

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ – ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΠΑΓΩΝΑ Δ. ΛΑΓΙΟΥ

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕΘΟΔΩΝ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΗΣ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

ΓΙΑΝΝΟΥ ΦΩΤΕΙΝΗ

ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2019



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ – ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΠΑΓΩΝΑ Δ. ΛΑΓΙΟΥ

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕΘΟΔΩΝ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΗΣ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

ΓΙΑΝΝΟΥ ΦΩΤΕΙΝΗ

ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2019

Στοιχεία διατριβής

Ημερομηνία αιτήσεως: 21/09/2012

Ημερομηνία Ορισμού 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 13/12/12

Ημερομηνία ορισμού του Θέματος: 06/03/2013

Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής: 05/12/2018

Μέλη της 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Βασιλική Μπενέτου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
(Επιβλέπουσα)
Άγγελος Χατζάκης, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
Μαρία Καντζανού, Επίκουρη Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Μέλη της 7μελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

Βασιλική Μπενέτου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
(Επιβλέπουσα)
Παγώνα Λάγιου, Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
Παναγιώτα Τουλούμη, Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
Δημήτριος Παρασκευής, Αναπληρωτής Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
Βασιλική – Αναστασία Σύψα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
Μαρία Καντζανού, Επίκουρη Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
Γκίκας Μαγιορκίνης, Επίκουρος Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Πέτρος Π. Σφηκάκης, Καθηγητής

Βαθμός: «Άριστα»

Ὅρκος του Ιπποκράτη

Ὄμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγείαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἵστορας ποιεύμενος, ἐπιτελέα ποιήσειν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὅρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε.

Ἡγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτῃσιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωὐτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄῤῥεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἢν χρηίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἁπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὡρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί.

Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξειν.

Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὁμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἁγνῶς δὲ καὶ ὁσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν.

Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτῃσιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε.

Ἐς οἰκίας δὲ ὁκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἑκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπί τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῴων, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

Ἃ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπηίης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄῤῥητα ἡγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.

Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγχέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τἀναντία τουτέων.

Στον λατρεμένο μου σύζυγο Αλέξη και
τα «αγγελούδια» μου, Βερόνικα και Στέφανο

Στους αγαπημένους μου γονείς,
Κωνσταντίνο και Αναστασία

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ολόψυχα την επιβλέπουσα της διδακτορικής μου εργασίας, κα Μπενέτου, για την καθοδήγηση και τη στήριξη που μου παρείχε καθ΄ όλη τη διάρκεια του ερευνητικού μου έργου, ενώ θερμές ευχαριστίες οφείλω και στα άλλα δύο μέλη της τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, κα Μαρία Καντζανού, για τις πολύτιμες επισημάνσεις και υποδείξεις της, οι οποίες συνέβαλαν καθοριστικά στην ποιοτική βελτίωση του περιεχομένου της διατριβής και τον κ. Άγγελο Χατζάκη, του οποίου ο ρόλος υπήρξε καθοριστικός, τόσο στην εκπόνηση όσο και στην ολοκλήρωση της διατριβής αυτής.

Ιδιαιτέρως, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον αγαπητό φίλο και συνάδελφο, κ. Γεώργιο Νικολόπουλο, για τη συνεχή ενθάρρυνση που μου προσέφερε σε όλα τα βήματα της ερευνητικής μου προσπάθειας, καθώς και για την επιστημονική του υποστήριξη στον τομέα της ανάλυσης και ερμηνείας των δεδομένων και της μετα-ανάλυσης.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς την αγαπητή φίλη και συνάδελφο κα Χρύσα Τσιάρα και την αγαπητή φίλη κα Κατερίνα Πανταβού για την προθυμία, το ενδιαφέρον τους και την έμπρακτη βοήθεια που μου προσέφεραν στο έργο αυτό.

Ευχαριστώ τα μέλη της Επταμελούς μου Επιτροπής για τα ουσιαστικά σχόλια και τις παρατηρήσεις τους, καθώς και την τιμή που μου έκαναν να συμμετάσχουν στην επιτροπή εξέτασης της διδακτορικής διατριβής.

Τέλος, απέραντη ευγνωμοσύνη οφείλω στα μέλη της οικογένειάς μου, για την υπομονή, τη στήριξη και την αμέριστη κατανόηση τους, καθώς και για τις στιγμές που στερήθηκαν αδιαμαρτύρητα, προκειμένου να φέρω εις πέρας το απαιτητικό αυτό έργο.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ 1
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 3
Κεφάλαιο 1ο 4
HIV λοίμωξη 4
1.1 Εισαγωγή 4
1.2 Ιστορική αναδρομή 4
1.3 Προέλευση 4
1.4 Μοριακή δομή του HIV 6
1.5 Κύκλος ζωής του HIV 8
1.6 Φυσική πορεία HIV λοίμωξης 11
1.6.1 Παθογένεια 11
1.6.2 Ανοσολογική απάντηση 15
1.6.3 Κλινική πορεία 17
1.6.4 Παράγοντες που αυξάνουν την επιδεκτικότητα στον HIV 21
1.7 Εργαστηριακός έλεγχος 22
1.7.1 Εισαγωγή 22
1.7.2 Ανοσοενζυμικές μέθοδοι για την ανίχνευση αντισωμάτων 23
1.7.3 Μέτρηση επιπέδων CD4 Τ-λεμφοκυττάρων 27
1.7.4 Εργαστηριακές μέθοδοι ανίχνευσης αντιγόνου και γενετικού υλικού του HIV 27
1.7.4.1 Εργαστηριακή ανίχνευση αντιγόνου p24 28
1.7.4.2. Ποσοτικός προσδιορισμός του HIV-RNA 28
1.7.4.3 Εργαστηριακός έλεγχος αντοχής του HIV 29
1.7.4.4 Εργαστηριακός έλεγχος τροπισμού του HIV στον CCR5 υποδοχέα 31
1.8 Επιδημιολογία HIV λοίμωξης 32
1.8.1 Τρόποι μετάδοσης του HIV 32
1.8.2 Επιδημιολογικά δεδομένα HIV λοίμωξης 32
1.8.3 Θεραπεία HIV λοίμωξης 34

Κεφάλαιο 2ο.....36
Πρόσφατη HIV λοίμωξη.....36
2.1 Ορισμοί.....36
2.2. Κλινικά σημεία-συμπτώματα.....36
2.3 Σταδιοποίηση πρωτολοίμωξης.....38
2.4 Ανοσολογική απόκριση κατά την πρόσφατη HIV λοίμωξη.....39
2.4.1 Μη ειδική ανοσολογική απόκριση.....39
2.4.2 Ειδική ανοσολογική απόκριση.....40
2.5 Εργαστηριακή διάγνωση πρόσφατης HIV λοίμωξης.....42
2.5.1 ΕΙΑ 4ης γενιάς.....43
2.5.2 Επιβεβαιωτικές μέθοδοι.....43
2.5.3 Δοκιμασίες ταχείας ανίχνευσης (rapid tests).....44
2.6 Θεραπευτική αντιμετώπιση.....45
2.6.1 Γενικά.....45
2.6.2 Ιολογικά οφέλη.....46
2.6.3 Ανοσολογικά οφέλη.....48
2.6.4 Κλινικά οφέλη.....49
2.6.5 Επιλογή αντιρετροϊκού σχήματος.....50
2.7 Πρόσφατη HIV λοίμωξη και ρυθμός μολύνσεων από τον HIV στην κοινότητα.....51

Κεφάλαιο 3ο.....54
Μέτρα πρόληψης της HIV λοίμωξης.....54
3.1 Γενικά.....54
3.2 Προφύλαξη πριν από την έκθεση (Pre-exposure Prophylaxis – PrEP).....55
3.3 Προφύλαξη μετά την έκθεση (Post Exposure Prophylaxis – PEP).....57
3.4 Αντιρετροϊκή θεραπεία ως πρόληψη (Treatment as prevention – TasP).....59
3.5 Μικροβιοκτόνα.....60
3.6 Πρόληψη της κάθετης HIV μετάδοσης.....63
3.7 Περιτομή (Εκούσια) στους άνδρες.....65
3.8 Μείωση της βλάβης μεταξύ χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών.....68
3.8.1 Προγράμματα βελονών-συρίγγων (Needle – Syringes Programs - NSPs).....68
3.8.2 Θεραπεία Υποκατάστασης με Οπιοειδή (Opioid Substitution Treatment - OST).....70
3.9 Εμβόλιο κατά του HIV.....73

3.10 Προφυλακτικό 75
3.10.1 Γυναικείο προφυλακτικό 75
3.10.2 Ανδρικό προφυλακτικό 77
3.11 Γνώση σχετικά με την πρόσφατη HIV λοίμωξη 84

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 89
Κεφάλαιο 4ο 91
Υλικό και μέθοδοι 91
Εισαγωγή 91
4.1 Περιγραφή της μετα-ανάλυσης 92
4.1.1 Βήματα μετα-ανάλυσης 94
4.1.1.1 Περιγραφή του προβλήματος και διατύπωση της υπόθεσης και των στόχων της μετα-ανάλυσης 95
4.1.1.2 Εκτεταμένη αναζήτηση της βιβλιογραφίας 95
4.1.1.3 Ορισμός και έλεγχος κριτηρίων εισαγωγής μελετών στη μετα-ανάλυση 97
4.1.1.4 Εξαγωγή δεδομένων από τις πρωτογενείς μελέτες 99
4.1.1.5 Στατιστική ανάλυση δεδομένων στη μετα-ανάλυση – Υπολογισμός συνολικού εκτιμητή επίδρασης 100
4.1.1.6 Λοιπές στατιστικές αναλύσεις 102
4.1.1.6.1 Εκτίμηση σφάλματος δημοσίευσης 102
4.1.1.6.2 Διερεύνηση ύπαρξης ετερογένειας (exploring heterogeneity) 104
4.1.1.6.3 Ανάλυση ευαισθησίας (sensitivity analysis) 106
4.1.1.6.4 Διαστρωμάτωση (stratification) 106
4.1.1.6.5 Αθροιστική μετα-ανάλυση (cumulative meta-analysis) 107
4.1.1.6.6 Παρουσίαση αποτελεσμάτων μετα-ανάλυσης 107
4.2 Περιγραφή προγραμμάτων «ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ» και TRIP – Περιγραφή στατιστικών τεχνικών για την ανάλυση πρωτογενών δεδομένων 109
4.2.1 Πρόγραμμα «ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ» 109
4.2.1.1 Αναζήτηση («seek») 110
4.2.2 «Ερευνητικό Πρόγραμμα Παρέμβασης με σκοπό τη Μείωση της Μετάδοσης του HIV (TRIP)» 115
4.2.3 Περιγραφή στατιστικών τεχνικών για την ανάλυση πρωτογενών δεδομένων 120
4.2.3.1 Κατηγορικές μεταβλητές – Δοκιμασία χ^2 120

4.2.3.2 Ποσοτικές μεταβλητές – Δοκιμασία t-test 121
4.2.3.3 Ανάλυση λογαριθμικής παλινδρόμησης (logistic regression analysis) 122
4.3 Εφαρμογή Μεθοδολογίας 123
4.3.1 Εφαρμογή μεθόδων μετα-ανάλυσης.....123
4.3.1.1 Κριτήρια εισαγωγής μελετών, πηγές δεδομένων και στρατηγική αναζήτησης123
4.3.1.2 Εξαγωγή δεδομένων πρωτογενών μελετών 125
4.3.1.3 Στατιστική ανάλυση των μελετών που επιλέχθηκαν στη μετα-ανάλυση 125
4.3.2 Στατιστική ανάλυση πρωτογενών δεδομένων από τον 5ο κύκλο του Προγράμματος «ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ», που αφορούν στην πρόσφατη HIV λοίμωξη – Εφαρμογή μεθοδολογίας126
4.3.2.1 Περιγραφή δεδομένων.....127
4.3.2.2 Στατιστική ανάλυση δεδομένων.....129

Κεφάλαιο 5ο.....130
Αποτελέσματα 130
5.1 Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης αναφορικά με την αποτελεσματικότητα χρήσης προφυλακτικού στην πρόληψη της μετάδοσης του HIV 130
5.1.1 Περιγραφή πρωτογενών μελετών που εισήχθησαν στη μετα-ανάλυση σχετικά με την αποτελεσματικότητα του προφυλακτικού 130
5.1.2 Μετάδοση του HIV μέσω ετεροφυλοφιλικής σεξουαλικής επαφής – Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης.....151
5.1.2.1 Ετεροφυλοφιλική μετάδοση του HIV μεταξύ ζευγαριών που χρησιμοποιούσαν πάντα προφυλακτικό έναντι ζευγαριών που δεν χρησιμοποιούσαν ποτέ προφυλακτικό 151
5.1.2.2 Ετεροφυλοφιλική μετάδοση του HIV μεταξύ ζευγαριών που χρησιμοποιούσαν πάντα προφυλακτικό έναντι ζευγαριών που δεν χρησιμοποιούσαν πάντα προφυλακτικό (ασυνεπής χρήση - μερικές φορές ή σπάνια).....152
5.2 Αποτελέσματα ανάλυσης πρωτογενών δεδομένων αναφορικά με τη γνώση για την πρόσφατη HIV λοίμωξη, τις απόψεις και τις στάσεις μεταξύ ΧΕΝ για τη συμπεριφορά άλλων 157
5.2.1 Χαρακτηριστικά ΧΕΝ που συμμετείχαν στον 5ο κύκλο του προγράμματος «ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ» 157
5.2.2 Απαντήσεις στις ερωτήσεις από το ερωτηματολόγιο του προγράμματος TRIP .157

5.2.2.1 1η ερώτηση ερωτηματολογίου (Ε1) – Γνώση αναφορικά με την πρόσφατη HIV λοίμωξη 157
5.2.2.2 2η ερώτηση ερωτηματολογίου (Ε2) - Απόψεις για στάσεις/συμπεριφορές άλλων (normative beliefs) 160
5.2.2.3 3η ερώτηση ερωτηματολογίου (Ε3) - Στάσεις (attitudes) 162
5.2.2.4 Σχέση γνώσης και στάσεων ή απόψεων για στάσεις/συμπεριφορές άλλων 164

Κεφάλαιο 6ο 167
Συζήτηση 167
6.1 Αποτελεσματικότητα της χρήσης προφυλακτικού στην πρόληψη της μετάδοσης της HIV λοίμωξης 167
6.2 Γνώση σχετικά με την πρόσφατη λοίμωξη / Στάσεις – απόψεις για συμπεριφορές άλλων ατόμων των δικτύων τους μεταξύ ΧΕΝ 176

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ 182
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ 248
ΠΕΡΙΛΗΨΗ 249
SUMMARY 254

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παρά την εισαγωγή και την ευρεία χρήση της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (combination antiretroviral therapy - cART), η οποία μείωσε σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνητότητα από τον HIV, η HIV λοίμωξη παραμένει ακόμη και σήμερα ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας, σχετιζόμενο με σοβαρές νόσους, υψηλές δαπάνες περίθαλψης και θεραπείας, καθώς και σημαντικό αριθμό θανάτων. Αν και έχουν γίνει σημαντικά βήματα, δεν υπάρχει ακόμα διαθέσιμο εμβόλιο υψηλής αποτελεσματικότητας. Συνεπώς, η χρήση άλλων εμπεριστατωμένα αποτελεσματικών μέσων πρόληψης συνιστά βασικό άξονα για την αναχαίτιση της επιδημίας του HIV.

Η σεξουαλική επαφή αποτελεί τον κύριο τρόπο μετάδοσης του ιού σε παγκόσμια κλίμακα, και ιδιαίτερα σε περιοχές της Υποσαχάριας Αφρικής. Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις στη βιβλιογραφία ότι το προφυλακτικό, ένα οικονομικό και εύχρηστο μέσο, όταν χρησιμοποιείται σωστά και με συνέπεια, μειώνει την πιθανότητα μετάδοσης του ιού. Ωστόσο, απουσιάζει από την επιστημονική βιβλιογραφία μία πρόσφατη και ακριβής εκτίμηση της αποτελεσματικότητάς του.

Η από κοινού χρήση αιχμηρών αντικειμένων με HIV οροθετικό άτομο (μεταξύ των οποίων, βελονών και συρίγγων) αποτελεί, επίσης, ένα δυνητικό τρόπο μετάδοσης του HIV, με σχεδόν 3 εκατομμύρια χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών (ΧΕΝ) να έχουν μολυνθεί από το ιό, παγκοσμίως. Στην Ελλάδα, κατά την περίοδο 2011 - 2013, εν καιρώ οικονομικής κρίσης, παρατηρήθηκε μία σημαντική αύξηση των περιστατικών HIV σε ΧΕΝ, οπότε και καταγράφηκαν περισσότερες από 1000 νέες μολύνσεις. Οι παρεμβάσεις πρόληψης σε αυτόν τον πληθυσμό κρίνονται αναγκαίες. Μελέτες υποστηρίζουν ότι η έγκαιρη και εντατική εφαρμογή ενός ολοκληρωμένου πακέτου στρατηγικών πρόληψης «μείωσης της βλάβης», μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται τα προγράμματα βελονών-συρίγγων (NSP) και η θεραπεία υποκατάστασης με οπιοειδή (OST), μπορεί να περιορίσει την εξάπλωση του ιού στο δίκτυο των ΧΕΝ. Η γνώση, επίσης, σχετικά με την πρόσφατη HIV λοίμωξη και τον ρόλο αυτής στη μετάδοση του HIV, θα μπορούσε να αποτελέσει ένα ακόμη μέσο στη μάχη κατά του HIV, δεδομένου ότι η σωστή πληροφόρηση συμβάλλει στην αποφυγή επικίνδυνων συμπεριφορών. Είναι γνωστό ότι κατά την πρώιμη φάση της λοίμωξης (έως

και 6 μήνες μετά τη μόλυνση), ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού είναι υψηλότερος, ενώ σχεδόν τα μισά περιστατικά μετάδοσης παρατηρούνται κατά την περίοδο αυτή. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στην ασθενέστερη ανοσολογική απόκριση, τα υψηλότερα επίπεδα ιϊκού φορτίου, αλλά και τη συχνότερη υιοθέτηση συμπεριφορών υψηλού κινδύνου που χαρακτηρίζουν αυτή τη φάση της HIV λοίμωξης. Παρ' όλα αυτά, παρατηρείται έλλειψη στη βιβλιογραφία μελετών που αφορούν στη γνώση, στις νόρμες και στις συμπεριφορές σχετικά με την πρόσφατη HIV λοίμωξη.

Συνοψίζοντας, η παρούσα διδακτορική διατριβή στοχεύει στα ακόλουθα:

α) Στην εκτίμηση, με τη μέγιστη δυνατή ακρίβεια, της αποτελεσματικότητας του προφυλακτικού στη μείωση της πιθανότητας μετάδοσης του HIV κατά την ετεροφυλοφιλική σεξουαλική επαφή, καθώς και στην αναζήτηση παραγόντων που ενδεχομένως επηρεάζουν την αποτελεσματικότητά του.

β) Στην αξιολόγηση του επιπέδου γνώσης σχετικά με την πρόσφατη λοίμωξη, καθώς και στη μελέτη νορμών και συμπεριφορών, μεταξύ ΧΕΝ, έναντι ατόμων που έχουν πρόσφατα μολυνθεί με τον HIV, σε μία περίοδο όπου η επίπτωση του HIV στους ΧΕΝ ήταν υψηλή.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1ο

HIV λοίμωξη

1.1 Εισαγωγή

Ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus - HIV) εντάσσεται στην οικογένεια των ρετροϊών και ειδικότερα στο γένος Lentivirinae (ICTV 2002). Η ομάδα αυτή των βραδέων ιών ευθύνεται χαρακτηριστικά για χρόνιες νόσους με μακράς διάρκειας περίοδο επώασης (Levy 1993). Στο τελικό στάδιο της HIV λοίμωξης εκδηλώνεται το σύνδρομο της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (Acquired Immune Deficiency Syndrome - AIDS), με χαρακτηριστική την εμφάνιση ευκαιριακών λοιμώξεων και κακοηθειών που συνήθως δεν προσβάλλουν άτομα με λειτουργικό ανοσοποιητικό σύστημα (Costin 2007).

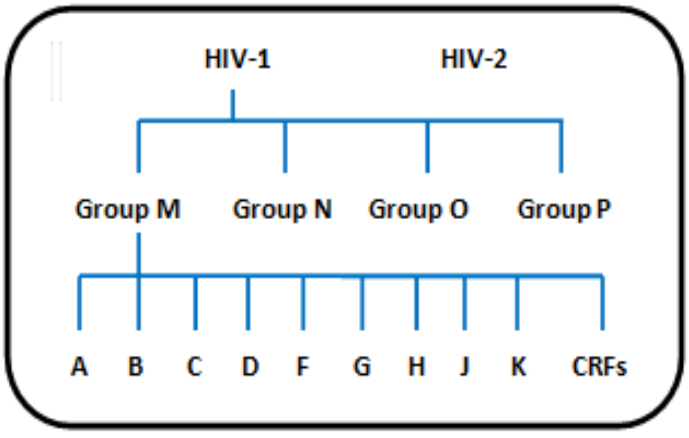
1.2 Ιστορική αναδρομή

Το σύνδρομο της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας παρατηρήθηκε κλινικά, για πρώτη φορά, το 1981 στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ) σε άνδρες που είχαν σεξουαλικές επαφές με άνδρες (Men having Sex with Men - MSM) και σε ΧΕΝ, με την καταγραφή αυξημένων κρουσμάτων πνευμονίας από Pneumocystis jirovecii (πρώην carinii) και σαρκώματος Kaposi στις συγκεκριμένες ομάδες πληθυσμού (CDC 1981a, 1981b, Gottlieb 1981, Hymes 1981). Ωστόσο, το παλαιότερο τεκμηριωμένο κρούσμα HIV χρονολογείται περίπου στο 1959 στο Κονγκό (Zhu 1998). Ο όρος «AIDS» εισήχθη το 1982 (Kher 1982, CDC 1982), ενώ ο HIV ταυτοποιήθηκε το 1983 (Gallo 1983, Gallo 2003).

1.3 Προέλευση

Έχουν ταυτοποιηθεί δύο κύριοι τύποι του HIV, ο HIV-1 και ο HIV-2. Ο HIV-1 ταξινομείται στις εξής ομάδες: στην «κύρια» ομάδα Μ, στην ομάδα Ο και στις δύο νεότερες ομάδες Ν

και P. Στην κύρια ομάδα M έχουν ταυτοποιηθεί τουλάχιστον εννιά γενετικά διακριτές υποκατηγορίες του HIV-1, γνωστές ως: A, B, C, D, F, G, H, J και K (Σχήμα 1). Υποστηρίζεται ότι και οι δύο τύποι, ο HIV-1 και ο HIV-2, έχουν προέλθει από μη ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά μολυσμένα με τον ιό της ανοσοανεπάρκειας του πιθήκου (Simian Immunodeficiency Virus – SIV) (Sharp 2011). Ειδικότερα, ο HIV-1, ο οποίος είναι πιο λοιμογόνος και μεταδοτικός (Gilbert 2003), προέρχεται από μετάδοση του cpz στελέχους του SIV, το οποίο ανευρίσκεται στο γένος πιθήκων με την ονομασία Pan troglodytes σε περιοχές της Κεντροδυτικής Αφρικής (Gao 1999) και είναι υπεύθυνος για την πλειοψηφία των HIV λοιμώξεων παγκοσμίως. Από την άλλη πλευρά, ο HIV-2 προέρχεται από μόλυνση με το sm του SIV που μολύνει το γένος πρωτευόντων Sooty mangabey (Cercocebus atys), ένα είδος πιθήκων που απαντάται στη Γουινέα, στη Γκαμπόν και στο Καμερούν, και η δράση του περιορίζεται στη Δυτική Αφρική (Reeves 2002). Ο HIV-2 διαφέρει ως προς τον HIV-1, καθώς οι ασθενείς με μόλυνση από τον HIV-2 παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα ιικού φορτίου, πιο αργή πτώση των CD4 T-λεμφοκυττάρων, χαμηλότερα ποσοστά κάθετης μετάδοσης και μικρότερη πιθανότητα εξέλιξης σε AIDS (O' Cofaigh 2013). Μία σημαντική κλινική διαφορά του HIV-2 είναι ότι εμφανίζει εγγενή ανθεκτικότητα σε μία κατηγορία φαρμάκων, τους μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs) (Sterling 2005).



Σχήμα 1. Ταξινόμηση του HIV.

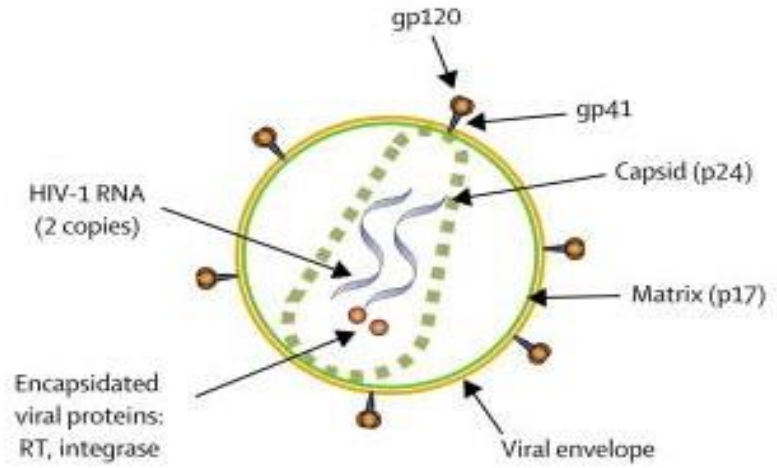
1.4 Μοριακή δομή του HIV

Ο HIV διαφέρει ως προς τη δομή του σε σχέση με άλλους ρετροϊούς. Το σχήμα του είναι σχεδόν σφαιρικό, με διάμετρο περίπου 100-120 νανόμετρα (nanometre-nm). Ο πυρήνας του ιού αποτελείται από το ιϊκό ριβονουκλεϊκό οξύ (ribonucleic acid – RNA) και ένζυμα, μεταξύ των οποίων η αντίστροφη μεταγραφάση (reverse transcriptase - RT), η ιντεγκράση (integrase - IN) και η πρωτεάση (protease – PR), ενώ το ιϊκό περίβλημα συνιστά μια διλιπιδική μεμβράνη (viral envelope) (Sierra 2005) (Σχήμα 2).

Η διλιπιδική μεβράνη του ιού σχηματίζεται από ιικές πρωτεΐνες και μόρια της μεμβράνης του ανθρώπινου κυττάρου. Η γλυκοπρωτεΐνη (glycoprotein-gp) του περιβλήματος είναι ένα ετεροδιμερές που αποτελείται από τη γλυκοπρωτεΐνη επιφανείας gp120 και τη διαμεμβρανική πρωτεΐνη gp41 (Wyatt 1998, Sierra 2005). Το σύμπλεγμα αυτών των πρωτεϊνών καθιστά δυνατή την προσκόλληση και συνένωση του ιού με τα κύτταρα-στόχους, προκειμένου να ξεκινήσει ο κύκλος μόλυνσης (Wilen 2012). Ειδικότερα, τα εξουδετερωτικά αντισώματα στοχεύουν στην gp120, η οποία περιλαμβάνει τις θέσεις σύνδεσης με το μόριο CD4 (Cluster of Differentiation 4 - υποκατηγορία λεμφοκυττάρων, ονομάζονται και T-helper) και τους υποδοχείς κυτταροκινών στην εξωτερική επιφάνεια του ανθρώπινου κυττάρου, CCR5 ή CXCR4 (Kwong 1998, Sierra 2005, Costin 2007, Engelman 2012). Έπειτα από την επαφή της gp120 με το CD4 λεμφοκύτταρο, αποκαλύπτεται η περιοχή σύνδεσης με τους συνυποδοχείς των κυτταροκινών, η οποία συνίσταται από τις περιοχές V1/V2, C4 και V3 (Cormier 2002, Sierra 2005). Ακολουθεί αναδίπλωση της gp41, η οποία λαμβάνει μορφή δέσμης έξι ελίκων, μέσω της οποίας οι μεμβράνες του ιού και των κυττάρων έρχονται σε κοντινή απόσταση και επέρχεται η σύντηξή τους (Melikyan 2008), με αποτέλεσμα την είσοδο του HIV στο εσωτερικό τους.

Οι κύριες ιικές πρωτεΐνες περιλαμβάνουν: 1) την πρωτεΐνη του περιβλήματος p17 (MA), η οποία όντας σε άμεση επαφή με την έσω επιφάνεια της διλιπιδικής μεμβράνης, προσφέρει σταθερότητα στα εσωτερικά και εξωτερικά στοιχεία του ιού και παίζει κύριο ρόλο στη ρύθμιση των πρώιμων και απώτερων βημάτων της μορφογένεσης του ιικού σωματιδίου, 2) την πρωτεΐνη p24 (CA), η οποία συντελεί στο σχηματισμό του καψιδίου, 3) την πρωτεΐνη του νουκλεοκαψιδίου p7 που συντελεί στο σχηματισμό και τη σταθερότητα του

νουκλεϊδικού πυρήνα και 4) την πρωτεΐνη p6, η οποία λειτουργεί ως θέση σύνδεσης κυτταρικών και ιικών στοιχείων, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στα τελικά στάδια σχηματισμού του ιού και συμμετέχει στην απελευθέρωση του HIV από το κύτταρο του ξενιστή (Briggs 2003, Wu Z 2004, Sierra 2005, Bukrinskaya 2007, Solbak 2013).



Σχήμα 2. Μοριακή δομή του HIV (Simon 2006)

Το γονιδίωμα του HIV-1 απαρτίζεται από δύο αντίγραφα θετικής μονής έλικας RNA (9.200 ζεύγη βάσεων νουκλεοτιδίων - 9.2kb). Στο γενετικό υλικό του HIV απαντώνται συνολικά εννέα γονίδια, τα οποία κατατάσσονται στις εξής τρεις κατηγορίες: α) τα κύρια γονίδια (gag, pol, env), β) τα ρυθμιστικά (tat, rev) και γ) τα επικουρικά (vpr, vif, nef, vpu στον HIV-1 ή vpx στον HIV-2) (Sierra 2005, Costin 2007). Τα γονίδια βρίσκονται μεταξύ δύο επαναληπτικών ακολουθιών νουκλεοτιδίων (long terminal repeats - LTR). Κάθε LTR περιλαμβάνει τις περιοχές U3, R και U5. Η περιοχή U3 αποτελεί θέση σύνδεσης κυτταρικών ενεργοποιητών της μεταγραφής, ενώ στην περιοχή R βρίσκεται το trans-activation response element (TAR), όπου επιδρά η πρωτεΐνη tat ρυθμίζοντας τη μεταγραφή (Richter 2002, Sierra 2005). Αναφορικά με την πρώτη κατηγορία γονιδίων, σημαντική είναι η λειτουργία των gag και pol, καθώς είναι υπεύθυνα για την κωδικοποίηση των πολυπρωτεϊνών Gag και Pol, αντίστοιχα. Η πολυπρωτεΐνη Gag (p55), με μοριακό βάρος 55.000 daltons, περιλαμβάνει τις δομικές πρωτεΐνες, ενώ η Pol αποτελείται από τα ιικά ένζυμα αντίστροφη μεταγραφάση, ιντεγκράση και πρωτεάση. Παράλληλα, η γονιδιακή περιοχή env κωδικοποιεί την παραγωγή της πρόδρομης γλυκοπρωτεΐνης gp160, στην οποία εμπεριέχονται η επιφανειακή πρωτεΐνη gp120 και η διαμεμβρανική πρωτεΐνη gp41 (Sierra

2005, Costin 2007). Τα λοιπά ρυθμιστικά και επικουρικά γονίδια ευθύνονται για την παραγωγή άλλων πρωτεϊνών, στις οποίες προσδίδουν και το όνομά τους, με πλήθος λειτουργιών.

1.5 Κύκλος ζωής του HIV

Ο HIV προσβάλλει κύτταρα τα οποία εκφράζουν στην επιφάνεια της μεμβράνης τους το μόριο CD4. Κυρίως στοχεύει στα Τ λεμφοκύτταρα, και σε μικρότερο βαθμό στα μυελοειδή κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των μακροφάγων, των μικρογλοιακών κυττάρων, των αστροκυττάρων και των δενδριτικών κυττάρων του εγκεφάλου (Costin 2007, Marban 2007). Ο κύκλος ζωής του ιού περιγράφεται ακολούθως.

Η είσοδος του HIV στα κύτταρα-στόχους κατευθύνεται από τις πρόδρομες γλυκοπρωτεΐνες Env (gp 160), οι οποίες βρίσκονται στην επιφάνεια του ιικού σωματιδίου του HIV υπό τη μορφή τριμερών, αποτελούμενων από συμπλέγματα gp120/gp41 πρωτεϊνών. Η διαδικασία εισόδου ξεκινά με τη σύνδεση της gp120 με τον CD4 υποδοχέα της κυτταρικής μεμβράνης (Klatzmann 1984, Sorin 2006, Welman 2007). Η επαφή αυτή οδηγεί σε μορφολογικές αλλαγές στη δομή της gp120 που έχουν ως αποτέλεσμα την αποκάλυψη μιας νέας περιοχής, η οποία εν συνεχεία συνδέεται με τους διαμεμβρανικούς υποδοχείς κυτταροκινών (CCR5 και CXCR4) στην εξωτερική μεμβράνη του ανθρώπινου κυττάρου (Deng 1996, Dragic 1996, Feng 1996, Rizzuto 1998, Veazey 2003, Sierra 2005). Η σύνδεση των βοηθητικών υποδοχέων επιτρέπει την αλληλεπίδραση περιοχών της διαμεμβρανικής gp41 πρωτεΐνης, η οποία λαμβάνει μια κατάλληλη δομή προκειμένου να επιτευχθεί σύντηξη μεταξύ της ιικής και της κυτταρικής μεμβράνης, και ακολουθεί η είσοδος του κεντρικού πυρηνοειδούς του HIV στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου-στόχου (Doms 2000, Sierra 2005, Welman 2007). Στη διαδικασία της σύντηξης εικάζεται ότι συμμετέχουν και μικροδομές της κυτταρικής μεμβράνης, οι οποίες είναι πλούσιες σε σφιγγολιπίδια και χοληστερόλη (lipid rafts) (Ono 2001, Nguyen 2002, Liao 2003, Sorin 2006). Οι μικροδομές αυτές, αλληλεπιδρώντας με την Gag διευκολύνουν πιθανώς τη συγκρότηση του σωματιδίου, την ενσωμάτωση της Env στα νέα ιικά σωματίδια και την εξάπλωση του ιού μέσω κυτταρο-κυτταρικών επαφών (Ono 2010). Ακολουθεί το

ξεδίπλωμα του νουκλεοκαψιδίου, με αφαίρεση του καψιδίου και απελευθέρωση του νουκλεοπρωτεϊνικού περιεχομένου. Η διαδικασία αυτή συντελείται με τη βοήθεια κυτταρικών παραγόντων και των ιικών πρωτεϊνών MA, Nef (Negative regulatory factor) και Vif (Viral infectivity factor) (Sierra 2005, Sorin 2006). Παράλληλα, πραγματοποιείται η αντίστροφη μεταγραφή του ιικού RNA σε διπλής έλικας ιικό δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA), μέσω της αντίστροφης μεταγραφάσης (RT) (Harrich 2002, Sorin 2006). Στην αντίστροφη μεταγραφή επιδρά το κυτταρικό ένζυμο APOBEC3G (apolipoprotein B mRNA-editing enzyme-catalytic polypeptide-like-3G), η αντιρετροϊκή δράση του οποίου εξουδετερώνεται από την ιική πρωτεΐνη Vif (Marin 2003, Sorin 2006). Στη βελτίωση της ακρίβειας της διαδικασίας συμβάλλει η Viral protein R (Vpr), η οποία μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης μεταλλάξεων (Le Rouzic 2005).

Το DNA του HIV, μαζί με ιικές και κυτταρικές πρωτεΐνες, συνιστούν ένα σύμπλεγμα (preintegration complex), το οποίο αλληλεπιδρά μέσω των πρωτεϊνών MA, IN, Vpr με το μηχανισμό εισόδου στον πυρήνα του κυττάρου. Στη συνέχεια το ιικό γονιδίωμα εισέρχεται διαμέσου του πυρηνικού πόρου στον κυτταρικό πυρήνα (Farnet 1991, Popov 1998, Fouchier 1999, Le Rouzic 2005, Sorin 2006). Το ιικό DNA που βρίσκεται στον πυρήνα, πριν ενσωματωθεί στο ανθρώπινο γονιδίωμα, μπορεί να λάβει τις εξής τρεις μορφές: γραμμικό, 1-LTR κυκλικό και 2-LTR κυκλικό (Wu 2004). Με την ενεργοποίηση του LTR υποκινητή μέσω κυτταρικών παραγόντων, το μη ενσωματωμένο ιικό DNA δημιουργεί μετάγραφα, τα οποία κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες Nef, Transactivator of transcription (Tat) και Regulator of virion (Rev) (Wu 2001, Wu 2004, Sierra 2005). Στη συνέχεια, η HIV ιντεγκράση υποβοηθούμενη από κυτταρικούς παράγοντες, καταλύει τη διαδικασία ενσωμάτωσης του γραμμικού διπλής έλικας ιικού DNA στο χρωμόσωμα του ξενιστή (Schröder 2002, Sierra 2005, Van Maele 2005). Το ιικό DNA, μετά την ενσωμάτωσή του στο γενετικό υλικό του κυττάρου ξενιστή, μεταγράφεται μέσω της κυτταρικής RNA πολυμεράσης II σε αγγελιοφόρο RNA (mRNA) και αρχίζει η παραγωγή Nef, Tat και Rev (Sierra 2005). Η Tat είναι μια μικρού μεγέθους πρωτεΐνη, η οποία ευνοεί την ιική μεταγραφή συνδεόμενη με μια RNA δομή (trans-activating RNA [TAR]) του LTR. Παράλληλα, μπορεί να μεταβάλλει την έκφραση των κυτταρικών γονιδίων συνδεόμενη με παράγοντες που είναι δεσμευμένοι σε υποκινητές της μεταγραφής κυτταρικής προελεύσεως, δημιουργώντας ένα δεκτικό περιβάλλον για την αναπαραγωγή και την εξάπλωση του ιού, και τροποποιεί την ανοσολογική απόκριση (Gatignol 1996, Garber 1998, Sierra 2005, Sorin 2006, Izmailova

2003, Kim 2010). Η πρωτεΐνη Rev συνδέεται με ένα στοιχείο των περιοχών που κωδικοποιούνται από το γονίδιο env των ιικών μορίων RNA, που ονομάζεται rev-responsive element (RRE), επιτρέποντας τη μεταφορά τους μέσα από την πυρηνική μεμβράνη, διαμέσου του συμπλέγματος των πυρηνικών πόρων (Fang 2013). Επιπλέον, εμποδίζει την αποκοπή των μεταγράφων, ενώ επιτρέπει τη μετάφρασή τους στο κυτταρόπλασμα, ώστε να δημιουργηθούν οι υπόλοιπες πρωτεΐνες του ιού και του γονιδιακού RNA (Sierra 2005, Costin 2007). Οι παραγόμενες πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από το γονίδιο env και οι πολυπρωτεΐνες Gag και Pol, προωθούνται κοντά στην κυτταρική μεμβράνη και πραγματοποιείται η σύνθεση του νέου ανώριμου ιικού σωματιδίου, στο οποίο εμπεριέχονται ιικά ένζυμα, πλήρους μήκους γονιδιακό RNA και κυτταρικά προϊόντα, ενώ ακολουθεί η έξοδος από το κύτταρο (Sierra 2005). Απαραίτητη προϋπόθεση για την επιτυχημένη δημιουργία του νέου ιικού σωματιδίου, αποτελεί ο μειωμένος αριθμός των CD4 μορίων στην επιφάνεια της κυτταροπλασματικής μεμβράνης, προκειμένου να αποφευχθεί η αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών και της gp120. Για την επίτευξη αυτού του σκοπού, υπεύθυνες είναι οι πρωτεΐνες Nef, gp160 και Viral protein U (Vpu). Πιο συγκεκριμένα, η πρωτεΐνη Nef προσβάλλει τα CD4 Τ-λεμφοκύτταρα, αποσπώντας την CD4 πρωτεΐνη που προσδίδει στα κύτταρα το όνομά τους. Αυτό μειώνει την ικανότητα των Τ-λεμφοκυττάρων να ενεργοποιήσουν το ανοσοποιητικό σύστημα και επιτρέπει την εξάπλωση του ιού (Ren 2014). Παράλληλα, προσβάλλει και τα μόρια του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex-MHC), MHC I και II, των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (APCs) και των κυττάρων-στόχων, με αποτέλεσμα την ενδοκύττωση και αποικοδόμησή τους (Das 2005, Costin 2007). Αντίθετα με τη Nef, η οποία δρα σε μόρια τα οποία βρίσκονται στην επιφάνεια του κυττάρου, οι πρωτεΐνες gp160 και Vpu, έχουν ενδοκυττάρια δράση. Η μεν gp160 παγιδεύει CD4 μόρια στο ενδοπλασματικό δίκτυο, ενώ η Vpu καταστρέφει τις δεσμευμένες CD4 γλυκοπρωτεΐνες μέσω αλληλεπίδρασης των κυτοσολικών περιοχών τους και απελευθερώνει τη gp160, επιτρέποντας την ωρίμανση και τη μεταφορά της (Willey 1992, Iwatani 1997, Sierra 2005, Costin 2007, Soper 2017). Επιπρόσθετα, η Vpu προωθεί την απελευθέρωση του HIV από το κύτταρο μέσω του σχηματισμού καναλιού ιόντων, διαταράσσοντας το δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης και επιτρέποντας την έξοδο του ιού (Sierra 2005, Costin 2007, Hsu 2010). Τέλος, η ενεργοποίηση της πρωτεάσης έχει ως αποτέλεσμα τη διάσπαση των

πρόδρομων πολυπεπτιδίων, τη δημιουργία δομικών πρωτεϊνών και ενζύμων και την τελική ωρίμανση του ιού (Sierra 2005).

1.6 Φυσική πορεία HIV λοίμωξης

1.6.1 Παθογένεια

Η έναρξη της HIV λοίμωξης γίνεται με την είσοδο του ιού στον ανθρώπινο οργανισμό, είτε μέσω της αιματικής κυκλοφορίας ή μέσω των βλεννογόνων (συνηθέστερα) ή περιοχών του δέρματος με λύση της συνέχειάς τους (Kotler 2005). Κατά τη μετάδοση του HIV μέσω της σεξουαλικής επαφής, δυνητικές πύλες εισόδου του ιού αποτελούν οι βλεννογόνοι του κόλπου, του τραχήλου, του πρωκτού και της στοματικής κοιλότητας (Yuki 2007, Cavarelli 2014). Στην περίπτωση της κάθετης μετάδοσης του ιού από την HIV οροθετική μητέρα στο παιδί, ο ιός έρχεται σε επαφή με το γαστρεντερικό σύστημα του εμβρύου ή του βρέφους είτε μετά από κατάποση αμνιακού υγρού, αίματος ή τραχηλικής βλέννας κατά τη διάρκεια του τοκετού ή εξαιτίας πόσης μητρικού γάλακτος στο οποίο εμπεριέχεται ο HIV (Van de Perre 1999, Smith 2003, Rousseau 2003, John-Stewart 2004). Μετά τον ενδοφθαλμισμό του στη γαστρεντερική οδό, ο ιός εισέρχεται στο λεμφικό ιστό κατά κύριο λόγο μέσω του βλεννογόνου των αμυγδαλών και της ανώτερης μοίρας του εντέρου (Smith 2003, Kotler 2005). Στη διαδικασία αυτή, φαίνεται ότι συμβάλλει το ουδέτερο pH που χαρακτηρίζει το γαστρικό υγρό των νεογνών (Miclat 1978).

Συχνά, οι βλεννογόνοι του ανθρώπινου οργανισμού έρχονται σε επαφή, είτε άμεσα ή έμμεσα, με πληθώρα ωφέλιμων αλλά και βλαπτικών εξωτερικών αντιγόνων (Kotler 2005). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη μίας οργανωμένης, ειδικής και διακριτής, τόσο λειτουργικά όσο και ανατομικά, ανοσολογικής απόκρισης των βλεννογόνων (mucosal associated lymphoid tissue-MALT) (Veazey 2003). Η ειδική αυτή ανοσολογική αντίδραση των βλεννογόνων συμβάλλει στην άμεση αντιμετώπιση των αντιγόνων στους ιστούς όπου ανήκουν και, άρα, στην αποφυγή μίας ενδεχόμενης συστηματικής απάντησης με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες από άλλες περιοχές και την αυξημένη κατανάλωση πόρων του ανοσοποιητικού (Veazey 2003). Η βλεννογονική επιφάνεια του γαστρεντερικού σωλήνα καταλαμβάνει πολύ μεγάλη έκταση και σε αυτήν ανευρίσκονται η πλειοψηφία των

Τ-κυττάρων και μακροφάγων, είτε ως διάσπαρτα μονήρη κύτταρα ή ως οργανωμένες συναθροίσεις κυττάρων, καθιστώντας έτσι το γαστρεντερικό σύστημα το μεγαλύτερο όργανο του ανοσοποιητικού συστήματος (gut associated lympoid tissue-GALT) (Mowat 1997, Veazey 2003, Smith 2003, Dandekar 2007, Douek 2007). Παρά το γεγονός ότι η ανοσολογική απάντηση των βλεννογόνων στοχεύει στην αναχαίτιση της επέκτασης της λοίμωξης από την πλειοψηφία των παθογόνων, ο HIV κάνει χρήση των συγκεκριμένων ιδιοτήτων προκειμένου να εξαπλωθεί. Βάσει νεότερων μελετών, υποστηρίζεται η άποψη ότι οι βλεννογόνοι, ιδιαίτερα του γαστρεντερικού συστήματος, μετέχουν τόσο στην παθογένεια όσο και στη χρονιότητα της HIV λοίμωξης, ανεξάρτητα από τον τρόπο με τον οποίο έχει πραγματοποιηθεί η μετάδοση του ιού (Veazey 2003, Mudd 2016).

Ενώ τα κύρια κύτταρα-στόχοι που προσβάλλει ο HIV είναι τα CD4 Τ-λεμφοκύτταρα, τα οποία καταστρέφονται με ταχείς ρυθμούς και στην περιφέρεια και στους βλεννογόνους, τα κύτταρα Μ, τα επιθηλιακά, τα δενδριτικά και τα κύτταρα Langerhans αποτελούν επίσης πιθανές κυτταρικές οδούς εισόδου του HIV (Yuki 2007, Cavarelli 2014). Τα κύτταρα Μ, τα οποία εντοπίζονται στις πλάκες του Peyer, στο ορθό και στις αμυγδαλές, δρουν ως μεταφορείς από την επιφάνεια του βλεννογόνου στους υποκείμενους ιστούς αντιγόνων και μικροοργανισμών, μεταξύ των οποίων και του HIV (Neutra 1999, Fotopoulos 2002, Veazey 2003, Smith 2003, Kotler 2005, Yuki 2007). Στην πλειονότητά τους οι βλεννογονικές επιφάνειες της γαστρεντερικής οδού καλύπτονται από μία μονή στιβάδα επιθηλιακών κυττάρων, μεταξύ των οποίων υφίστανται ισχυρές συνδέσεις (tight junctions), με αποτέλεσμα τον αποκλεισμό πεπτιδίων και μακρομορίων (Madara 1990). Τα επιθηλιακά κύτταρα εκφράζουν χαμηλά έως αμελητέα επίπεδα CD4, ωστόσο η προσκόλληση του HIV διαμεσολαβείται από το μόριο galactosyl ceramide (GalCer), το οποίο εκφράζεται στην επιφάνεια αυτών που βρίσκονται στο λεπτό έντερο, στον τράχηλο και στο ορθό και δρα ως εναλλακτικός υποδοχέας σύνδεσης με τον ιό (Yahi 1992, Bhat 1993, Fantini 1993, Bomsel 1997, Meng 2002, Smith 2003, Kotler 2005, Bergmeier 2006, Yuki 2007). Τα κύτταρα Langerhans εντοπίζονται σε αυξημένα ποσοστά στους βλεννογόνους του στόματος, του κόλπου, του τραχήλου και της ακροποσθίας. Καθώς στην επιφάνειά τους παρουσιάζουν τους υποδοχείς CD4, CCR5 και CXCR4, υποστηρίζεται ότι μπορούν να δεσμεύσουν τον HIV και να μεταναστεύσουν στους λεμφαδένες, ώστε να μεταδώσουν τον ιό στα CD4 Τ-λεμφοκύτταρα. Στην προκειμένη περίπτωση, υπερτερούν στελέχη του HIV που εμφανίζουν τροπισμό στον CCR5 (R5-HIV) (Miller C 1998, Miller 2003, Bergmeier 2006, Boggiano

2007, Yuki 2007, Hladik 2007, Cavarelli 2014). Τέλος, τα δενδριτικά κύτταρα που βρίσκονται στο λεπτό έντερο, στο ορθό και στον κόλπο, μπορεί επίσης να αποτελέσουν πύλη εισόδου για τον HIV. Τα κύτταρα αυτά συνδέονται με την gp120 του ιού μέσω της πρωτεΐνης Dendritic Cells-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin (DC-SIGN) και κατόπιν μεταναστεύουν σε δευτερογενή λεμφικά όργανα. Πέραν αυτού όμως, η μετάδοση του HIV μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω της μόλυνσης ανώριμων δενδριτικών κυττάρων και της συνεπακόλουθης έκθεσης των CD4 Τ-λεμφοκυττάρων σε νεοπαραγόμενους από τα δενδριτικά κύτταρα ιούς (Cameron 1992, Geijtenbeek 2000, McDonald 2003, Smith 2003, Teleshova 2003, Turville 2004, Bergmeier 2006, Burleigh 2006, Wu L 2006, Sorin 2006, Fauci 2007, Boggiano 2007, Yuki 2007). Υποστηρίζεται ότι ο ρόλος των κυττάρων αυτών είναι ιδιαίτερα σημαντικός και στη μετάδοση του HIV μέσω της παρεντερικής οδού, κατά την οποία ο HIV έρχεται σε άμεση επαφή με μονοκύτταρα και τα κυκλοφορούντα στο αίμα δενδριτικά κύτταρα και Τ-λεμφοκύτταρα (Wu 2006, Cameron 2007). Μέσω της μόλυνσης επιθηλιακών και υποεπιθηλιακών δενδριτικών κυττάρων, καθώς και Τ-λεμφοκυττάρων (κατά κύριο λόγο) και μακροφάγων της λεπτής υποκείμενης ζώνης χαλαρού συνδετικού ιστού (lamina propria), πραγματοποιείται η εγκατάσταση του ιού στις πύλες εισόδου του οργανισμού (Smith 2003, Kotler 2005, Yuki 2007). Ακολούθως, ο HIV και τα μολυσμένα κύτταρα μπορούν να μεταναστεύσουν σε άλλες απομακρυσμένες βλεννογόνιες περιοχές, να προσεγγίσουν επιχώριους λεμφαδένες και μέσω της αιματικής κυκλοφορίας να υπάρξει εκτεταμένη διασπορά του HIV. Συνέπεια των ανωτέρω είναι η εμφάνιση της HIV λοίμωξης, τοπικά στους βλεννογόνους, αλλά και συστηματικά (Smith 2003, Fauci 2007, Yuki 2007). Ο HIV εξαπλώνεται με εξαιρετικά υψηλή ταχύτητα στον ανθρώπινο οργανισμό. Βάσει μελετών που διενεργήθηκαν σε πιθήκους του γένους rhesus macaques φάνηκε ότι αφού ο συγγενής ως προς τον HIV ιός, SIV, ενοφθαλμιστεί στο επιθήλιο του κόλπου, διαδικασία που επισυμβαίνει εντός μίας ώρας από την κολπική έκθεση, εντοπίζεται στη lamina propria εντός 4 ωρών, στους τοπικούς λεμφαδένες μέσα στα επόμενα 1-2 24ωρα και στη συστηματική κυκλοφορία μετά από 5 ημέρες (Spira 1996, Hu 2000, Yuki 2007). Η ταχεία εξάπλωση του HIV στα λεμφικά όργανα και ιδιαίτερα στο GALT, σε συνδυασμό με τα υψηλά επίπεδα ιαιμίας, συμβάλλουν στη χρονιότητα που χαρακτηρίζει την HIV λοίμωξη (Fauci 2007).

Κατά την αρχική φάση της λοίμωξης, πραγματοποιείται πολλαπλασιασμός του HIV στο λεμφικό ιστό, κυρίως του γαστρεντερικού, μειώνεται σημαντικά ο αριθμός των CD4 Τ-

λεμφοκυττάρων τοπικά στους βλεννογόνους αρχικά, ενώ έπειτα ακολουθεί ελάττωση και του αριθμού των CD4 Τ-λεμφοκυττάρων στην κυκλοφορία του αίματος (Schneider 1995, Smith 2003, Mehandru 2004, Douek 2007, Yuki 2007). Οι τιμές των CD4 Τ-λεμφοκυττάρων αποκαθίστανται αργότερα, δυνητικά σε επίπεδα εντός φυσιολογικών ορίων, χωρίς όμως να ανέρχονται στα επίπεδα που παρατηρούνταν πριν τη μόλυνση από τον ιό (Douek 2007). Πιθανοί μηχανισμοί που οδηγούν στην καταστροφή των κυττάρων αυτών περιλαμβάνουν τη λύση των κυττάρων που προκαλείται άμεσα από τον HIV, την κυτταροτοξική δράση άλλων λεμφοκυττάρων και την αυξημένη απόπτωση (Lifson 1986, Yoffe 1987, Jassoy 1997, Boirivant 1998, Smith 2003, Dandekar 2007). Η εξάντληση των CD4 Τ-λεμφοκυττάρων στο βλεννογόνο του γαστρεντερικού σωλήνα θα μπορούσε να αποδοθεί, κατά ένα μέρος, στην έκφραση των συνυποδοχέων CCR5 και CXCR4 στα κύτταρα αυτά, που παραμένουν σε ενεργή φάση λόγω διαρκούς διέγερσης από εξωγενή ερεθίσματα (Anton 2000, Veazey 2003, Dandekar 2007). Ωστόσο, στο περιφερικό αίμα η έκταση της διαταραχής αυτής διαφέρει, καθώς ο αριθμός των Τ-λεμφοκυττάρων στην περιφέρεια αποτελεί μόνο το 2-5% του συνολικού αριθμού τους, όπου βρίσκονται σε μη ενεργοποιημένη μορφή και με ελαττωμένη ή απουσία έκφρασης του συνυποδοχέα CCR5 (~20%), ενώ παραμένει σε όλα τα στάδια της HIV λοίμωξης όταν δεν χορηγείται αντιρετροϊκή αγωγή (Guadalupe 2003, Kotler 2005, Mehandru 2005, Dandekar 2007, Douek 2007). Η ελάττωση δε του αριθμού των CD4 Τ-λεμφοκυττάρων στο αίμα και στους λεμφαδένες γίνεται σταδιακά, ενώ η αρχιτεκτονική των λεμφαδένων διαταράσσεται σε προχωρημένο στάδιο της νόσου (Schacker 2002, Dandekar 2007). Τη μείωση των CD4 κυττάρων στο βλεννογόνο του γαστρεντερικού συστήματος ακολουθεί αντίστοιχη αύξηση του αριθμού των CD8+ λεμφοκυττάρων. Συνέπεια της διαταραγμένης ομοιόστασης των Τ λεμφοκυττάρων είναι η αύξηση των επιπέδων των κυτταροκινών, η παρουσία φλεγμονής, η ανοσολογική διέγερση, ο ιστικός τραυματισμός και οι λειτουργικές διαταραχές (McGowan 2004, Dandekar 2007). Τα υψηλά επίπεδα κυτταροκινών, σε συνδυασμό με τον διαρκή πολλαπλασιασμό του ιού, οδηγούν στη μετανάστευση των νέων CD4 Τ-λεμφοκυττάρων, τα οποία προσβάλλει ο HIV, από τη συστηματική κυκλοφορία στους βλεννογόνους (Dandekar 2007). Καθώς εξαντλούνται τα αποθέματα των ενεργοποιημένων CD4 CCR5 Τ-λεμφοκυττάρων στους βλεννογόνους, ο ιός μολύνει άλλους κυτταρικούς τύπους, όπως μακροφάγα ή αδρανή CD4 Τ-λεμφοκύτταρα (Veazey 2003) και μονοκύτταρα που έχουν μολυνθεί στην περιφέρεια και εξαιτίας της παρουσίας φλεγμονής προσελκύονται στο

βλεννογόνο του γαστρεντερικού, όπου και διαφοροποιούνται σε μακροφάγα στη lamina propria (Smith 2003). Κατά συνέπεια, ο γαστρεντερικός βλεννογόνος, πέρα από πύλη εισόδου και περιοχή αρχικού ιικού πολλαπλασιασμού, καθίσταται και δεξαμενή του ιού στη χρόνια φάση της HIV λοίμωξης, ενώ εκτενέστερα πρέπει να διερευνηθεί το ενδεχόμενο αυξημένης ιικής αναπαραγωγής στους βλεννογόνους ακόμα και υπό ισχυρή αντιρετροϊκή αγωγή (Dandekar 2007). Η χαρακτηριστική ιδιότητα του HIV να προσβάλλει κύτταρα, να παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση και να δημιουργεί ιικές δεξαμενές είναι και αυτή που παρεμποδίζει σημαντικά την εκρίζωσή του από τον οργανισμό (Chun 1998, DHHS 2018). Παράλληλα, καίριος είναι και ο ρόλος που διαδραματίζει το ανοσοποιητικό σύστημα στη χρονιότητα της λοίμωξης, καθώς μέσω της διαρκούς συστηματικής του διέγερσης, από ενδογενείς παράγοντες (όπως οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες), αλλά και από εξωγενή ερεθίσματα (όπως τα μικροβιακά παθογόνα), προάγεται ο πολλαπλασιασμός του ιού, η συνεχής διασπορά του και η δυσλειτουργία και καταστροφή των υπεύθυνων για την άμυνα του οργανισμού κυττάρων (Leng 2001, Fauci 2007, Douek 2007).

1.6.2 Ανοσολογική απάντηση

Η απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος συνίσταται από τη χυμική και την κυτταρική ανοσία. Τα αντισώματα αποτελούν το κλειδί της άμυνας του οργανισμού έναντι του HIV. Συνδέονται με αντιγονικούς καθοριστές (epitopes) του ιού που δεσμεύονται σε υποδοχείς CD4 Τ-λεμφοκυττάρων και συνυποδοχείς και έτσι εξουδετερώνουν τη μόλυνση (Baum 2010). Τα ευρέως αντιδραστικά μονοκλωνικά αντισώματα που αναγνωρίζουν διατηρημένους αντιγονικούς καθοριστές, μπορούν, επίσης, να εξουδετερώσουν τον ιό και να αποτρέψουν την μόλυνση, ενώ μια ειδική κατηγορία αντισωμάτων προσδένεται σε υπεραντιγονικές περιοχές (superantigen sites) του HIV και καταλύει την gp120. Οι παραπάνω μηχανισμοί δρουν προληπτικά, ώστε να αποφευχθεί η μόλυνση των κυττάρων από τον HIV, ωστόσο, δεν είναι αποτελεσματικοί σε περίπτωση που η μόλυνση έχει ήδη λάβει χώρα. Άλλα αντισώματα αλληλεπιδρούν με ιικούς αντιγονικούς καθοριστές, οι οποίοι εκφράζονται στην επιφάνεια των μολυσμένων κυττάρων στοχεύοντας στα κύτταρα αυτά, καταστρέφοντάς τα μέσω κυττάρων «φυσικών φονιάδων» (natural killers) που φέρουν τον υποδοχέα Fc, μονοκυττάρων και ουδετεροφίλων (Forthal 2005, Baum 2010). Το είδος

της δραστικότητας που έχει ένα αντίσωμα εξαρτάται από την ειδικότητα και τον τύπο βαριάς αλυσίδας.

Μελέτες υποστηρίζουν ότι σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν τα εξουδετερωτικά αντισώματα, μέσω των οποίων οι ιοί ενσωματώνονται στα φαγοκύτταρα όπου και καταστρέφονται, και όχι η συνολική ποσότητα των αντισωμάτων (Srivastava 2005, Sierra 2005). Παρόλα αυτά, βάσει επιστημονικών στοιχείων, τα εξουδετερωτικά αντισώματα κρίνονται ανεπαρκή. Ειδικότερα, σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε in vitro (Kostrikis 1996), η μολυσματικότητα του HIV δεν μειώθηκε από την προσθήκη ορού HIV οροθετικών ατόμων, ενώ άλλη έρευνα κατέδειξε ότι η ποσότητα των μητρικών εξουδετερωτικών αντισωμάτων δεν σχετίζεται με την πιθανότητα κάθετης μετάδοσης του ιού (Hengel 1998). Η μειωμένη αποτελεσματικότητα των αντισωμάτων αυτών θα μπορούσε να αποδοθεί στη χρονική καθυστέρηση που παρατηρείται στην ανάπτυξη και την ωρίμανσή τους, καθώς και στην παρουσία μεταλλάξεων που επηρεάζουν τη δομή ή τη γλυκοζυλίωση του βασικού στόχου τους, της gp120, η οποία όμως δεν παύει να διατηρεί την ικανότητα σύνδεσής της με τους κυτταρικούς υποδοχείς (Srivastava 2005, Sierra 2005, Fauci 2007).

Αναφορικά με την κυτταρική ανοσία, σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν τα CD8 Τ κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα (cytotoxic T cells-CTL), τα οποία δρουν με υψηλότερη αποτελεσματικότητα στην αναστολή του πολλαπλασιασμού του HIV, συγκρινόμενα με τα αντισώματα (McMichael 2001, Sierra 2005, Kotler 2005). Κατά τη φάση της οξείας λοίμωξης, η εμφάνιση των ειδικών ως προς τον HIV CD8 Τ-κυττάρων φάνηκε να σχετίζεται με την υποχώρηση της αιχμής της ιικής ιαιμίας (Borrow 1994, Koup 1994), ενώ σε μοντέλα ανθρωποειδών πρωτευόντων, η πειραματική μείωση των CD8 Τ-κυττάρων οδήγησε σε καθυστέρηση του ελέγχου της οξείας ιαιμίας μέχρι την αποκατάσταση των αποθεμάτων τους (Schmitz 1999).

Τα CD8 Τ-κυτταροτοξικά κύτταρα δρουν μέσω των ακόλουθων μηχανισμών. Ο πρωταρχικός τρόπος με τον οποίο καταστρέφουν τα μολυσμένα με τον ιό κύτταρα, στα οποία συνδέονται διαμέσου του Τ-υποδοχέα με ιικά πεπτίδια ενωμένα με μόρια MCH I στην επιφάνειά τους, είναι μέσω εξωκύττωσης κοκκίων που περιέχουν τις κυτταρολυτικές πρωτεΐνες περφορίνη και γκρανζύμη Β (Barry 2002, Gulzar 2004, Sierra 2005). Άλλος μηχανισμός καταστροφής των μολυσμένων κυττάρων είναι η απόπτωσή τους, κατόπιν αλληλεπίδρασης της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης Fas ligand (FasL) των κυτταροτοξικών

κυττάρων με Fas υποδοχείς στα κύτταρα στόχος (Hadida 1999). Η σύνδεση των CTL με τα μολυσμένα από τον HIV κύτταρα, πέραν της κυτταρικής λύσης, έχει ως αποτέλεσμα και την έκκριση διαλυτών μη κυτταροτοξικών παραγόντων με αντιική δράση, όπως είναι η ιντερφερόνη-α, διάφορες κυτταροκίνες και ο παράγοντας CD8+ (Meylan 1993, Wagner 1998, Gulzar 2004, Sierra 2005).

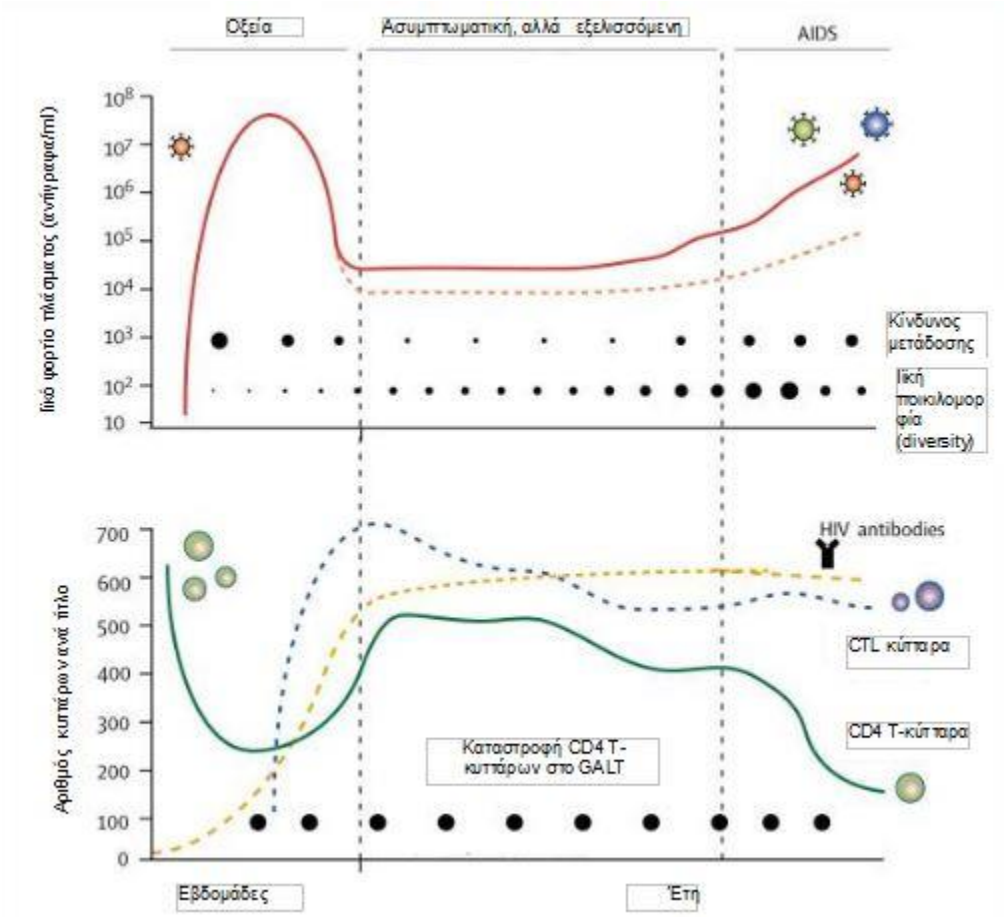
Παρά τη σταθερή παρουσία, όμως, των CD8 Τ-κυττάρων στη HIV λοίμωξη, στην πλειοψηφία των οροθετικών ατόμων ο έλεγχος του ιικού πολλαπλασιασμού είναι ανεπαρκής και μη επιτεύξιμος, όταν δεν χορηγείται αντιρετροϊκή θεραπεία. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι κατά τη διάρκεια της χρόνιας προοδευτικά επιδεινούμενης λοίμωξης, τα κύτταρα αυτά εμφανίζουν μειωμένη ικανότητα πολλαπλασιασμού (Migueles 2009), χάνουν την ικανότητα πολυλειτουργικών απαντήσεων (Almeida 2007, Betts 2006) και παρουσιάζουν ελαττωμένη κυτταροτοξική δράση (Appay 2000). Ανεξάρτητα από τα επίπεδα των κατασταλτικών Τ-κυττάρων, σε κανέναν ασθενή δεν έχει εξαλειφθεί πλήρως ο ιός. Επιπλέον, στους HIV οροθετικούς ασθενείς παρατηρείται εξαιρετικά μικρό ποσοστό ειδικών για τον HIV CTL κυττάρων (1-2%), συγκριτικά με αυτό που παρατηρείται σε άλλες λοιμώξεις. Αυτό υποστηρίζεται και από μελέτες στις οποίες φάνηκε ότι έως και πάνω από το 40% του συνολικού αριθμού CD8 Τ-λεμφοκυττάρων στρέφεται εναντίον ενός μοναδικού ιικού επιτόπου σε οξεία λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr (EBV) (Callan 1998, Vazey 2003). Παράλληλα, ο HIV φέρεται να έχει αναπτύξει τρόπους διαφυγής από την κυτταρική ανοσία, καθώς μέσω μεταλλάξεων περιορίζει την έκφραση των μορίων MCH I στην επιφάνεια των κυττάρων, ενώ παρακωλύει την άμυνα από τα CD4 Τ-λεμφοκύτταρα, τα οποία μολύνει (Borrow 1997, Kalams 1998, Gulzar 2004).

1.6.3 Κλινική πορεία

Κατά την οξεία φάση της HIV λοίμωξης, μεταξύ 1 έως 1,5 μήνα από τη μόλυνση με τον ιό, είναι πιθανή η εμφάνιση μη ειδικών κλινικών σημείων και συμπτωμάτων, τα οποία χαρακτηρίζονται ως «οξύ ρετροϊκό σύνδρομο» και ποικίλλουν σε σοβαρότητα και διάρκεια (Schacker 1996, Sierra 2005). Μετά την έναρξη της ανοσολογικής απάντησης από τον οργανισμό, ακολουθεί συνήθως μία μεγάλης διάρκειας περίοδος, η οποία χαρακτηρίζεται από την εκδήλωση ελάχιστων (πιθανή εμφάνιση γενικευμένης λεμφαδενοπάθειας), ή και

καθόλου συμπτωμάτων, και η οποία περιγράφεται ως «ασυμπτωματική φάση». Έχει εκτιμηθεί ότι ο μέσος χρόνος που μεσολαβεί από την μόλυνση με τον HIV μέχρι την ανάπτυξη κλινικών εκδηλώσεων που σχετίζονται με το AIDS, κυμαίνεται από 8 έως 12 έτη (Moss 1989, Lemp 1990). Παρότι όμως δεν υπάρχουν εμφανείς κλινικές εκδηλώσεις κατά την περίοδο αυτή και λόγω της μη επαρκούς ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, ο ιικός πολλαπλασιασμός συνεχίζεται, εγκαθιστώντας μία χρόνια HIV λοίμωξη (Embretson 1993, Pantaleo 1993, Piatak 1993). Καθ' όλη τη διάρκεια της λανθάνουσας φάσης, παρατηρείται σταδιακή πτώση των CD4 Τ-λεμφοκυττάρων, στην οποία οφείλεται και η ευπάθεια του οργανισμού σε παθογόνους οργανισμούς ή σε κακοήθεις εξαλλαγές (Sierra 2005).

Η συμπτωματική HIV λοίμωξη κατηγοριοποιείται σε πρώιμη και όψιμη. Κατά την πρώιμη HIV λοίμωξη παρατηρούνται κλινικές εκδηλώσεις, οι οποίες υποδεικνύουν την ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος χωρίς, ωστόσο, να είναι ενδεικτικές της εκδήλωσης του AIDS. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται η τριχωτή λευκοπλακία, ο υποτροπιάζων έρπης ζωστήρας, η στοματοφαρυγγική καντιντίαση, η βακτηριδιακή αγγειωμάτωση, η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, η φλεγμονώδης νόσος της πυέλου, η λιστερίωση και άλλες (CDC 1992, Hoffman 2002, Hung 2005, Baccaglini 2007). Κατά την όψιμη φάση της συμπτωματικής HIV λοίμωξης, το επίπεδο των CD4 Τ-λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα ελαττώνεται σε τιμές κάτω των 200 κυττάρων/mm^3, με αποτέλεσμα την εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων, λόγω της ανοσοκαταστολής αλλά και της άμεσης δράσης του ιού στα εκάστοτε συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Σε αυτή τη σοβαρή διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος οφείλεται και η εμφάνιση καιροσκοπικών λοιμώξεων, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται η πνευμονία από Pneumocystis jiroveci (παλαιότερο όνομα P.carinii), η προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML), η πνευμονική και εξωπνευμονική φυματίωση, καθώς και άλλων νοσημάτων, όπως το σάρκωμα Kaposi, τα non-Hodgkin λεμφώματα και η HIV εγκεφαλοπάθεια (CDC 1992, Golub 2007, Polesel 2008, Feller 2008). Η τελευταία μάλιστα αποτελεί και χαρακτηριστικό παράδειγμα της απευθείας δράσης του HIV στο νευρικό σύστημα και εκδηλώνεται με προϊούσα άνοια, ψυχοκινητική καθυστέρηση και διαταραχή της συμπεριφοράς (Eggers 2002, Minagar 2008). Συνοπτικά, η κλινική πορεία της νόσου βάσει του ιϊκού φορτίου και τον αριθμό των CTL και CD4 Τ-λεμφοκυττάρων (καθώς και της παρουσίας αντισωμάτων έναντι του HIV) απεικονίζεται στο Σχήμα 3.



Σχήμα 3. Κλινική πορεία της HIV λοίμωξης βάσει του ιϊκού φορτίου και τον αριθμό των κυττάρων (Simon 2006)

Το Κέντρο Ελέγχου Νοσημάτων των Ηνωμένων Πολιτειών (Centers for Disease Control - CDC) έχει σταδιοποιήσει την HIV λοίμωξη βάσει εργαστηριακών και κλινικών κριτηρίων (CDC 1992). Στην κατηγορία Α κατατάσσονται τα άτομα με οξεία HIV λοίμωξη (πρωτολοίμωξη) και οι ασυμπτωματικοί ή με γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια ασθενείς. Στην κατηγορία Β ταξινομούνται ασθενείς που εμφανίζουν κλινικές εκδηλώσεις που δεν ανήκουν στις κατηγορίες Α και C. Στην κατηγορία C ανήκουν τα HIV οροθετικά άτομα που παρουσιάζουν σημαντικού βαθμού διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος και συμπτώματα ενδεικτικά της εκδήλωσης AIDS. Παράλληλα, ανάλογα με το επίπεδο των CD4 Τ λεμφοκυττάρων, προκύπτουν τρεις κατηγορίες HIV ασθενών: 1) άτομα με CD4 Τ-λεμφοκυττάρα ≥500/mm^3, 2) άτομα με CD4 Τ-λεμφοκυττάρα =200-499/mm^3 και 3) άτομα με CD4 Τ λεμφοκυττάρα <200/mm^3. Συνδυάζοντας τα παραπάνω κλινικά και εργαστηριακά

κριτήρια προκύπτουν 9 κατηγορίες (A1, A2, A3, B1, B2, B3, C1, C2,C3), από τις οποίες οι A3, B3, C1, C2, C3 υποδηλώνουν την εκδήλωση AIDS.

Βάσει της κλινικής πορείας της HIV λοίμωξης των ασθενών, η οποία ποικίλλει, και της ταχύτητας εξέλιξής της, προκύπτει ακόμη μια ταξινόμηση των ασθενών σε άτομα: 1) με ταχέως εξελισσόμενη HIV λοίμωξη (Rapid Progressors - RP), 2) με ενδιάμεσου βαθμού επιδεινούμενη HIV λοίμωξη (Intermediate Progressors - IP) και 3) με μακροχρόνια μη εξελισσόμενη HIV λοίμωξη (Long Term Non Progressors - LTNP) (Langford 2007). Η πλειονότητα των οροθετικών ασθενών (70-80%) εκδηλώνει το AIDS περίπου 6-10 χρόνια μετά την αρχική μόλυνση. Το 10-15% των ασθενών παρουσιάζει ταχεία εξέλιξη της νόσου, με ραγδαία πτώση των CD4 Τ-λεμφοκυττάρων και εμφάνιση νόσων που σχετίζονται με το AIDS μέσα σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα. Από την άλλη πλευρά, σχεδόν το 5% των ασθενών φαίνεται ότι παραμένει υγιές, χωρίς να παρατηρούνται ιδιαίτερες μεταβολές των επιπέδων των CD4 Τ-λεμφοκυττάρων για διάστημα μεγαλύτερο από 10 έτη (Pantaleo 1995, Langford 2007).

Η κλινική εξέλιξη της νόσου επηρεάζεται από ποικίλους παράγοντες του ξενιστή, οι οποίοι δρουν, είτε θετικά ή αρνητικά σε αυτή. Η ηλικία κατά την οποία γίνεται η ορομετατροπή φαίνεται ότι επιδρά στην πρόγνωση, αφού ο κίνδυνος επιδείνωσης της νόσου αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας του ασθενούς (Langford 2007). Το επίπεδο της κυτταρικής ανοσίας μεταξύ LTNP εμφανίζεται καλύτερο, τόσο ποιοτικά όσο και ποσοτικά (Migueles 2002). Βιοψίες που ελήφθησαν από το βλεννογόνο του γαστρεντερικού συστήματος ατόμων με μακροχρόνια μη εξελισσόμενη λοίμωξη, συνάδουν με μία ιδιαίτερα βελτιωμένη εικόνα HIV λοίμωξης σε άτομα με μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο, με αριθμό CD4 Τ-λεμφοκυττάρων εντός των φυσιολογικών επιπέδων και ικανή Τ κυτταροτοξική απάντηση (Sankaran 2005, Dandekar 2007). Επιπλέον, μελέτες κατέδειξαν ότι μία μετάλλαξη στη γονιδιακή θέση που προσδιορίζει τον CCR5 υποδοχέα, που αφορά στην έλλειψη 32 ζευγών βάσεων ενός εξονίου του γονιδίου αυτού (CCR5-delta32), παρέχει ικανή προστασία έναντι του ιού και μειώνει το ρυθμό εξέλιξης της νόσου (Huang 1996, Liu 1996, Dean 1996, Ioannidis 2001).

1.6.4 Παράγοντες που αυξάνουν την επιδεκτικότητα στον HIV

Μεταξύ των παραγόντων που αυξάνουν τη μολυσματικότητα ενός οροθετικού ατόμου συμπεριλαμβάνονται τα υψηλά επίπεδα ιικού φορτίου στο πλάσμα (Quinn 2000) ή τις γεννητικές εκκρίσεις (Baeten 2011). Το υψηλότερο ιικό φορτίο σχετίζεται με υψηλότερη πιθανότητα μετάδοσης σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο (Wawer 2005, Gray 2000). Ωστόσο, οι πιο μεγάλες αυξήσεις στη συγκέντρωση του HIV στο αίμα και στα υγρά από τις γενετήσιες περιοχές συμβαίνουν νωρίς στην οξεία λοίμωξη (Dyer 1997, Quinn 2000, Pullium 2001). Με βάση ένα πιθανολογικό μοντέλο σχέσης μεταξύ του ιικού φορτίου σπέρματος και της πιθανότητας μετάδοσης του HIV (Chakraborty 2001), η αύξηση του ιικού φορτίου του σπέρματος κατά τη διάρκεια της οξείας HIV λοίμωξης φαίνεται να συνδέεται με οκταπλάσια έως 20πλάσια αύξηση της πιθανότητας μετάδοσης του HIV κατά την πρωκτική σεξουαλική επαφή (Pilcher 2004). Παράλληλα, η επιδεκτικότητα στον HIV έχει σχετιστεί και με τη συννοσηρότητα με άλλα σεξουαλικώς μεταδιδόμενα νοσήματα (ΣΜΝ) (Røttingen 2001, Galvin 2004). Χαρακτηριστικά του ιού, όπως η αυξημένη αλληλεπίδραση με δενδριτικά κύτταρα και η αντίσταση στα μόρια IFNα, έχουν επίσης σχετιστεί με αυξημένη μολυσματικότητα (Parrish 2013). Μελέτες έχουν δείξει ότι τα HIV οροαρνητικά άτομα μπορεί να είναι πιο επιδεκτικά ως προς την HIV λοίμωξη, αν διαθέτουν μεγάλο αριθμό πιθανών κυττάρων-στόχων (ενεργοποιημένων CD4 Τ-λεμφοκυττάρων) στο σημείο της έκθεσης, όπως σε περιπτώσεις συλλοίμωξης με άλλα ΣΜΝ ή μετά από τραυματισμό (Haase 2005). Αυτό επεκτείνεται στη συσχέτιση της περιτομής των ανδρών με τον χαμηλότερο κίνδυνο μόλυνσης από τον HIV (Gray 2000, Weiss 2000). Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για τον ρόλο του δέρματος στην επιδεκτικότητα ως προς τον HIV, συμπεριλαμβανομένων της ύπαρξης μεγάλης επιφάνειας πλούσιας σε ενεργοποιημένα κύτταρα-στόχους, της βραδείας επούλωσης μικροεκδορών -λόγω σεξουαλικής δραστηριότητας- σε άνδρες που δεν έχουν υποβληθεί σε περιτομή και της παρουσίας προστατευτικών αλλαγών στη μικροχλωρίδα του πέους μετά την περιτομή (Lemos 2014, Hirbod 2014, Dinh 2015). Μελέτες παρατήρησης έχουν συσχετίσει τη μακράς δράσης ενέσιμη ορμονική αντισύλληψη με αυξημένο αριθμό HIV μολύνσεων, πιθανώς λόγω της λέπτυνσης του κολπικού επιθηλίου, του αυξημένου αριθμού των ενεργοποιημένων CD4 Τ-λεμφοκυττάρων και/ή της μειωμένης χρήσης προφυλακτικού μεταξύ των γυναικών που χρησιμοποιούν αυτόν τον τρόπο αντισύλληψης (Polis 2013). Η ενδοφλέβια και μη χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών αποτελούν έναν ακόμα παράγοντα που συμβάλλει στη μόλυνση

από τον HIV. Η πρώτη μέσω της άμεσης παρεντερικής έκθεσης στον ιό, ενώ η δεύτερη πιθανώς λόγω υιοθέτησης συμπεριφορών υψηλού κινδύνου (όπως η απροφύλακτη σεξουαλική επαφή ή η επιλογή συντρόφων που είναι πιο πιθανό να έχουν μολυνθεί με τον HIV). Κοινωνικοί παράγοντες φαίνεται, επίσης, ότι παίζουν ρόλο στην επιδεκτικότητα έναντι του HIV και μπορεί να ευθύνονται για τις ανισότητες που παρατηρούνται στον επιπολασμό και την επίπτωση της HIV λοίμωξης μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών (Carnegie 2012).

1.7 Εργαστηριακός έλεγχος

1.7.1 Εισαγωγή

Οι πρώτες μέθοδοι εργαστηριακής διερεύνησης της HIV λοίμωξης εισήχθησαν περίπου στα μέσα της δεκαετίας του 1980 (Owen 2012) και έκτοτε έχει σημειωθεί ιδιαίτερη πρόοδος στον τομέα αυτό. Οι τρέχουσες τεχνικές συμβάλλουν σημαντικά στη διάγνωση, στην παρακολούθηση και στην επιδημιολογική επιτήρηση της νόσου, στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της χορηγούμενης αντιρετροϊκής αγωγής, καθώς επίσης και στον έλεγχο των μονάδων αίματος και των παραγώγων του. Στις σύγχρονες μεθόδους εργαστηριακού ελέγχου περιλαμβάνονται: ορολογικές τεχνικές που αφορούν στην ανίχνευση αντισωμάτων και αντιγόνων, μοριακοί έλεγχοι μέσω των οποίων πραγματοποιείται η ανεύρεση και ο ποσοτικός προσδιορισμός του γενετικού υλικού του HIV, των τύπων και υποτύπων του και της αντοχής του ιού στα υφιστάμενα αντιρετροϊκά φάρμακα, τεχνικές μέσω των οποίων ελέγχεται ο τροπισμός του ιού σε συγκεκριμένους υποδοχείς του ξενιστή, καθώς και μέθοδοι μέτρησης των CD4 Τ-λεμφοκυττάρων (Constantine 2005, DHHS 2012).

Οι ανιχνευόμενοι στο αίμα δείκτες της HIV λοίμωξης, βάσει της χρονολογικής σειράς εμφάνισής τους, είναι: το ιικό RNA, το αντιγόνο p24 και τα αντισώματα έναντι των ιικών αντιγόνων (πρωτεϊνών). Τα επίπεδα ιϊκού RNA στο πλάσμα αυξάνονται εκθετικά εντός χρονικού διαστήματος 10-14 ημερών, φτάνοντας στη μέγιστη τιμή στις 24 ημέρες μετά τη μόλυνση, ενώ στη συνέχεια παρατηρείται βαθμιαία πτώση και σταθεροποίησή τους στο περιφερικό αίμα, λόγω της απάντησης της χυμικής και κυτταρικής ανοσίας του οργανισμού (McMichael 2010). Συνήθως, τα επίπεδα του ιικού RNA φτάνουν το ένα εκατομμύριο

αντίγραφα/ml εντός 2 μηνών από τη μόλυνση. Εν συνεχεία, παρατηρείται σταδιακή πτώση και σταθεροποίηση των επιπέδων αυτών σε ένα σημείο (set point) καθοριστικό αναφορικά με την πρόγνωση της HIV λοίμωξης (Constantine 2005). Εκ νέου αύξηση του ιικού φορτίου παρατηρείται σε προχωρημένο στάδιο της νόσου, κατά την εκδήλωση του AIDS. Παρότι τα επίπεδα του αντιγόνου p24 αυξάνονται συγχρόνως με τα αντίστοιχα του HIV-RNA, εξαιτίας της χαμηλής ευαισθησίας των υφιστάμενων τεχνικών εργαστηριακού ελέγχου, η ανίχνευση του p24 γίνεται σε δεύτερο χρόνο (Constantine 2005). Ειδικότερα οι μοριακές μέθοδοι ανίχνευσης, έχουν τη δυνατότητα να ανιχνεύσουν τον ιό μια βδομάδα νωρίτερα σε σχέση με τη δοκιμασία ανίχνευσης του p24 (WHO 2013b, Daskalakis 2011, Masciotra 2011). Οι πιο σύγχρονες μέθοδοι ανίχνευσης του αντιγόνου p24 εμφανίζουν υψηλότερη ευαισθησία. Εντούτοις, η ανεύρεση του HIV RNA παραμένει ο πλεόν αξιόπιστος δείκτης αναφορικά με την έγκαιρη διάγνωση της HIV λοίμωξης (Barletta 2004), αν και δεν ενδείκνυται ως αρχική μέθοδος ανίχνευσης του ιού. Τέλος, η ανεύρεση των αντισωμάτων καθίσταται δυνατή περίπου 3 εβδομάδες μετά τη μόλυνση του ατόμου, ενώ η ανίχνευσή τους επηρεάζεται από την εκάστοτε μέθοδο που χρησιμοποιείται, καθώς και τη μεταβλητότητα που παρατηρείται στην ανοσολογική απόκριση των HIV οροθετικών ατόμων (Constantine 2005).

Οι μέθοδοι ενίσχυσης νουκλεϊκού οξέος (nucleic acid amplification tests - NAATs) έχουν εφαρμογή στην αύξηση της ασφάλειας του αίματος που προέρχεται από αιμοδότες και των παραγώγων του και, πιθανώς, σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Ωστόσο, η ανίχνευση των οξέων περιστατικών HIV λοίμωξης με τις συγκεκριμένες τεχνικές στα περισσότερα πλαίσια δεν είναι οικονομικά αποδοτική, λαμβάνοντας υπόψη τη μικρή περίοδο παραθύρου (σχεδόν 2 εβδομάδες). Αντίθετα, η χρήση τους σε τράπεζες αίματος ανεπτυγμένων και αναπτυσσόμενων χωρών, έχει ενταχθεί στον έλεγχο ρουτίνας (WHO 2013b).

1.7.2 Ανοσοενζυμικές μέθοδοι για την ανίχνευση αντισωμάτων

Η ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του HIV στον ορό ή το πλάσμα του ατόμου αποτελεί τον κύριο τρόπο εργαστηριακής διάγνωσης της HIV λοίμωξης. Παρά το γεγονός ότι τα επίπεδα των αντισωμάτων μπορεί να είναι χαμηλά ή να μην έχουν αναπτυχθεί σε άτομα που βρίσκονται στην οξεία φάση της λοίμωξης, η πλειονότητα των HIV οροθετικών ατόμων

που ελέγχονται έχει μολυνθεί πριν από διάστημα μεγαλύτερο του ενός μήνα από τον έλεγχο. Συνεπώς, ο έλεγχός τους κρίνεται επαρκής και αποτελεσματικός για τη διάγνωση του HIV (Constantine 2005). Μέθοδο εκλογής για την ανίχνευσή τους αποτελεί η ανοσοενζυμική δοκιμασία (enzyme immunosorbent assays-EIA), η οποία άρχισε να χρησιμοποιείται το 1985 (Branson 2007). Η επιλογή της βασίστηκε στην ήδη επιτυχή εφαρμογή της στην ανεύρεση άλλων παθογόνων, στο ότι δεν προϋπέθετε χρήση ραδιενεργών ουσιών, είχε εύκολη εφαρμογή, υψηλή ευαισθησία και παρείχε τη δυνατότητα ελέγχου αυξημένου όγκου δειγμάτων, κάτι που ήταν απαραίτητο για τον έλεγχο και την προστασία των μονάδων αίματος και των παραγώγων του (Branson 2003, Constantine 2005). Σταδιακά, η ευαισθησία τους βελτιώθηκε ελαττώνοντας τον χρόνο αναμονής για τη λήψη των απαντήσεων και απλοποιήθηκε ο τρόπος με τον οποίο διεξάγονται (Branson 2007). Οι ΕΙΑ κατατάσσονται βάσει της τεχνολογίας τους σε τέσσερεις γενιές. Οι ανοσοενζυμικές μέθοδοι που ανήκουν στην πρώτη και τη δεύτερη γενιά ανιχνεύουν αντισώματα τάξης G (IgG) έναντι του HIV-1, ενώ αυτές της τρίτης γενιάς κάνουν χρήση ειδικών τεχνικών (antigen sandwich), προσδιορίζουν IgM αντισώματα και εμφανίζουν βελτιωμένη αναλυτική ευαισθησία (Branson 2007). Νεότερες μέθοδοι είναι σε θέση να ανιχνεύσουν αντισώματα έναντι και και των δύο τύπων του ιού, ενώ είναι δυνατός και ο έλεγχος αντισωμάτων έναντι της Ο ομάδας του HIV-1 (Branson 2007). Πλέον, χρησιμοποιούνται ευρέως οι ανοσοαντιδράσεις ΕΙΑ τέταρτης γενιάς, που μπορούν να ανιχνεύσουν ταυτόχρονα IgG και IgM αντισώματα, καθώς και το αντιγόνο p24, ταυτοποιώντας πιο νωρίς την HIV λοίμωξη, ενώ ακόμη δύνανται να ανιχνεύσουν και τους δύο τύπους του HIV (Saville 2001, Branson 2007). Παράλληλα, η ευαισθησία των τεχνικών αυτών αγγίζει το 100% και η ειδικότητά τους το 99% (Poljak 2009), ενώ το κόστος τους είναι χαμηλότερο συγκριτικά με τη διενέργεια δύο διαφορετικών εξετάσεων, για αντισώματα και για p24 (Constantine 2005).

Σε περιοχές όπου ο επιπολασμός του HIV είναι χαμηλός, η θετική διαγνωστική αξία του ελέγχου μέσω ανοσοενζυμικών μεθόδων μειώνεται, λόγω της πιθανότητας παραγωγής ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (Branson 2003). Συνεπώς, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση της HIV λοίμωξης, κάθε βιολογικό δείγμα που αντιδρά επανειλημμένα με ανοσοενζυμικές μεθόδους πρέπει να ελέγχεται επιπρόσθετα και με μία δεύτερη διαγνωστική δοκιμασία (Constantine 2005). Οι πιο κοινές δοκιμασίες επιβεβαίωσης είναι η Western blot και η τεχνική της γραμμικής ανοσομεθόδου (line immunoassay-LIA) (WHO

2013a). Η Western blot βασίζεται στον διαχωρισμό αντιγόνων του HIV με ηλεκτροφόρηση, στη μεταφορά τους σε φύλλο νιτροκυτταρίνης και στην επώαση του χαρτιού νιτροκυτταρίνης, το οποίο περιέχει προσροφημένες πρωτεΐνες με τον ορό του ασθενούς. Προϋπόθεση για να χαρακτηριστεί το αποτέλεσμα μίας τέτοιας εξέτασης ως θετικό, είναι η αντίδραση σε μία τουλάχιστον από τις πρωτεΐνες του ελύτρου (gp160, gp120, gp41) και σε μία του πυρήνα (p17, p24 και p55), ή σε μία ενζυμική πρωτεΐνη (p31, p51, p66) (Constantine 2005, Guan 2007). Όταν κάποια αντίδραση δεν πληροί τα ανωτέρω κριτήρια το αποτέλεσμα κρίνεται ακαθόριστο (intermediate), ενώ αρνητικό αποτέλεσμα έχουμε σε περίπτωση απουσίας αντίδρασης (Constantine 2005). Η επιβεβαιωτική εξέταση Western blot μπορεί να διεξαχθεί μετά από διάστημα μεγαλύτερο των 5 εβδομάδων από τη μόλυνση του ατόμου.

Πέραν της κλασικής ανοσοενζυμικής μεθόδου ανίχνευσης της HIV λοίμωξης, έχουν αναπτυχθεί τεχνικές (rapid tests) όπου το αρχικό αποτέλεσμα δίνεται σε εξαιρετικά σύντομο χρονικό διάστημα (1–15 min) (Coombs 2008), ενώ χρησιμοποιούν εναλλακτικά βιολογικά υγρά, για τη λήψη των οποίων δεν απαιτείται φλεβοκέντηση (CDC 2001, Constantine 2005). Μέσω αυτών ανιχνεύονται αντισώματα έναντι του HIV και όχι το αντιγόνο p24 (εκτός από το Determine® HIV-1/2 Ag / Ab Combo®) (Henn 2017). Τα rapid tests για τον HIV αποτελούν μέλος της ομάδας των ανοσοχρωματογραφικών τεχνικών, όπου το αποτέλεσμα εκτιμάται οπτικά εντός 30 λεπτών (Arora 2013). Είναι εύκολα στη χρήση τους, δεν απαιτούν υψηλή τεχνογνωσία (Constantine 2005, Branson 2007, Coombs 2008) και η ευαισθησία και η ειδικότητά τους έχουν μια διακύμανση από 99,3% έως 100% και από 99,7% έως 99,9%, αντίστοιχα (Daskalakis 2011). Η περίοδος παραθύρου των ταχέων δοκιμασιών είναι μεγαλύτερη από εκείνες των κλασικών μεθόδων της τέταρτης γενιάς, καθώς ανιχνεύουν αντισώματα έναντι του HIV-1 και HIV-2 και όχι αντιγόνα. Για την επιβεβαίωση ενός θετικού, μέσω των γρήγορων δοκιμασιών ελέγχου, αποτελέσματος απαιτείται η διενέργεια Western blot (Branson 2007). Τα rapid tests έχουν ποικίλες εφαρμογές. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η άμεση εξέταση ασθενών μετά από έκθεση επαγγελματιών υγείας λόγω ατυχήματος, ώστε σε περίπτωση οροθετικότητας να χορηγηθεί εγκαίρως προφυλακτική αντιρετροϊκή αγωγή στο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό (Constantine 2005, Branson 2007). Επιπλέον, προσφέρονται για τον έλεγχο κατά τον τοκετό γυναικών άγνωστης HIV ορολογικής κατάστασης (HIV status), με απώτερο στόχο τη λήψη προληπτικών μέτρων για τη μείωση του κινδύνου κάθετης

μετάδοσης του ιού (Bulterys 2004, Coombs 2008). Συμβάλλουν ακόμα στον εργαστηριακό έλεγχο πληθυσμών που δεν είναι εύκολα προσεγγίσιμοι (Coombs 2008), ενώ η χρήση τους προσφέρεται για συνθήκες αυξημένου φόρτου εργασίας, όπως το τμήμα επειγόντων περιστατικών (Lyss 2007). Τέλος, μέσω της εφαρμογής τους, αυξάνεται το πλήθος των ατόμων που παραλαμβάνουν τα αποτελέσματα του ελέγχου για HIV και αναζητούν ιατρική φροντίδα και συνεπώς η έναρξη αγωγής, εφόσον αυτή απαιτείται, πραγματοποιείται νωρίτερα (Constantine 2005, CDC 2006, Branson 2007).

