

Ελληνικά Αρχεία

AIDS

Hellenic Archives



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

<http://www.aidshellas.gr>
e-mail: eemaa@aidshellas.gr
ISSN 1105-8900

HELLENIC ARCHIVES of AIDS

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



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

ADVISORY BOARD

President: P. Gargalianos–Kakolyris

Vice-President: V. Kapsimali

Secretary: M.K. Lazanas

Special Secretary: I. Stephanou

Treasurer: K. Thomatou

Members: M. Lelekis, N. Mangafas, M. Nousias, A. Skoutelis

EDITORIAL BOARD

Chairman: P. Gargalianos–Kakolyris

Editor in Chief: M. Lelekis

Asst. Editor in Chief: Ch. Loupa

Members: D. Agrafiotis, M. Chatzivasiliou, M. Chini, E. Choremi, G. Chrysos,
G. Panos, V. Papastamopoulos, A. Roumeliotou, D. Paraskevis,
N. Tsongas, E. Vogiatzakis

ISSN 1105-8900

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

e-mail Magazine: hel.arch.aids@internet.gr

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

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

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

ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΑΡΧΕΙΑ AIDS

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ AIDS



Ιδιοκτήτης: Ελληνική Εταιρεία Μελέτης και Αντιμετώπισης του AIDS

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

e-mail: eemaa@aidshellas.gr • Website: www.aidshellas.gr

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος: Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης

Αντιπρόεδρος: Β. Καψιμάλη

Γενικός Γραμματέας: Μ.Κ. Λαζανάς

Ειδικός Γραμματέας: Ι. Στεφάνου

Ταμίας: Κ. Θωμάτου

Μέλη: Μ. Λελέκης, Ν. Μαγκαφάς, Μ. Νούσιας, Α. Σκουτέλης

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΚΔΟΣΗΣ

Πρόεδρος: Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης

Διευθυντής Σύνταξης: Μ. Λελέκης

Αναπλ. Διευθυντής Σύνταξης: Χ. Λούπα

Μέλη: Δ. Αγραφιώτης, Ε. Βογιατζάκης, Γ. Πάνος, Β. Παπασταμόπουλος,
Δ. Παρασκευής, Α. Ρουμελιώτου, Ν. Τσόγκας, Μ. Χατζηβασιλείου,
Μ. Χίνη, Γ. Χρύσος, Ε. Χωρέμη

ISSN 1105-8900

Εκδότης: Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης

Επιστημονική Αλληλογραφία: "ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΑΡΧΕΙΑ AIDS"

Μ. Λελέκης

Τ.Θ. 14085 – 11521 Αθήνα

e-mail Περιοδικού: hel.arch.aids@internet.gr

Εγγραφές Συνδρομητών Ρ.Ο ΒΟΧ 14085

– *Συνδρομές:* GR-11521 Athens

<i>Ετήσιες Συνδρομές:</i> Γιατροί	15.00 €
Μέλη Ε.Ε.Μ.Α.Α.	6.00 €
Εταιρείες – Οργανισμοί – Βιβλιοθήκες	50.00 €
Εξωτερικό	110.00 €

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

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

- xi** **Οδηγίες για τους συγγραφείς**
- 1** **Υπολογισμός του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με HIV λοίμωξη: Η χρήση της εξίσωσης Framingham**
Ν. Μαγκαφάς, Ν. Τσόγκας, Μ. Χίνη, Φ. Ντούτσου, Ν. Νικολάου, Μ. Μπομπολή, Α. Τσακίρης, Μ.Κ. Λαζανάς
- 6** **Ιολογική επιτυχία σε HIV (+) ασθενή με ανθεκτικό και στις τρεις ομάδες αντιρετροϊκών φαρμάκων τύπο ιού βάσει γονοτυπικού και φαινοτυπικού ελέγχου, με σχήμα που περιείχε Τίργραναβίρ**
Π. Παναγόπουλος, Δ. Παρασκευής, Α. Αντωνιάδου, Α. Παπαδόπουλος, Γ. Πουλάκου, Ε. Μαγιορκίνης, Β. Σακκά, Α. Χατζάκης, Ε. Γιαμαρέλλου
- 10** **Πολυανθεκτικό στέλεχος HIV με αναστροφή μεταλλάξεων στη χρόνια φάση της λοίμωξης και πριν τη λήψη αντιρετροϊκής θεραπείας: Όταν ο συνηθισμένος γονοτυπικός έλεγχος αντοχής δεν είναι αρκετός**
Ι.Γ. Μπαρραμπούτης, Β. Παπασταμόπουλος, Ο. Γεωργίου, Α. Σκουτέλης
- 15** **Γνώσεις και στάση των μαθητών της μέσης εκπαίδευσης απέναντι στο σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS)**
Χ. Λούπα, Μ. Λελέκης
- 20** **Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα: Κλινική εικόνα, εργαστηριακή διερεύνηση και αντιμετώπιση σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο**
Γ. Τσεκές, Α. Πούλου, Δ. Χαλκιαδάκη, Δ. Κούκιος, Λ. Κονδύλη, Κ. Γκούμας, Κ. Μπαρμπάτη, Μ.Κ. Λαζανάς
- 27** **Συστηματική νοκαρδίαση: Παρουσίαση περιστατικού και ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας**
Σ. Δήμα, Ι. Περδίοις, Π. Σιούτος, Μ. Δρακοπούλου, Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης

- xi** **Instructions to authors**
- 1** **Estimation of cardiovascular risk in HIV-infection patients:
The use of the Framingham Risk Score**
N. Mangafas, N. Tsogas, M. Chini, F. Dutsu, N. Nikolaou, M. Boboli, A. Tsakiris, M. K. Lazanas
- 6** **Viral suppression in an HIV (+) patient with viral type resistant
to all classes of antiretroviral drugs based on genotypic and
phenotypic testing, with a regimen containing Tipranavir**
*P. Panagopoulos, D. Paraskevis, A. Antoniadou, A. Papadopoulos, G. Poulakou,
E. Mayorkinis, B. Sakka, A. Hatzakis, E. Giamarellou*
- 10** **Revertant multiresistant HIV strain in chronically infected drug
naïve patients: When baseline resistance testing is not enough**
I.G. Baraboutis, V. Papastamopoulos, O. Georgiou, A. Skoutelis
- 15** **Knowledge and attitude of high-school students towards AIDS**
H. Loupa, M. Lelekis
- 20** **Pseudomembranous colitis: Clinical presentation, diagnosis
and management in a tertiary hospital**
G. Tsekes, A. Poulou, D. Chalkiadaki, D. Koukios, L. Kondyli, K. Goumas, K. Barbati, M.K. Lazanas
- 27** **Systemic nocardiosis: Presentation of a case and literature
review**
S. Dima, I. Perdios, P. Sioutos, M. Drakopoulou, P. Gargalianos-Kakolyris

Οδηγίες για τους συγγραφείς

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

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

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

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

**E.E.M.A. AIDS
M. ΛΕΛΕΚΗΣ
Τ.Θ. 14085
11521 – ΑΘΗΝΑ**

Ειδικότερα, για την πραγμάτωση των σκοπών του περιοδικού δημοσιεύονται:

- 1. Άρθρα σύνταξης:** Σύντομα ανασκοπικά άρθρα σε επίκαιρα και αμφιλεγόμενα θέματα, που γράφονται με προτροπή της συντακτικής επιτροπής. Όταν εκφράζουν συλλογικά τη Σύνταξη του περιοδικού, είναι ανυπόγραφα. Στις άλλες περιπτώσεις είναι ενυπόγραφα.
- 2. Γενικά θέματα,** που σχετίζονται με τις επισημίες της υγείας και δεν εμπίπτουν στις άλλες κατηγορίες άρθρων του περιοδικού.
- 3. Ανασκοπήσεις:** Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων, στις οποίες υπογραμμίζονται ιδιαίτερα οι σύγχρονες απόψεις. Γίνονται δεκτές ανασκοπήσεις μέχρι δύο συγγραφέων.
- 4. Ερευνητικές εργασίες:** Κλινικές δοκιμές ή μη πειραματικές έρευνες προοπτικού ή αναδρομικού χαρακτήρα, που πραγματοποιήθηκαν με βάση ένα ερευνητικό πρωτόκολλο, το οποίο θα περιγράφεται αναλυτικά στη μεθοδολογία. Περιέχουν πρωτοδημοσιεύσιμα αποτελέσματα.
- 5. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις:** Γίνονται δεκτά άρθρα, εφόσον αφορούν νέα ή πολύ σπάνια νοσήματα, εφαρμόστηκαν νέα διαγνωστικά κριτήρια κι έχει ακολουθηθεί νέα θεραπευτική μεθόδευση με ελεγμένο το αποτέλεσμα.
- 6. Επίκαιρα θέματα:** Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα.
- 7. Σεμινάρια, στρογγυλά τραπέζια, κλινικοπαθολογοανατομικές συζητήσεις.**

8. Γράμματα προς τη Σύνταξη: Περιέχουν κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα, πρόδρομα αποτελέσματα εργασιών, παρατηρήσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες, κρίσεις για το περιοδικό κ.λπ. Δημοσιεύονται ενυπόγραφα.

9. Άρθρα εκπαιδευτικού περιεχομένου.

10. Ειδικά άρθρα.

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

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

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

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

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

Στο κεφάλαιο «Υλικό και Μέθοδοι» πρέπει να αναγράφονται όλες οι πληροφορίες ώστε να μπορούν να επαναληφθούν τα πειράματα. Όταν οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι καθιερωμένες, πρέπει να αναφέρονται με συντομία και να αναγράφεται η βιβλιογραφική παραπομπή. Στην περίπτωση ερευνών που αφορούν ανθρώπους, πρέπει ιδιαίτερα να τονιστεί ότι η έρευνα πραγματοποιήθηκε με βάση τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (1975). Η φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη, πρέπει να αναφέρονται με την κοινόχρηστη ονομασία τους.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Μαρίνης Ε., Βογιατζάκης Ε.: Μυκοβακτηρίδια. Στο: Μαθήματα Μικροβιολογίας. 1^η Έκδοση. Ascent, Αθήνα 1992, 132-137.

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

Αγγλική περίληψη: Περιλαμβάνει τα ονόματα των συγγραφέων, τον τίτλο της εργασίας στα αγγλικά και την προέλευση της εργασίας. Στις πρωτότυπες εργασίες και στις ανασκοπήσεις πρέπει να έχει έκταση 350-500 λέξεις, ενώ στα υπόλοιπα άρθρα 200-300 λέξεις. Πρέπει να αναφέρει το

σκοπό της εργασίας, τη μέθοδο και το υλικό, τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα. Στις ανασκοπήσεις πρέπει να αναφέρονται όλα τα κεφάλαια που θίγονται από τα βασικά συμπεράσματα.

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

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

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

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

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

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

ΠΡΟΣ
ΕΛΛΗΝΙΚΑ Αρχεία AIDS
ΤΑΧΥΔΡΟΜΙΚΗ ΘΥΡΙΔΑ 14085
11521 ΑΘΗΝΑ

ΑΙΤΗΣΗ ΕΓΓΡΑΦΗΣ ΣΥΝΔΡΟΜΗΤΗ*
ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΑΛΛΑΓΗΣ ΔΙΕΥΘΥΝΣΕΩΣ

ΕΤΗΣΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΗ:

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

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

ΕΠΩΝΥΜΟ ΟΝΟΜΑ
ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΓΙΑ ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑ
ΠΟΛΗ Τ.Κ ΤΗΛΕΦΩΝΟ.....FAX
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΥΠΟΓΡΑΦΗ

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

Υπολογισμός του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με HIV λοίμωξη: Η χρήση της εξίσωσης Framingham

N. Μαγκαφάς¹, N. Τσόγκας¹, M. Χίνη¹, Φ. Ντούτσου¹, N. Νικολάου¹, M. Μπομπολή¹, A. Τσακίρης², M.K. Λαζανάς¹

Περίληψη

Η σύγχρονη αντιρετροϊκή θεραπεία, παρά τα αναμφισβήτητα οφέλη στους ασθενείς με HIV λοίμωξη, είναι υπεύθυνη για ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η δυσλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης, γνωστοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Πρόσφατα, αρκετές μελέτες ανέδειξαν τη σύνθετη σχέση μεταξύ της αντιρετροϊκής αγωγής, της HIV λοίμωξης και του καρδιαγγειακού κινδύνου. Από διάφορους συγγραφείς υπογραμμίζεται η αξία της διενέργειας ενός προσεκτικού ελέγχου (screening) εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν ή που λαμβάνουν ήδη αντιρετροϊκή αγωγή, ειδικά σε εκείνους με άλλους γνωστούς ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου.

