

## **Σύνδρομο της επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS)**

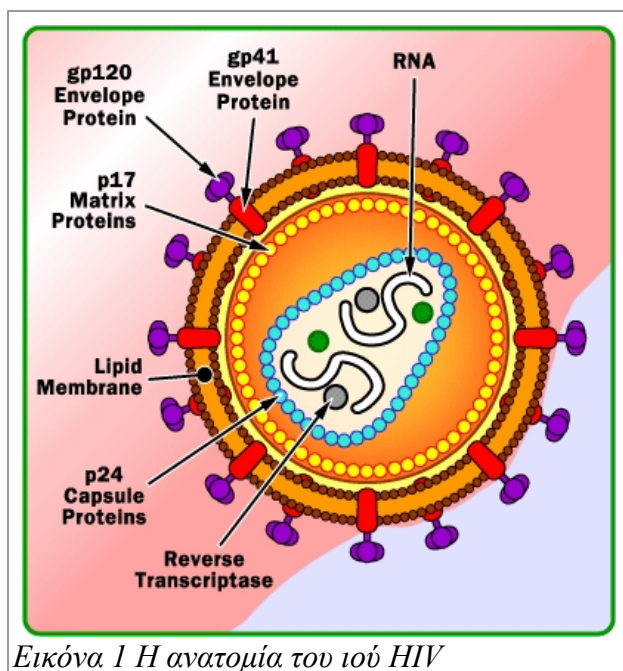
### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Το σύνδρομο ανθρώπινης επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (Acquired immune deficiency syndrome -AIDS) έχει ως αίτιο την εκδήλωση λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus – HIV). Η νόσος περιγράφηκε πρώτα το 1981, όταν είχε παρατηρηθεί μια ασυνήθιστα αυξημένη επίπτωση περιπτώσεων πνευμονίας από *Pneumocystis carinii* και σαρκωμάτων Kaposi σε προηγούμενα υγιείς ομοφυλόφιλους άνδρες. Η αναγνώριση του κυτταροπαθητικού ιού το 1983 και η ανάπτυξη του ειδικού διαγνωστικού ορολογικού τεστ το 1985 έθεσαν τις βάσεις για την ανάπτυξη μέτρων ως προς τη διάγνωση και τη θεραπεία. Επιπλέον, η θεραπεία άλλαξε δραματικά από την εισαγωγή των αντι-ιικών φαρμάκων το 1987 και από την εφαρμογή συνδυασμού αυτών, προσέγγιση γνωστή ως Υψηλής Αποτελεσματικότητας Αντιρετροϊκή Θεραπεία (highly active antiretroviral therapy - HAART), το 1996. Στα τρία χρόνια εφαρμογής της HAART η θνητότητα του AIDS, η νοσηρότητα και οι νοσοκομειακές εισαγωγές μειώθηκαν όλα στο 60-80%. Η μελέτη EuroSIDA, που συνέκρινε την πρώιμη περίοδο HAART με την προ-HAART και την ύστερη HAART (1998-2002) περίοδο, βρήκε ότι υπάρχει σταθερή μείωση της θνητότητας και της εξέλιξης της νόσου κατά τη σταθερή λήψη HAART. Παρά την έλλειψη οριστικής θεραπείας, η φυσική ιστορία της νόσου άλλαξε δραματικά.

Είναι χρήσιμο να ανασκοπήσουμε τη φυσική ιστορία της λοίμωξης HIV, όπως θα ήταν χωρίς τη λήψη αντιικής θεραπεία και να αναφερθούμε στην ταξινόμηση της νόσου, όπως προκύπτει από το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ (CDC) για τη

διάγνωση της λοίμωξης HIV και της νόσου του AIDS.

### **ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΙΟΥ**



*Εικόνα 1 Η ανατομία του ιού HIV*

Ο HIV ανήκει στους ρετροϊούς, είναι δηλαδή ιός RNA. Διαθέτει, εκτός από το γενετικό του υλικό (RNA), και το ένζυμο αντίστροφη μεταγραφή, με το οποίο μπορεί να γίνει σύνθεση DNA με μήτρα το RNA του ιού. Το γενετικό υλικό του ιού, καθώς και τα διάφορα ένζυμα που διαθέτει, είναι κλεισμένα σε ένα πρωτεϊνικό καψίδιο, το οποίο περιβάλλεται από ένα λιποπρωτεϊνικής φύσης έλυτρο. Ο ιός

προσβάλλει κυρίως τα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα, καθώς και άλλα είδη κυττάρων, όπως είναι τα κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα και τα νευρικά κύτταρα. Ο ιός εισβάλλει στα κύτταρα αυτά, αφού προσδεθεί στους ειδικούς υποδοχείς που υπάρχουν στην επιφάνειά τους.

