

Ελληνικά Αρχεία

# AIDS

Hellenic Archives



ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ AIDS  
EDITION OF THE HELLENIC ASSOCIATION FOR THE STUDY AND CONTROL OF AIDS

<http://www.aids.org.gr>  
e-mail: [eemaa@aids.org.gr](mailto:eemaa@aids.org.gr)  
ISSN 1105-8900



# ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΑΡΧΕΙΑ AIDS

## ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ AIDS



**Ιδιοκτήτης:** Ελληνική Εταιρεία Μελέτης και Αντιμετώπισης του AIDS

Ερυθρού Σταυρού 6, 11527 Αθήνα • Τηλ. και Fax: 210-6983945

e-mail: eemaa@aids.org.gr • Website: www.aids.org.gr

### ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος: **Μ. Κ. Λαζανάς**

Αντιπρόεδρος: **Χ. Γώγος**

Γενικός Γραμματέας: **Γ. Χρύσος**

Ειδικός Γραμματέας: **Β. Παπασταμόπουλος**

Ταμίας: **Κ. Θωμάτου**

Μέλη: **Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης, Π. Κολλάρας, Ν. Μαγκαφάς, Β. Παπαρίζος**

### ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΚΔΟΣΗΣ

Πρόεδρος: **Μ. Κ. Λαζανάς**

Διευθύντρια Σύνταξης: **Μ. Χίνη**

Αναπλ. Διευθυντές Σύνταξης: **Χ. Λούπα, Γ. Τσεκές**

Μέλη: **Δ. Αγραφιώτης, Ε. Βογιατζάκης, Ν. Μαγκαφάς, Μ. Μαραγκός,  
Ζ. Μάτσου, Σ. Μεταλλίδης, Γ. Ξυλωμένος, Α. Παπαδόπουλος,  
Β. Παπαρίζος, Β. Παπασταμόπουλος, Δ. Παρασκευής, Ν. Σύψας,  
Κ. Τσαλιμαλά, Γ. Χρύσος, Ε. Χωρέμη-Παπαδοπούλου, Α. Ψαρρά**

ISSN 1105-8900

Εκδότης: **Μ. Κ. Λαζανάς**

Επιστημονική Αλληλογραφία: **"ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΑΡΧΕΙΑ AIDS"**

**Μ. Χίνη**

**Τ.Θ. 14085 – 11521 Αθήνα**

e-mail: **eemaa@aids.org.gr**

Εγγραφές Συνδρομητών **P.O BOX 14085**

Συνδρομές: **GR-11521 Athens**

Ετήσιες Συνδρομές: **Γιατροί**

**15.00 €**

**Μέλη Ε.Ε.Μ.Α.Α.**

**6.00 €**

**Εταιρείες – Οργανισμοί – Βιβλιοθήκες**

**50.00 €**

**Εξωτερικό**

**110.00 €**

Εκτύπωση: **Focus on Health – Τηλ.: 210-7223046 • Fax: 210-7223220**

Τα "ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΑΡΧΕΙΑ AIDS" περιλαμβάνονται στα Ελληνικά επιστημονικά περιοδικά με Εθνική αναγνώριση σύμφωνα με την Υπουργική απόφαση Α 1<sup>ο</sup>/543/99, ΦΕΚ τεύχος 2<sup>ο</sup> αριθ. φύλλου 122 18/02/1999



## HELLENIC ARCHIVES of AIDS

QUARTERLY SCIENTIFIC EDITION OF THE HELLENIC ASSOCIATION  
FOR THE STUDY AND CONTROL OF AIDS

Edited by the: Hellenic Association For the Study and Control of AIDS  
6, Erythrou Stavrou Str., 115 27 Athens • Tel. & Fax: (+30) 210-6983945  
e-mail: eemaa@aids.org.gr • Website: www.aids.org.gr

### ADVISORY BOARD

*President:* M. K. Lazanas  
*Vice-President:* C. Gogos  
*Secretary:* G. Chrysos  
*Special Secretary:* V. Papastamopoulos  
*Treasurer:* K. Thomatou  
*Members:* P. Gargalianos-Kakolyris, P. Kollaras, N. Mangafas, V. Paparizos

### EDITORIAL BOARD

*Chairman:* M. K. Lazanas  
*Editor in Chief:* M. Chini  
*Asst. Editor in Chief:* Ch. Loupa, G. Tsekas  
*Members:* D. Agrafiotis, E. Choremi-Papadopoulou, G. Chrysos, G. Xylomenos,  
N. Mangafas, M. Marangos, Z. Matsou, S. Metallidis, A. Papadopoulou,  
V. Paparizos, V. Papastamopoulos, D. Paraskevis, A. Psarra, N. Sipsas,  
K. Tsalimalma, E. Vogiatzakis

ISSN 1105-8900

*Scientific Correspondence:* "HELLENIC ARCHIVES of AIDS"  
M. Chini, P.O Box 14085  
11521 Athens Greece

e-mail: eemaa@aids.org.gr

*Subscriptions:* P.O. BOX 14085  
GR – 11521 Athens

<i>Annual Subscriptions:</i> Doctors	15,00 €
Members of H.A.S.C.A	6,00 €
Societies – Organizations – Libraries	50,00 €
Abroad	110,00 €

*Published By:* Focus on Health – Tel.: (+30) 210-7223046 • Fax: 210-7223220

---

**ΠΡΟΣ**

**ΕΛΛΗΝΙΚΑ Αρχεία AIDS  
ΤΑΧΥΔΡΟΜΙΚΗ ΘΥΡΙΔΑ 14085  
11521 ΑΘΗΝΑ**

ΑΙΤΗΣΗ ΕΓΓΡΑΦΗΣ ΣΥΝΔΡΟΜΗΤΗ\*  
ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΑΛΛΑΓΗΣ ΔΙΕΥΘΥΝΣΕΩΣ

**ΕΤΗΣΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΗ:**

Φυσικά πρόσωπα	15.00 €
Μέλη Ε.Ε.Μ.Α.ΑIDS	6.00 €
Νομικά πρόσωπα, Οργανισμοί	50.00 €
Εξωτερικό	110.00 €

Παρακαλώ να με εγγράψετε συνδρομητή / ή να γίνει διόρθωση της διεύθυνσέως μου:

ΕΠΩΝΥΜΟ ..... ΟΝΟΜΑ .....

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ ..... ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ .....

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΓΙΑ ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑ .....

ΠΟΛΗ ..... Τ.Κ ..... ΤΗΛΕΦΩΝΟ.....FAX .....

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

Οι συνδρομές αποστέλλονται με ΤΑΧΥΔΡΟΜΙΚΗ ΕΠΙΤΑΓΗ στη Διεύθυνση:  
Ε.Ε.Μ.Α.ΑIDS, Ταχυδρομική θυρίδα 14085, 11521 ΑΘΗΝΑ

---

## Οδηγίες για τους συγγραφείς

Τα «Ελληνικά Αρχεία AIDS» έχουν ως βασικό σκοπό τη συνεχή εκπαίδευση και πληροφόρηση των γιατρών και κάθε επιστήμονα που ασχολείται με το νεοφανές και πολύπλευρο βιολογικό, ιατρικό, οικονομικό, κοινωνικό, νομικό και ηθικοδεοντολογικό πρόβλημα του AIDS. Κύρια επιδίωξη είναι η δημοσίευση μελετών που αναφέρονται άμεσα ή έμμεσα στους παραπάνω τομείς. Ιδιαίτερα προτιμούνται άρθρα ανασκοπήσεως γενικότερου ενδιαφέροντος, επίσης άρθρα που αναφέρονται σε επίκαιρα θέματα, σε διαγνωστικά προβλήματα και νέα τεχνολογία. Γίνονται επίσης δεκτές για δημοσίευση ερευνητικές εργασίες, ειδικά άρθρα που αφορούν τον υγειονομικό τομέα, την κοινωνική πολιτική κ.λπ. Για το Ενημερωτικό Δελτίο γίνονται δεκτές επιστολές, ανασκοπήσεις βιβλίων, περιοδικών, συνεδρίων, ενδιαφέρουσες επισημάνσεις και προτάσεις, στατιστικά στοιχεία κ.λπ. Τέλος, γίνονται δεκτές και εργασίες που αναφέρονται όχι μόνο στο AIDS αλλά σε θέματα λοιμώξεων γενικά, δεδομένου ότι σε κάθε τεύχος υπάρχει η δυνατότητα δημοσίευσης ενός αριθμού τέτοιων άρθρων.

Οι μελέτες που υποβάλλονται για δημοσίευση πρέπει να είναι γραμμένες σε ομοιόμορφη γλώσσα, κατά προτίμηση τη νεοελληνική δημοτική, να είναι καλά τεκμηριωμένες πειραματικά και βιβλιογραφικά, να μην έχουν δημοσιευθεί ή να μην έχουν υποβληθεί για έγκριση σε άλλο περιοδικό.

Η αποστολή της μελέτης θα πρέπει να συνοδεύεται από επιστολή στην οποία θα δηλώνεται το πιο κατάλληλο τμήμα του περιοδικού (π.χ. ερευνητική εργασία, ανασκόπηση, διαγνωστικά προβλήματα, επίκαιρα θέματα), η διεύθυνση και το τηλέφωνο του συγγραφέα που είναι υπεύθυνος για την αλληλογραφία σχετικά με την υποβαλλόμενη εργασία. Επίσης, στην επιστολή αυτή θα δηλώνεται ότι το κείμενο έχει εγκριθεί από όλους τους συγγραφείς της μελέτης.

Τα προς δημοσίευση άρθρα θα πρέπει να είναι δακτυλογραφημένα στη μια όψη του φύλλου με διπλό διάστημα και κατάλληλο περιθώριο και να στέλνονται σε τρία πλήρη αντίγραφα (περιλαμβανομένων των πινάκων, σχημάτων και φωτογραφιών) στην ακόλουθη διεύθυνση:

**E.E.M.A. AIDS  
M. XINH  
T.Θ. 14085  
11521 – ΑΘΗΝΑ**

Ειδικότερα, για την πραγμάτωση των σκοπών του περιοδικού δημοσιεύονται:

- 1. Άρθρα σύνταξης:** Σύντομα ανασκοπικά άρθρα σε επίκαιρα και αμφιλεγόμενα θέματα, που γράφονται με προτροπή της συντακτικής επιτροπής. Όταν εκφράζουν συλλογικά τη Σύνταξη του περιοδικού, είναι ανυπόγραφα. Στις άλλες περιπτώσεις είναι ενυπόγραφα.
- 2. Γενικά θέματα,** που σχετίζονται με τις επιπτώσεις της υγείας και δεν εμπίπτουν στις άλλες κατηγορίες άρθρων του περιοδικού.
- 3. Ανασκοπήσεις:** Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων, στις οποίες υπογραμμίζονται ιδιαίτερα οι σύγχρονες απόψεις.
- 4. Ερευνητικές εργασίες:** Κλινικές δοκιμές ή μη πειραματικές έρευνες προοπτικού ή αναδρομικού χαρακτήρα, που πραγματοποιήθηκαν με βάση ένα ερευνητικό πρωτόκολλο, το οποίο θα περιγράφεται αναλυτικά στη μεθοδολογία. Περιέχουν πρωτοδημοσιευόμενα αποτελέσματα.
- 5. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις:** Γίνονται δεκτά άρθρα, εφόσον αφορούν νέα ή πολύ σπάνια νοσήματα, εφαρμόστηκαν νέα διαγνωστικά κριτήρια κι έχει ακολουθηθεί νέα θεραπευτική μεθόδευση με ελεγχμένο το αποτέλεσμα.

6. **Επίκαιρα θέματα:** Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα.
7. **Σεμινάρια, στρογγυλά τραπέζια, κλινικοπαθολογοανατομικές συζητήσεις.**
8. **Γράμματα προς τη Σύntαξη:** Περιέχουν κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα, πρόδρομα αποτελέσματα εργασιών, παρατηρήσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες, κρίσεις για το περιοδικό κ.λπ. Δημοσιεύονται ενυπόγραφα.
9. **Άρθρα εκπαιδευτικού περιεχομένου.**
10. **Ειδικά άρθρα.**

Η διάταξη της ύλης περιλαμβάνει: Τίτλο, ελληνική περίληψη, περίληψη στην αγγλική, λέξεις ευρετηριασμού, εισαγωγή, μεθοδολογία, αποτελέσματα, συζήτηση, ευχαριστίες, βιβλιογραφικές παραπομπές, πίνακες, εικόνες, λεζάντες εικόνων. Όλες οι σελίδες αριθμούνται αρχίζοντας από τη σελίδα με τον τίτλο.

**Τίτλος:** Στη σελίδα που αναγράφεται ο τίτλος γράφονται και τα ονόματα των συγγραφέων με την εξής σειρά: Μικρό όνομα, αρχικό πατέρα ή συζύγου (προκειμένου για γυναίκες συγγραφείς), επίθετο. Στο κάτω μέρος της σελίδας γράφεται η διεύθυνση και ο συγγραφέας που πρέπει να επικοινωνεί με το περιοδικό για κάθε ενημέρωση σχετικά με τη μελέτη που υποβάλλεται.

**Η περίληψη στην ελληνική** δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 150 λέξεις. Να περιέχει το σκοπό, τα βασικά ευρήματα και τα κύρια συμπεράσματα κατά τρόπο κατανοητό χωρίς να είναι ανάγκη να γίνεται αναδρομή στο κείμενο.

Μετά την περίληψη παρατίθενται 3-10 λέξεις (όροι ή μικρές φράσεις) ευρετηριασμού, απαραίτητες για τη σύνταξη των ευρετηρίων του περιοδικού. Οι λέξεις αυτές πρέπει να αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους λεξικογράφησης (Index Medicus).

Στον πρόλογο πρέπει να παρατίθενται όλες οι γνώσεις που είναι απαραίτητες για να κατανοηθούν τα αποτελέσματα, χωρίς όμως να γίνεται «εκτεταμένη θεώρηση του θέματος».

Στο κεφάλαιο «Υλικό και Μέθοδοι» πρέπει να αναγράφονται όλες οι πληροφορίες ώστε να μπορούν να επαναληφθούν τα πειράματα. Όταν οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι καθιερωμένες, πρέπει να αναφέρονται με συντομία και να αναγράφεται η βιβλιογραφική παραπομπή. Στην περίπτωση ερευνών που αφορούν ανθρώπους, πρέπει ιδιαίτερα να τονιστεί ότι η έρευνα πραγματοποιήθηκε με βάση τη Διακήρυξη του Ελσίνκι

(1975). Η φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη, πρέπει να αναφέρονται με την κοινόχρηστη ονομασία τους.

Στα αποτελέσματα πρέπει να γράφονται τα αποτελέσματα με τρόπο σαφή. Η χρησιμοποίηση πινάκων και εικόνων, πρέπει να περιορίζεται στον απόλυτα απαραίτητο αριθμό για την κατανόηση της μελέτης.

Δεν πρέπει να αναγράφονται στο κείμενο όλα τα δεδομένα πινάκων και εικόνων αλλά μόνο να αναλύονται σ' αυτό οι κύριες παρατηρήσεις.

Οι φωτογραφίες, τα σχήματα και τα διαγράμματα κ.λπ. ονομάζονται ως εικόνες και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς, όπως και οι πίνακες (π.χ. Εικόνα 1, Εικόνα 2, Πίνακας 1 κ.ο.κ).

Στη συζήτηση επιχειρείται ερμηνεία των αποτελεσμάτων και σύγκριση με τα αποτελέσματα άλλων δημοσιεύσεων. Δεν πρέπει να γίνεται λεπτομερειακή αναφορά στα αποτελέσματα.

Η βιβλιογραφία αναγράφεται διαδοχικά με τη σειρά που αναφέρεται στο κείμενο, πίνακες και επεξηγήσεις σχημάτων και φωτογραφιών. Η σημείωση των βιβλιογραφικών παραπομπών στα σημεία αυτά γίνεται με αραβικούς αριθμούς σε παρένθεση (Σύστημα Vancouver, 4<sup>η</sup> έκδοση, 1991).

Σε ορισμένες περιπτώσεις που θεωρείται σκόπιμο από τους συγγραφείς να αναφερθούν στο όνομα του συγγραφέα ή των συγγραφέων (όταν είναι 2) ή του πρώτου συγγραφέα και συνέχεια η σύντμηση «και συν.», όταν οι συγγραφείς είναι περισσότεροι από 2, τότε σημειώνεται σε παρένθεση με αραβικό αριθμό η παραπομπή χωρίς να γράφεται η χρονολογία δημοσίευσης. Δεν επιτρέπεται η αναφορά και η αναγραφή στο τμήμα της βιβλιογραφίας μελετών που δεν έχουν δημοσιευθεί, όπως π.χ. αδημοσίευτα αποτελέσματα, εργασία υποβληθείσα, εργασία υπό εκτύπωση. Ο τίτλος των περιοδικών αναγράφεται με σύντμηση.

Για κάθε σχετική πληροφορία παρακαλούνται οι ενδιαφερόμενοι να ανατρέχουν στον κατάλογο των περιοδικών που καταχωρούνται στο «Index Medicus» και αναγράφονται στην έκδοση Ιανουαρίου κάθε χρόνο.

Το όνομα γράφεται πάντα μετά το επώνυμο. Ακολουθεί ο τίτλος της εργασίας, ο τίτλος του περιοδικού, η χρονολογία, ο τόμος, η πρώτη σελίδα και η τελευταία σελίδα της δημοσίευσης.

Όταν οι συγγραφείς είναι 6 ή λιγότεροι, αναγράφονται όλοι. Όταν είναι περισσότεροι από 6 τότε αναγράφονται οι 6 πρώτοι και ακολουθεί η ένδειξη «και συν» ή «et al».

Π.χ. Watkins J.A., Carman P.S., Melling W.S.: In vitro inhibition of CL. difficile. Amer. J. Clin. Path. 1985, 3: 125-131.

Σε περίπτωση που δεν αναφέρεται όνομα συγγραφέως σημειώνεται η λέξη Ανώνυμος (για ελληνική δημοσίευση) ή Anonymous.

Π.χ. Anonymous. Carcinoid tumors and syndrome (Editorial). JAMA 1986, 83-85.

Παραπομπές που αναφέρονται σε εργασίες, που δημοσιεύονται σε συμπληρώματα (supplements) εκδόσεων, πρέπει να συνοδεύονται με τον αριθμό του συμπληρώματος, που σημειώνεται σε παρένθεση μετά τον τόμο. Π.χ. AIDS, 28 (suppl. 2): 35.

Στη βιβλιογραφία των επίκαιρων θεμάτων παραλείπονται οι τίτλοι των εργασιών. Για την καταχώρηση συγγραμάτων ή μονογραφιών στο βιβλιογραφικό κατάλογο, αναφέρονται στη σειρά τα επώνυμα και τα αρχικά των συγγραφέων, ο τίτλος, ο αριθμός έκδοσης, ο εκδότης, η πόλη της έκδοσης, το έτος και οι σελίδες της αναφοράς. Η αναφορά σε ένα κεφάλαιο βιβλίου πρέπει να γίνεται με τον ακόλουθο τρόπο:

Μαρίνης Ε., Βογιατζάκης Ε.: Μυκοβακτηρίδια. Στο: Μαθήματα Μικροβιολογίας. 1<sup>η</sup> Έκδοση. Ascent, Αθήνα 1992, 132-137.

Αν η βιβλιογραφική παραπομπή αποτελεί κεφάλαιο ενός συγγράματος που έχει γραφεί από ιδιαίτερο συγγραφέα, η αναφορά γίνεται ως εξής: Carman J.A. : Bacillus anthracis. In (Στο), Collins C.H. ed (ή Συντ.) Medical Microbiology. London, Academic Press 1985, 71-78.

*Αγγλική περίληψη:* Περιλαμβάνει τα ονόματα των συγγραφέων, τον τίτλο της εργασίας στα αγγλικά και την προέλευση της εργασίας. Στις πρωτότυπες εργασίες και στις ανασκοπήσεις πρέπει να έχει έκταση 350-500 λέξεις, ενώ στα υπόλοιπα

άρθρα 200-300 λέξεις. Πρέπει να αναφέρει το σκοπό της εργασίας, τη μέθοδο και το υλικό, τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα. Στις ανασκοπήσεις πρέπει να αναφέρονται όλα τα κεφάλαια που θίγονται από τα βασικά συμπεράσματα.

*Οι πίνακες* πρέπει να γράφονται σε ξεχωριστή σελίδα. Τα δεδομένα πρέπει να γράφονται κατά τέτοιο τρόπο ώστε οι στήλες που έχουν παρόμοιο περιεχόμενο να διαβάζονται κάθετα και όχι οριζόντια. Το περιεχόμενο των πινάκων πρέπει να είναι αρκετά σαφές ώστε τα δεδομένα να είναι κατανοητά χωρίς να είναι απαραίτητη η αναδρομή στο κείμενο.

*Οι εικόνες* (φωτογραφίες, σχήματα κ.λπ.) πρέπει να υποβάλλονται σε ένα πρωτότυπο και δύο αντίγραφα. Στο πίσω μέρος των φωτογραφιών να υπάρχει ο αντίστοιχος αριθμός με μολύβι, ένα τόξο που να δείχνει το πάνω μέρος και τα ονόματα των συγγραφέων.

*Οι σημειώσεις* για τις φωτογραφίες (λεζάντες) να είναι σε ξεχωριστή σελίδα (προορίζονται για το τυπογραφείο).

Εφόσον χρησιμοποιούνται φωτογραφίες ασθενών, το πρόσωπό τους δεν πρέπει να ξεχωρίζει. Στην αντίθετη περίπτωση επιβάλλεται έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για τη δημοσίευση της φωτογραφίας. Όλες οι εικόνες αναφέρονται στο κείμενο και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς.

*Ανάτυπα:* Η δαπάνη της παραγγελίας ανατύπων βαρύνει τους συγγραφείς και η συμφωνία γίνεται κατευθείαν με την εκδοτική εταιρεία χωρίς ανάμειξη της Σύσταξης του περιοδικού.

*Διορθώσεις:* ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας θα κάνει την τελευταία τυπογραφική διόρθωση, κατά την οποία αποκλείεται η τροποποίηση του αρχικού κειμένου.



- vi**    **Οδηγίες για τους συγγραφείς**
- 1**     **Προφύλαξη πριν από έκθεση έναντι της HIV λοίμωξης**  
*Β. Παπαρίζος, Σ. Κουρκουντή*
- 11**    **Λεμφώματα σχετιζόμενα με το AIDS: Σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις - Ο ρόλος της HAART**  
*Α. Παρχαρίδου, Μ.Κ. Λαζανάς*
- 25**    **Θεραπευτικές επιλογές για τη βακτηριακή προστατίτιδα**  
*Κ. Σταματίου, Ο. Ζαρκωτού, Γ. Χρύσος, Κ. Θέμελη-Διγαλάκη, Α. Λαμπρακόπουλος*
- 33**    **Οι συχνότερες δερματικές εκδηλώσεις στους ασθενείς με HIV λοίμωξη: 25ετής εμπειρία μίας Μονάδας Λοιμώξεων και ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας**  
*Α. Κουρής, Κ. Αρμύρα, Α. Κατούλης, Ρ. Τσατοβίδου, Κ. Αρώνη, Ν. Σύψας, Α. Κοντός*
- 39**    **Διαχρονικές μεταβολές στην επίπτωση της πρώιμης σύφιλης μεταξύ HIV ασθενών**  
*Β. Παπαρίζος, Ε. Δασκαλάκης, Σ. Κουρκουντή, Κ. Λόιο, Μ. Χατζηβασιλείου, Κ.Π. Κυριάκης, Χ. Αντωνίου*

- vi**    **Instructions to authors**
- 1**     **Pre-exposure prophylaxis for HIV infection**  
*V. Paparizos, S. Kourkounti*
- 11**    **AIDS related lymphomas: Current therapeutic approaches in the era of Highly Active Antiretroviral Therapy**  
*A. Παρχαρίδου, Μ.Κ. Λαζανάς*
- 25**    **Treatment options for bacterial prostatitis**  
*K. Stamatiou, O. Zarkotou, G. Chryssos, K. Themeli-Digalaki, A. Labrakopoulos*
- 33**    **The most common skin lesions in patients with HIV infection: 25 years of experience from an Infectious Diseases Unit and literature review**  
*A. Kouris, K. Armyra, A. Katoulis, R. Tsatovidou, K. Aroni, N. Sypsas, A. Kontos*
- 39**    **Changes in the incidence of primary syphilis among HIV patients over time**  
*V. Paparizos, E. Daskalakis, S. Kourkounti, K. Λόϊο, Μ. Χατζηβασιλείου, Κ.Π. Κυριάκης, Χ. Αντωνίου*

## Προφύλαξη πριν από έκθεση έναντι της HIV λοίμωξης

B. Παπαρίζος, Σ. Κουρκουντή

### Περίληψη

Η χορήγηση προφυλακτικής αντιρετροϊκής θεραπείας πριν από πιθανή έκθεση στον HIV (Pre-Exposure Prophylaxis, PrEP), απέσπασε προσωρινή έγκριση πρόσφατα στις ΗΠΑ ως επιπλέον μέτρο πρόληψης για άτομα πολύ υψηλού κινδύνου. Τα φάρμακα που εγκρίθηκαν είναι τα Tenofovir και emtricitabine σε συσκευασία του ενός δισκίου και σε δόση μίας φορές την ημέρα. Η έγκριση στηρίχθηκε στα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας που προέκυψαν από τυχαίοποιημένες μελέτες. Εντούτοις, το δείγμα ήταν πολύ ανομοιογενές μεταξύ των διαφόρων μελετών που διεξήχθησαν στις αναπτυσσόμενες χώρες, και τα αποτελέσματά τους διέφεραν ουσιωδώς. Σε όσες από τις κλινικές δοκιμές προέκυψε αποτελεσματικότητα, αυτή ήταν στενά συνδεδεμένη με τα επίπεδα συμμόρφωσης στη λήψη της αγωγής. Στη βιβλιογραφία εξακολουθούν να υπάρχουν επιφυλάξεις και ερωτηματικά σχετικά με το ποιος θα χορηγεί και ποιοι θα λαμβάνουν την προληπτική φαρμακευτική αγωγή, για πόσο διάστημα, οι πιθανές επιδράσεις της στη σεξουαλική συμπεριφορά, το πώς θα ελέγχεται η συμμόρφωση στη θεραπεία, τους τακτικούς ελέγχους που θα απαιτηθούν και με ποιους πόρους θα καλύπτεται το μέτρο.

**Λέξεις κλειδιά:** HIV, πρόληψη, προφύλαξη, έκθεση, tenofovir.

## Pre-exposure prophylaxis for HIV infection

V. Paparizos, S. Kourkounti

### Abstract

The administration of antiretroviral therapy to reduce the risk of HIV infection via sexual exposure (Pre-Exposure Prophylaxis, PrEP) recently received approval in USA as an extra preventive method for high risk population. The combination medication Tenofovir plus Emtricitabine, taken orally once a day, has been approved for use as PrEP. Interim guidelines are based on efficacy and safety data from randomized studies. Studies, conducted in developing countries, have had differences in study populations and demonstrated highly variable results. In most studies, efficacy was related to adherence to PrEP. There are questions about who will provide and who will get PrEP, for how long, the possible effect to sexual behavior, how adherence to therapy and to follow up will be checked and what financial resources will cover the cost of PrEP.

**Keywords:** HIV, prevention, prophylaxis, exposure, tenofovir.

Νοσοκομείο Αφροδισίων  
και Δερματικών Νοσημάτων  
«Α. Συγγρός»

“Andreas Syggros”  
Hospital of Cutaneous &  
Venereal Diseases, Athens

### Εισαγωγή

Η HIV λοίμωξη εξακολουθεί να αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας σε παγκόσμια κλίμακα, 32 χρόνια μετά την πρώτη περιγραφή κρούσματος AIDS.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.), 34 εκατομμύρια άνθρωποι ζουν σήμερα με τον HIV και η ετήσια επίπτωση ανέρχεται σε 2,7 εκατομμύρια.<sup>1</sup> Ο κύριος όγκος των κρουσμάτων συσσωρεύεται στις χώρες του τρίτου κόσμου και ιδιαίτερα στην υποσαχάριο Αφρική. Εντούτοις, ο

δυτικός κόσμος υποφέρει επίσης από την επιδημία. Στις ΗΠΑ καταγράφονται περί τις 48.000-50.000 νέες περιπτώσεις κάθε χρόνο.<sup>2</sup> Η ετήσια επίπτωση παρουσιάζει σταθερά ανοδική τάση, ειδικά μεταξύ των ομοφυλόφιλων ανδρών, σε πολλές Ευρωπαϊκές χώρες και στην Ελλάδα.<sup>3</sup>

Η πορεία της επιδημίας δεν φάνηκε να επηρεάζεται ουσιωδώς από τα μέτρα πρόληψης, τα οποία έως τώρα χαρακτηρίζονται από περιορισμένη και μικρής διάρκειας αποτελεσματικότητα. Τα κύρια μέσα πρόληψης που χρησιμοποιήθηκαν περιλαμβάνουν:

- Τον αυστηρό έλεγχο του προς μετάγγιση αίματος και των παραγώγων του
- Τις παρεμβάσεις και ενημερωτικές εκστρατείες μεταβολής της σεξουαλικής συμπεριφοράς υψηλού κινδύνου και υιοθέτησης ασφαλέστερης συμπεριφοράς (μείωση αριθμού ερωτικών συντρόφων και επαφών, αποχή, μονογαμική σχέση κ.λπ.)
- Τις προσπάθειες προώθησης του προφυλακτικού, κατά κύριο λόγο του ανδρικού
- Τη μείωση της χρήσης κοινόχρηστων συριγών μεταξύ χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών και τη διευκόλυνση της ένταξής τους σε προγράμματα απεξάρτησης
- Την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία των Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων (ΣΜΝ)
- Τη μείωση του ιικού φορτίου των πασχόντων και κατά συνέπεια, της μεταδοτικότητας, με την ισχυρή, συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία
- Τα ειδικά μέτρα και τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής για την πρόληψη της μετάδοσης από την έγκυο στο κύημα
- Τη χορήγηση προφυλακτικής φαρμακευτικής αγωγής μετά από έκθεση (Post-Exposure Prophylaxis, PEP).

Με την εξαίρεση του ελέγχου του αίματος και των παραγώγων του, τα υπόλοιπα μέτρα πρόληψης ήταν μικρής αποτελεσματικότητας, κυρίως λόγω ελλιπούς εφαρμογής. Ιδιαίτερως τα μέτρα με στόχο τη μεταβολή συμπεριφοράς (ABC: Abstinence, Be faithful, use a Condom), αποδείχθηκαν μη εφαρμόσιμα ή ανεπιθύμητα από τους πληθυσμούς που κυρίως κινδυνεύουν, αυτούς δηλαδή με εξαιρετικά επικίνδυνη σεξουαλική συμπεριφορά.<sup>4,5</sup>

Ως γνωστόν, για την HIV λοίμωξη δεν υπάρχει επί του παρόντος αποτελεσματική θεραπεία και δεν διαφαίνεται δυνατότητα παρασκευής αποτελεσματικού εμβολίου στο εγγύς μέλλον. Κατά συνέπεια, κάθε επιπλέον μέσο πρόληψης θεωρείται δυνητικά πολύτιμο και πρέπει να εξετάζεται με ιδιαίτερη προσοχή. Στο πλαίσιο αυτό, η χορήγηση αντιρετροϊκών φαρμάκων πριν από έκθεση σε άτομα με συμπεριφορά υψηλού κινδύνου, εγκρίθηκε το 2012 τόσο από τον Π.Ο.Υ, όσο και από το CDC. Και οι δύο οργανισμοί θεωρούν ρητά τη μέθοδο μόνον ως ένα επιπλέον μέσο στη συνολική δέσμη των μέτρων πρόληψης της HIV λοίμωξης, που συμπληρώνει και δεν υποκαθιστά τα υπόλοιπα.

### Η έννοια της προφύλαξης πριν από έκθεση και η δομή των μελετών

Η χρήση της φαρμακευτικής θεραπείας ως μέτρου προφύλαξης από λοιμώξεις εφαρμόζεται από παλαιά σε πολλές περιπτώσεις, όπως έναντι της ελονοσίας, της φυματίωσης, πριν από χειρουργικές επεμβάσεις κ.λπ.

Η φαρμακευτική αγωγή κατά του κινδύνου μόλυνσης από HIV χρησιμοποιείται από μακρόν, μετά από έκθεση στον ιό, επαγγελματική (ατυχήματα επί επαγγελματιών υγείας) ή μη επαγγελματική (επικίνδυνη σεξουαλική επαφή), ως «Προφύλαξη μετά από έκθεση» (Post-Exposure Prophylaxis, PEP).<sup>6,7</sup> Επίσης, για την αποφυγή μόλυνσης νεογνού οροθετικής μητέρας.<sup>8</sup>

Η ιδέα της χορήγησης προφυλακτικής θεραπείας πριν από έκθεση στον HIV στηρίχθηκε τόσο σε θεωρητικά, όσο και σε πειραματικά δεδομένα. Η μετάδοση της λοίμωξης σχετίζεται με την παρουσία του ιού στο γεννητικό σύστημα του πάσχοντος. Η παρουσία αντιρετροϊκού παράγοντα στο γεννητικό σύστημα του υγιούς, θα μπορούσε να έχει προστατευτική δράση έναντι του HIV, πολλά δε από τα αντιρετροϊκά φάρμακα επιτυγχάνουν υψηλές συγκεντρώσεις στο γεννητικό σύστημα.<sup>9</sup> Πειραματικά, η χορήγηση αντιρετροϊκών φαρμάκων πριν από έκθεση είχε αποδείξει προστατευτική δράση σε μελέτες επί πειραματόζων (macaques).<sup>10,11</sup>

Βάσει των ανωτέρω, η χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας πριν από έκθεση στον HIV (Pre-Exposure Prophylaxis, PrEP), όταν η έκθεση αυτή είναι πάρα πολύ πιθανή, δοκιμάσθηκε κλινικά σε πολυκεντρικές, τυχαίοποιημένες μελέτες. Οι μελέτες διεξήχθησαν επί ατόμων με μεγάλες πιθανότητες μόλυνσης από HIV, λόγω συνεχούς έκθεσης σε αυτόν.