Σκοπός της μελέτης μας ήταν ο υπολογισμός του καρδιαγγειακού κινδύνου χρησιμοποιώντας το Framingham Risk Score (FRS), σε ελληνικό πληθυσμό ασθενών με HIV λοίμωξη. Τα συμπεράσματα μας επιβεβαιώνουν την αναγκαιότητα έγκαιρης λήψης θεραπευτικών μέτρων αλλά και συμπεριφορικών παρεμβάσεων στους παράγοντες κινδύνου με σκοπό τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με HIV λοίμωξη.

Λέξεις κλειδιά: καρδιαγγειακός κίνδυνος, HIV λοίμωξη, εξίσωση Framingham.

Estimation of cardiovascular risk in HIV-infection patients: The use of the Framingham Risk Score

N. Mangafas,¹ N. Tsogas,¹ M. Chini,¹ F. Dutsu,¹ N. Nikolaou,¹ M. Boboli,¹ A. Tsakiris,² M.K. Lazanas¹

Abstract

Although the benefits of combination antiretroviral therapy are considerable for the care of patients with HIV infection, severe adverse events have been observed, among them dyslipidemia and diabetes mellitus. Recently, different studies highlighted the complex interaction among the antiretroviral therapy, HIV infection and cardiovascular risk. Several authors underline the importance of a careful cardiac screening for patients being evaluated for or who are receiving HAART regimens, especially those with other known underlying cardiovascular risk factors.

The purpose of our study was to estimate the probability of cardiovascular events using the Framingham Risk Score in HIV-infected people in Greece. Our results confirm the necessity of early therapeutic and behavioral intervention on the risk factors aimed at reducing cardiovascular risk in patients with HIV infection.

Key words: cardiovascular risk, HIV infection, Framingham Risk Score.

¹Γ' Παθολογικό Τμήμα – Μονάδα Λοιμώξεων Περιφερειακού Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών "Κοργιαλένιο – Μπενάκειο" Ε.Ε.Σ.

²Α' Καρδιολογικό Τμήμα Περιφερειακού Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών "Κοργιαλένιο – Μπενάκειο" Ε.Ε.Σ.

¹³rd Internal Medicine Department, Infectious Diseases Unit, "Korgialenio-Benakio" Athens Regional General Hospital

²¹st Cardiology Department, "Korgialenio-Benakio" Athens Regional General Hospital

Εισαγωγή

Η σύγχρονη αντιρετροϊκή θεραπεία (HAART) μετέτρεψε την HIV λοίμωξη από ταχέως εξελισ-

σόμενη νόσο με υψηλή θνητότητα σε χρόνια νόσο. Εντούτοις, μετά την εισαγωγή της HAART υπήρξαν αρκετές αναφορές οξέων εμφραγμάτων

μυοκαρδίου και πρόωρης αθηρωματικής αγγειακής νόσου μεταξύ νέων ασθενών που ελάμβαναν αντιρετροϊκή αγωγή.¹

Σύντομα η προσοχή εστιάσθηκε στις αντιπρωτεάσες (PIs), υποθέτοντας ότι η λιποδυστροφία και το συσχετιζόμενο μεταβολικό σύνδρομο, συμπεριλαμβανομένης της υπερλιπιδαιμίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη, αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Μελέτες επιτήρησης υπεδείκνυαν ότι ο κίνδυνος εμφράγματος μυοκαρδίου ήταν υψηλότερος μεταξύ ασθενών υπό αντιρετροϊκή αγωγή και ιδιαίτερα ότι η χρήση αντιπρωτεασών μπορεί να αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.²

Σκοπός

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η ανάλυση των χαρακτηριστικών των ασθενών της μονάδας μας με HIV λοίμωξη που αφορούν στους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, καθώς και ο υπολογισμός του καρδιαγγειακού κινδύνου χρησιμοποιώντας το Framingham Risk Score (FRS) σε ασθενείς που δεν έλαβαν ποτέ αντιρετροϊκή αγωγή (naive) και σε ασθενείς υπό HAART. Στην αναδρομική αυτή μελέτη δεν εκτιμήθηκε η άμεση επίδραση της HAART στον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Ασθενείς-Μέθοδοι

Μελετήσαμε 286 ασθενείς με HIV λοίμωξη που παρακολουθούνται στη μονάδα μας. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: στην ομάδα Α εντάχθηκαν οι naive ασθενείς και στην ομάδα Β οι ασθενείς υπό HAART.

Στη μελέτη μας χρησιμοποιήσαμε το Framingham Risk Score (FRS), μια μέθοδο που υπολογίζει τον απόλυτο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε άτομα χωρίς υπερτροφία αριστερής κοιλίας και σακχαρώδη διαβήτη.³ Συγκεκριμένα, το FRS υπολογίζει τον απόλυτο κίνδυνο για ισχαιμική καρδιοπάθεια στην επόμενη δεκαετία, σε ασθενείς που δεν έχουν βλάβη (υπερτροφία) ή επιπλοκές στα όργανα-στόχους. Οι παράμετροι που χρησιμοποιούνται είναι: η ηλικία, το φύλο, η ολική χοληστερόλη, η HDL χοληστερόλη, η συστολική αρτηριακή πίεση, η αντιυπερτασική αγωγή και το κάπνισμα. Δεν χρησιμοποιείται η διαστολική αρτηριακή πίεση, ο σακχαρώδης διαβήτης (Σ.Δ.) και η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Στα άτομα που είχαν βλάβη ή επιπλοκές οργάνων-στόχων ή σακχαρώδη διαβήτη, δεν χρειάστηκε να υπολογισθεί το FRS και συμπεριελήφθησαν στην ομάδα υψηλού κινδύνου.

Αποτελέσματα

Από τους 286 ασθενείς, 235 (82%) ήταν άνδρες. Η μέση ηλικία ήταν 43 έτη. Εκατόν πενήντα εννέα (55,6%) ήταν καπνιστές και 60 (21%) ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή. Είκοσι τρεις ασθενείς (8%) έπασχαν από Σ.Δ. Σε 16 από αυτούς, η διάγνωση του Σ.Δ. τέθηκε μετά την έναρξη της HAART. Σαράντα ένας (14,3%) ασθενείς ήταν naive, ενώ οι υπόλοιποι 245 (85,7%) υπό HAART. Η καταγραφή των υπολοίπων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου περιλαμβάνεται στον Πίνακα 1. Με τον υπολογισμό του FRS, 42 (16,5%) ασθενείς είχαν απόλυτο κίνδυνο για ισχαιμική

Πίνακας 1

Χαρακτηριστικά ασθενών	
Δημογραφικά	
Άνδρες - αρ. (%)	235 (82)
Ηλικία-έτη (μέση τιμή – διακύμανση)	43 (19-80)
Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου	
Καπνιστές - αρ. (%)	159 (55,6)
Σ.Δ. - αρ. (%)	23 (8)
Αντιυπερτασική αγωγή - αρ. (%)	60 (21)
Ολική χοληστερόλη (mg/dl) (μέση τιμή – διακύμανση)	189,5 (47-370)
HDL χοληστερόλη (mg/dl) (μέση τιμή – διακύμανση)	46,5 (7-89)
Σ.Α.Π. (mm Hg) (μέση τιμή – διακύμανση)	132,3 (97-175)
Αντιρετροϊκή αγωγή	
naive - αρ. (%)	41 (14,3)
Υπό HAART - αρ. (%)	245 (85,7)

καρδιοπάθεια στην επόμενη δεκαετία $\geq 20\%$, κίνδυνος που θεωρείται υψηλός και πολύ υψηλός, ενώ 94 (33%) είχαν απόλυτο κίνδυνο $\geq 10\%$.

Στην ομάδα Α συμπεριλήφθησαν 41 παύει ασθενείς. 31 εξ αυτών (75%) ήταν άνδρες. Η μέση ηλικία ήταν 38 έτη. Είκοσι τρεις (56%) ήταν καπνιστές και 5 (12%) ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή. Ένας ασθενής (2,5%) έπασχε από Σ.Δ. Σε αυτή την ομάδα, 4 (10%) ασθενείς είχαν απόλυτο κίνδυνο $\geq 20\%$, ενώ 7 (17%) είχαν απόλυτο κίνδυνο $\geq 10\%$.

Στην ομάδα Β εντάχθηκαν 245 ασθενείς. Διακόσιοι τέσσερις εξ αυτών (83%) ήταν άνδρες. Η μέση ηλικία ήταν 44 έτη. Εκατόν είκοσι (49%) ήταν καπνιστές και 55 (22,5%) ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή. Είκοσι δύο ασθενείς (9%) έπασχαν από Σ.Δ. Σε αυτή την ομάδα, 43 (17,5%) ασθενείς είχαν απόλυτο κίνδυνο $\geq 20\%$, ενώ 87 (35,5%) είχαν απόλυτο κίνδυνο $\geq 10\%$.

Συμπεράσματα-Συζήτηση

Πρόσφατα, αρκετές καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες διερεύνησαν τη σύνθετη αλληλεπίδραση της χρήσης αντιρετροϊκής αγωγής, της HIV λοίμωξης και του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η μελέτη SMART έδειξε ότι η διακοπή της αντιρετροϊκής αγωγής σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο καιροσκοπικών λοιμώξεων ή θανάτων⁴ καθώς και αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 60% κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μέσου χρόνου 16 μηνών, αύξηση που πιθανώς σχετίζεται με τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό του ιού, υποδεικνύοντας ότι η επαρκής ιική καταστολή μπορεί να μειώσει τον βραχυπρόθεσμο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Εντούτοις, οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις παραμένουν ασαφείς.