### **ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ ΙΟΥ**

Στον οργανισμό του ανθρώπου ο ιός ανιχνεύεται κυρίως στο αίμα, στο σπέρμα, στις κολπικές εκκρίσεις, στο σάλιο, στα δάκρυα, στον ιδρώτα, στο μητρικό γάλα, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό κ.α. Στα τρία πρώτα, δηλαδή στο αίμα, στο σπέρμα και στις κολπικές εκκρίσεις, βρίσκεται σε πολύ μεγαλύτερες συγκεντρώσεις.

Η λοίμωξη από τον ιό HIV συνήθως μεταδίδεται μέσω σεξουαλικής επαφής, μέσω έκθεσης σε μολυσμένο αίμα (π.χ. με κοινή χρήση συριγγών ή σε άτομα που εργάζονται σε θέσεις με επαφή με αίμα) ή μέσω περιγεννητικής μετάδοσης. Σύμφωνα με τον οργανισμό CDC, σε ποσοστό μόλις 0,2 % δεν ανευρίσκεται σαφής αιτιολογικός προδιαθεσικός παράγοντας.

## **ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ**

Η ιός HIV-1 εισέρχεται συχνότερα στον ξενιστή δια της γεννητικής οδού. Η ιική πρωτεΐνη του φακέλλου του ιού, η γλυκοπρωτεΐνη GP-120, συνδέεται με τα CD4 (υποκατηγορία λεμφοκυττάρων, ονομάζονται και T-helper ή TH ή T4) στα δενδριτικά κύτταρα του διάμεσου ιστού που βρίσκονται στο τραχηλοκολπικό επιθήλιο, αλλά και σε άλλους ιστούς.

Ο ιός εμφανίζει τροπισμό για τα μακροφάγα (περισσότερο απ' ό,τι για τα T λεμφοκύτταρα). Προκειμένου να εισέλθει στα κύτταρα, χρησιμοποιεί ένα σημαντικό συν-υποδοχέα για την πρωτεΐνη GP-120 που για τα μακροφάγα έχει δειχθεί ότι είναι ένας επιφανειακός υποδοχέας χυμοκίνης, CCR5 [8,9]. Οι ιοί με τροπισμό προς τα μακροφάγα χαρακτηρίζονται ως R5, ενώ αυτοί με τροπισμό προς τα T λεμφοκύτταρα χαρακτηρίζονται ως X4 λόγω του υποδοχέα CXCR4 που υπάρχει σε αυτούς. Ασθενείς με ομοζυγωτικό έλλειμμα (deletion) στον CCR5 είναι σχετικά ανθεκτικοί σε λοίμωξη από R5 ενώ περιπτώσεις λοιμώξεων από X4 σπάνια έχουν αναφερθεί.

Τα κύτταρα που μολύνονται από τον ιό HIV συντήκονται με τα CD4+ λεμφοκύτταρα γεγονός που οδηγεί στη μετάδοση του ιού. Ο ιός ανιχνεύεται στους περιοχικούς λεμφαδένες εντός δύο ημερών από την έκθεση στους βλεννογόνους και στο πλάσμα εντός άλλων τριών ημερών. Μόλις ο ιός εισέλθει στο αίμα, ακολουθεί ευρεία διασπορά σε όργανα όπως ο εγκέφαλος, ο σπλήνας και οι λεμφαδένες

Κατά τη στιγμή της αρχικής λοίμωξης, οι ασθενείς έχουν έναν μεγάλο αριθμό ευπαθών CD4+ κυττάρων και καμία ανοσολογική αντίδραση ειδική για τον ιό HIV. Έτσι, ο διπλασιασμός του ιού είναι ταχύς. Τα επίπεδα του RNA του ιού HIV στο πλάσμα μπορεί να σκαρφαλώσουν ως την τιμή  $10^7$  αντίγραφα/mL και το αντιγόνο του ιού p24 μπορεί να υπερβεί τα 100 pg/mL.

Λόγω της εξέλιξης της ειδικής ανοσίας έναντι του ιού, κυρίως λόγω της εμφάνισης των ειδικών CD8+ κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων, τα επίπεδα του RNA πλάσματος,

πέφτουν εκθετικά κατά 2 με 3 λογαρίθμους, και τα συμπτώματα του οξέος συνδρόμου υποχωρούν. Χωρίς αντιρετροϊκή αγωγή, τα επίπεδα του RNA πλάσματος θα σταθεροποιηθούν εντός 6 μηνών από τη λοίμωξη. Παράγοντες του ιού, αλλά και του ξενιστή θα καθορίσουν τη φαρμακολογική παρέμβαση που θα ακολουθήσει.