Ως δείγμα για τον ταχύ έλεγχο της HIV λοίμωξης μπορούν να χρησιμοποιηθούν, πέραν του πλάσματος, ορού ή ολικού αίματος [η λήψη του οποίου γίνεται μέσω τρυπήματος της θηλής του δακτύλου (finger stick) ή του λοβού του αυτιού] και άλλου είδους βιολογικά υγρά, όπως το διίδρωμα του στοματικού βλεννογόνου και τα ούρα. Οι δοκιμασίες ταχείας ανίχνευσης κατά τις οποίες χρησιμοποιείται αίμα, παρουσιάζουν περίοδο παραθύρου περίπου 3 εβδομάδων, ενώ σε αυτές που χρησιμοποιείται το υγρό από την περιοχή των ούλων, η περίοδος παραθύρου ανέρχεται σε περίπου τρεις μήνες. Στο διίδρωμα του στοματικού βλεννογόνου περιέχονται IgG αντισώματα σε παρόμοιες συγκεντρώσεις με αυτές του ορού, ενώ στο ολικό σάλιο περιέχονται κατά κύριο λόγο IgA αντισώματα από τους σιελογόνους αδένες και 1/500-1/1000 λιγότερη ποσότητα IgG αυτής του ορού (WHO 2013b). Από την άλλη πλευρά, στα ούρα ανευρίσκονται IgG αντισώματα αγνώστου προελεύσεως. Η χρήση των εναλλακτικών βιολογικών υγρών διευκολύνει το διαγνωστικό έργο σε περιπτώσεις πληθυσμών που αρνούνται τη διενέργεια αιματοληψίας (π.χ. λόγω θρησκευτικών αντιλήψεων), καθώς και σε περιπτώσεις που η φλεβοκέντηση είναι δυσχερής (όπως σε παχύσαρκα άτομα και χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών) (Constantine 2005). Επιπρόσθετα, έχει φανεί ότι η ταυτόχρονη διεξαγωγή ταχείας εξέτασης για τον HIV με εναλλακτικά βιολογικά υγρά, μεγιστοποιεί την πιθανότητα αποδοχής του ελέγχου για HIV, οδηγώντας σε μεγαλύτερα ποσοστά ατόμων που γνωρίζουν το HIV status τους (Peralta 2001, Constantine 2005).

1.7.3 Μέτρηση επιπέδων CD4 Τ-λεμφοκυττάρων

Τα CD4 Τ-λεμφοκύτταρα, όπως προαναφέρθηκε, αποτελούν κύτταρα-στόχους για τον HIV. Κατά συνέπεια, τα επίπεδά τους στο αίμα επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό σε περίπτωση

HIV λοίμωξης. Στα άτομα που ζουν με τον HIV, ο αριθμός των CD4 Τ-λεμφοκυττάρων αποτελεί τον πιο σημαντικό εργαστηριακό δείκτη της ανοσολογικής λειτουργίας τους, καθώς και τον ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη της εξέλιξης της νόσου (AIDSinfo 2017). Επιπλέον, ο ακριβής προσδιορισμός των επιπέδων τους είναι απαραίτητος για την σταδιοποίηση της νόσου, ενώ διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης των ασθενών στη χορηγούμενη αντιρετροϊκή αγωγή (CDC 1992, Phillips 2006, Langford 2007, DHHS 2018). Προκειμένου να θεωρηθεί επαρκής η ανοσολογική απόκριση των ασθενών, απαραίτητη προϋπόθεση είναι η αύξηση των τιμών των CD4 Τ-λεμφοκυττάρων κατά 50 έως 150 κύτταρα/mm^3 ανά έτος, που συνήθως είναι ταχύτερη τους πρώτους τρεις μήνες από την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας (DHHS 2018). Για τη διενέργεια των μετρήσεων απαιτείται κυτταρομετρητής ροής, βάσει του οποίου υπολογίζεται ο απόλυτος αριθμός των CD4 Τ-λεμφοκυττάρων ή η ποσοστιαία αναλογία τους. Εναλλακτικές μέθοδοι, χαμηλότερου κόστους και τεχνικών απαιτήσεων, είναι η απλουστευμένη κυτταρομετρία ροής άνευ ηλεκτρονικού συστήματος ανάλυσης των δεδομένων και η μικροσκοπική ανάλυση (Constantine 2005).

1.7.4 Εργαστηριακές μέθοδοι ανίχνευσης αντιγόνου και γενετικού υλικού του HIV

Η άμεση ανεύρεση και ο ποσοτικός προσδιορισμός του ιού συμβάλλουν στη διάγνωση και τον καθορισμό της πρόγνωσης της HIV λοίμωξης, ενώ επιπλέον βοηθούν στην εκτίμηση της ιολογικής ανταπόκρισης στην αντιρετροϊκή αγωγή (Mellors 1997, Saag 1997, Hughes 1997, Langford 2007). Στις τεχνικές που χρησιμοποιούνται για τον λόγο αυτό, περιλαμβάνονται μέθοδοι ανίχνευσης του αντιγόνου p24, τεχνικές καλλιέργειας του ιού και μέθοδοι ανίχνευσης και ποσοτικού προσδιορισμού του HIV-RNA.

1.7.4.1 Εργαστηριακή ανίχνευση αντιγόνου p24

Συνέπεια του έντονου ιικού πολλαπλασιασμού που ακολουθεί τη μόλυνση του ξενιστή με τον HIV, είναι η εμφάνιση της πρωτεΐνης p24 του ιού στο περιφερικό αίμα του ανθρώπινου οργανισμού 16 ημέρες μετά την αρχική μόλυνση. Επομένως, η περίοδος παραθύρου της μεθόδου ανίχνευσης της p24 περιορίζεται στις 2 εβδομάδες (Saville 2001, Constantine

2005). Κατά κύριο λόγο, η ανεύρεση της πρωτεΐνης αυτής γίνεται μέσω ανοσοενζυμικής μεθόδου και προσφέρεται για τον έλεγχο των μονάδων αίματος και των παραγώγων του και τη διάγνωση της πρόσφατης HIV λοίμωξης και της μόλυνσης νεογνών μέσω κάθετης μετάδοσης. Το φάσμα εφαρμογής της περιορίζεται στις ανώτερες περιπτώσεις, καθώς δεν ανιχνεύεται κατά τη μακράς διάρκειας λανθάνουσα περίοδο, όπου το ιικό φορτίο είναι μειωμένο ή η ίδια είναι δεσμευμένη από τα ειδικά ως προς αυτή αντισώματα (Hammer 1993), ενώ δεν πλεονεκτεί σε σχέση με τον έλεγχο για το γενετικό υλικό του ιού (Constantine 2005).

1.7.4.2. Ποσοτικός προσδιορισμός του HIV-RNA

Ο έλεγχος του HIV-RNA πραγματοποιείται σε όλους, ανεξαιρέτως, τους ασθενείς με HIV λοίμωξη και μάλιστα επαναλαμβάνεται σε τακτά χρονικά διαστήματα και δη σε ασθενείς υπό αντιρετροϊκή θεραπεία, καθώς αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη για την εξέλιξη της νόσου και για την ανταπόκριση στην χορηγούμενη αγωγή (Hughes 1997, Marschner 1998, Thiebaut 2000, DHHS 2018). Για να θεωρηθεί αποτελεσματική η αντιρετροϊκή αγωγή, θα πρέπει τα επίπεδα του ιικού φορτίου να είναι μη ανιχνεύσιμα (<20-75 αντίγραφα/ml, ανάλογα με την τεχνική που χρησιμοποιείται) (DHHS 2018). Μεταξύ των μεθόδων που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό του ιικού φορτίου περιλαμβάνονται η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction – PCR), η μέθοδος άμεσου πολλαπλασιασμού του νουκλεϊνικού οξέος-στόχου (Nucleic Acid Sequence Based Amplification – NASBA) και η τεχνική ενισχυμένου σήματος διακλαδιζόμενου DNA (branched DNA - bDNA) (Hart 1988, Kievits 1991, Mulder 1994, Pachl 1995). Η PCR, η οποία έχει καθιερωθεί ως η πιο ευαίσθητη και ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος, βασίζεται στον πολλαπλασιασμό μίας ορισμένης περιοχής του γονιδιώματος, επιλεγμένης από τους εκκινητές, έως και δισεκατομμύρια φορές, με τη συμβολή του ενζύμου πολυμεράση. Για τον πολλαπλασιασμό του HIV, απαραίτητη είναι και η δράση του ενζύμου αντίστροφη μεταγραφάση, προκειμένου να γίνει η αναγκαία μετατροπή του ιικού RNA σε DNA (Ou 1988, Constantine 2005). Η μέθοδος NASBA που αναπτύχθηκε μετέπειτα, σε αντίθεση με την PCR, οδηγεί σε άμεσο πολλαπλασιασμό του HIV-RNA σε ισοθερμικές συνθήκες (συνήθως σε θερμοκρασία 42°C), χωρίς να είναι αναγκαία η δραστικότητα της αντίστροφης μεταγραφάσης (Kievits 1991, van Gemen 1995, Constantine 2005). Η τεχνική

bDNA, αντίθετα, βασίζεται στην ενίσχυση σήματος ανιχνευτών DNA. Παρότι η ευαισθησία της υπολείπεται συγκρινόμενη με των υπολοίπων μεθόδων, έχει τη δυνατότητα αναγνώρισης μεγάλου εύρους αλληλουχιών του ιού, ενώ μπορεί να εφαρμοστεί για την ανεύρεση και ποσοτικοποίηση του ιικού φορτίου στο πλάσμα και στον ορό αίματος, καθώς και στους ιστούς (Collins 1997, Constantine 2005, Baumeister 2012). Αξιόλογη πρόοδος έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια, όσον αφορά στη μέτρηση του HIV-RNA, με την ανάπτυξη τεχνικών με εξαιρετικά υψηλή ευαισθησία, των οποίων το όριο ανίχνευσης είναι χαμηλότερο των 50 αντιγράφων/ml (Constantine 2005) και των οποίων η συμβολή είναι απαραίτητη για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης των ασθενών στην υψηλής δραστικότητας αντιρετροϊκή αγωγή (Anastassopoulou 2001, Katsoulidou 2004, Constantine 2005). Ο έλεγχος του HIV-RNA προσφέρεται για τη διάγνωση μίας πρόσφατης HIV λοίμωξης πριν την ορομετατροπή, ενώ χρησιμοποιείται και ως επιβεβαιωτική μέθοδος, κατόπιν θετικών δοκιμασιών ελέγχου αντισωμάτων. Μέσω του μοριακού ελέγχου, η περίοδος παραθύρου μειώνεται στις 7-9 ημέρες (Saville 2001, Branson 2007). Ωστόσο, η τεχνική πολυπλοκότητα και το υψηλό κόστος που απαιτεί η διεξαγωγή του, περιορίζουν την εκτεταμένη χρήση του στη διάγνωση της HIV λοίμωξης, με αποτέλεσμα να χρησιμοποιείται κατά βάση στις μονάδες αίματος (Branson 2007). Το 2006, έλαβε έγκριση στις ΗΠΑ το πρώτο ποιοτικό HIV-RNA τεστ για διαγνωστική χρήση, είτε επικουρικά σε οξεία HIV λοίμωξη χωρίς ανιχνεύσιμους τίτλους αντισωμάτων, ή ως επιβεβαιωτική δοκιμασία (Branson 2007).

1.7.4.3 Εργαστηριακός έλεγχος αντοχής του HIV

Η συχνή εμφάνιση μεταλλάξεων κατά τη διάρκεια πολλαπλασιασμού του HIV, του οποίου ο ρυθμός είναι αυξημένος, παράλληλα με τον γενετικό ανασυνδυασμό των στελεχών του ιού που μολύνουν το ίδιο κύτταρο, οδηγούν στην ανάπτυξη ιικής ποικιλομορφίας, με αποτέλεσμα την αναπαραγωγή πολλών διαφορετικών στελεχών του HIV στον ίδιο ξενιστή (quasispecies). Συνέπεια της ποικιλομορφίας αυτής, είναι η συσσώρευση μεταλλάξεων, όπως αυτών που προσδίδουν αντοχή στα αντιρετροϊκά φάρμακα και των οποίων η παρουσία θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν τον σχεδιασμό και την έναρξη της θεραπείας (Mansky 1998, Coffin 1995). Σε περίπτωση αντοχής, ο ιός είναι σε θέση να αναπαράγεται παρά τις υψηλές συγκεντρώσεις του φαρμάκου, συγκριτικά με το στέλεχος

φυσικού τύπου (wild type). Σύμφωνα με μελέτες, η παρουσία αντοχής δρα καταλυτικά στην κλινική πορεία της HIV λοίμωξης (D'Aquila 1995, Miller V 1998, Lorenzi 1999), ενώ μέσω του κατάλληλου ελέγχου βελτιώνεται η ιολογική ανταπόκριση στην αντιρετροϊκή αγωγή (Durant 1999, Cohen 2002). Συνεπώς, ο εργαστηριακός έλεγχος αντοχής του HIV διαδραματίζει καίριο ρόλο στην παρακολούθηση των HIV οροθετικών ασθενών (DHHS 2018) και πραγματοποιείται πριν την έναρξη του αρχικού θεραπευτικού σχήματος, όπου διερευνάται η ενδεχόμενη παρουσία ανθεκτικών στελεχών κατά τη στιγμή της διάγνωσης (πρωτογενής αντοχή), καθώς και σε περίπτωση που απαιτηθεί τροποποίηση της χορηγούμενης αντιρετροϊκής θεραπείας λόγω ιολογικής αποτυχίας, προκειμένου να χορηγηθούν δραστικά κατά του HIV φαρμακευτικά σκευάσματα (επίκτητη αντοχή) (Alvarez 2012).

Η διενέργεια του ελέγχου αντοχής γίνεται μέσω φαινοτυπικών και γονοτυπικών μεθόδων (Schmidt 2002). Στις μεθόδους φαινοτυπικής ανάλυσης, γίνεται σύγκριση της απαιτούμενης, για τη μείωση του πολλαπλασιασμού του ανθεκτικού στελέχους in vitro, συγκέντρωσης του φαρμάκου συνήθως κατά 50% (IC50) [ή 90% (IC90)], με την αντίστοιχη του μη ανθεκτικού στελέχους αναφοράς (Schmidt 2002, Alvarez 2012, DHHS 2018). Στις γονοτυπικές μεθόδους, μελετάται η αλληλουχία νουκλεοτιδίων μέρους της αντίστροφης μεταγραφάσης και ολόκληρης της πρωτεάσης για την ανεύρεση μεταλλάξεων, οι οποίες δυνητικά σχετίζονται με την εμφάνιση αντοχής έναντι αντιρετροϊκών φαρμάκων. Επιπρόσθετα, με τη χρήση άλλων μεθόδων καθίσταται δυνατή η εντόπιση μεταλλάξεων στα γονίδια μέσω των οποίων κωδικοποιούνται το ένζυμο ιντεγκράση και η γλυκοπρωτεΐνη gp41 (DHHS 2018). Βασικό πλεονέκτημα των φαινοτυπικών μεθόδων είναι η άμεση μέτρηση της ευαισθησίας του HIV, ενώ στα πλεονεκτήματα των μεθόδων γονοτυπικής ανάλυσης περιλαμβάνονται η τεχνική ευκολία, το χαμηλότερο κόστος, η γρήγορη παραγωγή αποτελεσμάτων και η μεγαλύτερη διαθεσιμότητα. Βάσει ευρωπαϊκών οδηγιών, συστήνεται η χρήση γονοτυπικού ελέγχου στις περισσότερες περιπτώσεις, χρησιμοποιώντας ενημερωμένα και κλινικά αξιολογημένα συστήματα ερμηνείας (Vandamme 2011).

1.7.4.4 Εργαστηριακός έλεγχος τροπισμού του HIV στον CCR5 υποδοχέα

Ο ιικός τροπισμός παίζει σημαντικό ρόλο στην ταυτοποίηση ασθενών που είναι υποψήφιοι για θεραπεία με αναστολείς εισόδου και στη συνεχή ανάπτυξη αναστολέων συνυποδοχέων ως νέα κατηγορία αντιρετροϊκών παραγόντων. Επιπρόσθετα, επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση των συνυποδοχέων είναι σημαντικά για τη διευκρίνιση της σχέσης μεταξύ χρήσης των συνυποδοχέων και της εξέλιξης της νόσου (Lin 2009). Ο έλεγχος τροπισμού του HIV για τον CCR5 υποδοχέα θα πρέπει να λαμβάνει χώρα απαραιτήτως πριν τη χορήγηση αντιρετροϊκού σχήματος, το οποίο εμπεριέχει αναστολέα του υποδοχέα αυτού. Κατά την περίοδο της οξείας φάσης της λοίμωξης, στην πλειονότητα των οροθετικών ασθενών, ανιχνεύονται στελέχη του HIV, τα οποία χρησιμοποιούν τους CCR5 υποδοχείς για την είσοδό τους στα κύτταρα-στόχους (R5 στελέχη). Σε αρκετούς ασθενείς, απουσία αντιρετροϊκής αγωγής, παρατηρείται μεταβολή του τροπισμού του ιού από CCR5 σε CXCR4 τροπισμό ή σε διπλό (CCR5 και CXCR4) τροπισμό (DHHS 2018). Η συγκεκριμένη μεταβολή παρατηρείται ταυτόχρονα με την ταχύτερη μείωση των CD4 Τ- λεμφοκυττάρων (Koot 1993, Connor 1997), χωρίς όμως να έχει γίνει σαφές αν αυτό είναι αιτία ή συνέπεια της εξελισσόμενης ανεπάρκειας του ανοσοποιητικού συστήματος (Moore 2004). Ομοίως με τον εργαστηριακό έλεγχο αντοχής, ο έλεγχος τροπισμού πραγματοποιείται μέσω φαινοτυπικών και γονοτυπικών μεθόδων (DHHS 2018). Οι φαινοτυπικές μέθοδοι βασίζονται στην ανίχνευση του σχηματισμού συγκυτίου του HIV-1 στα κύτταρα που εκφράζουν τον υποδοχέα μελατονίνης MT-2 ή στην ανίχνευση ιικής μόλυνσης μη λεμφοειδών κυτταρικών σειρών, οι οποίες εκφράζουν σταθερά CD4 και CCR5 ή CXCR4 υποδοχείς. Οι γονοτυπικές μέθοδοι βασίζονται στο ότι η V3 αλληλουχία αποτελεί τον κύριο καθοριστικό παράγοντα για τη χρήση συνυποδοχέων (Lin 2009).

1.8 Επιδημιολογία HIV λοίμωξης

1.8.1 Τρόποι μετάδοσης του HIV

Ο HIV ανευρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο αίμα και στα παράγωγά του, στο σπέρμα και στα προσπερματικά υγρά, στα κολπικά υγρά, στο μητρικό γάλα και σε άλλα

προσμεμιγμένα με αίμα βιολογικά υγρά. Προκειμένου να μεταδοθεί ο ιός, θα πρέπει τα υγρά αυτά είτε να έρθουν σε επαφή με κάποιο βλεννογόνο του σώματος (ή με περιοχή όπου υπάρχει λύση της συνέχειας του δέρματος) ή να εισέλθουν απευθείας στην κυκλοφορία του αίματος. Επιπλέον, δυνητικά μολυσματικά θεωρούνται το εγκεφαλονωτιαίο, το αρθρικό, το πλευριτικό, το περικαρδιακό και το αμνιακό υγρό, χωρίς όμως να έχει αποσαφηνιστεί ο κίνδυνος μετάδοσης του HIV μέσω αυτών (Kuhar 2013). Μεταξύ των πλέον κοινών τρόπων μετάδοσης του HIV περιλαμβάνονται οι εξής:

1) η απροφύλακτη σεξουαλική επαφή (κολπική, πρωκτική, στοματο-γεννητική) με HIV οροθετικό άτομο,

2) η από κοινού χρήση αιχμηρών αντικειμένων (π.χ. βελονών, συρίγγων) ή ενέσιμου υλικού, που χρησιμοποιείται για τη λήψη ενδοφλέβιων εξαρτησιογόνων ουσιών, με άτομο μολυσμένο με τον ιό,

3) η κάθετη μετάδοση, από μία HIV οροθετική μητέρα στο παιδί της κατά τη διάρκεια της κύησης, του τοκετού ή μέσω του θηλασμού, εφόσον δεν είναι υπό συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία και

4) η μετάγγιση μολυσμένων με HIV μονάδων αίματος και παραγώγων του (Kuhar 2013). Εντούτοις, η εκτεταμένη διενέργεια ελέγχων του αίματος, η οποία λαμβάνει χώρα από το 1985 σε όλες τις χώρες του δυτικού κόσμου, έχει πρακτικά μηδενίσει την πιθανότητα μετάδοσης του HIV με τον τρόπο αυτό.

1.8.2 Επιδημιολογικά δεδομένα HIV λοίμωξης

Βάσει των εκτιμήσεων του UNAIDS, το 2017, ζούσαν με τον HIV 36,9 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο, ενώ κατά τη διάρκεια του ίδιου έτους ο αριθμός των νέων μολύνσεων και των σχετιζόμενων με το AIDS θανάτων ανήλθε σε 1,8 και 1 εκατομμύριο, αντίστοιχα (UNAIDS 2018). Η υποσαχάριος Αφρική αντιμετωπίζει το μεγαλύτερο πρόβλημα, καθώς το 53% των ατόμων με HIV λοίμωξη παγκοσμίως κατοικούν στη συγκεκριμένη γεωγραφική περιοχή (UNAIDS 2018). Σε περιοχές υψηλής επίπτωσης (όπως η ανατολική και νότιος Αφρική), οι νεαρές γυναίκες παραμένουν σε μη αποδεκτά υψηλό κίνδυνο μόλυνσης με τον HIV. Αντίθετα, σε περιοχές χαμηλής επίπτωσης, η πλειοψηφία των HIV μολύνσεων συμβαίνει σε πληθυσμούς που υιοθετούν συμπεριφορές υψηλού

κινδύνου, όπως είναι οι χρήστες ενδοφλέβιων εξαρτησιογόνων ουσιών, τα εκδιδόμενα άτομα, τα διεμφυλικά άτομα, οι έγκλειστοι σε φυλακές, οι άνδρες που έχουν σεξουαλικές επαφές με άνδρες και οι σεξουαλικοί σύντροφοι των ανωτέρω ομάδων. Σε περιοχές εκτός της υποσαχαρίου Αφρικής, οι ομάδες υψηλού κινδύνου και οι σεξουαλικοί σύντροφοί τους αντιπροσώπευαν το 47% των νέων HIV λοιμώξεων το 2017.

Στην Ευρώπη [συμπεριλαμβανομένων των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης και της Οικονομικής Νομισματικής Ένωσης (ΕΕ/ΟΝΕ)] καταγράφηκαν 160.453 νέες διαγνώσεις HIV το 2016. Ακολουθώντας την τάση της τελευταίας δεκαετίας, οι αναλογίες και οι απόλυτες τιμές των ατόμων που διαγνώστηκαν με HIV ήταν υψηλότερες στις χώρες της Ανατολικής Ευρώπης (50,23 ανά 100.000 πληθυσμού), χαμηλότερες στις χώρες της Δυτικής Ευρώπης και των χωρών της (ΕΕ/ΟΝΕ) (6,2 και 5,9 ανά 100.000 πληθυσμού, αντίστοιχα), ενώ στην Κεντρική Ευρώπη ήταν στα πιο χαμηλά επίπεδα (2,9 ανά 100.000 πληθυσμού). Κύριος τρόπος μετάδοσης του HIV μεταξύ των χωρών της ΕΕ/ΟΝΕ ήταν η σεξουαλική επαφή μεταξύ ανδρών, ενώ η ετεροφυλοφιλική σεξουαλική επαφή και η από κοινού χρήση ενδοφλέβιων εξαρτησιογόνων ουσιών αποτέλεσαν τους βασικούς τρόπους μετάδοσης του ιού στην Ανατολική Ευρώπη. Παρότι ο αριθμός των κρουσμάτων AIDS μειώνεται σταθερά στις χώρες της ΕΕ/ΟΝΕ και της Δυτικής Ευρώπης, στην Ανατολική Ευρώπη έχει σχεδόν διπλασιαστεί κατά την τελευταία δεκαετία (ECDC 2017).

Στην Ελλάδα, η επιδημιολογική επιτήρηση της HIV λοίμωξης βασίζεται στο σύστημα υποχρεωτικής δήλωσης των διαγνώσεων HIV, των κρουσμάτων AIDS και των θανάτων. Βάσει του συστήματος αυτού, μέχρι την 31η Δεκεμβρίου 2017, ο συνολικός αριθμός δηλωθέντων περιστατικών HIV (συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων AIDS) ανήλθε σε 16.669, εκ των οποίων το 82,84% αφορούσε σε άνδρες. Από το σύνολο των ατόμων αυτών, οι 4.094 έχουν εκδηλώσει AIDS. Από τις νέες HIV διαγνώσεις (628), το 46,5% αφορούσε σε άνδρες που έχουν σεξουαλικές επαφές με άνδρες, ενώ το 22,1% και το 13,7% είχε μολυνθεί μέσω απροφύλακτης ετεροφυλοφιλικής σεξουαλικής επαφής και χρήσης ενδοφλέβιων εξαρτησιογόνων ουσιών, αντίστοιχα. Ο συνολικός αριθμός των σχετιζόμενων με το AIDS θανάτων ανήλθε σε 2.745 (ΚΕΕΛΠΝΟ 2017). Το 2011 και το 2012 παρατηρήθηκε μία εξαιρετικά σημαντική αύξηση των περιστατικών HIV που δηλώθηκαν στο σύστημα καταγραφής, η οποία επικεντρώθηκε στους χρήστες ενδοφλέβιων εξαρτησιογόνων ουσιών. Συγκρίνοντας τα περιστατικά που δηλώθηκαν και

αφορούσαν σε ΧΕΝ, το 2011 (260) σε σχέση με τα αντίστοιχα του 2010 (15), παρατηρήθηκε μία αυξητική μεταβολή της τάξης του 1600%. Ενώ μέχρι το 2010, κύριο τρόπο μετάδοσης του HIV στην Ελλάδα, από την αρχή της επιδημίας, αποτελούσε η σεξουαλική επαφή μεταξύ ανδρών, για πρώτη φορά το 2012 οι ΧΕΝ αποτέλεσαν την πληθυσμιακή ομάδα με τον μεγαλύτερο αριθμό δηλώσεων HIV περιστατικών (44,2%) (ΚΕΕΛΠΝΟ 2012). Από το 2014 και μετά, η πορεία στη συγκεκριμένη ομάδα είναι πτωτική, με την πλειοψηφία των νέων HIV διαγνώσεων να αφορούν σε άτομα που μολύνθηκαν μέσω απροφύλακτης σεξουαλικής επαφής, κυρίως μεταξύ ανδρών (ΚΕΕΛΠΝΟ 2017).

1.8.3 Θεραπεία HIV λοίμωξης

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης έχει βελτιωθεί σημαντικά μετά την έλευση της cART, το 1996, η οποία χαρακτηρίζεται από τη χορήγηση συνδυασμού τριών ή περισσοτέρων αντιρετροϊκών φαρμάκων. Η χορήγησή της cART έχει μειώσει δραματικά την επίπτωση των θανάτων σε όλα τα στάδια της HIV λοίμωξης, καθώς και τη σχετιζόμενη με την HIV λοίμωξη νοσηρότητα, και έχει μετατρέψει τη νόσο σε μία ελεγχόμενη χρόνια κατάσταση (Vittinghoff 1999, Katsarou 2005, TEMPRANO ANRS Study Group 2015, DHHS 2017). Τα αντιρετροϊκά φάρμακα που χορηγούνται για την αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης κατατάσσονται στις εξής έξι κατηγορίες:

1) Νουκλεοσιδικοί ή Νουκλεοτικοί αναστολείς αντίστροφης μεταγραφάσης (Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors – NRTIs),

2) Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς αντίστροφης μεταγραφάσης (non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors – nNRTIs),

3) Αναστολείς πρωτεάσης (Protease Inhibitors – PIs),

4) Αναστολείς σύντηξης (Fusion Inhibitors – FIs),

5) Αναστολείς ιντεγκράσης (Integrase Inhibitors) και

6) Ανταγωνιστές υποδοχέα CCR5 (CCR5 Antagonists).

Επιπρόσθετα, δύο φάρμακα, το ritonavir (RTV) και το cobicistat (COBI), χρησιμοποιούνται μόνο ως ενισχυτές (boosters), ώστε να βελτιώσουν το φαρμακοκινητικό προφίλ ορισμένων αντιρετροϊκών φαρμάκων (όπως των PIs και του elvitgravir, το οποίο ανήκει στην ομάδα

των INSTI) (DHHS 2018). Ωστόσο, με τη χρήση των ανωτέρω σκευασμάτων δεν έχει επιτευχθεί μέχρι σήμερα εκρίζωση του HIV, καθώς ο ιός, τάχιστα, μετά την είσοδό του στον οργανισμό, δημιουργεί αποθήκες, οι οποίες δεν επηρεάζονται από τα διαθέσιμα αντιρετροϊκά φάρμακα (Chun 1997, Chun 1998, Siliciano 2003).

Η χορήγηση της cART αποσκοπεί στη μείωση της νοσηρότητας που σχετίζεται με τον HIV, στην παράταση, αλλά και τη διαφύλαξη της ποιότητας της ζωής των HIV οροθετικών ατόμων, στην αποκατάσταση και τη διατήρηση της ανοσολογικής λειτουργίας και στην ιική καταστολή. Τέλος, σημαντικός φαίνεται να είναι ο ρόλος της στην πρόληψη της περαιτέρω μετάδοσης του HIV (Mofenson 1999, Wood 2009, Cohen MS 2011, Cohen MS 2016). Στην καθ᾽ ημέραν κλινική πράξη, ωστόσο, προκύπτουν σημαντικά προβλήματα που παρακωλύουν την αποτελεσματικότητα της αντιρετροϊκής θεραπείας. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται η δυσκολία συμμόρφωσης των HIV οροθετικών ασθενών στα πολύπλοκα αντιρετροϊκά σχήματα, η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς και η ανάπτυξη φαρμακευτικής αντοχής (DHHS 2018).

Κεφάλαιο 2ο

Πρόσφατη HIV λοίμωξη

2.1 Ορισμοί

Ως «οξεία» (acute) χαρακτηρίζεται η φάση της HIV λοίμωξης που ακολουθεί αμέσως μετά τη μόλυνση του ατόμου, κατά την οποία παρατηρείται μία αρχική, ραγδαία αύξηση του ιικού φορτίου (ιαιμία). Σε αυτή τη φάση, τα επίπεδα των αντισωμάτων έναντι του HIV δεν είναι ακόμη ανιχνεύσιμα, αντίθετα με το HIV-RNA και το αντιγόνο p24 τα οποία είναι. Η οξεία λοίμωξη ξεκινά με την ανίχνευση του HIV-RNA στο πλάσμα και διαρκεί έως και την πρώτη εμφάνιση αντισωμάτων [από την 11η έως την 21η ημέρα (42η ημέρα το μέγιστο)]. Ως «πρωτολοίμωξη» (primary infection) ορίζεται το διάστημα των 6 έως 12 εβδομάδων μεταξύ της έκθεσης στον HIV και της εμφάνισης αντισωμάτων έναντι του ιού (Fiebig 2003, Henn 2017). Η περίοδος των πρώτων 6 μηνών της μόλυνσης, κατά την οποία παρατηρείται ανάπτυξη αντισωμάτων σε ανιχνεύσιμα επίπεδα, χαρακτηρίζεται ως «πρόσφατη λοίμωξη» (recent infection). Ο όρος «πρώιμη HIV λοίμωξη» (early HIV infection) αναφέρεται είτε στην οξεία είτε στην πρόσφατη λοίμωξη (DHHS 2018).

2.2. Κλινικά σημεία-συμπτώματα

Η πρωτολοίμωξη ευθύνεται για την εκδήλωση του οξέος ρετροϊκού συνδρόμου [acute retroviral syndrome (ARS)], το οποίο ομοιάζει με γριππώδη συνδρομή και παρατηρείται στο 65-95% των HIV οροθετικών ατόμων (Hoenigl 2016a, Robb 2016, Heen 2017). Το σύνδρομο αυτό εμφανίζεται ακριβώς πριν ή κατά τη διάρκεια της αιχμής της ιαιμίας (peak) (σχεδόν 10^6–10^7 αντίγραφα ανά ml) (Robb 2016). Στα πιο συχνά κλινικά σημεία και συμπτώματα του ARS περιλαμβάνονται ο πυρετός, η κεφαλαλγία, η κακουχία, ο βήχας και η λεμφαδενοπάθεια. Παρόλα αυτά, οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν μη ειδικά και

σχετικά ήπια κλινικά σημεία και συμπτώματα. Ως πιθανές εκδηλώσεις του συνδρόμου έχουν επίσης αναφερθεί κόπωση, μυαλγία, αρθραλγία, απώλεια βάρους, νυχτερινή εφίδρωση, παρουσία δερματικού εξανθήματος, φαρυγγίτιδα, συμπτώματα από το γαστρεντερικό, άσηπτη μηνιγγίτιδα και έλκος στοματικής κοιλότητας ή γεννητικών οργάνων (Daar 2001, Hecht 2002, Robb 2016, DHHS 2018). Σπάνια επίσης, στο πλαίσιο του συνδρόμου, αναφέρονται παγκρεατίτιδα και ραβδομυόλυση (Tyner 2004, Takahasi 2011). Στο 1/3 των περιπτώσεων, είναι πιθανό κατά τον εργαστηριακό έλεγχο να παρατηρηθεί λευκοπενία, θρομβοκυτοπενία και αύξηση των ηπατικών ενζύμων (Sun 2004, DHHS 2018). Τέλος, έχει αναφερθεί περίπτωση ασθενούς ο οποίος παρουσίασε ασυνήθη ευρήματα, μεταξύ των οποίων juvenille λευκά αιμοσφαίρια, γιγαντιαία αιμοπετάλια, κενοτοπιώδη ουδετερόφιλα, καθώς και αύξηση των επιπέδων λιπάσης/αμυλάσης και κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK) (Moore 2013). Επιστημονικά δεδομένα υποστηρίζουν την ύπαρξη ισχυρής συσχέτισης μεταξύ της βαρύτητας των εκδηλούμενων συμπτωμάτων και του μέγιστου ιικού φορτίου κατά τη φάση αυτή της λοίμωξης (Kelley 2007).

Το οξύ ρετροϊκό σύνδρομο είναι αυτοπεριοριζόμενο και συνήθως διαρκεί μία έως τρεις εβδομάδες (5-44 ημέρες), αλλά αποτελεί προγνωστικό δείκτη της εξέλιξης της HIV λοίμωξης (Henn 2017). Άτομα που εκδηλώνουν οξύ ρετροϊκό σύνδρομο, απουσία θεραπευτικής αγωγής, εμφανίζουν ταχύτερη μείωση CD4 Τ-λεμφοκυττάρων και εξέλιξη σε AIDS, από ότι άτομα με ασυμπτωματική πρωτολοίμωξη (Sinicco 1993). Εάν δεν υπάρχει υψηλού βαθμού κλινική υποψία, τα συμπτώματα της πρωτολοίμωξης είναι πολύ ασαφή ή μη ειδικά, ώστε να οδηγήσουν στη διάγνωση της HIV λοίμωξης (Pilcher 2004, Daar 2008). Στην κλινική πράξη, η οξεία HIV λοίμωξη υποδιαγιγνώσκεται, καθώς οι εκδηλώσεις της ομοιάζουν με αυτές άλλων ιογενών λοιμώξεων. Η διαφορική διάγνωση της HIV λοίμωξης περιλαμβάνει μεταξύ άλλων ιογενείς νόσους, όπως σύνδρομα λοιμώδους μονοπυρήνωσης από τον ιό Epstein Barr (EBV) και μη [π.χ. από τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV), τη γρίπη, την ιογενή ηπατίτιδα, τη στρεπτοκοκκική λοίμωξη και τη σύφιλη]. Ωστόσο, η οξεία φάση της λοίμωξης μπορεί να είναι και ασυμπτωματική (DHHS 2018). Δύο κλινικά σημεία χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής. Καταρχάς, η συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων της άσηπτης μηνιγγίτιδας, της εγκεφαλίτιδας και της πάρεσης του προσωπικού νεύρου, καθώς παρατηρείται στο 14-25% των ασθενών με οξύ ρετροϊκό σύνδρομο (Braun 2014, Sun 2004). Επιπρόσθετα, το ARS μπορεί σπανίως (<10% των περιπτώσεων) να σχετιστεί με συμπτωματικές εκδηλώσεις, που ταξινομούνται στις

κατηγορίες Β και Γ του συστήματος κατάταξης του CDC [όπως με στοματική ή οισοφαγική καντιντίαση, προσβολή/λοίμωξη του γαστρεντερικού συστήματος ή του ήπατος από CMV, υποτροπιάζοντα έρπητα ζωστήρα ή περιφερική πολυνευροπάθεια (Braun 2015)].

2.3 Σταδιοποίηση πρωτολοίμωξης

Τα στάδια τα οποία χαρακτηρίζουν την οξεία και πρώιμη λοίμωξη καθορίζονται βάσει των αποτελεσμάτων τυποποιημένων κλινικών εργαστηριακών εξετάσεων και χαρακτηρίζονται από τη διαδοχική εμφάνιση βιολογικών δεικτών και αντισωμάτων στο περιφερικό αίμα (Fiebig 2003, Cohen 2011). Ειδικότερα, διαδοχικά στο πλάσμα εμφανίζονται, το HIV-RNA, το αντιγόνο p24, ειδικά αντισώματα έναντι ανασυνδυασμένων HIV πρωτεϊνών, τα οποία ανιχνεύονται μέσω της ανοσοενζυμικής μεθόδου ELISA, και αντισώματα που δεσμεύονται σε συγκεκριμένες ιικές πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένης της p31, και ανιχνεύονται μέσω της δοκιμασίας Western Blot.

Συνολικά, τα στάδια είναι έξι και ονομάζονται «Στάδια κατά Fiebig» (Fiebig 2003). Στο στάδιο Ι, κατά την περίοδο αύξησης του ιικού φορτίου, μπορεί να ανιχνευθεί μόνο το HIV-RNA στο πλάσμα. Περίπου 7 ημέρες αργότερα, θετικοποιούνται τα αποτελέσματα των δοκιμασιών που διενεργούνται για την ανεύρεση του αντιγόνου p24 (Στάδιο ΙΙ). Εντός 5 ημερών από τη θετικοποίηση των αποτελεσμάτων για το p24, τα αντισώματα έναντι του HIV φτάνουν σε επίπεδα που μπορούν να ανιχνευθούν μέσω ευαίσθητων ανοσοενζυμικών δοκιμασιών (τρίτης γενιάς ΕΙΑ), ικανών να ανιχνεύσουν αντισώματα ανοσοσφαιρίνης IgM (Στάδιο ΙΙΙ). Το στάδιο αυτό συνήθως λαμβάνει χώρα 1-2 εβδομάδες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων του οξέος ρετροϊκού συνδρόμου. Το Στάδιο IV αντιπροσωπεύει την ανάπτυξη ενός απροσδιόριστου αποτελέσματος της εξέτασης Western blot, 3-4 ημέρες μετά την θετικοποίηση των αποτελεσμάτων των ευαίσθητων τρίτης γενιάς ΕΙΑ δοκιμασιών. Σαφώς θετικό αποτέλεσμα με τη μέθοδο Western blot συνήθως δίδεται μετά από περίπου 7 ημέρες ή σχεδόν ένα μήνα μετά την αρχική μόλυνση (Cohen 2010).

2.4 Ανοσολογική απόκριση κατά την πρόσφατη HIV λοίμωξη

2.4.1 Μη ειδική ανοσολογική απόκριση

Η πρώτη ένδειξη ανοσολογικής απόκρισης στη μόλυνση με τον HIV είναι η εμφάνιση αντιδρώντων στοιχείων οξείας φάσης στο πλάσμα, συμπεριλαμβανομένων της άλφα-1-αντιθρυψίνης και του αμυλοειδούς Α του ορού, 3-5 ημέρες μετά από τη μετάδοση του ιού (Kramer 2010). Η απότομη αύξηση του ιικού φορτίου συμπίπτει με μία μεγάλη αύξηση φλεγμονωδών κυτοκινών, με προεξάρχουσες την ιντερφερόνη-α και την ιντερλευκίνη-1540, καθώς και μία συσσώρευση μικροσωματιδίων του πλάσματος με επιφανειακή φωσφατιδυλσερίνη, τα οποία προκύπτουν από την απόπτωση των μολυσμένων και ενεργοποιημένων CD4 Τ-λεμφοκυττάρων και διαθέτουν ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες (Gasper-Smith 2008). Επιστημονικά δεδομένα δείχνουν ότι η IL-10, ο TNF-άλφα και η IPN-γ αυξάνονται ταχέως σε οξεία HIV-1 λοίμωξη, καθώς και ότι τα άτομα με συμπτωματική πρωτολοίμωξη εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα κυτοκινών από ότι τα ασυμπτωματικά, τα οποία επίπεδα είναι στατιστικώς σημαντικά για την προφλεγμονώδη κυτοκίνη TNF-άλφα (Norris 2006). Αρχικά οι κυτοκίνες παράγονται από δενδριτικά κύτταρα, ενώ στη συνέχεια, στην παραγωγή τους συμβάλλουν και άλλοι κυτταρικοί τύποι (μονοκύτταρα, μακροφάγα, ΝΚ κύτταρα και Τ λεμφοκύτταρα) (Borrow 2008).

Παρότι οι κυτοκίνες ενισχύουν την προστατευτική ανοσολογική απόκριση έναντι του ιού στην οξεία φάση της λοίμωξης, η υπερέκκριση τους πιθανόν εμπλέκεται, επίσης, στην επιβλαβή ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού και στην απώλεια των CD4 Τ-λεμφοκυττάρων. Παράλληλα, κατά την οξεία HIV λοίμωξη, ενεργοποιούνται τα ΝΚ κύτταρα, τα οποία, in vitro, περιορίζουν την αναπαραγωγή του ιού (Alter 2007). Τα κύτταρα αυτά διαθέτουν ένα φάσμα υποδοχέων που είτε ενισχύουν ή αναστέλλουν τη δράση τους. Οι υποδοχείς τύπου ανοσοσφαιρίνης των ΝΚ κυττάρων αλληλεπιδρούν με μόρια HLA με κάποια εξειδίκευση για τα πεπτίδια, τα οποία δεσμεύουν (Hansasuta 2004). Σε αυτή τους την ικανότητα μπορεί, πιθανώς, να αποδοθεί ο γενετικός συσχετισμός μεταξύ συγκεκριμένων υποδοχέων τύπου ανοσοσφαιρίνης των ΝΚ κυττάρων και τύπων HLA, με πιο ευνοϊκές εκβάσεις της HIV λοίμωξης (Martin 2002).

2.4.2 Ειδική ανοσολογική απόκριση

Η αρχική ανοσολογική απόκριση στο ιικό περίβλημα βασίζεται στη δράση μη εξουδετερωτικών αντισωμάτων (Tomaras 2008), δεδομένου ότι τα αντισώματα που εξουδετερώνουν τον ιό δεν ανιχνεύονται πριν την πάροδο τριών, τουλάχιστον, μηνών από τη μόλυνση (Wei 2003). Ενώ πολλοί από τους στόχους των εξουδετερωτικών αντισωμάτων βρίσκονται στην περιοχή της gp120 του ιικού περιβλήματος, η αρχική ανοσολογική απάντηση εστιάζεται σε μη εξουδετερωτικές περιοχές που αφορούν την gp41 (Tomaras 2008). Η κατεύθυνση της απάντησης αυτής υποστηρίζεται ότι οφείλεται, εν μέρει, στη σχετική αφθονία των μη φυσικών μορίων του περιβλήματος του ιού όταν εκτίθεται η gp41, ενώ η έκθεση των λειτουργικών τριμερών του περιβλήματος είναι σπάνια (Moore 2006). Παράλληλα, άλλα δυνητικά προστατευτικά αντισώματα έναντι πρωτεϊνών του ιικού περιβλήματος, όπως αυτά που εξουδετερώνουν το αρχικό στέλεχος ή εκείνα που μεσολαβούν στην εξαρτώμενη από αντισώματα κυτταρική κυτταροτοξικότητα, δεν εμφανίζονται παρά εβδομάδες μετά τη μετάδοση του ιού (Pollara 2010, Richman 2003). Συνεπώς, όταν έχει αναπτυχθεί πλέον μία πιθανώς αποτελεσματική απάντηση αντισωμάτων, είναι ήδη αργά ώστε να επηρεαστεί η πορεία της λοίμωξης.

Οι πρώτες ανοσολογικές αποκρίσεις των CD8 Τ-λεμφοκυττάρων παρατηρούνται ημέρες πριν την αιχμή της ιαιμίας και επικεντρώνονται μεταξύ ενός και τριών διακριτών επιτόπων (μικρών αντιγονικών πεπτιδίων δεσμευμένων σε μόρια HLA, τα οποία προέρχονται από ιικές πρωτεΐνες), οι οποίοι βρίσκονται συχνότερα στις πρωτεΐνες nef και gag (Lichterfeld 2004). Αυτές οι πρώτες αποκρίσεις Τ-κυττάρων οδηγούν σε μεταλλάξεις διαφυγής (οι οποίες δεν μπορούν να αναγνωριστούν από κυτταροτοξικά CD8 Τ-κύτταρα), με πλήρη αντικατάσταση της αρχικής ιικής ακολουθίας αμινοξέων με τη νέα αλληλουχία εντός 10 έως 21 ημερών (Goonetilleke 2009) και ακολουθούνται από νέες απαντήσεις σε άλλους επιτόπους, που επίσης συχνά οδηγούν σε μεταλλάξεις διαφυγής. Η γρήγορη διαφυγή ευνοείται από ένα συνδυασμό ισχυρών απαντήσεων Τ-κυττάρων, που οδηγεί στην παραγωγή CCL4 [chemokine (C-C motif) ligand 4], και την εστίαση σε επιτόπους με υψηλά επίπεδα μεταβλητότητας (εντροπίας) (Ferrari 2010). Αυτά τα CD8 Τ-κύτταρα εκφράζουν επίσης περφορίνη, γεγονός που δηλώνει ότι μπορούν να προσβάλλουν μολυσμένα με τον HIV κύτταρα (Hersperger 2010).

Άλλες ανοσολογικές απαντήσεις στις οποίες εμπλέκονται CD8 Τ-λεμφοκύτταρα δεν φαίνεται να επιλέγουν μεταλλάξεις διαφυγής ή το κάνουν με πολύ αργό ρυθμό. Μερικά από αυτά τα Τ-κύτταρα μπορεί να είναι λειτουργικά ανεπαρκή, αλλά τα περισσότερα φαίνεται να είναι αποτελεσματικά, εστιάζοντας σε περιοχές του ιού που μπορούν να μεταλλαχθούν, αλλά με το κόστος της μείωσης της απόδοσης της αναπαραγωγής του ιού (Leslie 2004). Τα τελευταία αυτά κύτταρα είναι πιθανό να μετέχουν στον έλεγχο του HIV. Καθώς αυτή η απόκριση των Τ-κυττάρων εξελίσσεται, μειώνεται το ιικό φορτίο στο πλάσμα. Ο ρυθμός απώλειας του ιού που περιέχει τους επιτόπους που αναγνωρίζονται από τις αρχικές αποκρίσεις Τ-κυττάρων και που οδηγούν στη διαφυγή, παρέχει ένα μέτρο του ρυθμού καταστροφής (ή απομάκρυνσης) των μολυσμένων με τον ιό κυττάρων in vivo (Goonetilleke 2009). Άλλοι παράγοντες, όπως η απώλεια ευπαθών κυττάρων (δεδομένης της ακραίας εξάντλησης των ενεργοποιημένων CD4 Τ-κυττάρων στο λεμφοειδή ιστό που σχετίζεται με το έντερο), πιθανότατα διαδραματίζουν, επίσης, ρόλο στη μείωση του επιπέδου αιχμής της αρχικής ιαιμίας (Phillips 1996).

Βάσει μελετών που διενεργήθηκαν σε ανθρώπους και πιθήκους του γένους rhesus macaques, παρατηρήθηκε αμετάκλητη μείωση CD4 Τ-λεμφοκυττάρων από τη γαστρεντερική οδό (Brenchley 2004) και άλλους λεμφοειδείς ιστούς (Mattapallil 2005), κατά τη διάρκεια της οξείας λοίμωξης. Στους ανθρώπους, η επακόλουθη βλάβη στους βλεννογόνιους φραγμούς μπορεί να οδηγήσει σε διαρροή βακτηριακών προϊόντων του εντέρου σε ιστούς που κανονικά είναι άσηπτοι και στην κυκλοφορία του αίματος, καταλήγοντας σε περαιτέρω ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού, που μπορεί να επάγει τον πολλαπλασιασμό του HIV και να επιφέρει άλλες δυσμενείς συνέπειες (Brenchley 2008). Η ταχεία, πρώιμη και μαζική απώλεια των CD4 Τ-κυττάρων στα όργανα του λεμφικού ιστού (η οποία αντανακλάται ανεπαρκώς στις μετρήσεις των κυττάρων αυτών στο περιφερικό αίμα), ευθύνεται πιθανώς για τις ασθενείς απαντήσεις των CD4 κυττάρων σε περιπτώσεις οξείας HIV λοίμωξης.

Η σημασία των CD8 Τ-λεμφοκυττάρων στον έλεγχο της οξείας HIV λοίμωξης συνάδει με μελέτες αναφορικά με τον SIV σε ανθρωποειδή του γένους rhesus macaque, οι οποίες υποστηρίζουν ότι η in vivo εξάντληση των CD8 Τ-κυττάρων καταργεί τον ιικό έλεγχο, τόσο σε οξεία όσο και σε χρόνια λοίμωξη (Schmitz 1999). Επιπρόσθετα, αντίστοιχες μελέτες έχουν δείξει ότι εμβόλια που διεγείρουν αποκρίσεις ειδικών ως προς τον SIV CD8 Τ-

κυττάρων μπορούν να περιορίσουν την επακόλουθη μόλυνση με SIV (Liu 2009). Τα δεδομένα αυτά είναι, επίσης, συμβατά με εκτεταμένες εργασίες που δείχνουν ότι σε ασθενείς με ορισμένους τύπους HLA, ιδιαίτερα τον HLA-B57 (και τον συγγενικό HLA-B58) και τον HLA-B27, ο ιικός έλεγχος είναι συχνά καλύτερος του μέσου όρου, με χαμηλότερο σημείο σταθεροποίησης του ιικού φορτίου κατά την έναρξη της λανθάνουσας περιόδου (set point) και μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης απουσία αντιρετροϊκής αγωγής (International HIV Controllers Study 2010). Τα μόρια B27, B57 και B58 παρουσιάζουν ιδιαίτερα διατηρημένα μέρη του ιού σε Τ κύτταρα, έτσι ώστε ο ιός να μπορεί να ξεφύγει από τον ανοσολογικό έλεγχο μόνο με το κόστος της ικανότητας αναπαραγωγής (Leslie 2004).

2.5 Εργαστηριακή διάγνωση πρόσφατης HIV λοίμωξης

Δεδομένου ότι το οξύ ρετροϊκό σύνδρομο μπορεί να μιμηθεί πολλές κοινές λοιμώδεις νόσους, η αληθής διάγνωση της οξείας HIV λοίμωξης σπανίως λαμβάνεται υπόψη κατά την πρώτη επίσκεψη του ασθενούς (Weintrob 2003, Pincus 2003). Η διάγνωση της HIV λοίμωξης στην οξεία φάση καθίσταται ακόμα πιο δυσχερής, δεδομένου ότι οι συνήθεις εξετάσεις αντισωμάτων παραμένουν αρνητικές για 1-2 εβδομάδες μετά από την εμφάνιση των συμπτωμάτων της HIV πρωτολοίμωξης (26-35 ημέρες μετά από την αρχική μόλυνση) (Lindbäck 2000, Fiebig 2003). Συνεπώς, απαιτούνται επιπρόσθετες ειδικές διαγνωστικές δοκιμασίες για την ανίχνευση του HIV, πριν την εμφάνιση των αντισωμάτων.

Παρότι ο έλεγχος για το HIV-RNA ανιχνεύει αποτελεσματικά την οξεία HIV λοίμωξη, δεν έχει εφαρμοστεί ευρέως ως εξέταση διαλογής, λόγω του ότι η διενέργειά του είναι πολύπλοκη, χρονοβόρα και μη οικονομικά αποδοτική (Pilcher 2004, Hutchinson 2010). Σύμφωνα με το Κέντρο Ελέγχου Νοσημάτων στις ΗΠΑ (Center for Diseases Control - CDC) και τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες, για τη διάγνωση της εγκατεστημένης HIV-1/-2 και της οξείας HIV λοίμωξης, θα πρέπει να διενεργείται αρχικός έλεγχος με ΕΙΑ τέταρτης γενιάς (που ανιχνεύει αντισώματα HIV-1 και HIV-2 και το αντιγόνο p24) (DHHS 2018, EACS 2018). Οι επιδόσεις που απαιτούνται για αυτό το είδος ελέγχου διαλογής είναι ευαισθησία 100% και ειδικότητα 99,5%. Απουσία υποψίας οξείας HIV λοίμωξης, δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος για τα μη αντιδρώντα δείγματα. Αντίθετα, όλα τα

αντιδρώντα δείγματα θα πρέπει να υποβληθούν σε συμπληρωματικό έλεγχο με επιβεβαιωτική μέθοδο.

2.5.1 ΕΙΑ 4ης γενιάς

Η ευαισθησία των ανοσοενζυμικών δοκιμασιών 4ης γενιάς για την εγκατεστημένη HIV-1/-2 λοίμωξη κυμαίνεται μεταξύ 99,7 και 100%, ενώ είναι χαμηλότερη για την οξεία HIV λοίμωξη. Σε ασθενείς των οποίων η Western blot ήταν αρνητική, αλλά τα δείγματά τους ήταν αντιδρώντα με τη μέθοδο NAT (Nucleic Acid Testing), η ευαισθησία της ανοσοενζυμικής μεθόδου 4ης γενιάς ήταν 54-83% (Henn 2017). Πρόσφατη συγκριτική μελέτη έδειξε ότι στο 99% των HIV οροθετικών ατόμων, ο ιός θα ήταν ανιχνεύσιμος με τις ΕΙΑ 4ης γενιάς εντός 45 ημερών από την έκθεση (Delaney 2017). Λαμβάνοντας υπόψη την ποικίλη καθυστέρηση μεταξύ των ατόμων για την ανάπτυξη αντισωμάτων, τη χαμηλότερη ευαισθησία των εξετάσεων ελέγχου διαλογής για την οξεία φάση της λοίμωξης σε σχέση με αυτή για την εγκατεστημένη και το πιθανώς αρνητικό αποτέλεσμα για το αντιγόνο p24 όταν αναπτύσσονται αντισώματα, οι ΕΙΑ 4ης γενιάς αποκλείουν επίσημα την HIV λοίμωξη όταν διενεργούνται τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά την έκθεση. Σε περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος των δοκιμασιών αυτών, αλλά παρουσία υποψίας πρωτολοίμωξης, θα πρέπει να πραγματοποιείται εξέταση για το ιικό φορτίο του HIV.

2.5.2 Επιβεβαιωτικές μέθοδοι

Ένα θετικό αποτέλεσμα ελέγχου διαλογής απαιτεί επιπρόσθετα τη διεξαγωγή μιας επιβεβαιωτικής μεθόδου ελέγχου: της δοκιμασίας που επιτρέπει τη διάκριση μεταξύ αντισωμάτων HIV-1/ HIV-2 (ADA-antibody differentiation assay) στις ΗΠΑ και τη Western blot ή μία μέθοδο ανοσοαποτύπωσης στην Ευρώπη (Henn 2017). Δείγματα τα οποία είναι αντιδρώντα στην αρχική ΕΙΑ τέταρτης γενιάς, αλλά εμφανίζονται μη αντιδρώντα ή δίνουν ακαθόριστα αποτελέσματα με τη μέθοδο ADA, υποβάλλονται σε έλεγχο NAT, ώστε να υπάρξει διάκριση της οξείας HIV λοίμωξης από ψευδώς θετικά αποτελέσματα της αρχικής ανοσοενζυμικής μεθόδου (DHHS 2018).

Τα αποτελέσματα της Western blot ερμηνεύονται ως θετικά, αρνητικά ή ακαθόριστα, ανάλογα με τον αριθμό και την ειδικότητα των θετικών ζωνών, αποκαλύπτοντας την

παρουσία αντισωμάτων στα αντιγόνα HIV-1. Ωστόσο, απαντώνται οι εξής περιορισμοί: τα αποτελέσματά της είναι αρνητικά ή απροσδιόριστα νωρίς στην πορεία της HIV λοίμωξης και οι λοιμώξεις από HIV-2 μπορεί να ταξινομηθούν λανθασμένα ως HIV-1 (Nasrullah 2011). Τρεις εναλλακτικές δοκιμές επιβεβαίωσης μπορούν να υπερνικήσουν αυτούς τους περιορισμούς: η δοκιμασία διαφοροποίησης αντισωμάτων (ADA), η ειδική για τον HIV-2 Western blot και η HIV-1 NAT.

Η ADA αποτελεί μία γρήγορη, ποιοτική δοκιμασία ανοσολογικής συμπύκνωσης, που ανιχνεύει και διαφοροποιεί αντισώματα έναντι του HIV-1 και του HIV-2. Η ευαισθησία της για την εγκατεστημένη HIV-1 λοίμωξη κυμαίνεται από 98,5 έως 100% και η ειδικότητα είναι 99%. Στην οξεία HIV-1 λοίμωξη, η ADA βρέθηκε θετική 7 ημέρες νωρίτερα από την Western blot και μείωσε τα απροσδιόριστα αποτελέσματα (Henn 2017).

Ένα αρνητικό ή απροσδιόριστο αποτέλεσμα της Western blot για τον HIV-1, έπειτα από θετική ΕΙΑ 4ης γενιάς, μπορεί να υποδηλώνει είτε μια πρώιμη HIV λοίμωξη ή μία HIV-2 λοίμωξη ή ένα ψευδώς θετικό αποτέλεσμα. Επανάληψη της Western blot 14 ημέρες αργότερα, σε συνδυασμό με τη διενέργεια ειδικής ως προς τον HIV-2 Western blot βοηθούν ώστε να τεθεί η οριστική διάγνωση (Henn 2017).

Η NAT αποτελεί μία τεχνική μοριακής βιολογίας, χάρη στην οποία ανιχνεύονται ειδικά τμήματα ενός ιού πριν από την εμφάνιση ιικών αντιγόνων ή αντισωμάτων στο αίμα. Στην περίπτωση του HIV, συνιστά την εξέταση που δίνει πιο πρώιμα θετικά αποτελέσματα κατά την πρωτολοίμωξη (11 ημέρες μετά τη μόλυνση) με ευαισθησία της τάξεως του 100%. Ωστόσο, είναι λιγότερο ειδική (σε ποσοστό 2-5% δίνει ψευδώς θετικά αποτελέσματα), πιο χρονοβόρα και πιο δαπανηρή συγκριτικά με άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες (Hecht 2002). Οι ενδείξεις εφαρμογής της περιορίζονται σε δείγματα τα οποία είναι αντιδρώντα στην αρχική ανοσοενζυμική μέθοδο ελέγχου και μη αντιδρώντα ή ακαθόριστα στις επιβεβαιωτικές δοκιμασίες.

2.5.3 Δοκιμασίες ταχείας ανίχνευσης (rapid tests)

Προκειμένου να αυξηθεί και να διευκολυνθεί η πρόσβαση του πληθυσμού στον διαγνωστικό έλεγχο του HIV και να μειωθούν τα εμπόδια που παρακωλύουν την πρώιμη διάγνωση της HIV λοίμωξης, αναπτύχθηκαν τεχνικές ταχείας διάγνωσης [rapid tests ή

point-of-care tests (POCTs)]. Παρότι, όμως, η ευαισθησία τους για την εγκατεστημένη HIV λοίμωξη υπολογίζεται να είναι ≥98% και η ειδικότητά τους περίπου 99%, όσο αφορά στην οξεία HIV λοίμωξη, τα rapid tests ολικού αίματος και ακόμη περισσότερο του διιδρώματος του στοματικού βλεννογόνου υπολείπονται ευαισθησίας (Laforgerie 2010, Pavie 2010, Stekler 2013). Το Determine® HIV-1/2 Ag / Ab Combo® αποτέλεσε μία προσπάθεια βελτίωσης της διάγνωσης της πρώιμης HIV λοίμωξης. Ωστόσο, η ευαισθησία της εν λόγω δοκιμασίας για την ανίχνευση του αντιγόνου p24 αποδείχθηκε μικρότερη από την αντίστοιχη της ανίχνευσης αντισωμάτων, ενώ δεν παρουσίασε καλύτερη απόδοση σε σχέση με άλλα rapid tests (Pavie 2010, Smallwood 2016, van Tienen 2017). Γενικά, τα διαθέσιμα rapid tests δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως μοναδική εξέταση διαγνωστικού ελέγχου, επί υποψίας HIV πρωτολοίμωξης. Ένα θετικό αποτέλεσμα ταχείας δοκιμασίας ανίχνευσης του HIV θα πρέπει να επιβεβαιώνεται μέσω της διεξαγωγής ΕΙΑ 4ης γενιάς και μίας επιβεβαιωτικής μεθόδου, συμπεριλαμβανομένων των Western blot ή ανοσοαποτύπωσης στην Ευρώπη ή της ADA στις ΗΠΑ (Henn 2017).

2.6 Θεραπευτική αντιμετώπιση

2.6.1 Γενικά

Αναφορικά με την οξεία HIV λοίμωξη, ο θεράπων ιατρός οφείλει αρχικά να την ανιχνεύσει, δευτερευόντως να μεριμνήσει σχετικά με τη δευτερογενή πρόληψη (συμπεριλαμβανομένης, σε ορισμένες περιπτώσεις, της ενημέρωσης του/της συντρόφου κατόπιν συναίνεσης του HIV θετικού ατόμου και ενδεχομένως τη χορήγηση προφυλακτικής αντιρετροϊκής αγωγής μετά από έκθεση) και, τέλος, να χορηγήσει αντιρετροϊκή θεραπεία. Παρότι οι ΕΙΑ 4ης γενιάς έχουν την ικανότητα να ανιχνεύουν την οξεία HIV λοίμωξη, θα πρέπει να τεθούν σε εφαρμογή αλγόριθμοι που θα μειώσουν τον χρόνο διάγνωσης και διασύνδεσης των HIV οροθετικών ατόμων με την ιατρική περίθαλψη (Eshleman 2009). Εξίσου σημαντική θεωρείται η ανάπτυξη στρατηγικών σχετικών με την παροχή της βέλτιστης δυνατής συμβουλευτικής, προκειμένου να μειωθεί η περαιτέρω εξάπλωση του HIV μέσω των σεξουαλικών δικτύων που πιθανά έχουν δημιουργηθεί στο περιβάλλον των ασθενών που διανύουν την οξεία φάση της λοίμωξης (Hightow 2005). Ωστόσο, μέχρις στιγμής, η γνωστοποίηση στον/στη σύντροφο είναι περιορισμένη στις ΗΠΑ και μελετάται

μόνο σε χώρες με περιορισμένους πόρους, ενώ σε μια μελέτη που διεξήχθη στην Αφρική επισημαίνεται η δυσκολία επεξήγησης της οξείας HIV λοίμωξης σε συμμετέχοντες, με τρόπο τέτοιο ώστε να είναι πιθανό να μειωθεί η περαιτέρω μετάδοση του ιού (Brown 2011, Pettifor 2011).

Εναλλακτικά, η αντιρετροϊκή θεραπεία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την καταστολή της ιικής αναπαραγωγής, προκειμένου να μειωθεί η μετάδοση του HIV. Τέλος, η πρώιμη χορήγηση αντιρετροϊκής αγωγής κατά την πρωτολοίμωξη έχει σχετιστεί με ιολογικά, ανοσολογικά και δυνητικά κλινικά οφέλη. Όσο πιο πρώιμο το στάδιο της πρωτολοίμωξης, τόσο μεγαλύτερη η σημασία της πρώιμης έναρξης χορήγησης της θεραπείας (Robb 2016).

2.6.2 Ιολογικά οφέλη

Μελέτες έχουν δείξει ότι η πρώιμη έναρξη ART κατά τη φάση της πρωτολοίμωξης χαμηλώνει το σημείο σταθεροποίησης του ιικού φορτίου κατά την έναρξη της λανθάνουσας περιόδου (Ananworanich 2012, Grijsen 2012, Hogan 2012). Ο HIV εγκαθιστά τις αποθήκες του νωρίς στην πορεία της λοίμωξης, μέσω της ταχείας αναπαραγωγής του και της προσβολής των μονοπύρηνων κυττάρων του περιφερικού αίματος, αλλά και ιστών, όπως το έντερο και οι λεμφαδένες (Kulpa 2015). Το σημείο σταθεροποίησης του HIV-DNA εγκαθίσταται πρώιμα κατά την πρωτολοίμωξη, περίπου 4 εβδομάδες μετά από τη μόλυνση (Ananworanich 2016a). Η πρώιμη χορήγηση αντιρετροϊκής θεραπείας μειώνει δραματικά το σημείο αυτό. Σε μία πρόσφατη μελέτη που διενεργήθηκε μεταξύ 90 Ταϊλανδών ασθενών σε πρώιμη φάση οξείας HIV λοίμωξης, οι 71 έλαβαν άμεσα ART, ενώ στους υπόλοιπους 19 δεν χορηγήθηκε αγωγή. Τα επίπεδα του ολικού και ενσωματωμένου HIV-DNA παρακολουθούνταν στενά. Το επίπεδο του ολικού ιικού φορτίου των ασθενών που δεν έλαβαν θεραπεία ήταν κατά 20 φορές υψηλότερο συγκριτικά με αυτό των ασθενών υπό αγωγή τη δεύτερη εβδομάδα, και κατά 316 φορές την 144η εβδομάδα παρακολούθησης. Αντίστοιχα, το επίπεδο του ενσωματωμένου HIV-DNA ήταν κατά 25 φορές χαμηλότερο στους ασθενείς υπό αγωγή μέχρι την 2η εβδομάδα και κατά 100 φορές μέχρι την 144η εβδομάδα παρακολούθησης (Ananworanich 2016a).

Η γαλλική προοπτική πολυκεντρική μελέτη PRIMO, η οποία περιλάμβανε ασθενείς με πρόσφατη HIV λοίμωξη, επίσης έδειξε ότι όσο πιο σύντομα γινόταν η έναρξη χορήγησης

ART, τόσο πιο γρήγορα μειωνόταν το επίπεδο του κυτταρικού HIV-DNA [cell-associated HIV-DNA (CA-HIV-DNA)] κατά τη διάρκεια των οκτώ πρώτων μηνών συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (Laanani 2015). Επιπλέον, η πρώιμη έναρξη θεραπείας αποτρέπει τη μόλυνση των μονοπύρηνων κυττάρων του βλεννογόνου του παχέος εντέρου. Μεταξύ 41 ασθενών με οξεία HIV λοίμωξη, που υποβλήθηκαν σε σιγμοειδοσκόπηση κατά τη διάγνωση, πριν από την έναρξη της ART, οι 10 παρουσίασαν μη ανιχνεύσιμο HIV-RNA σε ομογενοποιημένα δείγματα βιοψίας του παχέος εντέρου. Η μέση καθυστέρηση μεταξύ της έκθεσης στον HIV και της βιοψίας του παχέος εντέρου ήταν 11 ημέρες σε αυτούς τους ασθενείς, έναντι 16 ημερών στους 31 συμμετέχοντες με ανιχνεύσιμο HIV-RNA στο κόλον ($p = 0,02$). Όλοι οι ασθενείς, πλην ενός, έλαβαν άμεσα μετά τη βιοψία αντιρετροϊκή αγωγή και υποβλήθηκαν σε μέτρηση του επιπέδου του ολικού HIV-DNA σε μονοπύρηνα κύτταρα του παχέος εντέρου μετά από 24 εβδομάδες χορήγησης ART. Οι συμμετέχοντες με αρχικά ανιχνεύσιμο HIV-RNA στο παχύ έντερο, εμφάνισαν επίμονη αύξηση του επιπέδου του ολικού HIV DNA σε μονοπύρηνα κύτταρα του βλεννογόνου του, ενώ το ιικό φορτίο ήταν μη ανιχνεύσιμο στους 10 ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HIV RNA κατά την αρχική βιοψία (Crowell 2016a).

Η έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας κατά τη χρόνια φάση της HIV λοίμωξης, συνήθως προκαλεί ταχεία μείωση του HIV-RNA και ιολογική καταστολή εντός 24 εβδομάδων. Μία πρόσφατη ερευνητική μελέτη έδειξε ότι η ιολογική αποτυχία δεν παρατηρείται συχνά μετά από έναρξη της αντιρετροϊκής αγωγής κατά τη διάρκεια της οξείας HIV λοίμωξης (Crowell 2016b). Ειδικότερα, από τους 264 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη και έλαβαν θεραπεία κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της λοίμωξης, μόνο το 1,1% δεν παρουσίασε τιμές ιικού φορτίου χαμηλότερες από 200 αντίγραφα/mL στις 24 εβδομάδες παρακολούθησης. Οι ασθενείς δε που ξεκίνησαν θεραπεία κατά τη διάρκεια του σταδίου I κατά Fiebig, εμφάνισαν μικρότερο διάμεσο χρόνο μέχρι την ιική καταστολή (8 εβδομάδες, ενδοτεταρτημοριακό εύρος (interquantile range - IQR)= 4-12) σε σχέση με το χρόνο όλων των άλλων σταδίων (12 εβδομάδες, IQR= 8–16, $p<0,001$) (Crowell 2016b). Περίπου το 5-15% των HIV οροθετικών ατόμων που διακόπτουν μία παρατεταμένη αντιρετροϊκή θεραπεία (είτε λόγω των αναγκών μίας ερευνητικής μελέτης ή λόγω επιλογής ή θανάτου του ασθενούς), της οποίας η έναρξη έγινε νωρίς κατά τη διάρκεια της πρωτολοίμωξης, είναι σε θέση να ελέγξει στη συνέχεια την ιαιμία (Goujard 2012, Sáez-Cirión 2013, Fidler 2017, Martin 2017). Ωστόσο, δε συστήνεται η διακοπή του αντιρετροϊκού σχήματος,

καθώς στην πλειονότητα των περιπτώσεων έχει αρνητικό αντίκτυπο στην ανάκτηση των επιπέδων των CD4 Τ-λεμφοκυττάρων, στη διαδικασία της φλεγμονής και στον κίνδυνο εμφάνισης συμβάντων σχετιζόμενων με το AIDS και μη, στη χρόνια HIV λοίμωξη (SMART Study Group 2006, Kuller 2008, Krastinova 2015).

2.6.3 Ανοσολογικά οφέλη

Η πρώιμη έναρξη χορήγησης θεραπείας κατά την HIV πρωτολοίμωξη μειώνει την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού και τη φλεγμονή, καθώς επίσης ελαττώνει τους συστηματικούς βιολογικούς δείκτες φλεγμονής (Sereti 2017). Επιπρόσθετα, η πρώιμη χορήγηση ART συμβάλλει στη διατήρηση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού (Hocqueloux 2013, Le 2013, Seng 2015, Thornhill 2016) και την ακεραιότητα του λεμφικού ιστού (Schuetz 2014, Ananworanich 2015), ενώ παράλληλα ενισχύει την διαδικασία ανάκτησης των επιπέδων των CD4 Τ-λεμφοκυττάρων (SPARTAC Trial Investigators 2013, Ananworanich 2016b). Παρότι η αναλογία CD4/CD8 κυττάρων μειώνεται ραγδαία κατά την διάρκεια της HIV πρωτολοίμωξης απουσία αντιρετροϊκής αγωγής, η έναρξη της ART, εντός 40 ημερών από την εκτιμώμενη ημερομηνία της μόλυνσης με τον ιό, αυξάνει σημαντικά τον λόγο των κυττάρων αυτών (Hoenigl 2016).

Σύμφωνα με τη μελέτη του Peluso (2015), στην οποία πραγματοποιήθηκε σύγκριση των τιμών ελαφριάς αλυσίδας νευροϊνών (NFL) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ) ασθενών, ως μέτρο βλάβης των νευραξόνων, μεταξύ ασθενών με πρόσφατη και χρόνια HIV λοίμωξη, η έναρξη θεραπείας στο στάδιο της πρωτολοίμωξης είναι πιθανό να μειώσει την επαγόμενη από τον HIV φλεγμονή στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Ωστόσο, σε μία πιο πρόσφατη μελέτη (Oliveira 2017), εννέα ασθενείς που ξεκίνησαν να λαμβάνουν αγωγή 4 μήνες μετά από τη μόλυνση, παρουσίασαν χαμηλότερα επίπεδα IL-6 στο ΕΝΥ, αλλά δεν εμφάνισαν καμία διαφορά αναφορικά με το GDS (Global Deficit Score), τα επίπεδα NFL ή την ανιχνευσιμότητα του HIV-DNA, σε σχέση με επτά ασθενείς, οι οποίοι ξεκίνησαν αντιρετροϊκή αγωγή >14 μήνες μετά από τη μόλυνσή τους.

Κατά τα αρχικά στάδια της οξείας HIV λοίμωξης (στάδια I και II κατά Fiebig), παρατηρείται σημαντική ελάττωση του αριθμού των CD4 Τ λεμφοκυττάρων της lamina propria της γαστρεντερικής οδού, με αντίστοιχη βλάβη του επιθηλιακού φραγμού, η οποία οδηγεί σε

μικροβιακή μετατόπιση, συστηματική φλεγμονή και ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος (Deleage 2016). Στην προοπτική μελέτη RV254/SEARCH 010 (MHRP 2018) με έδρα την Ταϊλάνδη), ασθενών με οξεία HIV λοίμωξη, παρατηρήθηκε εξάλειψη της φλεγμονής της γαστρεντερικής οδού (βάσει του αριθμού των κυττάρων που εκφράζουν την προφλεγμονώδη κυτοκίνη TNF-α στη lamina propria), καθώς και ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού (εκτιμώμενη βάσει του αριθμού των Ki-67+ κυττάρων στη lamina propria), με επιστροφή τους στα αρχικά επίπεδα μετά από 96 εβδομάδες χορήγησης αντιρετροϊκής θεραπείας. Παρόλα αυτά, δεν ανακτήθηκε η βλάβη της γαστρεντερικής οδού με τη μικροβιακή μετατόπιση (μετρούμενη βάσει της διήθησης ουδετεροφίλων) ούτε το επίπεδο των CD4 T λεμφοκυττάρων στη lamina propria, στο εν λόγω διάστημα (Deleage 2016).

Η πρώιμη έναρξη ART κατά την πρωτολοίμωξη σχετίζεται με ανοσολογική αποκατάσταση και μείωση του μεγέθους των δεξαμενών του HIV (Strain 2005, Jain 2013, Ananworanich 2015) και μπορεί να ευνοήσει τον έλεγχο της ιαιμίας μετά τη διακοπή της θεραπείας (Sáez-Cirión 2013), γεγονός που καθιστά το ρόλο της σημαντικό στη θεραπεία του HIV.

2.6.4 Κλινικά οφέλη

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από κλινικές δοκιμές αναφορικά με το κλινικό όφελος της έναρξης αντιρετροϊκής αγωγής κατά την πρόσφατη HIV λοίμωξη. Παρόλα αυτά, η πρώιμη έναρξη θεραπείας φαίνεται ότι περιορίζει την εξέλιξη της νόσου σε στάδιο Β ή Γ, σύμφωνα με την ταξινόμηση του CDC (Herout 2016) και μειώνει τη θνησιμότητα και θνητότητα από σχετιζόμενα με AIDS και μη συμβάντα (Hoenigl 2016). Επιπρόσθετα, η έναρξη χορήγησης ART σε άτομα που βρίσκονται στη φάση της συμπτωματικής πρωτολοίμωξης μπορεί να μειώσει τη σοβαρότητα των οξέων συμπτωμάτων, ενώ παράλληλα μπορεί να συμβάλει στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης και του άγχους, που παρατηρούνται συχνά κατά τη διάγνωση της πρωτολοίμωξης (Hellmuth 2017). Ωστόσο, όπως και στη χρόνια HIV λοίμωξη, οι ασθενείς θα πρέπει να είναι πρόθυμοι και ικανοί να δεσμευτούν στη θεραπευτική αγωγή. Εξατομικευμένα, ο θεράπων ιατρός μπορεί να συστήσει την αναβολή της έναρξης αντιρετροϊκής αγωγής λόγω κλινικών ή ψυχολογικών αιτιών. Σε περίπτωση αναβολής της θεραπείας κατά τη φάση της πρώιμης HIV λοίμωξης, οι

ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να καταβληθεί κάθε δυνατή προσπάθεια ώστε να ξεκινήσουν αγωγή, αμέσως μόλις είναι έτοιμοι (DHHS 2018).

Επειδή η πρώιμη HIV λοίμωξη, ειδικά στο πλαίσιο ιαιμίας υψηλού επιπέδου, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο περιγεννητικής μετάδοσης του ιού, όλες οι HIV οροθετικές έγκυες γυναίκες θα πρέπει να αρχίσουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία το συντομότερο δυνατόν, για να αποτρέψουν την κάθετη μετάδοση του HIV (DHHS 2018).

2.6.5 Επιλογή αντιρετροϊκού σχήματος

Η χορήγηση αντιρετροϊκής θεραπείας σε ασθενή με HIV πρωτολοίμωξη θα πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατό, ιδιαίτερα σε περίπτωση συμπτωματικής οξείας λοίμωξης, σοβαρών ή παρατεταμένων συμπτωμάτων, νευρολογικής νόσου, ηλικίας άνω των 50 ετών και αριθμού CD4 T λεμφοκυττάρων < 350 κύτταρα / μL (EACS 2018).

Η θεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει το συνδυασμό δύο νουκλεοσιδικών αναστολέων της αντίστροφης μεταγραφάσης (NRTI), δηλαδή το tenofovir disoproxil fumarate (TDF) ή το tenofovir alafenamide και το dolutegravir (DTG), συνδυασμένο με το emtricitabine (FTC). Το abacavir δεν συνιστάται για την εμπειρική θεραπεία της οξείας HIV λοίμωξης, εκτός αν είναι γνωστό ότι ο/η ασθενής είναι HLA-B* 5701 αρνητικός/ή. Επειδή η σοβαρότητα της νόσου απαιτεί την άμεση αντιμετώπιση της οξείας λοίμωξης, χωρίς να χρειαστεί να προηγηθεί δοκιμασία ελέγχου αντοχής σε φάρμακα, ο τρίτος παράγοντας θα πρέπει να έχει υψηλό γενετικό φραγμό ως προς την ανάπτυξη αντοχής (DHHS 2018). Ο τρίτος παράγοντας πρέπει να επιλέγεται μεταξύ είτε ενός φαρμακολογικά ενισχυμένου αναστολέα πρωτεάσης (PI), συγκεκριμένα του darunavir 800 mg (DRV) ενισχυμένου με ritonavir ή cobicistat, ή ενός αναστολέα ιντεγκράσης (INI), ήτοι του dolutegravir 50 mg (DTG) (DHHS 2018, EACS 2018). Η θεραπευτική αγωγή μπορεί να τροποποιηθεί, εάν αυτό κριθεί απαραίτητο βάσει των αποτελεσμάτων του ελέγχου αντοχής. Στόχος του αντιρετροϊκού σχήματος είναι η μείωση του επιπέδου του ιικού φορτίου σε λιγότερο από 50 αντίγραφα / mL μετά από 6 μήνες θεραπείας. Εντούτοις, σε περίπτωση που το αρχικό ιικό φορτίο είναι υψηλό, μπορεί να απαιτηθεί έως και ένα έτος προκειμένου ο ιός να είναι μη ανιχνεύσιμος (Groupe d’ experts pour la prise en charge du VIH, 2016).

2.7 Πρόσφατη HIV λοίμωξη και ρυθμός μολύνσεων από τον HIV στην κοινότητα

Η πρώιμη HIV λοίμωξη συνδέεται με υψηλά επίπεδα ιικού φορτίου και αυξημένη μολυσματικότητα (Wawer 2005, Wilson 2009, Frange 2012). Η πιθανότητα ανά άτομο για μετάδοση του HIV σχετίζεται στενά με το επίπεδο του ιικού φορτίου στο αίμα. Όταν το ιικό φορτίο ενός HIV οροθετικού ατόμου δεκαπλασιάζεται, ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού αυξάνεται περίπου 2,5 φορές (Quinn 2000). Ο κίνδυνος μετάδοσης από ασθενείς με οξεία, πρώιμη λοίμωξη φαίνεται να είναι πολύ υψηλότερος σε σύγκριση με εκείνον από ασθενείς με χρόνια λοίμωξη, τουλάχιστον εν μέρει, λόγω του υψηλού ιικού φορτίου και της ομοιογένειας των παραλλαγών του ιού, που είναι σαφώς ικανές να προκαλέσουν μόλυνση (Wawer 2005). Σε ένα πειραματικό μοντέλο αναφορικά με τον SIV, σε ανθρωποειδή του γένους rhesus macaque, το πλάσμα που προερχόταν από πιθήκους με οξεία λοίμωξη ήταν μέχρι και 750 φορές πιο μολυσματικό (ανά ιικό σωματίδιο), σε σχέση με το πλάσμα πιθήκων με χρόνια SIV λοίμωξη (Ma 2009). Ο μειωμένος κίνδυνος μόλυνσης από ασθενείς με χρόνια λοίμωξη πιθανώς προκύπτει από την παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων, τα οποία δεν παρατηρούνται στην οξεία φάση της λοίμωξης.

Προκειμένου να εκτιμηθεί ο ρόλος των ασθενών με οξεία HIV λοίμωξη στην εξάπλωση του HIV, έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς μαθηματικά μοντέλα, τα οποία, όμως, έχουν παρουσιάσει εντυπωσιακά διαφορετικά αποτελέσματα, ανάλογα με τον πληθυσμό που μελετήθηκε και τις υποθέσεις που χρησιμοποιήθηκαν (Cohen 2011). Η επιδημική φάση που χρησιμοποιήθηκε για την εφαρμογή των μοντέλων αποτέλεσε καθοριστικό παράγοντα (Miller 2010). Στις κοινότητες που υπόκεινται σε νέα επιδημία του HIV, οι πρόσφατες λοιμώξεις θεωρούνται υπεύθυνες για ένα σημαντικό μέρος της μετάδοσης του ιού, δεδομένου ότι ένα μεγαλύτερο ποσοστό μολυσμένων ατόμων βρίσκεται σε οξύ ή πρώιμο στάδιο της νόσου, από ότι σε χρόνιο (Brenner 2007).

Η σεξουαλική συμπεριφορά φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στα ποσοστά της μόλυνσης, καθώς η αυξημένη συχνότητα αλλαγής συντρόφων αυξάνει την πιθανότητα σεξουαλικής επαφής με άτομο που βρίσκεται σε οξεία φάση της HIV λοίμωξης. Σε μια ερευνητική μελέτη που διεξήχθη στο Μαλάουι, για τις ανάγκες της οποίας χρησιμοποιήθηκαν τόσο συμπεριφορικά όσο και βιολογικά δεδομένα, το 38% των

περιπτώσεων HIV λοίμωξης αποδόθηκε σε σεξουαλική έκθεση σε ασθενείς που διένυαν τους πρώτους 5 μήνες της λοίμωξης (Cohen 2011).

Η σημασία της οξείας HIV λοίμωξης στην περαιτέρω εξάπλωση της επιδημίας σημειώνεται, επίσης, σε μελέτες φυλογενετικά σχετιζόμενων περιστατικών. Πρόσφατη φυλογενετική μελέτη μεταξύ ανδρών που έχουν σεξουαλικές επαφές με άνδρες εκτίμησε ότι το 45% των περιστατικών μετάδοσης HIV συμβαίνει κατά τον πρώτο χρόνο μετά από τη μόλυνση του ατόμου (Volz 2013). Επιπρόσθετα, σε μία παρόμοια μελέτη, αναφέρεται ότι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα πρώιμη HIV λοίμωξη στο Μόντρεαλ έχουν μολυνθεί με ιικές παραλλαγές που μπορούν να συνδεθούν μέσω φυλογενετικών μελετών, γεγονός που υποδηλώνει την παρουσία συστάδων μετάδοσης, πιθανώς από ασθενείς με οξεία και πρώιμη λοίμωξη (Brenner 2007). Προγενέστερες μελέτες που εξέταζαν τη φυλογενετική συγγένεια των ιικών στελεχών σε πρόσφατα μολυσμένους ασθενείς, σε συγκεκριμένες κοινότητες, υπογράμμιζαν, επίσης, τη σημασία της συμβολής της πολύ υψηλής μολυσματικότητας κατά την οξεία φάση στη μετάδοση του HIV. Ειδικότερα, από τους 191 πρόσφατα μολυσμένους με HIV ασθενείς που μετείχαν στην ελβετική προοπτική μελέτη Swiss HIV Cohort Study (SHCS 2018), το 29% είχαν κοινές ιικές αλληλουχίες, κοινό χρόνο μόλυνσης και την ίδια καταγωγή με τουλάχιστον άλλο ένα οξέως μολυσμένο ασθενή (Yerly 2001). Σε μια παρόμοια μελέτη (Vernazza 1997), που διεξήχθη στη Νέα Υόρκη, οι 51 (21%) εκ των 241 ασθενών βρέθηκε ότι μπορούσαν να κατηγοριοποιηθούν σε ομάδες και η οξεία μετάδοση από προσφάτως μολυσμένο άτομο επιβεβαιώθηκε από το ιστορικό σε εννέα περιπτώσεις. Υπάρχουν δύο κύριες εναλλακτικές εξηγήσεις για μία τέτοια εκτεταμένη συσσώρευση. Η πρώτη αφορά στην αποτελεσματική και ταχεία διάδοση από άτομα με οξεία λοίμωξη, που οδηγεί σε σειριακές μολύνσεις σε σεξουαλικά δίκτυα. Ωστόσο, η μετάδοση από έναν μικρό άγνωστο υποπληθυσμό HIV οροθετικών ανδρών ή γυναικών στον ίδιο πληθυσμό θα μπορούσε, επίσης, να οδηγήσει στο ίδιο αποτέλεσμα (Clumeck 1989, Hart 1999). Σε κάθε περίπτωση, η ικανότητα ταυτοποίησης HIV οροθετικών ατόμων στη φάση της οξείας λοίμωξης θα μπορούσε να παρέχει περαιτέρω ευκαιρίες για εφαρμογή παρεμβάσεων στην αλυσίδα της μετάδοσης του HIV.

Η πρώιμη έναρξη αντιρετροϊκής θεραπείας είναι σύμφωνη με την αρχή της θεραπείας ως πρόληψη (TasP), η οποία αναφέρεται στη χρήση ART για τη μείωση της ποσότητας του ιού στο αίμα των ασθενών (και στα γεννητικά/βιολογικά υγρά) ώστε να ελαττωθεί ο κίνδυνος

μετάδοσης του HIV (Cohen 2013). Παράλληλα, η λήψη ART από HIV θετικά άτομα μειώνει την πιθανότητα μετάδοσης στους μη μολυσμένους με τον HIV σεξουαλικούς συντρόφους, ειδικά κατά τη διάρκεια της HIV πρωτολοίμωξης. Ειδικότερα, πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η πρώιμη έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής σχετίζεται με κατά 93% μικρότερο κίνδυνο μετάδοσης του HIV σε μη οροθετικούς σεξουαλικούς συντρόφους, συγκριτικά με την καθυστερημένη έναρξη θεραπείας (λόγος κινδύνων=0,07, 95% ΔΕ= 0,02-0,22) (Cohen 2011, Cohen 2016). Προκειμένου να μειωθεί η συνολική επιβάρυνση του HIV, τα άτομα που ζουν με τον ιό θα πρέπει να διαγιγνώσκονται όσο το δυνατόν νωρίτερα μετά την μόλυνσή τους από τον HIV, ώστε να συνδέονται με υπηρεσίες πρόληψης και θεραπείας και να γίνεται η έναρξη της χορήγησης αντιρετροϊκής αγωγής. Επιπλέον, η γνώση της HIV οροθετικότητας τροποποιεί τη σεξουαλική συμπεριφορά, ιδιαίτερα προς τη συχνότερη χρήση του προφυλακτικού κατά τη σεξουαλική επαφή, περιορίζοντας τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού (Seng 2011, Dokubo 2014).

Κεφάλαιο 3ο

Μέτρα πρόληψης της HIV λοίμωξης

3.1 Γενικά

Η πρόληψη των νέων μολύνσεων από τον HIV αποτελεί βασικό βήμα προς τον τερματισμό της εξάπλωσής του. Καμία μέθοδος πρόληψης ή προσέγγιση δεν δύνανται να αναχαιτίσει την επιδημία του HIV, όταν εφαρμόζεται μεμονωμένα. Σήμερα, μία σειρά από μεθόδους πρόληψης είναι διαθέσιμες για χρήση σε συνδυασμό ή μεμονωμένα, ενώ συνεχίζονται οι προσπάθειες για την ανάπτυξη και τη βελτίωση εργαλείων και τεχνικών αιχμής, που μπορούν να συμβάλουν στην πρόληψη του HIV σε διάφορους πληθυσμούς ανά τον κόσμο (NIAID 2018). Οι σύγχρονες στρατηγικές που έχουν αναπτυχθεί για την αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης συγκλίνουν στην εφαρμογή συνδυασμού προληπτικών παρεμβάσεων, οι οποίες αποσκοπούν στη μεγιστοποίηση των θετικών επιδράσεων σε επίπεδο πληθυσμού, καθώς και στον περιορισμό της περαιτέρω εξάπλωσης της επιδημίας (Kurth 2011, Chang 2013, Vermund 2013).

Στόχος των στρατηγικών πρόληψης είναι:

1) η τροποποίηση των συμπεριφορών υψηλού κινδύνου, τόσο σε ατομικό επίπεδο όσο και σε επίπεδο κοινότητας, μέσω της έγκυρης και συνεχιζόμενης ενημέρωσης, της προώθησης της χρήσης προφυλακτικού κατά τη σεξουαλική επαφή, της διανομής αποστειρωμένου ενέσιμου υλικού στους ΧΕΝ και την επέκταση των προγραμμάτων θεραπείας υποκατάστασης και

2) η εφαρμογή πρακτικών βασιζόμενων στην παθογένεια του ιού, όπως η χορήγηση προφυλακτικής αντιρετροϊκής θεραπείας, η εκούσια διενέργεια περιτομής στους άνδρες, η τοπική εφαρμογή ουσιών με προληπτική δράση, η θεραπεία και αντιμετώπιση άλλων σεξουαλικώς μεταδιδομένων νοσημάτων και συλλοιμώξεων και η αποτροπή της κάθετης μετάδοσης (Fauci 2007).

Παρά τη διαθεσιμότητα πλήθους αποτελεσματικών εργαλείων και μεθόδων πρόληψης του HIV και τη μαζική κλιμάκωση της θεραπείας του HIV τα τελευταία χρόνια, οι νέες μολύνσεις μεταξύ των ενηλίκων παγκοσμίως δεν έχουν μειωθεί επαρκώς (NIAID 2018).

3.2 Προφύλαξη πριν από την έκθεση (Pre-exposure Prophylaxis – PrEP)

Η χρήση αντιρετροϊκών φαρμάκων πριν από την έκθεση στον HIV, μεταξύ ατόμων που ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου για μόλυνση από τον ιό, φαίνεται ότι μπορεί να προσφέρει ουσιαστική προστασία. Το πιο στενά μελετημένο προφυλακτικό σχήμα αφορά στη χορήγηση ενός δισκίου tenofovir disoproxil fumarate συνδυασμένου με emtricitabine (TDF/FTC) ημερησίως, το οποίο κυκλοφορεί με την εμπορική ονομασία «Truvada» (Deeks 2015, EACS 2018). Έχει αποδειχθεί ότι η λήψη του φαρμακευτικού αυτού συνδυασμού από HIV οροαρνητικά άτομα μειώνει την πιθανότητα μόλυνσης από τον HIV κατά 86% μεταξύ ανδρών που έχουν σεξουαλικές επαφές με άλλους άνδρες και κατά 76% σε HIV οροασύμβατα ετεροφυλόφιλα ζευγάρια (Baeten 2012, McCormack 2015). Ωστόσο, άλλες μελέτες έχουν δείξει χαμηλότερα ποσοστά αποτελεσματικότητας (Grant 2010, Choopanya 2013), ή αναποτελεσματική PrEP (Van Damme 2012, Marrazzo 2015). Η μειωμένη αποτελεσματικότητα ή έλλειψη αποτελεσματικότητας πιθανώς να οφείλονται στην κακή συμμόρφωση των ατόμων στην αντιρετροϊκή αγωγή. Η μοντελοποίηση που βασίστηκε στη μέτρηση των επιπέδων φαρμάκου στο αίμα και στους βλεννογόνους, έδειξε ότι μπορούν να επιτευχθούν πολύ υψηλά επίπεδα αποτελεσματικότητας (>90%) όταν το επίπεδο συμμόρφωσης στη χρήση αντιρετροϊκών φαρμάκων είναι υψηλό (Anderson 2012). Δεδομένου ότι το επίπεδο συγκέντρωσης του TDF στον κολπικό ιστό είναι 10 – 100 φορές χαμηλότερο συγκριτικά με το αντίστοιχο επίπεδο στον ιστό του ορθού, ενδέχεται να απαιτείται αυστηρή συμμόρφωση στην ημερήσια λήψη προφυλακτικής αγωγής για την πρόληψη της μόλυνσης από τον HIV μεταξύ γυναικών (Kashuba 2015). Αντίθετα, μικρότερη από την ημερήσια δοσολογία μπορεί να προστατεύει άνδρες που έχουν σεξουαλική επαφή με άλλους άνδρες, όπως αποδείχθηκε από αναλύσεις της συσχέτισης των επιπέδων των φαρμάκων στο αίμα με την αποτελεσματικότητα σε κλινικές δοκιμές (Molina 2015). Μία κλινική δοκιμή, η οποία μελετούσε την «κατ' αίτηση» (on demand)

χορήγηση προφυλακτικής αντιρετροϊκής αγωγής, πριν και μετά την πρωκτική σεξουαλική επαφή, έδειξε υψηλά επίπεδα αποτελεσματικότητας της προληπτικής αυτής μεθόδου (Molina 2015).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) και τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων στις ΗΠΑ συστήνουν την ημερήσια χορήγηση προφυλακτικής αντιρετροϊκής αγωγής σε άτομα τα οποία διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μόλυνσης από τον HIV μέσω σεξουαλικής έκθεσης ή χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών (WHO 2012a, CDC 2013, CDC 2014). Η χορήγηση της PrEP συστήνεται, ειδικότερα, για ορισμένους χρήστες ενδοφλέβιων εξαρτησιογόνων ουσιών, για μη μονογαμικούς άνδρες που έχουν σεξουαλικές επαφές με άλλους άνδρες, για ετεροφυλόφιλες γυναίκες που έχουν σεξουαλικές επαφές με MSM ή ΧΕΝ και για ζευγάρια διαφορετικού προφίλ HIV οροθετικότητας (Conniff 2016).

Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να προβαίνουν σε μία αρχική εργαστηριακή εκτίμηση και να παρέχουν συμβουλευτική πριν συνταγογραφήσουν την προφυλακτική αντιρετροϊκή θεραπεία. Είναι κριτικής σημασίας τα άτομα να είναι HIV οραρνητικά πριν λάβουν την PrEP. Εφόσον ο ενδεδειγμένος εργαστηριακός έλεγχος αποβεί αρνητικός, θα πρέπει ιδανικά να γίνει έναρξη της προφυλακτικής αγωγής 7 έως 21 ημέρες πριν από την σεξουαλική επαφή ή την υιοθέτηση άλλων συμπεριφορών υψηλού κινδύνου (Baeten 2013). Από τη στιγμή που ξεκινήσει η χορήγησή της, θα πρέπει το άτομο να επαναξιολογείται στην κλινική κάθε 90 ημέρες και να εξετάζεται για τον HIV, για να αποφευχθεί η χρήση της σε ενδεχόμενη HIV λοίμωξη. Η τακτική παρακολούθηση του ατόμου κρίνεται, επίσης, απαραίτητη προκειμένου να γίνεται έλεγχος για άλλα σεξουαλικώς μεταδιδόμενα νοσήματα, να διερευνάται το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης (και πρόθεσης εγκυμοσύνης), να εξασφαλίζεται η συμμόρφωση του ατόμου στην αγωγή και να παρέχεται συμβουλευτική και να γίνεται παρακολούθηση για το ενδεχόμενο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων της ναυτίας, του κοιλιακού άλγους, της κεφαλαλγίας και, λιγότερο συχνά, της αύξησης της κρεατινίνης (Conniff 2016).

Τελευταίως, εξετάζονται και άλλα σκευάσματα προφύλαξης, μεταξύ των οποίων ενέσιμοι φαρμακευτικοί παράγοντες μακράς δράσης και κολπικοί δακτύλιοι (NIAIDS 2014, Nel 2016, International Partnership for Microbicides (IPM) 2017). Σε περίπτωση που η χρήση τους αποδειχθεί αποτελεσματική, θα μπορούσαν να συνδυαστούν με την ορμονική αντισύλληψη

και να μειώσουν δυνητικά το στιγματισμό, που ενδεχομένως να συνοδεύει τη λήψη προφυλακτικής αντιρετροϊκής αγωγής.

Μοντέλα προτείνουν ότι η χορήγηση PrEP θα μπορούσε να είναι μία οικονομικά αποδοτική προσέγγιση υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις, συμπεριλαμβανομένης της παροχής της σε άτομα υψηλού κινδύνου για μόλυνση από τον HIV, με τη χρήση λιγότερο δαπανηρών φαρμάκων, της χορήγησής της σε περιοχές με υψηλή επίπτωση του HIV, της βραχυπρόθεσμης χρήσης της σε περιόδους υψηλότερου κινδύνου και της αξιολόγησής της σε μία πιο μακροπρόθεσμη περίοδο (Nikolopoulos 2017).

3.3 Προφύλαξη μετά την έκθεση (Post Exposure Prophylaxis – PEP)

Μελέτες έχουν δείξει ότι μπορεί να χρειαστούν έως και 72 ώρες για τον εντοπισμό του HIV σε περιφερειακούς λεμφαδένες, έως 5 ημέρες για την ανίχνευσή του στο αίμα και 8 ημέρες για την ανεύρεσή του στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (Spira 1996, Pinto 1997, Valcour 2012), γεγονός που δίνει τη δυνατότητα αποτροπής της μόλυνσης από τον HIV μετά από έκθεση (Miller 2000), αναστέλλοντας την αντιγραφή του ιού ή εμποδίζοντας τη μετάδοση της λοίμωξης, εάν γίνει πρώιμη έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής (Bourry 2010). Η επαγγελματική έκθεση αφορά τόσο στους επαγγελματίες υγείας όσο και σε άλλους επαγγελματίες (π.χ. προσωπικό καθαριότητας, προσωπικό σωμάτων ασφαλείας κλπ), ενώ η μη επαγγελματική έκθεση αναφέρεται σε μεμονωμένη έκθεση σε αίμα, γεννητικές εκκρίσεις ή άλλα δυνητικά μολυσμένα βιολογικά υγρά, που δεν λαμβάνει χώρα εντός του εργασιακού περιβάλλοντος ή περιγεννητικά, και ενδέχεται δυνητικά να μεταδώσει τον HIV (WHO 2007).

Από τη δεκαετία του 1990, πειραματικές μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η χορήγηση αντιρετροϊκών φαρμάκων πριν ή λίγο μετά την έκθεση στον SIV, θα μπορούσε να μειώσει ή να εξαλείψει τον κίνδυνο μόλυνσης από τον ιό (Tsai 1995). Βάσει των δεδομένων αυτών, φάνηκε ότι η χορήγηση προφύλαξης μετά από έκθεση πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατό (εντός 72 ωρών) μετά την έκθεση και η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί για 4 εβδομάδες, ώστε να μεγιστοποιηθεί η πιθανότητα αποτροπής της λοίμωξης. Παρόλο που αυτές οι παράμετροι δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (Cardo 1997), αυτές οι γενικές κατευθυντήριες γραμμές έχουν ακολουθηθεί, τόσο σε επαγγελματικές όσο και σε μη επαγγελματικές εκθέσεις (όπως απροφύλακτης σεξουαλικής επαφής ή από κοινού

χρήσης ενδοφλέβιων εξαρτησιογόνων ουσιών με HIV οροθετικό άτομο), σε πολλές αναπτυγμένες χώρες. Οι πληροφορίες σχετικά με την κλινική/εργαστηριακή κατάσταση (για παράδειγμα, το ιικό φορτίο) και το θεραπευτικό σχήμα (για παράδειγμα, το προφίλ αντοχής) του HIV οροθετικού ατόμου μπορεί να είναι χρήσιμες κατά τη λήψη της απόφασης σχετικά με την επιλογή του προφυλακτικού σχήματος μετά την έκθεση.

Λόγω των δεοντολογικών και λειτουργικών προκλήσεων, δεν έχουν διεξαχθεί τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, προκειμένου να ελεγχθεί άμεσα η αποτελεσματικότητα της προφύλαξης μετά από μη επαγγελματική έκθεση στον HIV. Μία μελέτη παρατήρησης που διεξήχθη στη Βραζιλία μεταξύ MSM, στους οποίους χορηγήθηκε PEP μετά από έκθεση υψηλού κινδύνου, κατέδειξε λιγότερες HIV ορομετατροπές μεταξύ των ατόμων που έλαβαν προφυλακτική αγωγή σε σύγκριση με εκείνα που δεν έλαβαν. Ωστόσο, στη μελέτη διαπιστώθηκε, επίσης, ότι δεν είχε γίνει σωστή εκτίμηση του κινδύνου από τα ίδια τα άτομα. Στις περιπτώσεις που χορηγήθηκε PEP, ήταν αποτελεσματική, αλλά η συνολική επίπτωση του HIV παρέμεινε αμετάβλητη συγκριτικά με παλαιότερες εκτιμήσεις, καθώς τα άτομα δεν είχαν πρόσβαση σε PEP μετά από άλλα επεισόδια υψηλού κινδύνου (Schechter 2004). Αργότερα, μία συστηματική ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν ήταν δυνατόν να καθοριστεί η αποτελεσματικότητα της χορήγησης προφυλακτικής αγωγής μετά από μη επαγγελματική έκθεση, λόγω έλλειψης αποδεικτικών στοιχείων, μολονότι ενδέχεται να είναι οικονομικά αποδοτική σε ορισμένες περιστάσεις (Bryant 2009). Βάσει των αποτελεσμάτων έξι μελετών και μίας αναφοράς περίπτωσης (case report), που αναφέρονται αποκλειστικά ή μεμονωμένα σε άνδρες που έχουν σεξουαλικές επαφές με άλλους άνδρες, έχουν αναφερθεί 49 HIV ορομετατροπές μετά από χρήση PEP (Schechter 2004, Terzi 2007, Donnell 2010, Sonder 2010, McAllister 2014, Foster 2015, Jain 2015).

Μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων κατέδειξε μείωση της τάξης του 81% (95% ΔΕ= 48–94) της πιθανότητας HIV μόλυνσης μεταξύ επαγγελματιών υγείας με διαδερμική έκθεση στον HIV, οι οποίοι έλαβαν ως προφύλαξη zidovudine (ZDV) (Cardo 1997). Παράλληλα, νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν, επίσης, ότι η έγκαιρη χορήγηση PEP μετά από επαγγελματική έκθεση μπορεί να αποτρέψει τη μόλυνση με τον HIV (Shevkani 2011).

Βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών, τα πρώτης εκλογής προφυλακτικά σχήματα μετά έκθεση στον HIV, υγιών κατά τα άλλα ατόμων, αποτελούν οι συνδυασμοί TDF 245 mg / FTC 200 mg (1X1) και RAL 400 mg (1X2), TDF 245 mg / FTC 200 mg (1X1) και DRV 800

mg (1X1) και RNV 100 mg (1X1)και TDF 245 mg / FTC 200 mg (1X1) και LPV 200 mg / RNV 50 mg (2X2), οι οποίοι χορηγούνται για 28 ημέρες (EACS 2018). Απαραίτητη είναι η διενέργεια εξέτασης αντισωμάτων έναντι του HIV, προκειμένου να προσδιοριστεί αν το εκτεθειμένο άτομο είναι ήδη HIV οροθετικό. Σε αυτές τις περιπτώσεις, είναι αναγκαία η άμεση χορήγηση αντιρετροϊκών φαρμάκων στο πλαίσιο θεραπείας και όχι ως προφύλαξη μετά από έκθεση στον ιό (CDC 2016).

3.4 Αντιρετροϊκή θεραπεία ως πρόληψη (Treatment as prevention – TasP)

Ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η υψηλής δραστικότητας αντιρετροϊκή θεραπεία, εκτός του οφέλους που παρουσιάζει σε ατομικό επίπεδο (Palella 1998), συμβάλλει δραστικά στον περιορισμό της περαιτέρω μετάδοσης του HIV, μέσω της καταστολής του ιικού φορτίου στον ορό και στις γεννητικές εκκρίσεις (Quinn 2000, Vernazza 2000, Graham 2007, Baeten 2011).

Μία μεγάλη προοπτική μελέτη παρατήρησης, η οποία διεξήχθη στην Αφρική, υποστήριζε ότι η χορήγηση αντιρετροϊκής αγωγής μειώνει κατά 92% τον κίνδυνο HIV μετάδοσης σε ετεροφυλόφιλα HIV οροασύμβατα ζευγάρια που βρίσκονταν υπό ART, συγκριτικά με εκείνα που δεν έλαβαν αγωγή βάσει των εθνικών κατευθυντήριων οδηγιών (Donnell 2010). Άλλες μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι άτομα με χαμηλότερα επίπεδα ιαιμίας είναι λιγότερο πιθανό να μεταδώσουν την HIV λοίμωξη, συγκριτικά με εκείνα που εμφανίζουν υψηλά επίπεδα ιικού φορτίου (Quinn 2000, Attia 2009).

Μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή που μελετούσε την πρώιμη (έναρξη ART σε αριθμό CD4 Τ-λεμφοκυττάρων >350 κυττάρων/ml) έναντι της συνήθους έναρξης αντιρετροϊκής θεραπείας, έδειξε μία κατά 96% μείωση των HIV μεταδόσεων από τον HIV οροθετικό σύντροφο στην ομάδα που λάμβανε αγωγή (Cohen 2011). Όλες οι λοιμώξεις στην ομάδα με πρώιμη έναρξη ART, πλην μίας, προήλθαν από σεξουαλικές σχέσεις εκτός της αρχικής, όπως προσδιορίστηκε από τη γενετική αλληλουχία του μολυσματικού ιού. Παρότι μόνο το 2% των ζευγαριών που συμμετείχαν στη μελέτη αφορούσε σε άνδρες που έχουν σεξουαλικές επαφές με άλλους άνδρες, αρχικά αποτελέσματα από δύο άλλες μελέτες επίσης έδειξαν ότι η χορήγηση αντιρετροϊκής αγωγής μείωσε τη μετάδοση του HIV μεταξύ

MSM, όταν η ιική αναπαραγωγή είχε πλήρως ελεγχθεί, όπως αυτό οριζόταν βάσει του μη ανιχνεύσιμου ιικού φορτίου (Rodger 2014, Grulich 2015).

Ορισμένες άλλες μελέτες υποδεικνύουν ότι μπορεί να υπάρξει υπολειπόμενος κίνδυνος μετάδοσης του HIV, κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών μετά την έναρξη ART, ενώ δεν ανέφεραν νέες μολύνσεις μετά την πάροδο 6 μηνών θεραπείας (Mujugira 2016). Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί, ότι σε μία άλλη έρευνα, στην οποία συμμετείχαν 14.000 HIV οροθετικοί ασθενείς από κλινικές έξι πόλεων των Η.Π.Α., οι οποίοι στην πλειοψηφία τους (>90%) λάμβαναν αγωγή, το ιικό φορτίο του πλάσματος ήταν σε επίπεδο ανάλογο με αυτό του κινδύνου μετάδοσης (>1.500 RNA αντίγραφα/ml) για >23% της περιόδου παρακολούθησης (Marks 2015).

Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν ότι το όφελος της θεραπευτικής αγωγής είναι αποτέλεσμα της εμμένουσας καταστολής του ιικού φορτίου και ότι η ανεπαρκής θεραπευτική αγωγή ή η μη συμμόρφωση σε αυτή μπορεί να οδηγήσει σε μετάδοση του HIV. Ειδικότερα, μελέτες έχουν δείξει ότι η μέγιστη αποτελεσματικότητα της θεραπείας μπορεί να επιτευχθεί μόνο εφόσον οι ασθενείς λαμβάνουν τουλάχιστον το 95% της δοσολογίας του αντιρετροϊκού σχήματος που τους έχει συνταγογραφηθεί (Bärnighausen 2011). Επιπλέον, μόνο τα εμμένοντα υψηλά επίπεδα συμμόρφωσης φαίνεται ότι εξασφαλίζουν τόσο τη μεγιστοποίηση του οφέλους της ART που σχετίζεται με με την παράταση της ζωής, όσο και την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ανάπτυξης ανθεκτικού ιικού στελέχους (Gardner 2009).

3.5 Μικροβιοκτόνα

Τα μικροβιοκτόνα αποτελούν προϊόντα που έχουν σχεδιαστεί ώστε να εφαρμόζονται στον βλεννογόνο του κόλπου ή του ορθού, με σκοπό την πρόληψη ή τη σημαντική μείωση της πιθανότητας προσβολής από σεξουαλικώς μεταδιδόμενα νοσήματα (ΣΜΝ), συμπεριλαμβανομένης της HIV λοίμωξης (McGowan 2010). Η ανάπτυξη κολπικών μικροβιοκτόνων ξεκίνησε αρχικά προκειμένου να δοθούν επιλογές για την πρόληψη του HIV, σε γυναίκες των οποίων οι σύντροφοι δεν επιθυμούσαν τη χρήση προφυλακτικού (Stein 1990). Αργότερα, έγινε σαφής η ανάγκη ανάπτυξης μικροβιοκτόνων που να εφαρμόζονται στο βλεννογόνο του ορθού, δεδομένου ότι ένα σημαντικό ποσοστό των

ανδρών δεν χρησιμοποιούν συστηματικά προφυλακτικό κατά τη διάρκεια πρωκτικής σεξουαλικής επαφής με άλλους άνδρες ή γυναίκες (Carlos 2010, Gorbach 2009) και, κατά συνέπεια, παρατηρήθηκε ελάχιστη ή καθόλου μείωση των ποσοστών νέων HIV μολύνσεων, ιδιαίτερα στην ομάδα των MSM (Beyrer 2010). Παράλληλα, η ανάγκη αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι η απροφύλακτη παθητική πρωκτική σεξουαλική επαφή αποτελεί τη σεξουαλική συμπεριφορά με τον υψηλότερο, ανά σεξουαλική πράξη, κίνδυνο για μόλυνση από τον HIV, προσδίδοντας ίσως 10-20 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο από την απροφύλακτη κολπική επαφή (Leynaert 1998, Vittinghoff 1999).

Τα μικροβιοκτόνα αποτελούν τοπικά εφαρμοζόμενα προϊόντα προφύλαξης πριν από την έκθεση στον HIV, υπό τη μορφή γέλης (gel), καψιδίων, δισκίων, υμενίων/μεμβρανών και ενδοκολπικών δακτυλίων (IVR) (Shattock 2012). Έχουν σχεδιαστεί για να εφαρμόζονται είτε κατά τη διάρκεια της συνουσίας, τα οποία χρησιμοποιούνται σε καθημερινή βάση (gel και υμένια/μεμβράνες), ή για να αποδεσμεύουν το προϊόν για παρατεταμένο χρονικό διάστημα (IVR). Σκοπός τους είναι η αποτροπή της αρχικής μόλυνσης του βλεννογόνου του κόλπου ή του ορθού. Οι μηχανισμοί δράσης τους περιλαμβάνουν τη διάσπαση της ιικής μεμβράνης από επιφανειοδραστικές ουσίες, τη διατήρηση ενός όξινου κολπικού pH, τη δέσμευση στον ιικό φάκελο με σκοπό την παρεμπόδιση της σύνδεσης στον υποδοχέα και τον αποκλεισμό των υποδοχέων (Dhawan 2006). Επειδή τα μικροβιοκτόνα χορηγούνται τοπικά, υψηλότερες τοπικές συγκεντρώσεις φαρμάκων μπορούν να συσσωρευθούν σε επιφάνειες εκτεθειμένες στον ιό, απουσία σημαντικής συστηματικής έκθεσης, μειώνοντας κατ᾽ αυτόν τον τρόπο τον κίνδυνο μακροχρόνιας τοξικότητας σε υγιή, αλλά σε υψηλό κίνδυνο άτομα (Shattock 2012).

Ερευνητικές προσπάθειες προς την ανάπτυξη μικροβιοκτόνων ικανών να αποτρέψουν τη μετάδοση του HIV λαμβάνουν χώρα τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Τα τοπικά μικροβιοκτόνα πρώτης γενιάς αφορούσαν σε μη ειδικούς, ευρέος φάσματος αντιμικροβιακούς παράγοντες, μεταξύ των οποίων επιφανειοδραστικοί παράγοντες, πολυανιόντα και ρυθμιστές οξύτητας υπό τη μορφή γέλης, που γενικά εμφάνισαν αντισυλληπτικές ιδιότητες (Romano 2012). Τα πρώτα υποψήφια μικροβιοκτόνα, όπως το nonoxynol-9 (N-9) και η θειική κυτταρίνη, εμφάνισαν ευρύ φάσμα in vitro δραστικότητας έναντι βακτηριακών και ιογενών ΣΜΝ και ορισμένα παρουσίασαν, επίσης, αντισυλληπτική δράση. Εντούτοις, έρευνες που αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη του HIV, κατέληξαν στο ότι δεν

μειώνουν την πιθανότητα απόκτησης του ιού, ενώ σε μία μελέτη φάνηκε ότι αυξάνουν τον κίνδυνο HIV λοίμωξης (Roddy 1998, Van Damme 2002, Hillier 2005, Van Damme 2008, Ramjee 2010). Στη συνέχεια προτάθηκε μία εναλλακτική προσέγγιση, βασιζόμενη στην παρατήρηση ότι τα χαμηλά επίπεδα pH μπορούν να αδρανοποιήσουν τον HIV (O'Connor 1995). Βάσει αυτού, έγινε η υπόθεση ότι gels θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν, ώστε να μειώσουν το pH του κόλπου και να αδρανοποιήσουν τον HIV (Mayer 2001). Παρότι η χρήση τους αποδείχθηκε ασφαλής σε κλινικές δοκιμές, δεν κρίθηκαν επαρκώς αποτελεσματικά για την πρόληψη της HIV λοίμωξης (Ramjee 2010).

Στη συνέχεια, το ερευνητικό ενδιαφέρον επικεντρώθηκε στη δυνητική χρήση αντιρετροϊκών φαρμάκων, τα οποία αποτελούν και τα μικροβιοκτόνα δεύτερης γενιάς και δρουν παρεμποδίζοντας τα βασικά στάδια στην αναπαραγωγή του ιού: την είσοδό στον ξενιστή, την αντίστροφη μεταγραφή, την ενσωμάτωση και την ωρίμανσή του (Shattock 2012). Η πιθανή χρήση των NRTIs στα μικροβιοκτόνα καταδείχθηκε για πρώτη φορά σε μία βασική μελέτη κολπικής πρόκλησης με NHP, στην οποία το 1% tenofovir gel αποδείχθηκε ότι αποτρέπει τη μόλυνση από SIV (Parikh 2009). Η κλινική δοκιμή CAPRISA 004 κατέδειξε για πρώτη φορά ότι ένα μικροβιοκτόνο βασισμένο σε αντιρετροϊκό φάρμακο θα μπορούσε να προστατεύσει τις γυναίκες από τη HIV λοίμωξη. Από τη μελέτη αυτή προέκυψαν διάφορες ενδιαφέρουσες παρατηρήσεις. Σε διάστημα 36 μηνών, το 1% tenofovir gel αποδείχθηκε ότι μειώνει κατά 39% τη μετάδοση του HIV, όταν η χορήγηση γινόταν βάσει των σεξουαλικών επαφών. Είναι ενδιαφέρον ότι σε ένα έτος, η αντίστοιχη μείωση ήταν της τάξης του 50%, ενώ αποδείχθηκε ότι σε αυτούς που χρησιμοποίησαν το φάρμακο με συμμόρφωση >80%, το μικροβιοκτόνο ήταν κατά 53% αποτελεσματικό (Abdool 2010). Ωστόσο, σε μία άλλη κλινική δοκιμή, την VOICE MTN-003 (Vaginal and Oral Interventions to Control the Epidemic), όπου το 1% tenofovir gel χορηγούταν άπαξ ημερησίως, ανεξάρτητα από το ενδεχόμενο σεξουαλικής επαφής, δεν παρατηρήθηκε καμία αποτελεσματικότητα όσον αφορά στην πρόληψη της λοίμωξης από τον HIV. Βάσει φαρμακοκινητικών δεδομένων, η έλλειψη αποτελεσματικότητας αποδόθηκε στη χαμηλή συμμόρφωση των συμμετεχόντων στο δοσολογικό σχήμα (van der Straten 2012).

Πιο πρόσφατα, δύο μελέτες εξέτασαν τη χρήση ενός κολπικού δακτυλίου που περιέχει dapivirine έναντι ενός εικονικού φαρμάκου, για την πρόληψη της HIV λοίμωξης σε σεξουαλικά ενεργές HIV οροαρνητικές γυναίκες στην υποσαχάρια Αφρική: η μελέτη

ASPIRE (μελέτη για την πρόληψη της λοίμωξης με δακτύλιο για εκτεταμένη χρήση) και η μελέτη Ring. Σύμφωνα με την πρώτη μελέτη, ο δακτύλιος εμφάνισε αποτελεσματικότητα της τάξης του 37% για το σύνολο του υπό μελέτη πληθυσμού και 56% στην ηλικιακή ομάδα άνω των 21 ετών, που επέδειξε καλύτερη συμμόρφωση (Baeten 2016). Η δεύτερη μελέτη είχε παρόμοια αποτελέσματα, με συνολική αποτελεσματικότητα 31% και ελαφρώς μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου μόλυνσης από HIV σε γυναίκες άνω των 21 ετών (Nel 2016). Το N-9 ήταν το πρώτο κολπικό μικροβιοκτόνο που αξιολογήθηκε σχετικά με την ασφάλεια εφαρμογής του στο ορθό (Tabet 1999). Ωστόσο, οι σημαντικές διαφορές στη φυσιολογία μεταξύ του κόλπου και του ορθού, καθιστούν αμφίβολη την αποτελεσματικότητα της χρήσης ενός κολπικού προϊόντος στην περιοχή του ορθού (Ham 2015). Μικροβιοκτόνα gel κατάλληλα για εφαρμογή στο ορθό έχουν ήδη αναπτυχθεί (Anton 2012, Dezzutti 2012, McGowan 2011, McGowan 2014). Παρόλα αυτά, συνεχίζονται οι ερευνητικές προσπάθειες για την ανάπτυξη μικροβιοκτόνων υψηλότερης αποτελεσματικότητας. Η μελέτη MTN-026 αξιολογεί επί του παρόντος το εάν η χρήση του dapinavire είναι ασφαλής όταν χρησιμοποιείται υπό τη μορφή γέλης στο ορθό. Η μελέτη της Φάσης I ξεκίνησε στα τέλη του 2017 (MTN 2018).

3.6 Πρόληψη της κάθετης HIV μετάδοσης

Ελλείψει ART, η πιθανότητα μετάδοσης του HIV από τη μητέρα στο νεογέννητο κυμαίνεται από 15-25% και διπλασιάζεται με τον μητρικό θηλασμό (περίπου 35-40%) (Nduati 2000). Η μετάδοση του HIV μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια της κύησης, του τοκετού ή μέσω του μητρικού θηλασμού. Ωστόσο, η αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μείωση της μολυσματικότητας της μητέρας, ελαττώνοντας το ιικό της φορτίο και ως προφύλαξη για το βρέφος, αποτρέποντας την εγκατάσταση της λοίμωξης από τον εισερχόμενο ιό. Πράγματι, η χορήγηση αντιρετροϊκής αγωγής σε HIV οροθετικές εγκύους και η συνέχισή της κατά την περίοδο του θηλασμού μειώνει τα ποσοστά μετάδοσης του HIV σε <5% (Kesho Bora Study G 2011). Η διενέργεια καισαρικής τομής (πριν τη ρήξη της αμνιακής μεμβράνης) μπορεί να επιλεγεί όταν η διάγνωση των εγκύων έχει τεθεί πολύ αργά, ώστε να είναι εφικτή η πλήρης καταστολή του ιού. Σε χώρες χαμηλού εθνικού εισοδήματος αναφέρονται ποσοστά μόλυνσης νεογνών της τάξεως του 1-2% (Mofenson 2010).

Η εξέταση για τον HIV θα πρέπει να αποτελεί αναπόσπαστη συνιστώσα του προγεννητικού ελέγχου, ενώ παράλληλα όλες οι HIV οροαρνητικές γυναίκες θα πρέπει να ελέγχονται για HIV το συντομότερο δυνατό κατά τη διάρκεια της κύησης. Επαναληπτικός έλεγχος για τον HIV κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου συνιστάται σε έγκυες γυναίκες με αρχικά αρνητικές εξετάσεις αντισωμάτων για τον ιό, που όμως είναι γνωστό ότι βρίσκονται σε κίνδυνο για μόλυνση από τον HIV, που περιθάλπονται σε εγκαταστάσεις όπου η επίπτωση της HIV λοίμωξης στις εγκύους είναι τουλάχιστον 1 στις 1.000/έτος, που είναι φυλακισμένες ή που διαμένουν σε περιοχές με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης του HIV (CDC 2018).

Σε κάθε γυναίκα με άγνωστο HIV status, θα πρέπει κατά τη διάρκεια του τοκετού να διενεργείται ταχύς εργαστηριακός έλεγχος για τον HIV, τα αποτελέσματα του οποίου πρέπει να είναι διαθέσιμα εντός μίας ώρας. Εάν τα αποτελέσματα είναι θετικά, θα πρέπει να γίνει άμεση έναρξη χορήγησης αντιρετροϊκής προφυλακτικής αγωγής κατά τη διάρκεια του τοκετού και μετά τη γέννηση στο βρέφος, εν αναμονή των συμπληρωματικών δοκιμασιών ελέγχου για HIV (CDC 2018).Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συστήνει την έναρξη της χορήγησης αντιρετροϊκής θεραπείας σε όλες τις εγκύους και θηλάζουσες γυναίκες που ζουν με τον HIV και τη συνέχισή αυτής εφόρου ζωής, ανεξάρτητα από την κλινική κατάσταση, τον αριθμό των CD4 λεμφοκυττάρων ή το στάδιο της HIV λοίμωξης στο οποίο βρίσκονται (WHO 2016). Η χορήγηση ART σε αυτή την ομάδα πληθυσμού εξυπηρετεί τρεις συνεργιστικούς σκοπούς: 1) τη βελτίωση της υγείας της μητέρας, 2) την πρόληψη της κάθετης μετάδοσης του HIV και 3) την πρόληψη της μετάδοσης του ιού από τη μητέρα στον σύντροφό της (WHO 2016).

Η βιολογική βάση για την αποτελεσματικότητα της νεογνικής προφύλαξης στην πρόληψη της HIV λοίμωξης στο βρέφος, έγκειται στη λειτουργία της ως προφύλαξη πριν από την έκθεση (π.χ. έκθεση μετά τη γέννηση, στον HIV, κατά τη διάρκεια του θηλασμού) ή ως προφύλαξη μετά την έκθεση (π.χ. εμβρυϊκή ή βρεφική έκθεση σε μολυσματικά βιολογικά υγρά της μητέρας, όπως αίμα και γενετήσιες εκκρίσεις κατά τα τελικά στάδια της κύησης και κατά τη διάρκεια του τοκετού) (Kourtis 2010). Η άμεση χορήγηση θεραπείας μετά την έκθεση των βρεφών, που γεννιούνται από HIV μολυσμένες μητέρες με υψηλά επίπεδα ιικού φορτίου, φαίνεται ότι εμποδίζει τη μετάδοση του ιού, ακόμη και όταν οι ευκαιρίες για προφύλαξη πριν και κατά τη διάρκεια του τοκετού έχουν χαθεί (Nielsen-Saines 2012,

Persaud 2013). Όλα τα νεογνά που εκτέθηκαν περιγεννητικά στον ιό θα πρέπει να λαμβάνουν αντιρετροϊκά φάρμακα μετά τον τοκετό προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος περιγεννητικής μετάδοσης του HIV, ενώ η έναρξη του αντιρετροϊκού σχήματος στα νεογνά (σε δόσεις κατάλληλες βάσει της ηλικίας), θα πρέπει να γίνεται όσο το δυνατό πιο κοντά στον χρόνο γέννησης, κατά προτίμηση εντός 6-12 ωρών από τον τοκετό (CDC 2018). Τα νεογνά θα πρέπει να εξετάζονται για τον HIV πριν την έναρξη της εμπειρικής αντιρετροϊκής θεραπείας (συνδυαστικού αντιρετροϊκού σχήματος που περιλαμβάνει τρία φάρμακα) και στις 4 έως 6 εβδομάδες, 3 μήνες και 6 μήνες μετά τον εντοπισμό του HIV στη μητέρα και την διακοπή του θηλασμού, για τον προσδιορισμό του HIV status του νεογνού. Εάν ένα νεογέννητο λαμβάνει ήδη προφύλαξη με ένα αντιρετροϊκό σχήμα διαφορετικό από την εμπειρική για τον HIV θεραπεία και διαγνωσθεί με HIV λοίμωξη, θα πρέπει να διακόπτεται η προφυλακτική αγωγή και να γίνεται έναρξη αντιρετροϊκής θεραπείας. Επιπλέον, θα πρέπει να διενεργείται εργαστηριακός έλεγχος αντοχής και να τροποποιείται η ART, εάν αυτό απαιτείται (DHHS 2018).

Η παρουσία ορισμένων συλλοιμώξεων στην HIV οροθετική μητέρα ή στο εκτεθειμένο στον ιό βρέφος έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο της μετάδοσης του HIV από τη μητέρα στο παιδί, ενώ η αντιμετώπιση αυτών φαίνεται ότι μπορεί να μειώσει την πιθανότητα της κάθετης μετάδοσης και να βελτιώσει τη γενική υγεία της μητέρας και του παιδιού. Στις συλλοιμώξεις αυτές περιλαμβάνονται η χοριοαμνιονίτιδα, οι λοιμώξεις της κατώτερης γεννητικής οδού (HSV, σύφιλη, τριχομονάδωση), η μαστίτιδα, οι ιογενείς συλλοιμώξεις (HBV, HCV, CMV κ.ά.), η φυματίωση, η ελονοσία, άλλες παρασιτικές λοιμώξεις (τοξοπλάσμωση, τρυπανοσωμίαση, ελμινθίαση), διάρροια των βρεφών και βρεφική στοματική καντιντίαση (Ellington 2011).

3.7 Περιτομή (Εκούσια) στους άνδρες

Η περιτομή στους άνδρες προτάθηκε για πρώτη φορά το 1986 ως παρέμβαση για τη μείωση του κινδύνου μόλυνσης από τον HIV (Fink 1986). Υπάρχουν αρκετές βιολογικές μελέτες οι οποίες προτείνουν πιθανούς μηχανισμούς, που αιτιολογούν την παρεχόμενη προστασία από την αφαίρεση της ακροποσθίας (Patterson 2002, McCoombe 2006, Donoval 2006, Weiss 2006). Οικολογικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι σε

περιοχές όπου η μετάδοση του HIV γίνεται κατά κύριο λόγο μέσω της ετεροφυλοφιλικής σεξουαλικής επαφής, ο επιπολασμός του HIV και η ανδρική περιτομή συσχετίζονται αντίστροφα (Bailey 2001). Ο επιπολασμός της HIV λοίμωξης έχει φανεί να είναι σημαντικά υψηλότερος μεταξύ ανδρών που δεν έχουν υποβληθεί σε περιτομή από ότι μεταξύ ανδρών με περιτομή, σε περισσότερες από 30 συγχρονικές μελέτες, ενώ προοπτικές μελέτες έχουν δείξει προστατευτική δράση της περιτομής, η οποία κυμαίνεται από 48-88% (Bongaarts 1989, Moses 1990, Caldwell and Caldwell 1996, Gray 2000, Reynolds 2004, Buchbinder 2005). Μία μετα-ανάλυση ανέφερε έναν σταθμισμένο σχετικό κίνδυνο 0,42 (95% ΔΕ= 0,34-0,54) μεταξύ όλων των ανδρών με περιτομή, με μικρότερο σχετικό κίνδυνο (άρα μεγαλύτερη προστασία από την περιτομή) 0,29 (0,20-0,41) μεταξύ εκείνων που βρίσκονταν σε υψηλότερο κίνδυνο για μόλυνση από τον HIV (Weiss 2000). Αργότερα, τρεις μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές περιτομής HIV οροθετικών ανδρών στην Υποσαχάρια Αφρική κατέδειξαν μείωση μόλυνσης από τον HIV κατά 50-60% σε άντρες που είχαν υποστεί περιτομή (Auvert 2005, Bailey 2007, Gray 2007), ενώ παρατηρήθηκε αυξημένη προστασία κατά τη διάρκεια σχεδόν 5 ετών παρακολούθησης (Gray 2012). Η περιτομή HIV οροθετικών ανδρών δεν φάνηκε να μειώνει τη μετάδοση του ιού στις συντρόφους τους και παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου μετάδοσης όταν οι άνδρες συνέχισαν τη σεξουαλική δραστηριότητα πριν από την πλήρη επούλωση της πληγής της περιτομής (Wawer 2009).

Η ανδρική περιτομή υποστηρίζεται ότι συμβάλλει και στη μείωση του κινδύνου μετάδοσης του HIV μεταξύ ανδρών που έχουν σεξουαλικές επαφές με άνδρες. Είναι βιολογικά πιθανό η περιτομή να παρέχει μία προφυλακτική δράση έναντι της μόλυνσης από HIV μεταξύ MSM που έχουν ενεργητικό ρόλο στη σεξουαλική επαφή, ενώ ο μηχανισμός πιστεύεται ότι είναι ο ίδιος και για την προστατευτική επίδραση στη σεξουαλική επαφή ετεροφυλόφιλων ανδρών. Ο εσωτερικός βλεννογόνος της ακροποσθίας παρουσιάζει λιγότερη κερατινοποίηση και μεγαλύτερη πυκνότητα των κυττάρων-στόχων για λοίμωξη από HIV (Hirbod 2010). Μία μετα-ανάλυση μελετών παρατήρησης κατέδειξε ελαφρώς χαμηλότερες πιθανότητες εμφάνισης HIV μεταξύ των ανδρών που είχαν υποστεί περιτομή, αν και το εύρημα θα μπορούσε να είναι προϊόν της τύχης (Millett 2008, Vermund 2008). Μία δεύτερη ανασκόπηση έδειξε ότι οι ενεργητικοί MSM κατά την πρωκτική σεξουαλική επαφή μπορεί να είχαν μικρότερο κίνδυνο HIV, εάν είχε προηγηθεί περιτομή (Templeton 2010). Οι προηγούμενες μελέτες μεταξύ MSM βασίστηκαν σε μεγάλο βαθμό στην αυτοαναφορά των

συμμετεχόντων παρά στη φυσική εξέταση, προκειμένου να εκτιμηθεί η κατάσταση της περιτομής.

Δεδομένου ότι η περιτομή θεωρείται ότι προστατεύει τους άνδρες από τη μόλυνση από τον HIV μέσω της βαλάνου του πέους, η προτίμηση σεξουαλικού ρόλου ή θέσης μπορεί να αποτελεί παράγοντα-κλειδί. Ωστόσο, αρχικά λίγες μελέτες είχαν λάβει σοβαρά υπόψη τους αυτόν τον παράγοντα (Gust 2010, Doerner 2013, Zhou 2013). Σε μία πρόσφατη συγχρονική μελέτη, μεταξύ των MSM που είχαν ενεργητικό ρόλο κατά την πρωκτική σεξουαλική επαφή, εκείνοι οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε περιτομή εμφάνισαν κατά 62% λιγότερες πιθανότητες μόλυνσης από τον HIV, ενώ μεταξύ των MSM που είχαν παθητικό ρόλο, εκείνοι με περιτομή εμφάνισαν κατά 46% λιγότερες πιθανότητες μόλυνσης με τον HIV συγκριτικά με εκείνους χωρίς περιτομή (Qian 2016).

Επιπρόσθετα, η περιτομή έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο άλλων σεξουαλικώς μεταδιδόμενων λοιμώξεων (Gray 2007, Gray 2009). Μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2005 στο Ρακάι της Ουγκάντα, ανέφερε ότι οι άνδρες που υποβλήθηκαν στην αρχή της μελέτης σε περιτομή, παρουσίασαν κατά 50% μείωση στα ποσοστά της εμφάνισης έλκους γεννητικών οργάνων (GUD), που οφείλεται στον έρπητα και στη σύφιλη, μείωση της συχνότητας εμφάνισης μαλακού έλκους (chancroid), μείωση της επίπτωσης του έρπητα των γεννητικών οργάνων (27%) και μείωση κατά 30%-35% στα ποσοστά εμφάνισης του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), συμπεριλαμβανομένων των τύπων που προκαλούν καρκίνο. Τα οφέλη της περιτομής φαίνεται ότι επεκτείνονται και στις συντρόφους των ανδρών, καθώς έχει αναφερθεί κατά 50% μείωση εκδήλωσης έλκους γεννητικών οργάνων, παράλληλα με μία δραματική μείωση εμφάνισης τριχομονάδωσης, HPV λοίμωξης και βακτηριακής κολπίτιδας (Bailey 2001, Weiss 2006).

Σε αντίθεση με πολλές άλλες βιοϊατρικές παρεμβάσεις, η περιτομή αποτελεί μία εφάπαξ διαδικασία, της οποίας τα σχετικά θέματα συμμόρφωσης του ατόμου περιορίζονται στην αποφυγή της σεξουαλικής επαφής κατά την επούλωση της πληγής (Padian 2010), ενώ μέσω μελετών μακροχρόνιας παρακολούθησης, έχει φανεί ότι η αποτελεσματικότητα αυτής της παρέμβασης δεν μειώνεται με την πάροδο του χρόνου (Kong 2011). Τέλος, υπάρχει η πεποίθηση ότι κατά την πάροδο μίας δεκαετίας, θα μπορούσε να αποτραπεί μία HIV λοίμωξη για κάθε 5-15 περιτομές που πραγματοποιήθηκαν σε περιοχές με γενικευμένες

επιδημίες (UNAIDS/WHO/SACEMA Expert Group on Modelling the Impact and Cost of Male Circumcision for HIV Prevention 2009).

3.8 Μείωση της βλάβης μεταξύ χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών

Εδώ και σχεδόν μία εικοσαετία, υποστηρίζεται η άποψη ότι ο HIV στους ΧΕΝ μπορεί να ελεγχθεί αποτελεσματικά, ασφαλώς και επικερδώς από την πρώιμη και πιο εντατική εφαρμογή ενός ολοκληρωμένου πακέτου στρατηγικών, γνωστό ως «πακέτο μείωσης της βλάβης» (IHRA 2010, Mathers 2010). Η «μείωση της βλάβης» ουσιαστικά αναφέρεται στην εφαρμογή στρατηγικών, που αποσκοπούν στον περιορισμό των δυσμενών συνεπειών, τόσο στην υγεία όσο και στις κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις που συνδέονται με την χρήση ψυχοτρόπων ουσιών, θεωρώντας τον σημαντικότερο από την ελάττωση της παράνομης λήψης τους (IHRA 2010). Υπάρχει ισχυρή σύσταση από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization - WHO), το Γραφείο των Ηνωμένων Εθνών για τα Ναρκωτικά και το Έγκλημα (United Nations Office on Drugs and Crime - UNODC) και το Κοινό Πρόγραμμα των Ηνωμένων Εθνών για το HIV / AIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS – UNAIDS) αναφορικά με την εφαρμογή της μείωσης της βλάβης ως μία προσέγγιση για την πρόληψη, τη θεραπεία και τη φροντίδα/περίθαλψη ατόμων που κάνουν ενέσιμη χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών (WHO 2012b). Το πακέτο μείωσης της βλάβης αποτελείται, κυρίως, από τα προγράμματα βελονών-συρίγγων και τη θεραπευτική αγωγή υποκατάστασης (Mathers 2010).

3.8.1 Προγράμματα βελονών-συρίγγων (Needle – Syringes Programs - NSPs)

Τα προγράμματα βελονών-συρίγγων συμβάλλουν στην αύξηση τη χρήσης αποστειρωμένου ενέσιμου εξοπλισμού και στη μείωση της διάρκειας κυκλοφορίας χρησιμοποιημένων βελονών και συρίγγων. Επιστημονικές μελέτες από τις αρχές της δεκαετίας του 1990 είχαν δείξει την αδρανοποίηση του HIV in vivo με τη χρήση απολυμαντικών μέσων (Shapshak 1994). Στην επιστημονική βιβλιογραφία, υπάρχουν αρκετές ανασκοπήσεις για την

αποτελεσματικότητα και χρησιμότητα των προγραμμάτων βελονών-συρίγγων (Committee on the Prevention of HIV Infection among Injecting Drug Users in High Risk Countries 2006, Wodak 2006, Jones 2010, Palmateer 2010, Wodak 2010), βάσει των οποίων καταδεικνύεται η αποτελεσματική συμβολή τους στην πρόληψη του HIV. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί και αποτελέσματα ερευνών παρατήρησης, όπου τα NSPs συσχετίζονταν με αυξημένη συχνότητα μετάδοσης του ιού (Bruneau 1997). Νεότερες πρωτογενείς έρευνες υποστηρίζουν ότι η επίπτωση της HIV λοίμωξης μειώνεται σε πληθυσμούς ΧΕΝ, όπου γίνεται διανομή αποστειρωμένου ενέσιμου υλικού (Uusküla 2011). Σε μία μετα-ανάλυση 12 μελετών, οι οποίες περιλάμβαναν τουλάχιστον 12.000 άνθρωπο-έτη παρακολούθησης, η εφαρμογή των NSP συσχετίστηκε με μείωση της μετάδοσης του HIV: συνολικός εκτιμητής επίδρασης 0,66 [95% ΔΕ= 0,43-1,01] σε όλες τις μελέτες και 0,42 (95% ΔΕ= 0,22-0,81) σε έξι μελέτες υψηλότερης ποιότητας (σύμφωνα με το εργαλείο Newcastle-Ottawa) (Aspinall 2014). Επιπρόσθετα, σύμφωνα με μία μελέτη που δημοσιεύθηκε στα τέλη του 2015, ο μέσος μηνιαίος ρυθμός των νέων HIV μολύνσεων μεταξύ χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών στην Ουάσινγκτον, μειώθηκε περίπου κατά 70% μετά την εφαρμογή του προγράμματος ανταλλαγής βελονών το 2008 (Ruiz 2016).

Τα προγράμματα βελονών-συρίγγων επιτρέπουν σε άτομα που ενίουν εξαρτησιογόνες ουσίες να αποκτήσουν νέες, αποστειρωμένες βελόνες και άλλα βοηθητικά μέσα, με ελάχιστο ή καθόλου κόστος, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος μόλυνσης από HIV. Τα NSP έχουν το πρόσθετο πλεονέκτημα της πρόληψης της μετάδοσης άλλων αιματογενώς μεταδιδόμενων νοσημάτων, όπως η ηπατίτιδα Β και C (Hagan 2011). Επιπλέον, μπορούν να χρησιμεύσουν ως πύλη για άλλες υπηρεσίες σχετικές με την πρόληψη της HIV λοίμωξης, καθώς η συμμετοχή, σε τακτική βάση, των ΧΕΝ στα προγράμματα αυτά δημιουργεί μια σειρά ευκαιριών για πρόσβαση σε άλλες μορφές υγειονομικής περίθαλψης, όπως η θεραπεία υποκατάστασης με οπιοειδή, ο έλεγχος και η παροχή συμβουλευτικής σχετικά με τον HIV και η θεραπεία για την HIV λοίμωξη, τη φυματίωση και την ηπατίτιδα (WHO 2004). Η διανομή των αποστειρωμένων βελονών ή συρίγγων στον ειδικό αυτό πληθυσμό, μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω διάφορων μέσων, συμπεριλαμβανομένων των φαρμακείων, των μηχανημάτων αυτόματης πώλησης και των παρεμβάσεων δρόμου (WHO 2012b). Οι σύριγγες χαμηλού νεκρού/κενού χώρου (low dead-space syringes) συλλέγουν 1.000 φορές λιγότερο υγρό, με αποτέλεσμα ο HIV να μην μπορεί να επιβιώσει πολύ καιρό σε αυτόν τον τύπο σύριγγας. Καθώς, όμως, η πρόσβαση σε σύριγγες χαμηλού νεκρού

χώρου είναι σπάνια, η παροχή τους από τα φαρμακεία και τα εν λόγω προγράμματα είναι αναγκαία (Zule 2013).

Τα κέντρα στα οποία οι ΧΕΝ κάνουν χρήση ενδοφλεβίων εξαρτησιογόνων υπό επιτήρηση, μπορούν επίσης να αποτελέσουν χρήσιμους συνδέσμους με τους χρήστες για εκπαιδευτικούς σκοπούς και έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν την από κοινού χρήση βελονών (Kerr 2005). Η έρευνα που διεξάγεται σε αυτές τις υπηρεσίες εξασφαλίζει, επίσης, την ύπαρξη επικαιροποιημένων πληροφοριών σχετικά με το ποιες εκπαιδευτικές τεχνικές λειτουργούν καλύτερα και ποιες επικίνδυνες πρακτικές συνεχίζουν να υιοθετούνται από τα άτομα αυτά (Degenhardt 2010). Λαμβάνοντας δε υπόψη, τα υψηλά επίπεδα εγκλεισμού μεταξύ των ατόμων που κάνουν ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών, η πρόσβαση σε αποστειρωμένο εξοπλισμό και η εφαρμογή NSP θα πρέπει να αποτελούν ζωτικής σημασίας συνιστώσα της υγειονομικής περίθαλψης εντός των φυλακών (WHO 2016). Το 2016, τα NSP ήταν διαθέσιμα σε 90 χώρες παγκοσμίως (HRI 2016).

3.8.2 Θεραπεία Υποκατάστασης με Οπιοειδή (Opioid Substitution Treatment - OST)

Ο κύριος στόχος των προγραμμάτων θεραπείας υποκατάστασης με οπιοειδή (OSPs) είναι η μείωση της ενέσιμης λήψης παράνομων οπιοειδών ουσιών. Αντίθετα με τα προγράμματα αποτοξίνωσης, τα OSPs βασίζονται σε τακτικές, ελεγχόμενες δόσεις ανταγωνιστών των οπιοειδών, με σκοπό τη διατήρηση των ασθενών για εκτεταμένη περίοδο (π.χ. 6 μήνες) στη θεραπεία και συνεπακόλουθα τη σταθεροποίησή τους. Η μεθαδόνη, ένας αγωνιστής οπιοειδών και η βουπρενορφίνη, ένας μερικός αγωνιστής, αποτελούν τα κύρια φαρμακευτικά σκευάσματα που συνταγογραφούνται ως θεραπεία υποκατάστασης σε άτομα τα οποία εξαρτώνται από τα οπιοειδή (Farrell 2012).

Από νωρίς υπήρχαν στοιχεία που συσχέτιζαν την εφαρμογή των προγραμμάτων υποκατάστασης με οπιοειδή με μείωση των επικίνδυνων για μόλυνση από τον HIV συμπεριφορών και με περιορισμό της εξάπλωσης του ιού (Metzger 1993, Serpelloni 1994, Sorensen 2000), ενώ είχε φανεί, επίσης, ότι η θεραπεία υποκατάστασης μειώνει τον κίνδυνο κάθετης μετάδοσης του HIV, από έγκυες γυναίκες εξαρτημένες από οπιοειδή στα βρέφη τους (Jones 2001). Νεότερες μελέτες ήρθαν να υποστηρίξουν τις ενδείξεις αυτές,

καταδεικνύοντας ότι, εκτός από τη μείωση της επιθυμίας και της χρήσης ηρωίνης ή άλλων παράνομων οπιοειδών και τη σημαντική συμβολή της στην κοινωνικοοικονομική επανένταξη και λειτουργία των ΧΕΝ (Farrell 1994, Simpson 2000), η θεραπεία υποκατάστασης μειώνει τη θνησιμότητα που σχετίζεται με τις ουσίες αυτές, την παραβατικότητα και την συμπεριφορά κινδύνου που αφορά στην ενέσιμη χρήση, ενώ βελτιώνει τη συμμόρφωση ως προς την αντιρετροϊκή αγωγή για τα άτομα που ζουν με τον HIV (Tilson 2007, Malta 2008, Suntharasamai 2009, Cornish 2010, Degenhardt 2010, Gowing 2011). Συστηματικές ανασκοπήσεις που πραγματοποιήθηκαν, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μείωση της συχνότητας των ενέσεων και της από κοινού χρήσης ενέσιμου εξοπλισμού, που σχετίζεται με την ένταξη του ατόμου σε πρόγραμμα θεραπείας υποκατάστασης, μεταφράζεται σε μείωση των περιστατικών HIV (Gowing 2011). Ωστόσο, οι ανασκοπήσεις αυτές βασίστηκαν σε μικρό αριθμό πρωτογενών μελετών, με περιορισμένο μέγεθος δείγματος (Sorensen 2000, Tilson 2007, Gowing 2011).

Το 2012, πραγματοποιήθηκε μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση δημοσιευμένων και μη μελετών παρατήρησης, με σκοπό να προσδιορίσει ποσοτικά τη σχέση μεταξύ της θεραπείας υποκατάστασης με οπιοειδή και του κινδύνου μετάδοσης του HIV, σε άτομα που κάνουν ενέσιμη χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών (MacArthur 2012). Όλες οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση αναφέρονταν στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας υποκατάστασης με μεθαδόνη. Βάσει των αποτελεσμάτων της, η θεραπεία υποκατάστασης με μεθαδόνη σχετίσθηκε με μείωση του κινδύνου μόλυνσης από τον HIV κατά 54% μεταξύ των ΧΕΝ (MacArthur 2012).

Η βουπρενορφίνη διατίθεται για θεραπεία υποκατάστασης ως υπογλώσσιο δισκίο ή μεμβράνη (film), αποτελούμενη από 4 μέρη βουπρενορφίνης προς ένα μέρος ναλοξόνης, ενώ το ένα ή και τα δύο από αυτά τα προϊόντα είναι διαθέσιμα σε τουλάχιστον 44 χώρες (Carrieri 2006). Ο συνδυασμός βουπρενορφίνης - ναλοξόνης σε ένα δισκίο αναπτύχθηκε για να μειώσει την ενέσιμη χρήση και φαίνεται ότι είχε θετικό αποτέλεσμα (Simojoki 2008). Μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή διάρκειας 12 εβδομάδων που διεξήχθη στη Γεωργία, το 2013, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η καθημερινή χορήγηση δόσεων μεθαδόνης και βουπρενορφίνης – ναλοξόνης, υπό ιατρική επίβλεψη, ακολουθούμενη από σταδιακή μείωση της δόσης (dose taper), ήταν αποτελεσματική στη μείωση της παράνομης χρήσης βουπρενορφίνης και άλλων οπιοειδών, καθώς και στη μείωση των επικίνδυνων για

μόλυνση από τον HIV συμπεριφορών μεταξύ των χρηστών βουπρενορφίνης (για μη ιατρικούς λόγους) και άλλων οπιοειδών (Otiashvili 2013). Μία επόμενη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, με την ονομασία HPTN 058, η οποία συνέκρινε την επίδραση δύο διαφορετικών στρατηγικών (βραχείας και μακράς διάρκειας) θεραπείας υποκατάστασης με βουπρενορφίνη – ναλοξόνη αναφορικά με την επίπτωση του HIV, μεταξύ εξαρτημένων από οπιοειδή ΧΕΝ, έδειξε ότι η εφαρμογή τους οδήγησε σε μειωμένη χρήση ναρκωτικών ουσιών και επικίνδυνων συμπεριφορών μεταξύ των συμμετεχόντων και στις δύο ομάδες (βάσει αυτο - αναφοράς), γεγονός που συνάδει με το χαμηλό ποσοστό εμφάνισης HIV που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης (Metzger 2015).

Επιπρόσθετα, βάσει δεδομένων που προέκυψαν από μία πρόσφατη μετα-ανάλυση, η OST συσχετίστηκε με κατά 69% αύξηση της έναρξης ART (λόγος κινδύνων [HR]=1,69, 95% ΔΕ= 1,32-2,15), αύξηση κατά 54% στην κάλυψη ART (σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων [OR]=1,54, 95% ΔΕ= 1,17-2,03), διπλάσια αύξηση στη συμμόρφωση (OR= 2,14, 95% ΔΕ= 1,41-3,26) και 23% μείωση στην πιθανότητα αποχώρησης από το θεραπευτικό πρόγραμμα (OR=0,77, 95% ΔΕ= 0,63-0,95). Παράλληλα, η θεραπεία υποκατάστασης συσχετίστηκε με αύξηση κατά 45% της πιθανότητας ιικής καταστολής (OR=1,45, 95% ΔΕ= 1,21-1,73) (Low 2016). Τέλος, μία μελέτη, η οποία διεξήχθη το 2017, υποστηρίζει ότι η θεραπεία υποκατάστασης με οπιοειδή βελτιώνει και το προληπτικό για τον HIV όφελος που παρέχει η ART (Mukandavire 2017).

Η παροχή επαρκούς πρόσβασης στη θεραπεία υποκατάστασης θα μπορούσε να αποτρέψει 130.000 νέες HIV λοιμώξεις κάθε χρόνο, σε περιοχές εκτός της Υποσαχάριας Αφρικής (UNAIDS 2016). Το 2016, η OST εφαρμοζόταν σε 80 χώρες (HRI 2016). Παρά την ύπαρξη επιστημονικά εμπεριστατωμένων στοιχείων υπέρ της αποτελεσματικότητας της θεραπείας υποκατάστασης, 78 χώρες που αναφέρουν χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών, δεν είχαν εφαρμόσει τέτοιου είδους προγράμματα έως το 2014. Από το 2012, μόνο δύο χώρες (Μπουρκίνα Φάσο και Τουρκία) έχουν εφαρμόσει πρόσφατα OST. Τέλος, ενώ 25 χώρες έχουν αυξήσει την παροχή OST, η Εσθονία, η Λιθουανία, η Σερβία, το Μεξικό και η Αυστραλία, την έχουν μειώσει (HRI 2014].

3.9 Εμβόλιο κατά του HIV

Παρά τις σημαντικές προόδους που έχουν σημειωθεί στον τομέα της πρόληψης της HIV λοίμωξης, δεν διατίθεται ακόμη κάποιο εμβόλιο που θα μπορούσε να αναχαιτίσει την εν λόγω επιδημία (Alchin 2014). Μεταξύ των πολλών προκλήσεων αναφορικά με την ανάπτυξη ενός προληπτικού εμβολίου έναντι του HIV, περιλαμβάνεται το γεγονός ότι παρά την ισχυρή ανοσολογική απόκριση κατά του HIV, τα μολυσμένα άτομα δεν εξουδετερώνουν τον ιό ή τις επιζήμιες επιδράσεις του, όπως συμβαίνει με άλλες μολυσματικές ασθένειες. Δεδομένου ότι η επιτυχής μόλυνση των CD4 Τ-λεμφοκυττάρων μπορεί να οδηγήσει σε λανθάνουσα λοίμωξη ανθεκτική στις ανοσολογικές αντιδράσεις ή τη χορήγηση ART, είναι πιθανό ότι θα απαιτηθούν ανοσολογικές αντιδράσεις που εμποδίζουν την αρχική ενσωμάτωση του ιού, όπως οι αμυντικοί μηχανισμοί που μεσολαβούνται από αντισώματα, προκειμένου να αποφευχθεί η HIV λοίμωξη. Η ανάπτυξη προστατευτικών αντισωμάτων μέσω του εμβολιασμού ενέχει πολλές προκλήσεις, δεδομένης της ουσιαστικής ποικιλομορφίας αλληλουχίας στις πρωτεΐνες του περιβλήματος, της γλυκοζυλίωσης των αντιγόνων του φακέλου, που προστατεύουν διατηρημένους επιτόπους από ανοσοαποκρίσεις και τις μεταβλητές περιοχές, που διεγείρουν ανοσοεπαρκείς αλλά μη-προστατευτικές ανοσοαποκρίσεις (Deeks 2015). Επιπρόσθετα, ενδέχεται να απαιτηθεί και συνεχής έκθεση σε ιικά αντιγόνα, προκειμένου να δημιουργηθεί μία ισχυρή ανοσολογική απόκριση που να είναι ικανή να προστατεύσει από τη μόλυνση με τον HIV (Barouch 2014, Haynes 2015). Παράλληλα, επιδιώκεται και η ανάπτυξη εμβολίων που καταστέλλουν ή ελέγχουν τον HIV, σε περίπτωση που η μόλυνση έχει ήδη λάβει χώρα (Hansen 2013).

Έχουν πραγματοποιηθεί πέντε κλινικές δοκιμές σχετικά με την αποτελεσματικότητα των υποψηφίων εμβολίων κατά του HIV. Μόνο μία μεταξύ αυτών, η επονομαζόμενη RV144, απέφερε ενθαρρυντικά αποτελέσματα παρέχοντας ενδείξεις προστασίας έναντι του ιού. Η κλινική αυτή δοκιμή αξιολόγησε ένα συνδυασμένο HIV εμβόλιο (φορέας ευλογιάς των καναρινιών με ενίσχυση πρωτεϊνικής υπομονάδας) και οδήγησε σε μείωση συχνότητας μόλυνσης από τον HIV κατά 31% σε 16.000 άνδρες και γυναίκες από την Ταϊλάνδη, κατά τη διάρκεια περιόδου 3,5 ετών (Rerks-Ngarm 2009). Από την ανάλυση των δεδομένων που προέκυψαν από αυτή τη δοκιμή, φάνηκε ότι τα μη εξουδετερωτικά αντισώματα, τα οποία έχουν διαφορετικό μηχανισμό δράσης, ενδέχεται να είναι υπεύθυνα για την προστασία. Ειδικότερα, το αντίσωμα IgG έναντι ενός συγκεκριμένου τμήματος του εξωτερικού

στρώματος του HIV – συγκεκριμένα, της περιοχής V1V2 του ιικού περιβλήματος – συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο μόλυνσης από τον HIV, εμφανίζοντας αποτελεσματικότητα της τάξης του 48% έναντι ιών που ταιριάζουν με το εμβόλιο σε ένα μόνο αμινοξύ στην περιοχή αυτή (Haynes 2012). Επιπλέον, είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι υψηλοί τίτλοι IgA αντισωμάτων συσχετίστηκαν με μειωμένη αποτελεσματικότητα. Επιπρόσθετες αναλύσεις υποδεικνύουν ότι τα αντισώματα αυτά μπορούν να αλληλεπιδρούν με ειδικά για τον HIV IgG αντισώματα, εμποδίζοντας την ικανότητά τους να μεσολαβούν στην καταστροφή μολυσμένων κυττάρων μέσω εξαρτώμενης από αντισώματα κυτταροτοξικότητας που διαμεσολαβείται από κύτταρα. Αυτά τα δεδομένα ενισχύουν την υπόθεση ότι μπορεί να αναπτυχθεί ένα προστατευτικό εμβόλιο κατά του HIV και καταδεικνύουν τη δυνητική σημασία των μη εξουδετερωτικών αντισωμάτων στην παρεχόμενη προστασία από τον ιό.

Προκειμένου να επιτευχθούν υψηλότερα επίπεδα προστασίας, αξιολογούνται νέες στρατηγικές ανάπτυξης εμβολίων έναντι του HIV (AVAC 2018, HVTN 2018, IAVI 2018). Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται η καθυστερημένη ενίσχυση, η επαγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων και η δημιουργία μίας πιο ισορροπημένης κυτταρικής ανοσολογικής απόκρισης. Πρόσφατα, απομονώθηκε μία αυξανόμενη οικογένεια ευρέως εξουδετερωτικών αντισωμάτων από μία υποομάδα HIV οροθετικών ατόμων. Ωστόσο, οι προσπάθειες για την επαγωγή αυτών των αντισωμάτων μέσω ενεργού ανοσοποίησης έχουν μέχρι στιγμής αποτύχει (Haynes 2015). Πολυάριθμα ευρέως εξουδετερωτικά αντισώματα έχουν ταυτοποιηθεί και αναπτύσσονται για να στοχεύουν διατηρημένες περιοχές του περιβλήματος του HIV. Πολλά από αυτά τα αντισώματα μπορούν να εξουδετερώνουν έως και το 90% των στελεχών του HIV, ενώ όταν συνδυάζονται μπορούν να εξουδετερώσουν ακόμη μεγαλύτερο ποσοστό (Burton 2015). Τα αντισώματα αυτά έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα προστατευτικά, όταν χορηγούνται παθητικά σε μοντέλα πρόκλησης σε ζώα. Μελέτες σχεδιάζονται για τη χρήση αυτών ως παθητικής ανοσοπροφύλαξης (Burton 2015). Από την άλλη πλευρά, ένα εμβόλιο που χρησιμοποίησε ανασυνδυασμένο φορέα κυτταρομεγαλοϊού rhesus απέτυχε να αποτρέψει την απόκτηση SIV σε πιθήκους, αλλά είχε ως αποτέλεσμα την εξάλειψη της λοίμωξης σε περίπου 50% αυτών που απέκτησαν τον ιό (Picker 2012, Hansen 2011). Σε αντίθεση με την προηγούμενη προσέγγιση που στηρίζεται στην προστασία που προκαλείται από αντισώματα, ο μηχανισμός δράσης αυτού του εμβολίου φαίνεται να σχετίζεται αποκλειστικά με την κυτταρική ανοσολογική απάντηση,

απουσία της συμβολής της προστασίας που προκαλείται από αντισώματα, επισημαίνοντας ότι πολλαπλές προσεγγίσεις για την ανάπτυξη εμβολίου HIV θα μπορούσαν να είναι επιτυχείς.

Μία από τις μεγάλες κλινικές δοκιμές ανάπτυξης εμβολίου έναντι του HIV, που βρίσκονται τώρα σε εξέλιξη, είναι η δοκιμή μίας νέας έκδοσης του εμβολιαστικού σχήματος της RV144, τροποποιημένου ώστε να είναι πιο μακροχρόνιο και αποτελεσματικό ενάντια στον επικρατέστερο υπότυπο HIV στη Νότια Αφρική, η οποία πλήττεται από τη μεγαλύτερη επιδημία HIV παγκοσμίως. Η μελέτη αυτή, η οποία ονομάστηκε HVTN 702, ξεκίνησε τον Νοέμβριο του 2016 και τα αποτελέσματά της αναμένονται μέχρι τα τέλη του 2020 (NIAID 2016b). Δύο άλλες μεγάλες κλινικές δοκιμές, οι οποίες είναι γνωστές ως μελέτες AMP, υιοθετούν μια σαφώς διαφορετική προσέγγιση. Ξεκίνησαν τον Απρίλιο του 2016 και διερευνούν κατά πόσο η ενδοφλέβια έγχυση ενός ευρέως εξουδετερωτικού αντισωμάτος (αντίσωμα VRC01) παρέχει προστασία έναντι όλων των στελεχών του HIV (NIAID 2016a). Τέλος, το 2017 στη Νότιο Αφρική, ξεκίνησε μία κλινική δοκιμή που ονομάζεται μελέτη Imbokodo, με σκοπό να δοκιμάσει ένα πειραματικό εμβολιαστικό σχήμα σχεδιασμένο ώστε να προστατεύει από τους υποτύπους του HIV σε όλο τον κόσμο. Το πειραματικό «εμβόλιο-μωσαϊκό» αποτελεί μία νέα ιδέα ανάπτυξης εμβολίων και περιέχει ένα μείγμα ή μωσαϊκό γονιδίων από διάφορους υποτύπους του HIV, υπεύθυνους για λοιμώξεις σε διάφορα μέρη του κόσμου (NIAID 2017).

3.10 Προφυλακτικό

3.10.1 Γυναικείο προφυλακτικό

Οι γυναίκες θεωρούνται πιο ευάλωτες ως προς την απόκτηση σεξουαλικώς μεταδιδόμενων νοσημάτων, λόγω ποικίλων βιολογικών, κοινωνικοοικονομικών, πολιτιστικών και πολιτικών παραγόντων, ενώ συχνά δεν είναι σε θέση να διαπραγματευτούν για την ασφάλεια της σεξουαλικής επαφής, ειδικά για τη χρήση του ανδρικού προφυλακτικού (Dunkle 2004, Hirsch 2007, Andersson 2008, Dunkle 2008, Jewkes 2010). Ως εκ τούτου, η χρήση γυναικείων προστατευτικών μέσων κατά την επαφή αποτελεί επιτακτική ανάγκη.

Το γυναικείο προφυλακτικό αποτελείται από μία θήκη από πολυουρεθάνη, η οποία έχει υποστεί λίπανση και καλύπτει την είσοδο της μήτρας (introitus in toto). Αποτελεί

αποτελεσματικό μέσο αντισύλληψης, ενώ παράλληλα προστατεύει και από τη μετάδοση HIV/ΣΜΝ, με αποτελεσματικότητα 95% με τέλεια χρήση και 79% με τυπική χρήση (Trussell 2011). Έχει συγκρίσιμη διπλή προστατευτική αποτελεσματικότητα με το ανδρικό προφυλακτικά (Gallo2012) και συχνά αναφέρεται ως εργαλείο για τη χειραφέτηση των γυναικών (Gollub 2000, PATH 2006, Mantell 2008). Ωστόσο, η πρόσβαση σε γυναικείο προφυλακτικό είναι πιο δύσκολη, πιο δαπανηρή, ενώ η διαθεσιμότητά του είναι πιο περιορισμένη. Επιπλέον, εμφανίζει χαμηλότερη αποδοχή, καθώς η εισαγωγή του είναι δύσκολη σε περίπτωση μη αποδοχής από τον σεξουαλικό σύντροφο (Marfatia 2015). Στα μειονεκτήματα της χρήσης του περιλαμβάνονται, επίσης, η δυσκολία αφαίρεσής του, η δυσκολία κατά τη διείσδυση, η δυσαρέσκεια στην προσαρμογή και την αίσθηση του προφυλακτικού κατά τη σεξουαλική επαφή, η ρήξη και ολίσθηση του προφυλακτικού και ο πόνος κατά τη σεξουαλική επαφή (Marfatia 2015).

Μία συστηματική ανασκόπηση που δημοσιεύτηκε το 2006, κατέδειξε έντονα τα οφέλη της χρήσης του γυναικείου προφυλακτικού στην αύξηση των ασφαλών σεξουαλικών επαφών, καθώς και στη μείωση της επίπτωσης των ΣΜΝ μεταξύ γυναικών (Vijayakumar 2006). Μία άλλη μελέτη, που πραγματοποιήθηκε ένα χρόνο νωρίτερα, εξέτασε τα ποσοστά αποτυχίας του γυναικείου και του ανδρικού προφυλακτικού, μεταξύ γυναικών με υψηλού κινδύνου σεξουαλική δραστηριότητα. Βάσει των αποτελεσμάτων αυτής, η ρήξη ήταν λιγότερο συχνή για τα γυναικεία προφυλακτικά απ' ότι για τα αντρικά προφυλακτικά, αλλά η ολίσθηση ήταν συχνότερη για τα γυναικεία προφυλακτικά. Από την πρώτη έως περισσότερες από 15 χρήσεις, το συνδυασμένο ποσοστό αποτυχίας μειώθηκε από 20% σε 1,2% για τα γυναικεία προφυλακτικά και από 9% σε 2,3% για τα ανδρικά προφυλακτικά (Valappil 2005). Το γυναικείο προφυλακτικό έχει αποδειχθεί σε in vitro μελέτες ότι είναι αδιαπέραστο από τον HIV και τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV), και σε μία κλινική δοκιμή ότι αποτρέπει ενδεχόμενη μόλυνση από τριχομονάδα (Drew 1990, Soper 1993). Το πιο εντυπωσιακό χαρακτηριστικό του γυναικείου προφυλακτικού είναι ότι δίνει στις γυναίκες τη δυνατότητα να προστατευτούν έναντι των ΣΜΝ, ανεξάρτητα από τη συνεργασία/συναίνεση του σεξουαλικού τους συντρόφου. Αυτό είναι άκρως σημαντικό, καθώς πολλές γυναίκες αδυνατούν να διαπραγματευτούν τη χρήση ανδρικού προφυλακτικού, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου η ανδρική κυριαρχία στις σχέσεις είναι πολιτιστικά καθιερωμένη (Nicollete 1996).

Το γυναικείο προφυλακτικό πρώτης γενιάς (FC1) ήταν μία πολυουρεθανική θήκη με λιπαντικό σιλικόνης, με εύκαμπτους δακτυλίους σε κάθε άκρο, οι οποίοι βοηθούσαν την εισαγωγή στον κόλπο και τη συγκράτηση του προφυλακτικού στη θέση του. Από το 2009, έχει αντικατασταθεί από το δεύτερο προϊόν της FHC (Female Health Company), το FC2 (FDA 2009). Το FC2 έχει τον ίδιο σχεδιασμό και διαστάσεις με το FC1, αλλά είναι κατασκευασμένο από ελαστικό νιτριλίου, συνθετικό λάτεξ (FHC 2011). Παράλληλα, υπάρχουν και άλλα μοντέλα γυναικείων προφυλακτικών, όπως το Woman's Condom, το Phoenurse, το Cupid (έχει ήδη λάβει έγκριση από τον WHO), το Panty (Condon Femenino), το Velvet και το VA w.o.w (Condom Feminine), τα οποία έχουν κοινά στοιχεία με μοναδικά σχεδιαστικά χαρακτηριστικά (Beksinska 2012).

Παρότι, όμως, έχουν παρέλθει περισσότερα από 20 χρόνια από την πρώτη έγκρισή του, η προσφορά και η χρήση γυναικείου προφυλακτικού είναι ανεπαρκείς (Peters 2010). Υπάρχουν ολιγάριθμα εδραιωμένα εθνικά προγράμματα (Warren 2003, Marseille 2008, UNFPA 2010), με περιορισμένη διανομή (USAID 2010), η οποία συχνά αποδίδεται στην έλλειψη πολιτικής και στήριξης από δωρητές (CHANGE 2008, Peters 2010, Gallo 2012), καθώς και στα υψηλά κόστη προμηθειών συγκριτικά με αυτά του ανδρικού προφυλακτικού (Hoffman 2004, Gallo 2012), παρά τη μακροπρόθεσμη αποδοτικότητα κόστους (Marseille 2001, Dowdy 2006). Καθώς οι επιλογές αναφορικά με τα γυναικεία προφυλακτικά αυξάνονται, η μέθοδος μπορεί να γίνει πιο προσιτή, ενθαρρύνοντας τη μεγαλύτερη διανομή και χρήση τους (Beksinska 2012).

3.10.2 Ανδρικό προφυλακτικό

3.10.2.1 Ιστορική αναδρομή

Στην εφεύρεση του προφυλακτικού οδήγησε σε μεγαλύτερο βαθμό ο φόβος απόκτησης σεξουαλικώς μεταδιδόμενων νοσημάτων, παρά η αντισύλληψη. Βάσει ιστορικών αναφορών, το 150 μ.Χ. χρησιμοποιείται ως προφυλακτικό μέσο ουροδόχος κύστη αίγας από το βασιλιά Μίνωα της Κρήτης. Οι Κινέζοι έκαναν χρήση μεταξωτού χαρτιού εμποτισμένου με λάδι, ενώ οι Ιάπωνες σκληρών θηκών φτιαγμένων από καβούκι χελώνας, κέρατο (kabutogata) ή από λεπτό δέρμα (Marfatia 2015). Κατά τη διάρκεια της επιδημίας της σύφιλης, περίπου το 1550 μ.Χ., αναπτύσσεται το προφυλακτικό από λινό ύφασμα από

τον Gabriello Fallopio (Edouard 2006). Παρόμοιου είδους προφυλακτικά αναφέρεται ότι χρησιμοποιούσε ο Καζανόβας τον 18ο αιώνα (Grimes 2000). Η μαζική παραγωγή προφυλακτικών από καουτσούκ ξεκίνησε μετά το 1843, όταν ο Charles Goodyear κατοχύρωσε με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας το βουλκανισμό του καουτσούκ που εφηύρε πέντε χρόνια πριν (Valdiserri 1988), ενώ το 1922 εισήχθη η χρήση υγρού λάτεξ στην παραγωγή του προφυλακτικού (Edouard 2006). Στα τέλη της δεκαετίας του 1960 χρησιμοποιήθηκε πολυουρεθάνη, αλλά λόγω του υψηλού ποσοστού ρήξης που παρουσίασαν αυτά τα προφυλακτικά, η έρευνα διακόπηκε (Marfatia 2015). Προφυλακτικά τα οποία είναι φτιαγμένα από έντερα ζώων είναι διαθέσιμα ακόμη και σήμερα, αλλά συστήνεται να χρησιμοποιούνται μόνο μια φορά.

3.10.2.2 Τύποι ανδρικού προφυλακτικού (βάσει υλικού κατασκευής)

Μεταξύ των υλικών που χρησιμοποιούνται για την κατασκευή των προφυλακτικών περιλαμβάνονται τα φυσικά υλικά, το ελαστικό λάτεξ και συνθετικά υλικά, όπως το πλαστικό. Τα προφυλακτικά που παρασκευάζονται από φυσικά υλικά [τυφλό έντερο (caecum) προβάτων, βοοειδών και αιγοειδών] αποτελούν αποτελεσματικό εμπόδιο κατά των σπερματοζωαρίων και βακτηριακών σεξουαλικώς μεταδιδόμενων νοσημάτων, αλλά δεν προστατεύουν από ιικούς οργανισμούς, όπως ο HIV, των οποίων το μέγεθος είναι μικρότερο από εκείνο των βακτηριδίων (Minuk 1986, Lytle 1990). Επιπλέον, τα φυσικά προφυλακτικά είναι πολύ λεπτά, επιτρέποντας τη μεταφορά της θερμότητας του σώματος μεταξύ των σεξουαλικών συντρόφων και προσδίδουν πιο φυσική αίσθηση κατά τη χρήση τους, ενώ ενδείκνυνται για άτομα που εμφανίζουν αλλεργία στο λάτεξ, καθώς έχει αναφερθεί ότι προκαλούν λιγότερους ερεθισμούς συγκριτικά με τα υπόλοιπα είδη προφυλακτικών (Marfatia 2015, Marfatia 2016).

Τα προφυλακτικά από λάτεξ είναι λιγότερο πορώδη από τα φυσικά προφυλακτικά και ως εκ τούτου αποτελούν ένα πιο αποτελεσματικό φραγμό έναντι μικρότερων οργανισμών, όπως ο HIV. Μειώνουν τη μεταφορά θερμότητας μεταξύ των σωμάτων, γεγονός που μπορεί να συμβάλει στη μείωση της σεξουαλικής ευχαρίστησης. Υπολογίζεται ότι το 1% έως 6% του γενικού πληθυσμού των Η.Π.Α. είναι αλλεργικοί στο λάτεξ, ενώ η αναλογία αυτή μπορεί να είναι πολύ υψηλότερη μεταξύ των πληθυσμών με μεγαλύτερη έκθεση στο υλικό αυτό, όπως οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης (Warner 2007). Επιπλέον, η

ποιότητα των latex προφυλακτικών μπορεί να επιδεινωθεί κατά την αποθήκευσή τους, λόγω οξείδωσης του λάτεξ (Free 1996).

Τα προφυλακτικά από πλαστικό (ή πολυουρεθάνης) βρίσκονται σε εξέλιξη. Παρέχουν ένα αποτελεσματικό φραγμό κατά του HIV, καθώς και βακτηριακών ΣΜΝ, ενώ παράλληλα επιτρέπουν καλύτερη μεταφορά θερμότητας. Είναι λεπτότερα από τα προφυλακτικά latex, αυξάνοντας την ευαισθησία, διάφανα και άοσμα. Παρόλα αυτά, τα πλαστικά προφυλακτικά είναι πιο ακριβά από τα προφυλακτικά από λατέξ και λιγότερο εύκαμπτα, με αποτέλεσμα να απαιτείται περισσότερη λίπανση. Ωστόσο, δεν καταστρέφονται εύκολα από τη χρήση λιπαντικών με βάση το λάδι ή από το όζον (Rosenberg 1996). Παράλληλα, έχει αναφερθεί υψηλότερος ρυθμός ρήξης και διαρροής σε σχέση με τα προφυλακτικά από latex (Frezieres 1998, Marfatia 2015). Το styrene ethylene butylene styrene (SEBS), ένα συνθετικό υλικό γνωστό στο εμπόριο ως Tactylon, μοιράζεται πολλά από τα χαρακτηριστικά του φυσικού λάτεξ, αλλά δεν προκαλεί αλλεργική αντίδραση σε άτομα με γνωστές αλλεργίες στο φυσικό λάτεξ (Lahti 1992). Το 1992, η πρώτη κλινική εκτίμηση ενός προφυλακτικού SEBS δεν διαπίστωσε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του ποσοστού κλινικής ρήξης του προφυλακτικού SEBS (1,2%) και του προφυλακτικού ελέγχου από latex (1,3%) (Trussell 1992). Ωστόσο, σε δύο μεταγενέστερες κλινικές δοκιμές, τα ποσοστά ρήξης διαφόρων προφυλακτικών SEBS, τα οποία κυμαίνονταν έως το 4,2%, ήταν υψηλότερα από αυτά των προφυλακτικών ελέγχου από λατέξ (Steiner 1993, Callahan 2000). Μια προοπτική κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε μεταξύ 1998-2000, έδειξε ότι κατά τη διάρκεια των πρώτων πέντε χρήσεων, το SEBS προφυλακτικό εμφάνιζε υψηλότερη συχνότητα ρήξης ή ολίσθησης κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής ή της απόσυρσης (4,0%) από τα προφυλακτικά latex (1,3%). Ειδικότερα, ο ρυθμός ρήξης για το SEBS προφυλακτικό ήταν περίπου οκτώ φορές υψηλότερος από εκείνον των προφυλακτικών από λάτεξ (Walsh 2003).

3.10.2.3 Ζητήματα που προκύπτουν σχετικά με τη χρήση του προφυλακτικού

Σφάλματα κατά τη χρήση προφυλακτικού: Τα σφάλματα τα οποία παρατηρούνται συνήθως κατά τη χρήση του προφυλακτικού είναι: (α) η καθυστέρηση της εφαρμογής του,

(β) η πρόωρη απομάκρυνση/αφαίρεσή του, (γ) η ολίσθηση αυτού κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής και (δ) η επαναχρησιμοποίησή του (Marfatia 2015).

Σε μία μελέτη φάνηκε ότι, ενώ ο επιπολασμός των σφαλμάτων χρήσης και άλλων σχετικών προβλημάτων ήταν παρόμοιος μεταξύ κολπικών και πρωκτικών ετεροφυλοφιλικών σεξουαλικών επαφών, ήταν πιο πιθανή η αναφορά χρήσης λιπαντικών με βάση το νερό (P <0,001) και το λάδι (P=0,037) κατά την πρωκτική επαφή, όπως επίσης και η πρόωρη αφαίρεση του προφυλακτικού πριν την ολοκλήρωση της επαφής (Topping 2011). Μία άλλη μελέτη μεταξύ νέων έγχρωμων ανδρών κατέδειξε ότι η λανθασμένη χρήση του προφυλακτικού και άλλα σχετικά προβλήματα παρατηρούνταν συχνά, με μερικά από τα κρίσιμα λάθη που αναφέρθηκαν παραπάνω να αναφέρονται από περισσότερους από 1 στους 5 νέους έγχρωμους άνδρες (Crosby 2014). Σε μία συγχρονική μελέτη, η οποία διεξήχθη στην Αρμενία, μεταξύ εκδιδόμενων γυναικών, αναφέρθηκαν σφάλματα χρήσης του προφυλακτικού από το 78% των συμμετεχόντων. Ο αριθμός των ατόμων με τα οποία είχαν σεξουαλική επαφή, η μεγαλύτερη συχνότητα εφαρμογής του προφυλακτικού στους πελάτες από την εκδιδόμενη, τα μεγαλύτερα εμπόδια αντίληψης αναφορικά με τη χρήση προφυλακτικών, τα υψηλότερα επίπεδα καταθλιπτικής συμπτωματολογίας και η σεξουαλική επαφή υπό την επήρεια αλκοόλ, παρουσίασαν σημαντική συσχέτιση με μεγαλύτερο αριθμό σφαλμάτων σχετικά με τη χρήση προφυλακτικού (Lang 2011). Επιπλέον, σε μία μελέτη μεταξύ ανδρών, που παρακολουθούνταν σε μία κλινική σεξουαλικώς μεταδιδομένων νοσημάτων, παρατηρήθηκε ότι το 19% των σφαλμάτων σχετίζονταν με προβλήματα «εφαρμογής και αίσθησης», το 15% με ρήξη, το 14% με απώλεια στύσης, το 9% συνδέονταν με απώλεια στύσης κατά την εφαρμογή, το 8% αφορούσε σε ολίσθηση κατά την απομάκρυνσή του και το 7% σε ολίσθηση κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής. Καμία από αυτές τις αθροιστικές μεταβλητές (συνολικά λάθη, συνολικά προβλήματα ή σύνολο λαθών και προβλημάτων) δεν σχετίστηκε σημαντικά με την ηλικία, με το αν ανήκαν σε κάποια μειονότητα ή με το αν οι άνδρες ανέφεραν ότι είχαν διδαχθεί ποτέ πώς να χρησιμοποιούν προφυλακτικά (Crosby 2008).

Αλλεργία στο λάτεξ: Μπορεί να εμφανιστεί με δύο μορφές: άμεση αλλεργική αντίδραση, η οποία είναι αντίδραση τύπου Ι (αναφυλαξία) και καθυστερημένη αντίδραση υπερευαισθησίας, η οποία είναι αντίδραση τύπου IV. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κνίδωση ή δερματικό εξάνθημα, κνησμό, βήχα, επιπεφυκίτιδα, φτέρνισμα, καταρροή,

θωρακικό άλγος, δύσπνοια, συριγμό, σύγχυση, χαμηλή αρτηριακή πίεση και ζάλη (Filon 2006, Gawchik 2011).

Παράγοντες που αποτρέπουν τη χρήση προφυλακτικού: Έχει διαπιστωθεί ότι το κόστος του προφυλακτικού αποτελεί συχνά εμπόδιο στη χρήση προφυλακτικών για τους οικονομικά αδυνάτους, ακόμη και στις ανεπτυγμένες χώρες. Σε πολλές κοινότητες, οι ηθικές αξίες, οι εθνικιστικοί και θρησκευτικοί παράγοντες διαδραματίζουν, επίσης, καθοριστικό ρόλο. Μεταξύ άλλων κοινωνικών παραγόντων, η ανισότητα μεταξύ των φύλων, η έλλειψη διαλόγου μεταξύ των σεξουαλικών συντρόφων όσον αφορά στη χρήση προφυλακτικού και το στίγμα που συνδέεται με το προφυλακτικό, θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε απροφύλακτη σεξουαλική επαφή. Ατομικά χαρακτηριστικά, όπως η αποστροφή προς το προφυλακτικό, η κατανάλωση αλκοόλ ή η χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών πριν από την σεξουαλική επαφή, το άγχος και η κατάθλιψη ήταν όλα αρνητικά συνδεδεμένα με τη χρήση προφυλακτικού (Sarkar 2008). Παρόμοιοι αποτρεπτικοί παράγοντες αναδείχθηκαν σε μία αντίστοιχη ανασκόπηση που διεξήχθη στην Ινδία. Ειδικότερα, τα σημαντικότερα εμπόδια, όπως η έλλειψη ιδιωτικότητας στα καταστήματα και το κοινωνικό στίγμα, συσχετίστηκαν με τη μη χρήση προφυλακτικού. Τα αναφερόμενα προβλήματα που σχετίζονται με τη μη χρήση προφυλακτικού περιλάμβαναν: τη μη αποδοχή του από τον σεξουαλικό σύντροφο, την αντίληψη ότι δεν είναι αποτελεσματικό, τη μειωμένη άνεση, την έλλειψη σεξουαλικής ικανοποίησης με τη χρήση προφυλακτικού, τη κατάχρηση αλκοόλ από τον σύζυγο, την κατάθλιψη, το άγχος και τη μη διαθεσιμότητα εκείνη τη στιγμή (Donta 2014). Επιπλέον, η στείρωση, ως μέθοδος αντισύλληψης, παίζει σημαντικό ρόλο, καθώς ζευγάρια στα οποία ο άνδρας ή η γυναίκα έχει υποβληθεί σε αυτή τη διαδικασία, μπορεί να μην παρακινηθούν να χρησιμοποιήσουν προφυλακτικό, ενώ παράλληλα μπορεί να θεωρήσουν ότι η προτροπή τους για χρήση προφυλακτικού αποτελεί ένδειξη απιστίας ή ύπαρξης πολλαπλών σεξουαλικών συντρόφων (Marfatia 2015).

3.10.2.4 Αποτελεσματικότητα της χρήσης προφυλακτικού στην πρόληψη της HIV λοίμωξης

Η αναποτελεσματικότητα του προφυλακτικού μπορεί να αποτελεί συνέπεια της αστοχίας του προϊόντος (π.χ. ιική διαπερατότητα, χαμηλή ποιότητα), της κακής χρήσης (π.χ. ρήξη, ολίσθηση) ή του συνδυασμού των ανωτέρω. Οι πρώτες εργαστηριακές αξιολογήσεις

μικρών μεγεθών δείγματος έδειξαν ότι τα προφυλακτικά από λάτεξ αποτελούν αποτελεσματικό ιικό φραγμό (Van De Perre 1987, Carey 1992, Kettering 1993, Lytle 1997). Η αποτελεσματικότητα του προφυλακτικού στην πρόληψη της μετάδοσης της HIV λοίμωξης έχει, επίσης, εξεταστεί μέσω της εφαρμογής μελετών παρατήρησης, παρόμοιων με εκείνες που χρησιμοποιούνται για την αντισύλληψη. Ο κίνδυνος αποτυχίας της χρήσης προφυλακτικού ή ο σχετικός κίνδυνος, υπολογίζονται διαιρώντας τον κίνδυνο ή τον ρυθμό εμφάνισης ορομετατροπής μεταξύ των ζευγαριών που φορούν πάντα προφυλακτικό, με τον κίνδυνο ή τον ρυθμό εμφάνισης μετάδοσης του HIV μεταξύ αυτών που δεν χρησιμοποιούν ποτέ προφυλακτικό, ή είναι ασυνεπείς ως προς τη χρήση του.

Το 1993 διενεργήθηκε μία μετα-ανάλυση δεδομένων που προέρχονταν από in vivo μελέτες παρατήρησης HIV οροασύμβατων ετεροφυλόφιλων ζευγαριών, προκειμένου να εκτιμηθεί η προστατευτική επίδραση του προφυλακτικού στη μετάδοση της HIV λοίμωξης (Weller 1993). Βάσει των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης αυτής, ο συνολικός σχετικός κίνδυνος υπολογίστηκε να είναι 0,31 και συνεπώς η αποτελεσματικότητα του προφυλακτικού στην πρόληψη του HIV ανερχόταν σε 69% (παρότι η αντίστοιχη αποτελεσματικότητά του ως μέσο αντισύλληψης άγγιζε το 87%).

Αργότερα, κατά την περίοδο μεταξύ 1997-1999, νέες ανασκοπήσεις προηγούμενων μελετών διαπίστωσαν ότι το προφυλακτικό είναι κατά 87-94% αποτελεσματικό, όταν χρησιμοποιείται με συνέπεια. Ειδικότερα, μία επανεξέταση μελετών σχετικών με την HIV ορομετατροπή, υπέδειξε ότι τα προφυλακτικά είναι 90 έως 95% αποτελεσματικά όταν χρησιμοποιούνται με συνέπεια, δηλαδή οι συνεπείς χρήστες προφυλακτικών είναι 10 έως 20 φορές λιγότερο πιθανό να μολυνθούν όταν εκτεθούν στον ιό, από ότι είναι οι ασυνεπείς χρήστες ή όσοι δεν χρησιμοποιούν καθόλου προφυλακτικά (Pinkerton 1997). Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν χρησιμοποιώντας μοντέλα πρόβλεψης πιθανότητας μετάδοσης, βάσει των οποίων τα προφυλακτικά μειώνουν την πιθανότητα μετάδοσης του HIV από τον άνδρα στη γυναίκα, ανά επαφή, κατά περίπου 95%.

Για να καταδειχθεί ο αντίκτυπος των διαφορετικών παραδοχών σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χρήσης προφυλακτικού στην πρόληψη της μετάδοσης του HIV, μελετήθηκε κοινότητα ομοφυλόφιλων ανδρών, στην οποία ο επιπολασμός της HIV λοίμωξης ήταν 20%, υποθέτοντας ότι κάθε άτομο είχε σεξουαλική επαφή μία φορά την εβδομάδα με ένα μονογαμικό σύντροφο από τον ίδιο πληθυσμό (Pinkerton 1998). Η

αναμενόμενη ετήσια επίπτωση της HIV λοίμωξης σε αυτήν την κοινότητα ήταν 13% εάν δεν χρησιμοποιούσαν ποτέ προφυλακτικό, ενώ η συνεπής χρήση του κατά 95% αποτελεσματικού προφυλακτικού θα μείωνε την επίπτωση σε περίπου 1%. Σε αυτό το παράδειγμα, η πιθανότητα μετάδοσης για 52 σεξουαλικές επαφές παρουσία προφυλακτικού ήταν μικρότερη από εκείνη μίας απροφύλακτης σεξουαλικής επαφής. Επιπλέον, η ασυνεπής χρήση προφυλακτικού φάνηκε να προσφέρει, επίσης, κάποια προστασία κατά του HIV, καθώς η μείωση της πιθανότητας μετάδοσης που επιτεύχθηκε με τη χρήση προφυλακτικού κατά το 50% των επαφών, ήταν ίση με σχεδόν το ήμισυ της μείωσης που σχετίζεται με τη συνεπή χρήση του προφυλακτικού.

Το 1999 πραγματοποιήθηκε μία μετα-ανάλυση δεδομένων σχετικών με τη χρήση προφυλακτικού και την ορολογική ως προς τον HIV κατάσταση, τα οποία προήλθαν από 25 δημοσιευμένες μελέτες HIV οροασύμβατων ετεροφυλόφιλων ζευγαριών (Davis 1999). Η χρήση του προφυλακτικού ταξινομήθηκε σε τρεις υποκατηγορίες: χρήση πάντα (στο 100% των σεξουαλικών επαφών), μερικές φορές (1-99%, 0-99% ή 1-100%) ή ποτέ (0%), ενώ έγινε διαστρωμάτωση των μελετών βάσει του σχεδιασμού, της κατεύθυνσης της μετάδοσης και της σχετικής κατηγορίας αναφορικά με τη συχνότητα χρήσης προφυλακτικού. Η αποτελεσματικότητα του προφυλακτικού υπολογίστηκε από τον ρυθμό μετάδοσης του ιού για τους απόλυτα συνεπείς (πάντα) και τους μη χρήστες (ποτέ) προφυλακτικού. Αναφορικά με τους απόλυτα συνεπείς χρήστες, η επίπτωση της HIV λοίμωξης ήταν 0,9 ανά 100 άνθρωπο-έτη (95% ΔΕ= 0,4-1,8). Για τους μη χρήστες, η επίπτωση εκτιμήθηκε σε 6,8 ανά 100 άνθρωπο-έτη (95% ΔΕ= 4,4-10,1) για τη μετάδοση από τον άνδρα στη γυναίκα, 5,9 ανά 100 άνθρωπο-έτη (95% ΔΕ= 1,5-15,1) για μετάδοση από τη γυναίκα στον άνδρα και 6,7 ανά 100 άνθρωπο-έτη (95% ΔΕ= 4,5-9,6) σε δείγματα που καθόριζαν την κατεύθυνση της μετάδοσης. Γενικά, η αποτελεσματικότητα του προφυλακτικού στην πρόληψη της μετάδοσης του HIV εκτιμήθηκε ότι είναι 87%, αλλά φάνηκε ότι μπορεί να κυμαίνεται από 60% έως 96%.

Αργότερα, πραγματοποιήθηκε μία συστηματική ανασκόπηση, της οποίας στόχος ήταν η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του προφυλακτικού στη μείωση της μετάδοσης του HIV μέσω της ετεροφυλοφιλικής σεξουαλικής επαφής (Weller 2002). Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση έπρεπε να πληρούν τα εξής κριτήρια: να παρέχουν στοιχεία σχετικά με σεξουαλικώς ενεργά HIV οροασύμβατα ετεροφυλόφιλα ζευγάρια, να

έχουν σχεδιασμό διαχρονικής μελέτης, (3) να προσδιορίζεται η HIV κατάσταση του ατόμου ορολογικά και (4) να εμπεριέχουν πληροφορίες χρήσης προφυλακτικού σε ομάδες συνεπών (100%) ή μη (0%) χρηστών. Από τις 4.709 αναφορές που προσδιορίστηκαν αρχικά, 14 συμπεριλήφθηκαν στην τελική ανάλυση. Υπήρχαν 13 μελέτες συνεπών χρηστών που έδωσαν μία ομοιογενή εκτίμηση της επίπτωσης του HIV στο 1,14 [95% ΔΕ= 0,56-2,04] ανά 100 άνθρωπο-έτη, ενώ 10 μελέτες μη χρηστών, φάνηκαν να είναι ετερογενείς. Οι μελέτες με το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα παρακολούθησης, οι οποίες συνίσταντο κυρίως από μελέτες συντρόφων αιμορροφιλικών ασθενών και ασθενών που υποβλήθηκαν σε μετάγγιση αίματος, έδωσαν μια εκτίμηση της επίπτωσης του HIV της τάξης του 5,75 [95% ΔΕ= 3,16-9,66] ανά 100 άνθρωπο-έτη. Η συνολική αποτελεσματικότητα (η ποσοστιαία μείωση της HIV ορομετατροπής με χρήση προφυλακτικού), υπολογίστηκε περίπου στο 80%.

Πρόσφατα, δημοσιεύθηκαν δύο μεγάλες μελέτες, εκ των οποίων η μία διεξήχθη στην Αφρική (Hughes 2012) και η άλλη στην Ασία (Wang 2013) και οι οποίες περιλάμβαναν περίπου τα δύο τρίτα των HIV οροασύμβατων ετεροφυλόφιλων ζευγαριών που έχουν διερευνηθεί, μέχρι στιγμής, στη βιβλιογραφία. Βάσει της πρώτης, η χρήση προφυλακτικού μειώνει τον κίνδυνο ανά σεξουαλική επαφή κατά 78%, ενώ η τελευταία μελέτη υποστηρίζει ότι το προφυλακτικό είναι κατά 97% αποτελεσματικό στην πρόληψη της HIV λοίμωξης.

