιστον 4 εβδομάδες, συνολικά 122 άτομα άλλαξαν κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης θεραπευτικό

σχήμα. Από αυτά τα άτομα 51 (23%) πραγματοποίησαν μια αλλαγή στο θεραπευτικό σχήμα τους, 41 (19%) δυο αλλαγές θεραπείας, 18 (8%) 3, 7 (4%) 4 ενώ 5 (2%) ασθενείς είχαν παραπάνω από 5 αλλαγές στη θεραπεία τους. Πιο συχνά άλλαξαν θεραπεία τα άτομα που η πρώτη τους θεραπεία ήταν βασισμένη σε Unboosted PIs ([64 από τα 67 ή 98%). Οι κύριοι λόγοι αλλαγής θεραπευτικού σχήματος ήταν αποτυχία θεραπευτικού σχήματος (23%), ανεπιθύμητες παρενέργειες του γαστρεντερικού (19%), ανεπιθύμητες παρενέργειες στα νεφρά (18%), αύξηση των λιπιδίων (5%), αντίδραση υπερευαισθησίας (4%) και απόφαση θεράποντος ιατρού (5%) ενώ για το 25% η αιτία ήταν άλλη από τις προαναφερόμενες. Οι κύριες αιτίες αλλαγής 1^{ου} θεραπευτικού σχήματος παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.26.

Πινάκας 3.26: Λόγοι αλλαγής πρώτου θεραπευτικού σχήματος.

Θεραπευτικό Σχήμα	N (%)
Αποτυχία θεραπευτικού σχήματος	27 (23)
Παρενέργειες του γαστρεντερικού	23 (19)
Παρενέργειες στα νεφρά	22 (18)
Δυσλιπιδαιμία	7 (5)
Αντιδράσεις υπερευαισθησίας	5 (4)
Απόφαση θεράποντος ιατρού	7 (5)
Άλλο	31 (25)

Στον Πίνακα 3.27 παρουσιάζονται τα θεραπευτικά σχήματα που ακολουθούσαν οι ασθενείς κατά την ημερομηνία τελευταίας ενημέρωσης της βάσης δεδομένων η οποία έγινε τον Μάρτιο του 2011.

Πινάκας 3.27: Θεραπευτικά σχήματα κατά την τελευταία ανανέωση της βάσης δεδομένων.

Θεραπευτικό Σχήμα	N (%)
Unboosted PIs	3 (1.5)
Boosted PIs	126 (56.5)
NNRTI-based	84 (37.5)
3 NRTI	3 (1.5)
2 NNRTI + INTEGR. INH.	4 (1.9)

4.12 ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΕΚΒΑΣΕΩΝ

4. 12.1 ΚΥΡΙΕΣ ΑΙΤΙΕΣ ΘΑΝΑΤΟΥ

Από τους 405 ασθενείς της Γρηγορίου κλινικής είχαμε δεδομένα για κλινικές εκβάσεις (ανάπτυξη AIDS, θάνατος) για το 99% (n=399) των ασθενών . Ο αριθμός των ασθενών που εμφανίστηκαν με AIDS στην κλινική ήταν 39 (48%). Συνολικά 57 άτομα (15 %) απεβίωσαν εκ των όποιων οι 36 (45%) είχαν αναπτύξει AIDS κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης. Ασθενείς που κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης εμφάνισαν AIDS είχαν πολλαπλάσιο ποσοστό μη επιβίωσης (44%) από ότι ασθενείς που δεν είχαν αναπτύξει AIDS (6%) κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης. Οι κύριες αιτίες θανάτου παρουσιάζονται στον πίνακα 4.1 .

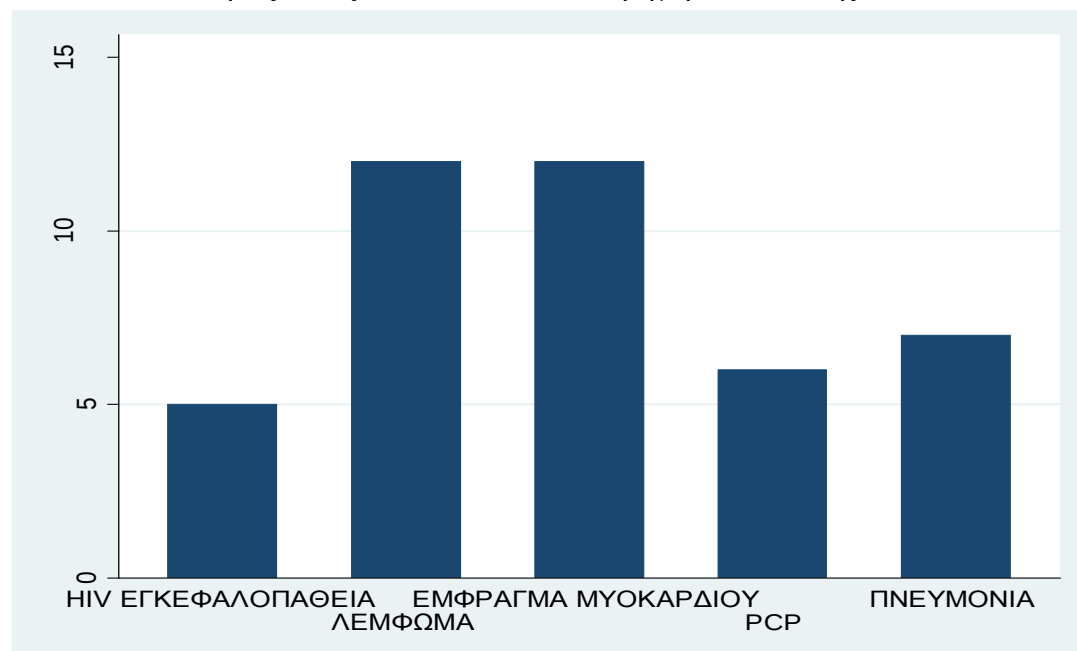
Πίνακας 4.1 : Κύριες αιτίες θανάτου ασθενών Γρηγορίου κλινικής

Αιτίες Θανάτου	Αριθμός (N)	Ποσοστό (%)
Ατύχημα	2	3.33
Καρκίνος Ουροδόχου Κύστης	1	1.67
Καρκίνος Του Πνεύμονα	2	1.67
Καρκίνος Εντέρου	1	1.67
HIV Εγκεφαλοπάθεια	5	8.33
Καρδιακή Ανεπάρκεια	1	1.67
Σάρκωμα Kaposi	2	3.33
Λέμφωμα	12	20.00
Κρυπτοκοκκική Μηνιγγίτιδα	1	1.67
Έμφραγμα Μυοκαρδίου	12	18.33
PCP	6	10.00
Πνευμονία	7	11.67
Φυματίωση Πνευμόνων	1	1.67
Σύνδρομο Απισχνίασης	1	1.67
Άγνωστη Αιτία Θανάτου	3	5.00

Παρατηρούμε ότι οι κύριες αιτίες θανάτου ήταν το Λέμφωμα και το Έμφραγμα του μυοκαρδίου με 12 περαστικά αντίστοιχα. Σημαντική αιτία θανάτου ήταν επίσης η Πνευμονία με 7 περιστατικά και η PCP με 6 περιστατικά.

Αναλογικά οι αιτίες θανάτου που δεν σχετίζονται με το AIDS (non aids related diseases) είναι περισσότερες (52,63%) συγκριτικά με τις αιτίες θανάτου που σχετίζονται με το AIDS (47,36%). Στην εικόνα 4.1 φαίνεται το διάγραμμα με τις κύριες αιτίες.

Εικόνα 4.1 : Κύριες αιτίες θανάτου ασθενών Γρηγορίου κλινικής



Στον Πινάκα 4.2 παρουσιάζονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών ανάλογα με τελική κατάληξη (θάνατος).

Πίνακας 4.2 Περιγραφικά χαρακτηριστικά ασθενών ανάλογα με το αν κατέληξαν ή όχι.

Θάνατοι			
	OXI - N(%)	NAI - N(%)	p-value
Φύλο			0.658 *
Ανδρες	266 (85)	44 (15)	
Γυναίκες	78 (87)	11 (13)	
Ηλικία πρωτοδιάγνωσης (έτη)			0.005 *
<30	112 (94.12)	7 (5.88)	
30-39,9	117 (88.64)	15 (11.36)	
40-49,9	64 (94.12)	4 (5.88)	
50+	36 (76.6)	11 (23.4)	
Φυλή			0.941 *
Λευκός	319 (86.22)	51 (13.78)	
Μαύρος	24 (85.71)	4 (14.29)	
Εκπαίδευση			0.026 **
Υποχρεωτική εκπαίδευση	38 (76)	12 (24)	
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	138 (89.61)	16 (10.39)	
Τριτοβάθμια εκπαίδευση	129 (90.85)	13 (9.15)	
Άγνωστη	15 (100)	0 (0)	
Καταγωγή			0.536*
Δυτική Ευρώπη	276 (87.34)	40 (12.66)	
Αφρική	26 (83.87)	5 (16.13)	
Ανατολική Ευρώπη	19 (95)	1 (5)	

Πόλη κατοικίας			0.767 *
Λευκωσία	115 (89.84)	13 (10.16)	
Λεμεσός	107 (87.7)	15 (12.3)	
Λάρνακα	55 (84.62)	10 (15.38)	
Πάφος	41 (89.13)	5 (10.87)	
Εξωτερικό	13 (81.25)	3 (18.75)	
Έτος πρώτης εξέτασης			0.264*
1996-2000	79 (90.8)	8 (9.2)	
2001-2005	55 (98.21)	1 (1.79)	
2006-2008	62 (96.88)	2 (3.13)	
2009-2010	56 (96.55)	2 (3.45)	
2011-2012	53 (94.64)	3 (5.36)	
CD4 κατά την πρωτοδιάγνωση (κύτταρα /μl)			0.007*
<199	74 (89.16)	9 (10.84)	
200-350	63 (92.65)	5 (7.35)	
351-500	61 (98.39)	1 (1.61)	
501+	108 (99.08)	1 (0.92)	
Καθυστερημένη διάγνωση			0.112*
Όχι	139 (53.46)	121 (46.54)	
Ναι	4 (25)	12 (75)	
Πιθανή πηγή μόλυνσης ***			0.261 *
ΑΣΑ	164 (84.97)	29 (15.03)	
ΑΣΓ	117 (88.64)	15 (11.36)	
Άλλη	23 (95.83)	1 (4.17)	
Συλλοίμωξη με ηπατίτιδα			0.95 *
Όχι	322 (86.1)	52 (13.9)	
Ναι	24 (85.7)	4 (14.3)	
AIDS κατά την πρωτοδιάγνωση			<0,001
Όχι	301 (93,77)	20 (6,23)	
Ναι	45 (55,56)	36 (44,44)	
Υπότυποι HIV			0.557 *
B	73 (91.25)	7 (8.75)	
Non B	61 (93.85)	4 (6.15)	

P-value: επίπεδο σημαντικότητας

*: Οι μεταβλητές ελέχθησαν με χ^2 test

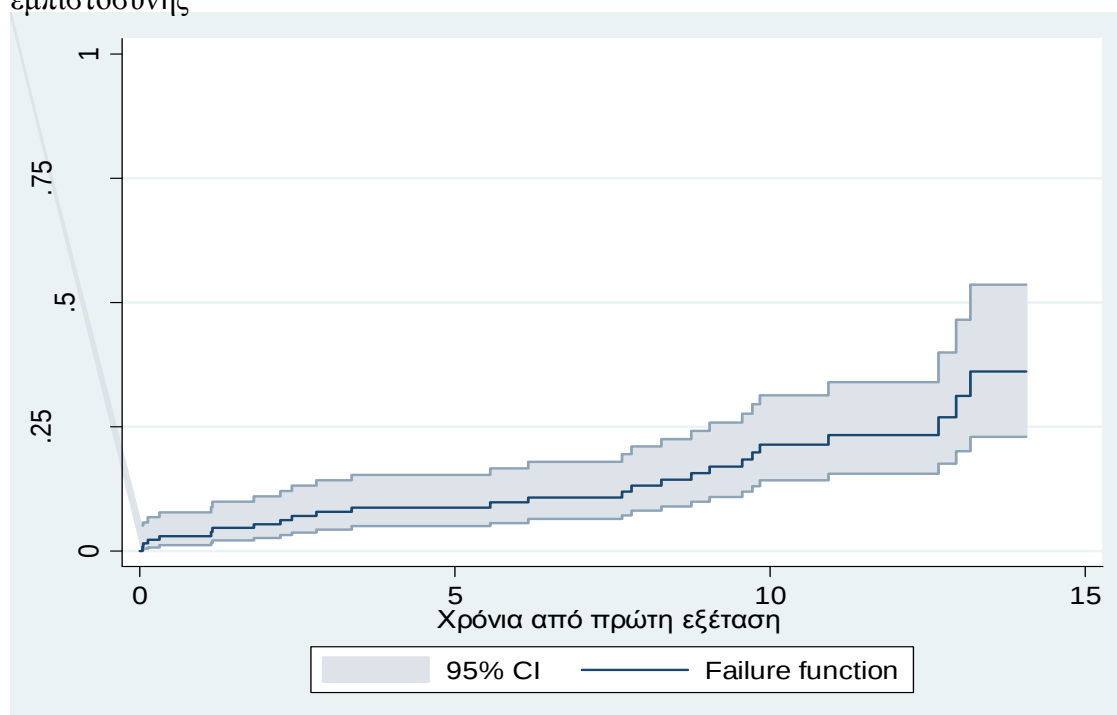
**: Οι μεταβλητές ελέχθησαν με Fisher's exact test

*** ΑΣΑ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με άνδρες. ΑΣΓ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με γυναίκες.

Όπως αναμενόταν, υπάρχει πτωτική τάση στα ποσοστά θνητότητας ανάλογα με το έτος πρώτης εξέτασης. Στα μεταγενέστερα χρόνια υπάρχουν μικρότερα ποσοστά θνητότητας από τα αρχικά χρόνια λειτουργίας της Γρηγορίου κλινικής.

Στη συνέχεια διερευνήθηκαν οι παράγοντες που ενδεχομένως σχετίζονται με την πιθανότητα θανάτου από οποιαδήποτε αιτία χρησιμοποιώντας μεθόδους ανάλυσης επιβίωσης. Προς τούτο, ως σημείο έναρξης θεωρήθηκε η ημερομηνία πρώτης εξέτασης και ως πέρας η ημερομηνία θανάτου ή ημερομηνία τελευταίας εξέτασης για άτομα που δεν είχαν πεθάνει. Στην εικόνα 4.2 παρουσιάζεται η συνολική αθροιστική πιθανότητα θανάτου.

Εικόνα 4.2. Αθροιστική πιθανότητα θανάτου μετά την πρώτη εξέταση και 95% σημειακά διαστήματα εμπιστοσύνης



Προκειμένου να διερευνηθούν πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες θανάτου εφαρμόστηκαν μοντέλα αναλογικών κινδύνων κατά Cox (Cox- proportional hazards models). Στον Πίνακα 4.3 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης.

Πίνακας 4.3: Παράγοντες που ενδεχομένως σχετίζονται με τη πιθανότητα θανάτου: Αποτελέσματα μονοπαραγοντικής ανάλυσης με μοντέλα αναλογικών κινδύνων κατά Cox.

Covariate	Haz. Ratio	95% Conf. Interval	P>z
Φύλο			
Ανδρες *	1		
Γυναίκες	0.718	(0.238, 2.168)	0.556
Ηλικία πρώτοδιάγνωσης (έτη)			
<30*	1		
30-39.9	2.123	(0.636, 7.084)	0.221
40-49.9	0.839	(0.153, 4.598)	0.840
50+	3.986	(1.153, 13.781)	0.029
Καθυστερημένη διάγνωση			
Όχι *	1		
Ναι	1.435	(0.129, 15.940)	0.769
Καταγωγή			
Αφρική	4.363	(0.994, 19.156)	0.051
Δυτική Ευρώπη *	1		
Πόλη κατοικίας			
Λευκωσία	0.763	(0.191, 3.055)	0.702
Λεμεσός	0.344	(0.086, 1.378)	0.132
Λάρνακα	1		
Πάφος	0.669	(0.122, 3.663)	0.643
Εξωτερικό	1.586	(0.288, 8.744)	0.596

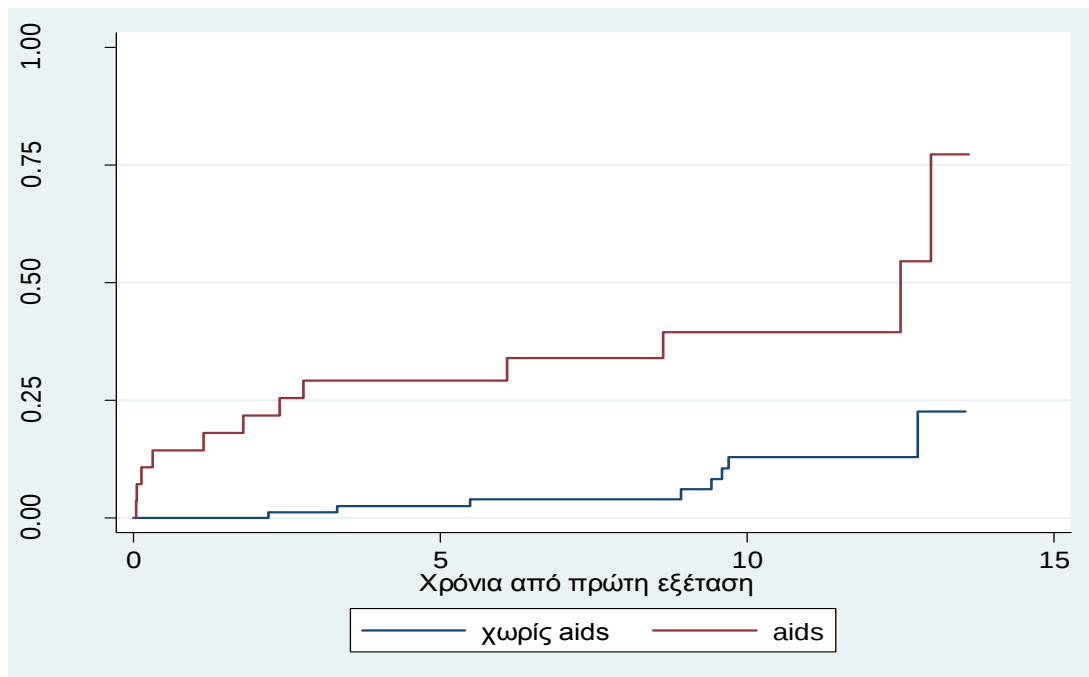
Εκπαίδευση			
Υποχρεωτική εκπαίδευση	2,168	(0.803, 5.850)	0.127
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	0,494	(0.144, 1.693)	0.262
Τριτοβάθμια εκπαίδευση *	1		
AIDS			
Όχι*	1		
Ναι	5.836	(2.436, 13.981)	<0.001
CD4 κατά την πρωτοδιαγνώση (κύτταρα /μl)			
<199	1		
200-350	0.942	(0.133, 6.695)	0.952
351+	0.439	(0.037, 5.204)	0.514
Φυλή			
Λευκός*			
Μαύρος	5.413	(1.221, 23.998)	0.026
Συλλοίμωξη με ηπατίτιδα			
Όχι*			
Ναι	0.689	(0.092, 5.159)	0.787
Υπότυποι HIV			
Non B*	1		
B	1.089	(0.112, 10.597)	0.941
Πιθανή πηγή μόλυνσης **			
ΑΣΑ	1		
ΑΣΓ	0.819	(0.321, 2.089)	0.676
Άλλη	0.545	(0.070, 4.246)	0.562

* Reference Category

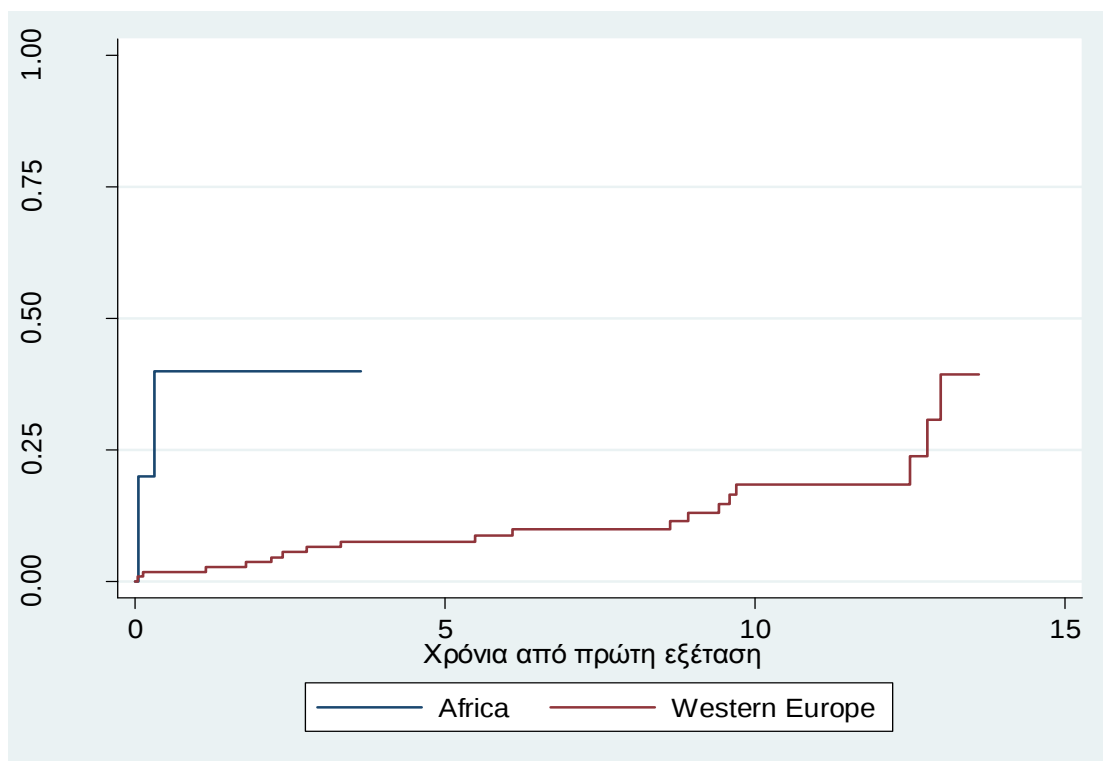
** ΑΣΑ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με άνδρες. ΑΣΓ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με γυναίκες.

Τα αποτελέσματα μονοπαραγοντικής ανάλυσης, συμφωνούν με αυτά που αναφέρθηκαν ανωτέρω: Ασθενείς με AIDS είχαν 5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να πεθάνουν από ότι ασθενείς χωρίς AIDS. Επίσης ασθενείς από την Αφρική είχαν 4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να πεθάνουν από ότι ασθενείς από την Δυτική Ευρώπη. Ασθενείς με ηλικία πρωτοδιάγνωσης μεγαλύτερη των 50 ετών είχαν 4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να πεθάνουν από ότι ασθενείς με ηλικία πρωτοδιάγνωσης μικρότερη των 30 ετών. Ασθενείς με υποχρεωτική εκπαίδευση είχαν 2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να πεθάνουν από ότι ασθενείς με τριτοβάθμια εκπαίδευση. Ακόμα, όσο μεγαλύτερα τα CD4 λεμφοκύτταρα κατά την πρωτοδιάγνωση, τόσο μικρότερη η πιθανότητα θανάτου. Συγκεκριμένα ασθενείς με CD4 λεμφοκύτταρα μεγαλύτερα από 350 είχαν 60% λιγότερη πιθανότητα να πεθάνουν από ότι ασθενείς με CD4 λεμφοκύτταρα κατά την πρωτοδιάγνωση μικρότερα από 199. Στις εικόνες 4.3 – 4.6 παρουσιάζονται οι πιθανότητες θανάτου για τις στατιστικά σημαντικές μεταβλητές.