Η μελέτη DAD συμπεραίνει ότι η έκθεση στις αντιπρωτεάσες σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου, γεγονός που μερικές εξηγείται από την υπερλιπιδαιμία, και ότι παρόμοια συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε με τη χρήση των μη νουκλεοσιδικών αναλόγων.⁵ Η αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου που παρατηρήθηκε με τις αντιπρωτεάσες δεν είναι μεγάλη, ειδικά σε σύγκριση με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Ο σχετικός κίνδυνος ανά έτος έκθεσης στις αντιπρωτεάσες ήταν 1,16, σημαντικά μικρότερος σε σχέση με τον σχετικό κίνδυνο της ηλικίας (1,39), του ανδρικού φύλου (1,91) του καπνίσματος (2,83) και του ιστορικού καρδιαγγειακής νόσου (4,3). Εξάλλου, η επίπτωση εμφράγματος μυοκαρδίου σε ασθενείς με έκθεση στις αντιπρωτε-

άσες για περισσότερα από 6 χρόνια ήταν μόνο 0,6% ανά έτος, ποσοστό παρόμοιο με εκείνο των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην ομάδα υπό θεραπεία της μελέτης SMART (0,8%), ένα ποσοστό που θα πρέπει να θεωρηθεί χαμηλό.⁶

Η μελέτη DAD κατέδειξε και τον ρόλο άλλων ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου όπως η μεγαλύτερη ηλικία, το ανδρικό φύλο, το ιστορικό καπνίσματος, καρδιαγγειακής νόσου και σακχαρώδους διαβήτη (Σ.Δ.), καθώς και οι αυξημένες τιμές ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων.⁷

Σε άλλη μελέτη φαίνεται ότι αυξημένη αρτηριακή πίεση (Α.Υ.) σε ασθενείς με HIV λοίμωξη μπορεί να συσχετίζεται με τη λιποδυστροφία και τις μεταβολικές διαταραχές των Pls και ειδικότερα, με τα τριγλυκερίδια νηστείας. Ο επιπολασμός της Α.Υ. στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο οφειλόμενο στην HAART ανερχόταν στο 74%.⁸

Ο κίνδυνος καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με HIV λοίμωξη απασχολεί ιδιαίτερα τους θεράποντες. Έχει προταθεί η διενέργεια ενός προσεκτικού ελέγχου (screening) εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν ή που λαμβάνουν ήδη αντιρετροϊκή αγωγή, ειδικά σε εκείνους με άλλους γνωστούς ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου.^{9,10} Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη DAD η εξίσωση Framingham, ένας συμβατικός αλγόριθμος πρόβλεψης καρδιαγγειακού κινδύνου που αναπτύχθηκε σε άτομα χωρίς HIV λοίμωξη.¹¹ Η μελέτη οδήγησε στο συμπέρασμα ότι ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος οφείλεται, τουλάχιστον εν μέρει, σε αλλαγές στους συμβατικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Αυτά τα ευρήματα έχουν ιδιαίτερη κλινική σημασία καθώς επιτρέπουν συμπεριφορικές ή θεραπευτικές παρεμβάσεις με σκοπό τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με HIV λοίμωξη που λαμβάνουν HAART. Το 9% του πληθυσμού της μελέτης παρουσίασε προβλεπόμενο 10ετή κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου πάνω από 10%, ποσοστό συχνά σχετιζόμενο με την έναρξη θεραπευτικών παρεμβάσεων στους παράγοντες κινδύνου.^{11,12} Σε πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη,¹³ το ποσοστό αυτό (με προβλεπόμενο 10ετή κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου πάνω από 10%) ανέρχεται σε 36%, αποτέλεσμα που εν μέρει αποδίδεται στο υψηλό ποσοστό καπνιστών.

Στον πληθυσμό μας, που αποτελείται κυρίως από άνδρες, 33% των ασθενών είχαν απόλυτο κίνδυνο για ισχαιμική καρδιοπάθεια στην επόμενη δεκαετία $\geq 10\%$, ποσοστό που όπως προαναφέρθηκε σχετίζεται με τη λήψη θεραπευτικών μέτρων και συμπεριφορικών παρεμβάσεων στους παράγοντες κινδύνου.^{11,12} Το ποσοστό αυτό είναι αντίστοιχο πρόσφατης πολυκεντρικής μελέτης,¹³ αλλά μεγαλύτερο από το αντίστοιχο της μελέτης DAD.¹¹ Αυτή η απόκλιση μπορεί να οφείλεται εν μέρει στο αυξημένο ποσοστό Σ.Δ. που παρατηρήθηκε στον πληθυσμό μας, αλλά και στο διαφορετικό σχεδιασμό των δύο μελετών. Σημειωτέον ότι στην πλειονότητα των ασθενών μας, ο Σ.Δ. εμφανίστηκε μετά την έναρξη της HAART όπως προκύπτει και από άλλες μελέτες,^{14,15} ενισχύοντας την υπόθεση ότι ο Σ.Δ. σχετίζεται με τη HAART και το μεταβολικό σύνδρομο.¹⁶

Ο απόλυτος κίνδυνος για ισχαιμική καρδιοπάθεια στην επόμενη δεκαετία διαφέρει σημαντικά μεταξύ των naïve και των ασθενών υπό HAART ($\chi^2=5,76$, $p=0,016$), πιθανά γιατί στη μελέτη μας, η ομάδα των ασθενών υπό HAART περιελάμβανε ασθενείς με υψηλότερα ποσοστά Α.Υ. και Σ.Δ. Αντίστοιχη διαφορά παρατηρείται και στη μελέτη DAD, στην οποία ο απόλυτος κίνδυνος, από 3,6% στους naïve ανέρχεται σε ποσοστό έως και 17,5% σε ασθενείς που λαμβάνουν HAART για περισσότερο από 4 έτη.¹¹

Παρόλο που δεν κατέστη δυνατή η σύγκριση των αποτελεσμάτων μας με αντίστοιχα του γενικού ελληνικού πληθυσμού λόγω έλλειψης δεδομένων, από μελέτη κοορτής στο διεθνή χώρο διαπιστώνεται ότι ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά νοσήματα ήταν μεγαλύτερος στον HIV πληθυσμό σε σχέση με τον γενικό, μη HIV πληθυσμό.¹⁰ Ως εκ τούτου, καθίσταται επιτακτική η έγκαιρη εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν ή που λαμβάνουν ήδη αντιρετροϊκή αγωγή και η ανάγκη έγκαιρης λήψης θεραπευτικών και συμπεριφορικών παρεμβάσεων στους παράγοντες κινδύνου με σκοπό τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με HIV λοίμωξη,^{6,9,10} με τον ίδιο τρόπο και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες που συνιστώνται για τον γενικό πληθυσμό.^{11,17}

Βιβλιογραφία

1. Passalaris JD, Sepkowitz KA, Glesby MJ. Coronary artery disease and human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2000;31:787-97.
2. Stein JH. Managing cardiovascular risk in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38:115-23.
3. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA* 2001;285:2486-2497.
4. The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283-96.
5. The DAD Study Group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356:1723-35.
6. Stein JH. Cardiovascular Risks of Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med* 2007;356:1773-75.
7. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, et al. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349: 1993-2003.
8. Sattler FR, Qian D, Louie S, et al. Elevated blood pressure in subjects with lipodystrophy. *AIDS* 2001;15:2001-2010.
9. Barbaro G. HIV infection, highly active antiretroviral therapy and the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2003; 60(1):87-95.
10. Saves M, Chene G, Ducimetiere P et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 292-298.
11. Law MG, Friis-Møller N, El-Sadr WM, et al. The Use of the Framingham Equation to Predict Myocardial Infarctions in HIV-Infected Patients: Comparison With Observed Events in the D:A:D Study. *HIV Med* 2006;7(4):218.
12. Grundy SM, Cleeman JI, Baird Merz CN, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
13. De Socio GVL, Madeddu G, Franzetti M, et al. Use of Framingham Risk Score and diagnosis of Metabolic Syndrome to identify HIV patients with a high cardiovascular risk profile in clinical practice: an Italian multicentric experience. *Int Cong Drug Therapy HIV* 2006, Nov 12-16;8:Abstract No. P91.

14. Smith CJ, Levy I, Sabin CA, et al. Cardiovascular disease risk factors and antiretroviral therapy in an HIV-positive UK population. *HIV Medicine* 2004; 5: 88–92.
15. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999;353(9170):2093-9.
16. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoalbuminemia. *Diabetes Care* 2007;30(1):113-9.
17. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, et al. for the Adult AIDS Clinical Trials Group Cardiovascular Subcommittee. Guidelines for the Evaluation and Management of Dyslipidemia in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Adults Receiving Antiretroviral Therapy: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003;37:613-27.

Ιολογική επιτυχία σε HIV (+) ασθενή με ανθεκτικό και στις τρεις ομάδες αντιρετροϊκών φαρμάκων τύπο ιού βάσει γονοτυπικού και φαινοτυπικού ελέγχου, με σχήμα που περιείχε Tipranavir

Π. Παναγόπουλος¹, Δ. Παρασκευής², Α. Αντωνιάδου¹, Α. Παπαδόπουλος¹, Γ. Πουλάκου¹, Ε. Μαγιορκίνης², Β. Σακκά¹, Α. Χατζάκης², Ε. Γιαμαρέλλου¹

Περίληψη

Εισαγωγή: Πολυανθεκτικοί τύποι HIV-1 εμφανίζονται όλο και συχνότερα σήμερα. Ο γονοτυπικός και ο φαινοτυπικός έλεγχος αντοχής (όπως και ο εικονικός φαινότυπος) αποτελούν σημαντικά εργαλεία για τον σχεδιασμό της βέλτιστης αντιρετροϊκής θεραπείας.

Σκοπός: Η περιγραφή περίπτωσης ασυμφωνίας μεταξύ γονοτυπικού ελέγχου και ιολογικού αποτελέσματος.

Μέθοδος: Παρουσιάζεται περίπτωση ασθενούς πολυθεραπευμένου με αντιρετροϊκά. Πραγματοποιήθηκε γονοτυπικός έλεγχος και εικονικός φαινότυπος.

Αποτελέσματα: Ο ασθενής μετά από 10 έτη συνεχούς λήψης αντιρετροϊκής αγωγής με 11 διαφορετικά σχήματα -με τα οποία δεν είχε πετύχει πλήρη ιολογική καταστολή- και με πρόσφατη ταχεία πτώση του αριθμού των CD4 λεμφοκυττάρων, πέτυχε μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο με σχήμα που περιείχε Tipranavir ενισχυμένο με μικρή δόση Ριτοναβίρης. Ο ασθενής είχε ανεπιτυχώς συμμετάσχει στη διάλογη της μελέτης 1182.48 (φάση IV- Tipranavir- Boehringer Ingelheim) και δεν τυχαιοποιήθηκε λόγω μη κατάλληλων χαρακτηριστικών στο γονοτυπικό έλεγχο (>2 PRAMS).

Συμπεράσματα: Η πλήρης ιολογική καταστολή επιτεύχθηκε παρά το γεγονός ότι ούτε ένας δραστικός παράγοντας δεν είχε συμπεριληφθεί στο τελικό σχήμα, ενώ ο γονότυπος συνηγορούσε υπέρ της αποτυχίας του Tipranavir (>7 μεταλλαγές στην περιοχή της πρωτεάσης).

Λέξεις κλειδιά: αντοχή, γονοτυπικός έλεγχος, εικονικός φαινότυπος, θεραπεία διάσωσης.

Viral suppression in an HIV (+) patient with viral type resistant to all classes of antiretroviral drugs based on genotypic and phenotypic testing, with a regimen containing Tipranavir

P. Panagopoulos,¹ D. Paraskevis,² A. Antoniadou,¹ A. Papadopoulos,¹ G. Poulakou,¹ E. Mayorkinis,² B. Sakka,¹ A. Hatzakis,² E. Giamarellou¹

Abstract

Background: Multi-class HIV-1 resistant variants are not rare nowadays. Genotypic and/or phenotypic resistance testing (including virtual phenotype) constitutes an important tool for optimizing antiretroviral treatment.

Aim: To report a case of discrepancy between resistance interpretation and virological outcome.

Methods: A case of a multi-drug experienced patient is presented. Genotypic and virtual phenotypic testing analysis was used.

Results: The patient after 10 years of antiretroviral therapy with 11 different antiretroviral regimens unable to produce full virological suppression and with rapidly declining CD4 counts achieved a

successful virological outcome with a scheme containing Tipranavir boosted with low dose of ritonavir. We should note that the patient was screened for Tipranavir 1182.48 Phase IV study and was found ineligible after genotypic analysis.

Conclusions: Virologic suppression was achieved despite the fact that neither an active agent was included in the backbone regimen nor the resistance profile could ensure the effectiveness of Tipranavir (>7 protease mutations).

Key words: genotypic testing, virtual phenotype, salvage therapy.

Εισαγωγή

Ο γονοτυπικός όσο και ο φαινοτυπικός έλεγχος αντοχής (συμπεριλαμβανομένου του εικονικού φαινότυπου) αποτελούν χρήσιμα εργαλεία για τον σχεδιασμό της βέλτιστης θεραπείας, ιδιαίτερα στους ασθενείς με πολυανθεκτικά στελέχη του ιού HIV-1 όπου και ενδείκνυται η χορήγηση σχημάτων διάσωσης¹. Περιπτώσεις ασυμφωνίας μεταξύ του ελέγχου αντοχής και των κλινικών αποτελεσμάτων (ανοσολογικών και ιολογικών) έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία².