3.11 Γνώση σχετικά με την πρόσφατη HIV λοίμωξη

Λαμβάνοντας υπόψη τόσο τα ιολογικά, ανοσολογικά και κλινικά οφέλη της θεραπευτικής αντιμετώπισης της πρόσφατης HIV λοίμωξης, όσο και τη συμβολή της φάσης αυτής στην περαιτέρω εξάπλωση της επιδημίας του HIV, γίνεται σαφές ότι η γνώση αναφορικά με τον ρόλο της πρόσφατης λοίμωξης στη μετάδοση του ιού θα μπορούσε να αποτελέσει ένα ακόμη μέσο στη μάχη κατά του HIV (Bandura 2004). Στην περίπτωση της σωστής ενημέρωσης για τον ρόλο της πρόσφατης HIV λοίμωξης, η εξέταση για τον HIV ή η αναζήτηση ιατρικής φροντίδας ίσως γινόταν σε πιο πρώιμο στάδιο, περιορίζοντας έτσι την εξέλιξη, αλλά και την περαιτέρω μετάδοση της HIV λοίμωξης, με εξαιρετική σημασία σε περιπτώσεις έξαρσης της επιδημίας και αυξημένης επίπτωσης του HIV.

Μελέτες υποστηρίζουν τη συσχέτιση της γνώσης αναφορικά με τη HIV λοίμωξη με την επίτευξη αποτελεσματικού ελέγχου της επικίνδυνης συμπεριφοράς (López 1994, Sowell 1996, Tapia-Aguirre 2004). Μεταξύ ΧΕΝ με χαμηλό επίπεδο αντίληψης κινδύνου για τον HIV, το υψηλό επίπεδο γνώσης αναφορικά με τον HIV συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα σεξουαλικής συμπεριφοράς κινδύνου (Noroozinejad 2013). Παράλληλα, σε μία μελέτη που διεξήχθη στο Βιετνάμ, η γνώση σχετικά με το HIV/AIDS φάνηκε να ήταν μέτρια, αλλά σημαντικά σχετιζόμενη με τη συνεπέστερη χρήση προφυλακτικού μεταξύ εκδιδομένων ατόμων (Vian 2012). Έρευνες συνηγορούν επίσης στο ότι η παραπληροφόρηση σχετικά με τον HIV παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με το στίγμα και τις διακρίσεις που σχετίζονται με την HIV λοίμωξη, καθώς και με τα υψηλά ποσοστά υιοθέτησης επικίνδυνων για μόλυνση με τον ιό συμπεριφορών (MacLachlan 2002, Hicks 2006). Πολλά προγράμματα πρόληψης έχουν επικεντρωθεί στην αύξηση/βελτίωση της γνώσης σχετικά με τη μετάδοση του ιού, προκειμένου να υπερκερασθούν οι σχετικές παρανοήσεις, οι οποίες θα μπορούσαν να αποτρέψουν τη μεταβολή της συμπεριφοράς προς τις ασφαλείς πρακτικές και να μειώσουν το στίγμα κατά των ατόμων που ζουν με HIV/AIDS (Plautz 2007). Έχει αποδειχθεί δε ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του στιγματισμού των HIV οροθετικών ατόμων και παρερμηνειών αναφορικά με τη μετάδοση του HIV (Herek 2002).

Από την άλλη πλευρά, η έλλειψη γνώσης και η ανεπάρκεια διαπραγματευτικών ικανοτήτων αναφορικά με τον HIV και τις συμπεριφορές υψηλού κινδύνου φαίνεται ότι επηρεάζουν αρνητικά τις αντιλήψεις για τον κίνδυνο, την ευπάθεια, την ανάγκη εργαστηριακού ελέγχου για HIV και τη συμμόρφωση σε ένα αντιρετροϊκό θεραπευτικό σχήμα (MacLachlan 2002, Hicks 2006, Swenson 2010).

Από τη βιβλιογραφία, καταδεικνύεται ότι έχουν γίνει αρκετές ερευνητικές προσπάθειες να εκτιμηθεί το επίπεδο γνώσης διαφόρων ομάδων πληθυσμού (και ειδικότερα αυτών που ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου για μόλυνση με τον HIV), αλλά και η σχέση της με τις συμπεριφορές και στάσεις των ατόμων απέναντι σε άτομα που ζουν με HIV/AIDS (Sowell 1996, Ugarte 2013, Prasad 2014, Chen 2016, Mazzitelli 2016, Nubed 2016). Σε μία μελέτη, που πραγματοποιήθηκε στο Σιάτλ το 2009, μεταξύ HIV οροαρνητικών ανδρών που είχαν σεξουαλικές επαφές με άλλους άνδρες, φάνηκε ότι 64% αυτών μπορούσαν να ονομάσουν τουλάχιστον ένα σύμπτωμα της πρόσφατης HIV λοίμωξης, αλλά μόνο το 39% αυτών που

γνώριζαν ότι η πρωτολοίμωξη μπορεί να μιμηθεί τη γριππώδη συνδρομή, θα αναζητούσαν ιατρική φροντίδα σε περίπτωση εκδήλωσης ανάλογων συμπτωμάτων. Το 65% αυτών δε που ανέφεραν την εμφάνιση εμπύρετου νοσήματος διάρκειας μία εβδομάδας, παρουσία εξανθήματος τον προηγούμενο χρόνο, αναζήτησαν ιατρική περίθαλψη, αλλά μόνο το 30% από αυτούς εξετάστηκε για τον HIV (Stekler 2006). Παράλληλα, μία αναδρομική μελέτη που διενεργήθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο, διαπίστωσε ότι περίπου το 50% των ατόμων που είχαν μολυνθεί από τον HIV και τα οποία είχαν παλαιότερα εμφανίσει συμπτώματα HIV πρωτολοίμωξης αναζήτησαν ιατρική φροντίδα κατά τη στιγμή της εκδήλωσης των συμπτωμάτων. Από αυτούς δε, μόνο οι μισοί περίπου διαγνώστηκαν με οξεία HIV λοίμωξη κατά την πρώτη επίσκεψη (Sudarshi 2008). Αργότερα, ως μέρος μίας πολυκεντρικής μελέτης, διερευνήθηκε η κατανόηση της οξείας φάσης της HIV λοίμωξης μεταξύ 34 ατόμων, τα οποία διαγνώστηκαν με οξεία/πρόσφατη λοίμωξη σε έξι πόλεις των ΗΠΑ. Στη μελέτη αυτή, διαπιστώθηκε αξιοσημείωτη έλλειψη ευαισθητοποίησης σχετικά με τα συμπτώματα του οξέος ρετροϊκού συνδρόμου, καθώς και έλλειψη σαφήνειας αναφορικά με τις μεθόδους εργαστηριακού ελέγχου της οξείας φάσης της HIV λοίμωξης. Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων δε γνώριζε την έννοια και τις συνέπειες της οξείας HIV λοίμωξης, και ειδικά ότι πρόκειται για μία περίοδο ιδιαίτερα αυξημένης μολυσματικότητας. Ωστόσο, σημειώθηκε ότι τα άτομα τα οποία είχαν γνώση αναφορικά με την πρόσφατη λοίμωξη και είχαν εμφανίσει συμπτωματολογία, απέφευγαν σεξουαλικές συμπεριφορές υψηλού κινδύνου, ακόμη και πριν τεθεί η κλινική διάγνωση της HIV λοίμωξης (Remien 2009).

Το 2013, δημοσιεύτηκε μία μελέτη η οποία αφορούσε στη γνώση, στις στάσεις και στις συμπεριφορές σχετικά με τη HIV λοίμωξη, ανδρών μαθητών κολλεγίου που είχαν σεξουαλικές επαφές με άλλους άνδρες, εστιάζοντας στη γνώση για την οξεία HIV λοίμωξη. Παρά τα υψηλά επίπεδα γνώσεων σχετικά με τη HIV λοίμωξη γενικά, οι ερωτηθέντες επέδειξαν σημαντικά κενά γνώσης αναφορικά με την οξεία φάση της νόσου. Μόνο το 46% των συμμετεχόντων στην έρευνα δήλωσε ότι είχε ακούσει για την εμφάνιση συμπτωμάτων που σχετίζονται με την οξεία HIV λοίμωξη, ενώ οι περισσότεροι πίστευαν λανθασμένα ότι πάνω από το 90% των HIV οροθετικών ατόμων HIV δεν παρουσιάζει συμπτώματα κατά τις πρώτες εβδομάδες έως μήνες μετά τη μόλυνση. Επιπλέον, ενώ οι περισσότεροι γνώριζαν ότι οι συνήθως εκτελούμενοι έλεγχοι αντισωμάτων για τον HIV, όπως η μέθοδος ELISA, μπορεί να μην είναι σε θέση να ανιχνεύσουν τον ιό, το 22% των συμμετεχόντων δεν γνώριζε ότι ένα μολυσμένο με τον HIV άτομο μπορεί να έχει ένα αρνητικό αποτέλεσμα

στον εργαστηριακό έλεγχο. Αναφορικά με την αντίδρασή τους σε περίπτωση υποψίας οξείας HIV λοίμωξης, μόνο το 42% δήλωσε ότι πιθανώς θα αναζητούσε ιατρική φροντίδα επί εμφάνισης οξέων συμπτωμάτων (Grin 2013). Μία πρόσφατη μελέτη που αφορούσε σε μεγαλύτερο δείγμα ανδρών που έχουν σεξουαλικές επαφές με άνδρες στις ΗΠΑ, έδειξε ότι μόνο το 39% των συμμετεχόντων γνώριζε ότι η οξεία HIV λοίμωξη μπορεί να συνοδεύεται από την εκδήλωση συμπτωματολογίας, ενώ μόνο το ένα τέταρτο εξ' αυτών ήξερε τη χρονική διάρκεια των συμπτωμάτων της φάσης αυτής (2-4 εβδομάδες) (Siegler 2015).

Ωστόσο, παρά τον κριτικής σημασίας ρόλο που διαδραματίζει η πρόσφατη HIV λοίμωξη στην περαιτέρω μετάδοση και εξέλιξη της νόσου, παρατηρείται ένα κενό βιβλιογραφικά, σε σχέση με έρευνες, τόσο ποιοτικές όσο και ποσοτικές, οι οποίες να αφορούν στη γνώση, στις στάσεις και στις απόψεις για την πρώιμη φάση της λοίμωξης.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 4ο

Υλικό και μέθοδοι

Εισαγωγή

Η σεξουαλική επαφή παραμένει κύριος τρόπος μετάδοσης της HIV λοίμωξης παγκοσμίως. Συνεπώς, ο ρόλος του προφυλακτικού στην πρόληψη του HIV είναι υψίστης σημασίας. Η μέτρηση της αποτελεσματικότητας του προφυλακτικού είναι απαραίτητη για τη βέλτιστη ανάπτυξη, εφαρμογή και αξιολόγηση συνδυασμένων στρατηγικών πρόληψης (Lasry 2014). Λαμβάνοντας υπόψη τα νέα στοιχεία που έχουν προκύψει κατόπιν της τελευταίας δημοσιευμένης συστηματικής ανασκόπησης (Weller 2002), συμπεριλαμβανομένων των νέων δεδομένων από ένα πολύ μεγάλο αριθμό HIV οροασύμβατων ετεροφυλόφιλων ζευγαριών και τη διαθεσιμότητα εξελιγμένων μετα-αναλυτικών τεχνικών για τη σύνθεση των στοιχείων, κρίθηκε αναγκαία η διεξαγωγή μίας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης της βιβλιογραφίας, με στόχο την παραγωγή επικαιροποιημένων και ακριβέστερων εκτιμήσεων της αποτελεσματικότητας του προφυλακτικού.

Αρχικός στόχος ήταν και η συνολική εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης μεταξύ των ΧΕΝ, με κύριους εκπροσώπους τα προγράμματα βελονών-συρίγγων και τη θεραπεία υποκατάστασης με οπιοειδή (NSPs/OSPs programs), ώστε να καθοριστεί με ακρίβεια η συνεισφορά τους στη μείωση της επίπτωσης του HIV. Κατά την εκτενή βιβλιογραφική αναζήτηση που διενεργήθηκε, φάνηκε ότι είχαν πραγματοποιηθεί πρόσφατα μετα-αναλύσεις/ανασκοπήσεις αναφορικά με το εν λόγω θέμα. Λαμβάνοντας υπόψη την επιδημία του HIV που πρωτοεμφανίστηκε στην Ελλάδα μεταξύ των ΧΕΝ το 2011 και το γεγονός ότι η από κοινού χρήση ενδοφλέβιων εξαρτησιογόνων ουσιών με HIV οροθετικά άτομα, αλλά και η υιοθέτηση σεξουαλικών συμπεριφορών υψηλού κινδύνου οδηγεί αυτή την ομάδα του πληθυσμού στη μόλυνση από τον HIV (Prasad 2014), το ερευνητικό μας ενδιαφέρον στράφηκε προς το γνωστικό επίπεδο των

ατόμων αυτών σχετικά με τη HIV λοίμωξη και δη με την οξεία της φάση, η οποία είναι η πλέον μολυσματική. Σχετικά δεδομένα συγκεντρώθηκαν σε δύο νέου τύπου παρεμβάσεις: στο Πρόγραμμα «ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ» και στο «Ερευνητικό Πρόγραμμα Παρέμβασης με σκοπό τη Μείωση της Μετάδοσης του HIV (Transmission Reduction Intervention Project - TRIP)», που εφαρμόστηκαν προκειμένου να ανιχνευτούν όσο το δυνατό περισσότερες περιπτώσεις νέων HIV μολύνσεων στην ομάδα των ΧΕΝ, να λάβουν συμβουλευτική και να γίνει σύνδεσή τους με τη θεραπεία (σε περιπτώσεις που αυτό ήταν απαραίτητο), με απώτερο στόχο την αναχαίτιση της εξάπλωσης της επιδημίας.

Συμπερασματικά, η παρούσα ερευνητική μελέτη είχε ως στόχο:

1) την εκτίμηση, με τη μέγιστη δυνατή ακρίβεια, της αποτελεσματικότητας του προφυλακτικού στη μείωση της πιθανότητας μετάδοσης του HIV μεταξύ ετεροφυλόφιλων ζευγαριών, καθώς και στην αναζήτηση παραγόντων που ενδεχομένως επηρεάζουν την αποτελεσματικότητά του, μέσω της διενέργειας μετα-ανάλυσης, και

2) την αξιολόγηση, μέσω ανάλυσης πρωτογενών δεδομένων, του επιπέδου γνώσης σχετικά με την πρόσφατη λοίμωξη, καθώς και των νορμών και συμπεριφορών έναντι ατόμων που έχουν πρόσφατα μολυνθεί με τον HIV, μεταξύ ΧΕΝ, σε μία περίοδο όπου η επίπτωση του HIV στην ομάδα αυτή ήταν υψηλή.

4.1 Περιγραφή της μετα-ανάλυσης

Η ανάγκη λήψης αποφάσεων που επηρεάζουν την κλινική πρακτική ενθάρρυνε την άσκηση της ιατρικής που βασίζεται στην τεκμηρίωση (evidence-based medicine) (Guyatt 1995, Sackett 1996), η οποία ορίζεται ως μία συστηματική, ποσοτική, κατά προτίμηση, πειραματική προσέγγιση για την απόκτηση και χρήση ιατρικών πληροφοριών. Συνεπώς, η μετα-ανάλυση, μία διαδικασία που ενσωματώνει τα αποτελέσματα πολλών ανεξάρτητων μελετών, διαδραματίζει κεντρικό ρόλο σε αυτήν την προσέγγιση και αποτελεί μορφή έρευνας στην οποία κάνουν πιο συχνά αναφορά οι ερευνητές (Patsopoulos 2005).

Ειδικότερα, η μετα-ανάλυση αποτελεί μία καθορισμένη ερευνητική μεθοδολογία, η οποία συμβάλλει στην αναγνώριση, την αξιολόγηση και τη ποσοτική σύνθεση επιμέρους μελετών, οι οποίες αφορούν σε ένα συγκεκριμένο επιστημονικό πεδίο. Κύριοι στόχοι της

μεθοδολογίας αυτής είναι ο υπολογισμός ενός συνολικού εκτιμητή της επίδρασης μίας θεραπευτικής μεθόδου ή της σχέσης ενός παράγοντα κινδύνου με μία νόσο, διερευνώντας παράλληλα την πιθανή ύπαρξη ετερογένειας μεταξύ των δημοσιευμένων μελετών, οι οποίες έχουν συμπεριληφθεί στην ανάλυση (Petitti 2000). Τα αποτελέσματα μίας μετα-ανάλυσης μπορούν να βελτιώσουν την ισχύ των εκτιμήσεων του αποτελέσματος, να απαντήσουν σε ερωτήματα που δεν είχαν τεθεί από τις μεμονωμένες μελέτες, να επιλύσουν διαμάχες που προκύπτουν από προφανώς αντικρουόμενες μελέτες και να δημιουργήσουν νέες υποθέσεις. Ο προσδιορισμός πιθανών πηγών απόκλισης μεταξύ των αποτελεσμάτων μίας ομάδας μελετών και η δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων, μπορεί να οδηγήσει σε πιο αποτελεσματικές θεραπείες ή τροποποιήσεις της θεραπευτικής αγωγής. Για τον λόγο αυτό, ο έλεγχος της ετερογένειας είναι ίσως ο πιο σημαντικός στόχος στη μετα-ανάλυση (Haidich 2010).

Πρώτος ο Glass εισήγαγε τον όρο «μετα-ανάλυση» στη βιβλιογραφία των κοινωνικών επιστημών, ως «τη στατιστική ανάλυση μίας μεγάλης συλλογής αποτελεσμάτων αναλύσεων, προερχόμενων από μεμονωμένες μελέτες» (Glass 1976). Μετέπειτα, ο Cohrane εντόπισε την έλλειψη της δυνατότητας άμεσης πρόσβασης σε έγκυρες ανασκοπήσεις των διαθέσιμων επιστημονικών δεδομένων, προκειμένου να λαμβάνονται τεκμηριωμένες αποφάσεις στον τομέα της υγείας (Cochrane 1979). Η μετα-ανάλυση άρχισε να κερδίζει έδαφος και να χρησιμοποιείται ευρύτερα κατά τη δεκαετία του 1980, κυρίως στον τομέα των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, που αφορούσαν σε καρδιοαγγειακές παθήσεις (Yusuf 1985), ογκολογικές παθήσεις (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 1988) και στην περιγεννητική φροντίδα (Chalmers 1989). Η διεξαγωγή μετα-αναλύσεων προωθήθηκε περαιτέρω, κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1990, μέσω του ιδρύματος «Cochrane Collaboration», το οποίο αποτελεί ένα μεθοδικό και πρωτοποριακό ηγέτη στην ανάπτυξη μεθόδων στον τομέα αυτό (Bero 1995, Higgins 2011). Η συνεισφορά του ιδρύματος θεωρείται σημαντική, καθώς συνέβαλε στην ανάπτυξη πρωτοκόλλων που παρέχουν τη δομή για μεθόδους αναζήτησης βιβλιογραφίας και νέες και εκτεταμένες αναλυτικές και διαγνωστικές μεθόδους για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των μετα-αναλύσεων.

Τα πλεονεκτήματα και οι κίνδυνοι που ενέχει η διαδικασία της μετα-ανάλυσης αποτέλεσαν σημείο αντιπαράθεσης μεταξύ των μελών της επιστημονικής κοινότητας (Thompson 1991,

Chalmers 1991, Dickersin 1992, Kassirer 1992, Liberati 1995, Bailar 1997, LeLorier 1997, Naylor 1997, Hennekens 2009). Παρόλα αυτά, η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται από όλο και περισσότερους ερευνητές (Egger 1997a). Πιο συγκεκριμένα, αναφορικά με την HIV λοίμωξη, έχουν δημοσιευτεί αρκετές μελέτες, οι οποίες μέσω της μετα-ανάλυσης εξετάζουν την επίδραση ποικίλων παραγόντων στην εξέλιξη της νόσου (Ioannidis 2001, Zhang 2006, Nikolopoulos 2009), στην ανταπόκριση του ασθενούς στην χορηγούμενη αντιρετροϊκή αγωγή (Miller 2005, Tsiara 2013) και στην πιθανότητα μετάδοσης του HIV (Contopoulos-Ioannidis 2003, Liu 2012).

Το 1996 αναπτύχθηκε ένα σύνολο οδηγιών, το επονομαζόμενο QUOROM (Quality Of Reporting Of Meta-analyses), σχετικά με τη συγγραφή άρθρων μετα-αναλύσεων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (Moher 1999). Το επόμενο έτος, συντάχθηκε ένα αντίστοιχο κείμενο κατευθυντήριων οδηγιών για τη μετα-ανάλυση επιδημιολογικών ερευνών παρατήρησης (Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology – MOOSE) (Stroup 2000), ενώ το 2005, οι οδηγίες QUOROM, αναθεωρήθηκαν, εμπλουτίστηκαν και μετονομάστηκαν σε PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). Σκοπός των οδηγιών PRISMA είναι να βελτιώσουν την παρουσίαση των αποτελεσμάτων των συστηματικών ανασκοπήσεων και των μετα-αναλύσεων. Παρότι οι οδηγίες εστιάζουν στις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, μπορούν να εφαρμοστούν και στη συγγραφή συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων ερευνών παρατήρησης, όπως είναι οι προοπτικές και οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων (Liberati 2009, Moher 2009).

4.1.1 Βήματα μετα-ανάλυσης

Η μετα-ανάλυση διέπεται από κανόνες, οι οποίοι θα πρέπει να εφαρμόζονται σωστά, από το στάδιο του σχεδιασμού της μετα-ανάλυσης μέχρι και την τελική συγγραφή του άρθρου. Το γεγονός αυτό δεν την καθιστά «ούτε γρήγορη ούτε εύκολη» μεθοδολογία (Berman 2002). Όσο μεγαλύτερη συνέπεια υπάρχει στην τήρηση των οδηγιών, τόσο πιο αξιόπιστα είναι τα αποτελέσματα της ανάλυσης.

Τα απαραίτητα βήματα για τη διεξαγωγή μίας μετα-ανάλυσης, βάσει των οδηγιών PRISMA (Moher 2009, Liberati 2009) και MOOSE (Stroup 2000), καθώς και των παρατηρήσεων

άλλων σχετικών δημοσιευμένων άρθρων (Petitti 2000, Berman 2002, Chung 2006, Leonard 2008, Haidich 2010) είναι:

1. Περιγραφή του προβλήματος και διατύπωση της υπόθεσης και των στόχων της μετα-ανάλυσης
2. Εκτεταμένη αναζήτηση της βιβλιογραφίας
3. Ορισμός και έλεγχος κριτηρίων εισαγωγής μελετών στη μετα-ανάλυση
4. Εξαγωγή δεδομένων από τις πρωτογενείς μελέτες
5. Στατιστική ανάλυση δεδομένων – Υπολογισμός συνολικού εκτιμητή επίδρασης

Τα βήματα αυτά αναλύονται στις παρακάτω πέντε ενότητες (4.1.1.1-4.1.1.5.)

4.1.1.1 Περιγραφή του προβλήματος και διατύπωση της υπόθεσης και των στόχων της μετα-ανάλυσης

Το αρχικό βήμα σε κάθε μετα-ανάλυση αποτελεί η ταυτοποίηση του επιστημονικού προβλήματος και η κατανόηση των ήδη διαθέσιμων επιστημονικών δεδομένων και των ενδεχόμενων περιορισμών που υφίστανται, μέσω της διενέργειας συστηματικής ανασκόπησης της ανάλογης βιβλιογραφίας. Η σαφής διατύπωση των ερωτημάτων, στα οποία αποσκοπεί να δώσει απαντήσεις μία μετα-ανάλυση είναι καίριας σημασίας. Πιο συγκεκριμένα, μία συστηματική ανασκόπηση με στατιστική σύνθεση των επιμέρους δεδομένων στοχεύει: α) στον υπολογισμό του συνολικού εκτιμητή της επίδρασης μιας παρέμβασης ή της έκθεσης σε έναν παράγοντα στην εξέλιξη ή στην εμφάνιση μιας ασθένειας και β) στη διερεύνηση της ετερογένειας των μελετών που εισήχθησαν στη μετα-ανάλυση.

4.1.1.2 Εκτεταμένη αναζήτηση της βιβλιογραφίας

Η μετα-ανάλυση χαρακτηρίζεται από λεπτομερή και πλήρη αναζήτηση της σχετικής βιβλιογραφίας μέσω συστηματικών και σαφώς καθορισμένων διαδικασιών. Ένας σαφής ορισμός των προς διερεύνηση υποθέσεων παρέχει το πλαίσιο για μία τέτοια έρευνα.

Σύμφωνα με τις οδηγίες PRISMA, πρέπει να παρέχεται ρητή δήλωση των ερευνητικών ερωτημάτων που εξετάζονται σε σχέση με τους συμμετέχοντες, τις παρεμβάσεις, τις συγκρίσεις, τα αποτελέσματα και τον σχεδιασμό μελέτης (PICOS). Είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη όλες οι σχετικές μελέτες, καθώς η παράλειψη μελετών μπορεί να οδηγήσει σε συστηματικά σφάλματα και μειωμένη αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης. Τυπικά, η διαδικασία αναζήτησης μελετών ξεκινά με την αναζήτηση των προσωπικών βιβλιογραφικών αρχείων των ερευνητών που μετέχουν στην μετα-ανάλυση, ενώ εν συνεχεία τα δημοσιευμένα άρθρα και οι περιλήψεις αναγνωρίζονται μέσω βιβλιογραφικής αναζήτησης ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται το PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/), το ScienceDirect (www.sciencedirect.com), το ISI Web of Knowledge (http://www.isiwebofknowledge.com), το Google Scholar (http://scholar.google.com) και το SCOPUS (https://www.scopus.com/home.uri?zone=header&origin=searchbasic).

Βάσει των οδηγιών PRISMA συνιστάται να παρουσιαστεί η πλήρης στρατηγική της ηλεκτρονικής αναζήτησης για τουλάχιστον μία σημαντική βάση δεδομένων. Στις αναζητήσεις βάσεων δεδομένων θα πρέπει να προστεθούν και οι αναζητήσεις αρχείων βιβλιοθήκης, βιβλίων, περιλήψεων και εργασιών συνεδρίων αναφορικά με σχετικές με το θέμα της μετα-ανάλυσης μελέτες. Μετά την ανάγνωση των τίτλων και των περιλήψεων των άρθρων που προκύπτουν από την παραπάνω αναζήτηση ακολουθεί η διαλογή, μέσω της οποίας γίνεται εξαίρεση των μη σχετικών μελετών. Έπειτα από την ανάγνωση των πλήρων κειμένων των υπολοίπων άρθρων, επιλέγονται αυτά που παρέχουν δεδομένα που άπτονται του σκοπού της μετα-ανάλυσης. Ο διασταυρούμενος έλεγχος των παραπομπών, οι αναφορές άρθρων ποιοτικής ανασκόπησης και η επικοινωνία με επιστήμονες που εργάζονται στον αντίστοιχο τομέα (και οι οποίοι πιθανώς να είναι σε θέση να υποδείξουν πρόσθετα στοιχεία), αποτελούν σημαντικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται για τη διεξαγωγή μιας ολοκληρωμένης αναζήτησης.

Δεν είναι εφικτό να βρεθεί εύκολα κάθε σχετική μελέτη. Ορισμένες μελέτες ενδέχεται να μην έχουν δημοσιευτεί και αυτές που δημοσιεύτηκαν μπορεί να μην είναι καταχωρημένες σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων. Χρήσιμες πηγές αδημοσίευτων μελετών αποτελούν τα μητρώα κλινικών δοκιμών, όπως η ιστοσελίδα ClinicalTrials.gov. Ωστόσο, η απόφαση αναφορικά με το αν θα συμπεριληφθούν αδημοσίευτες μελέτες στη μετα-ανάλυση είναι

δύσκολη. Η γλώσσα δημοσίευσης μπορεί να αποτελέσει άλλο ένα εμπόδιο στο ερευνητικό έργο, το οποίο είναι σημαντικό να ξεπεραστεί, προϋποθέτοντας ότι οι υπό μελέτη πληθυσμοί σχετίζονται με την υπό δοκιμή υπόθεση.

4.1.1.3 Ορισμός και έλεγχος κριτηρίων εισαγωγής μελετών στη μετα-ανάλυση

Εφόσον ολοκληρωθεί η διαδικασία εντοπισμού των σχετικών άρθρων, ακολουθεί η επιλογή αυτών, τα οποία πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής στη μετα-ανάλυση. Ιδανικά, τα κριτήρια αυτά οφείλουν να έχουν οριστεί και περιγραφεί κατά το αρχικό στάδιο ανάπτυξης του ερευνητικού πρωτοκόλλου. Κύρια κριτήρια εισαγωγής μελετών σε μία μετα-ανάλυση αποτελούν τα ακόλουθα:

i) Ο σχεδιασμός της μελέτης: Ο προσδιορισμός του τύπου των μελετών, οι οποίες θα συμπεριληφθούν στην τελική ανάλυση (προοπτικές, πειραματικές τυχαιοποιημένες ή μελέτες ασθενών-μαρτύρων) είναι απαραίτητος, προκειμένου να διασφαλιστεί η μέγιστη δυνατή ομοιογένεια.

ii) Το έτος δημοσίευσης των μελετών: Η χρονική περίοδος εντός της οποίας διενεργήθηκαν ή δημοσιεύτηκαν οι σχετικές πρωτογενείς μελέτες πρέπει να είναι καθορισμένη.

iii) Η γλώσσα δημοσίευσης: Σε περίπτωση που υπάρχει περιορισμός του αριθμού των μελετών εισαγωγής λόγω της γλώσσας, αυτό θα πρέπει να αναφέρεται. Έχει φανεί ότι οι κλινικές δοκιμές που δημοσιεύονται σε γλώσσες άλλες από την αγγλική, τείνουν να είναι κατώτερης ποιότητας και να παράγουν ευνοϊκότερα αποτελέσματα θεραπείας από ότι οι δοκιμές που δημοσιεύονται στην αγγλική γλώσσα, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η εξαίρεση των δοκιμών που δεν έχουν δημοσιευτεί στην αγγλική γλώσσα έχει γενικά περιορισμένες μόνο επιπτώσεις στους συνοπτικούς εκτιμητές επίδρασης της θεραπείας, αλλά η επίδραση είναι δύσκολο να προβλεφθεί για μεμονωμένες μετα-αναλύσεις (Jóni 2002).

iv) Οι πολλαπλές δημοσιεύσεις: Συχνά παρατηρούνται δημοσιευμένα άρθρα, των οποίων τα αποτελέσματα προκύπτουν από την ίδια ερευνητική μελέτη. Προκειμένου να αποφευχθούν οι διπλοεγγραφές, θα πρέπει να επιλέγεται μία μόνο εκ των δημοσιευμένων αυτών μελετών. Ο χρόνος της δημοσίευσης, το μέγεθος του δείγματος, καθώς και η πιο

εμπεριστατωμένη παρουσίαση των αποτελεσμάτων αποτελούν μερικά από τα κριτήρια, βάσει των οποίων θα μπορούσε να γίνει η επιλογή αυτή.

v) Το μέγεθος του δείγματος ή ο χρόνος παρακολούθησης: Κατά το σχεδιασμό μίας μετα-ανάλυσης απαιτείται ο προσδιορισμός του ελάχιστου μεγέθους δείγματος των πρωτογενών μελετών και του χρόνου παρακολούθησης των υποκειμένων. Μέσω αυτών των περιορισμών, ελαχιστοποιείται η πιθανότητα εισαγωγής συστηματικών σφαλμάτων λόγω μικρού αριθμού δείγματος ή σύντομου διαστήματος παρακολούθησης των συμμετεχόντων. Από την άλλη πλευρά, μελέτες βασισμένες σε μικρό δείγμα πληθυσμού ή βραχείας περιόδου παρακολούθησης, μπορούν να συμπεριληφθούν σε μία μετα-ανάλυση, σε περίπτωση που εφαρμόζεται ανάλυση ευαισθησίας, υπολογίζοντας το μέγεθος της συνολικής επίδρασης περιλαμβάνοντας και μη τις έρευνες αυτές.

vi) Η ομοιότητα μεταξύ των θεραπειών (ή των παρεμβάσεων)/ της έκθεσης ή των εκβάσεων: Ο καθορισμός του βαθμού ομοιότητας των υπό μελέτη θεραπευτικών σχημάτων ή της έκθεσης σε έναν ενδεχόμενο παράγοντα κινδύνου, αλλά και των πιθανών κλινικών εκβάσεων κρίνεται αναγκαίος κατά τη διεξαγωγή μιας μετα-ανάλυσης.

vii) Η πληρότητα των πληροφοριών (προκειμένου να υπολογιστούν τα απαραίτητα στατιστικά μέτρα): Η πληρότητα ανάσυρσης των πληροφοριών από τις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων έγκειται, κατά ένα μεγάλο μέρος στον αλγόριθμο αναζήτησης που χρησιμοποιείται (search algorithm). Θα πρέπει, επίσης, να καθοριστεί εάν θα συμπεριληφθούν στην τελική ανάλυση δεδομένα τα οποία προέρχονται από μη δημοσιευμένες μελέτες, όπως επίσης και τον αν θα χρησιμοποιηθούν έρευνες για τις οποίες υπάρχει πρόσβαση μόνο στις περιλήψεις αυτών ή δημοσιεύτηκαν ως συνοπτική αναφορά. Επιπλέον, θα πρέπει να αποφασιστεί αν άρθρα τα οποία δεν πληρούν όλα τα κριτήρια, δεν παρέχουν την τιμή του μεγέθους της επίδρασης και δεν δύναται ο υπολογισμός της βάσει των δεδομένων που παρέχονται, θα συμπεριληφθούν στη διαδικασία της σύνθεσης. Δυνητικά, θα μπορούσαν να μην εξαιρεθούν, υπό την προϋπόθεση ότι θα επισημαίνεται η εισαγωγή άρθρων με ελλιπή δεδομένα, ώστε να γίνει κατανοητή η πληρότητα της βιβλιογραφικής αναζήτησης από τους επιστήμονες και να εκτιμηθεί το μέγεθος του ενδεχόμενου συστηματικού σφάλματος, λόγω έλλειψης στοιχείων σε ορισμένες από της μελέτες που εισήχθησαν.

Κάθε φορά που μία μελέτη εξαιρείται από την εισαγωγή στη μετα-ανάλυση, θα πρέπει να αναφέρεται και ο λόγος αποκλεισμού της. Συνήθως, περισσότεροι από ένας αξιολογητές αποφασίζουν ανεξάρτητα ποιες μελέτες θα συμπεριληφθούν ή αποκλειστούν, με έναν σαφώς καθορισμένο κατάλογο ελέγχου (checklist) και μία διαδικασία που ακολουθείται όταν οι αξιολογητές διαφωνούν. Δύο άτομα εξοικειωμένα με το θέμα της μελέτης εκτελούν την αξιολόγηση ποιότητας, ανεξάρτητα για την κάθε μελέτη. Ακολουθεί συνάντηση συναίνεσης (consensus meeting) προκειμένου να συζητηθούν οι μελέτες που εξαιρέθηκαν ή συμπεριλήφθηκαν.

Η παρουσίαση της διαδικασίας αναζήτησης της βιβλιογραφίας και της τελικής επιλογής των μελετών εισαγωγής, γίνεται μέσω ενός διαγράμματος ροής, στο οποίο καταδεικνύεται: α) ο συνολικός αριθμός των άρθρων που ανευρέθηκαν, β) ο αριθμός των άρθρων (περιλήψεων ή πλήρων κειμένων) που ανασκοπήθηκαν και ο αριθμός αυτών που εξαιρέθηκαν, γ) ο αριθμός των άρθρων (πλήρων κειμένων) που αξιολογήθηκαν σχετικά με τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη και ο αριθμός αυτών που εξαιρέθηκαν, δ) ο αριθμός των άρθρων που εισήχθησαν στην ποιοτική ανάλυση (συστηματική ανασκόπηση) και ε) ο αριθμός των άρθρων που συμπεριλήφθηκαν στην ποσοτική επεξεργασία (μετα – ανάλυση).

4.1.1.4 Εξαγωγή δεδομένων από τις πρωτογενείς μελέτες

Τα δεδομένα που εξάγονται από τις μελέτες και χρησιμοποιούνται στην ανάλυση, καταγράφονται σε ειδικά διαμορφωμένες φόρμες (όπως φύλλα Excel). Μεταξύ των στοιχείων που συλλέγονται, συγκαταλέγονται συνήθως το είδος της μελέτης, το έτος δημοσίευσης, το μέγεθος του δείγματος, δημογραφικά χαρακτηριστικά (ηλικία, φύλο, καταγωγή κτλ), κλινικές και διαγνωστικές παράμετροι, το είδος της θεραπείας/έκθεσης στον παράγοντα που μελετάται, η περίοδος παρακολούθησης και τα τελικά σημεία αξιολόγησης της τελικής έκβασης (δείκτες). Την εξαγωγή των δεδομένων αναλαμβάνουν ανεξάρτητα δύο ερευνητές, οι οποίοι αρχικά συμπληρώνουν τις ειδικές φόρμες με τα στοιχεία των μελετών και έπειτα συγκρίνουν το αν υπάρχει συμφωνία μεταξύ των δεδομένων που συνέλλεξαν. Στην περίπτωση ασυμφωνίας, ένας τρίτος ερευνητής ανασκοπεί τις υπό αμφισβήτηση μελέτες και μέσω συζήτησης και συναίνεσης λύνεται η διαφορά. Κατά την εξαγωγή των πρωτογενών δεδομένων μπορεί να προκύψουν και άλλου είδους προβλήματα, όπως: α) η χρήση διαφορετικών μέτρων θέσης (μέση και διάμεση

τιμή) και διασποράς (τυπική απόκλιση και τυπικό σφάλμα) για την περιγραφή της ίδιας μεταβλητής, β) η χρήση διαφορετικών μονάδων μέτρησης για την ίδια ποσοτική μεταβλητή και γ) η ενδεχόμενη εμφάνιση της ίδιας μεταβλητής ως διχότομης ή συνεχούς μεταξύ των μελετών εισαγωγής. Προκειμένου να ξεπεραστούν πιθανά προβλήματα, τα δεδομένα πρέπει να αναχθούν στην ίδια μονάδα μέτρησης, οι συνεχείς μετρήσεις ίσως να μετατραπούν σε διχότομες, μέσω καθορισμού του ορίου διαφοροποίησης φυσιολογικών και υψηλών τιμών και τα μέτρα θέσης και διασποράς μίας μεταβλητής να μετατραπούν σε μία κοινή μορφή.

4.1.1.5 Στατιστική ανάλυση δεδομένων στη μετα-ανάλυση – Υπολογισμός συνολικού εκτιμητή επίδρασης

Τα πιο συνηθισμένα μέτρα επίδρασης που χρησιμοποιούνται για τα διχότομα δεδομένα είναι ο λόγος κινδύνου (risk ratio, RR) (που ονομάζεται επίσης σχετικός κίνδυνος) και ο σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratio, OR). Η κύρια μέθοδος που χρησιμοποιείται για τα συνεχή δεδομένα είναι η εκτίμηση της τυποποιημένης μέσης διαφοράς (standardized mean difference, SMD). Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της ακρίβειας και εγκυρότητας των ευρημάτων είναι σχετικά ειδικές για τη μετα-ανάλυση και περιλαμβάνουν την ανάλυση ετερογένειας, την ανάλυση ευαισθησίας και την αξιολόγηση του συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης.

Όλες οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται θα πρέπει να επιτρέπουν τη στάθμιση (weighting) των μελετών. Η έννοια της στάθμισης αντανακλά την αξία των στοιχείων μιας συγκεκριμένης μελέτης. Συνήθως, οι μελέτες σταθμίζονται σύμφωνα με το αντίστροφο της διακύμανσής τους (Egger 1997b). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι μικρότερες μελέτες, συνεπώς, συνεισφέρουν συνήθως λιγότερο στις εκτιμήσεις του συνολικού αποτελέσματος.

Σε περίπτωση ύπαρξης ομοιογένειας μεταξύ των πρωτογενών μελετών, ο υπολογισμός του συνολικού εκτιμητή γίνεται μέσω του μοντέλου σταθερών επιδράσεων (fixed effects model) και επιλέγεται το κατάλληλο είδος του, ανάλογα με το μέτρο σχέσης που έχει χρησιμοποιηθεί στις επιμέρους μελέτες (Πίνακας 1). Το μοντέλο σταθερών επιδράσεων βασίζεται στην υπόθεση ότι ο εκτιμητής είναι σταθερός στις διάφορες μελέτες και ότι οποιαδήποτε μεταβλητότητα του εκτιμητή οφείλεται στην τυχαία μεταβλητότητα της κάθε

μελέτης (Stangl 2000). Τα συμπεράσματα, στα οποία καταλήγει η μετα-ανάλυση, αφορούν αποκλειστικά στον πληθυσμό των πρωτογενών μελετών που περιλήφθησαν σε αυτή. Τα μοντέλα σταθερών επιδράσεων χρησιμοποιούνται για δίτιμες μεταβλητές και περιλαμβάνουν συχνότερα τη μέθοδο Mantel-Haenzel (Mantel 1959) και τη μέθοδο Peto (Yusuf 1985) (μόνο για σχετικούς λόγους συμπληρωματικών πιθανοτήτων). Αντίθετα, στην περίπτωση ύπαρξης ετερογένειας, επιλέγεται το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random effects model) (Πίνακας 1). Κατά την εφαρμογή του μοντέλου, θεωρείται ότι οι μελέτες που εισάγονται στην ανάλυση αποτελούν τυχαίο δείγμα από έναν υποθετικό πληθυσμό μελετών και κατά συνέπεια είναι δυνατή η γενίκευση των αποτελεσμάτων (Petitti 2000). Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος τυχαίων επιδράσεων είναι η DerSimonian and Laird (DerSimonian 1986).

Ειδικότερα, ως μια πιο αναλυτική μαθηματική προσέγγιση των παραπάνω μοντέλων, ας θεωρήσουμε ότι εισάγονται k πρωτογενείς μελέτες σε μία μετα-ανάλυση. Για κάθε μελέτη i (όπου i=1, 2, 3,...k), η πραγματική τιμή της επίδρασης μίας θεραπευτικής αγωγής ή ενός παράγοντα συμβολίζεται με θ_i, η εκτιμώμενη από τη μελέτη αντίστοιχη τιμή με y_i, η διακύμανση του y_i με v_i, το ειδικό βάρος της μελέτης i (συνάρτηση συνήθως του μεγέθους της) με $w_i=1/v_i$, ενώ με Σ συμβολίζεται το άθροισμα όλων των i. Το y_i, αποτελεί εκτιμητή της πραγματικής αλλά άγνωστης επίδρασης θ_i, ενώ το v_i, είναι η διακύμανση του εκτιμητή yi, και εξάγεται μαζί με τον εκτιμητή Yi από τα αποτελέσματα της κάθε έρευνας i. Κατά την εφαρμογή του μοντέλου σταθερών επιδράσεων, ο συνολικός εκτιμητής επίδρασης ενός θεραπευτικού σχήματος ή της έκθεσης σε ένα παράγοντα αποτελεί ένα σταθμισμένο μέσο όρο των εκτιμήσεων των επιμέρους μελετών και είναι ίσος με $\Sigma(w_i \times y_i) / \Sigma w_i$, με διακύμανση $1 / \Sigma w_i$ (Normand 1999). Κατά τη μέθοδο αυτή, γίνεται η παραδοχή ότι η πραγματική επίδραση θ_i σε κάθε μελέτη έχει την ίδια μη μηδενική τιμή θ, δηλαδή $\theta_i=\theta$ για όλες τις μελέτες. Άρα, η υπολογιζόμενη τιμή y_i της κάθε έρευνας θεωρείται ότι ακολουθεί κανονική κατανομή, με μέση τιμή ίση με την πραγματική επίδραση θ και διακύμανση v_i. Συνεπώς, το ορισμένο μοντέλο βασίζεται στην υπόθεση ότι υπάρχει ένα μοναδικό κοινό μέγεθος της επίδρασης και η παρατηρούμενη ετερογένεια μεταξύ των μελετών αποδίδεται στην τύχη. Από την άλλη πλευρά, το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων εφαρμόζει τον τύπο τύπος $\Sigma(wi^* \times yi) / \Sigma wi^*$, έχοντας διακύμανση $1 / \Sigma wi^*$, όπου $w_i^*=1 / (v_i + \tau^2)$ (Normand 1999), όπου τ^2 η μεταξύ των μελετών διακύμανση των Yi. Η εκτιμώμενη τιμή της επίδρασης μίας θεραπευτικής αγωγής ή ενός παράγοντα yi που παρέχεται από κάθε μελέτη

θεωρείται ότι κατανέμεται κανονικά με μέση τιμή θi και διακύμανση vi, ενώ το θi ακολουθεί υποθετικά κανονική κατανομή με μέσο θ και διακύμανση τ^2. Ο υπολογισμός του τ^2, ως μέτρο διασποράς των μελετών που εισήχθησαν στην ανάλυση, γίνεται μέσω της μεθόδου DerSimonian and Laird, που αναφέρθηκε παραπάνω. Σε περίπτωση ύπαρξης ομοιογένειας μεταξύ των πρωτογενών μελετών, το τ^2 προσεγγίζει το μηδέν και η τιμή του συνολικού εκτιμητή της επίδρασης είναι ίδια, ανεξάρτητα από την επιλογή του μοντέλου. Η παρουσίαση των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών και της συνολικής ανάλυσης συνηθίζεται να γίνεται μέσω ειδικών διαγραμμάτων.

Πίνακας 1. Μοντέλα σταθερών/τυχαίων επιδράσεων και υπολογισμός συνολικού εκτιμητή επίδρασης μίας θεραπευτικής αγωγής ή ενός παράγοντα.

Μοντέλο σταθερών επιδράσεων	
Μέθοδος	**Μέτρα σχέσης**
Mantel-Haenszel	Τυπικά σε odds ratio[1] (αλλά εφαρμόζεται και σε rate ratio[2], risk ratio[3])
Peto	λόγος εκτιμητών (προσεγγίζει το odds ratio[1])
General variance-based	λόγος εκτιμητών (όλοι οι τύποι) και διαφορά τους
Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων	
Μέθοδος	**Μέτρα σχέσης**
DerSimonian-Laird	λόγος εκτιμητών (όλοι οι τύποι) και διαφορά τους

[1] σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων, [2] λόγος ρυθμών επίπτωσης, [3] λόγος κινδύνων (σχετικός κίνδυνος)

4.1.1.6 Λοιπές στατιστικές αναλύσεις

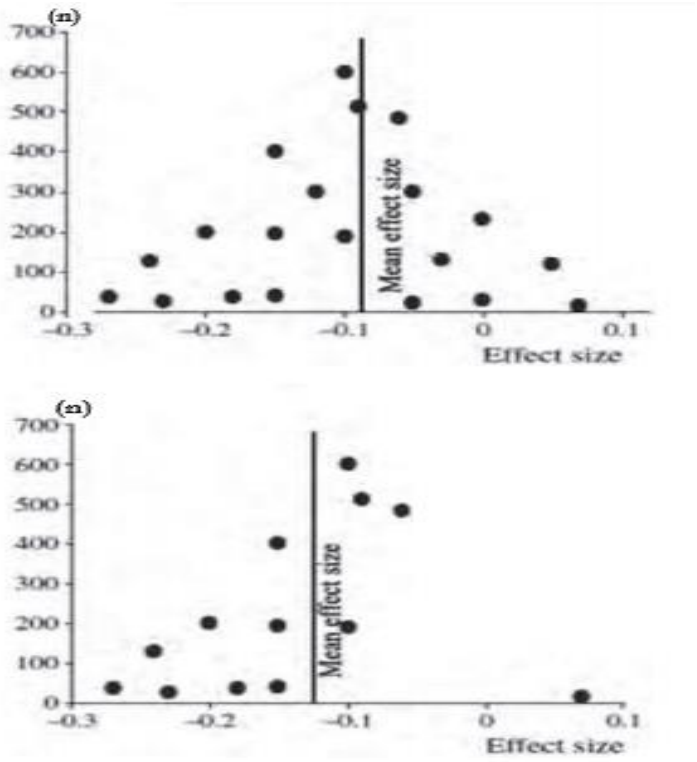
4.1.1.6.1 Εκτίμηση σφάλματος δημοσίευσης

Το συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (publication bias) αποτελεί το σημαντικότερο σφάλμα επιλογής στον χώρο της μετα-ανάλυσης και αφορά στη συστηματική επιλογή μελετών με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (Begg 1988). Βάσει εμπειρικών μελετών, έρευνες των οποίων τα αποτελέσματα δεν αποβαίνουν στατιστικά σημαντικά ($p<0,005$), παρουσιάζουν πολύ μικρότερη πιθανότητα δημοσίευσης εντός ενός ορισμένου χρονικού διαστήματος από την έναρξή τους (Ιωαννίδης 2000). Η εισαγωγή των δημοσιευμένων μόνο ερευνών σε μία μετα-ανάλυση, ενέχει τον κίνδυνο εμφάνισης συστηματικών σφαλμάτων, καθώς οι μελέτες που έχουν δημοσιευτεί μπορεί να μην αντιπροσωπεύουν το σύνολο των συναφών με το θέμα της ανάλυσης ερευνών. Η παρουσία συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης μπορεί να προκύπτει επίσης από την τάση των εκδοτών επιστημονικών περιοδικών να δημοσιεύουν άρθρα με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (Easterbrook 1991, Ioannidis 1998).

Η κατανομή των μεγεθών των επιδράσεων μπορεί να απεικονιστεί με ένα διάγραμμα δίκην «καπνοδόχου» (funnel plot), το οποίο, στην πιο συνηθισμένη εκδοχή του, αποτελεί μια γραφική παράσταση σκεδασμού του τυπικού σφάλματος έναντι του μεγέθους της επίδρασης. Στη γραφική αυτή απεικόνιση, κάθε κουκίδα αναπαριστά μία μεμονωμένη μελέτη, ο οριζόντιος άξονας (x) αντιπροσωπεύει το μέτρο σχέσης το οποίο υπολογίστηκε από τις πρωτογενείς μελέτες (όπως risk ratio, odds ratio), ενώ ο κάθετος άξονας (y) το μέγεθος του δείγματος των επιμέρους μελετών (εναλλακτικά, μπορεί να αναπαριστά το τυπικό σφάλμα, τη διακύμανση του εκτιμώμενου αποτελέσματος ή άλλο δείκτη μεταβλητότητας) (Light 1984, Sedgwick 2013). Το γράφημα θα πρέπει ιδανικά να λαμβάνει τη μορφή πυραμίδας ή ανεστραμμένης χοάνης, με διασπορά λόγω της διακύμανσης δειγματοληψίας. Το σχήμα αυτό αναμένεται επειδή οι μελέτες έχουν ένα ευρύ φάσμα τυποποιημένων σφαλμάτων. Αν τα τυπικά σφάλματα είχαν το ίδιο μέγεθος, όλες οι μελέτες θα συνέπιπταν σε μία οριζόντια γραμμή. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι οι μικρότερες μελέτες (και συνεπώς τα μεγαλύτερα τυποποιημένα σφάλματα) έχουν μεγαλύτερη διασπορά του μεγέθους του αποτελέσματος (είναι λιγότερο ακριβείς), ενώ οι μεγαλύτερες μελέτες έχουν λιγότερη διασπορά. Κατά συνέπεια, όταν δεν υφίσταται σφάλμα δημοσίευσης, στην κορυφή της χοάνης συγκεντρώνονται οι έρευνες με μεγάλο

μέγεθος δείγματος, ενώ στη βάση της τοποθετούνται διάσπαρτα εκατέρωθεν μελέτες με μικρό αριθμό συμμετεχόντων (Σχήμα 4). Αντίθετα, όταν υπάρχει σφάλμα δημοσίευσης, παρατηρείται σημαντική διαταραχή του αναμενόμενου σχήματος.

Πέραν της οπτικής απεικόνισης του διαγράμματος δίκην «καπνοδόχου», υπάρχουν και άλλες στατιστικές δοκιμασίες για την εκτίμηση του σφάλματος δημοσίευσης. Μεταξύ αυτών συμπεριλαμβάνονται η μέθοδος των Begg και Mazumdar (Begg 1994) και η δοκιμασία γραμμικής παλινδρόμησης του Egger (Egger 1997b). Ωστόσο, δεν εμφανίζουν σημαντική ισχύ στην ανίχνευση σφαλμάτων δημοσίευσης και σπανίως χρησιμοποιούνται, ενώ παράλληλα μπορεί να δώσουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα (Ioannidis 2007). Μια παράλληλη μέθοδος (μέθοδος Tandem) για την ανάλυση του σφάλματος δημοσίευσης έχει προταθεί για τον περιορισμό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων αυτών (Ferguson 2012).



Σχήμα 4. Διαγράμματα δίκην «καπνοδόχου» (funnel plot) - απουσία μεροληψίας (πάνω), παρουσία μεροληψίας/ασυμμετρία (κάτω) (Αρχαγγελίδης 2013).

4.1.1.6.2 Διερεύνηση ύπαρξης ετερογένειας (exploring heterogeneity)

Αδιαμφισβήτητα, το μεγαλύτερο όφελος από τη διεξαγωγή μίας μετα-ανάλυσης είναι να εξεταστούν οι πηγές ετερογένειας, αν υπάρχουν, μεταξύ των μελετών. Σε περίπτωση ύπαρξης ετερογένειας, το συνολικό μέτρο σχέσης (summary measure) θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή (Greenland 1987). Η μεταβλητότητα μεταξύ των συμμετεχόντων, των παρεμβάσεων και των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών που εξετάστηκαν, έχει περιγραφεί ως «κλινική ποικιλομορφία», ενώ η μεταβλητότητα του σχεδιασμού των μελετών και ο κίνδυνος παρουσίας συστηματικών σφαλμάτων έχει περιγραφεί ως «μεθοδολογική ποικιλομορφία». Η ετερογένεια μπορεί να αποδοθεί σε κλινικές ή μεθοδολογικές διαφορές μεταξύ των μελετών που εισήχθησαν στην ανάλυση, ή μπορεί να οφείλεται στην τύχη (Thompson 1994). Η σύνθεση μελετών που διαφέρουν σημαντικά ως προς τον σχεδιασμό και άλλους παράγοντες μπορεί να αποφέρει ένα άσκοπο συνολικό αποτέλεσμα, αλλά η αξιολόγηση των πηγών ετερογένειας μεταξύ των μελετών μπορεί να οδηγήσει σε πολύ σημαντικά συμπεράσματα.

Η εκτίμηση της στατιστικής ετερογένειας μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη διενέργεια ειδικών ελέγχων, οι οποίοι περιλαμβάνουν τη στατιστική συνάρτηση Cochrane's Q και το I^2. Αναφορικά με την πρώτη δοκιμασία, με την μηδενική υπόθεση για απουσία ετερογένειας μεταξύ κ πρωτογενών μελετών, η στατιστική συνάρτηση ακολουθεί κατανομή χ^2, με κ-1 βαθμούς ελευθερίας και ο υπολογισμός γίνεται αθροίζοντας τα σταθμισμένα τετράγωνα των αποκλίσεων των εκτιμητών της επίδρασης ενός παράγοντα ή θεραπευτικού σχήματος κάθε επιμέρους μελέτης από τη συνολική εκτίμηση της μετα-ανάλυσης (Cochran 1954). Στην περίπτωση που η p-τιμή του ελέγχου είναι υψηλότερη του προκαθορισμένου επιπέδου σημαντικότητας (συνήθως ορίζεται στο 0,05), η μηδενική υπόθεση δεν απορρίπτεται και, συνεπώς, δεν υφίσταται ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Στην αντίθετη περίπτωση ($p<0,05$), η μηδενική υπόθεση απορρίπτεται υποδεικνύοντας την ύπαρξη ετερογένειας.

Εντούτοις, η δοκιμασία αυτή έχει σχετικά χαμηλή ισχύ ανίχνευσης της ετερογένειας και δη σε περιπτώσεις που η μετα-ανάλυση αφορά σε μικρό αριθμό μελετών (Paul 1992, Hardy

1998), οπότε και προτείνεται η υιοθέτηση υψηλότερου επιπέδου σημαντικότητας, όπως το 0,10, για τον έλεγχο της μηδενικής υπόθεσης (Dickersin 1992, Hardy 1998).

Η ετερογένεια των αποτελεσμάτων μεταξύ των μελετών ποσοτικοποιείται καλύτερα χρησιμοποιώντας τον δείκτη I^2 (Higgins 2002), ο οποίος αποτελεί το ποσοστό της συνολικής μεταβλητότητας των μελετών που οφείλεται στην ύπαρξη ετερογένειας και όχι στον παράγοντα-τύχη. Ο υπολογισμός του δείκτη αυτού γίνεται με τη χρήση του τύπου (Q – df) / Q x 100%, όπου το Q συμβολίζει τη στατιστική συνάρτηση Cochrane και το df τους βαθμούς ελευθερίας της. Οι αρνητικές τιμές του I^2 τίθενται ίσες με το μηδέν και κατά συνέπεια ο δείκτης αυτός παίρνει τιμές μεταξύ 0% και 100%. Το 0% αντιστοιχεί σε απουσία ετερογένειας, ενώ τιμές άνω του 50% αποτελούν ένδειξη ύπαρξης σημαντικής ετερογένειας (Cleophas 2007). Αυτή η μέθοδος επηρεάζεται λιγότερο από τον αριθμό των μελετών, αλλά μπορεί να παρουσιάσει και αυτή αστάθεια όταν συντίθενται λίγες μόνο μελέτες (Huedo-Medina 2006).

4.1.1.6.3 Ανάλυση ευαισθησίας (sensitivity analysis)

Η ανάλυση ευαισθησίας χρησιμοποιείται για να εξετάσει τις επιδράσεις των μελετών, οι οποίες διαπιστώθηκε ότι παρεκκλίνουν αναφορικά με τη διεξαγωγή ή το αποτέλεσμα, ή παρουσιάζουν μεγάλη επιρροή στην ανάλυση. Προκειμένου να εξεταστεί η ισχύς των συμπερασμάτων μίας μετα-ανάλυσης υπό διαφορετικές υποθέσεις, κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια μιας ενδελεχούς ανάλυσης ευαισθησίας (Egger 1997c). Μεταξύ των μεθόδων που χρησιμοποιούνται για την πραγματοποίηση μίας τέτοιας ανάλυσης περιλαμβάνονται: η εισαγωγή και αφαίρεση μελετών με αντικρουόμενα αποτελέσματα ή μεγάλο δείγμα από την ανάλυση, η χρήση διαφορετικών μέτρων επίδρασης (όταν αυτό είναι εφικτό) και η εφαρμογή μοντέλων σταθερών, αλλά και τυχαίων επιδράσεων από κοινού (Petitti 2000). Τα αποτελέσματα συνήθως παρουσιάζονται σε ένα πίνακα σύνοψης (summmary table).

4.1.1.6.4 Διαστρωμάτωση (stratification)

Η διαστρωμάτωση αποτελεί διαδικασία κατά την οποία οι έρευνες διαχωρίζονται σε κατηγορίες και γίνεται ανάλυση βάσει του σχεδιασμού τους (π.χ. μελέτες ασθενών-μαρτύρων και προοπτικές μελέτες) ή βάσει των χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων, με

σκοπό τον υπολογισμό ενός συνολικού μέτρου της επίδρασης για κάθε κατηγορία ξεχωριστά (stratified effect) και την εκτίμηση της παρουσίας ή μη στατιστικής ετερογένειας. Τα χαρακτηριστικά διαστρωμάτωσης μπορεί να αποτελούν συγχυτικούς παράγοντες για την υπό μελέτη σχέση (Petitti 2000, Ιωαννίδης 2000).

4.1.1.6.5 Αθροιστική μετα-ανάλυση (cumulative meta-analysis)

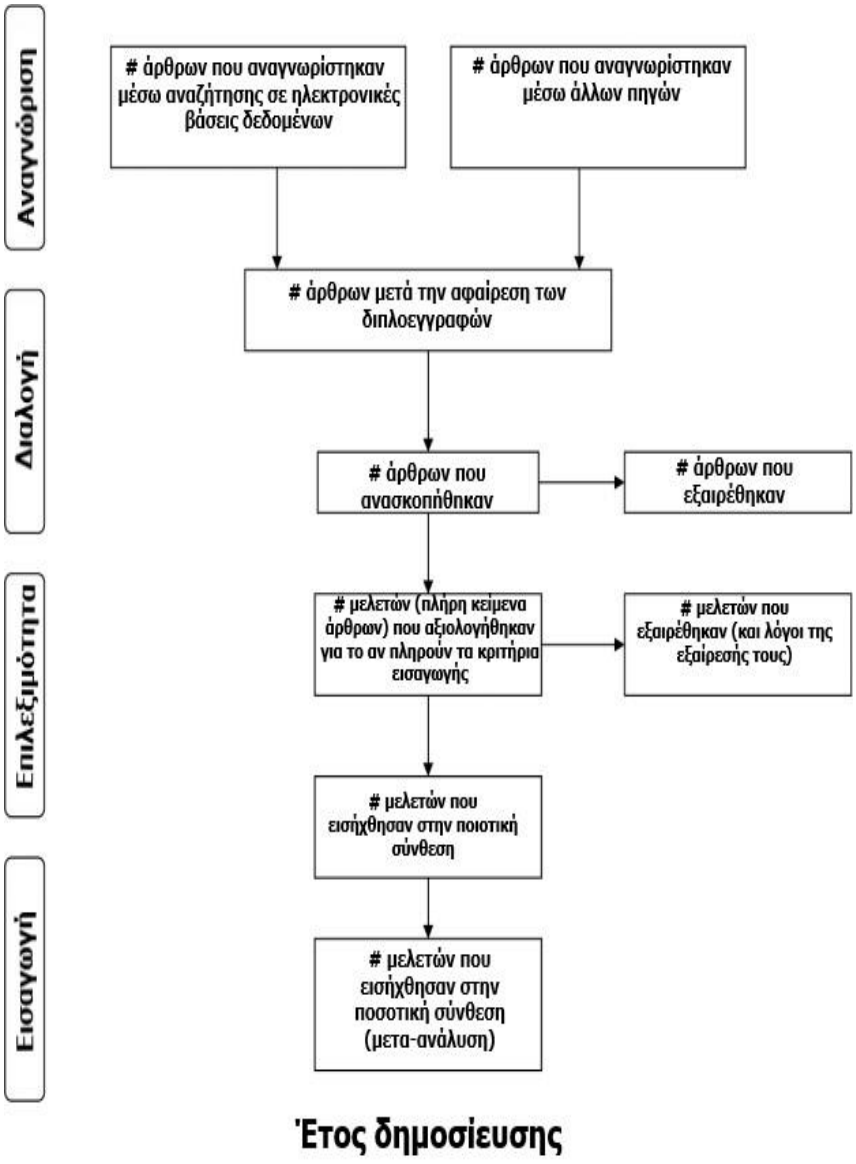
Ως αθροιστική μετα-ανάλυση χαρακτηρίζεται η διαδικασία μέσω της οποίας επαναλαμβάνεται η πραγματοποίηση μετα-ανάλυσης, κάθε φορά που μία νέα έρευνα είναι διαθέσιμη στην επιστημονική κοινότητα [οι μελέτες προστίθενται στην ανάλυση μία κάθε φορά με προκαθορισμένη σειρά (συνήθως βάση της ημερομηνίας δημοσίευσης)]. Μέσω της μεθόδου αυτής, δίνεται η δυνατότητα αναδρομικής αναγνώρισης του χρονικού σημείου κατά το οποίο η επίδραση μίας θεραπευτικής αγωγής ή έκθεσης σε έναν παράγοντα προσέγγισε για πρώτη φορά τα αποδεκτά επίπεδα σημαντικότητας (Egger 1997a). Συνεπώς, αποτελεί σημαντικό τρόπο εξέτασης των τάσεων στην εξέλιξη του μεγέθους της συνολικής επίδρασης και της εκτίμησης του αντίκτυπου μίας συγκεκριμένης μελέτης στα γενικά συμπεράσματα (Lau 1995).

4.1.1.6.6 Παρουσίαση αποτελεσμάτων μετα-ανάλυσης

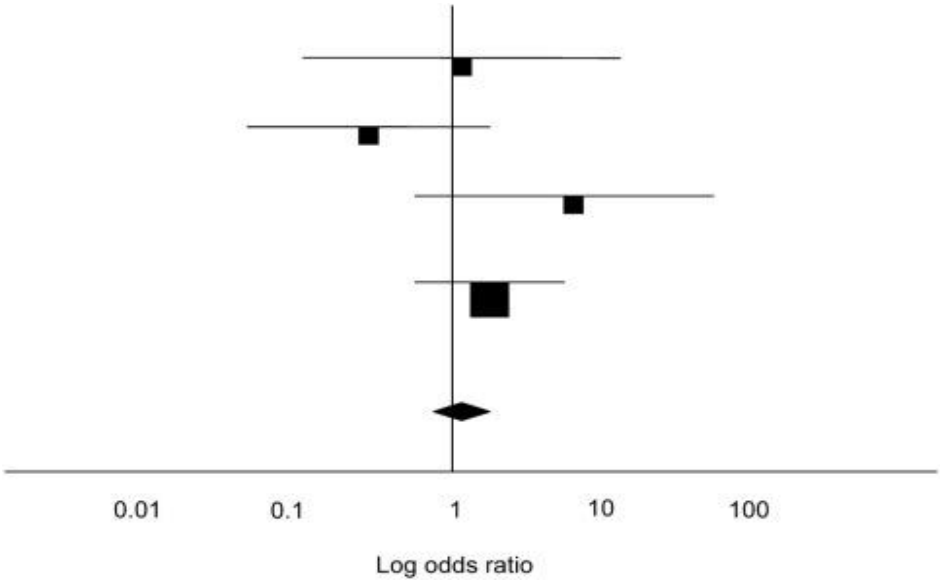
Ένα χρήσιμο γράφημα, το οποίο αναφέρεται στις οδηγίες PRISMA (Moher 2009), αποτελεί το διάγραμμα ροής (Σχήμα 5). Μέσω αυτού του διαγράμματος απεικονίζεται η ροή πληροφοριών μέσω των διαφόρων φάσεων μίας συστηματικής ανασκόπησης ή μετα-ανάλυσης. Επιπλέον, χαρτογραφείται ο αριθμός των άρθρων που προσδιορίστηκαν, περιλήφθηκαν και εξαιρέθηκαν στην ανάλυση, καθώς επίσης αναφέρονται και οι λόγοι αποκλεισμού των όποιων άρθρων.

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, η μετα-ανάλυση συνοδεύεται από ένα διάγραμμα τύπου «forest plot» (διάγραμμα «δάσος»), όπου κάθε μελέτη παρουσιάζεται με το μέγεθος του αποτελέσματος και το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης (Σχήμα 6). Στον κάθετο άξονα απεικονίζονται οι επιμέρους μελέτες, ενώ στον οριζόντιο άξονα αντιστοιχεί το εκτιμώμενο μέτρο σχέσης. Το μέγεθος των τετραγώνων εξαρτάται άμεσα από το «βάρος» κάθε μελέτης αναφορικά με τον υπολογισμό του συγκεντρωτικού αποτελέσματος

της μετα-ανάλυσης (τα μεγαλύτερα τετράγωνα αφορούν σε μελέτες με μεγαλύτερο «βάρος»). Το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα παρουσιάζεται με τη μορφή ρόμβου, τα άκρα του οποίου συνιστούν το διάστημα εμπιστοσύνης του εκτιμώμενου μέτρου σχέσης.



Σχήμα 5. Διάγραμμα ροής (PRISMA 2009)



Σχήμα 6. Διάγραμμα τύπου «forest plot» (Lalkhen 2008)

4.2 Περιγραφή προγραμμάτων «ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ» και TRIP – Περιγραφή στατιστικών τεχνικών για την ανάλυση πρωτογενών δεδομένων

4.2.1 Πρόγραμμα «ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ»

Λίγο μετά τη διαπίστωση ύπαρξης της HIV επιδημίας, αναπτύχθηκε ένα σχέδιο για την εφαρμογή παρέμβασης η οποία στόχευε στον πληθυσμό των ΧΕΝ της Μητροπολιτικής περιοχής της Αθήνας. Ο κύριος στόχος ήταν η ταχεία αναγνώριση όσο το δυνατόν περισσότερων ΧΕΝ, κατοίκων Αθηνών, προκειμένου να ενημερωθούν σχετικά με το πώς θα μπορούσαν να αποτρέψουν τη μόλυνση, αλλά και τη μετάδοση του HIV, να εξεταστούν για τον ιό και τα HIV οροθετικά άτομα να αποκτήσουν πρόσβαση σε θεραπεία υποκατάστασης με οπιοειδή, αλλά και σε αντιρετροϊκή θεραπεία. Προκειμένου να επιτευχθεί ταχεία κάλυψη του πληθυσμού-στόχου, χρησιμοποιήθηκε μια διαδικασία προσέγγισης, μέσω της οποίας οι ίδιοι οι συμμετέχοντες εισήγαγαν νέα άτομα στη μελέτη, ενώ παράλληλα υπήρχε ένα συμβολικό οικονομικό κίνητρο (respondent-driven sampling, RDS). Το πρόγραμμα αυτό, ονομάστηκε «ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ» και ξεκίνησε τον Αύγουστο του 2012 (Hatzakis 2015, Sypsa

2015). Ο σχεδιασμός του έγινε θεωρώντας το μία παρέμβαση αναζήτησης, εξέτασης για τον HIV και σύνδεσης στη θεραπεία χρηστών εξαρτησιογόνων ουσιών (Seek, Test, Treat and Retain approach – STTR) (NIDA - IAS 2010). Αυτός ο τύπος παρέμβασης περιλαμβάνει την προσέγγιση υψηλού κινδύνου και δύσκολα προσεγγίσιμων ΧΕΝ («seek»), την εργαστηριακή εξέταση για τον HIV των ατόμων αυτών και την παροχή πληροφοριών και υλικών για την πρόληψη του ιού («test»), καθώς και την έναρξη και συνέχιση της αντιρετροϊκής αγωγής και της θεραπείας υποκατάστασης με οπιοειδή των HIV οροθετικών ΧΕΝ («treat and retain»).

Το πρόγραμμα υλοποιήθηκε σε κτήριο του Οργανισμού κατά των Ναρκωτικών (ΟΚΑΝΑ), το οποίο βρίσκεται στο κέντρο της Αθήνας. Το προσωπικό περιλάμβανε ιατρό, ερευνητές με προηγούμενη εμπειρία στον πληθυσμό-στόχο, ένα ψυχολόγο και δύο κοινωνικούς λειτουργούς. Ένας διαχειριστής ροής (flow manager) ήταν υπεύθυνος για τη διατήρηση της ροής των συμμετεχόντων και εξασφάλιζε ότι οι συμμετέχοντες ολοκλήρωσαν κάθε ένα από τα βήματα της διαδικασίας σε μία πρώτη φάση. Δεδομένου ότι η φυλογενετική ανάλυση των αλληλουχιών του HIV της επιδημίας έδειξε ότι ο πιθανός ιδρυτής (founder) του μεγαλύτερου φυλογενετικού συμπλέγματος (cluster) προερχόταν από το Ιράν/Αφγανιστάν (Paraskevis 2011), επιλέχθηκαν για το πρόγραμμα δύο πολιτιστικοί διαμεσολαβητές που μιλούσαν Φαρσί. Εκτός από την ελληνική γλώσσα και τα Φαρσί, άλλες γλώσσες περιελάμβαναν τα αγγλικά, τα γαλλικά, τα αραβικά και τα κουρδικά. Το προσωπικό εκπαιδεύτηκε για 2 μήνες. Πριν από την έναρξη του προγράμματος, διεξήχθη προπαρασκευαστική έρευνα (formative research). Ειδικότερα, πραγματοποιήθηκαν συνεντεύξεις με ένα μικρό αριθμό ΧΕΝ, καθώς και συζητήσεις με βασικούς πληροφοριοδότες, προκειμένου να συγκεντρωθούν οι πληροφορίες που κρίθηκαν απαραίτητες για τη διασφάλιση της ορθής εφαρμογής του προγράμματος.

4.2.1.1 Αναζήτηση («seek»)

Το μέρος του προγράμματος που αφορά στην «αναζήτηση» των συμμετεχόντων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το RDS. Το RDS είναι ένα είδος αλυσιδωτής δειγματοληψίας, κατά την οποία τα άτομα λαμβάνουν κουπόνια και καλούνται να εντοπίσουν και να αντλήσουν από τα κοινωνικά δίκτυά τους έως τρεις πιθανούς υποψηφίους, οι οποίοι στη συνέχεια παρουσιάζονται στο χώρο διεξαγωγής του

προγράμματος (Heckathorn 1997, Malekinejad 2008). Η ένταξη ατόμων στο πρόγραμμα αρχίζει με συγκεκριμένο αριθμό αρχικών συμμετεχόντων («σπόροι»/seeds) και χρησιμοποιείται ένα σύστημα διπλών κινήτρων, σύμφωνα με το οποίο οι συμμετέχοντες λαμβάνουν κίνητρα για τη συμμετοχή τους στο πρόγραμμα (πρωτογενή κίνητρα), καθώς και για την εισαγωγή άλλων (δευτερογενή κίνητρα). Στα κουπόνια εγγράφονται μοναδικοί αριθμοί, με τους οποίους ο κάθε συμμετέχοντας συνδέεται με τα άτομα που προσέλκυσε στο πρόγραμμα.

Το πρόγραμμα «ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ» σχεδιάστηκε για να διεξαχθεί σε πέντε διαδοχικούς κύκλους RDS με μία σύντομη διακοπή μεταξύ αυτών και έναν αριθμό-στόχο συμμετεχόντων της τάξης των, περίπου, 1400 ΧΕΝ ανά κύκλο. Ειδικότερα, η διάρκεια κάθε κύκλου ανερχόταν σε 10-12 εβδομάδες, με μεσοδιαστήματα μίας έως τεσσάρων εβδομάδων μεταξύ των κύκλων (Sypsa 2015). Οι ΧΕΝ θα μπορούσαν να συμμετέχουν σε πολλαπλούς κύκλους, αλλά μόνο μία φορά σε κάθε έναν από αυτούς. Τα πρωτογενή κίνητρα καθορίστηκαν στο χρηματικό αντίτιμο των 5€ και τα δευτερογενή κίνητρα σε 3€ για κάθε επιτυχώς εισηγμένο ΧΕΝ (με τον μέγιστο αριθμό νέων συμμετεχόντων για κάθε σύνδεσμο να ορίζεται στους 3). Κριτήρια για την ένταξή τους στο πρόγραμμα αποτελούσαν: α) η παρουσίαση έγκυρου κουπονιού, β) η ενδοφλέβια χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών απουσία συνταγής τους τελευταίους 12 μήνες, γ) η ηλικία ≥ 18 ετών, δ) η διαμονή στη Μητροπολιτική περιοχή της Αθήνας και ε) η μη προηγούμενη συμμετοχή στον τρέχοντα κύκλο δειγματοληψίας. Η ένταξη των «σπόρων» στο πρόγραμμα γινόταν από το προσωπικό του ΟΚΑΝΑ.

Τα άτομα τα οποία προσέρχονταν στον χώρο διεξαγωγής του προγράμματος ελέγχονταν σχετικά με το αν πληρούν τα καθορισμένα κριτήρια ένταξης. Προκειμένου να επαληθευτεί η αυτο-αναφερόμενη χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών, οι ερευνητές ζητούσαν από τους υποψηφίους να τους δείξουν τα σημάδια της ενέσιμης χρήσης και να απαντήσουν σε ένα σύντομο ερωτηματολόγιο (eligibility screener). Τα άτομα τα οποία πληρούσαν τα κριτήρια, ενημερώνονταν σχετικά με το πρόγραμμα και ερωτώνταν αν συμφωνούν να συμμετάσχουν σε αυτό. Εφόσον δινόταν ρητή συναίνεση του ατόμου μετά από την πλήρη και κατανοητή ενημέρωσή του (informed consent), τότε εντάσσονταν στο πρόγραμμα. Από τον 2ο κύκλο, πραγματοποιούνταν επιπρόσθετα βιομετρικές μετρήσεις και στα δύο

χέρια (μήκος βραχίονα, περιφέρεια καρπού), προς αποφυγή της επαναλαμβανόμενης συμμετοχής τους στον ίδιο κύκλο.

4.2.1.2 Εργαστηριακός έλεγχος («test»), συλλογή βιο-συμπεριφοριστικών δεδομένων και ενημέρωση σχετικά με τους τρόπους πρόληψης του HIV

Μετά την εγγραφή, οι ΧΕΝ προχωρούσαν στη συνέντευξη με το βασικό ερωτηματολόγιο, ενώ στη συνέχεια, ένα δείγμα αίματος συλλεγόταν από τον ιατρό του προγράμματος για εργαστηριακό έλεγχο για τον HIV. Στο τέλος αυτής της διαδικασίας λάμβαναν τρία κουπόνια, μέσω των οποίων θα ήταν δυνατή η εισαγωγή άλλων ατόμων στο πρόγραμμα, το πρωτογενές κίνητρο, καθώς και σύριγγες, προφυλακτικά και φυλλάδια με πληροφορίες για την πρόληψη των αιματογενώς μεταδιδόμενων λοιμώξεων (το ενημερωτικό υλικό μεταφράστηκε σε πολλές επιπλέον γλώσσες). Οι συμμετέχοντες καλούνταν να επιστρέψουν εντός λίγων ημερών προκειμένου να λάβουν τα δευτερογενή κίνητρά τους και το αποτέλεσμα του ελέγχου για HIV. Προσωπικές συνεντεύξεις υποβοηθούμενες από ηλεκτρονικούς υπολογιστές χρησιμοποιήθηκαν για τις συνεντεύξεις των συμμετεχόντων. Το ερωτηματολόγιο του NHBS (National HIV Behavioral Surveillance System) για τους ΧΕΝ, το οποίο εφαρμόζεται στις Ηνωμένες Πολιτείες, χρησιμοποιήθηκε ως βάση για τη σύνταξη του ερωτηματολογίου του προγράμματος «ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ» (Gallagher 2007). Αυτό τροποποιήθηκε κατάλληλα για την εφαρμογή του στην ομάδα των ΧΕΝ στην Ελλάδα, διασφαλίζοντας παράλληλα την κάλυψη των βασικών συμπεριφορικών δεικτών-κλειδιά, που σχετίζονται με τη μόλυνση (Wiessing 2013). Ειδικότερα, περιλάμβανε ένα σύντομο ερωτηματολόγιο για την επιλεξιμότητα (eligibility screener), καθώς και ένα βασικό ερωτηματολόγιο με ενότητες σχετικά με το μέγεθος του δικτύου ΧΕΝ, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, το ιστορικό χρήσης ενδοφλέβιων και μη ναρκωτικών ουσιών, τη σεξουαλική συμπεριφορά, την κατανάλωση αλκοόλ, τη θεραπεία για τον αλκοολισμό και την κατάχρηση ουσιών, την εμπειρία εργαστηριακού ελέγχου για τον HIV, την κατάσταση της υγείας, την έκτιση ποινής και την αξιολόγηση των μέτρων πρόληψης. Το μέγεθος του δικτύου ενδοφλέβιας χρήσης ναρκωτικών ουσιών των συμμετεχόντων εκτιμήθηκε ζητώντας τους να ανακαλέσουν πόσα άτομα που κάνουν ενέσιμη χρήση και ζουν στην Αθήνα γνωρίζουν και τα οποία είχαν δει τις τελευταίες 30 ημέρες. Κατά τους επόμενους κύκλους, το ερωτηματολόγιο εμπλουτίστηκε με συμπληρωματικές ενότητες, οι οποίες

αφορούσαν στη γνώση και τη στάση των ατόμων σχετικά με την πρόσφατη HIV λοίμωξη, στην ανασφάλεια σχετικά με την σίτιση, στην ανταγωνιστικότητα και στο κλίμα αλτρουισμού και αλληλεγγύης.

Τα δείγματα αίματος που λαμβάνονταν, μεταφέρονταν καθημερινά στο Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Ρετροϊών (ΕΚΑΡ) για τη διενέργεια εργαστηριακών ελέγχων. Ο έλεγχος για HIV πραγματοποιούνταν μέσω EIA anti-HIV-1/2 (AxSYM HIV-1/2 gO: Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) και ως επιβεβαιωτική μέθοδος για τον HIV-1 και τον HIV-2 χρησιμοποιούνταν η Western blot (MP Diagnostics, Singapore). Παράλληλα, διεξάγονταν και άλλου είδους δοκιμές, όπως ο έλεγχος HIV-1 συνάφειας LAg-Avidity EIA (SEDIA Biosciences Corporation, Portland, OR, USA) και η φυλογενετική ανάλυση των αλληλουχιών του HIV-1.

4.2.1.3 Θεραπεία («treat»)/διατήρηση («retain»): σύνδεση και παραμονή σε φροντίδα και θεραπεία

Το τρίτο μέρος του προγράμματος αφορούσε στη σύνδεση των ΧΕΝ με Μονάδες Λοιμώξεων (ΜΕΛ) προκειμένου να λάβουν την απαραίτητη ιατρική φροντίδα, να τους χορηγηθεί αντιρετροϊκή αγωγή και να ενταχθούν σε προγράμματα υποκατάστασης με οπιοειδή, εφόσον το επιθυμούσαν. Τα αποτελέσματα του ελέγχου για HIV ήταν διαθέσιμα εντός 3 ημερών από τη συλλογή του δείγματος αίματος. Προκειμένου να μεγιστοποιηθεί ο αριθμός των συμμετεχόντων που επέστρεφαν για να λάβουν τα αποτελέσματά τους, δινόταν ένα τρίτο κίνητρο της τάξης των 3€ από τον 2ο κύκλο. Ο ιατρός του προγράμματος ενημέρωνε τους συμμετέχοντες για την ορολογική τους κατάσταση σχετικά με τον HIV και παρείχε μία σύντομη συμβουλευτική συνεδρία. Ο ψυχολόγος του προγράμματος πραγματοποιούσε συμβουλευτική συνεδρία με τους HIV οροθετικούς συμμετέχοντες. Εξειδικευμένος εθελοντής από τη ΜΚΟ «Θετική Φωνή» βρισκόταν στο ίδιο κτήριο για να βοηθήσει στην συμβουλευτική. Σύσταση και προτεραιότητα σχετικά με την ART και τα προγράμματα OST παρεχόταν σε όλους τους HIV οροθετικούς συμμετέχοντες. Εάν ο συμμετέχων εξέφραζε ενδιαφέρον για κάποια από τις θεραπείες αυτές, αποκλειστικό προσωπικό για τη σύνδεση των ΧΕΝ με τους ιατρούς των ΜΕΛ και τον ΟΚΑΝΑ φρόντιζε για τα αντίστοιχα ραντεβού. Οι HIV οροθετικοί μετανάστες, οι οποίοι δε διέθεταν νομιμοποιητικά έγγραφα, παραπέμπονταν στην ΜΚΟ Praksis.

4.2.1.4 Μέγεθος δείγματος

Το απαιτούμενο μέγεθος δείγματος ανά κύκλο βασίστηκε σε αυτό που θα χρειαζόταν για να εκτιμηθεί ο επιπολασμός του HIV με δεδομένη ακρίβεια. Όταν διενεργείται RDS, η εκτίμηση του μεγέθους του δείγματος λαμβάνει υπόψη την επίδραση του σχεδιασμού, που αποτελεί ένα μέτρο της αποτελεσματικότητας του RDS σε σχέση με ένα απλό τυχαίο δείγμα (Salganik 2006). Χρησιμοποιώντας τον τύπο n= design effect* [p *(1-p)]/[se(p^2)] και υποθέτοντας ότι ο επιπολασμός του HIV (p) στους ΧΕΝ θα ήταν περίπου 10%, επιτρέποντας μία επίδραση σχεδιασμού 2,0 και ακρίβεια 2,2%, το απαιτούμενο μέγεθος δείγματος ανά κύκλο υπολογίστηκε να είναι περίπου 1400 συμμετέχοντες (Salganik 2006).

4.2.1.5 Ηθικά ζητήματα

Το πρωτόκολλο της έρευνας και το ενημερωμένο έντυπο συγκατάθεσης στον Αριστοτέλη εγκρίθηκαν από την Επιτροπή Βιοηθικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Τα άτομα τα οποία πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής βάσει της καθορισμένης διαδικασίας εκλογής των συμμετεχόντων, καλούνταν να δώσουν έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής, κατόπιν πλήρους ενημέρωσης και κατανόησης αναφορικά με το πρόγραμμα. Το έντυπο γραπτής συναίνεσης περιλάμβανε πληροφορίες σχετικά με το πρόγραμμα, εξηγούσε ότι θα τηρηθεί εμπιστευτικότητα και ότι οι συμμετέχοντες είχαν το δικαίωμα να αποσύρουν τη συγκατάθεσή τους οποιαδήποτε στιγμή της διαδικασίας. Επιπλέον, επέτρεπε την προφορική συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης, κατά την οποία το έντυπο το υπέγραφε ο συνεντευκτής. Οι συμμετέχοντες πληροφορούνταν ότι το πλήρες όνομά τους θα βοηθούσε στην πιο αποτελεσματική διεξαγωγή του προγράμματος. Σε περίπτωση που δεν επιθυμούσαν να δώσουν το όνομά τους, καταγράφονταν τα δύο πρώτα αρχικά του ονόματος και του επιθέτου τους. Στην περίπτωση αυτή, τα αρχικά αυτά μαζί με την πλήρη ημερομηνία γέννησης και το φύλο χρησιμοποιούνταν για την διακριτή ταυτοποίηση των συμμετεχόντων. Το ερωτηματολόγιο και το δείγμα αίματος συνδέονταν μέσω του αριθμού κουπονιού. Το όνομα του συμμετέχοντα δεν καταγραφόταν στη βάση δεδομένων του ερωτηματολογίου, στο δείγμα αίματος ή στο αποτέλεσμα του ελέγχου για HIV. Η

αντιστοιχία του ονόματος και του αριθμού των κουπονιών καταχωρούνταν σε ξεχωριστό αρχείο, στο οποίο πρόσβαση είχαν μόνο εξουσιοδοτημένα μέλη της ερευνητικής ομάδας.

4.2.2 «Ερευνητικό Πρόγραμμα Παρέμβασης με σκοπό τη Μείωση της Μετάδοσης του HIV (TRIP)»

Τα κοινωνικά δίκτυα των ανθρώπων, συμπεριλαμβανομένων των σεξουαλικών συντρόφων και των ατόμων με τα οποία κάνουν από κοινού χρήση ενδοφλέβιων εξαρτησιογόνων ουσιών, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διάδοση του HIV (CDC 2008, Friedman 1997, Friedman 2000). Η εφαρμογή παρεμβάσεων που στοχεύουν στα δίκτυα επαφών είναι καίριας σημασίας. Το πρόγραμμα TRIP, το οποίο εφαρμόστηκε στην Αθήνα την περίοδο μεταξύ Ιουνίου του 2013 και Ιουλίου του 2015, αποτέλεσε μία ερευνητική παρέμβαση πρόληψης της μετάδοσης του HIV, η οποία εστιάζει στην αναζήτηση πρόσφατων HIV λοιμώξεων και διεισδύει στα κοινωνικά δίκτυα των ΧΕΝ (Nikolopoulos 2016).

Το TRIP συνδύασε εργαλεία από ποικίλους επιστημονικούς τομείς, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται: η βιολογία (μέθοδοι ανίχνευσης πρόσφατης λοίμωξης), η κοινωνιολογία (ανάλυση κοινωνικών δικτύων) και η ιατρική επιδημιολογία (μοριακή-φυλογενετική ανάλυση). Η λογική της παρέμβασης αυτής συνίσταται στο ότι ένας συμμετέχοντας που έχει αποκτήσει πρόσφατα τον HIV είναι πιθανό να βρίσκεται στο ίδιο δίκτυο με το άτομο από το οποίο μολύνθηκε, με άλλα άτομα τα οποία το αρχικά HIV οροθετικό άτομο έχει μολύνει, καθώς και ότι μπορεί να προσελκύσει στο πρόγραμμα νέους συμμετέχοντες. Συνεπώς, η συμμετοχή και ο έλεγχος για HIV μελών του δικτύου με πρόσφατη λοίμωξη συμβάλλουν στην ταυτοποίηση περισσότερων προσφάτως μολυσμένων με τον ιό ατόμων και πιθανώς ιδιαίτερα μολυσματικών. Επιπρόσθετα, το TRIP αποσκοπεί στην εκπαίδευση των ατόμων σχετικά με την πρόσφατη λοίμωξη, στην ειδοποίηση εντός των δικτύων προσφάτως μολυσμένων ατόμων σχετικά με την παρουσία εξαιρετικά μολυσματικών ατόμων και στη σύνδεση των HIV οροθετικών συμμετεχόντων με την περίθαλψη (Friedman 2014).

4.2.2.1 Εργαστηριακές μέθοδοι

Η στρατολόγηση ατόμων με πρόσφατη λοίμωξη γινόταν μέσω υφιστάμενων ερευνητικών προγραμμάτων στους ΧΕΝ («ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ») και συνεργαζόμενων ιατρών και κλινικών. Τα δείγματα αίματος ελέγχονταν με AxSYM HIV-1/2 gO (Abbott) και η επιβεβαίωση γινόταν με τη μέθοδο Western Blot (MP Diagnostics). Όλοι οι συμμετέχοντες ελέγχονταν επίσης με τη δοκιμασία ελέγχου συνάφειας HIV, Limiting Antigen Avidity (LAg) (SediaTM Biosciences Corporation). Η δοκιμασία αυτή βασίζεται στην ωρίμανση αντισωμάτων και κατηγοριοποιεί τη λοίμωξη από τον HIV ως πρόσφατη ή ως παρατεταμένης διάρκειας. Ως κατώφλι για την πρόσφατη λοίμωξη (130 ημέρες) χρησιμοποιήθηκε η τιμή 1,5 της τυποποιημένης Οπτικής Πυκνότητας (ODn) (Duong 2015). Το HIV-RNA προσδιοριζόταν ποσοτικά σε όλα τα θετικά για HIV δείγματα του TRIP, με τη χρήση του Artus HIV Virus-1 RG RT-PCR (Qiagen) (Nikolopoulos 2017).

4.2.2.2 Σκέλη του TRIP και κριτήρια εισαγωγής στο πρόγραμμα

Βάσει των αποτελεσμάτων των εξετάσεων για τον HIV και της δοκιμασίας LAg και του ιστορικού των ελέγχων τους, οι ΧΕΝ ομαδοποιήθηκαν στα σκέλη της μελέτης ως: Πρόσφατοι (αρχικοί) συμμετέχοντες/σπόροι (Recent seeds - RS) και Συμμετέχοντες/Σπόροι ελέγχου με μακροχρόνια HIV λοίμωξη (Control seeds with Long-term HIV infection - LCS). Οι control seeds αντιστοιχίστηκαν με τους recent seeds βάσει της ηλικίας (± 5 έτη) και του φύλου. Τα δίκτυα των αρχικών συμμετεχόντων ανιχνεύθηκαν σε δύο στάδια. Τα μέλη του δικτύου, τα οποία στρατολογήθηκαν, υποβλήθηκαν σε εξέταση για HIV, έλεγχο συνάφειας LAg και εξέταση ιικού φορτίου.

Το πρώτο σκέλος της παρέμβασης αφορούσε στους Recent seeds και τα μέλη του δικτύου τους. Ως «Recent seeds» κατατάσσονταν νεοδιαγνωσθέντα με HIV λοίμωξη μέλη του δικτύου, με τεκμηριωμένο ιστορικό ελέγχου πρόσφατης λοίμωξης τους τελευταίους 6 μήνες (τελευταία αρνητική – πρώτη θετική εξέταση <6 μήνες), ανεξάρτητα από την τιμή της τυποποιημένης οπτικής πυκνότητας (ODn) LAG, ή αυτά που είχαν τιμή ODn μόνο ≤ 1,5, εάν το ιστορικό ελέγχων για HIV ήταν άγνωστο.

Το δεύτερο σκέλος (σύγκριση) αφορούσε σε συμμετέχοντες με μακροχρόνιας διάρκειας HIV λοίμωξη, τους Control seeds και τα μέλη του δικού τους δικτύου. Η επιλογή τους έγινε

με σκοπό τη σύγκριση με την ομάδα των ατόμων με πρόσφατη HIV λοίμωξη (και των κοινωνικών επαφών τους), όσο αφορά τυχόν αλλαγές της συμπεριφοράς τους και πιθανά ανεπιθύμητα συμβάντα, συμβάλλοντας στη διασφάλιση της αποτελεσματικότητας του προγράμματος και στην αποφυγή ανάδειξης μεταβολών λόγω συστηματικών σφαλμάτων από τη συμμετοχή των ατόμων στη μελέτη (social desirability bias). Ως «Control seeds» με μακροχρόνια HIV λοίμωξη ταξινομούνταν όσοι δεν κατηγοριοποιούνταν στην ομάδα των «Recent seeds». Ειδικότερα, στην κατηγορία αυτή κατατάσσονταν νεοδιαγνωσθέντες με HIV λοίμωξη, αλλά όχι πρόσφατα μολυσμένοι με τον ιό ΧΕΝ, οι οποίοι παραπέμπονταν από τα σημεία εργαστηριακού ελέγχου, με LAg ODn> 1,5 χωρίς καμία ένδειξη ορομετατροπής τους τελευταίους 6 μήνες.

Η στρατολόγηση μέσω του δικτύου σταματούσε στα δευτέρου βαθμού μέλη του δικτύου, εκτός αν εντοπιζόταν ένα Πρόσφατο ή Οριακά Πρόσφατο μολυσμένο άτομο εντός του δικτύου των RS ή των LCS (Recent). Στην περίπτωση αυτή ξεκινούσε μία νέα διαδικασία διείσδυσης δύο βημάτων.

4.2.2.3 Ερωτηματολόγιο

Όλοι οι συμμετέχοντες του TRIP υποβάλλονταν σε ερωτήσεις με τη μορφή συνέντευξης βάσει δομημένου ερωτηματολογίου από έμπειρο προσωπικό. Η συνέντευξη περιλάμβανε ερωτήσεις σχετικά με τα δημογραφικά στοιχεία, το ιατρικό ιστορικό των συμμετεχόντων, την ενδεχόμενη υιοθέτηση επικίνδυνων πρακτικών ενέσιμης χρήσης εξαρτησιογόνων ουσιών ή επισφαλούς σεξουαλικής συμπεριφοράς, τη γνώση των ατόμων αναφορικά με την πρόσφατη λοίμωξη, την πρόσβασή τους στην υγειονομική περίθαλψη και προηγούμενες εμπειρίες στιγματισμού και περιθωριοποίησης.

Το ερωτηματολόγιο καλούσε τους συμμετέχοντες να ονομάσουν τα μέλη του δικτύου τους: 1) άτομα με τα οποία έκαναν από κοινού χρήση ενδοφλέβιων εξαρτησιογόνων ουσιών ή είχαν σεξουαλική επαφή τους τελευταίους 6 μήνες, 2) άτομα τα οποία έκαναν από κοινού ενδοφλέβια χρήση ή είχαν σεξουαλικές επαφές παρουσία των συμμετεχόντων (αλλά όχι μαζί τους), τους τελευταίους 6 μήνες και 3) άτομα τα οποία έκαναν χρήση (ενδοφλέβια ή μη) ναρκωτικών ουσιών ή είχαν σεξουαλικές επαφές με άτομα με τα οποία

οι συμμετέχοντες είχαν κάνει από κοινού ενδοφλέβια χρήση ή διατηρούσαν σεξουαλικές επαφές.