Εφόσον ο κίνδυνος έκθεσης λόγω επικίνδυνης συμπεριφοράς είναι συνεχής, η προφύλαξη δεν μπορεί να έχει βραχυχρόνια διάρκεια, όπως η αντίστοιχη μετά από συγκεκριμένο επεισόδιο έκθεσης. Συνεπώς, οι υποψήφιοι για PrEP θα πρέπει να είναι άτομα σε υψηλό κίνδυνο μόλυνσης και με αδυναμία, δυσχέρεια ή απροθυμία για μεταβολή της επικίνδυνης σεξουαλικής συμπεριφοράς: ομοφυλόφιλοι ή ετεροφυλόφιλοι άνδρες και γυναίκες με μεγάλο αριθμό συντρόφων, σεξουαλικοί σύντροφοι οροθετικών ασθενών, άτομα από περιοχές με πολύ υψηλό επιπολασμό της HIV λοίμωξης κ.λπ.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες ανήκουν στην κατηγορία των νουκλεοσιδικών αναλόγων-αναστολέων της αναστροφής μεταγραφάσης του HIV. Πρόκειται για το Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), προφάρμακο μεταβολιζόμενο σε Tenofovir, και το Emtricitabine (FTC).

Τα κριτήρια επιλογής των φαρμάκων αυτών ήταν τα ακόλουθα:

- Επιτυγχάνουν υψηλές στάθμες στο γυναικείο γεννητικό σύστημα, ταχέως μετά την πρώτη χορηγούμενη από το στόμα δόση. Το μεν TDF στο ύψος του 75% των επιπέδων του στο αίμα, το δε FTC στο 395% των αντίστοιχων επιπέδων.<sup>9</sup> Εντούτοις, η συγκέντρωση των φαρμάκων στον πρωκτικό βλεννογόνο δεν ήταν ανάλογη αυτής του κοιλιακού, αλλά πολύ κατώτερη και του αίματος.<sup>12</sup>
- Το TDF είναι το φάρμακο που κυρίως δοκιμάστηκε επί των πειραματόζων.
- Η σπάνια επιλογή μεταλλαγών του HIV υπευθύνων για αντοχή, ιδιαιτέρως της K65R μεταλλαγής, υπεύθυνης για αντοχή στο TDF.<sup>13,14</sup>
- Η μικρή πιθανότητα παρενεργειών, ιδιαιτέρως σε σχέση με άλλα φάρμακα αυτής της κατηγορίας και κυρίως η σημαντικά μικρότερη μιτοχονδριακή τοξικότητα.<sup>15</sup>
- Το εύκολο δοσολογικό σχήμα (χορηγούνται μία φορά την ημέρα).
- Και τα δύο αυτά φάρμακα ανήκουν στη φαρμακευτική εταιρεία Gilead, που τα διέθεσε για να διεξαχθούν οι μελέτες.

Η δοσολογία η οποία χορηγήθηκε στους συμμετέχοντες στις κλινικές δοκιμές είναι η ίδια με αυτή με τη χορηγούμενη σε HIV-θετικούς ασθενείς, δηλαδή το μεν TDF ως δισκίο 300 mg, το δε FTC σε δόση 200 mg, συγχωρηγούμενο σε συσκευασία του ενός δισκίου με το TDF (TDF 300/FTC 200 mg, σκεύασμα Truvada®). Δεν χορηγήθηκε το FTC μόνο του, και δεν χορηγήθηκε συνδυασμός τριών φαρμάκων, όπως στα καθιερωμένα για τους HIV-θετικούς ασθενείς σχήματα.

Σε όλες τις μελέτες, στους συμμετέχοντες διενεργείτο HIV test σε τακτά χρονικά διαστήματα (συνήθως μηνιαίως), διανομή προφυλακτικών, παροχή οδηγιών και συμβουλών για ασφαλέστερο σεξ πριν και μετά από κάθε εξέταση, εμβολιασμός έναντι ηπατίτιδας Β, τακτικός κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος για σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα και επί ευρημάτων αντίστοιχη θεραπεία, και χορήγηση και Post-Exposure Prophylaxis όποτε χρειαζόταν.

Στηριζόμενο στα αποτελέσματα των δοκιμών, τα οποία κρίθηκαν ως ενθαρρυντικά, το CDC εξέδωσε προσωρινή οδηγία (interim guidance) για την εφαρμογή της PrEP, αρχικά για τους ομοφυλόφιλους άνδρες<sup>16</sup> και αργότερα και για ετεροφυλόφιλους.<sup>17</sup> Ομοίως, ο ΠΟ. εξέδωσε αντίστοιχη οδηγία (Ιούλιος 2012).<sup>18</sup> Το FDA στις ΗΠΑ ενέκρινε τον συνδυασμό TDF/FTC (Truvada®) για την PrEP, επίσης τον Ιούλιο 2012.<sup>19</sup>

## Οι μελέτες της PrEP

### *PrEP σε ομοφυλόφιλους άνδρες - Η Μελέτη iPrEX<sup>20</sup>*

Η iPrEX διήρκεσε από τον Ιούνιο 2007 έως το Νοέμβριο 2010. Το δείγμα της απετέλεσαν 2.470 ομοφυλόφιλοι άνδρες και 29 transexual (σύνολο 2.499), προερχόμενοι από 11 πόλεις 6 χωρών: του Περού (55%), της Βραζιλίας (15%), του Ισημερινού (12%), της Ταϊλάνδης (5%), της Ν. Αφρικής (4%) και των ΗΠΑ (9%). Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν HIV αρνητικοί και ανέφεραν σεξουαλική συμπεριφορά υψηλού κινδύνου, τουλάχιστον κατά τους τελευταίους 6 μήνες. Συγκρίθηκε ο συνδυασμός TDF/FTC έναντι placebo. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 1,2 έτη. Στο τέλος της μελέτης καταγράφηκαν 36 νέες HIV μολύνσεις στο σκέλος του φαρμάκου (επί 1.224 ατόμων) και 64 στο σκέλος του placebo (επί 1.217 ατόμων). Παρατηρήθηκε, δηλαδή συνολικά, μείωση του κινδύνου στους ασθενείς που ελάμβαναν το φάρμακο κατά 44% (95% CI = 15%-63%). Η μείωση του κινδύνου ήταν μεγαλύτερη όσο η συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία ήταν υψηλότερη και αντιστρόφως. Επί συμμόρφωσης >90% (βάσει των όσων ανέφεραν οι ασθενείς και του αριθμού των δισκίων που έλειπαν σε κάθε επίσκεψη), η μείωση του κινδύνου ήταν 73% (95% CI = 41%-88%), ενώ επί συμμόρφωσης <90% η μείωση ήταν μόλις 21% (95% CI = -31%-52%).<sup>16,20</sup> Στους ασθενείς από την ομάδα του πραγματικού φαρμάκου που μολύνθηκαν, διενεργήθηκε προσδιορισμός των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα και ανάλογη εξέταση έγινε σε μια υποομάδα ασθενών που δεν μολύνθηκαν. Η μεταξύ τους σύγκριση έδειξε μείωση κινδύνου σε αυτούς που είχαν ανιχνεύσιμο φάρμακο στο αίμα κατά 92% σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν (95% CI = 40%-99%).

Η επιτυχία της iPrEX απετέλεσε τη βάση επί της οποίας το CDC εξέδωσε (28/1/2011) προσωρινή οδηγία (interim guidance) για την εφαρμογή της PrEP σε ομοφυλόφιλους άνδρες.<sup>16</sup>

Εντούτοις, το CDC παραθέτει σχόλιο (“editorial note”) κατά την ανάπτυξη της προσωρινής οδηγίας, στο οποίο αναφέρονται πέντε σοβαρές επισημάνσεις σχετικά με τη μελέτη αυτή:

1. Στη μελέτη, λόγω της κατανομής του δείγματος (κυρίως: Λατινική Αμερική) δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για κάθε επιμέρους πληθυσμό.
2. Ο προσδιορισμός των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα δεν έγινε σε όλους τους συμμετέχοντες και διενεργήθηκε στους μολυνθέντες στην πρώτη επίσκεψη στην οποία διαγνώστηκε η λοίμωξη. Έτσι, το αποτέλεσμα μπορεί να μην αντιστοιχεί στα επίπεδα του φαρμάκου κατά τη στιγμή που συνέβη η μόλυνση.
3. Η αξιολόγηση των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα υποδεικνύει ότι οι συνήθεις μετρήσεις της συμμόρφωσης στη μελέτη υπερεκτιμούν τα επίπεδα της πραγματικής συμμόρφωσης: πολλοί από αυτούς που θεωρήθηκαν υψηλής συμμόρφωσης βάσει των όσων ανέφεραν και του αριθμού των δισκίων, είχαν χαμηλά ή μηδενικά επίπεδα φαρμάκου στο αίμα.
4. Η μελέτη δεν παρέχει πληροφορίες για τυχόν μακροχρόνιες επιδράσεις του φαρμάκου στα άτομα που το ελάμβαναν, είτε θετικοποιήθηκαν, είτε όχι.
5. Η επικίνδυνη σεξουαλική συμπεριφορά ομοφυλόφιλων ανδρών και η συμμόρφωση στα φάρμακα της PrEP εκτός συνθηκών μελέτης και με την επίγνωση των αποτελεσμάτων της, μπορεί να είναι πολύ διαφορετική από αυτήν του δείγματος της μελέτης.

Περαιτέρω, το CDC στο editorial αυτό παραθέτει επιφυλάξεις σχετικά με την εφαρμογή της PrEP στην κλινική πράξη, επισημαίνοντας τους κινδύνους διολίσθησης σε λιγότερο αποτελεσματικές ή και μη ασφαλείς πρακτικές. Στους κινδύνους αυτούς περιλαμβάνονται:

- Η χρήση άλλων αντιρετροϊκών φαρμάκων, πλην αυτών που αποδείχθηκαν ασφαλή για μη μολυνθέντα άτομα, όπως τριπλών σχημάτων, αναστολέων πρωτεάσης κ.λπ.
- Η εφαρμογή δοσολογικών σχημάτων αβέβαιης αποτελεσματικότητας, όπως περιστασιακής χρήσης των φαρμάκων, πριν ή μετά από κάθε επαφή.
- Μη εκτέλεση HIV τεστ πριν τη χορήγηση PrEP ή μακρά χρονικά διαστήματα χωρίς επανέλεγχο.

- Χορήγηση PrEP χωρίς την απαραίτητη υποστήριξη (συνεχής παροχή συμβουλών και οδηγιών για ασφαλέστερο σεξ, προμήθεια προφυλακτικών κ.λπ.).

### Οι μελέτες της PrEP σε ετεροφυλόφιλους

#### • Η μελέτη *Partners PrEP*<sup>21</sup>

Η μελέτη αυτή περιέλαβε 4.758 ετεροφυλικά ζευγάρια από την Ουγκάντα και την Κένυα, εκ των οποίων ο ένας σύντροφος ήταν HIV θετικός και ο άλλος όχι (serodiscordant couples, «οροδιαφορετικά ζευγάρια»). Οι οροθετικοί σύντροφοι δεν ελάμβαναν αντιρετροϊκή θεραπεία λόγω μη εκπλήρωσης των κριτηρίων των τοπικών κατευθυντηρίων οδηγιών. Οι οροαρνητικοί σύντροφοι τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 και έλαβαν TDF (1.584 άτομα), TDF/FTC (1.579) ή placebo (1.584). Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 23 μήνες. Καταγράφηκαν 82 μολύνσεις από HIV, από τις οποίες 17 στο σκέλος του TDF, 13 στην ομάδα του συνδυασμού TDF/FTC και 52 στην ομάδα του placebo. Η μείωση του κινδύνου υπολογίσθηκε σε 75% για το συνδυασμό TDF/FTC (95% CI= 55%-87%, p<0,001) και 67% για το TDF (95% CI= 44%-81%, p<0,001) σε σύγκριση με το placebo.

Στα 29 άτομα που μολύνθηκαν από τις ομάδες που ελάμβαναν φάρμακα, έγινε εξέταση επιπέδων του TDF στο αίμα κατά την πρώτη επίσκεψη που διαγνώστηκε η θετικοποίηση. Ανιχνεύσιμο στο αίμα φάρμακο είχαν μόλις το 31%.

#### • Η μελέτη *TDF2*<sup>22</sup>

Το δείγμα της φάσης II κλινικής δοκιμής TDF2 ήταν 1.219 σεξουαλικά ενεργά, ετεροφυλοφιλικά άτομα (662 άνδρες, 557 γυναίκες), μεταξύ 18-39 ετών από την Μποτσουάνα. Κατόπιν τυχαιοποίησης έλαβαν συνδυασμό TDF/FTC (N=611) ή placebo (N=608). Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 1,1 έτος. Οι νέες μολύνσεις ήταν 9 στην ομάδα του φαρμάκου και 24 στην ομάδα του placebo. Η συνολική μείωση του κινδύνου ήταν 62,2% (95% CI= 21,5-83,4%, p=0,03). Εντούτοις, παρατηρήθηκε ουσιώδης διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ ανδρών και γυναικών: Στους άνδρες υπήρξαν 2 μολύνσεις στο σκέλος του φαρμάκου και 10 στο σκέλος του placebo (μείωση κινδύνου 80,1%, 95% CI= 24,6%-96,9%, p=0,026). Στις γυναίκες όμως, οι μολύνσεις ήταν 7 και 14 αντιστοίχως, διαφορά που δεν είναι

στατιστικά σημαντική (μείωση 49,4%, 95% CI= 21,7%-80,8%,  $p=0,107$ ).

Λόγω της ασυμφωνίας αυτής, για την οποία δεν επιχειρήθηκε ερμηνεία, η μελέτη δεν παρέθεσε συμπεράσματα ξεχωριστά για κάθε φύλο, αλλά μόνον τον συνολικό υπολογισμό.

#### • Η μελέτη FEM-PrEP<sup>23</sup>

Η κλινική αυτή δοκιμασία περιέλαβε 2.120 HIV οροαρνητικές γυναίκες 18-35 ετών από τη Ν. Αφρική, την Κένυα και την Τανζανία. Από αυτές, τελικώς 1.024 έλαβαν συνδυασμό TDF/FTC και 1.032 placebo. Η μελέτη διήρκεσε από 11 Ιουνίου 2009 έως 18 Απριλίου 2011 και ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 52 εβδομάδες. Στο διάστημα αυτό σημειώθηκαν 33 μολύνσεις στην ομάδα του TDF/FTC και 35 στην ομάδα του placebo (hazard ratio 0,94, 95% CI=0,59-1,52). Λόγω της παντελούς έλλειψης αποτελεσματικότητας, η μελέτη διεκόπη πρόωρα. Η μη αποτελεσματικότητα αποδόθηκε από τους ερευνητές σε εξαιρετικά χαμηλή συμμόρφωση των συμμετεχουσών: η συχνότητα ανίχνευσης του φαρμάκου στο αίμα ήταν <27% στις γυναίκες που θετικοποιήθηκαν και <38% σε αυτές που παρέμειναν αρνητικές. Εντούτοις, και το εύρημα αυτό δεν παρουσιάζει στατιστική σημαντικότητα.

#### • Η μελέτη VOICE<sup>24</sup>

Η VOICE (Vaginal and Oral Interventions to Control the Epidemic) ή MTN-003, ήταν μια κλινική δοκιμή φάσης IIb. Το δείγμα της ήταν 5.029 γυναίκες 18-45 ετών από τη Ν. Αφρική, την Ουγκάντα και τη Ζιμπάμπουε, οι οποίες μετά από τυχαιοποίηση έλαβαν (5 ομάδες): δισκίο TDF, δισκίο TDF/FTC, δισκίο placebo, κολπικό gel TDF 1%, ή κολπικό gel placebo. Η μελέτη απέτυχε να δείξει αποτελεσματικότητα και διακόπηκε πρόωρα, αρχικά στο σκέλος των δισκίων και λίγο αργότερα και στο σκέλος των τοπικών σκευασμάτων.

#### • Η μελέτη NCT00122486<sup>25</sup>

Στη φάσης II κλινική δοκιμή αυτή συμμετείχαν 936 HIV οροαρνητικές γυναίκες 18-35 ετών από την Γκάνα, το Καμερούν και τη Νιγηρία. Συγκρίθηκαν δισκίο TDF με δισκίο placebo. Οι θετικοποιήσεις ήταν 2 για την ομάδα του φαρμάκου και 6 για την ομάδα του placebo (rate ratio 0,35, 95% CI=0,03-1,93,  $p=0,24$ ). Η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική και η μελέτη δεν κατόρθωσε να τεκμηριώσει συμπεράσματα σχετικά με την

αποτελεσματικότητα. Οι ερευνητές απέδωσαν την αδυναμία αυτή στον μικρό αριθμό των μολύνσεων και στα δύο σκέλη της μελέτης.

### Συζήτηση

Η καθιέρωση της χορήγησης αντιρετροϊκής θεραπείας πριν από πολύ πιθανή έκθεση συγκεντρώνει στη βιβλιογραφία σημαντικές αμφισβητήσεις, επιφυλάξεις και αντικρουόμενες απόψεις. Οι κυριότερες ενστάσεις σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα, τη συμμόρφωση στη λήψη των φαρμάκων, τις παρενέργειες, την ανάπτυξη ανοχής, το οικονομικό κόστος, τις ηθικές διαστάσεις και την πρακτική εφαρμογή.

Η αποτελεσματικότητα που καταγράφηκε στις μελέτες ήταν αρκετά ικανοποιητική, αλλά δεν επιβεβαιώθηκε σε όλες. Επί ομοφυλόφιλων, διαθέσιμη μελέτη είναι μόνον η iPrEX,<sup>20</sup> με συνολική μείωση κινδύνου κατά 44%. Επί ετεροφυλόφιλων, οι μελέτες διεξήχθησαν μόνον στην Αφρική και ικανοποιητική αποτελεσματικότητα παρατηρήθηκε μόνον σε μία εκ των πέντε: η Partners PrEP<sup>21</sup> διαπίστωσε μείωση κινδύνου έως και 75%. Αξιοσημείωτο είναι ότι η δοκιμή αυτή είχε ως δείγμα σταθερά ετεροφυλικά ζευγάρια με μόνιμη σχέση, όπου ο οροθετικός σύντροφος ήταν σε αρκετά καλή κατάσταση ώστε να μην χρειάζεται θεραπευτική αγωγή. Στην TDF2<sup>22</sup> η μείωση του κινδύνου (80,1%) παρατηρήθηκε μόνο στους άνδρες, ενώ στις γυναίκες, για αδιευκρίνιστους λόγους η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Στην FEM-PrEP, την VOICE και την NCT00122486,<sup>23-25</sup> δεν προέκυψε ουσιαστική διαφορά μεταξύ φαρμάκου και placebo. Κατά τους ερευνητές, στην FEM-PrEP αυτό οφείλεται στο μεγάλο αριθμό μολύνσεων, ενώ στην NCT00122486 στον πολύ μικρό αριθμό μολύνσεων.

Η αποτελεσματικότητα της PrEP ήταν σε όλες τις μελέτες άμεση συνάρτηση της συνέπειας των συμμετεχόντων στη λήψη του φαρμάκου. Στη δοκιμή επί ομοφυλόφιλων (iPrEX), όταν η συμμόρφωση έπεφτε κάτω από το 90%, η μείωση του κινδύνου ήταν μόλις 21%.<sup>16</sup> Στην TDF2 αντιθέτως, η συμμόρφωση ήταν υψηλή, φθάνοντας το 84,1% στην ομάδα του φαρμάκου και το 83,7% στην ομάδα του placebo. Ομοίως, στην Partners PrEP, η συμμόρφωση άγγιζε το 97%, σε αντίθεση με την FEM PrEP, όπου η συνέπεια στη λήψη των φαρμάκων ήταν <40%. Εντούτοις, η υψηλή αναλογία συμμόρφωσης, υπολογιζόμενη με τα όσα ανέφεραν οι συμμετέχοντες, με τη μέτρηση του

αριθμού των δισκίων και των συνταγογραφούμενων κουτιών φαρμάκων, ήταν σε ασυμφωνία με τα αποτελέσματα της μέτρησης της στάθμης του φαρμάκου στο αίμα. Στην TDF2, ανιχνεύσιμο φάρμακο είχε το 50% των ατόμων που θετικοποιήθηκαν και το 80% αυτών που παρέμειναν αρνητικοί. Στην iPrEX, ανιχνεύσιμο φάρμακο βρέθηκε μόλις στο 9% αυτών που μολύνθηκαν και στο 51% αυτών που δεν μολύνθηκαν.<sup>21-25</sup>

Οι παρατηρηθείσες ευρείες διακυμάνσεις της συμμόρφωσης στις μελέτες, θέτουν σε αμφιβολία την πιθανή συνέπεια στη θεραπεία και συνεπώς, την αποτελεσματικότητα, επί των ατόμων που θα λάβουν προφυλακτική θεραπεία στην κλινική πράξη.<sup>26</sup>

Κατ' αναλογία, διαφορές μεταξύ μελετών και κλινικής πράξης είναι πολύ πιθανό να σημειωθούν στη σεξουαλική συμπεριφορά υψηλού κινδύνου. Κατά τη διεξαγωγή των μελετών και με την παρεχόμενη προς τους συμμετέχοντες υποστήριξη (συμβουλευτική, διανομή προφυλακτικών, συχνές εξετάσεις κ.λπ.), σημειώθηκε μείωση της επικίνδυνης συμπεριφοράς. Τόσο στην iPrEX, όσο και στην FEM-PrEP, καταγράφηκε στατιστικά σημαντική μείωση του αριθμού των ερωτικών συντρόφων, του συνολικού αριθμού επαφών και των επαφών χωρίς προφυλακτικό. Ανάλογα ευρήματα υπήρξαν και στις υπόλοιπες κλινικές δοκιμές PrEP.<sup>21-25</sup> Εντούτοις, σε συνθήκες εκτός μελέτης, με παρακολούθηση προφανώς πολύ αραιότερη, και με την επακόλουθη ψευδαίσθηση ασφάλειας λόγω της χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής, η σεξουαλική συμπεριφορά είναι περισσότερο πιθανό να επιδεινωθεί, παρά να βελτιωθεί. Εξάλλου, ο υποψήφιος για PrEP είναι άτομο που εξ ορισμού δεν μπορεί ή δεν θέλει να μειώσει τον αριθμό επαφών ή να χρησιμοποιήσει με συνέπεια προφυλακτικό, παρά τη γνώση του κινδύνου για HIV μόλυνση. Υπό την κάλυψη του φαρμάκου της PrEP, που περιορίζει τον κίνδυνο μόλυνσης, η αποδοχή περισσότερο ευχάριστων, αλλά ανασφαλών πρακτικών πρέπει να θεωρηθεί εύλογη. Επί HIV θετικών ασθενών, η χορήγηση αντιρετροϊκής θεραπείας και τα ευνοϊκά της αποτελέσματα, έχουν οδηγήσει σε αρκετές περιπτώσεις σε έξαρση της επικίνδυνης σεξουαλικής συμπεριφοράς, λόγω μειωμένης πλέον πρόσληψης του κινδύνου.<sup>27-29</sup>

Οι παρενέργειες που καταγράφηκαν στις μελέτες δεν ήταν ιδιαίτερα σημαντικές και τα φάρμακα, για το χρονικό διάστημα που χρησιμοποιήθηκαν, απέδειξαν γενικώς ικανοποιητικά επίπεδα

ασφάλειας. Παραμένει, εντούτοις, το ερώτημα των παρενεργειών μετά από μακροχρόνια, πιθανώς πολυετή, χρήση των φαρμάκων. Κυρίως το TDF σε HIV θετικούς ασθενείς έχει συνδεθεί με επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας και μείωση της οστικής πυκνότητας-οστεοπενία.<sup>30-32</sup> Ανάλογες παρενέργειες καταγράφηκαν σε όλες τις κλινικές δοκιμές, αλλά ήταν συνήθως ήπιες (grade I και II) και αναστρέψιμες.<sup>21-25</sup> Το κατά πόσον οι επιδράσεις αυτές θα εμφανισθούν σε υγιείς υπό PrEP, εξαρτάται πιθανώς και από τον συνολικό χρόνο λήψης. Ο κίνδυνος αυτός επιβάλλει συχνή και τακτική παρακολούθηση. Οριστικές απαντήσεις αναμένονται σε επόμενες εργασίες και στην κλινική πράξη.

Εμφάνιση μεταλλαγών υπεύθυνων για αντοχή στα φάρμακα, όπως η K65R και η M184V, καταγράφηκαν μόνο σε μικρό αριθμό ασθενών, που εντάχθηκαν στα πρωτόκολλα ενώ είχαν πρόσφατα μολυνθεί και πριν θετικοποιηθεί η εξέταση αντισωμάτων (φάση «παράθυρο»). Στους ασθενείς που θετικοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν ανιχνεύθηκαν μεταλλαγές σε καμία από τις μελέτες. Το γεγονός αυτό δεν συνιστά έκπληξη, δεδομένου του ότι ο αριθμός των ατόμων που συνολικά θετικοποιήθηκαν ενώ ελάμβαναν πραγματικό φάρμακο στις αναφερθείσες μελέτες ήταν μόλις 110 (στους HIV-θετικούς ασθενείς υπό αγωγή, η συχνότητα εμφάνισης της μεταλλαγής K65R που ευθύνεται για αντοχή στο TDF είναι σχετικώς μικρή, ανερχόμενη έως 3,2% μετά από 96 μήνες συνεχούς θεραπείας<sup>33</sup>). Επιπροσθέτως, το χρονικό διάστημα κατά το οποίο ελάμβαναν αγωγή ενώ είχαν μολυνθεί ήταν πολύ μικρό, εφόσον τα πρωτόκολλα που εφαρμόστηκαν προέβλεπαν HIV τεστ ανά μήνα, και όσοι ανευρίσκοντο θετικοί έβγαιναν από τη μελέτη.

Το θέμα του οικονομικού κόστους της κλινικής εφαρμογής της PrEP ελάχιστα έχει μελετηθεί και λίγες μόνο σχετικές εργασίες έχουν δημοσιευθεί. Οι Juusola JL και συνεργάτες<sup>34</sup> υπολογίζουν ότι η προληπτική χορήγηση θεραπείας στο 20% των ομοφυλόφιλων ανδρών επί 20 έτη στις ΗΠΑ, θα μειώσει τις νέες μολύνσεις κατά 13% και θα κοστίζει 172.091 δολάρια ανά «ποιοτικό έτος ζωής» (per Quality Adjusted Life Year, QALY). Αν όμως η προφύλαξη χορηγηθεί σε ομοφυλόφιλους με περισσότερους από 5 ερωτικούς συντρόφους ανά έτος, τότε το κόστος θα είναι μόνον 50.000 δολάρια ανά QALY. Η ανωτέρω τιμή αποτελεί γενικώς το όριο για να θεωρηθεί μια παρέμβαση οικονομικά αποτελεσματική («cost



effective».<sup>35</sup> Αυτή η εκτίμηση, επί 20 έτη, ισοδυναμεί με 75 δισεκατομμύρια δολάρια συνολικά και με 600.000 δολάρια για κάθε HIV λοίμωξη που θα προλαμβάνεται. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η προληπτική αντιρετροϊκή αγωγή μπορεί να προλάβει μεγάλο αριθμό μολύνσεων, αλλά είναι ακριβή.

Οι Anderson J. και Cooper D. σε μελέτη του 2009 από την Αυστραλία,<sup>36</sup> στηριζόμενοι στην υπόθεση ότι η PrEP θα έχει αποτελεσματικότητα άνω του 87%, υπολογίζουν το κόστος σε 47.745 δολάρια ΗΠΑ ανά QALY, εκτίμηση ανάλογη με την προηγούμενη. Οι Desai K. και συνεργάτες,<sup>37</sup> υποθέτοντας ότι η PrEP θα μειώσει τις νέες μολύνσεις στους ομοφυλόφιλους άνδρες της Ν. Υόρκης κατά 4-23%, υπολογίζουν το κόστος σε 31.970 δολάρια ανά QALY. Πολύ διαφορετική είναι η εκτίμηση των Paltiel AD. και συνεργατών.<sup>38</sup> Με την υπόθεση ότι η αποτελεσματικότητα της PrEP θα κυμανθεί περί το 50%, το ανά QALY κόστος θα ανέρχεται σε 298.000 δολάρια ΗΠΑ.

Οι ριζικά διαφορετικοί υπολογισμοί των οικονομικών εκτιμήσεων πιθανώς οφείλονται στις διαφορετικές υποθέσεις για τη μείωση των νέων μολύνσεων που υιοθέτησαν οι ερευνητές. Ακόμη, ενώ το δείγμα των κλινικών μελετών ήταν ετεροφυλόφιλοι από την Αφρική και ομοφυλόφιλοι άνδρες κυρίως από τη Λατινική Αμερική, το δείγμα επί του οποίου έγιναν οι οικονομικές μελέτες ήταν σε όλες τις περιπτώσεις ομοφυλόφιλοι άνδρες από τις ΗΠΑ και την Αυστραλία. Η «μεταφορά» της αποτελεσματικότητας της PrEP από κλινική σε οικονομική μελέτη, υπό αυτές τις συνθήκες, δημιουργεί περαιτέρω αμφιβολίες για την ακρίβεια των υπολογισμών.

Η ηθική συνιστώσα της PrEP είναι πεδίο αντιπαράθεσης ιδεών και απόψεων, τόσο στην επίσημη βιβλιογραφία, όσο και στο διαδίκτυο.<sup>39,40</sup> Από πολλούς έχει διατυπωθεί το ερώτημα κατά πόσον είναι ηθική η υποκατάσταση φυσικών, απλών και οικονομικών μέσων προφύλαξης (μεταβολή συμπεριφοράς, προφυλακτικό) από ακριβά και μη στερούμενα παρενεργειών φάρμακα. Επίσης, κατά πόσο είναι σωστή η χορήγηση φαρμάκων για προφύλαξη, ενώ το 60% από τους ήδη μολυνθέντες που υποφέρουν από τη νόσο, δεν έχουν πρόσβαση σε φάρμακα.<sup>41</sup> Από την άλλη πλευρά όμως, εάν ένα άτομο αδυνατεί, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, να σωθεί από τον κίνδυνο με τα υπάρχοντα μέσα, ενώ μπορεί να σωθεί με τα φάρμακα, δεν θα ήταν σωστό να στερηθεί αυτή τη δυνατότητα.

Σε γενικές γραμμές, τα αναπάντητα προς τα παρόν ερωτήματα δικαιολογούν τον χαρακτηρισμό των οδηγιών όσο του CDC, όσο και του ΠΟΥ ως «προσωρινών» ("interim").

Απομένουν ακόμη να διευκρινισθούν ασάφειες, όπως το ποιοι θα είναι αυτοί οι οποίοι θα πρέπει να ενταχθούν σε προγράμματα PrEP.<sup>42</sup> Τα άτομα που απετέλεσαν δείγμα των μελετών, διέφεραν ριζικά από μελέτη σε μελέτη: Στην iPrEX ήταν ομοφυλόφιλοι άνδρες κυρίως από τη Λατινική Αμερική. Στις υπόλοιπες μελέτες, οι συμμετέχοντες προέρχονταν από χώρες της Αφρικής. Στην Partners PrEP, ήταν μόνιμοι σύντροφοι HIV ορθοθετικών ασθενών, άνδρες και γυναίκες. Στην FEM-PrEP, γυναίκες που ανέφεραν περισσότερες από μία επαφές τις προηγούμενες 2 εβδομάδες ή περισσότερους από έναν ερωτικούς συντρόφους τον τελευταίο μήνα. Στην NCT00122486, γυναίκες που ανέφεραν περισσότερες από 3 σεξουαλικές επαφές ανά εβδομάδα ή περισσότερους από 4 συντρόφους το μήνα, οι περισσότερες δε ήταν εκδιδόμενες. Στην TDF2, το δείγμα ήταν γυναίκες από την Μποτσουάνα, χώρα με πολύ υψηλό επιπολασμό HIV λοίμωξης: 17,6% στον γενικό πληθυσμό, περίπου 40% επί των ενηλίκων 30-44 ετών. Η ανομοιογένεια των δειγμάτων και η απουσία μελετών επί πληθυσμών από ανεπτυγμένες χώρες, δεν προσδιορίζει με σαφήνεια τους υποψήφιους για PrEP πληθυσμούς.

Γενικώς, ο υποψήφιος για προληπτική θεραπεία πρέπει να είναι άτομο πολύ υψηλού κινδύνου. Ο όρος «υψηλός κίνδυνος» δεν είναι καθορισμένος με σαφήνεια. Πρακτικώς, η εκτίμηση του κινδύνου και η απόφαση χορήγησης επαφίεται στον εκάστοτε εντεταλμένο κλινικό ιατρό. Αδιευκρίνιστο είναι το θέμα της διαφωνίας μεταξύ ιατρού και αιτούντος την αγωγή, ιδίως σε περίπτωση που συμβεί μόλυνση σε άτομο που, θεωρούμενο χαμηλού κινδύνου, δεν έχει ενταχθεί στην PrEP. Στην περίπτωση αυτή, ο ιατρός είναι αυτός που τίθεται σε υψηλό κίνδυνο για ποικίλες περιπλοκές, πιθανώς δε και νομικές.