Μερικά άτομα με θετική μόλυνση HIV χαρακτηρίζονται ως μακροχρόνιοι ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου (long-term nonprogressors), καθώς χωρίς τη λήψη αντιρετροϊκών, έχουν φυσιολογικούς αριθμούς CD4 και χαμηλή ή μη ανιχνεύσιμη ιαιμία. Αυτοί χαρακτηρίζονται από παρουσία θετικής μόλυνσης HIV για  $\geq 8$  έτη και τίτλο CD4  $>500/\text{mm}^3$  χωρίς τη λήψη ειδικής αγωγής.

Προκαταρκτικές έρευνες δείχνουν ότι η έναρξη επιθετικού συνδυασμού αντιικής αγωγής κατά την οξεία λοίμωξη προστατεύει τα ενεργοποιημένα HIV ειδικά T4 λεμφοκύτταρα από τη λοίμωξη και έτσι διατηρεί την HIV ειδική κυτταροτοξική T λεμφοκυτταρική απάντηση, δηλαδή την έκφραση μιας κατάστασης ίδιας με αυτή των long-term nonprogressors ασθενών.

Η διατήρηση της ανοσολογικής αντίδρασης των ασθενών έναντι του ιού HIV μπορεί επίσης να βραχύνει τη διάρκεια των συμπτωμάτων, που σχετίζονται με την οξεία λοίμωξη, και να εμποδίσει τη εξάπλωση του ιού προς άλλα όργανα. Παρόλα αυτά, η εκκρίωση του ιού μοιάζει απίθανη με την τρέχουσα θεραπευτική, γεγονός που βασίζεται σε μελέτες που έδειξαν ότι ο διπλασιασμός του ιού μπορεί να γίνει ακόμα και σε ασθενείς με πλήρως κατασταλμένο ιικό φορτίο.

## **ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ**

### **ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΑΙΜΑΤΟΣ**

Στην αρχική γενική εξέταση αίματος, κατά την πρωτογενή λοίμωξη από HIV-1, αναδεικνύεται λεμφοπενία ακολουθούμενη από λεμφοκυττάρωση με άτυπα λεμφοκύτταρα. Η

ανάλυση των λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών δείχνει αυξημένο αριθμό κυττάρων CD8 (υποκατηγορία λεμφοκυττάρων, ονομάζονται και Tsupressor ή  $T_{\text{S}}$  ή  $T_8$  και ελαττωμένο αριθμό κυττάρων CD4. Επίσης η τρανσαμινάση αμινοτρανσφεράση ορού μπορεί να είναι αυξημένη.

### **ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Η παρουσία της πρωτογενούς λοίμωξης HIV θα πρέπει να αναζητάται σε κάθε ασθενή με ιστορικό προηγούμενης έκθεσης και με τα προαναφερθέντα κλινικά χαρακτηριστικά.

Οι διαγνωστικές εξετάσεις, που είναι ειδικές για τον ιό HIV περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Αντισώματα κατά του ιού
- Αναζήτηση αντιγόνων του ιού
- Αναζήτηση ιικού DNA/RNA
- Καλλιέργειες ιού

Με την Ανοσοενζυμική -Ενζυμομετρική μέθοδο(ΕΙΑ) ELISA μπορεί να γίνει η ανίχνευση των αντισωμάτων έναντι των ιών HIV1/2, HIV-1 και HIV-2 στο πλάσμα και σε αποξηραμένες κηλίδες αίματος, στοματικών υγρών ή ούρων. Η μέθοδος έχει υψηλού βαθμού ευαισθησία και ειδικότητα. Σε περίπτωση όπου τα αντισώματα είναι αρνητικά, εκτός από την περίπτωση όπου η μόλυνση από HIV είναι όντως αρνητική υπάρχει και το ενδεχόμενο ο ασθενής να βρίσκεται στη χρονική περίοδο του παραθύρου (10-22 ημέρες κατά μέσο όρο και μέγιστο έξι μήνες), όπου η μόλυνση είναι πρόσφατη και δεν έχει γίνει ακόμα ορομετατροπή. Ο CDC συνιστά επανάληψη των αντισωμάτων σε 6 εβδομάδες, 12 εβδομάδες και 6 μήνες.

