

## **Ε Ε Α Φ**

**Πρόεδρος:** Π. Γαργαλιάνος - Κακολύρης

<b>Μέλη:</b>	A. Αντωνιάδου	ΓΝΑ "Τ. Γεννηματάς".
	A. Καραφουλίδου	ΠΓΝΑ "Αππικόν".
	B. Παπαευαγγέλου	ΓΝΑ "Λαικό".
	B. Παπασταμόπουλος	ΓΝΑ Παιδων "Αγλαΐα Κυριακού".
	M. Σκουρολιάκου	ΓΝΑ "Ο Ευαγγελισμός".
	A. Σκουτέλης	Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο.
	Δ. Παρασκευής	ΓΝΑ "Ο Ευαγγελισμός".
	A. Τσαντές	ΕΚΑΡ, Εργαστήριο Υγιεινής
	Δ. Παρασκευά	και Επιδημολογίας
		Γραφείο HIV λοιμωξης - ΚΕΕΛ
		Γραφείο HIV λοιμωξης - ΚΕΕΛ

## **Εκπρόσωποι Δ.Σ ΚΕΕΛ**

A. Χατζάκης  
M. Λαζανάς

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών.  
ΓΝΑ Κοργιαλένειο - Μπενάκειο "ΕΕΣ"



<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b>	.5
Πίνακας 1: Αντιρετροϊκά φάρμακα	.8
<b>ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΗΙΒ ΛΟΙΜΩΣΗΣ</b>	.9
I. ΠΡΩΤΟΛΟΙΜΩΣΗ	.9
II. ΕΝΑΡΞΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΠΡΩΤΟΘΕΡΑΠΕΥΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ	.9
Πίνακας 2: Κριτήρια έναρξης αγωγής σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς	.9
Πίνακας 3: Σχήματα σε πρωτοθεραπευόμενους HIV-1 (+) ασθενείς III	.10
Πίνακας 4: Αντιρετροϊκές αγωγές ή συνδυασμοί φαρμάκων που δεν πρέπει να χρησιγούνται σε καμία περίπτωση	.12
ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	.14
Παρατηρήσεις για την έναρξη ή τροποποίηση της αντιρετροϊκής αγωγής	.14
Πίνακας 5α: Οδηγίες για την αλλαγή της αντιρετροϊκής αγωγής σε περιπτώσεις θεραπευτικής αποτυχίας	.15
Πίνακας 5β: Θεραπευτικές επιλογές μετά από ιολογική αποτυχία στην πρωταρχικά συνιστώμενη θεραπευτική αγωγή	.16
<b>ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ</b>	.17
Πίνακας 6α: Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά των νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs)	.17
Πίνακας 6β: Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά των νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs)	.18
Πίνακας 7: Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά των μη νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs)	.19
Πίνακας 8α: Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά των αναστολέων πρωτεάσης(PIs)	.20
Πίνακας 8β: Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά των αναστολέων πρωτεάσης(PIs)	.21
Πίνακας 9: Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά των αναστολέων σύντηξης (FIs)	.22
Πίνακας 10: Φάρμακα που δεν πρέπει να συγχορηγούνται με PI	.23
Πίνακας 11: Φάρμακα που δεν πρέπει να συγχορηγούνται με NNRTI	.23
Πίνακας 12: Συνιστώμενες δόσεις Αντιρετροϊκών Φαρμάκων σε ασθενείς με Νεφρική ή Ήπατική Δυσλειτουργία	.24
Πίνακας 13: Συνιστώμενες δόσεις Αντιρετροϊκών Φαρμάκων σε ασθενείς με Νεφρική ή Ήπατική Δυσλειτουργία	.25
<b>ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΟΝ ΗΙΒ</b>	.27
IV. ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΟΝ HIV	.27
Πίνακας 14: Συνιστώμενη αντι-HIV χημειοθεραπεία μετά από έκθεση βλεννογόνων ή άθικτου δέρματος	.29
Πίνακας 15: Συνιστώμενη αντι-HIV χημειοθεραπεία μετά από διαδερμική έκθεση	.30
Πίνακας 16: Σχήματα Χημειοπροφύλαξης βλεννογόνων ή άθικτου δέρματος	.30
<b>ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΤΙΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΜΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΤΟΝ HIV (EURO-NONOPREP)</b>	.31
1) ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΣΗ	.31
2) ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ	.31

3) ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΕΚΘΕΣΗΣ .....	.32
4) ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΚΘΕΣΗ (PEP) .....	.32
5) ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ: ΕΠΙΛΟΓΗ ΣΧΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ .....	.36
ΑΝΑΦΟΡΕΣ .....	.39
<b>ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΙΟΥΛΙΟΣ 2004-07-25 .....</b>	.43
Πίνακας 1: ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ <12 ΜΗΝΩΝ ΜΕ HIV ΛΟΙΜΩΣΗ .....	.43
Πίνακας 2: ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ >1 ΕΤΟΥΣ ΜΕ HIV ΛΟΙΜΩΣΗ .....	.43
Πίνακας 3: ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΠΑΙΔΙΩΝ ΜΕ HIV ΛΟΙΜΩΣΗ .....	.44
Πίνακας 4: ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ HIV ΛΟΙΜΩΣΗ .....	.45
<b>ΚΥΗΣΗ .....</b>	.45
Σενάριο#1: Έγκυος με HIV λοίμωξη που διαπιστώθηκε κατά τον προγεννητικό έλεγχο .....	.46
Σενάριο #2: Γυναίκα με γνωστή HIV λοίμωξη που βρίσκονται ήδη υπό αντιρετροϊκή αγωγή .....	.47
Σενάριο #3: Επίτοκος με HIV λοίμωξη χωρίς προηγούμενη αντιρετροϊκή αγωγή .....	.47
Σενάριο #4: Νεογνό μητέρας με HIV λοίμωξη που δεν έλαβε αντιρετροϊκή αγωγή κατά την κύηση ή τον τοκετό .....	.47
Πίνακας 1: ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΚΥΗΣΗ (FDA) .....	.48
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	.49
ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΟΥ HIV RNA (υπό φορτίο HIV-1) .....	.50
ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΕ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ .....	.51
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	.53

## **ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗ ΑΓΩΓΗ ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2004**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιρετροϊκή αγωγή εκπονήθηκαν από την Επιστημονική Επιτροπή Αντιρετροϊκών Φαρμάκων μετά την κύρια εισήγηση του κ. Β. Παπασταμόπουλου (ενήλικες) και της κ. Β. Παπαευαγγέλου (παιδιά) και τελική διαμόρφωση από την Επιτροπή

Η απόφαση για έναρξη ή τροποποίηση της αντιρετροϊκής αγωγής είναι σημαντική για την πορεία του ασθενή με HIV λοίμωξη και σε κάθε περίπτωση βασίζεται στη συνεργασία του θεράποντος ιατρού με τον ασθενή του.

Οι οδηγίες αυτές σκοπό έχουν τη διαμόρφωση μιας επιστημονικής βάσης προκειμένου να ενημερώνονται σύμφωνα με τις ισχύουσες διεθνείς επιστημονικές απόψεις οι ιατροί που χορηγούν αντιρετροϊκή αγωγή. Ιατροί με περιορισμένη εμπειρία στην αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης ενθαρρύνονται να συμβουλεύονται τους ειδικούς.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιρετροϊκή αγωγή βασίστηκαν στην προηγούμενη έκδοση του Νοεμβρίου 2002 με τροποποιήσεις που θεωρήθηκαν αναγκαίες και επιστημονικά τεκμηριωμένες με βάση τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες του 2004 και τα νεώτερα επιστημονικά δεδομένα.

**1. Οι οδηγίες βασίζονται σε συνδυασμό τριών αριτηρίων:**

- A) Της κλινικής εικόνας του ασθενή.
- B) Τον αριθμό των CD4 λεμφοκυττάρων στο πλάσμα.
- C) Της αντοχής του ιού στα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Σημειώνεται ότι η τιμή του ιακού φορτίου στο πλάσμα αποτελεί σημαντική παράμετρο για την παρακολούθηση της θεραπείας, έχει όμως πλέον υποβαθμισθεί σαφώς ο ρόλος της ως αριτηρίου για την έναρξη θεραπείας.

**2. Οι γνώμες των περισσοτέρων ειδικών συγκλίνουν, πλέον, στις εξής διαπιστώσεις:**

- A) Η εκρίζωση του ιού είναι αδύνατη με τα φάρμακα που διατίθενται σήμερα.
- B) Η ανοσιακή αποκατάσταση και η κλινική έκβαση δε φαίνονται να διαφέρουν ιδιαίτερα σε όσους άρχισαν αντιρετροϊκή θεραπεία πρώιμα ( $CD4 > 500/mm^3$ ) και σε αυτούς που άρχισαν όψιμα ( $CD4 200-350/mm^3$ )
- C) Η τοξικότητα βραχυπρόθεσμα μειώνεται με την πρώιμη έναρξη θεραπείας, μακροπρόθεσμα όμως όχι και αυτό μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Θα πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι η διάρκεια των μελετών που πραγματεύονται

τα παραπάνω ζητήματα, δεν υπερβαίνει τα 3 χρόνια. Μελέτες με μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης ενδέχεται στο μέλλον να τροποποιήσουν αυτές τις απόψεις.

Η βάση της αντιρετροϊκής θεραπείας συνίσταται, λοιπόν, στην αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης ως μακροχρόνιας νόσου υποκεύοντας στη μείωση της θνητότητας και νοσηρότητας, προλαμβάνοντας ή αποκαθιστώντας την ανοσιακή ανεπάρκεια και λαμβάνοντας υπόψη ότι και τα αντιρετροϊκά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν στον ασθενή νοσηρότητα.

3. Για λόγους αξιοπιστίας η μέθοδος μέτρησης υπού φορτίου και του αριθμού των CD4 T-λεμφοκυττάρων σε δεδομένο άρρωστο πρέπει να είναι σταθερά η ίδια και να μη γίνονται μετρήσεις πριν την παρέλευση ενός μήνα από εμβολιασμό ή λοίμωξη. Οποιαδήποτε θεραπευτική απόφαση πρέπει να στηρίζεται σε δύο διαδοχικές μετρήσεις.

4. Οι συστάσεις αφορούν κυρίως στην έναρξη, όπου απαιτείται, της αντιρετροϊκής αγωγής. Τροποποιήσεις για συνέχιση της αντιρετροϊκής αγωγής εξαρτώνται κυρίως από την κλινική και εργαστηριακή ανταπόκριση του ασθενή.

##### 5. Η αντιρετροϊκή αγωγή

A) πρέπει να περιλαμβάνει συνδυασμό αντιρετροϊκών φαρμάκων που εξασφαλίζει τη μέγιστη δυνατή καταστολή του υπού φορτίου στο πλάσμα.

B) Κατά κανόνα δε διακόπτεται, παρό μόνο τροποποιείται, όπως σε εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ή σε ειδικές περιπτώσεις. Με την αλλαγή των κατευθυντήριων οδηγιών για έναρξη θεραπείας, πρόβλημα δημιουργείται πιθανόν με τους ασθενούς που είχαν αρχίσει θεραπεία με αριθμό CD4 κυττάρων  $>350/\text{mm}^3$ , και οι οποίοι επιθυμούν να διακόψουν τη θεραπεία. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποδεικνύουν αν αυτό πρέπει ή μπορεί να γίνει. Σε κάθε περίπτωση αυτό πρέπει να συζητηθεί ανάμεσα στο γιατρό και τον ασθενή, και αν διακοπεί η θεραπεία, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Πρόβλημα, επίσης, δυνατόν να δημιουργηθεί με ασθενείς που λαμβάνουν ήδη θεραπευτικά σχήματα που τώρα προτείνονται ως εναλλακτικά. Σε αυτή την περίπτωση, αν η ιολογική ανταπόκριση και η ανοχή των φαρμάκων είναι καλή, δεν συντρέχει λόγος αλλαγής. Αυξημένη επαγρύπνηση συνιστάται για όσους ασθενείς λαμβάνουν το συνδυασμό d4T+ddI, λόγω της αυξημένης πιθανότητας μιτοχονδριακής τοξικότητας.

Θα πρέπει να σημειωθεί επίσης, ότι οι επιτηρούμενες διακοπές θεραπείας (structured or supervised treatment interruption), δεν έχουν καθιερωθεί ακόμα στην κλινική πράξη. Αναμένοντας τα αποτελέσματα της έρευνας που συνεχίζεται σε αυτόν τον τομέα, συστήνουμε την εφαρμογή τους μόνο μέσα στο πλαίσιο κλινικών μελετών (δοκιμών).

6. Πριν από την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να ενημερώνει τον ασθενή για το στόχο της θεραπείας και τις αναμενόμενες ανεπι-

θύμητες ενέργειες, έχοντας κατά νου ότι κατά κανόνα το πρώτο θεραπευτικό σχήμα έχει τις περιυσότερες πιθανότητες για μακροχρόνια καταστολή του υκού πολλαπλασιασμού. Ο θεράπων ιατρός, λοιπόν, πρέπει να λάβει υπόψη του την ισχύ του χορηγούμενου σχήματος, τον ημερήσιο αριθμό χαπιών, τον ημερήσιο αριθμό των δόσεων, τους πιθανούς περιορισμούς στη διατροφή, την τοξικότητα και το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων που περιλαμβάνει το χορηγούμενο θεραπευτικό σχήμα. Η πλήρης αποδοχή και συμμόρφωση του ασθενούς στη χορηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία είναι απαραίτητη για τη μεγιστοποίηση του θεραπευτικού αποτελέσματος. Πρέπει να γίνει απόλυτα κατανοητό από τον ασθενή ότι η παραλειψη δόσεων των φαρμάκων οδηγεί σε ανάπτυξη αντοχής του ιού στα χορηγούμενα φάρμακα και αποτυχία της θεραπείας. Η χορήγηση αντιρετροϊκής θεραπείας δεν αποτελεί σχεδόν ποτέ επείγουσα διαδικασία και θα πρέπει να δίνεται χρόνος στον ασθενή να προσαρμοσθεί σε όλα όσα η θεραπεία συνεπάγεται για τη ζωή του.

7. Τα αντιρετροϊκά που περιλαμβάνονται στις συστάσεις, είναι αυτά που έχουν ήδη εγκριθεί από την αρμόδια επιτροπή της Ευρωπαϊκής Ένωσης (European Medicines Evaluation Agency - EMEA) (Πίνακας 1).

Για τη χορήγηση των αντιρετροϊκών φαρμάκων στους HIV+ ασθενείς ο θεράπων ιατρός συμπληρώνει τα ειδικά επιδημιολογικά δελτία που υπάρχουν στο Κ.Ε.ΕΛ. ανάλογα με την περίπτωση:

- A) Έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής: Συμπληρώνεται το Δελτίο Γ (γαλάζιο) : "Αίτηση Έγκρισης Έναρξης Αντιρετροϊκής Αγωγής HIV+ Ατόμων".
- B) Τροποποίηση αντιρετροϊκής αγωγής: Συμπληρώνεται το Δελτίο Δ (κίτρινο): "Δήλωση Μεταβολής Αντιρετροϊκής Αγωγής HIV+ Ατόμων".

Προκειμένου για τον επιδημιολογικό έλεγχο της HIV λοίμωξης και του AIDS ο θεράπων ιατρός ελέγχει, επίσης, εάν έχουν συμπληρωθεί το δελτίο Α (πορτοκαλί): "Επιδημιολογικό Δελτίο HIV+ Ατόμων" ή/και το Δελτίο Β (ροζ): "Επιδημιολογικό Δελτίο Δήλωσης Κρουσμάτων AIDS" στην περίπτωση που ο ασθενής έχει εμφανίσει πλήρες AIDS. Εάν ο ασθενής καταλήξει, συμπληρώνεται το Δελτίο Ε (πράσινο): "Δελτίο Δήλωσης Θανάτου HIV+ Ατόμων".

Τα συμπληρωμένα δελτία αποστέλλονται στο Γραφείο Λοίμωξης του Κ.Ε.Ε.Λ, απ' όπου και μπορεί ο θεράπων ιατρός να τα προμηθευτεί (τηλ:210 8899 000, fax:210 8210 020).

## **Πίνακας 1. Αντιρετροϊκά φάρμακα**

### **1. Αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης**

**Νουκλεοσιδικά ανάλογα (NRTIs), (με αλφαβητική σειρά)**

ABACAVIR/ABC/ZIAGEN  
DIDANOSINE/ddI/VIDEX  
EMTRICITABINE/FTC/EMTRIVA  
LAMIVUDINE/3TC/EPIVIR  
STAVUDINE/d4T/ZERIT  
ZALCITABINE/ddC/HIVID  
ZIDOVUDINE/ZDV/RETROVIR  
ZDV+3TC/COMBIVIR  
ZDV+ABC+3TC/TRIZIVIR

**Νουκλεοτιδικά ανάλογα (NtRTIs)**

TENOFOVIR/TDF/VIREAD

**Μη νουκλεοσιδικά ανάλογα (NNRTIs)**

(με αλφαβητική σειρά)

DELAVIRDINE/RESCRIPTOR  
EFAVIRENZ/EFV/STOCRIN  
NEVIRAPINE/NVP/VIRAMUNE

### **2. Αναστολείς πρωτεάσης (PIs)**

(με αλφαβητική σειρά)

AMPRENAVIR/APV/AGENERASE  
ATAZANAVIR/REYATAZ  
FOSAMPRENAVIR/f-APV/TELZIR  
INDINAVIR/IDV/CRIXIVAN  
LOPINAVIR+RITONAVIR/rLPV/KALETRA  
NELFINAVIR/NFV/VIRACEPT  
RITONAVIR/RTV/NORVIR  
SAQUINAVIR-HGC/SQV/INVIRASE  
SAQUINAVIR-SGC/SQV/FORTOVASE

### **3. Αναστολείς σύντηξης(FI)**

ENFUVIRTIDE/FUZEON

### **4. Μη εγκεκριμένα φάρμακα στην Ελλάδα, αλλά χρησιμοποιούμενα στην**

**θεραπεία των HIV+ ατόμων.**

INTERLAEKINH

## **ANTIMETΩΠΙΣΗ ΤΗΣ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ**

### **I. ΠΡΩΤΟΛΟΙΜΩΞΗ**

Η πρωτολοίμωξη αποτελεί την αρχική περίοδο της HIV λοίμωξης που σήμερα υπολογίζεται ως το χρονικό διάστημα των έξι πρώτων μηνών από τη μόλυνση του ασθενούς από τον ιό HIV. Από τα πρόδρομα δεδομένα κλινικών μελετών που έχουν δημοσιευθεί φαίνεται ότι η αντιρετροϊκή θεραπεία που χορηγείται στη διάρκεια της πρωτολοίμωξης έχει ευνοϊκή επίδραση στους εργαστηριακούς δείκτες εξέλιξης της HIV λοίμωξης, το μακροχρόνιο όφελος, όμως, παραμένει άγνωστο. Θεραπεία στην HIV πρωτολοίμωξη συνιστάται όταν υπάρχουν σοβαρά κλινικά συμπτώματα, ιδίως από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, αφού γιατρός και ασθενής συζητήσουν λεπτομερώς τα πιθανά οφέλη, τη διάρκεια και τους κινδύνους αυτής της επιλογής. Το θεραπευτικό σχήμα επιλέγεται από τον πίνακα 3.

### **II. ΕΝΑΡΞΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΠΡΩΤΟΘΕΡΑΠΕΥΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται τα κριτήρια έναρξης θεραπείας σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς:

**Πίνακας 2. Κριτήρια έναρξης αγωγής σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς**

Κλινική Κατηγορία	Αριθμός CD4 κυττάρων	Σύσταση
Συμπτωματικός ασθενής (AIDS, ανεξήγητος πυρετός > 2 εβδομάδες μυκητίαση στόματος, απώλεια βάρους)	Ανεξάρτητα από τον αριθμό των CD4 κυττάρων	Θεραπεία
Ασυμπτωματικός	<200/mm <sup>3</sup>	Θεραπεία
Ασυμπτωματικός	200-350/mm <sup>3</sup>	Θεραπεία. Η απόφαση εξαπομικεύεται ανάλογα με το ρυθμό πτώσης των CD4 κυττάρων την τιμή του υκού φορτίου τη γνώμη του ασθενούς και

		την πιθανότητα συμμόρφωσης
Ασυμπτωματικός	>350/mm <sup>3</sup>	Παρακολούθηση αλινική και εργαστηριακή. Εάν HIV RNA >55000, συχνότερες μετρήσεις αριθμού CD4 κυττάρων. Θεραπεία συζητείται σε ειδικές περιπτώσεις

Στις περιπτώσεις που συνιστάται θεραπεία, επιλέγεται ένα θεραπευτικό σχήμα από τον παρακάτω πίνακα.

### ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Σχήματα σε πρωτοθεραπευόμενους HIV-1 (+) ασθενείς

Ο πίνακας αυτός αποτελεί οδηγό για τις προτεινόμενες θεραπείες σε HIV-1 (+) ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη αντιεπούλωσή αγωγή.

Οι αγωγές πρέπει να εξαπομκέψονται σύμφωνα με τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα του κάθε συνδυασμού, όπως ο αριθμός των χειριών, το δοσολογικό σχήμα, οι παιωνέργειες και οι φαρμακευτικές αλληλεπιδρώσεις, καθώς και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς όπως η πιθανή ύπαρξη εγκυμοσύνης, άλλων νοοτυπών και τα επίπεδα HIV-RNA στο πλάιμα.

Οι αγωγές καθορίζονται ως προτεινόμενες όταν τα δεδομένα από κλινικές μελέτες καπαδεικνύουν βέλτιστη και διαφορική αποτελεσματικότητα με αποδεκτή ανοχή και εύκολο δοσολογικό σχήμα. Ως εναλλακτικές ορίζονται οι αποτελεσματικές αγωγές που ίσως συγκρινόμενες με τις προτεινόμενες, παρουσιάζουν μειονεκτήματα σχετικά με την αντικαή δράση, τη διάρκεια, τις παιωνέργειες και τη δοσολογία του θεραπευτικού σχήματος. Σε συγκεκριμένους ασθενείς, λόγο των ιδιαίτεροτήτων τους, μια εναλλακτική αγωγή μπορεί να αποτελεί την προτεινόμενη.

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ NRTIs ΩΣ ΜΕΡΟΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ	
<b>ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΙ</b>	zidovudine ή tenofovir+lamivudine ή emtricitabine didanosine+emtricitabine*
<b>ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΟΙ</b>	abacavir+lamivudine* didanosine+lamivudine* didanosine+tenofovir® stavudine*+lamivudine* zidovudine+abacavir

ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΒΑΣΙΖΟΜΕΝΕΣ ΣΕ NNRTI		ΧΑΠΙΑ ΑΝΑ ΗΜΕΡΑ
<b>ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΕΣ</b> efavirenz+lamivudine+(zidovudine ή tenofovir DF ή stavudine*) - εξαίρεση αποτελούν οι γυναίκες σε κύηση ή ενδεχόμενη κύηση**		5 - 7
<b>ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ</b> efavirenz+emtricitabine+(zidovudine ή tenofovir DF ή stavudine*) - εξαίρεση αποτελούν οι γυναίκες με κύηση ή ενδεχόμενη κύηση**		5 - 6
efavirenz+(lamivudine ή emtricitabine)+(didanosine ή abacavir) - εξαίρεση αποτελούν οι γυναίκες σε κύηση ή ενδεχόμενη κύηση**		5 - 7

	nevirapine + (lamivudine ή emtricitabine) + (zidovudine ή stavudine* ή didanosine ή abacavir) [Σημείωση: Υψηλή συχνότητα ( 11%) η πατικής δυσλειτουργίας παρατηρούμενη σε γυναίκες με προ- nevirapine CD4 + Τ κύτταρα > 250/mm <sup>3</sup> και σε άνδρες με CD4 + Τ κύτταρα > 400/mm <sup>3</sup> (6,3%). Σε αυτούς τους ασθενείς χρειάζεται σπενή εργασηριακή και κλινική παρακολούθηση, ιδιαίτερα κατά τις 18 πρώτες εβδομάδες της θεραπείας]	4 - 5
<b>ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΒΑΣΙΖΟΜΕΝΕΣ ΣΕ ΡΙ</b>	<b>ΧΑΠΙΑ ΑΝΑ ΗΜΕΡΑ</b>	
<b>ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ</b>	<b>lopinavir/ritonavir (co-formulated as Kaletra<sup>R</sup>) + lamivudine + (zidovudine ή stavudine*)</b>	<b>8 - 10</b>
<b>ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ</b>	fosamprenavir + (lamivudine ή emtricitabine) + (zidovudine ή stavudine* ή abacavir)  fosamprenavir/ritonavir <sup>†</sup> + (lamivudine ή emtricitabine) + (zidovudine ή stavudine* ή abacavir)  indinavir/ritonavir <sup>†</sup> + (lamivudine ή emtricitabine) + (zidovudine ή stavudine* ή abacavir)  lopinavir/ritonavir <sup>†</sup> (co-formulated as Kaletra <sup>R</sup> ) + emtricitabine + (zidovudine ή stavudine* ή abacavir)  lopinavir/ritonavir (co-formulated as Kaletra <sup>R</sup> ) + lamivudine + abacavir  nelfinavir <sup>§</sup> + (lamivudine ή emtricitabine) + (zidovudine ή stavudine* ή abacavir)	6 - 8 6 - 8 8 - 11 8 - 9 8 - 9 12 - 14
	saquinavir (sgc ή hgc) <sup>¶</sup> /ritonavir <sup>†</sup> (lamivudine ή emtricitabine) + (zidovudine ή stavudine* ή abacavir)	14 - 16

ΤΡΙΠΛΗ NRTI ΘΕΡΑΠΕΙΑ - Σε περίπτωση που οι προτεινόμενες ή εναλλακτικές θεραπείες βασιζόμενες σε NNRTI - ή PI δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν πρώτης γραμμής θεραπεία	ΧΑΠΠΑ ΑΝΑ ΗΜΕΡΑ
abacavir + lamivudine + zidovudine (or stavudine*)	2 - 6

\* Μεγαλύτερη συχνότητα λιποατροφίας, υπερλιπιδαιμίας και τοξικότητας μιτοχονδρίων αναφέρεται με την λίγη σταβουδίνης συγκριτικά με τους άλλους NRTIs

\*\* Ενδεχόμενη κύνηση αναφέρεται για γυναίκες που επιθυμούν να συλλάβουν ή δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη.

† Χαμηλή δόση (100 - 200 mg) ritonavir

❖ sgc=soft gel capsule; hgc=hard gel capsule

❖ Lamivudine και emtricitabine αντικαθιστούν το ένα το άλλο

◎ Μπορεί να προκαλέσει συχνότερα παγκρεατίτιδα και ελάτωση των CD4

Στον πίνακα 4 καταγράφονται οι αντιρετροϊκές αγωγές αλλά και συγκεκριμένοι συνδυασμοί φαρμάκων των οποίων η χορήγηση αντενδείκνυται σε κάθε περίπτωση

#### ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Αντιρετροϊκές αγωγές ή συνδυασμοί φαρμάκων που δεν πρέπει να χορηγούνται σε καμία περίπτωση

	Αιτιολογία	Εξαίρεση
<b>Αντιρετροϊκές αγωγές που δεν συνιστώνται</b>		
Μονοθεραπεία	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Γρήγορη ανάπτυξη αντοχής</li> <li>• Αυθενέστερη αντική δράση συγκριτικά με τους συνδυασμούς 3 ή περισσοτέρων φαρμάκων</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Κύηση με επύπεδα HIV-RNA &lt;1,000 copies/mL όπου χορηγείται zidovudine ως μονοθεραπεία για την πρόληψη περιγενετικής μετάδοσης HIV και όχι για τη θεραπεία της μητέρας</li> </ul>
Συνδυασμός δύο φαρμάκων	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Γρήγορη ανάπτυξη αντοχής</li> <li>• Αυθενέστερη αντική δράση συγκριτικά με τους συνδυασμούς 3 ή περισσοτέρων φαρμάκων</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Για ασθενείς ήδη σε τέτοιου είδους θεραπεία, εφόσον έχουν επιτευχθεί οι θεραπευτικοί στόχοι</li> </ul>
Abacavir+tenofovir+lamivudine - ως τριπλή NRTI θεραπεία	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Υψηλά ποσοστά ιολογικής αποτυχίας όταν χρησιμοποιείται το σχήμα αυτό σε πρωτοθεραπευομένους ασθενείς</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Καμία εξαίρεση</li> </ul>
Tenofovir+didanosine+lamivudine - ως τριπλή NRTI θεραπεία	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Υψηλά ποσοστά ιολογικής αποτυχίας όταν χρησιμοποιείται το σχήμα αυτό σε πρωτοθεραπευομένους ασθενείς</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Καμία εξαίρεση</li> </ul>

<b>Αντιρετροϊκοί συνδυασμοί που δεν συνιστώνται ως μέρος αντιρετροϊκής αγωγής</b>		
Saquinavir hard gel caps (Invirase <sup>R</sup> ) ως μόνος αναστολέας πρωτεάσης	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα σε per os χορήγηση(4%)</li> <li>• Ασθενής αντικαή δράση συγκριτικά με άλλους PIs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Καμία εξαίρεση</li> </ul>
Stavudine + didanosine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αυξημένη συχνότητα παρενεργειών - περιφερική νευροπάθεια, παγκρεατίτης, υπεργαλακταιμία</li> <li>• Αναφορές σοβαρών, συχνά θανατηφόρων περιπτώσεων γαλακτικής οξεώσης και ηπατικής ιστεάτωσης, με η χωρίς παγκρεατίτιδα σε εγκύους</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Όταν δεν υπάρχουν άλλες θεραπευτικές επιλογές και τα δυνητικά οφέλη υπερτερούν των κινδύνων</li> </ul>
Efavirenz σε κύηση	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Τερατογενέσεις σε πιθήκους</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Όταν δεν υπάρχουν άλλες θεραπευτικές επιλογές και τα δυνητικά οφέλη υπερτερούν των κινδύνων</li> </ul>
Amprenavir πόσιμο διάλυμα σε: • Εγκύους, • παιδιά <4 ετών, • ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, • ασθενείς που λαμβάνουν metronidazole ή disulfiram	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Το πόσιμο διάλυμα περιέχει σημαντική ποσότητα propylene glycol, το οποίο μπορεί να είναι τοξικό για τους ασθενείς με ευαισθησία</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Καμία εξαίρεση</li> </ul>
Stavudine + zidovudine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Δρούν ανταγωνιστικά</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Καμία εξαίρεση</li> </ul>
Stavudine + zalcitabine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αθροιστική πιθανότητα περιφερικής νευροπάθειας</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Καμία εξαίρεση</li> </ul>
Didanosine + zalcitabine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αθροιστική πιθανότητα περιφερικής νευροπάθειας</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Καμία εξαίρεση</li> </ul>
Atazanavir + indinavir	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αυξημένη πιθανότητα υπεοχολερυθριναιμίας</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Καμία εξαίρεση</li> </ul>
Emtricitabine + lamivudine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Παρόμοιο προφίλ αντοχής</li> <li>• Κανένα δυνητικό όφελος</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Καμία εξαίρεση</li> </ul>
Υδροξυουρεία	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πτώση αριθμού CD4</li> <li>• Αυξημένη συχνότητα παρενεργειών ddI, όπως παγκρεατίτιδα και περιφερική νευροπάθεια</li> <li>• Αυταθής αυκή καταστολή</li> <li>• Αντένδειξη σε εγκυμοσύνη</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Καμία εξαίρεση</li> </ul>

### **III. ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.**

Η τροποποίηση της αγωγής επιβάλλεται στις παρακάτω περιπτώσεις:

1. Τοξικότητα ή μη ανοχή του φαρμάκου.
2. Δυσκολία συμμόρφωσης.
3. Ιολογική αποτυχία

#### **Κριτήρια ιολογικής αποτυχίας:**

- α)Όταν HIV-RNA >400 αντίγραφα/mL μετά 24 εβδομάδες θεραπείας ή όταν HIV-RNA>50 αντίγραφα/mL μετά 48 εβδομάδες σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς ή >400 αντίγραφα/mL μετά από προηγούμενη καταστολή. Πρέπει να ελέγχεται η ορθή λήψη του φαρμάκου
- β) Επαναλαμβανόμενη ανιχνεύσιμη ιαιμία μετά από προηγούμενη ιολογική καταστολή. Ενδεικτική εμφάνισης αντοχής
4. Αυξηση <25-50 CD4 T κύτταρα/mm<sup>3</sup> πάνω από την αρχική τιμή τον πρώτο χρόνο θεραπείας ή μείωση κάτω από την αρχική τιμή
5. Κλινική επιδείνωση, με την εμφάνιση συνδρόμων σχετιζόμενων με τον HIV μετά από τουλάχιστον τρίμηνη αντιρετροϊκή αγωγή
6. Τριπλάσια ή μεγαλύτερη αύξηση από τη χαμηλότερη τιμή HIV-RNA που είχε επιτευχθεί υπό θεραπεία

Η τροποποίηση της αντιρετροϊκής αγωγής μετά από αποτυχία του αρχικού σχήματος γίνεται μετά από έλεγχο της αντοχής του ιού στα αντιρετροϊκά φάρμακα(υπό θεραπεία).

#### **Παρατηρήσεις για την έναρξη ή τροποποίηση της αντιρετροϊκής αγωγής.**

1. Δεν συνιστάται πλέον χορήγηση διπλής αντιρετροϊκής αγωγής.
2. Στους ασθενείς πρέπει να τονίζεται ότι επιβάλλεται η σωστή τήρηση του δοσολογικού υγρήματος (και να μη παραλείπεται ούτε μια δόση από τα χορηγούμενα φάρμακα)
3. Πριν αποφασισθεί αλλαγή του σχήματος, η αύξηση του υπού φορτίου πρέπει να επιβεβαιώνεται με 2 διαφορετικές μετρήσεις.
4. Η τροποποίηση της αντιρετροϊκής αγωγής συνιστάται να γίνεται μετά από έλεγχο της αντοχής(υπό θεραπεία)
5. Η εντατικοποίηση (intensification) θεραπευτικού υγρήματος που αποτυχαίνει δεν ενθαρρύνεται.
6. Στους πίνακες 5α και 5β παρατίθενται ορισμένες χρήσιμες οδηγίες, που καλό είναι να τηρούνται κατά τις αλλαγές των αντιρετροϊκών υγρημάτων.
7. Σε περιπτώσεις πολλαπλής αποτυχίας σε διαφορετικά θεραπευτικά υγρήματα συνιστάται η ένταξη των ασθενών σε θεραπευτικά πρωτόκολλα.

## ΠΙΝΑΚΑΣ 5α: Οδηγίες για την αλλαγή της αντρετροϊκής αγωγής σε περιπτώσεις θεραπευτικής αποτυχίας

### Εκτίμηση ασθενούς

- Καταγραφή προηγούμενων αντρετροϊκών αγωγών
- Φυσική εξεταση για να διαπιστωθούν σημεία κλινικής επιδείνωσης
- Εκτίμηση προσαρμογής στο θεραπευτικό όχημα, ανοχής και φαρμακοκινητικής των αντρετροϊκών φαρμάκων
- Διάκριση μεταξύ πρώτης, δεύτερης ή πολλαπλής θεραπευτικής αποτυχίας
- Έλεγχος γονοτυπικής αντοχής, ενώ ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία
- Προσδιορισμός ευαίσθητων φαρμάκων και κατηγοριών φαρμάκων

### Αντιμετώπιση ασθενούς : συγκεκριμένες κλινικές περιπτώσεις

- Περιορισμένη προηγούμενη θεραπεία με χαμηλά (αλλά όχι μη ανιχνεύσμα) HIV RNA επίπεδα (πχ. μέχρι 5000 αντίγραφα/ml):

Σκοπός είναι η εκ νέου καταπολή του πολλαπλασιασμού του ιού. Επιχειρείται ενίσχυση με ένα νέο φάρμακο (πχ. Tenofovir), ή φαρμακοκινητική ενίσχυση (χρησιμοποίηση ritonavir boosting σε συνδυασμό με άλλον PI), ή επιθετικότερα χρησιμοποίηση εντελώς νέας θεραπείας. Εάν συνειχθεί η ίδια θεραπεία, τα επίπεδα HIV RNA στο πλάνη χοίζουν στενότερης παρακολούθησης διότι συνεχιζόμενη ιαμία θα οδηγήσει σε αύξηση των ανθεκτικών στελεχών.

- Περιορισμένη προηγούμενη θεραπεία με ανάπτυξη αντοχής σε ένα μόνο αντρετροϊκό φάρμακο:

Αλλαγή ενός φαρμάκου, φαρμακοκινητική ενίσχυση ή επιθετικότερα χρησιμοποίηση εντελώς νέας θεραπείας.

- Περιορισμένη προηγούμενη θεραπεία με ανάπτυξη αντοχής σε περισσότερα από ένα φάρμακα:

Σκοπός της θεραπείας είναι να καταπείλλει την ιαμία και να εμποδίσει την επιπλέον δημιουργία ανθεκτικών στελεχών. Ενδείκνυται η αλλαγή κατηγορίας φαρμάκων (πχ. από PI σε NNRTI και αντίστροφα) και/ή προσθήκη νέων δραστικών φαρμάκων. (βλέπε πίνακα 5β')

- Προηγούμενη θεραπεία χωρίς ανίχνευση αντοχής:

Εξέταση του χρόνου ελέγχου της γονοτυπικής αντοχής (ο ασθενής βρισκόταν εκτός θεραπείας?) και/ή της προσαρμογής στο θεραπευτικό όχημα. Επανέναρξη της ίδιας θεραπείας ή χρησιμοποίησης νέας και έλεγχος της γονοτυπικής αντοχής εντός δύο ως τεσσάρων εβδομάδων για να επιβεβαιωθεί η ύπαρξη ανθεκτικού στελέχους.