Παρουσίαση περίπτωσης

Πρόκειται για άνδρα, 33 ετών, με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία, HIV(+) από το 1987 (λόγω μεταγίσεως). Ξεκίνησε αντιρετροϊκή αγωγή το 1992 (Ζιδοβουδίνη- AZT), ακολούθησε HAART από το 1996, αλλά το ιικό φορτίο δεν έπεσε ποτέ σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα παρά την άριστη συμμόρφωση του ασθενούς (Πίνακας 1). Ένδεκα διαφορετικά σχήματα αντιρετροϊκών φαρμάκων δοκιμάστηκαν σε χρονικό διάστημα 14 ετών, με το ιικό φορτίο να κυμαίνεται μεταξύ 10^4 - 10^5 αντιγράφων ανά χιλιοστόλιτρο, ενώ τα CD4 λεμφοκύτταρα ήταν μεταξύ 100-400 ανά mm^3 . Στον συγκεκριμένο ασθενή η εξέταση της γονοτυπικής αντοχής ήταν αδύνατη με την πρώτη έκδοση της TrueGene™ HIV-1 Genotyping Assay (Visible Genetics Inc., Toronto, Ontario), λόγω της αδυναμίας εκτέλεσης της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης της ανάστροφης μεταγραφάσης (RT-PCR) στο γονιδίωμα του συγκεκριμένου τύπου ιού. Αργότερα διαπιστώθηκε ότι ο ασθενής είχε μολυνθεί με τον ανασυνδυασμένο υπότυπο του ιού CRF02_U, με ένθεση (insertion) ενός αμινοξέος στην περιοχή της πρωτεάσης.

Το 2003 ως ασθενής με εμπειρία σε όλες τις διαθέσιμες κατηγορίες των αντιρετροϊκών φαρμάκων εξετάστηκε στο πλαίσιο διαλογής (screening) του Πρωτοκόλλου 1182.48 "A randomized open label controlled study for the safety and efficacy

of Tipranavir boosted with low dose of Ritonavir in multidrug experienced patients" (Boehringer Ingelheim) και υποβλήθηκε σε εξέταση εικονικού φαινότυπου (Virtual Phenotypic Test- Virco). Ο γονοτυπικός έλεγχος (επιτεύχθηκε με τη δεύτερη έκδοση της TrueGene™ HIV-1 Genotyping Assay [Visible Genetics Inc., Toronto, Ontario]) και ο εικονικός φαινοτυπικός έλεγχος κατέδειξε την παρουσία 7 μεταλλαγών στην περιοχή της πρωτεάσης (10F, 46L, 54V, 71V, 82A, 84V, 90M) και 9 μεταλλαγών στην περιοχή της ανάστροφης μεταγραφάσης (M41L, E44D, D67N, T69D, V75M, V118I, Y188L, L210W, T215Y). Σύμφωνα με τον εικονικό φαινότυπο, το πηλίκιο IC50 του μεταλλαγμένου ιού/IC50 του φυσικού τύπου (wild type) ιού (Fold Change - FC) ήταν κατά πολύ υψηλότερο από τις τιμές ευαισθησίας του φυσικού τύπου ιού με βάση τα βιολογικά όρια ευαισθησίας (biological cut-offs) για όλα τα φάρμακα εκτός από τη Διδανοσίνη (ddl) (Πίνακας 2) και λόγω της παρουσίας >2 μεταλλαγών σχετιζόμενων με την περιοχή της πρωτεάσης (PRAMS) ο ασθενής αποκλείστηκε από τη μελέτη.

Τον Δεκέμβριο του 2005 και ενώ ο ασθενής ελάμβανε Enfuvirtide (Fuzeon®, Roche), Didanoside (Videx®, BMS), Lamivudine (EpiVir®, GSK) και Lopinavir/ritonavir (Kaletra®, Abbott) έφθασε στο ναδίρ της ανοσολογικής του κατάστασης, με αριθμό CD4 44 κύτταρα/ mm^3 . Είναι αξιοσημείωτο ότι παρά την ιολογική αποτυχία ο ασθενής δεν εμφάνισε όλα αυτά τα χρόνια κατάσταση που χαρακτηρίζει το AIDS. Στη δεδομένη χρονική στιγμή χορηγήθηκε ένα νέο σχήμα διάσωσης που περιλάμβανε Abacavir (Ziagen®, GSK), Lamivudine (EpiVir®, GSK), Enfuvirtide (Fuzeon®, Roche) και Tipranavir ενισχυμένο με μικρή δόση Ριτοναβίρης (Boehringer Ingelheim, Πρόγραμμα Πρώτης Πρόσβασης).

Μόλις 4 εβδομάδες από την έναρξη του νέου σχήματος είχε επιτευχθεί πλήρης ιολογική καταστολή, ενώ μέχρι τον Δεκέμβριο του 2006, 54

Πίνακας 1

Ημερομηνία	CD4 (cells/mm ³)	Ιικό φορτίο (log ₁₀ copies/ml)
Ιουν-92	432	
Ιουλ-97	189	5,2
Οκτ-97	268	5,4
Απρ-99	215	5,4
Απρ-01	289	4,2
Σεπ-03	281	4,5

εβδομάδες από την έναρξη και σε 5 διαδοχικές μετρήσεις, το ιικό φορτίο παραμένει μη ανιχνεύσιμο (<50 αντίγραφα/χιλιοστόλιτρο) με τα CD4 να ανεβαίνουν σταδιακά και να ξεπερνούν το όριο των 200 κυττάρων/ mm³. Η συμμόρφωση ήταν άριστη, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες και δεν καταγράφηκαν μεταλλαγές αντοχής στην πρωτεΐνη gp41.

Συζήτηση

Η αντοχή στον HIV-1 αποτελεί έναν από τους παράγοντες που ευθύνονται για την αποτυχία των θεραπευτικών σχημάτων. Νέα αντιρετροϊκά φάρμακα εισάγονται στη φαρέτρα μας προκειμένου να βελτιώσουν την αποτελεσματικότητα των σχημάτων διάσωσης³. Η ερμηνεία του γονοτυπικού ελέγχου της αντοχής με τη βοήθεια ειδικών αλγορίθμων αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο στην κλινική πράξη για την επιλογή του κατάλληλου σχήματος αντιρετροϊκών. Επιπλέον, ο φαινοτυπικός έλεγχος αντοχής συνεικονεί στις αντίστοιχες επιλογές σε ασθενείς με πολλαπλές αποτυχίες και αντοχή σε όλες τις ομάδες των αντιρετροϊκών. Οι περιπτώσεις ασυμφωνίας αποτελεσμάτων και αποτελεσματικό-

τητας μπορεί να σχετίζονται με μη συνεχή προσδιορισμό κλινικών και βιολογικών ορίων (cut-off) σε κάθε φάρμακο²⁻⁴ ή μερικές φορές στην εναπομένουσα μερική δραστηριότητα (residual activity) των φαρμάκων που μπορεί να χορηγηθούν σε σχήματα διάσωσης.

Το Tiranavir (ένας μη πεπτιδικός αναστολέας πρωτεάσης) απέδειξε την αποτελεσματικότητά του σε περιπτώσεις ιού με αντοχή σε άλλους αναστολείς πρωτεάσης, μολαταύτα η επιτυχία του ενισχύεται από την ύπαρξη στο σχήμα όσο το δυνατόν περισσότερων δραστικών φαρμάκων. Τα ποσοστά της ιολογικής επιτυχίας αυξάνονται από 13% εάν στο επιλεγμένο σχήμα δεν υπάρχει δραστικό αντιρετροϊκό, σε 54,7% εάν σε αυτό συμπεριλαμβάνονται ≥3 δραστικά φάρμακα⁵. Αξίζει να σημειωθεί ότι στο περιστατικό που παρουσιάζουμε αφενός δεν υπήρχε δραστικό φάρμακο στο τελευταίο σχήμα διάσωσης που επιλέχθηκε, αφετέρου η παρουσία 7 μεταλλαγών στην περιοχή της πρωτεάσης δεν εξασφάλιζε την αποτελεσματικότητα του Tiranavir.

Συμπεράσματα

Σε κάποιες περιπτώσεις υπάρχει ασυμφωνία μεταξύ γονότυπου και κλινικής αποτελεσματικότητας.

Ο γονοτυπικός έλεγχος είναι ένα πολύτιμο εργαλείο, αλλά απαιτεί συνεχή ενημέρωση των βάσεων δεδομένων και επαναπροσδιορισμό των ορίων που σχετίζονται με ανταπόκριση ή μη ανταπόκριση στη θεραπεία (clinical cut-off).

Η επιλογή του βέλτιστου σχήματος αποτελεί το εχέγγυο για την επιτυχία σε κάθε εξατομικευμένο περιστατικό.

Πίνακας 2

Sampling date	Fold Change								
	ABC (3.0) ¹	ddl (2.0)	3TC (4.5)	D4T (1.75)	TDF (3.0)	AZT (4.0)	DLV (10.0)	EFV (6.0)	NVP (8.0)
5/2003	3.2	1.8	5.4	2.2	3.3	28.6	73.8	208.4	65.1

Sampling date	Fold Change					
	IDV (3.0)	LPV (2.5)	NLF (4.0)	RTV (3.5)	SQV (2.5)	APV (2.0)
5/2003	11.8	39.8	24.4	185.5	28.5	9.2

ABC-Abacavir, ddl (Didanosine), D4T (Stavudine), TDF (Tenofovir), AZT (Zidovudine), DLV (Delavirdine), EFV (Efavirenz), NVP (Nevirapine), IDV (Indinavir), LPV (Lopinavir), NLF (Nelfinavir), RTV (Ritonavir), SQV (Saquinavir), APV (Amprenavir)

Βιβλιογραφία

1. Torti C, Quiros-Roldon E, Ragazzi M et al. The resistance and dosage adapted regimens [RADAR] study. *CID* 2005;40(12):1828-36.
2. Munoz M, Carmona R, Perez-Alvarez L et al. Analysis of discrepancies in the interpretation of antiretroviral results in HIV-1 infected patients of Basque Country, Spain. *J Clin Virol* 2005;33(3): 224-9.
3. Tural C, Ruiz L, Holzer C et al. Utility of HIV genotyping and clinical expert advice (HAVANA). *AIDS* 2002;16:209-18.
4. Panidou ET, Trikalinos TA, Ioannidis JP. Limited benefit of antiretroviral resistance testing in treatment-experienced patients: a meta-analysis. *AIDS* 2004;18(16):2153-61.
5. Croom KF, Kean SJ. Tipranavir: a ritonavir-boosted protease inhibitor. *Drugs* 2005;65(12):1669-77.

Πολυανθεκτικό στέλεχος HIV με αναστροφή μεταλλάξεων στη χρόνια φάση της λοίμωξης και πριν τη λήψη αντιρετροϊκής θεραπείας: Όταν ο συνηθισμένος γονοτυπικός έλεγχος αντοχής δεν είναι αρκετός

I.Γ. Μπαραμπούτης, Β. Παπασταμόπουλος, Ο. Γεωργίου, Α. Σκουτέλης

Περίληψη

Παρουσιάζουμε την περίπτωση ασθενούς με χρόνια HIV λοίμωξη από πρωτογενώς πολυανθεκτικό στέλεχος. Η πλήρης έκταση της αντοχής του συγκεκριμένου στελέχους δεν έγινε αντιληπτή από το συνηθισμένο αρχικό γονοτυπικό έλεγχο λόγω αναστροφής κάποιων από τις αρχικές μεταλλάξεις του στελέχους. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την άμεση και πλήρη αποτυχία του αρχικού θεραπευτικού σχήματος, με γρήγορη επανεμφάνιση των –πιθανότατα αρχειοθετημένων σε μειοψηφικούς πληθυσμούς– αρχικών μεταλλάξεων.