Το άριστο σχήμα της PrEP δεν έχει ευρέως διασαφηνιστεί. Στις διεξαχθείσες μελέτες χρησιμοποιήθηκε κυρίως ο συνδυασμός TDF/FTC λόγω των ευνοϊκών φαρμακολογικών χαρακτηριστικών που αναφέρθηκαν και της δωρεάν διάθεσής τους από την εταιρεία Gilead. Υπάρχει όμως πολύ μεγάλο εύρος φαρμάκων που δυνητικά θα είχαν θέση σε παρόμοιες παρεμβάσεις. Ακόμη, η χρήση σχήματος τριών φαρμάκων θα ήταν πιθανώς

περισσότερο αποτελεσματική, σύμφωνα με τα καθιερωμένα στη θεραπευτική αντιμετώπιση των HIV θετικών ασθενών, ενώ η χρήση ενός μόνον φαρμάκου θα είχε ίσως συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με τον διπλό συνδυασμό, όπως έδειξε η iPrEX, αλλά θα είχε μικρότερο κόστος, λιγότερες παρενέργειες και ευκολότερη συμμόρφωση.<sup>43</sup>

Ως ερωτηματικό παραμένει επίσης η διασφάλιση της συμμόρφωσης. Σύμφωνα με τις οδηγίες CDC και ΠΟΥ, η χορήγηση PrEP προϋποθέτει τακτικό έλεγχο, τουλάχιστον ανά τρίμηνο, συχνή παροχή συμβουλών και οδηγιών, έλεγχο για διάγνωση και θεραπεία τυχόν σεξουαλικώς μεταδιδόμενων νοσημάτων κ.λπ., συνθήκες δηλαδή ανάλογες με αυτές των κλινικών μελετών. Ως συμμόρφωση νοείται όχι μόνον η συνεπής λήψη των φαρμάκων από τον ενδιαφερόμενο, αλλά και η συνεπής συμμετοχή του στις διαδικασίες υποστήριξης. Οι απαιτήσεις αυτές δυσχεραίνουν τη χορήγηση σε άτομα χωρίς μόνιμο τόπο διαμονής ή χωρίς σταθερό ωράριο εργασίας, σε οικονομικά ασθενείς, σε άτομα με ψυχικά ή νοητικά προβλήματα, σε χρήστες ενδοφλεβίων ουσιών, σε παράνομους οικονομικούς πρόσφυγες κ.λπ.<sup>39</sup> Είναι προς το παρόν αδιευκρίνιστος ο τρόπος αντιμετώπισης από τον κλινικό ιατρό ασυνεπειών είτε στη λήψη φαρμάκων, είτε στις λοιπές «υποχρεώσεις» των ατόμων υπό PrEP. Πολύ περισσότερο είναι αδιευκρίνιστος ο τρόπος παροχής της και η αρμόδια σχετικά υπηρεσία. Το κατά πόσον είναι εφικτό να αποφασίζουν σχετικά με την PrEP και τις υποστηρικτικές λειτουργίες υπάρχουσες δομές πρωτοβάθμιας περίθαλψης, ειδικές νοσοκομειακές μονάδες ή άλλες υπηρεσίες, η στελέχυσή τους, η κάλυψη του κόστους και άλλες παράμετροι, είναι περισσότερο θέμα του συστήματος υγείας ανά χώρα και των δυνατοτήτων του.

Με ανάλογο τρόπο, και αναλόγως των δυνατοτήτων της κάθε χώρας, θα πρέπει να επιλυθεί το ζήτημα του κόστους. Η χορήγηση PrEP, ακόμη και εάν θεωρηθεί "cost effective", είναι ακριβή. Οι πόροι για την υγεία είναι πεπερασμένοι και παρόμοια σημαντική πιθανώς δαπάνη, θα πρέπει να αποσπάσει πόρους από άλλες προτεραιότητες της υγείας. Στη χώρα μας και υπό τις παρούσες συγκυρίες, αυτό φαίνεται ανέφικτο.

Συνοψίζοντας, τα ερωτήματα που απομένουν να απαντηθούν σχετικά με την PrEP είναι τα ακόλουθα:<sup>44</sup>

- Σε ποιους θα χορηγείται και με ποια κριτήρια
- Ποια φάρμακα θα μπορούν να χορηγούνται
- Από ποιούς θα χορηγείται και πώς θα ελέγχεται

- Για πόσο διάστημα θα χορηγείται
- Πώς θα αντιμετωπίζονται οι παρενέργειες και οι επιπλοκές
- Από ποιους θα καλύπτεται οικονομικά
- Πώς θα επιλύονται νομικά προβλήματα.

Μέχρι την απάντηση των ανωτέρω ερωτημάτων, η επιφύλαξη για την εφαρμογή της PrEP θα πρέπει να θεωρείται δικαιολογημένη.

## Βιβλιογραφία

1. World Health Organization, July 2012. Guidance on Pre-Exposure oral Prophylaxis (PrEP) for serodiscordant couples, men and transgender women who have sex with men at risk of HIV: Recommendations for use in the context of demonstration projects. Available at: [www.who.int](http://www.who.int).
2. Prejean J, Song R, Hernandez A, et al. HIV incidence in the United States (including subpopulation estimates): Estimated HIV Incidence in the United States, 2006-2009. *PLoS ONE* 6: e17502. doi:10.1371/journal.pone.0017502.
3. Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.). Επιδημιολογική επιτήρηση της HIV/AIDS λοίμωξης στην Ελλάδα. Δηλωθέντα στοιχεία έως 31/12/2011. Available at: [www.keelpno.gr](http://www.keelpno.gr).
4. Campbell C. Why HIV prevention programmes fail. *Student BMJ* 2003;11:437-80.
5. Gupta GR, Parkhurst JO, Ogden JA et al. Structural approaches to HIV prevention. *Lancet* 2008;372:764-75.
6. Antiretroviral Postexposure Prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States. Recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services. *MMWR* 2005;54:RR-2.
7. Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.). Κατευθυντήριες οδηγίες για τη χορήγηση προφυλακτικής αντιρετροϊκής αγωγής μετά από μη επαγγελματική έκθεση στον HIV. Αθήνα, 2008. Available at: [www.keelpno.gr](http://www.keelpno.gr).
8. U.S. Department of Health and Human Services. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and Interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
9. Dumond JB, Yeh RF, Patterson KB, et al. Antiretroviral drug exposure in the female genital tract: implications for oral pre- and post-exposure prophylaxis. *AIDS*. 2007;21:1899-907.

10. Tsai CC, Follis KE, Sabo A, et al. Prevention of SIV Infection in Macaques by (R)-9-(2-Phosphonyl-methoxypropyl)adenine. *Science* 1995;270:1197-9.
11. Van Rompay KK, McChesney MB, Aguirre NL, et al. Two low doses of tenofovir protect newborn macaques against oral simian immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 2001;184:429-38.
12. Anton P, Cranston R, Carballo-Dieguez A, et al. A phase 1 placebo-controlled trial of rectally applied 1% vaginal TFV gel with comparison to oral TDF. Proceedings of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, USA: 2011, RMP-02/MTN-006, Paper # 34LB. Available at: <http://www.retroconference.org/2011/Abstracts/42556.htm>.
13. Winston A, Mandalia S, Pillay D, Gazzard B, Pozniak A. The prevalence and determinants of the K65R mutation in HIV-1 reverse transcriptase in tenofovir-naïve patients. *AIDS* 2002;16:2087-9.
14. Margot NA, Isaacson E, McGowan I, et al. Extended treatment with tenofovir disoproxil fumarate in treatment-experienced HIV-1-infected patients: genotypic, phenotypic, and rebound analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33:15-21.
15. Birkus G, Hitchcock MJM, Cihlar T. Assessment of Mitochondrial Toxicity in Human Cells Treated with Tenofovir: Comparison with Other Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:716-23.
16. CDC. Interim Guidance: Pre-exposure Prophylaxis for the prevention of HIV infection in men who have sex with men. *MMWR* 2011;60:65-8.
17. CDC. Interim Guidance for clinicians considering the use of preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in heterosexually active adults. *MMWR* 2012;61:586-8.
18. World Health Organization. Guidance on pre-exposure oral prophylaxis (PrEP) for serodiscordant couples, men and transgender women who have sex with men at risk of HIV: Recommendations for use in the context of demonstration projects. WHO, July 2012. Available at: [www.who.int](http://www.who.int).
19. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). FDA approves first drug for reducing the risk of sexually acquired HIV infection. News release, July 16, 2012. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm312210.htm>.
20. Grant RM, Lama JR, Anderson PL et al, iPrEX Study Team. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010;363:2587-99.
21. Baeten JM, Donnell D, Ndase P et al, Partners PrEP Study Team. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012;367:399-410.
22. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA et al, TDF2 Study Group. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012;367:423-34.
23. Van Damme L, Corneli A, Khatijia A et al, FEM-PrEP Study Group. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012;367:411-22.
24. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). QUESTIONS AND ANSWERS. The VOICE HIV Prevention Study. Updated November 25, 2011. NIAID > News & Events > Qs & As. Available at: <http://www.niaid.nih.gov/news/qa/pages/voiceqa.aspx>.
25. Peterson L, Taylor D, Roddy R et al. Tenofovir Disoproxile Fumarate for prevention of HIV infection in women: a phase 2, double-blind, randomized, placebo controlled trial. *PloS Clinical trials* 2007; 2: e27. doi:10.1371/journal.pctr.0020027.
26. Amico KR. Adherence to preexposure chemoprophylaxis: the behavioral bridge from efficacy to effectiveness. *Curr Opin HIV AIDS* 2012 [epub ahead of print].
27. Cassell M, Halperin DT, Shelton JD, Stanton D. Risk compensation: the Achilles' heel of innovations in HIV prevention? *BMJ* 2006;332:605-7.
28. Cohen MS, Muessing KE, Smith MK et al. Antiviral agents and HIV prevention: controversies, conflicts, and consensus. *AIDS* 2012;26:1585-98.
29. Stolte I, Dukers N, de Wit JBF, et al. Increase in sexually transmitted infections among homosexual men in Amsterdam in relation to HAART. *Sex Transm Infect* 2001;77:184-6.
30. Gallant JE, Winston JA, DeJesus E, et al. The 3-year renal safety of a tenofovir disoproxil fumarate vs. a thymidine analogue-containing regimen in antiretroviral-naïve patients. *AIDS* 2008;22:2155-63.
31. Fernández-Rivera J, García R, Lozano F, et al. Relationship between low bone mineral density and highly active antiretroviral therapy including protease inhibitors in HIV-infected patients. *HIV Clin Trials*. 2003;4:337-46.
32. Glesby MJ. Bone disorders in human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2003;37(Suppl 2):S91-5.

33. Investigator's Brochure: tenofovir disoproxil fumarate, 10th edition, Nov 2, 2004. Gilead Sciences Foster City, CA, USA.
34. Juusola JL, Brandeau ML, Owens DK, Bendavid E. The cost-effectiveness of preexposure prophylaxis for HIV prevention in the United States in men who have sex with men. *Ann Intern Med.* 2012;156:541-50.
35. Ubel PA, Hirth RA, Chernew ME, et al. What is the price of life and why doesn't it increase at the rate of inflation? *Arch Intern Med.* 2003;163:1637-41.
36. Anderson J, Cooper D. Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis for HIV in an MSM population. 12th European AIDS Conference, Cologne, abstract BPD1/6, 2009.
37. Desai K, Sansom SL, Ackers ML et al. Modeling the impact of HIV chemoprophylaxis strategies among men who have sex with men in the United States: HIV infections prevented and cost-effectiveness. *AIDS* 2008;22:1829-39.
38. Paltiel AD, Freedberg KA, Scott CA, et al. HIV preexposure prophylaxis in the United States: impact on lifetime infection risk, clinical outcomes, and cost-effectiveness. *Clin Infect Dis* 2009;48:806-15.
39. Jay JS, Gostin LO. Ethical challenges of preexposure prophylaxis for HIV. *JAMA* 2012;308:867-8.
40. PrEP (Pre-Exposure Prophylaxis). Complex questions surround biomedical option for preventing HIV infection. June 2, 2009. Available at: [www.thebody.com](http://www.thebody.com).
41. Celum CL. HIV preexposure prophylaxis: new data and potential use. *Top Antivir Med.* 2011;19:181-5.
42. Celum C, Baeten JM. Tenofovir-based pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: evolving evidence. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25:51-7.
43. George IA, Eiger G, Fischer RA, Bronze MS. Preexposure HIV Prophylaxis. *Emedicine*, Mar 12, 2012. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/2054869-overview>.
44. Cohen MS, Baden LR. Preexposure prophylaxis for HIV - where do we go from here? *N Engl J Med* 2012;367:459-61.

## Λεμφώματα σχετιζόμενα με το AIDS: Σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις - Ο ρόλος της HAART

A. Παρχαρίδου, Μ.Κ. Λαζανάς

### Περίληψη

Τα λεμφώματα που σχετίζονται με το AIDS (AIDS related lymphomas, ARL) αντιπροσωπεύουν ένα μεγάλο ποσοστό των κακοηθειών σε ασθενείς με HIV λοίμωξη. Από την εισαγωγή της αντιρετροϊκής θεραπείας (HAART) το 1996, η επιδημιολογία και η πρόγνωση των λεμφωμάτων που σχετίζονται με το AIDS έχουν αλλάξει. Ενώ υπάρχει μια μικρή αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης του Hodgkin λεμφώματος σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, η χρήση της HAART έχει συμβάλει στη μείωση της συχνότητας των μη Hodgkin λεμφωμάτων (NHL), καθώς και στη μείωση της συνολικής επίπτωσης των ARLs. Θεραπευτικές στρατηγικές που χρησιμοποιούν την HAART, τη βελτίωση της υποστηρικτικής φροντίδας καθώς και τη χρήση του rituximab σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικά σχήματα πολλών φαρμάκων συνέβαλαν στη βελτίωση των ποσοστών πλήρους ύφεσης και στην αύξηση της επιβίωσης των ασθενών με ARLs. Τα αποτελέσματα είναι συγκρίσιμα με αυτά που παρατηρούνται σε λεμφώματα ίδιου σταδίου και ιστολογίας σε HIV αρνητικούς ασθενείς με μη Hodgkin λέμφωμα. Οι πιο πρόσφατες κλινικές μελέτες καταδεικνύουν καλύτερα αποτελέσματα με τη χρήση του rituximab σε ARLs. Η θεραπεία με υψηλή δόση χημειοθεραπευτικών (HDCT) και η αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT) μπορεί να είναι αποτελεσματικές προσεγγίσεις για ένα υποσύνολο των ασθενών με υποτροπιάζον ARL. Η HIV λοίμωξη από μόνη της δεν θα πρέπει να εμποδίζει το ρόλο της ASCT στην αντιμετώπιση των ARLs, όταν αυτά υποτροπιάζουν. Κλινικές μελέτες διερεύνησης του ρόλου της αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε ARLs είναι σε εξέλιξη.

**Λέξεις κλειδιά:** λεμφώματα σχετιζόμενα με το AIDS, χημειοθεραπεία, HAART, μεταμόσχευση.

## AIDS related lymphomas: Current therapeutic approaches in the era of Highly Active Antiretroviral Therapy

A. Παρχαρίδου, Μ.Κ. Λαζανάς

### Abstract

AIDS-related lymphoma (ARL) accounts for a large proportion of malignancies in HIV-infected individuals. Since the introduction of highly active anti-retroviral therapy (HAART) in 1996, epidemiology and prognosis of ARL have changed. While there is a slight increase in the incidence of Hodgkin's lymphoma in HIV-infected individuals, use of HAART has contributed to a decline in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and also a decrease in the overall incidence of ARL. Strategies that employ HAART, improved supportive care, and the use of Rituximab with multi-agent chemotherapy have contributed to improved rates of complete remission and survival of patients with ARL that rival those seen in stage and histology matched HIV negative NHL patients. Most recent clinical trials demonstrate better outcomes with the use of rituximab in ARL. High-dose chemotherapy (HDCT) and autologous stem cell rescue (ASCT) can be effective for a subset of patients with relapsed ARL. HIV sero-status alone should not preclude consideration of ASCT in the setting of ARL relapse. Clinical trials investigating the role of allogeneic hematopoietic stem cell transplant in ARL are currently underway.

**Keywords:** AIDS, AIDS-related lymphomas, chemotherapy, HAART, ASCT.

Γ' Παθολογικό Τμήμα  
και Μονάδα Λοιμώξεων, Γ.Ν.Α.  
«Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» Ε.Ε.Σ.

Γ' Παθολογικό Τμήμα  
και Μονάδα Λοιμώξεων, Γ.Ν.Α.  
«Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» Ε.Ε.Σ.

## 1. Εισαγωγή

Ιστορικά, τα non-Hodgkin λεμφώματα (NHL) έχουν συνδεθεί με τη λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) από την αρχή της εμφάνισης της επιδημίας του συνδρόμου επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS). Το 1982, σύμφωνα με τον αρχικό ορισμό του AIDS από το Αμερικανικό Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC), συμπεριλαμβάνονταν όχι μόνον το AIDS, αλλά και κακοήθειες, όπως το σάρκωμα Karosi και το πρωτοπαθές λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος (PCNSL) και ακολούθησε η ένταξη των υψηλής κακοήθειας λεμφωμάτων από Β κύτταρα (B-NHL).<sup>1</sup> Είναι γνωστό ότι τα άτομα που ζουν με HIV λοίμωξη/AIDS ευρίσκονται σε σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν νόσο του Hodgkin, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, χωρίς να έχει ακόμη συμπεριληφθεί το λέμφωμα Hodgkin στον ορισμό του AIDS κατά CDC.<sup>2</sup> Οι ασθενείς που είναι οροθετικοί για τον HIV έχουν 60-165 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης NHL σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.<sup>3,4</sup> Τα λεμφώματα τα οποία σχετίζονται με το AIDS (AIDS Related Lymphomas – ARLs) χαρακτηρίζονται ιστολογικά ως υψηλού βαθμού κακοήθειας λεμφώματα, κυρίως από Β-κύτταρα, συνήθως προχωρημένου σταδίου νόσου και με επιθετική κλινική πορεία. Πριν την εισαγωγή της υψηλής δραστηριότητας αντιρετροϊκής θεραπείας (HAART) το 1996, τα ARLs χαρακτηρίζονταν από δυσμενή πρόγνωση, ιδιαίτερα σε ασθενείς που συνδύαζαν τις εξής προϋποθέσεις: χαμηλό performance status (PS), περιορισμένη ικανότητα αιμοποίησης (κυτταροπενίες) και σοβαρά επηρεασμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Με την εισαγωγή της HAART, η επιβίωση των ασθενών με ARLs έχει βελτιωθεί σημαντικά και φαίνεται να είναι συγκρίσιμη με εκείνη των ασθενών χωρίς HIV λοίμωξη, που πάσχουν από ανάλογα λεμφώματα. Επιθετικά σύγχρονα χημειοθεραπευτικά σχήματα, αντιρετροϊκά φάρμακα και υποστηρικτική φροντίδα έχουν οδηγήσει σε πιο επιθετική διαχείριση των ARLs σήμερα, συγκριτικά με την προ-HAART εποχή. Αρκετές μελέτες για τα χημειοθεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται σε τέτοιου είδους λεμφώματα έχουν ενσωματώσει το αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα ριτουξιμάμπη, συγχρόνως με το χημειοθεραπευτικό σχήμα. Ωστόσο, η βέλτιστη θεραπεία για τα ARLs μένει ακόμη να καθοριστεί με σαφήνεια σε μελλοντικές μελέτες.<sup>5-12</sup> Στην εργασία αυτή, έχουμε υπογραμμίσει αρκετές τρέχουσες στρατηγικές για τη θεραπεία των non-Hodgkin λεμφωμάτων που

σχετίζονται με το AIDS, συμπεριλαμβανομένων και των ειδικών θεραπειών που συνδυάζουν τη συστηματική χημειοθεραπεία με τη βιολογική θεραπεία. Επιχειρούμε επίσης μια σύντομη ανασκόπηση των διαφόρων εργαλείων διάγνωσης, καθώς και των προγνωστικών παραγόντων που επηρεάζουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα, αλλά και της τοξικότητας που απασχολεί τους ασθενείς αυτούς κατά τη χορήγηση των χημειοθεραπευτικών σχημάτων. Η προσπάθεια αυτή θα επικεντρωθεί στη συστηματική ανασκόπηση των δημοσιεύσεων οι οποίες εντοπίζονται μέσω των μηχανών αναζήτησης MEDLINE/PubMed από τον Ιούλιο 2005 μέχρι τον Ιούνιο 2011. Οι συνεχιζόμενες δοκιμές φάσης II και III για τα ARLs, όπως ερευνήθηκαν από το Αμερικανικό Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (NIH), καταγράφονται στον ιστότοπο <http://clinicaltrials.gov/>, ο οποίος αποτελεί ένα μητρώο κλινικών δοκιμών που πραγματοποιούνται στις Ηνωμένες Πολιτείες και σε όλο τον κόσμο. Οι πίνακες που δημοσιεύονται προέρχονται από τον ιστότοπο αυτό. Μελετήθηκαν τα βιβλιογραφικά δεδομένα από τις αναφορές αυτές, ενώ τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την παρούσα μελέτη περιέλαβαν τη μελέτη σχεδιασμού, την αγγλική γλώσσα και τη σημασία των άρθρων για τους κλινικούς ιατρούς που ασχολούνται με το αντικείμενο.

## 2. Παθοφυσιολογία των ARLs

Τα ARLs περιλαμβάνουν ένα περιορισμένο φάσμα ιστολογικών τύπων λεμφωμάτων. Κλινικά χαρακτηρίζονται από επιθετικότητα, ενώ τα Β λεμφοκύτταρα που τα χαρακτηρίζουν προέρχονται είτε από τα βλαστικά κέντρα είτε από τα κέντρα που χαρακτηρίζονται ως postgerminal. Ενώ η πλειοψηφία των λεμφωμάτων αυτών είναι από διάχυτα και μεγάλου μεγέθους Β λεμφοκύτταρα (Diffuse Large B-Cells Lymphomas), μερικά ARLs είναι μεν από Β-κύτταρα, αλλά του τύπου του ανοσοβλαστικού λεμφώματος Burkitt ή ομοιάζοντα με Burkitt (Burkitt-like), αποτελούμενα από μικρά λεμφοκύτταρα χωρίς εντομή (non-cleaved). Ακόμα πιο σπάνια είναι τα πρωτοπαθή λεμφώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος (Primary Central Nervous System Lymphomas).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει κατατάξει τα λεμφώματα που σχετίζονται με τον HIV σε τρεις κατηγορίες: στα λεμφώματα που επίσης συμβαίνουν σε άλλους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (μετά μεταμόσχευση), σε αυτά που ειδικά παρατηρούνται σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, και σε εκείνα που επίσης συμβαίνουν και σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς (Πίνακας 1).<sup>13</sup>

**Πίνακας 1. Ταξινόμηση των κακοηθειών του λεμφικού ιστού που σχετίζονται με την HIV λοίμωξη (WHO).**

<b>Lymphomas also occurring in immunocompetent patients</b>
Burkitt and Burkitt-like lymphomas
Diffuse large B-cell lymphomas
Centroblastic
Immunoblastic (including primary CNS lymphoma)
Extranodal MALT lymphoma (rare)
Peripheral T-cell lymphoma (rare)
Classical Hodgkin lymphoma
<b>Lymphoma occurring more specifically in HIV-positive patients</b>
Primary effusion lymphoma
Plasmablastic lymphoma of the oral cavity
<b>Lymphoma occurring in other immunodeficiency states</b>
Polymorphic B-cell lymphoma (PTLD-like) (rare)

MALT: marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue; PTLD: posttransplant lymphoproliferative disorder; CNS: central nervous system.

Ο HIV δημιουργεί ένα περιβάλλον στο οποίο πρωταγωνιστούν ο συνδυασμός ανοσοκαταστολής και χρόνιου αντιγονικού ερεθισμού των λεμφοκυττάρων.<sup>14</sup> Παράλληλα, συμβαίνει απελευθέρωση κυτταροκινών και διαταραχή της λειτουργίας των δενδριτικών κυττάρων, ενώ μπορεί να συνυπάρχει και κάποια άλλη λοίμωξη, π.χ. από τον ιό Epstein Barr (EBV), τον ανθρώπινο ιό του έρπητα 8 (HHV-8) ή τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV). Οι ανωτέρω καταστάσεις φαίνεται να συμβάλλουν στη δημιουργία κατάλληλου περιβάλλοντος για τον HIV, καθώς και στις ιδανικές εκείνες συνθήκες ώστε να έχουμε περιορισμένη ανοσοεπιτήρηση από τα T-λεμφοκύτταρα και παραγωγή πολυκλωνικών B-κυττάρων, ώστε τελικά να διαταραχθεί η λειτουργία της ομοιοστασίας των λεμφοκυττάρων.<sup>15</sup>

Στο προφίλ των κυτταροκινών των ατόμων που έχουν μολυνθεί από τον HIV και διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος περιλαμβάνονται οι δείκτες ενεργοποίησης των B-κυττάρων, όπως είναι η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), η ιντερλευκίνη 10 (IL-10) και ο διαλυτός υποδοχέας για το μόριο CD-30. Δεν παρατηρούνται ανάλογες διαφοροποιήσεις σε HIV θετικούς ασθενείς οι οποίοι δεν εμφάνισαν λέμφωμα.<sup>16</sup> Παρά το γεγονός ότι δεν έχουν διεκρινιστεί πλήρως οι μοριακοί μηχανισμοί που ευθύνονται για τη μετατροπή των B-κυττάρων που συνδέονται με τα ARLs, έχουν εν τούτοις περιγραφεί ειδικές μοριακές βλάβες για διαφορετικού τύπου λεμφώματα ARLs που σχετίζονται με ειδικούς μοριακούς μηχανισμούς. Ως τέτοιες αναφέρονται χρωμοσωμικές μεταθέσεις που περιλαμβάνουν

το c-myc ογκογονίδιο, η αδρανοποίηση του p53 ογκοκατασταλτικού γονιδίου, σωματικές μεταλλάξεις του γονιδίου Bcl-6 και η υπερέκφραση του ογκογονιδίου EBV-4 (π.χ., μεμβρανικές πρωτεΐνες 1 και 2 του ιού EBV σε λαθροβίωση – latent). Αυτές οι μοριακές βλάβες φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της διαφοροποίησης των λεμφοκυττάρων, όπως και στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου.<sup>15,17</sup> Πρόσφατα, προκλινικές μελέτες με αντικείμενο το γονιδίωμα των ασθενών με ARLs, έδειξαν ότι συχνά είναι διαταραγμένη η σηματοδότηση του κυτταρικού κύκλου κατά την οποία πρωταγωνιστούν οι υποδοχείς των B-λεμφοκυττάρων. Συγκεκριμένα, τα ανωτέρω έχουν διαπιστωθεί σε ιστούς λεμφωμάτων DLBCL ασθενών με AIDS, σε αντίθεση με άλλους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς που μελετήθηκαν και έπασχαν από τον ίδιο ιστολογικό τύπο λεμφώματος. Αυτό δείχνει ότι η απορρύθμιση των B κυττάρων λόγω λοίμωξης από τον HIV, αλλά και η διαταραγμένη ενδοκυττάρια σηματοδότηση του κυτταρικού κύκλου που συμβαίνει σε συγκεκριμένους τύπους λεμφωμάτων ARLs των ασθενών αυτών, αποτελούν τους βασικούς παθογενετικούς μηχανισμούς.<sup>18,19</sup> Η χρήση της HAART έχει συσχετιστεί με σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης λεμφωμάτων ARLs.<sup>4,20,21</sup> Η HAART μπορεί να τροποποιήσει τα ερεθίσματα που δέχονται οι λεμφοματικοί ιστοί με ποικίλους τρόπους, όπως τη βελτίωση της ανταποκρισιμότητας των ειδικών κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων έναντι του EBV, την αύξηση των αντισωμάτων έναντι του EBV και τη σταθεροποίηση των διαταραχών που προκύπτουν στο ανοσοποιητικό που είναι υπεύθυνες για τον πολλαπλασιασμό των B-λεμφοκυττάρων.<sup>19,22</sup>

### **3. Προγνωστικοί παράγοντες για τα λεμφώματα σχετιζόμενα με AIDS: Προ HAART και μετά HAART εποχή**

Από την αρχή της επιδημίας του AIDS διαπιστώθηκε ότι κατά την κλινική πορεία των λεμφωμάτων ARL κυριαρχούν το προχωρημένο στάδιο της νόσου, σύγχρονες και απειλητικές για τη ζωή καιροσκοπικές λοιμώξεις και η κακή ανταπόκριση στη θεραπεία. Η προσπάθεια για τη θεραπεία ασθενών με ARL με επιθετικά και σύνθετα σχήματα χημειοθεραπείας οδηγεί συνήθως σε βαριά τοξικότητα και μεγάλα ποσοστά θνητότητας και θνησιμότητας, ενώ σχήματα χαμηλών δόσεων χημειοθεραπείας απέδωσαν μέτρια οφέλη μόνο για το 10% των ασθενών που επέζησαν κατά τα 2

έτη παρακολούθησής τους.<sup>6</sup> Διάφορες θεραπείες οδήγησαν σε απογοητευτικά αποτελέσματα, με την πλειονότητα να εξελίσσονται σε NHL προχωρημένου σταδίου, είτε να υφίστανται αλληπάλληλες επιπλοκές και καιροσκοπικές λοιμώξεις.<sup>7,23-25</sup> Στους δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες των λεμφωμάτων που σχετίζονται με την HIV λοίμωξη περιλαμβάνονται ο αριθμός CD4+ κυττάρων κάτω από 100/μL, η ηλικία άνω των 35 ετών, το ιστορικό χρήσης ενέσιμων ναρκωτικών, η κακή φυσική κατάσταση (Performance Status - PS), τα αυξημένα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), το προχωρημένο στάδιο της νόσου και το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ της διάγνωσης του λεμφώματος και της εμφάνισης του AIDS.<sup>26</sup> Τα ποσοστά επιβίωσης ήταν απογοητευτικά, με διάμεση συνολική επιβίωση (overall survival, OS) 46 εβδομάδων στους ασθενείς «καλής πρόγνωσης» (με βαθμολογία προγνωστικού σκορ 0 ή 1) και μόλις 18 εβδομάδων στους ασθενείς με «κακή πρόγνωση» (προγνωστικό σκορ 3 ή 4).

Σε αρκετές μελέτες ασθενών με λέμφωμα ARLs, ο έλεγχος του ιικού πολλαπλασιασμού με τη HAART έχει αναδειχθεί ως ένας σημαντικός ευνοϊκός προγνωστικός παράγοντας, αφού οι ασθενείς που ελάμβαναν HAART εμφάνισαν θεαματική βελτίωση της συνολικής επιβίωσης.<sup>27-30</sup> Ο διεθνής δείκτης προγνωστικής αξίας (International Prognostic Index, IPI), που ενσωματώνει ηλικία, κατάσταση του ασθενούς (PS), στάδιο νόσου (staging), LDH ορού, καθώς και τυχόν εξωλεμφαδενικές εντοπίσεις, αποτελεί ένα χρήσιμο προγνωστικό εργαλείο για την ταξινόμηση από πλευράς επικινδυνότητας των λεμφωμάτων σε ασθενείς με ή χωρίς HIV λοίμωξη.<sup>31,32</sup> Στη μετά HAART εποχή, στους προγνωστικούς παράγοντες έχουν ενσωματωθεί ο αριθμός των CD4+ κυττάρων, ο προγνωστικός δείκτης International Prognostic Index (IPI), καθώς και η αποτελεσματικότητα της χορηγούμενης HAART. Πολυπαραγοντική ανάλυση σε ασθενείς με λέμφωμα ARL έδειξε ότι εκείνοι με τον πιο ευνοϊκό IPI και με αριθμό CD4+ >100/μL είχαν πιθανότητα επιβίωσης μετά ένα έτος σε ποσοστό 82%, σε σύγκριση με το πτωχό προβλέψιμο ποσοστό της τάξεως του 15% στους ασθενείς με δυσμενείς τιμές IPI και CD4+ <100/μL.<sup>33</sup> Επιπλέον, σε μία αναδρομική μελέτη 192 ασθενών, τα ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης και διάμεσης τιμής συνολικής επιβίωσης για τα λεμφώματα ARL έχουν βελτιωθεί ως εξής: στους 43,2 μήνες για το 57% των ασθενών στη μετά HAART

εποχή, σε σύγκριση με αυτά της προ HAART εποχής, όπου η ανταπόκριση αφορούσε το 32% των ασθενών και για μέσο χρονικό διάστημα 8,3 μηνών.<sup>30</sup> Η σημασία της HAART και του αριθμού των CD4+ κυττάρων υπογραμμίζεται επίσης σε μία προοπτική μελέτη 485 ασθενών με ARLs, που υποβλήθηκαν σε εντατική χημειοθεραπεία προσαρμοσμένη για το στάδιο νόσου.<sup>24</sup> Η ανάλυση των συμμεταβλητών έδειξε ότι σημαντικοί παράγοντες για τη συνολική επιβίωση ήταν η HAART, το σκορ HIV (όπως ορίζεται με βάση την κατάσταση του ασθενούς - PS, τη διάγνωση προ του AIDS, τον αριθμό των CD4 (<100 /μL) και, τέλος, το IPI.<sup>24</sup> Πιο πρόσφατα, μία έκθεση από τη Συνεργατική Ομάδα Παρατήρησης και Επιδημιολογικής Έρευνας της HIV λοίμωξης στην Ευρώπη (COHERE), έδειξε ότι στους παράγοντες κινδύνου για θνησιμότητα στα ARLs περιλαμβάνονται ο μειωμένος αριθμός των CD4+ κυττάρων και το ιστορικό χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών.<sup>4</sup>

#### 4. Η θεραπεία των νεοδιαγνωσθέντων λεμφωμάτων ARLs

Τα ARLs είναι επιθετικά λεμφώματα και περίπου το 80% των ασθενών διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο της νόσου. Συνήθως, στους μισούς ασθενείς συμμετέχει το γαστρεντερικό σύστημα, ενώ σε ένα ποσοστό 30% διαπιστώνεται διήθηση του μυελού των οστών.<sup>3,14</sup> Επιπλέον, περίπου 5-20% των ασθενών με ARL έχουν διήθηση του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) κατά τη στιγμή της διάγνωσης του λεμφώματος, συνήθως με τη μορφή της λεμφωματούδους μηνιγγίτιδας.<sup>34</sup> Δεν είναι σαφές αν οι ασθενείς με HIV λοίμωξη διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο λεπτομηνιγγικής συμμετοχής. Είναι πιο πιθανό ότι η υψηλή συχνότητα εμφάνισης της νόσου στο ΚΝΣ σχετίζεται με τη μεγαλύτερη συχνότητα εξωλεμφαδενικής εντόπισης της νόσου και με τον ιστολογικό τύπο του Burkitt λεμφώματος.<sup>35</sup> Λεμφωματούδης μηνιγγίτιδα μπορεί επίσης να διαγνωσθεί κατά τη στιγμή της υποτροπής της νόσου, ιδιαίτερα σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο λεπτομηνιγγικής συμμετοχής και δεν αντιμετωπίστηκαν κατά την αρχική θεραπεία του λεμφώματος με προφυλακτική ενδορραχιαία έγχυση φαρμάκων.