- Παρατεταμένη προηγούμενη θεραπεία :

Μπορεί να συνειχωτεί η ίδια θεραπεία εφόσον υπάρχουν περιορισμένες ή ανύπαρκτες θεραπευτικές επιλογές. Γενικώς αποφεύγεται η προσθήκη ενός μόνο δραστικού φαρμάκου εξαιτίας του κινδύνου ανάπτυξης αντοχής σε αυτό. Σε προχωρημένη νόσο με μεγάλη πιθανότητα κλινικής επιδείνωσης η προσθήκη ενός μόνο δραστικού φαρμάκου μπορεί να ελλατώσει τον κίνδυνο αυτό. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστάται η συμβουλή ειδικών.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5β: Θεραπευτικές επιλογές μετά από ιολογική αποτυχία στην πρωταρχικά συνιστώμενη θεραπευτική αγωγή**

Θεραπευτική αγωγή NNRTI	Αρχική θεραπευτική αγωγή 2 NRTIs +NNRTI	Συνιστώμενη αλλαγή 2 NRTIs (βασιζόμενα σε τεστ αντοχής) +PI (με ή χωρίς χαμηλή δόση ritonavir)
PI	2 NRTIs +PI (με ή χωρίς χαμηλή δόση ritonavir)	2 NRTIs (βασιζόμενα σε τεστ αντοχής) +NNRTI
Τρία NRTIs	3 NRTIs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 NRTIs (βασιζόμενα σε τεστ αντοχής) +NNRTI or PI (με ή χωρίς χαμηλή δόση ritonavir)</li> <li>• NNRTI + PI (με ή χωρίς χαμηλή δόση ritonavir)</li> <li>• NRTI(s) (βασιζόμενα σε τεστ αντοχής)+ NNRTI + PI (με ή χωρίς χαμηλή δόση ritonavir)</li> </ul>

## ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ANTIPIETROΪΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

### Πίνακας 6α. Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά των νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs)

Κοινόχρηστη ονομασία	Zidovudine (AZT, ZDV)	Didanosine (ddI)	Zalcitabine (ddC)	Emtricitabine (FTC)
<b>Ονομασία ιδιοσχευνάσματος</b>	Retrovir	Videx	Hivid	Emtriva
<b>Μορφή</b>	100 mg tabs, 250 mg caps 10 mg/mL πόσιμο εναιώρημα	100 mg tabs, 250, 400 mg EC tabs	0,75 mg tabs	200 mg hard gel caps
<b>Δοσολογία</b>	300 mg bid ή 200 mg tid ή σε συνδυασμό με 3TC (Combivir) 1 bid ή σε συνδυασμό με abacavir και 3TC (Trizivir) 1 bid	>60Kg: 200 mg bid(μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία) 400 mg QD(EC caps, μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία) <60Kg: 125 mg bid(μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία) ή 250 mg QD(EC caps, μασώμενα/διασπειρόμενα δισκία) Λήψη ½ h πριν ή 2 h μετά φαγητό	0,75 mg bid	200 mg qd
<b>Βιοδιαθεσιμότητα</b>	60%	Δισκία: 40% Σκόνη: 30%	85%	93% Δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής
<b>Χρόνος υποδιπλασιασμού(օρός)</b>	1,1 h	1,6 h	1,2 h	10 h
<b>Χρόνος υποδιπλασιασμού(ενδοκυττάρια)</b>	3 h	25-40 h	3 h	39 h
<b>Αποβολή</b>	Μεταβολίζεται σε γλυκουσυρονίδιο του AZT(GAZT) Νεφρική αποβολή του GAZT	Νεφρική αποβολή 50%	Νεφρική αποβολή 70%	Νεφρική αποβολή. Ρύθμιση δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια
<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	Καταστολή του μυελού των οστών: Αναιμία και/ή λευκοπενία Υποκειμενικά ενοχλήματα: Δυσανεξία από το γαστρεντερικό, πονοκέφαλος, αισθησία, αδυναμία. Γαλακτική οξέωση με ηπατική στεάτωση (σπάνια, δυνητικά θανατηφόρα)	Παγκρεατίτιδα Περιφερική νευροπάθεια Ναυτία Διάρροια Γαλακτική οξέωση με ηπατική στεάτωση (σπάνια, δυνητικά θανατηφόρα)	Περιφερική νευροπάθεια Στοματίτιδα Γαλακτική οξέωση με ηπατική στεάτωση (σπάνια, δυνητικά θανατηφόρα)	Ελάχιστη τοξικότητα: Γαλακτική οξέωση με ηπατική στεάτωση (σπάνια, δυνητικά θανατηφόρα επιπλοκή της χρήσης των NRTIs)

## ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ANTIPIETROΪΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

### Πίνακας 6β. Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά των νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs)

Κοινόχρηστη ονομασία	Stavudine (d4T)	Lamivudine (3TC)	Abacavir (ABC)	Tenofovir (TDF)
Ονομασία ιδιοσκευάσματος	Zerit	Epivir	Ziagen	Viread
<b>Μορφή</b>	30, 40 mg tabs 1 mg/mL πόσιμο εναιώρημα Zerit XR 75 και 100mg παρατεταμένης απελευθέρωσης caps	150 mg tabs 10 mg/mL πόσιμο εναιώρημα	300 mg tabs 10 mg/mL πόσιμο εναιώρημα	300 mg tabs
<b>Δοσολογία</b>	>60Kg: 40 mg bid <60Kg: 30 mg bid Zerit XR: >60Kg: 100 mg qd <60Kg: 75mg qd	150 mg bid <50Kg: 2 mg/Kg bid ή σε συνδυασμό με ZDV (Trizivir) 1 bid H λήψη με ολκούσια αυξάνει τα επίπεδα του abacavir κατά 41%	300 mg bid ή σε συνδυασμό με 3TC και ZDV (Trizivir) 1 bid H λήψη με ολκούσια αυξάνει τα επίπεδα του abacavir κατά 41%	300 mg qd (Δεν συνιστάται για ασθενείς με κάθαρη κρεατινίνης <60 mL/min)
<b>Βιοδιαθεσιμότητα</b>	86%	86%	83%	25% σε νηστεία 39% με λιπαρό γεύμα
<b>Χρόνος υποδιπλασιασμού (օρούς)</b>	1,0 h	5-7 h	1,5 h	17 h
<b>Χρόνος υποδιπλασιασμού (ενδοκυττάρια)</b>	3,5 h	18 h	21 h	10-50 h
<b>Αποβολή</b>	Νεφρική αποβολή 50%	Νεφρική αποβολή (αμετάβλητο)	Μεταβολίζεται από την αλκοολική δεϋδρογενάση και τη γλυκουρονική τρανσφεράζη	Νεφρική αποβολή με σπειραματική διήθηση και ενεργό σωληναριακή απέκκριση
<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	Περιφερική νευροπάθεια Γαλακτική οξέωση με ηπατική στεάτωση (υπάνια, δυνητικά θανατηφόρα)	(Ελάχιστα τοξικό) Γαλακτική οξέωση με ηπατική στεάτωση (υπάνια, δυνητικά θανατηφόρα)	Νεφρική αποβολή των μεταβολίτων 82% Αντίδραση υπερευαισθησίας (δυνητικά θανατηφόρα) : πυρετός, εξάνθημα, οινική συμφόρηση, ναυτία, εμετός, διάρροια, καταβολή, ανορεξία, συμπτώματα από το αναπνευστικό (χυνάγχη, βήχας, δύσπνοια) Γαλακτική οξέωση με ηπατική στεάτωση (υπάνια, δυνητικά θανατηφόρα)	Καταβολή Κεφαλαλγία Διάρροια Ναυτία Εμετός Μετεωρισμός Γαλακτική οξέωση με ηπατική στεάτωση (υπάνια, δυνητικά θανατηφόρα)

**Πίνακας 7. Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά των μη νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs)**

<b>Κοινόχρηστη ονομασία</b>	<b>Nevirapine</b>	<b>Delavirdine</b>	<b>Efavirenz</b>
<b>Ονομασία ιδιοσχευάσματος</b>	Viramune	Rescriptor	Stocrin
<b>Μορφή</b>	200 mg tabs 50 mg/5mL πόσιμο ενυαλόημα	100 mg tabs 200 mg tabs	50, 100, 200 mg caps
<b>Δοσολογία</b>	200 mg po qd x 14 ημ. μετά 200 mg po bid	400 mg po tid(4 tabs 100 mg διαλυμένες σε 1/3 ποτήρι νερό)	600mg qd
<b>Βιοδιαθεσιμότητα</b>	> 90%	85%	42%(ανξάνει με λιπαρό γεύμα)
<b>Χρόνος υποδιπλασιασμού(օρός)</b>	25 -30 hrs	5,8 hrs	40 - 55 hrs
<b>Αποβολή</b>	Μεταβολίζεται από το κυττόχρωμα p450(επαγγέας του 3A) 80% αποβάλλεται στα ούρα(γλυκορουνιδιωμένοι μεταβόλιτες, < 5% αμετάβλητο), 10% στα κόπρανα	Μεταβολίζεται από το κυττόχρωμα p450(ανταγωνιστής του 3A) 51% αποβάλλεται στα ούρα(< 5% αμετάβλητο), 44% στα κόπρανα	Μεταβολίζεται από το κυττόχρωμα p450 (επαγγέας/ανταγωνιστής του 3A) 14-34% αποβάλλεται στα ούρα(γλυκορουνιδιωμένοι μεταβόλιτες, < 1% αμετάβλητο), 16-61% στα κόπρανα
<b>Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις</b>	Επάγει τα ένζυμα του κυττοχρώματος p450 •Πιθανές αλληλεπιδράσεις με τα παρακάτω φάρμακα - προσεκτική παρακολούθηση σε συγχορήγηση: rifampin, rifabutin, αντιεπιληπτικά, αναστολείς πρωτεΐνης, triazolam, midazolam	Αναυτέλλει τα ένζυμα του κυττοχρώματος p450 •Δεν συνιστάται η σύγχρονη χορήγηση με: terfenadine, astemizole, alprazolam, midazolam, cisapride, rifampin, rifabutin, triazolam, παράγωγα εργοταμίνης, αμφεταμίνες, nifedipine, αντιεπιληπτικά(phenytoin, carbamazepine, phenobarbital) •Η delavirdine ανξάνει τα επίπεδα των: clarithromycin, dapsone, quinidine, warfarin, indinavir, saquinavir •Με αντιόξινα και didanosine: χορήγηση με διαφορά 1 hr	•Επάγει /αναυτέλλει τα ένζυμα του κυττοχρώματος p450A4: Οι συγκεντρώσεις των συγχρογηγούμενον φαρμάκων μπορούν να ανξάνονται ή να ελαττώνονται, ανάλογα με την ειδική ενζυματική οδό που εμπλέκεται. •Δεν συνιστάται η σύγχρονη χορήγηση με: astemizole, midazolam, triazolam, cisapride, παράγωγα εργοταμίνης. •Μειώνει τα επίπεδα των indinavir (31%), saquinavir (62%) και ανξάνει τα επίπεδα των nelfinavir (20%) και ritonavir (18%). •Χρειάζονται προσεκτική παρακολούθηση όταν συγχορηγούνται: warfarin, clarithromycin, rifampin, rifabutin, ethinyl estradiol.

<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	Εξάνθημα Αύξηση τρανσαμινών Ηπατίτιδα	Εξάνθημα Αύξηση τρανσαμινών Κεφαλαιγία	Εξάνθημα Συμπτώματα από το ΚΝΣ Αύξηση τρανσαμινών Ψευδώς θετικό αποτέλεσμα για κανναβινοειδή Τερατογόνο σε πιθήκους
-------------------------------	---	--	---

## Πίνακας 8a. Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά των αναστολέων πωτεύσης(PIs)

Κοινόχρηστη ονομασία	Indinavir	Saquinavir		Nelfinavir	Atazanavir
Ονομασία ιδιο-σκευασμάτος	Crixivan	Invirase		Fortovase	Reyataz
Μορφή	200, 333, 400 mg caps	200 mg caps	200 mg caps	250 mg tabs 50 mg/gr oral powder	100-150-200mg caps
Δοσολογία	800 mg tid 1h πριν ή 2h μετά τα γεύματα. Μπορεί να ληφθεί με αποβοτυρωμένο γάλα ή γεύμα με χαμηλά λιπαρά. Λήψη με διαφορά 1h από το ddI	Δεν συνιστάται ως μοναδικός PI <b>Me Ritonavir:</b> •(ritonavir 100 mg + Invirase 1000mg)bid •Ritonavir 400mg + Invirase 400mg bid	1200 mg tid <b>Me Ritonavir:</b> •(ritonavir 100 mg + Fortovase 1000mg) bid • R i t o n a v i r 400mg + Fortovas e 400mg bid	750 mg tid ή 1250 mg bid Λήψη με τροφή(ελαφρύ γεύμα)	•400mg qd. •Εάν χρησιμηθεί με efavirenz (ή tenofovir): ritonavir 100 mg + atazanavir 300 mg qd
Βιοδιαθεσμότητα	65%	hard gel caps: 4%, αυτοθής	soft gel caps	20-80% Μη καθορισμένη	μη καθορισμένη (ανάγνεται με την λήψη τροφής)
Χρόνος υποδιπλασιασμού(ορός)	1,5-2 hr	1-2 hr	1-2 hr	3,5-5 hr	7 h
Μεταβολισμός	Ανταγωνιστής του κυττοχρόματος P450 3A4	Ανταγωνιστής του κυττοχρόματος P450 3A4	Ανταγωνιστής του κυττοχρόματος P450 3A4	Ανταγωνιστής του κυττοχρόματος P450 3A4	Ανταγωνιστής και υπόπορος του κυττοχρόματος P450 3A4
Συνθήκες φύλαξης	Θερμοκρασία δωματίου	Θερμοκρασία δωματίου	Σε ψυγείο ή σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 3 μήνες)	Θερμοκρασία δωματίου	Θερμοκρασία δωματίου
Ανεπιθύμητες ενέργειες	<ul style="list-style-type: none"> <li>Νεφρολοθίαση</li> <li>Δυσανέξια από το γαστρεντερικό, ναυτία</li> <li>Αυξημένη έμμεση υπερχολερουθριναμία (χωρίς οπιματία)</li> <li>Κεφαλαλγία, αδυναμία, θάψιος ζάψης, έξαλη, εξάνθημα, μεταλλακή γεύση, θρομβοποτενία</li> <li>Υπεργλυκαμία</li> <li>Ανακατανομή από το γαστρεντερικό, ναυτία, διάρροια, κεφαλαλγία, αύξηση τρανσιτικών, γεύση, θάψιος ζάψης, έξαλη, εξάνθημα, μεταλλακή γεύση, θρομβοποτενία</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Δυσανέξια από το γαστρεντερικό, ναυτία, διάρροια</li> <li>Κεφαλαλγία</li> <li>Αύξηση τρανσιτικών</li> <li>Υπεργλυκαμία</li> <li>Ανακατανομή από το γαστρεντερικό, ναυτία, διάρροια, κεφαλαλγία, αύξηση τρανσιτικών, γεύση, θάψιος ζάψης, έξαλη, εξάνθημα, μεταλλακή γεύση, θρομβοποτενία</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Δυσανέξια από το γαστρεντερικό, ναυτία, διάρροια, κεφαλαλγία, αύξηση τρανσιτικών, γεύση, θάψιος ζάψης, έξαλη, εξάνθημα, μεταλλακή γεύση, θρομβοποτενία</li> <li>Κεφαλαλγία</li> <li>Αύξηση τρανσιτικών</li> <li>Υπεργλυκαμία</li> <li>Ανακατανομή από το γαστρεντερικό, ναυτία, διάρροια, κεφαλαλγία, αύξηση τρανσιτικών, γεύση, θάψιος ζάψης, έξαλη, εξάνθημα, μεταλλακή γεύση, θρομβοποτενία</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Διάρροια</li> <li>Υπεργλυκαμία</li> <li>Ανακατανομή λιπαρών και διαταραχών στα λιπίδια</li> <li>Κεφαλαλγία</li> <li>Αύξηση τρανσιτικών</li> <li>Υπεργλυκαμία</li> <li>Ανακατανομή λίπους και διαταραχές στα λιπίδια</li> <li>Πιθανά επεισόδια αυξημένης αιμορραγίας σε ασθενείς με αιμοφλέγμα</li> <li>Πιθανά επεισόδια αυξημένης αιμορραγίας σε ασθενείς με αιμοφλέγμα</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Έμμεση υπερχολεροθριναμία</li> <li>Παράταση PR διαστήματος (σε μερικές περιπτώσεις αυποπομπικός 1ou βαθμού AV απολευτικός)</li> <li>Προσεκτική χορήγηση σε αιθενείς με νοσήματα ή αγωγές που μπορούν να προκαλέσουν παράταση PR διαστήματος</li> <li>Υπεργλυκαμία</li> <li>Ανακατανομή λίπους</li> </ul>

λίπους και διαταραχές στα λιπάδια •Πίθανά επεισόδια αληγμένης αυμορραγίας σε ασθενείς με αυμορρά		•Πιθανότητα αυξημένων αιμορραγικών επεισοδίων σε αιμορραγία φυλλώματα
---	--	---

**Πίνακας 8β. Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά των αναστολέων πρωτεάστης (PIs)**

Κονόχρηστη ονομασία	Ritonavir	Amprenavir	Lopinavir + Ritonavir	Fosamprenavir
<b>Ονομασία ιδιοσκευάσματος</b>	Norvir	Agenerase	Kaletra	Telzir
<b>Μορφή</b>	100 mg caps 600 mg/7,5ml πόσιμο διάλυμα	50 mg, 100 mg caps 15 mg/mL πόσιμο διάλυμα	133,3 mg lopinavir + 33,3 mg ritonavir caps 133,3 mg lopinavir + 33,3 mg ritonavir/mL πόσιμο διάλυμα	700 mg tab
<b>Δοσολογία</b>	600 mg bid* Λήψη με τροφή επιθυμητή Λήψη με διαφορά 1h από το ddI	>50 kg: 1200 bid(caps) 1200 bid (πόσιμο διάλυμα) <50 kg: 20 mg/kg bid (caps) max 2400 mg/ημ <50 kg: 1,5 mL/kg bid (πόσιμο διάλυμα) max 2800 mg/ημ	400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir bid	<u>Σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς:</u> •f-APV 1400 mg bid •(f-APV 1400 mg + RTV 200 mg) qd •(f-APV 700 mg + RTV 100 mg)bid <u>Σε ήδη θεραπευόμενους με PI ασθενείς (ημερήσια δόση δεν συνιστάται) (f-APV 700 mg + RTV 100 mg) bid</u> <u>Συγχοοίγηση με efavirenz (unboosted f-APV δεν συνίσταται)</u> •(f-APV 700 mg + RTV 100 mg) bid •(f-APV 1400 mg + RTV 300 mg) qd
<b>Βιοδιαθεσμότητα</b>	Μη καθορισμένη	Με ή χωρίς φαρμητό. Να αποφεύγεται λιπαρό γεύμα	Με φαρμητό	Μη καθορισμένη και ανεξάρτητη από την λύψη φαρμητού
<b>Χρόνος υποδιπλασιασμού (ορός)</b>	3-5 hr	7,1-10,6 h	5-6 h	7,7 h
<b>Μεταβολισμός</b>	Κυττόχρωμα P450 3A4>2D6 Ισχυρός ανταγωνιστής του 3A4	Ανταγωνιστής του κυττοχρόματος P450 3A4	Ανταγωνιστής του κυττοχρόματος P450 3A4	Ανταγωνιστής, επαγγέλματος και υπόπτωμα του κυττοχρόματος P450 3A4
<b>Συνθήκες φύλαξης</b>	Σε ψυγείο. Μη απαραίτητο για το πόσιμο διάλυμα, εάν χρησιμοποιηθεί μέσα σε 30 ημέρες	Θερμοκρασία δωματίου	Στο ψυγείο σταθερό μέχρι την ημερομηνία που αναγράφεται στη συσκευασία. Σε θερμοκρασία δωματίου, σταθερό για 2 μήνες.	Θερμοκρασία δωματίου
<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	•Δυσανεξία από το γαστροεντερικό, ναυτία, εμετός, διάρροια	•Δυσανεξία από το γαστροεντερικό, ναυτία, εμετός, διάρροια	•Δυσανεξία από το γαστροεντερικό, ναυτία, εμετός, διάρροια •Καταβολή	•Δερματικό εξάνθημα •Διάρροια, ναυτία, έμετος •Πονοκέφαλος