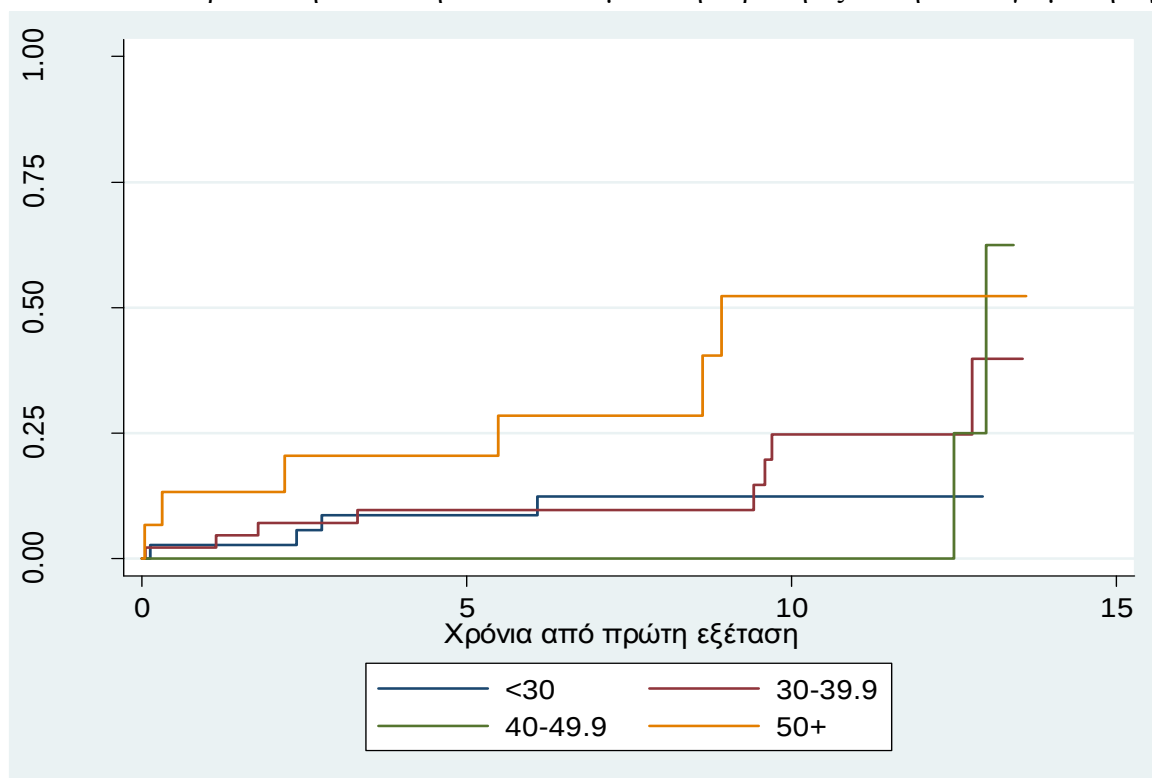
Εικόνα 4.3: Αθροιστική πιθανότητα θανάτου μετά την πρώτη εξέταση ανάλογα το αν είχαν AIDS κατά την προσέλευση στην κλινική



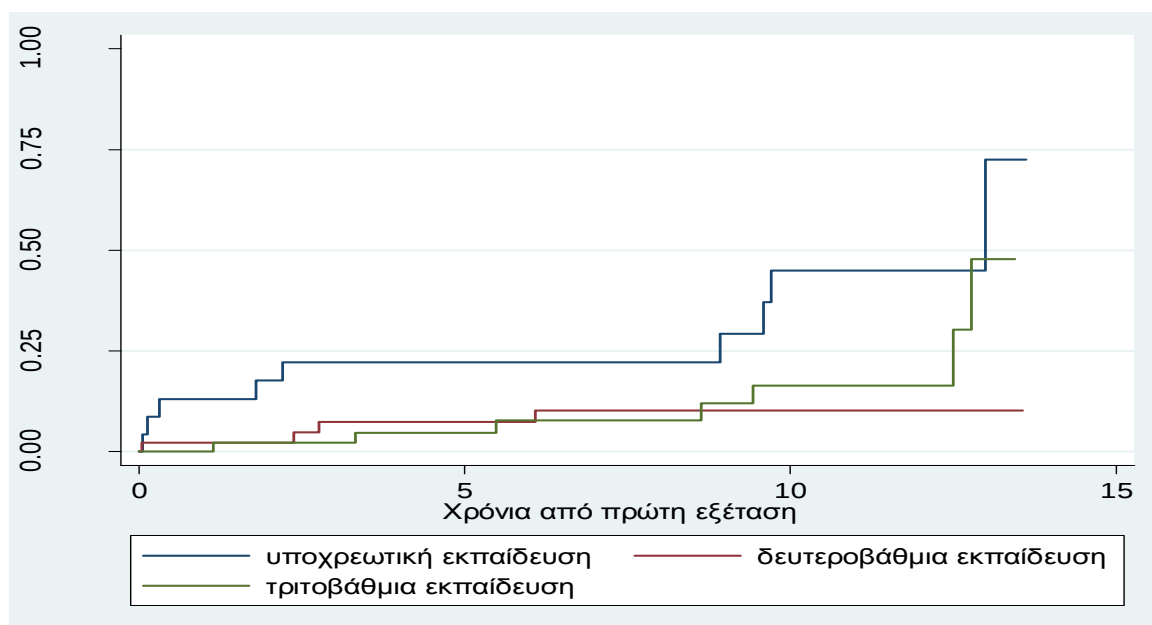
Εικόνα 4.4: Αθροιστική πιθανότητα θανάτου μετά την πρώτη εξέταση ανάλογα με τη καταγωγή.



Εικόνα 4.5: Αθροιστική πιθανότητα θανάτου μετά την πρώτη εξέταση ανάλογα με την ηλικία (έτη).



Εικόνα 4.6: Αθροιστική πιθανότητα θανάτου μετά την πρώτη εξέταση ανάλογα με το μορφωτικό επίπεδο.



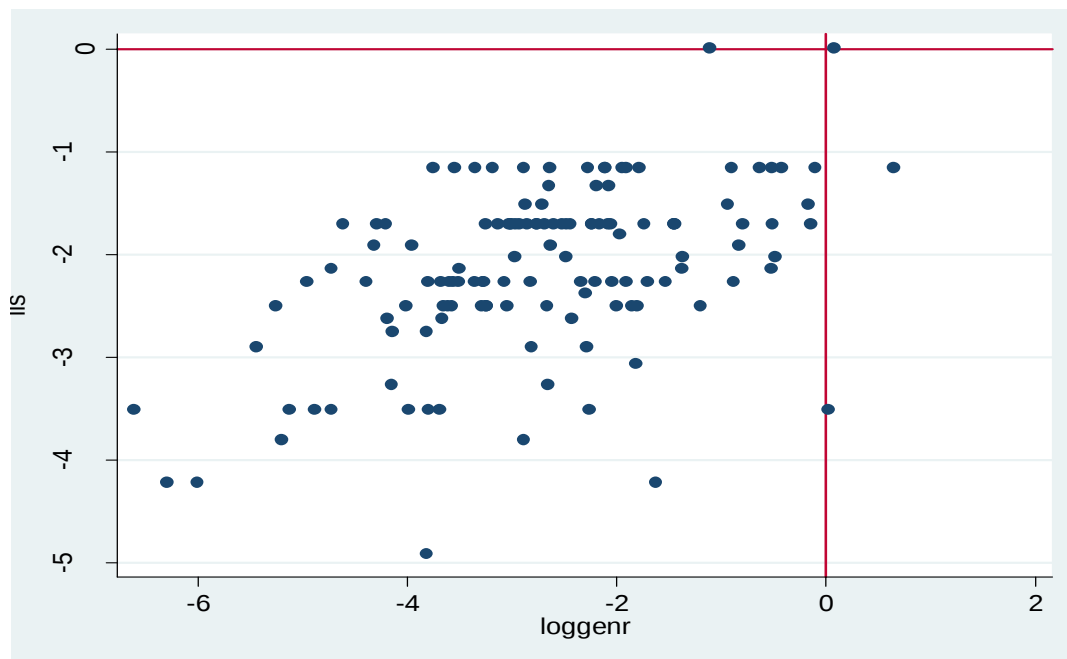
Όμως, κάποιες από τις σημαντικές μεταβλητές στην μονοπαραγοντική ανάλυση πιθανόν να μην παραμένουν σημαντικές σε πολυπαραγοντική ανάλυση (λόγω πιθανών συγχυτικών παραγόντων). Προκειμένου να ελεγχθούν οι ανεξάρτητες σχέσεις με τον κίνδυνο θανάτου, εφαρμόστηκε πολυπαραγοντικό μοντέλο αναλογικών κινδύνων κατά Cox. Για την επιλογή των μεταβλητών του τελικού μοντέλου χρησιμοποιήθηκε διαδικασία αντίστοιχη με αυτή που ακολουθήθηκε στην επιλογή μεταβλητών στα προηγούμενα κεφάλαια. Αντί όμως, για τη μεταβλητή καταγωγή χρησιμοποιήσαμε τη μεταβλητή φυλή καθώς αυτές είναι ισχυρά συσχετισμένες όπως έχουμε δείξει και σε προηγούμενο κεφάλαιο. Το γεγονός ότι τα άτομα από Ανατολική Ευρώπη ήταν σχετικά λίγα ($n=20$) με μόνο 1 κλινικό συμβάν δεν επέτρεψε την χρήση της μεταβλητής καταγωγή.

Πίνακας 4.4 Παράγοντες που σχετίζονται με τη πιθανότητα θανάτου. Αποτελέσματα τελικού μοντέλου αναλογικών κινδύνων κατά Cox.

Μεταβλητή	Haz. Ratio	95% Conf. Interval	P>z
AIDS			
Όχι*	1		
Ναι	6.742	(2.662, 17.076)	<0.001
Φύλο			
Άνδρες *	1		
Γυναίκες	0.278	(0.059, 1.307)	0.105
Ηλικία πρωτοδιάγνωσης (έτη)			
Ανά έτος	1.041	(1.007, 1.077)	0.018
Φυλή			
Λευκός*	1		
Μαύρος	11.472	(1.450, 90.739)	0.021
Εκπαίδευση			
Υποχρεωτική εκπαίδευση	2.254	(0.743, 6.843)	0.151
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	0.785	(0.217, 2.841)	0.713
Τριτοβάθμια εκπαίδευση *	1		

* Reference Category

Με βάση τα αποτελέσματα του τελικού μοντέλου, φαίνεται ότι, ανεξάρτητη σχέση με την πιθανότητα θανάτου είχαν οι μεταβλητές AIDS κατά την πρώτη εμφάνιση στην κλινική, η ηλικία πρωτοδιάγνωσης και η φυλή. Συγκεκριμένα, μεγαλύτερη ηλικία κατά ένα έτος κατά την πρωτοδιάγνωση σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα θανάτου κατά 4%. Ασθενείς με AIDS κατά την πρωτοδιάγνωση έχουν 6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα θανάτου συγκριτικά με ασθενείς χωρίς AIDS. Επίσης άτομα μαύρης φυλής έχουν σχεδόν 11.5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα θανάτου συγκριτικά με άτομα λευκής φυλής. Αυτό οφείλεται εν μέρη και στα μεγάλα ποσοστά καθυστερημένης διάγνωσης που έχουν ασθενείς από την Αφρική που είναι κυρίως μαύρης φυλής. Υπάρχει τάση, αν και μη στατιστικά σημαντική, οι γυναίκες να έχουν μειωμένη κατά 72% πιθανότητα θανάτου συγκριτικά με τους άνδρες. Παρότι το εκπαιδευτικό επίπεδο δεν παρέμεινε σημαντικός προγνωστικός παράγοντας στο τελικό μοντέλο (πιθανότατα και λόγω του μικρού συνολικά αριθμού ατόμων αλλά και συμβαμάτων), παρατηρείται τάση άτομα με ιδιαίτερα χαμηλό μορφωτικό επίπεδο (υποχρεωτικής εκπαίδευσης) να έχουν διπλάσια πιθανότητα θανάτου συγκριτικά με άτομα υψηλότερου μορφωτικού επιπέδου. Θα εξετάσουμε τη προσαρμογή του τελικού μας μοντέλου στα δεδομένα μας για να εκτιμήσουμε την καταλληλότητα του με χρήση των Cox-Snell κατάλοιπων.

Εικόνα 4.7: Αποτίμηση της καλής προσαρμογής του μοντέλου του Cox με χρήση των κατάλοιπων Cox-Snell

Όπως φαίνεται στην εικόνα 4.7, η γραμμή είναι περίπου ευθεία, και η κλίση της είναι κοντά στη μονάδα. Επομένως, μπορεί να προκύψει το συμπέρασμα ότι το μοντέλο μας προσαρμόζεται σχετικά καλά στα δεδομένα. Ο έλεγχος για την αναλογικότητα των κινδύνων έδωσε $\chi^2(22)=10,76$ και $p\text{-value}=0.1$ συνεπώς δε υπάρχει παραβίαση της αναλογικότητας των κινδύνων από το τελικό μας μοντέλο.

4.12.2 ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΕΚΒΑΣΕΩΝ: ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΑΝΑΠΤΥΞΗ AIDS

Από τους 405 ασθενείς της Γρηγορίου κλινικής 81 έχουν αναπτύξει AIDS κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης. Ο αριθμός των ασθενών που εμφανιστήκαν με AIDS στην κλινική είναι 22 (27%). Δεδομένου ότι ο σκοπός αυτού του υποκεφαλαίου είναι η διερεύνηση παραγόντων που ενδεχομένως σχετίζονται με την ανάπτυξη AIDS κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης, οι ασθενείς με AIDS κατά την προσέλευση στην κλινική εξαιρούνται από την ανάλυση που ακολουθεί.

Στον πίνακα 4.5 παρουσιάζονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών ανάλογα με το αν είχε αναπτύξει AIDS.

Πίνακας 4.5 Περιγραφικά χαρακτηριστικά ασθενών ανάλογα με το αν είχε αναπτύξει AIDS ή όχι.

AIDS			
	OXI - N(%)	NAI - N(%)	P-value
Φύλο			0.930 *
Ανδρες	243 (84.67)	45 (15.33)	
Γυναίκες	74 (85.06)	14 (14.94)	
Ηλικία πρωτοδιάγνωσης (έτη)			0.196 *
<30	102 (91.07)	10 (8.93)	
30-39,9	107 (89.17)	13 (10.83)	
40-49,9	52 (82.54)	11 (17.46)	
50+	34 (80.94)	8 (19.05)	
Φυλή			0.988 *
Λευκός	294 (84.73)	53 (15.27)	
Μαύρος	22 (84.62)	4 (15.38)	
Εκπαίδευση			0.003 *
Υποχρεωτική εκπαίδευση	34 (70.83)	14 (29.17)	
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	127 (87.59)	18 (12.41)	
Τριτοβάθμια εκπαίδευση	113 (90.40)	12 (9.60)	
Καταγωγή			0.148 *
Αφρική	23 (79.31)	6 (20.69)	
Δυτική Ευρώπη	254 (87.29)	37 (12.71)	
Ανατολική Ευρώπη	14 (73.68)	5 (26.32)	
Πόλη κατοικίας			0.570 *
Λευκωσία	103 (87.29)	15 (12.71)	
Λεμεσός	101 (85.59)	17 (14.41)	
Λάρνακα	54 (88.52)	7 (11.48)	
Πάφος	35 (79.55)	9 (20.45)	
Έτος πρώτης εξέτασης			0.275 *
1996-2000	69 (86.25)	11 (13.75)	
2001-2005	45 (95.74)	2 (4.26)	
2006-2008	55 (90.16)	6 (9.84)	
2009-2010	46 (95.83)	2 (4.17)	
2011-2012	47 (92.16)	4 (7.84)	
CD4 κατά την πρωτοδιάγνωση (κύτταρα/μl)			<0.001 *
<199	45 (67.16)	22 (32.84)	
200-350	64 (95.52)	3 (4.48)	
351-500	59 (96.72)	2 (3.33)	
501+	101 (100)	0 (0)	
Καθυστερημένη διάγνωση			<0.001 **
Όχι	134 (100)	0 (0)	
Ναι	90 (84.11)	17 (15.89)	
Πιθανή πηγή μόλυνσης **			0.065 **
ΑΣΑ	143 (82.66)	30 (17.34)	
ΑΣΓ	107 (86.99)	16 (13.01)	
Άλλη	24 (100)	0 (0)	
Συλλοίμωξη με ηπατίτιδα			0.836 *
Όχι	294 (84.24)	55 (15.76)	
Ναι	24 (85.71)	4 (14.29)	

AIDS			
	OXI - N(%)	NAI - N(%)	P-value
Υπότυποι HIV			0.819 *
B	56 (88.89)	7 (11.11)	
Non B	69 (89.61)	8 (10.39)	

P-value: επίπεδο σημαντικότητας

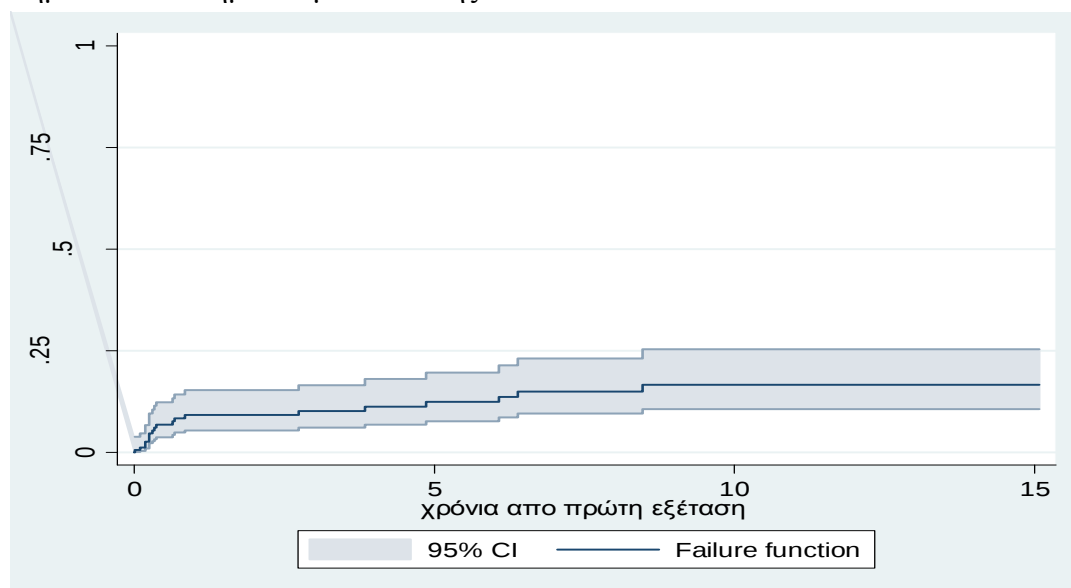
*: Οι μεταβλητές ελέχθησαν με χ^2 test, **: Οι μεταβλητές ελέχθησαν με Fisher's exact test

**ΑΣΑ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με άνδρες. ΑΣΓ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με γυναίκες.

Παρατηρούμε ότι κανείς από τους ασθενείς με έγκαιρη διάγνωση της HIV λοίμωξης δεν ανέπτυξε κλινικό AIDS. Αντίθετα ασθενείς με καθυστερημένη διάγνωση ανέπτυξαν σε ποσοστό 15.89 % κλινικό AIDS. Αναμενόμενα είναι και τα ποσοστά ανάπτυξης κλινικού aids ανάλογα με το αριθμό CD4 στην πρωτοδιάγνωση με τους ασθενείς με λιγότερα από 200 κύτταρα/μl να έχουν πολύ μεγαλύτερα ποσοστά AIDS. Λόγο του μεγάλου ποσοστού καθυστερημένης διάγνωσης ασθενείς από την Αφρική ή την Ανατολική Ευρώπη είχαν μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης κλινικού AIDS από ότι ασθενείς από τη Δυτική Ευρώπη. Επίσης ασθενείς υποχρεωτικής εκπαίδευσης είχαν μεγαλύτερα ποσοστά AIDS (29.17 %) από ότι ασθενείς δευτεροβάθμιας ή τριτοβάθμιας εκπαίδευσης αντίστοιχα (12.41% , 9.60%). Φαίνεται να υπάρχει πτωτική τάση στα ποσοστά κλινικού AIDS ανάλογα με το έτος πρωτοδιάγνωσης. Μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς έχουν μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης κλινικού AIDS από ότι ασθενείς νεότερης ηλικίας.

Στη συνέχεια θα διερευνηθούν οι παράγοντες που ενδεχομένως σχετίζονται με την πιθανότητα εμφάνισης κλινικού AIDS χρησιμοποιώντας μεθόδους ανάλυσης επιβίωσης. Προς τούτο, ως σημείο έναρξης θεωρήθηκε η ημερομηνία πρώτης εξέτασης και ως πέρας η ημερομηνία ανάπτυξης νόσου που σχετίζεται με το AIDS ή η ημερομηνία τελευταίας εξέτασης για άτομα που δεν ανέπτυξαν AIDS. Στην εικόνα 4.8 παρουσιάζεται η συνολική πιθανότητα ανάπτυξης κλινικού AIDS.

Εικόνα 4.8: Αθροιστική πιθανότητα εμφάνισης κλινικού AIDS μετά την πρώτη εξέταση και 95% σημειακά διαστήματα εμπιστοσύνης.



Προκειμένου να διερευνηθούν πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες θανάτου εφαρμόστηκαν μοντέλα αναλογικών κινδύνων κατά Cox (Cox- proportional hazards models). Στον Πίνακα 4.6 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης.

Πίνακας 4.6: Παράγοντες που ενδεχομένως σχετίζονται με τη πιθανότητα εμφάνισης κλινικού AIDS. Αποτελέσματα μονοπαραγοντικής ανάλυσης με μοντέλα αναλογικών κινδύνων κατά Cox.

Μεταβλητή	Haz. Ratio	95% Conf. Interval	P>z
Φύλο			
Άνδρες *	1		
Γυναίκες	1.36	(0.516, 3.589)	0.533
Ηλικία πρωτοδιάγνωσης (έτη)			
<40*	1		
40+	4.779	(1.471, 15.522)	0.009
Καταγωγή			
Δυτική Ευρώπη *	1		
Αφρική	1.671	(0.217, 12.895)	0.622
Ανατολική Ευρώπη	6.055	(1.935, 18.942)	0.002
Πόλη κατοικίας			
Λευκωσία	1		
Λεμεσός	1.113	(0.314, 3.949)	0.868
Λάρνακα	1.168	(0.261, 5.222)	0.839
Πάφος	1.555	(0.348, 6.950)	0.563
Εκπαίδευση			
Υποχρεωτική εκπαίδευση	8.634	(1.791, 41.622)	0.007
Δευτεροβάθμια εκπαίδευση	3.776	(0.827, 17.239)	0.086
Τριτοβάθμια εκπαίδευση *	1		
CD4 κατά την πρωτοδιαγνώση (κύτταρα/μl)			
<199	14.137	(3.090, 64.683)	0.001
200-350	0.963	(0.087, 10.626)	0.975
351+*	1		
Συλλοίμωξη με ηπατίτιδα			
Όχι*	1		
Ναι	0.722	(0.096, 5.410)	0.751
Υπότυποι HIV			
Non B*	1		
B	2.135	(0.235, 19.422)	0.501
Πιθανή πηγή μόλυνσης *			
ΑΣΑ	1		
ΑΣΓ	1.049	(0.413, 2.661)	0.921

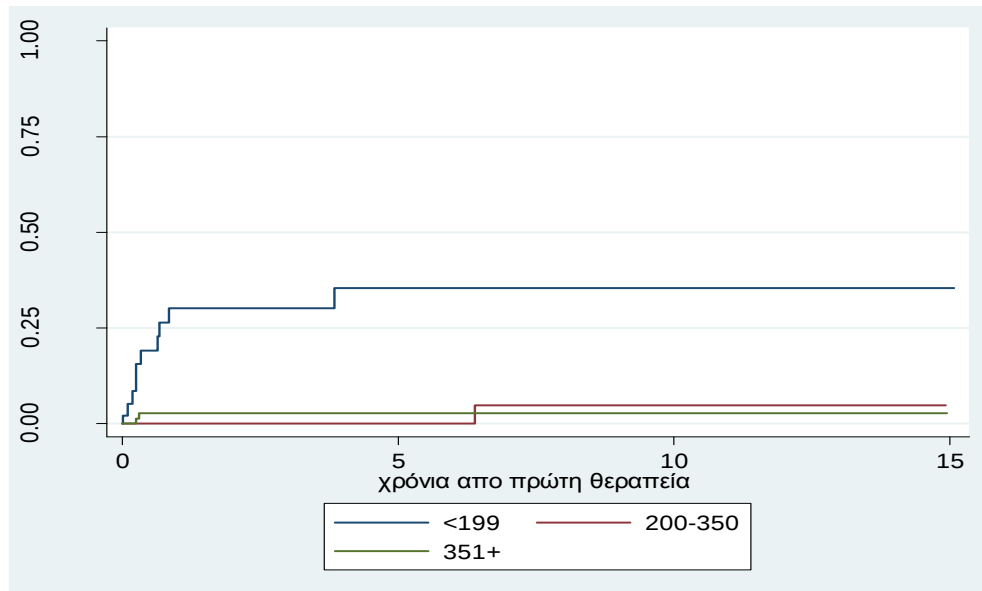
* ΑΣΑ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με άνδρες. ΑΣΓ: Άνδρες με σεξουαλική επαφή με γυναίκες.

Η μεταβλητή «Καθυστερημένη διάγνωση» δε ήταν δυνατόν να συμπεριληφθεί στην μονοπαραγοντική ανάλυση καθώς κανένα από τα άτομα χωρίς καθυστερημένη διάγνωση δεν ανέπτυξε κλινικό AIDS (πίνακας 4.5).

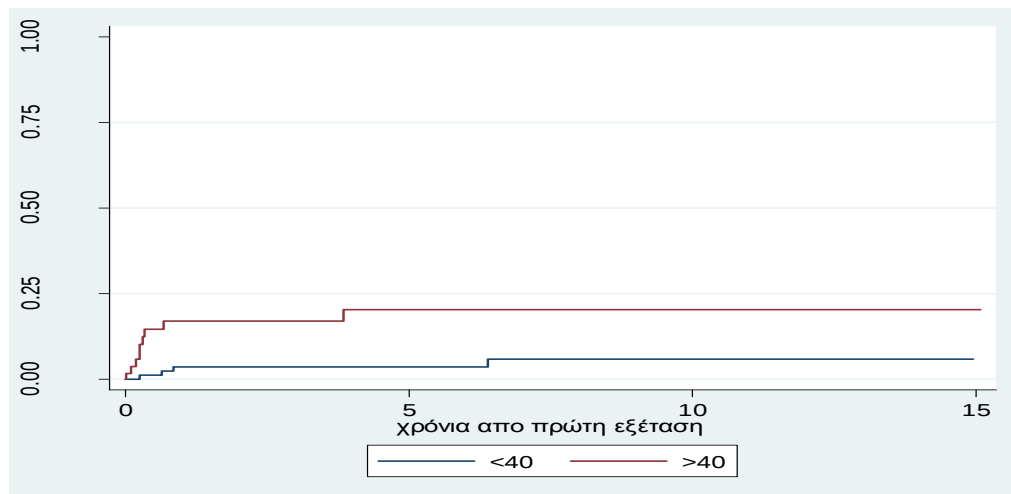
Με βάση τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης, φαίνεται ότι το φύλο, η πόλη κατοικίας, η συλλοίμωξη με ηπατίτιδα καθώς και η πιθανή πηγή λοίμωξης δεν σχετίζονται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με την πιθανότητα ανάπτυξης κλινικού AIDS. Αντίθετα, υπάρχει ισχυρή συσχέτιση με την χώρα καταγωγής. Ασθενείς από την Ανατολική Ευρώπη είχαν 6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν κλινικό AIDS συγκριτικά με ασθενείς από τη Δυτική Ευρώπη.

Υπήρχε και τάση, αλλά μη στατιστικά σημαντική, για αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης κλινικού AIDS σε άτομα από την Αφρική (HR:1.67) συγκριτικά με άτομα από τη Δυτική Ευρώπη, αλλά η πιθανότητα ανάπτυξης κλινικού AIDS σε αυτά τα άτομα, ήταν σαφώς μικρότερη αυτής σε άτομα από την Ανατολική Ευρώπη. Το εκπαιδευτικό επίπεδο επίσης σχετιζόταν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με την πιθανότητα ανάπτυξης κλινικού AIDS: όσο χαμηλότερο το εκπαιδευτικό τόσο υψηλότερη η πιθανότητα ανάπτυξης κλινικού AIDS. Συγκεκριμένα, συγκριτικά με άτομα τριτοβάθμιας εκπαίδευσης, άτομα με υποχρεωτική εκπαίδευση είχαν 8,6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν AIDS, ενώ άτομα μέσης εκπαίδευσης 3,8 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα. Ασθενείς με CD4 κατά την πρωτοδιαγνώση μικρότερα από 200 κύτταρα/μλ είχαν 14 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν AIDS από ότι ασθενείς με CD4 κατά την πρωτοδιαγνώση μεγαλύτερα από 351 κύτταρα/μλ. Δεν φαίνεται όμως να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα άτομα με CD4 λεμφοκύτταρα κατά την πρωτοδιάγνωση μεταξύ 200-350 και σε αυτά με CD4 πάνω από 350 κύτταρα/μλ. Ασθενείς με ηλικία μεγαλύτερη των 40 ετών κατά την πρωτοδιάγνωση είχαν 4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν κλινικό AIDS σε σχέση με ασθενείς με ηλικία μικρότερη των 40 ετών. Στις εικόνες 4.9 – 4.11 παρουσιάζονται οι πιθανότητες εμφάνισης κλινικού AIDS για τις στατιστικές σημαντικές μεταβλητές.