Διάφορες προοπτικές μελέτες έχουν αναφερθεί σε κλασικά χημειοθεραπευτικά σχήματα, όπως τα CHOP (κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη και πρεδνιζόνη), m-BACOD (μεθοτρεξάτη,



μπλεομυκίνη, δοξορουβικίνη, κυκλοφωσφαμίδη, βινκριστίνη και δεξαμεθαζόνη), ή εγχύσεις κυκλοφωσφαμίδης, δοξορουβικίνης και ετοποσίδης.<sup>6,7,23,36</sup> Τα σχήματα αυτά έχουν δοκιμαστεί στα υψηλής κακοήθειας λεμφώματα DLBCL και Burkitt ή Burkitt-like, με μικρή διαφορά στα αποτελέσματα μεταξύ των διαφόρων ιστολογικών υποτύπων. Οι ασθενείς που ήταν πιθανότερο να επιτύχουν πλήρη ύφεση με χημειοθεραπεία ήταν εκείνοι που είχαν μικρότερο φορτίο νόσου, δεν είχαν συμμετοχή μυελού των οστών ή του κεντρικού νευρικού συστήματος, ήταν ασυμπτωματικοί προ της εκδήλωσης του AIDS και είχαν καλή φυσική κατάσταση.

Η εισαγωγή της HAART έχει οδηγήσει σε εντυπωσιακή βελτίωση της επιβίωσης και σε μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας στους ασθενείς με AIDS. Τα άτομα αυτά διαθέτουν πλέον ένα σχετικά ικανοποιητικό ανοσοποιητικό σύστημα, που είναι συγκρίσιμο με εκείνο των HIV οροαρνητικών ατόμων.<sup>21,37</sup>

Η χρήση της HAART έχει διευκολύνει τη χορήγηση σταθερής δόσης ή ακόμα και εντατικής χημειοθεραπείας, με επαρκή ασφάλεια για τους ασθενείς με λεμφώματα ARLs. Η χρήση της HAART οδήγησε στην επιτυχή καταστολή του ιικού πολλαπλασιασμού και στη βελτίωση της ανοσολογικής κατάστασης των ασθενών, ενώ πιο πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με ARL μπορούν να αντιμετωπιστούν με τη συνήθη δόση των πρωτοκόλλων θεραπείας λεμφώματος, χωρίς κίνδυνο βαριάς τοξικότητας.<sup>10,23,38,39</sup> Επιπλέον, οι ασθενείς με ARLs που λαμβάνουν χημειοθεραπεία εμφανίζουν πλέον ποσοστά συνολικής επιβίωσης συγκρίσιμα με εκείνα που καταγράφονται σε μη ανοσοκατεσταλμένους πληθυσμούς.<sup>21,23,24,40</sup>

Η συνεργατική ομάδα κλινικών δοκιμών (AMC) για το AIDS, που τελεί υπό την αιγίδα του Εθνικού Ιδρύματος για τον Καρκίνο των ΗΠΑ (NCI), έχει καταδείξει σε μελέτες της ότι πλήρεις δόσεις κυκλοφωσφαμίδης, δοξορουβικίνης, βινκριστίνης και πρεδνιζόνης (CHOP), με ταυτόχρονη λήψη HAART, έχουν βελτιώσει το ποσοστό πλήρους ύφεσης (CR) σε 48%, σε σχέση με 30% στην περίπτωση χορήγησης μειωμένων δόσεων.<sup>33</sup> Η Γερμανική ομάδα μελέτης των ARLs συμφωνεί επίσης με τα αποτελέσματα της πλήρους δόσης CHOP σε ασθενείς με ARLs, σε μελέτη διαστρωμάτωσης για δύο ομάδες ταξινόμησης: αυτούς της ομάδας μικρού-μεσαίου κινδύνου (0-1 παράγοντες κινδύνου) και σε αυτούς υψηλού κινδύνου (2-3 παράγοντες κινδύνου),

βασισμένοι σε ταξινόμηση ανάλογα με τον αριθμό των CD4+ (<50/μL), τις προηγηθείσες καιροσκοπικές λοιμώξεις και τη γενική κατάσταση του ασθενή (PS≥3). Οι ασθενείς περιορισμένου κινδύνου είχαν πλήρη ύφεση στο 79% του συνόλου, ανάλογη με εκείνη που επιτυγχάνεται σε HIV οροαρνητικούς ασθενείς με παρόμοια ιστολογικά επιθετικά λεμφώματα, ενώ η ανταπόκριση (CR) στην ομάδα υψηλού κινδύνου ήταν 29%.<sup>32</sup> Πρόσφατες μελέτες από τη Γαλλική ομάδα Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) και την Ιταλική Gruppo Italiano Cooperativo AIDS Tumori (GICAT), αναφέρονται στα αποτελέσματα της χορήγησης εντατικής χημειοθεραπείας, ανάλογα με την ταξινόμηση βάσει των παραγόντων κινδύνου των ασθενών με ARLs.<sup>30</sup> Συνολικά, 485 ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν για να λάβουν χημειοθεραπεία μετά ταξινόμηση σύμφωνα με το HIV score, όπως έχει αναφερθεί παραπάνω: τη γενική κατάσταση (PS), το χρονικό διάστημα από τη διάγνωση του AIDS και αριθμό CD4+ κυττάρων <100/μL. Σε 218 ασθενείς χαμηλού κινδύνου (HIV score 0) χορηγήθηκε ACVBP (δοξορουβικίνη, κυκλοφωσφαμίδη, βινδεσίνη, μπλεομυκίνη, πρεδνιζολόνη) ή CHOP. Σε 177 ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου (HIV score 1) χορηγήθηκε CHOP ή χαμηλής δόσης CHOP (LD-CHOP), ενώ σε 90 ασθενείς υψηλού κινδύνου (HIV score 2-3) χορηγήθηκε LD-CHOP ή VS (βινκριστίνη και στεροειδή). Η πενταετής συνολική επιβίωση (OS) στην καλής πρόγνωσης ομάδα χαμηλού κινδύνου ήταν 51% για το ACVBP, έναντι 47% για το CHOP. Στην ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου τα ποσοστά OS ήταν 28% για το CHOP έναντι 24% για το LD-CHOP. Στην ομάδα υψηλού κινδύνου, τέλος, 11% για το LD-CHOP έναντι 3% για το VS. Σημαντικοί παράγοντες για τη συνολική επιβίωση ήταν η λήψη HAART, το HIV score και το score IPI, και όχι τόσο το χημειοθεραπευτικό σχήμα, γεγονός που υποδηλώνει ότι σε ασθενείς με ARL το HIV score, το score IPI και η HAART επηρεάζουν την επιβίωση. Αντίθετα, η εντατικοποίηση των χημειοθεραπειών τύπου CHOP δεν φαίνεται να επηρεάζει την επιβίωση.

Η παρεντερική συστηματική IV θεραπεία μπορεί να ξεπεράσει κάποια αντίσταση στα φάρμακα, καθώς και τον αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό των επιθετικών λεμφωμάτων. Μία μελέτη παρεντερικής χορήγησης του σχήματος EPOCH (ετοποσίδη, πρεδνιζόνη, βινκριστίνη, κυκλοφωσφαμίδη και δοξορουβικίνη) σε 39 νεοδιαγνωσθέντες με ARL, ανέφερε CR στο 74% των ασθενών με μέσο όρο παρακολούθησης τους 53 μήνες, επιβίωση χωρίς

νόσο (Disease Free Survival, DFS) 92% και ολική επιβίωση (OS) 60%.<sup>9</sup> Ένα εναλλακτικό σχήμα χημειοθεραπείας που ενσωμάτωσε το σχήμα CAV (κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και ετοποσίδη), χρησιμοποιήθηκε από την Ανατολική Συνεργατική Ογκολογική (ECOG) στις ΗΠΑ. Στη μελέτη E1494 συμμετείχαν 98 ασθενείς με ARLs. Μετά περίοδο παρακολούθησης δύο ετών, καταγράφηκε ανταπόκριση (CR) 45%, ενώ η επιβίωση άνευ αποτυχίας (Failure Free Survival, FFS) και η ολική επιβίωση (OS) ήταν 36% και 43%, αντίστοιχα.<sup>7</sup>

Μία σειρά από πρόσφατες κλινικές μελέτες έχουν επιδιώξει να συνδυάσουν τη χορήγηση του αντι-CD20 χημειοθεραπευτικού μονοκλωνικού αντισώματος ριτουξιμάμπη (R) σε ασθενείς με ARLs, μαζί με χημειοθεραπεία. Η προσπάθεια βασίστηκε σε μελέτες που δείχνουν τη βελτίωση των αποτελεσμάτων της θεραπείας από τη στιγμή που προστέθηκε στη θεραπεία των λεμφωμάτων το αντι-CD20 (σε HIV οροαρνητικούς ασθενείς). Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση τριών μελετών (προοπτικές μελέτες φάσης II) για τα ARLs λεμφώματα, αξιολογήθηκε η προσθήκη του rituximab σε συνδυασμό με το σχήμα CAV. Η CR ήταν 70%, ενώ τα ποσοστά διετούς FFS και OS ήταν 59% και 64%, αντίστοιχα.<sup>39</sup> Διαπιστώθηκε όμως αυξημένος κίνδυνος απειλητικών για τη ζωή λοιμώξεων. Συγκεκριμένα, καταγράφηκε ότι ποσοστό 14% των ασθενών διαγνώστηκαν με OIs κατά τη διάρκεια του σχήματος (ριτουξιμάμπη σε συνδυασμό με CDE) ή εντός 3 μηνών από την ολοκλήρωσή του. Ποσοστό 8% των ασθενών απεβίωσε από λοιμώξεις επιπλοκές. Στην πολυκεντρική μελέτη φάσης III AMC 010, 150 ασθενείς με ARLs τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 να λάβουν CHOP με rituximab ή μόνο CHOP.<sup>10</sup> Τα αποτελέσματα ήταν προκλητικά. Με μέση διάρκεια παρακολούθησης τις 137 εβδομάδες, υπήρχε μία μη στατιστικά σημαντική τάση για βελτίωση του χρόνου για εξέλιξη της νόσου (Time To Progression) για το σκέλος με το μονοκλωνικό, σε σχέση με την ομάδα χωρίς rituximab (125 εβδομάδες έναντι 85 εβδομάδων), της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (Progression Free Survival, PFS: 45 εβδομάδες έναντι 38 εβδομάδων), καθώς και της ολικής επιβίωσης OS (139 εβδομάδες έναντι 110 εβδομάδων). Η επιβίωση επηρεάζεται σημαντικά από τα CD4+ και το IPI score. Αν και υπήρχε μία τάση για υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης για τους ασθενείς που έλαβαν rituximab (58% έναντι 47%, P=0,147), καταγράφηκαν επίσης περισσότεροι

θάνατοι που οφείλονταν σε λοιμώξεις στην ομάδα με το rituximab (14% έναντι 2%, P=0,027), με την πλειονότητα των θανάτων αυτών να αφορά σε ασθενείς με αριθμό CD4+ <50/μL κατά την έναρξη της μελέτης.

Σε αντίθεση με την AMC 010, μία μελέτη φάσης II από τη Γαλλία δεν έδειξε αύξηση του κινδύνου απειλητικών για τη ζωή λοιμώξεων κατά τη θεραπεία νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ARLs, όταν έλαβαν θεραπεία με σχήμα R-CHOP.<sup>10</sup> Σε αυτή την ομάδα 61 ασθενών με R-CHOP σημειώθηκε ανταπόκριση (CR) 77% και διετής επιβίωση 75%, με έναν μόνο θάνατο ασθενούς να αποδίδεται σε λοίμωξη.

Το rituximab έχει επίσης αξιολογηθεί σε συνδυασμό με χορήγηση σχήματος EPOCH. Σε τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II (AMC 034), το rituximab χορηγήθηκε ταυτόχρονα (λίγο πριν από κάθε κύκλο χημειοθεραπείας EPOCH) ή μία φορά την εβδομάδα διαδοχικά (για σύνολο 6 εβδομάδων), αφού όμως είχαν ολοκληρωθεί οι κύκλοι χημειοθεραπείας (4-6 κύκλοι) για τους ασθενείς με ARLs.<sup>12</sup> Στο σκέλος της σύγχρονης χορήγησης η ανταπόκριση (CR) ήταν 73%, σε σύγκριση με CR 55% στο σκέλος της διαδοχικής χορήγησης (sequential arm). Η τοξικότητα ήταν παρόμοια στα 2 σκέλη, αν και οι ασθενείς (στο σκέλος της σύγχρονης χορήγησης) με CD4+ <50/μL κατά την έναρξη της θεραπείας είχαν υψηλό ποσοστό θανάτου από λοιμώξεις. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η σύγχρονη έγχυση rituximab με το σχήμα EPOCH είναι ένα αποτελεσματικό σχήμα για τους ασθενείς με ARLs και χρήζει περαιτέρω αξιολόγησης. Είναι όμως σαφές ότι απαιτείται προσοχή για τους ασθενείς με σοβαρή ανοσοανεπάρκεια.

Για να συνοψίσουμε, το rituximab έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα ποσοστά ανταπόκρισης και τη συνολική επιβίωση ασθενών χωρίς HIV λοίμωξη με επιθετικό λέμφωμα (NHL), που αντιμετωπίζονται κλασικά με CHOP, χωρίς να παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος λοιμωδών επιπλοκών. Το rituximab, όταν χορηγείται διαδοχικά με χημειοθεραπεία, συνδέεται με βελτίωση του ελέγχου της νόσου σε ασθενείς με ARLs. Ωστόσο, σε μία ενιαία κλινική δοκιμή, η χρήση του rituximab μπορεί να συνδυαστεί με υψηλότερο κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης σε σχέση με αυτόν που έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με NHL που είναι αρνητικοί ως προς τον HIV. Πιο πρόσφατες μελέτες σε ARLs, που συνδυάζουν τη χημειοθεραπεία με το rituximab, δεν έχουν ανιχνεύσει αυξημένο κίνδυνο θανάτου που να οφείλεται σε λοιμώξεις επιπλοκές.

Οι περισσότεροι ογκολόγοι συμφωνούν με την προσθήκη του rituximab στα χημειοθεραπευτικά σχήματα. Σημειώνουν όμως ότι πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στην περίπτωση χορήγησης rituximab σε σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, με αριθμό CD4+ μικρότερο από 50/μL. Υπάρχουν ώριμα πλέον αποτελέσματα από μελέτη του ECOG που τυχαίοποιεί HIV οροαρνητικούς ασθενείς με λέμφωμα DLBCL σε θεραπευτικά σκέλη R-EPOCH και R-CHOP, που πιθανόν να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο θα αντιμετωπίζονται μελλοντικά τα ARLs.<sup>41</sup> Το R-CHOP είναι ένα πρακτικό στη χορήγησή του σχήμα με το οποίο είναι εξοικειωμένοι οι επιστήμονες, ενώ κανένα άλλο σχήμα δεν ξεπέρασε το R-CHOP ως προς την αποτελεσματικότητα για τη θεραπεία του DLBCL λεμφώματος. Ωστόσο, ογκολόγοι οι οποίοι έχουν σημαντική εμπειρία στη χημειοθεραπεία μπορεί να επιλέξουν το R-EPOCH, στηριζόμενοι στα αισιόδοξα μηνύματα από μελέτες φάσης II.

Αρκετές κλινικές δοκιμές αξιολόγησης νέων συνδυασμών χημειοθεραπευτικών με βιολογικούς παράγοντες για την αντιμετώπιση ασθενών με ARL, απαριθμούνται στον Πίνακα 2.

Η κατάλληλη χρονική στιγμή για τη χορήγηση HAART, σε σχέση με τη χημειοθεραπεία, έχει αξιολογηθεί σε πολλές κλινικές δοκιμές, αλλά χωρίς σαφείς απαντήσεις. Σε μία μικρή μελέτη, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με λέμφωμα ARL, η εισαγωγή της αντιρετροϊκής θεραπείας ήταν ένας σημαντικός παράγοντας στην προσπάθεια για επίτευξη CR.<sup>38</sup> Μία πιο πρόσφατη μελέτη αξιολόγησης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της λιπιδωμιακής δοξορουβικίνης, σε αντικατάσταση της κλασικής δοξορουβικίνης στο σχήμα CHOP, με σκοπό τον αποτελεσματικότερο έλεγχο του HIV, ανέδειξε σημαντική βελτίωση της επιβίωσης. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι η ύφεση επετεύχθη ανεξάρτητα από τον έλεγχο του

HIV.<sup>23</sup> Η μελέτη AMC 010 αναφέρεται στη σκοπιμότητα του συνδυασμού R-CHOP με σύγχρονη χορήγηση HAART σε 65 ασθενείς. Μία μόνο καιροσκοπική λοίμωξη συνέβη κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας. Η κάθαρση της κυκλοφωσφamide ήταν μειωμένη σε σύγκριση με ιστορικούς μάρτυρες, χωρίς όμως κλινική σημασία. Επιπλέον μελέτες βασιζόμενες σε CHOP σχήματα χημειοθεραπείας και HAART έχουν αποφέρει αποτελέσματα με μέση επιβίωση περίπου 2 χρόνια.<sup>27,29,42</sup> Για τους ασθενείς που συνεχίζουν HAART, ενώ υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία, ο αριθμός των CD4+ κυττάρων μπορεί να μειωθεί κατά 50%, οι τιμές όμως σταδιακά βελτιώνονται και συνήθως επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα μέσα σε 6 μήνες έως 1 έτος από την ολοκλήρωση της θεραπείας για το λέμφωμα.<sup>43</sup> Για τους ασθενείς που συνεχίζουν να λαμβάνουν HAART κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, η ικανότητα αντιγραφής του ιού τείνει να καταστέλλεται σε επίπεδα κάτω από τα όρια ανίχνευσης.

Έχει όμως μελετηθεί και η χορήγηση χημειοθεραπείας χωρίς ταυτόχρονη αντιρετροϊκή θεραπεία, στην εποχή της HAART. Οι λόγοι για την παράλειψη της HAART περιλαμβάνουν τις ανησυχίες των επιστημόνων για τυχόν αλληλεπιδράσεις με τη χημειοθεραπεία και κακή συμμόρφωση του ασθενούς λόγω ναυτίας ή εμέτων. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένη τοξικότητα και σε εμφάνιση ανοτοχής του HIV. Στη μελέτη από το NCI για το σχήμα EPOCH, το ιικό φορτίο αυξήθηκε και ο αριθμός των CD4+ κυττάρων μειώθηκε, ενώ οι ασθενείς ελάμβαναν τη χημειοθεραπεία. Σύμφωνα όμως και οι δύο παράμετροι βελτιώθηκαν με την επανεισαγωγή της HAART, μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας.<sup>12</sup> Στα χέρια των έμπειρων ερευνητών, η προσωρινή διακοπή της HAART για 4-6 μήνες, ενώ οι ασθενείς λαμβάνουν χημειοθεραπεία, δεν φαίνεται να οδηγεί σε

**Πίνακας 2.** Ενεργά πρωτόκολλα κλινικών μελετών χορήγησης χημειοθεραπευτικών σχημάτων για θεραπεία λεμφωμάτων ARLs και αξιολόγησή τους.

Study identifier	Phase	Study regimen	Start date	Primary endpoint
NCT00006436	II	EPOCH and Rituximab in ARL	October 2000	PFS
NCT00598169 (AMC 053)	I/II	Bortezomib, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide ± Rituximab in relapsed ARL	November 2007	ORR and safety
NCT01092182	II	Dose-adjusted R-EPOCH in Burkitt or c-MYC+DLBCL	February 2010	PFS, EFS, and OS
NCT01193842 (AMC 075)	I/II	R-CHOP or R-EPOCH ± Vorinostat in AIDS-related DLBCL	October 2010	ORR, MTD, and toxicity

επιβλαβείς για το ανοσολογικό σύστημα συνέπειες. Είναι, ως εκ τούτου, αποδεκτό ότι μπορεί να ανασταλεί η χορήγηση της HAART για ένα σύντομο χρονικό διάστημα κάποιων μηνών, ενώ οι ασθενείς λαμβάνουν χημειοθεραπεία για το λέμφωμα. Δεν υπάρχουν πάντως μελέτες άμεσης (head-to-head) σύγκρισης των δύο προσεγγίσεων, δηλαδή της χορήγησης ή μη HAART ταυτόχρονα με τη χημειοθεραπεία. Η παράλληλη χορήγηση HAART και χημειοθεραπείας φαίνεται ιδιαίτερα ελκυστική για ασθενείς με χαμηλό αριθμό CD4+ κυττάρων κατά τη διάγνωση του λεμφώματος, για άτομα με ιστορικό καιροσκοπικών λοιμώξεων ή άλλων επιπλοκών που σχετίζονται με το AIDS, καθώς και για τους ασθενείς εκείνους στους οποίους επιδιώκεται η επίτευξη μη ανιχνεύσιμου ιικού φορτίου με την HAART.

### 5. Θεραπεία για λεμφώματα Burkitt και Burkitt-like NHL

Οι προοπτικές μελέτες για τα ARLs γενικά αναφέρονται σε ιστολογικούς τύπους λεμφωμάτων υψηλής κακοήθειας, δηλαδή DLBCL και λέμφωμα Burkitt ή Burkitt-like, με μικρή διαφορά ως προς την έκβαση μεταξύ αυτών των υποτύπων. Αντίθετα, δύο αναδρομικές μελέτες έδειξαν σημαντικά υποδεέστερα αποτελέσματα για την ομάδα των λεμφωμάτων Burkitt σε ασθενείς με AIDS στην εποχή της HAART, σε σύγκριση με την ομάδα των λεμφωμάτων DLBCL που συνδέονται με τον HIV, όταν για τη θεραπεία τους χρησιμοποιούνται σχήματα CHOP ή like-CHOP.<sup>44</sup> Η διάμεση επιβίωση ήταν 5,7 μήνες και 8 μήνες για τα άτομα με λέμφωμα Burkitt, σε σύγκριση με 43,2 μήνες και 22 μήνες για τα άτομα με DLBCL που έλαβαν CHOP-like χημειοθεραπεία στην εποχή της HAART. Μικρή αναδρομή και μελέτες φάσης II του λεμφώματος Burkitt που συνδέεται με το AIDS έδειξαν τη σκοπιμότητα της εντατικοποίησης των πρωτοκόλλων, με αύξηση της δόσης (ένταση σχημάτων), με ή χωρίς HAART, με ποσοστά ανταπόκρισης περίπου 70%.<sup>25,45</sup> Επιπλέον, το NCI παρουσίασε πρόσφατα τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της χορήγησης 3 κύκλων με προσαρμοσμένες δόσεις του σχήματος R-EPOCH, σε συνδυασμό με προφυλακτική θεραπεία ενδορραχιαία του ΚΝΣ, για οκτώ ασθενείς με AIDS που εμφάνισαν λέμφωμα Burkitt.<sup>46</sup> Όλοι οι ασθενείς πέτυχαν CR και παρέμειναν σε ύφεση, με μέσο όρο παρακολούθησης τα 4 έτη. Αυτά τα προκαταρκτικά, αλλά ενθαρρυντικά αποτελέσματα,

οδήγησαν τους ερευνητές να επανεξετάσουν την καλύτερη στρατηγική για τη θεραπεία των HIV οροθετικών ασθενών με λέμφωμα Burkitt. Η μελέτη AMC 048 ανακοίνωσε πρόσφατα τα αποτελέσματα της θεραπείας ασθενών με AIDS που εμφάνισαν λέμφωμα Burkitt και, σε μελέτη φάσης II, θεραπεύτηκαν με υψηλές δόσεις, λαμβάνοντας σχήμα χημειοθεραπείας μικρής διάρκειας που αποτελείται από rituximab, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη, κυταραβίνη και ενδορραχιαία μεθοτρεξάτη, ιφωσφαμίδη, και ετοποσίδη (E-CODOX-M/IVAC). Τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης αυτής δεν έχουν ακόμα ανακοινωθεί. Για τους ασθενείς με AIDS και λέμφωμα Burkitt που έχουν ικανοποιητικό δείκτη Karnofsky, με επαρκή αριθμό CD4+ κυττάρων και καλά ελεγχόμενο ιικό φορτίο, συνιστάται γενικά μία εντατική αγωγή χημειοθεραπείας, παρόμοια με αυτήν που υιοθετείται σε ασθενείς με λέμφωμα Burkitt που είναι αρνητικοί στον HIV.

### 6. Η θεραπεία του υποτροπιάζοντος ARL

Η βέλτιστη χημειοθεραπεία για ασθενείς που υποτροπιάζουν ή εμφανίζουν ανθεκτική νόσο δεν έχει καθοριστεί. Οι ασθενείς αυτοί συνήθως αντιμετωπίζονται με θεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται για αρνητικούς στον HIV ασθενείς με υποτροπή ή ανθεκτικό επιθετικό λέμφωμα, όπως ιφωσφαμίδη, σισπλατίνη και ετοποσίδη (ICE), ή το σχήμα ετοποσίδης, solumedrol, υψηλής δόσης κυταραβίνης και πλατίνης (ESHAP).<sup>47,48</sup> Οι ασθενείς αυτοί μπορεί επίσης να οδηγηθούν σε αυτόλογη μεταμόσχευση περιφερικών βλαστικών κυττάρων (ASCT), μετά από χημειοθεραπεία υψηλής δόσης (μεγαθεραπεία, HDCT), εφόσον βέβαια έχουν χημειοευαίσθητη νόσο και δεν έχουν εξαντλήσει τις θεραπευτικές επιλογές της HAART. Η HAART είναι εφικτή σε όλη τη διαδικασία της μεταμόσχευσης. Σε μία αναφορά, 16 από 19 ασθενείς παρέμειναν σε ύφεση μετά από 2 χρόνια συστηματικής παρακολούθησης.<sup>49</sup> Οι λοιμώδεις επιπλοκές ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που έχουν αναφερθεί σε HIV-αρνητικούς ασθενείς με NHL λεμφώματα που υποβλήθηκαν σε ASCT και δεν παρατηρήθηκε μακροπρόθεσμη επιδείνωση στη λειτουργία του ανοσοποιητικού. Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ικανοποιητικά αποτελέσματα στη θεραπεία του υποτροπιάζοντος ARL με τη χρήση δεύτερης γραμμής χημειοθεραπευτικών σχημάτων, ενώ μετά συνέχισαν με HDCT και ASCT.<sup>50-52</sup> Μεταξύ των 68 ARL ασθενών

που υποβλήθηκαν σε HDCT/ASCT από 20 ιδρύματα σε όλη την Ευρώπη μεταξύ των ετών 1999 και 2004, τα ποσοστά PFS και OS ήταν 56,5% και 61%, αντίστοιχα, με μέσο διάστημα παρακολούθησης τους 32 μήνες.<sup>53</sup> Σε μία προοπτική μελέτη της στρατηγικής HDCT/ASCT που πραγματοποιείται από την ομάδα GICAT, 27 από τους 50 ασθενείς που συμμετείχαν υποβλήθηκαν σε ASCT.<sup>54</sup> Η ανάλυση με βάση την πρόθεση για θεραπεία έδειξε βελτιωμένες τιμές διάμεσης OS στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ASCT, σε σύγκριση με εκείνους που δεν υποβλήθηκαν (44 έναντι 33 μήνες). Η ανταπόκριση στη θεραπεία επηρεάζει σημαντικά τη συνολική επιβίωση (OS). Επιπλέον, ερευνητές της AMC χρησιμοποίησαν ένα προπαρασκευαστικό σχήμα μειωμένης δόσης από του στόματος ή ενδοφλέβια του σκευάσματος βουσουλφάνη, σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη, ως προπαρασκευαστικό σχήμα για ASCT σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα ARL και Hodgkin λέμφωμα.<sup>52</sup> Ο μέσος χρόνος για την επίτευξη απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων μεγαλύτερου από  $0,5 \times 10^9$  /L ήταν 11 ημέρες (εύρος 9-16 ημέρες). Ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη αριθμού αιμοπεταλίων  $20 \times 10^9$  /L, χωρίς υποστήριξη με μεταγγίσεις, ήταν 13 ημέρες (εύρος 6-57 ημέρες). Ένας ασθενής απεβίωσε την 33<sup>η</sup> ημέρα μετά την ASCT ως αποτέλεσμα φλεβοαποφρακτικής νόσου με ανεπάρκεια ήπατος, νεφρών και πολυοργανική ανεπάρκεια. Δεν καταγράφηκε κανένα άλλο θανατηφόρο συμβάν που να σχετίζεται με τοξικότητα, ενώ αναφέρεται ότι 10 από 19 (53%) ασθενείς που αξιολογήθηκαν ήταν σε πλήρη ύφεση κατά την ημέρα 100.

Πρόσφατα, ερευνητές από το City of Hope συνέκριναν τις εμπειρίες τους από τη θεραπεία 29 ασθενών με υποτροπιάζοντα ή εξελισσόμενα ανθεκτικά ARLs. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ASCT και συγκρίθηκαν με μάρτυρες χωρίς HIV λοίμωξη, που επίσης υποβλήθηκαν σε ASCT. Ελήφθησαν υπόψη η ηλικία, το φύλο, η ιστολογία και το στάδιο νόσου του λεμφώματος NHL.<sup>55</sup> Η μέση ηλικία των ασθενών με ARLs ήταν 42 έτη και οι ιστολογικοί τύποι που κυριαρχούσαν ήταν DLBCL/αναπλαστικό από μεγάλα κύτταρα (16 ασθενείς) και Burkitt (11 ασθενείς). Το σχήμα προετοιμασίας συνήθως ήταν το CBV (κυκλοφωσφαμίδη 100 mg/kg, καρμουςτίνη 450 mg/m<sup>2</sup> και ετοποσίδη 60 mg/kg). Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφύτευση ήταν 10 ημέρες (εύρος 5-19 ημέρες). Η σχετιζόμενη με τη θεραπεία τοξικότητα μεταξύ των δύο

ομάδων ήταν συγκρίσιμη, ενώ η διετής συνολική επιβίωση ήταν ίδια και για τις δύο ομάδες (75%).

Ευρωπαίοι ερευνητές έχουν επίσης ανακοινώσει αποτελέσματα για 53 οροθετικούς και 53 οροαρνητικούς ασθενείς με λέμφωμα, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ASCT.<sup>20</sup> Η επίπτωση στις παραμέτρους PFS και OS ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με HIV λοίμωξη θα πρέπει να οδηγούνται σε ASCT με τα ίδια κριτήρια που υιοθετήθηκαν και καθιερώθηκαν για τους οροαρνητικούς ασθενείς με NHL. Επιπλέον, η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών με ARLs που υποβλήθηκαν σε ASCT έδειξε θνητότητα μη σχετιζόμενη με υποτροπή 11% έναντι 4% των οροαρνητικών ασθενών (P=0,18), διετή DFS επιβίωση 76% έναντι 56% (P=0,33) και διετή σημειακή εκτίμηση του OS 74% έναντι 75% (P=0,93). Φαίνεται λοιπόν ότι τα αποτελέσματα είναι συγκρίσιμα με εκείνα των αντιστοίχων ελέγχων σε HIV αρνητικούς ασθενείς με NHL.<sup>55</sup> Οι μελέτες αυτές είναι προκαταρκτικές, έχει όμως συσσωρευτεί ικανός αριθμός αναφορών για την ASCT σε λεμφώματα ARLs.<sup>20,52,56-59</sup> Οι μεγαλύτερες μελέτες (μερικές από τις οποίες βρίσκονται σε εξέλιξη, Πίνακας 3) έχουν ανάγκη μεγαλύτερου χρόνου παρακολούθησης, ώστε να προσδιοριστεί καλύτερα το βέλτιστο σχήμα προετοιμασίας για τα ARLs και να περιγραφούν καλύτερα τα κριτήρια επιλογής των ασθενών.

Η γονιδιακή θεραπεία είναι μία αναδυόμενη τεχνολογία, η οποία υπόσχεται πολλά για τους ασθενείς με υποτροπιάζον ARL. Πρόσφατα μεταμοσχεύθηκαν σε 4 τέτοιους ασθενείς στελεχιαία κύτταρα περιφερικού αίματος που εκφράζουν σταθερά έναν ξενιστή ιού με την ικανότητα να κωδικοποιεί RNAs με ιδιότητες αντι-HIV. Οι ασθενείς είχαν ενταχθεί σε πρωτόκολλο θεραπείας ауτολόγης μεταμόσχευσης, μετά από σχήμα μεγάλης δόσης (υψηλής δόσης).<sup>60</sup> Κάθε ασθενής έλαβε γονιδιακά τροποποιημένα προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα που εκφράζουν 3 είδη ολιγομεριδίων RNA με ιδιότητες αντι-HIV (tat/rev short hairpin RNA, TAR decoy και CCR5 ριβοζύμη). Τα γονιδιακά τροποποιημένα κύτταρα δεν έδειξαν διαφορές ως προς τη δυναμική τους για αιμοποίηση, σε σύγκριση με μη τροποποιημένα (non transduced) κύτταρα. Την ημέρα 11 και οι τέσσερις ασθενείς είχαν επιτυχή εμφύτευση του μοσχεύματος, με μία σταθερή έκφραση του φορέα, ο οποίος φαίνεται ότι εισήγαγε μικρά παρεμβαλλόμενα τμήματα RNA, καθώς και ριβοένζυμα.

**Πίνακας 3.** Ενεργείς κλινικές μελέτες και πρωτόκολλα αξιολόγησης της μεταμόσχευσης με αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα σε οροθετικούς ασθενείς με λέμφωμα.

Study identifier	Phase	Study	Start date	Primary endpoint
NCT00345865	II	Cyclophosphamide + TBI versus carmustine, cyclophosphamide and etoposide conditioning followed by ASCT in AIDS-related NHL or HL	November 2005	DFS and OS
NCT00641381	II	Carmustine, Etoposide, Cyclophosphamide and ASCT in ARL	March 2000	Feasibility and toxicity
NCT00858793	I/II	HDT and transplantation of gene-modified ASCT for high-risk ARL	October 2008	Adverse events
NCT00968630	II	Immune response after HSCT in HIV-positive patients with hematologic cancer	August 2009	HIV-specific immune response
NCT01045889	II	R-CHOP followed by HDT and ASCT	January 2007	OS
NCT01141712 (AMC 071)	II	HDT (BEAM) and ASCT in ARL	February 2011	OS
NCT01410344	II	Allogeneic HSCT for hematological cancers and myelodysplastic syndromes in HIV-infected individuals	September 2011	NRM

TBI: total body irradiation; NHL: non-Hodgkin's lymphoma; HL: Hodgkin's lymphoma; DFS: disease-free survival; OS: overall survival; HDT: high-dose therapy, ASCT: autologous stem cell transplant, HSCT: hematopoietic stem cell transplant; R-CHOP: rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; BEAM: carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan; NRM: nonrelapse mortality. Source: <http://clinicaltrials.gov/>.