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Παρατησθήσεις (περιοπτοματικές-άχων)</li> <li>• Ηπατίτιδα</li> <li>• Παγκρεατίτιδα</li> <li>• Αδυναμία</li> <li>• Διαταραχές γεύσης</li> <li>• Αύξηση τριγλυκεριδίων (&gt;200%), τρανσαμινασών, CPK, ουρικού οξέος</li> <li>• Υπεργλυκαιμία</li> <li>• Ανακατανομή λίπους και πους και διαταραχές στα λιπίδια</li> <li>• Υπεργλυκαιμία ανακατανομή λίπους και πους και διαταραχές στα λιπίδια</li> <li>• Πιθανά επεισόδια αυξημένης αιμορραγίας σε αιθενείς με αιμοφιλία</li> <li>• Το πόσιμο διάλυμα περιέχει propylene glycol. Αντενδείκνυται σε εγκύους, παιδιά ηλικίας &lt;4 χρόνων, αιθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια και αιθενείς που λαμβάνουν δισουλφιδάμη ή μετρονιδαζόλη</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Εξάνθημα</li> <li>• Παρασθησίες (περιοπτοματικές)</li> <li>• Αύξηση τρανσαμινασών</li> <li>• Υπεργλυκαιμία</li> <li>• Ανακατανομή λίπους και διαταραχές στα λιπίδια</li> <li>• Πιθανά επεισόδια αυξημένης αιμορραγίας σε αιθενείς με αιμοφιλία</li> <li>• Το πόσιμο διάλυμα περιέχει 42% αλκοόλ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αύξηση τρανσαμινασών</li> <li>• Υπεργλυκαιμία</li> <li>• Ανακατανομή λίπους και διαταραχές λιπιδίων</li> <li>• Αυξημένα αιμορραγικά επεισόδια σε αιμορραφήλικούς αιθενείς</li> <li>• Το πόσιμο διάλυμα περιέχει 42% αλκοόλ</li> </ul>
<b>Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις</b>	Ποικίλες και μερικές φορές επακίνδυνες αλληλεπιδράσεις με φάρμακα που μεταβολίζονται από το κυττόχρωμα P450. Συμβουλευτείτε τους ιατρούς πάντας		

\*Συνιστάται έναρξη χορήγησης με κλιμακούμενες δόσεις για το Ritonavir: Ημ. 1-2: 300 mg bid, ημ.3-5: 400mg bid, ημ.6-13: 500mg bid, ημ. 14: 600 mg bid. Συνδυασμός με Saquinavir(400-600 mg po bid) και Ritonavir(400-600 mg po bid)

**Πίνακας 9. Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά των αναστολέων σύντηξης (FIs)**

Κοινόχρηστη ονομασία	Enfuvirtide
Ονομασία ιδιοσκευάσματος	Fuzeon
<b>Μορφή</b>	• ENEΣΙΜΟ (σε λυοφυλοποιημένη μορφή)
<b>Δοσολογία</b>	• Μιας χορήσης φιαλίδιο περιέχει 108 mg enfuvirtide και ανασυστίνεται με 1,1 ml αποστειρωμένου H <sub>2</sub> O για να χορηγηθούν περίπου 90 mg/ml. 90 mg (1 ml υποδοροφώς) bid
<b>Βιοδιαθεσιμότητα</b>	84.3% σε υποδόρια χορήγηση συγκρινόμενη με την ενδοφλέβια
<b>Χρόνος υποδιπλασιασμού(ορός)</b>	3.8 h
<b>Μεταβολισμός</b>	Καταβολίζεται στα δομικά του αμινοξέα με συνέπεια την ανακύκλωση των αμινοξέων στον οργανισμό
<b>Συνθήκες φύλαξης</b>	Σε θερμοκρασία δωματίου. Το ανασυσταθέν διάλυμα διατηρείται στους 2-8 °C και χρησιμοποιείται εντός 24 h
<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Τοπικές αντιδράσεις στο σημείο υποδόριας χορήγησης (πόνος, ερύθημα, οπληρότητα, οξύδια, κύντες, κνημός, επχυμώσεις)</li> <li>• Αυξημένος κίνδυνος μικροβιακής πνευμονίας</li> <li>• Αντιδράσεις υπερευναισθησίας (&lt;1%) - εξάνθημα, πυρετός, ναυτία, έμετος, ρήγος, υπόταση, αύξηση τρανσαμινασών</li> <li>• Μπορεί να ξαναεμφανίζονται σε επαναχορήγηση</li> </ul>

## Πίνακας 10. Φάρμακα που δεν πρέπει να συγχορηγούνται με PI

Κατηγορία φαρμάκου	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Amprenavir Fosamprenavir	Nelfinavir	Lopinavir + Ritonavir	Atazanavir
Αναστολείς C <sub>a++</sub>	-	bepridil	-	bepridil	bepridil	-	bepridil
Καρδιολογικά	-	amiodarone flecainide propafenone quinidine	-	-	-	flecainide propafenone	-
Αντιλιπιδιαμικά	simvastatin lovastatin						
Αντιμυκοβακτηριδιακά	rifampin	-	rifampin rifabutin	rifampin	rifampin	rifampin	rifampin
Αντισταμινικά	astemizole terfenadine						
Γαστρενετερικό	cisapride	cisapride	cisapride	cisapride	cisapride	cisapride	Cisapride, αναστολείς αντίλιπα πρωτοτύπων
Νευροληπτικά	-	clozapine pimozide	-	pimozide	-	pimozide	pimozide
Ψυχοτρόπα	midazolam triazolam						
Αγγειοσυσπαστικά	dihydroergotamin e (D.H.E. 45) ergotamine (διάφορες μορφές)						
Φυτικά	St. John's wort						
Διάφορα	Atazanavir			Delavirdine			Indinavir

Προτεινόμενα εναλλακτικά φάρμακα:

Simvastatin, lovastatin: atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, cerivastatin (με προσοχή)  
Rifabutin: clarithromycin, azithromycin (MAI, προφύλαξη); clarithromycin, azithromycin, ethambutol (MAI, θεραπεία)  
Astemizole, terfenadine: loratadine, fexofenadine, cetirizine  
Midazolam, triazolam: temazepam, lorazepam

## Πίνακας 11. Φάρμακα που δεν πρέπει να συγχορηγούνται με NNRTI

Κατηγορία φαρμάκου	Nevirapine	Delavirdine	Efavirenz
Αναστολείς C <sub>a++</sub>	-	-	-
Καρδιολογικά	-	-	-
Αντιλιπιδιαμικά	-	-	-
Αντιμυκοβακτηριδιακά	Ανεπαρκή δεδομένα	rifampin rifabutin	-
Αντισταμινικά	-	astemizole terfenadine	astemizole terfenadine
Γαστρενετερικό	-	cisapride H-2 αναστολείς Αναστολείς αντίλιπα πρωτοτύπων	cisapride
Νευροληπτικά	-	-	-
Ψυχοτρόπα	-	midazolam triazolam	midazolam triazolam
Αγγειοσυσπαστικά	-	dihydroergotamine (D.H.E. 45) ergotamine (διάφορες μορφές)	dihydroergotamine (D.H.E. 45) ergotamine (διάφορες μορφές)
Διάφορα		Amprenavir Fosamprenavir	

Προτεινόμενα εναλλακτικά φάρμακα:

Simvastatin, lovastatin: atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, cerivastatin (με προσοχή)  
Rifabutin: clarithromycin, azithromycin (MAI, προφύλαξη); clarithromycin, azithromycin, ethambutol (MAI, θεραπεία)  
Astemizole, terfenadine: loratadine, fexofenadine, cetirizine  
Midazolam, triazolam: temazepam, lorazepam

**Πίνακας 12. Συνιστώμενες δόσεις Αντιρετροϊκών Φαρμάκων σε ασθενείς με Νεφρική ή Ηπατική Δυσλειτουργία**

Εμπορική Ονομασία	Ημερήσια Δόση	Δοσολογία σε Νεφρική Ανεπάρκεια	Δοσολογία σε Ηπατική Ανεπάρκεια
<b>Νουκλεοσιδικοί Αναστολείς Ανάστροφης Μεταγραφάσης</b>			
Abacavir* (Ziagen)	300mg PO BID	Δε μεταβάλλεται η δοσολογία	Καμία σύσταση
Didanosine (Videx <sup>R</sup> )	$\geq 60\text{kg}$ : 400mg PO qd  $\leq 60\text{kg}$ : 250mg qd	<b>Δόση/ημέρα</b> $\text{CrCl (mL/min)} > 60\text{kg}$ $\leq 60\text{kg}$ 30-59                  200mg      125mg 10-29                  125mg      100mg $< 10$ 125mg      75mg <b>CAPD ή ασθενείς σε αιμοδιύλυση: η ίδια δόση όπως σε <math>\text{CrCl} &lt; 10 \text{ mL/min}</math></b>	Καμία σύσταση
Emtricitabine (Emtriva <sup>R</sup> )	200mg PO qd	$\text{CrCl (mL/min)}$ <b>Δόση</b> 30-49                  200mg q48h 15-29                  200mg q72h $< 15$ 200mg q96h <b>Ασθενείς σε αιμοδιύλυση: 200mg q96h (η δόση μετά την αιμοδιύλυση αν η δόση δίνεται την ημέρα της αιμοδιύλυσης)</b>	Καμία σύσταση
Lamivudine* (Epivir <sup>R</sup> )	300mg PO qd or 150mg PO BID	$\text{CrCl (mL/min)}$ <b>Δόση</b> 30-49                  150mg qd 15-29                  150mg x 1, μετά 100 mg qd 5-14                  150mg x 1, μετά 50 mg qd $< 5$ 150mg x 1, μετά 25 mg qd <b>Δεν υπάρχουν στοιχεία στην αιμοδιύλυση</b>	Καμία σύσταση
Stavudine (Zerit <sup>R</sup> )	$\geq 60\text{kg}$ 40mg PO BID  $\geq 60\text{kg}$ 30mg PO BID	<b>Δόση</b> $\text{CrCl (mL/min)} > 60\text{kg}$ $\leq 60\text{kg}$ 26-50                  20mg q12h      15mg q12h 10-25                  20mg q24h      15mg q24h <b>Αιμοδιύλυση - ίδια δόση με <math>\text{CrCl} 10-25 \text{ mL/min}</math>, η δόση μετά την αιμοδιύλυση την ημέρα της αιμοδιύλυσης</b>	Καμία σύσταση
Tenofovir (Viread <sup>R</sup> )	300mg PO qd	$\text{CrCl (mL/min)}$ <b>Δόση</b> >50                  300mg qd 30-49                  300mg q48h 10-29                  300mg biw ESRD                  300mg q wk	Καμία σύσταση
Zalcitabine (Hivid <sup>R</sup> )	0.75mg PO TID	$\text{CrCl (mL/min)}$ <b>Δόση</b> 10-40                  0.75mg BID $< 10$ 0.75mg qd <b>Δεν υπάρχουν στοιχεία στην αιμοδιύλυση</b>	Καμία σύσταση
Zidovudine* (Retrovir <sup>R</sup> )	300mg PO BID	Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή αιμοδιύλυση: 100mg TID	Καμία σύσταση
<b>Μη Νουκλεοσιδικοί Αναστολείς Ανάστροφης Μεταγραφάσης</b>			
Delavirdine (Rescriptor <sup>R</sup> )	400mg PO TID	Δε μεταβάλλεται η δοσολογία	Καμία σύσταση Χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς

			με ηπατική ανεπάρκεια
Efavirenz (Sustiva <sup>R</sup> )	600mg PO qd	Δε μεταβάλλεται η δοσολογία	Καμία σύσταση Χρησιμοποιείται με προσοχή σε αιθενείς με ηπατική ανεπάρκεια
Nevirapine (Viramune <sup>R</sup> )	200mg PO BID	Δε μεταβάλλεται η δοσολογία	Δεν υπάρχουν στοιχεία Αποφυγή χρήσης σε αιθενείς με μετρίου έως ισοβαρού βαθμού ηπατική ανεπάρκεια

**Πίνακας 13. Συνιστώμενες δόσεις Αντιρετροϊκών Φαρμάκων σε αιθενείς με Νεφρική ή Ηπατική Δυσλειτουργία**

Εμπορική Ονομασία	Ημερήσια Δόση	Δοσολογία σε Νεφρική Ανεπάρκεια	Δοσολογία σε Ηπατική Ανεπάρκεια
<b>Αναστολείς Πρωτεάσης</b>			
Amprenavir (Agenerase <sup>R</sup> )	1,200mg PO BID	Δε μεταβάλλεται η δοσολογία	<u>Child-Pugh Score</u> Δόση 5-8 450mg BID 9-12 300mg BID
Atazanavir (Reyataz <sup>R</sup> )	400mg PO qd	Δε μεταβάλλεται η δοσολογία	<u>Child-Pugh Class</u> Δόση Class B 300mg qd Class C δεν συνίστ.
Fosamprenavir (Telzir <sup>R</sup> )	1,400 mg PO BID	Δε μεταβάλλεται η δοσολογία	<u>Child-Pugh Score</u> Δόση 5-8 700mg BID 9-12 δεν συνίστ. Ritonavir boosting να μη χρησιμοποιείται σε αιθενείς με ηπατική δυσλειτουργία
Indinavir (Crixivan <sup>R</sup> )	800mg PO q8h	Δε μεταβάλλεται η δοσολογία	Ήπια έως μετρίου βαθμού ηπατική ανεπάρκεια οφειλόμενη σε κίρρωση:600mg q8h
Lopinavir/ritonavir (Kaletra <sup>R</sup> )	400mg/100 mg PO BID	Δε μεταβάλλεται η δοσολογία	Καμία σύσταση. Χρησιμοποιείται με προσοχή σε αιθενείς με ηπατική ανεπάρκεια
Nelfinavir (Viracept <sup>R</sup> )	1,250mg PO BID	Δε μεταβάλλεται η δοσολογία	Καμία σύσταση. Χρησιμοποιείται με προσοχή σε αιθενείς με ηπατική ανεπάρκεια
Ritonavir (Norvir <sup>R</sup> )	600mg PO BID	Δε μεταβάλλεται η δοσολογία	Καμία ρύθμιση δοσολογίας σε ήπια ηπατική ανεπάρκεια. Ανεπαρκή στοιχεία για μέτρια έως ισοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Συνιστάται προσεκτική χρήση.
Saquinavir soft gel cap	1,200mg TID	Δε μεταβάλλεται η δοσολογία	Καμία σύσταση. Χρησιμοποιείται με προσοχή σε αιθενείς με

(Fortovase <sup>R</sup> )			ηπατική ανεπάρκεια
<b>Αναστολείς Σύντηξης</b>			
Enfuvirtide (Fuseon <sup>R</sup> )	90mg SQ q 12h	Δε μεταβάλλεται η δοσολογία	Καμία σύσταση

Combivir και Trizivir δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε αυθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Υπολογισμός	Άνδρες	Γυναίκες
κάθαρσης κρεατινίνης	$(140\text{-ηλικά σε έτη}) \times \text{βάρος (kg)}$ 72 x S.Cr	$(140\text{-ηλικά σε έτη}) \times \text{βάρος (kg)} \times 0.85$ 72 x S.Cr

### Child-Pugh Score

Σημείο	Βαθμολογία		
	1	2	3
Εγκεφαλοπάθεια*	Όχι	Βαθμός 1-2	Βαθμός 3-4
Αυσκήτης	Όχι	Ήπιος ή ρυθμιζόμενος με διουρητικά	Μέτριος ή ανθεκτικός σε διουρητικά
Αλβουμίνη	> 3,5 g/dL	2,8 έως 3,5 g/dL	< 2,8 g/dL
Ολική χολερυθρίνη ή τροποποιημένη ολική χολερυθρίνη**	< 2 mg/dL (<34 μ mol/L) < 4 mg/dL	2 έως 3 mg/dL (34 μ mol/L έως 50 μ mol/L) 4-7 mg/dL	> 3 mg/dL (>50 μ mol/L) > 7 mg/dL
Χρόνιος προθρομβίνης ( παράταση sec) ή INR	<4 <1,7	4-6 1,7-2,3	>6 >2,3

\*NB: Βαθμοί Εγκεφαλοπάθειας

Βαθμός 1: Ήπια σύγχυση, ανησυχία, καταβολή, λεπτός τρόμος, αργός προσανατολισμός

Βαθμός 2: Υπνηλία, αποπροσανατολισμός, αστηριξία

Βαθμός 3: Υπνηλία, έντονη σύγχυση, ακατανόητος λόγος, υπεραερισμός, ακράτια

Βαθμός 4: Κώμα, μη στήριξη σώματος, χαλαρώτητα

\*\* Τροποποιημένη ολική χολερυθρίνη χρησιμοποιείται για τη μέτρηση σε αυθενείς που έχουν Gilbert's Syndrome ή που λαμβάνουν indinavir

### Child-Pugh ταξινόμηση

Child-Pugh Κατηγορία A=5-6 βαθμοί, Κατηγορία B=7-9 βαθμοί, Κατηγορία C=>9 βαθμοί

## **ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΟΝ HIV**

### **IV. ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΟΝ HIV**

Ο κίνδυνος μετάδοσης της HIV λοιμωξής μετά από επαγγελματική διαδερματική έκθεση είναι μικρός, [0,3% (95% O.A. 0,2% - 0,5%)] και μικρότερος μετά από επαφή με βλεννογόνο [ 0,09% (95% O.A. : 0,006% - 0,5%). Δεν έχει πουσοτικοποιηθεί ο κίνδυνος μετάδοση μετά από επαφή με άθικτο δέρμα ή μετά από έκθεση σε σωματικά υγρά ή ιστούς εκτός από αίμα και θεωρείται εξαιρετικά χαμηλός.

Η εκτίμηση της πιθανότητας μετάδοσης επηρεάζεται ανάλογα με τον όγκο του υλικού στο οποίο έγινε η έκθεση του ατόμου και την τιμή του αικόνα φορτίου στο υλικό, π.χ. εάν το τραύμα είναι βαθύ (τραύμα από νυστέρι), εάν υπάρχει ορατό αίμα στην αιχμηρή συσκευή, εάν η βελόνα εισήλθε σε αιμοφόρο αγγείο, εάν η πηγή αφορά αισθενή σε τελικά στάδια της νόσου ή με υψηλό αικό φορτίο, εάν το δέρμα είχε εμφανή πύλη εισόδου ή η επαφή ήταν παρατεταμένη, τότε η πιθανότητα μετάδοσης αυξάνεται.