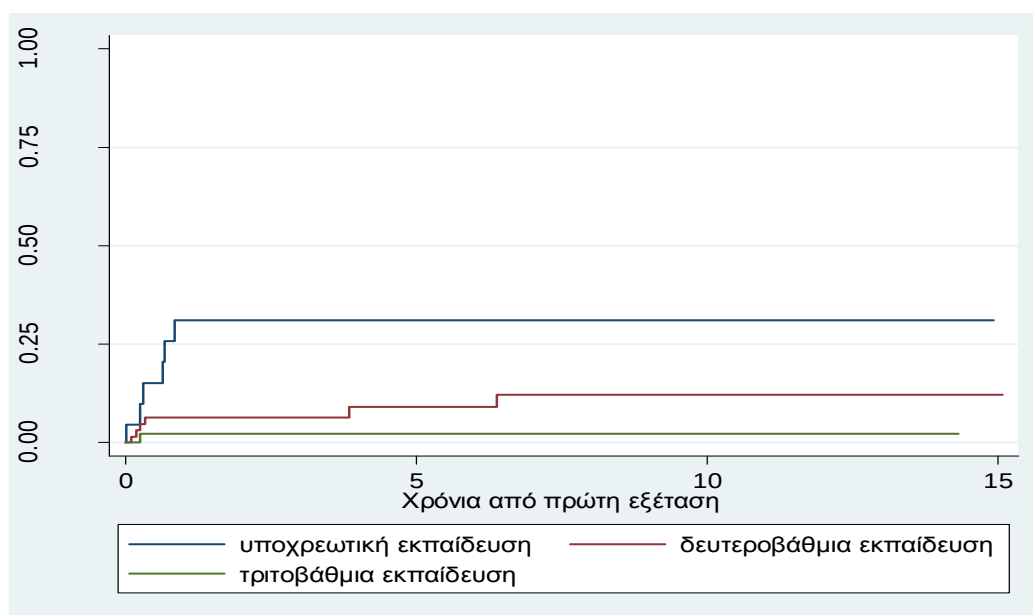
Εικόνα 4.9: Αθροιστική πιθανότητα εμφάνισης κλινικού AIDS μετά την πρώτη εξέταση ανάλογα το αριθμό CD4 λεμφοκύτταρων (κύτταρα/μλ) κατά την προσέλευση στην κλινική



Εικόνα 4.10. Αθροιστική πιθανότητα εμφάνισης κλινικού AIDS μετά την πρώτη εξέταση ανάλογα την ηλικία (έτη) κατά την προσέλευση στην κλινική.



Εικόνα 4.11: Αθροιστική πιθανότητα εμφάνισης κλινικού AIDS μετά την πρώτη εξέταση ανάλογα με το εκπαιδευτικό επίπεδο.



Όμως, κάποιες από τις σημαντικές μεταβλητές στην μονοπαραγοντική ανάλυση πιθανόν να μην παραμένουν σημαντικές σε πολυπαραγοντική ανάλυση (λόγω πιθανών συγχυτικών παραγόντων). Προκειμένου να ελεγχθούν οι ανεξάρτητες σχέσεις με τον κίνδυνο θανάτου, εφαρμόστηκε πολυπαραγοντικό μοντέλο αναλογικών κινδύνων κατά Cox. Για την επιλογή των μεταβλητών του τελικού μοντέλου χρησιμοποιήθηκε διαδικασία αντίστοιχη με αυτή που ακολουθήθηκε στην επιλογή μεταβλητών στα προηγούμενα κεφάλαια. Όπως και στο μονοπαραγοντικό μοντέλο δε χρησιμοποιήθηκε η μεταβλητή «καθυστερημένη διάγνωση» για τον λόγο που περιγράφηκε ανωτέρω.

Πίνακας 4.7 Παράγοντες που σχετίζονται με τη πιθανότητα εμφάνισης κλινικού AIDS. Αποτελέσματα τελικού μοντέλου αναλογικών κινδύνων κατά Cox.

Μεταβλητή	Haz. Ratio	95% Conf. Interval	P>z
Φύλο			
Ανδρες *	1		
Γυναίκες	0.699	(0.172, 2.838)	0.617
CD4 κατά την πρωτοδιάγνωση			
<199	8.192	(1.685, 39.835)	0.009
200-350	1.058	(0.095, 11.814)	0.963
351+*	1		
Καταγωγή			
Αφρική	2.637	(0.259, 26.848)	0.413
Δυτική Ευρώπη *	1		
Ανατολική Ευρώπη	11.958	(2.399, 59.607)	0.002
Ηλικία πρωτοδιάγνωσης			
<40*	1		
40+	5.627	(1.463, 21.640)	0.012

* Reference Category

Οι μεταβλητές που παραμένουν στατιστικά σημαντικές στην πολυπαραγοντική ανάλυση ήταν ο αριθμός των CD4 λεμφοκυττάρων κατά την πρωτοδιάγνωση, η χώρα καταγωγής και η ηλικία κατά την πρωτοδιάγνωση. Συγκεκριμένα, ασθενείς με ηλικία μεγαλύτερη των 40 ετών έχουν 5.6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν κλινικό aids από ότι ασθενείς με ηλικία μικρότερη των 40 ετών. Ασθενείς από την ανατολική Ευρώπη έχουν 11.9 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για aids από ότι ασθενείς από την Δυτική Ευρώπη. Διαφοροποίηση, αλλά μη στατιστικά σημαντική, υπάρχει και στα άτομα με καταγωγή από την Αφρικανική Ήπειρο που έχουν 2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για aids από ότι ασθενείς από τη Δυτική Ευρώπη. Τέλος, ασθενείς με cd4 λεμφοκύτταρα μικρότερα από 199 είχαν 8,1 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν aids.

Ο έλεγχος για την αναλογικότητα των κινδύνων έδωσε $\chi^2(22)=9,39$ και $p\text{-value}=0.15$ υποδεικνύοντας ότι δεν υπάρχει παραβίαση της αναλογικότητας των κινδύνων στο τελικό μοντέλο.

5. Συζήτηση

5.1 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΚΑΙ ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΩΝ ΤΑΣΕΩΝ

Στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης και της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (EU/EEA) η τάση των ποσοστών διάγνωσης της HIV λοίμωξης παρουσιάζει μία ελαφρά μείωση κατά την χρονική περίοδο 2004 - 2011 (ECDC, Surveillance report 2011). Συγκεκριμένα μειώθηκε από το 6,5 (ανά 100.000 κατοίκους) το 2004 στο 5,7 το 2011. Η επίπτωση της HIV λοίμωξης στην Κύπρο διαχρονικά παρέμεινε κάτω από την μέση τιμή της EU/EEA, εκτός από το 2011 στο οποίο παρατηρείται αύξηση στο 6,4/100.000 κατοίκους όταν η μέση τιμή ήταν τα προηγούμενα έτη 5,7.

Από την ημερομηνία έναρξης της λειτουργίας της Γρηγορίου Κλινικής παρακολουθούνται συνολικά 332 ασθενείς, 254 άνδρες (76,51%) και 78 γυναίκες (23,49%) με αντίστοιχη αναλογία 3.2 :1. Παρόμοια αναλογία παρατηρείται και στην αναφορά του ECDC (European Centre For Disease Prevention And Control).

Το 32.99% των ασθενών μας κατά την πρωτοδιάγνωση είχαν ηλικία μικρότερη των 30 ετών. Στην EU/EEA το 11% των διαγνωσμένων περιστατικών ανήκαν στην ηλικία μεταξύ 15 και 24 ετών. Διαχρονικά δεν παρατηρείται μεγάλη απόκλιση στην κατανομή της ηλικίας ανάλογα με το έτος διάγνωσης. Αντίστοιχα αποτελέσματα βρήκαμε και στην δική μας μελέτη με το ποσοστό των ασθενών με ηλικία κάτω των 40 ετών να παραμένει στο 70% για όλα τα έτη.

Βάση της μελέτης μας ο κυριότερος τρόπος μετάδοσης της HIV λοίμωξης ήταν η σεξουαλική επαφή μεταξύ ανδρών (63,24%) ενώ το 35,29% μολύνθηκε μέσω επαφής μεταξύ ανδρών και γυναικών. Ως άλλη πηγή μόλυνσης αναφέρεται το 1,47%. Στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης και της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης (EU/EEA 2011) ο τρόπος μετάδοσης του ιού HIV παρουσιάζει την ίδια εικόνα. Κυριότερος τρόπος μετάδοσης είναι σεξουαλική επαφή μεταξύ ανδρών η οποία παρουσιάζει αυξητική τάση, ακολουθεί η επαφή μεταξύ ανδρών και γυναικών. Η μετάδοση μεταξύ των χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών παρουσιάζει μείωση της τάξης του 40%. Εξάιρεση αποτελεί η Ελλάδα και η Ρουμανία. Ειδικά για την Ελλάδα, βάση της Επιδημιολογικής Επιτήρησης της HIV/AIDS λοίμωξης στην Ελλάδα, συγκρίνοντας τα δηλωθέντα περιστατικά στον πληθυσμό των ΧΕΝ το 2011 (n:241) με τον αντίστοιχο αριθμό του 2010 (n:15) προκύπτει μία αυξητική μεταβολή της τάξης του 1500% περίπου. Στην EU/EEA, παρουσιάζει μείωση η μετάδοση μέσω της ετεροφυλοφιλικής επαφής, η μετάδοση από την μητέρα στο παιδί και μέσω της μετάγγισης αίματος. Η πλειοψηφία των ασθενών μας κατάγεται από την Κύπρο. Το 83,8% των ασθενών κατάγονται από την Δυτική Ευρώπη, το 6,73% από την Ανατολική Ευρώπη και το 9,43% από την Αφρική. Το ποσοστό των ατόμων Μαύρης φυλής παραμένει σχετικά χαμηλό σε όλα τα έτη παρακολούθησης με εξαίρεση τα έτη 2005-2009 που παρουσιάζεται αύξηση. Η αύξηση αυτή δεν συνεχίζεται και για τα έτη 2010-2012.

Αναφορικά με τα ποσοστά της καθυστερημένης διάγνωσης τα αποτελέσματα της μελέτης μας καταγράφουν ότι το 47,35% των ασθενών είχαν καθυστερημένη διάγνωση. Το ποσοστό αυτό είναι παρόμοιο με το ποσοστό της αναφοράς του ECDC. Στις χώρες της EU/EEA διαχρονικά τα περιστατικά AIDS μειώθηκαν κατά 34%. Βάση των δικών μας δεδομένων παρατηρείται διαχρονικά μία σταδιακή μείωση του ποσοστού των ασθενών με διάγνωση AIDS από το 18.6% την τετραετία 1996-2000 στο 12% την διετία 2011-2012.

Σχετικά με την φυλογενετική ανάλυση των στελεχών του ιού HIV-1 τα στοιχεία που διαθέτουμε καλύπτουν την χρονική περίοδο μέχρι το 2009. Ο υπότυπος του ιού που κυριαρχεί μεταξύ των ασθενών μας είναι ο υπότυπος B με ποσοστό 54,3%. Ακολουθεί ο υπότυπος A με ποσοστό 20,5%, ο υπότυπος C με ποσοστό 9,3%. Με ποσοστό 8,6% είχαν μολυνθεί ασθενείς από γνωστούς ανασυνδυασμένους υπότυπους του ιού (Circulating Recombinant Forms-CRFs) και συγκεκριμένα με τους CRF_02_9 άτομα (6%) και από ένας στους CRF_01, CRF_04, CRF_11, CRF_37. Επίσης 7(4,6%) άτομα είχαν μολυνθεί με μοναδικούς ανασυνδυασμένους υπότυπους (Unique Recombinant Forms-URFs) και συγκεκριμένα 2 (1,32%) άτομα με URF(B/A1) και από ένα άτομο στους URF(02_AG/B), URF(02_AG/D), URF(A1/F1), URF(F1/B), URF(G/D). Δύο άτομα είχαν μολυνθεί με υπότυπους όπως D και F1 ενώ για δύο άτομα δεν έχει εκχωρηθεί υπότυπος (Kousiappa 2011, Kousiappa 2009). Τα αποτελέσματα της φυλογενετικής ανάλυσης των HIV-1 αλληλουχιών επιβεβαιώνουν την παρουσία διαφόρων υπότυπων του ιού οι οποίοι ανευρίσκονται και σε άλλες χώρες (Hemeiaar J 2011). Το χαρακτηριστικό εύρημα στους δικούς μας ασθενείς είναι η παρουσία μοναδικών ανασυνδυασμένων μορφών (URFs) οι οποίοι αναφέρονται πιο πάνω. Επίσης η συσχέτιση των φυλογενετικών στοιχείων με τις επιδημιολογικές πληροφορίες των ασθενών για την χρονική περίοδο μέχρι το 2009 δείχνουν ότι η HIV-1 λοίμωξη στην Κύπρο τροφοδοτείται από μία συνεχή είσοδο νέων στελεχών, ιδιαίτερα πολλαπλών μη-B γενετικών μορφών από άλλες χώρες τα τελευταία χρόνια (Kousiappa 2011).

Η ανάλυση της κατανομής των υποτύπων του ιού ανάλογα με το έτος διάγνωσης επιβεβαιώνει ότι εκτός από το έτος 2009 παρατηρείται σταδιακή μείωση του ποσοστού των ατόμων με υπότυπο B και αύξηση του ποσοστού των ατόμων με μη-B υπότυπο. Παρόμοια ευρήματα περιγράφονται στην βιβλιογραφία και σε άλλες χώρες (Cicozzi 2012)(Francine E McCutchan 2012).

5.2 ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

Η καθυστερημένη διάγνωση της HIV μόλυνσης δεν είναι φαινόμενο των τελευταίων χρόνων. Ο Poznansky και οι συνεργάτες του παρατήρησαν ότι από τους 436 ασθενείς που παρουσιάστηκαν με το πρώτο θετικό HIV τεστ στην κλινική τους στο St Mary's Hospital του Λονδίνου κατά την χρονική περίοδο 1991 μέχρι 1993, οι 97 (22%) είχαν μία ασθένεια που χαρακτηρίζει το AIDS (ADI) (Poznansky 1995). Οι συγκεκριμένοι επιστήμονες σχολίασαν ότι τα άτομα τα οποία είναι οροθετικά στον ιό HIV και παρουσιάζονται καθυστερημένα είναι μία πρόκληση για τον έλεγχο της μετάδοσης της HIV μόλυνσης.

Από τότε η συγκεκριμένη ομάδα των οροθετικών ασθενών με καθυστερημένη διάγνωση συνεχίζει να είναι μέχρι σήμερα θέμα προς συζήτηση. Στην Ευρώπη σχεδόν το ένα τρίτο των ασθενών που είναι μολυσμένοι με τον ιό HIV παρουσιάζονται στο σύστημα υγείας ως περιστατικά καθυστερημένης διάγνωσης (Fisher 2008, Adler 2009). Παρ'όλες τις προσπάθειες ενθάρρυνσης για πρωιμότερη HIV εξέταση η κατάσταση παραμένει η ίδια για αρκετά χρόνια χωρίς ενδείξεις προόδου.

Η χορήγηση της αντιρετροϊκής θεραπείας οδήγησε στην δραματική μείωση των ποσοστών νοσηρότητας και θνησιμότητας που οφείλονται στο AIDS (Zoufali 2012, Mocroft 1998). Ο κίνδυνος ανάπτυξης ασθενειών που σχετίζονται με το AIDS είναι πολύ μεγαλύτερος σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία ή αρχίζουν τα αντιρετροϊκά σε προχωρημένα στάδια ανοσοανεπάρκειας. (Battegay 2007, Wolbers 2008).

Η τιμή των $CD4 < 200 \text{ cells/mm}^3$ θεωρείτο για μεγάλο χρονικό διάστημα το όριο για την έναρξη της θεραπείας. Παρόλον ότι τα περισσότερα ευκαιριακά νοσήματα συμβαίνουν όταν τα $CD4$ είναι $< 200 \text{ cell/mm}^3$, πρόσφατες μελέτες αναφέρουν αυξημένο κίνδυνο για AIDS ή θάνατο σε ασθενείς με πιο ψηλές τιμές $CD4$ (Kitahata 2009, Sterne 2009). Αυτές οι παρατηρήσεις ώθησαν στην εισήγηση της έναρξης της αντιρετροϊκής αγωγής στα 350 cells/mm^3 (Clumeck 2008) ή ακόμη και στα 500 cells/mm^3 (Panel on Antiretroviral Guidelines 2009). Ο στόχος της θεραπείας είναι η πρόληψη της εξέλιξης της νόσου μέσω της χορήγησης της αντιρετροϊκής αγωγής πριν την μείωση των $CD4$ κάτω από τα πιο πάνω αναφερόμενα επίπεδα. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί εάν η μόλυνση από τον ιό HIV ανιχνευθεί γρήγορα. Υπολογίζεται ότι στην Ευρώπη παρόλη την υψηλού επιπέδου υποδομή του συστήματος υγείας που διαθέτει, το 25% έως το 35% των ατόμων που είναι μολυσμένοι από τον ιό HIV δεν είναι ενήμεροι για την οροθετικότητα τους.

Είναι επίσης πολύ σημαντική η επίπτωση της καθυστερημένης διάγνωσης στην μετάδοση του ιού HIV. Είναι γνωστός ο ρόλος του HIV RNA ως σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την μετάδοση της μόλυνσης (Quinn 2000). Τα άτομα που μένουν αδιάγνωστα συνεισφέρουν στην διαχρονικότητα της μετάδοσης της μόλυνσης. Αναφέρεται ότι αυτοί οι οποίοι δεν γνωρίζουν για την οροθετικότητά τους έχουν την πιθανότητα να μεταδώσουν τον ιό κατά 3,5 φορές συγκριτικά με αυτούς που γνωρίζουν για την οροθετικότητά τους (Marks 2006). Η μελέτη HIV Prevention Trials Network 052 κατέληξε ότι παρουσιάζεται ουσιαστική μείωση της μετάδοσης της μόλυνσης από οροθετικά στον ιό HIV άτομα σε μη οροθετικούς στον ιό HIV συντρόφους τους (Myron 2011).

Ο ακριβής υπολογισμός της επίπτωσης της HIV λοίμωξης στην Ευρώπη δυσκολεύεται από το γεγονός της ελλιπούς δήλωσης νέων περιστατικών HIV λοίμωξης. Είναι επομένως ακόμη μεγαλύτερη η πρόκληση για τον επιδημιολογικό ορισμό της καθυστερημένης διάγνωσης. Η εκτίμηση της καθυστερημένης διάγνωσης παρουσιάζει διαφορές στις ευρωπαϊκές μελέτες και δημιουργεί πρόβλημα για συγκριτικές μελέτες. Οι υπολογισμοί διαφέρουν σημαντικά, από το 10% Ελβετικής μελέτης (Wolbers 2008), στο 45% Σουηδικής μελέτης (Brannstrom 2005).

Στην βιβλιογραφία καταγράφονται περισσότεροι από 20 διαφορετικοί ορισμοί όσον αφορά την καθυστερημένη διάγνωση (Gazzard 2008). Ένας κοινός ορισμός θα διευκόλυνε την κλινική διερεύνηση του προβλήματος και θα βοηθούσε στην δραστική θεραπεία. Για τους πιο πάνω λόγους οι επιστήμονες το 2010 κατέληξαν σε ένα κοινό ορισμό για την καθυστερημένη διάγνωση (Antinori 2011).

Είναι ξεκάθαρο ότι η χρήση διαφορετικού ορισμού της καθυστερημένης διάγνωσης καταλήγει σε διαφορετικούς υπολογισμούς όσον αφορά την επίπτωση. Μελέτες οι οποίες χρησιμοποίησαν ορισμό βασισμένο σε χαμηλά $CD4$ αναφέρουν συχνότητα καθυστερημένης διάγνωσης από 10-55% όταν έθεταν όριο $CD4 < 50 \text{ cells/mm}^3$ (Jean-Jaques 2008) (Sullivan 2005), 23-85% όταν έθεταν όριο $CD4 < 200 \text{ cells/mm}^3$ (Wong 2003, Fleishman 2010, Delpierre 2007, Mugavero 2007) και 54-63% όταν το όριο των $CD4 < 350 \text{ cells/mm}^3$ (Ulett 2009, Althoff 2010). Η επιπλέον συμπερίληψη ασθενών με ασθένειες σχετιζόμενες με το AIDS αυξάνει την συχνότητα των περιστατικών καθυστερημένης διάγνωσης στο 29-59% (Delpierre 2007, Borghi 2008, Begovac 2008, Girardi 2004). Στο Ηνωμένο Βασίλειο περίπου ο ένας στους τρεις ασθενείς διαγιγνώσκεται με $CD4 < 200 \text{ cells/mm}^3$ (Girardi 2007). Επίσης αναφέρεται ότι στις βιομηχανικές χώρες παγκοσμίως το 24%-43% των ασθενών διαγιγνώσκονται με $CD4 < 200 \text{ cells/mm}^3$ (Egger 2007).

Μία από τις μεγαλύτερες μελέτες που έχουν γίνει σχετικά με την καθυστερημένη διάγνωση είναι η μελέτη NA-ACCORD Collaboration στην οποία έλαβαν μέρος 44,491 ασθενείς οι οποίοι παρακολουθούνταν από 13 ερευνητικές ομάδες στις Η.Π.Α. και στον Καναδά (Althoff 2010). Στην συγκεκριμένη μελέτη, η οποία έγινε από το 1997-2007, το ποσοστό της καθυστερημένης διάγνωσης ήταν για το 1997 62% και μειώθηκε σε 54% το 2007. Στα συμπεράσματα της μελέτης δίνεται έμφαση στο ότι περισσότεροι από τους μισούς μεταξύ των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών είχαν καθυστερημένη διάγνωση. Όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω διαχρονικά τα συγκριτικά αποτελέσματα μελετών όσον αφορά την καθυστερημένη διάγνωση πολλές φορές δεν συγκλίνουν με αποτέλεσμα ορισμένες από τις μελέτες να παρουσιάζουν μείωση των ποσοστών της καθυστερημένης διάγνωσης (Delpierre 2007) άλλες να παρουσιάζουν αύξηση (Keruly 2007) και άλλες καμία αλλαγή (Jean-JAques 2008).

Στην δική μας μελέτη, χρησιμοποιώντας για τον ορισμό το όριο των 350 κυττάρων/μλ βρήκαμε ότι το 47,4% των ασθενών μας είχαν καθυστερημένη διάγνωση (Late Presentation). Παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαχρονική μείωση στα ποσοστά των ασθενών με καθυστερημένη διάγνωση. Από το 53% το 1997 μειώνεται στο 46% το 2011. Η πιθανότητα καθυστερημένης διάγνωσης μειώνεται κατά περίπου 7% ανά έτος πιο πρόσφατης διάγνωσης ενώ η διορθωμένη πιθανότητα διάγνωσης μειώνεται κατά περίπου 4% ανά έτος μεγαλύτερης ηλικίας.

Όσον αφορά τα ποσοστά της προχωρημένης νόσου χρησιμοποιώντας ως όριο τα 200 κύτταρα /μλ στη δική μας μελέτη βρέθηκε ότι το 30% των ασθενών εμφανίστηκε για πρώτη φορά στην κλινική με προχωρημένη νόσο. Σε αντίθεση με την καθυστερημένη διάγνωση, τα ποσοστά της προχωρημένης νόσου δεν παρουσιάζουν διαχρονική πτωτική τάση. Τα ποσοστά αυτά κυμαίνονταν από 20%-35% εκτός από το έτος 2005 που έφτασαν το 53%.

Η επιλογή του ορισμού είναι καθοριστικής σημασίας για την εκτίμηση των ποσοστών της προχωρημένης νόσου. Όπως και στην περίπτωση της καθυστερημένης διάγνωσης σε πολλές μελέτες τα αποτελέσματα δεν μπορούν να τύχουν σύγκρισης. Παρόλα ταύτα στις μελέτες οι οποίες χρησιμοποίησαν παρόμοιο με τον δικό μας ορισμό όσον αφορά την προχωρημένη νόσο τα ποσοστά κυμαίνονται στα ίδια επίπεδα όπως και στη δική μας μελέτη (UK CHIC 2010, Zoufali A 2012, Antinori 2011).

Εδώ θα πρέπει να δοθεί έμφαση στο γεγονός ότι είναι λίγες οι μελέτες οι οποίες υπολογίζουν τα ποσοστά της καθυστερημένης διάγνωσης βάση του ορισμού του 2010 (Antinori 2011). Επισημαίνεται ότι στην τρέχουσα εργασία χρησιμοποιήθηκε ο ορισμός του 2010 τόσο για την καθυστερημένη διάγνωση όσο και για την προχωρημένη νόσο.

