



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ  
ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΑΘΗΝΩΝ**

**Τίτλος διδακτορικής διατριβής**

**ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΕ HIV ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

**Ιούνιος 2018**

**Υποψήφια Διδάκτωρ**

Αλεξούδη Ηλιάνα

**Τριμελής επιτροπή**

Χατζηγιάννου Αργυρώ (επιβλέπουσα)

Ρηγόπουλος Δημήτριος

Στρατηγός Αλέξανδρος

**Μέλη 7μελούς**

Παπαδαΐδ Ευαγγελία

Νικολαΐδου Ηλέκτρα

Σταυρόπουλος Παναγιώτης

Κατούλης Αλέξανδρος

## Περιεχόμενα

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	σελ.6
1 <sup>α</sup> . Παγκόσμια επιδημιολογικά δεδομένα.....	σελ.6
1β. Επιδημιολογικά δεδομένα στον Ελλαδικό χώρο .....	σελ.8
1γ. Επιδημιολογικά δεδομένα για τους υποτύπους του ιού .....	σελ.9
1δ.Επιδημιολογικά δεδομένα του ιού στον Ελλαδικό χώρο.....	σελ.10
1 <sup>ε</sup> . Σχέση HIV με λοιπά σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα.....	σελ.11
1στ. Τρόποι μετάδοσης και μεταδοτικότητα HIV.....	σελ. 12
2. ΔΟΜΗ HIV ΚΑΙ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΚΥΤΤΑΡΟΥ.....	σελ. 15
2 <sup>α</sup> . Γενετική ποικιλία στο γονιδίωμα του HIV .....	σελ.19
3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ.....	σελ. 21
Δερματικές εκδηλώσεις στην HIV λοίμωξη.....	σελ. 25
3 <sup>α</sup> . Σμηγματορροϊκή δερματίτιδα.....	σελ.25
3β. Ατοπική δερματίτιδα.....	σελ.26
3γ. Κνησμώνδες βλατιδώδεις δερματοπάθειες.....	σελ. 27
3δ. Ψωρίαση.....	σελ. 28
3ε. Λοιμώξεις.....	σελ. 29
3στ. Τριχωτή λευκοπλακία.....	σελ. 34
3ζ. Νεοπλασίες.....	σελ. 35
4 . ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ.....	σελ. 38
4 <sup>α</sup> . Εργαστηριακή πορεία της νόσου.....	σελ. 39
5.ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.....	σελ. 41
6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ.....	σελ. 43

7. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ.....σελ. 52	σελ. 52
7 <sup>α</sup> . Κλινικές εκδηλώσεις φαρμακευτικών αντιδράσεων .....	σελ. 58
7 <sup>α</sup> .1. Κηλιβλατιδώδες εξάνθημα.....σελ. 59	σελ. 59
7 <sup>α</sup> .2. Κνιδωτικά εξανθήματα- Αναφυλακτικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις.....σελ. 61	σελ. 61
7 <sup>α</sup> .3. Φλυκταινώδη εξανθήματα.....σελ. 62	σελ. 62
7 <sup>α</sup> .4. Πομφολυγώδη εξανθήματα.....σελ. 63	σελ. 63
7 <sup>α</sup> .5. Σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα.....σελ. 65	σελ. 65
7 <sup>α</sup> .6. Λειχηνοειδή εξανθήματα.....σελ. 66	σελ. 66
7 <sup>α</sup> .7. Αγγειίτιδα φαρμακευτικής αιτιολογίας και πορφυρικά εξανθήματα.....σελ. 66	σελ. 66
7 <sup>α</sup> .8. Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας.....σελ. 68	σελ. 68
7 <sup>α</sup> .9. Διαταραχές χρώματος οφειλόμενες σε φάρμακα.....σελ. 68	σελ. 68
7β. Φαρμακευτικές αντιδράσεις και AIDS.....σελ. 69	σελ. 69

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΟΥ**

Σκοπός της μελέτης.....σελ.72	σελ.72
Εισαγωγή.....σελ. 73	σελ. 73
Ασθενείς και μέθοδοι.....σελ. 73	σελ. 73
Αποτελέσματα.....σελ. 75	σελ. 75

## **ΣΥΧΝΟΤΕΡΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ...σελ.81**

1. Κλινική λιποδυστροφία .....	σελ. 81
1 <sup>α</sup> . Αποτελέσματα λιποδυστροφίας.....σελ.81	σελ.81
1β. Συζήτηση λιποδυστροφίας.....σελ. 83	σελ. 83
2. Κηλιδοβλατιδώδες φαρμακευτικό εξάνθημα.....σελ. 90	σελ. 90
2 <sup>α</sup> . Αποτελέσματα κηλιδοβλατιδωδών εξανθημάτων.....σελ. 90	σελ. 90
2β. Συζήτηση κηλιδοβλατιδωδών φαρμακευτικών εξανθημάτων...σελ. 94	σελ. 94
2β.1. Σουλφοναμίδες.....σελ.97	σελ.97
2β.2. Nevirapine.....σελ.99	σελ.99
2β.3. Efavirenz.....σελ.105	σελ.105
2β.4. Abacavir.....σελ.107	σελ.107

3. ΟΞΕΙΑ ΚΝΙΔΩΣΗ.....σελ.110
4. Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, Σύνδρομο Stevens-Johnson, Πολύμορφό ερύθημα.....σελ. 113
5. Φωτοευαισθησία, Υπέρχρωση ονύχων και δέρματος.....σελ. 115
6. Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων κατά τη λήψη της αντιρετροϊκής αγωγής.....σελ 117
7. Συζήτηση.....σελ.119
8. Discussion.....σελ.127
9. Συμπεράσματα.....σελ. 131
Βιβλιογραφία.....σελ.133

## Ευχαριστίες

Η διδακτορική αυτή εργασία μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ με έναν τομέα των σεξουαλικών μεταδιδόμενων νοσημάτων που δεν συναντάται καθημερινά στην δερματολογία. Θα ήθελα να ευχαριστήσω την καθηγήτρια Αντωνίου Χριστίνα για αυτή την υπέροχη ιδέα διατριβής.

Η καθηγήτρια και επιβλέπουσά μου κατά την εκπόνηση της διατριβής κ. Κατσαρού Αλεξάνδρα με βοήθησε ιδιαίτερα στην δομή και με διαφώτισε σχετικά με την ουσία των δερματικών αντιδράσεων. Λόγω συνταξιοδότησής της αντικαταστάθηκε από την κ. Χατζηγιάννου Αργυρώ που πρόθυμα ανέλαβε να συνεχίσει.

Για λόγους συνταξιοδότησης επίσης τα άλλα δύο μέλη της 3μελούς επιτροπής κ. Αντωνίου και κ. Αυγερινού Γεωργία αντικαταστήθηκαν από τον καθηγητή κ. Ρηγόπουλο Δημήτριο και τον κ. Στρατηγό Αλέξανδρο.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον επιμελητή της μονάδας εξωτερικών ιατρείων του HIV κ. Παπαρίζο Βασίλειο για την συνεχή βοήθειά του και συμβουλές σχετικά με τη νόσο και τα χαρακτηριστικά της νόσου του AIDS. Τέλος ένα μεγάλο ευχαριστώ επίσης θα ήθελα να εκφράσω στον αείμνηστο δάσκαλό μου Κυριάκο Κυριάκη.

Με εκτίμηση,

Αλεξούδη Ηλιάννα

## **1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Το AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) ή διαφορετικά Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας οφείλεται στον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus, HIV) και η κλινική του οντότητα προσδιορίστηκε το 1981 στις ΗΠΑ της Αμερικής. Η επίσημη ονομασία τού ιού αποδόθηκε το 1986 .

### **1α. Παγκόσμια επιδημιολογικά δεδομένα**

Η λοίμωξη αυτή αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας λόγω της αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητάς της. Μάλιστα, αποτελεί την τέταρτη αιτία θανάτου παγκοσμίως και την κύρια στους πληθυσμούς της υποσαχάριας Αφρικής. Υπολογίζεται ότι από την αρχή της επιδημίας μέχρι το 2000 προσβλήθηκαν 58.000.000 άτομα και απεβίωσαν 22.000.000. Από το σύνολο αυτό, τα 5.700.000 ήταν παιδιά, ενώ απεβίωσαν τα 4.300.000. Το 2004 καταγράφηκαν τα μεγαλύτερα ποσοστά προσβολής. Μολυσμένοι από τον ιό αναφέρονται να είναι 39.400.000 ασθενείς και απεβίωσαν 3.100.000. Τα επιδημιολογικά αυτά δεδομένα τη συγκρίνουν σε θανάτους με την πανδημία της γρίπης των πτηνών στην αρχή του 20ου αιώνα και τη βουβωνική πανώλη του 14ου αιώνα. Επομένως η HIV λοίμωξη δύναται να χαρακτηρισθεί ως πανδημία.

Η πανδημία αυτή περιλαμβάνει 3 τύπους: τη χαμηλών συχνοτήτων, την επικεντρωμένη και τη γενικευμένη. Η χαμηλών συχνοτήτων απαντάται στην Ασία και δεν επεκτείνεται σε κανένα υπο-πληθυσμό, παρά περιορίζεται σε άτομα επικίνδυνης συμπεριφοράς όπως είναι αυτά που εκδίδονται. Η δεύτερη κατηγορία, η

επικεντρωμένη επιδημία, όπως είναι αυτή που παρατηρείται στη Δυτική Ευρώπη δεν αφορά στον γενικό πληθυσμό. Απαντάται και διαδίδεται μέσω core groups σε υποπληθυσμούς. Τέλος, στη γενικευμένη πανδημία, που παρατηρείται στην υποσαχάρια περιοχή, ο HIV αφορά σε όλο τον πληθυσμό και μετάδοσή του γίνεται από τη συνήθη σεξουαλική δραστηριότητά του. Επιπλέον, οι υποπληθυσμοί δύνανται να διασπείρουν τη νόσο.

Το 95% των νοσούντων βρίσκεται στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η Αφρική αποτελεί την περιοχή που έχει πληγεί περισσότερο. Μάλιστα οι υποσαχάριες περιοχές χαρακτηρίζονται από την μεγαλύτερη νοσηρότητα, με ελάχιστη πρόσβαση σε περίθαλψη και ταυτόχρονα την μέγιστη οικονομική αστάθεια. Χαρακτηριστικά, τα κρούσματα που είχαν παρατηρηθεί μέχρι το τέλος του 2004 ήταν 25.400.000 ασθενείς και αυξήθηκαν κατά 1.000.000 το 2002.

Τα HIV κρούσματα παγκοσμίως αφορούν στο 64% την υπο-Σαχάρια περιοχή και το 75% των προσβεβλημένων γυναικών τις γυναίκες της εκεί περιοχής. Θεωρητικά έχει σταθεροποιηθεί ο επιπολασμός στο 7,4% κυρίως λόγω σταθεροποίησης των νέων μολύνσεων και θανάτων. Παρ'ολ'αυτά, ομάδες όπως τα νεαρά άτομα ηλικίας 20-40, οι ασθενείς άλλων σεξουαλικώς μεταδιδόμενων νοσημάτων και εργασιακές ομάδες με επικίνδυνη σεξουαλική συμπεριφορά συνεχίζουν να παρουσιάζουν μεγάλη συχνότητα νόσου.

Η Καραϊβική έρχεται δεύτερη σε επιπολασμό μετά τις υποσαχάριες περιοχές. Η HIV λοίμωξη ως αιτία θανάτου αφορά άτομα ηλικίας 15-44 ετών. Στην Ασία η επιδημία δεν έχει λάβει την έκταση που παρατηρείται σε άλλες περιοχές. Εντοπίστηκε αρχικά στις ομάδες χρήσης ουσιών και μεταφέρθηκε στις ιερόδουλες. Κλασικά οι περιοχές

που πλήττονταν ήταν αρχικά η Ταϊλάνδη και η Ινδία, μετά το 2002- 2004 όμως παρατηρήθηκε μία αύξηση του ποσοστού στην Ασία της τάξης 50% και αυτό αποδίδεται στην επιδημία που παρατηρείται πλέον και στην Κίνα.<sup>1,2,3</sup>

Η Ανατολική Ευρώπη και η Κεντρική Ασία παρουσίασαν αύξηση του ποσοστού HIV 40% στο διάστημα 2002-2004. Αυτό οφείλεται κυρίως στην επιδημία της Ουκρανίας, αλλά στην εντονότατη διάδοση του ιού στη Ρωσία. Στην Κεντρική και Δυτική Ευρώπη η νόσος εντοπίζεται κυρίως σε ομάδες χρηστών ενδοφλέβιων ουσιών και στους άνδρες ομοφυλόφιλους. Αναφέρεται ότι το 2004 τα άτομα που νοσούν είναι 64000.<sup>1</sup>

### **1β. Επιδημιολογικά δεδομένα στον Ελλαδικό χώρο**

Στην Ελλάδα από την αρχή της επιδημίας μέχρι και το 2003 υπήρχαν 6705 άτομα με HIV λοίμωξη. Από αυτά το 80,3% ήταν άντρες και το υπόλοιπο γυναίκες. Από τους νοσούντες άντρες το 57,2% ήταν ομοφυλόφιλοι και το λοιπό ποσοστό δεν καθορίζεται με ακρίβεια. Η ετεροφυλική μετάδοση της νόσου ευθύνεται για το 36,5% και αφορούσε το 9,6% των ανδρών σε ηλικίες 30-34 ετών και το 20,1% των γυναικών σε ηλικίες 25-29 ετών. Σύμφωνα με τις καταχωρήσεις του ΚΕΕΛΠΝΟ (Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων) οι ασθενείς με HIV λοίμωξη στην Ελλάδα υπολογίζονται να είναι 12.689 μέχρι τα τέλη του 2012. Τα πιο πρόσφατα δεδομένα αποκαλύπτουν πως μέχρι την 31η Οκτωβρίου 2013 τα περιστατικά HIV λοίμωξης στον ελλαδικό χώρο ανέρχονται σε 13.496. Η ετήσια επίπτωση παρουσιάζει σταθερή άνοδο τα τελευταία χρόνια και ιδιαίτερα από το 2011 κυρίως λόγω της επέκτασης στους χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών. Βέβαια, η αυξητική αυτή τάση δείχνει να περιορίζεται



μέσα στο 2013, πιθανότατα λόγω της εντατικής προσπάθειας των υγειονομικών αρχών να ελέγξουν το νόσημα.<sup>1,4</sup>

### **1γ. Επιδημιολογικά δεδομένα για τους υποτύπους του ιού**

Ο ιός που προκαλεί το AIDS ανήκει στην κατηγορία των ρετροϊών και διακρίνεται σε 2 τύπους, τον HIV-1 και HIV-2. Παρά τη δομική ομοιότητά τους, υπάρχει ελάχιστη ομολογία στη γονιδιακή αλληλουχία μεταξύ των δύο αυτών τύπων. Ο τύπος 1 είναι ο συχνότερος σε σχέση με τον 2. Ο τύπου 2 απαντάται σχεδόν αποκλειστικά στη δυτική Αφρική, προκαλεί τη νόσο πολύ πιο αργά από τον τύπο 1 και έχει λιγότερο ισχυρή λοιμογόνο ικανότητα.

Ο HIV-1 διακρίνεται σε 3 ομάδες, την M(main group), N(new group) και O(outlier group). Διαφορετικοί υπότυποι του ιού σχετίζονται με διαφορετικούς βαθμούς ιαμίας. Η επικρατέστερη παγκοσμίως είναι η M και σε αυτή ανήκουν 11 υποκατηγορίες.<sup>5</sup> Πιο συγκεκριμένα, υπάρχει η A1, A2, B, C, D, F1, F2, G, H, J και η K. Αυτή που παλαιότερα χαρακτηριζόταν ως E πλέον θεωρείται ανασυνδυασμένος τύπος γνωστός ως CRF01\_AE. Ο I επίσης θεωρείται ότι ανήκει στους ανασυνδυασμένους γενετικά τύπους. Η O υποκατηγορία ενδημεί στο Καμερούν, ενώ η N στο δυτικό τμήμα της κεντρικής Αφρικής. Ο HIV-2 διαιρείται σε υποτύπους A-G.

Βέβαια δεν είναι απαραίτητο σε μία χώρα ή γεωγραφική περιοχή να απαντάται μία μόνο κατηγορία ιού. Ο εντοπισμός των διαφόρων υποτύπων του ιού και των CRFs του παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την αρχική πηγή αλλά και την οδό διασπορά τους.

Η επιδημία που παρατηρείται στις Δυτικές χώρες από τον τύπο B του HIV-1 προέρχεται κυρίως από την περιοχή της Αφρικής. Στην Ευρώπη ο HIV-1 διαδόθηκε κυρίως μέσω των σεξουαλικών επαφών μεταξύ αντρών από την Αμερική, αλλά και ετεροσεξουαλικές επαφές με άτομα από Αφρική. Ο ορότυπος non-B HIV-1 σχετίζεται με άτομα που έχουν ετροφυλικές σχέσεις, ενώ ο τύπος B με άντρες που διατηρούν ομοφυλικές σχέσεις. Βέβαια, στις αρχές της πανδημίας από τον ιό η νόσος αφορούσε κυρίως τους άντρες με ομοφυλοφιλικές επαφές παρά αυτούς που είχαν ετεροφυλικές.

Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια στην Ευρώπη φαίνεται να υπερισχύει ο υπότυπος non-B του HIV-1. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στις ετεροφυλικές επαφές με άτομα που μετανάστευσαν από την περιοχή της Αφρικής και κυρίως χαμηλότερα γεωγραφικά από τη Σαχάρα. Τα κράτη που πλήττονται κυρίως από τον non-B υπότυπο του HIV-1 είναι η Πορτογαλία, η Ρουμανία και χώρες του Ανατολικού και Σοβιετικού μπλόκ. Στην Ανατολική Ευρώπη σύμφωνα με επιδημιολογικά δεδομένα επικρατεί ο υπότυπος A και ακολουθείται από τον B και το CRF03\_AB.<sup>6,7</sup>

#### **1δ. Επιδημιολογικά δεδομένα του ιού στον Ελλαδικό χώρο**

Σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό WHO, η Ελλάδα ανήκει στην περιοχή της Δυτικής Ευρώπης. Στον Ελλαδικό χώρο τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά διαφέρουν όμως με αυτά της Δυτικής Ευρώπης παρά το ότι αρχικά ήταν παρόμοια. Σύμφωνα με μια μελέτη της Stanojevic M. et al για το χρονικό διάστημα 1998-2005 ο επικρατών ορότυπος είναι ο B με 65,4% και ακολουθεί ο A από τους non-B με 20,6%.

Από το 1984 και μέχρι το 2004 ο Α έχει αυξηθεί από το 6 στο 42% στους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με HIV-1, γεγονός που ερμηνεύεται από το επιδημιολογικό φαινόμενο " founder effect". Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται όταν από το σύνολο του πληθυσμού απομονώνεται ένα μικρότερο μέρος και αυτό είναι που διαμορφώνει πλέον μια νέα γενετική ποικιλία και επομένως είδη.

Ως πηγή των επικρατούντων οροτύπων στην Ελλάδα θεωρούνται οι χώρες της ανατολικής Αφρικής, όπως είναι η Τανζανία, η Κένυα και η Ουγκάντα. Ο ίδιος υπότυπος επικρατεί και στη γείτονα Αλβανία προφανώς λόγω του έντονου μεταναστευτικού κύματος που υπάρχει μεταξύ των δύο αυτών χωρών.<sup>6,7</sup> Μια πρόσφατη μελέτη επιβεβαιώνει την ανωτέρω παρατήρηση καθώς αποκαλύπτει την υπεροχή των μη-B υποτύπων (57%) στους μετανάστες που ζούν στην Ελλάδα σε σχέση με τους Έλληνες που παρουσιάζουν κυρίως υπότυπο B (94%).<sup>6-9</sup>

### **1ε. Σχέση HIV με λοιπά σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα.**

Τόσο η HIV λοίμωξη, όσο και τα υπόλοιπα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (ΣΜΝ) υπακούουν στον κοινό τρόπο μετάδοσης και στην ίδια λογική της διάδοσής τους. Τα κοινά ΣΜΝ περιλαμβάνουν τη σύφιλη, βλενόρροια, λοίμωξη από χλαμύδια και το μαλακό έλκος. Η παρουσία τους δημιουργεί τις προϋποθέσεις για την ευκολότερη δίοδο του ιού από τη στιγμή που ήδη υπάρχει λύση της συνεχείας του δέρματος και φλεγμονή σε εξέλιξη.

Τα επιδημιολογικά δεδομένα στον Ελλαδικό χώρο αποκαλύπτουν ότι στην περίοδο 1990-1996 κατά την οποία η αντιρετροϊκή αγωγή δεν υπήρχε ο επιπολασμός της HIV

λοιμώξης σε ΣΜΝ ήταν 1,2%. Μάλιστα ήταν ιδιαίτερα αυξημένη η συχνότητα της λοίμωξης στα άτομα από Αφρική και σε άτομα άνω των 45 ετών. Τα οροθετικά άτομα παρουσίαζαν συχνότερα σύφιλη και πρωκτίτιδα. Στις ετεροφυλόφιλες οροθετικές γυναίκες αντίστοιχα το ποσοστό ήταν μεγαλύτερο για τον έρπητα των γεννητικών οργάνων.<sup>1</sup>

### **1στ. Τρόποι μετάδοσης και μεταδοτικότητα HIV**

Ο ιός HIV δεν είναι ιδιαίτερα μεταδοτικός. Η μεταδοτικότητα μειώνεται αρκετά σε ασθενείς υπό αντιρετροική αγωγή. Δύναται να είναι ακόμη και μηδέν σε ασθενείς με επαρκή αριθμό CD4.<sup>10</sup>

Η νόσος του AIDS θεωρείται σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα, αλλά εκτός του συγκεκριμένου τρόπου μετάδοσης υπάρχει επίσης και αυτή με το αίμα και τα παράγωγά του καθώς επίσης και από τη μητέρα στο παιδί κατά την κύηση, τον τοκετό ή τον θηλασμό.

Από τους προαναφερθέντες τρόπους, η σεξουαλική επαφή θεωρείται ο πιο συχνός τρόπος μετάδοσης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του WHO υπολογίζεται ότι η ετεροφυλική σεξουαλική επαφή ευθύνεται για το 85% των μολύνσεων. Στην Ελλάδα και στα λοιπά αναπτυσσόμενα κράτη η ομοφυλοφιλική σεξουαλική επαφή θεωρείται ότι ευθύνεται για τη μετάδοση σε πολύ μεγαλύτερο ποσοστό. Η οδός αυτή είναι υψηλότερου κινδύνου. Επιπλέον, όσο μεγαλύτερο είναι το ιικό φορτίο, τόσο πιο μολυσματικό καθίσταται το άτομο και ιδιαίτερα κατά την οξεία φάση της νόσου, κατά την οποία το ανοσοποιητικό δεν έχει ακόμη αποκτήσει ικανότητα άμυνας.<sup>11</sup>

Η μολυσματικότητα κάθε ατόμου δεν μπορεί να υπολογιστεί απόλυτα επειδή το ιικό φορτίο του αίματος δεν συμπίπτει με αυτό των σωματικών υγρών. Από μελέτες που

έχουν γίνει φαίνεται ότι ο ιός προσβάλλει πρώτα τα κύτταρα Langerhans που εντοπίζονται στον βλεννογόνο και στη συνέχεια αυτά μεταναστεύουν στους επιχώριους λεμφαδένες για την αντιγονοπαρουσίαση. Το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την προσβολή αυτών των κυττάρων μέχρι την αντιγονοπαρουσίαση υπολογίζεται σε περίπου 24- 48 ώρες και υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η χρήση αντιρετροϊκής αγωγής τότε μπορεί να ανατρέψει τη συστημακή λοίμωξη.

Όσον αφορά στους λοιπούς τρόπους μετάδοσης, τα άτομα με αυξημένο κίνδυνο είναι οι χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών, τα πολυμεταγγιζόμενα άτομα καθώς και τα άτομα που στα πλαίσια των ιατρονομικών τους καθηκόντων έρχονται σε επαφή με αίμα μολυσμένο με τον ιό. Σε μελέτες από περιστατικά τραυματισμού ιατρονομικού προσωπικού βρέθηκε ότι το ποσοστό μόλυνσης υπολογίζεται στο 0.3%. Η μετάδοση από την μητέρα στο παιδί εκτιμάται ότι ανέρχεται στο 25-30% στα άτομα που δε λαμβάνουν θεραπεία. Το ποσοστό αυτό μειώνεται στο 2% κατά την προφυλακτική αγωγή της μητέρας με AZT κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και στο νεογνό μετά τον τοκετό, αλλά και με εφαρμογή της καισαρικής τομής. Λόγω της πιθανότητας μετάδοσης και κατά τον θηλασμό, ο θηλασμός αντενδείκνυται σε οροθετικές μητέρες.<sup>1,11</sup>

Παράγοντες κινδύνου που αυξάνουν και την μολυσματικότητα είναι η λύση της συνεχείας του δέρματος οποιασδήποτε αιτιολογίας και η ύπαρξη οποιουδήποτε άλλου σεξουαλικά μεταδιδόμενου νοσήματος. Αντιστρόφως, η επαφή μολυσμένου αίματος με άθικτη δερματική επιφάνεια δεν αυξάνει τον κίνδυνο για μετάδοση. Παρά το γεγονός ότι ο ιός έχει εντοπισθεί σε όλα τα σωματικά υγρά, η μολυσματικότητά του μέσω αυτής της οδού είναι ανύπαρκτη. Επομένως, η κοινή χρήση αντικειμένων όπως ποτήρια ή κουτάλια δεν αυξάνει τον κίνδυνο μετάδοσης.

Επίσης ακίνδυνο θεωρείται το τσίμπημα των εντόμων, όπως πχ αυτό από κουνούπι ή σφήκα, μέλισσα.

Επιπλέον, η ποικιλία οροτύπων των HIV στελεχών έχει σαν αντίκτυπο το γεγονός ότι άτομα ήδη νοσούντα με έναν ορότυπο HIV δεν είναι άνοσα σε επιμόλυνση από κάποιο άλλο στέλεχος. Με αυτό τον τρόπο μπορεί να δημιουργηθούν οι ανασυνδυασμοί που αναφέρθηκαν ανωτέρω.<sup>1,11</sup>

## 2. ΔΟΜΗ HIV ΚΑΙ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΚΥΤΤΑΡΟΥ

Όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, ο HIV είναι ρετροϊός. Δηλαδή διαθέτει RNA ως γενετικό υλικό και με τη βοήθεια του ενζύμου ανάστροφης μεταγραφάσης μετατρέπεται το RNA σε DNA. Εκτός της ανάστροφης μεταγραφάσης στον ιό του HIV υπάρχουν άλλα δύο ένζυμα, η ιντεγκράση και πρωτεάση. Η πρώτη συντελεί στην ενσωμάτωση του ιικού DNA στο DNA του ξενιστή και η δεύτερη συμμετέχει στον μεταβολισμό των ιικών πρωτεϊνών.

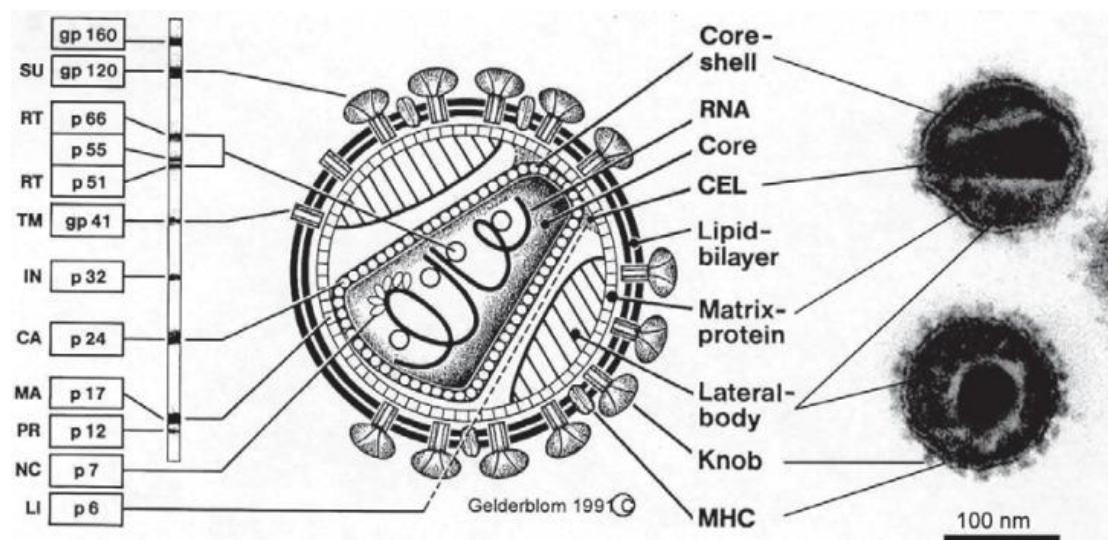
Ανατομικά στον ιό περιγράφεται το εξωτερικό περίβλημα διαμέτρου 100nm, που αποτελείται από τη λιπιδιακή διπλοστιβάδα και τις πρωτεΐνες του ιού. Κάθε ιικό μόριο περιέχει 72 γλυκοπρωτεϊνικά συμπλέγματα, αποτελούμενα από τις 2 κύριες γλυκοπρωτεΐνες gp41 και gp120. **(εικ 1)**

Η gp120 είναι έντονα γλυκοζυλιωμένη και σε αυτή οφείλεται πιθανότατα η χαμηλή λοιμογόνος ισχύς του HIV. Βέβαια, μέσω αυτής γίνεται η σύζευξη του ιού με το CD4 λεμφοκύτταρο. **(εικ. 2)**

Και οι δύο προέρχονται από μία μεγαλύτερη ιική προ-πρωτεΐνη την gp160 και ρυθμίζουν την ιική είσοδο και σχηματισμό συγκυτίου. Ειδικότερα η gp120 μπορεί να ανιχνευθεί στον ορό, καθώς και στον λεμφικό ιστό HIV ασθενών. Κατά τη διαδικασία του ματίσματος ο ιός μπορεί να ενσωματώσει διάφορες πρωτεΐνες του ξενιστή στο λιποπρωτεϊνικό στρώμα της, όπως αυτές των HLA-I και HLA-II ή πρωτεΐνες προσκόλλησης, όπως οι ICAM-1, οι οποίες μπορούν να διευκολύνουν την προσκόλληση σε άλλα κύτταρα στόχους.

Στον πυρήνα, το γενετικό υλικό του ιού περιβάλλεται από μία άλλη μεμβράνη της οποίας συστατικό είναι η πρωτεΐνη p24. Η p24 χρησιμοποιείται στον έλεγχο για ανίχνευση της HIV λοίμωξης.

Το γενετικό υλικό του ιού ρυθμίζει όλες τις διαδικασίες που αφορούν την ιική αντιγραφή και αποτελείται από περίπου 10.000 βάσεις που διαιρούνται σε 9 υποκατηγορίες. Οι 3 είναι κοινές για όλους τους ρετροϊούς και περιλαμβάνουν τις gag, pol και env. Το γονιδίωμα της env ευθύνεται για τη δημιουργία της gp41 και gp120. Οι λοιπές ρυθμιστικές πρωτεΐνες του ιού, όπως είναι η ανάστροφη μεταγραφάση κωδικοποιείται από το pol, ενώ οι λοιπές πρωτεΐνες του πυρήνα κωδικοποιούνται από το gag.<sup>1,2,12</sup>

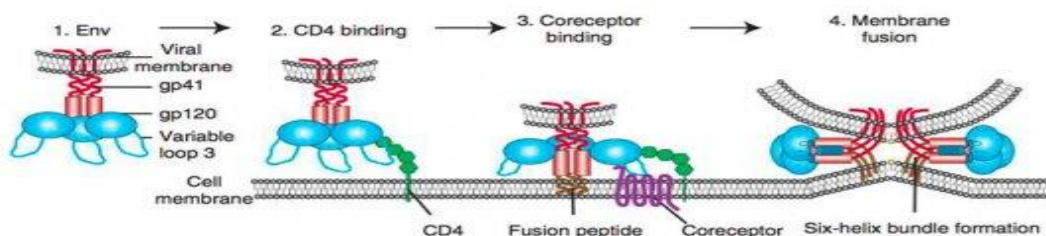


**Εικ.1.** Δομή ιού HIV

(German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup 'Assessment of Pathogens Transmissible by Blood'. Human Immunodeficiency Virus (HIV). Transfus Med Hemother. 2016 May;43(3):203-22)



Ο HIV έχει ρυθμιστικές πρωτεΐνες: Tat, Rev, Nef, Vif, Vpr και Vpr. Οι Tat και Rev ρυθμίζουν την ιική μεταγραφή και ο ρόλος τους είναι ουσιαστικός για τον HIV αναδιπλασιασμό.



**Εικ.2.** Ενσωμάτωση ιού στο κύτταρο ξενιστή. (Copyright: (From [Wilens, C. B, Tilton, J. C, & Doms, R. W. (2012))

Σχετικά με τον κυτταροτροπισμό, ο HIV διακρίνεται σε δύο κατηγορίες: των «μακροφάγο-τροπικών»(M-tropic) και των «T-κυτταροτροπικών»(T-tropic). Η διαδικασία της ενσωμάτωσης του ιού στο κύτταρο ξενιστή, που είναι το CD4 λεμφοκύτταρο, γίνεται αρχικά με την ένωση της ιικής πρωτεΐνης gp120 στον

υποδοχέα του λεμφοκυττάρου. Ένας δεύτερος υποδοχέας του ιού συνδέεται με το λεμφοκύτταρο σε διαφορετική θέση. Αυτός ονομάζεται συνυποδοχέας, ανήκει στους υποδοχείς χυμοκινών.

Στην περίπτωση προσβολής των μακροφάγων ο συνυποδοχέας συνήθως είναι ο CCR5, ενώ ο CXCR4 παρατηρείται κυρίως κατά την προσβολή των λεμφοκυττάρων. Ο SDF-1 (stromal cell derived factor 1) προσδιορίστηκε ως το φυσικό μόριο πρόσδεσης των CXCR4 και είναι ικανό να εμποδίσει την είσοδο των T-tropic. Οι RANTES (regulated upon activation T cell expression & secreted), οι MIP-1α & MIP-1β (macrophage inhibitor protein) αναπαριστούν τα μόρια πρόσδεσης των CCR5 και μπορούν να αναστείλουν την είσοδο των M-tropic. Αυτός ο τύπος αρχικά μολύνει τα μακροφάγα και τα πρώιμα T-κύτταρα, ενώ ελάχιστα προσβάλλει τις CD4+T κυτταρικές σειρές. Επιπρόσθετα τείνουν να μεταδίδονται μέσω σεξουαλικής επαφής πιο εύκολα. Τα T-tropic χρησιμοποιούν τον CXCR-4 συνυποδοχέα, που κυρίως εκφράζεται στα CD4+T κύτταρα.<sup>13,14</sup>

Το σύμπλεγμα που δημιουργείται προκαλεί δομικές μεταβολές στη gp41, με συνέπεια τη σύντηξή της. Το προϊόν που σχηματίζεται ενσωματώνεται στην κυτταρική μεμβράνη του κυττάρου ξενιστή και έτσι ολοκληρώνεται η ένωση του ιικού σωματιδίου με το κύτταρο-ξενιστή. Από την ένωση αυτή εισχωρεί το περιεχόμενο του HIV στο κυτταρόπλασμα του ξενιστή, όπου και εγκαθίσταται ως pre-integration complex.

Η μορφή αυτή περιέχει όλα τα απαραίτητα στοιχεία για την αναπαραγωγή του ιού. Δηλαδή, περιλαμβάνει το RNA του HIV, τα ένζυμα ανάστροφη μεταγραφάση και ιντεγκράση και ρυθμιστικές πρωτεΐνες για τον ιό. Οι ρυθμιστικές αυτές πρωτεΐνες

συντελούν στη μεταγραφή του RNA σε DNA με τη βοήθεια της μεταγραφάσης και στη μεταφορά του pre- integration complex στον πυρήνα του ξενιστή. Το ιικό DNA ενσωματώνεται στο DNA του ξενιστή με τη βοήθεια της ιντεγκράσης και κατόπιν παρατηρείται έντονη δραστηριότητα που έχει ως αποτέλεσμα την αναπαραγωγή του HIV RNA και τη δημιουργία νέων σωματιδίων ιού. Η μοναδική περίπτωση να μην παρατηρηθεί δραστηριότητα στην ενσωμάτωση του ιικού DNA υπάρχει μόνο όταν ενεργοποιηθεί το κύτταρο ξενιστής. Η έξοδος των σωματιδίων συνοδεύεται από λύση του κυττάρου ξενιστή και υπολογίζεται να είναι περισσότερα από  $10^8$  σωματίδια ιού την ημέρα.<sup>1,2</sup>

## **2α. Γενετική ποικιλία στο γονιδίωμα του HIV**

Παρά το γεγονός ότι η δομή του HIV είναι απλή, παρατηρείται μεγάλη γενετική ποικιλία. Αυτό οφείλεται στο ότι η ανάστροφη μεταγραφάση πραγματοποιεί πολλά λάθη κατά την ταχύτατη παραγωγή του γενετικού υλικού του ιού.