Όσον αφορά στο υλικό έκθεσης, υγρά με γνωστό κίνδυνο μετάδοσης της λοιμωξής είναι το αίμα, αιματηρά σωματικά υγρά, το σπέρμα, τα κολπικά υγρά και συμπυκνωμένο σε εργαστήρια HIV υλικό. Υγρά ύποπτα για μετάδοση HIV λοιμωξής είναι το πλευριτικό υγρό, το ENY, το περιτοναϊκό, το αρθρικό, το περικαρδιακό και το αμνιακό υγρό. Υλικά με αιμφίβολη μεταδοτικότητα της HIV λοιμωξής είναι τα κόπρανα, ο εμετός, τα ούρα, ο σίελος και τα δάκρυα (εκτός αν έχουν αιματηρή πρόστιμη).

Στα δεδομένα που επηρεάζουν τις συστάσεις για τη χορήγηση χημειοπροφύλαξης μετά από έκθεση στον HIV περιλαμβάνονται:

- Η γνώση μας για την παθογένευση της HIV λοιμωξής: κατά την πρωτολοιμωξή από HIV, η συστηματική λοιμωξη δεν προκύπτει άμεσα, αλλά αφήνει ένα χρονικό περιθώριο, μέσα στο οποίο η χημειοπροφύλαξη θα μπορούσε να τροποποιήσει ή να προλάβει τον αικό πολλαπλασιασμό.
- Η γνώση μας ότι η λοιμωξη μπορεί να προληφθεί με τη χορήγηση αντιρετροϊκών φαρμάκων (πειραματικά δεδομένα σε ζώα, χημειοπροφύλαξη μετά από έκθεση σε εργαζόμενους, πρόληψη μετάδοσης του ιού από την έγκυο στο νεογνό).

Εάν εργαζόμενος στο χώρο της υγείας εκτεθεί σε υλικό μολυσματικό ως προς τον HIV, απαιτείται να γίνουν άμεσα οι ακόλουθες ενέργειες:

1. Καθαρισμός του πεδίου επαφής με το μολυσματικό υλικό ως εξής :
  - α) Δέρμα : οχολαστικό πλύσιμο με νερό και σαπούνι.
  - β) Οφθαλμός : οχολαστικό ξέπλυμα με στείρο φυσιολογικό ορό ή άφθονο καθαρό νερό (όπως σε χημική έκθεση).
  - γ) Στόμα και μύτη : ξέπλυμα με άφθονο καθαρό νερό.
2. Το άτομο πηγή της έκθεσης πρέπει να ελεγχθεί με ορολογικές εξετάσεις για λοιμωξη από HIV, από τον ιό της ηπατίτιδας B(HBV) και τον ιό της ηπατίτιδας C(HCV), εκτός

αν οι πληροφορίες αυτές είναι γνωστές από τον ιατρικό τους φάκελο. Επιχειρείται η επιδημιολογική διερεύνηση της πιθανότητας το άτομο πηγή να είναι μολυσμένο(πχ, επιπλασμός της λοίμωξης στον πληθυνμό της περιοχής), αν δεν είναι δυνατόν να ελεγχθεί ή αρνείται. Πληροφορίες έμμεσες που μπορεί να έχουν σημασία είναι προηγούμενες εξετάσεις για HIV ή ηπατίτιδα, ανοσολογικός έλεγχος(αριθμός CD4+ T-λεμφοκυττάρων), ηπατικά ένζυμα(τρανσαμινάσες), ψηλικά συμπτώματα(ψηλικό σύνδρομο συμβατό με οξεία HIV πρωτοίμωξη ή με μη διαγνωσμένη ανοσοκαταστολή) και ιστορικό πρόσφατης έκθεσης σε HIV, HBV ή HCV(ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ή σεξουαλική επαφή με γνωστό οροθετικό άτομο). Αν το άτομο πηγή της έκθεσης είναι γνωστό ότι είναι HIV-οροθετικό, τότε όλες οι πληροφορίες που αφορούν στο στάδιο νόσου, τον αριθμό των CD4+ T-λεμφοκυττάρων, παρούσα και προηγούμενες θεραπείες, εξετάσεις αντοχής του HIV στα αντιρετροϊκά φάρμακα πρέπει να συλλεγούν για να αξιοποιηθούν στην επιλογή του σχήματος προφύλαξης.

3. Ο εργαζόμενος που υπέστη το απύχημα επίσης πρέπει να ελεγχθεί με ορολογικές εξετάσεις για λοίμωξη από HIV, από HBV και HCV. Τα αποτελέσματα από τις ορολογικές εξετάσεις και όλες οι υπόλοιπες πληροφορίες πρέπει να είναι διαθέσιμα σε μερικές ώρες, ώστε να γίνει εκτίμηση του κινδύνου και να ληφθεί η απόφαση για χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας ή όχι.

4. Λήψη μέτρων έναντι πιθανής μόλυνσης από HBV ή HCV(βλ. αντίτοιχες οδηγίες)

5. Εφαρμογή των αλγορίθμων που παρατίθενται στους πίνακες 10-12. Η χημειοπροφύλαξη πρέπει να χορηγείται το ταχύτερο δυνατό (μέσα στην πρώτη ώρα από την έκθεση). Αν και η αποτελεσματικότητά της μειώνεται αισθητά 36 ώρες μετά την έκθεση, η χορήγηση της συνιστάται και 72 ώρες αργότερα. Σε ειδικές περιπτώσεις με αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης, μπορεί να χορηγηθεί και μια εβδομάδα μετά την έκθεση. Η διάρκεια της είναι τέσσερις βδομάδες.

6. Αν ληφθεί απόφαση για χορήγηση χημειοπροφύλαξης, πρέπει να ληφθούν υπόψη όλα τα υποκείμενα νοσήματα που μπορεί να επηρεάσουν την επιλογή των φαρμάκων(πχ, εγκυμοσύνη, θηλασμός, νεφρική ή ηπατική νόσος) και αν πρόκειται για γυναίκα εργαζόμενη πρέπει να ξητηθεί αιμέσως εξέταση για πιθανή εγκυμοσύνη. Ο εργαζόμενος ενημερώνεται για τις αλληλεπιδράσεις των αντιρετροϊκών φαρμάκων καθώς και για τις παρενέργειες(εξάνθημα, πυρετός, οσφυαλγία, συχνουρία, αιματουρία, συμπτώματα υπεργλυκαιμίας), τα συμπτώματα των οποίων πρέπει να αναγνωρίζει και να αναφέρει, αν εμφανισθούν. Εργαστηριακός έλεγχος για πιθανές παρενέργειες γίνεται πριν την έναρξη της θεραπείας και μετά 2 βδομάδες(γενική αίματος, ηπατική, νεφρική λειτουργία και ανάλογα με τα φάρμακα για υπεργλυκαιμία, αρυνταλλουρία, αιματουρία, αιμολυτική αναίματα)

7. Ο εργαζόμενος θα ελεγχθεί πάλι ορολογικά για HIV μετά από 6, 8 και 24 βδομάδες ή αν παρουσιάζει σύνδρομο συμβατό με οξεία HIV πρωτοίμωξη, ενώ δεν συνιστώνται οι εξετάσεις άμεσης αναζήτησης του ιού (αντιγόνο p24, HIV-RNA).

8. Ο έλεγχος αντοχής του HIV στα αντιρετροϊκά φάρμακα στο άτομο πηγή δεν σημαίνει με κανένα τρόπο καθυστέρηση στην έναρξη της χημειοπροφύλαξης. Το σχήμα που αρχικά επιλέχτηκε, τροποποιείται ανάλογα με τα αποτελέσματα.

9. Συστήνεται στον εργαζόμενο αποφυγή σεξουαλικής επαφής ή χρήση προφυλακτικού(αποφυγή μετάδοσης-εγκυμοσύνης) για 6-12 βδομάδες, η αποφυγή δωρεάς αύματος ή οργάνων και αν πρόκειται για θηλάζουσα μητέρα, συζητείται το ενδεχόμενο διακοπής του θηλασμού.

10. Αντιρετροϊκά φάρμακα για έναρξη χημειοπροφύλαξης υπάρχουν διαθέσιμα σε όλα τα Νοσοκομεία της χώρας. Λόγω του κατεπείγοντος χρακατήρα της χρήσης των φαρμάκων αυτών και με ευθύνη του φαρμακείου υπάρχει απόθεμα για άμεση χορήγηση. Επίσης, τα φαρμακεία αυτά είναι υπεύθυνα για την χορήγηση θεραπείας στα φαρμακεία της περιφέρειας τους.

#### **Πίνακας 14. Συνιστώμενη αντι-HIV χημειοθεραπεία μετά από έκθεση βλεννογόνων ή αθικτου δέρματος**

Τύπος έκθεσης	Άτομο πηγή				
HIV-οροθετικό Κατηγορία 1 <sup>†</sup>	HIV-οροθετικό Κατηγορία 2 <sup>†</sup>	Άγνωστη οροθετικότητα	Πηγή άγνωστη	HIV-οροαρνητικό	
Μικρός όγκος(λίγες σταγόνες)	Συνιστάται βασικό σχήμα χημειοπροφύλαξης με 2 φάρμακα <sup>¶</sup>	Συνιστάται βασικό σχήμα χημειοπροφύλαξης με 2 φάρμακα	Γενικά όχι χημειοπροφύλαξη εκτός αν η πηγή έχει γνωστούς παράγοντες κινδύνου(2 φάρμακα)* *	Γενικά όχι χημειοπροφύλαξη, εκτός αν είναι πιθανή η έκθεση σε HIV-οροθετικά άτομα(2 φάρμακα) <sup>¶</sup>	Όχι χημειοπροφύλαξη
Μεγάλος όγκος(έντονο ο πιτσίλισμα με αίμα)	Συνιστάται βασικό σχήμα χημειοπροφύλαξης με 2 φάρμακα	Συνιστάται ευρύ σχήμα χημειοπροφύλαξης με 3 φάρμακα	Γενικά όχι χημειοπροφύλαξη εκτός αν η πηγή έχει γνωστούς παράγοντες κινδύνου(2 φάρμακα)* *	Γενικά όχι χημειοπροφύλαξη, εκτός αν είναι πιθανή η έκθεση σε HIV-οροθετικά άτομα(2 φάρμακα) <sup>¶</sup>	Όχι χημειοπροφύλαξη

\*Μετά από δερματική έκθεση, συνιστάται παραπολούθηση αν υπάρχει λύση συνεχείας(δερματίτιδα, ανοιχτό τραύμα, εκδορά) ή HIV-οροθετικό. Κατηγορία 1-απιμπομετατή HIV-λοίμωξη ή γνωστό χαπιλό ικό φορτίο(<1500 RNA copies/mL). HIV-οροθετικό, Κατηγορία 2-συμπτωματική HIV-λοίμωξη, AIDS, οξεία ορομετατροπή ή γνωστό υψηλό ικό φορτίο.

Η χορήγηση χημειοπροφύλαξης είναι προσαρτική-εξαπομίκνηση της απόφασης μετά από συζήτηση του ατόμου που εκτέθηκε με το γιατρό

\*\*Αν χορηγηθεί χημειοθεραπεία και στη συνέχεια το άτομο πηγή διαπιστωθεί ότι είναι HIV-οροαρνητικό, διακόπτεται

**Πίνακας 15. Συνιστώμενη αντι-HIV χημειοθεραπεία μετά από διαδερμική έκθεση \***

Τύπος έκθεσης	Άτομο πηγή				
	HIV-οροθετικό Κατηγορία 1*	HIV-οροθετικό Κατηγορία 2*	Αγνωστη οροθετικότητα	Πηγή άγνωστη	HIV-οροαρνητικό
Μικρής βαρύτητας <sup>†</sup>	Συνιστάται βασικό σχήμα χημειοπροφύλαξης με 2 φάρμακα	Συνιστάται ευρύ σχήμα χημειοπροφύλαξης με 3 φάρμακα	Γενικά όχι χημειοπροφύλαξη, εκτός αν η πηγή έχει γνωστούς παράγοντες κινδύνου(2 φάρμακα)* *	Γενικά όχι χημειοπροφύλαξη, εκτός αν είναι πιθανή η έκθεση σε HIV-οροθετικά άτομα(2 φάρμακα) <sup>§</sup>	Όχι χημειοπροφύλαξη
Μεγάλης βαρύτητας <sup>¶</sup>	Συνιστάται ευρύ σχήμα χημειοπροφύλαξης με 3 φάρμακα	Συνιστάται ευρύ σχήμα χημειοπροφύλαξης με 3 φάρμακα	Γενικά όχι χημειοπροφύλαξη, εκτός αν η πηγή έχει γνωστούς παράγοντες κινδύνου(2 φάρμακα)* *	Γενικά όχι χημειοπροφύλαξη, εκτός αν είναι πιθανή η έκθεση σε HIV-οροθετικά άτομα(2 φάρμακα) <sup>§</sup>	Όχι χημειοπροφύλαξη

\*HIV-οροθετικό, Κατηγορία 1-ασυμπτωματική HIV-λοιμώξη ή γνωστό χαμηλό ιατρικό φορτίο(<1500 RNA copies/mL). HIV-οροθετικό, Κατηγορία 2-συμπτωματική HIV-λοιμώξη, AIDS, οξεία ορομεταρροπή ή γνωστό υψηλό ιατρικό φορτίο.

†Μικρής βαρύτητας (συμπαγής βελόνα, επιφανειακή βλάβη)

Μεγάλης βαρύτητας(βαθύ τρύπημα, μεγάλου διαφετούματος βελόνα, ορατό αίμα στη βελόνα ή τη συσκευή, η βελόνα χωρισμοποιήθηκε σε αρτηρία ή φλέβα)

§Η χορηγήση χημειοπροφύλαξης είναι προαιρετική-εξαπομίκνηση της απόφασης μετά από ουζήτηση του ατόμου που εκτέθηκε με το γιατρό

\*\* Αν χορηγηθεί χημειοθεραπεία και στη συνέχεια το άτομο πηγή διαπιστωθεί ότι είναι HIV-οροαρνητικό, διακόπτεται

**Πίνακας 16: Σχήματα Χημειοπροφύλαξης βλεννογόνων ή άθικτου δέρματος\***

Είδος αντιρετροϊκού συνδυασμού	Ένδειξη χορήγησης	Αντιρετροϊκό Σχήμα
Βασικό	Επαγγελματική έκθεση στον HIV με αναγνωρισμένο κίνδυνο μετάδοσης ιού (βλ.πίνακες 10-11)	Βασικό σχήμα για 4 εβδομάδες ζιδόβουδίνη 600 mg/24ώρο (300mg x 2, ή 200mg x 3;ή 100mg x 6) μαζί με λαμιβούδίνη 150mg x 2 ημερησίως).
Ευρύ	Επαγγελματική έκθεση στον HIV με αναγνωρισμένο αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης ιού (μεγάλη ποσότητα αίματος, υψηλό HIV RNA στο αίμα)	Ευρύ σχήμα για 4 εβδομάδες. Το βασικό σχήμα μαζί με: Ινδιναβίρη 800mg x 3 ημερησίως ή νελφιναβίρη 750mg x 3 ημερησίως ή εφαβιρένζη 600mg ημερησίως.

## **ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΤΙΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΜΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΤΟΝ HIV (EURO-NONOPEP)**

### **1) ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΣΗ**

Μολονότι δεν υπάρχουν επιστημονικά δεδομένα που να στηρίζουν την πιθανή αποτελεσματικότητα της χημειοπροφύλαξης στις περιπτώσεις μη επαγγελματικής έκθεσης στον HIV (NONOPEP), η συνεχώς αυξανόμενη χορήγηση της θέτει διάφορα ερωτήματα στους ειδικούς σχετικά με την ορθή εφαρμογή της.

Το αίτημα για NONOPEP δεν είναι καθόλου αιμελητέο στην Ευρώπη (1,2,3,4). Περιέργως, στις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες δεν υπάρχουν επίσημες εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τον χειρισμό πιθανής σεξουαλικής, αιματογενούς ή άλλης μη επαγγελματικής έκθεσης στον HIV (12).

Διάφοροι παράγοντες δικαιολογούν την χορήγηση της NONOPEP:

- 1) Τα χαρακτηριστικά της παθογένειας της HIV λοίμωξης (13,14,15).
- 2) Τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της ART σε ζώα και σε επαγγελματική έκθεση στον άνθρωπο (16,17,18,19).
- 3) Η αποτελεσματικότητα της πρόληψης στην κάθετη μετάδοση (20).
- 4) Μελέτες σχετικές με το κόστος/αποτελεσματικότητα και κόστος/ωφέλη της NONOPEP (21,22).

Η επεξεργασία κοινών Ευρωπαϊκών συστάσεων στον χειρισμό της χημειοπροφύλαξης σε περιπτώσεις μη επαγγελματικής έκθεσης στον HIV αποτέλεσε κύριο αντικείμενο της πρώτης γενικής σύσκεψης εργασίας στις 19 και 20 Οκτωβρίου 2001. Οι συστάσεις αυτές βασίστηκαν στις τρέχουσες γνώσεις για την NONOPEP, ιδιαίτερα όσον αφορά στο κόστος/αποτελεσματικότητα και στην εκτίμηση του βαθμού επικινδυνότητας διαφορετικών τύπων έκθεσης στο HIV. Λάβαμε επίσης υπ'όψιν τις συστάσεις και αναφορές του CDC σχετικά με το χειρισμό της επαγγελματικής και μη επαγγελματικής έκθεσης στον HIV. Κάθε χώρα είναι ελεύθερη να προσαρμόσει αυτές τις συστάσεις σύμφωνα με τα δικά της επιδημιολογικά στοιχεία και τη δική της πολιτική, ειδικά όσον αφορά στις περιπτώσεις με την υπόδειξη "να θεωρηθεῖ".

### **2) ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ**

Θεωρούμε μη επαγγελματική έκθεση στον HIV όλες τις τυχαίες και σποραδικές περιπτώσεις κατά τις οποίες λαμβάνει χώρα επαφή με αίμα ή άλλα σωματικά υγρά (σπέρμα, κολπικές εκκρίσεις ή άλλα σωματικά υγρά) με δυνητικό κίνδυνο για HIV λοίμωξη ακόμη και αν έχουν ληφθεί μέτρα προφύλαξης, εκτός των περιπτώσεων έκθεσης επαγγελματιών υγείας στους χώρους υγείας ή σε εργαστήρια.

### **3) ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΕΚΘΕΣΗΣ**

Ο πίνακας 1 δείχνει τον διαφορετικό βαθμό κινδύνου μετάδοσης του HIV σε περιπτώσεις μη επαγγελματικής έκθεσης σύμφωνα με την βιβλιογραφία.