Στην μελέτη μας, με βάση τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης οι κύριοι παράγοντες που σχετίζονται αρνητικά με την καθυστερημένη διάγνωση ή την προχωρημένη νόσο είναι η μεγάλη ηλικία και η Αφρικανική ή η Ανατολικοευρωπαϊκή καταγωγή. Επιπλέον, υπάρχει η τάση άτομα υποχρεωτικής εκπαίδευσης να έχουν υψηλότερη πιθανότητα να εμφανιστούν με προχωρημένη νόσο συγκριτικά με άτομα υψηλότερου μορφωτικού επιπέδου. Σε παρόμοιες μελέτες στην Ευρώπη και στις Η.Π.Α έχει βρεθεί ότι οι πιο σημαντικοί στατιστικά παράγοντες που συνδέονται με την προχωρημένη νόσο είναι η μεγαλύτερη ηλικία, το να είναι κάποιος μετανάστης και η ετεροφυλοφιλική σχέση (Philips 2003, Sterne 2009). Βάση της πολυπαραγοντικής ανάλυσης των αποτελεσμάτων της μελέτης μας οι παράγοντες που σχετίζονται με χαμηλότερο αριθμό CD4 λεμφοκυττάρων κατά την πρωτοδιάγνωση είναι η μεγαλύτερη ηλικία, η χώρα καταγωγής (Αφρική, Ανατολική Ευρώπη) και η ετεροφυλική επαφή. Επίσης παρατηρείται

τάση αύξησης του αριθμού των CD4 λεμφοκυττάρων σε πιο πρόσφατα έτη το οποίο αντιστοιχεί στην πτωτική τάση των ποσοστών της καθυστερημένης διάγνωσης. Τα ευρήματα της μελέτης μας είναι παρόμοια με αυτά από άλλες διεθνείς μελέτες. Σε διάφορες μελέτες στην Ευρώπη και στην Αμερική οι παράγοντες που επηρεάζουν τον αριθμό των CD4 λεμφοκυττάρων είναι η μεγαλύτερη ηλικία, η μετανάστευση και η ετεροφυλική επαφή (Borghi 2008, Carnicer-Pont D 2009, Center for Disease Control and Prevention (CDC) 2009).

Τα συλλογικά αποτελέσματα μας συμπίπτουν με τα αποτελέσματα μελετών από άλλες χώρες όπως της Γαλλίας, της Ισπανίας, της Ελβετίας, των Η.Π.Α. και της Ιταλίας οι οποίες αναγνωρίζουν την μεγαλύτερη ηλικία και την μετανάστευση ως τους πλέον σημαντικούς παράγοντες για την καθυστερημένη διάγνωση (Wolbers 2008, Borghi 2008, Pont D 2009, Delpierre 2008, Center for Disease Control and Prevention (CDC) 2009, Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration 2007, Smith 2010).

Φυσικά θα πρέπει να τονισθεί ότι τα αποτελέσματα, πέραν από τον ορισμό, επηρεάζονται και από διάφορους κοινωνικούς και ατομικούς παράγοντες. Από χώρα σε χώρα διαφέρει η αντίληψη του κινδύνου πιθανής μόλυνσης. Έτσι και τα χαρακτηριστικά του ατόμου που θα παρουσιάσουν καθυστερημένη νόσο μπορεί να είναι διαφορετικά. Σε χώρες πχ. όπου η HIV επιδημία διαδίδεται μέσω της χρήσης ενδοφλεβίων ναρκωτικών, αυτοί που μολύνονται μέσω σεξουαλικής επαφής μπορεί να θεωρούνται ως υψηλού κινδύνου για καθυστερημένη νόσο (Bonjour 2008) ενώ σε χώρες όπου ο ιός HIV μεταδίδεται πρωτίστως μέσω ομοφυλοφιλικής επαφής και η χρήση των ενδοφλεβίων ναρκωτικών δεν είναι συχνή, οι ετεροφυλόφιλοι και οι χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών μπορεί να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο (Torrone 2007, Delpierre 2008, Ndiaye 2011).

Συμπερασματικά η μελέτη μας η οποία βασίστηκε στην ανάλυση δεδομένων σε εθνικό επίπεδο καταλήγει στο ότι τα ποσοστά της καθυστερημένης διάγνωσης παρουσιάζουν διαχρονική μείωση αλλά παραμένουν ακόμη σε ψηλά επίπεδα ενώ η προχωρημένη νόσος παραμένει διαχρονικά σε σταθερά επίπεδα. Τα ευρήματα θα πρέπει να προβληματίσουν ούτως ώστε να επιτευχθεί πιο γρήγορη πρόσβαση των οροθετικών ατόμων στις υπηρεσίες υγείας. Ιδιαίτερα στοχευμένη θα πρέπει να είναι η παρέμβαση για διευκόλυνση της πρόσβασης στις υπηρεσίες υγείας στους μετανάστες, στις μεγαλύτερες ηλικίες και στα άτομα χαμηλού μορφωτικού επιπέδου.

5.3 ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Με βάση τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής μπορούν να συνοψιστούν ως εξής: Ασθενείς με καταγωγή από την Αφρική ή άτομα περισσότερο από την Ανατολική Ευρώπη ξεκινούν θεραπεία σε σημαντικά χαμηλότερα CD4 λεμφοκύτταρα συγκριτικά με άτομα με καταγωγή από την Δυτική Ευρώπη και αυτό ισχύει ακόμη και μετά από έλεγχο για καθυστερημένη διάγνωση. Επίσης, τα CD4 κατά την έναρξη της θεραπείας είναι χαμηλότερα σε άτομα με διάγνωση κλινικού AIDS, διαγνωσμένα πριν το 2001 και σε άτομα με υψηλότερη ιαίμια. Δεν υπάρχει όμως διαφορά ανάλογα με τον τύπο της θεραπείας. Τόσο ο αρχικός (εντός 6 μηνών από την έναρξη της cART) όσο και ο τελικός (μετά τους πρώτους 6 μήνες από cART) ρυθμός αύξησης των CD4 λεμφοκυττάρων είναι εντονότερος σε άτομα με θεραπεία βασισμένη σε boosted PIs (και σε μικρότερο βαθμό σε NNRTIs) συγκριτικά με άτομα με θεραπεία βασισμένη σε unboosted PIs. Ο τελικός ρυθμός

αύξησης είναι λιγότερο έντονος σε ΑΣΓ συγκριτικά με ΑΣΑ. Τέλος υπάρχει η τάση για εντονότερη αύξηση (κυρίως μετά το 1^ο 6μηνο) των CD4 λεμφοκυττάρων σε άτομα με καθυστερημένη διάγνωση.

Η διεθνής εμπειρία αναφέρει ότι οι ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν πλήρη ανοσολογική ανταπόκριση είναι μεγαλύτερης ηλικίας, με χαμηλότερη αρχική τιμή των CD4 και μεγαλύτερης διάρκειας λοίμωξης από τον ιό HIV. Σε αυτούς τους ασθενείς η μέση αύξηση των CD4 μετά από 3-6 μήνες θεραπείας είναι μικρότερη από την ομάδα των ασθενών με καλή ανοσολογική ανταπόκριση (Emanuele 2005). Τα ευρήματα αυτά δεν επιβεβαιώνονται παρά μόνο έμμεσα στην μελέτη μας, μια και δεν ασχοληθήκαμε με πλήρη ή μερική ανοσολογική ανταπόκριση. Το εύρημα για μεγαλύτερες αυξήσεις των CD4 σε άτομα με καθυστερημένη διάγνωση στην HIV-1 λοίμωξη επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες (Marcel 2007). Αντίστοιχα επιβεβαιώνονται και τα ευρήματα μας σχετικά με την διαφοροποίηση του ρυθμού αύξησης των CD4 λεμφοκυττάρων ανάλογα με το θεραπευτικό σχήμα καθώς διάφορες μελέτες επιβεβαιώνουν ότι τα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν είτε NNRTIs είτε PIs παρουσιάζουν μεγαλύτερο ρυθμό αύξησης των CD4 λεμφοκυττάρων μετά τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας με την ομάδα των PIs να έχουν καλύτερα αποτελέσματα από την ομάδα των NNRTIs (Gilbert 2005, Marcel 2007).

Τα αποτελέσματα μας έδειξαν ότι ο ρυθμός αρχικής αύξησης των CD4 δεν επηρεάζεται από το φύλο. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνεται και στην διεθνή βιβλιογραφία. Το φύλο επίσης δεν επηρεάζει τον χρόνο έναρξης της χορήγησης της αντιρετροϊκής θεραπείας, ούτε την ιολογική και την ανοσολογική ανταπόκριση στην HAART. Οι όποιες διαφορές μεταξύ των φύλων μπορούν να αποδοθούν στην έναρξη της HAART σε έγκυες γυναίκες (Thorsteinnsson 2012, Emanuele 2005). Υπάρχουν όμως και μελέτες που αναφέρουν ότι η διαχρονική μέση τιμή των CD4 λεμφοκυττάρων παρουσιάζει μεγαλύτερη αύξηση στις γυναίκες (Thorsteinnsson 2012).

Στην μελέτη μας δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της ανοσολογικής ανταπόκρισης και του υποτύπου του ιού. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με προηγούμενα δημοσιευμένα αποτελέσματα (Τουλούμη 2011). Βρέθηκε ότι στους ασθενείς μας με συλλοίμωξη με Ηπατίτιδα παρατηρείται έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας με χαμηλότερα CD4 συγκριτικά με αυτούς χωρίς ηπατίτιδα. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση η συλλοίμωξη με ηπατίτιδα δεν συμπεριλαμβάνεται στους παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την ανοσολογική ανταπόκριση στην συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία. Η διεθνής βιβλιογραφία συμπεριλαμβάνει και μελέτες οι οποίες αναφέρουν ότι η συλλοίμωξη με ηπατίτιδα επηρεάζει τόσο την μέση τιμή αύξησης των CD4 λεμφοκυττάρων (χαμηλότερες τιμές) όσο και την πρωιμότερη κλινική εξέλιξη της HIV μόλυνσης (Karrer 2005, Viora 1997).

Η επιτυχία της ανοσολογικής ανταπόκρισης προϋποθέτει την επιτυχημένη ιολογική καταστολή. Η ιολογική καταστολή θεωρείται πρώιμος προγνωστικός δείκτης για την ανοσολογική ανταπόκριση και την κλινική επιτυχία (Marcel 2007) Ακόμη και μεταξύ των ασθενών οι οποίοι έχουν επιτυχημένη ιολογική ανταπόκριση διάφοροι παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν την ανοσολογική ανταπόκριση όπως η μεγαλύτερη ηλικία (Rajasuriar 2011), υψηλό ιικό φορτίο προ της έναρξης της HAART (Vincent 2011), χαμηλότερη αρχική τιμή των CD4 λεμφοκυττάρων (Kelley 2009) γενετικοί παράγοντες συμπεριλαμβανομένου του CCR5 πολυμορφισμού (Moore 2007) και ορισμένα αντιρετροϊκά φάρμακα (Falster 2009, Ahja 2008, Du 1992).

5.4 Αλλαγές στην Θεραπεία

Διαχρονικά οι ομάδες των διαθέσιμων αντιρετροικών ενισχύονται και ανανεώνονται με σκοπό την παροχή διά βίου θεραπείας. Παρ' όλον ότι οι περιοριστικοί παράγοντες για την HIV θεραπεία έχουν μειωθεί με την πάροδο του χρόνου (Willing 2008) υπάρχουν ακόμη διάφορα προβλήματα τα οποία σχετίζονται με την αντιρετροική θεραπεία και τα οποία επηρεάζουν την διαχρονικότητα της. Τέτοια προβλήματα είναι η διασταυρούμενη ανθεκτικότητα μεταξύ των διαφόρων κατηγοριών των φαρμακευτικών σκευασμάτων (Tozzi 2006) και οι παρενέργειες τους που ορισμένες φορές είναι πολύ σοβαρές με σοβαρές επιπτώσεις συμπεριλαμβανομένης και της συμμόρφωση στην θεραπεία (Montesori 2004, Miron 2010, Ghosh 2011).

Παρατείνοντας την διάρκεια του πρώτου θεραπευτικού σχήματος είναι πολύ σημαντικό για την διαχείριση της HIV μόλυνσης. Στους ασθενείς στους οποίους γίνεται αλλαγή θεραπευτικού αντιρετροικού σχήματος συνήθως χορηγείται πιο πολύπλοκο σχήμα και με μεγαλύτερη οικονομική επιβάρυνση (Mocroft 1998, Lohse 2007, Bhaskaran 2008). Επίσης οι ασθενείς οι οποίοι επιτυγχάνουν μη ανιχνεύσιμο επίπεδο του ιικού φορτίου με το πρώτο θεραπευτικό σχήμα, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα μακροπρόθεσμης επιτυχίας (Ananworanich 2007).

Στην ανάλυση μας όσον αφορά την αλλαγή θεραπείας συμπεριλήφθησαν 220 άτομα τα οποία έλαβαν αντιρετροική θεραπεία σταθερά για τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Από το σύνολο των 220 ασθενών, οι 122 άλλαξαν θεραπευτικό σχήμα κατά την διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης. Πιο συχνά άλλαξαν θεραπεία τα άτομα που η πρώτη τους θεραπεία ήταν βασισμένη σε Unboosted PIs (64 από τα 67 ή 98%). Παρόμοιο εύρημα αναφέρεται και στην διεθνή βιβλιογραφία (Thi 2008).

Είναι σαφές και από την ανάλυση μας ότι η κυριότερη αιτία τροποποίησης του πρώτου θεραπευτικού σχήματος είναι η τοξικότητα των φαρμάκων. Βάση του ορισμού η τοξικότητα ανφέρεται ως η ανάγκη αλλαγής του θεραπευτικού σχήματος λόγω παρενεργειών. Άλλες πιο συχνές αιτίες αλλαγής της πτώτης θεραπείας είναι η αποτυχία του θεραπευτικού σχήματος και η απόφαση του θεράποντος ιατρού. Τα ευρήματα της μελέτης μας συμπίπτουν με τα ευρήματα της διεθνούς βιβλιογραφίας στην οποία αναφέρεται ως κυριότερη αιτία αλλαγής του πρώτου θεραπευτικού σχήματος η τοξικότητα των φαρμάκων παρά την διαχρονική μείωση της επίπτωσης αλλαγής του πρώτου θεραπευτικού σχήματος (Mikaela 2012). Επίσης η διεθνής εμπειρία αναφέρει ότι πέραν της τοξικότητας των φαρμάκων, κυριότερες αιτίες αλλαγής του πρώτου θεραπευτικού σχήματος είναι η απόφαση του θεράποντος ιατρού, επιθυμία του ασθενούς και η αποτυχία του θεραπευτικού σχήματος (Luigia 2010, Jarin 2012, Davidson 2010).

Στην μελέτη μας η συνλοίμωξη από Ηπατίτιδα Β ή C δεν συγκαταλέγεται στις πιο συχνές αιτίες τροποποίησης του πρώτου θεραπευτικού σχήματος. Στην διεθνή εμπειρία τα αποτελέσματα ορισμένων μελετών συμπίπτουν με τα δικά μας αποτελέσματα (Luigia 2010) ενώ σε άλλες μελέτες αναφέρεται η συνλοίμωξη από Ηπατίτιδα ως συχνή αιτία για την τροποποίηση του πρώτου θεραπευτικού σχήματος (Mocroft 2005, Mocroft 2005).

Πέραν των πιο πάνω, μία ενδιαφέρουσα μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι όχι μόνο επιβεβαιώνεται η τοξικότητα των φαρμάκων ως η κυριότερη αιτία για την αλλαγή του πρώτου θεραπευτικού σχήματος

αλλά και βάση ενός μαθηματικού μοντέλου συμπεραίνεται ότι το όφελος στην επιβίωση των ασθενών είναι πολύ μεγαλύτερο εάν επιλεγθεί ένα νέο θεραπευτικό σχήμα με μειωμένη κατά 50%(από 90 σε 45 περιπτώσεις per 1000 person-years) της επίπτωσης της τοξικότητας του συγκριτικά με τα τρέχοντα θεραπευτικά αντιρετροικά σκευάσματα (Mikaela 2012).

5.5 ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στην διεθνή βιβλιογραφία οι πιο σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες έναρξης της αντιρετροϊκής αγωγής είναι η χαμηλή τιμή των CD4 κατά την πρωτοδιάγνωση, η καθυστερημένη διάγνωση, η υψηλή αρχική τιμή του ιικού φορτίου. Οι ασθενείς οι οποίοι μολύνθηκαν μέσω της χρήσης ενδοφλεβίων ναρκωτικών έχουν λιγότερες πιθανότητες έναρξης θεραπείας (Jonathan 2005). Στην μελέτη μας επιβεβαιώνονται ευρήματα σχετικά με την σχέση των CD4 λεμφοκυττάρων και της πιθανότητας έναρξης cART. Επιπλέον βρέθηκε ότι άτομα με καταγωγή εκτός Δυτικής Ευρώπης (Αφρική, Ανατολική Ευρώπη) έχουν αυξημένη πιθανότητα προωιότερης έναρξης cART συγκριτικά με άτομα με καταγωγή από την Δυτική Ευρώπη. Η διαφορά όμως αυτή οφείλεται εν πολλοίς στο ότι στα άτομα με καταγωγή εκτός Δυτικής Ευρώπης τα ποσοστά καθυστερημένης διάγνωσης της HIV λοίμωξης είναι σημαντικά υψηλότερα απ'ότι σε άτομα με καταγωγή την Δυτική Ευρώπη.

Ενδιαφέρον έχει και το εύρημα ότι οι γυναίκες καθυστερούν σημαντικά σε σχέση με τους άνδρες στην έναρξη της cART. Επομένως ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δοθεί στην αξιολόγηση των παραγόντων που θέτουν φραγμούς στην έναρξη της cART σε μετανάστες αλλά και σε γυναίκες. Το εύρημα ότι η πιθανότητα προωιότερης έναρξης cART αυξάνει στα πλέον πρόσφατα έτη είναι συμβατό και με τις αλλαγές στις κατευθυντήριες οδηγίες.

Τα επίπεδα του αρχικού ιικού φορτίου είναι ανεξάρτητος σημαντικός παράγοντας για την πιθανότητα ιολογικής ανταπόκρισης (May 2006, Roger 2000). Τα ίδια ευρήματα παρατηρούνται και στην μελέτη μας. Για κάθε 1log₁₀ υψηλότερο HIV -RNA κατά την έναρξη της cART μειώνεται η πιθανότητα ανταπόκρισης κατά 10%. Παρόλα ταύτα υπάρχουν μελέτες οι οποίες αναφέρουν ότι δεν υπάρχει δυνατή συσχέτιση μεταξύ της υψηλής αρχικής τιμής του ιικού φορτίου και φτωχής ιολογικής ανταπόκρισης. Αναφέρουν όμως ότι σε πιο ψηλές αρχικές τιμές (ιικό φορτίο >100000 copies) είναι πιο βραδεία η ιολογική ανταπόκριση (Philips 2001). Αναφορικά με τα CD4 λεμφοκύτταρα δεν παρατηρείται στην μελέτη σημαντική αλλαγή στην ανταπόκριση στην θεραπεία ανάλογα με την αρχική τους τιμή. Η διεθνής βιβλιογραφία αναφέρει ότι η αρχική τιμή CD4 λεμφοκυττάρων είναι σημαντικός παράγοντας για την ιολογική ανταπόκριση (Roger2000,May 2006, Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration 2003). Στην μελέτη μας το φύλο συνδέεται σε βαθμό οριακά στατιστικό με την πιθανότητα ανταπόκρισης στην θεραπεία, με τις γυναίκες να έχουν δύο φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να ανταποκριθούν στην πρώτη θεραπεία από ότι οι άνδρες.

Υπάρχει τάση αλλά μη στατιστικά σημαντική, για μείωση της πιθανότητας ανταπόκρισης στην πρώτη θεραπεία της τάξης του 3% για κάθε ένα έτος μεγαλύτερης ηλικίας κατά την έναρξη της cART. Στην διεθνή βιβλιογραφία δεν καταγράφεται συσχέτιση μεταξύ ηλικίας και ιολογικής ανταπόκρισης εν αντιθέσει με την ανοσολογική ανταπόκριση όπου παρατηρείται μειωμένη ανοσολογική ανταπόκριση με την αύξηση της ηλικίας (Keri 2010, Sabin 2008).

Στην μελέτη μας βρέθηκε διαφοροποίηση στην ιολογική ανταπόκριση ανάλογα με την καταγωγή με τους Αφρικανικής καταγωγής να έχουν οριακά υψηλότερη πιθανότητα αρχικής ιολογικής ανταπόκρισης και

αυτοί που κατάγονται από την Ανατολική Ευρώπη οριακά χαμηλότερη συγκριτικά με τα άτομα που κατάγονται από την Δυτική Ευρώπη. Αξίζει όμως να αναφερθεί ότι στους τρεις πληθυσμούς υπάρχει σημαντική διαφορά στα ποσοστά καθυστερημένης ανταπόκρισης και η καθυστερημένη ανταπόκριση σχετίζεται με υψηλότερη πιθανότητα αρχικής ιολογικής ανταπόκρισης αλλά επίσης και υψηλότερα ποσοστά ιολογικής υποτροπής. Συναξιολογώντας τις δύο εκβάσεις (αρχική ιολογική ανταπόκριση και ιολογική υποτροπή) μέσω της σύνθετης έκβασης ιολογικής αποτυχίας βρήκαμε ότι οι με καταγωγή εκτός Δυτικής Ευρώπης (Αφρική και Ανατολική Ευρώπη) έχουν σημαντικά υψηλότερη πιθανότητα ιολογικής αποτυχίας, γεγονός που θα μπορούσε να αποδοθεί είτε στην μη συμμόρφωση είτε στις γενικότερες σχετικά δύσκολες συνθήκες διαβίωσης αυτών των πληθυσμών. Στην διεθνή βιβλιογραφία η ανταπόκριση στην αντιρετροϊκή αγωγή δεν επηρεάζεται από την φυλή (Silverberg 2006, Seren 2002).

Στην μελέτη αυτή, η χρονική περίοδος έναρξης της αντιρετροϊκής αγωγής είναι σημαντικός παράγοντας για την ανταπόκριση στην θεραπευτική αγωγή. Ασθενείς μας που πήραν πρώτη θεραπεία σε μεταγενέστερα χρόνια έχουν 2,5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να ανταποκριθούν στην θεραπεία από ότι οι ασθενείς που πήραν πρώτη θεραπεία κατά την διετία 1996-1998. Η διαφορά αυτή είναι στατιστικά πολύ σημαντική. Η διεθνής βιβλιογραφία επιβεβαιώνει την συσχέτιση της ανταπόκρισης στην θεραπεία με την χρονική περίοδο έναρξης της (May 2006). Βεβαίως αυτό το εύρημα ήταν αναμενόμενο καθώς διαχρονικά η αντιρετροϊκή θεραπεία γίνεται αποτελεσματικότερη αλλά και ευκολότερη στην λήψη αυξάνοντας την συμμόρφωση. Η μελέτη μας επιβεβαιώνει προηγούμενες δημοσιεύσεις σχετικά με την υψηλότερη αποτελεσματικότητα πρόσφατων αντιρετροϊκών φαρμάκων (boosted PIs, NNRTIs) συγκριτικά με τα αρχικά cART(unboosted PIs) (Keri 2010, May 2006).

Όσον αφορά την σχέση του υπότυπου με την πιθανότητα ανταπόκρισης στην θεραπεία, στο δικό μας δείγμα δεν παρουσιάζεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Πρόσφατη μελέτη Ελλήνων επιστημόνων συμπεραίνει ότι ασθενείς που είναι μολυσμένοι με τον υπότυπο A έχουν καλύτερη ιολογική ανταπόκριση αλλά παρόμοια ανοσολογική ανταπόκριση στην cART συγκριτικά με αυτούς που είναι μολυσμένοι με τον υπότυπο B (Paraskevis 2012). Οι περισσότερες μελέτες είτε δεν βρίσκουν διαφορά ανάλογα με τον υπότυπο είτε βρίσκουν τάση για χαμηλότερη πιθανότητα ιολογικής αποτυχίας σε άτομα με μη-B υπότυπο. Εξαίρεση αποτελεί ο υπότυπος D ο οποίος εμφανίζεται να έχει τα υψηλότερα επίπεδα αποτυχίας. Στο δείγμα μας δεν εκπροσωπείτο ο υπότυπος αυτός (Τουλούμη 2011).

Η πολυπαραγοντική ανάλυση για την πιθανότητα ιολογικής υποτροπής αναφέρει ότι η γυναίκες έχουν σχεδόν 4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίζουν ιολογική υποτροπή από ότι οι άνδρες. Η καθυστερημένη προσέλευση παρουσιάζει 5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για ιολογική υποτροπή. Επίσης παρατηρείται τάση, μη στατιστικά σημαντική, για αύξηση της πιθανότητας ιολογικής υποτροπής της τάξης του 12% για αύξηση των επιπέδων της ιαμίας κατά 1log. Τάση υπάρχει και για μείωση της ιολογικής υποτροπής με αύξηση της ηλικίας. Δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά στην πιθανότητα ιολογικής υποτροπής ανάλογα με το έτος έναρξης της αντιρετροϊκής θεραπείας.

Παρατηρείται μία αύξηση του κινδύνου για ιολογική υποτροπή για άτομα με CD4 λεμφοκύτταρα άνω των 500 κυττάρων /μl, όμως ο αριθμός των ατόμων με τόσο υψηλό αριθμό CD4 λεμφοκυττάρων είναι πολύ μικρός και επομένως το αποτέλεσμα αυτό δεν θα πρέπει να υπερ-ερμηνευτεί. Επίσης δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στην πιθανότητα ιολογικής υποτροπής με βάση τον τύπο της 1ης cART. Η διεθνής εμπειρία αναφέρει ότι οι γυναίκες έχουν αυξημένη πιθανότητα ιολογικής υποτροπής.

Επίσης ασθενείς με θεραπευτικό σχήμα το οποίο περιλαμβάνει NNRTIs και NRTIs έχει λιγότερες πιθανότητες ιολογικής υποτροπής συγκριτικά με το σχήμα που περιλαμβάνει PIs (Geretti 2008).

Ανεξάρτητος παράγοντας για αυξημένη πιθανότητα ιολογικής υποτροπής είναι η πιο ψηλή αρχική τιμή του ιικού φορτίου (Mocroft 2003).

Επίσης τα χαμηλά επίπεδα των CD4 λεμφοκυττάρων αυξάνουν την πιθανότητα της ιολογικής υποτροπής (Paredes 2000).

Διαχρονικά οι κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρουν ότι ο κυριότερος στόχος της θεραπευτικής αγωγής είναι η μείωση του ιικού φορτίου σε μη ανιχνεύσιμο επίπεδο. Παρόλον ότι υπάρχουν στοιχεία ότι ο ιός συνεχίζει και πολλαπλασιάζεται σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο επίπεδο του ιού (Easterbrook 2001) η διατήρηση στο επίπεδο <50copies είναι άμεσα συνδεδεμένη με μακρόχρονη ιολογική καταστολή και παρατεταμένο ανοσολογικό και κλινικό όφελος.