Επιπλέον, η ανάστροφη μεταγραφάση έχει μεγάλη δυνατότητα ανασυνδυασμού γενετικού υλικού. Είναι δυνατή η ταυτόχρονη μόλυνση του ίδιου κυττάρου από δύο διαφορετικούς γενετικά HIV ιούς. Ο ανασυνδυασμός αυτός του ιού είναι συχνό φαινόμενο και χαρακτηρίζονται ως circulating recombinant forms (CRFs) του HIV.<sup>2</sup>

Βέβαια, αυτή η ικανότητα του HIV για γρήγορη μετάλλαξη του δίνει τη δυνατότητα να διαφεύγει της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, τόσο κυτταρικής όσο και χυμικής. Οι μεταλλάξεις αυτές εντοπίζονται κυρίως σε επιτόπους του γενετικού υλικού του ιού που αναγνωρίζονται από τα κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα (CTLs) σε όλα τα στάδια της λοίμωξης.

Επιπλέον, η μείωση των CD4 λεμφοκυττάρων, των MHC I και II, της IL-2 έχει σαν αποτέλεσμα τα εξειδικευμένα για τον HIV CD4 να εξαφανίζονται ακόμη και από το στάδιο της πρωτολοίμωξης. Αυτό είναι δυνατό να ανατραπεί εάν ο ασθενής ξεκινήσει νωρίς την αντιρετροϊκή θεραπεία.

Παράλληλα με τα CD4 εξαφανίζονται επίσης και τα CD8 εξειδικευμένα κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα. Πρέπει να σημειωθεί ότι η πρώιμη παρουσία των CD8 στο περιφερικό αίμα τροποποιεί τη διαδικασία αφανισμού των μολυσμένων κυττάρων και ενισχύει την παρουσία του ιού στα βλαστικά κέντρα των λεμφαδένων και σε λοιπούς ιστούς. Ένας άλλος τρόπος διαφυγής του ιού είναι η δημιουργία "δεξαμενών" λεμφοκυττάρων σε λανθάνουσα λοίμωξη. Τα κύτταρα αυτά είναι συνήθως CD4 κύτταρα μνήμης και παραμένουν σε κατάσταση ηρεμίας, διαφεύγοντας παράλληλα την δράση του ανοσοποιητικού συστήματος, αλλά και της αντιρετροϊκής αγωγής. Η ικανότητά τους αυτή τα καθιστά ιδιαίτερα επικίνδυνα στην εξέλιξη της νόσου.

Επίσης και τα δενδριτικά κύτταρα φέρουν στην επιφάνειά τους προσκολλημένους ιούς και αναπαράγουν την μόλυνση σε άλλα κύτταρα. Τέλος, τα αντι- HIV αντισώματα εμφανίζονται αρκετά αργά και σε χρονικό διάστημα που συμπίπτει με την ύφεση της ιαμίας. Αν και δεν είναι διαπιστωμένη η προστατευτική δράση τους, πιθανότατα αν εμφανιζόταν νωρίτερα να υπήρχαν καλύτερα αποτελέσματα. Εικάζεται ότι η υψηλή γλυκοζυλίωση της gp120 του HIV ευθύνεται για την όψιμη εμφάνιση των αντισωμάτων.<sup>1</sup>

### 3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΗΙΥ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

Η κλινική υποψία για τη νόσο του AIDS τίθεται πριν από την εργαστηριακή επιβεβαίωση. Καθώς η νόσος εξελίσσεται και παρατηρείται πτώση των CD4 λεμφοκυττάρων προεξάρχουν οι βλεννοδερματικές εκδηλώσεις, που ανάλογα με τη βαρύτητά τους προκαθορίζουν την εξέλιξη της νόσου. Σε μια μελέτη συσχέτισμού κλινικών δερματικών εκδηλώσεων και CD4, CD8 επιβεβαιώθηκε η ανωτέρω πληροφορία και επιπλέον αποκαλύφθηκε ότι η πλειονότητα των κλινικών εκδηλώσεων από το δέρμα εμφανίζονται όταν τα  $CD4 < 220$  και ο λόγος  $CD4:CD8$  ήταν  $< 0.50$ .<sup>15</sup>

Η κλινική εικόνα της νόσου του AIDS διαιρείται σε στάδια που περιλαμβάνουν την πρωτολοίμωξη, τη χρόνια και ασυμπτωματική λοίμωξη, την πρώιμη και συμπτωματική και τέλος την καθαυτό νόσο του AIDS.

Στο πρώτο στάδιο παρατηρείται η είσοδος και ενσωμάτωση του ιού όπως περιεγράφηκε ανωτέρω. Το γεγονός αυτό ακολουθείται από διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος, χωρίς όμως στην ουσία να παρέχεται ουσιαστική προστασία. Η κλινική εικόνα ποικίλει και εμφανίζεται στο 40-90% των ατόμων που μολύνονται από τον ιό. Κατά τη διάρκειά του παρατηρείται έντονος ικός πολλαπλασιασμός. Συνήθως εμφανίζει εικόνα παρόμοια με της λοιμώδους μονοπυρήνωσης μαζί με άτυπο διάσπαρτο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα και συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Η εικόνα αυτή υποχωρεί αυτόματα μέσα σε περίπου 3-4 εβδομάδες. Αυτό το σύνδρομο συνήθως προηγείται της ορομετατροπής κι έτσι η πιο ευαίσθητη διαγνωστική εξέταση είναι η ανεύρεση στο

πλάσμα HIV-ιαμίας με οποιαδήποτε από τις μεθόδους μέτρησης ιικού φορτίου. Η ανίχνευση του p24 αντιγόνου είναι λιγότερο ευαίσθητη (88,7%), αλλά έχει ειδικότητα 100%. Η διάγνωση της HIV-λοίμωξης πρέπει να επιβεβαιωθεί με ELISA και Western blot τεχνικές. Είναι σημαντικό να γίνει ο κατάλληλος έλεγχος σε αυτό το διάστημα για να δοθεί η φαρμακευτική αγωγή, έτσι ώστε να μειωθεί η πιθανότητα μετάδοσης της νόσου, αλλά και βέβαια βελτίωσης του ίδιου του ασθενούς.

Η δεύτερη φάση της νόσου είναι μακροχρόνια και ασυμπτωματική. Διαρκεί γύρω στα δέκα χρόνια και συνήθως η μοναδική θορυβώδης κατάσταση είναι η συμμετρική γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια. Εφόσον υπάρξει και πάλι η κλινική υποψία και γίνει ο κατάλληλος εργαστηριακός έλεγχος, τότε αποκαλύπτεται η νόσος. Βέβαια, λόγω της συνεχόμενης αντιγραφής του ιού τα CD4 λεμφοκύτταρα μειώνονται σε αριθμό και συνήθως η κατάσταση αυτή αντιστοιχεί στο στάδιο A σύμφωνα με το CDC-1993.

**(Πιν.1)** Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει την οξεία πρωτολοίμωξη, την ασυμπτωματική HIV λοίμωξη και την επίμονη γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια.<sup>4</sup>

Η πρώιμη συμπτωματική περίοδος αποτελεί το στάδιο B κατά CDC-1993 και περιλαμβάνει πλήθος κλινικών εκδηλώσεων που ουσιαστικά υποδηλώνουν την υποκείμενη ανοσοανεπάρκεια. Χαρακτηριστικά, παρατηρούνται γενικευμένα συμπτώματα όπως πυρετός, κακουχία, διάρροια για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του ενός μηνός. Παράλληλα εμφανίζεται η τριχωτή λευκοπλακία, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, επίμονη καντιντίαση του ανωτέρου γαστρεντερικού και του γεννητικού συστήματος, εκτεταμένος και ιδιαίτερα σοβαρός έρπης ζωστήρας. Τα επίπεδα του ιού και των προσβεβλημένων κυττάρων φαίνεται πως είναι πολύ υψηλά.

**Πίνακας 1.** Σύστημα ταξινόμησης HIV λοίμωξης κατά CDC (Κατευθυντήριες Οδηγίες ΚΕΕΛΠΝΟ 2011)

ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΚΑΤΑ CDC			
Κατηγορίες με βάση τον αριθμό των CD4 <sup>+</sup>	Κλινικές Κατηγορίες*		
	A	B	C
	Ασυμπτωματική HIV λοίμωξη HIV πρωτολοίμωξη Γενικευμένη επιμένουσα λεμφαδενοπάθεια (PGL)	Συμπτωματική HIV λοίμωξη <sup>#</sup> , που δεν εμπίπτει όμως στις κατηγορίες A ή C	Νόσοι ή σύνδρομα που προσδιορίζουν το AIDS <sup>‡</sup>
(1) ≥ 500 κύτταρα/μL	A1	B1	C1
(2) 200 - 499 κύτταρα/μL	A2	B2	C2
(3) < 200 κύτταρα/μL	A3	B3	C3

Η συγκέντρωση των ιών στο αίμα είναι συχνά >106 /ml, έως 108 /ml. Μελέτες που έχουν γίνει, έχουν αποδείξει πως μια μεγάλη δεξαμενή CD4+T-λεμφοκυττάρων

φαίνεται να είναι ο λεμφικός ιστός του εντέρου (GALT), όπου παρατηρείται έντονος ιικός αναδιπλασιασμός σ' αυτήν την πρώιμη φάση όπως και στις επακόλουθες.

Μέσα σε λίγες εβδομάδες τα επίπεδα του ιού στο αίμα μειώνονται. Αυτή η μείωση συμπίπτει με την ανάπτυξη μιας απάντησης στον HIV-1. Τα ειδικά έναντι του ιού κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα(CTL) εμφανίζονται νωρίς και μπορεί να αντιπροσωπεύουν έναν ουσιαστικό παράγοντα του ξενιστή, όσον αφορά στον έλεγχο της HIV-1 λοίμωξης. Η συνδυασμένη δράση των CTL και άλλων στοιχείων της ανοσοαπάντησης προκαλεί μείωση στα επίπεδα του ιού στο αίμα σε ένα χαμηλότερο «πλατώ».

Στο τελευταίο στάδιο της νόσου, που αποτελεί το στάδιο C κατά CDC-1993, τα CD4 λεμφοκύτταρα είναι πλέον σε πολύ χαμηλά επίπεδα <200/ml. Σε αυτό το στάδιο της νόσου το άτομο πλέον νοσεί από ευκαιριακές λοιμώξεις, όπως από *Pneumocystis carinii*, κυτταρομεγαλιό, τοξοπλάσμωση, κρυπτοκόκκωση. Επίσης, παρατηρείται αυξημένο ποσοστό κακοηθειών, όπως χαρακτηριστικά αναφέρονται τα λεμφώματα, το σάρκωμα Καρσί και διηθητικός καρκίνος της μήτρας. Σε αυτό το στάδιο περιγράφεται επίσης το Σύνδρομο απίσχνασης λόγω AIDS και η άνοια που οφείλεται στην ατροφία του εγκεφαλικού φλοιού.<sup>1</sup>



## ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ HIV ΛΟΙΜΩΞΗ

### 3α. Σμηγματορροϊκή Δερματίτιδα

Η σμηγματορροϊκή δερματίτιδα εμφανίζεται στους ασθενείς με AIDS σε ποσοστό μέχρι και 20-85%. Παρατηρείται σε όλα τα στάδια της νόσου, αλλά συνηθέστερα στα πρώιμα, όταν τα CD4 είναι άνω των 500/μL. Επιδεινώνεται με την πτώση των λεμφοκυττάρων. Το φαινόμενο αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι η σμηγματορροϊκή δερματίτιδα αποτελεί και αντίδραση του οργανισμού στο μύκητα της *Malassezia* και η διαταραχή του ανοσοποιητικού κατά τη λοίμωξη τροποποιεί την ανοσιακή αντίδραση συμπεριλαμβανομένου του μύκητα. Η χρήση αντιμυκητιασικών μειώνει το φορτίο της *Malassezia* και επομένως αποφορτίζει τον ξενιστή από την δερματική αντίδραση.

Άλλος παράγοντας που μπορεί να εμπλέκεται με την εμφάνιση της σμηγματορροϊκής δερματίτιδας στη HIV λοίμωξη είναι η διαταραχή των λιπιδίων και η μείωση των επιπέδων ψευδαργύρου που παρατηρούνται σε αυτή. Επίσης, όπως παρατηρείται επιδείνωσή της σε πολλές αμιγείς νευροπάθειες, έτσι και στην περίπτωση της νόσου που επιπλέκεται με νευρολογική νόσο παρατηρούμε επιδείνωση της σμηγματορροϊκής δερματίτιδας. Σε αυτές τις περιπτώσεις η διαταραχή της νευροανοσολογίας πιθανότατα να είναι υπεύθυνη για την εμφάνισή της.

Κλινικά, και πάλι παρατηρείται απολέπιση με κίτρινα λέπια και εκζεματικές βλάβες, όμως η απολέπιση είναι πολύ πιο έντονη και μπορεί να εμφανιστούν καταστάσεις ερυθροδερμίας. Στη διαφοροδιάγνωση μιας τόσο έντονης κλινικής εικόνας περιλαμβάνονται η ψωρίαση, οι διάφορες αιτίες ερυθροδερμίας, αλλά και η δερματοφυτίαση. Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει την κλασική που

αναφέρεται για τη σμηγματορροϊκή. Με την εισαγωγή της αντιρετροϊκής αγωγής η δερματίτιδα βελτιώνεται.<sup>16</sup>

### **3β. Ατοπική Δερματίτιδα**

Στα οροθετικά παιδιά αναφέρεται αύξηση της επίπτωσης της ατοπικής δερματίτιδας. Ωστόσο, αυτό δεν είναι σαφές στους ενήλικες. Έχουν περιγραφεί τόσο αύξηση, όσο και ύφεση της ατοπικής εκδήλωσης. Η ανοσοανεπάρκεια που παρατηρείται μειώνει τα επίπεδα της IgE και επομένως οι αντιδράσεις σε αλλεργιογόνα θεωρητικά μειώνονται. Παρ'ολ'αυτά έχει αναφερθεί και σύνδρομο της υπερIgE.<sup>16</sup>

Συχνά η αυξημένη IgE μεταφράζεται ως ατοπία. Στην περίπτωση της HIV λοίμωξης αυτό δεν είναι απόλυτο. Οι αυξημένες τιμές της ανοσοσφαιρίνης είναι πιο σύνθετο φαινόμενο και αποδίδεται στη μη ειδική πολυκλωνική ενεργοποίηση, που είναι χαρακτηριστικό για τη συγκεκριμένη νόσο, και ενίοτε στη δημιουργία IgE αντισωμάτων ειδικών για τον HIV. Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται εντονότερα σε προχωρημένα στάδια της νόσου.<sup>17</sup>

Από νεότερες μελέτες αποδεικνύεται ότι οι επιπτώσεις στο ανοσοποιητικό από τη μόλυνση του HIV σχετίζονται με αλλαγές στους T lymphocyte regulators, γνωστοί ως Tregs (CD4+CD25+FoxP3+). Στα αρχικά στάδια της νόσου οι Tregs παρουσιάζουν αυξημένη δραστηριότητα που παραδόξως σταθεροποιεί τα επίπεδα των CD4 και μειώνει τη δραστηριότητα των CD8+ και κατ'επέκταση αυξάνει την ανοσιακή απάντηση των Th2 CD4 στα αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος. Η απάντηση αυτή περιορίζεται όταν επέλθει ανοσοκαταστολή λόγω νόσου και επανέρχεται με την αποκατάσταση του ανοσοποιητικού (αύξηση των CD4 και μείωση των Tregs).

Η μείωση των CD4 επηρεάζει την παραγωγή των ανοσοσφαιρινών, μεταξύ των οποίων και της IgE. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της IgE στους ιστούς είναι 14 ημέρες και επομένως παράλληλα με τη μείωση των CD4 παρατηρείται μειωμένη ή μηδενική αντίδραση στο prick test. Η αντίδραση στο prick test επαναθετικοποιείται κατά την αποκατάσταση του ανοσοποιητικού με τη λήψη της αντιρετροϊκής αγωγής.

Σε ατοπικούς ασθενείς που δεν έχουν προσβληθεί από τον ιό η αντίδραση των Th2 στα αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος είναι σταθερή λόγω της σταθερής επίδρασης του περιβάλλοντος. Στους ασθενείς με HIV λοίμωξη αυτή η ανταπόκριση φαίνεται να μειώνεται με την πρόοδο της νόσου, προφανώς λόγω της καταστροφής των κυττάρων μνήμης που παρατηρείται με την προοδευτική απώλεια των CD4.<sup>18</sup>

### **3γ. Κνησμώνες βλατιδώδεις Δερματοπάθειες**

Οι δερματοπάθειες αυτές των ασθενών με HIV λοίμωξη χαρακτηρίζονται από κνησμώνες εξάνθημα κορμού και άκρων που δεν συσχετίζεται με άλλο δερματολογικό νόσημα. Αποτελεί συχνή κλινική εκδήλωση με ποσοστό 11- 46% ανάλογα της γεωγραφικής περιοχής (συνήθως σε τροπικές περιοχές) και απαντάται στα προχωρημένα στάδια της λοίμωξης κατά τα οποία το επίπεδο των CD4<200. Οι δερματοπάθειες αυτές περιλαμβάνουν τις θυλακικές (ηωσινοφιλική θυλακίτιδα) και τις μη θυλακικές βλάβες (απλή κνήφη-simplex prurigo, λεμφοκυτταρική αγγειίτιδα-lymphocytic vasculitis). Συχνά απαιτείται η διενέργεια βιοψίας για να διαφοροδιαγνωσθεί η ηωσινοφιλική θυλακίτιδα από την οζώδη κνήφη.<sup>19</sup>

Η ηωσινοφιλική θυλακίτιδα απαντάται και σε υγιή άτομα, γνωστή ως Ofuji νόσο. Κλινικά η διαφορά τους έγκειται στο γεγονός ότι ο κνησμός στους

ανοσοκατεσταλμένους είναι επίμονος και οι βλάβες δεν είναι πολύμορφες και δεν εντοπίζονται σε παλάμες/πέλματα.<sup>20</sup> Στην ηωσινοφιλική δερματίτιδα οι στοιχειώδεις βλάβες είναι βλατίδες ή φλυκταινίδια διαμέτρου 2-3mm και μπορεί να συνοδεύεται από κόπωση και εκδορές τοπικά. Οι βλάβες είναι συμμετρικές και εντοπίζονται στο ανώτερο τμήμα του σώματος και στο εγγύς τμήμα των άνω άκρων. Στην αιτιοπαθογένεια της νόσου εμπλέκονται η λειτουργική διαταραχή των Th2, τα μαστοκύτταρα και Ag που πιθανά να προσελκύουν τα ηωσινόφιλα. Η θεραπεία έγκειται στη χρήση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών, ιτρακοναζόλης και ισοτρετινοΐνης.<sup>21,22</sup>

Οι μη θυλακικές δερματοπάθειες παρατηρούνται ως συμμετρικό εξάνθημα κυρίως στα άκρα και λιγότερο στον κορμό και στο πρόσωπο, ενώ σέβονται παλάμες-πέλματα και μεσοδακτύλιες πτυχές. Η αρχική βλάβη είναι συνήθως μια κνιδωτική πλάκα και σπανιότερα κάποιο φλυκταινίδιο. Μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση, οζώδεις βλάβες ή και ουλοποίηση δύνανται να παρατηρηθούν. Συχνά αποτελεί το πρώτο σύμπτωμα της νόσου. Πιθανολογείται συσχέτιση του εξανθήματος με αντίδραση σε τσίμπημα κουνουπιού σε ασθενείς με HIV και αρκετά χαμηλό επίπεδο των CD4.<sup>21,23</sup>

### **3δ. Ψωρίαση**

Η ψωρίαση εμφανίζεται με την ίδια συχνότητα τόσο σε οροθετικούς όσο και σε οροαρνητικούς. Η διαφορά τους έγκειται στο γεγονός ότι οι οροθετικοί παρουσιάζουν πιο έντονη κλινική εικόνα και μια αυξημένη τάση για ψωριασική αρθρίτιδα σε ποσοστό 50% έναντι του 20% που εμφανίζεται στον ανοσοεπαρκή πληθυσμό.<sup>24</sup> Στην ψωρίαση εμπλέκονται κυτταροκίνες των Th1, ενώ αντιθέτως στη

HIV νόσο οι Th2 κυτταροκίνες υπερέχουν. Παρ'ολ'αυτά έχει αποδειχθεί πως στην ψωρίαση συμμετέχουν τα CD8 κύτταρα που με τη σειρά τους εκκρίνουν IL-17, IL-22.

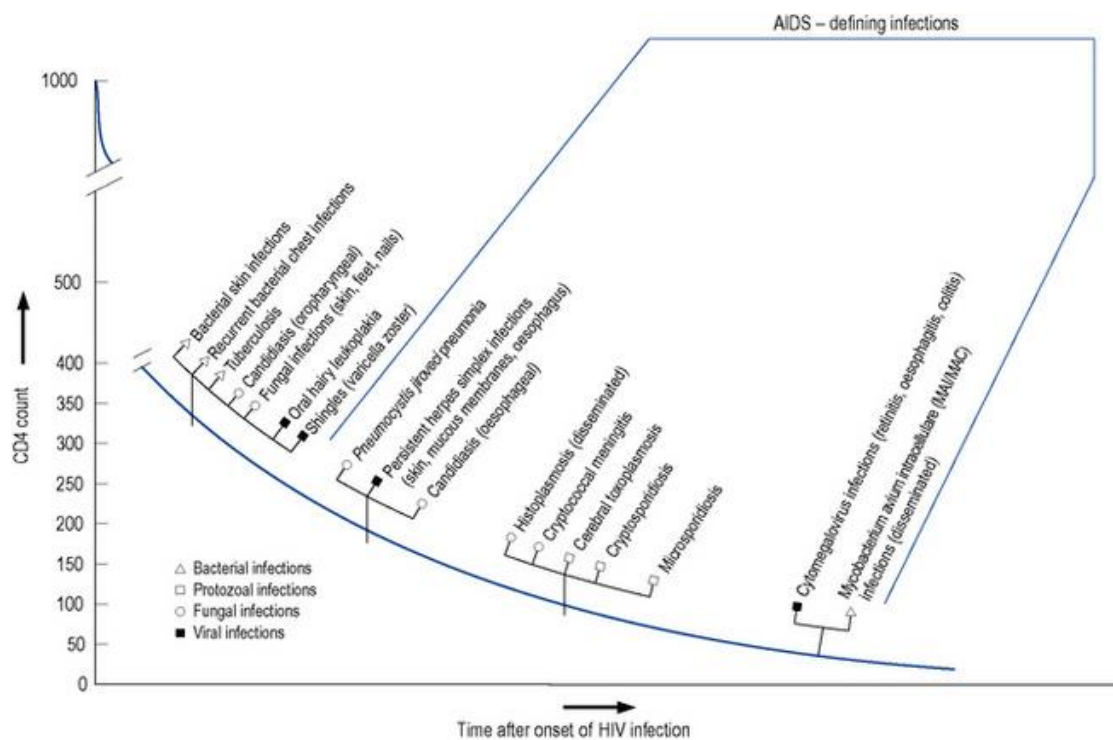
Η ψωρίαση δύναται να παρουσιαστεί σε οποιοδήποτε κλινικό στάδιο της HIV νόσου, είτε ως επιδείνωση της υπάρχουσας ψωρίασης, είτε de novo. Η εμφάνισή της σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό εγείρει την υποψία για οροθετικότητα ιδιαίτερα σε άτομα με ύποπτο ατομικό ιστορικό. Όλες οι κλινικές μορφές ψωρίασης εμπλέκονται, αλλά με μεγαλύτερη συχνότητα αναφέρονται η σταγονοειδής, η ανάστροφη και η ερυθροδερμική. Επίσης είναι δυνατό να συνυπάρχουν στο ίδιο άτομο περισσότερες της μίας μορφής ψωρίαση. Η πτώση του ανοσοποιητικού συνοδεύει την έξαρση της κλινικής εικόνας της ψωρίασης.

Η θεραπεία περιλαμβάνει την τοπική αγωγή και συστηματικά προτιμάται η χρήση ρετινοειδών. Ως 2<sup>ης</sup> γραμμής θεραπεία περιλαμβάνονται η Μεθοτρεξάτη, οι αντιTNFα παράγοντες με τον κίνδυνο βεβαίως επιδείνωσης του ανοσοποιητικού και εμφάνισης ευκαιριακών λοιμώξεων. Πρόσφατα θεραπευτικά δεδομένα περιλαμβάνουν στοχευμένες βιολογικές θεραπείες με πιο στενό φάσμα σε σχέση με τους anti-TNFα. Βέβαια στους ασθενείς αυτούς μπορεί να εφαρμοστεί και η θεραπεία με UVB narrowband.<sup>21,24,25</sup>

### **3ε.Λοιμώξεις**

Οι ευκαιριακές λοιμώξεις του δέρματος και των βλεννογόνων που εμφανίζονται στους ασθενείς με τη νόσο του AIDS αφορά στην υπέρμετρη ανάπτυξη της τοπικής μικροβιακής χλωρίδας, όπως γίνεται στη Candida Albicans, στην εξάπλωση της πέρα από το σημείο επιμόλυνσης των λοιμώξεων από δερματόφυτα και την ενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων, όπως χαρακτηριστικά αποτελούν οι ερπητικές λοιμώξεις. Σε

επίπεδα CD4 άνω των 500/μL εμφανίζεται συχνά Έρπης Ζωστήρ περιορισμένος. Ευρεία κατανομή του έρπητα ζωστήρα απαντάται σε τιμές 250- 500/μL. **(Εικ.3)** Στα ίδια επίπεδα λεμφοκυττάρων συχνές είναι επίσης και οι λοιμώξεις από Δερματόφυτα και Candida. Σε αριθμό λεμφοκυττάρων χαμηλότερο των 200/μL συναντάται η Bacillary Angiomatosis, η Νορβηγική Ψώρα, Μολυσματική Τέρμινθος εκτεταμένη και εμμένων Απλός Έρπης για διάστημα περισσότερο του ενός μηνός.<sup>21</sup>



**Εικόνα 3** Σχηματική απεικόνιση συσχετισμού επιπέδων CD4 και είδος λοιμώξεων. (H. Leake Date, M. Fischer, HIV infection, basicmedical Key)

Οι ιογενείς λοιμώξεις που συνήθως παρατηρούνται είναι οι HPV. Όπως και στους ανοσοεπαρκείς, στους HIV ασθενείς οι μυρμηκίες έχουν την ίδια μορφολογία με τη

διαφορά ότι είναι εκτεταμένες και ανθιστάμενες στη θεραπεία. Στα κονδυλώματα της γεννητικής και πρωκτικής περιοχής οι τύποι που ενοχοποιούνται είναι ο HPV-6 και -11, όπως και στην πλειοψηφία των κλινικών περιπτώσεων. Όμως συχνά στους HIV ασθενείς παρατηρείται συνύπαρξη περισσότερων του ενός τύπου, περιλαμβάνοντας επίσης και των υψηλής επικινδυνότητας τύπους 16, 18, 31 για εξαλλαγή σε ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα. Για τον λόγο αυτό συνιστάται ετήσιος έλεγχος, ώστε να προληφθεί το ενδεχόμενο εξέλιξης σε κακοήθεια.

Όσον αφορά στους ερπητοϊούς, η HIV λοίμωξη τροποποιεί την έκφρασή τους. Χαρακτηριστική κλινική εικόνα του απλού έρπητα επί HIV ανοσοκαταστολής εμφανίζεται ως εμμένουσα εξέλκωση για χρονικό διάστημα μεγαλύτερου ή ίσου με έναν μήνα ή και μυρμηκιώδεις υπερτροφικές βλάβες. Κατά αντιστοιχία και στις λοιμώξεις από έρπητα ζωστήρα (*varicella zoster virus*, VZV) παρατηρούνται υπερτροφικές βλάβες σαν του απλού έρπητα, με προσβολή πέραν των 2 νευροτομιών και συχνά υποτροπιάζοντα επεισόδια. Επίσης, μια ερπητική λοίμωξη VZV μπορεί επί HIV λοίμωξης να εμφανισθεί ως ανεμοευλογιά ή επίμονη ανεμοευλογιά.

Με την έναρξη της αντιρετροϊκής αγωγής τα επίπεδα των λεμφοκυττάρων αυξάνονται και μειώνεται το ιικό φορτίο, γεγονός που συνοδεύεται από κλινική βελτίωση. Παρ'όλ'αυτά, σε έναν αριθμό ασθενών περί το 15-25% είναι δυνατό μέσα στο πρώτο θεραπευτικό τρίμηνο να παρατηρηθεί κλινική επιδείνωση ή ακόμη και εμφάνιση νέων λοιμώξεων. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται IRIS (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*). Θεωρείται ότι οφείλεται στην έντονη ανοσολογική αντίδραση που παρατηρείται κατά την αποκατάσταση του αριθμού των CD4 έναντι σε νέα ή προϋπάρχοντα αντιγόνα. Παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου είναι το άρρεν φύλο, η απότομη πτώση ιικού φορτίου και

ιδιαίτερα όσο υψηλότερο είναι το φορτίο και χαμηλότερος ο αριθμός των CD4, και το σύντομο χρονικό διάστημα μεταξύ ευκαιριακής λοίμωξης και έναρξης αντιρετροϊκής αγωγής. Η διάρκεια του συνδρόμου υπολογίζεται σε μερικές εβδομάδες μέχρι και μήνες. Η αντιμετώπισή του περιλαμβάνει τη συνέχιση χορήγησης της αντιρετροϊκής αγωγής και της κατάλληλης για τη λοίμωξη αγωγής. Σε ανθιστάμενες στη θεραπεία περιπτώσεις συνιστάται η προσθήκη στεροειδών. Η διακοπή ή μη της αντιρετροϊκής αγωγής αποτελεί μία επιλογή που χρήζει αξιολόγησης όσον αφορά την πιθανότητα ανάπτυξης ανθεκτικών ιικών στελεχών με τη διακοπή.<sup>21</sup>

Οι *βακτηριακές λοιμώξεις* του δέρματος δύνανται να καταστούν συστηματικές και να παρουσιαστεί μικροβαιμία και πιθανότατα σηψαιμία. Η αντιμετώπιση των δερματικών λοιμώξεων σε αυτούς τους ασθενείς γίνεται πιο επιθετικά με χορήγηση συστηματικών αντιβιοτικών ή και χειρουργικό καθαρισμό των αποστημάτων. Στους ασθενείς αυτούς επικρατεί έντονος αποικισμός από *St. Aureus* στην είσοδο των ρωθώνων και στο περίνεο. Η λοίμωξη που προκαλείται από αυτό το παθογόνο περιλαμβάνει μια ποικιλία από θυλακίτιδα, δοθιήνες και εν τω βάθει δερματικές λοιμώξεις που δύνανται να εμφανιστούν ταυτόχρονα ή διαδοχικά. Η πορεία της λοίμωξης καθορίζεται από την ανοσολογική κατάσταση του ασθενούς, με μεγάλη πιθανότητα να εξελιχθεί σε συστηματική. Η χημειοπροφύλαξη αλλά και θεραπεία απαιτεί επιθετική συστηματική αγωγή. Επιπλέον, λόγω του κινδύνου επανεμφάνισης η εκκρίωση του σταφυλοκόκκου γίνεται με χρήση τοπικής Μουπιροσίνης στα σημεία που συνήθως αποικίζει.<sup>21</sup>

Οι HIV ασθενείς προσβάλλονται επίσης από Ψευδομονάδα με κλινική εικόνα που περιλαμβάνει από επιδερμδική λοίμωξη μέχρι και πανλοβίτιδα, ως εκδήλωση της



σηψαιμίας. Η γάγγραινα Fournier και η Bacillary Angiomatosis αποτελούν επίσης μικροβιακές εκδηλώσεις σε ασθενείς με AIDS. Ένα επίσης σύνηθες μικρόβιο σε αυτή την κατηγορία ασθενών αποτελεί το *Helicobacter cinaedi*. Το *Helicobacter cinaedi* παρά το γεγονός ότι αποτελεί ένα μικρόβιο της εντερικής χλωρίδας προκαλεί δερματικές εκδηλώσεις περιλαμβανομένης κυτταρίτιδας ομοιάζουσας με οζώδες ερύθημα στους ασθενείς με HIV λοίμωξη.<sup>21</sup>

Οι *μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις* όπως η φυματίωση παρουσιάζουν έξαρση. Εμφανίζεται κυρίως στα πρώιμα στάδια και χαρακτηριστικό των ασθενών αυτών είναι οι εξωπνευμονικές εκδηλώσεις στο 17% των ασθενών. Σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου απαντάται στο 40-70% των ασθενών. Το συνηθέστερο παθογόνο θεωρείται το *Mycobacterium avium* που δημιουργεί το *M. avium intracellular complex (MAC)* και συνήθως δεν περιλαμβάνει λοιμώξεις του δέρματος.

Οι *μυκητιασικές λοιμώξεις* των HIV ασθενών περιλαμβάνουν όλο το φάσμα διήθησης των μυκήτων, από επιφανειακά επεκτεινόμενες μέχρι και την μυκηταιμία. Το *Trichophyton Rubrum* είναι το πιο συχνά απαντούμενο και προκαλεί ονυχομυκητιάσεις. Η *Candida Albicans* προσβάλλει τους βλεννογόνους και ημιβλεννογόνους προκαλώντας γωνιακή χειλίτιδα, γλωσσίτιδα και έντονη ερυθρότητα στις παρατριμματικές περιοχές. Σε προχωρημένη νόσο και χαμηλά επίπεδα των CD4 παρατηρείται το χαρακτηριστικό λευκωπό επίχρισμα της *Candida* στον οροφάρυγγα και σε βαθύτερες δομές του γαστρεντερικού. Επίσης, αντίστοιχη εικόνα υπάρχει και σε γυναίκες ασθενείς με επίσης χαμηλά επίπεδα CD4. Η ανεύρεση άλλου είδους από *Albicans* της *Candida* υποδηλώνει προχωρημένη νόσο.<sup>21</sup>

Οι εν τω βάθει μυκητιασικές λοιμώξεις περιλαμβάνουν την *Histoplasmosis* *Cryptococcosis* με βλάβες εκτεταμένες και ομοιάζουσες τη μολυσματική τέρμινθο. Η

Aspergillosis επίσης εμφανίζει παρόμοια κλινική εικόνα, αν και συχνότερα έχει πνευμονική εντόπιση. Η Sporotrichosis χαρακτηρίζεται από ψηλαφητές βλατίδες και οζίδια κατά μήκος της αιματογενούς ή λεμφογενούς πορείας της λοίμωξης και παρουσιάζει τάση εξέλκωσης.<sup>21</sup>

Στις λοιμώξεις δέρματος των ανοσοκατεσταλμένων περιλαμβάνονται και οι παρασιτώσεις όπως η Ψώρα. Οφείλεται στο *sarcoptes scabiei var hominis*. Η διαφορά στην κλινική εικόνα της κλασικής ψώρας από αυτή που παρατηρείται στους ανοσοκατεσταλμένους είναι ότι στη δεύτερη περίπτωση η παρασίτωση περιλαμβάνει περιοχές όπως το κεφάλι και ο λαιμός. Επίσης παρατηρείται έντονη υπερκεράτωση και εντός αυτών των λεπιών υπάρχει μεγάλος αριθμός παρασίτων ή αυγών του. Η θεραπεία είναι η αυτή, αλλά μπορεί να απαιτείται επιπλέον αντιβιοτική αγωγή λόγω πιθανής επιμόλυνσης με *Streptococcus* ή *Staphylococcus* από τον έντονο ξεσμό.<sup>22</sup>

### **3στ. Τριχωτή λευκοπλακία**

Μια ιδιαίτερη κατάσταση που αποδίδεται στον Epstein- Barr ιό και σχετίζεται με ανοσοκαταστολή αποτελεί η τριχωτή λευκοπλακία. Ο κίνδυνος εμφάνισής της διπλασιάζεται σε μία πτώση των CD4 κατά 300.

Κλινικά εμφανίζεται μία πλάκα λευκωπή σαφώς αφοριζόμενη ετερόπλευρα ή και αμφοτερόπλευρα της γλώσσας. Σπανιότερα μπορεί να απαντηθεί και σε άλλα σημεία του στοματικού βλεννογόνου. Η επιφάνειά της παρουσιάζεται «τριχωτή» ή και βελούδινη. Συνήθως είναι ασυμπτωματική, αλλά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασθενών που παραπονούνται για άλγος, δυσαισθησία και αλλοίωση του αισθήματος

της γεύσης. Συνήθως επιβάλλεται η διαγνωστική βιοψία προκειμένου να αποκλεισθούν το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα και λιγότερο η καντιντίαση.