#### **πίνακας 1**

ΤΥΠΟΣ ΕΚΘΕΣΗΣ (Από γνωστό HIV + άτομο)	ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΤΟΥ HIV ΑΝΑ ΕΚΘΕΣΗ	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ
Τυχαίο τρύπημα βελόνας	0,2%-0,4%	19
Έκθεση βλεννογόνου	0,1%	31
Παθητική στοματική σεξουαλική επαφή	Ποικίλει από 0-6,6%	32,33
Ενεργητική κολπική σεξουαλική επαφή	≤ 0,1%	34-37
Ενεργητική πρωκτική σεξουαλική επαφή	≤ 0,1%	34-37
Παθητική κολπική σεξουαλική επαφή	0,01%-0,15%	34,36,38,39
Παθητική πρωκτική σεξουαλική επαφή	≤ 0,3%	33,37,39
Κοινή χρήση βελόνων από χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών	0,7%	40
Μετάγγιση	90-100%	41

Τα ποσοστά κινδύνου μετάδοσης του HIV δεν είναι απόλυτα. Ο κίνδυνος μετάδοσης εξαρτάται από τον τύπο έκθεσης αλλά και από παράγοντες όπως οι ακόλουθοι:

- Μολυσματικότητα: Υψηλό υπό φορτίο αυξάνει τον κίνδυνο (42)
- Γεννητικά, στοματικά έλκη, ΣΜΝ ή αιμορραγίες αυξάνουν τον κίνδυνο σεξουαλικής έκθεσης (39)
- Για τυχαία τρυπήματα από βελόνα το νωπό αίμα, το βαθύ τρύπημα ή η ενδοφλέβια ένεση αυξάνουν τον κίνδυνο μετάδοσης του HIV (19)

Όταν το άτομο είναι άγνωστο ο βαθμός κινδύνου καθορίζεται με βάση τον τύπο της έκθεσης, την επίπτωση του HIV στην ομάδα κινδύνου που ανήκει και/ή στην επίπτωση του HIV στην χώρα του.

### **4) ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΚΘΕΣΗ (PEP)**

Πρέπει να λαμβάνονται υπ'όψιν τα κάτωθι

1) Να εκτιμάται η συμπεριφορά κινδύνου του ατόμου, η πιθανή οροθετικότητα του και

- αν είναι δυνατόν να γίνεται έλεγχος αντισωμάτων για HIV
- 2)Να εκτιμάται ο κίνδυνος μετάδοσης του HIV σε σχέση με τον τύπο μετάδοσης καθώς και με την παρουσία παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο
  - 3)Να καθορίζεται το χρονικό διάστημα μεταξύ της έκθεσης και του αιτήματος για ιατρική φροντίδα. Η PEP θα πρέπει να χορηγείται μέσα σε 72 ώρες από την έκθεση. (48)
  - 4)Να γίνεται εργαστηριακή εκτίμηση σε όλα τα άτομα (έλεγχος για HIV αντισώματα στην αρχική επίσκεψη και τακτικά για τουλάχιστον 6 μήνες καθώς και έλεγχος για HBV, HCV και για ΣΜΝ.
  - 5)Στην περίπτωση χορήγησης ART η αγωγή πρέπει να αρχίσει το ταχύτερο δυνατόν. Η παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών πρέπει να περιλαμβάνει γενική αίματος και έλεγχο ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας στην αρχική επίσκεψη και τακτικά για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την έκθεση.
  - 6)Στις γυναίκες να γίνεται test κύησης και το αποτέλεσμα να λαμβάνεται υπ'όψιν πριν τη χορήγηση αγωγής.
  - 7)Το εκτεθειμένο άτομο θα πρέπει να στηριχθεί ψυχολογικά ώστε να αποφευχθούν επιπλέον εκθέσεις και στην περίπτωση χορήγησης αγωγής, να βελτιωθεί η συμμόρφωση προς αυτήν.
  - 8)**Η NONPEP δεν πρέπει να θεωρείται στρατηγική πρόληψης.**

#### **A-Σεξουαλική έκθεση:**

Επικίνδυνη σεξουαλική έκθεση είναι η "**χωρίς προφύλαξη σεξουαλική επαφή**"

#### **1- Γνωστό HIV (+) άτομο:**

- Παθητική πρωτική σεξουαλική επαφή Συνιστάται χημειοπροφύλαξη
- Ενεργητική πρωτική σεξουαλική επαφή Να θεωρηθεί το ενδεχόμενο χορήγησης χημειοπροφύλαξης
- Παθητική κολπική σεξουαλική επαφή Να θεωρηθεί
- Ενεργητική κολπική σεξουαλική επαφή Να θεωρηθεί
- Παθητική στοματική σεξουαλική επαφή με εκσπερμάτωση Να θεωρηθεί
- Πιτσίλισμα σπέρματος στο μάτι . Να θεωρηθεί
- Παθητική στοματική σεξουαλική επαφή χωρίς εκσπερμάτωση. Να αποθαρρυνθεί
- Σεξουαλική επαφή μεταξύ γυναικών Να αποθαρρυνθεί

Στην περίπτωση βιασμού ή παρουσίας παραγόντων υψηλού κινδύνου (για το άτομο-πηγή και το εκτεθειμένο άτομο): υψηλό υπό φορτίο του ατόμου, έμμηνος ρήση, αιμορραγίες κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής, γεννητικά έλκη, ΣΜΝ

- Ενεργητική πρωκτική σεξουαλική επαφή Συνιστάται
- Ενεργητική κολπική σεξουαλική επαφή Συνιστάται
- Παθητική κολπική σεξουαλική επαφή Συνιστάται
- Παθητική στοματική σεξουαλική επαφή με εκυπεριμάτωση Συνιστάται
- Σεξουαλική επαφή μεταξύ γυναικών Να θεωρηθεί

**2- Άγνωστο άτομο:**

α) Το άτομο ανήκει σε ομάδα υψηλού κινδύνου ή είναι από περιοχή υψηλής HIV επίπτωσης (τουλάχιστον 15%)

- Παθητική πρωκτική σεξουαλική επαφή Συνιστάται
- Παθητική κολπική σεξουαλική επαφή Να θεωρηθεί
- Ενεργητική πρωκτική σεξουαλική επαφή Να θεωρηθεί
- Ενεργητική κολπική σεξουαλική επαφή Να θεωρηθεί
- Παθητική στοματική σεξουαλική επαφή με εκυπεριμάτωση Να θεωρηθεί
- Άλλου είδους επαφές Να αποθαρρυνθεί

Στην περίπτωση βιασμού ή παρουσίας **παραγόντων υψηλού κινδύνου** (για το άτομο-πηγή και το εκτεθειμένο άτομο): υψηλό ιακό φροτίο του ατόμου, έμμηνος ωήση, αιμορραγίες κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής, γεννητικά έλκη, ΣΜΝ

- Ενεργητική πρωκτική σεξουαλική επαφή Συνιστάται
- Ενεργητική κολπική σεξουαλική επαφή Συνιστάται
- Παθητική κολπική σεξουαλική επαφή Συνιστάται
- Παθητική στοματική σεξουαλική επαφή με εκυπεριμάτωση Συνιστάται

β) Το άτομο **δεν** ανήκει σε ομάδα υψηλού κινδύνου ή είναι από περιοχή χαμηλής HIV επίπτωσης

- Παθητική πρωκτική σεξουαλική επαφή Να θεωρηθεί
- Άλλου είδους επαφές Να αποθαρρυνθεί

Στην περίπτωση βιασμού ή παρουσίας **παραγόντων υψηλού κινδύνου** (για το άτομο-πηγή και το εκτεθειμένο άτομο): υψηλό ιακό φροτίο του ατόμου, έμμηνος ωήση, αιμορραγίες κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής, γεννητικά έλκη, ΣΜΝ

- Παθητική πρωκτική σεξουαλική επαφή Να θεωρηθεί
- Παθητική κολπική σεξουαλική επαφή Να θεωρηθεί

- |  |                 |
|--|-----------------|
| • Ενεργητική πρωκτική σεξουαλική επαφή                 | Να θεωρηθεί     |
| • Ενεργητική κολπική σεξουαλική επαφή                  | Να θεωρηθεί     |
| • Παθητική στοματική σεξουαλική επαφή με εκυπεριμάτωση | Να θεωρηθεί     |
| • Άλλου είδους επαφές                                  | Να αποθαρρυνθεί |

**Β.-Έκθεση χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών:**

**1- Γνωστό HIV (+) άτομο:**

- Κοινή χρήση βελόνας ή σύριγγας Συνιστάται
- Υλικά\* κοινής χρήσης μέσα στην ομάδα Να θεωρηθεί

**2- Αγνωστο άτομο:**

- Κοινή χρήση βελόνας ή σύριγγας Να αποθαρρυνθεί
- Υλικά\* κοινής χρήσης μέσα στην ομάδα Να αποθαρρυνθεί

Στην περίπτωση που η επίπτωση της HIV λοίμωξης στην ομάδα είναι >15%

- Κοινή χρήση βελόνας, σύριγγας ή άλλων υλικών\*

Να θεωρηθεί

\*όπως: σκενή τήξης των ναρκωτικών, βαμβάκι που χρησιμοποιείται σαν φίλτρο ή νερό για να πλυνθεί η σύριγγα)

**Γ.-Έκθεση σε άλλες βελόνες:**

- Τρύπημα από εγκαταλειμμένη βελόνα Να αποθαρρυνθεί
- Επίθεση με βελόνα Να αποθαρρυνθεί

Αν συνυπάρχουν παράγοντες όπως: βελόνα από γνωστό HIV (+) άτομο, ή σε "περιοχή υψηλού κινδύνου" (επίπτωση της HIV λοίμωξης στην ομάδα χρηστών ενδοφλεβίων ναρκωτικών >15%),, ένεση αίματος ή βαθύ τραύμα, νωπό αίμα στη σύριγγα..

- Επίθεση με βελόνα Να θεωρηθεί
- Τρύπημα από εγκαταλειμμένη βελόνα με ορατό νωπό αίμα Να αποθαρρυνθεί

**Δ-Άλλου είδους εκθέσεις: βλεννογόνοι, μη ανέπαφο δέρμα**

1-Το άτομο είναι HIV (+) ή από ομάδα ή περιοχή υψηλής HIV επίπτωσης (τουλάχιστον 20%) Να θεωρηθεί

2-Άγνωστο άτομο ή δεν ανήκει σε ομάδα υψηλού κινδύνου ή δεν είναι από περιοχή υψηλής HIV επίπτωσης Να αποθαρρυθεί

**5)ANTIPETΡΟΪΚΗ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ: ΕΠΙΛΟΓΗ ΣΧΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ**

**A-Επιλογή σχήματος:**

Η επιλογή φαρμάκων βασίζεται:

- α) στα εγκεκριμένα από τον FDA φάρμακα (43)
- β) στο γεγονός ότι ο συνδυασμός φαρμάκων είναι ανώτερος της μονοθεραπείας και ότι τα τριπλά σχήματα είναι ανώτερα των διπλών

1. Συνιστάται η τριπλή θεραπεία (συνδυασμός τριών φαρμάκων που να ανήκουν σε δύο διαφορετικές κατηγορίες)

Η διπλή θεραπεία (συνδυασμός δύο NRTIs) μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική πρόταση

2. Αγωγή πρώτης γραμμής

Άγνωστα άτομα ή άτομα HIV (+) χωρίς αγωγή ή άτομα HIV (+) με επαρκή πρώτης γραμμής αγωγή:

**2 NRTI (α) + PI\* (β) ή Efavirenz**

(α):Zidovudine +Lamivudine ή  
Stavudine + Lamivudine

(β):Nelfinavir ή  
Indinavir ή  
Lopinavir/ritonavir

Να μην χρησιμοποιηθούν Abacavir ή Nevirapine στα σχήματα λόγω δυνητικών σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (45,46)

### 3. Προφύλαξη δεύτερης γραμμής

Άτομο HIV (+) υπό αγωγή, με αποτυχία της θεραπείας (τρέχουσα ή προηγούμενη) :

Να προσαρμοστεί η NONOPEP ART στο ιστορικό θεραπείας και/ή στα test αντοχής, αν αυτά είναι διαθέσιμα

Το Abacavir σε αυτή την περίπτωση μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική πρόταση

Άτομο HIV (+) υπό αποτελεσματική αγωγή και με μη ανιχνεύσιμο υπό φορτίο

Μπορεί να χορηγηθεί το ίδιο θεραπευτικό σχήμα

### Β-Διάρκεια Αγωγής:

4 εβδομάδες

### Γ-Χρονοδιάγραμμα παρακολούθησης (follow-up):

Συνιστώμενος εργαστηριακός έλεγχος	Αρχική επίσκεψη	2 <sup>η</sup> εβδομάδα	Εβδομάδα 4-6	3 <sup>ος</sup> και 6 <sup>ος</sup> μήνας
HIV αντισώματα	NAI		NAI	NAI
Γεν. αίματος	NAI	NAI	NAI	
Κρεατινίνη, τρανσαμινάσες, γλυκόζη, αμυλάση	NAI	NAI	NAI	
Test κύνησης (στις γυναίκες)	NAI			
Ιατρική επίσκεψη: συμβουλευτική, εκτίμηση συμμόρφωσης, ανεπιθύμητων ενεργειών, κλινικής ορομετατροπής	NAI	NAI	NAI	NAI

### Παρατηρήσεις:

- Δεν συνιστάται η μέτρηση υποφέρετος ή η ανίχνευση του αντιγόνου p24, εκτός και αν τίθεται υποψία πρωτολοίμωξης.
- Εάν είναι δυνατόν, χορηγείστε τα φάρμακα για μια περίοδο όχι μεγαλύτερη των 2 εβδομάδων, ώστε να βελτιωθεί η παρακολούθηση των ατόμων

- Σε περίπτωση χορήγησης αγωγής συνιστάται η έγγραφη συναίνεση του ατόμου
- Σε έγκυες γυναίκες δεν συνιστάται η χορήγηση Efavirenz ή Amprenavir. Εν πάσῃ περιπτώσει, αποφασίστε κατά περίπτωση.

## **ΑΝΑΦΟΡΕΣ**

1. Rabaud C, Bevilacqua S, Beguinot I, Dorvaux V, Schumacher H, May T, Canton P. Tolerability of postexposure prophylaxis with zidovudine, lamivudine, and nelfinavir for human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 2001 May 15;32(10):1494-5.
2. Debab Y, Fartoukh C, Abboud P, Gueit I, Borsa-Lebas F, Caron F. HIV post-exposure prophylaxis: Influence of the mode of exposure on the compliance and tolerance of the procedure. The XIII International AIDS Conference. Durban, South Africa; 2000.
3. Soussy A, Launay O, Aubert M, Caudron J. Post-Sexual-Exposure Prophylaxis with HAART after Sexual Assaults. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL; 2001.
4. Bernasconi E, Ruef C, Jost J, Francioli P, Sudre P. National registry for non-occupational post HIV exposure prophylaxis in Switzerland: ten-years results. The XIII International AIDS Conference. Durban, South Africa; 2000.
5. Kahn JO, Martin JN, Roland ME, Bamberger JD, Chesney M, Chambers D, Franses K, Coates TJ, Katz MH. Feasibility of postexposure prophylaxis (PEP) against human immunodeficiency virus infection after sexual or injection drug use exposure: the San Francisco PEP Study. *J Infect Dis.* 2001 Mar 1;183(5):707-14.
6. Myles J, Hirozawa A, Katz M, Bamberger J. Post-exposure prophylaxis (PEP) after sexual assault: the San Francisco (SF). The XIII International AIDS Conference. Durban, South Africa; 2000.
7. Correll P, Smith D, Hendry O, Grulich A. Non occupational HIV post exposure prophylaxis (PEP) in Australia. The XIII International AIDS Conference. Durban, South Africa; 2000.
8. Friedman R, Rodrigues J, Fernandes M, Moreira I, Schechter M, Harrison L. Acceptability of post-sexual-exposure chemoprophylaxis for the prevention of HIV infection in Brazil. The XIII International AIDS Conference. Durban, South Africa; 2000.
9. Wiebe ER, Comay SE, McGregor M, Duceschi S. Offering HIV prophylaxis to people who have been sexually assaulted: 16 months' experience in a sexual assault service. *CMAJ.* 2000 Mar 7;162(5):641-5.
10. Myles JE, Hirozawa A, Katz MH, Kimmerling R, Bamberger JD. Postexposure prophylaxis for HIV after sexual assault. *JAMA.* 2000 Sep 27;284(12):1516-8.
11. Kunches LM, Meehan TM, Boutwell RC, McGuire JF. Survey of nonoccupational HIV postexposure prophylaxis in hospital emergency departments. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001 Mar 1;26(3):263-5.
12. Rey D, Den Diane M, Maotti J. Post-exposure prophylaxis after non occupational exposures to HIV: an overview of the policies implemented in 27 European countries. *AIDS Care,* 2000; 12 (6):695-701.
13. Pinto LA, Landay AL, Berzofsky JA, Kessler HA, Shearer GM. Immune response to human immunodeficiency virus (HIV) in healthcare workers occupationally exposed to HIV-contaminated blood. *Am J Med* 1997;102:21-4.
14. Saag MS. Candidate antiretroviral agents for use in post exposure prophylaxis.