Διάφοροι παράγοντες έχουν άμεση σχέση με την πιθανότητα ιολογικής αποτυχίας. Βάση των αποτελεσμάτων μας ο τύπος της θεραπείας συνδέεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με τον χρόνο ιολογικής αποτυχίας. Ασθενείς υπό θεραπεία με βάση τα NNRTIs ή τα boosted PIs έχουν σημαντικά μειωμένη πιθανότητα για ιολογική αποτυχία σε σχέση με τους ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με βάση τα unboosted-PIs. Συγκεκριμένα ασθενείς με θεραπεία με βάση τα NNRTIs είχαν σχεδόν 70% λιγότερη πιθανότητα ιολογικής αποτυχίας σε σχέση με αυτούς που είχαν θεραπεία με βάση τα unboosted-PIs. Αντίστοιχα ασθενείς με θεραπεία με βάση boosted-PIs είχαν μειωμένο κίνδυνο ιολογικής αποτυχίας κατά 56% σε σχέση με ασθενείς που είχαν θεραπεία με βάση unboosted-PIs. Δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντική διαφορά ανάμεσα στα άτομα με θεραπεία βασισμένη στα NNRTIs ή στα boosted-PIs. Συγκρίνοντας τα ευρήματά μας με την διεθνή βιβλιογραφία επιβεβαιώνεται η συσχέτιση του τύπου θεραπείας με την πιθανότητα ιολογικής αποτυχίας (Geretti 2008). Παρατηρείται επίσης η αυξημένη πιθανότητα ιολογικής αποτυχίας στις γυναίκες όπως και στην δική μας μελέτη με την διαφορά ότι στην περίπτωση μας δεν είναι στατιστικά σημαντική η συσχέτιση (Geretti 2008). Επίσης στην διεθνή εμπειρία καταγράφονται ως σημαντικοί παράγοντες για πιθανή ιολογική αποτυχία η επιμένουσα χαμηλή τιμή ιαμίας και το επίπεδο μόρφωσης (Tuboi 2005, Sungkanuparph 2006).

5.6 ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΕΚΒΑΣΕΩΝ

Τα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας των οροθετικών στον ιό HIV ασθενών με πρόσβαση στην αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) αλλάζουν λόγω της ανασύστασης του ανοσοποιητικού (Weber2012, Mocroft 1998, Lewden 2005, Weber2006, Palella2006, Monforte2008, Smith2010, Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration 2010) αλλά και της γήρανσης του πληθυσμού (Weber 2012, Hasse 2011). Παρόλη την επιτυχία της αντιρετροϊκής θεραπείας από τα μέσα της δεκαετίας του 90, η θνησιμότητα και οι αιτίες θανάτου ακόμη διαφέρουν μεταξύ των οροθετικών και των οροαρνητικών στον ιό HIV ατόμων (Weber 2012, Jaggy 2003, Keiser 2004, Van Sighem 2005) για διάφορους λόγους: προσέλευση σε τελικό στάδιο της μόλυνσης και καθυστερημένη έναρξη της θεραπείας, θεραπευτική αποτυχία, παρατεταμένη ανοσοανεπάρκεια πριν την θεραπεία, κατάσταση παρατεταμένης χρόνιας φλεγμονής παρά την πλήρη καταστολή του ιού, συνλοιμώξεις με Ηπατίτιδα Β και Ηπατίτιδα C ή με ογκογόνους ιούς, τοξικότητα λόγω φαρμάκων, χρήση απαγορευμένων ουσιών, υψηλοί παράγοντες κινδύνου λόγω του τρόπου ζωής ή μη πρόσβαση στο σύστημα παροχής υγείας ή στην αντιρετροϊκή θεραπεία. (Weber 2012, Sabin 2006).

Τα αποτελέσματα μελετών έδειξαν ότι οι παράγοντες που σχετίζονται ανεξάρτητα και αρνητικά με την πιθανότητα επιβίωσης ήταν η μεγάλη ηλικία, η διάγνωση κλινικού AIDS κατά την προσέλευση στην κλινική, ο χαμηλός αριθμός των CD4 λεμφοκυττάρων κατά την πρωτοδιάγνωση και η μαύρη φυλή. Η υψηλότερη δυνατότητα σε άτομα μαύρης φυλής οφείλεται εν μέρει στα μεγάλα ποσοστά καθυστερημένης διάγνωσης της HIV-1 λοίμωξης σε αυτό τον πληθυσμό. Παρότι το φύλο δεν αναδείχθηκε ως σημαντικός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας (πιθανότατα λόγω του μικρού αριθμού συμβαμάτων) υπάρχει η τάση οι γυναίκες να έχουν χαμηλότερη θνητότητα συγκριτικά με τους άνδρες. Αντίστοιχα, υπάρχει η τάση υψηλότερης θνητότητας σε άτομα με χαμηλό εκπαιδευτικό επίπεδο.

Στην διεθνή βιβλιογραφία παρατηρείται διαχρονικά μείωση των θανάτων οι οποίοι σχετίζονται με το AIDS (AIDS-related mortality) με ταυτόχρονη αύξηση των θανάτων οι οποίοι δεν οφείλονται στο AIDS. Η οφειλόμενη στο AIDS θνησιμότητα επιδημιολογικά παρουσιάζει την μέγιστη τιμή το 1992 με αισθητή μείωση το 2006. Κατά την χρονική περίοδο 2005-2009 το ποσοστό των θανάτων μη οφειλόμενων στο AIDS θανάτων ήταν σε μία μεγάλη επιδημιολογική μελέτη 84% με τις νεοπλασίες να αποτελούν την κυριότερη αιτία θανάτου με ποσοστό 26%. Στο ποσοστό αυτό το 19% αντιστοιχεί σε νεοπλασίες μη σχετιζόμενες με το AIDS και 7% σε νεοπλασίες σχετιζόμενες με το AIDS (Hasse 2011). Πιο αναλυτικά στην ίδια μελέτη συνολικά η θνησιμότητα και οι ασθένειες των οποίων τα αίτια σχετίζονται με το AIDS παρουσιάζουν μείωση ενώ οι νεοπλασίες μη σχετιζόμενες με το AIDS, οι ασθένειες του ήπατος, οι λοιμώξεις μη σχετιζόμενες με το AIDS και οι καρδιαγγειακές παθήσεις ήσαν οι κυριότερες αιτίες θανάτου.

Σε μία άλλη μεγάλη μελέτη οι κυριότερες αιτίες θανάτου ήσαν οι ασθένειες που δεν σχετίζονται με το AIDS, σε ποσοστό 72%, το 10% οφείλετο σε ασθένειες που σχετίζονται με το AIDS και το 18% ταξινομείται ως άγνωστη αιτία θανάτου (Weber 2012).

Μία σημαντική μελέτη στην οποία γίνεται διερεύνηση των αιτίων θανάτου σε σύγκριση και με τον γενικό πληθυσμό, παρατηρείται ότι η συχνότητα θανάτου μειώθηκε από το 18.8% την χρονική περίοδο 1998-1999 στο 1.25% την χρονική περίοδο 2008-2009. Τα ετήσια ποσοστά θανάτου ήσαν τα ίδια μεταξύ των HIV οροθετικών και του γενικού πληθυσμού. Μετά από στράθμιση για την ηλικία οι οροθετικοί ασθενείς είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας.

Λόγω της χορήγησης της αντιρετροϊκής θεραπείας διάφορες ερευνητικές ομάδες αναφέρουν αυξημένα επίπεδα προσδόκιμου ζωής τα οποία μπορούν να φθάσουν τα επίπεδα του γενικού οροαρνητικού στον ιό HIV πληθυσμού (Alan 2008, Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration 2008). Πιο πρόσφατες μελέτες αναφέρουν επέκταση του προσδόκιμου ζωής σε 75 χρόνια για ένα οροθετικό άνδρα ο οποίος διαγνώστηκε το 2010 στην ηλικία των 30 ετών με CD4 430 με απώλεια περίπου 7 χρόνια ζωής λόγω της HIV λοίμωξης. Το προσδόκιμο ζωής έπεφτε στα 71 εάν τα CD4 ήσαν 140 κατά την διάγνωση με απώλεια περίπου 10 χρόνια (May 2011). Στην ίδια μελέτη αναφέρεται ότι συνολικά η θνησιμότητα παρέμεινε τέσσερεις φορές μεγαλύτερη απ ότι του γενικού πληθυσμού. Η θνησιμότητα μεταξύ των χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών (IDU) ήταν 13.1 φορές ψηλότερη απ ότι ο γενικός πληθυσμός. Επίσης στους IDU η θνησιμότητα παρέμεινε ψηλή ακόμη και σε αυτούς με CD4>500 κύτταρα/μλ.

Η κλινική πορεία της HIV λοίμωξης είναι μεταβλητή. Διάφοροι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την φυσική ιστορία της μόλυνσης. Οι παράγοντες κινδύνου οι οποίοι επηρεάζουν την εξέλιξη στο AIDS μπορεί να είναι σταθεροί ή μεταβλητοί. Στην μελέτη μας έχουν διερευνηθεί οι παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη κλινικού AIDS κατά την διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης.

Τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης έδειξαν ότι οι παράγοντες που σχετίζονται ισχυρά και ανεξάρτητα με την πιθανότητα ανάπτυξης κλινικού AIDS ήταν η μεγάλη ηλικία, τα χαμηλά CD4 κατά την πρωτοδιάγνωση, το χαμηλό εκπαιδευτικό επίπεδο και η καταγωγή με τα άτομα με καταγωγή από την Ανατολική Ευρώπη και σε μικρότερο βαθμό τα άτομα με καταγωγή από την Αφρική να έχουν υψηλότερη πιθανότητα ανάπτυξης κλινικού AIDS συγκριτικά με άτομα καταγόμενα από την Δυτική Ευρώπη. Αντίθετα, το φύλο, η πόλη κατοικίας και η πιθανή πηγή λοίμωξης δεν φαίνονται να αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες.

Τα ευρήματα της μελέτης μας συμφωνούν με την διεθνή βιβλιογραφία. Η αρχική τιμή των CD4 παραμένει ένας στατιστικά πολύ σημαντικός παράγοντας όπως και η ηλικία κατά την διάγνωση (Nakagawa 2012, Chow 2005). Επίσης σημαντικός παράγοντας είναι η χρονική περίοδος έναρξης της αντιρετροϊκής θεραπείας (Torti 2007) η καθυστερημένη διάγνωση, οι χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών (Mcroft 2003). Σε ορισμένες μελέτες όπως και στην δική μας δεν υπάρχει συσχέτιση με το φύλο (Mathias 2012) ενώ σε άλλες μελέτες παρατηρείται βραδύτερη εξέλιξη της νόσου μεταξύ των γυναικών συγκριτικά με τους άνδρες (Mathias 2012, Perez-Hoyos 2006).

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

A Mcroft et al for the EuroSIDA study group (2003). Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study:an observational study. The Lancet volume 362,issue 9377, 5 July 2003,pages 22-29

A Zoufali , M an der Heiden , U Marcus , C Hoffmann, HJ Stellbrink, L Voss, J van Lunzen, O Hamouda and the ClinSurv Group (2012). Late presentation for hiv diagnosis and care in Germany, HIV Medicine (2012),13,172-181

Adler A, Mounier-Jack S, Coker RJ (2009). Late diagnosis of HIV in Europe: definitional and public health challenges. AIDS Care 2009;21:284-293

Ahuja S.K., H. Kulkarni, G.Gatano et al (2008). CCL3L1-CCR5 genotype influences durability of immune recovery during antiretroviral therapy of HIV-1-infected individuals. Nature Medicine, vol 14, n0 4, pp.413-420, 2008

Aids Research Advisory Council(OARAC)(2012). Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. July 31, 2012.

Aids Research Advisory Council(OARAC)(2012). Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. July 31, 2012.

Alan R. Lifson and INSIGHT Cause of Death Writing (2008). Group Determination of the Underlying Cause of Death in Three Multicenter International HIV Clinical Trials . HIV Clinical Trials 2008;9(3):177-185

Althoff KN, Gange SJ, Klein MB et al (2010). Late presentation for human immunodeficiency virus care in t he USA and Canada . Clin Infect Dis 50(11),1512-1520, 2010.

Althoff KN, Gange SJ, Klein MB et al(2010). Late presentation for human immunodeficiency virus care in the USA and Canada Clin Infect Dis 50(11),1512-1520, 2010.

Ananworanich J (2007). Reaching undetectable viral loads after initial HIV treatment . Future HIV Therapy 2007,1:81-89.

Anastassopoulou , C.G. & Kostrikis, L.G. (2003). The impact of human allelic variation on HIV-1 disease . Curr HIV Res 1, 185-203.

Anastassopoulou CG, Kostrikis LG, (2005). Viral correlates of HIV -1 disease. Curr HIV Res 3, 113-32.

Andrea De Luca et al (2002). Coinfection With Hepatitis Viruses and Outcome of Initial Antiretroviral Regimens in Previously Naïve HIV -Infected Subjects Arch of Intern Med 2002;162(18):2125-2132

Antinori A. et al (2011) .Late presentation of HIV infection: a consensus definition . HIV Medicine 2011, 12, 61-64)

Antinori A. et al (2011). Late presentation of HIV infection: a consensus definition. A. Antinori et al. HIV Medicine (2011),12,61-64

Antinori A. et al (2011). Late presentation of HIV infection: a consensus definition. HIV Medicine (2011),12,61-64

Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (2003). Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: Analysis of prospective studies. The Lancet , vol 362(9385), Aug 2003,679-686).

Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (2007). Importance of baseline prognostic factors with increasing time since initiation of highly active antiretroviral therapy:collaborative analysis of cohorts of HIV-1 -infected patients. J Acquir Immune Def Syndr 2007;46:607-615

Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (2010). Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy , 1996-2006:collaborative analyses of 13 HIV cohort studies. Clin Infect Dis 2010;50:1387-1396.)

Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC) (2008). Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. Lancet 2008;372:293-299

Barletta JM, Edelman DC, Costantine NT (2004). Lowering the detection limits of HIV-1 viral load using real-time immune-PCR for HIV-1 p24 antigen. Am J Clin Pathol 2004;122:20-7.

Barre – Sinussi Françoise. HIV as the cause of AIDS(1996).. Lancet; Jul 6, 1996; 348: 31-35

Barre – Sinussi , Françoise (1996). HIV as the cause of AIDS. Lancet; Jul 6, 1996; 348: 31-35.

Barre – Sinussi , Françoise. HIV as the cause of AIDS (1996). Lancet; Jul 6, 1996; 348: 31-35.

Barre-Sinoussi F et al.(1983). Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk of acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 220, 868-871 .

Barre-Sinoussi F, Cherman JC, Rey F, et al (1983). Isolation of a T- lymphtropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. Science 1983, 220:868-71.

Barroso H, Borrego P, Bartolo I et al (2011). Evolutionary and structural features of the C2, V3 and C3 envelope regions underlying the differences in HIV-1 and HIV-2 biology and infection. *PLoS ONE* 6(1),e14548, 2011.

Bartholomew CE, Jones AM (2006). Human bites : a rare risk factor for HIV transmission. *AIDS* 2006, 20;631-2

Bartholomew CE, Jones AM (2006). Human bites : a rare risk factor for HIV transmission. *AIDS* 2006, 20;631-2.

Battegay M, Fluckiger U, Hirschel B, Furrer H et al (2007). Late presentation of HIV-1 infected individuals *Antivir Ther* 2007;12:841-851

Beer BE, Bailes E, Sharp PM, Hirsch VM (1999). Diversity and Evolution of Primate Lentiviruses. <http://hiv-web.lanl.gov/compendium>

Begovac J, Gedike K, Lukas D, Lepej SZ (2008). Late presentation to care for HIV infection in Croatia and the effect of interventions during the Croatian Global Fund Project. *AIDS Behav* 12, S48-S53, 2008.

Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, Boufassa F, Johnson A, Lambert P, et al (2008). Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population *JAMA* 2008;300:51-59

Bieniasz PD (2006). Late budding domains and host proteins in enveloped virus release. *Virology* 2006;344:55-63.

Birkhead GS, Pulver WP, Warren BL, et al (2010). Progress in prevention in prevention of mother to child transmission of HIV in New York State: 1988-2008. *J Public Health Manag Pract.* Nov-Dec 2010;16(6):481-491.

Birkhead GS, Pulver WP, Warren BL, Hackel S, Rodriguez D, Smith L(2010). Acquiring human immunodeficiency virus during pregnancy and mother to child transmission in New York: 2002-2006. *Obstet. Gynecol.* June 2010;115(6):1247-1255.

Bonjour MA, Montagne M, Zambrano M et al (2008). Determinants of late disease-stage presentation at diagnosis of HIV infection in Venezuela:a case-case comparison. *AIDS Res Ther* 5,6(2008)

Borghi V, Girardi E, Beilelli S (2008). Late presenters in an HIV surveillance system in Italy during the period 1992-2006. *J Acquir Immun Def Syndr* 49(3),282-286, 2008

Borghi V, Girardi E, Bellelli S (2008). Late presenters in an HIV surveillance system in Italy during the period 1992-2006. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;49:282-286

Borghi V, Girardi E, Bellelli S (2008). Late presenters in an HIV surveillance system in Italy during the period 1992-2006. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;49:282-286

Brannstrom J, Akerlund B, Arneborn M, Bluxhult A, Giesecke J (2005). Patients unaware of their HIV infection until AIDS diagnosis in Sweden 1996-2002- a remaining problem in the highly active antiretroviral therapy era. *Int J STD AIDS* 2005 ;16:702-706

Brenner BG, Roger M, Routy JP, et al (2007). High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection . *J Infect Dis* 2007, 195:951-959.

Brooks JT, Kaplan JE, Holmes KK, et al (2009). HIV-associated opportunistic infections-going , but not gone: the continued need for prevention and treatment guidelines. *Clin Inf Dis* 2009, 48:609-611.

Brust S, Duttman H, Feldner J, Gurtler L, Thorstensson R, Simon F (2000). Shortening of the diagnostic window with a new combined HIV p24 antigen and anti-HIV-1/2/0 screening test. *J Virol Meth* 2000;153-165.

Buchacz K, Baker RK, Palella FJ Jr, et al (2010). AIDS - defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study. *AIDS* 2010, 24: 1549-59.

Buchbinder SP, Katz MH, Hessel NA, OMalley PM, Holmberg SD (1994). Long term HIV-1 infection without immunologic progression. *AIDS* 8, 1123-8.

Buchbinder SP, Katz MH, Hessel NA, OMalley PM, Holmberg SD (1994). Long term HIV-1 infection without immunologic progression. *AIDS* 8, 1123-8.

Bukrinsky, M., (2004). A hard way to the nucleus. *Mol Med* 10, 1-5.

Busch, MB, Young MJ, Samson SM, Mosley JW, The Transfusion Safety Study Group (1991). Risk of human immunodeficiency virus (HIV) transmission by blood transfusions before the implementation of HIV-1 antibody screening. *Transfusion*, volume 31, issue 1, p. 4-11, January 1991.

C.F. Kelley, C.M.R. Kitchen, P.W. Hunt et al (2009). Incomplete peripheral cd4 cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment . *Clinical Infectious Diseases* , vol 48, no 6, pp 787-794, 2009

Cameron DW, Health-Chiozzi M, Danner S, et al (1998). Randomised placebo -controlled trial of zidovudine in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998;351:543-9.

Carlo DMN et al (1997). A case control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure, *N Engl J Med* 1997;337:1485-1490.

Carlo DMN et al (1997). A case control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. N Engl J Med 1997;337:1485-1490.

Carnicer-Pont D, de Olalla PG, Cayla JA (2009). HIV infection late detection in AIDS patients of an European city with increased immigration since mid 1990s. Curr HIV Res 2009;7:237-243

CDC (1982b). Epidemiologic notes and reports update on Kaposi Sarcoma and opportunistic infections in previously healthy persons-USA. MMWR Morb Mor Wkly Rep 1982, 31:294.

CDC HIV surveillance report, vol 21, Atlanta, GA:US Department of Health and Human Services, CDC 2011.

Center for Disease Control and Prevention (2006). Achievements in public health. Reduction in perinatal transmission of HIV infection . United States, 1985-2005. MMWR , Jun 2 2006;55(21):592-597.

Center of Disease Control and Prevention (CDC) (1982a). Epidemiologic notes and reports persistent , generalized lymphadenopathy among homosexual males. MMWR Morb Mort Wkly Rep 1982, 31:249.

Center of Disease Control and Prevention(1998) . Public Health Guidelines for the Management of Health care workers exposure to HIV and recommendations for post exposure prophylaxis. MMWR 1998;47(RR-7):1-33.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Late HIV testing -34 states, 1996-2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:661-665

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Late HIV testing -34 states, 1996-2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:661-665

Chaturvedi AK, Pfeiffer RM, Chang L, Goedert JJ, Biggar RJ, Engels EA (2007). Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. AIDS 2007;21:207-213.

Chiao EY, Krown SE, Stier EA, Schrag D (2005). A population- based analysis of temporal trends in the incidence of squamous anal canal cancer in relation to the HIV epidemic. J Acquir Immune Defic Syndr 2005;40:451-455.

Cicozzi M, Santoro MM, Giovanetti M, Andrissi L, Bertoli a, Ciotti M (2012). HIV-1 non-B subtypes in Italy: a growing trend. New Microbiol 2012 Oct;35(4):377-86).

Cilla G., Rodes B., Perez –Trallero, E., Arrizabalaga J., Soriano V (2001). Molecular evidence of homosexual transmission of HIV-2 in Spain. AIDS Res Hum Retroviruses 17, 417-22.

Clark SJ, Saag MS, Decker WD, Campbell-Hill S, Roberson J.L., Veldkamp PJ, et al (1991) . High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. N Engl J Med 324, 954-60.

Clavel F et al.(1986). Molecular cloning and polymorphism of the human immune deficiency virus type 2. Nature 324, 691-695

Clavel F , Guyader M, Guetard D, Salle M, Montagnier L, Alizon M. (1986). Molecular cloning and polymorphism of the human immune deficiency virus type 2. Nature 324;691-95, 1986.

Clumeck N, Pozniak A, Raffi F (2008). European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. HIV Med 2008;9:65-71

Cocchi F, De Vico AL, Garzino-Demo A, Arya SK, Gallo RC (1995). Identification of RANTES , MIP-1 alpha and MIP-1 beta as the major HIV-1 suppressive factors produced by CD8+Tcells. Science 270,1811-5.

Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE. Retroviruses, Plainview, NY, USA; Cold Spring Harbor Laboratory Press,1997.

Cohen , MS, et al (1998). Sexually transmitted diseases enhance HIV transmission; no longer a hypothesis. LANCET 1998;351(suppl III)SIII5-SIII7.

Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al (2011). Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med 2011;365:493-505.

Committee on Obstetric Practice (2001). ACOG committee opinion scheduled Cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. Int J Gynaecol . Jun 2001;73(3):279-281.

Concorde Coordinate Committee (1994). Concorde:MRC/ANRS randomized double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Lancet 1994;343:871-81.

Constantine NT, Callahan JD, Watts DM (1992). Retroviral testing: Essentials for quality control and laboratory diagnosis . Ann Arbor, Michigan: CRC Publishers; 1992.

Cooper ER, Charurat M., Mofenson L. et al (2002). Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission . J Acquir Immun Defic Syndr. Apr. 15, 2002;29(5):484-494.

Cooper ER, Charurat M., Mofenson L. et al (2002). Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission . J Acquir Immun Defic Syndr. Apr. 15, 2002;29(5):484-494.

Cooper DA, Tndall B, Wilson EJ, Imrie AA (1988). Characterization of T lymphocyte responses during primary infection with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 157,889-96.

Cooper DA, Tndall B, Wilson EJ, Imrie AA, (1988).Characterization of T lymphocyte responses during primary infection with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 157,889-96.

Cooper ER, Charurat M, Mofenson L. et al (2002). Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV=1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Def Syndr*. April 15 2002;29(5):484-494.

Cooper ER, Charurat M, Mofenson L. et al (2002). Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV=1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Def Syndr*. April 15 2002;29(5):484-494.

Cooper et al (2002), for the Women and Infants study. *J AIDS* .2002;29:484.

Costantine NT. HIV antigen testing . In: Cohen PT, Sande MA, Volberding PA, editors (1999). *The AIDS knowledge base*. Lippincott Raven Publ.; 1999 p105-12.

Crow SM, Carlin JB, Stewart KL, Lucas CR, Hoy JF (1991). Predictive value of cd4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 4, 770-6.

Crow SM, Carlin JB, Stewart KL, Lucas CR, Hoy JF (1991). Predictive value of cd4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 4, 770-6.

Cu –Uvin S, De Long AK, Venkatesh KK et al (2010). Genital tract HIV-RNA shedding among women with below detectable plasma viral load. *AIDS* . Oct 23 2010;24(16): 2489-2497.

Cu- Uvin S, DeLong AK, Venkatesh KK, et al (2010). Genital tract HIV-1 RNA shedding among women with below detectable plasma viral load . *aids*. Oct 23 2010;24(16):2489-2497.

Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD (1991). Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 324,961-4.

Davidson I, H. Beardsell, B. Smith, S. Mandalia , M. Bower, B Gazzard, M. Nelson, J. Stebbing (2010). The frequency and reasons for antiretroviral switching with specific antiretroviral associations: The SWITCH study . *Antiviral Research*, 86(2010), 227-229

De Gruttola V et al (1989). Infectiousness of HIV between male homosexual partners. *J Clin Epid* 1989;42:849-856

Delgado E, Thomson MM, Villahermosa ML et al (2002). Identification, by analysis of near full-length sequences of a newly characterized HIV-1 BG intersubtype circulating recombinant form in Galicia, Spain,exhibiting a pseudotype –like virion structure. J Acquir Immune Def Syndr 2002;29:536-43.

Delgado E, Thomson MM, Villahermosa ML et al (2002). Identification, by analysis of near full-length sequences of a newly characterized HIV-1 BG intersubtype circulating recombinant form in Galicia,Spain,exhibiting a pseudotype –like virion structure. J Acquir Immune Def Syndr 2002;29:536-43.

Delpierre C, Lauwers -Cances V, Pugliese P (2008). Characteristics trends, mortality and morbidity in persons newly diagnosed HIV positive during the last decade:the profile of new HIV diagnosed people. Eur J Public Health 2008;18: 345-347

Delpierre C, Lauwers -Cances V, Pugliese P (2008). Characteristics trends, mortality and morbidity in persons newly diagnosed HIV positive during the last decade:the profile of new HIV diagnosed people. Eur J Public Health 2008;18: 345-347

Delpierre C, Lauwers-Cances V, Pugliese P et al (2007). Characteristics trends , mortality and morbidity in persons newly diagnosed HIV positive during the last decade: the profile of new HIV diagnosed people. Eur J Pub Health 18(3),345-347, 2007.