Η πορεία της άνευ θεραπείας είναι ακαθόριστη και δύναται να εξαφανιστεί και να επανεμφανιστεί. Συνήθως όμως υποστρέφει με αντική αγωγή, τοπικά κερατολυτικά και ρετινοειδή. Με την εισαγωγή της αντιρετροϊκής αγωγής για το HIV η εμφάνισή της πλέον περιορίζεται. Αν και η φύση της τριχωτής λευκοπλακίας είναι καλοήθης, συνήθως συσχετίζεται με άσχημη πρόγνωση για την εξέλιξη της νόσου.<sup>21</sup>

### **3ζ. Νεοπλασίες**

Τα νεοπλάσματα δύναται να διακριθούν σε σχετιζόμενα και μη με τη HIV λοίμωξη. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν το σάρκωμα Kaposi, το μη Hodgkin λέμφωμα, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας και του πρωκτού, το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα.<sup>26,27</sup>

Οι μη μελανοκυτταρικές νεοπλασίες παρουσιάζουν αύξηση κατά 3-5 φορές περισσότερο στους ασθενείς με HIV λοίμωξη και δεν συσχετίζονται με το επίπεδο των CD4 ή την λήψη αντιρετροϊκής αγωγής. Η παθογένειά τους σχετίζεται με τη προκαλούμενη από τη νόσο ανοσοκαταστολή, τον συνεχή αντιγονικό ερεθισμό, την αύξηση φλεγμονωδών κυτταροκινών και αλληλεπίδραση με παθογόνους ιούς. Μερικές από τις κυτοκίνες που έχουν συσχετισθεί αποτελούν οι VEGF, Kaposi's sarcoma growth factor, IL-6, HIV Tat πρωτεΐνη, IFN $\alpha$  και  $\gamma$ . Οι νεοπλασίες αυτές περιλαμβάνουν τα ακανθοκυτταρικά και βασικοκυτταρικά καρκινώματα, το καρκίνωμα Merkel, το σάρκωμα Kaposi και τα λεμφώματα. Επίσης, χαρακτηριστικά αυτών των νεοπλασμάτων είναι οι συχνότερες υποτροπές και ότι δύναται να συνυπάρχουν περισσότερα του ενός είδους νεοπλάσματα.<sup>28</sup>

Τα *ακανθοκυτταρικά καρκινώματα* εντοπίζονται στον λαιμό και στο κεφάλι, όπως και στον λοιπό πληθυσμό, όμως παρουσιάζουν πιο επιθετική συμπεριφορά όσον αφορά στην κλινική εικόνα, στις υποτροπές και στη μεταστατική ικανότητα. Επίσης εμφανίζονται σε μικρότερη ηλικία από τη συνήθη. Όσον αφορά στα βασικοκυτταρικά καρκινώματα, το επιφανειακά επεκτεινόμενο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα του κορμού είναι το πιο σύνηθες στους ασθενείς αυτούς και παρουσιάζει, όπως και το ακανθοκυτταρικό, πιο επιθετική συμπεριφορά σε σχέση με αυτά των οροαρνητικών ατόμων. Το βασικοκυτταρικό εμφανίζεται συχνότερα σε σχέση με το ακανθοκυτταρικό στους οροθετικούς ασθενείς, σε αντίθεση με αυτό που παρατηρείται στους ανοσοκατεσταλμένους λόγω μεταμόσχευσης.<sup>27</sup>

Το *καρκίνωμα Merkel* αποτελεί ένα μη μελανοκυτταρικό καρκίνωμα που παρουσιάζει επιθετικότητα παρόμοια με αυτή του μελανώματος. Κλινικά εμφανίζεται ως ογκίδιο. Σε διάμετρο μεγαλύτερη των 2cm το ποσοστό επιβίωσης είναι 50%. Είναι ένας νευροενδοκρινής όγκος που εμφανίζεται συχνότερα στους ανοσοκατεσταλμένους και πρόσφατα αποκαλύφθηκε συσχέτισή του με λοίμωξη από polyomavirus.<sup>25</sup>

Το *σάρκωμα Kaposi* των HIV ασθενών παρουσιάζει επιθετικότερη συμπεριφορά σε σχέση με αυτή του λοιπού πληθυσμού. Εντοπίζεται στα σπλάχνα και τον μυελό των οστών. Επιπρόσθετα, η στοματική κοιλότητα, η υπερώα και ο λάρυγγας αποτελούν από τις συχνότερες εντοπίσεις του σαρκώματος σε αυτούς τους ασθενείς. Παθογενετικά, υπάρχει η υπόνοια ότι η κυταροκίνες επαγόμενες από την Tat πρωτεΐνη του HIV-1 δρουν συνεργικά με αντίστοιχες του HHV-8.<sup>28</sup>

Τα *λεμφώματα* που σχετίζονται με το AIDS είναι τα μη Hodgkin και αποτελούν τα επιθετικά B λεμφώματα που δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά σε θεραπευτική

αγωγή. Το διάχυτο B λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα (diffuse large B cell lymphomas) είναι το επικρατέστερο και ακολουθεί το λέμφωμα Burkitt. Η πιθανότητα εμφάνισης των μη Hodgkin λεμφωμάτων αυξάνει με την χρονιότητα της HIV λοίμωξης έστω και αν είναι υπό αντιρετροϊκή αγωγή.<sup>28</sup>

Το μελάνωμα παρουσιάζει αύξηση της επίπτωσής του κατά περίπου 2.6 στους οροθετικούς ασθενείς. Επίσης παρουσιάζει επιθετικότερη συμπεριφορά ή και επιταχύνεται η εξέλιξή του σε άτομα που έχουν ήδη την προδιάθεση εμφάνισης.<sup>29</sup>

Εκτός από τα αναφερόμενα νεοπλάσματα υπάρχουν και αυτά που δεν παρουσιάζουν εκσεσημασμένη αύξηση της συχνότητάς τους λόγω της λοίμωξης. Σε αυτά περιλαμβάνονται ο καρκίνος του πνεύμονα, το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, οι καρκίνοι του γαστρεντερικού σωλήνα και το Hodgkin λέμφωμα. Όμως και αυτά παρουσιάζουν μια τριπλάσια αύξηση της συχνότητάς τους που αποδίδεται στην αύξηση του προσδοκίμου επιβίωσης στους οροθετικούς ασθενείς και επομένως παρατεταμένη έκθεσή τους στους κοινούς κινδύνους για καρκινογένεση. Σε ορισμένες μελέτες αναφέρεται συσχέτιση των καρκινωμάτων αυτών με πολύ χαμηλά  $CD4 < 200 \text{mm}^3$ .<sup>27,30</sup>

#### 4. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Η επιβεβαίωση της HIV λοίμωξης μετά από την κλινική υποψία γίνεται εργαστηριακά. Αυτό περιλαμβάνει τη λήψη αίματος από το ύποπτο για λοίμωξη άτομο. Βέβαια, πριν γίνει οποιαδήποτε πράξη απαιτείται η ενημέρωση και συγκατάθεση του ατόμου. Περιπτώσεις που παρακάμπτουν αυτή τη διαδικασία αφορούν περιπτώσεις πιθανής μόλυνσης ιατρικού-παραϊατρικού προσωπικού κατά την επαφή με μολυσμένο υλικό νοσούντων και βιασμού. Επίσης, δεν απαιτείται η ανωτέρω νομική διαδικασία σε αιμοληψία και προσφορά ιστών για μεταμόσχευση.

Η θετικοποίηση των αντισωμάτων χαρακτηρίζεται ως seroconversion. Η μέθοδος που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση των αντισωμάτων είναι η ELISA ( Enzyme Linked Immunosorbent Assay) και πραγματοποιείται σε διάστημα 2-4 εβδομάδων από την επαφή με τον ιό. Τα αποτελέσματα είναι εγκυρότερα στις 4-6 εβδομάδες, λόγω ύπαρξης "φάσης παραθύρου", αλλά είναι δυνατό να θετικοποιηθούν και στις 12 εβδομάδες. Σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος επαναλαμβάνεται η διαδικασία της ELISA προς επιβεβαίωση και παράλληλα διενεργείται και Western Blot.

Παλαιότερα ως διαγνωστική μέθοδος χρησιμοποιούταν η ανίχνευση της πρωτεΐνης p24. Η θετικοποίησή της γίνεται περίπου πριν από τη θετικοποίηση των αντισωμάτων. Πλέον έχει εγκαταλειφθεί λόγω χαμηλής ευαισθησίας και επιλέγεται μόνο στην περίπτωση που δεν είναι εφικτή η μέτρηση του ιικού RNA. Οι μέθοδοι ανίχνευσης ιικού γενετικού υλικού στοχεύουν συγκεκριμένες ακολουθίες και κυρίως αφορούν τις ομάδες HIV-1 gag, HIV-2 gag, HIV env και HIV pol. Επίσης μετράται και η

συγκέντρωση του ιικού γενετικού υλικού σε ιικά αντίγραφα/ml , που σε συνδυασμό με τον αριθμό των CD4 λεμφοκυττάρων βοηθούν στην σταδιοποίηση και παρακολούθηση της πορείας της νόσου και ανταπόκριση στην θεραπεία. . Επίπεδα κάτω από 500/ml είναι ένδειξη ανοσοανεπάρκειας, ενώ κάτω από 200/ml υπάρχει μεγάλη πιθανότητα για λοίμωξη από ευκαιριακά μικρόβια.<sup>1,31</sup>

Τελευταία στον εργαστηριακό έλεγχο έχει προστεθεί ο προσδιορισμός του HLA B\*5701, ώστε να διαπιστωθεί εάν υπάρχει νόημα ο ασθενής να λάβει θεραπεία με Abacavir. Οι ασθενείς που φέρουν αυτό το αλληλίο είναι προτιμότερο να μην λαμβάνουν το Abacavir διότι υπάρχει μεγάλη συσχέτιση με αντιδράσεις υπερευαισθησίας που αναφερθούν παρακάτω.<sup>1,4,32</sup>

#### **4α. Εργαστηριακή πορεία της νόσου**

Μετά από την είσοδο του ιού στον οργανισμό και την έντονη αντιγραφή του γενετικού υλικού που οδηγεί σε μία κορύφωση της ιαιμίας, επέρχεται η προοδευτική πτώση των επιπέδων του ιικού RNA. Τα επίπεδα αυτού σταθεροποιούνται σε ένα συγκεκριμένο σημείο και συνήθως αυτό συμβαίνει 6 μήνες μετά τη λοίμωξη. Αυτό καθορίζεται από την ανοσολογική κατάσταση του ατόμου, το μέγιστο ιικό φορτίο που υπήρξε και τη χρονική διάρκειά του.

Η εμπλοκή των κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων, ιδιαίτερα αυτών ενάντια στο env, επηρεάζουν την αντιγραφική ικανότητα και επομένως ανακάμπτουν τη μείωση των CD4 λεμφοκυττάρων. Το ιικό φορτίο εν μέρει καθορίζει την πρόγνωση. Χαρακτηριστικά, τιμές όπως 100.000/ml ή παραπάνω είναι ενδεικτικά άσχημης

εξέλιξης. Ενώ τιμές χαμηλότερες των 10.000/ml είναι υπέρ μιας βραδύτερης εξέλιξης της νόσου. Συνήθως η ετήσια μείωση των CD4 λεμφοκυττάρων υπολογίζεται σε 50/ml.

Βέβαια, η πρόωμη διάγνωση πριν επέλθει η ανοσοκαταστολή και η επακόλουθη χρήση της αντιρετροϊκής αγωγής επιβραδύνει την πορεία της νόσου.<sup>33</sup>



## 5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

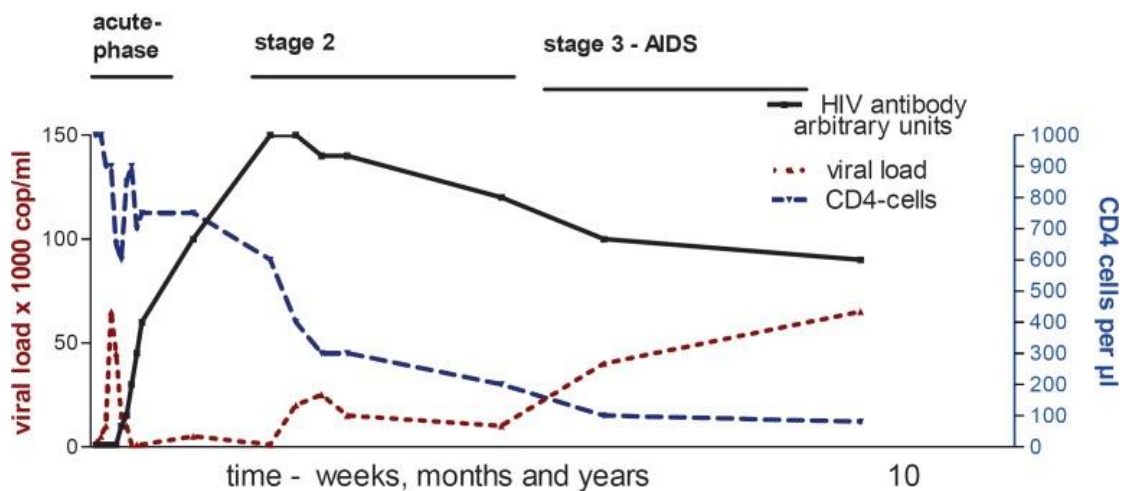
Τα επιδημιολογικά δεδομένα σε ασθενείς του AIDS σε περιόδους που ακόμη δεν είχε εισαχθεί η αντιρετροϊκή αγωγή αποκαλύπτουν τη φυσική πορεία της νόσου και τη διαφοροποίησή της από άτομο σε άτομο. Υπάρχουν ασθενείς που νοσούν από AIDS μέσα σε 2-3 έτη από τη μόλυνσή τους και άλλα που μεταπίπτουν στο στάδιο αυτό σε 10-15 έτη. Το σύνηθες χρονικό διάστημα είναι 8-11,6 έτη, με μέσο χρόνο τα δέκα έτη και είναι εντυπωσιακό το ότι συμπίπτει τόσο στις ΗΠΑ όσο και στην Ουγκάντα.

Η εισαγωγή των αντιρετροϊκών αλλά και της προφυλακτικής αντιβιοτικής αγωγής για τις ευκαιριακές λοιμώξεις έχει αλλάξει τη φυσική πορεία της νόσου που υπήρχε προ αυτών. Ωστόσο, εξακολουθούν να υπάρχουν κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα που προμηνύουν την εξέλιξη της νόσου. Αυτά περιλαμβάνουν την ομάδα κινδύνου του ατόμου που προσβλήθηκε και την ηλικία του. Σε ηλικίες άνω των 35 η ορομετατροπή γίνεται σε 6 έτη, ενώ για ομάδες 16-24 ετών το διάστημα αυτό είναι 15 έτη. Στους πολυμεταγγιζόμενους η ορομετατροπή συμβαίνει γύρω στα 7 έτη, ενώ στους ομοφυλοφίλους και στους χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών στα 10 και 10-12 έτη αντιστοίχως.

Η έντονη κλινική εικόνα της πρώιμης λοίμωξης, αλλά και η εμφάνιση τριχωτής λευκοπλακίας, ενανθήματος, έρπητα ζωστήρα και γενικά συμπτώματα όπως η απώλεια βάρους είναι ενδεικτικά για γρήγορη εξέλιξη της νόσου. Από τα εργαστηριακά δεδομένα τα CD4 και το ιικό φορτίο είναι εκείνα που καθορίζουν την πορεία. Η ετήσια μείωση των CD4 είναι περίπου  $40-80\text{mm}^3$ . Επιτάχυνση της μείωσης αυτής είναι αδιαμφισβήτητα ένα αρνητικό προγνωστικό στοιχείο και η τιμή  $<200\text{mm}^3$

είναι διαγνωστική για τη νόσο, με μέσο όρο ζωής τους 38-40 μήνες. Το ιικό φορτίο παρουσιάζει την ακριβώς αντίθετη εικόνα από τα CD4 λεμφοκύτταρα. Βέβαια, μια εξαιρετικά υψηλή τιμή ιικού φορτίου και ιδιαίτερα από τα αρχικά στάδια της μόλυνσης δεν είναι σίγουρα θετικό προγνωστικό στοιχείο. (εικ.4)

Βέβαια, η καταγραφή των ανωτέρω παραγόντων δεν αποτελεί το καθοριστικό κριτήριο για την εξέλιξη της νόσου. Οι παράγοντες αυτοί είναι ενδεικτικοί. Πιθανότατα το ανοσολογικό υπόβαθρο του ασθενούς, το γενετικό υλικό του ιού, η συχνότητα και ποιότητα των ευκαιριακών λοιμώξεων να αποτελούν συμπαραγόντες που καθορίζουν τη νόσο.<sup>2</sup>



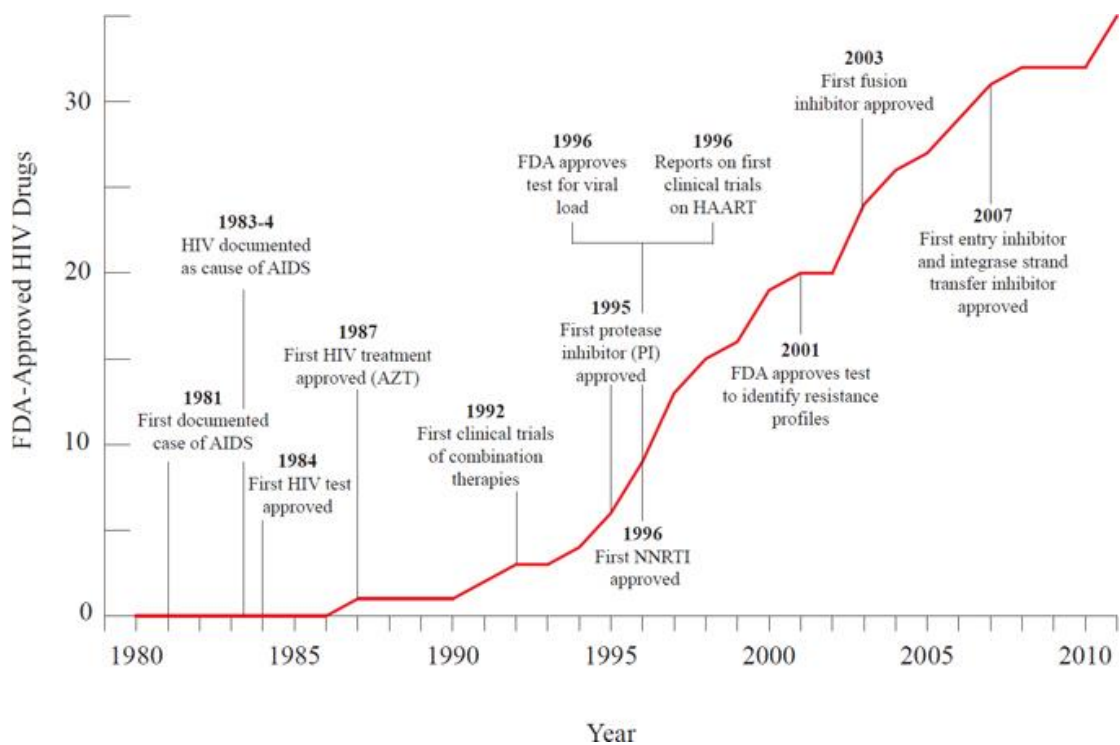
**Εικ.4.** Κλινική πορεία HIV λοίμωξης. (Human Immunodeficiency Virus (HIV), German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup 'Assessment of Pathogens Transmissible by Blood')

## 6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ HIV ΛΟΙΜΩΣΗΣ

Τα φάρμακα που περιλαμβάνονται στη θεραπεία της HIV λοίμωξης χαρακτηρίζονται ως αντιρετροϊκά. Αυτά στοχεύουν στην αναστολή της διαδικασίας αναπαραγωγής του παθογόνου ιού και κατ'επέκταση διαταράσσουν τον κύκλο ζωής του ιού. Η κατηγοριοποίηση των αντιρετροϊκών σε ομάδες καθορίζεται ανάλογα με το στάδιο της αναπαραγωγής που αναστέλλεται και ενίοτε βάσει της χημικής τους σύστασης.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης ξεκίνησε τη δεκαετία του 1980 και η πρώτη αγωγή ήταν μονοθεραπεία με την zidovudine (AZT). Η AZT είναι ένα νουκλεοσιδικό ανάλογο της κατηγορίας των NRTI που χορηγήθηκε το 1987. Από το 1987 μέχρι και το 1995-1996 η αντιρετροϊκή αγωγή παρέμεινε μονοθεραπεία βασισμένη στην AZT και χαρακτηριζόταν ART (AntiRetroviral Therapy) **(εικ.5)** Συνοδευόταν μόνο από αντιβιοτικά ή αντιμυκητιασικά σκευάσματα για την αντιμετώπιση των ευκαιριακών λοιμώξεων.

Ο ακρογωνιαίος λίθος στη θεραπευτική προσέγγιση πραγματοποιήθηκε το 1995-1996 με την εισαγωγή των νεότερων αντιρετροϊκών φαρμάκων και επέτρεψε πλέον τον συνδυασμό 3 αντιρετροϊκών φαρμάκων. Η αντιρετροϊκή αγωγή πλέον χαρακτηρίζεται ως HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy). Η θεραπευτική αυτή προσέγγιση συνεχίστηκε βασισμένη σε όλους τους νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης του HIV (NRTI) για όλη τη δεκαετία. Το 1996 προστέθηκε άλλη μία κατηγορία αντιρετροϊκών, οι αναστολείς πρωτεάσης (PI). Η 3<sup>η</sup> κατηγορία που περιλαμβάνει τους μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς μεταγραφάσης (NNRTI) προστέθηκε το 1997.



**Εικ. 5.** FDA εγκεκριμένα αντιρετροικά φάρμακα (Fauci, 2003; FDA, 2011a,b; Fischl et al., 1987; Simon et al., 2006.)

Ωστόσο, η ουσιαστική αλλαγή στην πορεία του AIDS επήλθε από τη χρήση της συνδυασμένης τριπλής αντιρετροικής αγωγής HAART, με αποτέλεσμα την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς (**εικ.6 και 7**) Η μετάφραση αυτής της επιτυχίας είναι η μείωση των καιροσκοπικών λοιμώξεων και των εκδηλώσεων από την HIV λοίμωξη, διατήρηση της κοινωνικής και επαγγελματικής δραστηριότητάς τους.

Η επιλογή του φαρμακευτικού συνδυασμού ήταν αποτέλεσμα μελετών που κατέδειξε τη σαφή υπεροχή της τριπλής αγωγής έναντι της μονοθεραπείας με zidovudine και περιλαμβάνει άλλες 2 κατηγορίες φαρμάκων. Ένας επιπλέον λόγος

που επιλέγεται το τριπλό σχήμα αγωγής είναι η αποφυγή αντοχής του ιού στη μονήρη φαρμακευτική αγωγή. Αυτή η θεραπευτική τακτική ακολουθείται σε πολλές άλλες λοιμώξεις, όπως στην φυματίωση. Η δημιουργία αντοχής προκαλείται είτε λόγω μόλυνσης από ανθεκτικό στέλεχος είτε από καθαυτό μετάλλαξη του ιού στον οργανισμό λόγω φυσικής επιλογής του ιού απέναντι στην υπάρχουσα φαρμακευτική αγωγή.

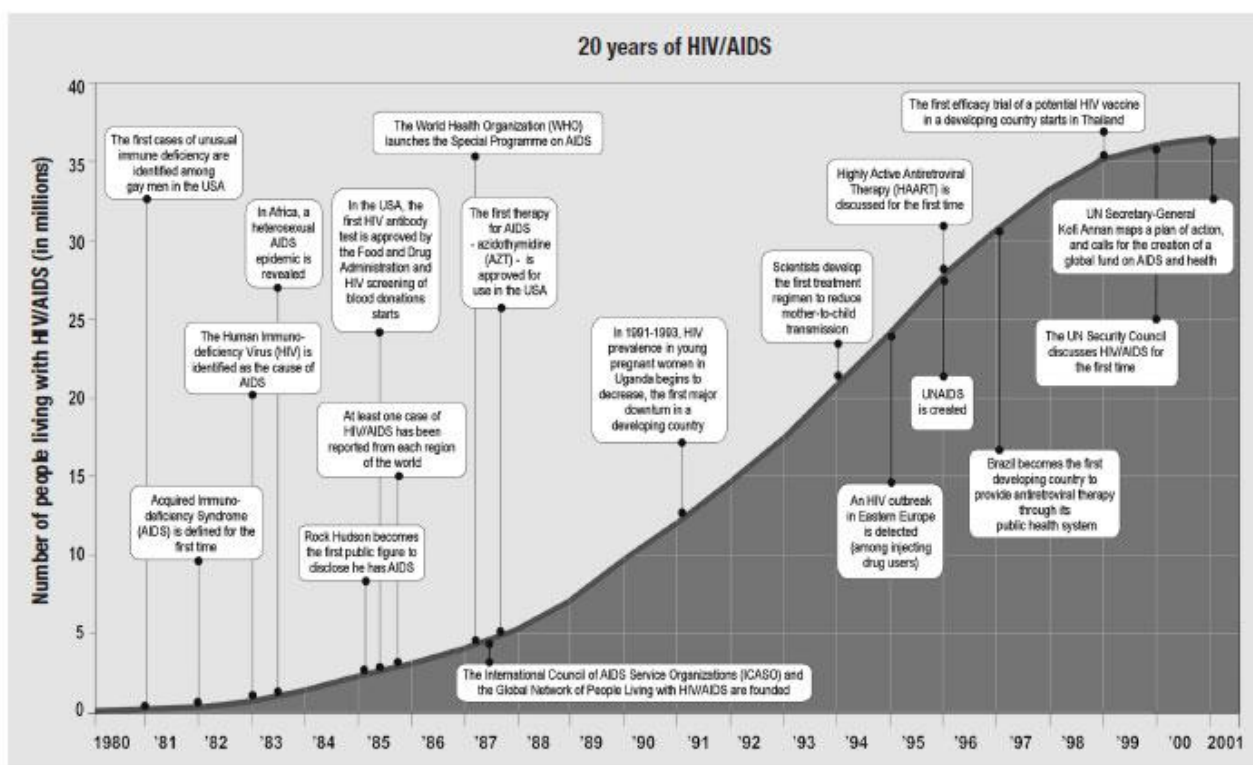


Fig. 5 | Brief history of the AIDS epidemic with milestones. Source: UNAIDS/ONUSIDA, 2001. Reproduced with kind permission.

Εικ.6. Απεικόνιση της ιστορίας του AIDS από την έναρξή του.

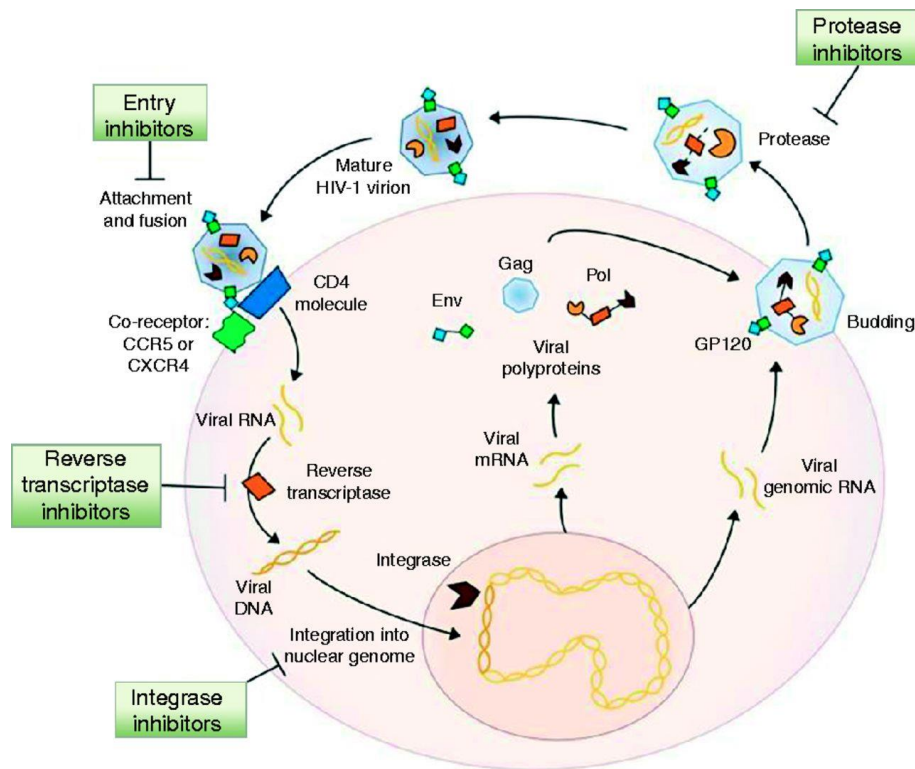
Οι 3 κύριες κατηγορίες αντιρετροϊκών φαρμάκων περιλαμβάνουν τους Nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTI), τους Non- Nucleoside analogue

reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) και τους Protease inhibitors (PI). Αντιπροσωπευτική ουσία της πρώτης είναι η zidovudine, και εκτός αυτής περιλαμβάνονται ακόμη η Stavudine, η Lamivudine, η Abacavir, η Didanosine, η Emtricitabine και η Tenofovir. Οι ουσίες αυτές είναι δεοξυνουκλεοτιδικά παράγωγα τα οποία ανταγωνίζονται τα φυσικά δεοξυνουκλεοτίδια και ενσωματώνονται στο συντιθέμενο γενετικό υλικό του ιού. Οι NRTIs στερούνται 3'-OH στην δεσοξυριβόζη και έτσι αδυνατούν να δημιουργήσουν τον φωσφοδιεστερικό δεσμό που χρειάζεται για τη σύνθεση του DNA, αναστέλλοντας με αυτό τον τρόπο την ολοκλήρωσή του.

#### **(εικ.7)**

Στους NNRTIs ανήκουν η Nevirapine, η Efavirenz, η Rilpivirine και έχουν εντελώς διαφορετικό τρόπο δράσης από τους NRTIs. Σε αντίθεση με τους NRTIs, δεν εισχωρούν στο DNA, αλλά μπλοκάρουν απευθείας την ανάστροφη μεταγραφάση (reverse transcriptase). Το ένζυμο αυτό είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή του ιικού RNA σε DNA, το οποίο στη συνέχεια ενσωματώνεται σε γονιδιακό υλικό του ξενιστή. Οι NNRTIs χαρακτηρίζονται ως μη ανταγωνιστικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης.

Τέλος, στους PIs περιλαμβάνονται η Indinavir, η Lopinavir, η Ritonavir και η Nelfinavir. Η δράση τους έγκειται στην εμπλοκή παραγωγής ώριμων σωματιδίων του ιού ικανά να διαπεράσουν την κυτταρική μεμβράνη του κυττάρου ξενιστή. Πιο συγκεκριμένα, οι PIs εμπλέκονται στην παραγωγή των gag and gag/pol πρωτεϊνών και τα σωματίδια ιών που απελευθερώνονται μετά τη δράση τους είναι ανενεργά.



**Εικ.7.** Κυτταρικός στόχος των αντιρετροικών στον κύκλο ζωής του HIV. (Suman Srinivasa, and Steven K Grinspoon Eur J Endocrinol 2014;170:R185-R202)

Παρά το γεγονός ότι η αρχική υπόθεση για τη θεραπευτική τακτική της HIV λοίμωξης ήταν η έγκαιρη και δυνατή αντιμετώπιση του ιού, όπως χαρακτηριστικά αποδίδεται "hit hard and hit strong", φαίνεται τελικά ότι δεν παρατηρούνται τα αναμενόμενα ποσοστά επιτυχίας. Η αντοχή των ιικών στελεχών στην αντιρετροική αγωγή, κυρίως μέσω της μετάλλαξης της ανάστροφης μεταγραφάσης, είναι ένας από τους λόγους που ευθύνεται για αυτό. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι έχουν ανιχνευτεί ανθεκτικά στελέχη ιού και σε άτομα που δεν έχουν λάβει ποτέ αντιρετροική θεραπεία.

Έχουν περιγραφεί δύο μηχανισμοί αντοχής στους NRTIs. Ο πρώτος περιλαμβάνει την περιορισμένη ενσωμάτωση των νουκλεοσιδικών αναλόγων στο γενετικό υλικό του

ιού και παρατηρείται μετά από μετάλλαξη στο N-τελικό τμήμα περιοχής πολυμεράσης του ενζύμου ανάστροφη μεταγραφάση. Το αποτέλεσμα είναι η μειωμένη ικανότητα για δέσμευση του φαρμάκου στην περιοχή εκείνη. Ο δεύτερος μηχανισμός περιλαμβάνει την απομάκρυνση του ενσωματωμένου στο γενετικό υλικό φαρμάκου ή την πυροφωσφορυλίωσή του. Αυτή η διαδικασία ακολουθεί ουσιαστικά ακριβώς την αντίστροφη πορεία της ενσωμάτωσης του φαρμάκου στο γενετικό υλικό. Έτσι η σύνθεση της αλυσίδας του DNA συνεχίζεται.

Οι NNRTIs προσκολλώνται σε ένα συγκεκριμένο σημείο του ενζύμου, πολύ κοντά στο ενεργό κέντρο του και η επερχόμενη αλλαγή της δομής του αποτρέπει την προσκόλλησή του στο DNA. Έχουν αναφερθεί 3 πιθανοί μηχανισμοί και οι όλοι τους αφορούν μεταλλάξεις της πολυμεράσης στο σημείο πρόσδεσής τους με τους NNRTIs που μειώνουν την προσκολλητική ικανότητα των φαρμάκων σε αυτή.

Η δημιουργία αυτών των ανθεκτικών στελεχών του ιού δημιούργησε την ανάγκη τροποποίησης της αγωγής. Η εφαρμογή της mega- HAART είναι η υλοποίησή της και περιλαμβάνει τον συνδυασμό συνήθως 4 ή περισσότερων φαρμάκων σε δόσεις μεγαλύτερες των συνηθισμένων. Βέβαια, αυτό δύναται να προκαλέσει άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω της τοξικότητας που μπορεί να εμφανιστεί. Για τον λόγο αυτό σκόπιμο κρίνεται η ορθή επιλογή της φαρμακευτικής αγωγής σύμφωνα με τις ανάγκες του κάθε ασθενή και τη συμμόρφωσή του. Σημαντικό ρόλο σε αυτό διαδραματίζει ο γονοτυπικός έλεγχος του ιού, ώστε να αποκαλυφθεί τυχόν ανθεκτικό στέλεχος, αλλά και ο έλεγχος μεταβολισμού στάθμης του φαρμάκου στο αίμα του ασθενή. Το τελευταίο πραγματοποιείται με μία διαδικασία που ονομάζεται Therapeutic Drug Monitoring (TDM), που όμως λόγω κόστους εφαρμόζεται περιορισμένα.



Βέβαια, παρά το γεγονός ότι η HAART συνετέλεσε στον περιορισμό της νόσου σε μεγάλο βαθμό, δεν οδήγησε στην πλήρη ίαση. Μερικοί από τους λόγους που ευθύνονται είναι το κόστος των φαρμάκων που είναι απαγορευτικό για την ευρεία κατανάλωση και οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών.

Πιο χαρακτηριστική είναι η εμφάνιση του συνδρόμου λιποδυστροφίας που προκαλείται κυρίως από τους PIs, αν και τα τελευταία χρόνια ενοχοποιούνται και οι NRTIs. Η έντονη λιποδυστροφία αποτελεί πολλές φορές αιτίες κοινωνικού αποκλεισμού και συνεπακόλουθα πιθανή μη συμμόρφωση του ασθενούς με την προτεινόμενη αγωγή.

Παρακάτω αναφέρονται μερικές από τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (εκτός του δέρματος) που απαντώνται στα αντιρετροικά. **(Πιν. 2-4)**

**Πιν.2.** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε NRTIs

NRTIs	Μιτοχονδριακή τοξικότητα κ Νευροτοξικότητα ΠΝΣ
<b>Zidovudine</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Αναιμία, ουδετεροπενία</li><li>• Μυαλγία, μυοπάθεια</li></ul>
<b>Abacavir</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Διάρροια, έμετοι</li></ul>
<b>Tenovovir</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Νεφρική ανεπάρκεια</li></ul>
<b>Lamivudine</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Κεφαλαλγία</li></ul>
<b>Emtricitabine</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Υπέρχρωση δέρματος</li><li>• Αύπνία</li></ul>
<b>Zalcitabine</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Στοματικά έλκη</li></ul>
<b>Didanosine</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Παγκρεατίτιδα</li></ul>

**Πιν.3.** Ανεπιθύμητες ενέργειες σε NNRTIs

NNRTIs	
Efavirenz	<ul style="list-style-type: none"><li>• Κατάθλιψη</li><li>• Αϋπνία, εφιάλτες</li><li>• Νοητική σύγχυση</li></ul>

**Πιν.4.** Ανεπιθύμητες ενέργειες σε PIs

PIs	Λιποδυστροφία
Ritonavir	<ul style="list-style-type: none"><li>• Κοιλιακό άλγος</li></ul>
Indinavir	<ul style="list-style-type: none"><li>• Παροαισθήσεις</li><li>• Είσφρυση όνυχος</li><li>• Νεφρική ανεπάρκεια, Νεφρολιθίαση</li></ul>
Tipranavir	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ενδοκράνια αιμορραγία</li></ul>

Η έναρξη της θεραπευτικής αγωγής στους ασθενείς με AIDS ορίζεται από διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Παλαιότερα η έναρξη της αγωγής οριζόταν αυστηρά από τον αριθμό των CD4 κυττάρων. Πλέον, σύμφωνα με τις οδηγίες της WHO 2017, η αντιρετροϊκή αγωγή θα πρέπει να εφαρμόζεται σε όλους τους ασθενείς με HIV ανεξαρτήτως επιπέδων CD4. Βέβαια προτεραιότητα δίδεται σε αυτούς με σοβαρό ή και προχωρημένο κλινικό στάδιο της νόσου (WHO κλινικό στάδιο 3 ή 4) σε ανήλικες με αριθμό CD4  $\leq 350$  cells/mm<sup>3</sup>.<sup>34</sup>

Στην Ελλάδα, σύμφωνα με τις δημοσιεύσεις του ΚΕΕΛΠΝΟ 2015 προτείνεται η έναρξη αγωγής σε  $CD4 < 350 \text{ cells/mm}^3$ , αλλά πλέον μπορεί να συζητηθεί το ενδεχόμενο έναρξης αγωγής και σε υψηλότερες τιμές  $CD4$ .<sup>35</sup>

Με την πρόοδο της φαρμακοβιομηχανίας επιπλέον διατίθενται φαρμακευτικά σκευάσματα με δισκία βραδείας αποδέσμευσης, μεγαλύτερης περιεκτικότητας και συνδυασμό δύο ή περισσότερων ουσιών στο ίδιο δισκίο.