Το προσωπικό του προγράμματος TRIP τους ζητούσε, επίσης, να αναφέρουν τα μέρη που συνήθως επισκέπτονται για να κάνουν χρήση ναρκωτικών, για να έχουν σεξουαλικές επαφές ή να συναντήσουν νέους σεξουαλικούς συντρόφους. Οι συμμετέχοντες καλούνταν να παράσχουν πληροφορίες ταυτοποίησης σχετικά με τις επαφές δικτύου που ονόμασαν, οι οποίες καταγράφονταν ηλεκτρονικά και μπορούσαν να βοηθήσουν το προσωπικό προκειμένου να επιβεβαιώσει την ταυτότητα των συνδέσμων: ονόματα ή/και ψευδώνυμα και το είδος της σχέσης, δημογραφικά στοιχεία (συμπεριλαμβανομένων του φύλου, της ηλικίας και της εθνικότητας), φυσικά χαρακτηριστικά (μεταξύ των οποίων το ύψος, τα μάτια, τα μαλλιά, η ενδεχόμενη ύπαρξη σημαδιών και τατουάζ) και τα σχετικά στοιχεία επικοινωνίας. Οι συμμετέχοντες λάμβαναν κουπόνια που αντιστοιχούσαν σε άτομα που ονόμαζαν, τα οποία οι υποψήφιοι έπρεπε να παρουσιάσουν στο προσωπικό του προγράμματος πριν από την ένταξή τους.

Σημειώνεται, ότι το ερωτηματολόγιο για τις επαφές δευτέρου βαθμού που προσέρχονταν στο TRIP, ήταν αυτό που περιγράφηκε παραπάνω, με τη διαφορά ότι απουσίαζε το σκέλος της αναζήτησης των κοινωνικών τους επαφών.

4.2.2.4 Διείσδυση στο δίκτυο

Τα μέλη των δικτύων των RS και LCS στρατολογούνταν σε δύο στάδια του προγράμματος. Υποβάλλονταν σε εργαστηριακό έλεγχο για HIV και στην περίπτωση θετικού αποτελέσματος διενεργούνταν έλεγχος συνάφειας και ποσοτική μέτρηση του HIV-RNA πλάσματος. Τα αρνητικά για αντισώματα έναντι του HIV δείγματα των μελών του δικτύου ελέγχονταν για HIV-RNA σε ομάδες των 10, για τον προσδιορισμό περιπτώσεων οξείας λοίμωξης.

Προκειμένου να μεγιστοποιηθεί ο αριθμός των πιθανών εξαιρετικά μολυσματικών μελών του δικτύου, στρατολογήθηκαν επίσης Οριακά Πρόσφατοι (Borderline Recents) που βρέθηκαν μεταξύ των δικτύων. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονταν άτομα νεοδιαγνωσθέντα με HIV λοίμωξη, τα οποία όμως δεν πληρούσαν τον ορισμό των Προσφάτων, όπως αυτός περιγράφηκε παραπάνω. Είχαν, ωστόσο, α) τεκμηριωμένο ή

πολύ αξιόπιστο ιστορικό εργαστηριακού ελέγχου για HIV τους τελευταίους 9 μήνες (τελευταία αρνητική - πρώτη θετική εξέταση <9 μήνες) ανεξάρτητα από την τιμή ODn της LAg, ή β) είχαν άγνωστο ιστορικό ελέγχων, αλλά πολύ υψηλό ιικό φορτίο, τυπικό της πρόσφατης μόλυνσης (> 5 log10 αντίγραφα/ml), ανεξάρτητα από την τιμή ODn Lag. Αναφορικά με την τελευταία περίπτωση, προκειμένου να αποκλειστούν τα μακροχρόνια μολυσμένα άτομα με Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (AIDS), αξιολογήθηκαν τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τον αριθμό των CD4 Τ-λεμφοκυττάρων ή τις διαγνώσεις των ασθενειών που καθορίζουν το AIDS. Εάν βρισκόταν κάποιο Πρόσφατο ή Οριακά Πρόσφατο μέλος στα δίκτυα των seeds, τα μέλη του δικτύου του στρατολογούνταν για δύο επιπρόσθετα βήματα.

4.2.2.5 Παρακολούθηση

Η διεξαγωγή συνεντεύξεων παρακολούθησης πραγματοποιούνταν 6 μήνες μετά την ένταξη των συμμετεχόντων. Κατά τη δεύτερη αυτή συνέντευξη, γινόταν εκτίμηση τυχόν αλλαγής στη συμπεριφορά και τη στάση των συμμετεχόντων, καθώς και της διάρκειας αυτής, ενώ παράλληλα, το προσωπικό του TRIP εξέταζε τα αρχικά HIV οροαρνητικά άτομα, προκειμένου να ανιχνευθούν ενδεχόμενοι ορομετατροπείς. Επίσης, εξετάζονταν τα δίκτυα των ατόμων που είχαν παρουσιάσει ορομετατροπή.

4.2.2.6 Κίνητρα και οφέλη συμμετοχής

Οι συμμετέχοντες λάμβαναν 10 ευρώ για τη βασική συνέντευξη και 10 ευρώ για την επόμενη επίσκεψη. Επιπλέον, λάμβαναν 5 ευρώ για κάθε μέλος του δικτύου τους που συμμετείχε στο TRIP. Στο πλαίσιο του προγράμματος, το προσωπικό παρείχε στην κοινότητα ενημέρωση σχετικά με την πρόσφατη/οξεία HIV λοίμωξη και την πρόληψή τους, τη διαχείριση περίπλοκων καταστάσεων που σχετίζονται με τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού και σχετικά με τη σημασία της αποφυγής της περιθωριοποίησης και του στιγματισμού. Τέλος, οι συμμετέχοντες λάμβαναν βασική συμβουλευτική (πριν και μετά τον εργαστηριακό έλεγχο για τον HIV) και συνδέονταν ενεργά με την περίθαλψη, εάν αυτό κρινόταν απαραίτητο.

4.2.2.7 Ηθικά ζητήματα

Η παρέμβαση αυτή (με αναγνωριστικό του ClinicalTrials.gov: NCT01827228) εγκρίθηκε από τις Επιτροπές Βιοηθικής του National Development and Research Institutes - NDRI στη Νέα Υόρκη και της Ελληνικής Επιστημονικής Εταιρείας Έρευνας AIDS και Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων στην Αθήνα. Όλοι οι συμμετέχοντες παρείχαν γραπτές συναινέσεις κατόπιν πλήρους ενημέρωσης και κατανόησης (informed consents).

4.2.3 Περιγραφή στατιστικών τεχνικών για την ανάλυση πρωτογενών δεδομένων

4.2.3.1 Κατηγορικές μεταβλητές – Δοκιμασία χ^2

Η δοκιμασία χ^2 αποτελεί το πλέον κατάλληλο κριτήριο ελέγχου στην περίπτωση που τα δεδομένα είναι κατηγορικά και δύναται να χρησιμοποιηθεί για μία μόνο μεταβλητή (δείκτης προσαρμογής ή καταλληλότητας – chi square as a goodness of fit test), ή για δύο μεταβλητές (δείκτης ανεξαρτησίας – chi square as a test of indipendence) (Rana 2015). Πρόκειται για ένα μη παραμετρικό κριτήριο, το οποίο προϋποθέτει ότι: 1) τα δεδομένα των κελιών του πίνακα πρέπει να είναι συχνότητες και όχι ποσοστά ή κάποια άλλη συνάρτηση των δεδομένων, 2) οι κατηγορίες των μεταβλητών είναι αμοιβαία αποκλειόμενες, 3) κάθε μελετώμενο άτομο μπορεί να συνεισφέρει δεδομένα σε ένα και μόνο ένα κελί, 4) οι μελετώμενες ομάδες είναι ανεξάρτητες, και 6) η αναμενόμενη τιμή του κελιού πρέπει να είναι 5 ή περισσότερο τουλάχιστον στο 80% των κελιών και κανένα κελί δεν πρέπει να έχει αναμενόμενη τιμή μικρότερη του ενός. Αυτή η παραδοχή είναι πιο πιθανό να ικανοποιηθεί εάν το μέγεθος του δείγματος ισούται τουλάχιστον με τον αριθμό των κελιών πολλαπλασιασμένο επί 5 (McHugh 2013).

Ένας πίνακας διπλής εισόδου ή πίνακας συνάφειας μπορεί να αναπτυχθεί για τον υπολογισμό του κριτηρίου χ^2 για τον έλεγχο της ανεξαρτησίας δύο μεταβλητών (έστω σε Σ στήλες και Γ γραμμές). Η δοκιμασία αυτή βασίζεται στη χρήση της στατιστικής κατανομής χ^2 με οριζόμενο επίπεδο σημαντικότητας α.

Η λογική που ακολουθείται είναι η εξής:

1) Αρχικά γίνεται η υπόθεση ότι οι μεταβλητές είναι ανεξάρτητες (μηδενική υπόθεση). Υπολογίζονται οι αναμενόμενες συχνότητες και συγκρίνονται με τις πραγματικές.

2) Υπολογίζονται οι βαθμοί ελευθερίας και εντοπίζεται από τον ειδικό πίνακα η κρίσιμη τιμή που αντιστοιχεί στους ορισμένους βαθμούς για επίπεδο σημαντικότητας α.

3) Η μηδενική υπόθεση απορρίπτεται αν η τιμή του χ^2 που υπολογίστηκε είναι μεγαλύτερη από την τιμή της θεωρητικής κατανομής του χ^2 (κρίσιμη τιμή) για επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας α και για βαθμούς ελευθερίας (ν) ίσους με (Σ-1)(Γ-1).

4) Το x^2 υπολογίζεται μέσω του τύπου:

$$\chi^2 = \sum \frac{(\Pi - A)^2}{A} \tag{4.1}$$

όπου Π οι παρατηρούμενες συχνότητες και Α οι αναμενόμενες. Το χ^2 αντανακλά το μέγεθος των διαφορών μεταξύ των πραγματικών και των αναμενόμενων συχνοτήτων. Όσο μεγαλύτερη είναι αυτή η διαφορά, τόσο πιθανότερο είναι να προκύψει στατιστικώς σημαντικό αποτέλεσμα (McHugh 2013).

4.2.3.2 Ποσοτικές μεταβλητές – Δοκιμασία t-test

Η δοκιμασία t-test (Witt 1985, Kim 2015, Skaik 2015) χρησιμοποιείται συχνά στη στατιστική σύγκριση των μέσων τιμών δύο δειγμάτων. Ειδικότερα:

α) Το t-test ενός δείγματος (single sample t-test) χρησιμοποιεί δεδομένα που προέρχονται από ένα δείγμα, για να ελέγξει υποθέσεις που σχετίζονται με τη μέση τιμή ενός πληθυσμού, όταν η διακύμανση του αρχικού πληθυσμού είναι άγνωστη.

β) Το test ανεξάρτητων δειγμάτων (independent measures t-test) χρησιμοποιεί δεδομένα που προέρχονται από δύο ξεχωριστά δείγματα, προκειμένου να ελέγξει υποθέσεις που σχετίζονται με τη διαφορά των μέσων τιμών δύο πληθυσμών όσον αφορά σε ένα χαρακτηριστικό. Προκειμένου να είναι δυνατή η εφαρμογή του t-test, η μία μεταβλητή πρέπει να είναι ποσοτική, ενώ η άλλη να είναι ποιοτική με δύο, όμως, μόνο τιμές. Η διατύπωση των υποθέσεων λαμβάνει την εξής μορφή: μηδενική υπόθεση (H_0)= οι μέσοι όροι των δύο ομάδων δεν διαφέρουν μεταξύ τους, εναλλακτική υπόθεση (H_1)= οι μέσοι όροι διαφέρουν μεταξύ τους (αμφίπλευρος έλεγχος, μονόπλευρος δεξιά, μονόπλευρος

αριστερά). Ακολουθεί η επιλογή του επιπέδου σημαντικότητας και ο υπολογισμός του t γίνεται με τους ακόλουθους μαθηματικούς τύπους:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{s^2 \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} \tag{4.2}$$

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_1}(x_i - \bar{x}_1)^2 + \sum_{j=1}^{n_2}(x_j - \bar{x}_2)^2}{n_1 + n_2 - 2} \tag{4.3}$$

όπου s^2 είναι η συνολική διακύμανση, n_1 και n_2 είναι τα μεγέθη των δειγμάτων και (n_1 + n_2 – 2) είναι οι βαθμοί ελευθερίας. Απαραίτητες προϋποθέσεις είναι: η μεταβλητή που μας ενδιαφέρει να ακολουθεί την κανονική κατανομή και στους δύο πληθυσμούς και οι τυπικές αποκλίσεις να μη διαφέρουν. Έπειτα βρίσκεται η κρίσιμη τιμή για τους ορισμένους βαθμούς ελευθερίας από τον αντίστοιχο πίνακα για το t-test και συγκρίνεται με τη στατιστική τιμή του t-test. Στην περίπτωση που η στατιστική τιμή είναι μεγαλύτερη της κρίσιμης, τότε απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση και γίνεται δεκτή η εναλλακτική (ερευνητική) με πιθανότητα λάθους αντίστοιχη του επιπέδου σημαντικότητας (συνήθως 0,05).

γ)Το t-test εξαρτημένων δειγμάτων (depended/related samples t-test) βρίσκει εφαρμογή σε μελέτες επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (repeated measures t-test) και παρατηρήσεων με αντιστοίχιση ανά ζεύγη (paired t-test).

4.2.3.3 Ανάλυση λογαριθμικής παλινδρόμησης (logistic regression analysis)

Η λογαριθμική παλινδρόμηση αποτελεί μία τεχνική σχεδιασμένη για τη διενέργεια ανάλυσης δεδομένων που αφορούν στη μελέτη και την πρόβλεψη τιμών κάποιας κατηγορικής εξαρτημένης μεταβλητής και χρησιμοποιεί ποσοτικές και κατηγορικές ανεξάρτητες μεταβλητές (Allison 1999, Long 2014). Η κυριότερη διαφορά μεταξύ της λογαριθμικής και της γραμμικής παλινδρόμησης έγκειται στη φύση της επιλεγμένης μεταβλητής απόκρισης, καθώς στην πρώτη περίπτωση μπορεί να είναι κατηγορική, ενώ στη δεύτερη θα πρέπει να είναι αποκλειστικά ποσοτική.

Η εξίσωση της λογαριθμικής παλινδρόμησης για k επεξηγηματικές μεταβλητές είναι:

$$\ln(odds)=a+b_1x_1+b_2x_2+...+b_kx_k \quad (4.4)$$

όπου το δεξί μέρος της εξίσωσης προκύπτει από ένα γραμμικό συνδυασμό των ανεξάρτητων μεταβλητών που εισήχθησαν στο μοντέλο της παλινδρόμησης (X_i), ενώ το αριστερό περιλαμβάνει τις τιμές της εξαρτημένης μεταβλητής, υπό τη μορφή του λογαρίθμου των odds (prob/1-prob), όπου ο όρος prob εκφράζει την πιθανότητα να συμβεί το υπό μελέτη γεγονός.

Στην εξίσωση αυτή, οι συντελεστές των ανεξάρτητων μεταβλητών εκτιμώνται βάσει της μεθόδου Μέγιστης Πιθανοφάνειας.

4.3 Εφαρμογή Μεθοδολογίας

4.3.1 Εφαρμογή μεθόδων μετα-ανάλυσης

4.3.1.1 Κριτήρια εισαγωγής μελετών, πηγές δεδομένων και στρατηγική αναζήτησης

Η παρούσα μετα-ανάλυση διεξήχθη βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών για τη μετα-ανάλυση επιδημιολογικών ερευνών παρατήρησης (MOOSE) (Stroup 2000) και βάσει των οδηγιών PRISMA (Moher 2010).

Οι μελέτες εισάγονταν στην ανάλυση εφόσον πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια εισαγωγής:

1) αφορούσαν σε σεξουαλικώς ενεργά ζευγάρια μη οροσυμβατά ως προς τον HIV,

2) ήταν μελέτες παρατήρησης (προοπτικές μελέτες, μελέτες ασθενών-μαρτύρων, συγχρονικές μελέτες),

3) παρείχαν στοιχεία για τις HIV ορομετατροπές σε σχέση με τη χρήση προφυλακτικού ή μία εκτίμηση του σχετικού κινδύνου (Relative Risk - RR) μετάδοσης της HIV λοίμωξης, με τη μορφή λόγου αθροιστικών επιπτώσεων (Cumulative Incidence Ratio - CIR), λόγου κινδύνων (Risk Ratio - RR), λόγου ρυθμών επίπτωσης (Incidence Rate Ratio - IRR) ή σχετικού λόγου συμπληρωματικών πιθανοτήτων (Odds Ratio - OR), ή παρείχαν επαρκή δεδομένα για τη διεξαγωγή των απαραίτητων υπολογισμών και

4) οι οροαρνητικοί σύντροφοι δεν είχαν άλλους παράγοντες κινδύνου για μόλυνση από τον HIV, πέραν της σεξουαλικής επαφής (όπως χρήση ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών ή μετάγγιση μη ελεγμένου για HIV αίματος/παραγώγων του).

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε εκτεταμένη αναζήτηση των δημοσιευμένων εργασιών σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, στοχεύοντας στη μεγιστοποίηση του αριθμού των σχετικών με το θέμα μελετών. Πιο συγκεκριμένα, έγινε αναζήτηση στο PUBMED, στο SCOPUS και στο WEB OF SCIENCE. Οι όροι που χρησιμοποιήθηκαν, σε συνδυασμό, κατά την αναζήτηση (τόσο όροι τίτλων ιατρικών θεμάτων όσο και λέξεις ελευθέρου κειμένου) περιλάμβαναν τις ακόλουθες λέξεις - κλειδιά: «HIV» και «condom» και «transmission» (η τελευταία αναζήτηση έγινε τον Ιούνιο του 2014). Η αναζήτηση περιορίστηκε σε μελέτες γραμμένες στην αγγλική γλώσσα, με τους όποιους περιορισμούς αυτό συνεπάγεται (Pan 2005).

Άρθρα τα οποία ήταν εμφανές ότι δεν σχετίζονται με το αντικείμενο της παρούσας μετα-ανάλυσης εξαιρέθηκαν κατόπιν ανάγνωσης των τίτλων και των περιλήψεων των μελετών. Ακολούθησε ανάγνωση των πλήρων κειμένων των άρθρων των υπολοίπων ερευνών, ώστε να διευκρινιστεί αν πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής στη μετα-ανάλυση και εξαίρεση των μελετών που εμφανίστηκαν περισσότερες από μία φορά. Επιπρόσθετα, έγινε μελέτη των βιβλιογραφικών αναφορών των επιστημονικών άρθρων, των ανασκοπήσεων και των μετα-αναλύσεων, προκειμένου να εντοπιστούν επιπλέον εργασίες που δεν ανευρέθηκαν στον αρχικό έλεγχο καθώς και προσπάθεια ανίχνευσης άλλων επιστημονικών ερευνών (όπως περιλήψεων συνεδρίων και αδημοσίευτων μελετών), ώστε να διασφαλιστεί στο μέγιστο δυνατό βαθμό η εγκυρότητα και η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της ανάλυσης (Conn 2003, Ceylan 2017).

4.3.1.2 Εξαγωγή δεδομένων πρωτογενών μελετών

Η εξαγωγή των δεδομένων από τις πρωτογενείς μελέτες (όπως και η αναζήτηση της βιβλιογραφίας), πραγματοποιήθηκε ανεξάρτητα από δύο ερευνητές και τυχόν αντιπαραθέσεις επιλύθηκαν μέσω διαλόγου και συναίνεσης. Για κάθε μία από τις μελέτες που επιλέχθηκαν, ανακτήθηκαν οι ακόλουθες πληροφορίες (εφόσον αυτές ήταν διαθέσιμες):

(α) το επώνυμο του πρώτου συγγραφέα, το έτος δημοσίευσης, η χώρα που διεξήχθη η μελέτη και ο σχεδιασμός/τύπος της μελέτης,

(β) ο αριθμός των HIV οροασύμβατων ετεροφυλόφιλων ζευγαριών, η διάρκεια της παρακολούθησης και η οδός της μετάδοσης (από τον άνδρα στη γυναίκα και από τη γυναίκα στον άνδρα),

(γ) ο αριθμός των HIV οροθετικών ατόμων (ανδρών και γυναικών), η μέση ηλικία τους, η χρήση αντιρετροϊκής αγωγής (ART), ο τρόπος μέσω του οποίου μολύνθηκαν [άνδρες που έχουν σεξουαλικές επαφές με άλλους άνδρες (MSM), χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών, αιμορροφιλικοί, ετεροφυλοφιλική σεξουαλική επαφή, μετάγγιση αίματος/παραγώγων του ή άγνωστος τρόπος)] και η ανάπτυξη συνδρόμου επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS),

(δ) ο αριθμός των ζευγαριών που χρησιμοποιούσαν προφυλακτικό πάντα, μερικές φορές / σπάνια (διαλείπουσα χρήση) ή ποτέ, και ο αριθμός των HIV ορομετατροπών σε καθεμία από αυτές τις κατηγορίες, και

(ε) η εκτίμηση του σχετικού κινδύνου μετάδοσης της HIV λοίμωξης, υπό τη μορφή CIR, IRR ή OR (εκτιμητές επίδρασης).

4.3.1.3 Στατιστική ανάλυση των μελετών που επιλέχθηκαν στη μετα-ανάλυση

Έχοντας καταλήξει στο σύνολο των μελετών, ακολούθησε η στατιστική ανάλυση των δεδομένων. Υπολογίστηκαν οι εκτιμητές του σχετικού κινδύνου για τις μελέτες στις οποίες αναφερόταν η τιμή τους και έπειτα συντέθηκαν με τη χρήση μονομεταβλητών μοντέλων τυχαίων επιδράσεων (univariate random effects models), που βασίζονται στην αντίστροφη μεταβλητότητα (Inverse variance) (Higgins 2011). Στην περίπτωση που ο αριθμός των περιστατικών μετάδοσης του HIV σε μία μελέτη ήταν μηδέν, προσθέταμε την τιμή 0,5, ενώ απουσία περιστατικών μετάδοσης και στις δύο ομάδες, η μελέτη εξαιρούνταν από την ανάλυση (Higgins 2011). Για την εκτίμηση της στατιστικής ετερογένειας των μελετών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Cochran's Q, με επίπεδο σημαντικότητας 0,10 (Petitti 2000), ενώ η ασυνέπεια μεταξύ των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών μετρήθηκε με το δείκτη I^2 (Higgins 2011). Το I^2 κυμαίνεται μεταξύ του 0% (απουσία ετερογένειας) και του 100%. Τιμές του I^2 που ήταν μικρότερες του 40% θεωρήθηκαν ενδεικτικές «μη

σημαντικής ετερογένειας», ενώ τιμές μεγαλύτερες του 75% θεωρήθηκαν ενδεικτικές ύπαρξης «σημαντικής ετερογένειας» (Higgins 2011).

Επιπρόσθετα, διενεργήθηκε αθροιστική μετα-ανάλυση, ώστε να αναγνωριστεί αναδρομικά το χρονικό σημείο κατά το οποίο οι συνολικοί εκτιμητές προσέγγισαν για πρώτη φορά τα αποδεκτά επίπεδα σημαντικότητας και να ανιχνευθούν πιθανές διαχρονικές τάσεις (time trends) στους συνολικούς εκτιμητές επίδρασης (Lau 1995). Για τη διερεύνηση της ισχύος των αποτελεσμάτων υπό διαφορετικές υποθέσεις και την εκτίμηση της επίδρασης της κάθε μελέτης στο συνολικό εκτιμητή ή στη στατιστική ετερογένεια, πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας μέσω διερεύνησης ανά υπο-ομάδες (subgroup investigation) ή επανάληψη της ανάλυσης, αφαιρώντας μία μελέτη κάθε φορά (Higgins 2011).

Η εκτίμηση ενδεχόμενης παρουσίας σφάλματος δημοσίευσης πραγματοποιήθηκε μέσω της μεθόδου του Begg (Begg 1994) και της μεθόδου παλινδρόμησης του Egger (Egger 1997b). Όλες οι τιμές p προκύπτουν από αμφίπλευρους ελέγχους. Με εξαίρεση τους ελέγχους στατιστικής ετερογένειας (όπου η στατιστική σημαντικότητα αντιστοιχούσε σε τιμές $p<0,10$), τα αποτελέσματα όλων των συγκρίσεων θεωρούνταν στατιστικά σημαντικά όταν η αντίστοιχη τιμή p ήταν μικρότερη του 0,05.

Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του στατιστικού πακέτου STATA 12 (Stata Corporation, College Station, Texas, USA).

4.3.2 Στατιστική ανάλυση πρωτογενών δεδομένων από τον 5ο κύκλο του Προγράμματος «ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ», που αφορούν στην πρόσφατη HIV λοίμωξη – Εφαρμογή μεθοδολογίας

4.3.2.1 Περιγραφή δεδομένων

Στην παρούσα ανάλυση περιλαμβάνονται δεδομένα από τον 5ο κύκλο του προγράμματος «ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ» (19 Σεπτεμβρίου 2013 – 16 Δεκεμβρίου 2013). Ο κύκλος αυτός ήταν ο πρώτος στον οποίο χρησιμοποιήθηκαν ερωτήσεις από το ερωτηματολόγιο του προγράμματος TRIP. Οι ερωτήσεις αφορούσαν στη γνώση των συμμετεχόντων σχετικά με την πρόσφατη λοίμωξη, στις απόψεις τους αναφορικά με αντιδράσεις ατόμων του δικτύου

τους απέναντι σε άτομα που έχουν μολυνθεί πρόσφατα και στη δική τους στάση/συμπεριφορά απέναντι στα άτομα αυτά.

Οι ερωτήσεις (Ε) και οι αντίστοιχες πιθανές απαντήσεις (Α), οι οποίες περιλαμβάνονταν στο ερωτηματολόγιο, παρατίθενται ακολούθως:

Ε1: Αν κάποιος μολυνθεί με τον HIV και στη συνέχεια κάνει σεξ χωρίς προφυλάξεις ή μοιράζεται σύριγγες κατά τη χρήση με κάποιο άλλο άτομο, είναι πιο πιθανό να μεταδώσει τον HIV σε αυτό το άτομο:

Α1: α) κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών από τη μόλυνσή του,

β) περισσότερο από ένα χρόνο μετά τη μόλυνσή του,

γ) είναι το ίδιο πιθανό να μεταδώσει τον HIV σε αυτό το άτομο οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια των 5 πρώτων χρόνων μετά τη μόλυνσή του,

δ) δεν ξέρω / δεν απαντώ.

Ε2: Όταν ένα άτομο μολυνθεί από τον HIV, τους πρώτους μήνες από τη μόλυνσή του είναι ιδιαίτερα μολυσματικό. Πώς θα αντιδρούσαν τα περισσότερα άτομα στον κύκλο σου αν ένας φίλος είχε μολυνθεί πρόσφατα με HIV;

Α2: α) θα είχαν πιο στενή σχέση με το άτομο αυτό,

β) η φιλία τους δεν θα άλλαζε,

γ) θα σταματούσαν να βλέπουν αυτό το άτομο τόσο συχνά,

δ) δεν ξέρω / δεν απαντώ.

Ε3: Αν μάθεις ότι κάποιος στην περιοχή που κινείσαι ή από τα άτομα που συναναστρέφεσαι βρίσκεται στον πρώτο μήνα ή στους πρώτους μήνες της HIV λοίμωξης, κατά την οποία περίοδο είναι ιδιαίτερα μεταδοτικός, πώς μπορείς να προστατέψεις καλύτερα τον εαυτό σου και τους άλλους;

Α) θα αποφύγω κάθε επαφή με αυτό το άτομο,

Β) θα αποφύγω το σεξ και τη χρήση ναρκωτικών με αυτό το άτομο,

Γ) θα εξασφαλίσω ότι τα άτομα στην περιοχή μου ή στην παρέα μου θα παραμείνουν ήρεμα,

Δ) θα απομακρύνω το συγκεκριμένο άτομο από την περιοχή ή από την παρέα μου,

Ε) θα βοηθήσω το συγκεκριμένο άτομο να λάβει ιατρική φροντίδα,

ΣΤ) θα βοηθήσω το συγκεκριμένο άτομο να αποφύγει τις επικίνδυνες συμπεριφορές, όπως το σεξ χωρίς προφυλάξεις ή τη μη ασφαλή ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών,

Ζ) θα βοηθήσω το συγκεκριμένο άτομο να αντιμετωπίσει την αγωνία και το φόβο του,

Η) θα πω στα άτομα της περιοχής μου ή στην παρέα μου ότι το συγκεκριμένο άτομο θα είναι ιδιαίτερα μεταδοτικό για διάστημα μικρότερο από ένα χρόνο και ότι θα πρέπει να το βοηθήσουν να περάσει από αυτό το στάδιο με ασφάλεια,

Θ) θα πω στο συγκεκριμένο άτομο ότι κάποιος με HIV που παίρνει συνδυασμένη θεραπεία είναι λιγότερο πιθανό να μεταδώσει τον HIV σε άλλους.

Α3: Οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να υποδείξουν για καθεμία από τις παραπάνω δηλώσεις εάν:

α) διαφωνούν απόλυτα,

β) διαφωνούν εν μέρει,

γ) ούτε διαφωνούν ούτε συμφωνούν,

δ) συμφωνούν εν μέρει,

ε) συμφωνούν απόλυτα.

4.3.2.2 Στατιστική ανάλυση δεδομένων

Αναφορικά με τα περιγραφικά στατιστικά στοιχεία, υπολογίστηκαν οι μέσες/διάμεσες τιμές, η τυπική απόκλιση και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος για τις συνεχείς μεταβλητές και οι συχνότητες/ποσοστά για τις κατηγορικές μεταβλητές. Στο πλαίσιο της στατιστικής ανάλυσης πραγματοποιήθηκαν μονοπαραγοντικές αναλύσεις, όπου ο στατιστικός έλεγχος έγινε με τις δοκιμασίες χ^2 και t-test, καθώς και πολυπαραγοντική ανάλυση που περιλάμβανε μοντέλα λογαριθμικής παλινδρόμησης, με μέτρο συσχέτισης τον σχετικό λόγο

συμπληρωματικών πιθανοτήτων (Odds Ratio) (με υπολογισμό του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης – ΔΕ). Οι απαντήσεις στις ερωτήσεις Ε1 και Ε2 ταξινομήθηκαν σε δύο κατηγορίες, στην Ε1 σε σωστή και λάθος / δεν ξέρω / δεν απαντώ, ενώ αντίστοιχα στην Ε2 σε θετική / ουδέτερη στάση και αρνητική στάση / δεν ξέρω / δεν απαντώ. Τέλος, οι πιθανές απαντήσεις στην ερώτηση Ε3 συγχωνεύτηκαν σε τρεις κατηγορίες (διαφωνώ, ούτε διαφωνώ ούτε συμφωνώ, συμφωνώ). Στη συνέχεια, για τις ανάγκες της λογαριθμικής παλινδρόμησης οι απαντήσεις της Ε3 ομαδοποιήθηκαν ανάλογα με την υποερώτηση σε δύο κατηγορίες: α) θετική συμπεριφορά και β) αρνητική ή ουδέτερη συμπεριφορά. Για τις υποερωτήσεις Ε3Α, Β, Δ στη θετική συμπεριφορά συμπεριλήφθηκαν οι απαντήσεις διαφωνώ απόλυτα και διαφωνώ εν μέρει. Οπότε οι δύο κατηγορίες που δημιουργήθηκαν ήταν διαφωνώ απόλυτα / διαφωνώ εν μέρει και ούτε διαφωνώ ούτε συμφωνώ / συμφωνώ εν μέρει / συμφωνώ απόλυτα. Για τις υποερωτήσεις Ε3Γ, Ε, Ζ, Η και Θ, ως θετική συμπεριφορά θεωρήθηκαν οι απαντήσεις συμφωνώ απόλυτα και συμφωνώ εν μέρει. Οπότε οι απαντήσεις ταξινομήθηκαν στις κατηγορίες συμφωνώ απόλυτα / συμφωνώ εν μέρει και διαφωνώ απόλυτα / διαφωνώ εν μέρει / ούτε διαφωνώ ούτε συμφωνώ.

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις διενεργήθηκαν με τη χρήση του στατιστικού πακέτου STATA 14 (Stata Corporation, College Station, Texas, USA), με τα αποτελέσματα να θεωρούνται στατιστικά σημαντικά όταν η αντίστοιχη p τιμή ήταν μικρότερη από 0,05.

Κεφάλαιο 5ο

Αποτελέσματα

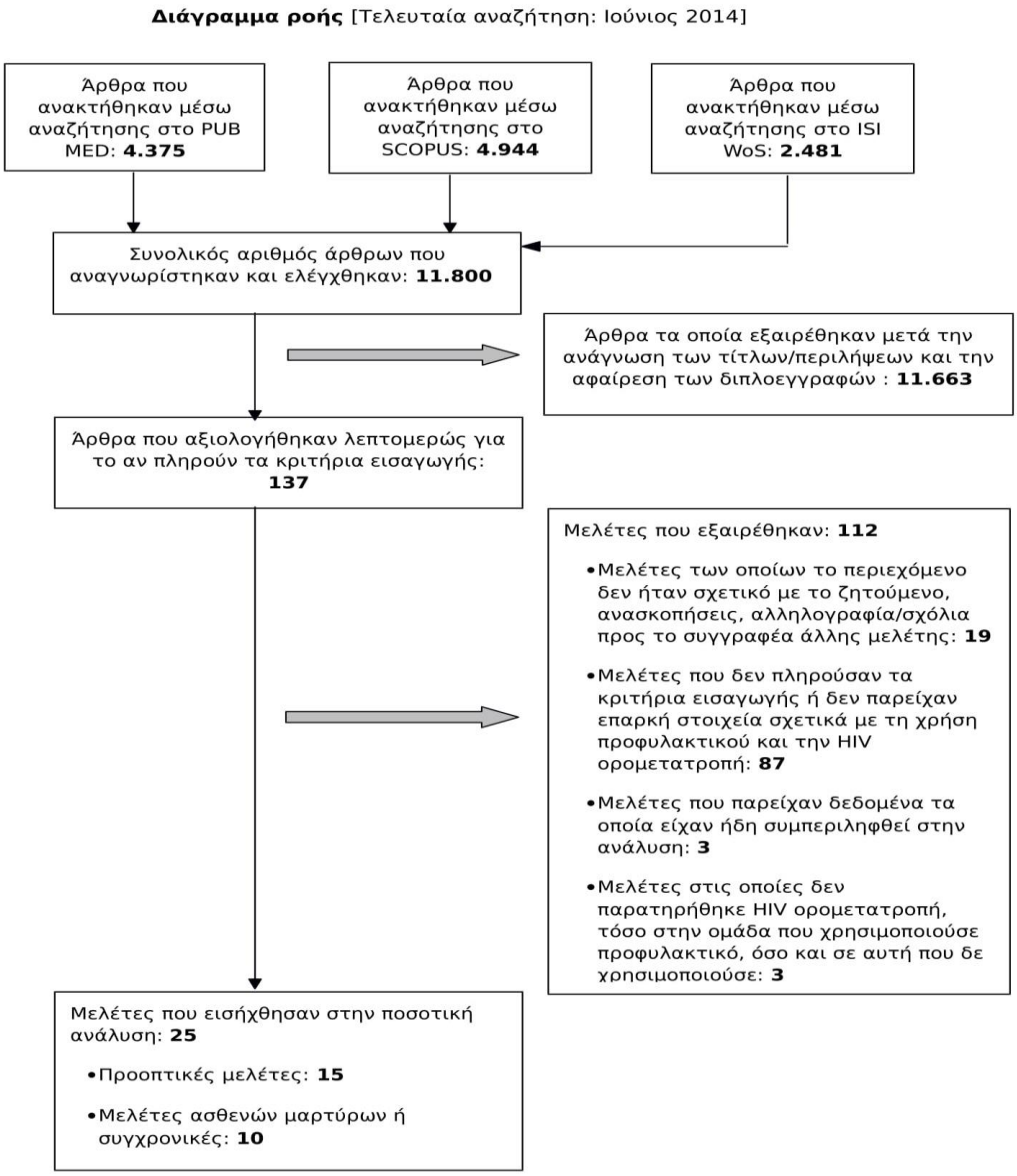
5.1 Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης αναφορικά με την αποτελεσματικότητα χρήσης προφυλακτικού στην πρόληψη της μετάδοσης του HIV

5.1.1 Περιγραφή πρωτογενών μελετών που εισήχθησαν στη μετα-ανάλυση σχετικά με την αποτελεσματικότητα του προφυλακτικού

Μέσω της βιβλιογραφικής αναζήτησης προέκυψαν 4.245 (PUBMED), 4.823 (SCOPUS) και 2.345 (WEB OF SCIENCE) μελέτες. Μετά τη διαλογή αυτών και την αφαίρεση των διπλοεγγραφών εντοπίστηκαν 137 μελέτες, οι οποίες είτε εκτιμούσαν άμεσα την αποτελεσματικότητα του προφυλακτικού στην πρόληψη της μετάδοσης της HIV λοίμωξης ή διερευνούσαν πιθανούς παράγοντες κινδύνου (ή αποτρεπτικούς παράγοντες) για μετάδοση του HIV, παρέχοντας, όμως, επαρκή στοιχεία για τον υπολογισμό του σχετικού κινδύνου (Relative Risk - RR) μετάδοσης της HIV λοίμωξης με χρήση προφυλακτικού κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής.

Από αυτές εξαιρέθηκαν οι 19, καθώς το περιεχόμενό τους δεν ήταν σχετικό με το ερευνητικό ερώτημα ή αφορούσαν σε ανασκοπήσεις ή σε αλληλογραφία/σχόλια προς το συγγραφέα άλλης εργασίας. Στη συνέχεια, τα πλήρη κείμενα των υπολοίπων 118 άρθρων μελετήθηκαν και αξιολογήθηκαν ως προς το αν πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής στην ανάλυση. Από τις 118 μελέτες, εξαιρέθηκαν οι 87, καθώς είτε δεν πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια ή δεν παρείχαν επαρκή δεδομένα αναφορικά με τη χρήση του προφυλακτικού ή την HIV ορομετατροπή των οροαρνητικών συντρόφων. Στην ποιοτική αξιολόγηση εισήχθησαν τελικά 31 μελέτες (Hughes 2012, Wang 2013, Allen 1992, Deschamps 1996, De Vincenzi 1994, De Vincenzi 1992, Fischl 1987, Hira 1997, Johnson 1989, Kamenga

1991, Kim 1988, Laurian 1989, Lu 2010, Musicco 1994, Nagachinta 1997, Nicolosi 1994, O'Brien 1994, Goedert 1987, Guimaraes 1995, Aiuti 1989, Melo 2008, Papetti 1990, Padian 1997, Peterman 1988, Ragni 1989, Roumelioutou-Karayannis 1988, Saracco 1993, Seidlin 1993, Siddiqui 1992, Smiley 1988, Van Der Ende 1988). Ωστόσο, στην ποσοτική ανάλυση περιλήφθηκαν 25 από αυτές, διότι 3 μελέτες περιελάμβαναν ασθενείς από τις ίδιες μελέτες (De Vincenzi 1994, Lu 2010, Musicco 1994), ενώ σε 3 άλλες μελέτες δεν παρατηρήθηκε HIV ορομετατροπή, τόσο στην ομάδα που χρησιμοποιούσε προφυλακτικό, όσο και σε αυτή που δε χρησιμοποιούσε (O'Brien 1994, Siddiqui 1992, Van Der Ende 1988) (Σχήμα 7 – Διάγραμμα ροής). Η τελική στατιστική σύνθεση, κατά συνέπεια, περιλάμβανε 25 μελέτες (Hughes 2012, Wang 2013, Allen 1992, Deschamps 1996, De Vincenzi 1992, Fischl 1987, Hira 1997, Johnson 1989, Kamenga 1991, Kim 1988, Laurian 1989, Nagachinta 1997, Nicolosi 1994, Goedert 1987, Guimaraes 1995, Aiuti 1989, Melo 2008, Papetti 1990, Padian 1997, Peterman 1988, Ragni 1989, Roumelioutou-Karayannis 1988, Saracco 1993, Seidlin 1993, Smiley 1988), οι οποίες αφορούσαν σε 10.676 HIV οροασύμβατα ετεροφυλόφιλα ζευγάρια διαφορετικής HIV ορολογικής κατάστασης (Σχήμα 7 και Πίνακας 2).



Σχήμα 7. Διαδικασία ανεύρεσης μελετών που εισήχθησαν στην ανάλυση για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του προφυλακτικού στην πρόληψη της HIV λοίμωξης (Διάγραμμα ροής)

Πίνακας 2. Περιγραφή πρωτογενών μελετών που εισήχθησαν στην ανάλυση για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του προφυλακτικού στην πρόληψη της μετάδοσης της HIV λοίμωξης.

					Ζευγάρια που δεν χρησιμοποιούσαν πάντα προφυλακτικό		**Ζευγάρια που χρησιμοποιούσαν πάντα προφυλακτικό**	
Μελέτη (όνομα συγγραφέα, έτος δημοσίευσης)	**Χώρα**	**Σχεδιασμός μελέτης**	**Ζευγάρια (n)**	**Μετάδοση**	**Συνολικός αριθμός (n)**	**HIV ορομετατροπή (n, %)**	**Συνολικός αριθμός (n)**	**HIV ορομετατροπή (n, %)**
Aiuti, 1989	Ιταλία	Προοπτική	43	Α-Γ, Γ-Α *	37	19 (51,4%)	6	3 (50,0%)
Allen, 1992	Ρουάντα	Προοπτική	53	Α-Γ, Γ-Α	44	8 (18,2%)	9	0 (0,0%)
Deschamps, 1996	Αϊτή	Προοπτική	177	Α-Γ, Γ-Α	135	19 (14,1%)	42	1 (2,4%)
de Vincenzi, 1992	Ευρώπη	Προοπτική	563	Α-Γ, Γ-Α	539	101 (18,7%)	24	0 (0,0%)
Fischl, 1987	ΗΠΑ	Προοπτική	24	Α-Γ, Γ-Α	14	12 (85,7%)	10	1 (10,0%)
Goedert, 1987	ΗΠΑ	Προοπτική	24	Α-Γ	18	4 (22,2%)	6	0 (0,0%)
Guimaraes, 1995	Βραζιλία	Ασθενών - μαρτύρων	204	Α-Γ	173	85 (49,1%)	31	7 (22,6%)
Hira, 1997	Ζάμπια	Προοπτική	109	Α-Γ, Γ-Α	Η μελέτη παρείχε μόνο εκτιμήσεις του σχετικού κινδύνου			
Hughes, 2012	Αφρική	Προοπτική	3.297	Α-Γ, Γ-Α	Η μελέτη παρείχε μόνο εκτιμήσεις του σχετικού κινδύνου			
Johnson, 1989	Ηνωμένο Βασίλειο	Συγχρονική	78	Α-Γ	74	15 (20,3%)	4	0 (0,0%)
Kamenga, 1991	Ζαΐρ	Προοπτική	116	Α-Γ, Γ-Α	10	1 (10,0%)	106	5 (4,7%)
Kim, 1988	ΗΠΑ	Προοπτική	14	Α-Γ	7	1 (14,3%)	7	0 (0,0%)
Laurian, 1989	Γαλλία	Προοπτική	31	Α-Γ, Γ-Α	17	3 (17,7%)	14	0 (0,0%)
Melo, 2008	Βραζιλία	Προοπτική	93	Α-Γ, Γ-Α	8	2 (25,0%)	85	4 (4,7%)
Nagachinta, 1997	Ταϊλάνδη	Συγχρονική	405	Α-Γ	399	186 (46,6%)	6	1 (16,7%)
Nicolosi, 1994	Ιταλία	Ασθενών - μαρτύρων	730	Α-Γ, Γ-Α	626	169 (27,0%)	104	8 (7,7%)
Padian, 1997	ΗΠΑ	Συγχρονική	360	Α-Γ	Η μελέτη παρείχε μόνο εκτιμήσεις του σχετικού κινδύνου			
Papetti, 1990	Ιταλία	Προοπτική	87	Α-Γ, Γ-Α	85	42 (49,4%)	2	0 (0,0%)
Peterman, 1988	ΗΠΑ	Ασθενών - μαρτύρων	80	Α-Γ, Γ-Α	74	12 (16,2%)	6	0 (0,0%)
Ragni, 1989	ΗΠΑ	Συγχρονική	22	Α-Γ	13	3 (23,1%)	9	0 (0,0%)
Roumeliotou, 1988	Ελλάδα	Συγχρονική	53	Α-Γ	16	12 (75,0%)	37	0 (0,0%)
Saracco, 1993	Ιταλία	Προοπτική	305	Α-Γ	134	16 (11,9%)	171	3 (1,8%)

Seidlin, 1993	ΗΠΑ	Ασθενών - μαρτύρων	153	Α-Γ, Γ-Α	79	47 (59,5%)	74	33 (44,6%)
Smiley, 1988	ΗΠΑ	Συγχρονική	18	Α-Γ	9	2 (22,2%)	9	1 (11,1%)
Wang, 2013**	Κίνα	Προοπτική	3.637	Α-Γ, Γ-Α	115	20 (17,4%)	3.522	21 (0,6%)

Υποσημειώσεις: * Α-Γ: από τον άνδρα στη γυναίκα, Γ-Α: από τη γυναίκα στον άνδρα

** Η μελέτη του Wang παρείχε εκτιμήσεις σχετικού κινδύνου που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση.

Η πλειοψηφία των μελετών είχαν διεξαχθεί στην Αμερική (8 στις Η.Π.Α., 2 στη Βραζιλία, 1 στην Αϊτή), 8 στην Ευρώπη (4 στην Ιταλία, 1 στη Γαλλία, 1 στην Ελλάδα, ενώ 1 αφορούσε σε 9 ευρωπαϊκές χώρες), 2 στην Ασία (1 στην Κίνα, 1 στην Ταϊλάνδη) και 4 στην Αφρική (1 στη Ζάμπια, 1 στη Ρουάντα, 1 στο Ζαΐρ και 1 σε αφρικανικές χώρες). Όλες οι ανωτέρω μελέτες αφορούσαν σε μετάδοση της HIV λοίμωξης μέσω σεξουαλικής επαφής σε ετεροφυλόφιλα ζευγάρια. Μεταξύ αυτών, οι 10 αφορούσαν σε μετάδοση του ιού από τον άνδρα στη γυναίκα (male to female transmission), ενώ οι 15 παρείχαν πληροφορίες για μετάδοση τόσο από τον άνδρα στη γυναίκα, όσο και το αντίστροφο (male to female, female to male transmission). Έξι από τις μελέτες αυτές είχαν εφαρμόσει πολυπαραγοντικές αναλύσεις, με σκοπό την προσαρμογή ως προς δυνητικούς συγχυτικούς παράγοντες (Hughes 2012, Wang 2013, Nagachinta 1997, Guimaraes 1995, Padian 1997, Saracco 1993).

<u>Το περιεχόμενο των μελετών που εισήχθησαν στην τελική ανάλυση αναλύεται εκτενέστερα ακολούθως:</u>

Το 1987, μία μελέτη αξιολόγησε τους παράγοντες κινδύνου για HIV οροθετικότητα μεταξύ συζύγων/σεξουαλικών συντρόφων αιμορροφιλικών ατόμων (Goedert 1987). Μία από τις 6 οροθετικές γυναίκες είχε ήδη αναπτύξει το σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS). Τουλάχιστον τρεις από τις υπόλοιπες παρουσίασαν ορομετατροπή κατά την περίοδο 1985-1986, μετά από περισσότερα από τέσσερα χρόνια τακτικής σεξουαλικής επαφής με ένα HIV οροθετικό αιμορροφιλικό άτομο. Η HIV οροθετικότητα ήταν παρούσα σε τουλάχιστον 5 (50%) εκ των 10 γυναικών συντρόφων αιμορροφιλικών με σοβαρή εξάντληση των Τ-βοηθητικών κυττάρων (<100/μl), συμπεριλαμβανομένων 3 (43%) εκ των 7 συντρόφων αιμορροφιλικών με AIDS. Και οι 4 οροθετικές γυναίκες με διαθέσιμα δεδομένα ανέφεραν ότι είχαν κολπική επαφή χωρίς προφυλακτικό, αλλά ο κίνδυνος οροθετικότητας δεν φάνηκε να επηρεάζεται από τη συχνότητα της κολπικής επαφής ή από τη διενέργεια υστερεκτομής.

Την ίδια χρονιά, μελετήθηκαν σαράντα πέντε ενήλικες, οι οποίοι είχαν εκδηλώσει το σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS) και οι 45 σύζυγοι, τα 109 παιδιά και 29 ενδο-οικογενειακές επαφές για ενδείξεις ετεροφυλόφιλης, περιγεννητικής και οικιακής εξάπλωσης της λοίμωξης από τον ανθρώπινο Τ- λεμφοτρόπο ιό τύπου III (HTLV-III) (Fischl 1987). Από τους 45 συζύγους που συμμετείχαν στη μελέτη, οι 26 (58%) είχαν αντισώματα έναντι του HTLV-III, συμπεριλαμβανομένων 12 (71%) από τους 17 άνδρες συζύγους και 14 (50%) από τις 28 γυναίκες συζύγους. Από τους 12 οροθετικούς συζύγους, οι εννέα ήταν οροθετικοί κατά την εγγραφή και οι τρεις παρουσίασαν ορομετατροπή μετέπειτα. Από τις 14 οροθετικές συζύγους, οι τέσσερις ήταν οροθετικές κατά την εγγραφή τους, ενώ οι υπόλοιπες δέκα εμφάνισαν ορομετατροπή αργότερα. Η ορομετατροπή σχετίστηκε με την έλλειψη χρήσης αντισυλληπτικής μεθόδου, που δρα ως φραγμός έναντι του ιού και με τη στοματική σεξουαλική επαφή.

Ένα χρόνο αργότερα, μελετήθηκε η HIV λοίμωξη μεταξύ 14 σεξουαλικά ενεργών συζύγων HIV μολυσμένων αιμορροφιλικών ανδρών, οι οποίοι είχαν παρουσιάσει αντισώματα έναντι του HIV, κατά μέσο όρο, τους τελευταίους 46 +/- 23 (τυπική απόκλιση - SD) μήνες (Kim 1988). Οι μισοί από τους αιμορροφιλικούς άνδρες που μελετήθηκαν είχαν εμφανή HIV αντιγοναιμία για μια μέση διάρκεια 27 +/- 23 (SD) μηνών, ενώ έξι από τους άνδρες πληρούσαν τα κλινικά κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου επίκτητης ανοσοανεπάρκειας. Και τα 14 ζευγάρια ήταν σεξουαλικώς ενεργά με αυστηρά μονογαμικό τρόπο, σε γάμους διάρκειας 13,5 +/- 10,5 (SD) ετών, με μία μέση αναφερόμενη συχνότητα τεσσάρων σεξουαλικών επαφών ανά μήνα (εύρος: 1 έως 12). Δείγματα πλάσματος των αιμορροφιλικών συζύγων αναλύθηκαν αναδρομικά για ιικούς δείκτες HIV και ηπατίτιδας Β. Δείγματα αίματος ελήφθησαν από τις γυναίκες συζύγους τουλάχιστον δύο φορές, έχοντας μεσολαβήσει χρονικό διάστημα έξι μηνών μεταξύ τους. Ερωτηματολόγια σχετικά με τις σεξουαλικές συνήθειες και άλλους παράγοντες κινδύνου συμπληρώθηκαν από κάθε ζευγάρι, ενώ κατά τη διάρκεια αυτής της συνέντευξης, το ζευγάρι ενημερώθηκε σχετικά με τις ασφαλείς σεξουαλικές πρακτικές. Κανένα από τα ζευγάρια που μελετήθηκαν δεν έκανε χρήση προφυλακτικού πριν από τον Ιανουάριο του 1986, όταν σύμφωνα με τις συστάσεις του Εθνικού Ιδρύματος Αιμορροφιλίας, όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στο Κέντρο Θεραπείας Αιμορροφιλίας του Νιου Τζέρσι ενημερώθηκαν για τις ασφαλείς σεξουαλικές πρακτικές. Έκτοτε, το ήμισυ των ερωτώμενων ζευγαριών ανέφερε τακτική χρήση προφυλακτικών. Αντισώματα έναντι του HIV αναπτύχθηκαν μόνο σε μία από τις 14

συζύγους. Τη στιγμή που ανιχνεύθηκε αυτή η ορομετατροπή, ο σύζυγός της, ο οποίος είχε εκδηλώσει AIDS, είχε εμφανίσει αντιδρώντα αντισώματα έναντι του HIV για 49 μήνες και είχε θετικά ευρήματα για αντιγόνο του HIV για διάστημα 26 μηνών. Δεν προσδιορίστηκαν επιπλέον παράγοντες κινδύνου για το συγκεκριμένο ζευγάρι. Ωστόσο, η HIV οροθετική σύζυγος είχε ιστορικό σκλήρυνσης κατά πλάκας τα τελευταία 14 χρόνια και είχε υποβληθεί σε ανοσοκατασταλτική αγωγή κατά διαστήματα. Παρά το σημαντικά μειωμένο αριθμό των CD4 Τ λεμφοκυττάρων, παρέμεινε κλινικά ασυμπτωματική για διάστημα 17 μηνών από την ορομετατροπή. Σε καμία από τις υπόλοιπες 13 συζύγους δεν αναπτύχθηκαν αντισώματα έναντι του HIV, παρά την αναφορά συχνής στοματικής σεξουαλικής επαφής από έξι ζευγάρια και περιστασιακής πρωκτικής επαφής από άλλο ζευγάρι.

Προκειμένου να εξεταστούν οι μεταβλητές που συνδέονται με την ετεροφυλοφιλική μετάδοση του HIV, μελετήθηκαν 32 ζευγάρια σε ένα κέντρο αιμορροφιλίας, τα οποία είχαν σταθερές σεξουαλικές σχέσεις για χρονική περίοδο μεγαλύτερη του ενός έτους (Smiley 1988). Από τις 32 σεξουαλικές συντρόφους των αιμορροφιλικών, οι πέντε (15,6%) ήταν HIV οροθετικές. Οι πέντε αιμορροφιλικοί, οι οποίοι μετέδωσαν τη HIV λοίμωξη στις συντρόφους τους είχαν μετρήσιμες ανοσολογικές ελλείψεις, όπως αυτό φαίνεται από το χαμηλότερο μέσο αριθμό των CD4 Τ λεμφοκυττάρων, ο οποίος ανερχόταν στα 172 κύτταρα/mm^3. Οι αιμορροφιλικοί που δεν μετάδωσαν τον HIV είχαν ελαφρώς υψηλότερη, αντίστοιχη, μέση τιμή της τάξεως των 297 κυττάρων/mm^3 (P= 26). Για να εξακριβωθεί εάν άλλοι παράγοντες, εκτός του βαθμού της ανοσολογικής ανεπάρκειας του αιμορροφιλικού συντρόφου μπορεί να συνεισφέρουν στη μετάδοση του HIV, 18 από τα 32 ζευγάρια μελετήθηκαν πιο εντατικά, μέσω εμπιστευτικών, κωδικοποιημένων ερωτηματολογίων. Τακτική χρήση προφυλακτικού αναφέρθηκε από εννέα ζευγάρια (50%). Δύο από τις εννέα γυναίκες (22%) που ανέφεραν ότι δεν έκαναν χρήση προφυλακτικού μολύνθηκαν με τον HIV. Μία από τις εννέα γυναίκες (11%) που χρησιμοποίησαν προφυλακτικό ήταν οροθετική. Παράλληλα, όμως, ανέφερε οκτώ τραυματισμούς από βελόνες, καθώς βοηθούσε το σύζυγό της με τις θεραπείες χορήγησης παράγοντα πήξης. Επιπλέον, ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών αναφέρθηκε σε δύο από τα πέντε ζευγάρια με μετάδοση του HIV.

Σε μία άλλη μελέτη, εξετάστηκε ο κίνδυνος μετάδοσης του HIV. Πραγματοποιήθηκε συνέντευξη και ορολογικός έλεγχος των ετεροφυλοφιλικών επαφών και των

περιστασιακών οικογενειακών επαφών ατόμων με HIV λοίμωξη, η μετάδοση της οποίας έγινε μέσω μετάγγισης μολυσμένου αίματος (Peterman 1988). Οι δύο (8%) από τους 25 συζύγους και οι δέκα (18%) από τις 55 συζύγους που είχαν σεξουαλικές επαφές με τους μολυσμένους συζύγους ήταν HIV οροθετικοί και συγκαταλέγονταν μεταξύ των 74 ατόμων, που είχαν αναφέρει ότι δεν έκαναν χρήση προφυλακτικού. Συγκριτικά με τις οροαρνητικές συζύγους, οι οροθετικές γυναίκες ήταν μεγαλύτερες (μέσες ηλικίες, 54 και 62 έτη, P= 0,08) και ανέφεραν ελαφρώς λιγότερες σεξουαλικές επαφές με τους μολυσμένους συζύγους τους (μέσος όρος, 156 και 82, P> 0,1). Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των τύπων σεξουαλικής επαφής ή των μεθόδων αντισύλληψης μεταξύ των οροθετικών και οροαρνητικών συζύγων. Δεν υπήρχαν ενδείξεις μετάδοσης του HIV στα 63 άλλα μέλη της οικογένειας. Παρόλο που οι περισσότεροι/ες σύζυγοι δεν μολύνθηκαν παρά τις επανειλημμένες απροφύλακτες σεξουαλικές επαφές, μερικοί μολύνθηκαν έπειτα από λίγες επαφές.

Μία ορολογική μελέτη 53 γυναικών-συντρόφων Ελλήνων ανδρών με επιβεβαιωμένη HIV λοίμωξη, η οποία διεξήχθη από τον Ιανουάριο του 1986 έως τον Μάιο του 1987 στην Αθήνα, παρείχε πρόσθετα στοιχεία για τη μετάδοση του HIV μέσω της ετεροφυλοφιλικής σεξουαλικής επαφής (Roumelioutou-Karayannis 1988). Όλες οι γυναίκες οι οποίες συμμετείχαν στη μελέτη ανέφεραν ότι βρίσκονταν σε σταθερή σχέση με το σύντροφό τους, διάρκειας μεγαλύτερης των έξι μηνών και περιορισμένο προγενέστερο σεξουαλικό ιστορικό. Μεταξύ των οροθετικών ανδρών περιλαμβάνονταν 18 αμφιφυλόφιλοι, 6 χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών, 4 ετεροφυλόφιλοι, οι οποίοι είχαν διαμείνει στην Αφρική και 25 αιμορροφιλικοί. Οι 12 (23%) εκ των γυναικών βρέθηκαν να είναι HIV οροθετικές. Η χαμηλότερη συχνότητα μόλυνσης παρατηρήθηκε μεταξύ των συζύγων των αιμορροφιλικών (4%). Τα ποσοστά του επιπολασμού του HIV για τις συντρόφους των υπολοίπων ομάδων ήταν: 28% για τις συντρόφους των αμφιφυλόφιλων ανδρών, 33% για εκείνες των ΧΕΝ και 100% για τις συζύγους των ανδρών που έζησαν στην Αφρική για σημαντικό χρονικό διάστημα. Η διάρκεια της σεξουαλικής σχέσης ανερχόταν κατά μέσο όρο στους 32 μήνες μεταξύ των HIV οροαρνητικών γυναικών και στους 40 μήνες μεταξύ των HIV οροθετικών γυναικών. Η χρήση προφυλακτικού φάνηκε να αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα για τη μείωση της μετάδοσης του HIV. Κανένας από τους 12 φορείς του HIV, των οποίων οι σύντροφοι βρέθηκαν να είναι οροθετικοί, δεν είχε χρησιμοποιήσει προφυλακτικό κατά τη σεξουαλική επαφή. Αντίθετα, οι 37 (90%) από τους

οροθετικούς άνδρες των HIV οροαρνητικών συζύγων χρησιμοποιούσαν προφυλακτικό, σε τακτική βάση, κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών που προηγούταν της μελέτης. Η πρακτική της πρωκτικής σεξουαλικής επαφής αναφέρθηκε πιο συχνά από τις οροθετικές γυναίκες (33%) συγκριτικά με τις οροαρνητικές (24%), αλλά αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Ένα χρόνο μετά, πραγματοποιήθηκε μία μελέτη με σκοπό να εκτιμήσει τη χρονική διάρκεια της έκθεσης, καθώς και τις ανοσολογικές παραμέτρους που σχετίζονται με τη μετάδοση του HIV μεταξύ γυναικών συντρόφων HIV οροθετικών αιμορροφιλικών ανδρών (Ragni 1989). Συνολικά, στη μελέτη συμμετείχαν 45 αιμορροφιλικοί που παρακολουθούνταν στο Κέντρο Αιμορροφιλίας της Δυτικής Πενσιλβανίας και οι σύντροφοί τους. Οι έξι (13%) από τις 45 συντρόφους εμφάνισαν αντισώματα έναντι του HIV, κατά μέσο όρο, 10,4 μήνες από τη στιγμή της πρώτης έκθεσης. Συγκριτικά, ο μέσος χρόνος από την πρώτη έως την τελευταία/πρόσφατη έκθεση των HIV οροαρνητικών συντρόφων ήταν 54,2 μήνες. Και οι έξι αιμορροφιλικοί άνδρες, που μετέδωσαν τον HIV στις συντρόφους τους, ήταν ασυμπτωματικοί, με μέσο αριθμό CD4 Τ-λεμφοκυττάρων 403 +/- 51/mm^3, κατά τη στιγμή της εκτιμώμενης ορομετατροπής της συντρόφου. Η συνολική συμμόρφωση ως προς τη χρήση προφυλακτικού ήταν κάτω του 50%, πριν την εφαρμογή προγράμματος εκπαίδευσης/ενημέρωσης, συμβουλευτικής και τη γνωστοποίηση των αποτελεσμάτων του εργαστηριακού ελέγχου σχετικά με τον HIV, ενώ η πλειοψηφία των ζευγαριών που χρησιμοποιούσαν προφυλακτικό εκείνο το διάστημα (6 από τα 9 ζευγάρια), το έκαναν αποκλειστικά για λόγους αντισύλληψης. Μετά την παροχή εκπαίδευσης και συμβουλευτικής, περισσότερα από τα μισά (67 και 84%, αντίστοιχα) ζευγάρια, μεταξύ των οποίων υπήρξε μετάδοση του HIV και μη, ανέφεραν τη χρήση προφυλακτικού, αλλά λιγότερα από τα μισά χρησιμοποίησαν προφυλακτικό σε πάνω από το 75% των περιπτώσεων/επαφών. Ωστόσο, οι γυναίκες που μολύνθηκαν με τον ιό, φαίνεται ότι απέκτησαν τον HIV πριν το 1985, οπότε και ο έλεγχος αντισωμάτων έναντι του HIV έγινε ευρέως διαθέσιμος και ξεκίνησε η σχετική εκπαίδευση και συμβουλευτική του πληθυσμού. Επομένως, είναι πιθανό πολύ λίγα (αν όχι κανένα) από τα ζευγάρια να χρησιμοποιούσαν προφυλακτικό για άλλο λόγο πέραν της αποφυγής ενδεχόμενης εγκυμοσύνης. Συνεπώς, είναι δύσκολο να εξαχθούν συμπεράσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα της εφαρμογής ασφαλών πρακτικών στην πρόληψη της μετάδοσης του HIV.

Το χρονικό διάστημα μεταξύ Οκτωβρίου του 1985 και Οκτωβρίου του 1987, διεξήχθη μία προοπτική μελέτη σχετικά με τη σεξουαλική μετάδοση του HIV από αιμορροφιλικούς ασθενείς στις συντρόφους τους. Στη μελέτη έλαβαν μέρος 31 HIV οροθετικοί αιμορροφιλικοί ασθενείς και οι σύντροφοί τους, οι οποίοι ήταν HIV οροαρνητικοί κατά την έναρξη της μελέτης, και που συμφώνησαν να παρακολουθήσουν συμβουλευτικές συνεδρίες δύο φορές το χρόνο και ολοκλήρωσαν τη μελέτη (Laurian 1989). Η κατάσταση των αντισωμάτων έναντι του HIV και η στάση των συμμετεχόντων απέναντι στα μέτρα πρόληψης καταγράφηκαν και τα δεδομένα αναθεωρήθηκαν στα τέλη του 1987. Συνολικά, 14 ζευγάρια ανέφεραν ότι χρησιμοποιούσαν πάντοτε προφυλακτικό κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής και δεν προέκυψε καμία HIV ορομετατροπή σε αυτή την ομάδα. Τα υπόλοιπα 17 ζευγάρια δεν έκαναν χρήση προφυλακτικού και 3 γυναίκες (17%) μολύνθηκαν. Ελέγχθηκε το αντιγόνο HIV σε σειριακά δείγματα ορού, που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης από τους 17 ασθενείς με αιμορροφιλία, που δεν έλαβαν προληπτικά μέτρα. Οι 3 από τους 6 ασθενείς που ήταν οροθετικοί μετέδωσαν τον ιό στους συντρόφους τους. Αυτή η περιορισμένη μελέτη της ετεροφυλοφιλικής μετάδοσης του HIV σε καλά εκπαιδευμένους, αποθεραπευόμενους ασθενείς με αιμορροφιλία εγείρει δύο σημαντικά ζητήματα. Το 1ο ζήτημα αφορά στον κίνδυνο μετάδοσης του HIV μέσω ετεροφυλοφιλικών επαφών. Μεταξύ των 17 ζευγαριών που δεν χρησιμοποίησαν προφυλακτικά, μόνο 3 γυναίκες μολύνθηκαν κατά τη διάρκεια αυτής της διετούς παρακολούθησης, όλες από οροθετικούς συντρόφους με αιμορροφιλία. Το 2ο ζήτημα που τίθεται από τη μελέτη αυτή είναι η σχετική αναποτελεσματικότητα της εκπαίδευσης και της παροχής συμβουλών για την πρόληψη της μετάδοσης του HIV: 17 από τα 31 ζευγάρια, εκ των οποίων το ένα μέλος ήταν HIV οροθετικό, αγνόησαν την παροχή συμβουλών για την πρόληψη της μετάδοσης του HIV.

Σε μία άλλη μελέτη, αναφορικά με την ετεροφυλοφιλική μετάδοση του HIV, συμμετείχαν 78 σεξουαλικοί σύντροφοι HIV οροθετικών ανδρών και 18 σεξουαλικοί σύντροφοι HIV οροθετικών γυναικών (Johnson 1989). Οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να απαντήσουν σε ερωτήσεις σχετικά τις σεξουαλικές πρακτικές που εφαρμόζουν, τη χρήση αντισύλληψης καθώς και άλλους πιθανούς παράγοντες κινδύνου για μόλυνση από τον HIV. Δεκαπέντε από τις 78 (19,2%) γυναίκες και ένας από τους δεκαοχτώ (5,5%) άνδρες συντρόφους βρέθηκαν οροθετικοί για αντισώματα έναντι του HIV. Όλα τα ζευγάρια ανέφεραν ότι είχαν κολπική επαφή, ενώ οι περισσότερες κολπικές επαφές πραγματοποιήθηκαν χωρίς τη χρήση

προφυλακτικού. Μόνο 4 εκ των γυναικών συντρόφων ανέφεραν τη χρήση προφυλακτικού σε κάθε επαφή και καμία από αυτές δεν είχε μολυνθεί. Σε δύο γυναίκες, η ορομετατροπή τεκμηριώθηκε μετά από μία μόνο πράξη απροφύλακτης σεξουαλικής επαφής. Η πλειοψηφία των μολυσμένων γυναικών συντρόφων (8 στις 15) διατηρούσαν σεξουαλικές σχέσεις με άνδρες οι οποίοι ήταν ασυμπτωματικοί και δεν ανέφεραν πρωκτική επαφή. Οι οροθετικές σύντροφοι δεν διέφεραν σημαντικά από τις οροαρνητικές, αναφορικά με τη διάρκεια της σχέσης, τον αριθμό των κολπικών επαφών, την εφαρμογή άλλων σεξουαλικών πρακτικών, το στάδιο της κλινικής νόσου του οροθετικού συντρόφου τους ή τον αριθμό άλλων σεξουαλικών συντρόφων τα τελευταία πέντε χρόνια.

Σε έρευνα στην Ιταλία (Ρώμη) (Aiuti 1989), μελετήθηκαν σαράντα τρία ετεροφυλόφιλα ζευγάρια με έναν οροθετικό σύντροφο (άνδρα ή γυναίκα), προκειμένου να αναλυθεί ο κίνδυνος μετάδοσης του HIV-1 από τον οροθετικό σύντροφο στον οροαρνητικό. Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν δεκατρία ζευγάρια με γυναίκα HIV οροθετική σύντροφο και 30 με άνδρα HIV οροθετικό σύντροφο, ενώ εξετάστηκαν τα έτη της σεξουαλικής επαφής, ο αριθμός μηνιαίων σεξουαλικών επαφών, η χρήση προφυλακτικού, ο τύπος της σεξουαλικής επαφής, η κλινική κατάσταση των οροθετικών συντρόφων και ο απόλυτος αριθμός CD4 Τ-λεμφοκυττάρων. Έξι από τους 13 συντρόφους των HIV οροθετικών γυναικών παρουσίασαν ορομετατροπή. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι μόνο το 16% των HIV οροθετικών αντρών χρησιμοποιούσε συνήθως προφυλακτικό, ενώ το 28% των οροαρνητικών ανδρών χρησιμοποιούσε προφυλακτικό για λόγους αντισύλληψης και το 56% έκανε περιστασιακή χρήση του. Επιπλέον, το 42% των HIV οροαρνητικών και το 83% των HIV οροθετικών ανδρών ανέφερε πρωκτική επαφή. Δεκαέξι από τις τριάντα συντρόφους των HIV οροθετικών ανδρών παρουσίασαν ορομετατροπή. Το 21% των HIV οροαρνητικών γυναικών είχε συντρόφους που χρησιμοποιούσαν συνήθως προφυλακτικό, ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στον τύπο της σεξουαλικής επαφής. Αναλύθηκε επίσης, η χρήση προφυλακτικού κατόπιν γνωστοποίησης ότι ο ένας σύντροφος βρέθηκε να είναι θετικός για τον HIV. Όλοι οι οροαρνητικοί σύντροφοι HIV οροθετικών γυναικών (100%), αλλά μόνο το 35% των οροαρνητικών συντρόφων HIV οροθετικών ανδρών υιοθέτησε τη συνεπή χρήση προφυλακτικού. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι παράγοντας κινδύνου σε ετεροφυλόφιλα ζευγάρια με HIV οροθετικό άνδρα αποτελεί η άρνηση διαρκούς ή περιστασιακής χρήσης προφυλακτικού, ενώ οι HIV οροθετικές γυναίκες φάνηκε

να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα μετάδοσης του ιού, όταν τα CD4 Τ-κύτταρα ήταν λιγότερα από 200, με το πρόβλημα της ασυνεπούς χρήσης προφυλακτικού να παραμένει.

Με σκοπό να μελετηθούν τα ανοσολογικά χαρακτηριστικά και ο κίνδυνος HIV μετάδοσης μεταξύ ετεροφυλόφιλων ζευγαριών σε σταθερή σχέση, στα οποία ο ένας σύντροφος είναι οροθετικός, διενεργήθηκε μελέτη στην οποία συμμετείχαν 100 ετεροφυλόφιλα ζευγάρια (76 με άνδρα οροθετικό σύντροφο, 24 με γυναίκα οροθετική σύντροφο), τα οποία παρακολουθήθηκαν για περισσότερο από ένα χρόνο (Papetti 1990). Κλινικές, ιολογικές και ανοσολογικές παράμετροι αξιολογήθηκαν για το κάθε ζευγάρι, καθώς επίσης και ο αριθμός των σεξουαλικών επαφών ανά εβδομάδα, η χρήση προφυλακτικού ως προστατευτικό μέσο και άλλοι παράγοντες κινδύνου. Ο μέσος ρυθμός ετεροφυλοφιλικής μετάδοσης του HIV ήταν 44%. Ο ρυθμός αυτός ήταν υψηλότερος όταν οι HIV οροθετικοί σύντροφοι είχαν τα ακόλουθα εργαστηριακά και κλινικά χαρακτηριστικά: αριθμό CD4 Τ-λεμφοκυττάρων μικρότερο από 400/mm^3 (44% μετάδοση έναντι 30%), θετική HIV αντιγοναιμία (43% έναντι 26,6%), προχωρημένη κλινική κατάσταση (60% σε στάδιο IVC1, 48% σε στάδιο IVA, 32% σε στάδιο III και 37% σε στάδιο II κατά CDC). Ένας άλλος παράγοντας κινδύνου ήταν η σεξουαλική συμπεριφορά: μόνο δύο ζευγάρια χρησιμοποιούσαν πάντοτε προφυλακτικό, χωρίς να παρατηρηθεί HIV μετάδοση μεταξύ αυτών. Από τα 71 ζευγάρια που δεν χρησιμοποίησαν ποτέ προφυλακτικό, το 56% παρουσίασε HIV μετάδοση έναντι του 14% των ζευγαριών που σπάνια υιοθετούσαν αυτή την προστασία, ενώ 13 ζευγάρια δεν απάντησαν σε αυτή την ερώτηση. Από την άλλη πλευρά, η ηλικία, το φύλο, η διάρκεια και ο αριθμός των σεξουαλικών επαφών, ο τύπος της επαφής, οι ουρογεννητικές λοιμώξεις και η κατηγορία κινδύνου των οροθετικών συντρόφων δεν φάνηκε να επηρεάζουν τον ρυθμό μετάδοσης.

Για τον προσδιορισμό της επίδρασης ενός προγράμματος συμβουλευτικής στο Ζαϊρ, αναφορικά με τον HIV-1 μεταξύ 149 παντρεμένων HIV-1 οροασύμβατων ζευγαριών, παρατηρήθηκαν τα ποσοστά HIV-1 ορομετατροπής και η αναφερθείσα χρήση προφυλακτικού κατά τη διάρκεια 382,4 άνθρωπο-ετών παρακολούθησης (με ελάχιστο χρόνο παρακολούθησης ανά ζευγάρι τους 6 μήνες) (Kamenga 1991). Πριν από τον προσδιορισμό της ορολογικής ως προς τον HIV κατάστασης και την παροχή συμβουλευτικής, λιγότερο από το 5% των ζευγαριών αυτών, ανέφερε ότι είχε χρησιμοποιήσει ποτέ προφυλακτικό. Ένα μήνα μετά την κοινοποίηση της ορολογικής

κατάστασης και τη συμβουλευτική, το 70,7% των ζευγαριών ανέφερε ότι χρησιμοποίησε προφυλακτικό κατά τη διάρκεια όλων των σεξουαλικών επαφών. Μετά από 18 μήνες παρακολούθησης, το 77,4% των 140 ζευγαριών που βρίσκονταν ακόμα υπό παρακολούθηση, ανέφερε ότι συνέχισε τη χρήση προφυλακτικού κατά τη διάρκεια όλων των επεισοδίων σεξουαλικής επαφής. Μεταξύ των 10 ζευγαριών που ανέφεραν ότι χρησιμοποιούσαν κάποιες φορές προφυλακτικό παρατηρήθηκε μία ορομετατροπή, ενώ μεταξύ των 106 ζευγαριών που ανέφεραν ότι χρησιμοποιούσαν πάντα προφυλακτικό υπήρξαν 5 ορομετατροπές. Ωστόσο, σημειώνεται ότι οι περιπτώσεις αυτές αφορούσαν σε μη σωστή χρήση του προφυλακτικού. Η εντατική παροχή συμβουλευτικής μετά την κοινοποίηση της HIV-1 ορολογικής κατάστασης, οδήγησε σε χαμηλά ποσοστά ορομετατροπής (3,1% ανά 100 άνθρωπο-έτη παρατήρησης) μεταξύ παντρεμένων HIV οροασύμβατων ζευγαριών, που παρακολούθησαν το συγκεκριμένο πρόγραμμα οικειοθελώς σε κέντρο συμβουλευτικής για τον HIV.

Μία προοπτική μελέτη πραγματοποιήθηκε στην πρωτεύουσα της Ρουάντα, προκειμένου να διερευνήσει εάν ο εργαστηριακός έλεγχος και η παροχή συμβουλευτικής αναφορικά με τον HIV συμβάλλει στην αύξηση της χρήσης προφυλακτικού και στη μείωση της ετεροφυλοφιλικής μετάδοσης του ιού, μεταξύ HIV οροασύμβατων ζευγαριών (Allen 1992). Ειδικότερα, εντοπίστηκαν 60 HIV οροασύμβατα ζευγάρια, εκ των οποίων τα 53 παρακολουθήθηκαν, κατά μέσο όρο, για 2,2 έτη. Μετά από ένα έτος παρακολούθησης, το ποσοστό των οροασύμβατων ζευγαριών που χρησιμοποιούσαν προφυλακτικό αυξήθηκε από 4% σε 57%. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, δύο από τους 23 HIV οροαρνητικούς και έξι από τις 30 HIV οροαρνητικές συντρόφους εμφάνισαν ορομετατροπή (ρυθμός ορομετατροπής 4 και 9 ανά 100 άνθρωπο-έτη). Και οι δύο αυτοί άνδρες δήλωσαν ότι ποτέ δεν χρησιμοποίησαν προφυλακτικό, ενώ μόνο ένας από τους 21 άνδρες που δεν μολύνθηκαν ανέφερε ότι ποτέ δεν χρησιμοποιούσε προφυλακτικό ($p = 0,01$). Παράλληλα, οι γυναίκες ήταν λιγότερο πιθανό να έχουν χρησιμοποιήσει προφυλακτικό και καμία από αυτές δεν ανέφερε τη χρήση προφυλακτικού σε κάθε επαφή. Το ποσοστό ορομετατροπής μεταξύ των γυναικών ήταν μικρότερο από το μισό που εκτιμάται για παρόμοιων χαρακτηριστικών γυναίκες, σε οροασύμβατα ζευγάρια των οποίων οι σύντροφοι δεν μολύνθηκαν. Η χρήση προφυλακτικών ήταν λιγότερο συχνή μεταξύ αυτών που παρουσίασαν ορομετατροπή (100% έναντι 5%, $p= 0,01$ στους άνδρες, 67% έναντι 25%, $p= 0,14$ στις γυναίκες).

Το 1992, πραγματοποιήθηκε μία συγκριτική μελέτη ετεροφυλόφιλων ζευγαριών από 9 ευρωπαϊκές χώρες, με στόχο τον προσδιορισμό των παραγόντων κινδύνου για την ετεροφυλοφιλική μετάδοση του HIV και τη σύγκριση της μεταδοτικότητας του ιού από τους άνδρες στις γυναίκες και αντίστροφα (De Vincenzi 1992). Κάθε έξι μήνες, οι τακτικοί σύντροφοι των HIV οροθετικών ατόμων ελέγχονταν για τον HIV, ενώ και τα δύο μέλη του ζεύγους απαντούσαν σε συγκεκριμένες ερωτήσεις και δεχόντουσαν συμβουλευτική σχετικά με τις ασφαλείς σεξουαλικές πρακτικές. Ο επιπολασμός του HIV στους σεξουαλικούς συντρόφους αναλύθηκε σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά των ζευγαριών. Ειδικότερα, συμμετείχαν 563 ζευγάρια, τα οποία απαρτίζονταν από 156 HIV οροθετικές γυναίκες με τους 159 άνδρες συντρόφους τους και 400 HIV οροθετικούς άνδρες με τις 404 συντρόφους τους. Οι σύντροφοι οι οποίοι ανέφεραν άλλους πιθανούς παράγοντες κινδύνου, εκτός της σεξουαλικής επαφής με τον οροθετικό ασθενή, εξαιρέθηκαν. Συνολικά, μολύνθηκαν από τον HIV 19 (12%) άνδρες και 82 (20%) γυναίκες σύντροφοι, υποδηλώνοντας ότι η μετάδοση από άνδρες σε γυναίκες είναι 1,9 (95% ΔΕ= 1,1-3,3) φορές πιο αποτελεσματική από τη μετάδοση από γυναίκες σε άνδρες. Η μελέτη έδειξε ότι το προχωρημένο στάδιο της HIV λοίμωξης του αρχικά μολυσμένου συντρόφου [OR= 17,6 (4,9 έως 62,7)] και η σεξουαλική επαφή κατά τη διάρκεια της έμμηνου ρύσεως [OR= 3,4 (1,0 έως 11,1)] αύξησε τον κίνδυνο μετάδοσης από τις γυναίκες στους άνδρες. Από την άλλη πλευρά, το στάδιο της λοίμωξης [OR= 2,7 (1,5 έως 4,9)], η πρωκτική σεξουαλική επαφή [OR= 5,1 (2,9 έως 8,9)] και η ηλικία του συντρόφου [OR= 3,9 (1,2 έως 13,0) για ηλικία>45 ετών)] αύξησαν τον κίνδυνο μετάδοσης από τους άνδρες στις γυναίκες. Μεταξύ των 44 ζευγαριών που ανέφεραν τη χρήση προφυλακτικού, όχι όμως με συστηματικό τρόπο, υπήρξαν 6 ορομετατροπές σε γυναίκες συντρόφους, γεγονός που υποδηλώνει ότι η μη συστηματική χρήση του έχει φτωχή προστατευτική επίδραση έναντι της μετάδοσης του HIV. Αντίθετα, κανένας από τους 24 συντρόφους, οι οποίοι χρησιμοποιούσαν συστηματικά προφυλακτικά από την πρώτη σεξουαλική επαφή, δεν μολύνθηκε.

Προκειμένου να μελετηθεί η επίπτωση και οι παράγοντες κινδύνου της μεταδιδόμενης μέσω της ετεροφυλοφιλικής σεξουαλικής επαφής HIV λοίμωξης, πραγματοποιήθηκε μία προοπτική μελέτη 343 HIV οροαρνητικών γυναικών, σταθερών, μονογαμικών συντρόφων μολυσμένων ατόμων, των οποίων ο μόνος κίνδυνος να αποκτήσουν HIV ήταν η σεξουαλική έκθεση στον μολυσμένο σύντροφό τους (Saracco 1993). Δεκαεπτά ορομετατροπές παρατηρήθηκαν σε 529,6 άνθρωπο-έτη παρατήρησης, κάτι που αντιστοιχεί

σε ρυθμό επίπτωσης 3,6 ανά 100 άνθρωπο-έτη. Ο ρυθμός επίπτωσης ήταν 7,2 ανά 100 άνθρωπο-έτη μεταξύ των γυναικών που δεν χρησιμοποιούσαν πάντοτε ή ποτέ προφυλακτικό και 1,1 μεταξύ αυτών που το χρησιμοποιούσαν πάντα (RR= 6,6, 95% ΔΕ= 1,9-21,9). Η πρωκτική επαφή σχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου μετάδοσης μόνο σε εκείνες τις γυναίκες, οι οποίες δεν χρησιμοποιούσαν πάντοτε προφυλακτικό (RR= 1,4, 95% ΔΕ= 0,4-4,8). Δεν παρατηρήθηκαν ορομετατροπές μεταξύ των 22 γυναικών που λάμβαναν από του στόματος αντισυλληπτικά. Μία από τις γυναίκες που χρησιμοποιούσαν ενδομήτριες συσκευές ως μέτρο αντισύλληψης εμφάνισε ορομετατροπή. Στα ζευγάρια που δεν χρησιμοποιούσαν πάντοτε προφυλακτικό, εμφανίστηκαν συχνότερα ορομετατροπές μεταξύ συντρόφων ανδρών με συμπτωματικές ασθένειες, με χαμηλό αριθμό CD4 Τ-λεμφοκυττάρων (<400 ανά mm^3) ή με ανιχνεύσιμο αντιγόνο p24. Στα ζευγάρια που δεν χρησιμοποιούσαν πάντοτε προφυλακτικό και όπου ο άνδρας είχε χαμηλό αριθμό CD4 Τ-λεμφοκυττάρων, η κοινή παρουσία αντιγόνων ιού του αίματος και συμπτωματολογίας σχετικής με το AIDS, αντιστοιχούσε σε πενταπλάσιο κίνδυνο ορομετατροπής της γυναίκας συντρόφου (RR= 5,4, 95% ΔΕ= 1,4-20,3).

Το 1993, στη Νέα Υόρκη, πραγματοποιήθηκε μία πολλαπλή ανάλυση λογαριθμικής παλινδρόμησης του κινδύνου για μόλυνση από τον HIV, μεταξύ συντρόφων ετεροφυλόφιλων ζευγαριών (Seidlin 1993). Στη μελέτη αυτή έλαβαν μέρος 158 σταθεροί ετεροφυλόφιλοι σύντροφοι HIV οροθετικών ατόμων (οι οποίοι δεν έκαναν χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών). Το 93% των συμμετεχόντων ήταν γυναίκες, το 54% ήταν λευκοί ισπανόφωνοι, το 23% ήταν αφροαμερικανοί και το 65,6% ήταν σύντροφοι χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών. Βάσει των αποτελεσμάτων της ανάλυσης για τις γυναίκες συντρόφους, οι ισχυρότεροι προγνωστικοί παράγοντες της HIV μετάδοσης ήταν η εκδήλωση AIDS ή νοσήματος σχετιζόμενου με το AIDS στον αρχικά μολυσμένο σύντροφο (index case) (σταθμισμένο OR= 16,81, P< 0,001 και 12,53, P= 0,003, αντίστοιχα), το ιστορικό πρωκτικής επαφής (σταθμισμένο OR= 10,81, P< 0,001) και αιμορραγία ως αποτέλεσμα της σεξουαλικής επαφής (σταθμισμένο OR= 4,90, P< 0,05). Μετάδοση της HIV λοίμωξης από τη γυναίκα στον άνδρα παρατηρήθηκε σε επτά από τα έντεκα ζευγάρια υψηλού κινδύνου. Περισσότεροι από το 50% των συντρόφων ανέφεραν ότι δεν χρησιμοποιούσαν ποτέ προφυλακτικό, ενώ μόνο το 11% είχε κάνει χρήση προφυλακτικού σε πάνω από το 50% των κολπικών επαφών με τη μολυσμένη με HIV σύντροφό τους. Μετά από την προσαρμογή ως προς άλλους παράγοντες κινδύνου, η

χρήση προφυλακτικού δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την HIV ορολογική κατάσταση του συντρόφου. Η ανάλυση της σχέσης μεταξύ της χρήσης του προφυλακτικού και άλλων παραγόντων κινδύνου αποκάλυψε την ύπαρξη στατιστικά σημαντικής συσχέτισης με την κατάσταση υγείας του αρχικά μολυσμένου συντρόφου και ισχυρά σημαντική συσχέτιση με την HIV ορολογική κατάσταση του συντρόφου. Το 44% των ζευγαριών που δεν χρησιμοποιούσαν ποτέ προφυλακτικό, είχαν HIV οροθετικό σύντροφο ο οποίος είχε εκδηλώσει AIDS, σε σύγκριση με το 38% των ζευγαριών που χρησιμοποιούσαν προφυλακτικό. Επειδή οι σύντροφοι των HIV οροθετικών ατόμων με AIDS ή ARC ήταν πιο πιθανό να έχουν μολυνθεί από τον ιό, και εφόσον ο σχετικός κίνδυνος για τη χρήση προφυλακτικού, προσαρμοσμένος για όλους τους παράγοντες κινδύνου στο τελικό μοντέλο, εκτός της κατάστασης υγείας του αρχικά μολυσμένου ατόμου, προσέγγιζε την τιμή του μη προσαρμοσμένου σχετικού κινδύνου, μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι η κατάσταση υγείας του επισκίαζε τη σχέση μεταξύ της χρήσης του προφυλακτικού και την HIV ορολογική κατάσταση του συντρόφου. Η εθνικότητα, ο αριθμός των κολπικών επαφών, ο αριθμός άλλων σεξουαλικών συντρόφων και το ιστορικό σεξουαλικώς μεταδιδομένων λοιμώξεων, δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με τη μετάδοση του HIV στις γυναίκες.

Για να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα της μετάδοσης του HIV μέσω της σεξουαλικής επαφής από τον άνδρα στη γυναίκα και αντίστροφα, μελετήθηκαν συνολικά 524 γυναίκες σύντροφοι HIV οροθετικών ανδρών και 206 άνδρες σύντροφοι HIV οροθετικών γυναικών, οι οποίοι παρακολουθούνταν σε 16 Ιταλικά κλινικά κέντρα (μονάδες ειδικών λοιμώξεων, κέντρα επιτήρησης, κλινικές ΧΕΝ) (Nicolosi 1994). Όλοι οι σύντροφοι διατηρούσαν σεξουαλικές επαφές με το αρχικά μολυσμένο με HIV άτομο, για τουλάχιστον 6 μήνες και δεν παρουσίαζαν άλλο παράγοντα κινδύνου για μόλυνση με τον ιό, πέραν της σεξουαλικής έκθεσης στον HIV οροθετικό σύντροφό τους. Μεταξύ των 730 ζευγαριών που συμμετείχαν στη μελέτη, το 24% των γυναικών συντρόφων ήταν HIV οροθετικές, σε σύγκριση με το 10% των ανδρών συντρόφων. Χρησιμοποιώντας ανάλυση λογαριθμικής παλινδρόμησης, η οποία περιλάμβανε το φύλο και τον έλεγχο για τη χρήση προφυλακτικού, τη συχνότητα των σεξουαλικών επαφών, την πρωκτική επαφή, τον αριθμό των CD4 Τ-κυττάρων του συντρόφου και το κλινικό στάδιο της HIV λοίμωξης, τις σεξουαλικώς μεταδιδόμενες ασθένειες, τις λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων και τη χρήση αντισυλληπτικών, διαπιστώθηκε ότι η μεταδοτικότητα του HIV από τον άνδρα στη γυναίκα ήταν 2,3 (95%

ΔΕ= 1,1-4,8) φορές μεγαλύτερη από αυτήν από τη γυναίκα στον άνδρα. Η υψηλή συχνότητα χρήσης προφυλακτικού παρουσίαζε προστατευτική επίδραση, αλλά η αδρή εκτίμηση του OR μεταξύ των ανδρών υποδήλωνε αρνητικό συγχυτικό παράγοντα, καθώς οι άνδρες που χρησιμοποιούσαν συχνότερα προφυλακτικό ήταν εκείνοι οι οποίοι είχαν τις περισσότερες σεξουαλικές επαφές. Οι διαφορές μεταξύ των φύλων, αναφορικά με τις επιφάνειες επαφής και την ένταση της έκθεσης στον HIV κατά τη σεξουαλική επαφή, θεωρήθηκαν πιθανές αιτίες για τη διαφορά στην αποτελεσματικότητα της μετάδοσης.

Μία μελέτη μεταξύ ετεροφυλόφιλων συντρόφων πραγματοποιήθηκε στο Ρίο ντε Τζανέιρο της Βραζιλίας, από τον Αύγουστο του 1990 μέχρι τον Δεκέμβριο του 1991. Οι κύριοι στόχοι της ήταν ο καθορισμός του ρυθμού μετάδοσης του HIV από τον άνδρα στη γυναίκα και των σχετικών παραγόντων κινδύνου (Guimarães 1995). Οι άνδρες - περιστατικά έπρεπε να πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια: 1) επιβεβαιωμένη HIV οροθετικότητα, 2) ηλικία 18 ετών ή μεγαλύτερη και 3) ετεροφυλόφιλη σεξουαλική επαφή κατά το παρελθόν έτος. Μόνο οι γυναίκες σύντροφοί τους, οι οποίες ανέφεραν ότι δεν είχαν άλλους παράγοντες κινδύνου, εκτός της σεξουαλικής επαφής με τον οροθετικό σύντροφό τους, κλήθηκαν να συμμετάσχουν. Τα ζευγάρια ερωτήθηκαν σχετικά με παράγοντες κινδύνου για μόλυνση με τον HIV και έδωσαν δείγματα αίματος για εργαστηριακές εξετάσεις. Ο συνολικός επιπολασμός της HIV λοίμωξης ήταν 45% μεταξύ 204 γυναικών συντρόφων που έλαβαν μέρος στη μελέτη. Με τη διενέργεια ανάλυσης λογαριθμικής παλινδρόμησης, διαπιστώθηκε ότι οι ακόλουθοι παράγοντες συσχετίζονται ανεξάρτητα (P< 0,05) με την HIV λοίμωξη: η πρωκτική σεξουαλική επαφή (OR= 3,74, 95% ΔΕ= 1,87-7,45), η χρήση προφυλακτικού κατά τη διάρκεια κολπικής επαφής [μερικές φορές (OR= 1,45, 95% ΔΕ= 1,07-1,96)/ σπάνια (OR = 2,10, 95% ΔΕ= 1,15-3,83)/ ποτέ (OR= 3,04, 95% ΔΕ= 1,23-7,50) συγκριτικά με τη χρήση του σε κάθε επαφή (πάντα)], η συχνότητα των σεξουαλικών επαφών κατά το έτος που προηγήθηκε της συνέντευξης (100+) (OR= 2,00, 95% ΔΕ= 1,03-3,91) και η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών (OR= 2,04, 95% ΔΕ= 0,97-4,29).

Μία προοπτική μελέτη διενεργήθηκε στην Αϊτή, προκειμένου να καθοριστεί η επίπτωση της HIV λοίμωξης μεταξύ ετεροφυλόφιλων οροασύμβατων ως προς τον HIV ζευγαριών και να εκτιμηθούν οι σχετικοί παράγοντες κινδύνου καθώς και οι μέθοδοι πρόληψης της μετάδοσης του HIV (Deschamps 1996). Στη μελέτη συμμετείχαν 475 HIV οροθετικοί

ασθενείς και οι HIV οροαρνητικοί τακτικοί σεξουαλικοί σύντροφοι τους. Οι ασθενείς και οι σύντροφοί τους αξιολογούνταν ανά 3μηνο (αν ήταν σεξουαλικά ενεργοί) ή 6μηνο (αν δεν ήταν) για ενδεχόμενη εμφάνιση HIV λοίμωξης ή σεξουαλικώς μεταδιδόμενων νοσημάτων και σχετικά με τις σεξουαλικές πρακτικές που εφάρμοζαν. Επιπλέον, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της συμβουλευτικής και της δωρεάν παροχής προφυλακτικών. Μεταξύ των 177 ζευγαριών, τα οποία παρέμειναν σεξουαλικώς ενεργά κατά τη διάρκεια της περιόδου που διήρκησε η προοπτική μελέτη, παρατηρήθηκαν 20 HIV ορομετατροπές, με ρυθμό επίπτωσης 5,4 ανά 100 άνθρωπο-έτη (95% ΔΕ= 5,16 - 5,64 ανά 100 άνθρωπο-έτη). Τριάντα οκτώ ζευγάρια (21,5%) διέκοψαν τη σεξουαλική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της μελέτης. Μόνο 1 ορομετατροπή παρατηρήθηκε μεταξύ των 42 σεξουαλικά ενεργών ζευγαριών (που αντιπροσώπευαν το 23,7% των 177 σεξουαλικά ενεργών ζευγαριών) που χρησιμοποιούσαν πάντα προφυλακτικό. Αντίθετα, η επίπτωση μεταξύ σεξουαλικά ενεργών ζευγαριών που χρησιμοποιούσαν σπάνια ή δεν χρησιμοποιούσαν ποτέ προφυλακτικό ήταν 6,8 ανά 100 άνθρωπο-έτη (95% ΔΕ= 6,49-7,14 ανά 100 άνθρωπο-έτη). Το ποσοστό ορομετατροπής ήταν παρόμοιο σε ζευγάρια που δεν χρησιμοποιούσαν ποτέ προφυλακτικό (14,4% [13 από τα 90 άτομα]) και σε ζευγάρια που χρησιμοποιούσαν προφυλακτικά χωρίς συνέπεια (13,3% [6 από τα 45 άτομα]) [P> 0,2, RR= 1,08 (95% ΔΕ= 0,44-2,66)]. Η μετάδοση του HIV συσχετίστηκε με την παρουσία (νόσου) ελκών των γεννητικών οργάνων, σύφιλης και γεννητικών εκκρίσεων στον HIV οροαρνητικό σύντροφο και ιστορικό σύφιλης του HIV οροθετικού ατόμου.