Τα θετικά αντισώματα θα πρέπει να επαληθεύονται με μέθοδο Western-Blot και με αναζήτηση ανοσοφθορίζοντων αντισωμάτων (έμμεσος ανοσοφθορισμός IFA), εξετάσεις με αυξημένη ειδικότητα.

Η μέθοδος Western-Blot ανιχνεύει αντισώματα έναντι πρωτεϊνών του ιού:

του πυρήνα : p17, p24, p55

πολυμεράσης: p31, p51, p66

του φακέλλου (envelope): gp41, gp120, gp160

### Ανίχνευση του ιού

Η αναζήτηση του αντιγόνου p24, για screening του ιού, έχει εξαιρετική ειδικότητα και μικρό κόστος, αλλά χαμηλή ευαισθησία.

Η αναζήτηση του προ-ιικού DNA (από 1-10 αντίγραφα) είναι δυνατή μέσω τεχνικής *PCR* και έχει ευαισθησία 99% και ειδικότητα 98%.

Η αναζήτηση του ιικού RNA κατά τη φάση της πρωτογενούς λοίμωξης στο πλάσμα των ασθενών γίνεται μέσω RT-PCR και αποτελεί τη μέθοδο εκλογής. Τα επίπεδα του RNA του ιού φθάνουν στο ζενίθ σε περίπου 3 εβδομάδες από την έκθεση με επίπεδα της τάξης 100,000 ως 1,000,000 αντιγράφων/mL. Αυτές οι τιμές στη συνέχεια μειώνονται μετά από τη λύση της αρχικής φάσης συμπτωμάτων της πρωτογενούς λοίμωξης, πιθανότατα λόγω της μεσολάβησης της ειδικής χυμικής και κυτταρικής ανοσίας. Για παράδειγμα το HIV RNA φθάνει στο ναδίρ σε σχεδόν 120 ημέρες. Η κυτταροτοξική ειδική για τον ιό HIV T-λεμφοκυτταρική αντίδραση προηγείται της ανιχνεύσιμης χυμικής αντίδρασης και συνοδεύεται από μείωση της συγκέντρωσης του ιού στο περιφερικό αίμα. Αυτή η αντίδραση φαίνεται ότι είναι κριτικής σημασίας για την φυσική ιστορία της νόσου.

Η ευρεία επέκταση των υποληθυσμών CD8 των T κυττάρων είναι σημαντική για την ελάττωση του ιικού φορτίου. Σε μια προοπτική μελέτη 33 ασθενών με πρωτογενή HIV-1 λοίμωξη, όσοι ασθενείς είχαν υψηλότερους τίτλους CD8 T κυττάρων μνήμης, είχαν χαμηλότερα ποσά ιικού φορτίου και μικρότερη πιθανότητα εξέλιξης της νόσου με χαμηλό αριθμό κυττάρων CD4 <math><300/\text{mm}^3</math>. Η διατήρηση υψηλών των επιπέδων των CD8 T κυττάρων αποτελεί σήμερα τον κύριο στόχο της αντιρετροϊκής θεραπείας στα πρώιμα στάδια της νόσου.

## **ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΙΟ HIV**

Η λοίμωξη από ιό HIV διακρίνεται στα ακόλουθα στάδια:

- Μετάδοση του ιού
- Πρωτογενής λοίμωξη από ιό HIV (οξεία λοίμωξη HIV ή οξύ σύνδρομο ορομετατροπής)
- Ορομετατροπή
- Κλινικά λανθάνουσα περίοδος με ή χωρίς επίμονη γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια
- Πρώιμη συμπτωματική λοίμωξη HIV (προηγούμενα γνωστή ως "σύμπλεγμα σχετιζόμενο με AIDS" ή ARC και τώρα αναφερόμενη ως "B συμπτώματα" σύμφωνα με την κατά CDC ταξινόμηση του 1993).
- Νόσος AIDS (που περιλαμβάνει τιμές αριθμού κυττάρων CD4 < 200/mm<sup>3</sup>).
- Προχωρημένη λοίμωξη HIV με τιμές αριθμού κυττάρων CD4 < 50/mm<sup>3</sup>.