Delpierre C, Lauwers-Cances V, Pugliese P (2007). Characteristics trends, mortality and morbidity in persons newly diagnosed HIV positive during the last decade:the profile of new HIV diagnosed people. Eur J Pub Health 18(3),345-347, 2007.

Delpierre C, Lauwers-Cances V, Pugliese P et al (2007). Characteristics trends , mortality and morbidity in persons newly diagnosed HIV positive during the last decade :the profile of new HIV diagnosed people . Eur J Pub Health 18(3),345-347, 2007.

DELTA (1996): a randomized double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Lancet 1996;348:283-91.

DHHS(Department of Health and Human Services)(2012). Recommendations for use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1- Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. 2012, 31 July.

Donegan E, Joyce N,Stuart M,Sacks H,Azen S et al (1990). Infection with Human Immunodeficiency Virus among recipients of antibody –positive blood donations. Annals of Internal Medicine, 1990, 113(10):733-739.

Donegan E, Joyce N, Stuart M, Sacks H, Azen S et al (1990). Infection with Human Immunodeficiency Virus among recipients of antibody-positive blood donations. *Annals of Internal Medicine* 1990;113(10):733-739.

Donoval, BA, et al (2006). HIV-1 target cells in foreskins of African men with varying histories of sexually transmitted infections. *Am. J. Clin. Pathol.* 125:386-391.

Douek DC, Picker LJ, Koup RA (2003). T cell dynamics in HIV -1 infection . *Annu Rev Immunol* 2003; 21:265-304.

Du D.L. D.A.Volpe, C.K.Grieshaber and M.J.Murphy (1992). In vitro toxicity of 3-azido-3-deoxythymidine, carbovir and 2,3-dihydro-2,3-dideoxythymidine to human and murine haematopoietic progenitor cells. *British Journal of Haematology*, vol 80, no 4, pp.437-445, 1992

Dunn DT, Brandt CD, Krivine A, et al (1995). The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. *AIDS* 1995;9:f7-11.

Easterbrook PJ, Neweon R, Ives N, Moyle G, Gazzard BG (2001). Comparison of virologic, immunologic and clinical response to five different initial protease inhibitor-containing and nevirapine-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:350-364

Eckert DM., Kim BS (2001). Mechanism of viral membrane fusion and its inhibition. *Ann Rev Biochem* 2001;70:777-810.

Egger M (2007). Outcomes of ART in Resource-limited and Industrialized Countries. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles , CA (Abstract 62).

Ekouevi DK, Toure R, Becquet R, et al (2006). Serum lactate levels in infants exposed peripartum to antiretroviral agents to prevent mother to child of HIV: Agence Nationale de Recherches Sur le SIDA et les Hepatites Virales, 1209 study, Abidjan Ivory Coast. *Pediatrics*. Oct 2006;118(4):e1071-1077.

Ellie et al (1989). Risk factors for Human Immunodeficiency Virus Infection in Intravenous Drug Users. *N Engl J Med* , 1989, 321:874-879.

Emanuele Nicastrì et al (2005). Gender differences in clinical progression of HIV-1-infected individuals during long term highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2005;19:577-583

Emanuele Nicastrì et al (2005). Gender differences in clinical progression of HIV-1-infected individuals during long term highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2005;19:577-583)

Essex M (1982) Adult T-cell leucemia /lymphoma : role of a human retrovirus . J Natl Cancer Inst 1982;69:981-985.

Essex M, Mclane MF, Lee TH, et al (1983). Antibodies to cell membrane antigens associated with human T cell leucemia virus in patients with AIDS. Science 1983;22:859-862.

Esteves A, Parreira R, Verenno T et al (2002). Molecular epidemiology of HIV type 1 infection in Portugal: high prevalence of non –B subtypes . AIDS Res Hum Retroviruses 2002;18:313-25.

Esteves A, Parreira R, Verenno T et al (2002). Molecular epidemiology of HIV type 1 infection in Portugal: high prevalence of non –B subtypes . AIDS Res Hum Retroviruses 2002;18:313-25.

European AIDS Clinical Society Guidelines. Post exposure prophylaxis. P. 19. November 2012

European Collaborative Study (1991). Children born to women HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. Lancet 1991;337:253260.

European Collaborative Study (2005). Mother to chil transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis . Feb 1 2005;40(3):458-465.

European Collaborative Study (2005). Mother to chil transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis . Feb 1 2005;40(3):458-465.

European Collaborative Study (2005). Mother to child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis . Febr 1 ,2005;40(3):458-465.

European Collaborative Study (2005). Mother to-child transmission of HIV infection in the era of HAART. Clin Inf Dis 2005;40:458-65.

Ewald PW. Evolution of Infectious Diseases(1996). Oxford: Oxford Univ. Press. 298 pp.,1996.

Eyster ME, Koch KL, Abt AB, et al (1982) Cryptosporidiosis in a haemophiliac with acquired immunodeficiency syndrome. Blood 1982;60(suppl1):211A.

Falster K. Petoumenos, J. Chuah et al (2009). Poore baseline immune function predicts an incomplete immune response to combination antiretroviral treatment despite sustained viral suppression. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, vol 50, no 3, pp307-313, 2009

Fiebic EW, Wright DJ, Rawal BD, et al (2003). Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implication for diagnosis and staging of primary infection. AIDS 2003, 17:1871-1879.

Fischl MA, Parker CB, Pettinelli C, et al. (1990). A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1990;323:1009-14.

- Fisher M (2008). Late diagnosis of HIV infection: major consequences and missed opportunities. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:1-3
- Fleishman JA, Yehia BR, Moore RD, Gebo KA;for the HIV Research Network (2010). The economic burden of late entry into medical care for patients with HIV infection. *Med Care* 48(12),1071-1079, 2010.
- Francine E McCutchan (2012). Global epidemiology of HIV. *Journal of Medical Virology* 78:S7-S12 (2006)
- Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al.(2003). Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:1993-2003.
- Gaines H, VON Sydow MA, VON Stedingk LV, Biberfeld G, Bottiger B, Hansson LO, et al(1990). Immunological changes in primary HIV-1 infection. *AIDS* 1990,Oct 4(10):995-9.
- Gallo RC, Sarin PS, Gelman EP, et al (1983). Isolation of human T- cell leukemia virus in acquired immunodeficiency syndrome. *Science* 1983;220:865-867.
- Galvin SR, and Cohen MS (2004). Sexual transmission of HIV. *Nat. Rev. Microbiol* 2:33-42.
- Galvin, S.R.,Cohen, MS (2004). Sexual transmission of HIV . *Nat. Rev. Microbiol.* 2:33-42
- Galvin, S.R. Cohen, MS (2004). Sexual transmission of HIV . *Nat. Rev. Microbiol.* 2:33-42
- Gao F, Yue L, White AT, Pappas PG, Barchue J et al (1992) Human infection by genetically diverse SIV sm related HIV-2 in West Africa. *Nature* 358:495-99, 1992.
- Gao F, Yue L, White AT, Pappas PG, Barchue J(1992). Human infection by genetically diverse SIV sm related HIV-2 in West Africa. *Nature* 358:495-99, 1992.
- Gao F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SFet al (1999). Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature*, Feb 4 1999;397(6718):436-41.
- Gao F, et al (1999). Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature* 397;436-41
- Gao F, Yue L, White AT, Pappas PG, Barchue J et al (1992). Human infection by genetically diverse SIV sm related HIV-2 in West Africa. *Nature* 358:495-99, 1992.
- Gazzard B, Lundgren J (2008). The HIV in Europe 2007 initiative: issues , challenges and opportunities for addressing optimal testing and earlier care. *HIV Med* 2008;9(Suppl 2):1-40

Geretti A, Smith C, Haberl A, Diaz A, Nebbia G, Johnson M, Philips A, Staszewski S (2008). Determination of virological failure after successful viral load suppression in first-line highly active antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy*, 2008, 13:927-936.

Geretti A, Smith C, Haberl A, Diaz A, Nebbia G, Johnson M, Philips A, Staszewski S (2008). Determination of virological failure after successful viral load suppression in first-line highly active antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy*, 2008, 13:927-936.

Geretti A, Smith C, Hobert A, Diaz A, Nebbia G, Johnson M, Philips A, Staszewski S (2008). Determinants of virological failure after successful viral load suppression in first-line highly active antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy* 2008, 13:927-936).

Ghosh RK, Ghosh SM, Chawla S (2011). Recent advances in antiretroviral drugs. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:31-46

Gilbert R. Kaufmann et al and the Swiss HIV Cohort Study (2005). Characteristics , Determinants , and Clinical Relevance of CD4 T Cell Recovery to < 500 Cells/MI in HIV Type1-Infected Individuals Receiving Potent Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis.* (2005) 41 (3):361-372

Giordano TP, Kramer JR (2005). Does HIV infection independently increase the incidence of lung cancer? *Clin Infect Dis* 2005;40:490-491.

Giorgi JV, Hultin LE, McKeating JA et al (1999). Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *J Infect Dis* 1999;179:859-70.

Girardi E, Aloisi MS, Arici C (2004). Delayed presentation and late testing for HIV: demographic and behavioural risk factors in a multicenter study in Italy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 36(4),951-959, 2004.

Girardi E, Sabin CA, Monforte AD (2007). Late diagnosis of HIV infection: epidemiological features, consequences and strategies to encourage earlier testing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46(Suppl 1):S3-S8

Gonzalez,E., et al (2005). The influence of CCL3LI gene containing segmental duplications on HIV-1 /AIDS susceptibility. *Science*.307:1434-1440.

Gottlieb MS (1981b), Schroff R, Schanker HM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981, 305:1425-31.

Gottlieb MS (1981b), Schroff R, Schanker HM, et al (1981b). *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981;305:1425-31.

Gottlieb MS, Schanker HM, Fan PT, et al (1981a), *Pneumocystis Pneumonia*-Los Angeles . *MMWR Weekly* 1981, June 5, 1981/30(21);250-2.

Gray RH, N Kiwanuka, TC Quinn, NK Sewankambo (2000). Male circumcision and HIV acquisition and transmission cohort study in Rakai , Uganda. *AIDS*, 20 October-Volume 14-issue 15-pp2371-2381.

Grosskurth, H, Todd J, Mwijarubi E, Mayand P, Nicoll A et al (1995). Impact of improved treatment of sexually transmitted diseases on HIV infection in rural Tanzania: randomized controlled trial. *The Lancet* , Volume 346, Issue 8974, p. 550-536, 26 August 1995.

Guaraldi G, Orlando G, Zona S. et al (2011). Premature age-related comorbidities among HIV infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2011;53:1120-1126.

Gurtler LG, Hauser PH, Eberle J, von Brunn, A, Knapp S, Zekeng L et al (1994). A new subtype of human immunodeficiency virus type 1 (MVP-5180) from Cameroon. *J Virol* 68, 1581-5.

Gurtler L, Muhlbacher A, Michl U, et al (1998). Reduction of the diagnostic window with a new combined p24 antigen and human immunodeficiency virus antibody screening assay.. *J Virol Meth* 1998;75:27-38.

Guyader M et al.(1987) Genome organization and transactivation of the human immunodeficiency virus type 2. *Nature* 326, 662-669

Haase AT (2005). Perils at mucosal front lines for HIV and SIV and their hosts. *Nat Rev Immunol* 2005;5:783-92.

Hahn BH et al.(2000). AIDS as a zoonosis ; scientific and public health implications. *Science* 287:607-14.

Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM (2000). AIDS as zoonosis: scientific and public health implications. *Science* 2000;287:607-14.

Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM(2000). AIDS as a zoonosis :scientific and public health implications. *Science* 287:607-14,2000.

Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM.(2000). AIDS as a zoonosis :scientific and public health implications. *Science* 287:607-14, 2000.

Hamilton JD, Hartigan P, Simberkoff M, Day P, Diamond G, Drusano G et al. (1992). A controlled trial of early versus late treatment with zidovudine in symptomatic human immunodeficiency virus infection. Results of the Veterans Affairs Cooperative Study. *N Engl J Med* 1992;326:437-43.

Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD et al. (1996). A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996;335:108-90.

Harrich, D., Hooker, B. (2002). Mechanistic aspects of HIV-1 reverse transcription initiation. *Rev Med Virol* 12, 31-45.

Hasse B, Ledergerberg B, Furrer H et al (2011). Morbidity and Aging in HIV-Infected Persons: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Inf Dis* 2011;53:1130-1139).

Hasse B, Ledergerberg B, Furrer H et al (2011). Morbidity and Aging in HIV-Infected Persons: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Inf Dis* 2011;53:1130-1139)

Hecht FM, Busch MP, Rawal B, et al (2002) Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002, 16: 1119 -1129.

Hecht FM, Busch MP, Rawal B, et al (2002). Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002, 16: 1119 -1129.

Hecht FM, Busch MP, Rawal B, et al (2002). Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002, 16: 1119 -1129.

Henderson DK, Fahey BJ, Willy M, et al (1990). Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures. A prospective evaluation. *Ann Intern Med* 1990, 113;740-6

Henning TR, Kissinger P, Lacour N, Meyaski –Schluter M, Clark R, Amedee AM (2010). Elevated cervical white blood cell infiltrate is associated with genital HIV detection in a longitudinal cohort of antiretroviral therapy – adherent women. *J Infect Dis* Nov 15 2010;202(10):1543-1552.

Henning TR, Kissinger P, Lacour N, Meyaski –Schluter M, Clark R, Amedee AM (2010). Elevated cervical white blood cell infiltrate is associated with genital HIV detection in a longitudinal cohort of antiretroviral therapy –adherent women. *J Infect Dis*. Nov 15 2010;202(10):1543-1552.

Henrich TS, Sciaraganella G, Galliens S, Ho V, LaCasce A.S., Kutritzkes D.R. (2012). Long term reduction in peripheral blood HIV-1 reservoirs following reduced - intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in two HIV-positive individuals. Abstract. International AIDS Congress, July 22-27, Washington DC, USA, 2012.

- Hirsch VM, Omsted RA, Murphey-Corb M, Purchell RH, Johnson PR (1989). An African primate lentivirus (SIVsm) closely related to HIV-2 . Nature 339:389-92 ,1989.
- Hirsch VM, Omsted RA, Murphey-Corb M,Purchell RH, Johnson PR (1989). An African primate lentivirus (SIVsm) closely related to HIV-2 . Nature 339:389-92, 1989.
- Ho DD (1995). Hiv -1 dynamics in vivo. J Biol Regul Homeost Agents 1995;9:7607.
- Ho DD, Moudgil T, Alam M (1989). Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med1989;132:1621-5.
- Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markovitz M (1995). Rapid turnover of plasma virions and cd4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature 373, 123-6.
- Ho, DD, Moudgil T, Alam M (1989). Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons. N Engl J Med 321,1621-5.
- Ho, DD, Moudgil T, Alam M (1989). Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons. N Engl J Med 321,1621-5.
- HoDD, Newmann AU, Perelson AS,Chen W, Leonard JM & Markowitz M (1995). Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature 373, 123-6.
- Hoelscher M, Kim B, Maboko L, Mhalu F, von Sonnenburg F, Birx DL,McCutchan FF (2001); The UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterization. High proportion of unrelated HIV-1 intersubtype recombinants in the Mbeya region of southwest Tanzania. AIDS 2001;15:1461-70.
- Hoffmann C, Ernst E, Meyer P, ET AL (2007). Evolving characteristics of toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus -1: clinical course and Toxoplasma gondii-specific immune responses. Clin Microbiol Infect 2007, 13:510-5.
- Hogg P, Samji H, Cescon A, et al (2012). Temporal changes in Life Expectancy of HIV+ Individuals: North America. Abstract 137,19th CROI 2012, Seattle.
- Hollingsworth TD, Anderson RM, Frase C (2008). HIV transmission by stage of infection. The Journal of Infectious Diseases ,2008,Volume 198, issue 5, pp 687-693.
- Hu W, Vander Heyden N, Ratner L (1989). Analysis of the function of viral protein X(VPX) of HIV-2. Virology 1989;173:624-30.
- Huet T. et al.(1990). Genetic organization of a chimpanzee lentivirus related to HIV-1. Nature 345;356-59

Huet T, Cheynier R, Meyerhans A, Roelants G, Wain-Hobson S (1990). Genetic organization of a chimpanzee lentivirus related to HIV-1. *Nature* 345:356-59

Hutchinson Janis Faye (2001).The Biology and Evolution of HIV. *Annual Review of Anthropology* Vol 30:85-108.

Ibe S, Yokomaku Y, Shiino T, et al (2010). HIV-2 CRF01 –AB: first circulating recombinant form of HIV-2. *JAcquir Immune Defic Syndr.* 54(3),241-247, 2010.

Ioannides JP, Abrams EJ, Ammann A,et al (2001). Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA viral load <1000 copies /ml . *J Infect Dis* Feb 15 2001;183(4): 539-545.

iPrEX STUDY Robert M, Grant M.D. et al (2010). Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010;363:2587-2599.

Jaggy C, von Overbeck J, Ledergerberg B, et al (2003). Mortality in the Swiss HIV Cohort Study (SHCS) and the Swiss general population. *Lancet* 2003;362:877-878

Jamieson DJ, Clark J, Kourtis AP, et al (2007). Recommendations for human immunodeficiency virus screening , prophylaxis and treatment of pregnant women in the United States . *Am J Obstet Gynecol* . Sept. 2007;197(3 suppl):S26-32.

Jamieson DJ, Clark J, Kourtis AP, et al (2007). Recommendations for human immunodeficiency virus screening , prophylaxis and treatment of pregnant women in the United States . *Am J Obstet Gynecol* . Sept. 2007;197(3 suppl):S26-32.

Janssens et al. *AIDS Res. Hum.Retroviruses*, (1994), 10:1191-92 Phylogenetic analysis of a new chimpanzee lentivirus SIV cpz-gab from a wild –captured chimpanzee from Gabon.

Jarin I, Hernandez-Novoa B, Alejos B, Riera M, Navarro G, Bernardino JI, Rivero M, DelAmoJ, Moreno S, CoRIS (2012). Persistence of novel first-line antiretroviral regimens in a cohort of HIV-positive subjects, CoRIS 2008-2010. *Antiv Ther* 2012, Sep 20

Jarrin I, Geskus R, Bhaskaran K, Prins M, Perez-Hoyos S, Muga r, Hernandez-Aguado I, Meyer L, Porter K, del Amo J (2008). Gender differences in HIV progression to AIDS and death in industrialized countries: slower disease progression following HIV seroconversion in women *Am J Epidemiol.* 2008 ;168(5):532-540

Jean-Jacques M, Walensky RP, Aaronson WH, Chang Y, Freeberg KA (2008). Late diagnosis of HIV infection at two academic medical centers :1994-2004. *AIDS Care* 20, 997-983, 2008.

Jean-Jacques M, Walensky RP, Aaronson WH, Chang Y, Freedberg KA (2008). Late diagnosis of HIV infection at two academic medical centers:1994-2004. *AIDS Care* 20, 977-983(2008)

Jonathan A C Sterne, Miguel A Hernan, Bruno Ledergerber , Kate Tilling, Rainer Weber, Pedram Sendi, Martin Rickenbach, James M Robins, Mathias Egger, and the Swiss HIV Cohort Study (2005). Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 366.9483, Aug 5, 2005:378-384

Joris Hemeiaar, Eleanor Gouws, Peter D. Ghy, Saladin Osmanov and WHO-UNAIDS Network for HIV isolation and Characterisation (2011). Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000-2007. *AIDS* 2011,25:679-689

K Y Chow, L W Ang., SK Chew, YS Leo (2005). Measurable predictive factors for progression to AIDS among HIV-infected patients in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:84-9

Kahn JQ, Walker BD (1998). Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *NEJM* 1998,339:33-39.

Kanki PJ , Hamel DJ, Sankale JL et al (1999). Human immunodeficiency virus type 1 subtypes differ in disease progression. *J Infect Dis* 179(1),68-73, 1999.

Kanki PJ, Travers KU, Marlink RG et al (1994). Slower heterosexual spread of HIV-2 than HIV-1. *Lancet* 343(8903),943-946, 1994.

Kaplan EH, Heimer RA (1992). A model – based estimate of HIV infection via needle sharing. *J Acquir Immune Def Syndr* 1992;5:1116-1118.

Kaplan et al (1992), A model based estimate of HIV infectivity via needle sharing. *J Acquir Immun Defic Syndrome* 1992;5:1116-1118

Kaplan et al (1992). A model based estimate of HIV infectivity via needle sharing. *J Acquir Immun Defic Syndrome* 1992;5:1116-1118

Karim QA, Walker BD (1998). Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *NEJM* 1998,339:33-39.

Keet JP, Krijnen P, Koot M, et al (1993). Predictors of rapid progreesion to AIDS in HIV-1 seroconverters. *AIDS* 1993,7:51-57.

Keiser O, Taffe P, Zwahlen M et al (2004). All cause mortality in the Swiss HIV Cohort Study from 1990 to 2001 in comparison with the Swiss population. *AIDS* 2004;18:1835-1843.

Keri Althoff Stephen Gange, Steven Deeks, Michael Saag and the North American AIDS Cohorts Collaboration Research , Design (NA-ACCORD)(2010). Virologic and immunologic response to HAART, by age and regimen class AIDS 2010 October 23;24(16):2469-2479)

Keri Althoff, Amy Justice, Stephen Gange, Steven Deeks, Michael Saag and the North American AIDS Cohorts Collaboration Research , Design (NA-ACCORD) (2010). Virologic and immunologic response to HAART, by age and regimen class AIDS 2010 October 23;24(16):2469-2479

Keruly JC, Moore RD (2007). Immune status at presentation to care did not improve among antiretroviral-naïve persons from 1990 to 2006. Clin Infect Dis 45, 1369-1374,2007.

Kesho Bora Study Group (2010). Eighteen month follow up of HIV-1 infected mothers and their children enrolled in the Kesho Bora study observational cohorts. J Acquir Immune Def Syndr. August 2010;54(5):533-541.

Kesho Bora Study Group (2010). Eighteen –month follow-up of HIV-1- infected mothers and their children enrolled in the Kesho Bora Study observational cohorts. J Acquir Immune Def Synndr. Aug 2010;54(5):533-541.

Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al (2009). Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. N Engl J Med 2009;360:1815-1826.

Kitahata MM, Ganges J, Abraham AG et al (2009). Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. N Engl J Med 2009;360:1815-1826

Koopman G, Haaksma AG, ten Velden J, Hack CE, Heeney JL (1999). The relative resistance of HIV type 1 infected chimpanzees to AIDS correlates with the maintenance of follicular architecture and the absence of infiltration by CD8+ cytotoxic T lymphocytes. AIDS Res Hum Retroviruses. Mar 1 1999;15(4):365-73.

Korber B. et al (2000). Timing the ancestor of the HIV pandemic strains.Science 288, 1789-1796 2000.

Korber B et al (2001). Evolutionary and immunological implications of contemporary HIV-1 variation Br. Med. Bull. 58, 19-42, 2001.

Korber B et al (2001). Evolutionary and immunological implications of contemporary HIV-1 variation Br. Med. Bull. 58, 19-42, 2001.

Kornfeld H, Vande-Stouwe RA, Lange M, et al (1982). T- lymphocyte subpopulations in homosexual men. N Engl J Med 1982; 307:729-731.

Kornfeld H, Vande-Stouwe RA, Lange M, et al (1982). T- lymphocyte subpopulations in homosexual men. *N Engl J Med* 1982; 307:729-731.

Kousiappa I, Charis Achilleos, Ioannis Demetriades, Kostrikis Leondios (2011). Molecular Characterization of HIV-1 Strains from Newly Diagnosed Patients in Cyprus(2007-2009)Recovers Multiple Clades Including Unique Recombinant Strains and Lack of Transmitted Drug Resistance. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011 Nov;27(11):1183-99.

Kousiappa I, van de Vijver DA, Demetriades I, Kostrikis L(2009). Genetic analysis of HIV type strains from newly infected untreated patients in Cyprus: High genetic diversity and low prevalence of drug resistance. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009;25:23-25

Kovacs JA, Lempicki RA, Sidorov IA, et al (2001). Identification of dynamically distinct subpopulations of T lymphocytes that are differentially affected by HIV. *J Exp Med* 2001;194:1731-41.

Kpousiappa I., Charis Achilleos Ioannis Demetriades, Leondios Kostrikis (2011). Molecular Characterization of HIV-1 Strains from Newly Diagnosed Patients in Cyprus(2007-2009)Recovers Multiple Clades Including Unique Recombinant Strains and Lack of Transmitted Drug Resistance. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011

Lallemant M, Jourdain G, Le Coeur S, et al (2000). A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother –to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med*. Oct 5 2000;343(14):982-991.

Lallemant M, Jourdain G, Le Coeur S , et al (2000). A trial of of shortened zidovudine regimens to prevent mother to child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV prevention trial (Thailand) investigators. *N Engl J Med* . Oct 5 2000;343(14):982-991.

Lang W, Perkins H, Anderson RE, Royce R, Jewell N, Winkelstein W (1989). Patterns of T lymphocyte changes with human immunodeficiency virus infection: from seroconversion to the development of AIDS. *JAcquir Immune Defc Syndr* 2, 63-9.

Launy O, Tod M, Tschope I, et al (2011). Residual HIV-1 RNA and HIV -1 DNA production in the genital tract reservoir of women treated with HAART: the prospective ANRS EP24 GYNODYN study. *Antivir Ther* 2011;16(6):843-852.

Launy O, Tod M, Tschope I et al (2011). Residual HIV -1 DNA production in the genital tract reservoir of women treated with HAART: the prospective ANRS EP24 GYNODYN study. *Antiv Ther*. 2011;16(6):843-852.

Laura Waters, Caroline SABIN (2011). Late HIV presentation : epidemiology ,clinical implications and management. *Exp Rev Anti Infect. Ther*. 9(10),877-889 (2011).

Laxoz R, Noguera A, Rovira N, et al (2010). Antiretroviral related hematologic short term toxicity in healthy infants: implications of the new neonatal 4-week zidovudine regimen. *Pediatr Infect Dis J*. Apr 2010;29(4):376-379.

Ledergerber B, Flepp M, Boni J, Tomasik Z, Cone RW, Luthy R, et al (2000). Human immunodeficiency virus type 1 p24 concentration measured by boosted ELISA of heat denatured plasma correlates with decline in CD4 cells, progression to AIDS, and survival: comparison with viral RNA measurement. *J Infect Dis* 2000;181:1280-8.