## 7. Υποστηρικτική φροντίδα και απώτερες επιπλοκές από τη θεραπεία

Τα μέτρα υποστήριξης και φροντίδας των ασθενών με ARLs είναι ουσιώδους και θεμελιώδους σημασίας. Η συνετή χρήση των αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων των κοκκιοκυττάρων, όπως το νεότερο σκεύασμα υπό την πεγκυλιωμένη μορφή (Peg G-CSF), μπορεί να βοηθήσει σημαντικά κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας και της ουδετεροπενίας που απασχολεί.

Η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), εξέδωσε προειδοποίηση προς τους παρόχους ιατρικών συνταγών και κατευθυντήριων οδηγιών ότι οι παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης (darbepoetin alfa και epoetin alfa) συνδέονται με υψηλό ποσοστό θρομβώσεων σε ασθενείς με καρκίνο.<sup>61</sup> Για τους ασθενείς αυτούς, η χρήση των παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης μπορεί επίσης να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης του καρκίνου, ακόμα και θανάτου.<sup>62</sup> Έως ότου αξιολογηθούν τα προβλήματα αυτά πλήρως, είναι προτιμότερο οι ασθενείς να μεταγγίζονται με συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, όταν παρουσιάσουν αναιμία.

Για να ελαχιστοποιηθεί η καρδιακή τοξικότητα κατά τη θεραπεία των ασθενών με ARL έχουν χρησιμοποιηθεί πεγκυλιωμένα, καθώς και λιποσωμική ανθρακυκλίνη, σκευάσματα τα οποία μπορεί να προσφέρουν μερικά από τα οφέλη της

εγγεόμενης δοξορουβικίνης, χωρίς μάλιστα την ανάγκη να συνδέονται οι ασθενείς με επαχθείς αντλίες έγχυσης για όσο διάστημα διαρκεί η χορήγησή της. Μελέτες ενιαίου φορέα πρότειναν ότι η αντικατάσταση της κλασικής δοξορουβικίνης από τις λιποσωμικές ανθρακυκλίνες στα πρωτόκολλα για τα λέμφωματα ήταν ασφαλής και αποτελεσματική.<sup>23,63</sup> Στη μελέτη AMC 047 αντικαταστάθηκε η δοξορουβικίνη με λιποσωμική μορφή, κατά τη χορήγηση του R-CHOP σχήματος σε ασθενείς με ARL.<sup>64</sup> Ωστόσο, επιτεύχθηκε ένα απογοητευτικό ποσοστό ανταπόκρισης (μόλις 37%).

Οι λοιμώδεις επιπλοκές που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια περιόδων παρατεταμένης ουδετεροπενίας και που συνδέονται με τη θεραπεία των ARL μπορεί να ελαχιστοποιηθούν με την προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακών και αντιμυκητιακών (φθοριοκινολόνες και αζόλες). Όλοι οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν προφύλαξη για *Pneumocystis jirovecii* (π.χ. δαψόνη, εισπνεόμενη πενταμιδίνη, ατοβακόνη), ανεξάρτητα από τον αρχικό αριθμό των CD4+ κυττάρων. Η τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη χρησιμοποιείται σπάνια, λόγω της δυνατότητάς της να επιδεινώσει τη μυελοκαταστολή.

Επιτυχάνοντας μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής μετά τη χημειοθεραπεία, αναδύονται απώτερες επιπλοκές που σχετίζονται με τη θεραπεία και

δημιουργούν προβληματισμό και σοβαρές ανησυχίες. Έχει αναφερθεί οξεία μυελογενής λευχαιμία (με μοριακή βλάβη που αφορά στο γονίδιο MLL στη θέση 11q21) σε ασθενή με HIV λοίμωξη, 48 μήνες μετά τη θεραπεία με R-EPOCH για ARL.<sup>65</sup> Ομοίως, έχουν αναφερθεί τρεις περιπτώσεις δευτεροπαθούς κακοήθειας σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ASCT.<sup>53</sup> Παραμένει άγνωστο αν ο συντελεστής των δευτεροπαθών κακοηθειών συμβαίνει μέσα στο πλαίσιο της HIV λοίμωξης ή πρόσθετων μοριακών βλαβών.

### 8. Συμπεράσματα και παρατηρήσεις

Επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν σαφώς ότι η συχνότητα εμφάνισης ARL έχει μειωθεί μετά την εισαγωγή της HAART στους ασθενείς με AIDS. Είναι σαφές η βελτίωση των παραμέτρων επιβίωσης με τη χρήση της χημειο-ανοσοθεραπείας για την πιο συχνή υποκατηγορία των ARL, το λέμφωμα DLBCL. Παράλληλα, πολλές κλινικές δοκιμές φάσης II δείχνουν καλά αποτελέσματα από την εποχή των σχημάτων R-CHOP, ή την R-εποχή. Τα ποσοστά ανταπόκρισης (CR) για τους ασθενείς με καλή πρόγνωση φαίνεται να είναι συγκρίσιμα με αυτά των μη οροθετικών για HIV ασθενών με λέμφωμα DLBCL. Η αυξημένη τοξικότητα που παρατηρείται όταν συγχորηγείται ανοσοθεραπεία μπορεί να περιοριστεί με καλύτερη υποστηρικτική αγωγή και επιμέλεια. Σε αυτές περιλαμβάνονται η χρήση των αυξητικών παραγόντων G-CSF, η προφυλακτική χρήση αντιβιοτικών και η χορήγηση HAART κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, βελτιώνοντας έτσι τη συνολική επιβίωση των ασθενών με ARL. Βρίσκονται σε εξέλιξη κλινικές μελέτες διερεύνησης του ρόλου της αυτόλογης και αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε περιπτώσεις υποτροπιάζουσας ή ανθεκτικής μορφής ARL. Τέλος, αποτελεί πρόκληση το μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής με τη χρήση νέων αποτελεσματικών σχημάτων χημειοθεραπείας, καθώς και η αντιμετώπιση των απώτερων επιπλοκών που προκύπτουν.

### Συντομογραφίες

AIDS: Σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας  
 HAART: Υψηλής δραστηριότητας αντιρετροϊκή θεραπεία  
 ARL: Σχετιζόμενα με το AIDS λεμφώματα  
 HIV: Ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας  
 OIs: Καιροσκοπικές λοιμώξεις

### Βιβλιογραφία

- 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults 1992, <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>, 2011.
- Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Annals of Internal Medicine*. 2008;148(10):728-736.
- Coté TR, Biggar RJ, Rosenberg PS, et al. Non-Hodgkin's lymphoma among people with aids: incidence, presentation and public health burden. *International Journal of Cancer*. 1997;73(5):645-650.
- Bohlius J, Schmidlin K, Costagliola D, et al. Prognosis of HIV-associated non-Hodgkin lymphoma in patients starting combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009;23(15):2029-2037.
- Gisselbrecht C, Oksenhendler E, Tirelli U, et al. Human immunodeficiency virus-related lymphoma treatment with intensive combination chemotherapy. French-Italian Cooperative Group. *American Journal of Medicine*. 1993;95(2):188-196.
- Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, et al. Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(23):1641-1648.
- Sparano JA, Lee S, Chen MG, et al. Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E1494) *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(8):1491-1500.
- Costello RT, Zerazhi H, Charbonnier A, et al. Intensive sequential chemotherapy with hematopoietic growth factor support for non-hodgkin lymphoma in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer*. 2004;100(4):667-676.
- Little RF, Pittaluga S, Grant N, et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood*. 2003;101(12):4653-4659.
- Boué F, Gabarre J, Gisselbrecht C, et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(25):4123-4128.

11. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood*. 2005;106(5):1538–1543.
12. Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2010;115(15):3008–3016.
13. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Vol. 2. Lyon, France: IARC Press; 2008.
14. Knowles DM. Etiology and pathogenesis of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2003;17(3):785–820.
15. Epeldegui M, Vendrame E, Martínez-Maza O. HIV-associated immune dysfunction and viral infection: role in the pathogenesis of AIDS-related lymphoma. *Immunologic Research*. 2010;48(1–3):72–83.
16. Breen EC, Fatahi S, Epeldegui M, Boscardin WJ, Detels R, Martínez-Maza O. Elevated serum soluble CD30 precedes the development of AIDS-associated non-Hodgkin's B cell lymphoma. *Tumor Biology*. 2006;27(4):187–194.
17. Carbone A. Emerging pathways in the development of AIDS-related lymphomas. *Lancet Oncology*. 2003;4(1):22–29.
18. Lu P, Yang C, Guasparri I, Harrington W, Wang YL, Cesarman E. Early events of B-cell receptor signaling are not essential for the proliferation and viability of AIDS-related lymphoma. *Leukemia*. 2009;23(4):807–810.
19. Capello D, Scandurra M, Poretti G, et al. Genome wide DNA-profiling of HIV-related B-cell lymphomas. *British Journal of Haematology*. 2010;148(2):245–255.
20. Díez-Martín JL, Balsalobre P, Re A, et al. Comparable survival between HIV+ and HIV- non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2009;113(23):6011–6014.
21. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV outpatient study investigators. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(13):853–860.
22. Kwee I, Capello D, Rinaldi A, et al. Genomic aberrations affecting the outcome of immunodeficiency-related diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. 2012;53(1):71–76.
23. Levine AM, Tulpule A, Espina B, et al. Liposome-encapsulated doxorubicin in combination with standard agents (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) in patients with newly diagnosed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: results of therapy and correlates of response. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(13):2662–2670.
24. Mounier N, Spina M, Gabarre J, et al. AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: final analysis of 485 patients treated with risk-adapted intensive chemotherapy. *Blood*. 2006;107(10):3832–3840.
25. Cortes J, Thomas D, Rios A, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer*. 2002;94(5):1492–1499.
26. Straus DJ, Huang J, Testa MA, Levine AM, Kaplan LD. Prognostic factors in the treatment of human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: analysis of AIDS clinical trials group protocol 142—low-dose versus standard-dose m-BACOD plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(11):3601–3606.
27. Besson C, Goubar A, Gabarre J, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood*. 2001;98(8):2339–2344.
28. Hoffmann C, Wolf E, Fätkenheuer G, et al. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS*. 2003;17(10):1521–1529.
29. Vaccher E, Spina M, Talamini R, et al. Improvement of systemic human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37(11):1556–1564.
30. Lim S-T, Karim R, Tulpule A, Nathwani BN, Levine AM. Prognostic factors in HIV-related diffuse large-cell lymphoma: before versus after highly active antiretroviral therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(33):8477–8482.
31. Rossi G, Donisi A, Casari S, Re A, Cadeo G, Carosi G. The International Prognostic Index can be used as a guide to treatment decisions regarding



- patients with human immunodeficiency virus-related systemic non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 1999;86(11):2391–2397.
32. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(14):2373–2380.
  33. Bower M, Gazzard B, Mandalia S, et al. A prognostic index for systemic AIDS-related non-Hodgkin lymphoma treated in the era of highly active antiretroviral therapy. *Annals of Internal Medicine*. 2005;143(4):265–273.
  34. Straus DJ. Human immunodeficiency virus-associated lymphomas. *Medical Clinics of North America*. 1997;81(2):495–510.
  35. Sarker D, Thirlwell C, Nelson M, Gazzard B, Bower M. Leptomeningeal disease in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *AIDS*. 2003;17(6):861–865.
  36. Ratner L, Lee J, Tang S, et al. Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(8):2171–2178.
  37. Siegfried N, Uthman OA, Rutherford GW. Optimal time for initiation of antiretroviral therapy in asymptomatic, HIV-infected, treatment-naive adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;3 Article ID CD008272.
  38. Antinori A, Cingolani A, Alba L, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in aids-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001;15(12):1483–1491.
  39. Spina M, Jaeger U, Sparano JA, et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. *Blood*. 2005;105(5):1891–1897.
  40. Weiss R, Mitrou P, Arasteh K, et al. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: simultaneous treatment with combined cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is safe and improves survival—results of the German Multicenter Trial. *Cancer*. 2006;106(7):1560–1568.
  41. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00118209?term=NCT00118209&rank=1>
  42. Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, et al. Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related, non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2001;91(1):155–163.
  43. Bower M, McCall-Peat N, Ryan N, et al. Protease inhibitors potentiate chemotherapy-induced neutropenia. *Blood*. 2004;104(9):2943–2946.
  44. Stebbing J, Mandalia S, Palmieri C, et al. Burkitt's lymphoma and previous AIDS-defining illnesses are not prognostic factors in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(33):8538–8540.
  45. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer*. 2003;98(6):1196–1205.
  46. Dunleavy K, Little RF, Wayne JD, et al. Good outcome of AIDS-related Burkitt lymphoma (BL) and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with abbreviated cycles of EPOCH-rituximab. In: Proceedings of the 11th International Conference on Malignancies in AIDS and Other Acquired Immunodeficiencies (ICMAOI): Basic, Epidemiologic, and Clinical Research; 2008; Bethesda, Md, USA.
  47. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2004;103(10):3684–3688.
  48. Bi J, Espina BM, Tulpule A, Boswell W, Levine AM. High-dose cytosine - Arabinoside and cisplatin regimens as salvage therapy for refractory or relapsed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2001;28(5):416–421.
  49. Wright CE, Bowers VD. Organ transplantation in HIV-infected patients. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(22):1801–1803.
  50. Krishnan A, Zaia J, Forman SJ. Should HIV-positive patients with lymphoma be offered stem cell transplants? *Bone Marrow Transplantation*. 2003;32(8):741–748.
  51. Krishnan A, Molina A, Zaia J, et al. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HTV-associated lymphomas. *Blood*. 2005;105(2):874–878.
  52. Spitzer TR, Ambinder RF, Lee JY, et al. Dose-Reduced Busulfan, Cyclophosphamide, and Autologous Stem Cell Transplantation for Human Immunodeficiency Virus-Associated Lymphoma: AIDS Malignancy

- Consortium Study 020. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2008;14(1):59–66.
53. Balsalobre P, Díez-Martín JL, Re A, et al. Autologous stem-cell transplantation in patients with HIV-related lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(13):2192–2198.
  54. Re A, Michieli M, Casari S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for AIDS-related lymphoma: long-term results of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GI-CAT) study with analysis of prognostic factors. *Blood*. 2009;114(7):1306–1313.
  55. Krishnan A, Palmer JM, Zaia JA, Tsai NC, Alvarnas J, Forman SJ. HIV status does not affect the outcome of autologous stem cell transplantation (ASCT) for non-hodgkin lymphoma (NHL) *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(9):1302–1308.
  56. Krishnan A, Zaia J, Molina A. Stem cell transplantation and gene therapy for HIV-related lymphomas. *Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research*. 2002;11(5):765–775.
  57. Serrano D, Carrión R, Balsalobre P, et al. HIV-associated lymphoma successfully treated with peripheral blood stem cell transplantation. *Experimental Hematology*. 2005;33(4):487–494.
  58. Gabarre J, Marcelin AG, Azar N, et al. High-dose therapy plus autologous hematopoietic stem cell transplantation for human immunodeficiency virus (HIV)-related lymphoma: results and impact on HIV disease. *Haematologica*. 2004;89(9):1100–1108.
  59. Re A, Cattaneo C, Michieli M, et al. High-dose therapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation as salvage treatment for HIV-associated lymphoma in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(23):4423–4427.
  60. DiGiusto DL, Krishnan A, Li L, et al. RNA-based gene therapy for HIV with lentiviral vector-modified CD34+ cells in patients undergoing transplantation for AIDS-related lymphoma. *Science Translational Medicine*. 2010;2(36, article 36ra43).
  61. Information on Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESA) Epoetin alfa (marketed as Procrit, Epogen), Darbepoetin alfa (marketed as Aranesp), <http://www.fda.gov>, U. S. FDA; 2011.
  62. Chavez-Macgregor M, Zhao H, Fang S, Srokowski TP, Hortobagyi GN, Giordano SH. Complications associated with erythropoietin-stimulating agents in patients with metastatic breast cancer: a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare Study. *Cancer*. 2011;117(16):3641–3649.
  63. Combs S, Neil N, Aboulafia DM. Liposomal doxorubicin, cyclophosphamide, and etoposide and antiretroviral therapy for patients with AIDS-related lymphoma: a pilot study. *Oncologist*. 2006;11(6):666–673.
  64. Levine AM. A phase II trial of pegylated doxorubicin, rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (DR-COP) in patients with newly diagnosed AIDS-associated B-cell non-Hodgkin's lymphoma (ARL): an AIDS Malignancy Consortium trial (AMC 047). In: Proceedings of the ASCO Annual Meeting; 2010; Chicago, Ill, USA.
  65. Mani D, Dorer RK, Aboulafia DM. Therapy-related acute myeloid leukemia following HIV-associated lymphoma. *Clinical lymphoma & myeloma*. 2009;9(4):316–319.

## Θεραπευτικές επιλογές για τη βακτηριακή προστατίτιδα

Κ. Σταματίου,<sup>2</sup> Ο. Ζαρκωτού,<sup>1</sup> Γ. Χρύσος,<sup>3</sup> Κ. Θέμελη-Διγαλάκη,<sup>1</sup> Α. Λαμπρακόπουλος<sup>2</sup>

### Περίληψη

Καθώς η οξεία προστατίτιδα είναι σχετικά σπάνια, δεν υπάρχουν μελέτες με μεγάλες σειρές ασθενών που να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα των διαφόρων αντιμικροβιακών. Στην πραγματικότητα όμως, δεδομένης της κατάρτησης του αιματοπροστατικού φραγμού από τη φλεγμονή, όλα τα αντιβιοτικά είναι θεωρητικά ισάξια σε αποτελεσματικότητα. Έτσι, η θεραπεία της οξείας προστατίτιδας δεν παρουσιάζει αντικειμενικές δυσκολίες και μπορεί να αρχίσει με ένα ευρέος φάσματος αντιβιοτικό, έως ότου η καλλιέργεια των ούρων επιβεβαιώσει τον παθογόνο οργανισμό και τις ευαισθησίες του, και επιτρέψει μια πιο στοχευμένη αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία. Στις περισσότερες περιπτώσεις επιλέγονται αρχικά οι κινολόνες και χορηγούνται για 14 μέρες. Σε ασθενείς με έντονη δυσουρία πρέπει να χορηγούνται *α-blockers* και να αποφεύγονται παυσίπονα, που θα μπορούσαν να προκαλέσουν δυσκοιλιότητα και να επιδεινώσουν την κατακράτηση των ούρων. Η κένωση της κύστης επιβάλλεται μόνον εάν υπάρχει έντονη απόφραξη και πρέπει να γίνεται μόνο με υπερηβικό καθετήρα ή καθετήρα κύστεως μικρού διαμετρήματος.

Η θεραπεία της χρόνιας προστατίτιδας παρουσιάζει δυσκολίες, γιατί η αποτελεσματικότητα πολλών αντιβιοτικών είναι περιορισμένη, λόγω της αδυναμίας τους να διαπεράσουν το προστατικό επιθήλιο. Έτσι, τα αντιβιοτικά που ενδείκνυνται είναι τα μακρολίδια, οι τετρακυκλίνες, η τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη και οι κινολόνες. Οι κινολόνες, και μάλιστα οι νεώτερες, εμφανίζουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα. Η οφλοξασίνη, η λεβοφλοξασίνη και η προυλιφλοξασίνη έχουν ευρύτερο φάσμα, που περιλαμβάνει και τα ενδοκυττάρια παθογόνα. Στόχος της θεραπείας της χρόνιας βακτηριακής προστατίτιδας δεν είναι μόνον η εκρίζωση των παθογόνων βακτηρίων, αλλά και η πρόληψη της υποτροπής και για το λόγο αυτό η θεραπεία πρέπει να είναι μακροχρόνια. Ωστόσο, η μακροπρόθεσμη χορήγηση αντιβιοτικών συνδέεται με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών και βακτηριακής αντοχής. Για τον λόγο αυτό, συνιστάται ένα βραχυχρόνιο σχήμα (2 εβδομάδων) και έλεγχος της αποτελεσματικότητας με καλλιέργεια. Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης συστήνεται συνέχιση της αγωγής για ένα συνολικό διάστημα 4 εβδομάδων. Σε συνδυασμό με τα αντιβιοτικά έχουν χρησιμοποιηθεί αντιφλεγμονώδη, φυτικά εκχυλίσματα, φιναστερίδη, ιντερφερόνη, αναλγητικά, αγχολυτικά, αντικαταθλιπτικά, μυοχαλαρωτικά και άλφα-αναστολείς σε μια πολύμορφη προσέγγιση, ανάλογα με το γενικότερο προφίλ του ασθενή και την απάντηση στις προηγούμενες θεραπείες.

**Λέξεις κλειδιά:** προστατίτιδα, βακτηριακή προστατίτιδα, αντιβιογράμμα.

## Treatment options for bacterial prostatitis

K. Stamatou,<sup>2</sup> O. Zarkotu,<sup>1</sup> G. Chryssos,<sup>3</sup> K. Themeli-Digalaki,<sup>1</sup> A. Labrakopoulos<sup>2</sup>

### Abstract

Since acute bacterial prostatitis is a relatively rare condition, there are no published series outlining the results of therapy with antimicrobials. However, almost all antibiotics can enter the inflamed prostatic tissue and therefore they can be considered equally effective. In fact, appropriate antimicrobial therapy cures almost all patients unless they develop a prostatic abscess. Most patients, however, will require short-term in-hospital management. Although treatment may begin with any wide-spectrum parenteral antibiotic, in most of the cases fluoroquinolones are considering for the initial treatment. Once the patient improves, antimicrobial therapy should be switched to an oral antibiotic based on culture and sensitivity results. A-blockers should be also administered in patients

<sup>1</sup>Μικροβιολογικό Εργαστήριο, Γ.Ν. Πειραιά «Τζάνειο»

<sup>2</sup>Ουρολογική Κλινική, Γ.Ν. Πειραιά «Τζάνειο»

<sup>3</sup>Μονάδα Λοιμώξεων, Γ.Ν. Πειραιά «Τζάνειο»

<sup>1</sup>Microbiology Laboratory, "Tzaneio" General Hospital of Piraeus

<sup>2</sup>Urology Clinic, "Tzaneio" General Hospital of Piraeus

<sup>3</sup>Infectious Diseases Unit, "Tzaneio" General Hospital of Piraeus

*presenting with dysuria. Bladder drainage -with either a suprapubic tube or small-caliber Foley catheter- is required only if the patient is in urinary retention.*

*With the exception of macrolides, tetracyclines, fluoroquinolones and trimethoprim-sulfamethoxazole, most antibiotics are unable to penetrate the prostate and therefore their efficacy in the treatment of chronic bacterial prostatitis is limited. The goal of treatment is not only the bacterial eradication, but also the prevention of clinical relapse. Long term fluoroquinolone therapy seems to produce better eradication and clinical cure rates. Median duration of therapy is considered to be 6 weeks; however, long term antibiotic treatment is associated with undesirable side effects and bacterial resistance. For this reason several authorities advocate a short term antibiotic treatment (15 days) following by urine culture. In case of bacterial persistence a 4 week duration treatment is required. Anti-inflammatory drugs, hormone therapy, anxiolytic agents, muscle relaxants and alpha-blockers may also be required in addition to antibiotics, in a multifactorial approach and accordingly to the patients' profile.*

**Keywords:** prostatitis, bacterial prostatitis.

### Εισαγωγή

Η οξεία προστατίτιδα αντιπροσωπεύει μια συστηματική λοίμωξη, όπου ο αιματοπροστατικός φραγμός δεν υφίσταται ως εμπόδιο για τη δράση του αντιβιοτικού, οπότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα ευρύ φάσμα αντιβιοτικών, εφόσον η λιποδιαλυτότητα δεν αποτελεί προϋπόθεση. Αν και η διάγνωση είναι προφανής, επιβάλλεται να λαμβάνεται καλλιέργεια ούρων με την έλευση του ασθενή και να ελέγχεται το υπόλειμμα των ούρων για να εξασφαλιστεί η επιτυχία της θεραπείας. Η κένωση της κύστης επιβάλλεται μόνον εάν υπάρχει έντονη απόφραξη με μεγάλο υπόλειμμα ούρων και πρέπει να γίνεται μόνο με υπερηβικό καθετήρα ή καθετήρα κύστεως μικρού μεγέθους.<sup>1</sup> Όπως σε όλες τις λοιμώξεις του ουροποιητικού, η εισαγωγή στο νοσοκομείο και η χορήγηση ενδοφλέβιας θεραπευτικής αγωγής και υποστηρικτικής θεραπείας (ενυδάτωση, αντιπυρετικά, αναλγητικά) είναι αναγκαία για τους ασθενείς με ασταθή ζωτικά σημεία (σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης), αποδεδειγμένη με καλλιέργεια αίματος σηψαιμία ή μη ανταποκρινόμενο στη θεραπευτική αγωγή πόνο. Άλλες ενδείξεις εισαγωγής είναι η ανοσοκαταστολή, ο σακχαρώδης διαβήτης, η νεφρική ανεπάρκεια, αλλά και η απουσία κοινωνικής υποστήριξης.<sup>2</sup>

Εκτός από τις περιπτώσεις υποτροπιάζουσας φλεγμονής που εκδηλώνεται με την τυπική εικόνα της οξείας προστατίτιδας, τόσο η διάγνωση όσο και η θεραπεία των υπολοίπων περιπτώσεων της χρόνιας βακτηριακής προστατίτιδας παρουσιάζει δυσκολίες. Πράγματι, η μορφή αυτή αντιπροσωπεύει μια εντοπισμένη λοίμωξη, όπου ο αιματοπροστατικός

φραγμός υφίσταται ως εμπόδιο για τη δράση του αντιβιοτικού και μόνο ένα μικρό φάσμα αντιμικροβιακών μπορεί να χρησιμοποιηθεί. Επιπλέον, αν και η θεραπεία βασίζεται στην καλλιέργεια του προστατικού εκκρίματος και των ούρων, δεν είναι σαφώς καθορισμένη η διάρκεια της θεραπείας και η τρέχουσα αντίληψη βασίζεται κυρίως στην εμπειρία και την άποψη των ειδικών (expert opinion).<sup>3</sup>

### Θεραπεία οξείας προστατίτιδας

Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει με τη διάγνωση. Σε ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής, μπορεί να ξεκινήσει με ενδοφλέβια χορήγηση ενός ευρέος φάσματος αντιβιοτικού, έως ότου η καλλιέργεια των ούρων αναδείξει τον παθογόνο μικροοργανισμό και την ευαισθησία του στα αντιμικροβιακά και επιτρέπει μια πιο στοχευμένη αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία. Στις περισσότερες περιπτώσεις η θεραπεία εκλογής είναι οι κινολόνες μόνες ή σε συνδυασμό με αμινογλυκοσίδη. Μπορούν επίσης να χορηγηθούν πενικιλίνη ή αμπικιλίνη ή κεφαλοσπορίνη 3<sup>ης</sup> γενεάς σε συνδυασμό με αμινογλυκοσίδη. Στην πραγματικότητα όμως, καθώς η προστατίτιδα τύπου I είναι σχετικά σπάνια, δεν υπάρχουν μελέτες με μεγάλες σειρές ασθενών που να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα των διαφόρων αντιμικροβιακών. Συνήθως ο πυρετός μειώνεται και τα συμπτώματα ούρησης βελτιώνονται μέσα σε 2 έως 6 ημέρες από την έναρξη της ενδοφλέβιας θεραπείας.

Η μετάβαση από ενδοφλέβια σε από του στόματος θεραπεία μπορεί να γίνει μόνον εφόσον ο ασθενής παραμείνει άπυρετος για 24 έως 48 ώρες και η καλλιέργεια αίματος είναι πλέον αρνητική.

Αφού επέλθει απυρεξία (και εξομαλυνθούν οι λοιπές κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι της φλεγμονής) η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 2 εβδομάδες.<sup>4</sup>

Στους ασθενείς που δεν συντρέχουν λόγοι νοσηλείας, μπορεί να χορηγηθεί αγωγή από του στόματος, η οποία μπορεί να είναι μια κινολόνη και εναλλακτικά τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη ή τετρακυκλίνη ή παράγωγο αυτής, όπως η δοξυκυκλίνη, για τουλάχιστον 2 εβδομάδες.<sup>4</sup> Έχει επίσης προταθεί μικρότερης διάρκειας θεραπεία με κινολόνες ή τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη για 10 ημέρες, ή συνδυασμός κεφτριαξόνης σε άπαξ χορήγηση και δοξυκυκλίνης για 7 ημέρες (για τους ασθενείς με σεξουαλικά μεταδιδόμενη νόσο).<sup>5</sup> Πρόσφατα, οι van Nieuwkoop και συν. απέδειξαν ότι η 7ήμερης διάρκειας αντιμικροβιακή θεραπεία δεν είναι κατώτερη σε αποτελεσματικότητα από τη συνήθη αγωγή 14 ημερών.<sup>6</sup>

Εκτός από τα αντιβιοτικά χορηγείται και υποστηρικτική θεραπεία με αντιπυρετικά και αντιφλεγμονώδη. Καθώς ο κίνδυνος κατακράτησης ή επίσχεσης ούρων -με τη συνεπακόλουθη επιδείνωση της λοίμωξης- είναι υψηλός, σε ασθενείς με έντονη δυσουρία πρέπει να χορηγούνται α-αναστολείς και να αποφεύγονται αναλγητικά φάρμακα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν δυσκοιλιότητα και να επιδεινώσουν την κατακράτηση των ούρων.<sup>7</sup> Σε ασθενείς με συνοδή δυσκοιλιότητα μπορούν συμπληρωματικά να χρησιμοποιηθούν και υπακτικά. Στα μη φαρμακευτικά μέτρα περιλαμβάνονται τα θερμά λουτρά, που μπορούν να ανακουφίσουν από τον περινεϊκό ή οσφυϊκό πόνο, ενώ συνιστάται να αποφεύγονται ουσίες που ενοχλούν την κύστη, όπως το οινόπνευμα, οι χυμοί εσπεριδοειδών, και τα καυτά ή πικάντικα εδέσματα. Αντίθετα, συστήνεται η κατανάλωση άφθονου νερού με σκοπό την αύξηση της διούρησης και τη μείωση των επιπέδων των βακτηριδίων στην κύστη.

Εάν ο πυρετός επιμένει μετά τη συμπλήρωση 36-78 ωρών αγωγής είναι πιθανό να υπάρχει προστατικό απόστημα, το οποίο μπορεί να αναδειχθεί με διορθικό υπερηχογράφημα ή CT και πρέπει να παροχετευτεί με υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη βελόνα βιοψίας εάν είναι μικρό, είτε διουρηθρικά εάν είναι μεγάλου μεγέθους.