Ο συνηθισμένος αρχικός γονοτυπικός έλεγχος αντοχής μπορεί να μη δίνει επαρκείς πληροφορίες στη χρόνια HIV λοίμωξη στις περιπτώσεις μετάδοσης πολυανθεκτικών στελεχών. Η παρουσία πολυμορφισμών στη θέση 215 πρέπει να εγείρει την υποψία πιθανής συνύπαρξης περισσότερων αρχειοθετημένων μεταλλάξεων που σχετίζονται με αντοχή σε νουκλεοσιδικούς αλλά και σε μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της αναστροφής μεταγραφάσης (NRTI και NNRTI αντίστοιχα). Σε τέτοιες περιπτώσεις, η χρήση θεραπευτικών σχημάτων με χαμηλό γενετικό φραγμό στην αντοχή μπορεί να μην αποτελεί την καλύτερη επιλογή και όταν γίνεται, θα πρέπει να γίνεται με συχνότερη παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία απ' ό,τι γίνεται συνήθως.

Λέξεις κλειδιά: χρόνια HIV λοίμωξη, αναστροφή μεταλλάξεων, γονοτυπικός έλεγχος αντοχής, αντιρετροϊκή θεραπεία, πολυανθεκτικός HIV.

Revertant multiresistant HIV strain in chronically infected drug naïve patients: When baseline resistance testing is not enough

I.G. Baraboutis, V. Papastamopoulos, O. Georgiou, A. Skoutelis

Abstract

We present a patient with chronic HIV-1 infection and primary multi-drug resistance, the magnitude of which was underestimated by the baseline genotypic resistance testing due to reversion of some of the mutations of the transmitted strain. This resulted in complete failure of his first antiretroviral regimen with rapid appearance of presumably archived mutations to more than one antiretroviral classes.

Baseline genotypic resistance testing in chronic HIV infection may not provide adequate information in the presence of acquired multi-drug resistant HIV strains, which have one or more of their mutations reverted. The presence of 215 codon polymorphisms should alert physicians to the possible coexistence of archived nucleoside and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI and NNRTI) mutations. In such a case, initiation of a regimen with a low genetic barrier to resistance may not be the best choice and, if done, should be done cautiously and with more frequent monitoring of treatment response than usual.

Additionally, the variability in the natural history and characteristics of infections with multiresistant

strains is nicely illustrated in our case. The patient had a rapid immunologic deterioration with CD4 levels in the hundreds within 4 years of the onset of infection. Furthermore, his viral load remained high even in the presence of the M184V mutation, possibly meaning that the specific strain had already found ways to overcome the usually conferred fitness disadvantage. Even though primary drug resistance in naïve patients seems to be stabilizing or even decreasing in several-but not all-parts of the world, the fact that whole classes of antiretrovirals may be excluded a priori from the therapeutic armamentarium in newly diagnosed patients, usually young people, is frightening.

Key words: chronic HIV infection, reversion of mutations, genotypic resistance testing, antiretroviral treatment, multi-drug resistant HIV.

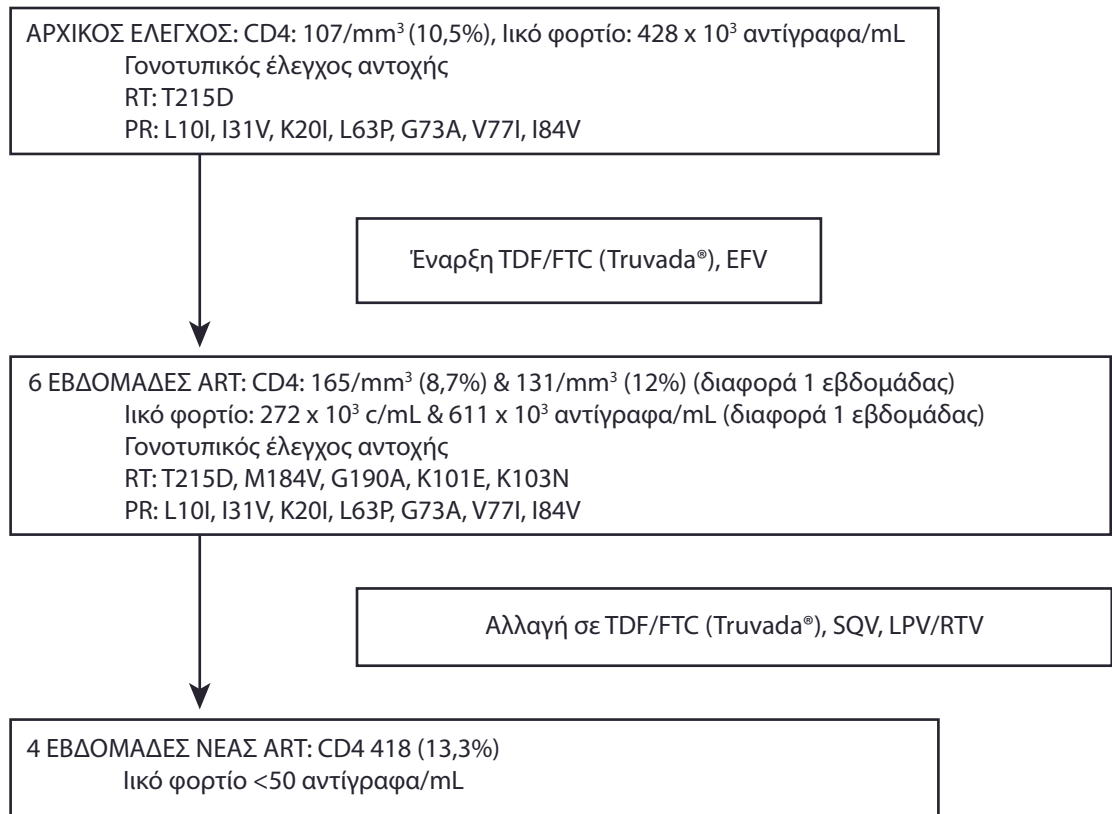
Παρουσίαση περίπτωσης

Λοίμωξη με ιό HIV διαγνώστηκε σε αμφιφυλόφιλο άνδρα 32 ετών, ελληνικής καταγωγής, κατά τη διάρκεια ελέγχου σε αιμοδοσία. Ο ασθενής ανέφερε ότι είχε εξεταστεί προ 4ετίας, πάλι σε αιμοδοσία. Ήταν ασυμπτωματικός και στη φυσική εξέταση τα μόνα ευρήματα ήταν σπληνομεγαλία και ήπια διόγκωση βουβωνικών λεμφαδένων αμφοτερόπλευρα. Οι αρχικοί απόλυτοι αριθμοί και ποσοστά CD4 λεμφοκυττάρων σε 2 μετρήσεις με μία εβδομάδα διαφορά ήταν 107/mm³ (10,5%) και 149/mm³ (7%), ενώ το αρχικό ιικό φορτίο HIV ήταν 428 x 10³ αντίγραφα/mL. Τα αποτελέσματα του αρχικού και των μεταγενέστερων γονοτυπικών ελέγχων αντοχής, καθώς και μετέπειτα εργαστηριακά δεδομένα και λεπτομέρειες για τα θεραπευτικά σχήματα περιγράφονται στο *Διάγραμμα 1*. Ο ασθενής ξεκίνησε θεραπεία με το σταθερό συνδυασμό τενοφοβίρης/εμτρισιταμπίνης (Truvada[®]) μαζί με εφαιβιρένζη (Stocrin[®]). Περαιτέρω έλεγχος στις 6 εβδομάδες θεραπείας κατέδειξε την ανυπαρξία ιολογικής και ανοσολογικής ανταπόκρισης στη θεραπεία, ενώ νέος γονοτυπικός έλεγχος ανέδειξε νέες μεταλλάξεις, συγκεκριμένα την M184V και 3 NNRTI μεταλλάξεις (*Διάγραμμα 1*). Ο ασθενής ρωτήθηκε επανειλημμένα για τη συμμόρφωσή του στη θεραπεία και αρνήθηκε οποιαδήποτε παρέκκλιση από την καθημερινή λήψη της θεραπείας. Ευτυχώς, ο ασθενής παρέμεινε ασυμπτωματικός. Έγινε αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος σε τενοφοβίρη/εμτρισιταμπίνη (Truvada[®]), σακουιναβίρη (Invirase[®] και λοπιναβίρη/ριτοναβίρη (Kaletra[®]), με ικανοποιητική απάντηση αυτή τη φορά.

Συζήτηση

Το φαινόμενο της λοίμωξης με πρωτογενώς ανθεκτικά στελέχη HIV είναι συνέπεια της αυξημέ-

νης επιβίωσης των ασθενών με HIV σε συνδυασμό με το γεγονός της ανάπτυξης αντοχής στην ART. Οι δύο αυτές παράμετροι συντελούν στη δημιουργία μιας διαρκώς αυξανόμενης σε όγκο «δεξαμενής» ασθενών που λαμβάνουν ή δεν λαμβάνουν θεραπεία και οι οποίοι μπορούν να αποτελέσουν πηγή μετάδοσης ανθεκτικού ιού. Περίπου το 10-20% των πρωτοδιαγιγνωσόμενων HIV θετικών ασθενών σε Ευρώπη και ΗΠΑ αφορά λοίμωξη με στέλεχος ανθεκτικό σε τουλάχιστον ένα φάρμακο.¹ Τα ποσοστά μεταδιδόμενης αντοχής τείνουν να σταθεροποιηθούν τα τελευταία χρόνια σε αρκετές περιοχές του κόσμου, όπως στην Πορτογαλία (γύρω στο 8-9% από 2003 μέχρι 2005), Μ. Βρετανία (περίπου 6% μεταξύ 2000 και 2004) και Γερμανία (περίπου 10% από το 2001 και πέρα). Σε άλλες περιοχές αναφέρεται ότι βρίσκονται ακόμη σε αύξηση. Για παράδειγμα, από στοιχεία από τη Νέα Υόρκη, τα ποσοστά αυξήθηκαν από 13,2% σε 24,1% μεταξύ των περιόδων 1995-1998 και 2003-2004 αντίστοιχα, ενώ από την Ισπανία αναφέρεται αύξηση από 9,4% σε 14% μεταξύ του 2005 και 2006.^{2,3,4} Σε λίγες περιπτώσεις αναφέρεται μείωση, όπως στην Πολωνία (από 14% σε 6% μεταξύ 2002 και 2006).⁵ Μελέτες που αφορούν στη φάση της πρωτολοίμωξης ή σε πρώιμες λοιμώξεις δίνουν μια πιο ακριβή εικόνα των ποσοστών μεταδιδόμενης αντοχής. Από την άλλη πλευρά, η διάγνωση της νόσου στη φάση της χρόνιας λοίμωξης και η ανάγκη για έναρξη ART μερικά χρόνια μετά τη μετάδοση της λοίμωξης αποτελούν το συνηθέστερο κλινικό σενάριο. Στις περιπτώσεις αυτές, εάν δεν υπάρχει διαθέσιμος γονοτυπικός έλεγχος από την περίοδο της πρωτολοίμωξης ή έστω της πρώιμης λοίμωξης (ο τελευταίος όρος χρησιμοποιείται για λοιμώξεις χρονολογούμενες μέχρι 6 μήνες), τίθεται για τον κλινικό γιατρό το ερώτημα της ύπαρξης μεταλλάξεων αρχειοθετημένων σε

Διάγραμμα 1

Υπόμνημα. RT: ανάστροφη μεταγραφάση, PR: πρωτεάση, TDF: τενοφοβίρη, FTC: εμτρισιταμπίνη, EFV: εφαιβιρένζη, ART: antiretroviral therapy (αντιρετροϊκή θεραπεία), SQV: σακουιναβίρη, LPV: λοπιναβίρη, RTV: ριτοναβίρη