Leligowicz A, Yindom L-M, Onyango C, et al (2007). Robust Gag-specific T cell responses characterize viremia control in HIV-2 infection. *J Clin Invest*. 117(10):3067-3074, 2007.

Lewden C, Salmon D, Morlat P. et al (2005). Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int. J Epidemiol* 2005;34:121-130

Liu, R., et al (1996). Homozygous defect in HIV -1 coreceptor accounts for resistance of some multiply exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 86:367-377.

Lohse N, Hnsen A-BE, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT, et al (2007). Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* 2007;146:87-95

Luban NLC, Kelleher JF, Reaman GH (1983). Altered distribution of T-lymphocyte subpopulations in children and adolescents with haemophilia. *Lancet* 1983; 1:503-505.

Luigia Enzi, Catia Marzolini, Hansjakob Furrer, Bruno Ledergerber, Matthias Cavassini, Bernard Hirschel, Pietro Vernazza, Enos Bernasconi, Rainer Weber, Manuel Battegay. Swiss HIV Cohort Study (2010). Treatment Modification in Human Immunodeficiency Virus-infected Individuals Starting Combination Antiretroviral Therapy between 2005 and 2008. *Arch InternMed* 2010;170(1):57-65

Luigia Enzi, Catia Marzolini, Hansjakob Furrer, Bruno Ledergerber, Matthias Cavassini, Bernard Hirschel, Pietro Vernazza, Enos Bernasconi, Rainer Weber, Manuel Battegay. Swiss HIV Cohort Study (2010). Treatment Modification in Human Immunodeficiency Virus-infected Individuals Starting Combination Antiretroviral Therapy between 2005 and 2008. *Arch InternMed* 2010;170(1):57-65

Ly TD, Ebel A, Faucher V, Fihman V, Laperche S (2007). Could the new HIV combined p24 antigen and antibody assays replace p24 antigen specific assays? *J Virol Methods* 2007, 143:86-94.

Ly TD, Lapeyrche S, Courouge AM (2001). Early detection of human immunodeficiency virus infection using third and fourth generation screening assays. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:104-110.

M.Viora, G. Di Genova, R. Rivabene, W. Malorni and A. Fattorossi (1997). Interference with cell cycle progression and induction of apoptosis by dideoxynucleoside analogs. *International Journal of Immunopharmacology* ,vol. 19, no 6, pp. 311-321, 1997

Mahiane SG, Legeai C, Taljaard D (2009). Transmission probabilities of HIV and herpes simplex virus type 2, effect of male circumcision and interactions: a longitudinal study in a township of South Africa. *AIDS* 2009;23:377-383.

Mandelbrot L., Landreaou-Mascaro A, Rekacewicz C, et al (2001). Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal infant transmission of HIV-1 . *JAMA*. Apr 25 2001;285(160:2083-2093.

Marcel Wolbers ,et al and the Swiss HIV Cohort Study (2007). CD4 T-cell count increase in HIV-1 - infected patients with suppressed viral load within 1 year after start of antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy* 12:889-897, 2007

Marcel Wolbers ,et al. and the Swiss HIV Cohort Study (2007). CD4 T-cell count increase in HIV-1 - infected patients with suppressed viral load within 1 year after start of antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy* 12:889-897, 2007

Marcel Wolbers,et al. and the Swiss HIV Cohort Study (2007). CD4 T-cell count increase in HIV-1 - infected patients with suppressed viral load within 1 year after start of antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy* 12:889-897, 2007

Marks G, Crepaz N, Janssen RS et al (2006). Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware they are infected with the virus in the USA. *Aids* 26, 1447-1450 (2006)

Martin-Serrano J, Zang T, Bienfaasz PD (2003). Role of ESCRT-1 in retroviral budding. *J Virol* 2003;77:4794-804.

Marx JL(1982). New disease battles a medical community. *Science* 1982;217:618-621.

Mastro TD et al (1996). Probability of sexual HIV transmission. *AIDS* 1996;10(Suppl):S75-S82.

Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al (1981). An outbreak of community acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia : initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981, 305:1431-8.

Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al (1981). An outbreak of community acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia : initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981, 305:1431-8.

Mathias Altmann et al. for the German HIV -1 Seroconverter Cohort (2012). The risk of aids-defining events is decreasing over time in the German HIV-1 Seroconverter Cohort. BMC Infect Dis. 2012 April 19. Doi:10.1186/1471-2334-12-94

Mathias Altmann et al. for the German HIV -1 Seroconverter Cohort (2012). The risk of aids-defining events is decreasing over time in the German HIV-1 Seroconverter Cohort. BMC Infect Dis. 2012 April 19. Doi:10.1186/1471-2334-12-94

May M et al (2011). Impact of late diagnosis and treatment on life expectancy in people with HIV-1: uk Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. BMJ 2011;343:doi:10.1136/bmj.d6016

May MT, Sterne JA, Costagliola D, et al (2006). HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. Lancet 2006;368:451-8.

May,MargaretT, Sterne, Jonathan A C, Costagliola, Dominique,Sabin, Caroline A, et al (2006). HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy:a collaborative analysis. Antiretroviral Therapy(ART)Cohort Collaboration; The Lancet 368.9534 (Aug 5-Aug 11 2006):451-8)

May,MargaretT, Sterne, Jonathan A C, Costagliola, Dominique,Sabin, Caroline A, et al (2006). HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy:a collaborative analysis. Antiretroviral Therapy(ART)Cohort Collaboration;. The Lancet 368.9534 (Aug 5-Aug 11 2006):451-8

May,MargaretT, Sterne, Jonathan A C, Costagliola, Dominique,Sabin, Caroline A, et al (2006). HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy:a collaborative analysis. Antiretroviral Therapy(ART)Cohort Collaboration;. The Lancet 368.9534 (Aug 5-Aug 11 2006):451-8)

May,MargaretT, Sterne, Jonathan A C, Costagliola, Dominique,Sabin, Caroline A, et al (2006). HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy:a collaborative analysis. Antiretroviral Therapy(ART)Cohort Collaboration; The Lancet 368.9534 (Aug 5-Aug 11 2006):451-8

McKenna MT, Hu X (2007). Recent trends in the incidence and morbidity that are associated with perinatal human immunodeficiency virus infection in the United States. Am J Obste Gynecol. Sep 2007;197(suppl):S10-16.

Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, et al (2004). Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004;200:761-70.

Melikyan, GB. (2008). Common principles and intermediates of viral protein-mediated fusion: the HIV -1 paradigm. *Retrovirology* 5, 111.

Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al (1997). Plasma viral load and cd4 +lymphocytes as prognostic markers of HIV -1 infection.

Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al. (1997). Plasma viral load and cd4 +lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection . *Ann Internal Med* 126,946-54.

Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA (1996). Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996;272:1167-70.

Mikaela Smit, Colette Smit, Ide Cremin, Geoffrey P Garment, Timothy Hallett and Frank de Wolf (2012). Could better tolerated HIV drug regimens improve patient outcome? *AIDS* 2012,26:1953-1959

Mikaela Smit, Colette Smit, Ide Cremin, Geoffrey P Garment, Timothy Hallett and Frank de Wolf (2012). Could better tolerated HIV drug regimens improve patient outcome? *AIDS* 2012,26:1953-1959)420.

Mildvan D, Mathur U, Enlow RW, et al (1982). Opportunistic infections and immune deficiency in homosexual men. *Ann Intern Med* 1982; 96:700-704.

Miron RE, Smith RJ (2010). Modelling imperfect adherence to HIV induction therapy. *BMJ Infect Dis* 2010;10:6-6

MMWR (1993) Center of Disease Control. Investigations of persons treated by HIV-infected health-care workers –United States.1993,42:329-31.

MMWR (1995), CDC Case control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure to HIV infected blood. 1995;44:929-933,

MMWR (1995). CDC Case control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure to HIV infected blood. 1995;44:929-933

MMWR (1998);47(RR-17):1-14 CDC. Management of possible sexual injecting drug use or other non occupational exposure to HIV including considerations related to antiretroviral treatment. 1998;47(RR-17):1-14 CDC.

MMWR, Jan 28, 2011;60(03);65-68. Interim Guidance: Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in Men Who Have Sex With Men.

MMWR,1987;36(suppl 2S):1S-18S CDC Recommendations for prevention of HIV transmission in health –care settings.

Mock PA, Shaffer N, Bhadrakom C, et al (1999). Maternal viral load and timing of mother to child HIV transmission. Bangkok, Thailand. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. AIDS, Feb 25 1999;13(3):407-414.

Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al (2000). AIDS across Europe., 1994-98:the EuroSIDA study. Lancet 2000,, 356:291-6.

Mocroft A, Philips AN, Soriano V et al EuroSIDA Study Group (2005). Reasons for stopping antiretrovirals used in an initial highly active antiretroviral regimen: increased incidence of stopping due to toxicity or patient/physician choice in patients with hepatitis C coinfection. AIDS, Res Hum Retroviruses 2005;21(9)743-752

Mocroft A, Rockstroch J, Soriano V et al EuroSIDA Study Group (2005). Are specific antiretrovirals associated with an increased risk of discontinuation due to toxicities or patient/physician choice in Hepatitis C virus coinfection? Antiv Ther 2005;10(7)779-790

Mocroft A, Ruiz L, Reiss P, Ledergerber B, Katlama C, Lazzarin A, Goebel FD, Philips AN, Clotet B, Lundgren JD, EuroSIDA study group (2003). Virological rebound after suppression on highly active antiretroviral therapy AIDS 2003 , Aug 15;17(12):1741-51)

Mocroft A, Vella S, Benfield TL et al (1998). Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. Lancet 1998;352:1725-1730

Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al (1998). Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. Lancet, 1998;352:1725-1730

Mocroft A. Vella S. Benfield TL. et al (1998). Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Group, Lancet 1998;352:1725-1730

Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, et al (2009). Guidelines for the prevention and treatment of Opportunistic Infections among HIV exposed and HIV infected children.: recommendations fromm CDC, the National Institutes of Health , the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America., the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. MMWR Recomm Rep. Sep 4 2009;58(RR-11):1-166.

Mohri H, Perelson AS, Tung K (2001). Increased turnover of T lymphocytes in HIV-1 infection and its reduction by antiretroviral therapy. J Exp Med 2001;194:1277-87.

Monforte A, Abrams D, Pradier C et al (2008). HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS* 2008;22:2143-2153.

Montesori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JSG (2004). Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ* 2004;170:229-238

Moodley D, Coovadia HM, Bobat RA, et al (1997). The relationship between maternal –infant antibody levels and vertical transmission of HIV-1 infection.. *J Trop Pediatr* 1997; 43:75-79.

Moore R.D and J.C.Keruly (2007). CD4 cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virological suppression. *Clinical Infectious Diseases* , vol 44, n0 3, pp441-446, 2007.

Morse CG, Kovacs JA (2006). Metabolic and skeletal complications of HIV infection: the price of success. *JAMA* 2006;296:844-854.

Mugavero MJ, Castellano C, Edelman D, Hicks C (2007). Late diagnosis of HIV infection: the role of age and sex. *Am J Med* 120, 370-373, 2007.

Munoz A, Kirby AJ, He YD, Margolick JB, Visscher BP, Rinaldo CR, et al. (1995). Long term survivors with HIV-1 infection : incubation period and longitudinal patterns of CD4 +lymphocytes . *J Acquir Immune Def Syndr Hum Retrovirol* 8, 496-505.

Murakami, T, Yamamoto, N. (2000). Roles of chemokines and chemokines receptors in HIV-1 infection . *Int J Hematol* 72, 412-7

Musey L, Hughes J, Schacker T, Shea T, Corey L (1997). Cytotoxic T-cell responses , viral load and disease progression in early human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 337,1267-74.

Myron S et al (2011). Prevention of HIV -1 Infection with Early Antiretroviral Therapy *N Engl J Med* 2011;365:493-505

Nakagawa F et al (2012). Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS* 2012;26:335-43.

Nakagawa F, Lodwick RK,Smith CJ, et al (2012). Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS* 2012, 26:335-43.

Ndiaye B, Salleron J, Vincent A (2011). Factors associated with presentation to care with advanced HIV disease in Brussels and Northern France. :1997-2007. *BMC Infect Dis* 11,11 (2011)

Nielsen –Saines K, Watts DH, Veloso VG, et al (2012). Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med*. Jun 21 2012;366(25)2368-2379.

Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, et al (2012). Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med*. June 21, 2012;366(25):2368-2379.

Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, et al (2012). Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med* June 21 2012;366(25):2368-2379.

Noguera A, Fortuny C, Munoz-Almagro C, et al (2004). Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus uninfected infants who are exposed to antiretrovirals. *Pediatrics*. Nov 2004;114(5):e598-603.

Obel N, Omland LH, Kronborg G, et al (2011). Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: A population-based nationwide cohort study. *PLoS One* 2011;6:e22698.

Padian NS, Shiboski SC, Glass SO, Vittinghoff E (1997). Heterosexual transmission of HIV in Northern California: Results from a Ten –Year Study. *American Journal of Epidemiology* , 1997, Volume 146, Issue 4 ,pp 350-357.

Palefsky JM, Holly EA, Efron JT, da Costa M, Jay N, Berry JM, Darragh TM (2005). Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* 2005;19:1407-1414.

Palella FJ, Baker RK, Moorman AC et al (2006). Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immun e Defic Syndr* 2006;43:27-34

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults Adolescents. Department of Health and Human Services. 2009 December 1, 2009;1-161

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services . June 15, 2012.

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services . June 15, 2012.

Pantaleo G, Fauci AS (1995) New concepts in the immunopathogenesis of HIV infection. *Annu Rev Immunol* 1995;13:487-512.

Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS, et al (1993). New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* Feb 4 1993;328(5):327-35

Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS, et al (1993). New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* Feb 4 1993;328(5):327-35

Paraskevis D, Touloumi G, Bakoyannis G, Paparizos V, Lazanas M, Gargalianos P, Chryssos G, Antoniadou A, Psychogiou M, Panos G, Katsarou O, Sambatakou H, Kordosis T, and Hatzakis A. On behalf of Amacs A (2012). Effect of HIV Type 1 Subtype on Virological and Immunological Response to Combination Antiretroviral Therapy: Evidence for a More Rapid Viral Suppression for Subtype A Than Subtype B-infected Greek Individuals *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012, Nov 6

Paredes R, Mocroft A, Kirk O, Lazzarin A, Barton S, Lunzen J, Katzenstein T, Lundgren J, Bonaventura C (2000). Predictors of Virological Success and Ensuing Failure in HIV-Positive Patients Starting Highly Active Antiretroviral Therapy in Europe. Results from the EuroSIDA Study. *Arch Intern Med* 2000;160(8):1123-1132

PARTNERS PrEP STUDY. Baeten JM, Donnel d., Ndase P, et al (2012). Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012;367:399-410.

Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, et al (1989). Clinical course of primary HIV infection : consequences for subsequent course of infection. *BMJ* 1989, 299:154-157.

Peeters M, Gueye A, Mboup S, Bibollet –Ruche F, Ekaza E, Mulanga C, et al (1997). Geographical distribution of HIV-1 group O viruses in Africa. *AIDS* 11, 493-8.

Peeters M, Honore C, Huet T, Bedjabaga L, Ossari S. (1989). Isolation and partial characterization of an HIV-related virus occurring naturally in chimpanzees in Gabon. *AIDS* 3:625-30,1989.

Peeters M, Honore C, Huet T, Bedjabaga L, Ossari S, et al (1989). Isolation and partial characterization of an HIV-related virus occurring naturally in chimpanzees in Gabon. *AIDS* 3: 625-30

Peeters M, Sharp PM (2000). Genetic diversity of HIV-1: the moving target. *AIDS* 14, S129-S140, 2000.

Perelson A, S. et al (1997). Decay characteristics of HIV-1 infected compartments during combination therapy. *Nature* 387,188-191, 1997.

Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD (1996). HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate , infected infected cell life span , and viral generation time. *Science* 271, 1582-6.

Perez-Hoyos S, Ferreros I, del Amo J, Muga R, del Romero J, de Olalla PG, Hernandez-Aguando I (2006). Survival and progression to AIDS in a seroconverter cohort in the post-highly active antiretroviral therapy era: effectiveness goes on. *AIDS*. 2006;20(2):289-291

Perry KR, Ramskill S, Eglin PR, et al (2008). Improvement in the performance of HIV screening kits. *Transfus Med* 2008;18(4):228-240.

Philips A, Staszewski S, Weber R, Kirk O, Francioli P, Miller V, Vernazza P, Lungren J, Ledergerber B, for the Swiss HIV Cohort Study , the Frankfurt HIV Clinic Cohort and the EuroSIDA Study Group (2001). HIV Viral Load Response to Antiretroviral Therapy According to the Baseline CD4 Cell Count and Viral Load *JAMA* 2001;286(20):2560-2567 37(371)

Philips AN, Lepri AC, Lampe F, Johnson M, Sabin CA (2003). When should antiretroviral therapy be started for HIV infection? Interpreting the evidence from observational studies. *AIDS* 2003;17:1863-1869

Philips EK, A. Owusu-Ofori, J Jagger (1984). Blooborne pathogen exposure risk among surgeons in Sub-Sahara Africa. *Lancet* 1984;2:1376-1377

Piatak M, Saag MS, Yang LC, Clark SJ, Kappes JC, Luk KC et al (1993). High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science* 259, 1749-54.

Pilcher CD, Eron,JJ , Galvin, S, Gay, C., Cohen ,MS (2004). Acute HIV revisited: new opportunities for treatment and prevention. *J Clin Invest.* 113:937-945.

Pilcher, CD, Joaki G,Hoffman IF (2007). Amplified transmission of HIV -1 :comparison of HIV-1 concentration in blood and semen in acute and chronic infection. *AIDS*,21;1723-1730.

Pineda J. et al (2007). Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology* , vol 46, issue 3,pages 622-630, September 2007

Plantier J, Leoz M, Dickerson J, et al (2009). A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med* 15(8),871-872, 2009.

Platt EJ, Durmin JP, Kabat D (2005). Kinetic factors control efficiencies of cell entry, efficacies of entry inhibitors and mechanisms of adaptation of human immunodeficiency virus. *J Virol* 2005;79:4347-56.

Plummer FA, Simonsen JN, Cameron DW, Ndinya –Achola JO, Kreiss JK, Gakinya MN, Waiyaki P, Cheang M, Piot AR (1991). Cofactors in male-female sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *The Journal of Infect. Diseases* , 1991, volume 163, issue2,, pp233-239.

Poiesz PJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al (1980). Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and culture lymphocytes of a patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:7415-7419.

Pont D, de Olalla PG, Cayla JA (2009). HIV infection late detection in AIDS patients of an European city with increased immigration since mid 1990s. *Curr HIV Res* 2009;7:237-243

Popovic M, Sarngadharan M. G, Read E. & Gallo RC (1984). Detection , isolation and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 224, 497-500.

Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, et al (1984). Detection, isolation and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984;224:497-500.

Popper SJ, Sarr AD, Gueye-Ndjaye A, Mboup S, Essex ME, Kanki PJ (2000). Low plasma human immunodeficiency virus type 2 viral load is independent of proviral load: low virus production in vivo. *J Virol.* , Feb 2000;74(3)1554-7.

Popper SJ, Sarr AD, Travers KU, Gueye-Ndiaye A, Mboup S, Essex ME (1999). Lower human immunodeficiency virus(HIV)type 2 viral load reflects the difference in pathogenicity of HIV-1 and HIV-2. *J Infect Dis.* Oct 1999;180(4):1116-21.

Poznansky MC, Coker R, Skinner C et al (1995). HIV positive patients first presenting with an AIDS defining illness: characteristics and survival. *Br Med J.* 311, 156-158(1995)

Quinn TC, Waver MJ, Sewankambo N (2000). Viral load and Heterosexual Transmission of Human Immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 2000;342,921-929, March 30,2000.

Quinn TC, Waver MJ, Sewankambo N et al (2000). Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group . *N Engl J Med* 342,921-929(2000)

R Weber et al, and the Swiss HIV Cohort Study, (SHCS)(2012). Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Medicine* 2012

Ragni MV, Lewis JH, Spero JA et al (1983) Acquired immunodeficiency –like syndrome in two haemophiliacs. *Lancet* 1983; 1:213-214.

Rajasuriar et al (2011). Clinical predictors of immune reconstitution following combination antiretroviral therapy in patients from the Australian HIV Observational Database *PloS One* . 2011;6(6)e20713. Epub 2011 Jun 2

Ramratnam B, Bonhoeffer S, Binley J, et al (1999). Rapid production and clearance of HIV-1 and hepatitis C virus assessed by large volume plasma apheresis. *Lancet* 1999;354:1782-85.

Ramratnam B, Bonhoeffer S, Binley J, et al (1999). Rapid production and clearance of HIV-1 and hepatitis C virus assessed by large volume plasma apheresis. *Lancet* 1999;354:1782-85.

Ramratnam B, Bonhoeffer S, Binley J, et al (1999). Rapid production and clearance of HIV-1 and hepatitis C virus assessed by large volume plasma apheresis. *Lancet* 1999;354:1782-85.

Rasi VP, Koistinen JL, Lohman CM, et al (1984) Normal T-cell subset ratios in patients with severe haemophilia A treated with cryoprecipitate. *Lancet* 1984; 1:461.

Ray N, Doms RW. HIV -1 co-receptors and their inhibitors. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;303:97-120.

Ray N., Doms RW. HIV -1 co-receptors and their inhibitors (2006). *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;303:97-120.

Rayfield , M., De Cock, K., Heyward, W.,Goldstein, L.,Krebs, J., Kwolk, S., et al (1988). Mixed human immunodeficiency virus (HIV)infection in an individual: demonstration of both HIV type 1 and type 2 proviral sequences by using polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 158, 1170-6.

Roberts J. D. Bebenek K, & Kunkel , T.A(1988). The accuracy of reverse transcriptase from HIV -1 *Science* 242,1171-1173,1988.

Roberts JD, Bebenek K & Kunkel T.A 1988. The accuracy of reverse transcriptase from HIV-1 . *Science* 242, 1171-3.

Roberts JD, Bebenek K, Kunkel TA (1988). The accuracy of reverse transcriptase from HIV-1 . *Science* 1988;242:1171-3.

Robertson DL, Anderson JP, Bradac JA, et al (2000). HIV-1 nomenclature proposal. *Science*288(5463),55, 2000.

Robertson DL, Anderson JP, Bradac JA, Carr JK, Foley B, Funkhouser RK et al (2000). HIV -1 nomenclature proposal. *Science* 288,55-6.

Robertson DL, Sharp PM, McCutchan FE & Hahn BH (1995) Recombination in HIV-1 . *Nature* 374,124-6.

Rockstroh JK , Ewig S, Bauer T (1995). Male to female transmission of HIV in a cohort of haemophiliacs-frequency risk factors and effect of sexual counselling infection *Infection* 1995;23:29-32.

Rockstroh JK. Influence of viral hepatitis on HIV infection (2006). *J Hepatol* 2006;44:S25-S27.

Rodger AJ, Lodwick R, Schechter M, Deeks S, Amin J, Gilson R, Paredes R, Engsig FN, Philips A,;INSIGHT SMART,ESPRIT Study Groups (2013). Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. *AIDS* 2013, Mar 27;27(6):973-9.

Roger Paredes, Amanda Mocroft, Ole Kirk, Andriana Lazarin, Simon Barton, Jan van Lunzen, Terese L Katzenstein, Francesco Antunes, Jens Lundgren, Bonaventura Clotet (2000). Predictors of Virological Success and Ensuing Failure in HIV-Positive Patients Starting Highly Active Antiretroviral Therapy in Europe. Results from the EuroSIDA Study.. Arch Intern Med 2000;160(8):1123-1132

Roger Paredes, Amanda Mocroft, Ole Kirk, Andriana Lazarin, Simon Barton, Jan van Lunzen, Terese L Katzenstein, Francesco Antunes, Jens Lundgren, Bonaventura Clotet (2000). Predictors of Virological Success and Ensuing Failure in HIV-Positive Patients Starting Highly Active Antiretroviral Therapy in Europe. Results from the EuroSIDA Study. Arch Intern Med 2000;160(8):1123-1132

Rogers MF, Taylor AW, Nesheim SR (2010). Preventing perinatal transmission of HIV: the national perspective. J Public Health Manag Pract. Nov-Dec 2010;16(6): 505-508.

Royce RA, Sena A, Cates W, Cohen MS (1997). Sexual Transmission of HIV. N Engl J Med 1997;336:1072-1078, April 10, 1997.

Royce RA, Sena A, Cates WJR, Cohen MS (1997). Sexual transmission of HIV. N Engl J Med 1997;336:1072-1078, April 10, 1997.

Royce RA, Arlene S, Willard C, M Cohen (1997). Sexual Transmission of HIV. N Engl J Med 1997;336:1072-1078, April 10.

Ruppik M, Ledergerber B, Rickerbach M, et al. Changing patterns of cause of death: SHCS , 2005-2009. Program and abstract of the 18th Conference on Retroviruses and Opp. Infections; February 27-March 2, 2011; Boston, Massachusets, Abstract 789.

Sabin CA et al. and Collaboration Observational HIV Ep and COHERE Steering Comm and European AIDS Treatment Grp. (2008). Response to combination antiretroviral therapy: variation by age- The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study group. AIDS, 22 (12) 1463-1473

Sabin R. CA, Friis-Moller N et al (2006). Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. Arch Intern Med 2006;34:121-130

Salahuddin SZ, Grooprecen JE, Markham PD, et al (1984). HTLV –III in symptom free seronegative persons . Lancet 1984;2:1418-20.

Sattentau , QJ, Moore, JP.(1993). The role of CD4 in binding and entry. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 342, 59-66.

Scherdin U, Rhodes K, Breindl M (1990). Transcriptionally active genome regions are preferred targets for retrovirus integration. J Virol 1990;64:907.

Schim Van Der Loeff, MF & Aaby P (1999). Towards a better understanding of the epidemiology of HIV-2. AIDS 13 Suppl. A S69-84.

Schim Van Der Loeff, MF. & Aaby P (1999). Towards a better understanding of the epidemiology of HIV-2. AIDS 13 Suppl. A S69-84.

Schroder A (2002). HIV-1 integration in the human genome favors active genes and local hotspots. Cell 2002;110:521-29.

Schwartlander B, Horsburgh CR, Hamouda O, et al (1992). Changes in the spectrum of AIDS defining conditions and decrease in CD4 lymphocyte counts at AIDS manifestation in Germany from 1986 to 1991. AIDS 1992, 6:413-20.