Για όσους ασθενείς ο κίνδυνος μετάπτωσης σε χρόνια προστατίτιδα είναι πολύ υψηλός, συστήνεται η θεραπεία να συνεχίζεται για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 2 εβδομάδων.<sup>8</sup> Γενικά

πάντως, δεν είναι γνωστό ποιοι από τους ασθενείς θα χρειαστούν μακροπρόθεσμη αγωγή για να προληφθεί η υποτροπή και καμία μελέτη δεν εξετάζει επαρκώς ούτε το πώς να επιλέξει αυτούς τους ασθενείς, ούτε ποιο αντιμικροβιακό (ή δοσολογικό σχήμα) είναι προτιμότερο. Με το πέρας της «συμβατικής» θεραπείας μπορεί να λαμβάνεται καλλιέργεια ούρων -ειδικά μάλιστα σε ασθενείς με λοίμωξη από εντερόκοκκο- για τον καθορισμό των ομάδων κινδύνου.<sup>9</sup> Η συνολική διάρκεια της θεραπείας προφύλαξης ποικίλλει στη βιβλιογραφία από ένα ελάχιστο 2 εβδομάδων σε ένα μέγιστο 8 εβδομάδων.<sup>10</sup> Αυτό οφείλεται εν μέρει στις διαφορετικές χημικές ιδιότητες και τη φαρμακοκινητική των αντιμικροβιακών. Οι κινολόνες, που δεν είναι ούτε καθαρά οξέα ούτε βάσεις, επιτυγχάνουν συγκεντρώσεις στον προστατικό ιστό αντίστοιχες με τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα οπότε, βάσει της σημαντικής κλινικής εμπειρίας, μπορούν να χορηγηθούν για ένα διάστημα έως 4 εβδομάδες.<sup>11</sup> Αντίθετα, η τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη, που είναι ασθενής βάση, δεν επιτυγχάνει ικανοποιητικές συγκεντρώσεις στο έντονα αλκαλικό περιβάλλον του μολυσμένου προστάτη και χρειάζεται να χορηγείται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.<sup>11</sup>

### Θεραπεία χρόνιας βακτηριακής προστατίτιδας

Εφόσον προϋπόθεση για τη διάγνωση της χρόνιας βακτηριακής προστατίτιδας είναι η ανεύρεση του υπεύθυνου μικροοργανισμού, η θεραπεία πρέπει να βασίζεται στην καλλιέργεια και τη δοκιμασία ευαισθησίας είτε από δείγμα ούρων μετά τη μάλαξη του προστάτη, είτε από το προστατικό έκκριμα. Λόγω της φύσης της εξέτασης, αλλά και της απουσίας σαφώς καθορισμένων κριτηρίων για τη μικροβιολογική διάγνωση (ελάχιστος αριθμός αποικιών στο EPS, VB3), η θεραπεία παρουσιάζει δυσκολίες. Επιπλέον, όπως προαναφέρθηκε, η μορφή αυτή αντιπροσωπεύει μια εντοπισμένη λοίμωξη όπου ο αιματοπροστατικός φραγμός αποτελεί εμπόδιο για τη δράση του αντιβιοτικού, οπότε η αποτελεσματικότητα πολλών αντιβιοτικών είναι περιορισμένη λόγω της αδυναμίας τους να εισέλθουν στο προστατικό επιθήλιο. Το τελευταίο περιβάλλεται από λιπώδη μεμβράνη την οποία είναι σε θέση να διαπεράσουν μόνο λιπόφιλες ουσίες, όπως τα χαμηλού μοριακού βάρους λιποδιαλυτά φάρμακα, τα οποία δεν είναι πολύ ισχυρά συνδεδεμένα με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.<sup>12</sup>

Με βάση τα παραπάνω τα αντιβιοτικά που ενδείκνυται είναι οι κινολόνες, η τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη και τα μακρολίδια. Παρότι οι αμινογλυκοσίδες είναι υδατοδιαλυτές και θετικά φορτισμένες, αποδείχθηκε πειραματικά ότι η αμικασίνη μπορεί να διαπεράσει τον προστάτη αρουραίου με ιατρογενή χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα και ότι η αντιμικροβιακή δραστηριότητά της είναι ικανή να μειώσει τις παθολογικές αλλοιώσεις της φλεγμονής και ακόμη να αποκαταστήσει την ιστική βλάβη.<sup>13</sup> Ωστόσο, εκτός του ότι δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες, η τοξικότητα των αμινογλυκοσιδών σε συνδυασμό με τη δυνατότητα χορήγησής τους για περιορισμένο χρόνο αποτελούν ένα εμπόδιο για τη χρήση τους στη θεραπεία της χρόνιας βακτηριακής προστατίτιδας. Πειραματικές μελέτες απέδειξαν ότι τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στον προστάτη επιτυγχάνουν η ερυθρομυκίνη, η κλινδαμυκίνη και η τριμεθοπρίμη. Η ερυθρομυκίνη και η κλινδαμυκίνη έχουν περιορισμένη αποτελεσματικότητα έναντι των gram-αρνητικών βακτηρίων, που είναι τα συχνότερα αίτια ουρολοιμώξεων, και κανένα από τα δύο φάρμακα δεν εμφανίζει συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με τις φθοριοκινολόνες.<sup>14</sup> Ορισμένες μελέτες προτείνουν ως πρώτη επιλογή για τη θεραπεία της χρόνιας βακτηριακής προστατίτιδας από gram-αρνητικά βακτήρια την τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη, ωστόσο η αποτελεσματικότητά της εμφανίζει ευρεία διακύμανση, με ποσοστά ίασης που κυμαίνονται μεταξύ 33 και 71%,<sup>15,16</sup> ακριβώς γιατί δεν επιτυγχάνει πάντα ικανοποιητική διείσδυση.<sup>4</sup> Συγκρινόμενη με τη νορφλοξασίνη εμφανίζει χαμηλότερα ποσοστά ίασης (67 έναντι 92%),<sup>17</sup> ενώ σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών (64%) στους οποίους είχε αποτύχει η θεραπεία με τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη η νορφλοξασίνη επιτυγχάνει τη μικροβιακή εκρίζωση.<sup>18</sup> Οι νεώτερες κινολόνες οφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη και προυλιφλοξασίνη είναι ουσιαστικά ισοδύναμες και εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά επιτυχούς θεραπείας σε σχέση με τη νορφλοξασίνη, πιθανώς λόγω των υψηλότερων ποσοστών αντοχής του *E. coli* στην τελευταία,<sup>19,20</sup> ενώ προσφέρουν και ένα επιπλέον πλεονέκτημα λόγω της δράσης τους κατά των χλαμυδίων.<sup>21</sup>

Στόχος της θεραπείας της χρόνιας βακτηριακής προστατίτιδας δεν είναι μόνον η εκρίζωση των παθογόνων βακτηρίων, αλλά και η πρόληψη της υποτροπής. Η γνώση ότι τα βακτηρίδια μπορούν να επιζήσουν της θεραπείας, λόγω της

παραγωγής biofilm, έστρεψε το ενδιαφέρον στις αντιβακτηριακές θεραπείες μεγαλύτερης διάρκειας και υψηλότερων δόσεων, ως την πλέον πιθανή αποτελεσματικότερη προσέγγιση. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η ελάχιστη διάρκεια της θεραπείας είναι οι 2 εβδομάδες και η μέγιστη οι 12 εβδομάδες.<sup>22,23</sup> Οι περισσότερες μελέτες πάντως, συγκλίνουν στο ότι η θεραπεία πρέπει να διαρκεί για χρονικό διάστημα 4 έως 6 εβδομάδων, ώστε να συνδυάζει την ίαση με τις λιγότερες δυνατές ανεπιθύμητες ενέργειες και πρέπει να βασίζεται στις φθοριοκινολόνες.<sup>24</sup> Η τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη εξακολουθεί να αποτελεί μια οικονομική εναλλακτική επιλογή, δεδομένου του υψηλού κόστους της μακροχρόνιας θεραπείας με κινολόνες. Ωστόσο, με δεδομένα τα υψηλά ποσοστά αντοχής στην τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη σε πολλές χώρες, δεν είναι ενδεικνυόμενη η χρήση της.

Ενδιαφέρον είναι ότι η μικροβιολογική εκρίζωση εξασθενεί σε άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα, διατηρώντας υψηλά ποσοστά υποτροπής. Σε τεκμηριωμένη (με καλλιέργεια κατά Stamey) χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα, οι Bundrick και συν. αναφέρουν ποσοστό υποτροπής 25-30% ένα έτος από την έναρξη της θεραπείας, και οι Panagoroulios και συν. 35,3% σε λιγότερο από μισό έτος μετά τη θεραπεία.<sup>3,25</sup> Κατά τους Naber και συν. η βακτηριακή εκρίζωση φθίνει ραγδαία (82,1% στους 3 μήνες, 76,4% στους 6 μήνες και 59,1% στους 9 μήνες μετά τη θεραπεία),<sup>26</sup> ενώ κατά τους Weidner και συν. φθίνει βαθμιαία (92% στους 3 μήνες, 80% στους 12 μήνες και 70% στους 24 μήνες μετά τη θεραπεία).<sup>27</sup> Η ανάπτυξη αντοχής θεωρείται ο πιο σημαντικός παράγοντας για την εξασθένηση της μικροβιολογικής εκρίζωσης και την εμφάνιση υποτροπής. Ωστόσο, θεραπείες πιο σύντομης διάρκειας βασιζόμενες σε υψηλότερες δόσεις (λεβοφλοξασίνη 750 mg για 2 ή 3 εβδομάδες) δεν πέτυχαν να επεκτείνουν το ελεύθερο διάστημα υποτροπής, σε σχέση με την τυποποιημένη θεραπεία (λεβοφλοξασίνη 500 mg για 4 ή 6 εβδομάδες).<sup>28</sup>

Ως εναλλακτική θεραπεία για τα άτομα που εμφανίζουν τρεις ή περισσότερες υποτροπές ετησίως έχουν προταθεί επαναλαμβανόμενοι κύκλοι αντιμικροβιακής αγωγής.<sup>29</sup> Η κατασταλτική αγωγή έχει επίσης προταθεί για ασθενείς με συνοδό νοσηρότητα που μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερημένη διάγνωση και θεραπεία, για εκείνους που ενδέχεται να εμφανίσουν ουροσφήνη (π.χ. ανοσοκατασταλμένοι,

διαβητικοί κ.λπ.), καθώς και για ασθενείς που είναι σε χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη (εφόσον η μακρόχρονη θεραπευτική αγωγή ανεβάζει τα επίπεδα της προθρομβίνης πολύ υψηλότερα από τα θεραπευτικά επίπεδα). Συνήθως χρησιμοποιούνται η νιτροφουραντοΐνη, η τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη, η τριμεθοπρίμη, η τετρακυκλίνη και η αμοξυκιλλίνη στο ένα τέταρτο ή στη μισή θεραπευτική δόση. Δυστυχώς, οι επαναλαμβανόμενοι κύκλοι αντιμικροβιακής θεραπείας δεν αποδείχτηκαν ικανοί να αποτρέψουν την υποτροπή.<sup>30</sup>

Ενδεχόμενοι ορμονικοί παράγοντες ενδέχεται να συμβάλλουν στη διατήρηση της λοίμωξης. Φυτικά φάρμακα με ορμονική και αντιφλεγμονώδη δράση (*Serenoa repens*, *urtica dioica*, *quercetin*, *pinus pinaster*), σε συνδυασμό με τα αντιμικροβιακά, επιτυγχάνουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο ποσοστό υποτροπής σε σχέση με τα αντιμικροβιακά μόνα.<sup>29</sup> Με δεδομένο ότι η προσθήκη ενός άλφα-αναστολέα στην αντιμικροβιακή θεραπεία μπορεί να μειώσει τα ποσοστά υποτροπής, είναι πολύ πιθανό ότι παράγοντες που σχετίζονται με την ούρηση συντηρούν την υποτροπή.<sup>31</sup>

Στην πραγματικότητα, η μικροβιολογική εκρίζωση δεν συμβαδίζει πάντοτε με τη βελτίωση των συμπτωμάτων. Οι Naber και συν. αναφέρουν 91,2% ποσοστό μικροβιολογικής εκρίζωσης στους 6 μήνες μετά τη θεραπεία και μόλις 61,9% κλινική βελτίωση στο ίδιο χρονικό διάστημα.<sup>32</sup> Είναι πιθανό ότι η εμμονή των συμπτωμάτων μπορεί να οφείλεται στην παραμονή των φλεγμονωδών αλλοιώσεων. Φυτοθεραπευτικά με αντιφλεγμονώδη δράση (*Saw Palmetto* – *Serenoa repens*),<sup>33</sup> συνδυαζόμενα με αντιμικροβιακά, επιτυγχάνουν ύφεση των συμπτωμάτων σε πολύ μεγαλύτερο ποσοστό σε σχέση με τα αντιμικροβιακά μόνα (89,6 έναντι 27%).<sup>34</sup> Η προσθήκη ενός άλφα-αναστολέα στην αντιμικροβιακή θεραπεία μπορεί να βελτιώσει περαιτέρω τα ποσοστά επιτυχούς θεραπείας.<sup>31</sup> Πράγματι, η συνδυαστική θεραπεία (σιπροφλοξασίνη ή/και αζιθρομυκίνη, άλφα-αναστολέας και εκχύλισμα *Serenoa repens*) φαίνεται πως διατηρεί υψηλά ποσοστά απαλλαγής από τα συμπτώματα (85-94%) και για μακρύ χρονικό διάστημα (30 μήνες).<sup>29,35</sup> Δεν είναι γνωστό με ποιο τρόπο οι άλφα-αναστολείς μπορεί να επιδρούν στη θεραπεία της προστατίτιδας. Είναι πιθανό ότι αυτό επιτυγχάνεται με δύο τρόπους: μέσω της παρεμπόδισης της παλινδρόμησης ούρων στους προστατικούς πόρους λόγω σύσπασης αυτών από την

αναστολή των alpha1A υποδοχέων<sup>36</sup> και μέσω αποπτωτικής δράσης στα επιθηλιακά και στρωματικά κύτταρα.<sup>37</sup>

Αξιοσημείωτα, οι Kim και συν. διαπίστωσαν σε καλλιέργειες ούρων και προστατικού υγρού, καθώς και σε ιστολογικά δείγματα προστάτη πειραματόζων, την ανασταλτική επίδραση του «εμβολίου» κεκαθαμένων στελεχών *E. coli* και εκχυλίσματος cranberry στην ανάπτυξη χρόνιας προστατίτιδας, και μάλιστα ανάλογη με εκείνη των αντιμικροβιακών (σιπροφλοξασίνη).<sup>38</sup> Ενώ είναι κατανοητή η ανοσοδιεγερτική δράση του πρώτου, ο μηχανισμός δράσης του δεύτερου είναι πρακτικά άγνωστος. Σε μια άλλη προσέγγιση, οι Kamalon και συν. προτείνουν την προσθήκη ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων στην καθιερωμένη αντιμικροβιακή θεραπεία.<sup>46</sup> Πράγματι, οι Novíkon και συν. αναφέρουν σημαντική βελτίωση στα αποτελέσματα της θεραπείας με τη συνδυασμένη αγωγή αντιμικροβιακού και ενός φυτικού πολυσακχαρίτη με αντι-ική και ανοσοδιεγερτική δράση (rapanir) σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα.<sup>48</sup> Τελευταία, έχει αναβιώσει το ενδιαφέρον για τις θεραπείες βακτηριοφάγων. Καθώς ο αντιβακτηριακός μηχανισμός δράσης τους είναι διαφορετικός από εκείνον των αντιμικροβιακών φαρμάκων, είναι δυνατόν, προστιθέμενα στην τυποποιημένη θεραπεία των ασθενών με υποτροπιάζουσα χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα, να είναι αποτελεσματικά έναντι των πολυανθεκτικών βακτηριδίων.<sup>39</sup>

Τα παραπάνω συνηγορούν υπέρ των συνδυαστικών θεραπειών με αντιμικροβιακά και φάρμακα με αντιφλεγμονώδη ή ανοσοτροποποιητική δράση, για την πλειονότητα των περιπτώσεων της χρόνιας βακτηριακής προστατίτιδας. Εάν ο ασθενής δεν αποκριθεί, αναλγητικά, μυοχαλαρωτικά, αντικαταθλιπτικά και αγχολυτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε μια πολύμορφη προσέγγιση, ανάλογα με το γενικότερο προφίλ του ασθενή και την απάντηση στις προηγούμενες θεραπείες.<sup>40</sup>

Ωστόσο, ενώ η ακριβής διάρκεια αγωγής για την επίτευξη πλήρους ίασης παραμένει άγνωστη, η μακρόχρονη χορήγηση των αντιβιοτικών συνδέεται με ενοχλητικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως τα γαστρεντερικά προβλήματα, αλλά και την εμφάνιση αντοχής των βακτηρίων στα αντιβιοτικά.<sup>5</sup> Για το λόγο αυτό, σύμφωνα με τις κατευθύνσεις της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Ένωσης (βαθμός σύστασης IIIb), τα αντιβιοτικά πρέπει να χορηγηθούν σε σχετικά υψηλές δόσεις για 2

εβδομάδες μετά από τη διάγνωση. Στη συνέχεια, ο ασθενής πρέπει να επαναξιολογηθεί και τα αντιβιοτικά να συνεχιστούν μόνον εάν η καλλιέργεια παραμένει θετική, για ένα επιπλέον διάστημα 4-6 εβδομάδων.<sup>41</sup> Συνεπώς, εκτός από τη μακρόχρονη αντιβιοτική θεραπεία, χρειάζεται και προσεκτικό follow up για να εξασφαλιστεί η ίαση.

Δεν υπάρχουν σαφείς κατευθύνσεις για τη θεραπεία της χρόνιας βακτηριακής προστατίτιδας που οφείλεται σε ειδικά και ενδοκυττάρια παθογόνα, ενώ οι σχετικές βιβλιογραφικές αναφορές είναι ελάχιστες. Καθώς η διάγνωση των λοιμώξεων από ενδοκυττάρια παθογόνα, όπως τα χλαμύδια και το μυκόπλασμα, απαιτεί πιο εξειδικευμένες εξετάσεις που δεν πραγματοποιούνται στα πλαίσια του προτεινόμενου τυπικού ελέγχου της προστατίτιδας, φάρμακα όπως η λεβοφλοξασίνη και η προουλφλοξασίνη, που περιλαμβάνουν στο φάσμα τους και τα άτυπα παθογόνα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν όπου υπάρχει κλινική υποψία.<sup>42</sup> Εάν καλλιεργηθούν με ειδικές μεθόδους ενδοκυττάρια παθογόνα μπορεί να χορηγηθούν τετρακυκλίνη ή μακρολίδια (ερυθρομυκίνη, αζιθρομυκίνη, ροξιθρομυκίνη κ.λπ.).<sup>43</sup> Ο συνδυασμός κινολόνης με μακρολίδιο έχει επίσης χρησιμοποιηθεί με επιτυχία. Οι Magri και συν. αναφέρουν βελτίωση των συμπτωμάτων και σημαντική μείωση των επιπέδων του PSA σε ασθενείς με χλαμυδιακή προστατίτιδα (αρνητικό VB1, θετικό EPS/VB3/σπέρμα), που αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμό λεβοφλοξασίνης και αζιθρομυκίνης για 4 εβδομάδες.<sup>44</sup> Εναλλακτικά, οι Kalinina και Tikinski προτείνουν τον συνδυασμό αντιμικροβιακών με ιντερφερόνη.<sup>30</sup>

Ενώ το χρονικό διάστημα χορήγησης της αντιμικροβιακής θεραπείας δεν είναι καθορισμένο, υπάρχει η τάση η θεραπεία της χλαμυδιακής προστατίτιδας να έχει μικρότερη διάρκεια, σε σχέση με την τυπική θεραπεία. Οι Cai και συν. σύγκριναν την έκβαση της θεραπείας με προουλφλοξασίνη 600 mg άπαξ ημερησίως για 2 εβδομάδες, έναντι της δοξυκυκλίνης 100 mg δις ημερησίως για 3 εβδομάδες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά τους, η θεραπεία με προουλφλοξασίνη επέδειξε καλύτερα ποσοστά μικροβιολογικής αποτελεσματικότητας (στατιστικά σημαντική μείωση επιπέδων βλεννογόνιας IgA και IL-8), ενώ η κλινική αποτελεσματικότητα ήταν ισοδύναμη της θεραπείας με δοξυκυκλίνη.<sup>45</sup> Οι Skerk και συν. προτείνουν ακόμα μικρότερο διάστημα θεραπείας, με μία συνολική δόση αζιθρομυκίνης 4 έως 4,5 γραμμάρια.<sup>24</sup>

Κατά τρόπο ενδιαφέροντα, στη μελέτη των Magri και συν. οι ασθενείς που έπασχαν και από χλαμυδιακή ουρηθρίτιδα χρειάστηκαν 4 επιπλέον εβδομάδες θεραπείας, προκειμένου να επιτευχθεί εκρίζωση των παθογόνων, υποχώρηση των συμπτωμάτων, και μείωση του PSA.<sup>44</sup>

Σχετικά με τη χρόνια προστατίτιδα από *Mycoplasma hominis*, οι Cao και συν. αναφέρουν ποσοστά αντοχής άνω του 50% για τις τετρακυκλίνη, ακετυλοσπιραμυκίνη (acetylspiramycin), ερυθρομυκίνη και οφλοξασίνη, ενώ αντίθετα η ευαισθησία του μυκοπλάσματος στις roxithromycin, doxycycline, levofloxacin, minocycline, josamycin και azithromycin κυμαίνεται μεταξύ 70 και 80%.<sup>22</sup> Οι Kalinina και Tikinski προτείνουν το συνδυασμό αντιμικροβιακών και ιντερφερόνης στη θεραπεία των ουρεοπλασματικών λοιμώξεων του προστάτη, ενώ οι Vickovic και συν. προτείνουν τη χορήγηση μετρονιδαζόλης 1,5 γραμμάρια ημερησίως για 7 ή 14 μέρες στη χρόνια προστατίτιδα από *Trichomonas vaginalis*.<sup>30,46</sup>

Παραδοσιακά οι γονοκοκκικές λοιμώξεις αντιμετωπίζονται με πενικιλίνες, ενώ στη γονοκοκκική προστατίτιδα έχουν χρησιμοποιηθεί οι φθοροκινολόνες και η δοξυκυκλίνη για 3-4 εβδομάδες, με ικανοποιητικά αποτελέσματα. Νεώτερες μελέτες, ωστόσο, αναφέρουν υψηλά ποσοστά αντοχής στην πενικιλίνη (73,7%) και στις κινολόνες (91,6%) και υψηλά ποσοστά ευαισθησίας στις spectinomycin και κεφαλοσπορίνες.<sup>22</sup> Οι Zhou και συνεργάτες αναφέρουν μικροβιακή εκρίζωση και εξάλειψη των συμπτωμάτων στο 63,15% μιας μικρής σειράς ασθενών με γονοκοκκική προστατίτιδα που αντιμετωπίστηκαν με ενδοφλέβια χορήγηση μιας δόσης αζιθρομυκίνης.<sup>47</sup>

Δεδομένου ότι ένας επιπλέον στόχος στη διαχείριση των ασθενών με χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα είναι η ανακούφιση των συμπτωμάτων και η βελτίωση της ποιότητας ζωής, στην περίπτωση μη ανταπόκρισης στις φαρμακοθεραπείες οι χειρουργικές θεραπείες μπορεί να προσφέρουν θεραπευτικό όφελος εάν αφαιρεθεί όλος ο μολυσμένος προστατικός ιστός. Για τον λόγο αυτό, ορισμένοι ερευνητές προτείνουν την προστατεκτομή ως τελική αντιμετώπιση σε ορισμένους ασθενείς με ανίατη χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα. Στις λίγες αυτές περιπτώσεις απαιτείται εκτεταμένη διουρηθρική προστατεκτομή και απομάκρυνση των προστατόλιθων. Πρέπει πάντως να σημειωθεί ότι η μόλυνση αφορά συχνά τους πιο απομακρυσμένους ιστούς, γεγονός που δεν καθιστά την



αποτελεσματικότητα δεδομένη. Επιπλέον, οι πιθανές επιπλοκές της χειρουργικής επέμβασης περιορίζουν τη χρησιμότητά της σε αυτήν την κατηγορία, αλλά ενοχλητική πάθηση.

### Βιβλιογραφία

1. Neal DE Jr. Treatment of acute prostatitis. In: Nickel JC, ed. *Textbook of Prostatitis*. Oxford, UK: Isis Medical Media Ltd; 1999:279-284.
2. Nickel JC, Teichman JM, Gregoire M, et al. Prevalence, diagnosis, characterization, and treatment of prostatitis, interstitial cystitis and epididymitis in outpatient urological practice: the Canadian PIE study. *Urology*. 2005;66:935-940.
3. Naber KG. Antimicrobial treatment of bacterial prostatitis. *Eur Urol* 2003;43(Suppl 2):23-6.
4. Barry MJ, McNaughton-Collins M. Benign prostate disease and prostatitis. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007:chap 130.
5. Schaeffer AJ. Prostatitis: US perspective. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11(3-4):205-11.
6. van Nieuwkoop C, van Wout JW, Assendelft WJ, et al. Treatment duration of febrile urinary tract infection (FUTIRST trial): a randomized placebo-controlled multicenter trial comparing short (7 days) antibiotic treatment with conventional treatment (14 days). *BMC Infect Dis*. 2009;9:131.
7. Potts J, Payne R. Prostatitis: Infection, neuromuscular disorder, or pain syndrome? Proper patient classification is key. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2007;74(3):S63-S71.
8. Schaeffer AJ, Weidner W, Barbalias GA, et al. Summary consensus statement: diagnosis and management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Eur Urol* 2003;43(Suppl 2):1-4.
9. Seno Y, Kariyama R, Mitsuhashi R, et al. Clinical implications of biofilm formation by *Enterococcus faecalis* in the urinary tract. *Acta Med Okayama* 2005;59:79-87.
10. Nickel JC. Inflammatory conditions of the male genitourinary tract: prostatitis and related conditions, orchitis, and epididymitis. In: Wein AJ, ed. *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007:chap 9.
11. Wagenlehner FM, Naber KG. Prostatitis: the role of antibiotic treatment. *World J Urol* 2003; 21:105-108.
12. Stamey TA, Meares EM, Winningham DG. Chronic bacterial prostatitis and diffusion of drugs into prostatic fluid. *J Urol* 1970;103:187-94.
13. Wang H, Li ZC, Luo ZH, Chen ZH. Penetrability of amikacin into prostate tissues in rat models of chronic bacterial prostatitis *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2008;14(7):583-9.
14. Meares EM. Prostatitis. *Med Clin North Am* 1991;75:405-24.
15. Chesley AE, Dow D. Use of trimethoprim-sulfamethoxazole in chronic prostatitis. *Urology* 1973;2:280-2.
16. Paulson DF, White RD. Trimethoprim-sulfamethoxazole and minocycline-hydrochloride in the treatment of culture-proved bacterial prostatitis. *J Urol* 1978;120:184-5.
17. Sabbaj J, Hoagland VL, Cook T. Norfloxacin versus co-trimoxazole in the treatment of recurring urinary tract infections in men. *Scand J Infect Dis Suppl* 1986;48:48-53.
18. Schaeffer AJ, Darras FS. The efficacy of norfloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis refractory to trimethoprim-sulfamethoxazole and/or carbenicillin. *J Urol* 1990;144:690-3.
19. Naber KJ. Antibiotic treatment of chronic bacterial prostatitis. In: Nickel JC, ed. *Textbook of Prostatitis*. Oxford, UK: Isis Medical Media Ltd; 1999:283-292.
20. Bundrick W, Heron SP, Ray P, et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study. *Urology*. 2003;62:537-541.
21. Mirone V. From cystitis to bacterial prostatitis. *Infez Med*. 2009;17 Suppl 5:29-35.
22. Nickel C. Prostatitis: Old Questions, New Answers. *Medscape Urology* [http://cme.medscape.com/viewarticle/550342\\_01/09/2007](http://cme.medscape.com/viewarticle/550342_01/09/2007).
23. Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis*. 2010;50(12):1641-52.
24. Delavierre D, Rigaud J, Sibert L, Labat JJ. Specific treatments for chronic bacterial prostatitis and chronic pelvic pain syndrome *Prog Urol*. 2010;20(12):1066-71.
25. Panagopoulos P, Antoniadou A, Kanellakopoulou K, et al. Fluoroquinolone treatment of chronic bacterial prostatitis: a prospective cohort study. *J Chemother*. 2009;21(3):317-21.
26. Naber KG, Busch W, Focht J. Ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a prospective, non-comparative multicentre clinical trial with long-term follow-up. The German Prostatitis Study Group. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;14(2):143-9.
27. Weidner W, Ludwig M, Brähler E, Schiefer HG. Outcome of antibiotic therapy with ciprofloxacin in chronic bacterial prostatitis. *Drugs*. 1999;58 Suppl 2:103-6.

28. Paglia M, Peterson J, Fisher AC, et al. Safety and efficacy of levofloxacin 750 mg for 2 weeks or 3 weeks compared with levofloxacin 500 mg for 4 weeks in treating chronic bacterial prostatitis. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(6):1433-41.
29. Magri V, Trinchieri A, Pozzi G, et al. Efficacy of repeated cycles of combination therapy for the eradication of infecting organisms in chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:549-56.
30. Pewitt EB, Schaeffer AJ. Urinary tract infection in urology, including acute and chronic prostatitis. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11(3):623-46.
31. Barbalias GA, Nikiforidis G, Liatsikos EN. Alpha-blockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics. *J Urol.* 1998;159:883-887.
32. Naber KG, Roscher K, Botto H, Schaefer V. Oral levofloxacin 500 mg once daily in the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;32(2):145-53.
33. Wadsworth T, Carroll J, Mallinson R. et al. Saw Palmetto extract suppresses Insulin-Like Growth Factor-I signaling and induces stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase phosphorylation in human prostate epithelial cells. *Endocrinology* 2004;145(7):3205-321.
34. Cai T, Mazzoli S, Bechi A, et al. *Serenoa repens* associated with *Urtica dioica* (ProstaMEV) and curcumin and quercetin (FlogMEV) extracts are able to improve the efficacy of prulifloxacin in bacterial prostatitis patients: results from a prospective randomised study. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33(6):549-53.
35. Pavone C, Abbadessa D, Tarantino ML, et al. Associating *Serenoa repens*, *Urtica dioica* and *Pinus pinaster*. Safety and efficacy in the treatment of lower urinary tract symptoms. Prospective study on 320 patients. *Urologia.* 2010;77(1):43-51.
36. Hisasue S, Furuya R, Itoh N, et al. Ejaculatory disorder caused by alpha-1 adrenoceptor antagonists is not retrograde ejaculation but a loss of seminal emission. *Int J Urol* 2006;13: 1311-1316.
37. Chon JK, Borkowski A, Partin AW, et al. Alpha 1-adrenoceptor antagonists terazosin and doxazosin induce prostate apoptosis without affecting cell proliferation in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urol* 1999;161:2002-2008.
38. Kim SH, Ha US, Lee HR, et al. Do *Escherichia coli* extract and cranberry exert preventive effects on chronic bacterial prostatitis? Pilot study using an animal model. *J Infect Chemother.* 2010 Nov 2 [Epub ahead of print].
39. Letkiewicz S. The perspectives of the application of phage therapy in chronic bacterial prostatitis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010;60(2):99-112.
40. Murphy AB, Macejko A, Taylor A, Nadler RB. Chronic prostatitis: management strategies. *Drugs.* 2009;69(1):71-84.
41. Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2009
42. de la Rosette JJ, Hubregtse MR, Meuleman EJ, et al. Diagnosis and treatment of 409 patients with prostatitis syndromes. *Urology* 1993;41(4):301-7.
43. Ohkawa M, Yamaguchi K, Tokunaga S, et al. Antimicrobial treatment for chronic prostatitis as a means of defining the role of *Ureaplasma urealyticum*. *Urol Int* 1993;51(3):129-32.
44. Magri V, Marras E, Skerk V, et al. Eradication of *Chlamydia trachomatis* parallels symptom regression in chronic bacterial prostatitis patients treated with a fluoroquinolone-macrolide combination. *Andrologia.* 2010;42(6):366-75.
45. Cai T, Mazzoli S, Addonisio P, et al. Clinical and microbiological efficacy of prulifloxacin for the treatment of chronic bacterial prostatitis due to *Chlamydia trachomatis* infection: results from a prospective, randomized and open-label study. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2010;32(1): 39-45.
46. Vickovic N, Skerk V, Granic J, et al. Metronidazole 1.5 gram dose for 7 or 14 days in the treatment of patients with chronic prostatitis caused by *Trichomonas vaginalis*: A randomized study. *J Chemother.* 2010;22(5):364-5.
47. Zhou WQ, Gao JP, Sang H, Zhang ZY, Ge JP, Ma HQ, Wei W. Clinic efficacy of treating chronic prostatitis caused by *Neisseria gonorrhoeae* with azithromycin aspartic-acid injection *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2003;9(1):43-4.

## Οι συχνότερες δερματικές εκδηλώσεις στους ασθενείς με HIV λοίμωξη: 25ετής εμπειρία μίας Μονάδας Λοιμώξεων και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

A. Κουρής,<sup>1</sup> K. Αρμύρα,<sup>1</sup> A. Κατούλης,<sup>1</sup> P. Τσατοβίδου,<sup>2</sup> K. Αρώνη,<sup>3</sup> N. Σύψας,<sup>2</sup> A. Κοντός<sup>2</sup>

### Περίληψη

Οι ασθενείς με HIV λοίμωξη εμφανίζουν συχνά δερματικές βλάβες σε κάποιο στάδιο της νόσου τους. Το φάσμα των δερματικών βλαβών είναι ευρύ και έχουν περιγραφεί 56 δερματικές διαταραχές που σχετίζονται με HIV λοίμωξη και AIDS. Οι δερματικές βλάβες συχνά εξασθενούν τον ασθενή, μειώνουν την αυτοεκτίμησή του και, σε ορισμένες περιπτώσεις, είναι δυνατόν να οδηγήσουν ακόμα και σε αυτοκτονικές τάσεις. Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η καταγραφή των δερματικών εκδηλώσεων των ασθενών κατά την πρώτη επίσκεψή τους στο ιατρείο της Μονάδας Ειδικών Λοιμώξεων της Κλινικής Παθολογικής Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Οι κυριότερες δερματικές εκδηλώσεις ήταν τα κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων, οι γονοκοκκικές λοιμώξεις και η καντιντίαση της στοματικής κοιλότητας. Αναγνωρίζοντας τις δερματικές ασθένειες που σχετίζονται με την HIV νόσο, μπορούμε να επιτύχουμε πρώιμη διάγνωση της HIV λοίμωξης και έγκαιρη χορήγηση θεραπείας, μειώνοντας τη νοσηρότητα, τη θνητότητα και τη μετάδοση της ασθένειας.

**Λέξεις κλειδιά:** δερματικές εκδηλώσεις, HIV.

## The most common skin lesions in patients with HIV infection: 25 years of experience from an Infectious Diseases Unit and literature review

A. Kouris,<sup>1</sup> K. Armyra,<sup>1</sup> A. Katoulis,<sup>1</sup> R. Tsatovidou,<sup>2</sup> K. Aroni,<sup>3</sup> N. Sypsas,<sup>2</sup> A. Kontos<sup>2</sup>

### Abstract

Patients with HIV infection will develop skin lesions at some stage of their disease. The spectrum of cutaneous lesions is wide, while 56 entities have been described. Cutaneous disorders related with HIV/AIDS often weaken the patient, reduce self-esteem and lead to suicidal tendencies. The aim of this study was to evaluate the cutaneous disorders of patients with HIV/AIDS at their first visit to the Infectious Diseases OP Clinic of Pathophysiology, Medical School, University of Athens. The most common skin manifestations were genital warts, gonococcal infections and candidiasis of the oral cavity. Recognizing skin diseases associated with HIV disease may facilitate early HIV diagnosis. Proper treatment can reduce morbidity, mortality and transmission of disease.

**Keywords:** cutaneous manifestations, HIV.

### Εισαγωγή

Η μόλυνση από τον HIV αποτελεί ένα ευρέως διαδεδομένο πρόβλημα στις μέρες μας. Στην Ελλάδα, μέχρι 31/12/2011 έχουν καταγραφεί συνολικά 11.492 περιστατικά HIV λοίμωξης, από τα οποία 81,3% είναι άνδρες και 18,3% γυναίκες. Σε ποσοστό 48,2% είναι άνδρες που είχαν έρθει σε σεξουαλική επαφή με άλλους άνδρες και αυτός είναι ο

κυριότερος τρόπος μετάδοσης του ιού, το 22,9% είναι ετερόφυλοι που ήρθαν σε επαφή με HIV θετικά άτομα, το 5,2% είναι χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών, το 2,9% μολύνθηκε μέσω μεταγγίσεων, το 0,6% οφείλεται σε κάθετη μετάδοση του ιού και, τέλος, υπάρχει ποσοστό 20,2% που ο τρόπος μετάδοσης δεν είναι γνωστός λόγω ανεπαρκούς λήψης του ιστορικού. Η επιδημία του HIV εμφανίζει

<sup>1</sup>B' Πανεπιστημιακή Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

<sup>2</sup>Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων, Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»,

<sup>3</sup>A' Παθολογικό Ανατομείο, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

<sup>1</sup>2<sup>nd</sup> University Clinic of Cutaneous & Venereal Diseases, Medical School of Athens University, "Attikon" University General Hospital  
<sup>2</sup>Unit of Special Infectious Diseases, Clinic of Pathologic Physiology, Medical School of Athens University, Laikon General Hospital of Athens  
<sup>3</sup>1<sup>st</sup> Pathologic Anatomy, Medical School of Athens University

σαφή αυξητική τάση την πρώτη δεκαετία του 21<sup>ου</sup> αιώνα στην Ελλάδα. Τα περισσότερα κρούσματα αφορούν άτομα ηλικίας 25-44 ετών.<sup>1</sup>

Τα δερματικά προβλήματα είναι συχνά κατά την πορεία της HIV λοίμωξης και του AIDS. Υπολογίζεται ότι περί το 90% των ασθενών θα εμφανίσει κάποια εκδήλωση από το δέρμα. Οι παθήσεις του δέρματος είναι απόρροια είτε της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας, είτε της αντιρετροϊκής αγωγής που χορηγήθηκε. Παρουσιάζεται ένα ευρύ φάσμα παθήσεων του δέρματος και των βλεννογόνων, οι οποίες αντανακλούν την υποκείμενη ανοσιακή κατάσταση του οργανισμού και δρουν ως δείκτες εξέλιξης της νόσου. Πρόκειται δε, είτε για πρωτοπαθή νόσο, είτε για εκδηλώσεις συστηματικής νόσου. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή όλων των δερματικών ασθενειών, που είχαν εκδηλώσει οι ασθενείς με HIV λοίμωξη κατά την πρώτη τους επίσκεψη στο ιατρείο.