Μια επίσης αλλαγή στη φαρμακοτεχνική δομή αποτελεί η επιβράδυνση του μεταβολισμού του φαρμάκου σε συνδυασμό με την αύξηση της στάθμης άλλων αντιρετροικών στο αίμα. Αυτό επιτυγχάνεται με τους λεγόμενους "boosters" που ουσιαστικά επιτυγχάνουν την μείωση και απλοποίηση του δοσολογικού σχήματος. Ακόμη και στην περίπτωση των ανθεκτικών ιικών στελεχών με αυτόν τον τρόπο εξασφαλίζεται η αύξηση της πυκνότητάς των σε επίπεδα υψηλότερα από τα συνήθη. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το Ritonavir που λειτουργεί ως booster των Indinavir, Lopinavir, Atazanavir, Saquinavir. Το αποτέλεσμα και ο στόχος αυτής της τροποποίησης της φαρμακευτικής αγωγής είναι η βέλτιστη συμμόρφωση των ασθενών και η καταστολή ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών.<sup>3</sup>

## 7. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ

Ο όρος φαρμακευτικές αντιδράσεις ή ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων περιγράφει ένα σύνολο αρνητικών επιδράσεων των φαρμάκων στον οργανισμό που τα λαμβάνει. Έχουν γίνει πολλές προσπάθειες σωστού ορισμού της φράσης. Φαίνεται ότι ο πιο ολοκληρωμένος ορισμός αποδόθηκε από τον WHO το 1972, σύμφωνα με τον οποίο φαρμακευτική αντίδραση (adverse drug reaction, ADR) χαρακτηρίζεται ως μία δράση του φαρμάκου επιβλαβής, ακούσια που προκαλείται στις συνήθεις δόσεις για τον άνθρωπο όταν το συγκεκριμένο φάρμακο χρησιμοποιείται για την προφύλαξη, διάγνωση ή θεραπεία ενός νοσήματος, ή ακόμη και για την τροποποίηση μιας φυσιολογικής λειτουργίας του ανθρωπίνου σώματος.

Έκτοτε έχουν γίνει πολλές τροποποιήσεις ή διευκρινήσεις στον ανωτέρω ορισμό. Ο FDA (United States Food and Drug Administration) επισημαίνει ότι θα πρέπει να αναφέρεται οποιοδήποτε σημαντικό γεγονός προκύπτει κατά τη λήψη ενός φαρμάκου και θα χαρακτηρίζεται ανάλογα με τη βαρύτητά του από σοβαρό μέχρι και απειλητικό για τη ζωή. Οι φαρμακευτικές αντιδράσεις ευθύνονται για το 3-6% του συνόλου των εισαγωγών σε νοσοκομείο και παρατηρείται στο 15% των νοσηλευόμενων ασθενών.<sup>36-38</sup>

Οι φαρμακευτικές αντιδράσεις χωρίζονται σε 7 κατηγορίες, από το Α μέχρι το Γ της Λατινικής αλφαβήτου. Αυτές είναι Α. τα επαυξανόμενα φαρμακολογικά φαινόμενα (Augmented pharmacologic effects), Β. παράξενες αντιδράσεις (Bizarre), C. η χρόνια ή συνεχόμενη φαρμακευτική επίδραση (Chronic or continuous effects), όπως είναι η νεφροπάθεια από χρόνια χρήση αναλγητικών, D. η καθυστερημένη αντίδραση (Delayed effects), όπως είναι η καρκινογένεση, E. διακοπή της θεραπείας (End-of-

treatment or withdrawal effects), F. αποτυχία της θεραπείας (Failure of therapy) και τέλος G. γενετικές διαταραχές (Genetic reactions).

Οι αντιδράσεις τύπου A και B είναι αυτές που απασχολούν περισσότερο. Οι τύπου A, ευθύνονται για το 80% του συνόλου των φαρμακευτικών αντιδράσεων και είναι μη ανοσολογικές αντιδράσεις, αναμενόμενες και αφορούν κυρίως σε δοσοεξαρτώμενες αντιδράσεις.<sup>36,38</sup> Σπάνια μπορεί να παρατηρηθούν και μη αναμενόμενα φαινόμενα, λόγω μη ανοχής ή ιδιοσυγκρασίας. Υφίστανται με απόσυρση ή μείωση της δόσης του φαρμάκου. Στις μη ανοσολογικές αντιδράσεις ανήκει και η αντίδραση Jarisch-Herxheimer. Η συγκεκριμένη εμφανίζεται σε λοιμώδη νοσήματα, με πιο χαρακτηριστική την σύφιλη, και παρατηρείται έξαρση της κλινικής εικόνας μετά την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής, λόγω της απελευθέρωσης φαρμακολογικά και ανοσολογικά ενεργών συστατικών από τους νεκρωμένους ιστούς και μικρόβια.<sup>36,39</sup>

Οι τύπου B αντιστοιχούν στο 15-20% όλων των φαρμακευτικών αντιδράσεων και είναι οι πιο σημαντικές αντιδράσεις και ταξινομούνται βάσει των Gell- Coombs σε Type I-IV.<sup>38</sup> Αυτές προκαλούνται με ανοσολογική ευαισθητοποίηση στο φάρμακο ή σε χημικά συγγενή ουσία.

Τα μακρομοριακά φάρμακα όπως οι πρωτεΐνες, πεπτιδικές ορμόνες πχ ινσουλίνη ή δεξτράνη δύνανται να καταστούν αντιγονικά. Αντίθετα, τα περισσότερα φάρμακα είναι μικρομοριακά, με μοριακό βάρος μικρότερο του 1kDa και για να δημιουργήσουν ανοσολογικό φαινόμενο θα πρέπει να ενωθούν με απτίνες. Ευτυχώς όμως, η δυνατότητα δημιουργίας τέτοιου συμπλόκου για τα περισσότερα φάρμακα είναι περιορισμένη. Η ανοσοποίηση βέβαια εξαρτάται και από την οδό χορήγησης του φαρμάκου. Για παράδειγμα, είναι πιο πιθανό να αναπτυχθεί αλλεργική εξ

επαφής δερματίτιδα κατά την τοπική εφαρμογή ενός προϊόντος, ενώ αναφυλακτική αντίδραση προκαλείται πιθανότερα κατά την ενδοφλέβια χρήση ενός προϊόντος.

Η διαφορά στις ανοσολογικές από τις μη ανοσολογικές αντιδράσεις έγκειται στο γεγονός ότι οι ανοσολογικές απαιτούν προηγούμενη ευαισθητοποίηση του ατόμου από το φάρμακο. Η ευαισθητοποίηση αυτή μπορεί να γίνει μέσα σε μέρες. Μετά από αυτή, η αντίδραση υπερευαισθησίας εκλύεται άμεσα μετά την λήψη του φαρμάκου και η δόση που απαιτείται δεν σχετίζεται με την θεραπευτική, αλλά μπορεί να είναι πολύ μικρότερη.

Η τύπου I κατά Gell- Coombs είναι IgE εξαρτώμενη και προκαλεί κνίδωση, αγγειοοίδημα και αναφυλακτική αντίδραση. Η αντίδραση αυτή εκλύεται μέσα σε 15-30 λεπτά από την έκθεση στο αλλεργιογόνο. Η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος γίνεται κατά την είσοδο για πρώτη φορά στον οργανισμό του αλλεργιογόνου. Αυτό φαγοκυτταρώνεται από τα μακροφάγα του οργανισμού και τα κλάσματα που προκύπτουν από την επεξεργασία παρουσιάζονται μέσω των MHC υποδοχέων του μακροφάγου στα Th2 κύτταρα των CD4 λεμφοκυττάρων. Αποτέλεσμα αυτού είναι να εκκριθεί η IL-4 και να διεγείρει με τη σειρά της την παραγωγή IgE από τα πλασματοκύτταρα. Οι IgE ανοσοσφαιρίνες παραμένουν κολλημένες με το Fc τμήμα τους στους αντίστοιχους υποδοχείς της μεμβράνης των μαστοκυττάρων και των βασεόφιλων. Σε περίπτωση που το αλλεργιογόνο εισέλθει για δεύτερη φορά, τότε μπορεί να προκληθεί αντίδραση. Θα πρέπει 2 μόρια IgE να ενωθούν με το σύμπλεγμα ανοσοσφαιρίνης- αλλεργιογόνου που στη συνέχεια θα προσκολληθεί στους αντίστοιχους υποδοχείς των μαστοκυττάρων και βασεόφιλων. Αυτά με τη σειρά τους θα απελευθερώσουν προσχηματισμένους χημικούς μεσολαβητές, όπως είναι η ισταμίνη. Η επίδραση αυτών των μεσολαβητών γίνεται έκδηλη στο δέρμα, στο

αναπνευστικό, στο γαστρεντερικό και στο καρδιαγγειακό σύστημα. Κλινικά παρατηρείται κνίδωση, αγγειοίδημα, βρογχόσπασμος, κοιλιακό άλγος, αναφυλλακτικό σοκ και υπόταση.

Συχνά η αναφυλακτική αντίδραση συγχέεται με την αναφυλακτοειδή. Η τελευταία προκαλείται συνήθως από φάρμακα όπως οπιοειδή, αμφεταμίνη, κωδεΐνη, σκιαγραφικά, ατροπίνη, υδραλαζίνη.<sup>36,39</sup> Βέβαια, τα σκιαγραφικά δύνανται να ενεργοποιήσουν το συμπλήρωμα χωρίς τη μεσολάβηση αντισώματος.<sup>5</sup> Η ασπιρίνη και τα ΜΣΑΦ επίσης δύνανται να προάγουν τέτοιες αντιδράσεις και μάλιστα ταχύτερα από τις αληθείς αλλεργικές, αλλά απαιτούν μεγαλύτερη δόση για την ενεργοποίηση της αντίδρασης. Οι ουσίες αυτές είναι αναστολείς της κυκλοξυγενάσης στον κύκλο του αραχιδονικού οξέος προάγουν τη σύνθεση των προϊόντων της Λιποξυγενάσης και είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση αγγειοδιαστολής και οιδήματος.<sup>39</sup>

Η τύπου II και III αντίδραση κατά Coombs και Gell προϋποθέτουν την δημιουργία ανοσοσυμπλέγματος μεταξύ του αντιγόνου και αντισώματος και στη συνέχεια την ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Η αντίδραση αυτή εκλύεται μέσα σε 6 ώρες. Στην τύπου II αντίδραση, ή αλλιώς και κυτταροτοξική, αντισώματα της τάξης IgG ή IgM στρέφονται κατά της κυτταρικής μεμβράνης ή ανοσοσυμπλέγματα δημιουργούνται πάνω σε αυτή. Και στις δύο περιπτώσεις το αποτέλεσμα είναι η κυτταρική καταστροφή. Η αιτιοπαθογένειά της δεν είναι πλήρως κατανοητή, αλλά υπάρχει μία διαφοροποίηση σε δύο κατηγορίες. Στην πρώτη εκλύεται αντίδραση κατά τη δημιουργία συμπλέγματος συμπληρώματος και ανοσοσυμπλέγματος. Αυτή, αν και σπάνια, παρατηρείται συνήθως μετά από θεραπείες μακρόχρονες με υψηλή δόση φαρμάκου, όπως οι κεφαλοσπορίνες και η πενικιλλίνη. Στη δεύτερη περίπτωση, το

φάρμακο ή ένας μεταβολίτης του απορροφάται από ερυθροκύτταρα ή αιμοπετάλια. Το αποτέλεσμα είναι να δημιουργηθεί έτσι ένα νέο "αντιγόνο" στο οποίο προσκολλάται το αντίσωμα και προκαλεί τη λύση του. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι η αιμολυτική αναιμία που παρατηρείται κατά τη λήψη κεφαλοσπορινών, λεβοντόπα, κινιδίνης, και η θρομβοπενία από κινίνη. Περιστατικά θρομβοπενίας έχουν σημειωθεί και από βιολογικούς παράγοντες.<sup>39,41</sup>

Η δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων κατά τη θεραπεία με φάρμακο δεν είναι σπάνια. Δύναται να παρατηρηθούν κατά τη δέσμευση του φαρμάκου με μία απτίνη ή ακόμη και όταν το ίδιο το φάρμακο αποτελείται από πρωτεϊνικά μόρια ξένα προς τον οργανισμό.

Η τύπου III αντίδραση απαντάται όταν υπάρχει πλεόνασμα ανοσοσυμπλεγμάτων και καθοριστικό ρόλο σε αυτή παίζει το συμπλήρωμα και τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα. Το αποτέλεσμα είναι η δημιουργία ιζήματος ανοσοσυμπλεγμάτων που καθλώνονται σε διάμεσους ιστούς, αιμοφόρα και λεμφικά αγγεία. Στη συνέχεια αυτά δεσμεύονται με το C1, C2, C4 κλάσμα του συμπληρώματος και ενεργοποιούν το C3, ώστε να προκαλέσει την κινητοποίηση των σιτευτικών και των βασεόφιλων. Το σύμπλεγμα αυτό δεσμεύεται από τα ουδετερόφιλα και που τη σειρά τους φαγοκυτταρώνουν και εκλύουν λυσοσωματικά ένζυμα, υπεύθυνα για την ιστική καταστροφή που έπεται. Από την αντίδραση αυτή εκλύονται κυτταροκίνες που εκλύουν επιπλέον ουδετερόφιλά και επιτείνουν την αντίδραση. Η κλινική εικόνα αυτής της αντίδρασης είναι η αγγειίτιδα των μικρών αγγείων και η ορονοσία. Η ορονοσία παρατηρείται όταν το αντιγόνο βρίσκεται σε περίσσεια στην κυκλοφορία και για μεγάλο χρονικό διάστημα. Γι αυτό τον λόγο, η ορονοσία εμφανίζεται περίπου μετά τις 6 ημέρες χορήγησης του φαρμάκου και



συνήθως είναι μη πρωτεϊνικά μόρια. Κλινικά παρατηρείται βλατιδώδες ή κνιδωτικό εξάνθημα συνοδευόμενο από εμπύρετο, αρθρίτιδα, νεφρίτιδα και νευρίτιδα. Η αγγειίτιδα εμφανίζεται ως "ψηλαφητή πορφύρα" και εντοπίζεται κυρίως στα κάτω άκρα. Συχνά συνοδεύεται από αρθρίτιδα, νεφρίτιδα και γαστρεντερική συμμετοχή. Τα φάρμακα που συνήθως ενοχοποιούνται είναι η αμοξυκιλλίνη, κεφαλεξίνη, τριμεθοπρίμη- σουλφαμεθοξαζόλη, ΜΣΑΦ και διουρητικά. Ιδιαίτερη αναφορά γίνεται για την αντίδραση Arthus. Περιγράφεται ως η αντίδραση που εκλύεται 4-10 ώρες μετά την εφαρμογή ενός εμβολίου ενδοδερμικά ή υποδόρια σε ένα ήδη ευαισθητοποιημένο άτομο. Η δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων είναι τοπική και παρατηρείται πλάκα ερυθματώδη, σκληρή, επηρμένη, πετεχειώδη και ενίοτε με νέκρωση στο σημείο της ένεσης. Το φαινόμενο αυτό υποχωρεί σχετικά γρήγορα.<sup>39</sup>

Η αντίδραση τύπου IV χαρακτηρίζεται από την καθυστερημένη απόκριση στο ερέθισμα- αλλεργιογόνο. Συνήθως εκλύεται μέσα σε 24-48 ώρες. Τα κύτταρα που κυρίως μεσολαβούν σε αυτή τη φλεγμονή είναι T λεμφοκύτταρα. Αφού το αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο προσλάβει και επεξεργαστεί το αντιγόνο, παρουσιάζει τμήμα του στην επιφάνειά του μέσω των MHC τάξης II υποδοχέων του. Παράλληλα εκκρίνει IL1, η οποία ενεργοποιεί την διαφοροποίηση των CD4 Th0 (T Helper null cells) σε Th1 λεμφοκύτταρα ή Th2. Τα Th1 με τη σειρά τους εκκρίνουν την IL2, INF $\gamma$ , TNF $\beta$  και GM-CSF. Τα INF $\gamma$  και TNF $\beta$  καταστρέφουν στα μακροφάγα το φαγοκυτταρωμένο αντιγόνο, ενώ η INF $\gamma$  αναστέλλει τα Th2 λεμφοκύτταρα. Οι κλινικές εκδηλώσεις αυτής της αντίδρασης περιλαμβάνουν την υπερευαισθησία εξ επαφής, την επιβραδυνόμενη τύπου υπερευαισθησία και την εντεροπάθεια από ευαισθησία στη γλουτένη.

Η υπερευαισθησία εξ επαφής περιγράφεται σε περιπτώσεις όπως η δερματίτιδα εξ επαφής από νικέλιο, χρώμιο. Τέλος, η ευαισθησία στη γλιανδίνη δίνει συμπτώματα πιο χαρακτηριστικά από το γαστρεντερικό σύστημα, όπως είναι η δυσαπορρόφηση και η ατροφία λαχνών του λεπτού εντέρου. Πολλές φορές βέβαια η τύπου IV αντίδραση περιλαμβάνει τη δράση των CD8 κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων. Αυτά ενεργοποιούνται για να καταστείλουν την έντονη κυτταρική αντίδραση. Η παρεμβολή τους παρατηρείται σε χημικά αλλεργιογόνα διαλυτά σε λιπίδια. Λόγω αυτής της σύστασής τους διαπερνούν τις κυτταρικές μεμβράνες και επαναπαρουσιάζονται, αλλά αυτή τη φορά μέσω μορίων MHC τάξης I στα CD8. Η δράση τους γίνεται είτε άμεσα καταστρέφοντας το αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο είτε με την έκκριση της INF $\gamma$ . Τα μακροφάγα που έχουν διεγερθεί από την INF $\gamma$  εκκρίνουν προσταγλανδίνες που αναστέλλουν την περαιτέρω έκκριση της IL2.<sup>42</sup>

#### **7α. Κλινικές εκδηλώσεις φαρμακευτικών αντιδράσεων**

Οι κλινικές εκδηλώσεις των φαρμακευτικών εξανθημάτων από το δέρμα και τους βλεννογόνους παρουσιάζουν μεγάλο εύρος. Συνήθως μια κατηγορία φαρμάκων συνδέεται με ένα είδος εξανθήματος, αλλά στην πραγματικότητα είναι δυνατό να εκλυθούν πλήθος διαφορετικών κλινικών εκδηλώσεων.<sup>39</sup>

Η παθογένεια των περισσότερων αντιδράσεων δεν προσδιορίζεται, αλλά τα κλινικά χαρακτηριστικά τους αποδίδονται σε ανοσολογικά εκλυόμενες αντιδράσεις. Ως πιθανό αντιγόνο για την έκλυση της αντίδρασης μπορεί να θεωρηθεί το ίδιο το φάρμακο, τα μεταβολικά του προϊόντα ή και συνδυασμός αυτών.

Η ταυτοποίηση του υπευθύνου φαρμάκου είναι δύσκολη και το ιστορικό του ασθενούς είναι αυτό που ουσιαστικά το καθορίζει. Η απομάκρυνσή του είναι και η

λύση του προβλήματος. Η κλινική εικόνα των εξανθημάτων δεν είναι δοσοεξαρτώμενη και είναι ενίοτε παρατηρείται υποχώρηση του εξανθήματος με τη συνέχιση της αγωγής. Κάτι τέτοιο συναντάται ως παροδικό εξάνθημα κατά την προσθήκη μίας νέας αγωγής σε HIV ασθενείς.<sup>43</sup>

Σπάνια οι φαρμακευτικές αντιδράσεις είναι απειλητικές για τη ζωή. Σε μια τέτοια περίπτωση απαγορεύεται κατηγορηματικά η επαναχορήγηση του ενοχοποιούμενου φαρμάκου. Οι παράγοντες που εμπλέκονται στα φαρμακευτικά εξανθήματα δεν έχουν προσδιοριστεί πλήρως. Ωστόσο, στις σοβαρές αντιδράσεις όπως είναι το σύνδρομο Steven-Johnson και η Τοξική επιδερμόλυση θεωρείται ότι η κληρονομικότητα κατέχει σημαντικό ρόλο και συγγενείς πρώτου βαθμού με άτομα που είχαν αυτές τις σοβαρές αντιδράσεις παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα να τις εμφανίσουν και αυτοί. Παρακάτω αναφέρονται οι συνήθεις κλινικές εκδηλώσεις των φαρμακευτικών αντιδράσεων.

### **7α.1. Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα**

Το συχνότερα απαντούμενο εξάνθημα είναι το κηλιδοβλατιδώδες και απαντάται σε μια ευρεία κατηγορία φαρμάκων. Αυτά που συνήθως ενοχοποιούνται είναι η πενικιλίνη, η αμπικιλίνη, οι κεφαλοσπορίνες, οι NNRTIs (όπως η nevirapine), οι σουλφοναμίδες, οι θειαζίδες, τα βαρβιτουρικά, η φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και ναπροξένη. Εμφανίζεται συνήθως 2-3 εβδομάδες μετά τη λήψη του υπευθύνου φαρμάκου. Κλινικά μπορεί να συνυπάρχει πυρετός, κνησμός. Η κατανομή του ποικίλει, αλλά κατά κανόνα είναι συνήθως συμμετρικό και ξεκινάει από τον κορμό και επεκτείνεται προς τα άκρα, παλάμες, πέλματα και μερικές φορές και τα γεννητικά όργανα. Το πρόσωπο σπάνια προσβάλλεται, όπως επίσης και οι περιοχές που

δέχονται φυσική πίεση. Οι βλάβες είναι κηλιδώδεις ή και βλατιδώδεις που μπορεί να συρρέουν. Επίσης παρατηρούνται μεγάλες κηλίδες, πολυκυκλικό δακτυλιοειδές ερύθημα. Παρά το γεγονός ότι τα χαρακτηριστικά αυτά ανευρίσκονται και σε λοιμώδη νοσήματα όπως τα γνωστά ιογενή ιλαρά, ερυθρά, η κλινική εικόνα του εξανθήματος διαφέρει από αυτά.

Η συνήθης κλινική πορεία ενός τέτοιου εξανθήματος είναι η μετάπτωση των ερυθρών βλαβών σε καφεόχρες και εφόσον συνεχίζεται η λήψη του υπευθύνου φαρμάκου είναι η αποφολιδοτική δερματίτιδα, που δύναται να εγκαταλείψει μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση. Βέβαια, και αυτή κάποια στιγμή υφίεται. Τα κηλιδώδη εξανθήματα είναι αυτά που συχνά παρουσιάζουν υποτροπές.

Εργαστηριακά δεδομένα έχουν δείξει ότι τα T λεμφοκύτταρα εμπλέκονται σε αυτές τις αντιδράσεις και αναγνωρίζουν απευθείας το φάρμακο, χωρίς την ανάμιξη απτινών ή άλλων πεπτιδίων. Από τα λοιπά κοινά εργαστηριακά η αντίδραση αυτή συνοδεύεται από ηωσινοφιλία. Στην περίπτωση που συνυπάρχει και διαταραχή της βιοχημείας των εσωτερικών οργάνων τότε η κατάσταση τείνει να είναι σοβαρότερη.

Η κύρια διαφορική διάγνωσή τους είναι τα ιογενή εξανθήματα. Η διαφορά τους έγκειται στο γεγονός ότι σε αυτά προσβάλλεται και το πρόσωπο, και μάλιστα αυτό είναι το πρώτο σημείο προσβολής. Επίσης κατά την κλινική εξέταση αποκαλύπτεται συνοδός λεμφαδενοπάθεια και επιπεφυκίτιδα, όπως συνηθίζεται στα περισσότερα ιογενή. Άλλες επίσης πιθανές διαγνώσεις αποτελούν τα νοσήματα του κολλαγόνου, οι ρικετσιώσεις και λοιπές βακτηριακές λοιμώξεις.<sup>39,43</sup>

Περίπτωση συνδυασμού τέτοιου εξανθήματος με ιογενές νόσημα αποτελεί το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα που εμφανίζεται κατά τη θεραπεία με αμπικιλίνη (αμινοπενικιλίνες) της λοιμώδους μονοπυρήνωσης. Μετά την αποδρομή της νόσου

τα άτομα αυτά δεν παρουσιάζουν ευαισθησία στην αμπικιλίνη πλέον. Μια αντίστοιχη κατάσταση αλληλεπίδρασης ιογενούς νοσήματος και αντιβίωσης παρατηρείται και στη νόσο του AIDS όταν χρησιμοποιούνται σουλφοναμίδες.

#### **7α.2. Κνιδωτικά εξανθήματα- αναφυλακτικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις**

Ως κνίδωση χαρακτηρίζεται κλινικά η εμφάνιση πομφών ποικίλου μεγέθους που διαρκούν λιγότερο από 24 ώρες, αν και συνεχώς νέες βλάβες κάνουν την εμφάνισή τους. Όταν η διαταραχή επεκτείνεται στο κατώτερο χόριο ή και στους υποδόριους ιστούς, τότε η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζεται ως αγγειοοίδημα. Το τελευταίο διαρκεί μικρό χρονικό διάστημα, περί τη 1-2 ώρες, και συνήθως είναι ετερόπλευρο.

Κνιδωτικά εξανθήματα παρατηρούνται σε πενικιλίνη, σουλφοναμίδες και ΜΣΑΦ. Ο μηχανισμός εμφάνισης της κνίδωσης και του αγγειοοιδήματος ως φαρμακευτικό εξάνθημα είναι συνήθως ανοσολογικός με διαμεσολαβητή την IgE. Μία τέτοια χαρακτηριστική αντίδραση είναι κατά τη χρήση της πενικιλίνης και άλλων αντιβιοτικών.

Όμως, κλινικά κνίδωση μπορεί να δημιουργηθεί και με μη ανοσολογικούς μηχανισμούς, σύμφωνα με τους οποίους παρατηρείται άμεση απελευθέρωση προσχηματισμένης ισταμίνης από τα μαστοκύτταρα και με τη μεσολάβηση του συμπληρώματος και παραγώνων του πλάσματος. Χαρακτηριστικά τέτοια παραδείγματα αποτελούν η αντίδραση σε προϊόντα του αίματος και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE inhibitors).

Κλινικά συναφείς με την κνίδωση είναι οι αντιδράσεις ομοιάζουσες της ορονοσίας και χαρακτηρίζονται από πυρετό, εξάνθημα συνήθως κνιδωτικό και αρθραλγίες για χρονικό διάστημα περίπου 1-3 εβδομάδες. Η διαφορά τους με την πραγματική

ορονοσία έγκειται σε αυτές τις αντιδράσεις δεν παρατηρούνται ανοσοσυμπλέγματα, χαμηλό συμπλήρωμα και νεφρική συμμετοχή. Η κεφακλόρη είναι ένα από τα φάρμακα που εκλύει αντιδράσεις ομοιάζουσες της ορονοσίας.<sup>43</sup>

Τα αντιβιοτικά και ιδιαίτερα οι πενικιλίνες ενοχοποιούνται για αναφυλακτικές αντιδράσεις. Η πενικιλίνη μεταβολίζεται σε μικρομοριακή ουσία που λειτουργεί ως απτίνη και λειτουργεί ως αντιγονικό ερέθισμα. Τα λοιπά β λακταμικά αντιβιοτικά δύνανται να προκαλέσουν και αυτά αναφυλακτική αντίδραση είτε απευθείας είτε μέσω διασταυρούμενης αντίδρασης. Είναι πιο πιθανό τα παλαιότερα β λακταμικά αντιβιοτικά (cephalothin, cephalixin, cefadroxil και cephazolin) να δώσουν διασταυρούμενη αντίδραση παρά τα νεώτερα (cefprozil, cefuroxime, ceftazidime και ceftriaxone), λόγω ομοιότητας των μορίων της πενικιλίνης και των παλαιότερων.

Οι αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κλινικά ομοιάζουν με τις αναφυλακτικές, αλλά δεν είναι ανοσολογικά επαγόμενες και επομένως δεν απαιτείται προηγούμενη αντιγονική ενεργοποίηση. Οι ραδιοσκιερές ουσίες, η μαννιτόλη και τα ΜΣΑΦ αποτελούν τα συνήθη αίτια αυτής της εκδήλωσης.<sup>39</sup>

### **7α.3. Φλυκταινώδη εξανθήματα**

Στην κατηγορία αυτών των εξανθημάτων εντάσσονται τα ακνεϊκά εξανθήματα και η οξεία γενικευμένη φλυκταίνωση (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP). Τα ακνεϊκά εξανθήματα εμφανίζονται συνήθως σε περιοχές που δεν σχετίζονται με την κλασική ακμή και δε συνυπάρχουν φαγέσωρες. Φαρμακευτικές ουσίες που ευθύνονται είναι τα ορμονικά σκευάσματα, όπως ACTH, ανδρογόνα και γλυκοκορτικοειδή, φαινυτοΐνη και λίθιο.

Το AGEP αποτελεί ένα πιο σοβαρό φλυκταινώδες εξάνθημα και εμφανίζεται 1-3 εβδομάδες μετά τη λήψη του φαρμάκου, εκτός και αν το άτομο είναι ήδη ευαισθητοποιημένο, οπότε και εμφανίζεται νωρίτερα. Κλινικά παρατηρούνται φλυκταινίδια σε πρόσωπο και πτυχές του σώματος, ενώ συνοδεύεται και από πυρετό και λευκοκυττάρωση. Η φυσική πορεία του είναι η αποφολίδωση σε περίπου 2 εβδομάδες. Η κατάσταση αυτή πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από τη φλυκταινώδη ψωρίαση, το σύνδρομο Sneddon- Wilkinson, αλλά και από άλλες σοβαρές φαρμακευτικές αντιδράσεις, όπως είναι η τοξική επιδερμόλυση.<sup>43</sup>

#### **7α.4. Πομφολυγώδη εξανθήματα**

Τα πομφολυγώδη νοσήματα που προκύπτουν κατά τη θεραπευτική αγωγή οφείλονται σε παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που επιδρούν στην επιδερμίδα ή στο δερμοεπιδερμικό όριο. Οι μηχανισμοί αυτοί δύναται να είναι ανοσολογικοί ή μη και το αποτέλεσμα που προκύπτει είναι η εξωκυττάρωση και σπογγίωση, η κυτταρόλυση, η πρόκληση ανοσολογικής αντίδρασης έναντι της επιδερμίδας και η φωτοευαίσθητη διαταραχή του κολλαγόνου. Νοσήματα που συνδέονται με αυτές τις καταστάσεις είναι η φαρμακευτικά επαγόμενη πέμφιγα και πεμφιγοειδές, το μείζον πολύμορφο ερύθημα και κάποια φωτοτοξικά εξανθήματα που μιμούνται την πορφυρία.<sup>43</sup>

Πιο συγκεκριμένα, η πέμφιγα δύναται να εμφανιστεί ή να παρουσιάσει έξαρση κατά τη λήψη ενός φαρμάκου. Οι κλινικές μορφές της πέμφιγας που εμφανίζονται είναι η κοινή και η φυλλώδης. Τα φάρμακα που προκαλούν την πέμφιγα διακρίνονται σε αυτά με την θειόλη (thiol drugs) και χωρίς. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν η

Πενικιλαμίνη, η καπτοπρίλη και εναλαπρίλη. Η πενικιλαμίνη συνήθως προκαλεί την εμφάνιση της φυλλώδους πέμφιγας σε αναλογία 4:1 ως προς την κοινή. Τα μη θειολικά φάρμακα που περιέχουν θείο, όπως οι κεφαλοσπορίνες, η πενικιλίνη και η πιροξικάμη, διασπώνται σε θειόλες και προκαλούν την ακανθόλυση. Οι μη θειόλες είναι πιθανότερο σε σχέση με τις θειόλες να προκαλούν με ανοσολογικό μηχανισμό ακανθόλυση.<sup>43</sup>

Το φαρμακευτικά επαγόμενο πομφολυγώδες πεμφιγοειδές περιλαμβάνει ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων από περιορισμένη νόσο μέχρι εκτεταμένες πομφόλυγες και ουλώδεις σχηματισμούς. Επιδημιολογικά, το φαρμακευτικό πεμφιγοειδές παρατηρείται σε μικρότερες ηλικίες από αυτές του ιδιοπαθούς. Η απόσυρση του φαρμάκου αποκαθιστά και την κλινική εικόνα του ατόμου.<sup>43</sup>

Ένα άλλο χαρακτηριστικό και επικίνδυνο φαρμακευτικό εξάνθημα αποτελεί το μείζον πολύμορφο ερύθημα και τα συγγενή Steven- Jonhson, Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση. Παρά το γεγονός ότι αυτά τα νοσήματα έχουν πλούσια αιτιοπαθογένεια, η βαρύτητα της κλινικής εικόνας συνάδει περισσότερο με φαρμακευτικής αιτιολογίας εξάνθημα.<sup>43</sup>

Η ψευδοπορφυρία μιμείται την όψιμη δερματική πορφυρία των ενηλίκων ή την ερυθροποιητική των παιδιών, με τη διαφορά ότι τα επίπεδα των πορφυρινών είναι φυσιολογικά. Δύναται να εμφανιστεί μέσα στην πρώτη μέρα λήψης του φαρμάκου έως και ένα έτος. Κλινικά εμφανίζονται πομφόλυγες στις ηλιοεκτεθειμένες περιοχές του σώματος. Η αποδρομή του εξανθήματος συνήθως είναι καθυστερημένη. Φάρμακα που προκαλούν την εμφάνισή της αποτελούν η φουροσεμίδη σε υψηλές δόσεις, η ναπροξένη και λοιπά ΜΣΑΦ, οι τετρακυκλίνες και οι σουλφονουλορίες.<sup>39,43</sup>



Η φαρμακευτικά επαγόμενη γραμμική IgA αποτελεί επίσης πομφολυγώδες φαρμακευτικό εξάνθημα, αλλά με τη μικρότερη συχνότητα απαντώμενο. Συνήθως εμφανίζεται 1-2 εβδομάδες μετά τη λήψη του υπεύθυνου φαρμάκου. Κλινικά μοιάζει με την κλασική μορφή της νόσου, με εξαίρεση το γεγονός ότι η συμμετοχή από τον βλεννογόνο του στόματος και τον επιπεφυκότα είναι περιορισμένη. Συνήθως οι ασθενείς αυτοί νοσούν σοβαρά.<sup>43</sup>

#### **7α.5. Σταθερό Φαρμακευτικό Εξάνθημα**

Το σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα εμφανίζεται μέσα σε ώρες έως 2 εβδομάδες από τη λήψη του ως κηλιδώδης ή σπάνια οιδηματώδης πλάκα ερυθρού χρώματος στην περιγεννητική περιοχή συνήθως. Σπανίως το εξάνθημα μπορεί να έχει πομφολυγώδη μορφή και να συνοδεύεται από κνησμό και γενικά συμπτώματα, όπως κακουχία, εμπύρετο. Μετά την αποδρομή την οξείας φάσης παρατηρείται μεταφλεγμονώδης υπέρχρωση. Σε επαναχορήγηση του υπευθύνου φαρμάκου η επανεμφάνισή του γίνεται μέσα σε λίγα λεπτά μέχρι ώρες και εντοπίζεται στο ίδιο ακριβώς σημείο της βλάβης, χωρίς να αποκλείεται η έκθεση νέων βλαβών. Φάρμακα που σχετίζονται με αυτό αποτελούν η Ιβουπροφένη, οι σουλφοναμίδες και οι τετρακυκλίνες. Αναφέρεται διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ των αντιβιοτικών στην ομάδα των τετρακυκλινών και των αντιεπιληπτικών. Συνήθως όμως το φαρμακευτικό προκύπτει από ουσίες που χρησιμοποιούνται ως συμπληρώματα διατροφής ή ηρεμιστικά και μπορεί να προμηθευτεί ο ασθενής ιδιαίτερα εύκολα, ακόμη και χωρίς ιατρική συνταγή. Αυτή η εύκολη πρόσβαση στις ουσίες αυτές δημιουργούν την εσφαλμένη εντύπωση πως δεν πρόκειται για "φάρμακα" και

δυσχεραίνουν τη λήψη σωστού ιστορικού κατά τη διερεύνηση του υπευθύνου φαρμάκου.<sup>39,43</sup>

#### **7α.6. Λειηνοειδή εξανθήματα**

Τα λειηνοειδή εξανθήματα που οφείλονται σε φάρμακα συνήθως αρχικά εμφανίζονται ως εκζεματικές πλάκες και στη συνέχεια μεταπίπτουν στην κλασική λειηνοειδή μορφή τους. Κλινικά διαφέρουν από τον ομαλό λειχήνα και στο γεγονός ότι δεν προσβάλλουν νύχια και βλεννογόνους. Τα φάρμακα που συνήθως ευθύνονται είναι οι αναστολείς των β- αδρενεργικών υποδοχέων, η πενικιλλαμίνη, οι αναστολείς ACE, και ιδιαίτερα η καπτοπρίλη.