### **ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗ HIV**

Η συμπτωματική πρωτογενής HIV λοίμωξη συμβαίνει στο 50-90% των περιπτώσεων. Ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου μετά από διαδερμική έκθεση στον ιό είναι 0,36% που είναι ο ίδιος με αυτόν κατά την σεξουαλική επαφή ή την χρήση της ίδιας βελόνας κατά τη χρήση ναρκωτικών ουσιών. Ο χρόνος από την έκθεση στον ιό ως την έναρξη συμπτωμάτων είναι 2-4 εβδομάδες, αλλά ο χρόνος επώασης μπορεί να φθάσει και τις 6 εβδομάδες. Τα οξεία συμπτώματα διαρκούν 1-4 εβδομάδες, με μέση διάρκεια δύο εβδομάδων.

### **ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ**

Οι περισσότεροι συμπτωματικοί άνδρες αναζητούν ιατρική βοήθεια, αλλά η διάγνωση διαλάθει λόγω της μη ειδικής φύσης των συμπτωμάτων και ευρημάτων:

- Πυρετός – 96 %
- Αδενοπάθεια – 74 %
- Φαρυγγίτιδα (μη εξιδρωματική) – 70 %

- Εξάνθημα – 70 %
- Μυαλγίες / Αρθραλγίες– 54 %
- Διάρροια και Κεφαλαλγία – 32 % η καθεμιά
- Ναυτία και έμετοι – 27 %
- Ηπατοσπληνομεγαλία – 14 %

Νευρολογικά συμπτώματα κατά την πρωτογενή λοίμωξη είναι ασυνήθη, αλλά περιλαμβάνουν μηνιγγοεγκεφαλίτιδα (8 %), περιφερική νευροπάθεια (8 %) και σπάνια παράλυση εγκεφαλικών συζυγιών, σύνδρομο Guillain-Barré, γνωσιακές διαταραχές ή ψύχωση

### **ΚΛΙΝΙΚΗ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΠΕΡΙΟΔΟΣ**

Από τη στιγμή της έκθεσης στον ιό, μέχρι την ορομετατροπή (μέγιστο διάστημα 6 μηνών) και μετά οι ασθενείς έχουν ένα σταθερό ιικό φορτίο και ένα σταθερό τίτλο CD4 για χρονικό διάστημα που ποικίλλει. Αυτό το “σταθερό σημείο” στο ιικό φορτίο και στον αριθμό των CD4 σχετίζεται με την πρόγνωση. Το ιικό φορτίο αποτελεί τον βασικότερο προγνωστικό δείκτη για την εξέλιξη της νόσου και ο τίτλος των CD4 αποτελεί τον αντίστοιχο δείκτη για τα τελικά στάδια της νόσου. Κατά τη διάρκεια της ασυμπτωματικής αυτής περιόδου, οι ασθενείς δεν έχουν ευρήματα κατά τη φυσική εξέταση εκτός από κάποια λεμφαδενοπάθεια. Οι λεμφαδένες φιλοξενούν μεγάλες ποσότητες εξωκυττάρων αθροίσεων του ιού.

### **ΠΡΩΙΜΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ HIV ΛΟΙΜΩΞΗ**

Τα **B συμπτώματα** της πρώιμης συμπτωματικής λοίμωξης απαντώνται σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, αλλά δεν είναι αποδεικτικά της νόσου του AIDS.

- Εξάνθημα
- Επίμονη Μονιλίαση κόλπου (κολπίτιδα από μύκητες Candida)
- Τριχωτή λευκοπλακία στόματος
- Έρπητας ζωστήρας
- Περιφερική νευροπάθεια



- Δυσπλασία τραχήλου
- Καρκίνωμα τραχήλου in situ
- Εμπύρετο ως 38,5°C ή διάρροια
- Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα
- Λιστερίωση

### **ΝΟΣΟΣ του AIDS**

Από το 1987, ο ορισμός του AIDS περιελάμβανε καταστάσεις βαριάς ανοσοκαταστολής, που αφορούσαν κυρίως την κυτταρική ανοσία. Οι καταστάσεις αυτές εμπλουτίστηκαν το 1993 και περιλαμβάνουν όλες τις παραπάνω νόσους (του 1987) με πρόσθετες την υποτροπιάζουσα βακτηριακή πνευμονία, το διηθητικό καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας και την πνευμονική φυματίωση

- Πνευμονία από *P. carinii* - 42.6 %
- Καντιντίαση οισοφάγου - 15.0 %
- Απώλεια βάρους – 10.7 %
- Σάρκωμα Kaposi – 10.7 %
- Διάχυτη λοίμωξη από *M. avium* – 4.8 %
- Φυματίωση– 4.5 %
- Λοίμωξη από Κυττρομεγαλοϊό – 3.7 %
- Άνοια σχετιζόμενη με HIV – 3.6 %
- Υποτροπιάζουσα βακτηριακή πνευμονία – 3.0 %
- Τοξοπλάσμωση – 2.6 %
- Ανοσοβλαστικό λέμφωμα - 1.9 %
- Χρόνια κρυπτοσποριδίαση - 1.5 %
- Λέμφωμα Burkitt - 1.5 %
- Διάχυτη ιστοπλάσμωση - 1.0 %