### Υλικό-Μέθοδος

Η μελέτη μας ήταν αναδρομική αρχείου και το υλικό αποτέλεσαν οι φάκελοι 200 ζώντων ασθενών με HIV λοίμωξη της Μονάδας Ειδικών Λοιμώξεων της Κλινικής Παθολογικής Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, κατά την περίοδο 1990-2009. Καταγράφηκαν το φύλο, η ηλικία, ο τρόπος μετάδοσης και η δερματική εκδήλωση των ασθενών, ενώ προσδιορίστηκε ο αριθμός των CD4+ T-λεμφοκυττάρων και το στάδιο της νόσου.

### Αποτελέσματα

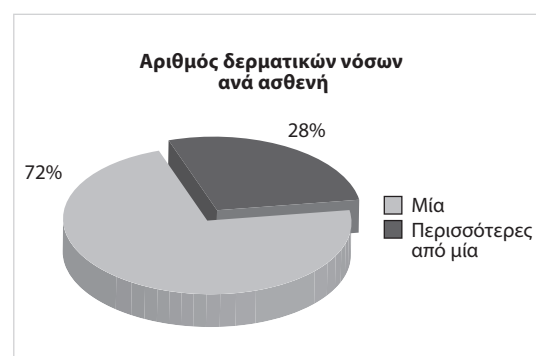
Από τους 200 ασθενείς που προσήλθαν στο ιατρείο, οι 70 εμφάνισαν δερματικές εκδηλώσεις, ποσοστό 35%. Οι άνδρες ήταν 166 (83%) και οι γυναίκες 34 (17%). Σε ποσοστό 45% η μετάδοση ήταν μεταξύ ομοφυλόφιλων ανδρών, στο 37% μεταξύ ετεροφυλόφιλων και στο 18% μεταξύ αμφιφυλόφιλων. Όσον αφορά στο στάδιο της νόσου, οι 22 ασθενείς με δερματικές εκδηλώσεις βρίσκονταν στο στάδιο A της HIV λοίμωξης, οι 30 ασθενείς βρίσκονταν στο στάδιο B και οι 18 στο στάδιο C. Από το σύνολο των ασθενών με δερματικές βλάβες, το 43% πληρούσε τα κριτήρια του AIDS. Σχετικά με τον αριθμό των CD4+ T-λεμφοκυττάρων, διαπιστώθηκε ότι το 43% των ασθενών με δερματική εκδήλωση είχαν CD4 <200/μL, το 30% είχαν CD4+ 200-499/μL και το 27% είχαν CD4 >500/μL. Από τους 70 ασθενείς, οι 30 έλαβαν HAART. Οι κυριότερες δερματικές εκδηλώσεις ήταν τα κονδυλώματα

των γεννητικών οργάνων σε ποσοστό 23,7%, οι γονοκοκκικές λοιμώξεις σε ποσοστό 17,9%, η καντιντίαση της στοματικής κοιλότητας σε ποσοστό 16,3% και ακολουθούσαν οι μυκητιάσεις (13,1%), η σύφιλη (10,5%), η τριχωτή λευκοπλακία (8,9%), οι σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις (7,3%), οι δερματίτιδες (6,3%), ο απλός έρπητας (5,7%), ο έρπητας των γεννητικών οργάνων (5,2%), ο έρπητας ζωστήρας (5,2%), η αφθώδης στοματίτιδα (4,2%), η ψωρίαση (2,6%), το σάρκωμα Kaposi (1,5%) και η λιποδυστροφία (1,05%) (Πίνακας 1). Το 28% των ασθενών παρουσίασε περισσότερες από μία δερματικές οντότητες και από τους ασθενείς αυτούς το 63% έπασχε από AIDS (Σχήμα 1).

**Πίνακας 1.** Οι κυριότερες δερματικές εκδηλώσεις

Συχνότητα δερματικών ασθενειών	Αριθμός ασθενών	% όλων των HIV-1 ασθενών
Κονδυλώματα	45	23,7
Γονοκοκκικές λοιμώξεις	34	17,9
Στοματική καντιντίαση	31	16,3
Μυκητιάσεις	25	13,1
Σύφιλη	20	10,5
Τριχωτή λευκοπλακία	17	8,9
Σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις	14	7,3
Δερματίτιδες	12	6,3
Απλός έρπητας	11	5,7
Έρπητας γεννητικών οργάνων	10	5,2
Έρπητας ζωστήρας	10	5,2
Αφθώδης στοματίτιδα	8	4,2
Ψωρίαση	5	2,6
Σάρκωμα Kaposi	3	1,5

**Σχήμα 1.** Αριθμός δερματικών νόσων ανά ασθενή



## Συζήτηση

Οι δερματικές βλάβες στην HIV λοίμωξη και το AIDS είναι συχνές και περιλαμβάνουν λοιμώξεις από ιούς, βακτήρια και μύκητες, αλλά και αλλοιώσεις μη λοιμώδους αιτιολογίας. Δερματικές ασθένειες που είναι συχνές στο γενικό πληθυσμό, έχουν συχνά αυξημένο επιπολασμό ή σοβαρότητα στα άτομα αυτά. Υπάρχει αυξημένη ευπάθεια σε σπάνιες λοιμώξεις και μερικές ασθένειες εμφανίζονται σχεδόν αποκλειστικά σε HIV ασθενείς. Τα δερματικά ευρήματα διπλασιάζονται καθώς τα CD4 είναι λιγότερα από 100/μL και μερικές δερματικές νόσοι σχετίζονται με πιο προχωρημένα στάδια της HIV νόσου. Μερικά δερματικά νοσήματα έχουν άτυπη κλινική εικόνα. Το εύρος των δερματικών εκδηλώσεων τροποποιείται με τη χορήγηση της HAART. Ενώ η σοβαρότητα και η επίπτωση μερικών HIV σχετιζόμενων δερματικών ασθενειών έχει μειωθεί, άλλες παραμένουν ανεπηρέαστες από τη συνδυαστική αντιρετροϊκή θεραπεία.<sup>2-4</sup>

Ενώ στην παρούσα μελέτη οι κυριότερες δερματικές εκδηλώσεις ήταν τα κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων, οι γονοκοκκικές λοιμώξεις και η καντιντίαση της στοματικής κοιλότητας, σε παρόμοια μελέτη 100 ασθενών οι κυριότερες δερματικές εκδηλώσεις ήταν ο έρπητας ζωστήρας (16%) και η μολυσματική τέρμινθος (12%), ενώ δεν καταγράφηκαν κονδυλώματα και γονοκοκκικές λοιμώξεις.<sup>5</sup>

Στους ασθενείς με HIV λοίμωξη υπάρχει αυξημένη επίπτωση HPV λοίμωξης της πρωκτογεννητικής περιοχής. Σε έρευνα στο San Francisco βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της πρωκτικής HPV λοίμωξης σε ομοφυλόφιλους άνδρες είναι 88%.<sup>6,7</sup> Επιπλέον, οι HIV-1 θετικές γυναίκες έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα για HPV λοίμωξη της στοματικής κοιλότητας, σε σχέση με τις οροαρνητικές (33% vs. 15%).<sup>6,8</sup> Μελέτες έχουν δείξει ότι η HPV λοίμωξη του πρωκτού στις οροθετικές γυναίκες είναι πιο συχνή από τη λοίμωξη του τραχήλου της μήτρας.<sup>6-9</sup> Εκτεταμένη νόσος εμφανίζεται σε CD4 <500 κύτταρα/μL. Πρόσφατα, έχει δειχθεί ότι η HPV λοίμωξη διευκολύνει τη γονιδιακή έκφραση του HIV. Η αποκατάσταση του ανοσιακού συστήματος με την HAART βελτιώνει μερικές φορές τις βλάβες.<sup>2</sup>

Η καντιντίαση της στοματικής κοιλότητας αποτελεί την πιο συχνή μυκητιασική λοίμωξη στους HIV ασθενείς και, σύμφωνα με παρόμοιες έρευνες, εμφανίζεται σε ποσοστό 30%-50%.<sup>2</sup> Σχετίζεται με

τη μειωμένη άμυνα έναντι της Candida, τόσο συστηματική, όσο και τοπική, λόγω της ανοσοανεπάρκειας από την HIV λοίμωξη.<sup>10</sup> Οι πιο συχνές μορφές είναι η στοματική καντιντίαση και η φαρυγγική καντιντίαση. Υπάρχουν τρεις τυπικές μορφές στοματικής καντιντίασης: η ψευδομεμβρανώδης, η ερυθηματώδης και η γωνιακή χειλίτιδα. Υποτροπιάζοντα επεισόδια στοματικής καντιντίασης μπορούν να εμφανιστούν σε ασθενείς με CD4 <300/μL και είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της εξέλιξης της νόσου.<sup>11-14</sup>

Έχει βρεθεί ότι το 40% των οροθετικών στον HIV ασθενών και το 80% των ασθενών με AIDS εμφανίζουν σηγγματοροϊκή δερματίτιδα, σε σύγκριση με το 2%-4% των HIV οροαρνητικών ατόμων. Η σηγγματοροϊκή δερματίτιδα σχετίζεται με καταστολή της λειτουργίας των T-κυττάρων, εμφανίζεται στα πρώιμα στάδια της HIV λοίμωξης και επιδεινώνεται καθώς τα CD4 μειώνονται. Μπορεί επομένως να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης εξέλιξης της νόσου.<sup>15-19</sup> Ατοπική δερματίτιδα έχει βρεθεί ότι παρατηρείται στο 30%-50% των HIV+ ασθενών και των ασθενών με AIDS, σε σύγκριση με το 2%-20% στον οροαρνητικό πληθυσμό.<sup>15,20,21,22</sup>

Η επίπτωση της ψωρίασης φαίνεται να είναι η ίδια στους HIV θετικούς και στους οροαρνητικούς. Εντούτοις, οι ψωριασικές βλάβες είναι πιο εκτεταμένες και πιο σοβαρές, εντοπίζονται περισσότερο στα άκρα και υπάρχει αυξημένος επιπολασμός ψωριασικής αρθρίτιδας. Σε ασθενείς με συμπεριφορά αυξημένου κινδύνου για έκθεση στον HIV, η εμφάνιση ψωρίασης σε μη προδιατεθειμένα άτομα μπορεί μερικές φορές να είναι δείκτης HIV λοίμωξης.<sup>15,23-26</sup> Η ψωρίαση επιδεινώνεται με την πρόοδο της ανοσοανεπάρκειας, βελτιώνεται με τη χορήγηση HAART και αποτελεί κλινικό δείκτη εξέλιξης της νόσου.<sup>10,27,28</sup>

Οι δερματομυκητιάσεις είναι μεν συχνές στους οροθετικούς, όχι όμως περισσότερο συχνές σε σχέση με τους οροαρνητικούς, με ποσοστά 37% και 32%, αντίστοιχα.<sup>11,29</sup> Στους ασθενείς με AIDS εμφανίζουν άτυπες μορφές, ενώ έχουν τη συνήθη κλινική εικόνα στους ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη που δεν ευρίσκονται ακόμα σε στάδιο νόσου. Σε ασθενείς με συμπτωματική HIV νόσο συχνότερη είναι η δερματοφυτίαση των ποδιών και έπεται η ονυχομυκητίαση. Χαρακτηριστικά, η εγγύς υπονύχια ονυχομυκητίαση σχετίζεται με το AIDS και θεωρείται πρώιμος δείκτης της HIV λοίμωξης.<sup>11,30</sup> Η δερματοφυτίαση των μηρογεννητικών πτυχών είναι η τρίτη συχνότερη δερματομυκητίαση.

Λιγότερο συχνές μορφές είναι η δερματοφυτίαση του τριχωτού της κεφαλής, του προσώπου και η νόσος του Majocchi. Τέλος, η ποικιλόχρους πιτυρίαση δεν είναι ιδιαίτερα συχνή και η κλινική της εικόνα είναι παρόμοια με αυτή των μη μολυσμένων ατόμων.<sup>11</sup>

Ο ιός HSV-2 έχει αναφερθεί ότι διευκολύνει τη μετάδοση του HIV. Επιπλέον, η HSV λοίμωξη έχει δείξει ότι ενεργοποιεί τον HIV και προωθεί την αντιγραφή του. Οι βλάβες μπορούν να γίνουν χρόνιες και να εξελιχθούν σε επώδυνη εξέγκωση, με πιθανή επιδερμική νέκρωση.<sup>2,31,32</sup> Οι ερπητικές εκδηλώσεις εμφανίζονται περισσότερο επίμονες, με αυξημένο πόνο και συνοδό πυρετό, ενώ συχνές είναι οι υποτροπές. Ο βαθμός της ανοσοανεπάρκειας καθορίζει τη συχνότητα των υποτροπών και τη σοβαρότητα της νόσου. Η συχνότητα των υποτροπών αυξάνει σε επίπεδα CD4 <50/μL.<sup>10,33,34</sup>

Ο έρπητας ζωστήρας εμφανίστηκε στο 5,2% των ασθενών μας, ενώ σε άλλες μελέτες το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 25% και αποτελεί ένδειξη HIV λοίμωξης. Μπορεί, παραδόξως, να εμφανιστεί μέσα σε μήνες από την έναρξη της HAART. Χαρακτηρίζεται, στους HIV θετικούς ασθενείς, από προσβολή πολλών δερματομίων, επαναλαμβανόμενες εξάρσεις, μεθερπητική νευραλγία και επιπλοκές από το ΚΝΣ.<sup>2,10,35,36</sup>

Η στοματική τριχωτή λευκοπλακία είναι μια σπάνια διαταραχή που ανευρίσκεται αποκλειστικά στους ασθενείς με HIV λοίμωξη και μπορεί να εμφανισθεί στο 25% των ασθενών αυτών.<sup>10,37</sup> Οφείλεται στον EBV, ο οποίος πολλαπλασιάζεται στα επιθηλιακά κύτταρα λόγω της υποκείμενης ανοσοανεπάρκειας.<sup>10,38</sup> Εμφανίζει μεγαλύτερη επίπτωση στους άνδρες και σχετίζεται με την αφροδίσια επαφή, CD4 <200/μL και υψηλό ιικό φορτίο.<sup>10,39</sup> Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει μειωμένο επιπολασμό της νόσου μετά την HAART.<sup>2</sup>

Το σάρκωμα Karosi είναι η πιο συχνή νεοπλασία που σχετίζεται με το AIDS. Είναι περισσότερο συχνό σε ομοφυλόφιλους ή αμφιφυλόφιλους άνδρες με HIV λοίμωξη, σε σχέση με ασθενείς που εμφανίζουν άλλους παράγοντες κινδύνου, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι σχετίζεται με σεξουαλικό μεταδιδόμενο παράγοντα. Το 95% των σαρκωμάτων Karosi έχουν συσχετιστεί με τον ερπητοϊό HHV-8. Οι βλάβες είναι πιο εκτεταμένες και περισσότερο επιθετικές στους HIV. Μπορεί να εμφανιστεί σε κάθε στάδιο της νόσου, αλλά είναι πιο συχνό σε προχωρημένη ανοσοανεπάρκεια, δηλαδή σε ασθενείς με χαμηλό

αριθμό CD4 ή υψηλό ιικό φορτίο. Το σάρκωμα Karosi αποτελεί μέρος του ορισμού του AIDS.<sup>10</sup> Η HAART αναστέλλει την πρόοδο και προκαλεί καταστολή του σαρκώματος Karosi.<sup>2</sup>

Ο *S. aureus* είναι το πιο συχνό βακτηριακό παθογόνο στους οροθετικούς ασθενείς και ο επιπολασμός του αυξάνει σημαντικά. Σε μία μελέτη, το 54% των ασθενών με AIDS παρουσίασαν κλινικά συμπτώματα λοίμωξης από *S. aureus* κατά τη διάρκεια της ασθένειάς τους. Οι HIV ασθενείς είναι επιρρεπείς σε σταφυλοκοκκική κυτταρίτιδα και η τοπική λοίμωξη μπορεί να επιπλακεί με βακτηριαιμία ή σήψη.<sup>2</sup>

Στον πληθυσμό που εξετάσαμε το 10,5% εμφάνισε σύφιλη. Σε άλλες μελέτες, ποσοστό μέχρι και 25% των ασθενών με HIV λοίμωξη εμφανίζει σύφιλη. Στους περισσότερους ασθενείς με HIV λοίμωξη η σύφιλη ακολουθεί τη γνωστή κλινική πορεία, σε ορισμένους όμως μπορεί να εμφανιστεί ταχεία πρόοδος σε νευροσύφιλη. Δεν παρατηρείται μείωση της επίπτωσης της σύφιλης μετά την εφαρμογή της HAART.<sup>2</sup>

Εκτός από το γεγονός ότι το εύρος των κλινικών εκδηλώσεων ποικίλλει ανάλογα με το βαθμό ανοσοανεπάρκειας, διαφοροποιήσεις παρατηρούνται από περιοχή σε περιοχή και ανάλογα με τις συνήθειες των ασθενών. Σε μελέτη 796 ασθενών με HIV λοίμωξη από την Κίνα, τα πιο συχνά δερματικά νοσήματα ήταν η στοματική καντιντίαση (25,8%) και το έκζεμα (19,2%).<sup>40</sup> Το σάρκωμα Karosi είναι σημαντική δερματική διαταραχή στη Νότιο Αφρική, λόγω της υψηλής επικράτησης του HHV-8, ενώ η πενικιλίωση είναι συχνή σε ασθενείς από την Ταϊλάνδη. Σε ασθενείς από την West Java της Ινδονησίας δερματικές διαταραχές παρατηρήθηκαν στο 14,4% των ασθενών, με συχνότερη το κνησμώδες ηωσινοφιλικό εξάνθημα, ενώ ακολουθούσαν τα φαρμακευτικά εξανθήματα και η σημηματορροϊκή δερματίτιδα.<sup>41-45</sup>

Οι δερματικές εκδηλώσεις της HIV λοίμωξης είναι ποικίλες και οι δερματολόγοι είναι αυτοί που θα πρέπει να διακρίνουν τις άτυπες εκδηλώσεις της νόσου. Πολλές φορές, οι εκδηλώσεις αυτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες από τους κλινικούς ιατρούς για την εξέλιξη της νόσου, χωρίς να κρίνεται απαραίτητος ο εργαστηριακός έλεγχος.

## Βιβλιογραφία

1. Επιδημιολογική επιτήρηση της HIV/AIDS λοίμωξης στην Ελλάδα. Δηλωθέντα στοιχεία έως 31/12/2011. Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης.

2. Mary E Garman, MD, Stephen K Tyring, MD, PhD. The cutaneous manifestations of HIV infection. *Dermatol Clin* 2002 Apr;20(2):193-208.
3. Kaplan MH, Sadick N, McNutt NS, et al. Dermatologic findings and manifestations of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *J Am Acad Dermatol* 1987;16(3 Pt 1):485-506.
4. Costner M, Cockerell CJ. The changing spectrum of the cutaneous manifestations of HIV disease. *Arch Dermatol* 1998;134(10):1290-2.
5. PV Krishnam Raju, MD, G Raghurama Rao, MD, TV Ramani, M, and S Vandana, MD. Skin disease: clinical indicator of immune status in HIV infection. *Int J Dermatol* 2005;44:646-649.
6. Joel Palefsky, M.D. Human papillomavirus-related disease in people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2009 January; 4(1):52-56.
7. Chin-Hong PV, Berry JM, Cheng SC, Catania JA, Da Costa M, Darragh D, et al. A population based study of human papillomavirus-associated anal neoplasia in HIV-positive and HIV-negative men using self-collected specimens: the TPOP study. *Annals Int Med* 2008;149:300-6.
8. D'Souza G, Fakhry C, Sugar EA, Seaberg EC, Weber K, Minkoff HL, et al. Six-month natural history of oral versus cervical human papillomavirus infection. *Int J Cancer* 2007;121:143-50.
9. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Da Costa M, Greenblatt RM. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high risk HIV-negative women. *J Infect Dis* 2001 Feb 1;183(3):383-91.
10. Dimitris Rigopoulos, MD, Vasilis Pappazios, MD, Andreas Katsambas, MD. Cutaneous markers of HIV infection. *Clinics in Dermatology* 2004;22:487-498.
11. Raza Aly and Timothy Berger. Common Superficial Fungal Infections in Patients with AIDS. *Clinical Infectious Diseases* 1996;22(Suppl2):S128-32.
12. Torssander J, Morefeldt-Manson L, Biberfeld G, Karlsson A, Putkonen PO, Wasserman I. Oral *Candida albicans* in HIV infection. *Scand J Infect Dis* 1987;19:291-5.
13. E.C. Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV Infection and WHO Collaborating Center on Oral Manifestations of the Immunodeficiency Virus. Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. *J Oral Pathol Med* 1993;22:289-91.
14. Dull JS, Sen P, Raffanti S, Middleton JR. Oral candidiasis as a marker of acute retroviral illness. *South Med J* 1991;84:733-5.
15. Filiberto Cedeno-Laurent, Minerva Gómez-Flores, Nora Mendez, Jesús Ancer-Rodríguez, Joseph L Bryant, Anthony A Gaspari, Jose R Trujillo. New insights into HIV-1-primary skin disorders. *Journal of the International AIDS Society* 2011;14:5.
16. Froschl M, Land HG, Landthaler M. Seborrheic dermatitis and atopic eczema in human immunodeficiency virus infection. *Semin Dermatol* 1990;9:230-232.
17. Valia RG. Etiopathogenesis of seborrheic dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006;72:253-255.
18. Ippolito F, Passi S, Di Carlo A. Is seborrheic dermatitis a clinical marker of HIV disease? *Minerva Ginecol* 2000;52:54-58.
19. Uthayakumar S, Nandwani R, Drinkwater T, Naya-gam AT, Darley CR. The prevalence of skin disease in HIV infection and its relationship to the degree of immunosuppression. *Br J Dermatol* 1997;137:595-598.
20. Lin RY, Lazarus TS. Asthma and related atopic disorders in outpatients attending an urban HIV clinic. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74: 510-515.
21. Scott GB, Buck BE, Leterman JG, Bloom FL, Parks WP. Acquired immunodeficiency syndrome in infants. *N Engl J Med* 1984;310:76-81.
22. Ong PY, Leung DY. Immune dysregulation in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006;6:384-389.
23. Johnson TM, Duvic M, Rapini RP, Rios A. AIDS exacerbates psoriasis. *N Engl J Med* 1985;313:1415.
24. Dover JS, Johnson RA. Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus infection. Part II. *Arch Dermatol* 1991;127:1549-1558.
25. Duvic M, Johnson TM, Rapini RP, Freese T, Brew-ton G, Rios A. Acquired immunodeficiency syndrome-associated psoriasis and Reiter's syndrome. *Arch Dermatol* 1987;123:1622-1632.
26. Duvic M. Immunology of AIDS related to psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990;95:385-405.
27. Obuch ML, Maurer TA, Becker B, et al. Psoriasis and human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1992;275:667-73.
28. Fischer T, Schworer H, Vente C, et al. Clinical improvement of HIV-associated psoriasis parallels a reduction of HIV viral load by effective antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:628-9.
29. Torssander J, Karlsson A, Morfeldt-Manson L, Putkonen PO, Wasserman I. Dermatophytosis and HIV infection. A study in homosexual men. *Acta Derm Venereol* 1988;68:53-6.

30. Weismann K, Knudsen EA, Pedersen C. White nails in AIDS/ARC due to *Trichophyton rubrum* infection. *Clin Exp Dermatol* 1988;13:24-5.
31. Boulos R, Ruff AJ, Nahmias A, et al. Herpes simplex virus type 2 infection, syphilis, and hepatitis B virus infection in Haitian women with human immunodeficiency virus type 1 and human lymphotropic virus type I infections. *J Infect Dis* 1992;166 (2):418-20
32. Mosca JD, Bednarik DP, Raj NB, et al. Herpes simplex virus type-1 can reactivate transcription of latent human immunodeficiency virus. *Nature* 1987;325(6099):67-70.
33. Augenbraun M, Feldman J, Chirgwin K, et al. Increased genital shedding of herpes simplex virus type 2 in HIV-seropositive women. *Ann Intern Med* 1995;123:845-7.
34. Bagdades EK, Pillay D, Squire SB, et al. Relationship between herpes simplex virus ulceration and CD4+ cell counts in patients with HIV infection. *AIDS* 1992;6:1317-20.
35. Melbye M, Grossman RJ, Goedert JJ, et al. Risk of AIDS after herpes zoster. *Lancet* 1987;1(8535):728-31.
36. Naburi AE, Leppard B. Herpes zoster and HIV infection in Tanzania. *Int J STD AIDS* 2000;11(4):254-6.
37. Scully C, Laskaris G, Pindborg, et al. Oral manifestations of HIV infections and their management. I. More common lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71:158-66.
38. Greenspan JS, Greenspan D, Lennette ET, et al. Replication of Epstein-Barr virus within the epithelial cells of oral "hairy" leukoplakia, an AIDS-associated lesion. *N Engl J Med* 1985;313:1564-71.
39. Patton LL, McKaig RG, Eron JJ, Jr, et al. Oral hairy leukoplakia and oral candidiasis as predictors of HIV viral load. *AIDS* 1999;13:2174-6.
40. Xiao-jie Huang, Hai-ying Li, De-xi Chen, Xi-cheng Wang, Zai-cun Li, Ya-song Wu, Tong Zhang, Yan-qing Gao and Hao Wu. Clinical Analysis of Skin Lesions in 796 Chinese HIV-positive Patients. *Acta Derm Venereol* 2011;91:552-556.
41. Reiva Farah Dwiwana, Rasmia Rowawi, Mery Les-tari, Bacht Alisjahbana, A.J.A.M van der Ven, Tony S. Djajakusumah. Skin Disorders in HIV-in-fected Patients from West Java. *Acta Med In-dones-Indones J Intern Med* 2009;41:18-22.
42. Mbuagbaw J El, Alemnji G, Mpoudi N, Same-Eko-bo A. Patterns of skin manifestations and their relationships with CD4 counts among HIV/AIDS patients in Cameroon. *Int Soc Dermatol* 2006;45: 280-4.
43. Uthayakumar S, Nandwani R, Drinkwater T, Naya-gam AT, Darley CR. The prevalence of skin disease in HIV infection and its relationship to the degree of immunosuppression. *Br J Dermatol* 1997 Oct;137(4):595-8.
44. Wiwanitkit V. Prevalence of dermatological disorders in Thai HIV-infected patients correlated with different CD4 lymphocyte count statuses: a note on 120 cases. *Int J Dermatol* 2004;43(4):265-8.
45. Goh BK, Chan RK, Sen P, Theng CT, Tan HH, Wu YJ, et al. Spectrum of skin disorders in human immunodeficiency virus-infected patients in Singapore and the relationship to CD4 lymphocyte counts. *Int J Dermatol* 2007 Jul;46(7):695-9.



## Διαχρονικές μεταβολές στην επίπτωση της πρώιμης σύφιλης μεταξύ HIV ασθενών

Β. Παπαρίζος, Ε. Δασκαλάκης, Σ. Κουρκουντή, Κ. Λόιο, Μ. Χατζηβασιλείου, Κ.Π. Κυριάκης, Χ. Αντωνίου

### Περίληψη

Η αύξηση της επίπτωσης της πρώιμης σύφιλης στον πληθυσμό των HIV ασθενών αποτελεί δείκτη αναζωπύρωσης της σεξουαλικής συμπεριφοράς υψηλού κινδύνου. Κρούσματα πρώιμης σύφιλης άρχισαν να εμφανίζονται ουσιαστικά μετά την καθιέρωση της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας, και ιδιαίτερα μετά το 2000, με συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα, και η υποτροπή της επικίνδυνης συμπεριφοράς έχει συσχετισθεί και με την υπερβολική αισιοδοξία από τα πολύ καλά αποτελέσματά της. Παλαιό ιστορικό σύφιλης, πριν τη διάγνωση της HIV λοίμωξης, είχαν κυρίως οι άνδρες, χωρίς να υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ ομοφυλόφιλων, ετεροφυλόφιλων ή χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών. Τα νέα κρούσματα καταγράφονται αποκλειστικά σε άρρενες ομοφυλόφιλους ασθενείς, συνήθως νεώτερους σε ηλικία. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ Ελλήνων και αλλοδαπών ασθενών στη συχνότητα εμφάνισης σύφιλης. Ιστορικό σύφιλης πριν τη διάγνωση της HIV οροθετικότητας, αποτελούσε προδιαθεσικό παράγοντα για προσβολή και μετά από αυτήν, αλλά και για επανειλημμένες αναμολύνσεις. Ως συχνότερη πηγή μόλυνσης αναφέρθηκε η απροφύλακτη στοματογεννητική σεξουαλική επαφή. Η ανοδική πορεία της πρώιμης σύφιλης υπογραμμίζει την αναγκαιότητα εντατικοποίησης της συμβουλευτικής από τους θεράποντες ιατρούς, αλλά και των τακτικών κλινικοεργαστηριακών ελέγχων των ασθενών.

**Λέξεις κλειδιά:** σύφιλη, σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, συμπεριφορά υψηλού κινδύνου, HIV.

## Changes in the incidence of primary syphilis among HIV patients over time

V. Paparizos, E. Daskalakis, S. Kourkounti, K. Lóio, M. Χατζηβασιλείου, Κ.Π. Κυριάκης, Χ. Αντωνίου

### Abstract

The re-emergence of primary syphilis among HIV-infected patients is a marker of high-risk sexual behavior rise. An increasing rate of primary syphilis cases has been reported since introduction of HAART, especially since 2000. Recurrence of risky behavior has been considered as a result of the optimism from HAART. Patients with a history of syphilis before HIV diagnosis were mostly men, with no significant difference between men having sex with men [MSM], heterosexuals or intravenous drug users [IVDU]. New syphilis cases were exclusively reported in younger MSM patients. Greeks and foreigners have had a similar incidence of syphilis. Previous history of syphilis (before HIV-seropositivity) has been a predisposing factor for current syphilis and repeated infections. Unprotected anal intercourse was the principal mode of transmission. The raising rate of primary syphilis underlines the need for counseling intensification and for more frequent screening for syphilis in HIV patients.

**Keywords:** syphilis, sexually transmitted diseases, risk behaviour, HIV.

### Εισαγωγή

Κατά την τελευταία δεκαετία καταγράφεται στις ανεπτυγμένες χώρες αύξηση της επίπτωσης της HIV λοίμωξης και των άλλων Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων (ΣΜΝ), όπως της σύφιλης και

της γονόρροιας. Η αύξηση αυτή επικεντρώνεται, κατά κύριο λόγο, σε ομοφυλόφιλους άνδρες και συμβαίνει παρά τις προηγηθείσες ενημερωτικές εκστρατείες για το AIDS και τη συστηματική προώθηση της χρήσης προφυλακτικού. Πολλοί από τους

Νοσοκομείο Αφροδισίων  
& Δερματικών Νόσων  
«Α. Συγγρός»

“Andreas Syggros” Hospital  
of Cutaneous & Venereal  
Diseases, Athens

ασθενείς που διαγιγνώσκονται με πρώιμη σύφιλη ή άλλο ΣΜΝ, είναι ήδη HIV θετικοί.

Η αύξηση αυτή έχει αποδοθεί σε αναζωπύρωση της συμπεριφοράς υψηλού κινδύνου κυρίως στις ομάδες των ομοφυλόφιλων ανδρών, λόγω και της υπέρμετρης αισιοδοξίας από τα θετικά αποτελέσματα των συνδυασμένων αντιρετροϊκών θεραπειών.

Η πρώιμη συμπτωματική σύφιλη αποτελεί ισχυρό δείκτη σεξουαλικής συμπεριφοράς υψηλού κινδύνου, δεδομένου ότι:

- Μεταδίδεται αποκλειστικά μέσω της σεξουαλικής δραστηριότητας
- Έχει σχετικά βραχύ χρόνο επώασης
- Έχει συχνά θορυβώδη συμπτωματολογία, η οποία επιβάλλει στον ασθενή την αναζήτηση ιατρικών υπηρεσιών
- Στις περισσότερες περιπτώσεις η διάγνωση είναι εφικτή για τον ειδικό.

Η συστηματική καταγραφή των κρουσμάτων της πρώιμης συμπτωματικής σύφιλης μεταξύ HIV ασθενών, είναι σημαντικό στοιχείο εκτίμησης της σεξουαλικής συμπεριφοράς τους, ενώ τελούν υπό τη γνώση της HIV λοίμωξης, της πιθανής μεταδοτικότητας, αλλά και της δικής τους ευπάθειας.

### Σκοπός

Σκοπός της μελέτης ήταν η παρακολούθηση και η αξιολόγηση όλων των κρουσμάτων σύφιλης μεταξύ ήδη διαγνωσθέντων HIV ασθενών, ως δείκτη της συμπεριφοράς υψηλού κινδύνου. Η συμπεριφορά αυτή θεωρητικώς όφειλε να είναι ασφαλής, δεδομένης της ενημέρωσης των HIV ασθενών περί των κινδύνων μετάδοσης του HIV σε άλλα άτομα, αλλά και του κινδύνου για τους ίδιους από την επιβάρυνσή τους με άλλα ΣΜΝ ή και τις αναμολύνσεις με HIV.