Το χρονικό διάστημα που απαιτείται για την εμφάνιση των εξανθημάτων είναι αρκετά μεγάλο, συγκρινόμενο βέβαια και με τα προηγούμενα εξανθήματα. Αυτό συνήθως περιλαμβάνει το 1 έτος για τους αναστολείς των β- αδρενεργικών υποδοχέων και 3-6 μήνες για τους αναστολείς ACE. Η αποδρομή του εξανθήματος μετά τη διακοπή του υπευθύνου φαρμάκου καθυστερεί, αλλά σε χρονικό διάστημα λίγων μηνών.<sup>43</sup>

#### **7α.7. Αγγειΐτιδα φαρμακευτικής αιτιολογίας και Πορφυρικά εξανθήματα**

Η κλινική εικόνα της φαρμακευτικής αγγειΐτιδας περιλαμβάνει κυρίως την ψηλαφητή πορφύρα που εντοπίζεται συνήθως στα κάτω άκρα. Άλλες λιγότερο συχνές κλινικές εκδηλώσεις αποτελούν οι αιμορραγικές πομφόλυγες, βλάβες ελκωτικές ή και κνιδωτικές, σύνδρομο Raynaud. Οι βλάβες αυτές αφορούν στα μικρά αγγεία και παραμένουν σταθερές για διάστημα μεγαλύτερο της μίας ημέρας.

Φάρμακα που ευθύνονται για αυτού του είδους την αγγειΐτιδα αποτελούν η αλλοπουρινόλη, η πενικιλίνη, τα θειαζιδικά διουρητικά, η προπυλοθειουρακίλη και από τα νεότερα φάρμακα είναι οι anti-TNFα παράγοντες. Η διάγνωση του φαρμακευτικού εξανθήματος σε αυτή την περίπτωση είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί και συνήθως γίνεται εξ αποκλεισμού. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τις αυτοάνοσες παθήσεις και τις λοιμώξεις που δύνανται να κινητοποιήσουν ανοσολογικό μηχανισμό. Στις αγγειΐτιδες που εμπλέκεται ο ανοσολογικός μηχανισμός συχνά ανευρίσκονται θετικά το ANCA και ίσως αντισώματα έναντι της καρδιολιπίνης.<sup>43</sup>

Ανεξάρτητα από την αγγειΐτιδα που αναφέρθηκε παραπάνω, πορφυρικά εξανθήματα παρατηρούνται από φάρμακα που διαταράσσουν την προσκολλητική ικανότητα των αιμοπεταλίων, προκαλούν θρομβοπενία με μυελοτοξικότητα και αυξάνουν την ευθραυστότητα των αγγείων, αλλά και με αλλεργικό μηχανισμό επαγόμενη πορφύρα. Βέβαια, παρά τις διαταραχές που αναφέρονται δεν παρατηρείται αιμορραγία. Φάρμακα που εμπλέκονται στα ανωτέρω αποτελούν η ασπιρίνη και τα αντιπηκτικά όπως η ηπαρίνη. Οι κεφαλοσπορίνες σπάνια, αλλά όπως είναι καταγεγραμμένο, δύνανται να προκαλέσουν πορφύρα. Τα κορτικοστεροειδή ευθύνονται για την ευθραυστότητα των αγγείων. Ουσίες όπως η κινιδίνη και η κινίνη προκαλούν αλλεργική πορφύρα. Η τριχοειδίτιδα, που περιγράφεται ως μελαγχρωματική πορφύρα, εμφανίζεται συνήθως μετά τη λήψη ασπιρίνης, ΜΣΑΦ, παρακεταμόλης, διουρητικών, κυκλοσπορίνης και αμπικιλίνης.<sup>39</sup>

### **7α.8. Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας**

Οι αντιδράσεις φωτοευαισθησίας περιγράφουν την κλινική εικόνα στο δέρμα που εμφανίζεται μετά από τη συνδυασμένη δράση φαρμάκου και ακτινοβολίας, που συνήθως αναφέρεται η ηλιακή. Οι αντιδράσεις αυτές μπορεί να είναι φωτοαλλεργικές ή φωτοτοξικές, ανάλογα από το αν σε αυτές εμπλέκονται ανοσολογικοί μηχανισμοί ή όχι. Οι φωτοτοξικές είναι συχνότερες των φωτοαλλεργικών και εμφανίζονται τις πρώτες ώρες λήψης του φαρμάκου για πρώτη φορά.

Κλινικά ομοιάζουν με έντονο έγκαυμα. Από τα αντιβιοτικά, οι τετρακυκλίνες, οι κινολόνες και οι σουλφοναμίδες προκαλούν συνήθως φωτοτοξικές αντιδράσεις. Επίσης τα ΜΣΑΦ και τα ρετινοειδή ενοχοποιούνται.

Οι φωτοαλλεργικές αντιδράσεις, όπως όλες οι αλλεργικές αντιδράσεις, απαιτούν προηγούμενη ενεργοποίηση. Ουσίες που προκαλούν φωτοαλλεργία δυνητικά μπορεί να προκαλέσουν και φωτοτοξικότητα. Κλινικά εμφανίζεται ως δερματίτιδα, που σε αντίθεση με τη φωτοτοξική αντίδραση, που ενδέχεται να επεκταθεί και πέραν των φωτοεκτεθειμένων σημείων του σώματος. Παραδείγματα φωτοευαισθησίας αποτελούν η ψευδοπορφυρία που αναφέρθηκε ανωτέρω και ο φαρμακευτικός Λύκος.<sup>39</sup>

### **7α.9. Διαταραχές χρώματος οφειλόμενες σε φάρμακα**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων περιλαμβάνουν ένα μεγάλο φάσμα και οι διαταραχές του χρώματος του ασθενούς αποτελεί μία από αυτές, αλλά σε μικρό ποσοστό. Σε αντίθεση με τις λοιπές αντιδράσεις, στην περίπτωση των διαταραχών

μελάγχρωσης φαίνεται πως ο ανοσολογικός μηχανισμός δεν εμπλέκεται. Έχουν προταθεί άλλοι παθογενετικοί μηχανισμοί. Σύμφωνα με αυτούς το φάρμακο ή κάποιο μεταβολικό προϊόν του εναποτίθεται στο χόριο και στην επιδερμίδα. Ένας άλλος μηχανισμός που προτείνεται είναι η αυξημένη παραγωγή μελανίνης από τα μελανοκύτταρα, αλλά και λιποφουσκίνης που εναποτίθενται στην επιδερμίδα. Τέλος, η διαταραχή χρωματισμού του δέρματος μπορεί να οφείλεται σε μεταφλεγμονώδη μελάγχρωση κατά την αποδρομή ενός εξανθήματος που δημιουργήθηκε από ένα φάρμακο. Παραδείγματα φαρμάκων που προκαλούν υπέρχρωση είναι η μινοκυκλίνη, η αμιωδαρόνη, τα αντισυλληπτικά, τα ανθελονοσιακά, η κλοφαζιμίνη, η κυκλοφωσφαμίδη, η μεθοτρεξάτη και τα χημειοθεραπευτικά.

Οι ανωτέρω μηχανισμοί δικαιολογούν περισσότερο την υπέρχρωση του δέρματος. Στην περίπτωση της υποχρωμίας, οι μηχανισμοί που εμπλέκονται είναι και πάλι μη ανοσολογικοί και αυτοί περιλαμβάνουν το μειωμένο αριθμό μελανοκυττάρων, την ενζυματική αναστολή της μελανογένεσης και μεταφοράς των μελανοσωμάτων. Είναι πιο σπάνιο να απαντηθεί και συχνά το αποτέλεσμα αυτό χρησιμοποιείται ως θεραπευτικό μέσο για τις υπερχρώσεις κάθε αιτιολογίας. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η υδροκινόνη και το αζελαϊκό οξύ. Υποχρωμία προκαλεί επίσης η διφαινκυπρόνη που χρησιμοποιείται στη γυροειδή αλωπεκία.<sup>39</sup>

## **7β. Φαρμακευτικές αντιδράσεις και AIDS**

Οι φαρμακευτικές αντιδράσεις εμφανίζουν διαφορετική επίπτωση σε καταστάσεις διαταραχής του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι ασθενείς με AIDS έχουν 100 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν φαρμακευτική αντίδραση σε σχέση με τον

κοινό πληθυσμό και αυξάνεται όσο επιδεινώνεται η ανοσοανεπάρκεια. Η υπέρμετρη αντίδραση του ανοσιακού συστήματος, η διαταραχή του μεταβολισμού των φαρμάκων και το οξειδωτικό στρές αποτελούν μερικές από τις αιτίες της αυξημένης τάσης των φαρμακευτικών εξανθημάτων. Ωστόσο, δεν είναι πλήρως διευκρινισμένο εάν ευθύνεται περισσότερο η εκτεταμένη έκθεση στα φάρμακα ή η διαταραγμένη ανοσοδιέγερση.<sup>39,44-45</sup>

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΟΥ**

## ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η θεραπεία της αγωγής για την HIV λοίμωξη αρχικά ξεκίνησε από ένα μόνο αντιρετροϊκό φάρμακο και εξελίχθηκε στην σύγχρονη μορφή αγωγής που περιλαμβάνει τον συνδυασμό τριών αντιρετροϊκών ουσιών, γνωστό ως Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART).

Η αντιρετροϊκή αγωγή κατά του ιού HIV έχει συντελέσει στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Ωστόσο, τα αντιρετροϊκά φάρμακα προκαλούν φαρμακευτικές αντιδράσεις και δύνανται ενίοτε να αποβούν μοιραία.

Σκοπός αυτής της αναδρομικής μελέτης είναι η καταγραφή όλων των τύπων φαρμακευτικών αντιδράσεων των ασθενών με HIV λοίμωξη που καταγράφηκαν από το 1988-2013 στα εξωτερικά ιατρεία του Νοσοκομείου Α.Συγγρός και η συσχέτιση αυτών των αντιδράσεων με τα υπαίτια φάρμακα και διερεύνηση πιθανού συσχετισμού με το ανοσολογικό τους προφίλ.



## **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

### **ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

Πρόκειται για μία αναδρομική μελέτη στην οποία καταγράφηκαν όλες οι φαρμακευτικές αντιδράσεις των ασθενών με HIV λοίμωξη υπό αντιρετροϊκή αγωγή που εξετάσθηκαν στο εξωτερικό ιατρείο του τμήματος AIDS του τριτοβάθμιου νοσοκομείου Ανδρέας Συγγρός για το χρονικό διάστημα 1988-2013. Η καταγραφή των δεδομένων έγινε κατά τέτοιο τρόπο ώστε να προφυλαχθούν τα προσωπικά δεδομένα των ασθενών.

Οι ασθενείς αυτοί λάμβαναν αγωγή από τους γιατρούς του εξωτερικού ιατρείου του νοσοκομείου Α. Συγγρός. Καταγράφηκαν όλα τα δημογραφικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνοντας την ηλικία, το φύλο, χώρα προέλευσης και φαρμακευτική αγωγή (περιλαμβάνοντας την αντιρετροϊκή, αλλά και κάθε άλλου είδους αγωγή που λάμβανε για οποιοδήποτε άλλο ιατρικό λόγο ο ασθενής). Δεν έγινε κανένας διαχωρισμός ανάμεσα σε ασθενείς που λάμβαναν για πρώτη φορά αντιρετροϊκή αγωγή και σε αυτούς που τη συνέχιζαν κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Σε κάθε δερματική αντίδραση ο υπεύθυνος φαρμακευτικός παράγων προσδιοριζόταν και καταγραφόταν από τον κλινικό γιατρό που εξέταζε τον ασθενή τη δεδομένη στιγμή. Στις περιπτώσεις που υπήρχε ασθενής με πολλαπλές δερματικές αντιδράσεις, τότε όλες καταγραφόταν ως ξεχωριστή αντίδραση η κάθε μία και προσδιοριζόταν ανάλογα και ο αιτιολογικός φαρμακευτικός παράγων για κάθε μία αντίδραση.

Ο χαρακτηρισμός ενός φαρμάκου ως υπευθύνου για την αντίδραση γινόταν όταν υποχωρούσε η αντίδραση με διακοπή του φαρμάκου ή όταν επανεμφανιζόταν με την επαναχορήγηση του αντιστοίχου φαρμάκου σε σπάνιες περιπτώσεις που επιβαλλόταν αυτό. Επιπλέον, ένα φάρμακο ενοχοποιούταν όταν υπήρχε μικρή χρονική απόσταση από τη λήψη του φαρμάκου και την εμφάνιση της αντίδρασης.

Η χρονική περίοδος 1988-2013 διαιρέθηκε σε τρεις συνεχόμενα διαστήματα σύμφωνα με κατανομή των αντιδράσεων στον χρόνο και τους αιτιολογικούς τους παράγοντες. Στη συνέχεια υπολογίστηκε ο αριθμός των φαρμακευτικών αντιδράσεων για κάθε περίοδο και απεικονίστηκε αυτή η χρονική κατανομή στον υπό μελέτη πληθυσμό.

Μετά τη συλλογή των δεδομένων, υπολογίστηκε η συχνότητα κάθε φαρμακευτικής αντίδρασης στο σύνολο των φαρμακευτικών αντιδράσεων για τον ανωτέρω πληθυσμό και προσδιορίστηκε ο αιτιολογικός παράγοντας για αυτές. Τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το Strata version 13. Επίσης χρησιμοποιήθηκε το  $\chi^2$  για ποιοτικό συσχετισμό δύο μεταβλητών και ως στατιστικά σημαντικά η διαφορά θεωρήθηκε όταν το P value <0.05.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην αναδρομική αυτή μελέτη καταγράφηκαν 2400 συνολικά ασθενείς και από αυτούς οι 1329 έλαβαν αντιρετροϊκή αγωγή HAART από το παραπάνω τμήμα.

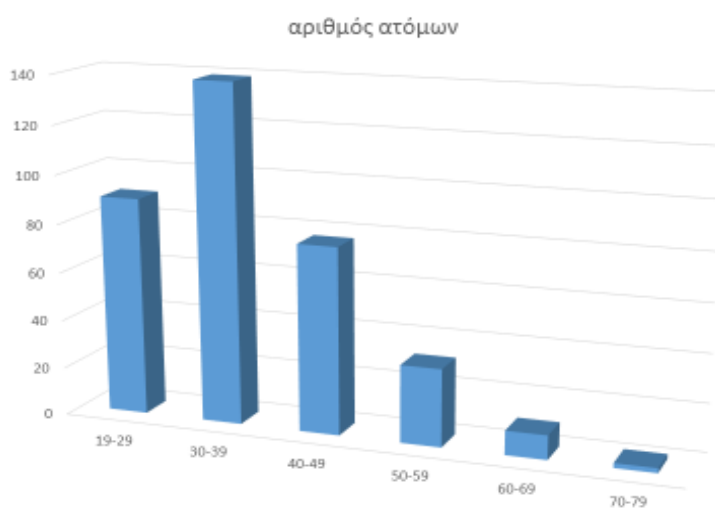
**Πιν.5.** Χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού που παρουσίασαν φαρμακευτική αντίδραση

Φύλο	Άνδρες	Γυναίκες	Σύνολο
Αριθμός	299	53	352
Ηλικία (mean)	37.2 (9.9)	34.9(10.0)	36.9(10.0)

Από τους 1329 ενήλικους ασθενείς που λάμβαναν αντιρετροϊκή αγωγή, οι 738 δεν συνέχισαν την θεραπεία για περισσότερο του ενός μηνός ή δεν εμφανίσθηκαν σε δεύτερο ραντεβού στα εξωτερικά ιατρεία για επανεκτίμηση. Η μέση περίοδος της αντιρετροϊκής αγωγής ήταν τα 4,5 έτη. 352 ασθενείς του συνόλου των θεραπευόμενων (299 άντρες και 53 γυναίκες) παρουσίασαν τουλάχιστον μία φαρμακευτική αντίδραση.

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 36,9 έτη (**πιν.5**). Στο **γράφημα 1** απεικονίζονται οι ηλικιακές ομάδες των ασθενών που παρουσίασαν εξάνθημα. Η πλειονότητα αυτών ανήκει στην ηλικία 30-39 και μετά ακολουθούν οι 19-29 και 40-49. Η μικρότερη ηλικία ασθενούς είναι 19 ετών και η μεγαλύτερη 73.

**Γράφημα 1.** Κατανομή ηλικιακών ομάδων των υπό μελέτη ασθενών.



Συνολικά το ποσοστό των φαρμακευτικών αντιδράσεων στον υπό μελέτη πληθυσμό μας είναι 26,48%. (352 ασθενείς με εξάνθημα στο σύνολο των 1329 ασθενών υπό θεραπεία)

Το σύνολο των φαρμακευτικών αντιδράσεων είναι 423 και διαφέρει από αυτό των 352 ασθενών που καταγράφηκαν, λόγω του ότι ο κάθε ασθενής δύναται να παρουσιάσει περισσότερες της μίας αντίδρασης. Στην περίπτωση των πολλαπλών αντιδράσεων σε ένα ασθενή η υπεύθυνη ουσία ήταν διαφορετική για κάθε είδους αντίδρασης.

Στο σύνολο των 423 φαρμακευτικών αντιδράσεων (352 άντρες και 71 γυναίκες) που καταγράφηκε 45 ασθενείς παρουσίασαν περισσότερες της μίας αντίδρασης (37

ασθενείς παρουσίασαν 2 αντιδράσεις, 6 ασθενείς είχαν 3 αντιδράσεις, 1 ασθενής είχε 4 και τέλος 1 ασθενής είχε 5 αντιδράσεις). Σε κάθε περίπτωση το υπεύθυνο φάρμακο προσδιοριζόταν και διακοπτόταν.

Δεν υπήρχε καμία στατιστική διαφορά στο φύλο μεταξύ ανδρών και γυναικών όσον αφορά στις δερματικές φαρμακευτικές εκδηλώσεις ( $p=0.20$ ) **(Πιν.6)**.

**Πίνακας 6.** Ασθενείς με και χωρίς φαρμακευτικές εκδηλώσεις υπό αγωγή.

Ασθενείς	Με φαρμακευτικές αντιδράσεις	Χωρίς φαρμακευτικές αντιδράσεις	Σύνολο αριθμού ασθενών
Άνδρες	299	856	1155
Γυναίκες	53	121	174
Σύνολο	352	977	1329

Chi-square=1.62, p-value=0.20

Η πλειονότητα των φαρμακευτικών αντιδράσεων που καταγράφηκε σε αυτό το 25ετές διάστημα περιλαμβάνει την κλινική λιποδύστροφία (47,42%) και το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (40,6%). Άλλες σημαντικές αντιδράσεις που καταγράφηκαν σχετιζόμενες με την φαρμακευτική αγωγή περιλαμβάνουν την οξεία κνίδωση (5,64%), το σύνδρομο Stevens - Johnson (0.24%), το πολύμορφο ερύθημα (0.7%), και το σύνδρομο Lyell (1,2%). Οι υπόλοιπες σχετιζόμενες αντιδράσεις περιλαμβάνουν τη φωτοευαισθησία, μελανονωνυχία και γενικευμένη υπερμελάγχρωση δέρματος (συνολικά 4,3%) **(Πιν.7)**

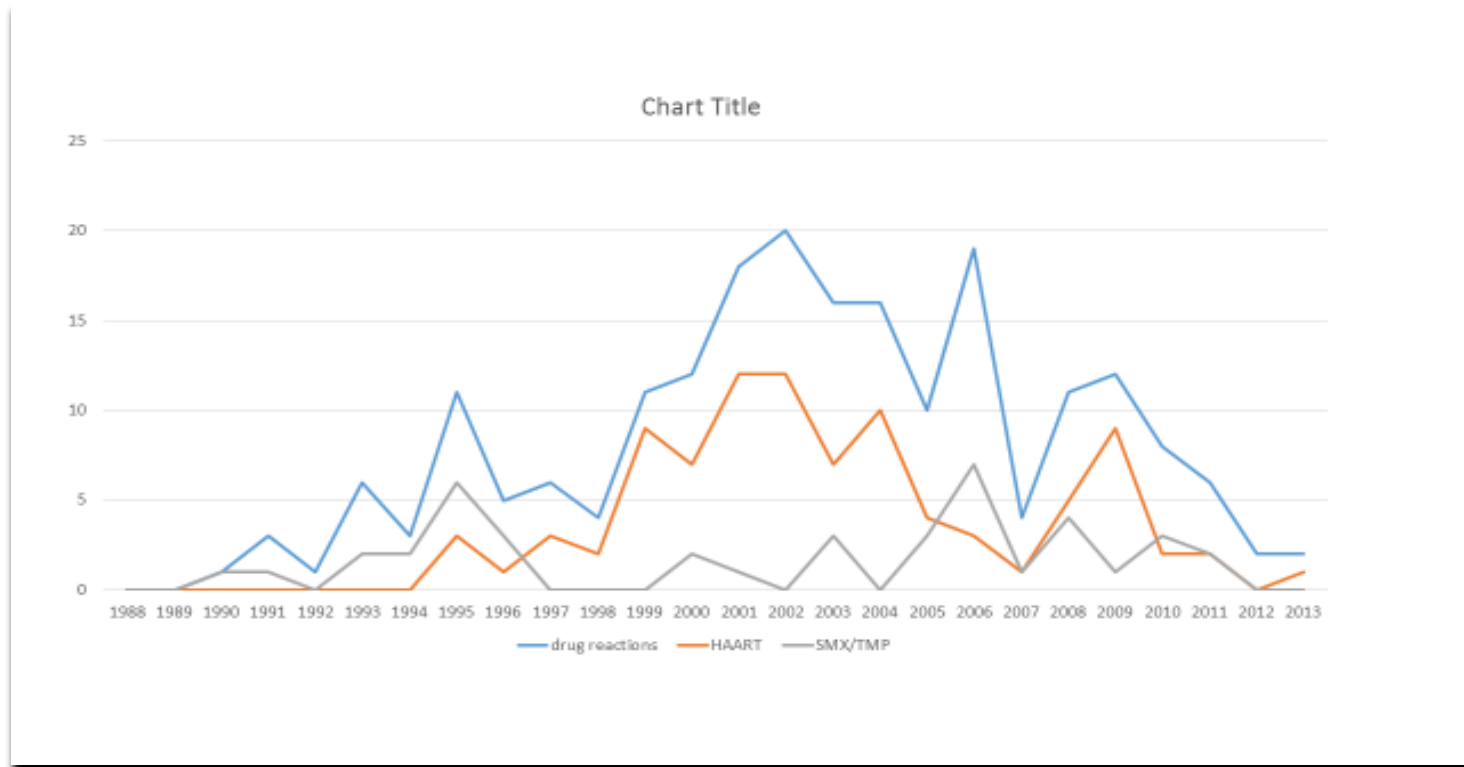
**Πίνακας 7.** Σύνολο φαρμακευτικών αντιδράσεων

	<b>Αντιδράσεις στους άνδρες(n=352)</b>	<b>Αντιδράσεις στις Γυναίκες(n=71)</b>	<b>Σύνολο αντιδράσεων (n=423)</b>
Λιποδυστροφία	172	29	201 (47,42%)
Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα	141	31	172 (40,6%)
Οξεία κνίδωση	16	7	23 (5,64%)
ΣύνδρομοLyell	5	0	5 (1.2%)
Σύνδρομο Stevens-Johnson	1	0	1 (0.24%)
Πολύμορφο ερύθημα	3	0	3 (0,7%)
Λοιπά	14	4	18 (4,3%)

Στη συνέχεια μελετήθηκε η χρονική κατανομή των εξανθημάτων. Ο αριθμός των φαρμακευτικών αντιδράσεων δεν είναι σταθερός στον χρόνο, όπως φαίνεται και στο

**Γράφημα 2.**

**Γράφημα 2.**Σύνολο φαρμακευτικών αντιδράσεων ανά έτος.



Βασιζόμενοι στο Γράφημα 2 διαχωρίσαμε το σύνολο των αντιδράσεων σε 3 συνεχόμενες χρονικές περιόδους.(Πιν.8)

**Πίνακας 8.** Φαρμακευτικές αντιδράσεις ανά χρονική περίοδο.

	Σύνολο αντιδράσεων	Αντιδράσεις ανά αριθμό ατόμων ανά περίοδο
<b>1988-1996</b>	<b>13.7% (57)</b>	<b>8.3%</b>
<b>1997-2006</b>	<b>71.6% (302)</b>	<b>30.5%</b>
<b>2007-2013</b>	<b>15.1% (64)</b>	<b>9.9%</b>
	<b>100% (423 reactions)</b>	

Κατά τη δεύτερη περίοδο ο αριθμός των φαρμακευτικών αντιδράσεων είναι σχεδόν πενταπλάσιος της πρώτης. Περίπου ο ένας στους τρεις ασθενείς που εξετάζεται στα εξωτερικά ιατρεία κατά τη δεύτερη περίοδο (30,5%) παρουσιάζει κάποιο είδος φαρμακευτικής αντίδρασης.

Παρακάτω γίνεται εκτενής αναφορά στις φαρμακευτικές αντιδράσεις των θεραπευομένων ασθενών με HIV και στους αιτιολογικούς παράγοντες της κάθε αντίδρασης.



## ΣΥΧΝΟΤΕΡΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

### 1. ΚΛΙΝΙΚΗ ΛΙΠΟΔΥΣΤΡΟΦΙΑ

#### 1α. Αποτελέσματα λιποδυστροφίας

Η κλινική λιποδυστροφία χαρακτηρίζεται από κεντρομελική λιποατροφία των άκρων, συσσώρευση λίπους στον κορμό (αυχένας και στήθος) και στα συμπαγή σπλάχνα.

Στη μελέτη μας καταγράφηκαν 201 περιστατικά λιποδυστροφίας σε 181 ασθενείς (172 άνδρες και 29 γυναίκες). Η διαφορά ανάμεσα στους άνδρες και γυναίκες με λιποδυστροφία δεν είναι στατιστικά σημαντική στη μελέτη μας ( $\chi^2=1,52$ ,  $p=0,217$  με  $p<0.5$  στατιστικά σημαντικό).

Η πλειονότητα των περιστατικών (152 περιπτώσεις λιποδυστροφίας) σημειώθηκε κατά τη δεύτερη περίοδο 1997-2006. Στην πρώτη περίοδο 1988-1996 καταγράφηκαν μόνο 13 περιστατικά, ενώ στην τρίτη 2007-2013 υπήρξαν 36 περιπτώσεις. **(Πιν.8)**

Η μέση ηλικία των ασθενών με λιποδυστροφία είναι 37.4+/- 9.8 έτη, παρόμοια με αυτή του συνόλου των ασθενών με φαρμακευτικές αντιδράσεις. Ο νεότερος ασθενής με λιποδυστροφία που καταγράφεται είναι 20 ετών και ο μεγαλύτερος 73.

Η πλειονότητα των περιστατικών λιποδυστροφίας αποδίδεται στη χρήση indinavir (IDV) (46.3%). Τα υπόλοιπα υπεύθυνα φάρμακα σε φθίνουσα σειρά είναι stavudine (D4T) σε 32 περιπτώσεις (16%), lopinavir/ritonavir σε 18 (9%), και η ritonavir (RITO) σε 16 (8%). **(Πιν.9)**

Συνολικά περιγράφονται 138 περιστατικά PIs και 34 μόνο NRTIs με λιποδυστροφία. Ο μέσος χρόνος εμφάνισης της λιποδυστροφίας από την έναρξη λήψης του υπευθύνου φαρμάκου είναι συνολικά και για τους PIs 3,1+/- 2,8 έτη. Για τους NRTIs το αντίστοιχο διάστημα είναι 3,45+/-2,78 έτη.

Είναι ενδιαφέρον ν'αναφερθεί ότι σε 14 ασθενείς η λιποδυστροφία που παρουσίασαν οφείλεται σε περισσότερο του ενός φαρμάκου. Οι 8 από αυτούς έλαβαν τα υπεύθυνα φάρμακα σε διαδοχικά χρονικά διαστήματα. Τα φάρμακα αυτά περιλάμβαναν συνδυασμό NRTIs και PIs, ενώ σε έναν μόνο υπήρχε συνδυασμός μόνο PIs.

**Πιν.9.** Λιποδυστροφία και φάρμακα.

Είδος φαρμάκου	Περιστατικά λιποδυστροφίας (n=201)
<b>IDV</b>	<b>93(46,3%)</b>
<b>D4T</b>	<b>32(16%)</b>
<b>RIT/LOP</b>	<b>18(9%)</b>
<b>RITO</b>	<b>16(8%)</b>
<b>NELFINAVIR</b>	<b>10(5%)</b>
<b>AZT</b>	<b>2(1%)</b>
<b>PIs</b>	<b>1(0.5%)</b>
<b>ISOPRINOSINE</b>	<b>2(1%)</b>
<b>Μη καθοριζόμενο αίτιο</b>	<b>27 (14%)</b>

Η λιποδυστροφία είναι μια χρόνια και εξελικτική διαδικασία και επομένως αδύνατο να προσδιοριστεί η έναρξη της μεταβολικής διαδικασίας. Για τον λόγο αυτό δεν έχουν καταγραφεί τα CD4 και το ιικό φορτίο.

### **1β. Συζήτηση λιποδυστροφίας**

Η «Λιποδυστροφία σχετιζόμενη με το HIV» χαρακτηρίζεται από απώλεια του λιπώδους ιστού στα άκρα και κεντρομελική εναπόθεσή του. Στην πραγματικότητα αποδίδονται χαρακτηριστικά συνδρόμου διότι συνδυάζει τα ανωτέρω κλινικά χαρακτηριστικά και επιπλέον ενέχει μεταβολικές διαδικασίες (δυσλιπιδαιμία, περιφερική αντοχή στη γλυκόζη) που δύνανται να εξελιχθούν σε καρδιαγγειακά συμβάματα.<sup>46</sup>

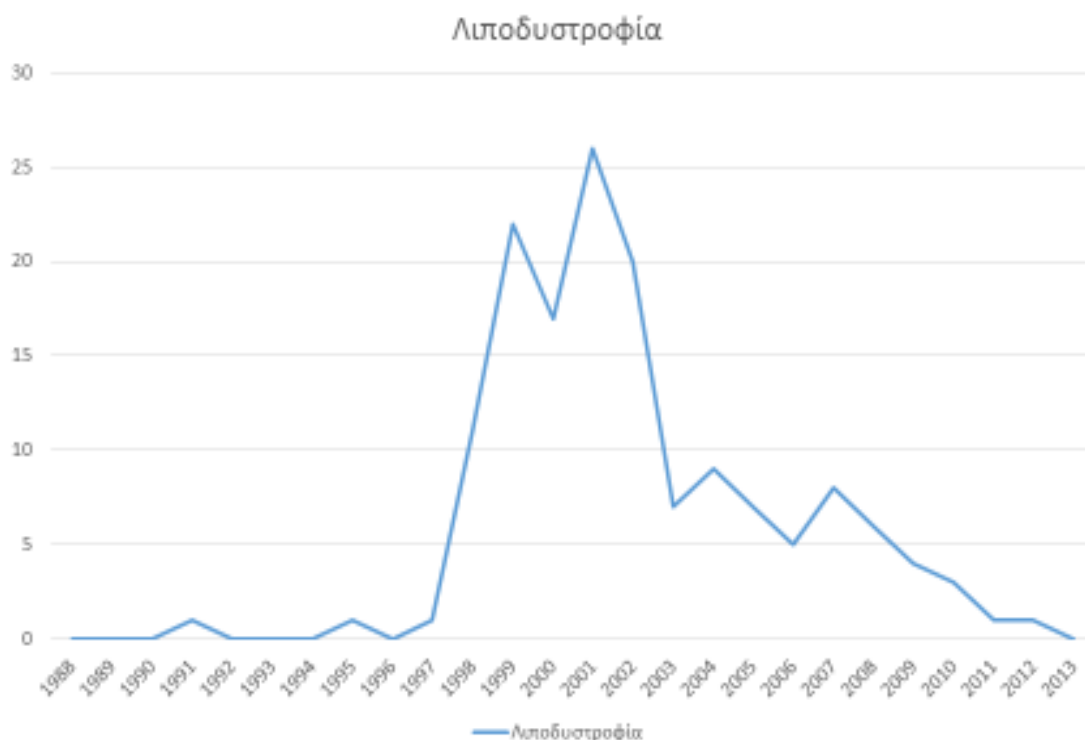
Από μελέτες φαίνεται ότι τα βιοχημικά χαρακτηριστικά κατά τη λιποδυστροφία στον λιπώδη ιστό των HIV ασθενών περιλαμβάνουν επιταχυνόμενη λιπόλυση με υπολειμματική οξειδωση των απευθερούμενων λιπαρών οξέων σε φάση νήστεως, και εξαιρετικά πτωχή κάθαρση των λιπαρών μεταγευματικά. Η κατάσταση αυτή συνηγορεί υπέρ μιας ενζυματικής διαταραχής, όπως για παράδειγμα των λιποπρωτεϊνικών λιπασών.<sup>47</sup>

Η κλινική λιποδυστροφία στη μελέτη μας εμφανίζεται αρχικά κατά την δεύτερη περίοδο 1997-2006 και παρουσιάζει έξαρση κατά το διάστημα 1998-2003, ενώ η ART είχε αρχίσει να εφαρμόζεται στον ελληνικό πληθυσμό από το 1996. Η χρονική διαφορά στην εμφάνιση της λιποδυστροφίας έγκειται στο γεγονός ότι αποτελεί μια

εξελικτική μεταβολική διαδικασία που απαιτεί ένα ορισμένο χρονικό διάστημα για να ολοκληρωθεί.

Παρακάτω παραβάλλεται πίνακας όπου απεικονίζεται η κατανομή των επεισοδίων λιποδυστροφίας του πληθυσμού μας στο υπό μελέτη χρονικό διάστημα. Από το γράφημα φαίνεται ότι η πλειονότητα των περιστατικών λιποδυστροφίας εντοπίζεται στο διάστημα 1998-2007. Η έξαρση όμως παρουσιάζεται κυρίως μεταξύ 1997-2003.(Γραφ. 3)

**Γράφημα 3.** Κατανομή περιστατικών λιποδυστροφίας στον χρόνο.



Κατά το 3<sup>ο</sup> χρονικό διάστημα (2007-2013), νεότεροι PIs (Darunavir, Atazanavir) και Integrase Inhibitors εμφανίζονται και χρησιμοποιούνται με συνέπεια τον περιορισμό της λιποδυστροφίας. Τα νεότερα αυτά φάρμακα διατηρούν την αποτελεσματικότητα των παλαιότερων και επιπλέον περιορίζουν τις μεταβολικές επιπλοκές όπως η λιποδυστροφία.<sup>48</sup>

Συνολικά εμφανίζονται 201 περιστατικά λιποδυστροφίας, από τα οποία 71 αφορούν γυναίκες και 171 άνδρες. Η διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών στο αντίστοιχο σύνολο των φαρμακευτικών αντιδράσεων δεν είναι στατιστικά σημαντική ( $\chi^2=0,56$ ,  $p=0.45$ , με στατιστικά σημαντικό όταν  $p<0,05$ ).

Τα αντιρετροικά φάρμακα που ενέχονται στην εμφάνιση της λιποδυστροφίας στη μελέτη μας είναι η Indinavir (IDV), η DT4, ο συνδυασμός Lopinavir/Ritonavir και το Ritonavir κυρίως και ακολουθούν η nelfinavir (NFV), η AZT και η NVP. **(Πίν.9)**

Αξίζει να σημειωθεί ότι παρά την ευρεία χρήση της Zidovudine (AZT) στον Ελλαδικό χώρο για περισσότερο από 20 έτη στη μελέτη μας δεν σχετίζεται ιδιαίτερα με τη λιποδυστροφία σε σχέση με την IDV και D4T. Συνολικά υπάρχουν 339 ασθενείς υπό AZT αγωγή και μόνο 2 περιστατικά λιποδυστροφίας καταγράφηκαν.