Το 1997, διενεργήθηκε μία προοπτική μελέτη στη Βόρεια Καλιφόρνια, μεταξύ HIV οροθετικών ατόμων και των ετεροφυλόφιλων συντρόφων τους, αποσκοπώντας στην εκτίμηση του ρυθμού ετεροφυλοφιλικής μετάδοσης του HIV και των σχετικών πιθανών παραγόντων κινδύνου (Padian 1997). Οι συμμετέχοντες, οι οποίοι είχαν ενταχθεί στη μελέτη μέσω παρόχων υγειονομικής περίθαλψης, ερευνητικών μελετών και μονάδων υγείας της Βόρειας Καλιφόρνιας, συμμετείχαν σε συνεντεύξεις βάσει ερωτηματολογίου και υπεβλήθησαν σε εργαστηριακές εξετάσεις σε διάφορα μέρη διεξαγωγής κλινικών μελετών. Συνολικά, έλαβαν μέρος στη μελέτη 82 HIV οροθετικές γυναίκες και 360 HIV οροθετικοί άνδρες με τους/τις συντρόφους τους, αντίστοιχα. Πάνω από το 90% των ζευγαριών ανέφεραν ότι ήταν μονογαμικοί το έτος πριν την είσοδό τους στη μελέτη και <3% έπασχαν την τρέχουσα περίοδο από μία σεξουαλικώς μεταδιδόμενη ασθένεια. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 34 έτη και στην πλειοψηφία τους ήταν λευκοί. Συνολικά,

68 (19%) εκ των 360 γυναικών συντρόφων (95% ΔΕ= 15,0-23,3%) και των δύο εκ των ανδρών συντρόφων HIV οροθετικών ατόμων (24%) (95% ΔΕ= 0,3-8,5%) μολύνθηκαν. Η ύπαρξη ιστορικού ΣΜΝ εμφάνισε την ισχυρότερη συσχέτιση με τη HIV μετάδοση. Η μετάδοση από τον άνδρα στη γυναίκα ήταν περίπου 8 φορές πιο πιθανή συγκριτικά με τη μετάδοση από τη γυναίκα στον άνδρα, ενώ η μολυσματικότητα από τον άνδρα στη γυναίκα ανά επαφή εκτιμήθηκε ότι είναι 0,0009 (95% ΔΕ= 0,0005-0,001). Βρέθηκε μόνο οριακής σημασίας συσχέτιση αναφορικά με την ένταξη στη μελέτη πριν από το 1990 (OR= 1,9), τη μη χρήση προφυλακτικού (OR= 1,7) και τη διενέργεια >300 απροφύλακτων κολπικών ή πρωκτικών σεξουαλικών επαφών (OR= 1,6). Με την πάροδο του χρόνου, παρατηρήθηκε αυξημένη χρήση προφυλακτικού από τους συμμετέχοντες (P< 0,001) και καμία νέα HIV μόλυνση.

Προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της χρήσης προφυλακτικού από λάτεξ και του μικροβιοκτόνου nonoxynol-9 (N-9) στην πρόληψη της HIV λοίμωξης, πραγματοποιήθηκε μία έρευνα μεταξύ 110 ετεροφυλόφιλων HIV οροασύμβατων ζευγαριών στη Λουσάκα της Ζάμπια (Hira 1997). Κάθε ζευγάρι εξεταζόταν σε προγραμματισμένες κλινικές επισκέψεις ανά διαστήματα τριών μηνών για ένα έτος ή περισσότερο, ανά ζευγάρι, ή μέχρι την εμφάνιση HIV ορομετατροπής ή τη διακοπή της σχέσης τους. Τα ζευγάρια έλαβαν προφυλακτικά και είχαν την επιλογή μεταξύ 3 προϊόντων N-9, και οδηγίες να χρησιμοποιούν και τα δύο σε κάθε επαφή τους. Στα 80 από αυτά τα ζευγάρια (73%) το ένα μέλος αποτελούταν από έναν HIV οροθετικό άνδρα και στα 30 (27%) από μία HIV οροθετική γυναίκα. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 17,6 μήνες. Από τις συνολικά 15.148 καταγεγραμμένες επαφές, το 10% πραγματοποιήθηκε με αποκλειστική χρήση προφυλακτικού, το 17% με αποκλειστική χρήση nonoxynol-9, το 66% με από κοινού χρήση προφυλακτικού και nonoxynol (σύμφωνα με το πρωτόκολλο μελέτης) και το 6% χωρίς κανένα προφυλακτικό μέσο. Η συνεπής χρήση της μεθόδου πρόληψης μειώθηκε με τη διάρκεια της παρακολούθησης. Παρατηρήθηκαν 14 HIV ορομετατροπές (8,9 λοιμώξεις/100 έτη συντροφικότητας), συμπεριλαμβανομένων 8 αρχικά οροαρνητικών ανδρών και 6 αρχικά οροαρνητικών γυναικών. Μεταξύ των ζευγαριών που χρησιμοποιούσαν προφυλακτικό κατά το 0-50%, 51-75%, 76-99% και 100% των επαφών, τα ποσοστά ορομετατροπής ήταν 20,8, 10,1, 7,3 και 2,3/100 έτη ζευγαριών, αντίστοιχα. Τα ποσοστά ορομετατροπής ήταν 6,9 και 8,9/100 ζεύγη-έτη μεταξύ εκείνων που ανέφεραν συνεπή και ασυνεπή χρήση N-9, αντίστοιχα.

Κατά τη διάρκεια του ίδιου έτους, διενεργήθηκε στην Ταϊλάνδη μία συγχρονική μελέτη με σκοπό να περιγράψει τους κινδύνους μετάδοσης της HIV λοίμωξης από άνδρες αιμοδότες στις τακτικές σεξουαλικές συντρόφους τους (Nagachinta 1997). Συνολικά, στο χρονικό διάστημα μεταξύ Μαρτίου του 1992 και Σεπτεμβρίου του 1995, συμμετείχαν στη μελέτη 405 HIV οροθετικοί άνδρες αιμοδότες και οι τακτικές σύντροφοί τους. Οι γυναίκες οι οποίες εμφάνιζαν και άλλους παράγοντες κινδύνου για μόλυνση με τον HIV, πέραν της σεξουαλικής επαφής με τον οροθετικό σύντροφό τους, εξαιρέθηκαν της μελέτης. Τα ζευγάρια υπεβλήθησαν σε συνέντευξη και εργαστηριακές εξετάσεις. Συνολικά, το 46% των γυναικών αφορούσε σε HIV οροθετικές γυναίκες. Το 98% των οροθετικών ανδρών είχε ιστορικό σεξουαλικής επαφής με εκδιδόμενη γυναίκα, ενώ το 1,5% ανέφερε χρήση προφυλακτικού με την τακτική σύντροφό του σε κάθε επαφή. Η ύπαρξη ιστορικού σεξουαλικώς μεταδιδόμενου νοσήματος και διογκωμένων βουβωνικών λεμφαδένων της συντρόφου συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης από τον HIV. Επιπλέον, το ιστορικό έρπητα των γεννητικών οργάνων (OR= 3,46, 95% ΔΕ= 1,50-8,78), γονόρροιας ή λοίμωξης από χλαμύδια (OR= 2,71, 95% ΔΕ= 1,39-5,53) των γυναικών και σταθερής σχέσης, διάρκειας μεγαλύτερης από 24 μήνες (OR= 2,28, 95% ΔΕ= 1,02-5,09) συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης του HIV στις συντρόφους. Η συνεπής χρήση προφυλακτικού κατά τα τελευταία 2 χρόνια (OR= 0,10, 95% ΔΕ= 0,01-0,79) συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο μετάδοσης του HIV στις γυναίκες.

Μία προοπτική μελέτη 93 HIV οροασύμβατων ετεροφυλόφιλων ζευγαριών, εκ των οποίων οι οροθετικοί σύντροφοι δεν ανέφεραν προηγούμενη χρήση αντιρετροϊκής αγωγής, εντοπίστηκαν σε ένα μεγάλο κέντρο αναφοράς στη νότια Βραζιλία, από τον Φεβρουάριο του 2000 έως τον Ιανουάριο του 2006 (Melo 2008). Η αναδρομική ανασκόπηση των κλινικών αρχείων ταυτοποίησε 56 περιπτώσεις HIV οροθετικών ατόμων, τα οποία δεν βρίσκονταν υπό αγωγή, ενώ 37 ακόμη ζευγάρια ταυτοποιήθηκαν προοπτικά. Συγκεντρώθηκαν τα σχετικά δημογραφικά, ιατρικά και εργαστηριακά δεδομένα. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, τα 41 από τα 93 (44%) αρχικά HIV οροθετικά άτομα ξεκίνησαν τη λήψη αντιρετροϊκών φαρμάκων και από τα 52 που δεν λάμβαναν αγωγή, τα 4 χάθηκαν κατά την παρακολούθηση. Οι μέσες τιμές του ιικού φορτίου χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση αυτών που μετέδωσαν τη HIV λοίμωξη με εκείνους που δε τη μετέδωσαν (δοκιμή Mann-Whitney). Εξήντα επτά (72%) εκ των αρχικά μολυσμένων ατόμων ήταν γυναίκες (το 49% αυτών προσδιορίστηκε κατά τη διάρκεια του προγεννητικού ελέγχου). Η

απροφύλακτη σεξουαλική επαφή, ως παράγοντας κινδύνου για μόλυνση με τον HIV, ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών (P< 0,0001) μεταξύ γυναικών συντρόφων οροθετικών ατόμων, αλλά όχι μεταξύ των αρχικά μολυσμένων ανδρών. Σεξουαλικώς μεταδιδόμενα νοσήματα εντοπίστηκαν σε 22 περιπτώσεις (24%), ενώ παρατηρήθηκαν 6 HIV ορομετατροπές (6,5%). Αναφορικά με τα περιστατικά αυτά, τα αρχικά HIV οροθετικά άτομα δεν βρίσκονταν υπό αγωγή κατά τη στιγμή της ορομετατροπής. Όλες οι ορομετατροπές έλαβαν χώρα με τιμές ιικού φορτίου >1000 αντίγραφα/mL. Οκτώ αρχικά HIV οροθετικές γυναίκες (22%) ανέφεραν μη χρήση προφυλακτικού.

Μία προοπτική μελέτη πραγματοποιήθηκε μεταξύ HIV οροασύμβατων ετεροφυλόφιλων Αφρικανικών ζευγαριών, ώστε να αξιολογηθούν οι παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν τη μολυσματικότητα του HIV ανά σεξουαλική επαφή (Hughes 2012). Αξιολογήθηκαν οι μεταδόσεις της λοίμωξης, βάσει της αλληλουχίας του HIV. Το κύριο μέτρο έκθεσης ήταν ο κατ' αναφορά των οροθετικών ατόμων αριθμός των σεξουαλικών επαφών και η χρήση προφυλακτικού με τον σύντροφό τους. Από τα 3297 ζευγάρια που είχαν 86 συνδεδεμένες HIV-1 μεταδόσεις, οι αδροί κίνδυνοι μετάδοσης μέσω απροφύλακτης σεξουαλικής επαφής από τον άνδρα στη γυναίκα και αντίστροφα, ήταν 0,0019 (95% ΔΕ= 0,0010-0,0037) και 0,0010 (95% ΔΕ= 0,00060-0,0017), αντίστοιχα. Μετά την προσαρμογή για το HIV-1 RNA πλάσματος του οροθετικού συντρόφου και την ορολογική κατάσταση ως προς τον ιό του απλού έρπητα τύπου 2 και την ηλικία του οροαρνητικού συντρόφου, ο σχετικός κίνδυνος για HIV μετάδοση από τον άνδρα στη γυναίκα, έναντι της αντίστροφης μετάδοσης, βρέθηκε να είναι 1,03 (P= 0,93). Η χρήση προφυλακτικού (βάσει αυτοαναφοράς) μείωσε τον κίνδυνο ανά σεξουαλική επαφή κατά 78% (RR= 0,22, 95% ΔΕ= 0,11-0,42).

Διαχρονική παρακολούθηση HIV οροθετικών ζευγαριών πραγματοποιήθηκε μεταξύ 2007 και 2011 στη Zhumadian (πόλη της νότιας επαρχίας Henan στην Κίνα), όπου οι πωλήσεις πλάσματος αίματος το 1990 οδήγησαν σε επιδημία του HIV. Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να περιγράψει το ποσοστό ορομετατροπής μεταξύ HIV οροασύμβατων ζευγαριών και να εντοπίσει σημαντικούς συμπεριφορικούς και κλινικούς παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της ART, οι οποίοι επηρεάζουν τον κίνδυνο ετεροφυλοφιλικής μετάδοσης του HIV μεταξύ ζευγαριών στην αγροτική Κίνα (Wang 2013). Η ετήσια παρακολούθηση περιλάμβανε ξεχωριστές (δια)προσωπικές συνεντεύξεις με τους συζύγους

και τις συζύγους, αντίστοιχα, και ελέγχους αντισωμάτων έναντι του HIV των μη αρχικά μολυσμένων συντρόφων. Χρησιμοποιήθηκαν Cox μοντέλα για να εκτιμηθεί η σχέση μεταξύ της HIV ορομετατροπής και των συναφών παραγόντων κινδύνου. Μέχρι το τέλος του 2011, 4.499 HIV οροασύμβατα ζευγάρια είχαν συμμετάσχει σε τουλάχιστον δύο συνεντεύξεις κατά τη διάρκεια παρακολούθησης. Παρατηρήθηκαν 100 HIV ορομετατροπές κατά τη συνολική διάρκεια της παρακολούθησης, με ρυθμό επίπτωσης 0,82 ανά 100 άνθρωπο-έτη (95% ΔΕ= 0,66-0,99). Οι ρυθμοί επίπτωσης μέχρι τα τέλη του 2008, 2009 και 2010 ήταν 2,14, 1,51 και 0,90 ανά 100 άνθρωπο-έτη, αντίστοιχα. Είκοσι ορομετατροπές σημειώθηκαν μεταξύ των 115 ζευγαριών που ανέφεραν περιστασιακή χρήση προφυλακτικού και 21 μεταξύ των 3.522 ζευγαριών που ανέφεραν χρήση προφυλακτικού σε κάθε επαφή. Η χρήση προφυλακτικού σε κάθε επαφή κατά το τελευταίο/παρελθόν έτος, το φύλο του αρχικά οροθετικού συντρόφου, η συχνότητα των σεξουαλικών επαφών και η λήψη αντιρετροϊκής αγωγής, αποδείχθηκαν όλοι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες της HIV ορομετατροπής στον οροαρνητικό σύζυγο.

5.1.2 Μετάδοση του HIV μέσω ετεροφυλοφιλικής σεξουαλικής επαφής – Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης

5.1.2.1 Ετεροφυλοφιλική μετάδοση του HIV μεταξύ ζευγαριών που χρησιμοποιούσαν πάντα προφυλακτικό έναντι ζευγαριών που δεν χρησιμοποιούσαν ποτέ προφυλακτικό

Η στατιστική ποσοτική σύνθεση 17 μελετών κατέληξε στον υπολογισμό ενός σχετικού κινδύνου (RR) της τάξης του 0,29 (95% ΔΕ= 0,20-0,43) (Σχήμα 8 – Δενδρόγραμμα/Forest plot). Οι συνολικοί εκτιμητές της επίδρασης παρέμειναν στατιστικά σημαντικοί όταν η ανάλυση περιορίστηκε στις προοπτικές μελέτες (RR= 0,28, 95% ΔΕ= 0,18-0,44) ή στις μελέτες ασθενών-μαρτύρων και τις συγχρονικές μελέτες (RR= 0,30, 95% ΔΕ= 0,57) (Σχήμα 8 – Δενδρόγραμμα/Forest plot). Η στατιστική δοκιμασία I^2 για τη συνολική ανάλυση ήταν 39,0% (σημειώνεται ότι ως ανώτερο όριο ενδεικτικό μη ύπαρξης σημαντικής ετερογένειας μεταξύ των μελετών είχε οριστεί το 40%), αλλά μειώθηκε αξιοσημείωτα στην αξιολόγηση μεταξύ των προοπτικών μελετών (I^2= 5,4%). Η μετα-ανάλυση των σταθμισμένων εκτιμητών επίδρασης τριών μελετών (Hughes 2012, Guimaraes 1995, Padian 1997), στις οποίες συμμετείχαν 3.861 ζευγάρια, οδήγησε σε παρόμοια

αποτελέσματα (RR= 0,33, 95% ΔΕ= 0,20-0,53, I^2= 23,6%). Σε μία υπο-ανάλυση, η οποία διενεργήθηκε αναφορικά με την αποτελεσματικότητα του προφυλακτικού στη μετάδοση της HIV λοίμωξης μεταξύ HIV οροασύμβατων ζευγαριών, ανά γεωγραφική περιοχή, φάνηκε ότι η χρήση προφυλακτικού ήταν ελαφρώς λιγότερο αποτελεσματική σε αμερικανικές χώρες (RR= 0,42, 95% ΔΕ= 0,30-0,60), ενώ η αποτελεσματικότητά του ήταν εντυπωσιακά υψηλότερη σε ασιατικές χώρες (Πίνακας 3). Μια άλλη ανάλυση υπο-ομάδων των μελετών που πραγματοποιήθηκε ανά φύλο, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι όταν ο άνδρας ήταν ο HIV οροθετικός, το προστατευτικό αποτέλεσμα του προφυλακτικού ήταν ελαφρώς υψηλότερο [RR= 0,29, 95% ΔΕ= 0,17-0,51 (13 μελέτες)] από ότι αυτό μεταξύ ζευγαριών με HIV οροθετική τη γυναίκα σύντροφο [RR= 0,38, 95 % ΔΕ= 0,18-0,80 (επτά μελέτες)] (Πίνακας 3).

5.1.2.2 Ετεροφυλοφιλική μετάδοση του HIV μεταξύ ζευγαριών που χρησιμοποιούσαν πάντα προφυλακτικό έναντι ζευγαριών που δεν χρησιμοποιούσαν πάντα προφυλακτικό (ασυνεπής χρήση - μερικές φορές ή σπάνια)

Με βάση τα πρωτογενή δεδομένα από 25 μελέτες, ο συνολικός εκτιμητής του σχετικού κινδύνου μετάδοσης του HIV σε συντρόφους HIV οροθετικών ατόμων που χρησιμοποιούσαν πάντα προφυλακτικό έναντι εκείνων που χρησιμοποιούσαν μερικές φορές μόνο ή σπάνια ήταν 0,23, με ένα 95% ΔΕ το οποίο κυμαινόταν από 0,13 έως 0,40 (Σχήμα 9 - Δενδρόγραμμα/Forest plot). Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών ήταν υψηλή (I^2= 73,6%), αλλά μειώθηκε σημαντικά (στο 15,9%) όταν εξαιρέθηκε μία μελέτη μεγάλης επιρροής (Wang 2013). Όταν η ανάλυση περιορίστηκε σε 8.004 ζευγάρια προερχόμενα από πέντε μελέτες (Hughes 2012, Wang 2013, Nagachinta 1997, Padian 1997, Saracco 1993), οι οποίες παρείχαν σταθμισμένους εκτιμητές επίδρασης, ο συνδυασμένος RR ήταν 0,24 (95% ΔΕ= 0,13-0,44) με I^2 της τάξης του 33,5%.

Οι εκτιμητές παρέμειναν στατιστικά σημαντικοί σε όλες τις αναλύσεις υπο-ομάδων (Σχήμα 9 και Πίνακας 3). Η συνεπής χρήση προφυλακτικού, σε σύγκριση με τη διαλείπουσα ή τη μη χρήση του, ήταν ελαφρώς λιγότερο προστατευτική σε χώρες της Αμερικής (RR= 0,43, 95% ΔΕ= 0,30-0,61) και εντυπωσιακά πιο αποτελεσματική στις ασιατικές χώρες (RR= 0,06, 95% ΔΕ= 0,01-0,46) (Πίνακας 3). Η ανάλυση 19 μελετών που αξιολόγησαν την

επίδραση της συνεπούς χρήσης προφυλακτικού στην πρόληψη της μετάδοσης του HIV από HIV οροθετικό άνδρα στη HIV οροαρνητική σύντροφό του κατέληξε στον υπολογισμό RR ίσου με 0,31 (95% ΔΕ= 0,20-0,48) (Πίνακας 3). Στην ανάλυση οκτώ μελετών που αξιολόγησαν τη μετάδοση του HIV από τη γυναίκα στον άνδρα, η αποτελεσματικότητα της χρήσης προφυλακτικού ήταν ελαφρώς χαμηλότερη (RR= 0,44, 95% ΔΕ= 0,24-0,80) (Πίνακας 3).

Οι αθροιστικές μετα-αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν έδειξαν αυξητικές τάσεις στους συνολικούς ΣΚ (υποδηλώνοντας μείωση της αποτελεσματικότητας του προφυλακτικού), από περίπου 0,10 στα τέλη της δεκαετίας του '80, σε πρόσφατους εκτιμητές που κυμαίνονται μεταξύ 0,20 και 0,30.

Σε όλες τις αναλύσεις, δεν υπήρχαν ενδείξεις ύπαρξης σφάλματος δημοσίευσης, καθώς οι τιμές p για τις δοκιμασίες Begg και Egger ήταν σταθερά μη σημαντικές.

Πίνακας 3. Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης σχετικά με την επίδραση του προφυλακτικού στη μετάδοση του HIV μεταξύ HIV οροασύμβατων ζευγαριών, ανά φύλο του HIV οροθετικού συντρόφου και γεωγραφική περιοχή.						
Χρήση Προφυλακτικού	**Μελέτες**	**Ζευγάρια**	**Μετάδοση**	**ΣΚ**	**(95% ΔΕ)**	**I^2**
«Πάντα» *έναντι* «**Ποτέ»**						
	n = 17	N = 5.713	Α-Γ και Γ-Α	0,29	(0,20, 0,43)	39,0%
	n = 13	N = 2.831	Α-Γ	0,29	(0,17, 0,51)	57,2%
	n = 7	N = 2.568	Γ-Α	0,38	(0,18, 0,80)	19,9%
Ανάλυση ανά ήπειρο:						
– Αμερική	n = 10	N = 1.145	Α-Γ και Γ-Α	0,42	(0,30, 0,60)	0,0%
– Ευρώπη	n = 5	N = 1.218	Α-Γ και Γ-Α	0,20	(0,06, 0,63)	73,7%
– Αφρική	n = 2	N = 3.350	Α-Γ και Γ-Α	0,23	(0,12, 0,42)	0,0%
«Πάντα» *έναντι* «**Όχι πάντα»**						
	n = 25	N = 10.676	Α-Γ και Γ-Α	0,23	(0,13, 0,40)	73,6%
	n = 19	N = 3.833	Α-Γ	0,31	(0,20, 0,48)	39,5%
	n = 8	N = 2.727	Γ-Α	0,44	(0,24, 0,80)	4,9%
Ανάλυση ανά ήπειρο:						
– Αμερική	n = 11	N = 1.169	Α-Γ και Γ-Α	0,43	(0,30, 0,61)	0,0%
– Ευρώπη	n = 8	N = 1.890	Α-Γ και Γ-Α	0,22	(0,09, 0,56)	59,8%
– Αφρική	n = 4	N = 3.575	Α-Γ και Γ-Α	0,25	(0,14, 0,46)	0,0%
– Ασία**	n = 2	N = 4.042	Α-Γ και Γ-Α	0,06	(0,01, 0,46)	72,8%

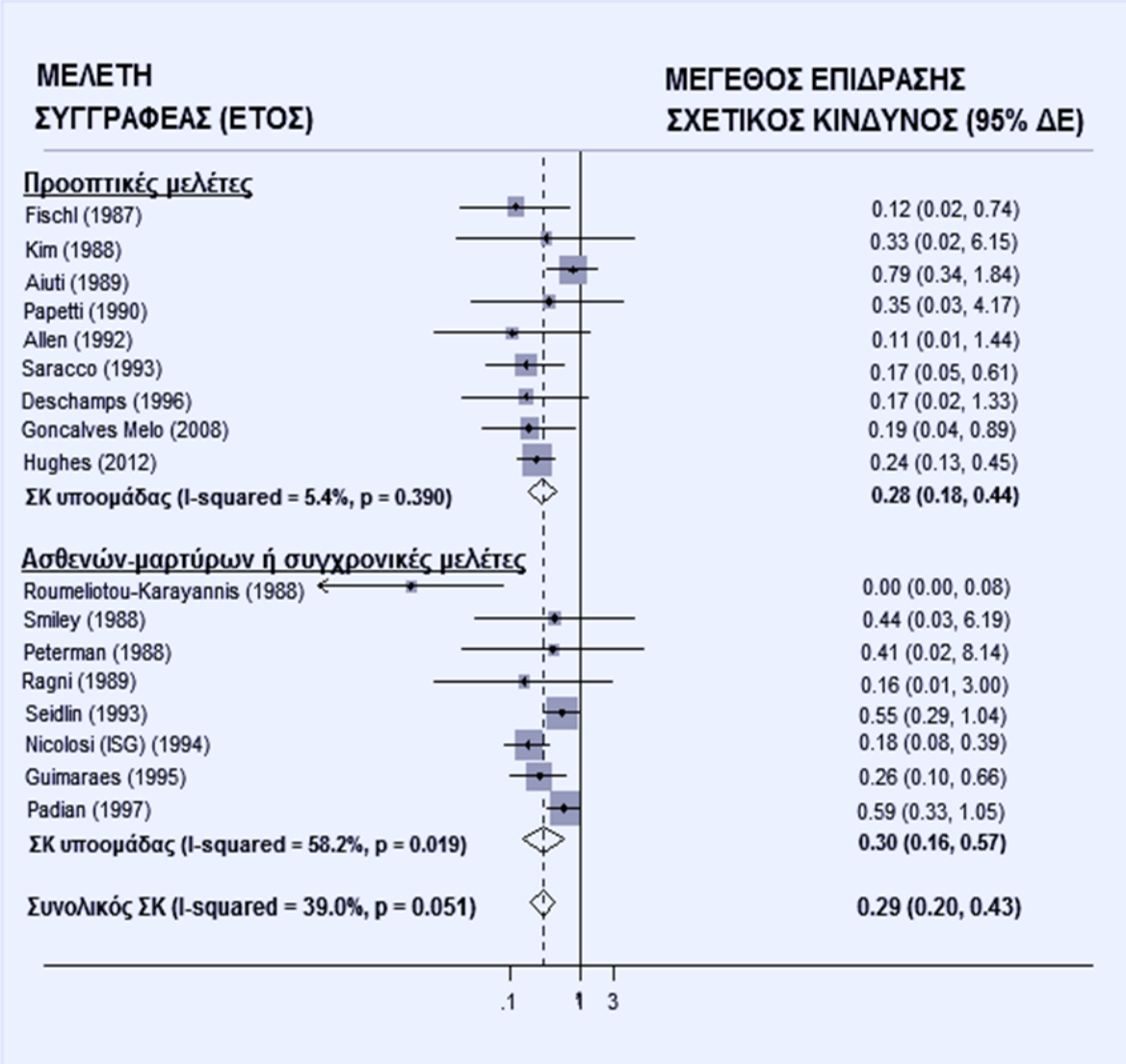
Σημείωση: *Στοιχεία αναφορικά με τις ασιατικές περιοχές ήταν διαθέσιμα μόνο για τη σύγκριση "Πάντα" έναντι "Όχι πάντα" χρήση προφυλακτικού

Συντομογραφίες: ΣΚ= Σχετικός Κίνδυνος

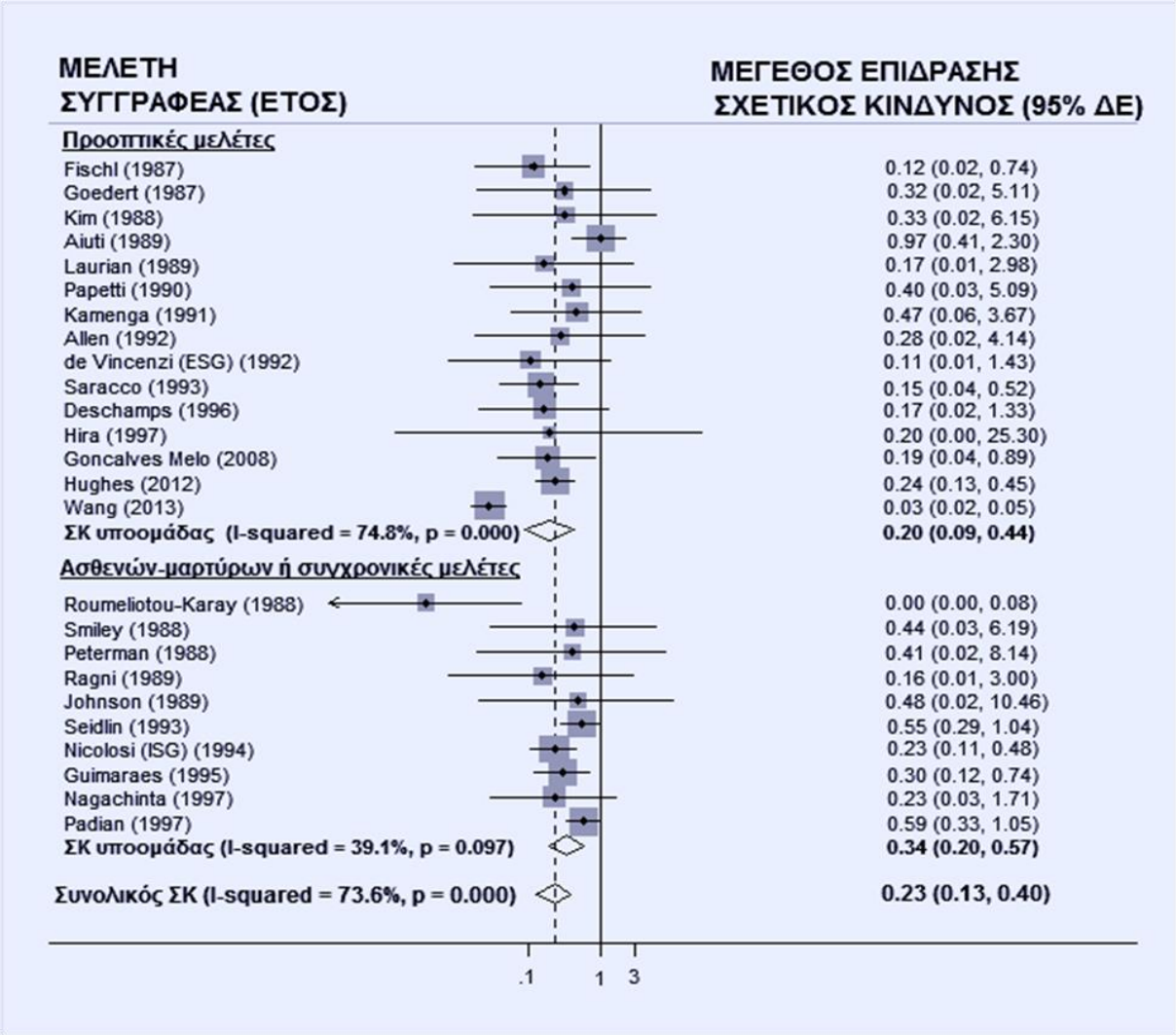
ΔΕ= Διάστημα Εμπιστοσύνης

Α-Γ= από τον άνδρα στη γυναίκα

Γ-Α= από τη γυναίκα στον άνδρα



Σχήμα 8. Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης μελετών που διερευνούσαν τον κίνδυνο μετάδοσης του HIV σε συντρόφους HIV οροθετικών ατόμων που χρησιμοποιούσαν πάντα προφυλακτικό, έναντι εκείνων που δεν χρησιμοποιούσαν ποτέ (Δενδρόγραμμα – Forest plot). Οι σχετικοί κίνδυνοι και τα διαστήματα εμπιστοσύνης παρουσιάζονται σε λογαριθμική κλίμακα. Οι συνολικοί εκτιμητές επίδρασης προκύπτουν από την εφαρμογή μοντέλων τυχαίων επιδράσεων. Συντομογραφίες: ΣΚ= Σχετικός Κίνδυνος, ΔΕ= Διάστημα Εμπιστοσύνης



Σχήμα 9. Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης μελετών που διερευνούσαν τον κίνδυνο μετάδοσης του HIV σε συντρόφους HIV οροθετικών ατόμων που χρησιμοποιούσαν πάντα προφυλακτικό, έναντι εκείνων που δεν χρησιμοποιούσαν πάντα (συμπεριλαμβανομένων αυτών που δεν χρησιμοποιούσαν ποτέ και αυτών που χρησιμοποιούσαν μερικές φορές ή σπάνια – ασυνεπής χρήση προφυλακτικού). Οι σχετικοί κίνδυνοι και τα διαστήματα εμπιστοσύνης παρουσιάζονται σε λογαριθμική κλίμακα. Οι συνολικοί εκτιμητές επίδρασης προκύπτουν από την εφαρμογή μοντέλων τυχαίων επιδράσεων. Συντομογραφίες: ΣΚ= Σχετικός Κίνδυνος, ΔΕ= Διάστημα Εμπιστοσύνης.

5.2 Αποτελέσματα ανάλυσης πρωτογενών δεδομένων αναφορικά με τη γνώση για την πρόσφατη HIV λοίμωξη, τις απόψεις και τις στάσεις μεταξύ ΧΕΝ για τη συμπεριφορά άλλων

5.2.1 Χαρακτηριστικά ΧΕΝ που συμμετείχαν στον 5ο κύκλο του προγράμματος «ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ»

Στον 5ο κύκλο του προγράμματος «ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ» συμμετείχαν συνολικά 1.407 ΧΕΝ, η μέση ηλικία των οποίων ήταν 36,3 (Σταθερή απόκλιση (SD) 7,9) έτη, ενώ το 81,9% εξ' αυτών ήταν άνδρες (Πίνακας 4). Στην πλειοψηφία τους ήταν ελληνικής εθνικότητας (1.233, 87,6%), ενώ οι υπόλοιποι (12,4%) προέρχονταν κυρίως από το Αφγανιστάν, το Ιράν, τη Μέση Ανατολή, την Ευρώπη και την Αφρική. Σχεδόν το ένα τρίτο των συμμετεχόντων (489, 34,8%) δήλωσαν ότι ήταν άστεγοι επί του παρόντος ή το διάστημα των τελευταίων 12 μηνών. Σχετικά με το επίπεδο της εκπαίδευσής τους, περισσότεροι από τους μισούς (801, 57,2%) ανέφεραν ότι είχαν λάβει πρωτοβάθμια ή δευτεροβάθμια εκπαίδευση. Τέλος, το 14,6% (αδρή εκτίμηση του επιπολασμού μη προσαρμοσμένη στον σχεδιασμό του RDS) (Πίνακας 5) αφορούσε σε HIV οροθετικούς ΧΕΝ. Ο επιπολασμός του HIV ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερος μεταξύ των αστέγων, έναντι αυτών που δήλωσαν σταθερό κατάλυμα (23,6% έναντι 10,8%, $p<0,001$).

5.2.2 Απαντήσεις στις ερωτήσεις από το ερωτηματολόγιο του προγράμματος TRIP

5.2.2.1 1η ερώτηση ερωτηματολογίου (Ε1) – Γνώση αναφορικά με την πρόσφατη HIV λοίμωξη

Αναφορικά με το επίπεδο της γνώσης τους για την πρόσφατη HIV λοίμωξη, το 61,5% των συμμετεχόντων (865) απάντησε σωστά ότι η πιθανότητα μετάδοσης του HIV είναι υψηλότερη κατά τη διάρκεια των 6 πρώτων μηνών από τη μόλυνση του ατόμου (Πίνακας 6). Οι απαντήσεις τους δε φάνηκε να διαφέρουν ανάλογα με το φύλο ή το επίπεδο εκπαίδευσής τους. Η γνώση αυτή ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη ($p< 0,05$): 1) μεταξύ ΧΕΝ που δήλωσαν σταθερό κατάλυμα (63,5%), από ότι μεταξύ αστέγων (57,8%),

2) μεταξύ ΧΕΝ με ελληνική καταγωγή (65,1%), από ότι μεταξύ αλλοδαπών (46%) και 3) μεταξύ ΧΕΝ με επιβεβαιωμένη HIV οροθετικότητα (72,3%), από ότι μεταξύ των HIV οροαρνητικών (59,6%) (Πίνακας 6).

Πίνακας 4. Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων του 5ου κύκλου του προγράμματος «ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ»

Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά		**Φύλο**		**Σύνολο**
		Άνδρας	**Γυναίκα**	
Σύνολο (N, (%))		1.153 (81,9)	254 (18,0)	1.407
Ηλικία [Μέση τιμή (τυπική απόκλιση-SD)]		36,5 (7,8)	35,6 (8,1)	36,3 (7,9)
Χώρα καταγωγής (N, (%))	Ελλάδα	1.003 (87,0)	230 (90,5)	1.233
	Άλλη καταγωγή*	150 (13,0)	24 (9,4)	174
Απουσία σταθερού καταλύματος (τους τελευταίους 12 μήνες) (N, (%))	Όχι	762 (66,1)	155 (61,0)	917
	Ναι (όχι πρόσφατα)	135 (11,7)	45 (17,7)	180
	Ναι	255 (22,1)	54 (21,3)	309
Εκπαίδευση, υψηλότερο επίπεδο (N, (%))	Πρωτοβάθμια εκπαίδευση (δημοτικό)	324 (28,2)	46 (18,1)	370
	Μέση/ Δευτεροβάθμια εκπαίδευση (γυμνάσιο)	356 (31,0)	75 (29,5)	431
	Λύκειο (high school)	329 (28,7)	81 (31,9)	410
	Πανεπιστήμιο ή αντίστοιχου επιπέδου εκπαίδευση	138 (12,0)	52 (20,5)	190

*Αφγανιστάν / Ιράν, Μέση Ανατολή, Ευρώπη (άλλη χώρα, εκτός της Ελλάδας), Αφρική, Άλλη

Πίνακας 5. Επιπολασμός HIV ανά φύλο, κατάσταση διαμονής και χώρα καταγωγής

Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά		HIV (+)	HIV (-)	Σύνολο	Τιμή P
Σύνολο (N, (%))		206 (14,6)	1.201 (85,4)	1.407	
Φύλο	Άνδρας	166 (14,4)	987 (85,6)	1.153	0,581
	Γυναίκα	40 (15,7)	214 (84,2)	254	
Απουσία σταθερού καταλύματος (τους τελευταίους 12 μήνες) (N, (%))	Όχι	99 (10,8)	818 (89,2)	917	<0,001
	Ναι (όχι πρόσφατα)	34 (18,9)	146 (81,1)	180	
	Ναι	73 (23,6)	236 (76,4)	309	
Χώρα καταγωγής (N, (%))	Ελλάδα	178 (14,4)	1.055 (85,6)	1.233	0,563
	Άλλη καταγωγή*	28 (16,1)	146 (83,9)	174	

*Αφγανιστάν / Ιράν, Μέση Ανατολή, Ευρώπη (άλλη χώρα, εκτός της Ελλάδας), Αφρική, Άλλη

5.2.2.2 2η ερώτηση ερωτηματολογίου (Ε2) - Απόψεις για στάσεις/συμπεριφορές άλλων (normative beliefs)

Συνολικά, το 58,4% των ΧΕΝ (821 συμμετέχοντες) ανέφερε ότι τα περισσότερα άτομα στο δίκτυό τους θα αντιδρούσαν θετικά απέναντι σε ένα προσφάτως μολυσμένο με τον HIV άτομο. Δήλωσαν ότι θα έρχονταν πιο κοντά ή ότι η φιλία τους με το άτομο αυτό δεν θα κλονιζόταν. Παρόμοιες απόψεις καταγράφηκαν μεταξύ ανδρών και γυναικών (p= 0,151), καθώς και μεταξύ ατόμων ελληνικής και αλλοδαπής εθνικότητας (p= 0,939). Σημαντικά (p< 0,001) λιγότεροι συμμετέχοντες με πρωτοβάθμια μόνο εκπαίδευση (46,5%) πίστευαν

ότι οι άνθρωποι στα δίκτυά τους θα αντιδρούσαν με θετικό ή ουδέτερο τρόπο απέναντι σε ένα φίλο με πρόσφατη HIV λοίμωξη, σε σύγκριση με εκείνους με υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης (>60%). Τέλος, ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό (p< 0,05) συμμετεχόντων με σταθερό κατάλυμα (60,3%), έναντι αστέγων (54,7%), και ένα υψηλότερο ποσοστό HIV οροθετικών ΧΕΝ (65%), έναντι αυτών χωρίς HIV λοίμωξη (57,2%), δήλωσαν ότι η τήρηση μιας θετικής/ουδέτερης στάσης απέναντι σε έναν πρόσφατα μολυσμένο από τον HIV φίλο, αποτελεί την πιο πιθανή συμπεριφορά στα δίκτυά τους (Πίνακας 6).

Πίνακας 6. Απαντήσεις των συμμετεχόντων του 5ου κύκλου του προγράμματος «ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ» στην 1η και 2η ερώτηση (Ε1 και Ε2, αντίστοιχα) του ερωτηματολογίου, ανά φύλο, κατάσταση διαμονής, χώρα καταγωγής, επίπεδο εκπαίδευσης και HIV ορολογική κατάσταση.

		Ε1[α]		**Τιμή P**	**Ε2[δ]**		**Τιμή P**
		Σωστή απάντηση[β]	**Λάθος απάντηση[γ]/ δεν ξέρω/ δεν απαντώ**		**Πιθανότερη συμπεριφορά στο δίκτυό μου η τήρηση θετικής στάσης[ε]**	**Πιθανότερη συμπεριφορά στο δίκτυό μου η τήρηση αρνητικής στάσης[στ] / δεν ξέρω /δεν απαντώ**	
Φύλο	Άνδρας	709 (61,5)	444 (38,5)	0,982	683 (59,2)	470 (40,8)	0,151
	Γυναίκα	156 (61,4)	98 (38,6)		138 (54,3)	116 (45,7)	
	Σύνολο	865 (61,5)	542 (38,5)		821 (58,4)	586 (41,6)	
Απουσία σταθερού καταλύματος (τους τελευταίους 12 μήνες) (N, (%))	Όχι	582 (63,5)	335 (36,5)	0,036	553 (60,3)	364 (39,7)	0,042
	Ναι (πρόσφατα και μη)	283 (57,8)	207 (42,2)		268 (54,7)	222 (45,3%)	
	Σύνολο	865 (61,5)	542 (38,5)		821 (58,4)	586 (41,6)	
Χώρα καταγωγής (N, (%))		761 (65,1)	407 (34,8)	<0,001	719 (58,3)	514 (41,7)	0,939
		74 (46,0)	87 (54,0)		102 (58,6)	72 (41,4)	
	Σύνολο	835 (62,8)	494 (37,2)		821 (58,4)	586 (41,6)	
		209 (56,5)	161 (43,5)	0,108	172 (46,5)	198 (53,5)	<0,001
		263 (64,2)	147 (35,8)		262 (60,8)	169 (39,21)	

Εκπαίδευση, υψηλότερο επίπεδο (N, (%))		268 (62,2)	163 (37,8)		264 (64,4)	146 (35,6)	
		123 (64,7)	67 (35,3)		121 (63,7)	69 (36,3)	
	Σύνολο	863 (61,5)	542 (38,5)		819 (58,5)	582 (41,5)	
HIV ορολογική κατάσταση (N, (%))	(+)	149 (72,3)	57 (27,7)	<0,001	134 (65,0)	72 (35,0)	0,035
	(-)	716 (59,6)	485 (40,4)		687 (57,2)	514 (42,8)	
	Σύνολο	865 (61,5)	542 (38,5)		821 (58,4)	586 (41,6)	

[α] E1: Αν κάποιος μολυνθεί με τον HIV και στη συνέχεια κάνει σεξ χωρίς προφυλάξεις ή μοιράζεται σύριγγες κατά τη χρήση με κάποιο άλλο άτομο, είναι πιο πιθανό να μεταδώσει τον HIV σε αυτό το άτομο

[β] κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών από τη μόλυνσή του

[γ] περισσότερο από ένα χρόνο μετά τη μόλυνσή του / είναι το ίδιο πιθανό να μεταδώσει τον HIV σε αυτό το άτομο οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια των 5 πρώτων χρόνων μετά τη μόλυνσή του

[δ] E2: Πώς θα αντιδρούσαν τα περισσότερα άτομα στον κύκλο σου αν ένας φίλος είχε μολυνθεί πρόσφατα με HIV;

[ε] θα είχαν πιο στενή σχέση με το άτομο αυτό / η φιλία τους δε θα άλλαζε

[στ] θα σταματούσαν να βλέπουν αυτό το άτομο τόσο συχνά

5.2.2.3 3η ερώτηση ερωτηματολογίου (E3) - Στάσεις (attitudes)

Ο Πίνακας 7 παρουσιάζει τις συχνότητες των απαντήσεων των συμμετεχόντων στα επιμέρους στοιχεία της τρίτης ερώτησης του ερωτηματολογίου, βάσει της HIV ορολογικής κατάστασής τους. Στην πλειοψηφία τους (87,4%), οι συμμετέχοντες διαφώνησαν με την αποφυγή κάθε επαφής με ένα προσφάτως μολυσμένο με τον HIV άτομο κατά τη διάρκεια του/των πρώτου/ων μήνα/ων της λοίμωξής του/της. Το ποσοστό ήταν σημαντικά υψηλότερο (94,1%, p= 0,003) όταν αφορούσε στις απαντήσεις των HIV οροθετικών ατόμων, σε σχέση με αυτές των HIV οροαρνητικών (86,2%). Περίπου το 90% των συμμετεχόντων διαφώνησε με τη φυσική απομάκρυνση του προσφάτως μολυσμένου ατόμου από την περιοχή τους, ενώ πάνω από το 80% (με το ποσοστό αυτό να αυξάνεται περισσότερο μεταξύ των διαγνωσμένων HIV οροθετικών ΧΕΝ – p< 0,05) συμφώνησε με το ότι το άτομο αυτό θα πρέπει να λάβει ιατρική φροντίδα και βοήθεια ώστε να αντιμετωπίσει την αγωνία και το φόβο του και να αποφύγει την υιοθέτηση επικίνδυνων συμπεριφορών. Συμφώνησαν, επίσης, ότι οι γείτονες, οι φίλοι ή οι γνωστοί πρέπει να καθησυχαστούν και να παραμείνουν ήρεμοι και να τους γνωστοποιηθεί ότι το πρόσφατα μολυσμένο άτομο θα είναι πολύ λιγότερο πιθανό να μεταδώσει τον ιό όταν ξεκινήσει τη λήψη αντιρετροϊκής αγωγής. Επιπλέον, το 80% συμφώνησε με την παραδοχή ότι είναι καλύτερο να αποφεύγεται η σεξουαλική επαφή ή η από κοινού χρήση ενδοφλέβιων εξαρτησιογόνων ουσιών με ένα προσφάτως μολυσμένο άτομο. Ωστόσο, παρατηρήθηκε

χαρακτηριστική διαφορά μεταξύ των απαντήσεων των HIV οροθετικών και μη ατόμων (53,7% και 86,5%, αντίστοιχα, με p< 0,001).

Σύμφωνα με την ανάλυση, το φύλο, η καταγωγή, καθώς και το εάν έχουν σταθερό ή όχι χώρο διαμονής, δεν φάνηκε να επηρεάζουν τις απαντήσεις τους αναφορικά με τις στάσεις τους. Παρ' όλα αυτά, οι συμμετέχοντες με χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο (πρωτοβάθμια εκπαίδευση), ήταν λιγότερο πιθανό να εκδηλώσουν θετική στάση, ειδικά όσον αφορά:

1) στην αποφυγή κάθε είδους επαφής με ένα προσφάτως μολυσμένο άτομο (διαφωνία: πρωτοβάθμια εκπαίδευση 81% έναντι >87% σε ομάδες με υψηλότερου επιπέδου εκπαίδευση),

2) στη διασφάλιση της ψυχραιμίας (ηρεμίας) όλων των ατόμων σε επίπεδο γειτονιάς (συμφωνία: πρωτοβάθμια εκπαίδευση 73% έναντι 84% σε ομάδες με υψηλότερου επιπέδου εκπαίδευση),

3) στην παροχή βοήθειας σε ένα προσφάτως μολυσμένο άτομο ώστε να λάβει ιατρική περίθαλψη (συμφωνία: πρωτοβάθμια εκπαίδευση 88% έναντι >93% σε ομάδες με υψηλότερου επιπέδου εκπαίδευση),

4) στην αποφυγή υιοθέτησης επικίνδυνων (για μετάδοση του HIV) συμπεριφορών (συμφωνία: πρωτοβάθμια εκπαίδευση 83% έναντι >91% σε ομάδες με υψηλότερου επιπέδου εκπαίδευση), ή

5) στην αντιμετώπιση του άγχους και του φόβου του/της (συμφωνία: πρωτοβάθμια εκπαίδευση 87% έναντι 94% σε ομάδες με υψηλότερου επιπέδου εκπαίδευση).

Πίνακας 7. Απαντήσεις των συμμετεχόντων του 5ου κύκλου του προγράμματος «ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ» στην 3η ερώτηση (Ε3) του ερωτηματολογίου ανά HIV ορολογική κατάσταση

Ε3[α]	**Στάση/συμπεριφορά**	**HIV ορολογική κατάσταση**			
		(+)	**(-)**	**Σύνολο**	**Τιμή P**
Α	αποφυγή κάθε επαφής με αυτό το άτομο				
	διαφωνώ απόλυτα / διαφωνώ εν μέρει	192 (94,1%)	1.028 (86,2%)	1.220 (87,4%)	0,003
	ούτε διαφωνώ ούτε συμφωνώ	6 (2,9%)	42 (3,5%)	48 (3,4%)	
	συμφωνώ εν μέρει / συμφωνώ απόλυτα	6 (2,9%)	122 (10,2%)	128 (9,2%)	

Πίνακας 7. Απαντήσεις των συμμετεχόντων του 5ου κύκλου του προγράμματος «ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ» στην 3η ερώτηση (Ε3) του ερωτηματολογίου ανά HIV ορολογική κατάσταση					
Β	αποφυγή σεξουαλικής επαφής και χρήσης ναρκωτικών με αυτό το άτομο				
	διαφωνώ απόλυτα / διαφωνώ εν μέρει	74 (36,1%)	43 (3,6%)	117 (8,4%)	<0,001
	ούτε διαφωνώ ούτε συμφωνώ	21 (10,2%)	118 (9,9%)	139 (10,0%)	
	συμφωνώ εν μέρει / συμφωνώ απόλυτα	110 (53,7%)	1.030 (86,5%)	1.140 (81,7%)	
Γ	εξασφάλιση/διασφάλιση ότι όλοι στη γειτονιά ή την παρέα μου θα παραμείνουν ήρεμοι				
	διαφωνώ απόλυτα / διαφωνώ εν μέρει	10 (5,0%)	87 (7,5%)	97 (7,1%)	0,001
	ούτε διαφωνώ ούτε συμφωνώ	10(5,0%)	153 (13,2%)	163 (12,0%)	
	συμφωνώ εν μέρει / συμφωνώ απόλυτα	181 (90,0%)	917 (79,3%)	1.098 (80,9%)	
Δ	φυσική απομάκρυνση του ατόμου αυτού από την περιοχή ή από την παρέα μου				
	διαφωνώ απόλυτα / διαφωνώ εν μέρει	192 (93,2%)	1.070 (90,1%)	1.262 (90,6%)	0,373
	ούτε διαφωνώ ούτε συμφωνώ	6 (2,9%)	54 (4,6%)	60 (4,3%)	
	συμφωνώ εν μέρει / συμφωνώ απόλυτα	8 (3,9%)	63 (5,3%)	71 (5,1%)	
Ε	παροχή βοήθειας σε αυτό το άτομο ώστε να λάβει ιατρική περίθαλψη				
	διαφωνώ απόλυτα / διαφωνώ εν μέρει	1 (0,5%)	49 (4,2%)	50 (3,6%)	0,018
	ούτε διαφωνώ ούτε συμφωνώ	6 (3,0%)	57 (4,8%)	63 (4,5%)	
	συμφωνώ εν μέρει / συμφωνώ απόλυτα	193 (96,5%)	1.084 (91,1%)	1.277 (91,8%)	
ΣΤ	παροχή βοήθειας σε αυτό το άτομο, ώστε να αποφύγει τις επικίνδυνες συμπεριφορές, όπως την απροφύλακτη σεξουαλική επαφή ή τη μη ασφαλή ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών				
	διαφωνώ απόλυτα / διαφωνώ εν μέρει	4 (2,0%)	57 (4,8%)	61 (4,4%)	0,001
	ούτε διαφωνώ ούτε συμφωνώ	4 (2,0%)	92 (7,8%)	96 (6,9%)	
	συμφωνώ εν μέρει / συμφωνώ απόλυτα	196 (96,8%)	1.035 (87,4%)	1.231 (88,7%)	
Ζ	παροχή βοήθειας σε αυτό το άτομο ώστε να αντιμετωπίσει την αγωνία και το φόβο του				
	διαφωνώ απόλυτα / διαφωνώ εν μέρει	3 (1,5%)	56 (4,7%)	59 (4,2%)	0,022
	ούτε διαφωνώ ούτε συμφωνώ	4 (2,0%)	53 (4,5%)	57 (4,1%)	
	συμφωνώ εν μέρει / συμφωνώ απόλυτα	197 (96,6%)	1.077 (90,8%)	1.274 (91,6%)	
Η	ενημέρωση των ατόμων της περιοχής μου ή της παρέα μου σχετικά με το ότι το συγκεκριμένο άτομο θα είναι ιδιαίτερα μεταδοτικό για διάστημα μικρότερο από ένα χρόνο και ότι θα πρέπει να το βοηθήσουν να περάσει από αυτό το στάδιο με ασφάλεια				
	διαφωνώ απόλυτα / διαφωνώ εν μέρει	16 (7,9%)	98 (8,3%)	114 (8,5%)	0,249
	ούτε διαφωνώ ούτε συμφωνώ	15 (7,4%)	132 (11,2%)	147 (10,6%)	

Πίνακας 7. Απαντήσεις των συμμετεχόντων του 5ου κύκλου του προγράμματος «ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ» στην 3η ερώτηση (Ε3) του ερωτηματολογίου ανά HIV ορολογική κατάσταση					
	συμφωνώ εν μέρει / συμφωνώ απόλυτα	172 (84,7%)	949 (80,5%)	1.121 (81,1%)	
Θ	ενημέρωση του συγκεκριμένου ατόμου σχετικά με το ότι ένα HIV οροθετικό άτομο το οποίο λαμβάνει συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία είναι λιγότερο πιθανό να μεταδώσει τον HIV σε άλλους				
	διαφωνώ απόλυτα / διαφωνώ εν μέρει	1 (0,5%)	13 (1,1%)	14 (1,0%)	0,027
	ούτε διαφωνώ ούτε συμφωνώ	1 (0,5%)	47 (4,1%)	48 (3,5%)	
	συμφωνώ εν μέρει / συμφωνώ απόλυτα	201 (99,1%)	1.097 (94,8%)	1.298 (95,4%)	

[α] Ε3: Αν μάθεις ότι κάποιος στην περιοχή που κινείσαι ή από τα άτομα που συναναστρέφεσαι βρίσκεται στον πρώτο μήνα ή στους πρώτους μήνες της HIV λοίμωξης κατά την οποία περίοδο είναι ιδιαίτερα μεταδοτικός, πώς μπορείς να προστατέψεις καλύτερα τον εαυτό σου και τους άλλους;

5.2.2.4 Σχέση γνώσης και στάσεων ή απόψεων για στάσεις/συμπεριφορές άλλων

Η γνώση αναφορικά με την πρόσφατη HIV λοίμωξη φάνηκε να σχετίζεται τόσο με τις απόψεις όσο και με τις στάσεις απέναντι στις συμπεριφορές άλλων (Πίνακας 8). Οι συμμετέχοντες που γνώριζαν ότι τα άτομα που βρίσκονται στο στάδιο της πρόσφατης λοίμωξης είναι πιο πιθανό να μεταδώσουν τον ιό κατά τους πρώτους 6 μήνες από τη μόλυνσή τους, ήταν 3,5 φορές (95% ΔΕ= 2,737-4,357) πιθανότερο να δηλώσουν ότι τα άτομα του δικτύου τους θα ερχόντουσαν πιο κοντά με το πρόσφατα μολυσμένο άτομο ή ότι η σχέση μεταξύ τους δεν θα άλλαζε, από ότι τα άτομα που έδωσαν λάθος απάντηση. Από τους ΧΕΝ που συμμετείχαν, εκείνοι που είχαν ικανοποιητική γνώση σχετικά με την πρόσφατη HIV λοίμωξη, ήταν πιο πιθανό (μεταξύ 50% και 100%) να διαφωνήσουν με στάση αποφυγής κάθε επαφής ή σεξουαλικής επαφής και από κοινού χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών με ένα τέτοιο άτομο [OR= 1,510, 95% ΔΕ= 1,090-2,091 (προσαρμοσμένος OR= 2,513, 95% ΔΕ= 1,473-4,287, αντίστοιχα)], ή με την άποψη ότι πρόσφατα μολυσμένα άτομα θα πρέπει να απομακρύνονται από τη γειτονιά (προσαρμοσμένος OR= 1,968, 95% ΔΕ= 1,356-2,857). Επιπλέον, ήταν δύο φορές πιθανότερο να συμφωνήσουν με το ότι ένα HIV οροθετικό άτομο είναι λιγότερο πιθανό να μεταδώσει τον ιό όταν λαμβάνει αποτελεσματική αντιρετροϊκή αγωγή (προσαρμοσμένος OR= 2,083, 95% ΔΕ= 1,231-3,523), αλλά ήταν κατά 37% λιγότερο πιθανό να συμφωνήσουν με την ανάγκη παροχής βοήθειας στα άτομα με πρόσφατη λοίμωξη, ώστε να ξεπεράσουν τη φάση αυτή της λοίμωξης με ασφάλεια (σταθμισμένο OR= 0,630, 95% ΔΕ= 0,468-0,847). Η HIV ορολογική κατάσταση και το επίπεδο της εκπαίδευσης

παρέμειναν στατιστικώς σημαντικά σχετιζόμενες με τις απόψεις και τις στάσεις/συμπεριφορές στα πολυπαραγοντικά μοντέλα ανάλυσης.

Πίνακας 8. Λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (Odds Ratio - OR) και 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (ΔΕ) (Confidence Interval – CI) για τις απαντήσεις των συμμετεχόντων στα ερωτήματα 2 και 3 (Ε2, Ε3) του ερωτηματολογίου σε σχέση με:

Α	**τη γνώση τους για την πρόσφατη HIV λοίμωξη**	**Γνώση – Ε1[α]**
		Σωστή απάντηση[β] έναντι Λάθος[γ] / «δεν ξέρω» / «δεν απαντώ» απάντησης
Ε2[δ]	**Απόψεις (Normative beliefs)**	**OR (95% ΔΕ)**
	Θετική στάση[ε] έναντι Αρνητικής στάσης[στ] / «δεν ξέρω» / «δεν απαντώ» απάντησης	3,512 (2,804, 4,399)
Ε3[ζ]	**Στάσεις / Συμπεριφορές (Attitudes)**	
Α	αποφυγή κάθε επαφής με αυτό το άτομο[η]	1,690 (1,230, 2,322)
Β	αποφυγή σεξουαλικής επαφής και χρήσης ναρκωτικών με αυτό το άτομο[η]	3,052 (1,878, 4,958)
Γ	διασφάλιση ότι όλοι στη γειτονιά ή την παρέα μου θα παραμείνουν ήρεμοι/[θ]	1,066 (0,807, 1,407)
Δ	φυσική απομάκρυνση του ατόμου αυτού από την περιοχή ή από την παρέα μου[η]	2,120 (1,475, 3,048)
Ε	παροχή βοήθειας σε αυτό το άτομο ώστε να λάβει ιατρική περίθαλψη[θ]	1,430 (0,971, 2,105)
ΣΤ	παροχή βοήθειας σε αυτό το άτομο, ώστε να αποφύγει τις επικίνδυνες συμπεριφορές, όπως την απροφύλακτη σεξουαλική επαφή ή τη μη ασφαλή ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών[θ]	1,022 (0,727, 1,437)
Ζ	παροχή βοήθειας σε αυτό το άτομο ώστε να αντιμετωπίσει την αγωνία και το φόβο του[θ]	1,586 (1,083, 2,322)
Η	ενημέρωση των ατόμων της περιοχής μου ή της παρέα μου σχετικά με το ότι το συγκεκριμένο άτομο θα είναι ιδιαίτερα μεταδοτικό για διάστημα μικρότερο από ένα χρόνο και ότι θα πρέπει να το βοηθήσουν να περάσει από αυτό το στάδιο με ασφάλεια	0,638 (0,477, 0,854)
Θ	ενημέρωση του συγκεκριμένου ατόμου σχετικά με το ότι ένα HIV οροθετικό άτομο το οποίο λαμβάνει συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία είναι λιγότερο πιθανό να μεταδώσει τον HIV σε άλλους	2,344 (1,398, 3,930)

Β	**τη γνώση τους για την πρόσφατη HIV λοίμωξη προσαρμοσμένη ως προς το φύλο, την ηλικία, τη HIV ορολογική κατάσταση, την κατάσταση διαμονής, τη χώρα καταγωγής και το επίπεδο εκπαίδευσής τους.**						
	Γνώση - Ε1	**Φύλο**	**Ηλικία**	**HIV ορολογική κατάσταση**	**Απουσία σταθερού καταλύματος (τους τελευταίους 12 μήνες)**	**Χώρα καταγωγής**	**Εκπαίδευση (υψηλότερο επίπεδο)**
Ε2	**3,454 (2,737, 4,357)**	0,750 (0,559, 1,005)	1,000 (0,985, 1,014)	1,311 (0,942, 1,824)	0,838 (0,656, 1,071)	1,390 (0,973, 1,987)	**1,297 (1,156, 1,455)**
Ε3 - Α	**1,510 (1,090, 2,091)**	1,102 (0,708, 1,718)	0,990 (0,970, 1,010)	**2,405 (1,300, 4,449)**	1,208 (0,845, 1,726)	0,656 (0,412, 1,042)	**1,247 (1,057, 1,471)**
Ε3 - Β	**2,513**	0,625	0,974	**15,200**	0,765	1,270	1,128

	(1,473, 4.287)	(0,339, 1,152)	(0,946, 1,004)	**(9,757, 23,680)**	(0,479, 1,222)	(0,648, 2,486)	(0,907, 1,403)
Ε3 - Γ	0,937 (0,703, 1,248)	0,727 (0,514, 1,028)	0,997 (0,980, 1,015)	**2,631** **(1,607, 4,309)**	0,836 (0,622, 1,123)	0,806 (0,533, 1,220)	**1,305** **(1,123, 1,505)**
Ε3 - Δ	**1,968** **(1,356, 2,857)**	1,281 (0,755, 2,171)	0,991 (0,969, 1,014)	1,416 (0,784, 2,555)	1,012 (0,679, 1,508)	0,993 (0,568, 1,737)	**1,436** **(1,181, 1,746)**
Ε3 - Ε	1,319 (0,888, 1,960)	1,582 (0,866, 2,890)	0,993 (0,969, 1,017)	**2,667** **(1,222, 5,946)**	0,975 (0,638, 1,488)	1,268 (0,660, 2,435)	**1,393** **(1,133, 1,711)**
Ε3- ΣΤ	0,902 (0,636, 1,280)	0,993 (0,630, 1,566)	0,990 (0,970, 1,012)	**3,922** **(1,878, 8,191)**	0,862 (0,600, 1,237)	0,968 (0,571, 1,641)	**1,412** **(1,182, 1,687)**
Ε3 - Ζ	1,401 (0,947, 2,074)	1,352 (0,765, 2,391)	1,003 (0,979, 1,028)	2,927 (1,283, 6,453)	0,930 (0,613, 1,410)	0,970 (0,540, 1,742)	1,431 (1,164, 1,758)
Ε3 - Η	**0,630** **(0,468, 0,847)**	1,030 (0,717, 1,479)	0,998 (0,981, 1,016)	1,423 (0,936, 2,163)	1,157 (0,855, 1,564)	1,310 (0,816, 2,102)	**1,158** **(1,007, 1,331)**
Ε3 - Θ	**2,083** **(1,231, 3,523)**	1,330 (0,616, 2,868)	1,004 (0,972, 1,038)	**5,359** **(1,286, 22,339)**	0,928 (0,532, 1,618)	0,990 (0,454, 2,145)	**1,482** **(1,120, 1,961)**

[α] Ε1: Αν κάποιος μολυνθεί με τον HIV και στη συνέχεια κάνει σεξ χωρίς προφυλάξεις ή μοιράζεται σύριγγες κατά τη χρήση με κάποιο άλλο άτομο, είναι πιο πιθανό να μεταδώσει τον HIV σε αυτό το άτομο

[β] κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών από τη μόλυνσή του

[γ] περισσότερο από ένα χρόνο μετά τη μόλυνσή του / είναι το ίδιο πιθανό να μεταδώσει τον HIV σε αυτό το άτομο οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια των 5 πρώτων χρόνων μετά τη μόλυνσή του

[δ] Ε2: Πώς θα αντιδρούσαν τα περισσότερα άτομα στον κύκλο σου αν ένας φίλος είχε μολυνθεί πρόσφατα με HIV;

[ε] θα είχαν πιο στενή σχέση με το άτομο αυτό / η φιλία τους δε θα άλλαζε

[στ] θα σταματούσαν να βλέπουν αυτό το άτομο τόσο συχνά

[ζ] Ε3: Αν μάθεις ότι κάποιος στην περιοχή που κινείσαι ή από τα άτομα που συναναστρέφεσαι βρίσκεται στον πρώτο μήνα ή στους πρώτους μήνες της HIV λοίμωξης κατά την οποία περίοδο είναι ιδιαίτερα μεταδοτικός, πώς μπορείς να προστατέψεις καλύτερα τον εαυτό σου και τους άλλους;

[η] διαφωνώ απόλυτα / διαφωνώ εν μέρει ***έναντι*** ούτε διαφωνώ ούτε συμφωνώ / συμφωνώ εν μέρει / συμφωνώ απόλυτα

[θ] συμφωνώ εν μέρει / συμφωνώ απόλυτα ***έναντι*** διαφωνώ απόλυτα / διαφωνώ εν μέρει / ούτε διαφωνώ ούτε συμφωνώ

Κεφάλαιο 6ο

Συζήτηση

6.1 Αποτελεσματικότητα της χρήσης προφυλακτικού στην πρόληψη της μετάδοσης της HIV λοίμωξης

Ο ρόλος του προφυλακτικού στην πρόληψη του HIV είναι υψίστης σημασίας. Η μέτρηση της αποτελεσματικότητας του προφυλακτικού είναι απαραίτητη για τη βέλτιστη ανάπτυξη, εφαρμογή και αξιολόγηση συνδυασμένων στρατηγικών πρόληψης (Lasry 2014). Η συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση συνόψισε δεδομένα προερχόμενα από 10.676 HIV οροασύμβατα ετεροφυλόφιλα ζευγάρια. Χωρίς καμία ουσιαστική ένδειξη σφάλματος δημοσίευσης, η ανάλυση έδειξε ότι οι οροαρνητικοί σύντροφοι που χρησιμοποιούν πάντα προφυλακτικό κατά τη σεξουαλική επαφή, εμφανίζουν κατά 71% έως 77% μικρότερο κίνδυνο να μολυνθούν από τον HIV, μετά από επανειλημμένο αριθμό ετεροφυλοφιλικών σεξουαλικών επαφών με τον/την HIV οροθετικό/ή σύντροφό τους, συγκριτικά με εκείνους που δε χρησιμοποιούν ποτέ προφυλακτικό ή είναι ασυνεπείς στη χρήση του. Ο συνολικός εκτιμητής της αποτελεσματικότητας του προφυλακτικού ήταν ελαφρώς υψηλότερος όσον αφορά στη μετάδοση από τον άνδρα στη γυναίκα και φαίνεται να ποικίλλει ανάλογα με το εκάστοτε γεωγραφικό πλαίσιο, προσεγγίζοντας το 94% στις ασιατικές χώρες. Οι συγκεκριμένες εκτιμήσεις δεν αναφέρονται ειδικά σε προφυλακτικά από λάτεξ (παρότι μπορεί όντως και να το κάνουν), καθώς πολλές από τις πρωτογενείς μελέτες, οι οποίες εισήχθησαν στην ανάλυση, δεν ανέφεραν το είδος του προφυλακτικού που χρησιμοποιήθηκε από τους συμμετέχοντες.

Οι αρχές ηθικής και δεοντολογίας δεν επιτρέπουν την αξιολόγηση της προστατευτικής επίδρασης του προφυλακτικού στο ιδανικό πλαίσιο των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών. Κατά συνέπεια, η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς του πρέπει να γίνεται στο

πλαίσιο μελετών παρατήρησης, με τα όποια μειονεκτήματα αυτές παρουσιάζουν. Δεδομένου ότι η μόλυνση από τον HIV, ως αποτέλεσμα ετεροφυλοφιλικής σεξουαλικής επαφής, είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, η επίδραση του προφυλακτικού μπορεί να υποεκτιμηθεί ή υπερεκτιμηθεί, παρουσία συγχυτικών παραγόντων. Η μετάδοση του HIV σε συντρόφους HIV οροασύμβατων ζευγαριών είναι όντως πολυπαραγοντικό φαινόμενο και καθορίζεται από τη διάρκεια της σεξουαλικής σχέσης, τον αριθμό των σεξουαλικών επαφών ανά μονάδα χρόνου και τη μολυσματικότητα κάθε επαφής. Με τη σειρά του, ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού ανά επαφή, μεταξύ ετεροφυλόφιλων σεξουαλικών συντρόφων, απουσία αντιρετροϊκής αγωγής, καθορίζεται από πληθώρα παραμέτρων όπως:

(α) την ευαισθησία (επιδεκτικότητα) του εκτεθειμένου ατόμου,

(β) το ιικό φορτίο του HIV οροθετικού συντρόφου (η μολυσματικότητα αυξάνεται καθώς αυξάνονται τα επίπεδα του ιικού φορτίου) (Hughes 2012),

(γ) το κλινικό στάδιο της HIV λοίμωξης των μολυσμένων συντρόφων (τα προσφάτως μολυσμένα άτομα, όπως και τα άτομα με προχωρημένη νόσο είναι πιο μολυσματικά) (Wawer 2005, O'Brien 2012),

(δ) τον τύπο της σεξουαλικής επαφής (η πρωκτική επαφή και ιδιαίτερα η παθητική, ενέχει υψηλότερη πιθανότητα μετάδοσης του HIV συγκριτικά με την κολπική επαφή) (Boily 2009, Patel 2014),

ε) την παρουσία άλλων σεξουαλικώς μεταδιδόμενων νοσημάτων (Wawer 2005, Boily 2009) και, τέλος,

στ) την (ενδεχόμενη) περιτομή των ανδρών συντρόφων (Boily 2009, Hughes 2012, Patel 2014).

Επιπρόσθετα, ορισμένοι από αυτούς τους παράγοντες, όπως, για παράδειγμα, η πρωκτική επαφή και το στάδιο της λοίμωξης του HIV οροθετικού συντρόφου, έχουν επίσης συσχετιστεί με τη χρήση προφυλακτικού (Buchacz 2001). Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν παρεμβάσεις, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται η χορήγηση προφυλακτικής αντιρετροϊκής αγωγής πριν από την έκθεση (pre-exposure prophylaxis) σε HIV οροαρνητικούς συντρόφους (Baeten 2012) και η χορήγηση αντιρετροϊκής θεραπείας στους συντρόφους που έχουν ήδη μολυνθεί από τον ιό (Cohen 2011, Baggaley 2013), οι οποίες

μπορούν να τροποποιήσουν (μειώσουν) τον κίνδυνο μετάδοσης της HIV λοίμωξης, ενώ η παράλληλη χρήση προφυλακτικού και αντιρετροϊκής αγωγής μπορεί να μεγιστοποιήσει το προστατευτικό αποτέλεσμα (Patel 2014).

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, υπάρχει το ενδεχόμενο μετάδοσης του HIV στους οροαρνητικούς συντρόφους HIV οροασύμβατων ετεροφυλόφιλων ζευγαριών, εκτός της μεταξύ τους σεξουαλικής σχέσης τους ή μέσω της σεξουαλικής επαφής των ανδρών με άλλους άνδρες. Σε περίπτωση, για παράδειγμα, που ο μη μολυσμένος από τον ιό σύντροφος έχει ταυτόχρονα σεξουαλικές επαφές και με άλλα άτομα ή κάνει χρήση ενδοφλέβιων εξαρτησιογόνων ουσιών, μπορεί επίσης να μολυνθεί από τον HIV. Στο βαθμό που οι ερωτηθέντες ήταν ειλικρινείς στις απαντήσεις τους, φαίνεται ότι οι περισσότερες ερευνητικές ομάδες, των οποίων η εργασία συμπεριλήφθηκε σε αυτή τη μετα-ανάλυση, προσπάθησαν να εισάγουν μονογαμικά άτομα. Σε μία από τις μελέτες, αξιολογήθηκαν οι μεταδόσεις της HIV λοίμωξης για πιθανή φυλογενετική σύνδεση, βάσει της αλληλουχίας του HIV, προκειμένου να αποφευχθεί αυτό το είδος σφάλματος (Hughes 2012). Εννέα μελέτες ανέφεραν ότι οι συμμετέχοντες σε αυτές ήταν μονογαμικοί (De Vincenzi 1992, Fischl 1987, Kamenga 1991, Kim 1988, Nagachinta 1997, Nicolosi 1994, Roumelioutou-Karayannis 1988, Saracco 1993, Seidlin 1993), ενώ άλλες έξι δήλωσαν ότι η πλειοψηφία των ατόμων που συμμετείχαν δεν ανέφερε κάποια εξωσυζυγική ή εκτός της κύριας σχέση (Wang 2013, Allen 1992, Deschamps 1996, Guimaraes 1995, Padian 1997, Peterman 1988). Οι υπόλοιπες μελέτες, οι οποίες συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη μετα-ανάλυση, δεν παρείχαν συγκεκριμένες πληροφορίες για το θέμα αυτό (Hira 1997, Johnson 1989, Laurian 1989, Goedert 1987, Aiuti 1989, Papetti 1990, Ragni 1989, Smiley 1988).

Γενικά, εάν κάποιος από τους πολλαπλούς, προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου για ετεροφυλοφιλική μετάδοση του HIV σχετίζεται επίσης με τη χρήση προφυλακτικού, αλλά έχει ανομοιόμορφη κατανομή μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων ζευγαριών, οι εκτιμήσεις της αποτελεσματικότητας του προφυλακτικού είναι επιρρεπείς σε σφάλματα σύγχυσης. Οι χρήστες ενδοφλέβιων εξαρτησιογόνων ουσιών παρουσιάζουν ενδιαφέροντα πρότυπα χρήσης προφυλακτικού και στο πλαίσιο αλτρουισμού ή αλληλεγγύης, η αναφερόμενη από αυτούς χρήση προφυλακτικού φαίνεται αυξημένη με ετεροφυλόφιλα άτομα τα οποία δεν ανήκουν στην ομάδα των ΧΕΝ. Χαρακτηριστικά, στη Νέα Υόρκη, οι HIV οροθετικοί/-ές ΧΕΝ εμφάνιζαν υψηλά επίπεδα συνεπούς χρήσης προφυλακτικού στις σχέσεις τους με μη

ενέσιμους/-ες χρήστες/-τριες ναρκωτικών ουσιών, ενώ, αντίθετα, χρήση προφυλακτικού γινόταν αρκετά πιο σπάνια μεταξύ των σχέσεων των HIV οροθετικών ΧΕΝ με άλλους ενέσιμους/-ες χρήστες/-τριες ναρκωτικών και μεταξύ των σχέσεων των μη μολυσμένων από τον ιό ΧΕΝ με άτομα που ανήκαν στην κατηγορία των ΧΕΝ και μη (Friedman 1994). Προκειμένου να αποφευχθεί η συγχυτική επίδραση της ενέσιμης χρήσης ναρκωτικών, αποκλείστηκαν από την ανάλυση τα ζευγάρια των οποίων οι μη μολυσμένοι σύντροφοι ήταν ΧΕΝ.

Οι πρωτογενείς μελέτες δεν παρείχαν με συνέπεια πληροφορίες σχετικά με πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, αν και στις πιο πρόσφατες εργασίες εφαρμόστηκαν πολυπαραγοντικά μοντέλα ανάλυσης. Πιο συγκεκριμένα, περίπου το ένα τέταρτο (6 από τις 25) των μελετών που εξετάστηκαν σε αυτή τη μετα-ανάλυση (Hughes 2012, Wang 2013, Nagachinta 1997, Guimaraes 1995, Padian 1997, Saracco 1993) και οι οποίες περιλάμβαναν σχεδόν το 77% των συμμετεχόντων ζευγαριών (8.208 από τα 10.676), εφάρμοσαν πολυπαραγοντικές αναλύσεις και έκαναν προσαρμογή ως προς ορισμένους (αλλά όχι για όλους) πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες που αναφέρθηκαν νωρίτερα. Η μετα-ανάλυση των προσαρμοσμένων μέτρων σχέσης κατέληξε σε παρόμοια αποτελέσματα με εκείνα των αδρών. Παρότι αυτό ενισχύει την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της συγκεκριμένης μετα-ανάλυσης, οι μελλοντικές έρευνες που θα αφορούν σε HIV οροασύμβατα ετεροφυλόφιλα ζευγάρια, θα πρέπει πάντα να λαμβάνουν υπόψη και να ελέγχουν πολλές παραμέτρους, οι οποίες αν δεν υπολογιστούν ή σταθμιστούν, ενδέχεται να αυξήσουν την ετερογένεια μεταξύ των μεμονωμένων μελετών και την παρουσία συστηματικών σφαλμάτων.

Οι μελέτες που σχετίζονται με τον βαθμό προστασίας έναντι του HIV, που παρέχει η χρήση προφυλακτικού και οι οποίες βασίζονται σε συντρόφους, εξαρτώνται από την εγκυρότητα της αυτο-αναφοράς (Fenton 2001). Οι συμμετέχοντες υποβάλλονται σε ερωτήσεις που αφορούν ευαίσθητα ζητήματα, όπως τη χρήση προφυλακτικού και τις σεξουαλικές πρακτικές τις οποίες εφαρμόζουν και, κατά συνέπεια, οι απαντήσεις τους δεν μπορούν πάντα να εκλαμβάνονται ως αληθείς (Tourangeau 2007). Ένα από τα πιο συνηθισμένα προβλήματα είναι η υπο- ή υπερ-αναφορά (under- or over-reporting) της χρήσης προφυλακτικού, που απορρέει από τα συστηματικά σφάλματα ανάκλησης (recall bias) ή κοινωνικής αποδοχής (social desirability bias) (Lipovsek 2010). Το συστηματικό σφάλμα ανάκλησης παρατηρείται όταν οι συμμετέχοντες καλούνται να αναφέρουν αναδρομικά

σεξουαλικές συμπεριφορές σε διαφορετικά χρονικά πλαίσια και, ανάλογα με τον τύπο της ερώτησης και τη διάρκεια του μεσοδιαστήματος της ανάκλησης, τα υποκείμενα της μελέτης ενδέχεται να μην παρέχουν ακριβείς απαντήσεις (Fenton 2001). Ακόμη και η μεγαλύτερη και καλά διεξαγχθείσα μελέτη που περιλήφθηκε στην εν λόγω μετα-ανάλυση (Wang 2013), χρησιμοποίησε μία περίοδο ανάκλησης ενός έτους, αντί για τα πολύ μικρότερης διάρκειας χρονικά πλαίσια που συνιστώνται (λιγότερο από 3 μήνες και έως 30 ημέρες) (Crosby 2012), ώστε να μειωθεί η πιθανότητα ανεπιθύμητης επίδρασης συστηματικού σφάλματος ανάκλησης.

Το συστηματικό σφάλμα κοινωνικής αποδοχής αφορά στην πίεση που νιώθουν οι συμμετέχοντες να απαντήσουν με έναν κοινωνικά αποδεκτό τρόπο (Agnew 1998), γεγονός που μπορεί να διογκώσει τον αριθμό αυτών που έχουν ταξινομηθεί εσφαλμένα ως συνεπείς χρήστες προφυλακτικού. Εάν υπάρχει αυτού του είδους συστηματικό σφάλμα σε ορισμένες από τις πρωτογενείς μελέτες αυτής της μετα-ανάλυσης, η ομάδα των ατόμων που δήλωσαν ότι χρησιμοποιούν προφυλακτικό στο 100% των σεξουαλικών επαφών τους, μπορεί να περιλαμβάνει, επίσης, και ασυνεπείς χρήστες. Στην περίπτωση αυτή, το συστηματικό σφάλμα κοινωνικής αποδοχής, παράλληλα με τη λανθασμένη χρήση του προφυλακτικού (π.χ. ρήξη, ολίσθηση, μη χρήση από την αρχή μέχρι το τέλος της σεξουαλικής επαφής), μπορούν να εξηγήσουν την μη πλήρη προστασία του προφυλακτικού έναντι του HIV, που έχει παρατηρηθεί.

Επιπλέον, ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι στη μετα-ανάλυση μας, οι συνεπείς χρήστες φαίνεται να έχουν ελαφρώς μεγαλύτερη προστασία από το προφυλακτικό, σε σύγκριση με εκείνους που αναφέρουν διαλείπουσα, σπάνια ή μη χρήση του, από ότι συγκριτικά με εκείνους μόνο που αναφέρουν ότι δεν χρησιμοποιούν ποτέ προφυλακτικό. Αυτό είναι παράδοξο, επειδή θα αναμενόταν η διαλείπουσα χρήση να μειώσει, τουλάχιστον ελαφρώς, τον επιπολασμό του HIV μεταξύ των ασυνεπών χρηστών, οδηγώντας έτσι σε υψηλότερα ποσοστά αποτυχίας και χαμηλότερες εκτιμήσεις για την αποτελεσματικότητα της συστηματικής χρήσης του προφυλακτικού. Μία πιθανή εξήγηση του συμπεράσματός της μετα-ανάλυσης αυτής είναι ότι η αναφερόμενη χρήση προφυλακτικού μεταξύ των ατόμων που το χρησιμοποιούσαν ορισμένες φορές ή σπάνια μπορεί να αποτελεί απόρροια υποψίας μόλυνσης ατόμων τα οποία δεν χρησιμοποιούσαν προφυλακτικό πριν από την επικίνδυνη επαφή (Crosby 2012). Μία άλλη εύλογη υπόθεση είναι ότι η ομάδα των

ασυνεπών χρηστών (χρήση προφυλακτικού ορισμένες φορές / σπάνια) μπορεί στην πραγματικότητα να περιλαμβάνει συντρόφους, οι οποίοι δεν χρησιμοποίησαν ποτέ προφυλακτικό, αλλά απέτυχαν να αναφέρουν σταθερά απροφύλακτη σεξουαλική επαφή στο σύνολο των σεξουαλικών επαφών που είχαν, σε μια προσπάθεια παροχής κοινωνικά αποδεκτών απαντήσεων. Συνεπώς, σε μελλοντικές σχετικές μελέτες θα ήταν χρήσιμο να εισαχθούν νέες και υλοποιήσιμες μέθοδοι, προκειμένου να προκύψουν ακριβέστερες εκτιμήσεις για τη συνεπή και σωστή χρήση του προφυλακτικού, μη επηρεασμένες από την ύπαρξη συστηματικών σφαλμάτων. Μεταξύ των μεθόδων αυτών περιλαμβάνονται η ηλεκτρονική δήλωση (Fairley 2010), η χρήση βιολογικών δεικτών, όπως το ειδικό προστατικό αντιγόνο στις γυναίκες (Crosby 2012) και οι ποιοτικοί έλεγχοι παρακολούθησης (Lipovsek 2010). Επιπλέον, προκειμένου να διευκολυνθεί η μετα-αναλυτική εργασία για τον προσδιορισμό της σωστής χρήσης του προφυλακτικού και την αξιολόγηση, στο βαθμό που είναι δυνατόν, ενδεχόμενων λανθασμένων ταξινομήσεων, λόγω παρουσίας συστηματικών σφαλμάτων ανάκλησης ή κοινωνικής αποδοχής, οι πρωτογενείς μελέτες θα πρέπει να παρέχουν λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο τίθονταν οι ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση προφυλακτικού και το πώς λαμβάνονταν, κωδικοποιούνταν και κατηγοριοποιούνταν οι αντίστοιχες απαντήσεις.

Στις αναλύσεις που αφορούσαν την κατεύθυνση της μετάδοσης της HIV λοίμωξης (Ανδρών σε Γυναίκες, Γυναικών σε Άνδρες), το προστατευτικό αποτέλεσμα του προφυλακτικού ήταν ελαφρώς υψηλότερο στα HIV οροασύμβατα ζευγάρια όπου ο άνδρας ήταν οροθετικός. Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτή η μικρή διαφορά στο αποτέλεσμα παρέμενε σε όλες τις μετα-αναλύσεις ανά υπο-ομάδα, ανεξάρτητα από το γεωγραφικό πλαίσιο, ή τη συγκρινόμενη ομάδα. Επιπλέον, μία μεγάλη μελέτη (Hughes 2012), στην οποία συμμετείχαν 3.297 ζευγάρια και η οποία συμπεριλήφθηκε στη μετα-ανάλυση, παρήγαγε αδρές εκτιμήσεις, οι οποίες επίσης έδειξαν αυτή τη μικρή (μη σημαντική) διαφορά στην αποτελεσματικότητα του προφυλακτικού, βάσει της κατεύθυνσης της μετάδοσης του ιού από τον άνδρα στη γυναίκα και από τη γυναίκα στον άνδρα (0,13 και 0,26, αντίστοιχα). Το εύρημα αυτό είναι αρκετά ενδιαφέρον και μπορεί να βρίσκει εφαρμογή στον τομέα της πρόληψης της HIV λοίμωξης. Η αποτελεσματικότητα του προφυλακτικού μπορεί να εξαρτάται από τα διαφορετικά επίπεδα μολυσματικότητας μεταξύ των οροθετικών ανδρών και γυναικών. Ωστόσο, στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, τα δεδομένα σχετικά με αυτές τις εκτιμήσεις είναι αντικρουόμενα. Μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση (Boily 2009)

κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος μετάδοσης του HIV, ανά επαφή, διαφέρει ανάλογα με τις επικρατούσες συνθήκες: στις ανεπτυγμένες χώρες ήταν χαμηλός, αλλά σχεδόν διπλασιάστηκε όταν ο οροθετικός σύντροφος ήταν ο άνδρας συγκριτικά με όταν ήταν η γυναίκα οροθετική (0,08% έναντι 0,04%, αντίστοιχα). Αντίθετα, στις χώρες χαμηλού εισοδήματος, εξαιρουμένων των εκδιδόμενων με αμοιβή ατόμων, η μολυσματικότητα των HIV οροθετικών γυναικών ήταν υψηλότερη από τη μολυσματικότητα των οροθετικών ανδρών (0,38% έναντι 0,30% ανά επαφή, αντίστοιχα) (Boily 2009). Από την άλλη πλευρά, η προαναφερθείσα μελέτη που συμπεριλήφθηκε στη μετα-ανάλυση (Hughes 2012), έδειξε ότι οι εκτιμήσεις της μολυσματικότητας των οροθετικών ανδρών και γυναικών είναι στην πραγματικότητα παρόμοιες, ενώ οι αδρές διαφορές μεταξύ τους εξαφανίζονται μετά από προσαρμογή ως προς το ιικό φορτίο, την ηλικία και την παρουσία σεξουαλικώς μεταδιδόμενων νοσημάτων. Οι μικρές διαφορές μεταξύ των ομάδων βάσει της κατεύθυνσης της μετάδοσης, που παρατηρήθηκαν στην παρούσα μετα-ανάλυση, θα μπορούσαν, επίσης, να αντανακλούν την ύπαρξη συστηματικών σφαλμάτων στις πρωτογενείς μελέτες. Για παράδειγμα, προηγούμενη έρευνα έδειξε ότι το επίπεδο συστηματικού σφάλματος κοινωνικής αποδοχής που σχετίζεται με τη χρήση προφυλακτικού, ήταν διαφορετικό μεταξύ ανδρών και γυναικών (Agnew 1998).

Ένα άλλο ενδιαφέρον εύρημα της μετα-ανάλυσης αυτής είναι η εντυπωσιακά υψηλή αποτελεσματικότητα του προφυλακτικού στη μείωση της μετάδοσης του HIV σε ασιατικές χώρες.

Η μετα-ανάλυση των δύο μελετών που είχαν διεξαχθεί στην Ασία, περιλάμβανε 4.042 ζευγάρια, ελαχιστοποιώντας την πιθανότητα δειγματοληπτικών σφαλμάτων. Η ανάλυση αυτή, κατά κύριο λόγο, βασίστηκε σε μία πρόσφατη έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην Κίνα (Wang 2013), όπου μελετήθηκαν συνολικά 3.637 ζευγάρια και υπολογίστηκε ένας αδρός εκτιμητής της αποτελεσματικότητας του προφυλακτικού της τάξης του 97%. Βάσει των πολυπαραγοντικών αναλύσεων, στις οποίες γινόταν προσαρμογή για το φύλο του αρχικά οροθετικού συντρόφου, το επίπεδο της εκπαίδευσης, τη συχνότητα των σεξουαλικών επαφών, το στάδιο της HIV λοίμωξης, την ύπαρξη άλλων σεξουαλικώς μεταδιδόμενων νοσημάτων και τη λήψη αντιρετροϊκής αγωγής, η αποτελεσματικότητα του προφυλακτικού ανερχόταν στο 87%. Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτή είναι η μόνη μελέτη που

πραγματοποίησε προσαρμογή για τη λήψη αντιρετροϊκής θεραπείας. Τα στοιχεία είναι εντυπωσιακά και πρέπει να μελετηθούν με ιδιαίτερη προσοχή. Η ερευνητική ομάδα της μελέτης κατάφερε να παρακολουθήσει έναν πολύ μεγάλο αριθμό παντρεμένων ζευγαριών, των οποίων οι οροθετικοί HIV σύντροφοι είχαν μολυνθεί από τον HIV, μέσω μετάγγισης μολυσμένου αίματος και παραγώγων του, κατά τη δεκαετία του 1990. Συνεπώς, το σύνολο των συμμετεχόντων ήταν πιθανότατα μονογαμικά άτομα με πολύ μικρή πιθανότητα να μολυνθούν από τον ιό μέσω άλλων οδών, πέραν της ετεροφυλοφιλικής σεξουαλικής επαφής στο πλαίσιο των σταθερών σχέσεών τους. Στην πραγματικότητα, η αναφορά χρήσης εξαρτησιογόνων ουσιών και σεξουαλικής επαφής μεταξύ ανδρών στον συγκεκριμένο πληθυσμό ήταν σπάνια (0,09% και 0,3% αντίστοιχα). Επιπλέον, αν και δεν επιβεβαιώθηκε από αναλύσεις γενετικής σύνδεσης, ο επιπολασμός εξωσυζυγικών σχέσεων μεταξύ των ζευγαριών στη μελέτη αυτή (Wang 2013) ήταν εξαιρετικά χαμηλός (0,4%). Αντίθετα, στις αφρικανικές χώρες, οι μελέτες που αφορούσαν σε μεγάλα δείγματα HIV οροασύμβατων ζευγαριών έδειξαν ότι το ποσοστό των μη μολυσμένων συντρόφων, οι οποίοι ανέφεραν ότι είχαν σεξουαλικές επαφές, στις περισσότερες περιπτώσεις απροφύλακτες, με άτομα εκτός της σταθερής τους σχέσης, αυξήθηκε σημαντικά με την πάροδο του χρόνου (Ndase 2012).

Ένα άλλο ενδιαφέρον χαρακτηριστικό της εν λόγω μελέτης είναι ότι η συντριπτική πλειοψηφία των συμμετεχόντων (97%) ανέφεραν συνεπή χρήση προφυλακτικού, πιθανώς αντανακλώντας την επίδραση της επίμονης και επιτυχούς συμβουλευτικής. Αν και αυτό είναι επιθυμητό, όσον αφορά τον σχεδιασμό της έρευνας, μπορεί να οδηγήσει σε μία συγκριτική ομάδα ατόμων που χρησιμοποιούν περιστασιακά προφυλακτικό ή καθόλου, οι οποίοι αγνοούν τα μηνύματα πρόληψης και έχουν υψηλό επιπολασμό HIV, δημιουργώντας έτσι υπερεκτίμηση της αποτελεσματικότητας του προφυλακτικού, όταν συγκρίνεται με τον επιπολασμό του HIV στην ομάδα χαμηλού κινδύνου των ατόμων που χρησιμοποιούν προφυλακτικό με συνέπεια. Θα είναι πραγματικά ενδιαφέρον να διερευνηθούν περαιτέρω τα χαρακτηριστικά των ατόμων που αναφέρουν ασυνεπή χρήση προφυλακτικού στη συγκεκριμένη μελέτη (Wang 2013). Οι συγγραφείς ανέφεραν μερικούς από τους λόγους στους οποίους απέδωσαν οι συμμετέχοντες τη μη χρήση προφυλακτικού, συμπεριλαμβανομένης της επιθυμίας τεκνοποίησης ή των λανθασμένων αντιλήψεων σχετικά με τον κίνδυνο μετάδοσης του HIV. Ωστόσο, πιθανόν να εμπλέκονται και άλλοι λόγοι τους οποίους οι συμμετέχοντες δεν ανέφεραν. Για παράδειγμα, επειδή η χρήση

ναρκωτικών ήταν αναμφισβήτητα χαμηλή σε αυτόν τον πληθυσμό, η ομάδα των ατόμων που αρνούνταν να χρησιμοποιήσουν προφυλακτικό θα μπορούσε να περιλαμβάνει άτομα εθισμένα στο αλκοόλ, τα οποία είναι πιθανότερο να έχουν απροφύλακτες σεξουαλικές επαφές και να μολύνονται με τον HIV (Buchacz 2001, Kennedy 1993, Bouhnik 2007, Rehm 2012, Fisher 2007).

Θα ήταν επίσης χρήσιμο να εκτιμηθούν ο επιπολασμός και η συχνότητα της πρωκτικής σεξουαλικής επαφής μεταξύ των ετεροφυλόφιλων ζευγαριών στη εν λόγω μελέτη, καθώς τα στοιχεία αυτά δεν ήταν διαθέσιμα στη δημοσιευμένη εργασία τους. Στην παρούσα μετα-ανάλυση, η αποτελεσματικότητα του προφυλακτικού βρέθηκε να είναι σημαντικά χαμηλότερη σε αμερικανικές χώρες έναντι αυτής που αφορούσε στην Kiva. Οι πιθανές αιτίες θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν και τις μη ελεγμένες διαφορές στην ετεροφυλοφιλική πρωκτική σεξουαλική επαφή. Οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, οι οποίες συμβάλλουν περισσότερο στις μετα-αναλυτικές εκτιμήσεις της αποτελεσματικότητας του προφυλακτικού σε αμερικανικές χώρες (8 από τις 11 μελέτες), έδειξαν ότι η ετεροφυλοφιλική πρωκτική σεξουαλική επαφή αποτελεί ένα πολύ ισχυρό προγνωστικό δείκτη της μετάδοσης του HIV, ειδικά στο πλαίσιο της χρήσης ναρκωτικών ουσιών (Risser 2009) και ότι οι σεξουαλικοί σύντροφοι δεν χρησιμοποιούν προφυλακτικό με συνέπεια κατά την πρωκτική επαφή (Buchacz 2001).