Επίσης, η αξιολόγηση των δημογραφικών και άλλων χαρακτηριστικών των ασθενών που μολύνονται με σύφιλη και η εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τις ομάδες ή τα άτομα που κινδυνεύουν περισσότερο και οφείλουν να αποτελούν στόχο παρεμβάσεων πρόληψης.

### Δείγμα-Μέθοδος

Δείγμα της αναδρομικής αυτής μελέτης ήταν 1980 ασθενείς με HIV λοίμωξη που προσήλθαν στο Νοσοκομείο «Α. Συγγρός» για παρακολούθηση από 1/1/1988 έως 31/12/2011 (24 έτη). Οι ασθενείς αυτοί, που περιλήφθησαν στη μελέτη, είχαν πλήρες

καταγεγραμμένο ιστορικό, τουλάχιστον έναν πλήρη ορολογικό έλεγχο σύφιλης και χρονικό διάστημα παρακολούθησης τουλάχιστον τριών μηνών.

Τα στοιχεία που αξιολογήθηκαν ήταν:

- Φύλο, ηλικία, χώρα καταγωγής (Έλληνες-αλλοδαποί)
- Πηγή της HIV μόλυνσης (ομοφυλοφιλική επαφή, ετεροφυλική επαφή, χρήση ενδοφλεβίων ουσιών, προέλευση από χώρα υψηλού επιπολασμού)
- Κλινική εμφάνιση σύφιλης
- Ορολογικός έλεγχος σύφιλης.

Όλοι οι ασθενείς με HIV λοίμωξη που προσέρχονται στο νοσοκομείο ελέγχονται για σύφιλη κατά την πρώτη αιμοληψία μετά τη διάγνωση και έκτοτε, ανά τακτά χρονικά διαστήματα.

Ο πρώτος εργαστηριακός έλεγχος σύφιλης περιλαμβάνει: VDRL, EIA (IgM και IgG), FTA-Abs (IgM και IgG) και ΤΡΗΑ. Οι επόμενοι έλεγχοι, τακτικοί ή λόγω εμφάνισης συμπτωμάτων, περιλαμβάνουν VDRL και EIA (IgM και IgG), και επί θετικού αποτελέσματος διενέργεια και των υπολοίπων εξετάσεων.

Σε όλους τους ασθενείς παρέχονται από τους ιατρούς συμβουλές και παραινέσεις για ασφαλή σεξουαλική συμπεριφορά, αρχικά κατά την πρώτη συζήτηση και λήψη ιστορικού και έκτοτε σε κάθε ευκαιρία, όπως η συζήτηση των αποτελεσμάτων του τακτικού ελέγχου, η διενέργεια των εμβολιασμών και η εμφάνιση άλλων λοιμώξεων.

Η συχνότητα εμφάνισης σύφιλης εξετάστηκε επίσης αναλόγως της χρονικής περιόδου (πριν ή μετά την καθιέρωση των συνδυασμένων αντιρετροϊκών θεραπειών) και αναλόγως της ύπαρξης παλαιού ιστορικού σύφιλης.

Αξιολογήθηκαν ως κρούσματα πρώιμης σύφιλης επί ήδη διαγνωσθέντων HIV ασθενών:

- Οι περιπτώσεις πρωτογόνου σύφιλης με παρουσία έλκους στα γεννητικά όργανα ή την περιγεννητική και πρωκτική περιοχή, επιβεβαιωμένες με άμεση μικροσκόπηση από τη βλάβη και ανεύρεση σπειροχαιτής, τουλάχιστον 90 ημέρες από τη διάγνωση της HIV λοίμωξης.
- Οι περιπτώσεις δευτερογόνου σύφιλης, επιβεβαιωμένες με ορολογικό έλεγχο, τουλάχιστον 12 μήνες από τη διάγνωση της HIV λοίμωξης.
- Οι περιπτώσεις λανθάνουσας σύφιλης, διαγνωσθείσες ορολογικά στα πλαίσια τακτικού ελέγχου, σε απόσταση τουλάχιστον 12 μηνών από τη διάγνωση της HIV λοίμωξης και εφόσον υπήρχε πρόσφατος (μέχρι ένα έτος πριν) αρνητικός ορολογικός έλεγχος.

### Αποτελέσματα

A. Από το σύνολο των 1980 ασθενών, 1.722 ήταν άνδρες και 258 (13,03%) γυναίκες. Η αναλογία των αλλοδαπών μεταξύ των ανδρών ήταν 10,68% (Έλληνες=1.538, αλλοδαποί=184/1.722), ενώ ήταν σαφώς μεγαλύτερη μεταξύ των γυναικών (Ελληνίδες 153/258, αλλοδαπές=105/258, 40,69%, - Πίνακας 1). Η διαφορά αυτή σχετίζεται με την προέλευση πολλών αλλοδαπών γυναικών από χώρες με υψηλό επιπολασμό της HIV λοίμωξης, που επικρατεί η ετεροφυλική μετάδοση (Αφρική) και η αναλογία ανδρών προς γυναίκες είναι 1:1, σε αντίθεση με την Ελλάδα.

Από τους Έλληνες άνδρες, η μεγάλη πλειοψηφία ήταν ομοφυλόφιλοι (1.485/1.722, 86,23%), μόλις 13 είχαν μολυνθεί από ετεροφυλική επαφή, 19 ήταν χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών (XEN)

και 21 ομοφυλόφιλοι και χρήστες. Από τους αλλοδαπούς, ομοφυλόφιλοι ήταν οι 115 εκ των 184 (62,5%), οι 46 (25%) ήταν ετεροφυλόφιλοι ή προερχόμενοι από χώρες με κυρίαρχα την ετεροφυλική μετάδοση του HIV, οι 17 ήταν XEN και 2 ομοφυλόφιλοι και XEN.

Από την ομάδα των γυναικών, είχαν μολυνθεί από χρήση ενδοφλεβίων ναρκωτικών οι 17/153 Ελληνίδες (11,1%) και οι 7/105 αλλοδαπές (6,7%), ενώ οι υπόλοιπες είχαν μολυνθεί από ετεροφυλική επαφή (Πίνακας 1).

B. Ιστορικό σύφιλης πριν τη διάγνωση της HIV λοίμωξης είχαν συνολικά 358 ασθενείς. Η κατανομή δεν ήταν ομοιόμορφη σε όλες τις κατηγορίες του δείγματος. (Πίνακας 2) Οι άνδρες είχαν θετικό

**Πίνακας 1.** Κατανομή μελετηθέντων ασθενών κατά φύλο, προέλευση και πηγή μόλυνσης.

ΕΛΛΗΝΕΣ		ΑΛΛΟΔΑΠΟΙ		ΣΥΝΟΛΑ
ΟΜΟΦ	1485	ΟΜΟΦ	115	1600
ΕΤΕΡΟ	13	ΕΤΕΡΟ/ΧΥΕ	46	59
XEN	21	XEN	17	38
XEN & ΟΜΟΦ	19	XEN & ΟΜΟΦ	6	25
ΣΥΝΟΛΟ	1538	ΣΥΝΟΛΟ	184	1722
ΕΛΛΗΝΙΔΕΣ		ΑΛΛΟΔΑΠΕΣ		
ΕΤΕΡΟ	136	ΕΤΕΡΟ/ΧΥΕ	98	234
XEN	17	IVDU	7	24
ΣΥΝΟΛΟ	153	ΣΥΝΟΛΟ	105	258
ΣΥΝΟΛΟ ΕΛΛΗΝΩΝ	1691	ΣΥΝΟΛΟ ΑΛΛΟΔΑΠΩΝ	289	1980

ΟΜΟΦ = Ομοφυλόφιλοι άνδρες, ΕΤΕΡΟ = Ετεροφυλόφιλοι, ΧΕΝ = Χρήστες Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών, ΧΥΕ = προέλευση από Χώρα Υψηλού Επιπολασμού (με κυρίαρχη την ετεροφυλική μετάδοση).

**Πίνακας 2.** Ιστορικό σύφιλης πριν τη διάγνωση/πρώιμη σύφιλη μετά τη διάγνωση της HIV λοίμωξης.

ΦΥΛΟ-ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ	ΠΗΓΗ ΜΟΛΥΝΣΗΣ		ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΥΦΙΛΗΣ		ΣΥΦΙΛΗ ΜΕΤΑ ΤΗΝ HIV ΔΙΑΓΝΩΣΗ	
ΕΛΛΗΝΕΣ	ΟΜΟΦ	1485	302	20,3%	148	9,96%
	ΕΤΕΡΟ	13	4			
	XEN	19	1			
	XEN&ΟΜΟΦ	21	6			
	ΣΥΝΟΛΟ	1538	313	20,3%		
ΕΛΛΗΝΙΔΕΣ	ΕΤΕΡΟ	136	4			
	XEN	17	2			
	ΣΥΝΟΛΟ	153	6	3,9%		
ΑΛΛΟΔΑΠΟΙ	ΟΜΟΦ	115	25	21,7%	8	6,95%
	ΕΤΕΡ/ΧΥΕ	46	7			
	XEN	17				
	XEN&ΟΜΟΦ	6	2			
	ΣΥΝΟΛΟ	184	34	18,4%		
ΑΛΛΟΔΑΠΕΣ	ΕΤΕΡΟ/ΧΥΕ	98	4			
	XEN	7	1			
	ΣΥΝΟΛΟ	368	5	1,3%		

ΟΜΟΦ = Ομοφυλόφιλοι άνδρες, ΕΤΕΡΟ = Ετεροφυλόφιλοι, ΧΕΝ = Χρήστες Ενδοφλεβίων Ναρκωτικών, ΧΥΕ = προέλευση από Χώρα Υψηλού Επιπολασμού (με κυρίαρχη την ετεροφυλική μετάδοση).

ιστορικό σε 347 περιπτώσεις (20,15%) και οι γυναίκες σε 11 (4,26%). Η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ( $p < 0,0001$ , 95% CI: 3,06-10,4). Οι ομοφυλόφιλοι άνδρες είχαν το μεγαλύτερο ποσοστό θετικού ιστορικού {302/1.485 Έλληνες (20,3%) και 25/115 αλλοδαποί (21,7%)}, χωρίς εν τούτοις να σημειώνεται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους, ή μεταξύ ομοφυλόφιλων και των άλλων κατηγοριών των ανδρών.

Γ. Σημαντικότερη διαφορά υπήρξε στα κρούσματα πρώιμης σύφιλης μετά τη διάγνωση της HIV νόσου. Καταγράφηκαν συνολικά κατά την υπό μελέτη περίοδο 194 νέες περιπτώσεις σύφιλης, επί 156 ασθενών, όλων από την ομάδα των ομοφυλόφιλων ανδρών. Ο συνολικός αριθμός των περιπτώσεων είναι μεγαλύτερος από τον αριθμό των ασθενών, δεδομένου ότι 30 ασθενείς εμφάνισαν πρώιμη σύφιλη από δύο φορές και 4

ασθενείς από 3 φορές. Καμία νέα περίπτωση σύφιλης δεν σημειώθηκε επί άνδρα ετεροφυλόφιλου, χρήστη ενδοφλεβίων ναρκωτικών ή προερχόμενου από χώρα υψηλού επιπολασμού, ή επί γυναίκας, ανεξαρτήτως πηγής μόλυνσης.

Δ. Τα κρούσματα πρώιμης σύφιλης άρχισαν να εμφανίζονται μετά το 2000, με μόνο μία περίπτωση πρωτογόνου σύφιλης να έχει καταγραφεί νωρίτερα (1991). Από το 2000 ο αριθμός τους ακολουθεί σταθερά ανοδική πορεία, φθάνοντας το μέγιστο στο τέλος του 2011 με 49 περιπτώσεις (Πίνακας 3). Η διαρκής ανοδική τάση της επίπτωσης είναι εμφανής, τόσο στην αναλογία των κρουσμάτων επί του συνόλου των παρακολουθούμενων ανά έτος ασθενών, όσο και με βάση τα ανθρωποέτη (person-years) παρακολούθησης (Πίνακας 3). Στο τέλος του 2011, η επίπτωση έφθασε στο μέχρι στιγμής μέγιστο των 4,59 ανά 100

**Πίνακας 3.** Κρούσματα πρώιμης σύφιλης ανά έτος, ανά 100 ανθρωποέτη (person-years) και % επί του συνόλου των παρακολουθούμενων ανά έτος ασθενών.

ΕΤΟΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	PERSON YEARS	ΚΡΟΥΣΜΑΤΑ ΣΥΦΙΛΗΣ	ΚΡΟΥΣΜΑΤΑ ΑΝΑ 100 PERSON-YEARS	ΚΡΟΥΣΜΑΤΑ ΑΝΑ 100 ΑΣΘΕΝΕΙΣ
1988	17	7,5			
1989	40	23,08			
1990	43	41,25			
1991	64	59,33	1	1,68	1,56
1992	138	91,5			
1993	170	137,16			
1994	211	167,91			
1995	261	218,83			
1996	323	274,08			
1997	362	312,25			
1998	404	357,66			
1999	443	402,83			
2000	481	435,5	1	0,23	0,207
2001	531	482,16	0		
2002	611	543,66	2	0,36	0,327
2003	673	602,83	1	0,16	0,148
2004	765	673,41	4	0,59	0,522
2005	847	766,5	4	0,52	0,472
2006	938	805,75	12	1,48	1,279
2007	1039	857,08	20	2,33	1,924
2008	1101	915,66	21	2,29	1,907
2009	1155	972,58	36	3,7	3,116
2010	1211	1007,3	43	4,26	3,550
2011	1275	1065,8	49	4,59	3,843

ανθρωποέτη, ή 3,843% επί των παρακολουθηθέντων ασθενών.

Ε. Από το σύνολο των 156 ασθενών που μολύνθηκαν, οι 148 ήταν από την ομάδα των 1.485 Ελλήνων ομοφυλόφιλων (9,96%) και οι 8 από τους 115 αλλοδαπούς (6,95%). Η διαφορά μεταξύ Ελλήνων και αλλοδαπών δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Οι ασθενείς με σύφιλη διέφεραν σε σημαντικό βαθμό ως προς την ηλικία, σε σχέση με τους ασθενείς της ίδιας ομάδας (άρρηνες ομοφυλόφιλος) χωρίς σύφιλη. Η μέση ηλικία των ασθενών που μολύνθηκαν από τη σπειροχάιτη ήταν 38,18±0,62 έτη (διάμεση 38, 24-61) και αυτών που δεν μολύνθηκαν 46,94±0,35 (διάμεση 46, 19-81) ( $p < 0,0001$ , 95% CI: 6,64-10,57). Ομοίως διέφεραν οι ηλικίες μεταξύ Ελλήνων και αλλοδαπών ασθενών. Οι αλλοδαποί ήταν κατά τι νεότεροι, με μέση ηλικία 31,88±5,08 (διάμεση=32,5, 25-40) ενώ οι Έλληνες μεγαλύτεροι, με μέση ηλικία 38,53±7,74 (διάμεση 38, 24-61) ( $p = 0,01$ , 95% CI: -12,1- -1,2).

ΣΤ. Σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε επίσης μεταξύ αυτών που εμφάνισαν πρώιμη σύφιλη μετά την HIV-διάγνωση, ενώ είχαν θετικό ιστορικό πριν (53 επί 327, 16,2%) κι αυτών χωρίς προηγούμενο ιστορικό (103 επί 1.273, 8,09%) – ( $p < 0,0001$ , 95% CI: 1,53-3,13, RR=2,003).

Από τους 34 ασθενείς που προσήλθαν με πρώιμη σύφιλη περισσότερες από μία φορές, οι 17 (50%) είχαν θετικό ιστορικό σύφιλης πριν τη διάγνωση της HIV λοίμωξης. Το θετικό ιστορικό ήταν προδιαθεσικός παράγων για υποτροπές σύφιλης σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ( $p < 0,0001$ , 95% CI 2,0-8,0, OR=4,05).

Ζ. Από τις 194 περιπτώσεις σύφιλης, οι 31 εμφανίσθηκαν ως πρωτογόνος, με έλκος στα γεννητικά όργανα, την πρωκτική περιοχή ή και τη στοματική κοιλότητα. Σε 143 περιπτώσεις υπήρχε συμπτωματολογία δευτερογόνου σύφιλης και σε 15 συνυπήρχαν συμπτώματα πρώτου και δεύτερου σταδίου (έλκος και ροδάνθη ή βλατιδώδες εξάνθημα). Σε 3 ασθενείς η διάγνωση ετέθη κατόπιν τακτικού ορολογικού ελέγχου, που προέκυψε θετικός στα IgM αντισώματα, με τίτλο VDRL >1/32, ενώ υπήρχε αρνητικός έλεγχος στο προηγούμενο δωδεκάμηνο. Σε ένα ασθενή η διάγνωση ετέθη μετά από αναφορά σεξουαλικής επαφής με άτομο που έπασχε από

σύφιλη, με βάση ανάλογο ορολογικό έλεγχο, χωρίς ακόμη εκδήλωση συμπτωματολογίας.

Η. Σε 85 περιπτώσεις (43,81%) ο ασθενής ανέφερε ως πιθανή πηγή μόλυνσης απροφύλακτη στοματική επαφή. Σε 28 περιπτώσεις (14,4%), η πηγή ήταν απροφύλακτη πρωκτική επαφή, συχνά με επίσης γνωστό οροθετικό σύντροφο. Στα υπόλοιπα 81 κρούσματα δεν αναφέρθηκε με σαφήνεια πιθανή πηγή προέλευσης της λοίμωξης, εντούτοις υπήρξε γενικώς παραδοχή εν μέρει απροφύλακτων επαφών.

### Συζήτηση

Η επίπτωση της πρώιμης σύφιλης στις ανεπτυγμένες χώρες κυμαίνεται σε χαμηλά επίπεδα μετά το 1947, έτος εμπορικής κυκλοφορίας της πενικιλίνης. Το 2000 στις ΗΠΑ, σημειώθηκε ο χαμηλότερος από ποτέ αριθμός νέων κρουσμάτων (2,1 ανά 100.000 πληθυσμού).<sup>1</sup> Έτσι, το CDC ανακοίνωσε το «Εθνικό σχέδιο για την εξάλειψη της σύφιλης από τις ΗΠΑ» (National Plan to eliminate syphilis from US).<sup>2</sup> Εντούτοις, τα επόμενα έτη τοπικές συρροές κρουσμάτων άρχισαν να σημειώνονται και το 2004 η επίπτωση είχε μικρή συνολική άνοδο, από 2,1 σε 2,7 ανά 100.000 πληθυσμού.<sup>3</sup> Η μεγαλύτερη αναλογία των περιπτώσεων (άνω του 60%) καταγράφηκε σε ομοφυλόφιλους άνδρες, που συχνά ήταν ήδη HIV θετικοί.<sup>3,4</sup> Σε αντίθεση με τους άνδρες, η σύφιλη στις γυναίκες ήταν σταθερά χαμηλή.<sup>1,3</sup>

Η ανοδική τάση της συχνότητας της πρώιμης σύφιλης συνεχίστηκε τα επόμενα χρόνια. Ανάλογο φαινόμενο παρατηρήθηκε επίσης σε όλες σχεδόν τις ανεπτυγμένες χώρες.<sup>5-9</sup> Σε όλες τις αναφορές η πλειονότητα των περιπτώσεων καταγράφηκε σε ομοφυλόφιλους άνδρες, με υψηλή αναλογία μεταξύ των HIV θετικών από αυτούς.

Η αύξηση αυτή, που συνοδεύθηκε από αντίστοιχη και άλλων Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων,<sup>5,10-12</sup> αποδόθηκε σαφώς σε αναζωπύρωση της συμπεριφοράς υψηλού κινδύνου, κατά κύριο λόγο μεταξύ των ομοφυλόφιλων ανδρών.<sup>11-14</sup> Στις αιτίες της αναζωπύρωσης αυτής περιλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, η υπερβολική αισιοδοξία από τα αποτελέσματα της σύγχρονης, συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (HAART optimism)<sup>15-17</sup> και η διασπορά και επικράτηση εσφαλμένων αντιλήψεων σχετικά με την ασφάλεια της στοματογεννητικής επαφής, τη μη μεταδοτικότητα του HIV επί ασθενούς με

μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο, την ασφάλεια της επαφής μεταξύ HIV οροθετικών ατόμων κ.λπ.<sup>11,18</sup>

Η σεξουαλική συμπεριφορά των HIV ασθενών είναι ιδιαίτερα σημαντικός παράγοντας δευτερογενούς πρόληψης της διασποράς της HIV λοίμωξης. Η συμπεριφορά υψηλού κινδύνου, η οποία εκθέτει τον HIV ασθενή σε κίνδυνο από σύφιλη, εκθέτει επίσης τους ερωτικούς του συντρόφους για κίνδυνο από HIV. Η αύξηση της επίπτωσης της HIV λοίμωξης, είναι επακόλουθο και πράγματι έχει ήδη καταγραφεί. Η αύξηση της συχνότητας της σύφιλης και των άλλων ΣΜΝ στις ανεπτυγμένες χώρες συνοδεύθηκε από αντίστοιχη αύξηση και της HIV λοίμωξης.<sup>9,19</sup>

Τα δεδομένα της βιβλιογραφίας επιβεβαιώνουν τα ευρήματα της μελέτης. Η εμφάνιση των νέων κρουσμάτων σύφιλης, αρχίζει ουσιαστικά μετά την καθιέρωση της HAART στη χώρα μας, που έγινε το 1996-1997. Μετά τη σχεδόν πλήρη απουσία πρώιμης σύφιλης στους HIV ασθενείς του «Α. Συγγρός» τη δωδεκαετία 1988-1999, παρατηρείται όχι μόνο συνεχής παρουσία κρουσμάτων, αλλά με συνεχή ανοδική πορεία της επίπτωσης, η οποία σχεδόν εικοσαπλασιάζεται, από 0,23 (ανά person year) το 2000, σε 4,59 το 2011. Τα κρούσματα εντοπίζονται αποκλειστικά σε ομοφυλόφιλους άνδρες, ενώ στις λοιπές ομάδες δεν εμφανίστηκε καμία περίπτωση.

Στην πορεία αυτή συμμετέχουν σε σημαντική αναλογία ασθενείς με θετικό ιστορικό σύφιλης. Τα άτομα με θετικό ιστορικό είχαν διπλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν πρώιμη σύφιλη μετά την HIV διάγνωση, σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ιστορικό. Το γεγονός υποδηλώνει ότι, παρά τη διάγνωση της HIV οροθετικότητας, για πολλούς δεν υπήρξε διακοπή των δεσμών με τα υπάρχοντα σεξουαλικά δίκτυα, ή σημειώθηκε αναθέρμανση των επαφών με αυτά. Η συμπεριφορά αυτή δεν μεταβλήθηκε ακόμη και μετά το πρώτο επεισόδιο σύφιλης, με αποτέλεσμα οι έχοντες θετικό ιστορικό να έχουν και υψηλότερο κίνδυνο αναμολύνσεων. Εντούτοις, και η συνεισφορά των ατόμων με αρνητικό ιστορικό, αν και σε μικρότερη συχνότητα (8,09 έναντι 16,2%), ήταν επίσης σημαντική. Το γεγονός οδηγεί στο συμπέρασμα ότι σε πολλές περιπτώσεις υπήρξε νέα είσοδος σε core group της σύφιλης, και πάλι παρά τη διάγνωση της οροθετικότητας. Η διάγνωση της οροθετικότητας πιθανώς οδηγεί ορισμένους ασθενείς σε μείωση της προσοχής, εφόσον ο κυριότερος φόβος τους, που ήταν η HIV λοίμωξη, έχει πλέον συμβεί.

Η ηλικία των ασθενών που εμφάνισαν πρώιμη σύφιλη ήταν ανάλογη με άλλων μελετών. Στην παρούσα εργασία η διάμεση ηλικία των ασθενών αυτών ήταν τα 38 έτη. Σε αντίστοιχη μελέτη στις ΗΠΑ η διάμεση ηλικία ήταν 36.<sup>20</sup> Γενικώς, οι ασθενείς αυτοί είναι νεώτερης ηλικίας,<sup>21,22</sup> συνηθέστερα μεταξύ 30 και 40 ετών.<sup>23</sup>

Η μετάδοση με τη στοματική επαφή, που είναι απόλυτα εφικτή και μάλλον ευχερής στην περίπτωση της σπειροχαΐτης, είναι επίσης δυνατή και για τον HIV. Αν και η στοματική επαφή είναι σχετικώς μικρότερου κινδύνου για μετάδοση HIV σε σχέση με άλλες μορφές σεξουαλικής δραστηριότητας, δεν είναι εντελώς ακίνδυνη και ποσοστό έως και 8% των μολύνσεων αποδίδεται σε αυτή.<sup>24-26</sup> Η παρουσία ελκών σύφιλης στη στοματική κοιλότητα, αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο και για μετάδοση του HIV. Άλλες πρακτικές μείωσης του κινδύνου για HIV μόλυνση, όπως η απροφύλακτη επαφή χωρίς εκσπερμάτιση ή η επαφή μόνο μεταξύ ατόμων με παρόμοια κατάσταση ως προς τον HIV (μόνον οροθετικοί ή μόνον οροαρνητικοί – «serosorting») είναι εξαιρετικά επισφαλείς για σύφιλη, αλλά και άλλα ΣΜΝ.<sup>27-29</sup>

Τα ανωτέρω συμβαίνουν παρά τη συμβουλευτική των θεραπόντων ιατρών, και παρά τη γνωστοποίηση προς τους ασθενείς των κινδύνων από τα ΣΜΝ. Η τάση για υποτροπή της σεξουαλικής συμπεριφοράς υψηλού κινδύνου δεν υπακούει πάντοτε στη συνήθη πρακτική οδηγιών και συμβουλών, που δίδονται στα πλαίσια της συνήθους ιατρικής παρακολούθησης. Ιδιαίτερα δεν φαίνεται να είναι καθολικά αποδεκτή η χρήση προφυλακτικού σε όλα τα είδη σεξουαλικής επαφής, σε όλα τα είδη συντρόφων, από την αρχή έως το τέλος της επαφής. Ομοίως, είναι εύλογο το συμπέρασμα της διατήρησης μεγάλου αριθμού ερωτικών συντρόφων, από τις ίδιες «δεξαμενές» υψηλού κινδύνου.

Η μεταβολή της επικίνδυνης συμπεριφοράς των HIV ασθενών δεν είναι ζήτημα μόνον της δικής τους προστασίας από Σεξουαλικά Μεταδιδόμενες Λοιμώξεις, αλλά και προτεραιότητα της Δημόσιας Υγείας, εφόσον η επικίνδυνη συμπεριφορά συμβάλλει επίσης σε περαιτέρω διασπορά του HIV. Δεδομένου ότι το φαινόμενο δεν είναι τοπικό αλλά διεθνές, προτάσεις για βελτίωση των προληπτικών δραστηριοτήτων έχουν διατυπωθεί στη βιβλιογραφία. Στις Βρετανικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη σεξουαλική και αναπαραγωγική υγεία των ατόμων που ζουν με την HIV νόσο,

περιλαμβάνεται μεταξύ άλλων ο τακτικός, ανά τρίμηνο, ορολογικός έλεγχος για σύφιλη.<sup>30</sup> Γενικώς, θεωρείται απαραίτητη η συνολική θεώρηση των αιτιών της υποτροπής της σεξουαλικής συμπεριφοράς υψηλού κινδύνου και η υιοθέτηση συνδυασμού ενεργειών με στόχο διαφορετικούς παράγοντες διαμόρφωσης της συμπεριφοράς αυτής.<sup>11</sup> Στη χώρα μας, με τις Μονάδες που εξυπηρετούν HIV ασθενείς να αντιμετωπίζουν προβλήματα έλλειψης προσωπικού, η ενίσχυση της συνεργασίας με άλλες υπηρεσίες των Νοσοκομείων (επισκέπτριες υγείας, κοινωνική υπηρεσία, ψυχολόγοι) και με τις Μη Κυβερνητικές Οργανώσεις πιθανώς θα συνέβαλλε στην αντιμετώπιση του φαινομένου.

### Βιβλιογραφία

1. Centers for Disease Control and prevention. Primary and secondary syphilis-US, 2000-2001. *MMWR* 2002;51:971-3.
2. Centers for Disease Control and prevention. The national plan to eliminate syphilis from the United States. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, 1999:1-84. Available at <http://www.cdc.gov/stopsyphilis/plan.pdf>.
3. Centers for Disease Control and prevention. Sexually Transmitted Diseases surveillance 2004 supplement: syphilis surveillance report. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and prevention, 2005. Available at <http://www.cdc.gov/std/gisp2004/GISP2004.pdf>.
4. Ciesielski CA. Sexually transmitted diseases in men who have sex with men: an epidemiologic review. *Curr Infect Dis Rep* 2003;5:145-52.
5. Savage EJ, Hughes G, Ison C, Lowndes CM; European Surveillance of Sexually Transmitted Infections network. Syphilis and gonorrhoea in men who have sex with men: a European overview. *Euro Surveill* 2009;14:pii 19417.
6. Marcus U, Kollan C, Bremer V, Hamouda O. Relation between the HIV and the re-emerging syphilis epidemic among MSM in Germany: an analysis based on anonymous surveillance data. *Sex Trans Infect* 2005;81:456-7.
7. Menéndez B, Ballesteros J, Clavo P, del Romero J. Increase in syphilis and gonorrhoea among men who have sex with men in Madrid. *Med Clin* 2005;125:756.
8. Abraham S, Toutous-Trellu L, Pechère M, Hugonet S, Liassine N, Yerly S et al. Increased incidence of sexually transmitted infections in Geneva, Switzerland. *Dermatology* 2006;212:41-6.
9. Sullivan PS, Hamouda O, Delpech V, Geduld JE, Prejean J, Semaille C et al. Reemergence of the HIV epidemic among men who have sex with men in North America, Western Europe and Australia, 1996-2005. *Ann Epidemiol* 2009;19:423-31.
10. Ivelicko I, Unemo M. Increase in reported gonorrhoea cases in Sweden, 2001-2008. *Euro Surveill* 2009;14: pii=19315.
11. Fenton KA, Imrie J. Increasing rates of sexually transmitted diseases in homosexual men in Western Europe and the United States. Why? *Infect Dis Clin North Am* 2005;19:311-31.
12. Dougan S, Evans BG, Elford J. Sexually transmitted infections in Western Europe among HIV-positive men who have sex with men. *Sex Transm Dis.* 2007;34:783-90.
13. Finlayson TJ, Le B, Smith A, Bowles K, Cribbin M, Miles I et al, CDC. HIV risk, prevention, and testing behaviors among men who have sex with men – National HIV Behavioral Surveillance System, 21 US cities, United States 2008. *MMWR Surveill Summ* 60:1-34.
14. Rietmeijer CA. Resurgence of risk behaviors among men who have sex with men: the case for HAART realism. *Sex Transm Dis* 2005;32:176-7.
15. Klausner JD, Kent CK, Wong W, McCright J, Katz MH. The public health response to epidemic syphilis, San Francisco, 1999-2004. *Sex Transm Dis* 2005;32(suppl 10):S11-8.
16. Sullivan PS, Drake AJ, Sanchez TH. Prevalence of treatment optimism-related risk behavior and associated factors among men who have sex with men in 11 states, 2000-2001. *AIDS Behav.* 2007;11:123-9.
17. Elford J. HIV treatment optimism and high-risk sexual behaviour among gay men: the attributable population risk. *AIDS* 2004;18:2216-7.
18. Dubois-Arber F, Jeannin A, Locicero S, Balthasar H. Risk reduction practices in men who have sex with men in Switzerland: Serosorting, Strategic Positioning, and Withdrawal Before Ejaculation. *Arch Sex Behav.* 2011. DOI: 10.1007/s10508-011-9868-4.
19. Torrone EA, Bertoli J, Li J, Sweeney P, Jeffries WL, Ham DC et al. Increase HIV and primary and secondary syphilis diagnoses among young men – United States, 2004-2008. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;58:328-35.
20. Buchacz K, Klausner JD, Kerndt PR, Shouse RL, Onorato I, McElroy PD et al. HIV Incidence among men diagnosed with early syphilis in Atlanta, San

- Francisco, and Los Angeles, 2004 to 2005. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47:234-40.
21. Su JR, Beltrami JF, Zaidi AA, Weinstock HS. Primary and secondary syphilis among black and Hispanic men who have sex with men: case report data from 27 states. *Ann Intern Med* 2011;155:145-51.
  22. Onen NF, Shacham E, Stamm KE, Overton ET. Comparisons of sexual behaviors and STD prevalence among older and younger individuals with HIV infection. *AIDS Care* 2010;22:711-7.
  23. Kuklova I, Velcevsy P, Kojanova M. Syphilis among STD clinic patients in Prague in 2009. *Cent Eur J Public Health* 2011;19:84-90.
  24. Dillon B, Hecht FM, Swanson M, Goupil-Sormany I, Grant RM, Chesney MA, et al. Primary HIV infections associated with oral transmission. Seventh Conference on Retroviruses, San Francisco, 2000, Abstract 473.
  25. Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, McKirnan D, MacQueen K, Buchbinder SP. Per-contact risk of human immuno-deficiency virus transmission between male sexual partners. *Am J Epidemiol* 1999;150:306-11.
  26. Page-Shafer K, Shiboski CH, Osmond DH, Dilley J, McFarland W, Shiboski SC et al. Risk of HIV infection attributable to oral sex among men who have sex with men and in the population of men who have sex with men. *AIDS* 2002;16:2350-2.
  27. Jin F, Prestage GP, Templeton DJ, Poynten IM, Donovan B, Zablotska I et al. The impact of HIV seroadaptive behaviors on sexually transmissible infections in HIV-negative homosexual men in Sydney, Australia. *Sex Transm Dis.* 2012;39:191-4.
  28. Heymer KJ, Wilson DP. Available evidence does not support serosorting as an HIV risk reduction strategy. *AIDS* 2010;24:935-6.
  29. Wilson DP, Regan DG, Heymer KJ, Jin F, Prestage GP, Grulich AE. Serosorting may increase the risk of HIV acquisition among men who have sex with men. *Sex Transm Dis.* 2010;37:13-7.
  30. Fakoya A, Lamba H, Mackie N, Nandwani R, Brown A, Bernard EJ et al. British HIV Association, BASHH and FSRH guidelines for the management of the sexual and reproductive health of people living with HIV infection 2008. *HIV Medicine* 2008;9:681-720.