Οι περισσότερες κλινικές μελέτες συσχετίζουν τους PIs και τους NRTIs με την εμφάνιση λιποδυστροφίας. Οι δύο αυτές ομάδες εμπλέκονται στον μεταβολικό μηχανισμό προκαλώντας μιτοχονδριακή δυσλειτουργία (μέσω αναστολής της πολυμεράσης  $\gamma$  του μιτοχονδριακού δεσοξυριβονουκλεϊκού οξέος), οξειδωτικό στρες που τροποποιεί τη λιπολυτική και λιπογενετική δραστηριότητα, καθώς και τη μεταφορά γλυκόζη στους ιστούς.<sup>46,49,50</sup>

Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι η περιοχή που συνδέονται οι PI με την HIV-1 πρωτεάση παρουσιάζει ομολογία στο 60% με δύο πρωτεΐνες που ρυθμίζουν τον μεταβολισμό των λιπιδίων. Αυτές είναι οι cytoplasmic retinoic acid binding protein (CRABP-1) και η low density lipoprotein receptor related protein (LRP). Η αναστολή της δράσης των δύο αυτών πρωτεϊνών διαταράσσει αντίστοιχα την ωρίμανση και απόπτωση των λιποκυττάρων και την απορρόφηση και μεταβολισμό των λιπιδίων. Επομένως η προκαλούμενη υπερλιπιδαιμία επιδεινώνει την εναπόθεση λιπώδους ιστού.<sup>51</sup>

Νεότερες όμως μελέτες αναδεικνύουν τη συμμετοχή και των NNRTIs. Σύμφωνα με την μελέτη AIDS Clinical Trials Group (ACTG) 5142, η επίπτωση της λιποατροφίας ήταν μεγαλύτερη κατά τη χρήση της efavirenz με δύο από τους NRTIs παρά κατά την χρήση της lopinavir με δύο NRTIs ή efavirenz με lopinavir (32% versus 17% versus 9%, αντίστοιχα). Μια πιθανή εξήγηση αποτελεί το γεγονός ότι οι PIs έχουν αντιαποπτωτικές ιδιότητες κι έτσι περιορίζουν την καταστροφή των λιποκυττάρων. Επίσης η λιποατροφία συσχετιζόταν περισσότερο με τη χρήση efavirenz σε συνδυασμό με d4T ή ZDV. Από τους NRTIs η d4T και ZDV κατέχουν πρωτεύοντα ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της λιποδυστροφίας.<sup>46,49,50</sup>

Η D4T προκαλούμενη λιποδυστροφία είναι δοσοεξαρτώμενη και για τον λόγο αυτό ο WHO επέβαλε μείωση της maximum δόσης το 2007, ενώ το 2009 τη διέκοψε.<sup>52</sup>

Στη μελέτη μας υπάρχουν 32 περιπτώσεις λιποδυστροφίας από D4T στις 34 συνολικά από NRTIs. Το σύνολο των ασθενών υπό D4T είναι 451, ενώ των αντίστοιχων με NRTIs είναι 2082. Επομένως η D4T είναι πιο πιθανό να προκαλέσει στη μελέτη μας λιποδυστροφία περισσότερο από άλλο NRTIs, περιλαμβανόμενης της AZT. Αυτό

αποδεικνύεται και στατικά με τον παρακάτω **πίνακα 10** ( $\chi^2=43,58$ ,  $p<0.00001$ , με στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα όταν  $p<0.05$ ).

**Πιν.10.** Σύγκριση περιστατικών λιποδυστροφίας μεταξύ D4T και NRTI

	<b>ΛΙΠΟΔΥΣΤΡΟΦΙΑ</b>	<b>ΜΗ ΛΙΠΟΔΥΣΤΡΟΦΙΑ</b>
<b>D4T</b>	32	419
<b>NRTI</b>	34	2048

Στη μελέτη μας ο αριθμός των ασθενών υπό θεραπεία με PIs που προκαλούν λιποδυστροφία είναι 138, ενώ ο αντίστοιχος υπό θεραπεία με NRTIs είναι 34. Συνολικά υπάρχουν 1910 ασθενείς υπό PIs και 2082 υπό NRTIs. Προκειμένου να διαπιστώσουμε ποια από τις 2 παραπάνω ομάδες είναι πιθανότερο να προκαλέσουν λιποδυστροφία εφαρμόσαμε το  $\chi^2$ . Οι αριθμοί 1772 και 2048 αντιστοιχούν στο σύνολο των ασθενών υπό θεραπεία με PIs και NRTIs αντίστοιχα που όμως δεν προκαλούν λιποδυστροφία. **(Πιν.11)**

**Πιν.11.** Σύγκριση περιστατικών λιποδυστροφίας μεταξύ PIs και NRTIs

	<b>Λιποδυστροφία</b>	<b>Μη λιποδυστροφία</b>
PIs	138	1772
NRTIs	34	2048

Το αποτέλεσμα είναι στατιστικά σημαντικό, με  $\chi^2 = 75.5545$ ,  $p < 0.00001$  (για στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα σε  $p < 0.05$ ). Συμπερασματικά είναι πιθανότερο στη μελέτη μας να οφείλεται η λιποδυστροφία στους PIs, παρά στους NRTIs.

Συνολικά υπάρχουν 430 ασθενείς με συνδυασμό θεραπείας με NRTI+PI, 216 με NRTI+NNRTI+PI, 1 με 2NNRTI+NRTI. Κανένας από αυτόν τον συνδυασμό δεν είχε σαν συνέπεια λιποδυστροφία.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η λιποδυστροφία αναστρέφεται με την τροποποίηση του θεραπευτικού σχήματος, δηλαδή προσθήκη της Abacavir, tenofovir από το θεραπευτικό σχήμα.

Επίσης, από βιβλιογραφικά δεδομένα αναδεικνύεται ότι η κεντρομελική αύξηση λιπώδους ιστού δεν σχετίζεται μόνο με την αντιρετροϊκή αγωγή καθώς αποκαθίσταται το ανοσολογικό προφίλ, μειώνονται οι παράγοντες φλεγμονής μεταξύ των οποίων και ο TNF $\alpha$ , που ως γνωστόν προκαλεί απώλεια λιπώδους ιστού.<sup>50,53</sup>

Οι PIs με εξαίρεση την atazanavir και την Darunavir, αναστέλουν τον μεταφορέα τύπου 4 της γλυκόζης και έτσι επιτείνουν την ανακατανομή του λιπώδους ιστού και την αντοχή της γλυκόζης.<sup>46</sup>

Στη μελέτη μας καταγράφονται 27 περιστατικά λιποδυστροφίας τα οποία δεν συσχετίστηκαν με κάποιο συγκεκριμένο φάρμακο, στα οποία καταγράφεται μόνο μία γυναίκα. Σύμφωνα με νεότερες μελέτες αποδεικνύεται ότι η αντιρετροϊκή αγωγή δεν είναι η μόνη που προκαλεί λιποδυστροφία στους ασθενείς με HIV λοίμωξη. Η ιική



πρωτεΐνη Vpr (viral protein R) φαίνεται να επιδρά σημαντικά στην εμφάνιση της λιποδυστροφίας σε αυτούς τους ασθενείς.<sup>47</sup>

Η Vpr δρα σαν ορμόνη που απελευθερώνεται από τα HIV-1 προσβεβλημένα κύτταρα του ανοσοποιητικού μεταξύ των reservoir cells, και δεν επηρεάζεται από την δράση των αντιρετροικών πχ των PIs. Μάλιστα ανιχνεύεται στο πλάσμα θεραπευόμενων και μη, ανεξάρτητα από το ιικό φορτίο.<sup>47</sup>

Επίσης στους ασθενείς με HIV υπό HAART αγωγή, και ιδιαίτερα στους άνδρες, η λιποατροφία του υποδορίου είναι δυσανάλογη αυτής του σπλαχνικού λίπους. Μάλιστα η τελευταία ενδέχεται να είναι εκτεταμένη. Αυτό μπορεί να δικαιολογηθεί από τη δράση της Vpr από τα κύτταρα του λεμφικού ιστού του εντέρου.<sup>47</sup>

## 2. ΚΗΛΙΔΟΒΛΑΤΙΔΩΔΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΕΞΑΝΘΗΜΑ

### 2<sup>α</sup>. Αποτελέσματα κηλιβλατιδωδών εξανθημάτων.

Τα κηλιδοβλατιδώδη φαρμακευτικά εξάνθηματα αποτελούν την δεύτερη συχνότερη φαρμακευτική αντίδραση στη μελέτη αυτή. Συγκεκριμένα έχουν καταγραφεί 172 περιπτώσεις, 141 άνδρες και 31 γυναίκες. Η μέση ηλικία τους είναι τα  $36.6 \pm 10.1$  έτη.

Τα φάρμακα που έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση αυτού του εξανθήματος είναι η TMP/SMX (27.6%), η Nevirapine (25.6%), η ημισυνθετική πενικιλλίνη καθώς και λοιπά β-λακταμικά αντιβιοτικά (12%) και αντιρετροικά φάρμακα πλην της Nevirapine (16%). Το υπόλοιπο 18.78% των περιστατικών κηλιδοβλατιδώδους φαρμακευτικής αντίδρασης αποδίδεται σε φάρμακα όπως τα κοινά αντιφλεγμονώδη, αντιβιοτικά πλην των β-λακταμικών (όπως είναι οι Κινολόνες και οι Μακρολίδες), αντιμυκητιασικά. **(Πιν.12)**

Η μέση τιμή των είναι CD4 278.63 και η μέση τιμή του ιικού φορτίου 145277.8.

**Πίνακας 12.** Φάρμακα που προκάλεσαν κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα.

Φάρμακα	Αριθμός αντιδράσεων (n=172)
<b>TMP/SMX</b>	48(27.6%)
<b>NVP</b>	44(25.6%)
<b>HAART(εκτός NVP)</b>	27(16%)
<b>B-λακταμικά</b>	21(12%)
<b>Λοιπά αντιβιοτικά</b>	21(12%)
<b>Αντιμυκητιασικά</b>	5(3%)
<b>ΜΣΑΦ</b>	5 (3%)
<b>Νευροψυχιατρικά</b>	5 (3%)
<b>Granulocyte</b>	1(0.58%)

Στους παρακάτω **πίνακες 13-16** αναγράφονται αναλυτικά οι φαρμακευτικές ουσίες κάθε κατηγορίας αντιρετροικών που προκαλεί κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα.

**Πίνακας 13.** Περιστατικά κηλιδοβλατιδώδων εξανθήματων οφειλόμενα σε HAART και λοιπά αντικά εκτός από NVR.

<b>HAART και λοιπά αντικά εκτός από NVR</b>	<b>n=28</b>
<b>PIs</b>	9
<b>NNRTIs</b>	11
<b>NRTIs</b>	6
<b>acyclovir</b>	1
<b>ganciclovir</b>	1

**Πίνακας 14.** NRTI που προκαλούν κηλιδοβλατιδώδες φαρμακευτικό εξάνθημα.

<b>NRTI</b>	<b>n=6</b>
<b>Abacavir (ABC)</b>	5
<b>Emtricitabine (ETR)</b>	1

**Πίνακας 15.** NNRTI που προκαλούν κηλιδοβλατιδώδες φαρμακευτικό εξάνθημα.

<b>NNRTI</b>	<b>n=11</b>
<b>Efavirenz (EFV)</b>	10
<b>Delavirdine (DLV)</b>	1

**Πίνακας 16.** PIs που προκαλούν κηλιδοβλατιδώδες φαρμακευτικό εξάνθημα.

<b>PIs</b>	<b>n=9</b>
<b>Indinavir (IDV)</b>	2
<b>Lopinavir/Ritonavir</b>	4
<b>Ritonavir (Rito)</b>	1
<b>Nelfinavir (NFV)</b>	2

Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι από τα λοιπά αντιρετροικά εκτός της NVP ενοχοποιούνται κυρίως οι NNRTIs και ιδιαίτερα η EFV για την εμφάνιση των κηλιδοβλατιδωδών εξανθημάτων στη μελέτη μας. Έπονται οι PIs και οι NRTIs.

Η μέση τιμή του διαστήματος από έναρξη της NVP και εμφάνισης του εξανθήματος είναι 27 ημέρες (mean 27, SD 40.41). Το αντίστοιχο διάστημα για την EFV είναι 14 ημέρες (mean 14, SD 15).

## **2β. Συζήτηση κηλιδοβλατιδώδων φαρμακευτικών εξανθημάτων.**

Τα μικροκηλιδώδη φαρμακευτικά εξανθήματα καταγράφονται και στις 3 χρονικές περιόδους, με μια κατανομή που ομοιάζει με αυτή του συνόλου των φαρμακευτικών αντιδράσεων. Οι τρεις λοιπόν διακριτές περίοδοι οφείλονται στη διαφορετική αιτιολογία της εμφάνισής τους. Κατά την πρώτη περίοδο του 1988-1996, οφείλονται στη χρήση της TMP/SMX ως χημειοπροφύλαξη από ευκαιριακές λοιμώξεις στους ασθενείς με HIV και  $CD4 < 200$ . Η μείωση των αντιδράσεων που σχετίζονται με την TMP/SMX κατά την 2<sup>η</sup> περίοδο αποδίδεται στην έναρξη χρήσης της HAART. Η HAART είχε ως αποτέλεσμα την αποκατάσταση του ανοσολογικού των ασθενών με HIV και γι αυτό πλέον περιορίστηκε η χρήση της TMP/SMX. Η Nevirapine είναι το φάρμακο που προκαλεί στο μεγαλύτερο ποσοστό τις μικροκηλιδώδεις φαρμακευτικές αντιδράσεις. **(Γραφ 2,4)**

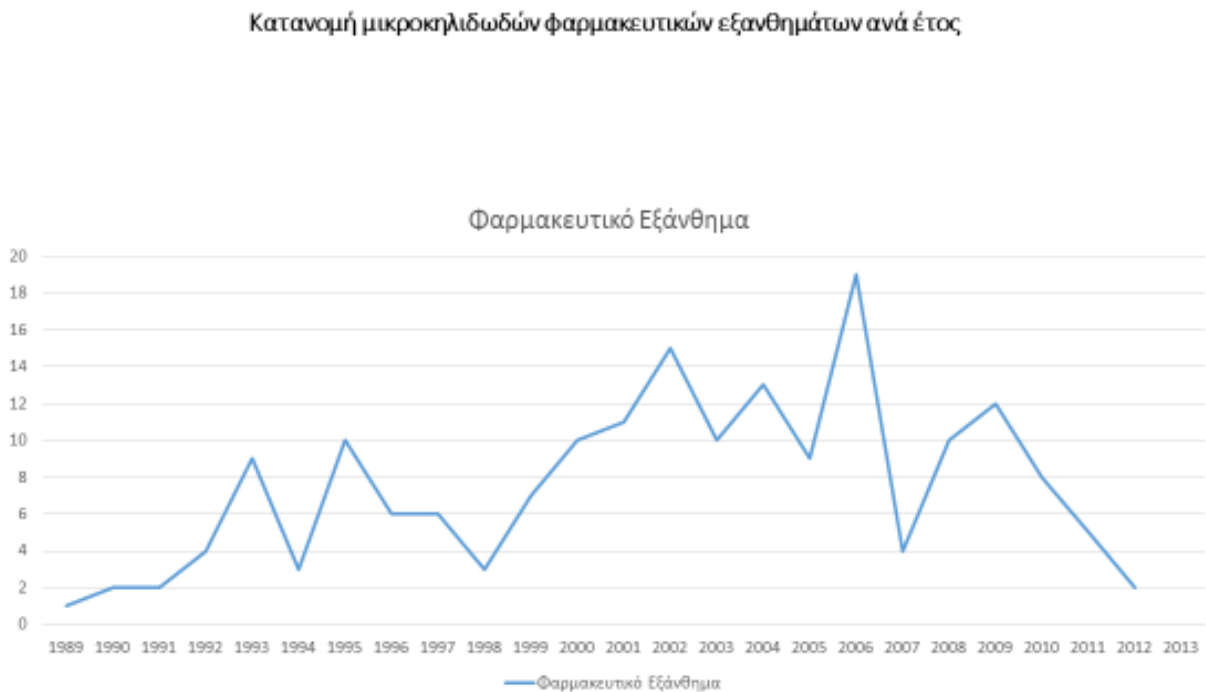
Ο αριθμός των CD4 (mean count) για τα κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα είναι 278,63 και το ικό φορτίο (mean count) είναι 145277,8. Στα αντίστοιχα εξανθήματα που σχετίζονται με την TMP/SMX το χαμηλό επίπεδο των CD4 (mean 166.5) και το υψηλό ικό φορτίο (mean 358698.7) που καταγράφεται αποδίδεται στο γεγονός ότι η εν λόγω αντιβίωση χρησιμοποιείται ως χημειοπροφύλαξη από ευκαιριακές λοιμώξεις στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Στην πρώτη περίοδο των φαρμακευτικών αντιδράσεων (1988-1996) τα κηλιδοβλατιδώδη φαρμακευτικά εξανθήματα αποδίδονται κυρίως στη χρήση της SMX/TMP. Μάλιστα, τα περισσότερα οφειλόμενα στην TMP/SMX καταγράφονται κυρίως στην περίοδο 1990-1995. Στον γενικό πληθυσμό οι αντιδράσεις από την SMX/TMP υπολογίζεται στο 1-3%, αλλά στους οροθετικούς ασθενείς με HIV το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 40-80%. Από τον συνδυασμό αυτό ευθύνεται η SMX που ανήκει στην ομάδα των σουλφοναμιδών.<sup>54</sup>

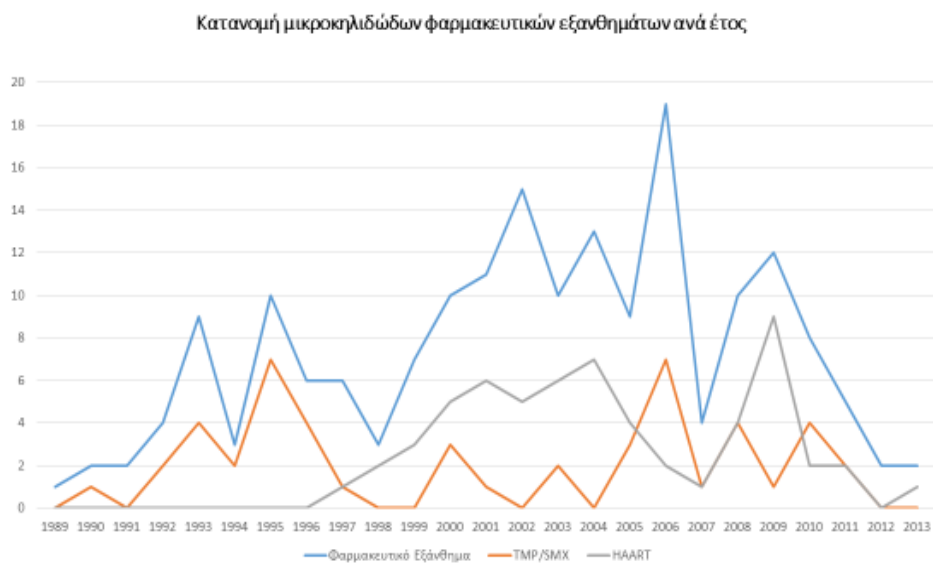
Στην δεύτερη περίοδο, η SMX/TMP εξακολουθεί να είναι αιτιολογικός παράγοντας αυτών των αντιδράσεων, αλλά πλέον κυριαρχούν οι αντιδράσεις από τη Nevirapine. Τα αντίστοιχα εξανθήματα λόγω της Nevirapine εντοπίζονται στην περίοδο 1998-2007. Αναφέρονται 44 κηλιδοβλατιδώδεις αντιδράσεις λόγω Nevirapine, μεταξύ των οποίων 13 είναι γυναίκες και 31 είναι άνδρες. Η επίπτωση των κηλιδοβλατιδώδων αντιδράσεων λόγω Nevirapine στις γυναίκες είναι 15% και στους άνδρες 7,5% (P= 0.03, RR= 2,077, CI 95% 1,135- 3,799).

Ο αριθμός των κηλιδοβλατιδώδων εξανθημάτων μετά το 2007 είναι περιορισμένος. Καταγράφονται συνολικά 36 περιστατικά για το διάστημα 2007-2013 (Γραφ. 3,4) Ο κυριότερος λόγος αυτής της μείωσης είναι η εισαγωγή νεότερων και με καλύτερο προφίλ ασφάλειας αντιρετροικών φαρμάκων, όπως PIs (Atazanavir, Darunavir), NNRTIs (Efavirenz, Etravirine) και Integrase Inhibitors (Raltegravir).<sup>8,55</sup>

**Γράφημα 4.** Κατανομή μικροκηλιδώδων εξανθημάτων/έτος



**Γράφημα 2.** Κατανομή κηλιδοβλατιδώδων εξανθημάτων/ έτος και σε σχέση με TMP/SMX, HAART





Παρακάτω αναπτύσσονται οι φαρμακρυτικές ουσίες που κυρίως προκαλούν τα μικροκηλιδώδη εξανθήματα στον υπό μελέτη πληθυσμό μας.

### **2β.1 Σουλφοναμίδες**

Η επίπτωση των αντιδράσεων στο γενικό πληθυσμό λόγω SMX είναι περίπου 1-3%.

Στους ασθενείς με HIV όμως μπορεί να φτάσει και το 34%.<sup>56</sup>

Η αιτιολογία εμφάνισης των εξανθημάτων θεωρείται πολυπαραγοντική. Αρχικά θεωρήθηκε ότι οι μεγάλες δόσεις που απαιτούνται για την πνευμονία από *Pneumocystis carinii* και τα αυξημένα επίπεδα SMX και των μεταβολιτών της (SMX-hydroxylamine) που ανιχνεύονται στα μονοκύτταρα του αίματος ευθύνονται για την τοξικότητα που παρουσιάζει το φάρμακο. Από μελέτη του Carr et al. αποδείχθηκε in vitro ότι το μεταβολικό προϊόν SMX-hydroxylamine είναι πιο κυτταροτοξικό από την καθαυτή SMX (8403509). Η προσθήκη glutathione, που συνδέεται με τις ομάδες της hydroxylamine, μειώνει την προκαλούμενη κυτταροτοξικότητα. Αυτό οδήγησε στην σκέψη ότι οι οροθετικοί για HIV ασθενείς πιθανά να παρουσιάζουν έλλειψη σε glutathione, κάτι που πλέον είναι επιβεβαιωμένο.<sup>56-58</sup>

Ενναλακτικά της SMX/TMP για την προφύλαξη από ευκαιριακές λοιμώξεις χρησιμοποιείται η Dapsone στις περιπτώσεις που παρατηρείται μη ανοχή στην SMX/TMP. Η Dapsone ανήκει στην κατηγορία των σουλφονών. Στη μελέτη μας αναφέρεται μόνο ένας ασθενής που έλαβε Dapsone και παρουσίασε φαρμακευτικό εξάνθημα. Τα μεταβολικά προϊόντα της SMX/TMP και της Dapsone ανήκουν στην

ομάδα των hydroxylamine. Σε μελέτη του Reilly TP et al έγινε προσπάθεια συσχέτισης των μεταβολικών αυτών προϊόντων με την εμφάνιση και σοβαρότητα φαρμακευτικού εξανθήματος. Τα αποτελέσματα δεν μπόρεσαν να επιβεβαιώσουν την συσχέτιση. Επίσης, η Dapsone-hydroxylamine φαίνεται να επιφέρει κυτταρικό θάνατο ταχύτερα σε σχέση με την SMX-hydroxylamine. Η τοξικότητα αυτή αφορά και τα μονοκύτταρα του αίματος, αλλά και τα κερατινοκύτταρα. Βέβαια, η διαφορά του μηχανισμού δράσης των μεταβολιτών της SMX και της Dapsone στην πρόκληση των φαρμακευτικών εξανθημάτων δεν έχει πλήρως εξακριβωθεί ακόμη.<sup>58</sup>

Επιπλέον, το ανοσολογικό προφίλ των HIV ασθενών αποτελεί πιθανή αιτία για την εμφάνιση των αντιδράσεων. Η πολυκλωνική ενεργοποίηση των B κυττάρων και η επηρεασμένη λειτουργικότητα των T κυττάρων που απαντώνται σε αυτούς τους ασθενείς προκαλούν μια εκτεταμένη ανοσολογική απάντηση στην SMX και στους μεταβολίτες της. Έχουν ανιχνευθεί αυξημένα επίπεδα IgM, IgG1 και IgG3 έναντι της SMX σε οροθετικά άλλα και οροαρνητικά άτομα που έχουν ήδη λάβει την αντιβίωση. Όμως, τα επίπεδα αυτών των αντισωμάτων είναι ιδιαίτερα αυξημένα σε οροθετικούς ασθενείς που παρουσίασαν εξάνθημα λόγω της SMX. Τα αυξημένα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών και των ανοσοσυμπλεγμάτων που δημιουργούνται συνηγορούν στη δημιουργία αντιδράσεων υπερευαισθησίας τύπου II και III.<sup>54,58</sup>

Όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, η TMP-SMX χορηγείται ως χημειοπροφύλαξη από βακτηριακή πνευμονία σε ασθενείς με HIV. Αυτό ερμηνεύει και τον χαμηλό αριθμό των CD4 που παρατηρείται στους ασθενείς με τα κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα. Συγκεκριμένα, ο μέσος αριθμός των CD4 είναι 166 (mean=166, SD=219). Επιπλέον, ο μεγαλύτερος αριθμός ασθενών με κηλιδοβλατιδώδη οφειλόμενα σε TMP-SMX

παρουσιάζονται σε CD4 λιγότερα των 250 cells/mm<sup>3</sup>. Παρακάτω παρουσιάζεται ο αντίστοιχος πίνακας για τους ασθενείς που υπήρχαν τα αντίστοιχα δεδομένα. **(Πιν 17)**

**Πίνακας 17.** Ομαδοποίηση ασθενών με κηλιδοβλατιδώδη οφειλόμενα σε TMP-SMX σύμφωνα με αριθμό CD4

<b>ΑΡΙΘΜΟΣ CD4/MM<sup>3</sup></b>	<b>ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ</b>
<b>&lt;250</b>	32
<b>250-500</b>	1
<b>&gt;500</b>	1

Η διαφορά της SMX με τα λοιπά μη αντιβιοτικά της κατηγορίας των σουλφοναμιδών, όπως φουροσεμίδη και υδροχλωροθειαζίδη, βρίσκεται σε μια ομάδα αρυλαμίνης (arylamine group) στη θέση N4. Παρά την κοινή χημική βάση, δεν παρατηρείται διασταυρούμενη αντίδραση. Κάθε αντίδραση που μπορεί να υπάρχει σε αυτές τους ουσίες οφείλεται στην εξαρχής προδιάθεση κι όχι σε διασταυρούμενη αντίδραση.<sup>58</sup> Αυτό δικαιολογεί και το γεγονός ότι και στην μελέτη μας δεν βρίσκουμε αυξημένα ποσοστά αντιδράσεων λόγω των ανωτέρω διουρητικών.

## **2β.2. Nevirapine (NVP)**

Η Nevirapine είναι το πρώτο φάρμακο της κατηγορίας NNRTI που χρησιμοποιήθηκε από το 1998 και εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ως αντιρετροϊκό πρώτης γραμμής. Οι φαρμακευτικές αντιδράσεις οφειλόμενες σε αυτήν εμφανίζονται συνήθως μέσα

στις πρώτες 4-6 εβδομάδες έναρξης της αγωγής. Στην μελέτη μας το αντίστοιχο διάστημα είναι 27 ημέρες. Το ποσοστό εμφάνισης εξανθημάτων λόγω της NVP ποικίλει μεταξύ 4-54%.<sup>59,60</sup>

Σύμφωνα με βιβλιογραφικές αναφορές, η επίπτωση των φαρμακευτικών αντιδράσεων που οφείλονται στη Nevirapine φαίνεται να είναι διπλάσια στις γυναίκες σε σχέση με αυτή των ανδρών.<sup>63</sup> Στη μελέτη μας οι αντιδράσεις οφειλόμενες στη Nevirapine είναι 44 και οι 13 από αυτές παρατηρούνται σε γυναίκες, ενώ οι υπόλοιπες 31 αφορούν άνδρες. Η επίπτωση των αντιδράσεων από Nevirapine στο σύνολο των αντιδράσεων στις γυναίκες είναι 15%, ενώ στους άνδρες 7,5% ( $P= 0.03$ ,  $RR= 2,077$ ,  $CI\ 95\% 1,135- 3,799$ ), όπως ακριβώς παρατηρείται και στις βιβλιογραφικές αναφορές.

Σε μια προσπάθεια να ερμηνευθεί η διαφορά στην επίπτωση των φαρμακευτικών αντιδράσεων από Nevirapine μεταξύ γυναικών και ανδρών διαπιστώθηκε ότι ουσιαστικά η διαφορά αυτή οφείλεται στους μεταβολίτες της, παρά σε αυτή καθαυτή την ουσία. Συγκεκριμένα, το προφίλ των μεταβολιτών της φάσης I της Nevirapine ήταν διαφορετικό μεταξύ ανδρών και γυναικών. Τα επίπεδα των 12-hydroxy-nevirapine και 3-hydroxy-nevirapine μεταβολιτών ήταν υψηλότερα στο πλάσμα των γυναικών. Πιθανά αυτό να οφείλεται στη διαφορά των ορμονών του φύλου, στον ηπατικό μεταβολισμό (μέσω του κυτοχρώματος P450), καθώς και στον λιπώδη ιστό που είναι περισσότερος στις γυναίκες και σίγουρα επηρεάζει μια λιπόφιλη ουσία όπως είναι η Nevirapine.<sup>61,62</sup>

Πιο συγκεκριμένα, στις γυναίκες ανευρίσκονται υψηλότερα επίπεδα δραστηριότητας των CYP3A4, 2A6 and 2B6, που εμπλέκονται στην αυξημένη παραγωγή των

μεταβολιτών 12-hydroxy-nevirapine και 3-hydroxy-nevirapine. Ο 12-Hydroxy-nevirapine μεταβολίτης είναι μη ενεργός, αλλά με τη δράση της sulphotransferase (SULT) βιομετατρέπεται στο ήπαρ και στο δέρμα στην ενεργό μορφή του 12-sulphoxy-nevirapine. In vitro μελέτες έχουν αποκαλύψει δέσμευση αυτού του ενεργού μορίου σε ανθρώπινη αιμοσφαιρίνη, αλβουμίνη, καθώς και DNA.

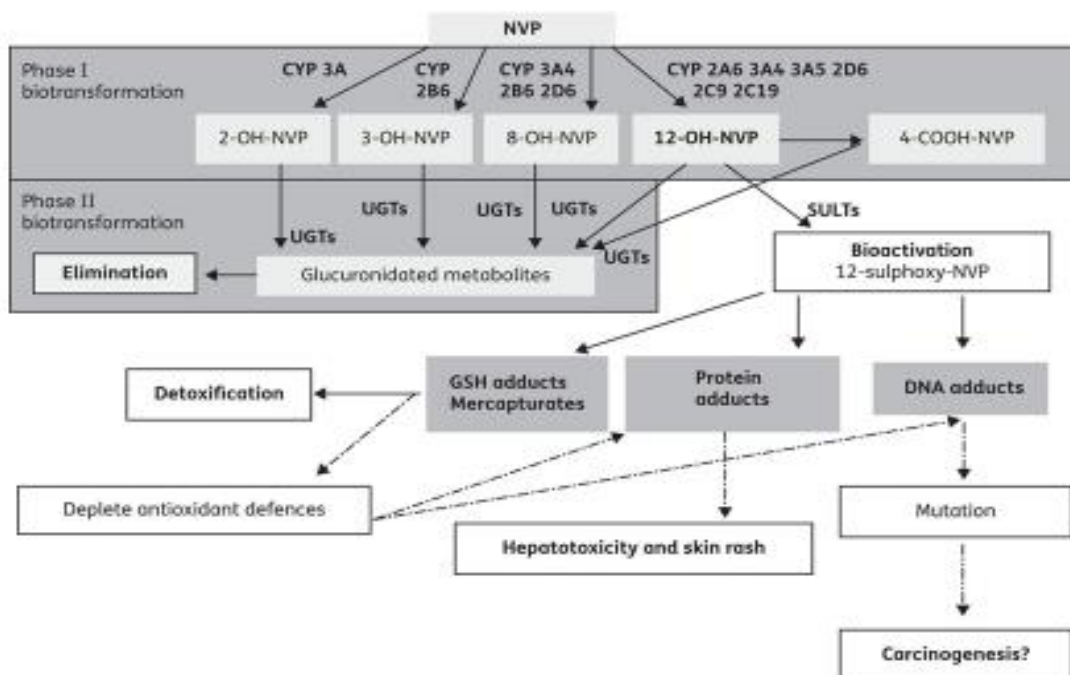
Βέβαια αναφέρεται επίσης και ο γονότυπος ABCB1 rs10276036TT ως σχετιζόμενος με την εμφάνιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας από το δέρμα.<sup>63</sup>

Ένα άλλο στοιχείο το οποίο περιπλέκει την ερμηνεία του ρόλου των μεταβολιτών είναι ο πολυμορφισμός της sulphotransferase (SULT). Η ενεργοποίησή της γίνεται από πυρηνικούς υποδοχείς, τους peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) που αλληλεπιδρούν με τα οιστρογόνα και τους υποδοχείς αυτών. Βέβαια, τα τελευταία είναι δεδομένα που δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί. Παρά το γεγονός ότι και η 3-hydroxy-nevirapine βιομετατρέπεται, δεν υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις ότι προκαλεί εξάνθημα.<sup>61</sup> **(Εικ. 8)**

Επιπλέον, ένα άλλο στοιχείο που προδιαθέτει σε εξάνθημα από Nevirapine είναι το ανοσολογικό προφίλ. Από μελέτες έχει αποδειχθεί ότι το υψηλό επίπεδο σε CD4 προδιαθέτει σε ηπατοτοξικότητα και εξάνθημα κατά τη λήψη της Nevirapine.<sup>64,65</sup>

Επίσης από μελέτες έχει φανεί ότι οι γυναίκες παρουσιάζουν ισχυρότερη κυτταρική ανοσία. Ο συνδυασμός των δύο αυτών παρατηρήσεων οδήγησε στα κριτήρια για έναρξη χρήσης της Nevirapine στις γυναίκες σε χαμηλότερα επίπεδα των CD4 σε σχέση με τους άνδρες. Πιο συγκεκριμένα, για τις γυναίκες ισχύει η έναρξη αγωγής σε CD4 <250 cells/mm<sup>3</sup>, ενώ στους άνδρες σε CD4 στα 400 cells/mm<sup>3</sup>.<sup>66-68</sup>

### Nevirapine biotransformation, disposition and proposed bioactivation pathways.



Aline T. Marinho et al. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014;69:476-482

© The Author 2013. Published by Oxford University Press on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

**Εικόνα 8.** Βιομετατροπή της Nevirapine και βιοενεργά μονοπάτια.

Στη μελέτη μας η mean τιμή των CD4 για τους άνδρες που έχουν παρουσιάσει κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα από Nevirapine είναι 647,7 και η αντίστοιχη για τις γυναίκες 357,2. Η μειωμένη τιμή των CD4 στις γυναίκες σε σχέση με αυτή των ανδρών είναι στατιστικά σημαντική με  $\chi^2 = 58.1081$  και  $p < 0.00001$  (με στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα σε  $p < 0,05$ ).

Παραθέτουμε τον **πίνακα 18**

**Πίνακας 18.** Αριθμός CD4 λεμφοκυττάρων σε γυναίκες και άνδρες με κηλιδοβλατιδώδες λόγω NVP.

<b>ΑΡΙΘΜΟΣ CD4</b>	<b>ΚΗΛΙΔΟΒΛΑΤΙΔΩΔΕΣ ΕΞΑΝΘΗΜΑ</b>	<b>ΜΗ ΚΗΛΙΔΟΒΛΑΤΙΔΩΔΕΣ ΕΞΑΝΘΗΜΑ</b>
<b>ΑΝΔΡΕΣ</b>	647,7	540,3
<b>ΓΥΝΑΙΚΕΣ</b>	357,2	583,5

Επιπλέον, ο μέσος αριθμός των CD4 στο σύνολο των ασθενών με κηλιδοβλατιδώδη οφειλόμενα σε NVP είναι 351 cells/mm<sup>3</sup> και SD=343. Η τιμή αυτή είναι υψηλότερη με την αντίστοιχη που παρατηρείται για τα κηλιδοβλατιδώδη οφειλόμενα στην TMP-SMX, επειδή ακριβώς το ανοσολογικό προφίλ των ασθενών έχει αποκατασταθεί με την έναρξη της αντιρετροϊκής αγωγής. Επίσης, οι περισσότεροι ασθενείς με το αντίστοιχο εξάνθημα έχουν αριθμό CD4>500 cells/mm<sup>3</sup>, που επίσης δικαιολογεί την ανωτέρω επισήμανση. Παρακάτω παρουσιάζεται ο αντίστοιχος πίνακας για τους ασθενείς που υπήρχαν τα αντίστοιχα εργαστηριακά δεδομένα (**Πιν 19**).