μειοψηφικούς πληθυσμούς (quasispecies) ή κυτταρικές αποθήκες (reservoirs), ενώ στην κυκλοφορία ανιχνεύονται στελέχη με μερική ή και ολική αναστροφή μεταλλάξεων ή με παρουσία πολυμορφισμών που δεν σχετίζονται με αντοχή, τα οποία επικρατούν λόγω καλύτερης πολλαπλασιαστικής ικανότητας (replicative capacity). Από μεγάλο, πλέον, αριθμό δεδομένων προκύπτει ότι οι T215Y/F μεταλλάξεις, που επιλέγονται από τη ζιδοβουδίνη και τη σταβουδίνη, αντικαθίστανται γρήγορα (συνήθως σε λιγότερο από ένα χρόνο) από τους πολυμορφισμούς T215D/S/C/N σε απουσία πίεσης από ART. Στελέχη με τέτοιους πολυμορφισμούς δεν εμφανίζουν αυξημένη αντοχή στα ανάλογα θυμιδίνης σε σχέση με τον αρχέγονο ιό (wild-type), παραμένουν σταθερά για μεγάλα χρονικά διαστήματα και μπορούν να μεταδοθούν από άτομο σε άτομο.^{1,6} Η M184V είναι γνωστό ότι εξαφανίζεται σύντομα μετά την απόσυρση της λαμιβουδίνης (3TC) ή εμτρισιταμπίνης (FTC) και η ανίχνευσή της σε περιπτώσεις λοιμώξεων με πρωτογενώς ανθεκτικά στελέχη είναι αρκετά σπάνια

αλλά μπορεί να παραμένει αρχειοθετημένη.^{1,6,7} Μεταδιδόμενα στελέχη με NNRTI μεταλλάξεις (συνηθέστερη η K103N) τείνουν να τις αναστρέφουν μετά από 2-3 χρόνια, αν και όχι πάντα. Ειδικά η 108I μπορεί να παραμείνει για περισσότερο χρονικό διάστημα και αποτελεί δείκτη προηγούμενης πίεσης του στελέχους από NNRTI.^{1,6} Έχει διαπιστωθεί ότι πολυανθεκτικά (MDR) HIV στελέχη (ανθεκτικά σε 2 ή περισσότερες ομάδες φαρμάκων) τείνουν να παραμένουν αρκετά σταθερά για μεγάλα χρονικά διαστήματα παρά την απουσία πίεσης από ART (μέχρι και 7 χρόνια). Οι αλλαγές που συνήθως παρατηρούνται, σε απουσία ART, είναι αναστροφή της M184V όσον αφορά την αναστροφή μεταγραφάση και των M46I, G48V και V82A/T όσον αφορά την πρωτεάση, καθώς επίσης και αντικατάσταση των μεταλλάξεων στη θέση 215 από πολυμορφισμούς μη σχετιζόμενους με αντοχή.¹

Η ART πιθανόν να είναι λιγότερο αποτελεσματική σε ασθενείς με λοίμωξη με πρωτογενώς ανθεκτικά στελέχη, όπως έχει αναφερθεί από μελέτες

σε φάση πρωτολοίμωξης.^{8,9} Όμως, στις περισσότερες από τις μελέτες αυτές, η ART είχε ξεκινήσει εμπειρικά και χωρίς τα δεδομένα του γονοτυπικού ελέγχου αντοχής. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση ART με καθοδήγηση από γονοτυπικό έλεγχο στην πρωτολοίμωξη οδηγεί σε παρόμοιες ιολογικές και ανοσολογικές ανταποκρίσεις ανεξάρτητα από τα χαρακτηριστικά αντοχής του στελέχους HIV.² Μια πρόσφατη, προοπτική, πολυκεντρική μελέτη έφτασε στο ίδιο συμπέρασμα και για ασθενείς στη χρόνια φάση της λοίμωξης.¹⁰ Παρόλα αυτά, μια πιο πρόσφατη αναφορά από την ίδια ομάδα ερευνητών προειδοποιεί ότι η παρουσία πολυμορφισμών στη θέση 215 σε ασθενείς πριν την έναρξη ART αποτελεί τον ισχυρότερο, ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για ιολογική αποτυχία.¹¹ Επιπρόσθετα, 2 πρόσφατες αναφορές επιχειρηματολογούν κατά της χρήσης θεραπευτικών σχημάτων με χαμηλό γενετικό φραγμό στην αντοχή σε περιπτώσεις χρόνιας λοίμωξης με πρωτογενώς ανθεκτικά στελέχη.^{12,13} Και στις 2 παραπάνω περιπτώσεις, με τρόπο παρόμοιο με τη δική μας περίπτωση, χρήση ART που περιέλαβε εφαιβιρένζη οδηγήθηκε σε αποτυχία με γρήγορη (επαν)εμφάνιση NRTI και NNRTI μεταλλάξεων.

Η αναφερόμενη περίπτωση δείχνει αρκετά εύγλωττα ότι ο συνηθισμένος αρχικός γονοτυπικός έλεγχος αντοχής σε χρόνια λοίμωξη με πρωτογενώς πολυανθεκτικά στελέχη μπορεί να μη δίνει επαρκείς πληροφορίες για την επιλογή ART, διακινδυνεύοντας το ενδεχόμενο κλινικής επιδείνωσης αλλά και απώλειας της δραστηριότητας αρχικά δραστικών ομάδων φαρμάκων. Επιπρόσθετα, καταδεικνύει την, όχι σπάνια, επιθετική συμπεριφορά των πολυανθεκτικών HIV στελεχών. Σημειώνεται ότι ο ασθενής παρουσίασε μια αρκετά γρήγορη ανοσολογική επιδείνωση, με πολύ χαμηλά επίπεδα CD4 λεμφοκυττάρων μόλις 4 χρόνια από τη μετάδοση της λοίμωξης. Είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον το γεγονός ότι το ιικό φορτίο διατηρήθηκε πολύ υψηλό ακόμα και με την παρουσία της M184V, δείχνοντας ότι το συγκεκριμένο στέλεχος είχε ήδη βρει τρόπους να παρακάμψει το συνήθως συνυπάρχον με την M184V μειονέκτημα πολλαπλασιαστικής ικανότητας. Τέλος, συμπεραίνεται, κατά τη γνώμη μας, ότι η ανίχνευση πολυμορφισμών στη θέση 215 θα πρέπει να εγείρει την υποψία συνύπαρξης αρχειοθετημένων μεταλλάξεων, ειδικά της M184V αλλά και άλλων NRTI μεταλλάξεων, καθώς επίσης και NNRTI μεταλλάξεων, καθότι ο συνδυασμός αναλόγων της θυμιδίνης, 3TC (ή FTC) και NNRTI χρησιμο-

ποιείται πολύ συχνά σε παγκόσμιο επίπεδο και παρουσιάζει χαμηλό γενετικό φραγμό αντοχής.

Οι παραπάνω διαπιστώσεις πιστεύουμε ότι καταδεικνύουν για ακόμη μια φορά τη σημασία της διενέργειας γονοτυπικού ελέγχου στην πρωτολοίμωξη και πρώιμη λοίμωξη. Στις περιπτώσεις διάγνωσης της λοίμωξης στη χρόνια φάση, η ανίχνευση πολυμορφισμών στη θέση 215 πιθανώς θα πρέπει να ακολουθείται από πιο ευαίσθητες δοκιμασίες αντοχής (ανάλογα και με τις δυνατότητες των εργαστηρίων αναφοράς της κάθε περιοχής), οι οποίες ίσως και να στοχεύουν και στις κυτταρικές αποθήκες (reservoirs). Οι Ghosh και συνεργάτες έδειξαν πρόσφατα ότι HIV DNA που απομονώθηκε από κυκλοφορούντα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος (PBMC) σε περίοδο μακριά από την πρωτολοίμωξη εμφάνιζε τα ίδια πρότυπα μεταλλάξεων όπως και κατά την πρωτολοίμωξη, κάτι που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ανθεκτικοί ιοί που εισέρχονται σε κυτταρικές αποθήκες σε πρώιμη φάση της λοίμωξης τείνουν να διατηρούνται σταθεροί.¹⁴ Τέλος, σε παρόμοιες περιπτώσεις, και σε συμφωνία και με άλλους συγγραφείς,^{12,14} προτείνουμε την αποφυγή θεραπευτικών σχημάτων με χαμηλό γενετικό φραγμό αντοχής. Αν τέτοια σχήματα χρησιμοποιηθούν, η χρήση τους θα πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή και με πιο συχνή και ενδελεχή παρακολούθηση της ανταπόκρισης στην αγωγή από τη συνήθη πρακτική.

Παρά την εμφάνιση στον κοντινό ορίζοντα αρκετών νέων ομάδων αντιρετροϊκών φαρμάκων, το ενδεχόμενο του *a priori* αποκλεισμού ακόμα και ολόκληρων ομάδων φαρμάκων από τις θεραπευτικές επιλογές σε νέους ασθενείς -που συνήθως είναι νέοι και σε ηλικία- δημιουργεί σοβαρές ανησυχίες στους επαγγελματίες υγείας που ασχολούνται με την HIV λοίμωξη, σε μια εποχή όπου η τελευταία τείνει να θεωρείται πλέον ένα αρκετά καλά αντιμετωπίσιμο χρόνιο πρόβλημα υγείας.

Βιβλιογραφία

1. Cane PA. Stability of transmitted drug-resistant HIV-1 species. *Curr Op Infect Dis* 2005 Dec; 18(6):537-42.
2. Shet A, Berry L, BS, Mohri H et al. Tracking the Prevalence of Transmitted Antiretroviral Drug Resistant HIV-1. A Decade of Experience. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Apr 1;41(4):439-46.
3. Garcia R, Cianchetta M, Paravissini A. Increase in prevalence of primary mutations in naïve HIV

- patients in Spain. 5th European HIV Drug Resistance Workshop, Cascais-Portugal, 28-30/03/2007. Abstract No 6, abstract book page 6.
4. Palma AC, Araujo F, Duque V, Borges F, Paixao MT, Camacho R. Trends of resistance transmission in newly diagnosed patients in Portugal over time. 5th European HIV Drug Resistance Workshop, Cascais-Portugal, 28-30/03/2007. Abstract No 21, abstract book page 14.
 5. Stanczak G, Stanczak JJ, Firlag-Burkacka E, Dyda TM, Zabek P, Horban A. The decline in HIV-1 drug resistance among naïve and therapy-experienced patients in Polish population. 5th European HIV Drug Resistance Workshop, Cascais-Portugal, 28-30/03/2007. Abstract No 8, abstract book page 7.
 6. Novak RM, Chen L, Mac Arthur RD et al. Prevalence of Antiretroviral Drug Resistance Mutations in Chronically HIV-Infected, Treatment-Naïve Patients: Implications for Routine Resistance Screening before Initiation of Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2005;40(3):468-74.
 7. Gandhi RT, Wurcel A, Rosenberg ES et al. Progressive reversion of human immunodeficiency virus type 1 resistance mutations in vivo after transmission of a multiply drug-resistant virus. *Clin Infect Dis* 2003;37(12):1693-98.
 8. Fox J, Dustan S, McClure M, Weber J, Fidler S. Transmitted drug-resistant HIV-1 in primary HIV-1 infection; incidence, evolution and impact on response to antiretroviral therapy. *HIV Med* 2006;7(7):477-83.
 9. Little SJ, Holte S, Routy JP et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *New Engl J Med* 2002;347(6):385-94.
 10. Oette M, Kaiser R, Däumer M et al. Primary HIV Drug Resistance and Efficacy of First-Line Antiretroviral Therapy Guided by Resistance Testing. *J AIDS* 2006;41(5):573-81.
 11. Oette M, Kaiser R, Däumer M et al. First-line HAART guided by genotypic resistance testing: Beware of revertant variants. 5th European HIV Drug Resistance Workshop, Cascais-Portugal, 28-30/03/2007. Abstract No 96, abstract book page 76.
 12. Van Laethem K, De Munter P, Schrooten Y et al. No response to first-line tenofovir + lamivudine + efavirenz despite optimization according to baseline resistance testing: Impact of resistant minority variants on efficacy of low genetic barrier drugs. *J Clin Virol* (2007) Mar 16 [Epub], [doi: 10.1016 / j.jcv.2007.02.003].
 13. Bruzzone B, Setti M, Villa R, De Florentis D, Icardi G. Multidrug resistance transmission confirms the need of virus sequencing before treating both acute and chronic naïve HIV patients. 5th European HIV Drug Resistance Workshop, Cascais-Portugal, 28-30/03/2007. Abstract No 122, abstract book pages 98-9.
 14. Ghosn J, Pellegrin I, Goujard C et al. HIV-1 resistant strains acquired at the time of primary infection massively fuel the cellular reservoir and persist for lengthy periods of time. *AIDS* 2006;20(2):159-70.