Συνοπτικά, αυτές και άλλες διαφορές μεταξύ ασιατικών (κυρίως κινεζικών) και μη ασιατικών γεωγραφικών περιοχών, συμπεριλαμβανομένων των παραλλαγών που παρατηρούνται στη γενετικά καθορισμένη ευαισθησία στον HIV, καθώς και των διαφορών μεταξύ των πολλαπλών κοινωνικών, πολιτιστικών, θρησκευτικών και νομικών προτύπων, αλλά και των περιορισμών που αφορούν στη σεξουαλική συμπεριφορά και στη χρήση προφυλακτικού, θα πρέπει να εξεταστούν και να διερευνηθούν περαιτέρω σε μελλοντικές σχετικές μελέτες.

Συμπερασματικά, αυτή η μετα-αναλυτική εργασία επιβεβαιώνει τα αποτελέσματα προηγούμενων ερευνών και υποστηρίζει την ουσιαστική προστασία που προσφέρει το προφυλακτικό έναντι της μόλυνσης από τον HIV, μετά από επαναλαμβανόμενες σεξουαλικές επαφές μεταξύ HIV οροασύμβατων ετεροφυλόφιλων ζευγαριών. Δεδομένης της αδυναμίας ελαχιστοποίησης της ενδεχόμενης αποτυχίας σωστής χρήσης του προφυλακτικού και του πλήρους ελέγχου ορισμένων αιτιών αποτυχίας της εν λόγω

προληπτικής μεθόδου, όπως η ποιότητα του προφυλακτικού, σχεδόν όλες οι μελέτες των HIV οροασύμβατων ζευγαριών εκτιμούν την αποτελεσματικότητά του υπό πραγματικές συνθήκες (effectiveness) και όχι υπό ιδανικές (efficacy) (Haynes 1999, Kim 2013). Έχοντας συνδυάσει τα υπάρχοντα δεδομένα, τα οποία έχουν προκύψει από δημοσιευμένες μελέτες παρατήρησης που μπορεί να πάσχουν από μεθοδολογικές ατέλειες που δεν απαντώνται σε τυχαιοποιημένες μελέτες, αλλά τα οποία δεδομένα έχουν αυξηθεί σημαντικά μετά την πρόσφατη ένταξη μεγάλων σχετικών μελετών, μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι το προφυλακτικό, όταν χρησιμοποιείται με συνέπεια, είναι κατά 71-77% αποτελεσματικό στη μείωση της επίπτωσης της HIV λοίμωξης σε ομάδες οροαρνητικών συντρόφων, HIV οροασύμβατων ετεροφυλόφιλων ζευγαριών. Το προστατευτικό αποτέλεσμα που παρέχει η χρήση προφυλακτικού έναντι της μετάδοσης του HIV μέσω της ετεροφυλοφιλικής σεξουαλικής επαφής, παραμένει υψηλό ανεξάρτητα από τον σχεδιασμό της μελέτης, το γεωγραφικό πλαίσιο και το φύλο του οροθετικού συντρόφου. Η προώθηση της χρήσης του προφυλακτικού, σε συνέργεια με άλλα μέτρα πρόληψης, είναι καθοριστικής σημασίας (Kurth 2011, Padian 2011). Υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις, ότι η προσφερόμενη προστασία είναι ελαφρώς υψηλότερη όταν ο οροθετικός σύντροφος είναι ο άνδρας και εντυπωσιακά υψηλή σε ασιατικές χώρες (φτάνοντας το 94%). Τα σημεία αυτά, καθώς και το πρόσθετο προστατευτικό όφελος από τη χρήση προφυλακτικού στην εποχή των ισχυρά δραστικών αντιρετροϊκών φαρμάκων (τα οποία χορηγούνται ως προφύλαξη ή θεραπεία), χρήζουν περαιτέρω αξιολόγησης σε ανάλογες μελλοντικές έρευνες, προκειμένου να ενημερωθούν σχετικά οι επιστήμονες που ασχολούνται με την πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας των διαφόρων παρεμβάσεων και οι αρμόδιοι φορείς χάραξης πολιτικής.

6.2 Γνώση σχετικά με την πρόσφατη λοίμωξη / Στάσεις – απόψεις για συμπεριφορές άλλων ατόμων των δικτύων τους μεταξύ ΧΕΝ

Στην ανάλυση αυτή, αξιολογήθηκε το επίπεδο γνώσης σχετικά με την πρόσφατη λοίμωξη, καθώς και οι στάσεις και συμπεριφορές μεταξύ ΧΕΝ, που εντοπίζονταν στην Αθήνα, έναντι ατόμων που έχουν πρόσφατα μολυνθεί με τον HIV. Ο όρος γνώση αφορά στη σωστή πληροφόρηση και κατανόηση και συμβάλλει στην αύξηση της πιθανότητας τροποποίησης της συμπεριφοράς, συνδράμοντας στην προαγωγή της υγείας και στην πρόληψη

ασθενειών (Bandura 2004), κάτι που έχει φανεί ότι βρίσκει εφαρμογή και στην περίπτωση της HIV λοίμωξης, γενικότερα (Miller 1990). Ειδικότερα, για την πρόσφατη φάση της λοίμωξης, προηγούμενες έρευνες έχουν δείξει ότι πρόσφατα μολυσμένοι από τον HIV ασθενείς (στην οξεία φάση), οι οποίοι γνώριζαν τα συμπτώματα της πρώιμης λοίμωξης, υιοθέτησαν ασφαλέστερες σεξουαλικές συμπεριφορές, ακόμη και πριν τεθεί κλινικά η διάγνωση και συχνά υποκινήθηκαν από την ανησυχία της μετάδοσης του ιού σε άλλα άτομα (Steward 2009, Remien 2009).

Το ποσοστό των συμμετεχόντων στο πρόγραμμα «ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ», που διέθετε ακριβείς πληροφορίες/γνώσεις σχετικά με την πρόσφατη HIV λοίμωξη, θεωρείται κάπως ικανοποιητικό (όπως περιγράφηκε στα αποτελέσματα, το 61,5% φάνηκε να γνωρίζει ότι η πιθανότητα μετάδοσης του HIV είναι υψηλότερη κατά τη διάρκεια των 6 πρώτων μηνών από τη μόλυνση του ατόμου). Αυτό θα μπορούσε, εν μέρει, να αποδοθεί στο γεγονός ότι τα περισσότερα από τα άτομα είχαν ήδη λάβει μέρος σε προηγούμενους κύκλους του ιδίου προγράμματος, και λόγω αυτού είχαν πιθανώς εκτεθεί σε μηνύματα πρόληψης. Το ποσοστό, αυτό, θεωρείται σχετικά καλό διότι:

1) το συγκεκριμένο ερώτημα σχετικά με την πρόσφατη λοίμωξη αναφέρεται σε λεπτομερή συγκεκριμένη συνιστώσα της δυναμικής μετάδοσης του HIV,

2) από τη βιβλιογραφία καταδεικνύεται ότι το επίπεδο γνώσεων, τόσο μέσα στην κοινότητα όσο και μεταξύ των παρόχων πρωτοβάθμιας περίθαλψης, σχετικά με τη σημασία της οξείας/πρώιμης λοίμωξης στην περαιτέρω μετάδοση του HIV (Remien 2009, Kelly 2009), καθώς και με άλλες πτυχές της μετάδοσης της λοίμωξης, είναι απογοητευτικά χαμηλό (Sharma 2017), και

3) οι ΧΕΝ είναι πιθανότερο να αποκλειστούν από τις υπηρεσίες εκπαίδευσης και πρόληψης του HIV. Αναφορικά, δε, με το τελευταίο, η εξαρτησιοφοβία (addictophobia), δηλαδή ο υπερβολικός φόβος, αποστροφή και/ή ο ρατσισμός έναντι των ΧΕΝ (Blansfield 1991), η απάθεια έναντι στα δεινά που βιώνουν οι χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών και στο δικαίωμα πρόσβασής τους σε υπηρεσίες πρόληψης και θεραπείας της HIV λοίμωξης, καθώς και η αδιαφορία έναντι ευάλωτων ομάδων μεταξύ αυτών [όπως έφηβοι ΧΕΝ, γυναίκες χρήστριες (θύματα βίας, χωρίς σταθερό κατάλυμα, με ψυχιατρικές συννοσηρότητες), αλκοολικοί ΧΕΝ], μπορούν να συμβάλλουν στην περιορισμένη εφαρμογή των συνδυαστικών προγραμμάτων πρόληψης, που συχνά περιλαμβάνουν και

χορήγηση αντιρετροϊκής αγωγής, παρότι η ομάδα αυτή θα μπορούσε να επωφεληθεί ποικιλοτρόπως από τη συμμετοχή της σε τέτοιου είδους παρεμβάσεις (Strathdee 2012).

Βάσει των αποτελεσμάτων, γίνεται σαφές ότι απαιτείται μεγαλύτερη προσπάθεια προκειμένου να εκπαιδευτούν κατάλληλα τα άτομα με χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο και ο πληθυσμός των μεταναστών, που επέδειξαν χειρότερες επιδόσεις στις ερωτήσεις που αφορούσαν στη γνώση για την πρόσφατη HIV λοίμωξη, τόσο σε αυτή όσο και σε προηγούμενες μελέτες (Sharma 2017). Η εργασία αυτή, ενισχύει τη σημασία του επιπέδου εκπαίδευσης της κοινότητας στην πρόληψη του HIV, που όπως έχει αποδειχθεί και παλαιότερα στη βιβλιογραφία, όχι μόνο επηρεάζει την τροποποίηση της σεξουαλικής συμπεριφοράς, αλλά αποτελεί και προγνωστικό δείκτη του επιπέδου γνώσης σχετικά με την HIV λοίμωξη (Aggarwal 2004, Kelly 2002, De Walque 2002). Από την άλλη πλευρά, οι οροθετικοί χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών εμφάνισαν καλύτερες επιδόσεις στις ερωτήσεις αναφορικά με την πρώιμη φάση της λοίμωξης. Διαφορετικές απαντήσεις μεταξύ των οροθετικών και μη ατόμων, έχουν επίσης παρατηρηθεί και για άλλες σχετικές έννοιες, όπως για τη θεραπεία ως πρόληψη (Treatment as Prevention) ή για την ερμηνεία του όρου ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο (Carter 2015, Young 2015). Δεδομένου ότι αυτό μπορεί να αντανακλά την επαφή των ατόμων που έχουν προσβληθεί από τον HIV με δομές και υπηρεσίας υγείας, και κατά συνέπεια την πρόσβασή τους σε ακριβείς πληροφορίες, που παρέχονται από το προσωπικό υγειονομικής περίθαλψης, μπορεί να αποτελέσει μία ευκαιρία για τη διάδοση των πληροφοριών που αφορούν στη πρόσφατη HIV λοίμωξη σε διαφορετικά πλαίσια, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται οι μονάδες απεξάρτησης από τα ναρκωτικά/μονάδες χορήγησης θεραπείας υποκατάστασης και τα προγράμματα δρόμου (outreach projects).

Ιδιαίτερα ενθαρρυντικό είναι το γεγονός ότι οι περισσότεροι συμμετέχοντες δήλωσαν ότι, κατά πάσα πιθανότητα, θα συμπεριφερόταν με τρόπο που θα βοηθούσε, παρά θα στιγμάτιζε ή θα έβλαπτε τα άτομα με πρόσφατη HIV λοίμωξη. Αυτό είναι σημαντικό και σε κάποιο βαθμό επιβεβαιώθηκε αργότερα στο πρόγραμμα TRIP, το οποίο ήταν αποτελεσματικό στην ταυτοποίηση προσφάτως μολυσμένων από τον ιό ατόμων, χωρίς να παρατηρηθούν προβλήματα σχετικά με στίγμα και διακρίσεις μεταξύ των ατόμων αυτών (Nikolopoulos 2016, Friedman 2014, Downing 2014, Williams 2016). Οι συμπεριφορές/αντιδράσεις και οι απόψεις αναφορικά με τη συμπεριφορά άλλων,

παράλληλα με την πληροφόρηση σχετικά με τον HIV, αποτελούν βασικές δομές σε πολλές θεωρίες, οι οποίες προσπαθούν να ερμηνεύσουν ή να τροποποιήσουν τη συμπεριφορά. Μεταξύ αυτών συγκαταλέγονται: 1) το Μοντέλο Απόψεων για την Υγεία (Health Belief model), το οποίο αποτελεί ένα ψυχολογικό μοντέλο αλλαγής συμπεριφοράς, που αναπτύχθηκε για να εξηγήσει και να προβλέψει συμπεριφορές σχετιζόμενες με την υγεία, 2) η Θεωρία της Αιτιολογημένης Δράσης [Theory of Reasoned Action (TRA)], η οποία χρησιμοποιείται για να προβλέψει πώς θα συμπεριφερθούν τα άτομα με βάση τις προϋπάρχουσες συμπεριφορές και τις προθέσεις συμπεριφοράς τους και η Θεωρία της Προγραμματισμένης Συμπεριφοράς [Theory of Planned Behavior (TPB)], η οποία αναπτύχθηκε για να βελτιώσει την προγνωστική ισχύ της Θεωρίας της Αιτιολογημένης δράσης, συμπεριλαμβάνοντας τον αντιλαμβανόμενο από το άτομο έλεγχο της συμπεριφοράς, 3) το Διαθεωρητικό Μοντέλο Αλλαγής της Συμπεριφοράς [Transtheoretical Model of Change (TTM)], το οποίο συνιστά μία προσπάθεια ενοποίησης σειράς θεωριών σχετικά με την αλλαγή της συμπεριφοράς, με βασική έννοια αυτή των σταδίων αλλαγής και επίκεντρο τη διαδικασία λήψης απόφασης από το άτομο, και 4) η Κοινωνική Γνωστική Θεωρία [Social cognitive theory (SCT)], η οποία υποστηρίζει ότι ένα μέρος της απόκτησης γνώσης ενός ατόμου μπορεί να σχετίζεται άμεσα με την παρατήρηση άλλων, στο πλαίσιο των κοινωνικών αλληλεπιδράσεων, των εμπειριών και των εξωτερικών επιρροών των μέσων ενημέρωσης (Fisher 1992, Catania 1990, Prochaska 1994, Rosenstock 1994, Bandura 1994).

Εντούτοις, η παραπάνω ανάλυση χαρακτηρίζεται από ορισμένους περιορισμούς. Κατ' αρχάς, το επίπεδο γνώσης και οι απόψεις για τις συμπεριφορές άλλων μεταξύ των ΧΕΝ που συμμετείχαν στον 5ο κύκλο του προγράμματος «ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ», μετρήθηκαν βάσει μίας ερώτησης και όχι με τη χρήση κλιμάκων μέτρησης. Ωστόσο, αυτή ήταν η πρώτη απόπειρα να αποτυπωθούν τα εν λόγω στοιχεία σχετικά με την πρόσφατη HIV λοίμωξη και καλύπτει τη βασική ανάγκη για την κατανόηση του σχετικού επιπέδου γνώσης και απόψεων/πεποιθήσεων των συμμετεχόντων, στο πλαίσιο της προετοιμασίας της εφαρμογής της ερευνητικής παρέμβασης TRIP, με απώτερο σκοπό την αναζήτηση πρόσφατα μολυσμένων από τον HIV ατόμων, μέσω διείσδυσης στα κοινωνικά δίκτυα των ΧΕΝ. Δεύτερον, το κομμάτι που αφορά στην πρόσφατη HIV λοίμωξη, δεν έχει συζητηθεί εκτενώς στα εκπαιδευτικά προγράμματα για τον HIV, καθώς συνήθως η ενημέρωση

επικεντρώνεται στη σεξουαλική υγεία και στις ασφαλείς ή/και επικίνδυνες σεξουαλικές πρακτικές, τον τρόπο μετάδοσης του HIV, τον εργαστηριακό έλεγχο για HIV και την αντιρετροϊκή θεραπεία, οδηγώντας σε περιορισμένη έκθεση των ατόμων στην έννοια της πρόσφατης λοίμωξης. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη δυσκολία στην κατανόηση των αντίστοιχων ερωτήσεων από τους συμμετέχοντες και συνεπώς την καταγραφή μη αξιόπιστων απαντήσεων. Τρίτον, ερωτήσεις τέτοιου τύπου, όπως αυτές που αφορούν στις στάσεις των συμμετεχόντων έναντι κάποιου προσφάτως μολυσμένου ατόμου, είναι πιθανό να επηρεαστούν από το συστηματικό σφάλμα κοινωνικής αποδοχής, έχοντας, ενδεχομένως, ως συνεπακόλουθο να αυξηθεί ο αριθμός αυτών που δυνητικά θα τηρούσαν μια πιο θετική στάση.

Συμπερασματικά, υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις, βάσει των οποίων υποστηρίζεται ότι τα HIV οροθετικά άτομα είναι πιο μολυσματικά κατά τη διάρκεια των πρώτων έξι μηνών από τη μόλυνσή τους. Αυτή η πληροφορία είναι πολύ σημαντική και κρίνεται άκρως απαραίτητο να ενημερωθεί σχετικά ο γενικός πληθυσμός, ενώ μεγαλύτερη έμφαση θα πρέπει να δοθεί στην εκπαίδευση των ατόμων που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Κατά συνέπεια, βάσει της πληροφορίας αυτής, σχεδιάζονται και υλοποιούνται νέες παρεμβάσεις πρόληψης, με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα, όπως το πρόγραμμα TRIP (Nikolopoulos 2016). Η γνώση συμβάλλει συχνά στην αλλαγή της συμπεριφοράς και στη λήψη σωστών αποφάσεων. Σε γενικές γραμμές, οι ΧΕΝ στην Αθήνα παρουσίασαν ένα ικανοποιητικό επίπεδο γνώσης αναφορικά με την πρόσφατη HIV λοίμωξη, παρ' ότι απαιτείται να γίνει περαιτέρω προσπάθεια για τη βελτίωση του επιπέδου αυτού και ιδιαίτερα μεταξύ των μεταναστών, αλλά και των ατόμων με χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο. Συνολικά, οι απόψεις και οι στάσεις των συμμετεχόντων στο πρόγραμμα ήταν θετικές, καθώς ήταν πιο πιθανό να αναφέρουν ότι θα συμπεριφερθούν με αλληλεγγύη και θα βοηθήσουν ένα προσφάτως μολυσμένο με τον HIV άτομο, παρά ότι θα το περιθωριοποιήσουν και θα τηρήσουν εχθρική στάση απέναντί του. Η πιθανότητα αυτή δε, αυξανόταν μεταξύ αυτών που γνώριζαν ότι ο κίνδυνος μετάδοσης του HIV ήταν μεγαλύτερος την περίοδο της πρόσφατης λοίμωξης. Παρότι απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την επιβεβαίωση αυτών των ευρημάτων εντός άλλων γεωγραφικών ή επιδημιολογικών πλαισίων, φαίνεται ότι η εφαρμογή παρεμβάσεων που στοχεύουν στη βελτίωση του επιπέδου της γνώσης του πληθυσμού, και ιδιαίτερα των ομάδων υψηλού κινδύνου, σχετικά με την πρόσφατη HIV

λοίμωξη, θα μπορούσε να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στον περιορισμό της μετάδοσης της νόσου.

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, Kharsany AB, et al; CAPRISA 004 Trial Group. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. Science. 2010 Sep 3;329(5996):1168-74.

Aggarwal RM, Rous JJ. Know AIDS for No AIDS: Determinants of Knowledge About Aids Among Women in India. 2004.

Agnew CR, Loving TJ. The role of social desirability in self-reported condom use attitudes and intentions. AIDS Behav. 1998;2:229–239.

AIDSinfo. Understanding HIV/AIDS. U.S. Department of Health and Human Services. 2017. Available at: https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/glossary/822/cd4-count. Accessed 24 May 2018.

Alchin DR. HIV vaccine development: an exploratory review of the trials and tribulations. Immunol Res 2014; 60:35–37.

Allen S, Tice J, Van de Perre P, Serufilira A, Hudes E, Nsengumuremyi F, Bogaerts J, et al. Effect of serotesting with counselling on condom use and seroconversion among HIV discordant couples in Africa. BMJ. 1992 Jun 20;304(6842):1605-9.

Allison P. Logistic regression using the SAS system. Theory and application. SAS Institute Inc. North Carolina 1999.

Almeida JR, Price DA, Papagno L, Arkoub ZA, Sauce D, Bornstein E, Asher TE, et al. Superior control of HIV-1 replication by CD8+ T cells is reflected by their avidity, polyfunctionality, and clonal turnover. The Journal of experimental medicine. 2007;204(10):2473–85.

Alter G, Martin MP, Teigen N, Carr WH, Suscovich TJ, Schneidewind A, Streeck H, et al. Differential natural killer cell-mediated inhibition of HIV-1 replication based on distinct KIR/HLA subtypes. J Exp Med. 2007; 204:3027–3036.

Alvarez M, Chueca N, Guillot V, Bernal Mdel C, García F. Improving Clinical Laboratory Efficiency: Introduction of Systems for the Diagnosis and Monitoring of HIV Infection. Open Virol J 2012; 6:135-143.

Ananworanich J, Chomont N, Eller LA, Kroon E, Tovanabutra S, Bose M, Nau M, et al; RV217 and RV254/SEARCH010 study groups. HIV DNA set point is rapidly established in acute HIV infection and dramatically reduced by early ART. EBioMedicine. 2016a;11:68–72.

Ananworanich J, Chomont N, Fletcher JL, Pinyakorn S, Schuetz A, Sereti I, Rerknimitr R, et al. Markers of HIV reservoir size and immune activation after treatment in acute HIV infection with and without raltegravir and maraviroc intensification. J Virus Erad. 2015 Apr; 1(2): 116–122.

Ananworanich J, Sacdalan CP, Pinyakorn S, Chomont N, de Souza M, Luekasemsuk T, Schuetz A, et al. Virological and immunological characteristics of HIV-infected individuals at the earliest stage of infection. J Virus Erad. 2016b;2:43–8.

Ananworanich J, Schuetz A, Vandergeeten C, Sereti I, de Souza M, Rerknimitr R, Dewar R,et al; RV254/SEARCH 010 Study Group. Impact of multi-targeted antiretroviral treatment on gut T cell depletion and HIV reservoir seeding during acute HIV infection. PLoS One. 2012;7:e33948.

Anderson PL, Glidden DV, Liu A, Buchbinder S, Lama JR, Guanira JV, McMahan V, et al; iPrEx Study Team. Emtricitabine-tenofovir concentrations and pre-exposure prophylaxis efficacy in men who have sex with men. Sci Transl Med. 2012 Sep 12;4(151):151ra125.

Anastassopoulou CG, Touloumi G, Katsoulidou A, Hatzitheodorou H, Pappa M, Paraskevis D, Lazanas M, et al. Comparative evaluation of the QUANTIPLEX HIV-1 RNA 2.0 and 3.0 (bDNA) assays and the AMPLICOR HIV-1 MONITOR v1.5 test for the quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma. J Virol Methods 2001;91:67-74.

Andersson N, Cockcroft A, Shea B. Gender-based violence and HIV: relevance for HIV prevention in hyperendemic countries of southern Africa. AIDS. 2008;22 Suppl 4:S73–S86.

Anton PA, Cranston RD, Kashuba A, Hendrix CW, Bumpus NN, Richardson-Harman N, Elliott J, et al. RMP-02/MTN-006: A phase 1 rectal safety, acceptability, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of tenofovir 1% gel compared with oral tenofovir disoproxil fumarate. AIDS Res Hum Retroviruses. 2012;28:1412–1421.

Anton PA, Elliott J, Poles MA, McGowan IM, Matud J, Hultin LE, Grovit-Ferbas K, et al. Enhanced levels of functional HIV-1 co-receptors on human mucosal T cells demonstrated using intestinal biopsy tissue. AIDS 2000;14:1761-5.

Appay V, Nixon DF, Donahoe SM, Gillespie GM, Dong T, King A, Ogg GS, et al. HIV-specific CD8(+) T cells produce antiviral cytokines but are impaired in cytolytic function. The Journal of experimental medicine. 2000;192(1):63–75.

Arora DR, Maheshwari M, Arora B. Rapid Point-of-Care Testing for Detection of HIV and Clinical Monitoring. ISRN AIDS. 2013; 2013: 287269.

Aspinall EJ, Nambiar D, Goldberg DJ, Hickman M, Weir A, Van Velzen E, Palmateer N, et al. Are needle and syringe programmes associated with a reduction in HIV transmission among people who inject drugs: a systematic review and meta-analysis. Int J Epidemiol. 2014 Feb;43(1):235-48.

Attia S, Egger M, Müller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. AIDS. 2009 Jul 17;23(11):1397-404.

Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. PLoS Med. 2005; 2(11):e298.

AVAC - AIDS Vaccine Advocacy Coalition. 2018. Available at: https://www.avac.org/. Accessed 28 May 2018.

Baccaglini L, Atkinson JC, Patton LL, Glick M, Ficarra G, Peterson DE. Management of oral lesions in HIV-positive patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007;103:S50.e1-23.

Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, Tappero JW, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. N Engl J Med. 2012 Aug 2;367(5):399-410.

Baeten JM, Grant R. Use of antiretrovirals for HIV prevention: what do we know and what don’t we know? Curr HIV/AIDS Rep 2013;10:142–51.

Baeten JM, Kahle E, Lingappa JR, Coombs RW, Delany-Moretlwe S, Nakku-Joloba E, Mugo NR, et al. Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team. Genital HIV-1 RNA predicts risk of heterosexual HIV-1 transmission. Sci Transl Med. 2011 Apr 6;3(77):77ra29.

Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, Schwartz K, Soto-Torres LE, Govender V, Mgodi NM, et al. Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women. N Engl J Med. 2016 Dec 1;375(22):2121-2132.

Baggaley RF, White RG, Hollingsworth TD, Boily M-C. Heterosexual HIV-1 infectiousness and antiretroviral use: Systematic review of prospective studies of discordant couples. Epidemiology (Cambridge, Mass). 2013;24(1):110-121.

Bailar JC 3rd. The promise and problems of meta-analysis. N Engl J Med 1997; 337:559-561.

Bailey RC, Moses S, Parker CB, Agot K, Maclean I, Krieger JN, Williams CF, et al. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. Lancet. 2007 Feb 24;369(9562):643-56.

Bailey RC, Plummer FA, Moses S. Male circumcision and HIV prevention: current knowledge and future research directions. Lancet Infect Dis. 2001 Nov;1(4):223–231.

Bandura A. Health promotion by social cognitive means. Heal Educ Behav 2004; 31:143-64.

Bandura A. Social cognitive theory and exercise of control over HIV infection. In: DiClemente RJ, Peterson JL (Eds). Preventing AIDS. AIDS Prevention and Mental Health. Springer, Boston, MA 1994; pp. 25-59.

Bangsberg D, Haberer JE, Stevens WS, Lingappa JR, Celum C; Partners PrEP Study Team. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. N Engl J Med. 2012 Aug 2;367(5):399-410.

Barletta JM, Edelman DC, Constantine NT. Lowering the detection limits of HIV-1 viral load using real-time immuno-PCR for HIV-1 p24 antigen. Am J Clin Pathol 2004;122:20-7.

Bärnighausen T, Chaiyachati K, Chimbindi N, Peoples A, Haberer J, Newell M-L. Interventions to increase antiretroviral adherence in sub-Saharan Africa: a systematic review of evaluation studies. The Lancet Infectious diseases. 2011;11(12):942-951.

Barouch DH, Picker LJ. Novel vaccine vectors for HIV-1. Nat Rev Microbiol. 2014 Nov;12(11):765-71.

Barry M, Bleackley RC. Cytotoxic T lymphocytes: all roads lead to death. Nature reviews Immunology. 2002;2(6):401–9.

Baum L. Role of Humoral Immunity in Host Defense Against HIV. Curr HIV/AIDS Rep. 2010 Feb; 7(1): 11–18.

Baumeister MA, Zhang N, Beas H, Brooks JR, Canchola JA, Cosenza C, Kleshik F, et al. A sensitive branched DNA HIV-1 signal amplification viral load assay with single day turnaround. PLoS One. 2012;7(3):e33295.

Begg CB, Berlin JA. Publication bias: a problem in interpreting medical data. J Royal Stat Soc A 1988; 151:419-463.

Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. Biometrics 1994; 50:1088-1101.

Beksinska M, Smit J, Joanis C, Potter W. New female condoms in the pipeline. Reprod Health Matters. 2012;20(40):188–196.

Bergmeier LA, Lehner T. Innate and adaptive mucosal immunity in protection against HIV infection. Adv Dent Res 2006;19:21-8.

Berman NG, Parker RA. Meta-analysis: neither quick nor easy. BMC Med Res Methodol 2002; 2:10.

Betts MR, Nason MC, West SM, De Rosa SC, Migueles SA, Abraham J, Lederman MM, et al. HIV nonprogressors preferentially maintain highly functional HIV-specific CD8+ T cells. Blood. 2006;107(12):4781–9.

Beyrer C. Global prevention of HIV infection for neglected populations: men who have sex with men. Clin Infect Dis. 2010;50(Suppl 3):S108–13.

Bhat S, Mettus RV, Reddy EP, Ugen KE, Srikanthan V, Williams WV, Weiner DB. The galactosyl ceramide/sulfatide receptor binding region of HIV-1 gp120 maps to amino acids 206-275. AIDS Res Hum Retroviruses 1993;9:175-81.

Blansfield H. Addictophobia. Connect Med 1991; 55:361.

Boggiano C, Littman DR. HIV's vagina travelogue. Immunity 2007;26:145-7.

Boily MC, Baggaley RF, Wang L, Masse B, White RG, Hayes RJ, Alary M. Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and metaanalysis of observational studies. Lancet Infect Dis. 2009;9:118–129.

Boirivant M, Viora M, Giordani L, Luzzati AL, Pronio AM, Montesani C, Pugliese O. HIV-1 gp120 accelerates Fas-mediated activation-induced human lamina propria T cell apoptosis. J Clin Immunol 1998;18:39-47.

Bomsel M. Transcytosis of infectious human immunodeficiency virus across a tight human epithelial cell line barrier. Nat Med 1997;3:42-7.

Bongaarts J, Reining P, Way P, Conant F. The relationship between male circumcision and HIV infection in African populations. AIDS. 1989 Jun;3(6):373-7.

Borrow P, Bhardwaj N. Innate immune responses in primary HIV-1 infection. Curr Opin HIV AIDS. 2008; 3:36–44.

Borrow P, Lewicki H, Hahn BH, Shaw GM, Oldstone MB. Virus-specific CD8+ cytotoxic T-lymphocyte activity associated with control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. Journal of virology. 1994;68(9):6103–10.

Bouhnik AD, Préau M, Lert F, Peretti-Watel P, Schiltz MA, Obadia Y, Spire B; VESPA Study Group. Unsafe sex in regular partnerships among heterosexual persons living with HIV: evidence from a large representative sample of individuals attending outpatients services in France (ANRS-EN12-VESPA Study). AIDS. 2007;21:S57–S62.

Bourry O, Mannioui A, Sellier P, Roucairol C, Durand-Gasselin L, Dereuddre-Bosquet N, Benech H, et al. Effect of a short-term HAART on SIV load in macaque tissues is dependent on time of initiation and antiviral diffusion. Retrovirology. 2010;7:78.

Borrow P, Lewicki H, Wei X, Horwitz MS, Peffer N, Meyers H, Nelson JA, et al. Antiviral pressure exerted by HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs) during primary infection demonstrated by rapid selection of CTL escape virus. Nature medicine. 1997;3(2):205–11.

Branson BM. Point-of-care rapid tests for HIV antibodies. J Lab Med 2003;27:288-295.

Branson BM. State of the art for diagnosis of HIV infection. Clin Infect Dis 2007;45:S221-5.

Braun DL, Kouyos RD, Balmer B, Grube C, Weber R, Günthard HF. Frequency and spectrum of unexpected clinical manifestations of primary HIV-1 infection. Clin Infect Dis. 2015;61:1013–21.

Braun DL, Kouyos RD, Oberle C, Grube C, Joos B, Fellay J, McLaren PJ, et al. A novel Acute Retroviral Syndrome Severity Score predicts the key surrogate markers for HIV-1 disease progression. PLoS One. 2014;9:e114111.

Brenchley JM, Douek DC. The mucosal barrier and immune activation in HIV pathogenesis. Curr Opin HIV AIDS. 2008; 3:356–361.

Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, Price DA, Taylor JH, Beilman GJ, Nguyen PL, et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. J Exp Med. 2004; 200:749–759.

Brenner BG, Roger M, Routy JP, Moisi D, Ntemgwa M, Matte C, Baril JG, et al. High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. J Infect Dis. 2007; 195:951–959.

Brown LB, Miller WC, Kamanga G, Nyirenda N, Mmodzi P, Pettifor A, Dominik RC, et al. HIV partner notification is effective and feasible in sub-Saharan Africa: opportunities for HIV treatment and prevention. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011 Apr 15;56(5):437-42.

Bruneau J, Lamothe F, Franco E, Lachance N, Désy M, Soto J, Vincelette J. High rates of HIV infection among injection drug users participating in needle exchange programs in Montreal: results of a cohort study. Am J Epidemiol. 1997 Dec 15;146(12):994-1002.

Bryant J, Baxter L, Hird S. Non-occupational postexposure prophylaxis for HIV: a systematic review. Health Technol Assess. 2009;13(14):iii, ix–x, 1–60.

Buchacz K, Van Der Straten A, Saul J, Shiboski SC, Gomez CA, Padian N. Sociodemographic, behavioral, and clinical correlates of inconsistent condom use in HIV-serodiscordant heterosexual couples. J Acquir Immune Defic Syndr. 2001;28:289–297.

Buchbinder SP, Vittinghoff E, Heagerty PJ, Celum CL, Seage GR 3rd, Judson FN, McKirnan D, et al. Sexual risk, nitrite inhalant use, and lack of circumcision associated with HIV seroconversion in men who have sex with men in the United States. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005 May 1;39(1):82-9.

Bukrinskaya A. HIV-1 matrix protein: a mysterious regulator of the viral life cycle. Virus Res. 2007 Mar; 124(1-2):1-11.

Bulterys M, Jamieson DJ, O'Sullivan MJ, Cohen MH, Maupin R, Nesheim S, Webber MP, et al. Mother-Infant Rapid Intervention At Delivery (MIRIAD) Study Group. Rapid HIV-1 testing during labor: a multicenter study. JAMA 2004;292:219-23.

Burleigh L, Lozach PY, Schiffer C, Staropoli I, Pezo V, Porrot F, Canque B, et al. Infection of dendritic cells (DCs), not DC-SIGN-mediated internalization of human immunodeficiency virus, is required for long-term transfer of virus to T cells. J Virol 2006;80:2949-57.

Burton DR, Mascola JR. Antibody responses to envelope glycoproteins in HIV-1 infection. Nat Immunol. 2015 Jun;16(6):571-6.

Caldwell JC, Caldwell P. The African AIDS epidemic. Sci Am 1996; 274:62–63:66–68.

Callahan M, Mauck C, Taylor D, Frezieres R, Walsh T, Martens M. Comparative evaluation of three Tactylon condoms and a latex condom during vaginal intercourse: breakage and slippage. Contraception. 2000 Mar;61(3):205-15.

Callan MF, Tan L, Annels N, Ogg GS, Wilson JD, O'Callaghan CA, Steven N, et al. Direct visualization of antigen-specific CD8+ T cells during the primary immune response to Epstein-Barr virus In vivo. J Exp Med 1998;187:1395-402.

Cameron PU, Freudenthal PS, Barker JM, Gezelter S, Inaba K, Steinman RM. Dendritic cells exposed to human immunodeficiency virus type-1 transmit a vigorous cytopathic infection to CD4+ T cells. Science 1992;257:383-7.

Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D, Heptonstall J, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. N Engl J Med. 1997 Nov 20;337(21):1485-90.

Carey RF, Herman WA, Retta SM, Rinaldi JE, Herman BA, Athey TW. Effectiveness of latex condoms as a barrier to human immunodeficiency virus-sized particles under conditions of simulated use. Sex Transm Dis. 1992;19:230–234.

Carlos JA, Bingham TA, Stueve A, Lauby J, Ayala G, Millett GA, Wheeler D. The role of peer support on condom use among Black and Latino MSM in three urban areas. AIDS Educ Prev. 2010 Oct;22(5):430-44.

Carnegie NB, Morris M. Size Matters: Concurrency and the Epidemic Potential of HIV in Small Networks. PLoS One. 2012; 7(8): e43048.

Carrieri MP, Amass L, Lucas GM, Vlahov D, Wodak A, Woody GE. Buprenorphine use: the international experience. Clin Infect Dis. 2006;43(Suppl 4):S197–215.

Carter A, Lachowsky N, Rich A, Forrest JI, Sereda P, Cui Z, Roth E, et al. Gay and bisexual men's awareness and knowledge of treatment as prevention: findings from the Momentum Health Study in Vancouver, Canada. J Int AIDS Soc 2015; 18: 20039.

Catania JA, Kegeles SM, Coates TJ. Towards an understanding of risk behavior: an AIDS risk reduction model (ARRM). Health Educ Q 1990; 17: 53-72.

Cavarelli M, Scarlatti G. HIV-1 infection: the role of the gastrointestinal tract. Am J Reprod Immunol. 2014 Jun;71(6):537-42.

CDC - Center for Disease Control and Prevention. Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis Pneumonia Among Homosexual Men – New York City and California. MMWR 1981a; 30:305-308.

CDC - Center for Disease Control and Prevention. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. 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 - 2018. Available at: https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf. Accessed 1 November 2018.

CDC - Center for Disease Control and Prevention. Pneumocystis Pneumonia-Los Angeles. MMWR 1981b; 30:250-252.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2014. A Clinical Practice Guideline. U.S. Public Health Service. Available at: http://www.cdc.gov/hiv/pdf/guidelines/PrEPguidelines2014.pdf#sthash.g4lZ3uzp.dpuf/. Accessed 4 December 2017.

CDC - Center for Disease Control and Prevention. Recommendations for partner services programs for HIV infection, syphilis, gonorrhea, and chlamydial infection. MMWR Recomm Rep. 2008 Nov 7;57(RR-9):1-83; quiz CE1-4.

CDC - Center for Disease Control and Prevention. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992;41:RR17.

CDC - Center for Disease Control and Prevention. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. MMWR 2006;55:RR14.

CDC - Center for Disease Control and Prevention. Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)—United States. MMWR 1982; 31 (37): 507–508; 513–514.

CDC - Center for Disease Control and Prevention. Update to Interim Guidance for Preexposure Prophylaxis (PrEP) for the Prevention of HIV Infection: PrEP for injecting drug users. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013 Jun 14;62(23):463-5.

CDC - Center for Disease Control and Prevention. U.S. Department of Health and Human Services. Updated guidelines for antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection drug use, or other nonoccupational exposure to HIV—United States, 2016. Available at: www.cdc.gov/hiv/pdf/programresources/cdc-hiv-npep-guidelines.pdf. Accessed 28 October 2016.

CHANGE - Center for Health and Gender Equity. Saving Lives Now: Female Condoms and the Role of US Foreign Aid. Takoma Park, MD: Center for Health and Gender Equity; 2008.

Ceylan HH, Güngören N, Küçükdurmaz F. Tips and tricks for using the internet for professional purposes. EFORT Open Reviews. 2017;2(5):126-134.

Chakraborty H, Sen PK, Helms RW, Vernazza PL, Fiscus SA, Eron JJ, Patterson BK, et al. Viral burden in genital secretions determines male-to-female sexual transmission of HIV-1: a probabilistic empiric model. AIDS. 2001 Mar 30;15(5):621-7.

Chalmers I, Enkin M, Keirse M. Effective care during pregnancy and childbirth. Oxford: Oxford University Press, 1989.

Chalmers TC. Problems induced by meta-analyses. Stat Med 1991; 10:971979.

Chang LW, Serwadda D, Quinn TC, Wawer MJ, Gray RH, Reynolds SJ. Combination implementation for HIV prevention: moving from clinical trial evidence to population-level effects. Lancet Infect Dis. 2013 Jan;13(1):65-76.

Chen B, Zhu Y, Guo R, Ding S, Zhang Z, Cai H, Zhu H, et al. HIV/AIDS-related knowledge awareness and risk behaviors among injection drug users in Maanshan, China: a cross-sectional study. BMC Public Health. 2016;16:97.

Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, Chiamwongpaet S, et al; Bangkok Tenofovir Study Group. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): A randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2013;381:2083–2090.

Chun TW, Engel D, Berrey MM, Shea T, Corey L, Fauci AS. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4(+) T cells during primary HIV-1 infection. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:8869-73.

Chun TW, Stuyver L, Mizell SB, Ehler LA, Mican JA, Baseler M, Lloyd AL, et al. Presence of an inducible HIV-1 latent reservoir during highly active antiretroviral therapy. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94:1319313197.

Chung KC, Burns PB, Kim HM. A practical guide to meta-analysis. J Hand Surg Am 2006; 31:1671-1678.

Clumeck N, Taelman H, Hermans P, Piot P, Schoumacher M, De Wit S. A cluster of HIV infection among heterosexual people without apparent risk factors. N Engl J Med. 1989 Nov 23;321(21):1460-2.

Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. Science. 1995 Jan 27;267(5197):483-9.

Cohen CJ, Hunt S, Sension M, Farthing C, Conant M, Jacobson S, Nadler J, et al; VIRA3001 Study Team. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. AIDS 2002;16:579-88.

Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, et al; HPTN 052 Study Team. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. N Engl J Med. 2016;375:830–9.

Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, et al; HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med. Aug 11 2011;365(6):493-505.

Cohen MS, Gay CL, Busch MP, Hecht FM. The detection of acute HIV infection. J Infect Dis 2010; 202:S270–77.

Cohen MS, Hraber P, Bhattacharya T, Borrow P, Perelson AS, Hahn BH, Shaw GM, et al. The first T cell response to transmitted/ founder virus contributes to the control of acute viremia in HIV-1 infection. J Exp Med. 2009; 206:1253–1272.

Cohen MS, Smith MK, Muessig KE, Hallett TB, Powers KA, Kashuba AD. Antiretroviral treatment of HIV-1 prevents transmission of HIV-1: where do we go from here? Lancet. 2013;382:1515–24.

Cochrane AL. 1931-1971: a critical review, with particular reference to the medical profession. In: Medicines for the Year 2000. London: Office of Health Economics, 1979.

Cochran WG. The combination of estimates from different experiments. Biometrics 1954; 10:101-129.

Collins ML, Irvine B, Tyner D, Fine E, Zayati C, Chang C, Horn T, et al. A branched DNA signal amplification assay for quantification of nucleic acid targets below 100 molecules/ml. Nucleic Acids Res. 1997 Aug 1;25(15):2979-84.

Committee on the Prevention of HIV Infection among Injecting Drug Users in High Risk Countries. Preventing HIV infection among injecting drug users in high risk countries: an assessment of the evidence. National Academies Press; Washington: 2006. Available at: http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=11731#orgs. Accessed 1 April 2016.

Conn VS, Valentine JC, Cooper HM, Rantz MJ. Grey literature in metaanalyses. Nurs Res 2003; 52:256-261.

Conniff J, Evensen A. Preexposure Prophylaxis (PrEP) for HIV Prevention: The Primary Care Perspective. J Am Board Fam Med. 2016 Jan-Feb;29(1):143-51.

Connor RI, Sheridan KE, Ceradini D, Choe S, Landau NR. Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1 infected individuals. J Exp Med 1997;185:621-628.

Constantine NT, Zink H. HIV testing technologies after two decades of evolution. Indian J Med Res 2005; 121:519-538.

Contopoulos-Ioannidis DG, O'Brien TR, Goedert JJ, Rosenberg PS, Ioannidis JP. Effect of CCR5-delta32 heterozygosity on the risk of perinatal HIV-1 infection: a meta-analysis. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 32:70-76.

Coombs RW. Clinical laboratory diagnosis of HIV-1 and use of viral RNA to monitor infection. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, et al. (eds). Sexually Transmitted Diseases. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2008:1329-1347.

Cormier EG, Dragic T. The crown and stem of the V3 loop play distinct roles in human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoprotein interactions with the CCR5 coreceptor. J Virol 2002;76:8953-7.

Cornish R, Macleod J, Strang J, Vickerman P, Hickman M. Risk of death before and after opiate substitution treatment in primary care: prospective observational study in UK general practice research database. BMJ 2010;341:c5475.

Costin JM. Cytopathic mechanisms of HIV-1. Virol J 2007;4:100.

Crosby RA, Milhausen RR, Sanders SA, Graham CA, Yarber WL. Condom use errors and problems: A study of high-risk young black men residing in three Southern US cities. Int J STD AIDS. 2014;25:943–8.

Crosby R, Bounse S. Condom effectiveness: where are we now? Sex Health. 2012;9:10–17.

Crosby R, Yarber WL, Sanders SA, Graham CA, Arno JN. Slips, breaks and 'falls': Condom errors and problems reported by men attending an STD clinic. Int J STD AIDS. 2008;19:90–3.

Crowell TA, Fletcher JL, Sereti I, Pinyakorn S, Dewar R, Krebs SJ, Chomchey N, et al; RV254/SEARCH010 Study Group. Initiation of antiretroviral therapy before detection of colonic infiltration by HIV reduces viral reservoirs, inflammation and immune activation. J Int AIDS Soc. 2016a;19:21163.

Crowell TA, Phanuphak N, Pinyakorn S, Kroon E, Fletcher JL, Colby D, Tipsuk S, et al; RV254SEARCH010 Study Group. Virologic failure is uncommon after treatment initiation during acute HIV infection. AIDS. 2016b;30:1943–50.

Daar ES, Little S, Pitt J, Santangelo J, Ho P, Harawa N, Kerndt P, et al; Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. Ann Intern Med. 2001 Jan 2;134(1):25-9.

Daar ES, Pilcher CD, Hecht FM. Clinical presentation and diagnosis of primary HIV-1 infection. Curr Opin HIV AIDS. 2008; 3:10–15.

Dandekar S. Pathogenesis of HIV in the gastrointestinal tract. Curr HIV/AIDS Rep 2007;4:10-5.

D'Aquila RT, Johnson VA, Welles SL, Japour AJ, Kuritzkes DR, DeGruttola V, Reichelderfer PS, et al. Zidovudine resistance and HIV-1 disease progression during antiretroviral therapy. AIDS Clinical Trials Group Protocol 116B/117 Team and the Virology Committee Resistance Working Group. Ann Intern Med 1995;122:401-8.

Das SR, Jameel S. Biology of the HIV Nef protein. Indian J Med Res 2005;121:315-32.

Daskalakis D. HIV diagnostic testing: evolving technology and testing strategies. Top Antivir Med. 2011 Feb-Mar;19(1):18-22.

Davis KR, Weller SC. The effectiveness of condoms in reducing heterosexual transmission of HIV. Fam Plann Perspect. 1999 Nov-Dec;31(6):272-9.

Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. Nat Rev Dis Primers. 2015 Oct 1;1:15035.

Degenhardt L, Bucello C, Mathers B, Briegleb C, Hammad A, Hickman M. Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Addiction 2010;106:32-51.

Degenhardt L, Mathers B, Vickerman P, Rhodes T, Latkin C, Hickman M. Prevention of HIV infection for people who inject drugs: why individual, structural, and combination approaches are needed. Lancet. 2010 Jul 24;376(9737):285-301.

Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Grebely J, Vickerman P, Stone J, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. Lancet Glob Health. 2017 Dec;5(12):e1192-e1207.

Delaney KP, Hanson DL, Masciotra S, Ethridge SF, Wesolowski L, Owen SM. Time Until Emergence of HIV Test Reactivity Following Infection With HIV-1: Implications for Interpreting Test Results and Retesting After Exposure. Clin Infect Dis. 2017 Jan 1;64(1):53-59.

Deleage C, Schuetz A, Alvord WG, Johnston L, Hao X-P, Morcock DR, Rerknimitr R, et al. Impact of early cART in the gut during acute HIV infection. JCI Insight. 2016;1:e87065 70.

Deng H, Liu R, Ellmeier W, Choe S, Unutmaz D, Burkhart M, Di Marzio P, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. Nature 1996; 381:661-666.

DHHS - Department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2018. Available at: https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf. Accessed 2 November 2018.

DHHS - Department of Health and Human Services. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. 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. 2017. Available at: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf. Accessed 4 September 2018.

DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials. 1986;7:177–188.

Deschamps MM, Pape JW, Hafner A, Johnson WD Jr. Heterosexual transmission of HIV in Haiti. Ann Intern Med. 1996 Aug 15;125(4):324-30.

De Vincenzi I. A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners. N Engl J Med. 1994;331:341–346.

De Vincenzi I, Ancelle-Park RA, Brunet JB, Costigliola P, Ricchi E, Chiodo F, Roumeliotou A, et al. Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. BMJ. 1992 Mar 28;304(6830):809-13.

De Walque D. How Does Educational Attainment Affect the Risk of Being Infected by HIV/AIDS? Evidence from Uganda and Zambia. Chicago, USA, The University of Chicago. 2002.

Dezzutti CS, Rohan LC, Wang L, Uranker K, Shetler C, Cost M, Lynam JD, et al. Reformulated tenofovir gel for use as a dual compartment microbicide. J Antimicrob Chemother. 2012;67:2139–2142.

Dhawan D, Mayer KH. Microbicides to prevent HIV transmission: overcoming obstacles to chemical barrier protection. J Infect Dis. 2006 Jan 1;193(1):36-44.

Dickersin K, Berlin JA. Meta-analysis: state-of-the-science. Epidemiol Rev 1992; 14:154-176.

Dinh MH, Anderson MR, McRaven MD, Cianci GC, McCoombe SG, Kelley ZL, Gioia CJ, et al. Visualization of HIV-1 Interactions with Penile and Foreskin Epithelia: Clues for Female-to-Male HIV Transmission. PLoS Pathog. 2015 Mar 6;11(3):e1004729.

Doerner R, McKeown E, Nelson S, Anderson J, Low N, Elford J. Circumcision and HIV Infection among Men Who Have Sex with Men in Britain: The Insertive Sexual Role. Arch Sex Behav. 2013;42(7):1319–26.

Dokubo EK, Shiraishi RW, Young PW, Neal JJ, Aberle-Grasse J, Honwana N, Mbofana F. Awareness of HIV status, prevention knowledge and condom use among people living with HIV in Mozambique. PLoS One. 2014 Sep 15;9(9):e106760.

Doms RW, Moore JP. HIV-1 membrane fusion: targets of opportunity. J Cell Biol 2000; 151:F9-14.

Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, Thomas KK, Stevens W, Cohen CR, McIntyre J, et al. Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team.Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. Lancet 2010; 375:2092-2098.

Donnell D, Mimiaga MJ, Mayer K, Chesney M, Koblin B, Coates T. Use of non-occupational post-exposure prophylaxis does not lead to an increase in high risk sex behaviors in men who have sex with men participating in the EXPLORE trial. AIDS Behav. 2010;14(5):1182-1189.

Donoval BA, Landay AL, Moses S, Agot K, Ndinya-Achola JO, Nyagaya EA, MacLean I, et al. HIV-1 target cells in foreskins of African men with varying histories of sexually transmitted infections. Am J Clin Pathol. 2006 Mar;125(3):386-91.

Donta B, Begum S, Naik DD. Acceptability of male condom: an Indian scenario. Indian J Med Res. 2014 Nov;140 Suppl:S152-6.

Douek D. HIV disease progression: immune activation, microbes, and a leaky gut. Top HIV Med 2007;15:114-7.

Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, Ambrozak DR, Hill BJ, Okamoto Y, Casazza JP, et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. Nature. 2002 May 2;417(6884):95-8.

Dowdy DW, Sweat MD, Holtgrave DR. Country-wide distribution of the nitrile female condom (FC2) in Brazil and South Africa: a cost-effectiveness analysis. AIDS. 2006;20(16):2091–2098.

Downing M, Schneider J, Skaathun B, Shockley C, Smyrnov P, Vasylyeva T, Muth S, et al. Experiences of HIV stigma and access to care among recently infected persons and their networks. Proceedings of the American Psychological Association (APA) 122nd Annual Convention; Aug 2014; Washington DC, United States 2014.

Dragic T, Litwin V, Allaway GP, Martin SR, Huang Y, Nagashima KA, Cayanan C, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. Nature 1996; 381:667-673.

Drew WL, Blair M, Miner RC, Conant M. Evaluation of the virus permeability of a new condom for women. Sexually Transmitted Diseases. 1990; 17(2):110-2.

Dunkle KL, Jewkes RK, Brown HC, Gray GE, McIntyre JA, Harlow SD. Gender-based violence, relationship power, and risk of HIV infection in women attending antenatal clinics in South Africa. Lancet. 2004; 363(9419):1415–1421.

Dunkle KL, Stephenson R, Karita E, Chomba E, Kayitenkore K, Vwalika C, Greenberg L, et al. New heterosexually transmitted HIV infections in married or cohabiting couples in urban Zambia and Rwanda: an analysis of survey and clinical data. Lancet. 2008; 371(9631):2183–2191.

Duong YT, Kassanjee R, Welte A, Morgan M, De A, Dobbs T, Rottinghaus E, et al. Recalibration of the limiting antigen avidity EIA to determine mean duration of recent infection in divergent HIV-1 subtypes. PLoS One. 2015 Feb 24;10(2):e0114947.

Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, Delgiudice P, Porsin S, Simonet P, Montagne N, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. Lancet 1999;353:2195-9.

Dyer JR, Gilliam BL, Eron JJ Jr, Cohen MS, Fiscus SA, Vernazza PL. Shedding of HIV-1 in semen during primary infection. AIDS. 1997 Mar 15;11(4):543-5.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. N Engl J Med 1988; 319:1681-1692.

Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in research. Lancet 1991; 337:867-872.

Edouard L. In condoms we trust: to each, one's own. J Fam Plann Reprod Health Care. 2006 Oct;32(4):262-4.

Egger M, Smith GD. Meta-Analysis. Potentials and promise. BMJ 1997; 315: 1371-1374. (a)

Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. BMJ. 1997;315:1533–1537. (b)

Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: Principles and procedures. BMJ 1997; 315:1533-1537. (c)

Eggers Ch; German Neuro-AIDS Working Group. HIV-1 associated encephalopathy and myelopathy. J Neurol 2002;249:1132-6.

Ellington SR, King CC, Kourtis AP. Host factors that influence mother-to-child transmission of HIV-1: genetics, co-infections, behavior and nutrition. Future Virol. 2011;6:1451–69.

Embretson J, Zupancic M, Ribas JL, Burke A, Racz P, Tenner-Racz K, Haase AT. Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. Nature 1993;362:359-62.

Engelman A, Cherepanov P. The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. Nat Rev Microbiol. 2012 Mar 16;10(4):279-90.

Eshleman SH, Khaki L, Laeyendecker O, Piwowar-Manning E, Johnson-Lewis L, Husnik M, Koblin B, et al. Detection of individuals with acute HIV-1 infection using the ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo assay. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 Sep 1;52(1):121-4.

EACS - European guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe version 9.1: updated October 2018. Available at: http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines. Accessed 1 November 2018.

ECDC - European Centre for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS surveillance in Europe 2017 – 2016 data. Stockholm: ECDC; 2017. Available at: https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hivaids-surveillance-europe-2017-2016-data. Accessed 28 November 2017.

Fairley CK, Sze JK, Vodstrcil LA, Chen MY. Computer-assisted self interviewing in sexual health clinics. Sex Transm Dis. 2010;37:665–668.

Fang X, Wang J, O'Carroll IP, Mitchell M, Zuo X, Wang Y, Yu P, et al. An unusual topological structure of the HIV-1 Rev response element. Cell. 2013 Oct 24;155(3):594-605.

Fantini J, Cook DG, Nathanson N, Spitalnik SL, Gonzalez-Scarano F. Infection of colonic epithelial cell lines by type 1 human immunodeficiency virus is associated with cell surface expression of galactosylceramide, a potential alternative gp120 receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:2700-4.

Farnet CM, Haseltine WA. Determination of viral proteins present in the human immunodeficiency virus type 1 preintegration complex. J Virol 1991; 65:1910-1915.

Farrell M, Ward J, Mattick R, Hall W, Stimson GV, des Jarlais D, Gossop M, et al. Methadone maintenance treatment in opiate dependence: a review. BMJ. 1994 Oct 15;309(6960):997-1001.

Farrell M, Wodak A, Gowing L. Maintenance drugs to treat opioid dependence. BMJ 2012;344:e2823.

Fauci AS. Pathogenesis of HIV disease: opportunities for new prevention interventions. Clin Infect Dis 2007;45:S206-12.

Feller L, Lemmer J. Insights into pathogenic events of HIV-associated Kaposi sarcoma and immune reconstitution syndrome related Kaposi sarcoma. Infect Agent Cancer 2008;3:1.

FHC - Female Health Company Chicago: FHC; 2011. 2010 Annual Report: Working for the Health of Women Worldwide.

Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. Science 1996; 272:872-877.

Fenton KA, Johnson AM, McManus S, Erens B. Measuring sexual behaviour: methodological challenges in survey research. Sex Transm Infect. 2001;77:84–92.

Ferguson CJ, Brannick MT. Publication bias in psychological science: prevalence, methods for identifying and controlling, and implications for the use of meta-analyses. Psychol Methods. 2012 Mar;17(1):120-8.

Ferrari G, Korber BT, Turnbull E, Liu MK, Goonetilleke N, Salazar J, Betts M, et al. High magnitude and multifunctionality epitope-specific CD8+ T-cell responses are associated with selection of escape mutants in acute HIV infection. AIDS Res Hum Retroviruses. 2010; 26:A-5.

Fidler S, Olson AD, Bucher HC, Fox J, Thornhill J, Morrison C, Muga R, et al. Virological blips and predictors of post treatment viral control after stopping ART started in primary HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017;74:126–33.

Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, Garrett PE, Schumacher RT, Peddada L, Heldebrant C, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. AIDS. 2003;17:1871–9.

Filon FL, Radman G. Latex allergy: a follow up study of 1040 healthcare workers. Occupational and Environmental Medicine. 2006;63(2):121-125.

Fink AJ. In defense of circumcision. Pediatrics. 1986;77:265–267.

Fischl MA, Dickinson GM, Scott GB, Klimas N, Fletcher MA, Parks W. Evaluation of heterosexual partners, children and household contacts of adults with AIDS. JAMA. 1987;257:640–644.

Fisher JC, Bang H, Kapiga SH. The association between HIV infection and alcohol use: a systematic review and metaanalysis of African studies. Sex Transm Dis. 2007;34:856–863.

Fisher JD, Fisher WA. Changing AIDS-risk behavior. Psychol Bull 1992; 111: 455-74.

FDA – Food and Drug Association (U.S.). FDA approval of the FC2 female condom. 2009. Available at: https://web.archive.org/web/20130914001525/http://www.fda.gov:80/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/HIVandAIDSActivities/ucm155798.htm. Accessed 12 July 2017.

Forthal DN, Landucci G, Phan TB, Becerra J. Interactions between natural killer cells and antibody Fc result in enhanced antibody neutralization of human immunodeficiency virus type 1. J Virol. 2005 Feb;79(4):2042-9.

Foster R, McAllister J, Read TR, Pierce AB, Richardson R, McNulty A, Carr A. Single-tablet emtricitabine-rilpivirine-tenofovir as HIV postexposure prophylaxis in men who have sex with men. Clin Infect Dis. 2015:1-5.

Fotopoulos G, Harari A, Michetti P, Trono D, Pantaleo G, Kraehenbuhl JP. Transepithelial transport of HIV-1 by M cells is receptor-mediated. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:9410-4.

Fouchier RA, Malim MH. Nuclear import of human immunodeficiency virus type-1 preintegration complexes. Adv Virus Res 1999; 52:275-299.

Frange P, Meyer L, Deveau C, Tran L, Goujard C, Ghosn J, Girard PM, et al; French ANRS CO6 PRIMO Cohort Study Group. Recent HIV-1 infection contributes to the viral diffusion over the French territory with a recent increasing frequency. PLoS One. 2012;7:e31695.

Free MJ, Srisamang V, Vail J, Mercer D, Kotz R, Marlowe DE. Latex rubber condoms: predicting and extending shelf life. Contraception. 1996;53:221–9.

Frezieres RG, Walsh TL, Nelson AL, Clark VA, Coulson AH. Breakage and acceptability of a polyurethane condom: a randomized, controlled study. Fam Plann Perspect. 1998 Mar-Apr;30(2):73-8.

Friedman S, Pavlitina E, Vasylyeva T, Depardieu C, Markou T, Alekseeva O, Shockley C, et al. Are network interventions in the networks of recently-infected people in Athens, Chicago, and

Odessa, Ukraine safe or dangerous? Proceedings of the 20th International AIDS Conference; 2014 Jul 20-25; Melbourne, Australia.

Friedman SR, Downing MJ Jr, Smyrnov P, Nikolopoulos G, Schneider JA, Livak B, Magiorkinis G, et al. Socially-integrated transdisciplinary HIV prevention. AIDS Behav. 2014 Oct;18(10):1821-34.

Friedman SR, Jose B, Neaigus A, Goldstein M, Curtis R, Ildefonso G, Mota P, et al. Consistent condom use in relationships between seropositive injecting drug users and sex partners who do not inject drugs. AIDS. 1994;8:357–361.

Friedman SR, Kottiri BJ, Neaigus A, Curtis R, Vermund SH, Des Jarlais DC. Network-related mechanisms may help explain long-term HIV-1 seroprevalence levels that remain high but do not approach population-group saturation. Am J Epidemiol. 2000 Nov 15;152(10):913-22.

Friedman SR, Neaigus A, Jose B, Curtis R, Goldstein M, Ildefonso G, Rothenberg RB, et al. Sociometric risk networks and risk for HIV infection. Am J Public Health. 1997 Aug;87(8):1289-96.

Gaardbo JC, Hartling HJ, Gerstoft J, Nielsen SD. Thirty Years with HIV Infection-Nonprogression Is Still Puzzling: Lessons to Be Learned from Controllers and Long-Term Nonprogressors. AIDS Res Treat. 2012;2012:161584.

Gallagher KM, Sullivan PS, Lansky A, Onorato IM. Behavioral surveillance among people at risk for HIV infection in theU.S.: the National HIV Behavioral Surveillance System. Public Health Rep 2007; 122: 32 –8.

Gallo MF, Kilbourne-Brook M, Coffey PS. A review of the effectiveness and acceptability of the female condom for dual protection. Sex Health. 2012;9(1):18–26.

Gallo RC, Montagnier L. The discovery of HIV as the cause of AIDS. N Engl J Med 2003;349:2283-5.

Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman VS, Mann D, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983; 220:865-867.

Galvin SR, Cohen MS. The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission. Nat Rev Microbiol. 2004 Jan;2(1):33-42.

Gao F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, Cummins LB, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee Pan troglodytes troglodytes. Nature 1999; 397:436-41.

Garber ME, Wei P, KewalRamani VN, Mayall TP, Herrmann CH, Rice AP, Littman DR, et al. The interaction between HIV-1 Tat and human cyclin T1 requires zinc and a critical cysteine residue that is not conserved in the murine CycT1 protein. Genes Dev 1998; 12:3512-3527.

Gardner EM, Burman WJ, Steiner JF, Anderson PL, Bangsberg DR. Antiretroviral medication adherence and the development of class-specific antiretroviral resistance. AIDS. 2009 Jun 1;23(9):1035-46.

Gasper-Smith N, Crossman DM, Whitesides JF, Mensali N, Ottinger JS, Plonk SG, Moody MA, et al. Induction of plasma (TRAIL), TNFR-2, Fas ligand, and plasma microparticles after human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission: implications for HIV-1 vaccine design. J Virol. 2008; 82:7700–7710.

Gatignol A, Duarte M, Daviet L, Chang YN, Jeang KT. Sequential steps in Tat trans-activation of HIV-1 mediated through cellular DNA, RNA, and protein binding factors. Gene Expr 1996; 5:217-228.

Gawchik SM. Latex allergy. Mt Sinai J Med. 2011 Sep-Oct;78(5):759-72.

Geijtenbeek TB, Kwon DS, Torensma R, van Vliet SJ, van Duijnhoven GC, Middel J, Cornelissen IL, et al. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells. Cell 2000;100:587-97.

Gilbert PB, McKeague IW, Eisen G, Mullins C, Guéye-NDiaye A, Mboup S, Kanki PJ. Comparison of HIV-1 and HIV-2 infectivity from a prospective cohort study in Senegal. Stat Med. 2003 Feb 28; 22 (4): 573–593.

Glass GV. Primary, secondary and meta-analysis of research. Educational Researcher. 1976;5:3–8.

Goedert JJ, Eyster ME, Biggar RJ, Blattner WA. Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus: association with severe depletion of T-helper lymphocytes in men with hemophilia. AIDS Res Hum Retroviruses. 1987;3:355–361.

Gollub EL. The female condom: tool for women's empowerment. Am J Public Health. 2000;90(9):1377–1381.

Golub JE, Saraceni V, Cavalcante SC, Pacheco AG, Moulton LH, King BS, Efron A, et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. AIDS 2007;21:1441-8.

Goonetilleke N, Liu MK, Salazar-Gonzalez JF, Ferrari G, Giorgi E, Ganusov VV, Keele BF, et al. The first T cell response to transmitted/ founder virus contributes to the control of acute viremia in HIV-1 infection. J Exp Med. 2009; 206:1253–1272.

Gorbach PM, Manhart LE, Hess KL, Stoner BP, Martin DH, Holmes KK. Anal intercourse among young heterosexuals in three sexually transmitted disease clinics in the United States. Sex Transm Dis. 2009;36(4):193–8.

Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf Saxon A. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med 1981; 305:1425-1431.

Goujard C, Girault I, Rouzioux C, Lécuroux C, Deveau C, Chaix ML, Jacomet C, et al; ANRS CO6 PRIMO Study Group. HIV-1 control after transient antiretroviral treatment initiated in primary infection: role of patient characteristics and effect of therapy. Antivir Ther. 2012;17:1001–9.

Gowing L, Farrell MF, Bornemann R, Sullivan LE, Ali R. Oral substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. Cochrane Database Syst Rev 2011;8:CD004145.

Graham SM, Holte SE, Peshu NM, Richardson BA, Panteleeff DD, Jaoko WG, Ndinya-Achola JO, et al. Initiation of antiretroviral therapy leads to a rapid decline in cervical and vaginal HIV-1 shedding. AIDS 2007;21:501-507.

Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, Goicochea P, et al; iPrEx Study Team. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. N Engl J Med. 2010 Dec 30;363(27):2587-99.

Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Watya S, Nalugoda F, Kiwanuka N, et al. Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. Lancet. 2007 Feb 24;369(9562):657-66.

Gray RH, Kiwanuka N, Quinn TC, Sewankambo NK, Serwadda D, Mangen FW, Lutalo T et al. Male circumcision and HIV acquisition and transmission: cohort studies in Rakai, Uganda. AIDS. 2000;14:2371–2381.

Gray RH, Serwadda D, Tobian AA, Chen MZ, Makumbi F, Suntoke T, Kigozi G, et al. Effects of genital ulcer disease and herpes simplex virus type 2 on the efficacy of male circumcision for HIV prevention: Analyses from the Rakai trials. PLoS Med. 2009 Nov;6(11):e1000187.

Gray R, Kigozi G, Kong X, Ssempiija V, Makumbi F, Wattya S, Serwadda D, et al. The effectiveness of male circumcision for HIV prevention and effects on risk behaviors in a posttrial follow-up study. AIDS. 2012 Mar 13;26(5):609-15.

Greenland S. Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. Epidemiol Rev. 1987;9:1–30.

Grijsen ML, Steingrover R, Wit FWNM, Jurriaans S, Verbon A, Brinkman K, van der Ende ME, et al. No treatment versus 24 or 60 weeks of antiretroviral treatment during primary HIV infection: the randomized Primo-SHM trial. PLoS Med. 2012;9:e1001196.

Grimes DA. History and future of Contraception: Developments over time. The Contraception Report. 2000 February; 10 (06): 15-25.

Grin B, Chan PA, Operario D. Major Article Knowledge of Acute HIV Infection Among Gay and Bisexual Male College Students. Journal of American college health : J of ACH. 2013;61(4):232-241.

Groupe d' experts pour la prise en charge du VIH (2016). Primo-infection à VIH. Available at: https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_primo-infection.pdf. Accessed 25 May 2018.

Grulich AE, Bavinton BR, Jin F, Prestage G, Zablotska IB, Grinsztejn B, Phanuphak N, et al. HIV transmission in male serodiscordant couples in Australia, Thailand and Brazil. CROI (2015). Available at: http://www.croiconference.org/sessions/hiv-transmission-male-serodiscordant-couples-australia-thailand-and-brazil. Accessed 25 May 2018.

Guadalupe M, Reay E, Sankaran S, Prindiville T, Flamm J, McNeil A, Dandekar S. Severe CD4+ T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy. J Virol 2003;77:11708-17.

Guimarães MD, Muñoz A, Boschi-Pinto C, Castilho EA. HIV infection among female partners of seropositive men in Brazil. Rio de Janeiro Heterosexual Study Group. Am J Epidemiol. 1995 Sep 1;142(5):538-47.

Gulzar N, Copeland KF. CD8+ T-cells: function and response to HIV infection. Curr HIV Res 2004;2:23-37.

Gust DA, Wiegand RE, Kretsinger K, Sansom S, Kilmarx PH, Bartholow BN, Chen RT. Circumcision status and HIV infection among MSM: reanalysis of a Phase III HIV vaccine clinical trial. Aids. 2010;24(8):1135–1143.

Guttman L. A basis for scaling qualitative data. American Sociological Review. 1944;9:139–150.

Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ. User's guide to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 1995;274:1800–1804.

Haase AT. Perils at mucosal front lines for HIV and SIV and their hosts. Nat Rev Immunol. 2005 Oct;5(10):783-92.

Hadida F, Vieillard V, Mollet L, Clark-Lewis I, Baggiolini M, Debré P. Cutting edge: RANTES regulates Fas ligand expression and killing by HIV-specific CD8 cytotoxic T cells. J Immunol 1999;163:1105-9.

Hagan H, Pouget ER, Des Jarlais DC. A systematic review and meta-analysis of interventions to prevent hepatitis C virus infection in people who inject drugs. J Infect Dis. 2011 Jul 1;204(1):74-83.

Haidich AB. Meta-analysis in medical research. Hippokratia. 2010 Dec; 14(Suppl 1): 29–37.

Ham AS, Nugent ST, Peters JJ, Katz DF, Shelter CM, Dezzutti CS, Boczar AD, et al. The rational design and development of a dual chamber vaginal/rectal microbicide gel formulation for HIV prevention. Antiviral Res. 2015 Aug;120:153-64.

Hammer S, Crumpacker C, D'Aquila R, Jackson B, Lathey J, Livnat D, and Reichelderfer P. Use of virologic assays for detection of human immunodeficiency virus in clinical trials: recommendations of the AIDS Clinical Trials Group Virology Committee. J Clin Microbiol. 1993 Oct; 31(10): 2557–2564.

Hansasuta P, Dong T, Thananchai H, Weekes M, Willberg C, Aldemir H, Rowland-Jones S, et al. Recognition of HLA-A3 and HLA-A11 by KIR3DL2 is peptide-specific. Eur J Immunol. 2004; 34:1673–1679.

Hansen SG, Ford JC, Lewis MS, Ventura AB, Hughes CM, Coyne-Johnson L, Whizin N, et al. Profound early control of highly pathogenic SIV by an effector memory T-cell vaccine. Nature. 2011 May 26;473(7348):523-7.

Hansen SG, Piatak M Jr, Ventura AB, Hughes CM, Gilbride RM, Ford JC, Oswald K, et al. Immune clearance of highly pathogenic SIV infection. Nature. 2013 Oct 3;502(7469):100-4.

Hardy RJ, Thompson SG. Detecting and describing heterogeneity in meta-analysis. Stat Med. 1998;17:841–856.

HRI - Harm Reduction International. The Global State of Harm Reduction Report 2014. Available at: https://www.hri.global/files/2015/02/16/GSHR2014.pdf. Accessed 26 May 2018.

HRI - Harm Reduction International. Global State of Harm Reduction Report 2016. Available at: https://www.hri.global/files/2016/11/14/GSHR2016_14nov.pdf. Accessed 26 May 2018.

Harrich D, Hooker B. Mechanistic aspects of HIV-1 reverse transcription initiation. Rev Med Virol 2002;12:31-45.

Hart CE, Lennox JL, Pratt-Palmore M, Wright TC, Schinazi RF, Evans-Strickfaden T, Bush TJ, et al. Correlation of human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in blood and the female genital tract. J Infect Dis. 1999 Apr;179(4):871-82.

Hatzakis A, Sypsa V, Paraskevis D, Nikolopoulos G, Tsiara C, Micha K, Panopoulos A, et al. Design and baseline findings of a large-scale rapid response to an HIV outbreak in people who inject drugs in Athens, Greece: the ARISTOTLE programme. Addiction. 2015 Sep;110(9):1453-67.

Haynes B. Can it work? Does it work? Is it worth it? The testing of healthcareinterventions is evolving. BMJ. 1999 Sep 11;319(7211):652-3.

Haynes BF, Bradley T. Broadly Neutralizing Antibodies and the Development of Vaccines. JAMA. 2015;313(24):2419–2420.

Haynes BF, Gilbert PB, McElrath MJ, Zolla-Pazner S, Tomaras GD, Alam SM, Evans DT, et al. Immune-correlates analysis of an HIV-1 vaccine efficacy trial. N Engl J Med. 2012 Apr 5;366(14):1275-86.

Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, Rosenberg E, Swanson M, Chesney M, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. AIDS. 2002 May 24;16(8):1119-29.

Heckathorn D. Respondent-drivensampling: a new approach to the study of hidden populations. Soc Probl 1997; 44: 1741–99.

Hellmuth J, Colby D, Valcour V, Suttichom D, Spudich S, Ananworanich J, Prueksakaew P, et al; RV254/SEARCH Study Group. Depression and anxiety are common in acute HIV infection and associate with plasma immune activation. AIDS Behav. 2017 Nov;21(11):3238-3246.

Hengel RL, Kennedy MS, Steketee RW, Thea DM, Abrams EJ, Lambert G, McDougal JS. Neutralizing antibody and perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1. New York City

Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. AIDS Res Hum Retroviruses 1998; 14:475-81.

Henn A, Flateau C, Gallien S. Primary HIV Infection: Clinical Presentation, Testing, and Treatment. Curr Infect Dis Rep. 2017 Sep 7;19(10):37.

Hennekens CH, DeMets D, Bairey-Merz CN, Borzak S, Borer J. Doing more good than harm: the need for a cease fire. Am J Med. 2009;122:315–316.

Herek GM, Capitanio JP, Widaman KF. HIV–related stigma and knowledge in the United States: prevalence and trends, 1991–1999. Am J Public Health. 2002;92(3):371–7.

Herout S, Mandorfer M, Breitenecker F, Reiberger T, Grabmeier Pfistershammer K, Rieger A, Aichelburg MC. Impact of early initiation of antiretroviral therapy in patients with acute HIV infection in Vienna. Austria PloS One. 2016;11:e0152910.

Hersperger AR, Pereyra F, Nason M, Demers K, Sheth P, Shin LY, Kovacs CM, et al. Perforin expression directly ex vivo by HIV-specific CD8 T-cells is a correlate of HIV elite control. PLoS Pathog. 2010; 6(5):e1000917.

Hicks G, Barragan M, Franco-Paredes C, Williams MV, del Rio C. Health literacy is a predictor of HIV/AIDS knowledge. Fam Med. 2006 Nov-Dec;38(10):717-23.

Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1 [updated March 2011] The Cochrane Collaboration; 2011. Available at: http://handbook-5-1.cochrane.org/. Accessed 19 September 2014.

Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ. 2003 Sep 6;327(7414):557-60.

Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a metaanalysis. Stat Med. 2002;21:1539–1558.

Hightow LB, MacDonald PD, Pilcher CD, Kaplan AH, Foust E, Nguyen TQ, Leone PA. The unexpected movement of the HIV epidemic in the Southeastern United States: transmission among college students. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005 Apr 15;38(5):531-7.

Hillier SL, Moench T, Shattock R, Black R, Reichelderfer P, Veronese F. In vitro and in vivo: the story of nonoxynol 9. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005 May 1;39(1):1-8.

Hira SK, Feldblum PJ, Kamanga J, Mukelabai G, Weir SS, Thomas JC. Condom and nonoxynol-9 use and the incidence of HIV infection in serodiscordant couples in Zambia. Int J STD AIDS. 1997 Apr;8(4):243-50.

Hirbod T, Bailey RC, Agot K, Moses S, Ndinya-Achola J, Murugu R, Andersson J et al. Abundant expression of HIV target cells and C-type lectin receptors in the foreskin tissue of young Kenyan men. Am J Pathol. 2010;176(6):2798–2805.

Hirbod T, Kong X, Kigozi G, Ndyanabo A, Serwadda D, Prodger JL, Tobian A, et al. HIV Acquisition is associated with increased antimicrobial peptides and reduced HIV neutralizing IgA in the foreskin prepuce of uncircumcised Men. PLoS Pathog. 2014 Oct 2;10(10):e1004416.

Hirsch JS, Meneses S, Thompson B, Negroni M, Pelcastre B, del Rio C. The inevitability of infidelity: sexual reputation, social geographies, and marital HIV risk in rural Mexico. Am J Public Health. 2007;97(6):986–996.

HIV Vaccine Trials Network (HVTN). 2018. Available at: http://www.hvtn.org/en.html. Accessed 28 May 2018.

Hladik F, Sakchalathorn P, Ballweber L, Lentz G, Fialkow M, Eschenbach D, McElrath MJ. Initial events in establishing vaginal entry and infection by human immunodeficiency virus type-1. Immunity 2007;26:257-70.

Hocqueloux L, Avettand-Fènoël V, Jacquot S, Prazuck T, Legac E, Mélard A, Niang M, et al; AC32 (Coordinated Action on HIV Reservoirs) of the Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales (ANRS). Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. J Antimicrob Chemother. 2013;68:1169–78.

Hoenigl M, Chaillon A, Little SJ. CD4/CD8 cell ratio in acute HIV infection and the impact of early antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2016;63:425–6. (b)

Hoenigl M, Green N, Camacho M, Gianella S, Mehta SR, Smith DM, Little SJ. Signs or symptoms of acute HIV infection in a cohort undergoing community-based screening. Emerg Infect Dis. 2016;22:532–4. (a)

Hogan CM, Degruttola V, Sun X, Fiscus SA, Del Rio C, Hare CB, Markowitz M, et al; A5217 Study Team. The setpoint study (ACTG A5217): effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1-infected individuals. J Infect Dis. 2012;205:87–96.

Hoffman CF, Papadopoulos D, Palmer DM, Austin C, Gropper CA. A case report of bacillary angiomatosis in a patient infected with human immunodeficiency virus. Cutis 2002;69:175-8.

Hoffman S, Mantell J, Exner T, Stein Z. The future of the female condom. Int Fam Plan Perspect. 2004;30(3):139–145.

Hsu K, Han J, Shinlapawittayatorn K, Deschenes I, Marbán E. Membrane potential depolarization as a triggering mechanism for Vpu-mediated HIV-1 release. Biophys J. 2010 Sep 22; 99(6):1718-25.

Hu J, Gardner MB, Miller CJ. Simian immunodeficiency virus rapidly penetrates the cervicovaginal mucosa after intravaginal inoculation and infects intraepithelial dendritic cells. J Virol 2000;74:6087-95.

Huang Y, Paxton WA, Wolinsky SM, Neumann AU, Zhang L, He T, Kang S, et al. The role of a mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression. Nat. Med. 1996;2:1240–1243.

Huedo-Medina TB, Sanchez-Meca J, Marin-Martinez F, Botella J. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I^2 index? Psychol Methods. 2006;11:193–206.

Hughes JP, Baeten JM, Lingappa JR, Magaret AS, Wald A, de Bruyn G, Kiarie J, et al; Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team. Determinants of per-coital-act HIV-1 infectivity among African HIV-1-serodiscordant couples. J Infect Dis. 2012 Feb 1;205(3):358-65.

Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, Bremer JW, Elbeik T, Erice A, Kuritzkes DR, et al. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. Ann Intern Med 1997;126:929-38.

Hung CC, Hsiao CF, Wang JL, Chen MY, Hsieh SM, Sheng WH, Chang SC. Herpes zoster in HIV-1-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study. Int J STD AIDS 2005;16:673-6.

Hutchinson AB, Patel P, Sansom SL, Farnham PG, Sullivan TJ, Bennett B, Kerndt PR, et al. Cost-effectiveness of pooled nucleic acid amplification testing for acute HIV infection after third-generation HIV antibody screening and rapid testing in the United States: a comparison of three public health settings. PLoS Med. 2010 Sep 28;7(9):e1000342.

Hymes KB, Cheung T, Greene JB, Prose NS, Marcus A, Ballard H, William DC, et al. Kaposi's sarcoma in homosexual men-a report of eight cases. Lancet 1981;2:598-600.

IAVI - International AIDS Vaccine Initiative. 2018. Available at: http://www.iavi.org/. Accessed 28 May 05 2018.

ICTV - International Committee on Taxonomy of Viruses (2002). "61.0.6. Lentivirus". National Institutes of Health. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/ICTVdB/61060000.htm. Accessed 18 June 2013.

IHRA – International Harm Reduction Association. 'What is Harm Reduction? A position statement from the International Harm Reduction Association'. 2010. Available at: https://www.hri.global/files/2010/08/10/Briefing_What_is_HR_English.pdf. Accessed 7 February 2016.

International HIV Controllers Study. The major genetic determinants of HIV-1 control affect HLA class I peptide presentation. Science. 2010; 330:1551–1557.

International Partnership for Microbicides, Inc. Safety and efficacy trial of a dapivirine vaginal matrix ring in healthy HIV-negative women. ClinicalTrials.gov. Available at: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT01539226 (2017). Accessed 27 May 2018.

Ioannidis JPA. Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials. JAMA 1998; 279: 281-286.

Ioannidis JP, Rosenberg PS, Goedert JJ, Ashton LJ, Benfield TL, Buchbinder SP, Coutinho RA, et al; International Meta-Analysis of HIV Host Genetics. Effects of CCR5-Delta32, CCR2-64I, and SDF-1 3'A alleles on HIV1 disease progression: An international meta-analysis of individual-patient data. Ann Intern Med 2001; 135:782-795.

Ioannidis JP, Trikalinos TA. The appropriateness of asymmetry tests for publication bias in meta-analyses: a large survey. CMAJ. 2007 Apr 10;176(8):1091-6.

Iwatani Y, Song SK, Wang L, Planas J, Sakai H, Ishimoto A, Cloyd MW. Human immunodeficiency virus type 1 Vpu modifies viral cytopathic effect through augmented virus release. J Gen Virol 1997;78:841-6.

Izmailova E, Bertley FM, Huang Q, Makori N, Miller CJ, Young RA, Aldovini A. HIV-1 tat reprograms immature dendritic cells to express chemoattractants for activated t cells and macrophages. Nature Medicine. 2003;9:191–197.

Jain S, Oldenburg CE, Mimiaga MJ, Mayer KH. Subsequent HIV infection among men who have sex with men who used non-occupational post-exposure prophylaxis at a Boston community health center: 1997-2013. AIDS Patient Care STDS. 2015;29(1):20-25.

Jain V, Hartogensis W, Bacchetti P, Hunt PW, Hatano H, Sinclair E, Epling L, et al. Antiretroviral therapy initiated within 6 months of HIV infection is associated with lower T-cell activation and smaller HIV reservoir size. J Infect Di. 2013;208:1202–11.

Jassoy C, Walker BD. HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and the control of HIV-1 replication. Springer Semin Immunopathol 1997;18:341-54.

Jewkes R, Morrell R. Gender and sexuality: emerging perspectives from the heterosexual epidemic in South Africa and implications for HIV risk and prevention. J Int AIDS Soc. 2010;13:6.

Johnson AM, Petherick A, Davidson SJ, Brettle R, Hooker M, Howard L, McLean KA, et al. Transmission of HIV to heterosexual partners of infected men and women. AIDS. 1989 Jun;3(6):367-72.

John-Stewart G, Mbori-Ngacha D, Ekpini R, Janoff EN, Nkengasong J, Read JS, Van de Perre P, et al; Ghent IAS Working Group on HIV in Women Children. Breast-feeding and Transmission of HIV-1. J Acquir Immune Defic Syndr 2004;35:196-202.

Jonathan E Reeder, Youn-Tae Kwak, Ryan P McNamara, Christian V Forst, Iván D'Orso. HIV Tat controls RNA Polymerase II and the epigenetic landscape to transcriptionally reprogram target immune cells. eLife. 2015; 4: e08955.

Jones HE, Haug N, Silverman K, Stitzer M, Svikis D. The effectiveness of incentives in enhancing treatment attendance and drug abstinence in methadone-maintained pregnant women. Drug Alcohol Depend. 2001 Feb 1;61(3):297-306.

Jones L, Pickering L, Sumnall H, McVeigh J, Bellis MA. Optimal provision of needle and syringe programmes for injecting drug users: A systematic review. Int J Drug Policy. 2010 Sep;21(5):335-42.

Jóni P, Holenstein F, Sterne J, Bartlett C, Egger M. Direction and impact of language bias in meta-analyses of controlled trials: empirical study. Int J Epidemiol. 2002;31:115–123.

Kalams SA, Walker BD. The critical need for CD4 help in maintaining effective cytotoxic T lymphocyte responses. J Exp Med 1998;188:2199-204.

Kamenga M, Ryder RW, Jingu M, Mbuyi N, Mbu L, Behets F, Brown C, et al. Evidence of marked sexual behavior change associated with low HIV-1 seroconversion in 149 married couples with discordant HIV-1 serostatus: experience at an HIV counselling center in Zaire. AIDS. 1991 Jan;5(1):61-7.

Kashuba AD, Gengiah TN, Werner L, Yang KH, White NR, Karim QA, Abdool Karim SS. Genital Tenofovir Concentrations Correlate With Protection Against HIV Infection in the CAPRISA 004 Trial: Importance of Adherence for Microbicide Effectiveness. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015 Jul 1;69(3):264-9.

Kassirer JP. Clinical trials and meta-analysis. What do they do for us? N Engl J Med 1992; 327:273-274.

Katsoulidou A, Papachristou E, Petrodaskalaki M, Sypsa V, Anastassopoulou CG, Gargalianos P, Karafoulidou A, et al. Comparison of three current viral load assays for the quantification of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma. J Virol Methods 2004; 121:93-99.

Kelley CF, Barbour JD, Hecht FM. The relation between symptoms, viral load, and viral load set point in primary HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007 Aug 1;45(4):445-8.

Kelly JA, Morin SF, Remien RH, Steward WT, Higgins JA, Seal DW, Dubrow R, et al. Lessons learned about behavioral science and acute/early HIV infection. The NIMH multisite acute HIV infection study: V. AIDS Behav 2009; 13: 106874.

Kelly MJ. Defeating HIV/AIDS through Education. Paper for Presentation to the National Conference on HIV/AIDS and the Education Sector – An Education Coalition Against HIV/AIDS, Midrand, South Africa, 31 May 2002.

Kennedy CA, Skurnick J, Wan JY, Quattrone G, Sheffet A, Quinones M, Wang W, et al. Psychological distress, drug and alcohol use as correlates of condom use in HIVserodiscordant heterosexual couples. AIDS. 1993;7:1493–1499.

Kerr T, Tyndall M, Li K, Montaner J, Wood E. Safer injection facility use and syringe sharing in injection drug users. Lancet. 2005;366:316–318.

Kesho Bora Study G, de Vincenzi I. Triple antiretroviral compared with zidovudine and single-dose nevirapine prophylaxis during pregnancy and breastfeeding for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (Kesho Bora study): a randomised controlled trial. Lancet Infect. Dis. 2011;11(3):171–180.

Kettering J. Efficacy of thermoplastic elastomer and latex condoms as viral barriers. Contraception. 1993;47:559–567.

Kher U. A Name for the Plague. Time. 1982. Available at: http://www.time.com/time/80days/820727.html. Accessed 7 March 2013.

Kievits T, van Gemen B, van Strijp D, Schukkink R, Dircks M, Adriaanse H, Malek L, et al. NASBA isothermal enzymatic in vitro nucleic acid amplification optimized for the diagnosis of HIV-1 infection. J Virol Methods. 1991 Dec;35(3):273-86.

Kim HC, Raska K 3rd, Clemow L, Eisele J, Matts L, Saidi P, Raska K Jr. Human immunodeficiency virus infection in sexually active wives of infected hemophilic men. Am J Med. 1988 Oct;85(4):472-6.

Kim N, Kukkonen S, Gupta S, Aldovini A, Rice AP. Association of tat with promoters of PTEN and PP2A subunits is key to transcriptional activation of apoptotic pathways in HIV-infected CD4+ t cells. PLoS Pathogens. 2010;6:e1001103.

Kim SY. Efficacy versus Effectiveness. Korean Journal of Family Medicine. 2013;34(4):227.

Kim TK. T test as a parametric statistic. Korean Journal of Anesthesiology. 2015;68(6):540-546.

Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, Gruest J, Guetard D, Hercend T, Gluckman JC, et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. Nature 1984; 312:767-768.

Kong X, Kigozi G, Ssempija V, Serwadda D, Nalugoda F, Makumbi F, Lutako T, et al. Longer-term effects of male circumcision on HIV incidence and risk behaviors during post-trial surveillance in Rakai, Uganda [abstract]. Presented at the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, February 27 to March 2. 2011.

Koot M, Keet IP, Vos AH, de Goede RE, Roos MT, Coutinho RA, Miedema F, et al. Prognostic value of HIV-1 syncytium-inducing phenotype for rate of CD4+ cell depletion and progression to AIDS. Ann Intern Med 1993; 118:681-688.

Kostrikis LG, Cao Y, Ngai H, Moore JP, Ho DD. Quantitative analysis of serum neutralization of human immunodeficiency virus type 1 from subtypes A, B, C, D, E, F, and I: lack of direct correlation between neutralization serotypes and genetic subtypes and evidence for prevalent serum-dependent infectivity enhancement. J Virol 1996;70:445-58.

Kotler DP. HIV infection and the gastrointestinal tract. AIDS 2005;19:107-17.

Koup RA, Safrit JT, Cao Y, Andrews CA, McLeod G, Borkowsky W, Farthing C, et al. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. J Virol. 1994 Jul;68(7):4650-5.

Kourtis AP, Bulterys M. Mother-to-child transmission of HIV: pathogenesis, mechanisms and pathways. Clin. Perinatol. 2010;37(4):721–737.

Krabbe PF. Thurstone scaling as a measurement method to quantify subjective health outcomes. Med Care. 2008;46:357–365.

Kramer HB, Lavender KJ, Qin L, Stacey AR, Liu MK, di Gleria K, Simmons A, et al. Elevation of intact and proteolytic fragments of acute phase proteins constitutes the earliest systemic antiviral response in HIV-1 infection. PLoS Pathog. 2010; 6(5):e1000893.

Krastinova E, Seng R, Lechenadec J, Panjo H, Essat A, Makhloufi D, Obadia M, et al for the ANRS PRIMO cohort. Does transient cART started during primary HIV infection undermine the long-term immunologic and virologic response on cART resumption? BMC Infect Dis. 2015;15:178.

Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, Heneine W, Thomas V, Cheever LW, Gomaa A, et al. Updated U.S.: Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. Infect Control Hosp Epidemiol 2013; 34:875–92.

Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, Ledergerber B, et al; INSIGHT SMART Study Group. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. PLoS Med. 2008;5:e203.

Kulpa DA, Chomont N. HIV persistence in the setting of antiretroviral therapy: when, where and how does HIV hide? J Virus Erad. 2015;1:59–66.

Kurth A, Celum C, Baeten J, Vermund S, Wasserheit J. Combination HIV prevention: significance, challenges, and opportunities. Curr HIV/AIDS Rep 2011; 8:62-72.

Kwong PD, Wyatt R, Robinson J, Sweet RW, Sodroski J, Hendrickson WA. Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody. Nature 1998;393:648-59.

Laanani M, Ghosn J, Essat A, Melard A, Seng R, Gousset M, Panjo H, et al; Agence Nationale de Recherche sur le Sida PRIMO Cohort Study Group. Impact of the timing of initiation of antiretroviral therapy during primary HIV-1 infection on the decay of cell-associated HIV-DNA. Clin Infect Dis. 2015;60:1715–21.

Laforgerie E, Boucher B, Ly TD, Maisoneuve L, Izopet J, Delaugerre C, Simon F. Sensitivity of 8 CE (European Community) approved rapid disposable tests for anti-HIV antibody detection duringandafterseroconversion. J virol Methods. 2010;165:105–7.

Lahti A, Turjanmaa K. Prick and use tests with 6 glove brands in patients with immediate allergy to rubber proteins. Contact Dermatitis. 1992;26(4):259-262.

Lalkhen AG, McCluskey A. Statistics V: Introduction to clinical trials and systematic reviews. Cont Educ Crit Care & Pain. 2008;8(4):143-146

Lang DL, Salazar LF, Diclemente RJ, Markosyan K, Darbinyan N. Predictors of condom errors among sex workers in Armenia. Int J STD AIDS. 2011;22:126–30.

Langford SE, Ananworanich J, Cooper DA. Predictors of disease progression in HIV infection: a review. AIDS Res Ther 2007;4:11.

Lasry A, Sansom SL, Wolitski RJ, Green TA, Borkowf CB, Patel P, Mermin J. HIV sexual transmission risk among serodiscordant couples: assessing the effects of combining prevention strategies. AIDS. 2014 Jun 19;28(10):1521-9.

Lau J, Schmid CH, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of clinical trials builds evidence for exemplary medical care. J Clin Epidemiol. 1995;48:45–57.

Laurian Y, Peynet J, Verroust F. HIV infection in sexual partners of HIV seropositive patients with hemophilia. N Engl J Med 1989;320:183.

LeLorier J, Grégoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. N Engl J Med 1997; 337:536-542.

Lemos MP, Lama JR, Karuna ST, Fong Y, Montano SM, Ganoza C, Gottardo R, et al. The Inner Foreskin of Healthy Males at Risk of HIV Infection Harbors Epithelial CD4+ CCR5+ Cells and Has Features of an Inflamed Epidermal Barrier. PLoS One. 2014 Sep 30;9(9):e108954.

Lemp GF, Payne SF, Rutherford GW, Hessol NA, Winkelstein W Jr, Wiley JA, Moss AR, et al. Projections of AIDS morbidity and mortality in San Francisco. J Am Med Assoc 1990b;263:1497–1501.

Leng Q, Borkow G, Weisman Z, Stein M, Kalinkovich A, Bentwich Z. Immune activation correlates better than HIV plasma viral load with CD4 T-cell decline during HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2001;27:389-97.

Leonard EE, Wynd CA. Meta-analysis as a tool for evidence-based practice: an example using the Rice meta-analysis of smoking cessation interventions. Appl Nurs Res 2008; 21:40-44.

Le Rouzic E, Benichou S. The Vpr protein from HIV-1: distinct roles along the viral life cycle. Retrovirology 2005; 2:11.

Leslie AJ, Pfafferott KJ, Chetty P, Draenert R, Addo MM, Feeney M, Tang Y, et al. HIV evolution: CTL escape mutation and reversion after transmission. Nat Med. 2004; 10:282–289.

Le T, Wright EJ, Smith DM, He W, Catano G, Okulicz JF, Young JA, et al. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. N Engl J Med. 2013;368:218–30.

Lévy JA. HIV pathogenesis and long-term survival. AIDS. 1993; 7 (11): 1401–10.

Leynaert B, Downs AM, de Vincenzi I. Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus: variability of infectivity throughout the course of infection. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. Am J Epidemiol. 1998;148(1):88–96.

Liao Z, Graham DR, Hildreth JE. Lipid rafts and HIV pathogenesis: virionassociated cholesterol is required for fusion and infection of susceptible cells. AIDS Res Hum Retroviruses 2003; 19:675-687.

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Götzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. J Clin Epidemiol. 2009;62:e1–34.

Liberati A. Meta-analysis: statistical alchemy for the 21st century: discussion. A plea for a more balanced view of meta-analysis and systematic overviews of the effect of health care interventions. J Clin Epidemiol 1995; 48: 81-86.