- Am J Med 1997;102:25-31.
- 15.Spira AI, Marx PA, Patterson BK, et al. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. *J Exp Med* 1996;183:215--25.
  - 16.Black, Roberta J. Animals Studies of Prophylaxis. *Am J Med.* 1997 May 19;102(5B):39-44
  - 17.Tsai CC, Emau P, Follis KE, Beck TW, Benveniste RE, Bischofberger N, Lifson JD, Morton WR. Effectiveness of post inoculation (R)-9-(2-phosphonyl-methoxypropyl) adenine treatment for prevention of persistent simian immunodeficiency virus SIV infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment. *J Virol.* 1998 May;72(5):4265-73.
  - 18.Otten RA, Smith DK, Adams DR, Pullium JK, Jackson E, Kim CN, Jaffe H, Janssen R, Butera S, Folks TM. Efficacy of postexposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (human immunodeficiency virus type 2). *J Virol.* 2000 Oct;74(20):9771-5.
  - 19.Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D, Heptonstall J, Ippolito G, Lot F, McKibben PS, Bell DM. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med.* 1997, 20;337(21):1485-90.
  - 20.Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, VanDyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson RL, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med.* 1994 Nov 3;331(18):1173-80.
  - 21.Pinkerton AD, Holtgrave DR. Cost-effectiveness of chemoprophylaxis After Occupational Exposure to HIV. *Arch Intern Med.* 1997;12(9):1067-1078
  - 22.Pinkerton AD, Holtgrave DR, Bloom FR. Cost-effectiveness of chemoprophylaxis following sexual exposure to HIV. *AIDS* 1998 Sep 22;157:1972-1980
  - 23.Jochimsen EM. Failures of zidovudine postexposure prophylaxis. *Am J Med* 1997;102(suppl 5B):52--5.
  - 24.Pratt RD, Shapiro JF, McKinney N, Kwok S, Spector SA. Virologic characterization of primary human immunodeficiency virus type 1 infection in a health care worker following needlestick injury. *J Infect Dis* 1995;172:851--4.
  - 25.Lot F, Abiteboul D. Infections professionnelles par le VIH en France chez le personnel de sante---le point au 30 juin 1995. *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire* 1995;44:193--4.
  - 26.Weisbord G, Biglione J, Arbulu MM, Terrazzino JC, Pesiri A. HIV seroconversion after a work place accident and treated with zidovudine [Abstract Pub.C.1141]. In: Abstracts of the XI International Conference on AIDS. Vancouver, British Columbia, Canada, 1996:460.
  - 27.Perdue B, Wolderuael D, Mellors J, Quinn T, Margolick J. HIV-1 transmission by a needlestick injury despite rapid initiation of four-drug postexposure prophylaxis [Abstract 210]. In: Program and abstracts of the 6th Conference on

- Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL: Foundation for Retrovirology and Human Health in scientific collaboration with the National Institute of Allergy and Infectious Diseases and CDC, 1999:107.
- 28.Lot F, Abiteboul D. Occupational HIV infection in France [Abstract WP-25]. In: Keynote addresses and abstracts of the 4th ICOH International Conference on Occupational Health for Health Care Workers. Montreal, Canada, 1999.
  - 29.Beltrami EM, Luo C-C, Dela Torre N, Cardo DM. HIV transmission after an occupational exposure despite postexposure prophylaxis with a combination drug regimen [Abstract P-S2-62]. In: Program and abstracts of the 4th Decennial International Conference on Nosocomial and Healthcare-Associated Infections in conjunction with the 10th Annual Meeting of SHEA. Atlanta, GA: CDC, 2000:125--6.
  - 30.Laporte A, Jourdan N, Bouvet E, et al. Post-exposure prophylaxis after non-occupational HIV exposure: impact of recommendations on physicians' experiences and attitudes. AIDS (England), Feb 15 2002, 16(3) p397-405
  - 31.Ippolito G, Puro V, Petrosillo N, De Carli G, Michelonni G, Magliano E. Simultaneous infection with HIV and hepatitis C virus following occupational conjunctival blood exposure. JAMA. 1998 Jul 1; 280(1):28.
  - 32.Risk of Oral Acquisition of HIV Infection and oral behavior Among men Who Exclusively Practice Oral sex in San Francisco, CA. Page-Shafer K; Shibuski C; Dilley J; Balls J and al. 2001 National HIV prevention Conf., August 12-15, 2001 Atlanta. Abstract 975.
  - 33.Review of the evidence on Risk of HIV Transmission associated with oral Sex. The report of a Working group of the UK Chief Medical Officers' Expert Advisory Group on AIDS. 12 June 2000  
<http://www.doh.gov.uk/eaga> [visit:02/18/2002]
  - 34.Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, McKirnan D, MacQueen K, Buchbinder SP. Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. Am J Epidemiol. 1999 Aug 1;150(3):306-11.
  - 35.Keet IP, Albrecht van Lent N, Sandfort TG, Coutinho RA, van Griensven GJ. Orogenital sex and the transmission of HIV among homosexual men. AIDS. 1992 Feb;6(2):223-6.
  - 36.Downs AM, De Vincenzi I. Probability of heterosexual transmission of HIV: relationship to the number of unprotected sexual contacts. European Study Group in Heterosexual Transmission of HIV. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1996 Apr 1;11(4):388-95
  - 37.De Gruttola V, Fineberg HV. Estimating prevalence of HIV infection: considerations in the design and analysis of a national seroprevalence survey. J Acquir Immune Defic Syndr. 1989;2(5):472-80.
  - 38.Louria DB, et al. HIV heterosexual transmission: a hypothesis about an additional potential determinant. Int J Infect Dis. 2000;4(2):110-6.
  - 39.Royce R, Sena A, Cates W Jr, Cohen MS. Sexual transmission of HIV N Engl J Med. 1997 Apr 10;336(15):1072-8.
  - 40.Kaplan EK, Heimer R. A model-based estimate of HIV infectivity via needle

- sharing. *Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5:1116-1118.
- 41.Infection with Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) among Recipients of Antibody-positive Blood Donations. *Annals of Internal Medicine* 1990Nov15;113(10):733-739.
- 42.Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, Meehan MO, Lutalo T, Gray RH. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med.* 2000 Mar 342:921-9.
- 43.FDA approved drugs for HIV infection and AIDS-Related condition. In:  
[http://www.hivatis.org/publications/fulllist\\_en.pdf](http://www.hivatis.org/publications/fulllist_en.pdf) [visit:02/20/2002]
- 44.Antiretroviral agents for the treatment of HIV infection. In:  
<http://www.hivatis.org/publications/drgfact.pdf> [visit:02/20/2002]
- 45.Food Drug Administration Approves Abacavir for HIV-1 infection. In: <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00930.html> [visit:02/21/2002]
- 46.Boxwell D, Pharm D, H Haiverkos, MD, S Kukich, MD, K Struble, Pharm D, H Jolson, MD Serious Adverse Events Attributed to Nevirapine Regimens for Post exposure Prophylaxis After HIV Exposures - Worldwide, 1997-2000. *MMWR* Jan05, 2001; 49(51);1153-6.
- 47.Kuei-Meng Wu, Ph.D. Pharmacologist's review. In:  
[http://www.fda.gov/cder/foi/nda/98/ 20972pharmtox\\_review.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/98/ 20972pharmtox_review.pdf), Page 9.  
[visit:02/20/2002]
- 48.M.A.Sande, G.M. Eliopoulos, R.C. Moellering, D.N. Gilbert, *The Sanford Guide to HIV/AIDS Therapy* 2004, 13th Edition, 40-41

## **ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Οι οδηγίες εκφράζουν τις γενικές αρχές και όχι απόλυτες συστάσεις για κάθε αυθεντική, όπου η απόφαση θα πρέπει να εξατομικεύεται. Παραγόντες που πρέπει να συνυπολογίζονται στην απόφαση έναρξης και τροποποίησης της αντιρετροϊκής αγωγής περιλαμβάνουν το κίνδυνο προϊούσας λοίμωξης και η ικανότητα του γονέα αλλά και του ίδιου του παιδιού να συμμορφώνεται στην χορήγηση της θεραπείας.

### **ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ <12 ΜΗΝΩΝ ΜΕ HIV ΛΟΙΜΩΞΗ.**

Κλινική κατηγορία	CD4+%	HIV RNA (vc/ml) <sup>1</sup>	Οδηγία
Συμπτωματική (A,B,C)	<25 %	Οποιαδήποτε τιμή	Έναρξη θεραπείας
Ασυμπτωματική (N)	>25 %	Οποιαδήποτε τιμή	Πιθανή έναρξη θεραπείας

1. Η τιμή του ιύκου φορτίου πλάσματος (HIV RNA) στα βρέφη με HIV λοίμωξη είναι σημαντικά υψηλότερη από ότι στα μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες. Η αξιολόγηση του ιύκου φορτίου είναι δύσκολη και υπάρχει σημαντική επικάλυψη μεταξύ παιδιών με ταχεία εξέλιξη και παιδιών με καλή πρόγνωση.
2. Επειδή η εξέλιξη της HIV λοίμωξης είναι ταχύτερη στα βρέφη ορισμένοι συνιστούν έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής σε όλα τα βρέφη <6 ή <12 μηνών ανεξάρτητα της κλινικής, ανοσολογικής και ιολογικής κατάστασης.

### **ΠΙΝΑΚΑΣ 2: ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ >1 ΕΤΟΥΣ ΜΕ HIV ΛΟΙΜΩΞΗ.**

Κλινική κατηγορία	CD4+%	HIV RNA (vc/ml)	Οδηγία
AIDS (C)	< 15 %	Οποιαδήποτε τιμή	Έναρξη θεραπείας
Συμπτωματική (A,B)	15 - 25 % <sup>1</sup>	>100,000 vc/ml <sup>2</sup>	Πιθανή έναρξη θεραπείας
Ασυμπτωματική (N)	> 25 %	<100,000 vc/ml <sup>2</sup>	Παρακολούθηση <sup>3</sup>

1. Πολλοί ειδικοί συνιστούν έναρξη αγωγής σε παιδιά με CD4+ % μεταξύ 15-20% και στενή παρακολούθηση σε παιδιά με CD4+ % μεταξύ 21-25% αντίστοιχα..
2. Δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των ειδικών ως προς το επίπεδο του ιύκου φορτίου πάνω από το οποίο συνιστάται έναρξη αγωγής σε ασυμπτωματικά παιδιά με καλή ανοσολογική κατάσταση. Πολλοί θα χορηγούσαν θεραπεία σε ασυμπτωματικά παιδιά με ιύκο φορτίο πλάσματος >50,000vc/ml.
3. Οι περισσότεροι ειδικοί συνιστούν στενή κλινική, ανοσολογική και ιολογική παρακολούθηση.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3: ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΠΑΙΔΙΩΝ ΜΕ HIV ΛΟΙΜΩΣΗ**

<b>Σχήμα με αναστολέα πρωτεάσης (PI)</b>	
1η επιλογή	2 NRTIs <sup>1</sup> + Lopinavir/ritonavir ή Nelfinavir ή Ritonavir
Εναλλακτικά	2 NRTIs <sup>1</sup> + Amprenavir (παιδιά > 4 ετών) <sup>2</sup> ή Indinavir
<b>Σχήμα με NNRTI</b>	
1η επιλογή	παιδιά > 3 ετών: 2 NRTIs + Efavirenz (+/- Nelfinavir) παιδιά < 3 ετών: 2 NRTIs + Nevirapine <sup>3</sup>
Εναλλακτικά	2 NRTIs + Nevirapine <sup>3</sup>
<b>Σχήμα με NRTI</b>	
1η επιλογή	καμιά
Εναλλακτικά	Zidovudine + Lamivudine + Abacavir
Σε ειδικές περιπτώσεις	2 NRTIs
<b>Σχήματα που ΔΕΝ συνιστώνται</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Μονοθεραπεία<sup>4</sup></li> <li>- Ορισμένοι συνδιασμοί 2 NRTIs<sup>1</sup></li> <li>- 2 NRTIs + Saquinavir</li> </ul>	
<b>Ανεπαρκή δεδομένα</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 NRTIs + Delavirdine</li> <li>- 2 PIs</li> <li>- NRTI + NNRTI + PI<sup>5</sup></li> <li>- Χορήγηση Tenofovir, Enfuvirtide, Emtricitabine, Fosamprenavir</li> </ul>	

1. Προτεινόμενοι συνδιασμοί 2 NRTIs
  - 1η επιλογή: AZT + ddI, AZT + 3TC, d4T + 3TC.
  - εναλλακτικά: ABC + AZT, ABC + 3TC, ddI + 3TC
  - σε ειδικές περιπτώσεις: d4T + ddI, ddC + AZT
  - ανεπαρκή δεδομένα: tenofovir, emtricitabine
  - Δεν συνιστώνται: ddC + ddI, ddc + d4T, ddc + 3TC, AZT + d4T.
2. Το Amprenavir δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά < 4 ετών καθότι περιέχει προπυλενογλυκόλη και βιταμίνη Ε και δεν υπάρχουν επαρκή φαρμακοκινητικά δεδομένα.
3. Το Efavirenz κυκλοφορεί μόνο σε μορφή κάψουλας. Σε παιδιά που δεν μπορούν να καταπιούν κάψουλες χορηγούμε εναλλακτικό Nevirapine.
4. Συνιστάται μόνο η προφυλακτική χορήγηση Zidovudine για τη πρόληψη της κάθετης μετάδοσης σε παιδιά θετικών μητέρων για τις πρώτες 6 εβδομάδες ζωής.
5. Με την εξαίρεση του σχήματος NRTI(1 ή 2) + efavirenz +nelfinavir που έχει δοκιμαστεί με καλά αποτελέσματα.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4: ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ  
ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ HIV ΛΟΙΜΩΣΗ**

Ιολογικοί δείκτες <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μη ικανοποιητική μείωση τυκού φορτίου πλάσματος μετά από 8-12 εβδομάδες θεραπείας (<math>&lt;1 \log_{10}</math> αν λαμβάνει αποτελεσματική αγωγή)</li> <li>• Ανιχνεύσιμο HIV RNA πλάσματος μετά 4-6 μήνες θεραπείας<sup>2</sup>.</li> <li>• Επανεμφάνιση HIV RNA μετά από πλήρη καταστολή.</li> <li>• Αύξηση HIV RNA σε παιδιά που εμφανίζαν σημαντική τυκή καταστολή. Συνιστάται αλλαγή αγωγής αν παρατηρείται αύξηση <math>&gt;0.5 \log_{10}</math> αύξηση σε παιδιά <math>&gt; 2</math> ετών και <math>&gt;1 \log_{10}</math> αύξηση σε παιδιά <math>&lt; 2</math> ετών αντίστοιχα.</li> </ul>
Ανοσολογικοί δείκτες	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μεταβολή ανοσιακής κατάστασης, μετάπτωση σε κατηγορία μεγαλύτερης ανοσοκαταστολής (A=<math>&gt;25\%</math>, B=<math>15-25\%</math>, C=<math>&lt;15\%</math>)</li> <li>• Για παιδιά με CD4+ <math>&lt; 15\%</math> μείωση του ποσούτου κατά 5% δηλαδή πχ από 15% σε 10%.</li> <li>• Ταχεία σημαντική μείωση του απόλυτου αριθμού των CD4+ λεμφοκυττάρων (πχ <math>&gt;30\%</math> μείωση σε 6 μήνες)</li> </ul>
Κλινικοί παραδικτοί	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Διαταραχή ψυχοκινητικής εξέλιξης.</li> <li>• Μείωση ρυθμού σωματικής ανάπτυξης.</li> <li>• Εμφάνιση νέων κλινικών συμπτωμάτων και μεταβολή κλινικής κατηγορίας (πχ από κατηγορία A σε κατηγορία B).</li> </ul>

1. Απαιτούνται τουλάχιστον 2 μετρήσεις τυκού φορτίου με διαφορά 1 εβδομάδος.
2. Θα πρέπει να συνυπολογιστεί το τυκό φορτίο κατά την έναρξη αγωγής.

Σε ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια τροποποίησης της αντιρετροϊκής αγωγής συνιστάται έλεγχος αντοχής στα αντιρετροϊκά φάρμακα πριν την χορήγηση του νέου θεραπεύτικου υγράματος.

Σε περιπτώση τοξικότητας, μη ανοχής φαρμάκου ή αν υπάρχει δυσυκολία συμμόρφωσης, ακολουθούνται οι οδηγίες που ωχύουν για τους ενήλικες.

### **ΚΥΗΣΗ**

Η χορήγηση αντιρετροϊκής αγωγής στη κύηση στοχεύει στη θεραπεία της μητέρας αλλά και στη πρόληψη της κάθετης μετάδοσης της HIV λοιμωξης στο έμβρυο. Η κύηση δεν αποτελεί αντένδειξη χορήγησης αντιρετροϊκής αγωγής. Σε κάθε περίπτωση ενημερώνεται με σαφήνεια η γυναίκα για τον αναμενόμενο κίνδυνο σε όχειη με το αναμενόμενο δύσελος, στο παιδί και την ίδια. Κανένα φάρμακο δεν είναι απόλυτα ασφαλές για το έμβρυο. Σε όλες τις έγκυες γίνεται έλεγχος αντοχής στα αντιρετροϊκά φάρμακα με στόχο την αποτελεσματικότερη θεραπεία. Στον Πίνακα 1 φαίνεται η κατάταξη των αντιρετροϊκών φαρμάκων για τη κύηση, σύμφωνα με το FDA. Συνιστάται στο θεραπευτικό υγράμμα να περιλαμβάνεται η ζιδοβουδίνη για τη πρόληψη της κάθετης μετάδοσης. Δεν συνιστάται η χορήγηση Zalcitabine (ddI), efavirenz και delaviradine λόγω τοξικότητας στο έμβρυο. Για τα νεότερα φάρμακα όπως είναι τα Tenofovir, Amprenavir, Fos-amprenavir, Atazanavir και Enfuvirtide (Fuzeon) δεν συνιστάται η

χορήγηση τους στην έγκυο λόγω ανεπαρκών δεδομένων. Η λήψη νεβιλαπίνης κατά τις πρώτες 18 εβδομάδες κύησης έχει συσχετιστεί με αύξηση των αμινοτρανσφερατών, εμφάνιση εξανθήματος αλλά και γενικών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως κόπωση, ανορεξία και ναυτία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται πιο συχνά σε γυναίκες με  $CD4+ > 250/\text{mm}^3$ . Ακόμα είναι γνωστό ότι η χορήγηση αναστολέων της πρωτεάσης σχετίζεται με την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας και γι' αυτό συνιστάται στενή παρακολούθηση της γλυκόζης σε έγκυες που λαμβάνουν αγωγή με PI. Τέλος, η χορήγηση NRTIs σχετίζεται με την εμφάνιση μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας, λόγω αναστολής και της μιτοχονδριακής πολυμεράσης, που εκδηλώνεται με γαλακτική οξεώση και ηπατική στεάτωση. Κυρίως ενοχοποιείται το ddI, και λιγότερο τα d4T, AZT, 3TC, abacavir και Tenofovir. Δεν είναι γνωστό αν η κύηση αυξάνει τον κίνδυνο. Επειδή όμως η ίδια η κύηση μιμείται κλινικά συμπτώματα ηπατικής δυσλειτουργίας συνιστάται επαργχύπνια για έγκαιρη διάγνωση του συνδρόμου γαλακτικής οξεώσης / ηπατικής στεάτωσης ιδιαίτερα κατά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης. Λόγω περιγραφής περιπτώσεων μιτοικής θνητότητας μετά από μακροχρόνια λήψη συνδυασμού d4T και ddI κατά τη κύηση, ο παραπάνω συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και μόνο στις περιπτώσεις πού άλλοι συνδυασμοί έχουν αποτύχει ή προκαλούν τοξικότητα. Στη περίπτωση πού η έγκυος επιλέξει τη προσωρινή διακοπή της αντιρετροϊκής αγωγής κατά τη κύηση, όλα τα φάρμακα διακόπτονται και επαναχορηγούνται ταυτόχρονα για τη μείωση πιθανότητας ανάπτυξης αντοχής.

Αμιοπαρακέντηση δεν συνιστάται. Κάθε τρίμηνο γίνεται έλεγχος της ανοσιακής κατάστασης (στη κύηση πιο αξιόπιστος δείκτης είναι το ποσοστό και όχι ο απόλυτος αριθμός των  $CD4+$  λεμφοκυττάρων) και του μίκού φροτίου. Έλεγχος του μίκου φροτίου θα πρέπει να γίνεται σε κάθε περίπτωση μεταξύ 34-36ης εβδομάδας κύησης για να αποφασιστεί αν θα πρέπει να γίνει προγραμματισμένη καισαρική τομή. Προγραμματισμένη καισαρική τομή την 38η εβδομάδα κύησης συνιστάται αφού μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο κάθετης μετάδοσης της HIV λοίμωξης. Όμως, γυναίκες υπό αντιρετροϊκή αγωγή, με μη ανιχνεύσιμο μίκο φροτίο την 36η εβδομάδα έχουν πιθανότητα κάθετης μετάδοσης της λοίμωξης στο νεογνό  $<2\%$  ακόμα και αν γεννήσουν με φυσιολογικό τοκετό. Δεν υπάρχουν δεδομένα για περαιτέρω μείωση του κινδύνου με καισαρική τομή στη περίπτωση αυτή. Σε περίπτωση αυτόματης ρήξης μεμβρανών χορηγείται άμεσα IV zidovudine στην έγκυο. Συνιστάται αποφυγή θηλασμού.