Γνώσεις και στάση των μαθητών της μέσης εκπαίδευσης απέναντι στο σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS)

Χ. Λούπα, Μ. Λελέκης

Περίληψη

Σκοπός: Η εκτίμηση του επιπέδου γνώσεων των μαθητών σε σχολείο των Αθηνών και της στάσης τους απέναντι στο πρόβλημα του AIDS.

Υλικό-Μέθοδος: Καταγράφηκαν οι απαντήσεις που έδωσαν 230 μαθητές και μαθήτριες Ιδιωτικού Λυκείου των βορείων προαστίων των Αθηνών κατά τη διάρκεια ενημερωτικής ομιλίας λοιμωξιολόγου ιατρού με την ευκαιρία της Παγκόσμιας Ημέρας κατά του AIDS (2006). Υπήρξαν 14 ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής που αφορούσαν τη φύση της νόσου, την επιδημιολογία, τους τρόπους μετάδοσης, τη διάγνωση, την πρόγνωση, τη θεραπεία και την προφύλαξη, και οι οποίες απαντήθηκαν με τη βοήθεια διαδικαστικού συστήματος τηλεψηφοφορίας.

Αποτελέσματα: Σε 11/14 ερωτήσεις (79%) η πλειοψηφία των μαθητών έδωσε τη σωστή απάντηση, ενώ τα ποσοστά των νέων που απάντησαν σωστά στις μεμονωμένες ερωτήσεις κυμάνθηκαν από 20 έως 91%. Στα επί μέρους θέματα: όσον αφορά στη φύση της νόσου απάντησαν σωστά 65%, την επιδημιολογία 55-59%, τους τρόπους μετάδοσης 21-91%, τη διάγνωση 48%, την πρόγνωση 29%, τη θεραπεία 13% και την προφύλαξη 26-72%. Τα ποσοστά «Δεν γνωρίζω/Δεν απαντώ» κυμάνθηκαν από 5 έως 29%.

Συμπεράσματα: Στο μεγαλύτερο αστικό κέντρο της Ελλάδας, η ενημέρωση των νέων γύρω από το AIDS υστερεί. Ως εκ τούτου, οι προσπάθειες ενημέρωσης αυτού του ευαίσθητου τμήματος του πληθυσμού πρέπει να ενταθούν.

Λέξεις κλειδιά: AIDS, ενημέρωση, μαθητές.

Knowledge and attitude of high-school students towards AIDS

H. Loupa, M. Lelekis

Abstract

Aim: To assess high-school students' knowledge and attitude towards AIDS in Athens, Greece.

Material-Methods: During an infectious diseases specialist lecture on World AIDS Day 2006, 230 high-school students were given 14 multiple choice questions on HIV infection, regarding nature, epidemiology, transmission, diagnosis, prognosis, treatment and prophylaxis. Questions were answered using interactive voting system.

Results: 11/14 questions (79%) were answered correctly by the majority of students, while the percentages of youths that answered correctly to individual questions ranged from 20 to 91%. In particular, 65% of students gave correct answers regarding nature of the disease, 55-59% regarding epidemiology, 21-91% modes of transmission, 48% diagnosis, 29% prognosis, 13% treatment and 26-72% prophylaxis. The percentage of youths that answered "do not know/do not answer" ranged from 5-29% in various questions.

Conclusions: HIV-related knowledge of high school students in the biggest Greek city is inadequate. Therefore, efforts to educate young people have to be reinforced.

Key words: AIDS, knowledge, students.

Β' Παθολογική Κλινική,
Γ.Ν.Μελισίων
«Α. Φλέμιγκ», Αθήνα

2nd Clinic of Internal Medicine,
"Amalia Fleming", General
Hospital of Melisia, Athens

Εισαγωγή

Η ενημέρωση/εκπαίδευση αποτελεί κεφαλαίωδες τμήμα της πρωτογενούς πρόληψης των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένης και της λοίμωξης από τον ιό της επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS). Η ενημέρωση και η εκπαίδευση είναι σημαντικό να ξεκινούν από τη σχολική ηλικία, με στόχο την αποφυγή επικίνδυνων ερωτικών συμπεριφορών, καθώς και την αποφυγή μελλοντικής εμπλοκής με ναρκωτικές ουσίες που επιτείνουν τον κίνδυνο μετάδοσης του HIV.¹

Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση του επιπέδου γνώσεων των μαθητών σε σχολείο των Αθηνών και της στάσης τους απέναντι στο πρόβλημα του AIDS.

Υλικό – Μέθοδος

Καταγράφηκαν οι απαντήσεις που έδωσαν 230 συνολικά μαθητές και μαθήτριες Ιδιωτικού Λυκείου των βορείων προαστίων των Αθηνών κατά τη διάρκεια ενημερωτικής ομιλίας λοιμωξιολόγου ιατρού το 2006 με την ευκαιρία της Παγκόσμιας Ημέρας κατά του AIDS (1^η Δεκεμβρίου). Υπήρξαν 14 ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής που αφορούσαν: τη φύση της νόσου (1 ερώτηση), την επιδημιολογία (2), τους τρόπους μετάδοσης (4), τη διάγνωση (1), την πρόγνωση (1), τη θεραπεία (1) και την προφύλαξη (4).

Αναλυτικότερα, οι ερωτήσεις ήταν:

- Τι είναι το AIDS;
- Με ποιά υγρά του σώματος μπορεί να μεταδοθεί;
- Τρόποι μετάδοσης του ιού (2 ερωτήσεις)
- Πού πρέπει να διαμένει ένας ασθενής με AIDS;
- Διάρκεια ζωής του ασθενούς μετά τη μόλυνση χωρίς θεραπευτική αγωγή
- Είναι εμφανείς υποχρεωτικά οι εκδηλώσεις του AIDS;
- Πόσα άτομα έχουν μολυνθεί μέχρι τώρα στον κόσμο;
- Πορεία των κρουσμάτων στην Ελλάδα
- Υπάρχει σήμερα θεραπεία;
- Υπάρχει τρόπος προφύλαξης;
- Το ανδρικό προφυλακτικό προστατεύει κι από άλλα νοσήματα;
- Υπάρχει προφύλαξη μετά την έκθεση στον ιό;
- Πώς θα μάθω αν έχω μολυνθεί με τον ιό;

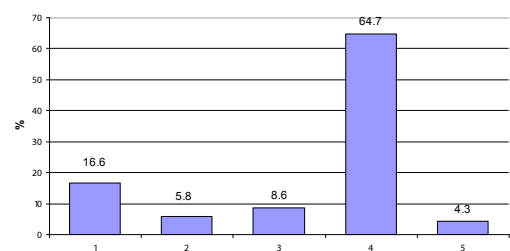
Οι ερωτήσεις απαντήθηκαν με τη βοήθεια διαδραστικού συστήματος τηλεψηφοφορίας.

Αποτελέσματα

Σε 11/14 ερωτήσεις (78,8%) η πλειοψηφία των μαθητών έδωσε τη σωστή απάντηση, ενώ τα ποσοστά των νέων που απάντησαν σωστά στις μεμονωμένες ερωτήσεις ήταν 20,0-90,7%. Στα επί μέρους θέματα: όσον αφορά στη φύση της νόσου απάντησαν σωστά 64,7%, την επιδημιολογία 55,3-58,7%, τους τρόπους μετάδοσης 20,8-91%, τη διάγνωση 47,6%, την πρόγνωση 28,7%, τη θεραπεία 12,6% και την προφύλαξη 26,3-72,3%. Τα ποσοστά της απάντησης «Δεν γνωρίζω/Δεν απαντώ» κυμάνθηκαν από 4,9 έως 29,4%.

Μεταξύ των απαντήσεων ενδεικτικά αναφέρεται ότι 16,6% των νέων θεωρούσε ότι η νόσος αποτελεί τιμωρία του Θεού (Σχήμα 1), 27,6% ότι οι ασθενείς με HIV/AIDS πρέπει να μένουν απομονωμένοι σε νοσοκομείο/ειδικό ίδρυμα (Σχήμα 2), 12,3% ότι οι ασθενείς παρουσιάζουν εμφανή στίγματα της νόσου (Σχήμα 3), 55,7% ότι ο ιός μεταδίδεται από τα κουνούπια και 23,4% από τις τουαλέτες (Σχήμα 4). Τέλος, 64,5% θεωρούν ότι τα ειδικά αντιρετροϊκά φάρμακα απλώς παρατείνουν τη ζωή για 4-5 έτη (Σχήμα 5) και 39,1% ότι δεν υπάρχει προφύλαξη μετά την έκθεση στον ιό (PEP) (Σχήμα 6). Το 22,3% θα χρησιμοποιούσαν την αιμοδοσία σαν τρόπο διάγνωσης της οροθετικότητάς τους (Σχήμα 7).

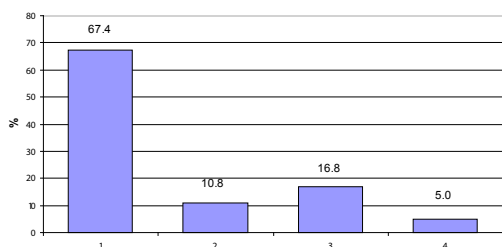
Σχήμα 1



Ερώτηση: Τι είναι το AIDS;

1. Τιμωρία που στάλθηκε από το Θεό στον άνθρωπο για τις αμαρτίες του
2. Βιολογικό όπλο που ξέφυγε από τα εργαστήρια κάποιας μεγάλης δύναμης
3. Ασθένεια που οφείλεται σε μικρόβιο που δημιουργήθηκε κατά λάθος σε κάποιο εργαστήριο
4. Ασθένεια που προκαλείται από ένα ιό που προέρχεται από τα ζώα και πέρασε κάποια στιγμή στον άνθρωπο
5. Δεν γνωρίζω/δεν απαντώ

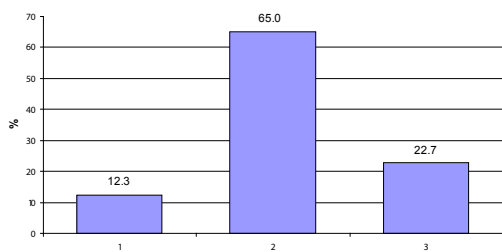
Σχήμα 2



Ερώτηση: πού πρέπει να διαμένει ένας ασθενής με AIDS;

1. Στο σπίτι του μαζί με την οικογένειά του
2. Στο νοσοκομείο
3. Σε ειδικά ιδρύματα έγκλειστος για να μην μεταδίδει την ασθένεια
4. Δεν γνωρίζω/δεν απαντώ

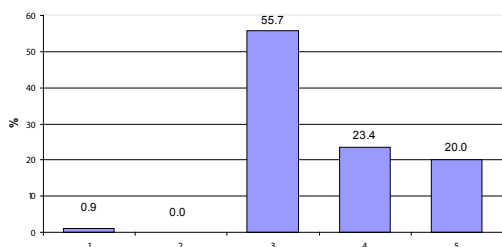
Σχήμα 3



Ερώτηση: Μπορώ να καταλάβω αν κάποιος με τον οποίο έχω σχέσεις έχει AIDS με βάση την εμφάνισή του;

1. Ναι, γιατί τα άτομα με τον ιό έχουν χαρακτηριστική εμφάνιση
2. Όχι, είναι αδύνατον
3. Δεν γνωρίζω/δεν απαντώ

Σχήμα 4



Ερώτηση: Ο ιός του AIDS μεταδίδεται:

1. Με το νερό
2. Με τον αέρα
3. Με τα κουνούπια
4. Από τις τουαλέτες
5. Με τίποτα από τα παραπάνω

Συζήτηση

Η ταχύτατη εξάπλωση της HIV λοίμωξης σε κάθε περιοχή της γης και σε κάθε πληθυσμιακή ομάδα, σε συνάρτηση με την έλλειψη αποτελεσματικού εμβολίου, έχουν σαν συνέπεια η προληπτική αντιμετώπιση να αποτελεί το κύριο μέσο προστασίας του πληθυσμού. Η ενημέρωση/εκπαίδευση αποτελεί κεφαλαιώδες τμήμα της πρωτογενούς πρόληψης της HIV λοίμωξης.