- Διηθητικό καρκίνωμα τραχήλου μήτρας - 0.9 %
- Χρόνιος Έρπητας ζωστήρας – 0.5 %

| Κατηγορίες CD4            | Κλινικές κατηγορίες |                             |                          |
|---------------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------------|
|                           | A. Ασυμπτωματική    | B. Συμπτωματική (όχι B ή C) | C. Ενδεικτική Νόσου AIDS |
| >500/ mm <sup>3</sup>     | A1                  | B1                          | C1                       |
| 200-299 / mm <sup>3</sup> | A2                  | B2                          | C2                       |
| <200/ mm <sup>3</sup>     | A3                  | B3                          | C3                       |

Σύμφωνα με την ταξινόμηση του 1993, οι ασθενείς των κατηγοριών A3, B3 και C1-C3, χαρακτηρίζονται ως πάσχοντες από τη νόσο του AIDS.

Η μέση τιμή του τίτλου των CD4 κατά την εισβολή της νόσου AIDS είναι 67/mm<sup>3</sup>. Παρόλα αυτά, υπάρχει ένα 10% ασθενών που αναπτύσσει νόσο AIDS με αριθμό CD4 200/mm<sup>3</sup>.

Η μέση τιμή από την έναρξη της βαριάς ανοσοκαταστολής (που ορίζεται από τον αριθμό CD4 < 200/mm<sup>3</sup> ως τη διάγνωση του AIDS είναι 12-18 μήνες για τους ασθενείς που δε λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία.

#### **ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΛΟΙΜΩΞΗ HIV**

Ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη από ιό HIV έχουν τίτλο CD4 < 50/mm<sup>3</sup>. Η μέση επιβίωσή τους είναι 12-18 μήνες αν δε λάβουν αντιρετροϊκή αγωγή.

#### **ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ HIV**

##### **ΥΨΗΛΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΑΝΙΤΡΕΤΡΟΪΚΗ ΑΓΩΓΗ**

Η εισαγωγή της υψηλού βαθμού ART έχει συνοδευτεί από δραματική μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας της νόσου HIV. Τα ποσοστά θνητότητας στις ΗΠΑ μειώθηκαν από το 42% (1996 – 1997) στο 33% (1998 με 2000). Η μελέτη EuroSIDA έδειξε δρα-

ματική πτώση στη θνητότητα από 23.3 ανά 100 ασθενείς-έτη το 1994 στο 4.1 ανά 100 ασθενείς-έτη το 1998.

### **ΣΤΟΧΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

Οι στόχοι της αντιρετροϊκής θεραπείας (ART) είναι οι ακόλουθοι:

- Καταστολή του ιικού φορτίου σε  $< 50$  αντίγραφα/mL για όσο μεγαλύτερο χρονικό διάστημα είναι δυνατό
- Βελτίωση της ποιότητας ζωής και του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών
- Διατήρηση μελλοντικών θεραπευτικών επιλογών
- Αποκατάσταση της ανοσολογικής λειτουργίας (όπως φαίνεται από τον τίτλο των CD4 κυττάρων) και προστασία του ανοσοποιητικού συστήματος
  - Ελάττωση του κινδύνου μετάδοσης του ιού HIV σε άλλα άτομα

### **ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

Οι βασικοί παράγοντες που δείχνουν την ανάγκη έναρξης αντιρετροϊκής θεραπείας είναι η παρουσία συμπτωματικής HIV νόσου και ο χαμηλός αριθμός CD4 και υπάρχει μια γενική συμφωνία σχετικά με την συμπτωματική νόσο HIV, ότι οι ασθενείς με  $CD4 < 200$  κύτταρα/μL θα πρέπει να ξεκινήσουν θεραπεία. Δεν υπάρχουν πειστικά επιστημονικά δεδομένα σχετικά με την αξία της έναρξης αγωγής σε ασυμπτωματικούς ασθενείς και σε ασθενείς με τιμές  $CD4 > 350$  κύτταρα /μL, ενώ οι ασθενείς με τίτλο CD4 μεταξύ 200 και 350 κύτταρα/μL, οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να συνεκτιμούν τους πιθανούς κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας, από τη στιγμή που τα σύγχρονα φάρμακα έχουν σχετικά βραχυπρόθεσμη αλλά και μακροπρόθεσμη τοξικότητα.