**Πίνακας 19.** Ομαδοποίηση ασθενών με κηλιδοβλατιδώδη οφειλόμενα σε NVP σύμφωνα με αριθμό CD4.

<b>ΑΡΙΘΜΟΣ CD4/MM<sup>3</sup></b>	<b>ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ</b>
<b>&lt;250</b>	6
<b>250-500</b>	9
<b>&gt;500</b>	18

Βέβαια, συχνά αναφέρεται ότι τα εξανθήματα λόγω NVP παρουσιάζονται συχνότερα σε ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα CD4.<sup>59</sup> Συγκεκριμένα αναφέρεται ότι η εναρκτήρια NVP αγωγή θα έπρεπε να αποφεύγεται στις γυναίκες με CD4>250 και στους άνδρες με CD4>400, ώστε να αποτρέπονται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις από το δέρμα και το ήπαρ. Παρ'όλ'αυτά ο WHO επιτρέπει την χρήση της ανεξαρτήτως τιμών των CD4, όμως σε συχνή και στενή παρακολούθηση του δέρματος και του ηπατικού μεταβολισμού. Συχνά η αγωγή αυτή τροποποιείται σε EFV ιδιαίτερα εαν συνυπάρχει λοίμωξη με φυματίωση ή σε αγωγή βασιζόμενη σε D4T/AZT λόγω υψηλού κόστους της EFV. Σε περιπτώσεις σοβαρών επιδερμικών αντιδράσεων, όπως εκτεταμένο φαρμακευτικό εξάνθημα που να προκαλεί TEN, η NVP δύναται να αντικατασταθεί από Lopinavir/Ritonavir.<sup>69,70</sup>

Στην μελέτη μας στην πλειονότητα των ασθενών που παρουσίασε εξάνθημα λόγω NVP, η αγωγή τροποποιήθηκε σε PI (σύνολο περιπτώσεων 16) και λιγότερο σε συνδυασμούς NRTI+PI (σύνολο περιπτώσεων 4). Λοιποί συνδυασμοί ήταν εξαιρετικά σπάνιοι, αριθμώντας ίσως μόνο από ένα έκαστος. Καταγράφηκε μόνο μια αλλαγή σε EFV, χωρίς αυτό να συνοδεύεται από νέο εξάνθημα.

Υπάρχει μόνο ένας ασθενής στον οποίο παρατηρήθηκε ακριβώς το ανάποδο, δηλαδή αντίδραση σε EFV, αλλαγή σε NVP και πάλι εμφάνιση εξανθήματος.

Επίσης σε έναν πάλι ασθενή αναφέρεται κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα στην NVP που μετά από 7 έτη εμφάνισε αντίστοιχο εξάνθημα στην ETR. Είναι ενδιαφέρον ότι και οι δύο ανήκουν στην κατηγορία των NNRTI και μπορεί να αποδοθεί σε διασταυρούμενη αντίδραση των NNRTI.<sup>71</sup>



### 2β.3 Efavirenz (EFV)

Η EFV αποτελεί ένα αποτελεσματικό αντιρετροϊκό της κατηγορίας των NNRTI που συχνά επιλέγεται ως πρώτη γραμμής αγωγή για τους ασθενείς με HIV σε αναπτυσσόμενα και αναπτυσσόμενα κράτη. Συχνότερα ευθύνεται για εκδηλώσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα, προκαλώντας απόσπαση προσοχής, αμνησία, έντονα όνειρα και ίλιγγο. Σπανιότερα παρατηρούνται εκδηλώσεις από το δέρμα, πιο ήπιες από τα νευρολογικά συμβάματα. Υπολογίζεται ότι είναι 4,6-20% ανάλογα με την εθνικότητα.<sup>71,72</sup>

Το φάρμακο αυτό μεταβολίζεται κυρίως από το ένζυμο CYP2B6 και σε μικρότερο βαθμό από τα CYP2A6, CYP3A4 και UGT2B7. Οποιοσδήποτε γενετικός πολυμορφισμός παρατηρηθεί στο CYP2B6, συνεπάγεται αύξηση των επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα και επομένως πιθανότατα για πρόκληση αντίδρασης κατά την αγωγή. Υπολογίζεται ότι επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα ανωτέρω των 4μg/ml συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο. Βέβαια, αυτό καταγράφεται περισσότερο για τη νευροτοξικότητα που παρατηρείται κατά την έναρξη της αγωγής.<sup>73,74</sup>

Επιπλέον, πιστεύεται ότι η εμφάνιση εξανθήματος λόγω EFV μπορεί να σχετίζεται με πολυμορφισμό στην περιοχή promoter του γονιδίου της IL-10, που αντιστοιχεί στην -1082G>A θέση. Η μετάλλαξη σε -1082A>A σχετίζεται με αλλεργική αντίδραση στο 62% των περιπτώσεων, πιθανότατα λόγω της μείωσης των τιμών της IL-10. Αυτό συνεπάγεται αυξημένη δράση των CD4 και επομένως έκκριση των IFN-γ και IL-4, επάγοντας έτσι την αντίδραση.<sup>75</sup>

Η πιθανότητα εμφάνισης εξανθήματος από EFV υπολογίζεται μεταξύ 10-34% . Στα παιδιά αυτό το ποσοστό μπορεί να φτάσει μέχρι και 45%. Τόσο στους ενήλικες, όσο και στα παιδιά το εξάνθημα εμφανίζεται συνήθως μέσα στις πρώτες 1 με 3 εβδομάδες έναρξης της αγωγής.<sup>75,76</sup> Στην μελέτη μας το αντίστοιχο διάστημα ήταν 14 ημέρες (mean=14, SD=15)

Συχνά παρατηρείται εναλλαγή μεταξύ EFV και NVP. Η EFV επιλέγεται συχνά ως θεραπεία σε (+) HIV με συλλοίμωση με φυματίωση κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες. Λόγω όμως πιθανών ανεπιθύμητων αντιδράσεων, όπως η υπερχοληστεριναιμία και τα ψυχιατρικά συμβάματα που παρατηρούνται με την EFV οδηγούν στην αντικατάστασή της με την NVP.<sup>77</sup> Η αλλαγή αυτή επιφέρει αποκατάσταση των επιπέδων χοληστερίνης στο πλάσμα, αλλά και ύφεση των ψυχιατρικών εκδηλώσεων.<sup>78,79</sup>

Η εναλλαγή αυτή της αγωγής δεν συνοδεύεται από αύξηση των επιδερμικών ανεπιθύμητων εκδηλώσεων.<sup>79</sup> Υπάρχει μία μόνο μελέτη που αναφέρει εμφάνιση εξανθημάτων στο 12.6% των ασθενών σε σύνολο 239 ατόμων κατά την μετατροπή από NVP σε EFV. Αντίθετα, κατά την αλλαγή EFV σε NVP αναφέρεται πως το αντίστοιχο ποσοστό είναι 50%, όμως σε πολύ μικρότερο αριθμό ασθενών.<sup>80,81</sup>

Στην μελέτη μας από τους 44 ασθενείς που παρουσίασαν εξάνθημα στην NVP, μόνο ένας αναφέρεται με μεταβολή σε EFV, χωρίς όμως επανεμφάνιση εξανθήματος ή άλλης αντίδρασης. Επίσης, από τους 10 ασθενείς με κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα λόγω EFV σε έναν ασθενή μόνο τροποποιήθηκε η αγωγή σε NVP. Και σε αυτή την περίπτωση καταγράφηκε αντίδραση.

Αναφέρεται μελέτη στην οποία έγινε προσπάθεια σύγκρισης των εξανθημάτων προκαλούμενων από NVP και EFV, εφόσον ανήκουν στην ίδια κατηγορία. Το συμπέρασμα ήταν ότι τα χαρακτηριστικά των ασθενών (φύλο και αριθμός CD4) καθώς και το είδος του εξανθήματος δεν διαφέρει παρά μόνο στον αριθμό των περιστατικών.<sup>71</sup> Στην δική μας μελέτη δεν υπάρχει αυτή η ομολογία. Συγκεκριμένα, μόνο μία γυναίκα υπάρχει στα 10 περιστατικά εξανθημάτων και εμφανίζονται νωρίτερα (mean=17 ημέρες) από αυτό της NVP. Βέβαια, ο αριθμός των EFV περιστατικών είναι αρκετά μικρός και τα συμπεράσματα μπορεί να μην είναι ενδεικτικά.

Γενικότερα η EFV έχει πιο ασφαλές προφίλ από τη NVP σχετικά με τις αντιδράσεις και για αυτό μπορεί να προτιμηθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής στην αντιρετροϊκή αγωγή.<sup>82</sup>

#### **2β.4 Abacavir (ABC)**

Η ABC είναι η τέταρτη κατά σειρά ουσία που ευθύνεται για την εμφάνιση αυτού του τύπου των εξανθημάτων. Ανήκει στην κατηγορία των NRTIs και η συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων λόγω ABC στον γενικό πληθυσμό υπολογίζεται στο 4-8%.<sup>83</sup>

Πολλές μελέτες συσχετίζουν τις αντιδράσεις αυτές υπερευαισθησίας λόγω ABC με το MHC class I αλληλίο HLA-B\*5701. Αυτό εμφανίζεται σε 6-8% των Καυκάσιων, ενώ είναι ενδιαφέρον ότι το αλληλίο αυτό εντοπίζεται σε μικρότερη συχνότητα σε πληθυσμούς της ασιατικής και αφρικανικής φυλής.<sup>84,85</sup> Η εργαστηριακή ταυτοποίηση

του αλληλίου αυτού καθιερώθηκε το 2010. Οι ασθενείς που συμμετέχουν στην μελέτη δεν υποβλήθηκαν σε τέτοιο έλεγχο.

Ωστόσο αναφέρεται ότι 45% φορέων αυτού του αλληλίου ανέχονται την ABC χωρίς αντιδράσεις.<sup>83</sup> Έχει πλέον αποδειχθεί ότι η κλινική προσέγγιση της μελέτης που αναφέρονται αντιδράσεις λόγω ABC σε μη φορείς του αλληλίου ήταν λανθασμένη και ότι μέρος αυτών των ασθενών δεν έλαβε ABC.<sup>84</sup>

Πλέον θεωρείται αυτονόητο πως πριν από την χορήγηση της ABC προηγείται patch testing για την αποφυγή οποιασδήποτε τέτοιας αντίδρασης.<sup>84</sup> Στην μελέτη μας δυστυχώς δεν αναφέρεται τέτοια δοκιμασία στο παρελθόν.

Οι αντιδράσεις εμφανίζονται συνήθως τις πρώτες 8 μέρες μέχρι και 6 εβδομάδες από την έναρξη της αγωγής.<sup>84,86</sup> Στους υπό μελέτη ασθενείς μας η mean τιμή είναι 95 ημέρες. Ο αριθμός των περιστατικών είναι μόνο 5, σε 2 εκ των οποίων η αγωγή συνεχίστηκε για 5 και 10 μήνες αντίστοιχα και ευθύνονται για την αύξηση της mean τιμής.

Το εξάνθημα στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην ABC δύναται να συνοδεύεται από πυρετό και πολυοργανική αντίδραση. Δεν συνιστάται επαναχορήγηση της ουσίας σε ασθενείς που εμφάνισαν κάποια τέτοια αντίδραση, έστω και ήπια, γιατί τα αποτελέσματα μπορεί να είναι μοιραία.<sup>86</sup> Στον υπό μελέτη πληθυσμό της μελέτης μας δεν παρατηρήθηκαν άλλες αντιδράσεις πέραν του εξανθήματος και αποφεύχθηκε η επαναχορήγηση μετά τη διακοπή της.

Μελέτες αναφέρουν κάποια επιδημιολογικά χαρακτηριστικά που δύναται να σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης του εξανθήματος. Το γυναικείο φύλο δύναται

να αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα, χωρίς αυτό να αναφέρεται με βεβαιότητα.<sup>86</sup>

Στους δικούς μας ασθενείς, οι 4 στους 5 ασθενείς με αντίδραση στην ABC είναι άνδρες. Βέβαια, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω το δείγμα είναι πολύ μικρό για συμπεράσματα.

Ένας άλλος ανεξάντητος επιβαρυντικός παράγοντας που αναφέρεται είναι η υψηλή τιμή των CD8. Η IL-4 που παράγεται από CD4 και CD8 είναι και αυτή αυξημένη. Βέβαια, πρέπει να προσδιοριστεί αν αυτή η αύξηση της IL-4 επηρεάζει τον αριθμό των λεμφοκυττάρων ή είναι επιφαινόμενο.<sup>86</sup> Δυστυχώς κάτι τέτοιο δεν δύναται να εξακριβωθεί στην μελέτη μας, γιατί υπάρχει μόνο καταγραφή για CD4. Οι 4 στους 5 ασθενείς είναι άνδρες και η mean τιμή των CD4 είναι 539 cell/mm<sup>3</sup> και του VL είναι 544,059.

### 3. ΟΞΕΙΑ ΚΝΙΔΩΣΗ

Η κνίδωση αποτελεί την 3<sup>η</sup> πιο κοινή ανεπιθύμητη φαρμακευτική αντίδραση στην μελέτη μας. Αναφέρεται βιβλιογραφικά ότι έρχεται 2<sup>η</sup> σε συχνότητα μετά το μικροκηλιδώδες εξάνθημα στα φαρμακευτικά εξανθήματα σε ασθενείς με HIV.<sup>87</sup>

Καταγράφονται 23 περιστατικά και αυτό αποτελεί το 5.64% του συνόλου των αντιδράσεων στον υπό μελέτη πληθυσμό μας. Η επίπτωση της κνίδωσης φαρμακευτικής αιτιολογίας σε ασθενείς γενικού πληθυσμού, νοσηλευόμενους είναι 0.16% και για αυτούς που εξετάζονται στα εξωτερικά ιατρεία είναι 9%.<sup>88</sup>

Η μέση ηλικία των ασθενών με κνίδωση στην μελέτη είναι 35.5+/-9 έτη. Η μέση τιμή των CD4 και του ιικού φορτίου είναι 570 και 33308 αντίστοιχα στα περιστατικά που παρουσιάστηκαν.

Οι φαρμακευτικές ουσίες υπεύθυνες για τα περιστατικά κνίδωσης που σημειώθηκαν είναι σε μειούμενη σειρά τα αντιρετροικά φάρμακα (30.5%), τα β-λακταμικά (35%) και η TMP/SMX (8,7 %). Επίσης, από τα λοιπά αντιβιοτικά η Dapsone συνδέεται με ένα περιστατικό κνίδωσης.

Στα αντιρετροικά φάρμακα που ευθύνονται για την κνίδωση περιλαμβάνονται 4 NRTIs, 1 PIs and 2 NNRTIs. Το υπόλοιπο ποσοστό κνιδωτικών αντιδράσεων σημειώνεται λόγω κοινών αναλγητικών, spirulina και άλλων μη προσδιοριζόμενων φαρμακευτικών ουσιών. **(Πιν. 20)**

**Πίνακας 20.** Οξεία κνίδωση και φάρμακα.

<b>Φάρμακα</b>	<b>Κνίδωση (n=23)</b>
<b>Αντιρετροικά</b>	7(30.5%)
<b>B-λακταμικά</b>	8(35%)
<b>TMP/SMX</b>	2(8.7%)
<b>Λοιπά αντιβιοτικά</b>	2(8.7%)
<b>Λοιπά</b>	4(17.4%)

Παρακάτω παραθέεται ο πίνακας στον οποίο αναφέρονται λεπτομερώς τα αντιρετροικά που προκαλούν κνίδωση. **(Πιν.21)**

**Πίνακας 21.** Αντιρετροικά και κνίδωση

<b>Antiretroviral</b>	<b>n=7</b>
NVP	<b>2</b>
NFV	<b>1</b>
AZT	<b>1</b>
D4T	<b>1</b>
3TC	<b>1</b>
DDI	<b>1</b>

Βιβλιογραφικά δεν υπάρχει εκτεταμένη αναφορά για την σχέση της φαρμακευτικής κνίδωσης στους ασθενείς με HIV και τα αντιρετροικά. Σποραδικά βέβαια αναφέρονται περιπτώσεις κνίδωσης λόγω NVP ή άλλων NRTIs. Και σε αυτές τις περιπτώσεις – όπως γενικότερα παρατηρείται με τις αντιδράσεις λόγω NVP- η κνίδωση λόγω NVP συμβαίνει μέσα στον πρώτο μήνα έκθεσης στο φάρμακο.<sup>89</sup> Ανευρίσκεται επίσης περιστατικό με κνίδωση λόγω NFV και την επιτυχή απευαισθητοποίηση του ασθενούς.<sup>90</sup>

Τα β-λακταμικά και η TMX/SMX ακολουθούν σε συχνότητα τα αντιρετροικά. Σε μελέτες αναφέρεται ότι συνήθως η επίπτωση των εξανθημάτων λόγω αυτών σε ασθενείς με HIV δεκαπλασιάζεται.<sup>91</sup> Έχει ανευρεθεί το αλληλίο HLA-B\*5701 που συσχετίζει την flucloxacillin με αντίδραση από το ήπαρ.<sup>92</sup> Βέβαια δεν επιβεβαιώνεται κάπου τέτοιος συσχετισμός με δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβάνοντας την κνίδωση.

Σε 4 περιστατικά οξείας κνίδωσης δεν μπόρεσε να ταυτοποιηθεί κάποιο αίτιο. Πιθανότατα αυτό να σχετίζεται με τη νόσο. Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, στα προχωρημένα στάδια της νόσου παρατηρείται μη ειδική πολυκλωνική ενεργοποίηση και παραγωγή μεταξύ των άλλων και IgE αντισωμάτων για τον ιό HIV.<sup>93</sup> Αυτό μπορεί να συνεπάγεται μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης κνιδωτικών εκδηλώσεων.



#### 4. ΤΟΞΙΚΗ ΕΠΙΔΕΡΜΙΚΗ ΝΕΚΡΟΛΥΣΗ(TEN), STEVENS-JOHNSON και ΠΟΛΥΜΟΡΦΟ ΕΡΥΘΗΜΑ (ΠΕ)

Το Πολύμορφο Ερύθημα (ΠΕ), η Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) και το Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) αποτελούν τις σοβαρότερες από τις φαρμακευτικές αντιδράσεις και στην Αντρετροϊκή αγωγή της μελέτης αυτής.

Έχουν καταγραφεί 5 περιστατικά TEN. Και οι 5 είναι άνδρες και τα υπεύθυνα φάρμακα που καταγράφονται είναι NVP (2 περιστατικά), TMP/SMX (σε 1 περιστατικό) και Pyrimethamine (2 περιστατικά). Υπάρχει μόνο ένα περιστατικό SJS, λόγω NVP.

Όσον αφορά στο Πολύμορφο Ερύθημα οι NNRTIs ευθύνονται για τις 3 περιπτώσεις που σημειώθηκαν. Τα 2 περιστατικά αποδίδονται στην NVP και μόνο 1 στην EFV. Συνολικά δηλαδή καταγράφονται 5 περιστατικά σοβαρών αντιδράσεων λόγω NVP και ένα EFV. Τόσο η NVP όσο και η EFV ανήκουν στους NNRTI.

Βιβλιογραφικά, η επίπτωση της NVP στις αντιδράσεις αυτού του τύπου είναι 32-48% και της EFV 0.14%.<sup>94</sup> Στον υπό μελέτη πληθυσμό μας από τους 500 ασθενείς που έλαβαν NVP οι 51 παρουσίασαν φαρμακευτική αντίδραση και 5 από αυτούς σοβαρή φαρμακευτική αντίδραση (οι αριθμοί αυτοί ταυτίζονται με τον αριθμό των περιστατικών). Στην περίπτωση της EFV, συνολικά υπήρξαν 299 άτομα υπό αγωγή και 11 παρουσίασαν οποιουδήποτε τύπου εξάνθημα, ένας εκ των οποίων TEN.

Σε μελέτες με HIV νοσούντες και SJS ο αριθμός των CD4 υπολείπεται σε σχέση με των CD8. Τα CD8 ως κυτταροτοξικά προκαλούν πιο έντονες αντιδράσεις.<sup>95</sup> Η μέση τιμή (mean) των CD4 των ασθενών που παρουσίασαν ΠΕ, TEN και SJS στην μελέτη μας είναι 441cells/mm<sup>3</sup>.

Βιβλιογραφικά η NVP συνδέεται συχνά με σοβαρά δερματολογικά συμβάματα, όπως είναι το TEN και SJS. Οι σουλφοναμίδες εμπλέκονται επίσης σε αυτά τα σύνδρομα. Μάλιστα αναφέρεται η φαρμακογενετική σχέση της σουλφοναμίδης και SJS/TEN στους ευρωπαίους με HLA-A\*29, B\*12 και DR\*7.<sup>96</sup>Επίσης, από μελέτες σε αφρικανικούς πληθυσμούς κυρίως υπάρχει στενή συσχέτιση του SJS/TEN με HLA-C\*04:01 και με πολυμορφισμό c.983T>C του CYP2B6 γονιδίου.<sup>97</sup>Δυστυχώς δεν υπάρχουν αντίστοιχα εργαστηριακά δεδομένα από την μελέτη μας για να παραβάλουμε.

## 5. ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ, ΥΠΕΡΧΡΩΣΗ ΟΝΥΧΩΝ και ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Η AZT έχει ενοχοποιηθεί για τη δυσχρωμία των ονύχων σε 3 ασθενείς και σε μόνο 1 από τις 6 περιπτώσεις δερματικής υπέρχρωσης. Στους άλλους 5 ασθενείς με υπέρχρωση έχουν ενοχοποιηθεί πολλαπλά φάρμακα περιλαμβάνοντας κυρίως την Isoniazide, bleomycin και την Interferon.

Τα περιορισμένα περιστατικά με φωτοευαισθησία που αναγνωρίστηκαν αποδίδονται στη χρήση της Clofazimine και Chlorpromazine.

Η υπέρχρωση λόγω AZT περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Furth και Kazakis το 1987.<sup>98</sup>

Η AZT κατατάσσεται στα αντιρετροικά πρώτης γραμμής σε ασθενείς νοσούντες από τον ιό του HIV με ή χωρίς συλλοίμωξη με φυματίωση. Έχουν περιγραφεί περιστατικά δυσχρωμίας ονύχων σε ενήλικες, αλλά και παιδιατρικούς ασθενείς υπό θεραπεία. Συνήθως η υπέρχρωση των ονυχών εμφανίζεται μέσα σε 4-8 εβδομάδες μέχρι και 5-6 μήνες. Η δυσχρωμία των βλεννογόνων είναι φαινόμενο που μπορεί επίσης να παρατηρηθεί.<sup>98</sup>

Η επίπτωση της αντίδρασης από AZT στο δέρμα είναι 0.95% και στα νύχια 1.95%.<sup>99</sup> Στην μελέτη μας 339 ασθενείς έλαβαν AZT και από αυτούς μόνο οι 3 παρουσίασαν υπέρχρωση ονύχων και μόνο ένας του δέρματος.

Η κλινική αυτή κατάσταση είναι αναστρέψιμη μετά την διακοπή της AZT και δοσοεξαρτώμενη. Ωστόσο δεν συνδέεται με την χρόνια λήψη της. Οι ασθενείς με σκούρο φωτότυπο παρουσιάζουν μεγαλύτερη προδιάθεση για τέτοιου είδους δυσχρωμίες.

Η δυσχρωμία των ονύχων δύναται να εμφανιστεί ως διάχυτη μελανουχία ή και επιμήκεις ή εγκάρσιες λωρίδες υπερχρωμίας.

Ιστοπαθολογικά η υπέρχρωση των ονύχων απεικονίζεται ως αυξημένος αριθμός κοκκίων φέροντα μελανίνη σε όλη την επιδερμίδα. Από μελέτες σε πειραματόζωα φαίνεται αυξημένος αριθμός μελανοσωμάτων στην επιδερμίδα σε αντίστοιχη κλινική εικόνα. Ο παθογενετικός μηχανισμός δεν είναι σαφής.<sup>98,99</sup>

Μεταξύ των ουσιών που ευθύνονται για διαταραχές του χρώματος στο δέρμα είναι και η ιντερφερόνη. Η υπέρχρωση λόγω ιντερφερόνης συναντάται συχνά σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C περίπου με συχνότητα 21%. Όπως και στην περίπτωση της AZT, είναι πιο συχνή στους σκούρους φωτότυπους.<sup>100</sup>

## 6. Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων κατά τη λήψη αντιρετροϊκής αγωγής

Η εισαγωγή της αντιρετροϊκής αγωγής έχει αυξήσει το προσδόκιμο ζωής των ασθενών με HIV και μέχρι το 2020 υπολογίζεται ότι οι μισοί ασθενείς θα βρίσκονται στην ηλικία των 50 ετών. Αυτή η «ωρίμανση» των ασθενών μοιραία φέρνει στο προσκήνιο και άλλες νοσολογικές οντότητες λόγω φυσιολογικής φθοράς, όπως καρδιολογικά συμβάματα. Επομένως, οι ασθενείς με HIV καλούνται να λάβουν και άλλα φάρμακα εκτός των αντιρετροϊκών. Υπολογίζεται ότι το 20% αυτών λαμβάνει πάνω από 10 δισκία ημερησίως. Όπως συχνά παρατηρείται σε ασθενείς υπό πολλαπλή αγωγή, έτσι και σε αυτούς δύναται να συμβούν φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αντιρετροϊκών, αλλά και με άλλα φάρμακα.

Οι ασθενείς που συχνότερα παρουσιάζουν τέτοιες αντιδράσεις είναι συνήθως πάνω από 40 ετών και λαμβάνουν περισσότερα των 6 δισκίων ημερησίως.

Οι κατηγορίες των αντιρετροϊκών που εμπλέκονται σε αυτές τις αντιδράσεις είναι συνήθως οι PI και λιγότερο οι NNRTI. Βέβαια, υπάρχουν μελέτες που ενοχοποιούν περισσότερο τους NNRTIs.

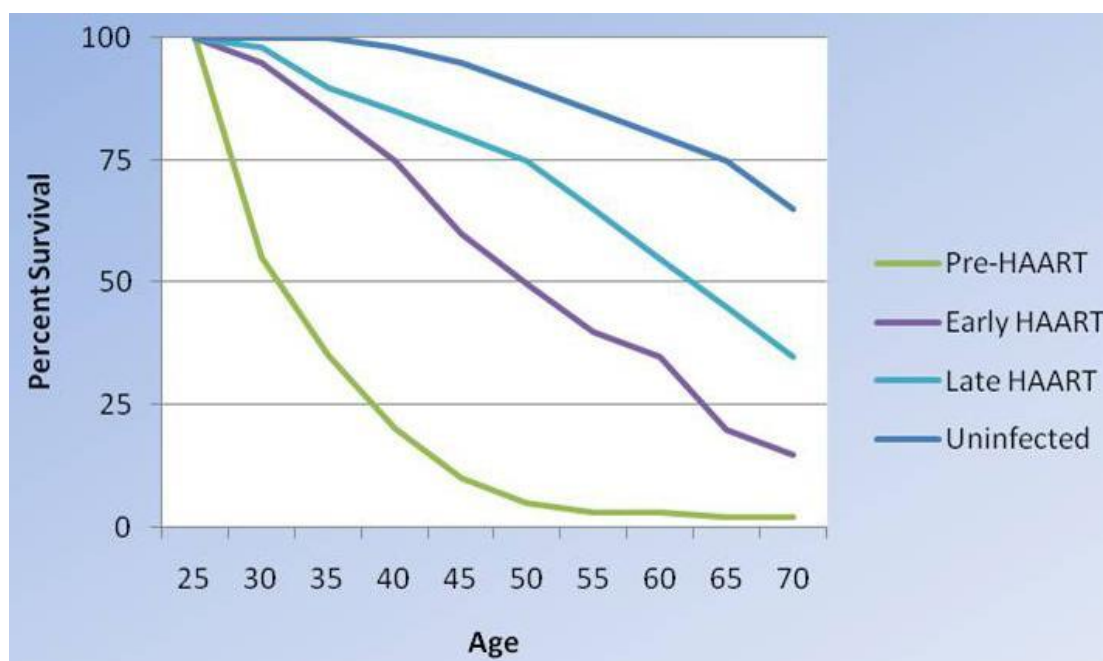
Οι συχνότεροι συνδυασμοί φαρμάκων που αλληλεπιδρούν είναι τα αντιψυχωσικά με τα αντικαταθλιπτικά, οι PI με τα αντιψυχωσικά, η ritonavir με την fluticasone.

Τα περισσότερα από αυτά τα φάρμακα έχουν ηπατικό μεταβολισμό και μάλιστα μπορεί να έχουν κοινό μεταβολικό μονοπάτι. Τα αποτελέσματα αυτών των αλληλεπιδράσεων αφορούν κυρίως διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας, μείωση ή αύξηση των επιπέδων των εμπλεκόμενων φαρμάκων στο αίμα ή και επιμήκυνση του διαστήματος QT στο καρδιογράφημα σε περιπτώσεις συγχορήγησης αντιαρρυθμικών.<sup>101,102</sup>

Στην μελέτη μας δεν επεκταθήκαμε καθόλου σε αλληλεπιδράσεις φαρμάκων εφόσον δεν σημειώνεται κάποια επιδερμική αντίδραση ως αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης φαρμάκων χρησιμοποιούμενων από τους ασθενείς μας.

## 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η εισαγωγή της αντιρετροϊκής αγωγής συνετέλεσε στην αναβάθμιση της ποιότητας ζωής των ασθενών, αλλά και του προσδόκιμου επιβίωσής τους. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι για την δεκαετία 1996-2006 η μείωση των θανάτων από τη νόσο περιορίστηκε στο 50-80%. Παρακάτω αποτυπώνεται στην **εικόνα 9** αυτή η διαπίστωση από μια μελέτη στη Δανία.<sup>103</sup>



**Εικόνα 9.** Διαφορές στην επιβίωση ασθενών με HIV (Lohse N, et al, Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005, Ann Intern Med. 2007 Jan 16;146(2):87-95)

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την χρήση της αντιρετροϊκής αγωγής πρωτοδημοσιεύθηκαν το 2002. Έκτοτε έχουν αναθεωρηθεί και πλέον συστήνεται η έναρξή της σε όλα τα άτομα με HIV ανεξαρτήτως σταδίου ή αριθμού CD4. Προτεραιότητα δίνεται στις ομάδες με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β ή φυματίωση,

εγκυμονούσες και θηλάζουσες γυναίκες και σε ζευγάρια στα οποία ένας εκ των δύο φέρει τον ιό. Η τροποποίηση αυτή που αφορά στην πρώιμη έναρξη της αγωγής ακόμη και σε υψηλότερες τιμές CD4 πλεονεκτεί καθώς μειώνει την πιθανότητα μετάδοσης του ιού με ό,τι αυτό συνεπάγεται και βελτιώνει την ποιότητα ζωής των νοσούντων.<sup>4</sup>

Ωστόσο, οι ασθενείς με HIV που βρίσκονται υπό HAART αγωγή παρουσιάζουν αυξημένη τάση για εκδήλωση φαρμακευτικών αντιδράσεων σε σχέση με τους μη νοσούντες από HIV.<sup>7</sup> Θεωρείται ότι η τάση αυτή είναι περίπου 100 φορές εντονότερη και παρατηρείται συνήθως μέσα στον πρώτο χρόνο χρήσης του ενοχοποιούμενου φαρμάκου. Αυτό αποτελεί συνήθως και την βασικότερη αιτία διακοπής του φαρμάκου κι όχι η μη αποτελεσματικότητά του.

Η αιτιολογία δεν αποσαφηνίζεται, αλλά θεωρείται πολυπαραγοντική. Πιθανά ο συνδυασμός των φαρμάκων τροποποιεί την ανοσολογική αντίδραση του ασθενούς (μέσω της διαταραχής της σχέσης Th2/Th1 Λεμφοκυτταρικού πληθυσμού) και τον μεταβολισμό του εκάστοτε φαρμάκου προκαλώντας οξειδωτικό στρες και αλλαγή των κυτοκινών που συμμετέχουν στην αντίδραση. Υπάρχουν επίσης δεδομένα που υποστηρίζουν ότι ο ιός HIV από μόνος του δύναται να λειτουργήσει ως ενεργοποιητής του ανοσοποιητικού.<sup>104-106</sup>

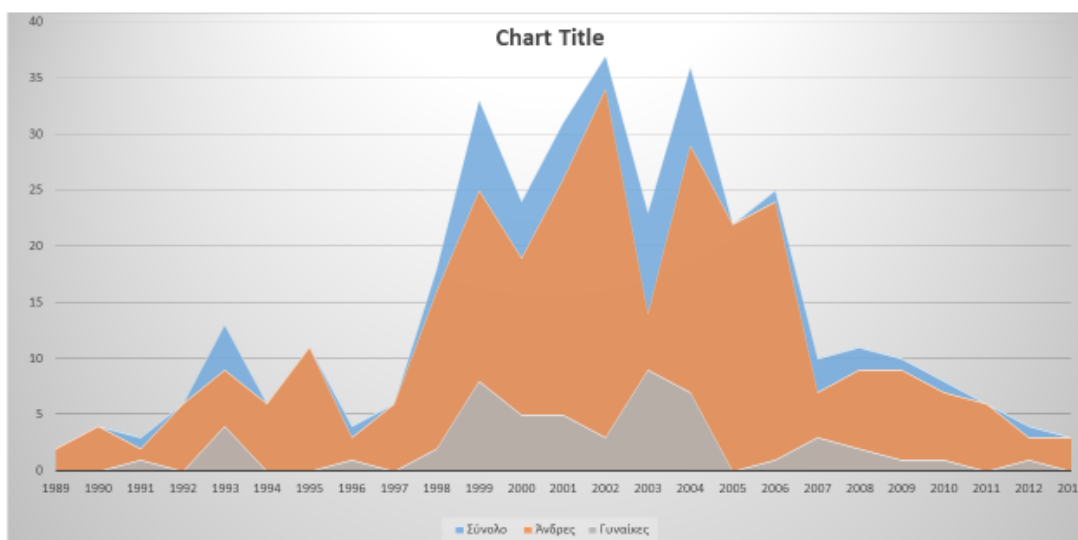
Στη μελέτη μας το ποσοστό των φαρμακευτικών αντιδράσεων συνολικά είναι 26.48% (352 ασθενείς που παρουσίασαν αντιδράσεις στο σύνολο των 1329 ασθενών υπό αγωγή). Το ποσοστό αυτό είναι υψηλότερο από το 0-8% που απαντάται για τα φαρμακευτικά εξανθήματα στον γενικό πληθυσμό. Κάτι τέτοιο απαντάται στις περισσότερες μελέτες φαρμακευτικών αντιδράσεων σε ασθενείς με HIV και αναφέρεται ότι το ποσοστό μπορεί να είναι και δεκαπλάσιο.<sup>107,108</sup>



Οι άνδρες ασθενείς με φαρμακευτική αντίδραση είναι 299 στο σύνολο των 1155 ανδρών υπό αγωγή (25,9%) και οι γυναίκες με φαρμακευτική αντίδραση είναι 53 στο σύνολο των 174 γυναικών υπό αγωγή (30,4%). Η διαφορά αυτή ανάμεσα στο ποσοστό των ανδρών και των γυναικών δεν είναι στατιστικά σημαντική ( $\chi^2 = 1.62$ ,  $p=0.20$ ). (Πιν. 6)

Οι φαρμακευτικές αντιδράσεις στη μελέτη μας κατανέμονται σε 3 χρονικές περιόδους στο υπό εξέταση διάστημα 1988-2013. Η κατανομή αυτή έγινε βάσει του είδους των αντιδράσεων και των ενοχοποιούμενων φαρμάκων που χρησιμοποιήθηκαν στην αντίστοιχη χρονική περίοδο. Η πρώτη αναφέρεται στο διάστημα 1988-1996, η δεύτερη περιλαμβάνει τα έτη 1997-2006 και η τρίτη τα έτη 2007-2013.(Γραφ.5)

Πίνακας ασθενών με εξάνθημα ανά έτος



Γράφημα 5. Κατανομή εξανθημάτων ανά έτος

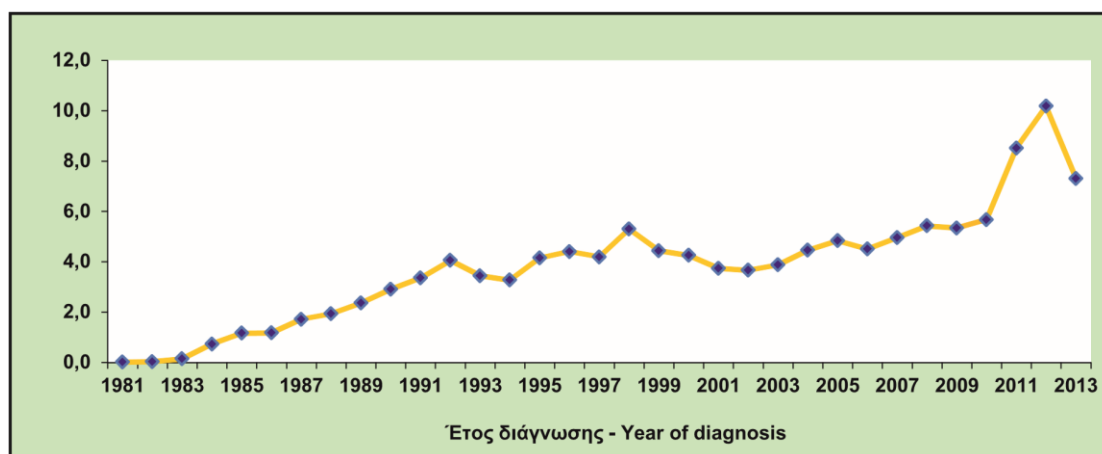
Ο αριθμός των περιστατικών που καταγράφονται ανά περίοδο δεν είναι σταθερός, όπως ακριβώς και ο αριθμός των ασθενών υπό θεραπεία. Ο μεγαλύτερος όγκος των περιστατικών και των ασθενών σημειώνεται στην 2<sup>η</sup> περίοδο. Αυτό αποτυπώνεται πολύ καλά στον παρακάτω **πίνακα 8**. Σε αυτόν φαίνεται ότι οι αντιδράσεις ανά αριθμό ατόμων είναι σχεδόν τριπλάσια στην 2<sup>η</sup> περίοδο από αυτές που σημειώνονται στην πρώτη και την τρίτη.