Seren Fangel, Lars Pedersen, Court Pedersen, Carsten Larsen, Palle Tauris, Axel Meller, Henrik Serensen and Niels Obel (2002). The Effect of Race/Ethnicity on the Outcome of Highly Active Antiretroviral Therapy for Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Patients Clinical Infectious Diseases 2002;35:1541-8

Shaffer N, Roongpisuthipong A, Siriwasin W, et al (1999). Maternal viral load and perinatal human immunodeficiency virus type 1 subtype E transmission, Thailand . Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. J Infect Dis Mar 1999;179(3):590-599.

Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A, et al (2010). Antiretroviral regimens in pregnancy and breast feeding in Botswana. N Engl J Med . Jun 17 2010;362(24):2282-2294.

Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A, et al (2010). Antiretroviral regimens in pregnancy and breast feeding in Botswana. N Engl J Med . June 17, 2010;362(24):2282-2294.

Sharp PM, Robertson DL, Gao F, Hahn BE (1994). Origins and diversity of human immunodeficiency viruses. AIDS 8 (Suppl.1):S27-42, 1994.

Sickinger E, Stieler M, Kaufman B et al (2004). Multicenter evaluation of a new , automated enzyme-linked immunoassay for detection of human immunodeficiency virus-specific antibodies and antigen. J Clin Microbiol 2004;21-29.

Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, et al (1981). Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals manifested by chronic perianal ulcerated herpes simplex lesions. N Engl J Med 1981;305:1439-1444.

Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, et al (1981). Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals manifested by chronic perianal ulcerated herpes simplex lesions. N Engl J Med 1981;305:1439-1444.

Sierra S, Kupfer B, Kaiser R (2005). Basics of the virology of HIV-1 and its replication. J Clin Vir 34,233-44.

Sierra S, Kupfler B, Kaiser R (2005). Basics of the virology of HIV-1 and its replication . J Clin Virol 34 ,233-44.

Silverberg J, Wegner A, Milazzo J, McKaig G, Williams F, Agan K, Armstrong W, Gange J, Hawkers C, Robert A, Sunil K, Matthew J for the Tri-Service AIDS Clinical Consortium Natural History Study Group (2006). Effectiveness of highly active antiretroviral therapy by race/ethnicity AIDS 13 July 2006, Volume 20, Issue 11, p 1531-1538)

Simon F, Mauciere P, Roques P, Loussert –Ajaka I, Muller-Trutwin MC, Saragosti S. et al (1998). Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. Nat Med 4, 1998,Sep 4(9):1032-7.

Simon V, Ho DD (2003). HIV-1 dynamics in vivo: implications for therapy. Nat Rev Microbiol 2003;1:181-90.

Simon V, Ho DD(2003). HIV-1 dynamics in vivo: implications for therapy. Nat Rev Microbiol 2003;1:181-90.

Simon Vivian , Ho David, Karim Quarraisha Abdool (2006). HIV/AIDS. Epidemiology , pathogenesis, prevention and treatment. Lancet;Aug 5, 2006;368:9534;ProQuest, p489.

Simon Vivian , Ho David, Karim Quarraisha Abdool(2006). HIV/AIDS. Epidemiology , pathogenesis, prevention and treatment. Lancet;Aug 5, 2006;368:9534;ProQuest, p489.

Simon Vivian , Ho David, Karim Quarraisha Abdool(2006). HIV/AIDS. Epidemiology , pathogenesis, prevention and treatment. Lancet;Aug 5, 2006;368:9534;ProQuest, p489.

Simon Vivian, Ho David, Karim Quarraisha Abdool (2006). HIV/AIDS. Epidemiology , pathogenesis, prevention and treatment. Lancet;Aug 5, 2006;368:9534;ProQuest, p489.

Skidmore S, Devenda S, Weaver J, et al (2009). A case study of delayed HIV-1 seroconversion highlights the need for Combo assays. Int J STD AIDS 2009, 20:205 -206.

Smith C, Sabin CA, Lundgren JD et al (2010). Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D study. AIDS 2010;24:1537-1548.

Smith RD, DelpechVC, Brown AE, Rice BD (2010). HIV transmission and high rates of late diagnosis among adults aged 50 years and over. AIDS 2010; 24:2109-2115

Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al (1996). Maternal viral load , zidovudine treatment and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant . Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med Nov 28 1996;335(22):1621-1629.

Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al (1996). Maternal viral load , zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med . Nov 28, 1996;335(22):1621-1629.

Spira S, Wainberg MA, Loemba H, Turner D, Brenner BG (2003). Impact of clade diversity on HIV -1 virulence , antiretroviral drug sensitivity and drug resistance. J Antimicrob Chemother 2003;51:229-40.

Spivak AM, Sydnor ER, Blankson JN, Gallant JE (2010). Seronegative HIV-1 infection: a review of the literature. AIDS 2010;1407-1414.

Stacey, A et al (2007). Elevations in plasma levels of innate cytokines prior to the peak in plasma viremia in acute HIV-1 infection (abstract) The Keystone Symposia Global Health Series. HIV vaccines: from basic research to clinical trials (X7). March 25-30. Whistler, British Columbia, Canada.

Stahl RE , Frieman Kien A, Dubin R, et al (1982) Immunologic abnormalities in homosexual men . Relationship to Kaposi Sarcoma. Am J Med 1982;73:171-178.

Stahl RE, Frieman Kien A, Dubin R, et al (1982). Immunologic abnormalities in homosexual men. Relationship to Kaposi sarcoma . Am J Med 1982;73:171-178.

Stahl RE, Frieman Kien A, Dubin R, et al (1982). Immunologic abnormalities in homosexual men. Relationship to Kaposi sarcoma . Am J Med 1982;73:171-178.

Sterne JA, Costagliola D (2009). Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. Lancet 2009;373:1352-1363

Sterne JA, May M, Costagliola D et al (2009). Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies . Lancet 2009;373:1352-1363

Sullivan AK, Curtis H, Sabin CA, Johnson MA (2005). Newly diagnosed HIV infections :review in UK and Ireland . BMJ 330, 1301-1302, 2005.

Sullivan, M.T., Guido, E.A., Metler, R.P., Schable, C.A., Williams, A.E., Stramer, S.L (1998). Identification and characterization of an HIV-2 antibody positive blood donor in the United States. Transfusion 38 , 189-93.

Sungkanuparph S, Groger RK, Overton ET, Fraser VJ, Powderly WG (2006). Persistent low-level viremia and virological failure in HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. HIV Medicine, Volume 7, Issue 7, pages 437-441, October 2006

Tachet A, Doulioust E, Salmon D, De Almeida M, Rivalland S, Finkielsztejn L (1999). Detection and quantification of HIV-1 in semen : identification of a subpopulation of men at high potential risk of viral sexual transmission. AIDS, 7 May 1999-Volume 13 –issue 7–pp823-831.

Tatt ID, Barlow KL, Nicoll A, Clewley JP (2001). The public health significance of HIV-1 subtypes. AIDS 2001;15(suppl5):s59-71.

TDF2 STUDY. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al (2012). Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual transmission in Botswana. N Engl J Med 2012;367:423-34.

Temin HM (1993). A proposal for a new approach to a preventive vaccine against human immunodeficiency virus type 1. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:4419-20.

The European Collaborative Study (1999). Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1 : an important factor but not the only one. AIDS . Jul 30 1999;13(11):1377-1385.

The European Collaborative Study (2001). Committee on Obstetric Practice(2001). ACOG committee opinion scheduled Cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. Number 234, May 2000, Int J Gynaecol Obstet. Jun 2001;73(3):279-281.

Thea DM, Steketee RW, Pliner V, Bornschlegel K, Brown T, Orloff S, Matheson PB, Abrams EJ et al (1997). The effect of maternal viral load on the risk of perinatal transmission of HIV-1. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. AIDS 1997, Mar 15;11(4):437-44.

Thi Tuet Nhung Vo et al and the Swiss HIV Cohort Study (2008). Durability and Outcome of Initial Antiretroviral Treatments Received during 2000-2005 by Patients in the Swiss HIV Cohort Study. The Journal of Infectious Diseases 2008;197:1685-94)419

Thompson MA, Alberg JA, Cahn P, et al (2010). Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International Aids Society-USA panel. JAMA 2010;304:321-333.

Thomson MM, Delgado E, Manjon N et al (2001). HIV-1 genetic diversity in Galicia , Spain: BG intersubtype recombinant viruses are circulating among injecting drug users. AIDS 2001;15:509-16.

Thomson MM, Delgado E, Manjon N et al (2001). HIV-1 genetic diversity in Galicia , Spain: BG intersubtype recombinant viruses are circulating among injecting drug users. AIDS 2001;15:509-16.

- Thomson MM, Najera R (2001). Travel and the introduction of human immunodeficiency virus type 1 non-subtype genetic forms into Western countries. *Clin Infect Dis* 2001;32:1732-37.
- Thomson MM, Perez-Alvarez L, Najera R (2002). Molecular epidemiology of HIV-1 genetic forms and its significance for vaccine and development and therapy. *Lancet Infect Dis* 2002;2:461-471.
- Thomson MM, Perez-Alvarez L, Najera R (2002). Molecular epidemiology of HIV-1 genetic forms and its significance for vaccine and development and therapy. *Lancet Infect Dis* 2002;2:461-471.
- Thorsteinsson Kristina et al (2012). Impact of gender on response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients: a nationwide population-based cohort study. *BMC Infectious Diseases* 2012, 12:293
- Thorsteinsson Kristina et al (2012). Impact of gender on response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients: a nationwide population-based cohort study. *BMC Infectious Diseases* 2012, 12:293.
- Tindall B, Cooper DA, (1991). Primary HIV infection :host responses and intervention strategies. *AIDS* 5, 1-14.
- Tindall B, Cooper DA (1991). Primary HIV infection:host responses and intervention strategies. *AIDS* 5, 1-14.
- Torrone EA, Thomas JC, Leone PA, Hightow-Weidman LB (2007). Late diagnosis of HIV in young men in North Carolina.. *Sex Trans Dis* 34(11),846-848(2007)
- Torti C, Lapadula G,Maggiolo F,Casari S,Suter F,Minori L. et al for the Italian MASTER Cohort (2007). Predictors of AIDS-Defining Events Among Advanced Naïve Patients After HAART. *HIV Clin Trials* 2007;8(3):112-120
- Touloumi G, Hatzakis A (2000). Natural history of HIV-1 infection . *Clin Dermatol* 18,389-99.
- Touloumi G, Pantazis N, Chaix M, Meyer L, Thiebaut R, Masquelier B, Kucherer C, d'Aminio Monforte A, Lodl B, Porter K and CASCADE Collaboration (2011). Virologic and immunologic response to cART by HIV-1 subtype in the CASCADE Collaboration. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, USA.
- Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, et al (2008). Low rates of mother- to- child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS* 2008;22:973-81.

Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckman CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA (2008). Low rates of mother to child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS*, May 11 2008;22(8):973-981.

Tozzi V, Zaccarelli M, Bonfigli S, Lorenzini P, Liuzzi G, Trotta MP. et al (2006). Drug-class-wide resistance to antiretrovirals in HIV-infected patients failing therapy: prevalence, risk factors and virological outcome. *Antiv Ther* 2006;11:553-560

Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, et al (2010). Factors associated with mother to child transmission of HIV -1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery.: a case control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS COI). *Clin Infec Dis* . Feb 15 2010;50(4):585-596.

Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, et al (2010). Factors associated with mother to child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies /ml at delivery.: a case control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO10). *Clin Infect Dis* Feb 15 2010;50(4):585-596.

Tuboi S, Harrison L, Sprinz E, Albernaz R, Schechter M (2005). Predictors of Virologic Failure in HIV-1-Infected Patients Starting Highly Active Antiretroviral Therapy in Porto Alegre , Brazil *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 1 November 2005-Volume 40-Issue 3-pp324-328

U. Karrer, B. Ledergerber, H. Furrer et al (2005). Dose -dependent influence of didanosine on immune recovery in HIV-infected patients treated with tenofovir. *AIDS*, vol 19, n0 17, pp.1987-1994, 2005

UK CHIC (2010). Late diagnosis in the HAART era:proposed common definitions and associated with mortality. The UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Steering Committee *AIDS* 2010, 24:723-727

Ulett KB, Willing JH, Lin H-Y et al (2009). The therapeutic implications of timely linkage and early retention in HIV care *AIDS Patient Care STDs*23(1),41-49, 2009.

Van Sighem , Danner S, Ghani AC, Gras L, Anderson RM and Wolf F (2005). Mortality in patients with successful initial response to highly active antiretroviral therapy is still higher than in non-HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Def Syndr* 2005;40:212-218.

Vanden Haesevelde et al. (1996). Sequence analysis of a highly divergent HIV-1 related lentivirus isolated from a wild captured chimpanzee. *Virology* ,1996, 221:346-50

Vanhems P, Lambert J, Cooper DA et al (1998). Severity and prognosis of acute human immunodeficiency virus type 1 illness: a dose-response relationship. *Clin Infect Dis* 1998;26:323-329.

Vidal N, Peeters M, Mulanga-Kabeya C,et al (2000). Unprecedented degree of human immunodeficiency virus type 1 group M genetic diversity in the Democratic Republic of Congo suggests that the HIV-1 pandemic originated in Central Africa. *J Virol* 2000;74:10498-507.

Vincent C. Marconi et al (2011). Cumulative Viral Load and Virologic Decay Patterns after Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Subjects Influence CD4 Recovery and AIDS PLoS One 6(5):e17956. 2011

Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, et al (1999). Per-contact risk of HIV transmission between male sexual partners. Am J Epid 1999;150:306-11.

Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA et al. (1990). Zidovudine in asymptomatic HIV infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4- positive cells per cubic millimeter. N Engl J Med 1990; 322:941-9.

Wain-Hobson S (1993). The fastest genome evolution ever described: HIV variation in situ. Curr Opin Genet Dev 3,878-83.

Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, et al (2008). Mother to child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. AIDS. Jan 11 2008;22(2):289-299.

Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, et al (2008). Mother to child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. AIDS. Jan 11 2008;22(2):289-299.

Wawer, MJ, et al (2005). HIV -1 transmission per coital act , by stage of HIV-1 infection , in Rakai, Uganda. J. Infect. Dis. 191:1403-1409.

Weber et al, and the Swiss HIV Cohort(2012). Study Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. (SHCS) HIV Medicine 2012.

Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N et al (2006). Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. Arch Intern Med 2006;34:121-130

Weber R, Smith C, D.A.D. Study Group (2012). Trends over time in underlying causes of death in the D.A.D. Study from 1999 to 2011. Program and abstracts of the XIX International AIDS Conference , July 22-27, 2012, Washington , DC, Abstract THABO304.

Weber R. et al and the Swiss HIV Cohort Study (SHCS)(2012). Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. HIV Medicine 2012

Weber R. et al, and the Swiss HIV Cohort Study , SHCS (2012). Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study . HIV Medicine 2012

Weber R. et al, and the Swiss HIV Cohort Study,(SHCS)(2012). Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. HIV Medicine 2012

- Willing JH, Abroms S, Westfall AO, Routman J, Adusumilli S, Varshney M. et al (2008). Increased regimen durability in the era of once-daily fixed-dose combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2008, 22:1951-1960
- Wittek M, Sturmer M, Doerr HW, Berger A (2007). Molecular assays for monitoring HIV infection and antiretroviral therapy. *Exp Rev Mol Diagn* 2007;7:237-46.
- Wittek M, Sturmer M, Doerr HW, Berger A (2007) Molecular assays for monitoring HIV infection and antiretroviral therapy. *Exp Rev Mol Diagn* 2007, 7:237-46.
- Wittek M, Sturmer M, Doerr HW, Berger A (2007). Molecular assays for monitoring HIV infection and antiretroviral therapy. *Exp Rev Mol Diagn* 2007, 7:237-46.
- Wolbers M, Bucher HC, Furrer H (2008). Delayed diagnosis of HIV infection and late initiation of antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2008;9:397-405
- Wolbers M, Bucher HC, Furrer H et al (2008). Delayed diagnosis of HIV infection and late initiation of antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2008;9:397-405
- Wolbers M, Bucher HC, Furrer H et al (2008). Delayed diagnosis of HIV infection and late initiation of antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2008;9:397-405
- Wolf T, Ricckens V, Staszewski S, Kriener S, Wassmann B, Bug C, Bickel M, Cüte P, Brodi H.R., Marin H. (2007). First case of successful allogeneic stem cell transplantation in an HIV-patient who acquired Severe Aplastic Anemia. *Haematologica* 2007; 92:(4)e56-e58.
- Wong K-H, Lu S, Lee SS, Low K, Wan WY (2003). Temporal trends and factors associated with late HIV diagnosis in Hong Kong, a low HIV prevalence locality *AIDS Patient Care STDs* 17,461-469, 2003.
- Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (2012). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Post exposure prophylaxis. HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents-A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (oarac). March 27, 2012.
- Worobey M. & Holmes EC (1999). Evolutionary aspects of recombination in RNA viruses. *J., Gen Virol* 80 (Pt 10). 2535-43.
- Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD (1998). An African HIV sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature* Feb 5;391:594-597
- Zoufali A, M an der Heiden, U Marcus, C Hoffmann, HJ Stellbrink, L Voss, J van Lunzen , O Hamouda and the ClinSurv Study Group. *HIV Medicine* (2012),13,172-181

Κατευθυντήριες Οδηγίες : ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. , 2011. EACS, 2012.

Κατευθυντήριες Οδηγίες : ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. , 2011. EACS, 2012.

ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ (2011). Κατευθυντήριες οδηγίες χορήγησης αντιρετροϊκής αγωγής σε ενήλικες και εφήβους. Προφύλαξη μετά από έκθεση.

7. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

A. Δημοσιεύσεις σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά

1. Gikas A, Demetriades I, Roumbelaki M, Bagatsouni D, Alexandrou M, Zinieri I, Kritsotakis I. Device –associated infections in the intensive care units of Cyprus: results of the first national incidence study. *Infection* 2010, June;38(3):165-71
2. Kousiappa I., Van de Vijver D.A., Demetriades I, Kostrikis LG. Genetic Analysis of HIV Type 1 Strains from Newly Infected Untreated Patients in Cyprus: High Genetic Diversity and Low Prevalence of Drug Resistance. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009,25,(1),23-37
3. Kritsotakis E, Demetriades I, Gikas A et al. Case-Mix Adjustment Approach to Benchmarking Prevalence Rates of Nosocomial Infection in Hospitals in Cyprus and Greece. *Infection control and hospital epidemiology*, August 2008, vol 29, no. 8. Το άρθρο αυτό έλαβε το βραβείο William Jarvis της Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) ως το καλύτερο διεθνές άρθρο του 2008.
4. Demetriades I, Aubry S, Chin S, Rees PJ. Prediction of obstructive sleep apnoea from questionnaire and clinical data. *European Respiratory Journal*, 1994, 44s.
5. Demetriades I, Aubry S, Shinn S, Rees PJ. Usefulness of questionnaire and clinical data in selecting patients for sleep studies. *Thorax*, October 1994, vol 49, n. 10
6. Demetriades I, Grigoratou T, Blasogiannakis G, Hatzidimitriou A, Antoniou D, Tzannes S. Pulmonary function in children with low birth weight. *European Respiratory Journal*, 1994, 351s
7. Grigoratou T, Kourkoumeli V, Tsouka A, Soukala M, Demetriades I, Antoniou D, Tzannes S. The effect of pollution and passive smoking on the prevalence of snoring in schoolchildren. *European Respiratory Journal*, 1994, 175s

B. Ανακοινώσεις σε διεθνή επιστημονικά συνέδρια

- 1) Kritsotakis E, Demetriades I, Bagatzouni D, Alexandrou M, Zinieri V, Tsioutis C, Gikas A. Surgical site infections after orthopaedic surgery in Cyprus: incidence, risk factors, microbiology and impact. 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Vienna ,Austria,10-13 April 2010
- 2) Kritsotakis E, Vounou E, Kontou M, Papakyriakou P, Koliou M, Demetriades I, Gikas A. Prevalence of antibiotic use in hospitals in Cyprus. 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases(ECCMID),Helsinki, Finland,16-19 May 2009
- 3) Kritsotakis E, Bagatzouni D, Alexandrou M, Zinieri V, Roumbelaki M, Demetriades I, Gikas A. Inter-unit comparisons of intensive care unit-acquired catheter-associated bloodstream infection rates in Cyprus and Greece. 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID),Helsinki Finland, 16-19 May 2009.
- 4) Kousiappa I, Vijver van de D.A, Demetriades I, Kostrikis L.G. Genetic analysis of HIV Type 1 strains from newly infected untreated patients in Cyprus : high genetic diversity and low prevalence of drug resistance. AIDS Res Hum Retroviruses, 2009 Jan;25(1):23-35
- 5) Kousiappa I, Van de Vijver D.A.M.C.,Demetriades I, Kostrikis L.G. Molecular Epidemiology and Drug Resistance Genotypic Analysis of Strains from Patients Infected with Immunodeficiency Virus Type 1(HIV-1) in Cyprus. 15th International Symposium on HIV and Emerging Infectious Diseases , 28-30 May, 2008, Toulon, France
- 6) Demetriades I, Gikas A. Results of cross-Border Network of Epidemiologic Surveillance and Control of Hospital Acquired Infections in Healthcare Settings of Cyprus and Crete. International Conference on Hospital Acquired Infections,30-31 May 2008, Nicosia, Cyprus
- 7) Kousiappa I, Van de Vijer D.A.M.C, Demetriades I, Kostrikis L.G. Molecular Epidemiology and Drug Resistance in Cyprus , 2003-2006. 4th European HIV Resistance Meeting ,15-17 October, 2007, Zaist, The Netherlands
- 8) Kousiappa I, Van de Vijver D.A.M.C., Gilliland S, Demetriades I,Kostrikis L.G.Epidemiology and Genotypic Analysis of Drug Resistant Strains from Naïve Patients Infected with Immunodeficiency Virus Type 1 (hiv-1)in Cyprus. 6th HIV Resistance Workshop,24-26 March, 2007, Cascais, Portugal
- 9) Θεμιστοκλέους Γ, Αλεξάνδρου Μ, Δημητριάδης Ι, Βατόπουλος Α. Επιδημιολογική Διερεύνηση ανθεκτικών μικροβίων στα Νοσοκομεία. 4^ο Παγκύπριο Συνέδριο Χημειοθεραπείας και Λοιμώξεων ,8-10 Δεκεβρίου 2006, Λευκωσία

- 10) Demetriades I, Kakas A. Abductive Logic Programming in Clinical Management of HIV/AIDS. ECAI 2006, 17TH European Conference on Artificial Intelligence , August 29-September 1, 2006, Riva Del Garda Italy
- 11) Demetriades I, Kostrikis L.G. Genetic Analysis of HIV-1 isolates from Drug-Naïve Patients in Cyprus: High Prevalence of HIV-1 non- B Subtypes and Spread of Drug-Resistance. 3rd European Drug Resistance Workshop, Athens 30 March-1 April 2005
- 12) Demetriades I, Pouloukas S, Eleftheriou. CD4 and viral load in naïve HIV(+) patients under HAART for 120 weeks. XIII International AIDS Conference , Durban-S Africa 9-14 July, 2000.
- 13) Demetriades I, Georgiades G, Lazarou E, Eleftheriou A. Triple combination therapy in HIV disease –Cyprus. 6th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection. Hamburg, Germany, October 11-15 1997

Γ. Η Γρηγόριος Κλινική

Η Γρηγόριος Κλινική στεγάζεται στον έκτο όροφο του Γενικού Νοσοκομείου Λάρνακας και υπάγεται στην ευρύτερη υποδομή των Ιατρικών Υπηρεσιών και Υπηρεσιών Δημόσιας Υγείας του Υπουργείου Υγείας.

Άρχισε την λειτουργία της τον Σεπτέμβριο του 1996 μετά από έντονες πιέσεις από διάφορες κοινωνικές ομάδες και γενικότερα από την κοινή γνώμη λόγω της ανάγκης για καταλληλότερο χώρο νοσηλείας των οροθετικών ατόμων συγκριτικά με τον τότε υφιστάμενο στο Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας. Στον συγκεκριμένο χώρο παρακολουθούνταν οι ασθενείς από το 1986 μέχρι την έναρξη της λειτουργίας της Γρηγορίου Κλινικής τον Σεπτέμβριο του 1996.

Με την έναρξη της λειτουργίας της Γρηγορίου κλινικής και της διαχρονικής βελτίωσης όσον αφορά την αντίληψη περί του προβλήματος η κλινικοεργαστηριακή αντιμετώπιση του AIDS ετέθη σε μία καλύτερη βάση η οποία ενθάρρυνε τους ασθενείς τόσο από το εξωτερικό όσο και από το εσωτερικό να προσέρχονται στην Κλινική.

Η ονομασία της Γρηγορίου Κλινικής εδόθη από τις αρμόδιες υπηρεσίες του κράτους εις μνήμη του Γρηγόρη Βεναρδή ο οποίος απεβίωσε λόγω του AIDS. Η οικογένεια Βεναρδή και συγκεκριμένα η κ. Φρύνη Βεναρδή, μητέρα του Γρηγόρη, πρωτοστάτησε στην δημιουργία του Ιδρύματος της Γρηγορίου Κλινικής του οποίου είναι Πρόεδρος.

Μέσω του Ιδρύματος η οικογένεια Βεναρδή κάλυψε μεγάλο μέρος των οικονομικών αναγκών για τα έξοδα εξοπλισμού της Κλινικής και διαχρονικά καλύπτει ορισμένες από τις οικονομικές ανάγκες της Κλινικής. Στην Γρηγόριο Κλινική εργοδοτείται ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό. Επίσης εργοδοτείται ψυχολόγος μέσω της χρηματοδότησης από μη κυβερνητικό οργανισμό.

Η διαχρονική συλλογική εργασία στον συγκεκριμένο νοσηλευτικό χώρο συνέτεινε στο να γίνει σημείο αναφοράς όχι μόνο για την κλινικοφαρμακευτική αντιμετώπιση αλλά και για την στήριξη των ασθενών για διάφορα κοινωνικά και άλλα προβλήματα τους. Καθοριστικό ρόλο για το κλίμα που έχει διαμορφωθεί στην Κλινική όλα αυτά τα χρόνια είναι το νοσηλευτικό προσωπικό το οποίο κατά γενική ομολογία προσφέρει υπηρεσίες πολύ πιο πάνω από τις απαιτούμενες.