### **ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

Σε ασθενείς που θέλουν και είναι ικανοί να λάβουν αγωγή με ART, συστήνουμε τα παρακάτω:

- Ασθενείς με συμπτωματική νόσο HIV, όπως νοσήματα ειδικά με τη διάγνωση του

AIDS , αδυναμία ή εξάνθημα θα πρέπει να ξεκινούν αγωγή ART.

- Ασθενείς με τίτλο CD4 < 200 κύτταρα/μL θα πρέπει να ξεκινούν αγωγή ART.
- Οι κλινικοί θα πρέπει να συζητούν σχετικά με το κόστος και το όφελος από την εφαρμογή θεραπείας σε ασθενείς με τίτλο CD4 >200 και <350 κύτταρα/μL. Ασθενείς με υψηλό ιικό φορτίο (πάνω από 100,000 αντίγραφα/mL) ή ταχεία πτώση του τίτλου CD4 θα πρέπει να ενθαρρύνονται να ξεκινούν αγωγή.
- Ασθενείς με οξεία λοίμωξη HIV μπορεί να υποψήφιοι για ART.
- Έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με στόχο τη μείωση του κινδύνου μετάδοσης του ιού στο έμβρυο (κάθετη μετάδοση).
- Ασθενείς με ένδειξη έναρξης θεραπείας, αλλά με ψυχοκοινωνικές παραμέτρους που καθιστούν την συμμόρφωση στη θεραπεία αμφίβολη, και εφόσον δεν έχουν νόσο σχετιζόμενη με HIV επικίνδυνη για τη ζωή, είναι σκόπιμο να γίνεται καθυστέρηση της θεραπείας και προσπάθεια διόρθωσης των παραγόντων. Ασθενείς με νόσο απειλητική για τη ζωή, θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία ακόμα κι αν ο ασθενής φαίνεται απίθανο να συμμορφωθεί.

### **ΚΑΤΑΝΟΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΧΗΜΑΤΩΝ**

Τα αντιρετροϊκά φάρμακα είναι ουσίες για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων από ρετροϊούς, κυρίως HIV. Όταν τα φάρμακα αυτά λαμβάνονται σε συνδυασμό των τριών-τεσσάρων, η προσέγγιση αυτή είναι γνωστή ως Υψηλής Αποτελεσματικότητας Αντιρετροϊκή Θεραπεία (HAART). Εξαιτίας της πολυπλοκότητας της σύνθεσης ενός θεραπευτικού σχήματος, της βαρύτητας των παρενεργειών και της σημασίας της συμμόρφωσης για την αποφυγή ανάπτυξης ανθεκτικότητας του ιού, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας επισημαίνει τη σημασία του προσεκτικού σχεδιασμού του θεραπευτικού σχήματος.

Υπάρχουν διαφορετικές κατηγορίες αντιρετροϊκών φαρμάκων που δρουν σε διαφορετικά στάδια του κύκλου του ιού HIV.