Στη συνέχεια αναλύονται πιθανά κλινικά σενάρια.

#### **Σενάριο#1: Έγκυος με HIV λοίμωξη που διαπιστώθηκε κατά τον προγεννητικό έλεγχο.**

Γίνεται εκτίμηση της κλινικής, ανοσιακής και ιολογικής της κατάστασης και συνιστάται έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής εφ' όσον ενδείκνυται. Επιπλέον, για τις έγκυες-φορείς συνιστάται η χορήγηση αντιρετροϊκής αγωγής σε όλες τις περιπτώσεις που το HIV RNA είναι μεγαλύτερο από 1,000 μικραντίγραφα/ml ανεξάρτητα από την κλινική και ανοσιακή της κατάσταση. Αν η γυναίκα βρίσκεται στο πρώτο τρίμηνο κύησης μπορεί, αν θέλει, να αναβάλλει την έναρξη θεραπείας μέχρι την 10η-12η εβδομάδα κύησης. Για την πρόληψη της κάθετης μετάδοσης της λοίμωξης συνιστάται η χορήγηση ZDV σε όλες τις έγκυες γυναίκες σύμφωνα με το πρωτόκολλο ACTG 076, δηλαδή

η χορήγηση ZDV μετά την 14η εβδομάδα κύνησης σε δόση 300 mg X 2 από το στόμα μέχρι την έναρξη του τοκετού. Κατά τη διάρκεια του τοκετού χορηγείται ενδοφλεβίως ZDV σε δόση 1mg/kg/ώρα. Στο νεογνό χορηγείται από του στόματος ZDV σε δόση 2mg/kg X 4, για εξής εβδομάδες.

**Σενάριο #2: Γυναίκα με γνωστή HIV λοίμωξη που βρίσκονται ήδη υπό αντιρετροϊκή αγωγή.**

Εάν η κύηση διαπιστωθεί μετά το πρώτο τριμήνο κύνησης συνεχίζεται η αγωγή, ενώ αν η γυναίκα βρίσκεται στο πρώτο τριμήνο κύνησης θα πρέπει να συζητηθούν τα υπέρ και κατά της διακοπής της αγωγής. Σε περίπτωση διακοπής θα πρέπει να διακοπούν όλα τα φάρμακα ταυτόχρονα. Αν η απάντηση στην αντιρετροϊκή αγωγή δεν είναι ικανοποιητική συνιστάται τροποποίηση αυτής. Γίνεται προσπάθεια να συμπεριληφθεί το ZDV ενώ αποφεύγονται τοξικά για το έμβρυο φάρμακα. Σε κάθε περίπτωση χορηγείται ZDV για την πρόληψη της κάθετης μετάδοσης σύμφωνα με το πρωτόκολλο 076.

**Σενάριο #3: Επίτοκος με HIV λοίμωξη χωρίς προηγούμενη αντιρετροϊκή αγωγή.**

Για την πρόληψη της κάθετης μετάδοσης μπορούν να προσφερθούν εναλλακτικά:

1. Χορήγηση νεβιραπίνης (NVP) 200mg εφ' άπαξ κατά την έναρξη του τοκετού και μίας δόσης NVP (2mg/kg) 48-72 ώρες μετά τη γέννηση στο νεογνό.
2. Χορήγηση από του στόματος ZDV+3TC στην έγκυο κατά τον τοκετό και στο νεογνό από του στόματος ZDV/3TC για μία εβδομάδα.
3. Ενδοφλέβια χορήγηση ZDV στην έγκυο κατά τον τοκετό και από του στόματος χορήγηση ZDV στο νεογνό για 6 εβδομάδες (2ο και 3ο σκέλος πρωτοκόλλου 076)
4. Συνδυασμός 2 δόσεων NVP και χορήγησης προφύλαξης με ZDV (1+3).

Μετά τον τοκετό γίνεται εκτίμηση της κλινικής, ανοσιακής και ιολογικής κατάστασης της γυναίκας για να διερευνηθεί αν πρέπει να αρχίσει αντιρετροϊκή αγωγή.

**Σενάριο #4: Νεογνό μητέρας με HIV λοίμωξη που δεν έλαβε αντιρετροϊκή αγωγή κατά την κύηση ή τον τοκετό.**

Συνιστάται η χορήγηση ZDV στο νεογνό σύμφωνα με το πρωτόκολλο 076 (3ο σκέλος) και μάλιστα τις πρώτες 6-12 ώρες ζωής. Συζητείται η προσθήκη δεύτερου αντιρετροϊκού φαρμάκου, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις όπου πιθανολογείται αντοχή στο ZDV (δεν έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα αυτού). Το νεογνό θα πρέπει να εξεταστεί το συντομότερο δυνατό και να αρχίσει αντιρετροϊκή αγωγή αν διαπιστωθεί HIV λοίμωξη.

Στην μητέρα γίνεται εκτίμηση της κλινικής, ανοσιακής και ιολογικής κατάστασης για να διερευνηθεί αν πρέπει να αρχίσει αντιρετροϊκή αγωγή.

## ΠΙΝΑΚΑΣ 1

### ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΚΥΗΣΗ ( FDA )

ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ (FDA)
<b>Νουκλεοσι(τι)δικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs)</b>	
Zidovudine (AZT, ZDV, Retrovir)	C
Zalcitabine (ddC, Hivid)	C
Didanosine (ddI, Videx)	B
Stavudine (d4T, Zerit)	C
Lamivudine (3TC, Epivir)	C
Abacavir (ABC, Ziagen)	C
Tenofovir DF (Viread)	B
Emtricitabine (FTC, Emtriva)	B
<b>Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs)</b>	
Nevirapine (Viramune)	C
Delavirdine (Rescriptor)	C
Efavirenz (Stocrin)	C
<b>Αναστολείς πρωτεασών (PIs)</b>	
Indinavir (Crixivan)	C
Ritonavir (Norvir)	B
Saquinavir (Fortovase)	B
Nelfinavir (Viracept)	B
Amprenavir (Agenerase)	C
Loprinavir/Ritonavir (Kaletra)	C
Atazanavir	B
Fosamprenavir (Telzir)	C
<b>Αναστολείς σύντηξης (FI)</b>	
Enfuvirtide (Fuzeon)	B

**Κατηγορία φαρμάκων για έγκυες γυναίκες σύμφωνα με το FDA:**

- A: Καλά τυχαιοποιημένες μελέτες σε έγκυες γυναίκες δεν έδειξαν κίνδυνο για το έμβρυο (κατά τη χορήγηση κατά το πρώτο τρίμηνο ή αργότερα).
- B: Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν κίνδυνο για το έμβρυο. Μελέτες σε έγκυες γυναίκες δεν έχουν γίνει.
- C: Η ασφάλεια χορήγησης σε έγκυες γυναίκες δεν έχει τεκμηριωθεί. Μελέτες σε

πειραματόζωα είτε έδειξαν κίνδυνο για το έμβρυο ή δεν έχουν γίνει και το φάρμακο δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται παρά μόνο σε περιπτώσεις όπου η πιθανότητα οφέλους είναι μεγαλύτερη από αυτή του κινδύνου.

- D:** Υπάρχει τεκμηριωμένος κίνδυνος για το έμβρυο με βάσει ερευνητική εμπειρία αλλά η πιθανότητα οφέλους από τη χορήγηση στην έγκυο μπορεί να καθιστά τη χορήγηση αποδεκτή παρά τους πιθανούς κινδύνους.
- X:** Μελέτες σε πειραματόζωα ή αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών δείχνουν ότι οι κίνδυνοι από τη χορήση του φαρμάκου αυτού δεν επιτρέπουν τη χορήγηση στην έγκυο.

Για περισσότερες πληροφορίες μπορείτε να απευθυνθείτε στο: Safety and Toxicity of Individual Antiretroviral Drugs in Pregnancy. August 30, 2002 (<http://www.hivatis.org>)

#### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV infection. January 20, 2004 (<http://www.hivatis.org>)
2. Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 transmission in the United States. June 23, 2004. (<http://www.hivatis.org>)

## **ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΟΥ HIV RNA (υπό φορτίο HIV-1)**

Ο έλεγχος του HIV RNA (υπό φορτίο HIV-1) είναι απαραίτητο συμπλήρωμα της κλινοεργαστηριακής παρακολούθησης του HIV οροθετικού ατόμου.

Οι συστάσεις για τη συχνότητα χρήσης της εξέτασης είναι οι παρακάτω:

1. Ασυμπτωματικοί ασθενείς: Μία μέτρηση κάθε εξι μήνες.
2. Άτομα υποψήφια για έναρξη ή τροποποίηση της αντιρετροϊκής αγωγής: δύο μέτρησης με διαφορά δύο έως τέσσερις εβδομάδες πριν από την ημερομηνία έναρξης ή τροποποίησης της θεραπείας. Στη συνέχεια μία μέτρηση μετά τέσσερις εβδομάδες από την έναρξη ή τροποποίηση της θεραπείας και μετά τον 4ο, 8ο, 12ο, κτλ. μήνα από την έναρξη ή τροποποίηση της θεραπείας.
3. Η μέτρηση των CD4 συνιστάται να γίνεται ταυτόχρονα με τη μέτρηση του HIV RNA και κατά την κρίση του ιατρού ανάλογα με τον ασθενή.

## **ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΕ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ**

### **A. Ασθενείς που εμφανίζουν αποτυχία θεραπείας**

#### **1. Ασθενείς που σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για αντιρετροϊκή αγωγή συστήνεται τροποποίηση θεραπείας.**

Ο έλεγχος αντοχής συνιστάται σε όλους τους ασθενείς που σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για αντιρετροϊκή αγωγή συστήνεται τροποποίηση θεραπείας, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί το νέο θεραπευτικό σχήμα. Ο έλεγχος αντοχής πραγματοποιείται για δύο λόγους:

- 1) για την ταυτοποίηση των επιπέδων αντοχής που έχει αναπτύξει ο ιός στα αντιρετροϊκά φάρμακα και
- 2) για τη διερεύνηση τυχόν άλλων παραγόντων που έχουν οδηγήσει σε αποτυχία θεραπείας (μη αποτελεσματικό θεραπευτικό σχήμα, κακή συμμόρφωση, κλπ).

#### **Πρακτικές συστάσεις:**

α) Η δειγματοληψία για τον έλεγχο αντοχής πρέπει να πραγματοποιείται οπωσδήποτε όταν ο ασθενής λαμβάνει ακόμα τη θεραπεία στην οποία δεν έχει ανταποκριθεί.

β) Ο έλεγχος αντοχής συστήνεται όταν το HIV-RNA > 500 copies/mL.

γ) Σε ασθενείς που έχουν διακόψει θεραπεία, ο έλεγχος αντοχής συστήνεται στο τελευταίο διαθέσιμο δείγμα πριν τη διακοπή θεραπείας. Τα αποτελέσματα ελέγχου αντοχής θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τη χορήγηση νέου σχήματος.

### **B. Ασθενείς με πρωτοιμώξη που δεν λαμβάνουν θεραπεία**

#### **1. Ασθενείς με πρωτοιμώξη ή πρόσφατη λοίμωξη**

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα πρωτοιμώξης, ή έχουν μολυνθεί πρόσφατα (σε διάστημα <1 ετους) συστήνεται ο έλεγχος αντοχής ακόμα και αν δεν τους χορηγηθεί άμεσα θεραπεία. Τα αποτελέσματα ελέγχου αντοχής συστήνεται να χρησιμοποιούνται για τη βελτιστοποίηση του μετέπειτα χορηγούμενου πρώτου θεραπευτικού σχήματος.

#### **Πρακτικές συστάσεις:**

α) Ο έλεγχος αντοχής συστήνεται να πραγματοποιείται στο πρώτο χρονικά διαθέσιμο δείγμα μετά τη διάγνωση της HIV- λοίμωξης.

β) Στην περίπτωση που είναι γνωστός ο δότης μετάδοσης της λοίμωξης και λαμβάνει αντιρετροϊκά φάρμακα συστήνεται ο έλεγχος αντοχής στο δότη. Τα αποτελέσματα αντοχής στο δότη θα πρέπει να υποεκτιμηθούν για την επιλογή θεραπείας στον ασθενή που έχει μεταδοθεί η λοίμωξη.

#### **2. Ασθενείς με χρόνια λοίμωξη ή άγνωστη ημερομηνία μετάδοσης της HIV-λοίμωξης**

Σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη ή άγνωστη ημερομηνία μετάδοσης της HIV-λοίμωξης, συστήνεται ο έλεγχος αντοχής όταν υπάρχει υποψία μετάδοσης αντοχής. Στην αντίθε-

τη περίπτωση συστήνεται η φύλαξη δείγματος και η πραγματοποίηση ελέγχου αντοχής πριν την έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής.

#### **Πρακτικές συστάσεις:**

Ισχύουν όπως στους ασθενείς με πρωτολοίμωξη ή πρόσφατη λοίμωξη

#### **Γ. Έγκυες γυναίκες**

Ο έλεγχος αντοχής συστήνεται σε έγκυες γυναίκες με HIV-RNA > 500 copies/mL τόσο πριν την έναρξη, όσο και κατά την τροποποίηση θεραπείας, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η χορηγούμενη θεραπεία. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αντοχής σε έγκυες, ορθοθετικές μητέρες είναι μεγαλύτερος λόγω του μικρού διαστήματος χορήγησης της θεραπείας (προφύλαξης) που συνήθως περιλαμβάνει φάρμακα (lamivudine, NNRTIs) με χαμηλό γενετικό φραγμό (μικρός αριθμός απαιτούμενων μεταλλαγών για ανάπτυξη αντοχής). Συνεπώς η ομάδα αυτή αποτελεί ειδική κατηγορία και ο έλεγχος αντοχής συνιστάται τόσο πριν την έναρξη όσο και κατά την τροποποίηση της θεραπείας.

#### **Δ. παιδιατρικός πληθυσμός**

Ο έλεγχος αντοχής συστήνεται στον παιδιατρικό πληθυσμό με HIV-RNA > 500 copies/mL τόσο πριν την έναρξη, όσο και κατά την τροποποίηση θεραπείας. Ο παιδιατρικός πληθυσμός αποτελεί, επίσης, ειδική κατηγορία δεδομένου ότι είναι διαθέσιμος μικρότερος αριθμός φαρμάκων.

#### **Ε. επαγγελματική έκθεση στον ιό (PEP)**

Ο έλεγχος αντοχής συστήνεται στις περιπτώσεις επαγγελματικής έκθεσης στον πιθανό δότη της HIV-1 λοίμωξης. Η αντιρετροϊκή αγωγή θα πρέπει να χορηγηθεί άμεσα πριν τα αποτελέσματα αντοχής γίνουν διαθέσιμα. Η τροποποίηση της θεραπείας συστήνεται μόνο αν βρεθεί αντοχή στον πιθανό δότη.

#### **Συστάσεις που αφορούν τα εργαστήρια που πραγματοποιούν έλεγχο αντοχής**

Σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για τον έλεγχο αντοχής δεν συστήνεται ο γονοτυπικός ή ο φαινοτυπικός έλεγχος, εκτός από επείγουσες περιπτώσεις, όπως η επαγγελματική έκθεση, όπου συστήνεται ο γονοτυπικός έλεγχος λόγω της πιο γρήγορης διαθεσιμότητας των αποτελεσμάτων. Γενικά ο γονοτυπικός έλεγχος χρησιμοποιείται σχεδόν αποκλειστικά λόγω του χαμηλότερου κόστους, των γρήγορων αποτελεσμάτων και των χαμηλότερων απαιτήσεων σε επίπεδα βιοασφάλειας.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

Report of the NIH panel to define principles of therapy of HIV infection. MMWR, 1998. 47(RR-5): p. 1-41.

Hogg RS, Yip B, Chan KJ, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. JAMA, 2001. 286(20): p. 2568-2577.

Chen R, Westfall A, Cloud G, et al. Long-term survival after initiation of antiretroviral therapy. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL. 2001. (Abstract 341).

Sterling TR, C.R., Bartlett JG, Moore RD. CD4+ lymphocyte level is better than HIV-1 plasma vial load in determining when to initiate HAART. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL. 2001. (Abstract 519).

Egger M. Art Cohort Collaboration. Progression of HIV-1 infected drug-naive patients starting potent antiretroviral therapy: multicohort analysis of 12,040 patients. 41st ICAAC. Chicago, IL. 2001. (Abstract LB-18).

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents March 23, 2004 . Developed by the panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) and the Henry J. Kaiser Family Foundation. Leadership of the Panel: Anthony S. Fauci, National Institutes of Health, Bethesda, MD (co-chair); John G. Bartlett, Johns Hopkins University, Baltimore, MD (co-chair).

Yeni PG, Hammer SM, Hircsh MS, et al. Treatment for adult HIV infection. 2004 recommendations of the international AIDS society - USA panel. JAMA, 2004; 292: 251 - 65.

Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JS, Richman DD, Saag MS, Schechter M, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Volberding PA. JAMA. 2002 Jul 10;288(2):222-235.

British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. HIV Med. 2001 Oct;2(4):276-313.

Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents: recommendations of the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. MMWR 2002;51(No. RR-7)

Rapport 2002, sous la direction du Professeur JF Delfraissy. Prises en charge des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Médecine-Sciences Flammarion. Paris 2002

Clinical and laboratory guidelines for the use of HIV-1 drug resistance testing as part of treatment management: recommendations for the European setting. The EuroGUIDelines Group for HIV resistance. AIDS. 2001 Feb 16;15(3):309-320.

Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, D'Aquila RT,

Hammer SM, Johnson VA, Kuritzkes DR, Loveday C, Mellors JW, Clotet B, Conway B, Demeter LM, Vella S, Jacobsen DM, Richman DD. JAMA. 2000 May 10;283(18):2417-2426.

Bouvet E, Casalino E, Calvez V, Laporte A, Tarantola A. Accidents d'exposition au VIH. Bases scientifiques et recommandations pour la prise en charge. Bash, Editions Medicales. Paris 1999

Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. MMWR 2001;50(No. RR-11)

A-M Vandamme, A Sonnerborg, M Ait-Khaled, J Albert, B Asjo, L Bacheler, D Banhegyi, C Boucher, F Brun-Vezinet, R Camacho, P Clevenbergh, N Clumeck, N Dedes, A De Luca, HW Doerr, J-L Faudon, G Gatti, J Gerstoft, WW Hall, A Hatzakis, N Hellmann, A Horban, JD Lundgren, D Kempf, M Miller, V Miller, TW Myerw, C Nielsen, M Opravil, L Palmisano, CF Perno, A Phillips, D Pillay, T Pumarola, L Ruiz, M Salminen, J Schapiro, B Schmidt, J-C Schmit, R Schuurman, E Shulse, V Soriano, S Staszewski, S Vella, M Youle, R Ziermann and L Perrin. Updated European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing. Antiviral Therapy 2004; 9:829-848

M S Hirsch, F Brun-Vezinet, B Clotet, B Conway, D R. Kuritzkes, R T D'Aquila, L M. Demeter, S M. Hammer, V A. Johnson, C Loveday, J W. Mellors, D M. Jacobsen, and D D. Richman. Antiretroviral Drug Resistance Testing in Adults Infected with Human Immunodeficiency Virus type 1:2003 Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. Clinical Infectious Diseases 2003; 37:113-28