**Πίνακας 8.** Φαρμακευτικές αντιδράσεις ανά αριθμό ασθενών ανά περίοδο.

	<b>Σύνολο αντιδράσεων</b>	<b>Αντιδράσεις ανά αριθμό ατόμων ανά περίοδο</b>
<b>1988-1996</b>	<b>13.7% (57)</b>	<b>8.3%</b>
<b>1997-2006</b>	<b>71.6% (302)</b>	<b>30.5%</b>
<b>2007-2013</b>	<b>15.1% (64)</b>	<b>9.9%</b>
	<b>100% (423 reactions)</b>	

Θεωρούμε ότι εκτός από την έξαρση της επιδημίας της νόσου που μοιραία αύξησε και τον αριθμό των ασθενών που επισκέφθηκε τα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου Α.Συγγρός, η εισαγωγή των αντιρετροϊκών φαρμάκων ευθύνεται για αυτή την αύξηση. Η συχνότητα και το εύρος των ανεπιθυμητών ενεργειών της αντιρετροϊκής αγωγής καταγράφηκε μέσα από μελέτες σε πληθυσμούς κυρίως των υποσαχάρων, όπου τα κρούσματα ήταν περισσότερα. Στην 3<sup>η</sup> περίοδο η συχνότητα μειώνεται και πάλι. Η εμφάνιση της νέας γενιάς αντιρετροϊκών που διατηρεί την

δραστικότητα τους ενάντια στον HIV, αλλά με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, και η αντιμετώπιση της νόσου είναι πιθανότατα οι αιτίες για αυτή την μείωση της συχνότητας των αντιδράσεων ανά αριθμό ασθενών κατά την 3<sup>η</sup> περίοδο. Παρακάτω παραθέεται πίνακας από τα επιδημιολογικά δεδομένα του ΚΕΕΛΠΝΟ που δείχνει τον αριθμό νέων περιστατικών με HIV λοίμωξη ανά έτος για το χρονικό διάστημα 1981 μέχρι 2013.<sup>4</sup>(**Εικ. 10**)



**Εικόνα 10.** Νέες διαγνώσεις HIV λοίμωξης ανά 100.000 πληθυσμού στην Ελλάδα (Κατευθυντήριες οδηγίες ΚΕΕΛΠΝΟ μέχρι 31/12/2013)

Στο **γράφημα 5** φαίνεται σχεδιαγραμματικά η έξαρση των φαρμακευτικών αντιδράσεων που παρατηρείται κατά τη δεύτερη χρονική περίοδο 1997-2006 και συμπίπτει με την είσοδο των αντιρετροϊκών φαρμάκων στην θεραπευτική προσέγγιση. Τα δύο άλλα κύματα, στην προηγούμενη και επόμενη περίοδο εμφανίζονται ιδιαίτερα χαμηλά. Το πρώτο διάστημα 1988-1996 χαρακτηρίζεται από χαμηλό αριθμό ασθενών, αλλά και από το γεγονός ότι σε αυτή την περίοδο η αγωγή στηριζόταν σχεδόν αποκλειστικά στην χημειοπροφύλαξη με TMP/SMX. Στην τρίτη

περίοδο 2007-2013 παρά το ότι πλέον τα αντιρετροϊκά φάρμακα και οι συνδυασμοί αυτών προεξάρχουν, οι φαρμακευτικές αντιδράσεις περιορίστηκαν λόγω βελτίωσης των ιδιοτήτων τους ως προς τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι αντιδράσεις που συνήθως καταγράφονται βιβλιογραφικά δεν είναι επικίνδυνες για τη ζωή. Οι απειλητικές για τη ζωή, όπως είναι το σύνδρομο TEN ή Stevens-Johnson απαντώνται ευτυχώς σπάνια. Ως συχνότερη αντίδραση θεωρείται η λιποδυστροφία, το μικροκηλιδώδες φαρμακευτικό εξάνθημα και ακολουθεί η κνίδωση. Το μικροκηλιδώδες εξάνθημα συνήθως συσχετίζεται με την HAART αγωγή και αντιβιοτικά, όπως β-λακταμικά και σουλφοναμίδες. Η υπέρχρωση δέρματος και ονύχων παρατηρείται σε περιπτώσεις ασθενών με μακρόχρονη πορεία ή και ως αποτέλεσμα προυπάρχουσας φωτοευαισθησίας.<sup>104-106</sup>

Η πρώτη περίοδος (1988-1996) της μελέτης χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση κηλιδοβλατιδωδών εξανθημάτων οφειλόμενων κυρίως στην TMP/SMX, που χρησιμοποιείται ως χημειοπροφύλαξη από πνευμονία *Pneumocystis jiroveci* στους οροθετικούς ασθενείς με HIV με CD4 <200mm<sup>3</sup>. Κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα λόγω TMP/SMX συναντάμε και στη δεύτερη περίοδο 1997-2006, που όμως επιπλέον αποδίδονται και στην εισαγωγή της Nevirapine στη θεραπευτική αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης.

Τα κηλιδώδη εξανθήματα συνεχίζουν και στην 3<sup>η</sup> περίοδο, όμως είναι πολύ λιγότερα. Νεότερα αντιρετροϊκά φάρμακα με την ίδια θεραπευτική δράση και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες συντελούν σε αυτή την πτώση. Επιπλέον, η καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών λόγω λιγότερων ανεπιθύμητων ενεργειών, αλλά και

έγκαιρης έναρξης της αγωγής έχει μειώσει των αριθμό των ασθενών με χαμηλά CD4 ώστε να χρήζουν θεραπείας με TMP/SMX.

Τα επίπεδα των CD4 των ασθενών με κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα ποικίλει. Στην πρώτη περίοδο που τα εξανθήματα οφείλονται κυρίως στην TMP/SMX, τα περιστατικά συναντώνται σε ασθενείς με ούτως ή άλλως χαμηλά CD4. Στην 2<sup>η</sup> περίοδο, τα εξανθήματα λόγω NVP απαντώνται σε ασθενείς με υψηλότερα CD4. Μάλιστα θεωρείται ότι ο υψηλός αριθμός CD4 είναι προδιαθεσικός παράγοντας για αντίδραση στην NVP.<sup>109,110</sup> Χαρακτηριστικά, η μέση τιμή των CD4 για την TMP/SMX και NVP είναι 166 και 647,7 cell/mm<sup>3</sup> αντίστοιχα.

Η λιποδυστροφία είναι χαρακτηριστικό της 2<sup>ης</sup> περιόδου. Έστω και αν η εφαρμογή της αντιρετροϊκής αγωγής στην Ελλάδα ξεκίνησε το 1996, τα πρώτα περιστατικά λιποδυστροφίας καταγράφονται μετά το 1997. Η λιποδυστροφία είναι ένα μεταβολικό νόσημα και η κλινική του εικόνα εκαθίσταται σταδικά. Στην μελέτη μας τα φάρμακα που συσχετίζονται με λιποδυστροφία είναι κυρίως η IDV και έπεται η D4T. Συνολικά στην μελέτη μας οι PIs ευθύνονται για περισσότερα περιστατικά λιποδυστροφίας παρά οι NRTIs. Στην βιβλιογραφία αρχικά είχαν ενοχοποιηθεί οι PI. Αργότερα όμως από μελέτες φαίνεται ότι ίσως οι NRTIs να ευθύνονται εξίσου ή και να υπερισχύουν των PIs. Στην 3<sup>η</sup> περίοδο, όπως και στην περίπτωση των κηλιδοβλατιδωδών, τα περιστατικά που καταγράφονται είναι πολύ λιγότερα για τους ίδιους λόγους που αναφέρθηκαν και στα κηλιδοβλατιδώδη.

Η κνίδωση αποτελεί την 3<sup>η</sup> σε σειρά φαρμακευτική αντίδραση στην μελέτη μας, με ποσοστό 5.64%. Τα αντιρετροϊκά υπερισχύουν με μικρή διαφορά των β-λακταμικών.

Η κατηγορία των αντιρετροϊκών που έχει το μεγαλύτερο ποσοστό είναι τα NRTIs και έπεται η κατηγορία των NNRTI και με μικρή διαφορά η των PI.

Οι σοβαρές δερματολογικές αντιδράσεις που απαντώνται στην μελέτη μας είναι η TEN, το SJS και το πολύμορφο ερύθημα. Συνολικά καταγράφηκαν 5 αντιδράσεις TEN, 1 SJS και 3 πολυμόρφου ερυθήματος. Στην πλειονότητα των περιστατικών με σοβαρές αντιδράσεις αναφέρεται η NVP ως αιτιολογικός παράγοντας. Βιβλιογραφικά, η επίπτωση της NVP στις αντιδράσεις αυτού του τύπου είναι 32-48%.<sup>112</sup> Επίσης, από μελέτες φαίνεται ότι τα χαμηλά επίπεδα των CD4 θεωρείται παράγοντας κινδύνου, εφόσον τα CD8 υπερέχουν.<sup>113</sup> Στην μελέτη μας η μέση τιμή των CD4 και στις 3 αυτές αντιδράσεις είναι 441 cell/mm<sup>3</sup>. Δυστυχώς δεν έχουμε καταγραφή για τα CD8.

Τελευταία σε συχνότητα καταγράφηκαν και περιστατικά δυσχρωμίας ονύχων και δέρματος. Η AZT ευθύνεται για τα 3 στα 3 περιστατικά μελανωνυχίας και για το 1 στα 6 περιστατικά διάχυτης μελάγχρωσης δέρματος. Η μελανωνυχία μπορεί να εμφανιστεί ως διάχυτη υπέρχρωση, αλλά και ως επιμήκεις ταινίες δυσχρωμικές ταινίες. Το φαινόμενο αυτό είναι δοσοεξαρτώμενο και αναστρέψιμο και απαντάται συχνότερα σε σκούρους φωτότυπους.

## 8. DISCUSSION

This is a retrospective study performed in Andreas Syggros Hospital, a tertiary medical center of Athens, Greece. We found that the incidence of drug reactions in our patient population who had initiated ART was highest during the period of introduction of triple therapy in the years 1997–2006 and has subsequently declined over time with the availability of the more recent treatment regimens. Lipodystrophy and maculopapular rashes represented most of drug-related dermatological conditions. Our results are in line with evidence showing a better tolerability of the novel antiretroviral agents introduced since 2007 with a similar or enhanced virological efficacy.<sup>108,114</sup> Patients on ART have been described in several studies as showing a higher incidence of adverse drug reactions when compared to HIV-negative individuals. These reactions are estimated to be 100 times more common, and generally occur during the first year of treatment. The reason behind this increased incidence is believed to be multifactorial.<sup>48,104</sup>

In our study HIV treatment-related dermatological conditions were observed in 352/1329 or 26.48% of ART-treated patients, which is substantially higher than in the general population where it is estimated to be 0–8%.<sup>46,49</sup> The number of affected men was 299 out of a total of 1155 (25.9%) who were on ART and 53 women of 174 women (30.4%), with no difference noted between sexes ( $\chi^2=1.62$ ,  $P=0.20$ ) although the total number of affected women was small.

We have divided the distribution of drug reactions into three time periods, which coincided with changes in the main type of ART prescribed. The first peak period is observed in the period 1988–1996, the second in 1997–2006 and the third in 2007–2013 (**Graph.5**). **Table 8** reflects the change of drug-reaction incidence per period. The first period was characterized by maculopapular eruptions, attributed mostly to the administration of TMP-SMX, whereas NVP was the major causative agent for those observed during the second peak period.

Lipodystrophy and maculopapular drug reactions attributed to NVP and other ART medications were mostly observed during the second ART period. TMP-SMX still accounted for some maculopapular rashes, but the majority of them were then linked to NVP use that started in 1998.

According to some studies, the incidence of NVP-related reactions seemed to be double in women compared to men.<sup>50</sup> In our study there were 44 cases, of which 13 were in women and 31 in men. When corrected for the total number of men and women receiving NVP, the incidence was 15% in women and 7.5% in men ( $P=0.03$ ,  $RR=2.077$ ,  $CI\ 95\% 1.135-3.799$ ), which is in accordance with previous studies. We believe that the decrease in TMP-SMX-related eruptions observed during the second ART period was a result of the introduction of combination ART, which decreased the need for chemoprophylaxis.

Lipodystrophy peaked during 1998–2006. Combination ART was introduced in Greece in 1996 and recording of lipodystrophy began in 1998. Lipodystrophy is known to be a metabolic evolutionary process and it is hard to determine the exact time of its



appearance with stavudine; PI use was considered the most common cause in our study.

During the third ART period, we witnessed the introduction of newer PIs (darunavir, atazanavir) and integrase inhibitors with enhanced efficacy compared to older generation antiretroviral drugs. Furthermore, they seemed to be associated with a lower rate of lipodystrophy.<sup>115</sup>

It is worth mentioning that in our study, zidovudine does not seem to be the main reason for clinical lipodystrophy despite its wide use for more than 20 years in Greece.

Other well-established studies have shown that thymidine analogues of nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) such as d4T and AZT are associated with lipodystrophy more often than PIs. NRTIs and PIs interfere with the metabolic process by causing mitochondrial dysfunction and oxidative stress, which in turn alters lipolysis, adipogenesis and glucose transport.<sup>116-9</sup>

Skin reactions (Maculopapular rashes and Lyell's syndrome) associated with TMP-SMX occurred generally at low CD4 T cell counts (mean 166.5 cells/mm<sup>3</sup>) and high viral loads (mean 358,698 HIV-1 copies/mL) when the drug was used as chemoprophylaxis in immunocompromised patients. Low CD4 T cell counts and increased interferon-gamma levels may contribute to the development of severe skin reactions like Lyell's syndrome.<sup>56,104</sup>

During the more recent ART period, the newer regimens seem to cause fewer side effects while maintaining virological efficacy. Our hypothesis was confirmed by the decreased incidence of skin reactions when newer NNRTI-based ART regimens were

introduced during the third period of our study. Next generation agents like PIs (atazanavir, darunavir), NNRTIs (rilpivirine, etravirine) and integrase inhibitors (raltegravir) are generally considered to have an improved safety profile.<sup>55,107,120</sup>

We are aware of the limitations of this study due to the retrospective collection of data from patient files. Furthermore, some conditions may not have been correctly assigned to a drug or not recorded.

In conclusion, the major overall positive impact of ART has been associated over time, as in our study, with dermatological drug reactions including lipodystrophy and maculopapular eruptions. Their incidence since 2007 has been decreasing in association with changes in therapy. We believe that the constant improvement and introduction of new drugs in clinical practice will still require careful monitoring for skin reactions.

## 9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Αναφερθήκαμε σε μια αναδρομική μελέτη με πληθυσμό 2400 ασθενών με HIV που εξετάστηκαν στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου Α.Συγγρός για τα έτη 1988-2013. Από τους ασθενείς αυτούς έλαβαν αγωγή 1329 και παρουσίασαν εξανθήματα οι 352. Συνολικά καταγράφηκαν 423 δερματικές αντιδράσεις, καθώς κάποιοι ασθενείς παρουσίασαν περισσότερες της μίας αντίδρασης.

Οι αντιδράσεις που καταγράφηκαν κατανέμονται σε 3 χρονικές περιόδους ανάλογα με το είδος των αντιδράσεων, τον αιτιολογικό παράγοντα και το ποσό των αντιδράσεων. Οι χρονικές αυτές περιόδους είναι 1988-1996, 1997-2006 και 2007-2013.

Οι κύριες δερματικές αντιδράσεις που παρατηρούνται είναι τα μικροκηλιδώδη εξανθήματα σε όλες τις χρονικές περιόδους και η λιποδυστροφία. Η τελευταία αρχίζει να καταγράφεται στην 2<sup>η</sup> περίοδο. Τόσο τα μικροκηλιδώδη εξανθήματα, όσο και η λιποδυστροφία παρουσιάζουν τον μεγαλύτερο όγκο τους στην 2<sup>η</sup> χρονική περίοδο.

Άλλες επιδερμικές αντιδράσεις που σημειώνονται είναι η οξεία κνίδωση, οι σοβαρές αντιδράσεις (TEN, SJS, πολύμορφο ερύθημα) και η δυσχρωμία ονύχων και δέρματος.

Συμπερασματικά, η εισαγωγή της αντιρετροϊκής αγωγής βελτίωσε την ποιότητα και το προσδόκιμο ζωής των ασθενών. Όμως, κατά τα πρώτα χρόνια της εφαρμογής της σημειώθηκαν πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα τελευταία έτη έχουν εισαχθεί αντιρετροϊκά φάρμακα που διατηρούν τις θεραπευτικές ιδιότητες, χωρίς να επιφέρουν τόσες πολλές ανεπιθύμητες. Αυτό συντελεί στην καλύτερη συμμόρφωση

των ασθενών με την αγωγή και επομένως στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της νόσου.

## **Βιβλιογραφία**

1. Κλινικά φροντιστήρια: Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, επιμέλεια έκδοσης Κ. Κυριάκης, Αθήνα 2005, τόμος 17, τεύχος 3, σελ. 116-149.
2. Rook's textbook of dermatology, 7<sup>th</sup> edition, 2004, Burns T, Blackwell science, p 26.2-29
3. Gayle HD, Hill GL. Global impact of human immunodeficiency virus and AIDS. Clin Microbiol Rev. 2001 Apr;14(2):327-35.
4. Καντευθυντήριες οδηγίες ΚΕΕΛΠΝΟ 2011
5. Oxford handbook of GUM, HIV and sexual health, 2<sup>nd</sup> edition, 2010, Pattman R, p.348
6. Stanojevic M, et al. HIV-1 molecular epidemiology in the Balkans: a melting pot for high genetic diversity. AIDS Rev.2012 Jan-Mar;14(1):28-36.
7. Paraskevis D, et al. Multicentre Study on HIV Heterogeneity. Increasing prevalence of HIV-1 subtype A in Greece: estimating epidemic history and origin. J Infect Dis. 2007 Oct 15;196(8):1167-76.
8. Nikolopoulos G, Paraskevis D, Hatzakis A. HIV epidemiology in Greece. Future Microbiol. 2008 Oct; 3(5):507-16.
9. Nikolopoulos G, et al. Migration and HIV epidemic in Greece. Eur J Public Health. 2005 Jun; 15(3):296-9.
10. Attia S, et al. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. AIDS. 2009 Jul 17;23(11):1397-404.
11. HIV medicine 2007, Hoffman- Rockstroch- Kamps, 15<sup>th</sup> edition, 2007, p.23-29.

12. Oxford handbook of GUM, HIV and sexual health, 2<sup>nd</sup> edition, 2010, Pattman R, p.413-526.
13. Chinen J, Shearer WT. Molecular virology and immunology of HIV infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2002 Aug;110(2):189-98.
14. Lawn SD, Butera ST, Folks TM. Contribution of immune activation to the pathogenesis and transmission of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Microbiol Rev.* 2001 Oct;14(4):753-77
15. Rane SR, et al. Histopathological study of cutaneous manifestations in HIV and AIDS patients. *Int J Dermatol.* 2014Jun;53(6):746-51.
16. Rook's textbook of dermatology, 7<sup>th</sup> edition, 2004, Burns T, Blackwell science p. 26.14-5
17. Linhar LS, et al. Allergic diseases in subjects under 18 years living with HIV. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014 Jul 7;10(1):35
18. Cruz CR, et al Laboratorial atopy markers in children with human immunodeficiency virus. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2010 May;105(3):293-8
19. Annam V, et al. Histopathological study of pruritic papular eruptions in HIV-infected patients in relationship with CD4, CD8 counts. *Indian J Pathol Microbiol.* 2009 Jul-Sep;52(3):321-4.
20. Hernandez C, Ivkovic A. Acute onset of facial pruritic papules in a patient with AIDS: AIDS-associated eosinophilic folliculitis. *Am Fam Physician.* 2009 Mar 15;79(6):511-2.
21. Fitzpatrick's dermatology in general medicine, 7<sup>th</sup> edition, 2012, McGraw-Hill medical, Goldsmith L, p 2440-50

22. Jaquet A, et al. Cancer and HIV infection in referral hospitals from four West African countries. *Cancer Epidemiol.* 2015 Dec;39(6):1060-5.
23. Rogena EA et al. A review of the pattern of AIDS defining, HIV associated neoplasms and premalignant lesions diagnosed from 2000-2011 at Kenyatta National Hospital, Kenya. *Infect Agent Cancer.* 2015 Aug 24;10:28.
24. Brugnaro P, et al Non-AIDS defining malignancies among human immunodeficiency virus-positive subjects: Epidemiology and outcome after two decades of HAART era. *World J Virol.* 2015 Aug;4(3):209-18.
25. Guidelines on the Treatment of Skin and Oral HIV-Associated Conditions in Children and Adults. Geneva: World Health Organization; 2014.
26. Parker SR. The skin and HIV: no superficial matter. *Top Antivir Med.* 2014 Sep-Oct;22(4):680-4. PubMed PMID: 25398069.
27. Castillo RL, Racaza GZ, Roa FD. Ostraceous and inverse psoriasis with psoriatic arthritis as the presenting features of advanced HIV infection. *Singapore Med J.* 2014 Apr;55(4)
28. Rubinstein PG, Aboulafia DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS.* 2014 Feb 20;28(4):453-65.
29. Farsani TT, et al. Etiology and risk factors associated with a pruritic papular eruption in people living with HIV in India. *J Int AIDS Soc.* 2013 Sep 3;16:17325.
30. Kubica AW, Brewer JD. Melanoma in immunosuppressed patients. *Mayo Clin Proc.* 2012 Oct;87(10):991-1003.
31. Defoort JP, et al. Simultaneous detection of multiplex-amplified human immunodeficiency virus type 1 RNA, hepatitis C virus RNA, and hepatitis B virus

- DNA using a flow cytometer microsphere-based hybridization assay. *J Clin Microbiol.* 2000 Mar;38(3):1066-71.
32. UK Collaborative HIV Cohort Study Steering Committee. HLA B\*5701 status, disease progression, and response to antiretroviral therapy. *AIDS.* 2013 Oct 23;27(16):2587-92.
33. Fitzpatrick's dermatology in general medicine, 6<sup>th</sup> edition, 2003, Freedberg I, McGraw-Hill, p.2380
34. WHO guidelines 2017 for HIV infection
35. Κατευθυντήριες οδηγίες για HIV ΚΕΕΛΠΝΟ 2016
36. Baldo BA. Adverse events to monoclonal antibodies used for cancer therapy: Focus on hypersensitivity responses. *Oncoimmunology.* 2013 Oct 1;2(10)
37. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1972;498:1-25.
38. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 May;71(5):684-700.
39. Rook's textbook of dermatology, 7<sup>th</sup> edition, 2004, Burns T, Blackwell science p.73.9
40. Arroyave CM, Bhat KN, Crown R. Activation of the alternative pathway of the complement system by radiographic contrast media. *J Immunol.* 1976 Nov;117(5 Pt.2):1866-9.
41. Azevedo VF, et al. Leukopenia and thrombocytopenia induced by etanercept: two case reports and literature review. *Rev Bras Reumatol.* 2012 Jan-Feb;52(1):110-2
42. Colour atlas of immunology, Burmester G.R, 2003, p.200-5



43. Fitzpatrick's dermatology in general medicine, 2003, Freedberg I, McGraw-Hill, p.1489-90
44. Mittmann N, et al. Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome in an HIV cohort: an observational, retrospective case series study. *Am J Clin Dermatol.* 2012 Feb 1;13(1):49-54.
45. Todd G. Adverse cutaneous drug eruptions and HIV: a clinician's global perspective. *Dermatol Clin.* 2006 Oct;24(4):459-72.
46. L.A. Goldsmith, S.I. Katz, et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8<sup>th</sup> edition, Mc Graw-Hill Pub 2012, p: 449.
47. Agarwal N, Balasubramanyam A. Viral mechanisms of adipose dysfunction: lessons from HIV-1. *Vpr. Adipocyte.* 2014 Oct 30;4(1):55-9. doi: 10.4161/adip.29852.eCollection 2015 Jan-Mar.
48. Pirmohamed M, Park BK. HIV and drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001 Aug; 1(4):311-6.
49. Naldi L, Crotti S. Epidemiology of cutaneous drug-induced reactions. *G Ital Dermatol Venereol.* 2014 Apr; 149(2):207-18.
50. Wong KH, Chan KC. Sex differences in nevirapine rash. *Clin Infect Dis.* 2001 Dec 15; 33(12):2096-8.
51. Finkelstein JL, et al. HIV/AIDS and lipodystrophy: implications for clinical management in resource-limited settings. *J Int AIDS Soc.* 2015 Jan 15;18:19033.
52. Haissman JM, et al. Plasma cytokine levels in Tanzanian HIV-1-infected adults and the effect of antiretroviral treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 Dec 1;52(4):493-7.

53. Carr A, et al. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet*. 1998 Jun 20;351(9119):1881-3.
54. Daftarian MP, et al. Immune response to sulfamethoxazole in patients with AIDS. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1995 Mar;2(2):199-204.2
55. Srikanth BA, et al. Incidence of adverse drug reactions in human immune deficiency virus-positive patients using highly active antiretroviral therapy. *J Adv Pharm Technol Res*. 2012 Jan;3(1):62-7.
56. Chantachaeng W, et al. Cutaneous adverse reactions to sulfonamide antibiotics. *Asian Pac J Allergy, Immunol*. 2011 Sep;29(3):284-9. PubMed PMID: 22053600.
57. Rook's textbook of dermatology, 7<sup>th</sup> edition, 2004, Burns T, Blackwell science, p 73.6
58. Sarfo FS, et al. Incidence and determinants of nevirapine and efavirenz-related skin rashes in West Africans: nevirapine's epitaph? *PLoS One*. 2014 Apr 11;9(4):e94854.
59. Lokhande AJ, et al. Changing incidence of nevirapine-induced cutaneous drug reactions: After revised guideline Nov 2011. *Indian J Sex Transm Dis*. 2013 Jul;34(2):113-8.
60. Marinho AT, et al. Differences in nevirapine biotransformation as a factor for its sex-dependent dimorphic profile of adverse drug reactions. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Feb;69(2):476-82.
61. Reilly TP, et al. Is hydroxylamine-induced cytotoxicity a valid marker for hypersensitivity reactions to sulfamethoxazole in human immunodeficiency virus-infected individuals? *J Pharmacol Exp Ther*. 1999 Dec;291(3):1356-64.

62. Kalemeera F, Mengistu AT, Gaeseb J. Assessment of the nevirapine safety signal using data from the national antiretroviral dispensing database: a retrospective study. *J Pharm Policy Pract.* 2016 Feb 15;9:5.
63. Dhoro M, et al. Genetic variants of drug metabolizing enzymes and drug transporter (ABCB1) as possible biomarkers for adverse drug reactions in an HIV/AIDS cohort in Zimbabwe. *Curr HIV Res.* 2013 Sep;11(6):481-90.
64. Tiniakou E, Costenbader KH, Kriegel MA. Sex-specific environmental influences on the development of autoimmune diseases. *Clin Immunol.* 2013 Nov;149(2):182-91.
65. Sharma AM, Klarskov K, Uetrecht J. Nevirapine bioactivation and covalent binding in the skin. *Chem Res Toxicol.* 2013 Mar 18;26(3):410-21.
66. Voskuhl R. Sex differences in autoimmune diseases. *Biol Sex Differ.* 2011 Jan 4;2(1):1.
67. Thompson MA, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA.* 2010 Jul 21;304(3):321-33.
68. Medrano J, et al. Risk for immune-mediated liver reactions by nevirapine revisited. *AIDS Rev.* 2008 Apr-Jun;10(2):110-5.
69. Martin AM, et al. Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1\*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts. *AIDS.* 2005 Jan 3;19(1):97-9.
70. Dhoro M, et al. CYP2B6\*6, CYP2B6\*18, Body weight and sex are predictors of efavirenz pharmacokinetics and treatment response: population pharmacokinetic

- modeling in an HIV/AIDS and TB cohort in Zimbabwe. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2015 Mar 27;16:4.
71. Rodrigues Rde O, et al. Interleukin-10 gene polymorphism (-1082G/A) and allergy to efavirenz in patients infected with human immunodeficiency virus. *Braz J Infect Dis.* 2014 Jul-Aug;18(4):445-8.
72. Sarfo FS, et al. Incidence and determinants of nevirapine and efavirenz-related skin rashes in West Africans: nevirapine's epitaph? *PLoS One.* 2014 Apr 11;9(4):e94854
73. Sonenthal PD, et al. Baseline predictors of efavirenz-containing antiretroviral regimen adverse experiences. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014 Jul;23(7):773-7.
74. Sukasem C, Sungkanuparph S. Would a CYP2B6 test help HIV patients being treated with efavirenz? *Pharmacogenomics.* 2013 Jul;14(9):999-1001.
75. Sreenivasan S, Dasegowda V. Adverse effects after HAART Initiation in resource-limited settings: a prospective study from Mysore, India. *J Infect Dev Ctries.* 2010 Nov 24;4(11):750-3.
76. Laureillard D, et al Efavirenz replacement by immediate full-dose nevirapine is safe in HIV-1-infected patients in Cambodia. *HIV Med.* 2008 Aug;9(7):514-8.
77. Parienti JJ, et al.Efavirenz to nevirapine switch in HIV-1-infected patients with dyslipidemia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis.* 2007 Jul 15;45(2):263-6.
78. Ward DJ, Curtin JM. Switch from efavirenz to nevirapine associated with resolution of efavirenz-related neuropsychiatric adverse events and improvement in lipid profiles. *AIDS Patient Care STDS.* 2006 Aug;20(8):542-8.
79. Phillips EJ, Kuriakose B, Knowles SR. Efavirenz-induced skin eruption and successful desensitization. *Ann Pharmacother.* 2002 Mar;36(3):430-2.

80. Wong KH, Chan KC. Sex differences in nevirapine rash. *Clin Infect Dis.* 2001 Dec 15; 33(12):2096-8.
81. Suzuki A, et al. Raltegravir and Abacavir/Lamivudine in Japanese Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Patients with HIV Infection: a 48-Week Retrospective Pilot Analysis. *Jpn J Infect Dis.* 2016;69(1):33-8.
82. Rive CM, Bourke J, Phillips EJ. Testing for drug hypersensitivity syndromes. *Clin Biochem Rev.* 2013 Feb;34(1):15-38.
83. Shubber Z, et al. Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2013 Jun 1;27(9):1403-12.
84. Phillips E, Mallal S. Successful translation of pharmacogenetics into the clinic: the abacavir example. *Mol Diagn Ther.* 2009;13(1):1-9
85. Mehta U, Maartens G. Is it safe to switch between efavirenz and nevirapine in the event of toxicity? *Lancet Infect Dis.* 2007 Nov;7(11):733-8.
86. Easterbrook PJ, et al. Epidemiological risk factors for hypersensitivity reactions to abacavir. *HIV Med.* 2003 Oct;4(4):321-4.
87. Linhar LS, et al. Allergic diseases in subjects under 18 years living with HIV. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014 Jul 7;10(1):35
88. Vera JH, et al. The safety of flucloxacillin in HIV-infected patients with positive HLA-B\*5701 genotype. *AIDS.* 2013 Jan 28;27(3):484-5.
89. Chantachaeng W, et al. Cutaneous adverse reactions to sulfonamide antibiotics. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2011 Sep;29(3):284-9.
90. Shipley D, Ormerod AD. Drug-induced urticaria. Recognition and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(3):151-8.

91. Demoly P, et al. Nevirapine-induced cutaneous hypersensitivity reactions and successful tolerance induction. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Aug;104(2 Pt 1):504-5.
92. Demoly P, et al. Nelfinavir-induced urticaria and successful desensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 1998 Nov;102(5):875-6.
93. Coopman SA, et al. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med.* 1993 Jun 10;328(23):1670-4.
94. Paik S, et al. A Suspected Case of Efavirenz-Induced Stevens-Johnson Syndrome. *Drug Saf Case Rep.* 2015 Dec;2(1):15.
95. Carr DF, et al. CYP2B6 c.983T>C polymorphism is associated with nevirapine hypersensitivity in Malawian and Ugandan HIV populations. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Dec;69(12):3329-34.
96. Rive CM, Bourke J, Phillips EJ. Testing for drug hypersensitivity syndromes. *Clin Biochem Rev.* 2013 Feb;34(1):15-38.
97. Chantachaeng W, et al. Cutaneous adverse reactions to sulfonamide antibiotics. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2011 Sep;29(3):284-9.
98. Tandon VR, et al. Zidovudine-induced nail hyper-pigmentation in 45-year-old women prescribed for HIV/tuberculosis co-infection. *J Midlife Health.* 2016 Jan-Mar;7(1):38-40.
99. Tsilika K, et al. Secondary hyperpigmentation during interferon alfa treatment for chronic hepatitis C virus infection. *JAMA Dermatol.* 2013 Jun;149(6):675-7.
100. Chawre SM, et al. Zidovudine-induced nail pigmentation in a 12-year-old boy. *Indian J Pharmacol.* 2012 Nov-Dec;44(6):801-2.

101. Jakeman B, Nasiri M, Ruth L, Morse C, Mahatme S, Patel N. Comparing the Frequencies of Contraindicated Drug-Drug Interactions Between Differing Antiretroviral Regimens in HIV-Infected Patients. *Ann Pharmacother*. 2017 May;51(5):365-372.
102. NIH Guidelines for drug interactions for use of antiretroviral agents in HIV-1 adults and adolescence.
103. Lohse N, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med*. 2007 Jan 16;146(2):87-95.
104. Coopman SA, Johnson RA. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med*. 1993 Jun 10; 328(23):1670-4.
105. Rockstroh JK, DeJesus E, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 May 1;63(1):77-85.
106. Taqi SA, Zaki SA, Nilofer AR, Sami LB. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced Steven Johnson syndrome in an HIV-infected patient. *Indian J Pharmacol*. 2012 Jul-Aug;44(4):533-5.
107. Eluwa GI, Badru T, et al. Adverse drug reactions to antiretroviral therapy (ARVs): incidence, type and risk factors in Nigeria. *BMC Clin Pharmacol*. 2012 Feb 27;12:7.
108. Pistone G, Pistone A. Cutaneous Adverse Reactions to Highly Antiretroviral Therapy in HIV-Positive Patients. *Case Rep Dermatol*. 2014 May 17;6(2):145-9
109. Καντευθυντήριες οδηγίες ΚΕΕΛΠΝΟ επιδημιολογικά δεδομένα 2013

110. Paik S, et al. A Suspected Case of Efavirenz-Induced Stevens-Johnson Syndrome. *Drug Saf Case Rep*. 2015 Dec;2(1):15.
111. Chantachaeng W, et al. Cutaneous adverse reactions to sulfonamide antibiotics. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2011 Sep;29(3):284-9.
112. Medrano J, et al. Risk for immune-mediated liver reactions by nevirapine revisited. *AIDS Rev*. 2008 Apr-Jun;10(2):110-5.
113. Martin AM, et al. Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1\*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts. *AIDS*. 2005 Jan 3;19(1):97-9.
114. Borrás-Blasco J, et al. Adverse cutaneous reactions associated with the newest antiretroviral drugs in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Nov;62(5):879-88.
115. Gutierrez Mdel M, Mateo MG, Vidal F, Domingo P. Drug safety profile of integrase strand transfer inhibitors. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Apr;13(4):431-45.
116. Alves MD, Brites C, Sprinz E. HIV-associated lipodystrophy: a review from a Brazilian perspective. *Ther Clin Risk Manag*. 2014 Jul 17;10:559-66.
117. de Waal R, Cohen K, Maartens G. Systematic review of antiretroviral-associated lipodystrophy: lipoatrophy, but not central fat gain, is an antiretroviral adverse drug reaction. *PLoS One*. 2013 May 28;8(5): e63623.
118. Haubrich RH, et al. AIDS Clinical Trials Group (ACTG) A5142 Study Team. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS*. 2009 Jun 1;23(9):1109-18.
119. Srinivasa S, Grinspoon SK. Metabolic and body composition effects of newer



Antiretrovirals in HIV-infected patients. *Eur J Endocrinol.* 2014 Apr 10;170(5): R185-202.

120. Pantazis N, et al. AMACS. Treatment Modifications and Treatment-Limiting Toxicities or Side Effects: Risk Factors and Temporal Trends. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2015 Jul;31(7):707-17.