***Τα αντιρετροϊκά ταξινομούνται με βάση τη φάση του κύκλου ζωής του***

***ρετροϊού που αναστέλλουν***

- Τα νουκλεοσιδικά/νουκλεοτιδικά ανάλογα της αντίστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) αναστέλλουν την ανάστροφη μεταγραφή του ιού, εσωματούμενα στο νέο παραγόμενο ιικό DNA και εμποδίζοντας την περαιτέρω επιμήκυνση του (π.χ. zidovudin, lamivudin, tenofovir, emtricitabine, abacavir)
- Τα μη νουκλεοσιδικά ανάλογα της αντίστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs) αναστέλλουν την ανάστροφη μεταγραφή του ιού, που ενώνονται με το ένζυμο και παρεμποδίζουν τη λειτουργία του (π.χ. efavirenz)
- Οι αναστολείς πρωτεάσης (Pis) εμποδίζουν τη δράση της πρωτεάσης, ενός ενζύμου που χρησιμοποιεί ο ιός HIV για την πέψη των αρχικών πρωτεϊνών και την τελική δημιουργία των νέων νιόνων. (π.χ. Lopinavir, atazanavir))
- Οι αναστολείς ιντεγρασών αναστέλλουν το ένζυμο ιντεγράση που είναι υπεύθυνη για την ενσωμάτωση του ιικού DNA στο DNA του μολυσμένου κυττάρου. Υπάρχουν διάφοροι αναστολείς σήμερα σε διάφορες κλινικές μελέτες, με την raltegravir να είναι η πρώτη που έλαβε άδεια κυκλοφορίας από τον FDA τον Οκτώβριο του 2007.
- Οι αναστολείς εισόδου (και σύντηξης) μεσολαβούν στη συγχώνευση, σύντηξη και είσοδο του HIV-1 στο κύτταρο του ξενιστή αναστέλλοντας έναν ή αρκετούς στόχους. Οι ουσίες maraviroc και enfuvirtide είναι δύο διαθέσιμοι παράγοντες αυτής της κατηγορίας.
- Οι αναστολείς ωρίμανσης αναστέλλουν το τελευταίο βήμα της διαδικασίας gag που είναι το στάδιο διάσχισης της ιικής πολυπρωτεΐνης του καψιδίου, αναστέλλοντας έτσι την μετατροπή της πολυπρωτεΐνης στην ώριμη πρωτεΐνη του καψιδίου p24. Επειδή αυτά τα ιικά σωματίδια έχουν ελλειμματικό πυρήνα, τα νιόνων που απελευθερώνονται αποτελούνται από μη λοιμώδη σωματίδια. Δεν υπάρχουν φάρμακα αυτής της

κατηγορίας αυτή τη στιγμή διαθέσιμα, αν και δύο είναι υπό κλινικές μελέτες, τα bevirimat και nivecon.

- Αναστολείς ευρέως φάσματος. Μερικά φυσικά αντιικά, όπως εκχυλίσματα συγκεκριμένων ειδών μανιταριών, μπορεί να περιέχουν πολλαπλές φαρμακολογικά ενεργείς ουσίες, που επιτίθενται σε διαφορετικά στάδια του κύκλου ζωής του ιού.

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιρετροϊκή αγωγή (ART) όπως δημοσιεύτηκαν στο Journal of the American Medical Association τον Αύγουστο του 2008 απευθύνεται σε ενήλικες και εφήβους με λοίμωξη HIV και συνιστά την έναρξη αγωγής πριν ο τίτλος των CD4 πέσει κάτω από 350κύτταρα/μL και η αγωγή να εξατομικεύεται ανάλογα την περίπτωση του ασθενούς και τη συννοσηρότητα. Ως αρχική θεραπεία συνιστώνται 2 NRTIs και είτε ένα NNRTI ή ένα ritonavir PI. Επί θεραπευτικής αποτυχίας, ο στόχος της επακόλουθης θεραπείας είναι η καταστολή του HIV-RNA σε επίπεδα μη ανιχνεύσιμα και η θεραπεία θα πρέπει ιδανικά να περιλαμβάνει τρία νέα φάρμακα στα οποία ο ιός να έχει ευαισθησία.

Τα προτιμώμενα θεραπευτικά σχήματα έναρξης είναι :

- efavirenz + zidovudine + lamivudine
- efavirenz + tenofovir + emtricitabine
- lopinavir ενισχυόμενη με ritonavir + zidovudine + lamivudine
- lopinavir ενισχυόμενη με ritonavir + tenofovir + emtricitabine

### **ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΧΗΜΑΤΩΝ**

Η υψηλής αποτελεσματικότητας αντιρετροϊκή θεραπεία (HAART) θα πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον τρία ενεργά αντιρετροϊκά φάρμακα. Τα σχήματα θεωρείται ότι έχουν μια βάση και μια ραχοκοκκαλιά. Η βάση περιλαμβάνει ένα NNRTI ή PI. Η ραχοκοκκαλιά τυπικά αποτελείται από δύο NRTI.

---

## *BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ*

- 1. Lee Goldman and J. Claude Bennett Νοσολογία του Cecil 2003, Εκδόσεις Πασχαλίδη, τόμος III Κεφ. 406 HIV και Σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας, σελ. 2720 -2794*
- 2. Jeremy Berg, John Tymoczko, Lubert Stry—5th ed, 2007, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, Βιοχημεία.*
- 3. Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, Peter Walter, Molecular Biology of the Cell - Fifth Edition.*
- 4. Natural history and classification of HIV-1 infection-I .John G Bartlett, Up To Date 13.2, 2005.*
- 5. Primary HIV-1 infection: Pathogenesis; epidemiology and clinical manifestations Amy E Colson and Paul E Sax, Up To Date 13.2, 2005.*
- 6. Initial antiretroviral therapy for HIV infection-I. John G Bartlett, Up To Date 13.2, 2005.*