Lichterfeld M, Yu XG, Cohen D, Addo MM, Malenfant J, Perkins B, Pae E, et al. HIV-1 Nef is preferentially recognized by CD8 T cells in primary HIV-1 infection despite a relatively high degree of genetic diversity. AIDS. 2004; 18:1383–1392.

Lifson JD, Reyes GR, McGrath MS, Stein BS, Engleman EG. AIDS retrovirus induced cytopathology: giant cell formation and involvement of CD4 antigen. Science 1986;232:1123-7.

Light RJ, Pillemer DB. Summing up: The Science of Reviewing Research. Cambridge: Mass, Harvard University Press, 1984.

Likert R. A technique for the measurement of attitudes. Arch Psychology. 1932;22(140):55.

Lin NH, Kuritzkes DR. Tropism Testing in the Clinical Management of HIV-1 Infection. Curr Opin HIV AIDS. 2009 Nov; 4(6): 481–487.

Lindbäck S, Thorstensson R, Karlsson AC, von Sydow M, Flamholc L, Blaxhult A, Sönnerborg A, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection and duration of follow-up after HIV exposure. Karolinska Institute Primary HIV Infection Study Group. AIDS. 2000;14:2333–2339.

Lipovsek V, Longfield K, Buszin J. Can follow-up study questions about correct and consistent condom use reduce respondent over-reporting among groups at high risk? An analysis of datasets from six countries. Reprod Health. 2010;7:9.

Liu J, O'Brien KL, Lynch DM, Simmons NL, La Porte A, Riggs AM, Abbink P, et al. Immune control of an SIV challenge by a T-cell-based vaccine in rhesus monkeys. Nature. 2009; 457:87–91.

Liu S, Kong C, Wu J, Ying H, Zhu H. Effect of CCR5-Δ32 heterozygosity on HIV-1 susceptibility: a meta-analysis. PLoS One 2012; 7:e35020.

Long S, Freese J. Regression Models for Categorical. Dependent Variables Using STATA. Third Edition 2014.

López R, Bravo MJ, Barrio G, Lardelli P, Bueno A, de la Fuente L. HIV-transmission knowledge in drug users from outpatient facilities in Spain. A national survey. Drug Alcohol Depend. 1994 Feb;34(3):181-90.

Lorenzi P, Opravil M, Hirschel B, Chave JP, Furrer HJ, Sax H, Perneger TV, et al. Impact of drug resistance mutations on virologic response to salvage therapy. Swiss HIV Cohort Study. AIDS 1999;13:F17-21.

Low AJ, Mburu G, Welton NJ, May MT, Davies CF, French C, Turner KM, et al. Impact of Opioid Substitution Therapy on Antiretroviral Therapy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Infect Dis. 2016 Oct 15;63(8):1094-1104.

Lu W, Zeng G, Luo J, Duo S, Xing G, Guo-Wei D, Jian-Ping Z, et al. HIV transmission risk among serodiscordant couples: a retrospective study of former plasma donors in Henan, China. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010;55:232–238.

Lyss SB, Branson BM, Kroc KA, Couture EF, Newman DR, Weinstein RA. Detecting unsuspected HIV infection with a rapid whole-blood HIV test in an urban emergency department. J Acquir Immune Defic Syndr 2007;44:435-42.

Lytle CD, Carney PG, Vohra S, Cyr WH, Bockstahler LE. Virus leakage through natural membrane condoms. Sex Transm Dis. 1990 Apr-Jun;17(2):58-62.

Lytle CD, Routson LB, Seaborn GB, Dixon LG, Bushar HF, Cyr WH. An in vitro evaluation of condoms as barriers to a small virus. Sex Transm Dis. 1997;24:161–164.

Ma ZM, Stone M, Piatak M, Schweighardt B, Haigwood NL, Montefiori D, Lifson JD, et al. High Specific Infectivity of Plasma Virus from the Pre-Ramp-Up and Ramp-Up Stages of Acute Simian Immunodeficiency Virus Infection. Journal of Virology. 2009;83(7):3288-3297.

MacArthur GJ, Minozzi S, Martin N, Vickerman P, Deren S, Bruneau J, Degenhardt L, et al. Opiate substitution treatment and HIV transmission in people who inject drugs: systematic review and meta-analysis. The BMJ. 2012;345:e5945.

MacLachlan EW, Baganizi E, Bougoudogo F, Castle S, Mint-Youbba Z, Gorbach P, Parker K, et al. The feasibility of integrated STI prevalence and behaviour surveys in developing countries. Sex Transm Infect. 2002 Jun;78(3):187-9.

Madara JL, Nash S, Moore R, Atisook K: Structure and function of the intestinal epithelial barrier in health and disease. Monogr Pathol 1990; 31:306–324.

Malekinejad M, Johnston LG, Kendall C, Kerr LR, Rifkin MR, Rutherford GW. Using respondent-driven sampling methodology for HIV biological and behavioral surveillance in international settings: a systematic review. AIDS Behav 2008; 12: S105.

Malta M, Strathdee SA, Magnanini MMF, Bastos FI. Adherence to antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome among drug users: A systematic review. Addiction 2008;103:1242-57.

Mansky LM. Retrovirus mutation rates and their role in genetic variation. J Gen Virol 1998;79:1337-45.

Mantell JE, Stein ZA, Susser I. Women in the time of AIDS: barriers, bargains, and benefits. AIDS Educ Prev. 2008;20(2):91–106.

Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J Natl Cancer Inst. 1959;22:719–748.

Marban C, Suzanne S, Dequiedt F, de Walque S, Redel L, Van Lint C, Aunis D, et al. Recruitment of chromatin-modifying enzymes by CTIP2 promotes HIV-1 transcriptional silencing. EMBO J. 2007 Jan 24;26(2):412-23.

Marfatia YS, Pandya I, Mehta K. Condoms: Past, present, and future. Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases. 2015;36(2):133-139.

Marfatia YS, Patel D, Menon DS, Naswa S. Genital contact allergy: A diagnosis missed. Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases. 2016;37(1):1-6.

Marin M, Rose KM, Kozak SL, Kabat D. HIV-1 Vif protein binds the editing enzyme APOBEC3G and induces its degradation. Nat Med 2003; 9:1398-403.

Marks G, Gardner LI, Rose CE, Zinski A, Moore RD, Holman S, Rodriguez AE, et al. Time above 1500 copies: a viral load measure for assessing transmission risk of HIV-positive patients in care. AIDS. 2015 May 15;29(8):947-54.

Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodi N, Nair G, Palanee T, et al; VOICE Study Team. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. N Engl J Med. 2015 Feb 5;372(6):509-18.

Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, D'Aquila RT, DeGruttola V, Fischl MA, Hammer SM, et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. J Infect Dis. 1998; 177:40-47.

Marseille E, Kahn JG, Billinghurst K, Saba J. Cost-effectiveness of the female condom in preventing HIV and STDs in commercial sex workers in rural South Africa. Soc Sci Med. 2001;52(1):135–148.

Marseille E, Kahn JG. Smarter Programming of the Female Condom: Increasing Its Impact on HIV Prevention in the Developing World. San Francisco, CA: FSG Social Impact Advisors; 2008.

Martin GE, Gossez M, Williams JP, Stöhr W, Meyerowitz J, Leitman EM, Goulder P, et al. Post-treatment control or treated controllers? Viral remission in treated and untreated primary HIV infection. AIDS. 2017;31:477–84.

Martin MP, Gao X, Lee JH, Nelson GW, Detels R, Goedert JJ, Buchbinder S, et al. Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. Nat Genet. 2002; 31:429–434.

Masciotra S, McDougal JS, Feldman J, Sprinkle P, Wesolowski L, Owen SM. Evaluation of an alternative HIV diagnostic algorithm using specimens from seroconversion panels and persons with established HIV infections. J Clin Virol. 2011 Dec;52 Suppl 1:S17-22.

Mathers BM, Degenhardt L, Ali H, Wiessing L, Hickman M, Mattick RP, Myers B, et al; 2009 Reference Group to the UN on HIV and Injecting Drug Use. HIV prevention, treatment, and care services for people who inject drugs: a systematic review of global, regional, and national coverage. Lancet 2010; 375:1014-1028.

Mattapallil JJ, Douek DC, Hill B, Nishimura Y, Martin M, Roederer M. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. Nature. 2005; 434:1093– 1097.

Mayer KH, Peipert J, Fleming T, Fullem A, Moench T, Cu-Uvin S, Bentley M, et al. Safety and tolerability of BufferGel, a novel vaginal microbicide, in women in the United States. Clin Infect Dis. 2001 Feb 1;32(3):476-82.

Mazzitelli M, Caridà G, Scigliano C, Vallone MC, Pirrò F, Lombardo MR, Clemente G, et al. Knowledge of HIV infection and transmission: a knowledge, attitudes, beliefs and practices (KABP) survey among a sample of students at the "Magna Graecia", University of Catanzaro. Ann Ist Super Sanita. 2016 Oct-Dec;52(4):530-535.

McAllister J, Read P, McNulty A, Tong WW, Ingersoll A, Carr A. Raltegravir-emtricitabine-tenofovir as HIV nonoccupational post-exposure prophylaxis in men who have sex with men: safety, tolerability and adherence. HIV Med. 2014;15(1):13-22.

McCoombe SG, Short RV. Potential HIV-1 target cells in the human penis. AIDS. 2006 Jul 13;20(11):1491-5.

McCormack S, Dunn D. Pragmatic open-label randomised trial of preexposure prophylaxis: the PROUD study. CROI (2015). Available at: http://www. croiconference.org/sessions/pragmatic-open-label-randomised-trial-preexposure-prophylaxis-proud-study. Accessed 9 February 2016.

McDonald D, Wu L, Bohks SM, KewalRamani VN, Unutmaz D, Hope TJ. Recruitment of HIV and its receptors to dendritic cell-T cell junctions. Science 2003;300:1295-7.

McGowan I, Dezzutti C. Rectal microbicide development. Curr Top Microbiol Immunol. 2014;383:117–136.

McGowan I, Elliott J, Fuerst M, Taing P, Boscardin J, Poles M, Anton P. Increased HIV-1 mucosal replication is associated with generalized mucosal cytokine activation. J Acquir Immune Defic Syndr 2004;37:1228-36.

McGowan I. Microbicides for HIV prevention: reality or hope? Curr Opin Infect Dis. 2010;23(1):26–31.

McGowan I. Rectal Microbicides: Can We Make Them and Will People Use Them? AIDS and Behavior. 2011;15:66–71.

McMichael AJ, Borrow P, Tomaras GD, Goonetilleke N, Haynes BF. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. Nat Rev Immunol. 2010 Jan;10(1):11-23.

McHugh ML. The Chi-square test of independence. Biochemia Medica. 2013;23(2):143-149.

Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Horowitz A, Hurley A, Hogan C, Boden D, et al. 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.

Mehandru S, Tenner-Racz K, Racz P, Markowitz M. The gastrointestinal tract is critical to the pathogenesis of acute HIV-1 infection. J Allergy Clin Immunol. 2005 Aug;116(2):419-22.

Melikyan GB. Common principles and intermediates of viral protein-mediated fusion: the HIV-1 paradigm. Retrovirology. 2008;5:111.

Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, Kingsley LA, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. Ann Intern Med 1997;126:946-54.

Melo MG, Santos BR, De Cassia Lira R, Varella IS, Turella ML, Rocha TM, Nielsen-Saines K. Sexual transmission of HIV-1 among serodiscordant couples in Porto Alegre, southern Brazil. Sex Transm Dis. 2008 Nov;35(11):912-5.

Meng G, Wei X, Wu X, Sellers MT, Decker JM, Moldoveanu Z, Orenstein JM, et al. Primary intestinal epithelial cells selectively transfer R5 HIV-1 to CCR5+ cells. Nat Med 2002;8:150-6.

Metzger DS, Donnell D, Celentano DD, Jackson JB, Shao Y, Aramrattana A, Wei L, et al. Expanding substance use treatment options for HIV prevention with Buprenorphine-Naloxone: HIV Prevention Trials Network 058 (HPTN 058). Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999). 2015;68(5):554-561.

Metzger DS, Woody GE, McLellan AT, O'Brien CP, Druley P, Navaline H, DePhilippis D, et al. Human-immunodeficiency-virus seroconversion among intravenous-drug-users in-of-treatment and out-of-treatment - an 18-month prospective follow-up. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology 1993; 6:1049–1056.

Meylan PR, Guatelli JC, Munis JR, Richman DD, Kornbluth RS. Mechanisms for the inhibition of HIV replication by interferons-alpha, -beta, and -gamma in primary human macrophages. Virology 1993;193:138-48.

Miclat NN, Hodgkinson R, Marx GF. Neonatal gastric pH. Anesth Analg. 1978;57:98–101.

MTN - Microbicide Trial Network Rectal (2018). Microbicides Fact Sheet. Available at: http://www.mtnstopshiv.org/node/2864. Accessed 20 May 2018.

Migueles SA, Weeks KA, Nou E, Berkley AM, Rood JE, Osborne CM, Hallahan CW, et al. Defective human immunodeficiency virus-specific CD8+ T-cell polyfunctionality, proliferation, and

cytotoxicity are not restored by antiretroviral therapy. Journal of virology. 2009;83(22):11876–89.

MHRP – Military HIV Research Program (2018). RV 254/SEARCH10. Available at: https://www.hivresearch.org/rv-254search10. Accessed 2 November 2018.

Miller CJ. Host and viral factors influencing heterosexual HIV transmission. Rev Reprod 1998;3:42-51.

Miller CJ, Shattock RJ. Target cells in vaginal HIV transmission. Microbes Infect 2003;5:59-67.

Miller MF, Haley C, Koziel MJ, Rowley CF. Impact of hepatitis C virus on immune restoration in HIV-infected patients who start highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2005; 41:713-720.

Miller RJ, Cairns JS, Bridges S, Sarver N. Human immunodeficiency virus and AIDS: insights from animal lentiviruses. J Virol. 2000;74(16):7187–7195.

Miller TE, Booraem C, Flowers JV, Iversen AE. Changes in knowledge, attitudes, and behavior as a result of a community-based AIDS prevention program. AIDS Educ Prev. 1990 Spring;2(1):12-23.

Miller V, Phillips A, Rottmann C, Staszewski S, Pauwels R, Hertogs K, de Béthune MP, et al. Dual resistance to zidovudine and lamivudine in patients treated with zidovudine-lamivudine combination therapy: association with therapy failure. J Infect Dis 1998;177:1521-32.

Miller WC, Rosenberg NE, Rutstein SE, Powers KA. Role of acute and early HIV infection in the sexual transmission of HIV. Curr Opin HIV AIDS. 2010; 5:277–282.

Millett GA, Flores SA, Marks G, Reed JB, Herbst JH. Circumcision status and risk of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men: a meta-analysis. Jama. 2008;300(14):1674–1684.

Minagar A, Commins D, Alexander JS, Hoque R, Chiappelli F, Singer EJ, Nikbin B, et al. NeuroAIDS: Characteristics and Diagnosis of the Neurological Complications of AIDS. Mol Diagn Ther 2008;12:25-43.

Minuk G, Bohme CE, Bowen TJ. Condoms and hepatitis B virus infection. Ann Intern Med. 1986 Apr;104(4):584.

Mofenson LM. Prevention in neglected subpopulations: prevention of mother-to-child transmission of HIV infection. Clin Infect Dis. 2010 May 15;50 Suppl 3:S130-48.

Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer WA 3rd, Whitehouse J, Moye J Jr, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. N Engl J Med. Aug 5 1999;341(6):385-393.

Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999;354:1896–1900.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. J Clin Epidemiol. 2009;62:1006–1012.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Int J Surg. 2010;8(5):336-41.

Molina JM, Delfraissy JF. On demand PrEP with oral TDF-FTC in MSM: results of the ANRS ipergay trial. CROI 2015. Oral late breaker abstract 23LB. Available at: http://www.croiconference.org/sessions/demand-prep-oral-tdf-ftc-msm-results-anrs-ipergay-trial. Accessed 8 March 2016.

Moore JP, Kitchen SG, Pugach P, Zack JA. The CCR5 and CXCR4 coreceptors - central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection. AIDS Res Hum Retroviruses. 2004; 20:111-126

Moore JR, Schneider SM. Acute human immunodeficiency virus (HIV) infection presenting with fever, elevated amylase/lipase, and hematologic abnormalities. J Emerg Med. 2013 May;44(5):e341-4.

Moore PL, Crooks ET, Porter L, Zhu P, Cayanan CS, Grise H, Corcoran P, et al. Nature of nonfunctional envelope proteins on the surface of human immunodeficiency virus type 1. J Virol. 2006; 80:2515–2528.

Moses S, Bradley JE, Nagelkerke NJ, Ronald AR, Ndinya-Achola JO, Plummer FA. Geographical patterns of male circumcision practices in Africa: association with HIV seroprevalence. IntJ Epidemiol 1990; 19(3):693–697.

Moss AR, Bacchetti P. Natural history of HIV infection. AIDS. 1989;3:55–61.

Mowat AM, Viney JL. The anatomical basis of intestinal immunity. Immunol Rev 1997;156:145-66.

Mudd JC, Brenchley JM. Gut Mucosal Barrier Dysfunction, Microbial Dysbiosis, and Their Role in HIV-1 Disease Progression. J Infect Dis. 2016 Oct 1;214 Suppl 2:S58-66.

Mujugira A, Celum C, Coombs RW, Campbell JD, Ndase P, Ronald A, Were E, et al; Partners PrEP Study Team. HIV Transmission Risk Persists During the First 6 Months of Antiretroviral Therapy. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 Aug 15;72(5):579-84.

Mukandavire C, Low A, Mburu G, Trickey A, May MT, Davies CF, French CE, et al. Impact of opioid substitution therapy on the HIV prevention benefit of antiretroviral therapy for people who inject drugs. AIDS. 2017 May 15;31(8):1181-1190.

Musicco M, Lazzarin A, Nicolosi A, Gasparini M, Costigliola P, Arici C, Saracco A. Antiretroviral treatment of men infected with human immunodeficiency virus type 1 reduces the incidence of heterosexual transmission. Arch Intern Med. 1994;154:1971–1976.

Nasrullah M, Ethridge SF, Delaney KP, Wesolowski LG, Granade TC, Schwendemann J, Boromisa RD, et al. Comparison of alternative interpretive criteria for the HIV-1 Western blot and results of the Multispot HIV1/HIV-2 Rapid Test for classifying HIV-1 and HIV-2 infections. J Clin Virol. 2011;52(Suppl 1):S23–7.

NIAID - National Institute of Allergy and Infectious Diseases (2018). Available at: https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/hiv-prevention. Accessed 30 October 2018.

NIAID - National Institute of Allergy and Infectious Diseases (2014). Evaluating the safety, tolerability, and pharmacokinetics of an investigational, injectable HIV medicine (GSK1265744) in HIV-uninfected adults. Available at: http://clinicaltrials.gov/ct2/ show/NCT02178800. Accessed 16 November 2017.

NIAID - National Institute of Allergy and Infectious Diseases. First New HIV Vaccine Efficacy Study in Seven Years Has Begun (2016b). Available at: https://www.niaid.nih.gov/news-events/first-new-hiv-vaccine-efficacy-study-seven-years-has-begun. Accessed 14 November 2017.

NIAID - National Institute of Allergy and Infectious Diseases. NIH and partners launch HIV vaccine efficacy study (2017). Available at: https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-partners-launch-hiv-vaccine-efficacy-study. Accessed 4 November 2018.

NIAID - National Institute of Allergy and Infectious Diseases. NIH Launches Large Clinical Trials of Antibody-Based HIV Prevention (2016a). Available at: https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-launches-large-clinical-trials-antibody-based-hiv-prevention. Accessed 15 November 2017.

NIDA – IAS, National Institute on Drug Abuse and International AIDS Society. Report Prevention and Treatment of HIV/AIDS Among Drug Using Populations: A Global Perspective. Washington, DC: NIDA/IAS; 2010.

Naylor CD. Meta-analysis and the meta-epidemiology of clinical research. BMJ. 1997;315:617–619.

Ndase P, Celum C, Thomas K, Donnell D, Fife KH, Bukusi E, Delany-Moretlwe S, et al; Partners in Prevention HSVHIV Transmission Study Team. Outside sexual partnerships and risk of HIV acquisition for HIV uninfected partners in African HIV serodiscordant partnerships. J Acquir Immune Defic Syndr. 2012;59:65–71.

Nduati R, Mbori-Ngacha D, John G, Richardson B, Kreiss J. Breastfeeding in women with HIV. JAMA. 2000;284:956–957.

Neutra MR. Interactions of viruses and microparticles with apical plasma membranes of M cells: implications for human immunodeficiency virus transmission. J Infect Dis 1999;179:S441-3.

Nel A, van Niekerk N, Kapiga S, Bekker LG, Gama C, Gill K, Kamali A, et al. Safety and Efficacy of a Dapivirine Vaginal Ring for HIV Prevention in Women. N Engl J Med. 2016 Dec 1;375(22):2133-2143.

Nguyen DH, Taub D. CXCR4 function requires membrane cholesterol: implications for HIV infection. J Immunol 2002; 168:4121-4126.

Nicollete JD. The female condom - Where method and user effectiveness meet. Stanford Med Stud Clin J. 1996.

Nicolosi A, Corrêa Leite ML, Musicco M, Arici C, Gavazzeni G, Lazzarin A. The efficiency of male-to-female and female-to-male sexual transmission of the human immunodeficiency virus: a study of 730 stable couples. Italian Study Group on HIV Heterosexual Transmission. Epidemiology. 1994 Nov;5(6):570-5.

Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH, Gray G, et al; NICHD HPTN 040/PACTG 1043 Protocol Team. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. N Engl J Med. 2012 Jun; 366(25):2368–79.

Nikolopoulos GK, Christaki E, Paraskevis D, Bonovas S. Pre-Exposure Prophylaxis for HIV: Evidence and Perspectives. Curr Pharm Des. 2017;23(18):2579-2591.

Nikolopoulos GK, Katsoulidou A, Kantzanou M, Rokka C, Tsiara C, Sypsa V, Paraskevis D, et al. Evaluation of the limiting antigen avidity EIA (LAg) in people who inject drugs in Greece. Epidemiol Infect. 2017 Jan;145(2):401-412.

Nikolopoulos GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E, Moschidis Z, Sypsa V, Zavitsanos X, Kalapothaki V, et al. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and metaanalysis. Clin Infect Dis 2009; 48:1763-1771.

Nikolopoulos GK, Pavlitina E, Muth SQ, Schneider J, Psichogiou M, Williams LD, Paraskevis D, et al. A network intervention that locates and intervenes with recently HIV-infected persons: The Transmission Reduction Intervention Project (TRIP). Sci Rep. 2016 Dec 5;6:38100.

Norman G. Likert scales, levels of measurement and the "laws" of statistics. Adv Health Sci Educ Theory Pract. 2010;15(5):625–632.

Normand SL. Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting. Stat Med 1999; 18:321-359.

Norris PJ, Pappalardo BL, Custer B, Spotts G, Hecht FM, Busch MP. Elevations in IL-10, TNF-alpha, and IFN-gamma from the earliest point of HIV Type 1 infection. AIDS Res Hum Retroviruses. 2006 Aug;22(8):757-62.

Noroozinejad G, Yarmohmmadi Vasel M, Bazrafkan F, Sehat M, Rezazadeh M, Ahmadi K. Perceived Risk Modifies the Effect of HIV Knowledge on Sexual Risk Behaviors. Frontiers in Public Health. 2013;1:33.

Nubed CK, Akoachere TKJF. Knowledge, attitudes and practices regarding HIV/AIDS among senior secondary school students in Fako Division, South West Region, Cameroon. BMC Public Health. 2016;16:847.

O' Brien TR, Busch MP, Donegan E, Ward JW, Wong L, Samson SM, Perkins HA, et al. Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 from transfusion recipients to their sex partners. J Acquir Immune Defic Syndr. 1994;7:705–710.

O' Cofaigh E, Lewthwaite P. Natural history of HIV and AIDS. Medicine. 2013;41(8):411–416.

O' Connor TJ, Kinchington D, Kangro HO, Jeffries DJ. The activity of candidate virucidal agents, low pH and genital secretions against HIV-1 in vitro. Int J STD AIDS. 1995 Jul-Aug;6(4):267-72.

Oliveira MF, Chaillon A, Nakazawa M, Vargas M, Letendre SL, Strain MC, Ellis RJ, et al. Early antiretroviral therapy is associated with lower HIV DNA molecular diversity and lower inflammation in cerebrospinal fluid but does not prevent the establishment of compartmentalized HIV DNA populations. PLoS Pathog. 2017;13:e1006112.

Ono A. Relationships between plasma membrane microdomains and HIV-1 assembly. Biol Cell. 2010 Mar 25;102(6):335-50.

Ono A, Freed EO. Plasma membrane rafts play a critical role in HIV-1 assembly and release. Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98:13925-13930.

Ou CY, Kwok S, Mitchell SW, Mack DH, Sninsky JJ, Krebs JW, Feorino P, et al. DNA amplification for direct detection of HIV-1 in DNA of peripheral blood mononuclear cells. Science. 1988 Jan 15;239(4837):295-7.

Otiashvili D, Piralishvili G, Sikharulidze Z, Kamkamidze G, Poole S, Woody GE. Methadone and buprenorphine-naloxone are effective in reducing illicit buprenorphine and other opioid use, and reducing HIV risk behavior - outcomes of a randomized trial. Drug Alcohol Depend. 2013 Dec 1;133(2):376-82.

Owen SM. Testing for acute HIV infection: implications for treatment as prevention. Curr Opin HIV AIDS. 2012 Mar;7(2):125-30.

Padian N, McCoy S, Balkus J, Wasserheit J. Weighing the gold in the gold standard: Challenges in HIV prevention research. AIDS. 2010; 24: 621–635.

Padian NS, McCoy SI, Karim SS, Hasen N, Kim J, Bartos M, Katabira E, et al. HIV prevention transformed: the new prevention research agenda. Lancet. 2011;378:269–278.

Padian NS, Shiboski SC, Glass SO, Vittinghoff E. Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus (HIV) in northern California: results from a ten-year study. Am J Epidemiol. 1997 Aug 15;146(4):350-7.

Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med 1998; 338:853-860.

Palmateer N, Kimber J, Hickman M, Hutchinson S, Rhodes T, Goldberg D. Evidence for the effectiveness of sterile injecting equipment provision in preventing hepatitis C and human immunodeficiency virus transmission among injecting drug users: a review of reviews. Addiction 2010;105:844-859.

Pan Z, Trikalinos TA, Kavvoura FK, Lau J, Ioannidis JP. Local Literature Bias in Genetic Epidemiology: An Empirical Evaluation of the Chinese Literature. Gwinn M, ed. PLoS Medicine. 2005;2(12):e334.

Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, Butini L, Montroni M, Fox CH, Orenstein JM, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. Nature. 1993C;362:355–358.

Papetti C, Mezzaroma I, D'Offizi GP, Valdarchi C, Pinter E, Aiuti F, Luzi G. High prevalence of HIV heterosexual transmission in one hundred stable couples. Int Conf AIDS. 1990;6:101.

Paraskevis D, Nikolopoulos G, Tsiara C, Paraskeva D, Antoniadou A, Lazanas M, Gargalianos P, et al. HIV-1 outbreak among injecting drug users in Greece, 2011: a preliminary report. Euro Surveill. 2011;16(36):pii=19962.

Parikh UM, Dobard C, Sharma S, Cong ME, Jia H, Martin A, Pau CP, et al. Complete protection from repeated vaginal simian-human immunodeficiency virus exposures in macaques by a topical gel containing tenofovir alone or with emtricitabine. J Virol. 2009 Oct;83(20):10358-65.

Parrish NF, Gao F, Li H, Giorgi EE, Barbian HJ, Parrish EH, Zajic L, et al. Phenotypic properties of transmitted founder HIV-1. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Apr 23; 110(17): 6626–6633.

Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. AIDS. 2014;28:1509–1519.

Patsopoulos NA, Analatos AA, Ioannidis JP. Relative citation impact of various study designs in the health sciences. JAMA. 2005;293:2362–2366.

Patterson BK, Landay A, Siegel JN, Flener Z, Pessis D, Chaviano A, Bailey RC. Susceptibility to human immunodeficiency virus-1 infection of human foreskin and cervical tissue grown in explant culture. Am J Pathol. 2002 Sep;161(3):867-73.

Paul SR, Donner A. Small sample performance of tests of homogeneityof odds ratios in k 2X2 tables. Stat Med 1992; 11:159-165.

Pavie J, Rachline A, Loze B, Niedbalski L, Delaugerre C, Laforgerie E, Plantier JC, et al. Sensitivity of five rapid HIV tests on oral fluid or finger-stick whole blood: a real-time comparison in a healthcare setting. PLoS One. 2010 Jul 19;5(7):e11581.

Peluso MJ, Valcour V, Ananworanich J, Sithinamsuwan P, Chalermchai T, Fletcher JL, Lerdlum S, et al; RV254/SEARCH 010 and SEARCH 011 Study Teams. Absence of cerebrospinal fluid signs of neuronal injury before and after immediate antiretroviral therapy in acute HIV infection. J Infect Dis. 2015;212:1759–67.

Peralta L, Constantine N, Griffin Deeds B, Martin L, Ghalib K. Evaluation of youth preferences for rapid and innovative human immunodeficiency virus antibody tests. Arch Pediatr Adolesc Med 2001;155:838-43.

Persaud D, Gay H, Ziemniak C, Chen YH, Piatak M Jr, Chun TW, Strain M, et al. Absence of detectable HIV-1 viremia after treatment cessation in an infant. N Engl J Med. 2013; 369(19):1828–35.

Peterman TA, Stoneburner RL, Allen JR, Jaffe HW, Curran JW. Risk of human immunodeficiency virus transmission from heterosexual adults with transfusion-associated infections. JAMA. 1988;259:55–58.

Peters A, Jansen W, van Driel F. The female condom: the international denial of a strong potential. Reprod Health Matters. 2010;18(35):119–128.

Pettifor A, MacPhail C, Corneli A, Sibeko J, Kamanga G, Rosenberg N, Miller WC, et al. Continued high risk sexual behavior following diagnosis with acute HIV infection in South Africa and Malawi: implications for prevention. AIDS Behav. 2011 Aug;15(6):1243-50.

Petitti DB. Meta-analysis, decision analysis, and cost-effectiveness analysis. New York: Oxford University Press, 2000.

Phillips AN. Reduction of HIV concentration during acute infection: independence from a specific immune response. Science. 1996; 271:497–499.

Phillips AN, Lundgren JD. The CD4 lymphocyte count and risk of clinical progression. Curr Opin HIV AIDS 2006; 1:43-49.

Piatak MJr, Saag MS, Yang LC, Clark SJ, Kappes JC, Luk KC, Hahn BH, et al. High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. Science. 1993;259:1749–1754.

Pilcher CD, Eron JJ Jr, Galvin S, Gay C, Cohen MS. Acute HIV revisited: new opportunities for treatment and prevention. J Clin Invest. 2004 Apr. 113(7):937-45.

Pilcher CD, Tien HC, Eron JJ Jr, Vernazza PL, Leu SY, Stewart PW, Goh LE, et al; Quest Study; Duke-UNC-Emory Acute HIV Consortium. Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV. J Infect Dis. 2004 May 15;189(10):1785-92.

Picker LJ, Hansen SG, Lifson JD. New paradigms for HIV/AIDS vaccine development. Annu Rev Med. 2012;63:95-111.

Pincus JM, Crosby SS, Losina E, King ER, LaBelle C, Freedberg KA. Acute human immunodeficiency virus infection in patients presenting to an urban urgent care center. Clin Infect Dis. 2003 Dec 15;37(12):1699-704.

Pinkerton SD, Abramson PR. Effectiveness of condoms in preventing HIV transmission. Soc Sci Med. 1997 May;44(9):1303-12.

Pinkerton SD, Abramson PR, Turk ME. Updated estimates of condom effectiveness. J Assoc Nurses AIDS Care. 1998 Nov-Dec;9(6):88-9.

Pinto LA, Landay AL, Berzofsky JA, Kessler HA, Shearer GM. Immune response to human immunodeficiency virus (HIV) in health care workers occupationally exposed to HIV-contaminated blood. Am J Med. 1997;102(5B):21–24.

Plautz A, Meekers D. Evaluation of the reach and impact of the 100% Jeune youth social marketing program in Cameroon: findings from three crosssectional surveys. Reprod Health. 2007;4:1.

Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, Dal Maso L, Battegay M, Bouchardy C, Furrer H, et al; Swiss HIV Cohort Study. Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. AIDS 2008;22:301-6.

Polis CB, Curtis KM. Use of hormonal contraceptives and HIV acquisition in women: a systematic review of the epidemiological evidence. Lancet Infect Dis. 2013 Sep;13(9):797-808.

Poljak M, Smit E, Ross J. 2008 European Guideline on HIV testing. Int J STD AIDS 2009; 20:77–83.

Pollara J, Landucci G, Trac C, White C, Yates N, Kappes J, Ochsenbauer C, et al; CHAVI Team. Early appearance of ADCC- and ADCVI-mediating antibody responses against autologous HIV-1 transmitted/founder virus. AIDS Res Hum Retroviruses. 2010; 26:A-12.

Popov S, Rexach M, Ratner L, Blobel G, Bukrinsky M. Viral protein R regulates docking of the HIV-1 preintegration complex to the nuclear pore complex. J Biol Chem 1998;273:13347-13352.

Prasad S. Knowledge and Practices on HIV/AIDS among Injecting Drug Users. Academic Voices: A Multidisciplinary Journal. 2014;3:62-67.

Prochaska JO, Redding CA, Harlow LL, Rossi JS, Velicer WF. The transtheoretical model of change and HIV prevention: a review. Health Educ Q 1994; 21:471-86.

PATH, UNFPA - Program for Appropriate Technology in Health and United Nations Population Fund. Female Condom: A Powerful Tool for Protection. Seattle, WA: UNFPA and PATH; 2006. Available at: https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/female_condom.pdf. Accessed 5 April 2017.

Pullium JK, Adams DR, Jackson E, Kim CN, Smith DK, Janssen R, Gould K, et al. Pig-tailed macaques infected with human immunodeficiency virus (HIV) type 2GB122 or

simian/HIV89.6p express virus in semen during primary infection: new model for genital tract shedding and transmission. J Infect Dis. 2001 Apr 1;183(7):1023-30.

Qian HZ, Ruan Y, Liu Y, Milam DF, Spiegel HM, Yin L, Li D, et al. Lower HIV risk among circumcised men who have sex with men in China: Interaction with anal sex role in a cross-sectional study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 Apr 1; 71(4): 444–451.

Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, Meehan MO, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. N Engl J Med. 2000 Mar 30;342(13):921-9.

Ragni MV, Kingsley LA, Nimorwicz P, Gupta P, Rinaldo CR. HIV heterosexual transmission in hemophilia couples: lack of relation to T4 number, clinical diagnosis, or duration of HIV exposure. J Acquir Immune Defic Syndr. 1989;2:557–563.

Ramjee G, Kamali A, McCormack S. The last decade of microbicide clinical trials in Africa: from hypothesis to facts. AIDS. 2010 Oct;24 Suppl 4:S40-9.

Rana R, Singhal R. Chi-square test and its application in hypothesis testing. J Pract Cardiovasc Sci 2015;1:69-71.

Reeves JD, Doms RW. Human Immunodeficiency Virus Type 2. J Gen Virol 2002 Jun; 83 (Pt 6): 1253–65.

Rehm J, Shield KD, Joharchi N, Shuper PA. Alcohol consumption and the intention to engage in unprotected sex: systematic review and meta-analysis of experimental studies. Addiction. 2012;107:51–59.

Remien RH, Higgins JA, Correale J, Bauermeister J, Dubrow R, Bradley M, Steward WT, et al. Lack of Understanding of Acute HIV Infection among Newly-Infected Persons – Implications for Prevention and Public Health. The NIMH Multisite Acute HIV Infection Study: II. AIDS and behavior. 2009;13(6):1046-1053.

Ren X, Park SY, Bonifacino JS, Hurley JH. How HIV-1 Nef hijacks the AP-2 clathrin adaptor to downregulate CD4. Elife. 2014;3:e01754.

Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R, Premsri N, et al; MOPH-TAVEG Investigators. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. N Engl J Med. 2009 Dec 3;361(23):2209-20.

Reynolds SJ, Shepherd ME, Risbud AR, Gangakhedkar RR, Brookmeyer RS, Divekar AD, Mehendale SM, et al. Male circumcision and risk of HIV-1 and other sexually transmitted infections in India. Lancet. 2004 Mar 27;363(9414):1039-40.

Richman DD, Wrin T, Little SJ, Petropoulos CJ. Rapid evolution of the neutralizing antibody response to HIV type 1 infection. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003; 100:4144–4149.

Richter S, Ping YH, Rana TM. TAR RNA loop: a scaffold for the assembly of a regulatory switch in HIV replication. Proc Natl Acad Sci U SA 2002;99:7928-33.

Risser JM, Padgett P, Wolverton M, Risser WL. Relationship between heterosexual anal sex, injection drug use and HIV infection among black men and women. Int J STD AIDS. 2009;20:310–314.

Rizzuto CD, Wyatt R, Hernandez-Ramos N, Sun Y, Kwong PD, Hendrickson WA, Sodroski J. A conserved HIV gp120 glycoprotein structure involved in chemokine receptor binding. Science 1998;280:1949-1953.

Robb ML, Eller LA, Kibuuka H, Rono K, Maganga L, Nitayaphan S, Kroon E, et al; RV 217 Study Team. Prospective Study of Acute HIV-1 Infection in Adults in East Africa and Thailand. N Engl J Med. 2016 Jun 2;374(22):2120-30.

Rodger A, Bruun T, Cambiano V, Vernazza P, Estrada V, Van Lunzen J, Collins S, et al; for the PARTNER Study Group. Abtract 153LB: HIV transmission risk through condomless sex if HIV+ partner on suppressive ART: PARTNER study. NAPWHA (2014). Available at: http://napwha.org.au/sites/default/files/CROI%20Abstract%20153LB_0.pdf. Accessed 6 January 2015.

Roddy RE, Zekeng L, Ryan KA, Tamoufe U, Weir SS, Wong EL. A controlled trial of nonoxynol-9 film to reduce male-to-female transmission of sexually transmitted diseases. N Engl J Med. 1998;339:504–10.

Romano JW, Robbiani M, Doncel GF, Moench T. Non-specific microbicide product development: Then and now. Curr HIV Res. 2012;10(1):9–18.

Rosenberg MJ, Waugh MS, Solomon HM, Lyszkowski ADL. The male polyurethane condom: review of current knowledge. Contraception.1996;53(3):141-146.

Rosenstock IM, Strecher VJ, Becker MH. The health belief model and HIV risk behavior change. In: DiClemente RJ, Peterson JL (Eds). Preventing AIDS. AIDS Prevention and Mental Health. Springer, Boston, MA 1994; pp. 5-24.

Røttingen JA, Cameron DW, Garnett GP. A systematic review of the epidemiologic interactions between classic sexually transmitted diseases and HIV: how much really is known? Sex Transm Dis. 2001 Oct;28(10):579-97.

Roumelioutou-Karayannis A, Nestoridou K, Mandalaki T, Stefanou T, Papaevangelou G. Heterosexual transmission of HIV in Greece. AIDS Res Hum Retroviruses. 1988 Jun;4(3):233-6.

Rousseau CM, Nduati RW, Richardson BA, Steele MS, John-Stewart GC, Mbori-Ngacha DA, Kreiss JK, et al. Longitudinal analysis of human immunodeficiency virus type 1 RNA in breast milk and of its relationship to infant infection and maternal disease. J Infect Dis 2003;187:741–747.

Ruiz MS, O'Rourke A, Allen ST. Impact Evaluation of a Policy Intervention for HIV Prevention in Washington, DC.AIDS Behav. 2016 Jan;20(1):22-8.

Saag MS. Use of HIV viral load in clinical practice: back to the future. Ann Intern Med 1997;126:983-5.

Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 1996;312:71–72.

Sáez-Cirión A, Bacchus C, Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Girault I, Lecuroux C, Potard V, et al; ANRS VISCONTI Study Group. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. PLoS Pathog. 2013 Mar;9(3):e1003211.

Salganik MJ. Variance estimation, design effects, and sample size calculations for respondent-driven sampling. J Urban Health 2006;83:i98–112.

Sankaran S, Guadalupe M, Reay E, George MD, Flamm J, Prindiville T, Dandekar S. Gut mucosal T cell responses and gene expression correlate with protection against disease in long-term HIV-1-infected nonprogressors. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:9860-5.

Saracco A, Musicco M, Nicolosi A, Angarano G, Arici C, Gavazzeni G, Costigliola P, et al. Man-to-woman sexual transmission of HIV: longitudinal study of 343 steady partners of infected men. J Acquir Immune Defic Syndr. 1993 May;6(5):497-502.

Sarkar NN. Barriers to condom use. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2008 Jun;13(2):114-22.

Saville RD, Constantine NT, Cleghorn FR, Jack N, Bartholomew C, Edwards J, Gomez P, et al. Fourth-generation enzyme-linked immunosorbent assay for the simultaneous detection of human immunodeficiency virus antigen and antibody. J Clin Microbiol 2001;39:2518-24.

Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. Ann Intern Med 1996;125:257-64.

Schacker TW, Nguyen PL, Beilman GJ, Wolinsky S, Larson M, Reilly C, Haase AT. Collagen deposition in HIV-1 infected lymphatic tissues and T cell homeostasis. J Clin Invest 2002;110:1133-9.

Schechter M, do Lago RF, Mendelsohn AB, Moreira RI, Moulton LH, Harrison LH; Praca Onze Study Team. Behavioral impact, acceptability, and HIV incidence among homosexual men with access to postexposure chemoprophylaxis for HIV. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004;35(5):519–525.

Schmidt B, Korn K, Walter H. Technologies for measuring HIV-1 drug resistance. HIV Clin Trials 2002;3:227-36.

Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S, Sasseville VG, Simon MA, Lifton MA, Lifton MA, et al. Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8+ lymphocytes. Science. 1999;283(5403):857–60.

Schneider T, Jahn HU, Schmidt W, Riecken EO, Zeitz M, Ullrich R. Loss of CD4 T lymphocytes in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 is more pronounced in the duodenal mucosa than in the peripheral blood. Berlin Diarrhea/Wasting Syndrome Study Group. Gut 1995;37:524-9.

Schröder AR, Shinn P, Chen H, Berry C, Ecker JR, Bushman F. HIV-1 integration in the human genome favors active genes and local hotspots. Cell 2002; 110:521-529.

Schuetz A, Deleage C, Sereti I, Rerknimitr R, Phanuphak N, Phuang-Ngern Y, Estes JD, et al; RV254/SEARCH 010 and RV304/SEARCH 013 Study Groups. Initiation of ART during early acute HIV infection preserves mucosal Th17 function and reverses HIV related immune activation. PLoS Pathog. 2014;10:e1004543.

Sedgwick Philip. Meta-analyses: how to read a funnel plot BMJ 2013; 346: f1342

Seidlin M, Vogler M, Lee E, Lee YS, Dubin N. Heterosexual transmission of HIV in a cohort of couples in New York City. AIDS. 1993 Sep;7(9):1247-54.

Seng R, Goujard C, Krastinova E, Miailhes P, Orr S, Molina J-M, Saadae M, et al; ANRS PRIMO Cohort. Influence of lifelong cumulative HIV viremia on long-term recovery of CD4+ cell count and CD4+/CD8+ ratio among patients on combination antiretroviral therapy. AIDS. 2015;29:595–607.

Seng R, Rolland M, Beck-Wirth G, Souala F, Deveau C, Delfraissy JF, Goujard C, et al. Trends in unsafe sex and influence of viral load among patients followed since primary HIV infection, 2000-2009. AIDS. 2011 Apr 24;25(7):977-88.

Sereti I, Krebs SJ, Phanuphak N, Fletcher JL, Slike B, Pinyakorn S, O'Connell RJ, et al; RV254/SEARCH 010, RV304/SEARCH 013 and SEARCH 011 protocol teams. Persistent, albeit reduced, chronic inflammation in persons starting antiretroviral therapy in acute HIV infection. Clin Infect Dis. 2017;64:124–31.

Serpelloni G, Carrieri MP, Rezza G, Morganti S, Gomma M, Binkin N. Methadone treatment as a determinant of HIV risk reduction among injecting drug users: a nested case-controlled study. AIDS Care 1994; 6 215–220.

Shapshak P, McCoy CB, Shah SM, Page JB, Rivers JE, Weatherby NL, Chitwood DD, et al. Preliminary laboratory studies of inactivation of HIV-1 in needles and syringes containing infected blood using undiluted household bleach. J Acquir Immune Defic Syndr. 1994;7:754-759.

Sharma A, Sullivan SP, Stephenson RB. Detailed knowledge about HIV epidemiology and transmission dynamics and their associations with preventive and risk behaviors among gay, bisexual, and other men who have sex with men in the United States. JMIR Public Health Surveill 2017; 3: e11.

Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS Pandemic. Cold Spring Harbor perspectives in medicine 2011; 1 (1): a006841.

Shattock RJ, Rosenberg Z. Microbicides: Topical Prevention against HIV. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2012;2(2):a007385.

Shevkani M, Kavina B, Kumar P, Purohit H, Nihalani U, Shah A. An overview of post exposure prophylaxis for HIV in health care personals: Gujarat scenario. Indian J Sex Transm Dis. 2011 Jan;32(1):9-13.

Siddiqui NS, Brown LS, Phillips RY, Vargas O, Makuch RW. No seroconversions among steady sex partners of methadone-maintained HIV-1seropositive injecting drug users in New York City. AIDS. 1992;6:1529–1533.

Siegler AJ, Sanchez T, Sineath RC, Grey J, Kahle E, Sullivan PS. Knowledge and Awareness of Acute Human Immunodeficiency Virus Infection Among Mobile App-Using Men Who Have Sex With Men: A Missed Public Health Opportunity. Open Forum Infectious Diseases. 2015;2(1):ofv016.

Sierra S, Kupfer B, Kaiser R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. J Clin Virol 2005;34:233-44.

Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, Quinn TC, Chadwick K, Margolick JB, Kovacs C, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. Nat Med 2003; 9:727728.

Simojoki K, Vorma H, Alho H. A retrospective evaluation of patients switched from buprenorphine (Subutex) to the buprenorphine/naloxone combination (Suboxone) Subst Abuse Treat Prev Policy. 2008;3:16.

Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment. Lancet. 2006;368(9534):489-504.

Simpson DD, Joe GW, Greener JM, Rowan-Szal GA. Modeling year 1 outcomes with treatment process and post-treatment social influences. Subst Use Misuse. 2000 Oct-Dec;35(12-14):1911-30.

Sinicco A, Fora R, Sciandra M, Lucchini A, Caramello P, Gioannini P. Risk of developing AIDS after primary acute HIV-1 infection. JAcquir Immune Defic Syndr. 1993;6:575–81.

Skaik Y. The bread and butter of statistical analysis "t-test": Uses and misuses. Pak J Med Sci 2015;31(6):1558-1559.

Smallwood M, Vijh R, Nauche B, Lebouché B, Joseph L, Pant PN. Evaluation of a rapid point of care test for detecting acute and established HIV infection, and examining the role of study quality on diagnostic accuracy: a Bayesian meta-analysis. PLoS One. 2016;11:e0149592.

Smiley ML, White GC, Becherer P, Macik G, Matthews TJ, Weinhold KJ, McMillan C, et al. Transmission of human immunodeficiency virus to sexual partners of hemophiliacs. Am J Hematol. 1988;28:27–32.

Smith PD, Meng G, Salazar-Gonzalez JF, Shaw GM. Macrophage HIV-1 infection and the gastrointestinal tract reservoir. J Leukoc Biol 2003;74:642-9.

Solbak SM, Reksten TR, Hahn F, Wray V, Henklein P, Henklein P, Halskau Ø, et al. HIV-1 p6 - a structured to flexible multifunctional membrane-interacting protein. Biochim Biophys Acta. 2013 Feb;1828(2):816-23.

Sonder GJ, Prins JM, Regez RM, Brinkman K, Mulder JW, Veenstra J, Claessen FA, et al. Comparison of two HIV postexposure prophylaxis regimens among men who have sex with men in Amsterdam: adverse effects do not influence compliance. Sex Transm Dis. 2010; 37(11):681-686.

Soper A, Juarez-Fernandez G, Aso H, Moriwaki M, Yamada E, Nakano Y, Koyanagi Y, et al. Various plus unique: Viral protein U as a plurifunctional protein for HIV-1 replication. Exp Biol Med (Maywood). 2017 Apr;242(8):850-858.

Soper DE, Shoupe D, Shangold GA, Shangold MM, Gutman J, Mercer L. Prevention of vaginal trichomoniasis by compliant use of the female condom. Sexually Transmitted Diseases. 1993; 20(3):137-9.

Sorensen JL, Copeland AL. Drug abuse treatment as an HIV prevention strategy: a review. Drug Alcohol Depend 2000;59:17–31.

Sorin M, Kalpana GV. Dynamics of virus-host interplay in HIV-1 replication. Curr HIV Res 2006; 4:117-130.

Sowell RL, Seals BF, Phillips KD. Knowledge and risk behaviors of people seeking HIV antibody testing at a community site. J Assoc Nurses AIDS Care. 1996 May-Jun;7(3):33-41.

SPARTAC Trial Investigators, Fidler S, Porter K, Ewings F, Frater J, Ramjee G, Cooper D, et al. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. N Engl J Med. 2013;368:207–17.

Spira AI, Marx PA, Patterson BK, Mahoney J, Koup RA, Wolinsky SM, Ho DD. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. J Exp Med 1996;183:215-25.

Stangl DK, Berry DA. Meta-analysis in medicine and health policy. New York: Marcel Dekker, Inc, 2000.

Stein ZA. HIV prevention: the need for methods women can use. Am J Public Health. 1990;80(4):460–2.

Steiner M, Joanis C, Taylor B, Glover L. Functionality and acceptability study of three lubricated Tactylon condoms and a standard lubricated latex condom: final report, Research Triangle Park. NC: Family Health International. 1993.

Stekler J, Collier AC, Holmes KK, Golden MR. Primary HIV infection education: knowledge and attitudes of HIV-negative men who have sex with men attending a public health sexually transmitted disease clinic. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006 May;42(1):123-6.

Stekler JD, O'Neal JD, Lane A, Swanson F, Maenza J, Stevens CE, Coombs RW, et al. Relative accuracy of serum, whole blood, and oral fluid HIV tests among Seattle men who have sex with men. J Clin Virol. 2013 Dec;58 Suppl 1:e119-22.

Sterling T, Chaisson R. General clinical manifestations of human immunodeficiency virus infection (including the acute retroviral syndrome and oral, cutaneous, renal, ocular and cardiac diseases). In: Mandell G, Bennett J, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 6th edn. Elsevier, 2005. Ch 117.

Steward WT, Remien RH, Higgins JA, Dubrow R, Pinkerton SD, Sikkema KJ, Truong HH, et al. Behavior change following diagnosis with acute/early HIV infection-a move to serosorting with other HIV-infected individuals. The NIMH multisite acute HIV infection study: III. AIDS Behav 2009; 13:1054-60.

Strain MC, Little SJ, Daar ES, Havlir DV, Gunthard HF, Lam RY, Daly OA, et al. Effect of treatment, during primary infection, on establishment and clearance of cellular reservoirs of HIV-1. J Infect Dis. 2005;191:1410–8.

SMART - Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study Group, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med. 2006;355:2283–96.

Strathdee SA, Shoptaw S, Dyer TP, Quan VM, Aramrattana A, the Substance Use Scientific Committee of the HIV Prevention Trials Network. Towards Combination HIV Prevention for Injection Drug Users: Addressing Addictophobia, Apathy and Inattention. Current opinion in HIV and AIDS. 2012;7(4):320-325.

Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. JAMA 2000; 283:2008-2012.

Sudarshi D, Pao D, Murphy G, Parry J, Dean G, Fisher M. Missed opportunities for diagnosing primary HIV infection. Sex Transm Infect. 2008 Feb;84(1):14-6.

Sun HY, Chen MJ, Hung CC, Chen MY, Hsieh SM, Sheng WH, Fang CT, et al. Clinical presentations and virologic characteristics of primary human immunodeficiency virus type-1 infection in a university hospital in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect. 2004 Oct;37(5):271-5.

Suntharasamai P, Martin M, Vanichseni S, van Griensven F, Mock PA, Pitisuttithum P, Tappero JW, et al. Factors associated with incarceration and incident human immunodeficiency virus (HIV) infection among injection drug users participating in an HIV vaccine trial in Bangkok, Thailand, 1999-2003. Addiction. 2009 Feb; 104(2):235-42.

Swenson RR, Rizzo CJ, Brown LK, Vanable PA, Carey MP, Valois RF, DiClemente RJ, et al. HIV Knowledge and its Contribution to Sexual Health Behaviors of Low-Income African American Adolescents. Journal of the National Medical Association. 2010;102(12):1173-1182.

SHCS - Swiss HIV Cohort Study. About SHCS. Available at: http://www.shcs.ch/157-about-shcs. Accessed 2 November 2018.

Sypsa V, Paraskevis D, Malliori M, Nikolopoulos GK, Panopoulos A, Kantzanou M, Katsoulidou A, et al. Homelessness and Other Risk Factors for HIV Infection in the Current Outbreak Among Injection Drug Users in Athens, Greece. Am J Public Health. 2015 Jan;105(1):196-204.

Tabet SR, Surawicz C, Horton S, Paradise M, Coletti AS, Gross M, Fleming TR, et al. Safety and toxicity of nonoxynol-9 gel as a rectal microbicide. Sex Transm Dis. 1999 Nov;26(10):564-71.

Takahasi T. A case of primary human immunodeficiency virus infection with severe rhabdomyolysis without acute renal failure. J Japanese Assoc Infect Dis. 2011;85:268–271.

Tapia-Aguirre V, Arillo-Santillán E, Allen B, Angeles-Llerenas A, Cruz Valdéz A, Lazcano-Ponce E. Associations among condom use, sexual behavior, and knowledge about HIV/AIDS. A study of 13,293 public school students. Arch Med Res. 2004 Jul-Aug;35(4):334-43.

Teleshova N, Frank I, Pope M. Immunodeficiency virus exploitation of dendritic cells in the early steps of infection. J Leukoc Biol 2003;74:683-90.

Templeton DJ, Millett GA, Grulich AE. Male circumcision to reduce the risk of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men. Curr Opin Infect Dis. 2010;23(1):45–52.

TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in africa. N Engl J Med. Aug 27 2015;373(9):808-822.

Terzi R, Niero F, Iemoli E, Capetti A, Coen M, Rizzardini G. Late HIV seroconversion after non-occupational postexposure prophylaxis against HIV with concomitant hepatitis C virus seroconversion. AIDS. 2007;21(2):262-263.

Thiébaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, Neau D, Mercié P, Dabis F, Chêne G. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. Groupe d'Epidemiologie du SIDA en Aquitaine (GECSA). AIDS 2000; 14:971-978.

Thompson SG. Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated. BMJ 1994; 309:1351-1355.

Thompson SG, Pocock SJ. Can meta-analyses be trusted? Lancet 1991; 338:1127-1130.

Thornhill J, Inshaw J, Kaleebu P, Cooper D, Ramjee G, Schechter M, Tambussi G, et al. Brief report: enhanced normalization of CD4/CD8 ratio with earlier antiretroviral therapy at primary HIVinfection. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016;73:69–73.

Thurstone LL. Attitudes can be measured. Am J Soc. 1928;33:529–554.

Tilson H, Aramrattana A, Bozzette SA, Celentano DD, Falco M, Hammett TM, Kozlov A, et al. Preventing HIV infection among injecting drug users in high-risk countries: an assessment of the evidence. Institute of Medicine, 2007. Washington, DC: The National Academies Press.

Tomaras GD, Yates NL, Liu P, Qin L, Fouda GG, Chavez LL, Decamp AC, et al. Initial B-cell responses to transmitted human immunodeficiency virus type 1: virion-binding immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies followed by plasma anti-gp41 antibodies with ineffective control of initial viremia. J Virol. 2008; 82:12449–12463.

Topping AA, Milhausen RR, Graham CA, Sanders SA, Yarber WL, Crosby RA. A comparison of condom use errors and problems for heterosexual anal and vaginal intercourse. Int J STD AIDS. 2011;22:204–8.

Tourangeau R, Yan T. Sensitive questions in surveys. Psychol Bull. 2007;133:859–883.

Trussell J. In: Contraceptive Technology. 20th ed. Hatcher, editor. Bridging the Gap Foundation. 2011.

Trussell J, Warner DL, Hatcher R. Condom performance during vaginal intercourse: comparison of Trojan-Enz and Tactylon condoms. Contraception. 1992;45(1):11-19.

Tsai CC, Follis KE, Sabo A, Beck TW, Grant RF, Bischofberger N, Benveniste RE, et al. Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine. Science. 1995 Nov 17;270(5239):1197-9.

Tsiara CG, Nikolopoulos GK, Dimou NL, Bagos PG, Saroglou G, Velonakis E, Hatzakis A. Effect of hepatitis C virus on immunological and virological responses in HIV-infected patients

initiating highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. J Viral Hepat. 2013 Oct;20(10):715-24.

Turville SG, Santos JJ, Frank I, Cameron PU, Wilkinson J, Miranda-Saksena M, Dable J, et al. Immunodeficiency virus uptake, turnover, and 2-phase transfer in human dendritic cells. Blood 2004;103:2170-9.

Tyner R, Turett G. Primary human immunodeficiency virus infection presenting as acute pancreatitis. South Med J. 2004; 97: 393–394.

Ugarte WJ, Högberg U, Valladares E, Essén B. Assessing knowledge, attitudes, and behaviors related to HIV and AIDS in Nicaragua: a community-level perspective. Sex Reprod Healthc. 2013 Mar;4(1):37-44.

UNAIDS – (Joint) United Nations Programme on HIV and AIDS. The Prevention Gap Report (2016). Available at: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2016-prevention-gap-report_en.pdf. Accessed 3 February 2018.

UNAIDS – (Joint) United Nations Programme on HIV and AIDS. UNAIDS Data (2018). Available at: http://www.unaids.org/en/resources/documents/2018/unaids-data-2018. Accessed 26 July 2018.

UNAIDS/WHO/SACEMA Expert Group on Modelling the Impact and Cost of Male Circumcision for HIV Prevention. Male circumcision for HIV prevention in high HIV prevalence settings: what can mathematical modelling contribute to informed decision making? PLoS Med. 2009 Sep;6(9):e1000109.

UNFPA - United Nations Population Fund. Donor Support for Contraceptives and Condoms for Family Planning and STI/HIV Prevention 2010. New York, NY: UNFPA; 2010.

USAID - United States Agency for International Development. Is There a Condom Gap In 2010? Washington, DC: USAID; 2010.

Uusküla A, Des Jarlais DC, Kals M, Rüütel K, Abel-Ollo K, Talu A, Sobolev I. Expanded syringe exchange programs and reduced HIV infection among new injection drug users in Tallinn, Estonia. BMC Public Health 2011;11:517.

Valappil T, Kelaghan J, Macaluso M, Artz L, Austin H, Fleenor ME, Robey L, et al. Female condom and male condom failure among women at high risk of sexually transmitted diseases. Sex Transm Dis. 2005 Jan;32(1):35-43.

Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N, Marovich M, Lerdlum S, Suttichom D, Suwanwela NC, et al. RV254/SEARCH 010 Study Group Central nervous system viral invasion and inflammation during acute HIV infection. J Infect Dis. 2012;206(2):275–282.

Valdiserri Ron O. Cum Hastis Sic Clypeatis: The Turbulent History of the Condom. Bulletin of the New York Academy of Medicine. 1988;54(3):237–45.

Vandamme AM, Camacho RJ, Ceccherini-Silberstein F, de Luca A, Palmisano L, Paraskevis D, Paredes R, et al. European HIV Drug Resistance Guidelines Panel. European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing: 2011 update. AIDS Rev. 2011 Apr-Jun;13(2):77-108.

Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, Malahleha M, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. N Engl J Med. 2012 Aug 2;367(5):411-22.

Van Damme L, Govinden R, Mirembe FM, Guédou F, Solomon S, Becker ML, Pradeep BS, et al. Lack of effectiveness of cellulose sulfate gel for the prevention of vaginal HIV transmission. N Engl J Med. 2008 Jul 31;359(5):463-72.

Van Damme L, Ramjee G, Alary M, Vuylsteke B, Chandeying V, Rees H, Sirivongrangson P, et al. Effectiveness of COL-1492, a nonoxynol-9 vaginal gel, on HIV-1 transmission in female sex workers: a randomized controlled trial. Lancet. 2002;360:971–77.

Van de Perre P. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 through breast-feeding: how can it be prevented? J Infect Dis 1999;179:S405-7.

Van De Perre P, Jacobs D, Sprecher-Goldberger S. The latex condom, an efficient barrier against sexual transmission of AIDS-related viruses. AIDS. 1987;1:49–52.

Van Der Ende ME, Rothbarth P, Stibbe J. Heterosexual transmission of HIV by haemophiliacs. BMJ. 1988;297:1102–1103.

Van der Straten A, Van Damme L, Haberer JE, Bangsberg DR. Unraveling the divergent results of pre-exposure prophylaxis trials for HIV prevention. AIDS. 2012 Apr 24;26(7):F13-9.

Van Gemen B, vd Wiel P, van Beuningen R, Sillekens P, Jurriaans S, Dries C, Schoones R, et al. The one-tube quantitative HIV-1 RNA NASBA: precision, accuracy, and application. PCR Methods Appl. 1995 Feb;4(4):S177-84.

Van Maele B, Debyser Z. HIV-1 integration: an interplay between HIV-1 integrase, cellular and viral proteins. AIDS Rev 2005;7:26-43.

Van Tienen C, Rugebregt S, Scherbeijn S, Götz H, Geurtsvan Kessel C. The performance of the Alere HIV combo point-of-care test on stored serum samples; useful for detection of early HIV-1 infections? Sex Transm Infect. 2017 Jan 6. pii: sextrans-2016-052818.

Veazey R, Lackner A. The mucosal immune system and HIV-1 infection. AIDS Rev 2003; 5:245-52.

Vermund SH, Hayes RJ. Combination prevention: new hope for stopping the epidemic. Curr HIV/AIDS Rep. 2013 Jun;10(2):169-86.

Vermund SH, Qian HZ. Circumcision and HIV prevention among men who have sex with men: no final word. JAMA. 2008;300(14):1698–1700.

Vernazza PL, Gilliam BL, Dyer J, Fiscus SA, Eron JJ, Frank AC, Cohen MS. Quantification of HIV in semen: correlation with antiviral treatment and immune status. AIDS. 1997 Jul;11(8):987-93.

Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, Cone RW, Schock J, Roth F, Boggian K, et al. Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. The Swiss HIV Cohort Study. AIDS 2000; 14:117-121.

Vian T, Semrau K, Hamer DH, Loan LTT, Sabin LL. HIV/AIDS-Related Knowledge and Behaviors Among Most-at-Risk Populations in Vietnam. The Open AIDS Journal. 2012;6:259-265.

Vijayakumar G, Mabude Z, Smit J, Beksinska M, Lurie M. A review of female-condom effectiveness: Patterns of use and impact on protected sex acts and STI incidence. Int J STD AIDS. 2006;17:652–9.

Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, McKirnan D, MacQueen K, Buchbinder SP. Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. Am J Epidemiol. 1999;150(3):306–11.

Vittinghoff E, Scheer S, O'Malley P, Colfax G, Holmberg SD, Buchbinder SP. Combination antiretroviral therapy and recent declines in AIDS incidence and mortality. J Infect Dis 1999;179:717-20.

Volz EM, Ionides E, Romero-Severson EO, Brandt MG, Mokotoff E, Koopman JS. HIV-1 transmission during early infection in men who have sex with men: a phylodynamic analysis. PLoS Med. 2013 Dec;10(12):e1001568; discussion e1001568.

Walsh TL, Frezieres RG, Peacock K, Nelson AL, Clark VA, Bernstein L. Evaluation of the efficacy of a nonlatex condom: results from a randomized, controlled clinical trial. Perspect Sex Reprod Health. 2003 Mar-Apr;35(2):79-86.

Wang L, Wang L, Smith MK, Li LM, Ming S, Lü J, Cao WH, et al. Heterosexual transmission of HIV and related risk factors among serodiscordant couples in Henan province, China. Chin Med J (Engl). 2013;126(19):3694-700.

Warner L, Steiner MJ. Male condoms. In: Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, Cates W, Jr, Stewart FH, Kowal D, eds. Contraceptive Technology. New York, NY: Ardent Media, Inc; 2007:297-316.

Warren M, Philpott A. Expanding safer sex options: introducing the female condom into national programmes. Reprod Health Matters. 2003;11(21):130–139.

Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O, Kiwanuka N, et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. J Infect Dis. 2005 May 1;191(9):1403-9.

Wawer MJ, Makumbi F, Kigozi G, Serwadda D, Watya S, Nalugoda F, Buwembo D, et al. Circumcision in HIV-infected men and its effect on HIV transmission to female partners in Rakai, Uganda: a randomised controlled trial. Lancet. 2009 Jul 18;374(9685):229-37.

Wei X, Decker JM, Wang S, Hui H, Kappes JC, Wu X, Salazar-Gonzalez JF, et al. Antibody neutralization and escape by HIV-1. Nature. 2003; 422:307–312.

Weintrob AC, Giner J, Menezes P, Patrick E, Benjamin DK Jr, Lennox J, Pilcher CD, et al. Infrequent diagnosis of primary human immunodeficiency virus infection: missed opportunities in acute care settings. Arch. Intern. Med. 2003;163:2097–2100.

Weiss HA, Quigley MA, Hayes RJ. Male circumcision and risk of HIV infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. AIDS. 2000 Oct 20;14(15):2361-70.

Weiss HA, Thomas SL, Munabi SK, Hayes RJ. Male circumcision and risk of syphilis, chancroid, and genital herpes: a systematic review and meta-analysis. Sexually Transmitted Infections. 2006;82(2):101-110.

Weller SC. A meta-analysis of condom effectiveness in reducing sexually transmitted HIV. Soc Sci Med. 1993 Jun;36(12):1635-44.

Welman M, Lemay G, Cohen EA. Role of envelope processing and gp41 membrane spanning domain in the formation of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) fusion-competent envelope glycoprotein complex. Virus Res. 2007 Mar;124(1-2):103-12.

Wiessing L, Bravo MJ, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) DRID Guidance Module: Behavioural Indicators for People Who Inject Drugs. Lisbon: EMCDDA; 2013.

Williams L, Friedman S, Schneider J, Kostaki G, Morgan E, Psichogyiou M, Paraskevis D, et al. Experiences of stigma against participants in a network intervention to reduce HIV transmission from recently infected people in Athens, Greece and Odessa Ukraine. Proceedings of the 21st International AIDS Conference; Jul 2016; Durban, South Africa 2016.

Witt PL, McGrain P. Comparing two sample means t tests. Phys Ther. 1985 Nov;65(11):1730-3.

Wodak A, Cooney A. Do needle syringe programs reduce HIV infection among injecting drug users: a comprehensive review of the international evidence. Substance Use Misuse. 2006;41:777–816.

Wodak A, Maher L. The effectiveness of harm reduction in preventing HIV among injecting drug users. N S W Public Health Bull 2010; 21:69-73.

WHO - World Health Organization (2016). Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach. 2nd edition. Geneva; 2016. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK374294/. Accessed 8 May 2015.

WHO - World Health Organization (2012a). Guidance on Oral PreExposure Prophylaxis (PrEP) for Serodiscordant Couples, Men and Transgender Women Who Have Sex with Men at High Risk of HIV [pdf]. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75188/9789241503884_eng.pdf;jsessionid=635F226A708B89EB4F67E54A46DFC9FB?sequence=1. Accessed 5 April 2013.

WHO - World Health Organization (2013a). HIV and Adolescents: Guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV. Recommendations for a public health approach and consideration for policy-makers and managers. Geneva, Switzerland, 2013. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94334/1/9789241506168_eng.pdf. Accessed 13 February 2015.

WHO - World Health Organisation (2007). HIV/AIDS TREATMENT AND CARE. Clinical protocols for the WHO European Region. Chapter 13. WHO 2007. Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/78106/E90840.pdf?ua=1. Accessed 1 May 2015.

WHO - World Health Organization (2013b). Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections including human immunodeficiency virus. Geneva, Switzerland, 2013. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85343/1/9789241505840_eng.pdf?ua=1b. Accessed 18 February 2015.

WHO - World Health Organisation (2004). Policy Brief: Provision of Sterile Injecting Equipment to Reduce HIV Transmission [pdf]. Available at: http://www.unodc.org/documents/hivaids/provision%20of%20sterile%20injecting%20equipment.pdf. Accessed 5 September 2015.

WHO - World Health Organisation (2012b) - UNODC, UNAIDS. Technical Guide for countries to set targets for universal access to HIV prevention, treatment and care for injecting drug users - 2012 revision. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77969/1/9789241504379_eng.pdf?ua=1. Accessed 10 April 2015.

Wilen CB, Tilton JC, Doms RW. HIV: cell binding and entry. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012 Aug 1;2(8). pii: a006866.

Willey RL, Maldarelli F, Martin MA, Strebel K. Human immunodeficiency virus type 1 Vpu protein regulates the formation of intracellular gp160-CD4 complexes. J Virol 1992;66:226-34.

Wilson DP, Hoare A, Regan DG, Law MG. Importance of promoting HIV testing for preventing secondary transmissions: modelling the Australian HIVepidemic among men who have sex with men. Sex Health. 2009;6:19–33.

Wood E, Kerr T, Marshall BD, Li K, Zhang R, Hogg RS, Harrigan PR, et al. Longitudinal community plasma HIV-1 RNA concentrations and incidence of HIV-1 among injecting drug users: prospective cohort study. BMJ. 2009;338:b1649.

Wu L, KewalRamani VN. Dendritic-cell interactions with HIV: infection and viral dissemination. Nat Rev Immunol. 2006 Nov;6(11):859-68.

Wu Y. HIV-1 gene expression: lessons from provirus and non-integrated DNA. Retrovirology 2004;1:13.

Wu Z, Alexandratos J, Ericksen B, Lubkowski J, Gallo RC, Lu W. Total chemical synthesis of N-myristoylated HIV-1 matrix protein p17: structural and mechanistic implications of p17 myristoylation. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101:11587-11592.

Wyatt R, Kwong PD, Desjardins E, Sweet RW, Robinson J, Hendrickson WA, Sodroski JG. The antigenic structure of the HIV gp120 envelope glycoprotein. Nature 1998;393:705-11.

Yahi N, Baghdiguian S, Moreau H, Fantini J. Galactosyl ceramide (or a closely related molecule) is the receptor for human immunodeficiency virus type 1 on human colon epithelial HT29 cells. J Virol 1992;66:4848-54.

Yerly S, Vora S, Rizzardi P, Chave JP, Vernazza PL, Flepp M, Telenti A, et al. Swiss HIV Cohort Study. Acute HIV infection: impact on the spread of HIV and transmission of drug resistance. AIDS. 2001 Nov 23;15(17):2287-92.

Yoffe B, Lewis DE, Petrie BL, Noonan CA, Melnick JL, Hollinger FB. Fusion as a mediator of cytolysis in mixtures of uninfected CD4+ lymphocytes and cells infected by human immunodeficiency virus. Proc Natl Acad Sci U S A 1987;84:1429-33.

Young I, Flowers P, McDaid LM. Key factors in the acceptability of treatment as prevention (TasP) in Scotland: a qualitative study with communities affected by HIV. Sex Transm Infect 2015; 91: 269-74.

Yuki Y, Nochi T, Kiyono H. Progress towards an AIDS mucosal vaccine: an overview. Tuberculosis (Edinb) 2007;87:S35-44.

Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. Progr Cardiovasc Dis 1985; 17:335-371.

Zhang W, Chaloner K, Tillmann HL, Williams CF, Stapleton JT. Effect of early and late GB virus C viraemia on survival of HIV-infected individuals: a metaanalysis. HIV Med 2006; 7:173-180.

Zhou C, Raymond HF, Ding X, Lu R, Xu J, Wu G, Feng L, et al. Anal Sex Role, Circumcision Status, and HIV Infection Among Men Who Have Sex with Men in Chongqing, China. Arch Sex Behav. 2013;42(7):1275–83.

Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 Sequence from 1959 and Implications for the Origin of the epidemic. Nature 1998; 391 (6667): 594–7.

Zule WA, Cross HE, Stover J, Pretorius C. Are major reductions in new HIV infections possible with people who inject drugs? The case for low dead-space syringes in highly affected countries. Int J Drug Policy. 2013 Jan;24(1):1-7.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

Αρχαγγελίδης Ο. Το φαινόμενο της μεροληψίας δημοσίευσης στις επιστήμες υγείας. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής. Μάιος-Ιούνιος 2013, 30(3), 340-354.

Ιωαννίδης Π.Α. Ιωάννης. Αρχές αποδεικτικής Ιατρικής. Επιδημιολογία - Δημόσια Υγιεινή & Μέθοδοι Έρευνας. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας. 2000.

ΚΕΕΛΠΝΟ. Δελτίο Επιδημιολογικής Επιτήρησης HIV/AIDS 2012. Δεκέμβριος 2012. Διαθέσιμο στο: http://www.keelpno.gr/Portals/0/%CE%91%CF%81%CF%87%CE%B5%CE%AF%CE%B1/HIV/%CE%95%CF%80%CE%B9%CE%B4%CE%B7%CE%BC%CE%B9%CE%BF%CE%BB%CE%BF%CE%B3%CE%B9%CE%BA%CF%8C%20%CE%94%CE%B5%CE%BB%CF%84%CE%AF%CE%BF_HIV_31-12-2012_Final.pdf. Ημερομηνία πρόσβασης: 22 Φεβρουαρίου 2013.

ΚΕΕΛΝΠΟ. HIV λοίμωξη: νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα, Οκτώβριος 2017. Διαθέσιμο στο: http://www.keelpno.gr/Portals/0/%CE%91%CF%81%CF%87%CE%B5%CE%AF%CE%B1/HIV/2017/HIV_%CE%A3%CE%A5%CE%9D%CE%9F%CE%A0%CE%A4%CE%99%CE%9A%CE%9F%20%CE%95%CE%A0%CE%99%CE%94%CE%97%CE%9C%CE%99%CE%9F%CE%9B%CE%9F%CE%93%CE%99%CE%9A%CE%9F_31-10-2017.pdf. Ημερομηνία πρόσβασης: 17 Μαρτίου 2018.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Παρά τη μεγάλη πρόοδο που έχει σημειωθεί στις στρατηγικές πρόληψης και θεραπείας, η HIV λοίμωξη παραμένει ένα μείζον παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας, το οποίο σχετίζεται με σοβαρή νοσηρότητα, υψηλά κόστη περίθαλψης και θεραπείας και σημαντικό αριθμό θανάτων. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει, μέχρι στιγμής, διαθέσιμο κάποιο ασφαλές και αποτελεσματικό εμβόλιο έναντι του ιού, η χρήση άλλων επιστημονικά τεκμηριωμένων μεθόδων και παρεμβάσεων κρίνεται απαραίτητη, προκειμένου να περιοριστεί η επιδημία. Ο κύριος τρόπος μετάδοσης του HIV, παγκοσμίως, είναι μέσω της σεξουαλικής επαφής και κατά συνέπεια το προφυλακτικό παραμένει κομβικό εργαλείο πρόληψης. Παρότι αρκετές μελέτες έχουν υποστηρίξει την αποτελεσματικότητα της χρήσης προφυλακτικού στην πρόληψη του HIV, νέα στοιχεία έχουν προκύψει από σχετικά πρόσφατες μελέτες (συμπεριλαμβανομένων δεδομένων από ένα πολύ μεγάλο αριθμό HIV οροασύμβατων ετεροφυλόφιλων ζευγαριών). Παράλληλα υπάρχει ανάγκη σύνθεσης των αποτελεσμάτων των πρωτογενών μελετών με τη χρήση έγκυρων τεχνικών μετα-ανάλυσης αλλά και ανάγκη διεξαγωγής περαιτέρω αναλύσεων σε πληθυσμιακές υπο-ομάδες.

Η κοινή χρήση ενέσιμου υλικού μεταξύ των χρηστών ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών, αποτελεί μία άλλη πιθανή οδό μετάδοσης του HIV, γεγονός που αποκτά ιδιαίτερη σημασία εν καιρώ επιδημικών εξάρσεων όπως στην επιδημία που σημειώθηκε μεταξύ ΧΕΝ, το 2011, στην Ελλάδα. Πέραν της έγκαιρης και εντατικής εφαρμογής προγραμμάτων μείωσης της βλάβης [συμπεριλαμβανομένων των προγραμμάτων ανταλλαγής βελονών-συρίγγων (NSP) και των προγραμμάτων θεραπείας υποκατάστασης με οπιοειδή (OST)], τα οποία έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στον περιορισμό της εξάπλωσης του HIV στο δίκτυο των ΧΕΝ, η γνώση σχετικά με την οξεία/πρόσφατη HIV λοίμωξη θα μπορούσε, επίσης, να διαδραματίσει ένα σημαντικό ρόλο, λαμβάνοντας υπόψη ότι η ορθή πληροφόρηση αναφορικά με την πρόσφατη φάση της λοίμωξης και τη δυσανάλογα μεγάλη συμβολή της στη μετάδοση του HIV θα μπορούσε να οδηγήσει σε αποφυγή των συμπεριφορών υψηλού κινδύνου, σε τήρηση θετικής στάσης έναντι προσφάτως μολυσμένων ατόμων, σε αναγνώριση των συμπτωμάτων της οξείας HIV λοίμωξης και, συνεπώς, σε πρώιμη ανίχνευση του HIV και έγκαιρη έναρξη θεραπείας. Ωστόσο, παρά τον κρίσιμο ρόλο της πρόσφατης λοίμωξης στην περαιτέρω μετάδοση του HIV, παρατηρείται ένα κενό στη

βιβλιογραφία όσο αφορά, τόσο στην ποσοτική όσο και την ποιοτική έρευνα, αναφορικά με τη γνώση, τις απόψεις και τις συμπεριφορές των ατόμων σχετικά με την πρόσφατη HIV λοίμωξη.

Στόχος της παρούσας διατριβής ήταν:

1. Η ακριβής εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του προφυλακτικού στη μείωση του κινδύνου μετάδοσης του HIV μεταξύ HIV οροασύμβατων ετεροφυλόφιλων ζευγαριών και η διερεύνηση παραγόντων, οι οποίοι θα μπορούσαν δυνητικά να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητά του (με τη χρήση τεχνικών μετα-ανάλυσης),

2. Η αξιολόγηση του επιπέδου γνώσης σχετικά με την πρόσφατη λοίμωξη, αλλά και των στάσεων και συμπεριφορών μεταξύ ΧΕΝ έναντι ατόμων που έχουν πρόσφατα μολυνθεί με τον HIV, σε μία περίοδο όπου η επίπτωση του HIV στους ΧΕΝ ήταν υψηλή [μέσω στατιστικής ανάλυσης δεδομένων που προέκυψαν από την εφαρμογή νέων παρεμβάσεων κατά τη διάρκεια της επιδημίας μεταξύ ΧΕΝ, στην Αθήνα: ειδικότερα, ενός προγράμματος αλυσιδωτής δειγματοληψίας πολλαπλών κύκλων (πρόγραμμα «ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ») και του «Ερευνητικού Προγράμματος Παρέμβασης με σκοπό τη Μείωση της Μετάδοσης του HIV»/Transmission Reduction Intervention Project - TRIP)].

Αποτελέσματα: Αναφορικά με την αποτελεσματικότητα του προφυλακτικού, κατόπιν ενδελεχούς έρευνας στις ηλεκτρονικές μηχανές αναζήτησης δεδομένων Medline, Scopus και ISI Web of Science, εντοπίστηκαν 25 μελέτες παρατήρησης, οι οποίες περιλάμβαναν ένα μεγάλο αριθμό HIV οροασύμβατων ετεροφυλόφιλων ζευγαριών (n= 10.676). Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι ο κίνδυνος HIV μετάδοσης ήταν σημαντικά χαμηλότερος μεταξύ των ζευγαριών που χρησιμοποιούσαν πάντα προφυλακτικό συγκριτικά με εκείνα που δεν χρησιμοποιούσαν ποτέ προφυλακτικό [Σχετικός κίνδυνος (Relative Risk - RR)= 0,29, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (ΔΕ)= 0,20–0,43)], ή ήταν ασυνεπή στη χρήση του (RR= 0,23, 95% ΔΕ= 0,13-0,40). Το προστατευτικό αποτέλεσμα της συνεπούς χρήσης προφυλακτικού ήταν ελαφρώς υψηλότερο όταν ο άνδρας ήταν οροθετικός από ότι όταν ήταν η γυναίκα οροθετική [RR (χρήση προφυλακτικού πάντα - ποτέ)= 0,29 (95% ΔΕ= 0,17–0,51) έναντι 0,38 (95% ΔΕ= 0,18–0,80), αντίστοιχα και RR (χρήση προφυλακτικού πάντα - ασυνεπής χρήση)= 0,31 (95% ΔΕ: 0,20–0,48) έναντι 0,44 (95% ΔΕ= 0,24–0,80), αντίστοιχα] και εντυπωσιακά υψηλότερο σε Ασιατικές χώρες (RR= 0,06, 95% ΔΕ= 0,01–0,46).

Σημειώνεται ότι η ανάλυση των προσαρμοσμένων εκτιμήσεων οδήγησε σε παρόμοια αποτελέσματα.

Όσο αφορά στη γνώση/ τις συμπεριφορές/ τις απόψεις σχετικά με την πρόσφατη λοίμωξη, στην παρούσα ανάλυση περιλαμβάνονται δεδομένα από τον 5ο κύκλο του προγράμματος «ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ» (19 Σεπτεμβρίου 2013 – 16 Δεκεμβρίου 2013), καθώς αυτός ήταν ο πρώτος κύκλος στον οποίο χρησιμοποιήθηκαν ερωτήσεις από το ερωτηματολόγιο του προγράμματος TRIP, τα οποία αφορούσαν στη γνώση των συμμετεχόντων σχετικά με την πρόσφατη λοίμωξη, στις πεποιθήσεις τους αναφορικά με αντιδράσεις ατόμων του δικτύου τους απέναντι σε άτομα που μολύνθηκαν πρόσφατα και στη δική τους στάση απέναντι στα άτομα αυτά. Στο πλαίσιο της στατιστικής ανάλυσης πραγματοποιήθηκαν μονοπαραγοντικές αναλύσεις, όπου ο στατιστικός έλεγχος έγινε με τις δοκιμασίες χ^2 και t-test, καθώς και πολυμεταβλητή ανάλυση που περιλάμβανε μοντέλα λογαριθμικής παλινδρόμησης, με μέτρο συσχέτισης τον σχετικό λόγο συμπληρωματικών πιθανοτήτων (Odds Ratio). Όλες οι στατιστικές αναλύσεις διενεργήθηκαν με τη χρήση του στατιστικού πακέτου STATA 14 (Stata Corporation, College Station, Texas, USA).

Στον 5ο κύκλο του προγράμματος «ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ» συμμετείχαν συνολικά 1.407 ΧΕΝ (μέση ηλικία= 36,3 έτη, 81,9%: άνδρες). Στην πλειοψηφία τους ήταν ελληνικής εθνικότητας (87,6%), ενώ το 34,8% των συμμετεχόντων δήλωσαν ότι ήταν άστεγοι επί του παρόντος ή το διάστημα των τελευταίων 12 μηνών και περισσότεροι από τους μισούς ανέφεραν ότι είχαν λάβει πρωτοβάθμια ή δευτεροβάθμια εκπαίδευση. Το 14,6% αφορούσε σε HIV οροθετικούς ΧΕΝ και ο επιπολασμός του HIV ήταν στατιστικά σημαντικά ($p< 0,001$) υψηλότερος μεταξύ των αστέγων (23,6%). Το 61,5% των συμμετεχόντων φάνηκε να γνωρίζει ότι η πιθανότητα μετάδοσης του HIV είναι υψηλότερη κατά τη διάρκεια των 6 πρώτων μηνών από τη μόλυνση του ατόμου, ενώ η γνώση αυτή ήταν σημαντικά καλύτερη ($p<0,05$) μεταξύ ΧΕΝ που δήλωσαν σταθερό κατάλυμα (63,5%), ελληνική καταγωγή (65,1%) και HIV οροθετικότητα (72,3%).

Συνολικά, το 58,4% των ΧΕΝ ανέφερε ότι τα άτομα στο δίκτυό τους θα αντιδρούσαν θετικά απέναντι σε ένα προσφάτως μολυσμένο με τον HIV άτομο, με το ποσοστό αυτό να είναι σημαντικά χαμηλότερο μεταξύ αυτών με πρωτοβάθμια μόνο εκπαίδευση (46,5%, $p<0,001$) και υψηλότερο μεταξύ αυτών με σταθερό κατάλυμα και μεταξύ των οροθετικών

(60,3% και 65%, αντίστοιχα, με p< 0,05). Στην πλειοψηφία τους, οι συμμετέχοντες διαφώνησαν με την αποφυγή κάθε επαφής με άτομο που βρίσκεται στο στάδιο της πρόσφατης HIV λοίμωξης (87,4%) και με τη φυσική απομάκρυνση του προσφάτως μολυσμένου ατόμου από την περιοχή τους (90%). Πάνω από το 80% (με το ποσοστό αυτό να αυξάνεται περισσότερο μεταξύ των διεγνωσμένων HIV οροθετικών ΧΕΝ, p< 0,05) συμφώνησε με το ότι το άτομο αυτό θα πρέπει να λάβει ιατρική φροντίδα και βοήθεια ώστε να αντιμετωπίσει την αγωνία και το φόβο του και να αποφύγει την υιοθέτηση επικίνδυνων συμπεριφορών.

Οι συμμετέχοντες που γνώριζαν ότι τα άτομα που βρίσκονται στο στάδιο της πρόσφατης λοίμωξης είναι πιο πιθανό να μεταδώσουν τον ιό κατά τους πρώτους 6 μήνες από τη μόλυνσή τους, ήταν 3,5 φορές (95% ΔΕ= 2,737- 4,357) πιθανότερο να δηλώσουν ότι τα άτομα του δικτύου τους θα ερχόντουσαν πιο κοντά με το πρόσφατα μολυσμένο άτομο ή ότι η σχέση μεταξύ τους δεν θα άλλαζε, από ότι τα άτομα που έδωσαν λάθος απάντηση. Επιπρόσθετα, εκείνοι που είχαν ικανοποιητική γνώση σχετικά με την πρόσφατη HIV λοίμωξη, ήταν πιο πιθανό να διαφωνήσουν με στάση αποφυγής κάθε επαφής ή σεξουαλικής επαφής και κοινής χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών με ένα τέτοιο άτομο ή με την απομάκρυνση προσφάτως μολυσμένων ατόμων από τη γειτονιά. Παράλληλα, ήταν δύο φορές πιθανότερο να συμφωνήσουν με το ότι ένα HIV οροθετικό άτομο είναι λιγότερο πιθανό να μεταδώσει τον ιό όταν λαμβάνει συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή.

Συμπέρασμα: Συνδυάζοντας το υπάρχον δημοσιευμένο σύνολο δεδομένων, το οποίο προέκυψε από μελέτες παρατήρησης, μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι τα προφυλακτικά, όταν χρησιμοποιούνται με συνέπεια, είναι κατά 71-77% αποτελεσματικά στη μείωση της επίπτωσης του HIV μεταξύ HIV οροαρνητικών συντρόφων HIV οροασύμβατων ετεροφυλόφιλων ζευγαριών. Η προσφερόμενη από το προφυλακτικό προστασία φαίνεται να είναι υψηλότερη σε ορισμένες γεωγραφικές περιοχές, θέτοντας ζητήματα κοινωνικών, πολιτιστικών, βιολογικών ή μεθοδολογικών διαφορών, που πρέπει να μελετηθούν περαιτέρω.

Οι ΧΕΝ στην Αθήνα παρουσίασαν, κατά μέσο όρο, ένα ικανοποιητικό επίπεδο γνώσης αναφορικά με την πρόσφατη HIV λοίμωξη, παρ' ότι απαιτείται να γίνει περαιτέρω προσπάθεια για τη βελτίωση του επιπέδου αυτού και ιδιαίτερα μεταξύ των μεταναστών,

αλλά και των ατόμων με χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο. Οι απόψεις και στάσεις κρίθηκαν θετικές, καθώς ήταν πιο πιθανό να αναφέρουν ότι θα συμπεριφερθούν με αλληλεγγύη και θα βοηθήσουν ένα προσφάτως μολυσμένο με τον HIV άτομο, παρά ότι θα το περιθωριοποιήσουν και θα τηρήσουν εχθρική στάση απέναντί του. Η πιθανότητα αυτή δε αυξανόταν μεταξύ αυτών που γνώριζαν ότι ο κίνδυνος μετάδοσης του HIV ήταν μεγαλύτερος την περίοδο της πρόσφατης λοίμωξης. Παρότι απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την επιβεβαίωση αυτών των ευρημάτων εντός άλλων γεωγραφικών ή επιδημιολογικών πλαισίων, φαίνεται ότι η εφαρμογή παρεμβάσεων που στοχεύουν στη βελτίωση του επιπέδου της γνώσης του πληθυσμού, και ιδιαίτερα των ομάδων υψηλού κινδύνου, σχετικά με τη σημασία της πρόσφατης HIV λοίμωξης, θα μπορούσε να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στον περιορισμό της μετάδοσης της νόσου.

SUMMARY

Introduction: Despite great advances in HIV prevention and treatment, HIV infection remains a major global public health issue associated with serious morbidities, high health care and treatment costs and a significant number of deaths. Since a safe and effective vaccine is not available yet, the use of other evidence-based methods and interventions is considered essential in order to contain the epidemic. Worldwide, the predominant mode of HIV transmission is through sexual intercourse and, as a result, condoms remain the key preventing tool against HIV infection. Even though several previous studies have supported condom effectiveness for HIV prevention, new evidence has appeared (including data from a very large number of HIV serodiscordant heterosexual couples), while there was also a need to perform further subgroup investigation, and to take into consideration the current availability of sound meta-analytic techniques.

Sharing of contaminated injecting equipment among people who inject drugs is another potential mode of HIV transmission, something that becomes more important in times of outbreaks like that among PWID that occurred in 2011, in Athens, Greece. Apart from the early and intense implementation of harm reduction programs (including NSP and OST programs) that have been proved effective in limiting HIV spread among PWID, knowledge about acute/recent HIV infection could also play an important role, given that correct knowledge about recent infection and its disproportionate large contribution to HIV transmission could lead to avoidance of high risk behaviors, maintenance of positive attitude towards recently HIV-infected people, recognition of acute HIV infection symptoms and, consequently, to early HIV detection and treatment. However, despite the critical role of recent HIV infection in onward HIV transmission, there is still a gap in the literature regarding research, both quantitative and qualitative, on people's knowledge, beliefs, and attitudes toward recent HIV infection.

The aim of the present research was:

- to produce updated and more precise estimates of condom effectiveness in reducing the risk of HIV transmission among HIV serodiscordant heterosexual couples and to investigate factors that potentially influence its effectiveness (using meta-analytic techniques),
- to measure knowledge about recent HIV infection and normative beliefs and attitudes towards persons with recent HIV infection among a sample of PWID, during a period of high HIV incidence in that group [analyzing data from novel interventions that were implemented during the outbreak among PWID, in Athens: specifically, a multi-wave, respondent-driven sampling (RDS) program (ARISTOTLE) and a social network-based contact tracing approach (Transmission Reduction Intervention Project – TRIP)].

Results: Concerning condom effectiveness, 25 observational studies were identified by a comprehensive search in Medline, Scopus, and the ISI Web of Science database, involving a large number of HIV serodiscordant heterosexual couples (n=10,676). The meta-analysis showed that the risk of HIV transmission was considerably lower among couples that were always using condoms compared to never users (RR: 0.29, 95% CI: 0.20–0.43), or to those that were not consistently using condoms (RR: 0.23, 95% CI: 0.13-0.40). The protective effect of consistent condom use was slightly higher when the male rather than the female partner was infected [RR (always use - never use): 0.29 (95% CI: 0.17–0.51) vs 0.38 (95% CI: 0.18–0.80), respectively, and RR (always use-inconsistent use): 0.31 (95% CI: 0.20–0.48) vs 0.44 (95% CI: 0.24–0.80), respectively] and was extremely high in Asian settings (RR: 0.06, 95% CI: 0.01–0.46). The meta-analysis of adjusted for potential confounders estimates yielded similar findings.

As far as knowledge/attitudes/normative beliefs about recent HIV infection are concerned, the present analysis includes data from the fifth round (19 September 2013 – 16 December 2013) of ARISTOTLE, as this was the first round in which ARISTOTLE's questionnaire included items from the TRIP questionnaire regarding participants' knowledge of recent infection; their normative beliefs about reactions of people in their networks to persons with recent infection; and their own attitudes towards recently infected individuals. Univariable analyses were done using chi-squared tests and t-tests,

while multivariable methods included logistic regression models. All statistical analyses were conducted in Stata v. 14 (Stata Corp., USA)].

In total, 1,407 PWID (mean age (SD): 36.3 (7.9) years old; males: 81.9%) participated in that round, most of whom were Greeks (87.6%), while 34.8% reported that they were currently homeless or had been homeless in the past 12 months, and more than half had primary or middle/secondary school education. The HIV prevalence was 14.6% and was significantly ($p<0.001$) higher among the homeless (23.6%).

61.5% of the participants correctly stated that the likelihood of HIV transmission is higher during the first six months of HIV infection, with knowledge being significantly better ($p<0.05$) among PWID with stable accommodation (63.5%), of Greek origin (65.1%), and HIV-infected (72.3%).

In total, 58.4% of the participants believed that most people in their networks would react to a friend with recent HIV infection in a positive/neutral manner, while that proportion was lower among those with only primary school education (46.5%) and higher among participants with stable accommodation and among HIV seropositives [60.3% and 65%, respectively ($p<0.05$)]. The majority disagreed with the statement that they would avoid any contact with a recently infected person in his/her first month/s of HIV infection (87.4%) and with physically removing a recently HIV-infected person from the neighborhood (90%). Over 80% of participants, and even higher ($p<0.05$) proportions of those diagnosed with HIV, agreed that a person with recent HIV infection should get appropriate medical care and assistance so as to cope with his/her anxiety and fear, and avoid engagement in risky practice.

Participants who knew that people with recent HIV infection were more likely to transmit the virus in the first six months of their infection were 3.5 times (95% CI: 2,737, 4,357) more likely to believe that people in their network would become closer with a person with recent infection or that their relationship with the recently infected individual would not change. PWID who were knowledgeable of recent HIV infection were between 50% and 100% more likely to disagree with statements such as that one should avoid all contact or sex and drug use with a person with recent HIV infection or that recent infected persons should be removed from the neighborhood. Moreover, they were twice as likely to agree

with the statement that an HIV+ person is less likely to transmit HIV when h/she is on combination ART.

Conclusion: Combining the existing published bodies of observational data, it can be inferred that condoms, when used in a consistent manner, are 71–77% effective in reducing HIV incidence in cohorts of negative partners of HIV discordant heterosexual couples. The protection offered by condoms seems to be larger in some geographic settings, raising issues of social, cultural, and biological or methodological differences that need to be studied further.

PWID in Athens, Greece proved quite knowledgeable, on average, of the role of recent HIV infection in HIV transmission, although efforts are needed to improve knowledge rates, especially among migrants and people with lower education levels. Normative beliefs and attitudes were deemed positive overall for the TRIP sample, as participants were more likely to report that they would respond to recently infected people with help and solidarity, rather than stigma and hostility. This was especially true among those who were aware of the increased risk of HIV transmission during the period of recent HIV infection. Although further research is needed to confirm these findings in other geographical or epidemiological settings, it seems that interventions to improve knowledge of the importance of recent HIV infection in HIV transmission, and especially among high-risk groups, could play an important role in preventing HIV transmission.