Η ενημέρωση και η εκπαίδευση είναι σημαντικό να ξεκινούν από τη σχολική ηλικία με στόχο την αποφυγή επικίνδυνων ερωτικών συμπεριφορών, καθώς και την αποφυγή μελλοντικής εμπλοκής με ναρκωτικές ουσίες που επιτείνουν τον κίνδυνο μετάδοσης του HIV.¹ Να μην λησμονείται ότι ένας τεράστιος αριθμός νέων ανθρώπων εξακολουθεί να μολύνεται με τον ιό HIV παγκοσμίως. Η πλειοψηφία των νέων ξεκινούν τη σεξουαλική τους ζωή στην εφηβεία καθώς και στα πρώτα χρόνια μετά το σχολείο, συνεπώς οφείλουν να γνωρίζουν πώς να προστατεύσουν τους εαυτούς τους αλλά και τους συντρόφους τους από το AIDS. Στοιχεία από το αμερικανικό Centers for Disease Control and Prevention αποκαλύπτουν ότι ένας στους 2 μαθητές Γυμνασίου/Λυκείου έχει ήδη σεξουαλική εμπειρία, ενώ το ποσοστό αυτό ανερχόταν το 2005 στο 63% για την τελευταία τάξη.²

Έχει δειχθεί ότι, με την κατάλληλη ενημέρωση, η επικίνδυνη συμπεριφορά για μόλυνση από HIV των εφήβων είναι δυνατόν να μειωθεί. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, το ποσοστό των μαθητών που εμπλέκονται σε συμπεριφορές υψηλού κινδύνου για HIV μειώθηκε σημαντικά κατά την περίοδο 1991–2005² σαν αποτέλεσμα των προσπαθειών των οικογενειών, σχολείων, οργανώσεων, επαγγελματιών υγείας, ΜΜΕ και κυβερνητικών οργανώσεων.

Αρκετοί ερευνητές είχαν ασχοληθεί παλαιότερα με τη μελέτη της ενημέρωσης των νέων ατόμων σε σχέση με το AIDS στον ελληνικό χώρο. Σε δημοσίευση προ εικοσαετίας σχεδόν του αιμνήστου Παπαεαγγέλου και συν.³ με χρήση ανώνυμων ερωτηματολογίων σε 5.213 μαθητές 14 Λυκείων Αθήνας, Θεσσαλονίκης και επαρχίας, ο βαθμός ενημέρωσης των μαθητών στις πιο σημαντικές ερωτήσεις κρίθηκε ικανοποιητικός, με μεγαλύτερο δείκτη γνώσης στους μαθητές της ανώτερης κοινωνικοοικονομικής ομάδας. Σε εργασία των Νικολόπουλου και συν.⁴ προ 13 ετών με χρήση ερωτηματολογίων σε 3.242 εφήβους της επαρχίας, η γνώση των τρόπων μετάδοσης του ιού κρίθηκε σχετικά καλή, αλλά υπήρχαν

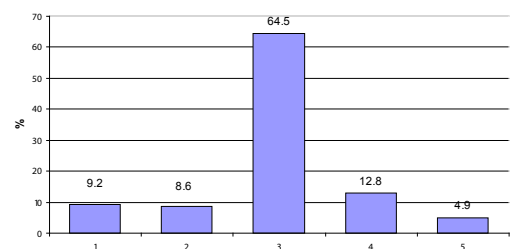
αρκετοί μαθητές με λανθασμένες δοξασίες σε σχέση με τη νόσο. Σε μεγαλύτερους σε ηλικία νέους, φοιτητές ιατρικού και οδοντιατρικού τμήματος, σε προ εικοσαετίας δημοσίευση των Παπαευαγγέλου και συν.⁵, πάλι με χρήση ερωτηματολογίων, ο βαθμός ενημέρωσης στο σύνολο δεν κρίθηκε ικανοποιητικός. Σε στρατεύσιμους νέους⁶ διαπιστώθηκε ικανοποιητικός βαθμός ενημέρωσης γύρω από το AIDS, ο οποίος όμως ήταν μικρότερος σε νεαρότερες ηλικίες.

Σήμερα, από την πλευρά τουλάχιστον των εκπαιδευτικών, υπάρχει η αίσθηση ότι έχει μειωθεί η βασική ενημέρωση των μαθητών για το AIDS. Ο Λουτς Τέγκε, καθηγητής της Γερμανικής Σχολής Αθηνών και πρωτεργάτης των εκδηλώσεων του σχολείου για την Παγκόσμια Ημέρα κατά του AIDS, αναφέρει: «Η σημερινή νέα γενιά είναι συχνά λανθασμένα ή και καθόλου πληροφορημένη για τον ιό HIV και το AIDS. Συνήθως ξεχνάμε ότι αυτά τα νέα παιδιά δεν γνωρίζουν τις εκτεταμένες ενημερωτικές εκστρατείες για το AIDS που έγιναν στη δεκαετία του '90, για να μην αναφέρουμε την κατάσταση που επικρατούσε με την ασθένεια στη δεκαετία του '80, όταν δεν υπήρχαν και τα σχετικά φάρμακα για τη νόσο. Στη δημόσια τηλεόραση σπάνια βλέπουμε πια ενημερωτικά σποτ για τη νόσο. Τα φάρμακα που έχουν πλέον στη διάθεσή τους οι ασθενείς και τα οποία παρατείνουν τη ζωή, συχνά οδηγούν στη λάθος εκτίμηση πως το AIDS έχει εξελιχθεί σε μια «κανονική» θεραπεύσιμη αρρώστια [...] Αυτό που θέλουμε είναι οι μαθητές του σχολείου να μπορούν να προφυλάσσονται από τον ιό, όσο και να γνωρίζουν τις υποχρεώσεις τους απέναντι στον εαυτό τους και τους άλλους. Για να είναι ικανοί οι νέοι να κάνουν τις σωστές επιλογές, πρώτα απ' όλα χρειάζεται να τους δώσουμε τη σωστή πληροφόρηση και εκπαίδευση».

Η συγκεκριμένη μελέτη, στις αρχές του 21^{ου} αιώνα, έρχεται να επιβεβαιώσει ότι η ενημέρωση των νέων, ακόμη και στο μεγαλύτερο αστικό κέντρο της Ελλάδας, υστερεί. Είναι λυπηρό ότι υπάρχουν ακόμα νέοι άνθρωποι – και μάλιστα περισσότεροι από 1 στους 4 - που πιστεύουν πως ο ιός μπορεί να μεταδοθεί από τη συνηθισμένη κοινωνική επαφή στην καθημερινή ζωή (την ομιλία, την αγκαλιά, ένα ποτήρι ή τη χειραψία) με έναν πάσχοντα, με αποτέλεσμα να θεωρούν ότι οι ασθενείς με HIV/AIDS πρέπει να μένουν απομονωμένοι σε νοσοκομείο ή ειδικό ίδρυμα. Είναι απαράδεκτο πάνω από 1 στους 2 εφήβους να πιστεύουν σήμερα ότι ο ιός μεταδίδεται από τα κουνού-

πια και σχεδόν 1 στους 4 ότι μεταδίδεται από τις τουαλέτες. Φαίνεται ότι το 65% αγνοούν τον πραγματικά ευεργετικό ρόλο των αντιρετροϊκών φαρμάκων και περίπου το 40% την ύπαρξη της μετά την έκθεση προφύλαξης. Τέλος, είναι ιδιαίτερα ανησυχητικό το ότι 12% των μαθητών επαναπαύονται στη λανθασμένη δοξασία ότι οι ασθενείς με HIV λοίμωξη παρουσιάζουν εμφανή στίγματα της νόσου, και το ότι ακόμα και σήμερα σχεδόν 1 στους 4 νέους είναι δυνατόν να χρησιμοποιήσει την αιμοδοσία ως «τρόπο διάγνωσης» της οροθετικότητάς τους.

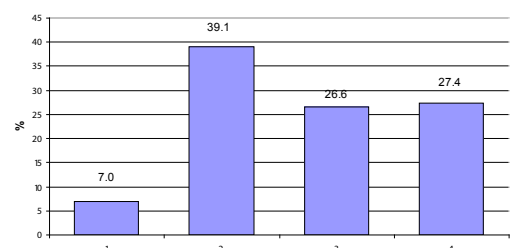
Σχήμα 5



Ερώτηση: Υπάρχει σήμερα θεραπεία για το AIDS;

1. Δεν υπάρχει
2. Υπάρχουν φάρμακα που επιτυγχάνουν πλήρη θεραπεία του ασθενούς
3. Υπάρχουν φάρμακα που απλά παρατείνουν τη ζωή για 4-5 χρόνια
4. Τίποτα από τα παραπάνω
5. Δεν γνωρίζω/δεν απαντώ

Σχήμα 6



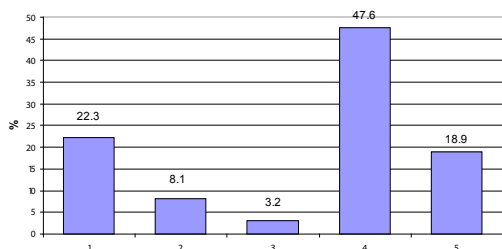
Ερώτηση: Μετά από σεξουαλική επαφή χωρίς προφύλαξη με ασθενή υπάρχει τρόπος να μην κολλήσω AIDS;

1. Μπορώ να προφυλαχθώ παίρνοντας ένα χάπι μία φορά
2. Δεν υπάρχει τρόπος προφύλαξης
3. Ούτε το 1 ούτε το 2 είναι σωστό
4. Δεν γνωρίζω/δεν απαντώ

Σε σχέση με τις παλαιότερες, προ 10ετίας και πλέον, μελέτες, η κατάσταση δεν φαίνεται να έχει βελτιωθεί σημαντικά. Να σημειωθεί ενδεικτικά ότι στην προγενέστερη μελέτη σε μαθητές επαρχίας, το 30% των εφήβων θεωρούσε ότι είναι δυνατή η μετάδοση από τις τουαλέτες, ενώ ένας στους 3 νέους φοβόταν ή δεν γνώριζε αν μπορεί να μολυνθεί με την τυχαία επαφή από συμμαθητή του.⁴

Κάθε χρόνο, με αφορμή την Παγκόσμια Ημέρα κατά του AIDS (1^η Δεκεμβρίου) γίνονται σε πολλά σχολεία της χώρας εκδηλώσεις ενημέρωσης των μαθητών, όπως η προαναφερθείσα στη μελέτη μας. Όμως, βάσει των αποτελεσμάτων μας, φαίνεται ότι οι επετειακές εκδηλώσεις αποτελούν μεν πολύ καλή προσπάθεια, αλλά δεν επαρκούν για να λύσουν το πρόβλημα της ενημέρωσης των νέων. Δεν είναι καθόλου ικανοποιητικό ότι σε κάποιες ερωτήσεις, εσφαλμένες απόψεις ή άγνοια είχε το 80% των νέων. Συνεπώς, πρέπει να ενταθούν οι προσπάθειες ενημέρωσης καθ' όλο το έτος. Σκοπός είναι, αφενός να διευρυνθούν οι γνώσεις των μαθητών για τη μετάδοση και την προστασία από τον ιό στο ξεκίνημα της σεξουαλικής τους ζωής, αφετέρου να καταστούν οι νέοι ικανοί να ξεχωρίζουν τις αλήθειες από τους μύθους γύρω από την HIV λοίμωξη.

Σχήμα 7



Ερώτηση: Πώς θα μάθω αν έχω μολυνθεί με τον ιό του AIDS;

1. Θα δώσω αίμα σε μια αιμοδοσία. Αν δεν είμαι θετικός θα βοηθήσω και ένα συνάνθρωπο μου με το αίμα που έδωσα. Αν είμαι θετικός θα με ειδοποιήσουν έτσι ή αλλιώς
2. Δεν βλέπω γιατί να κάνω εξέταση για AIDS αφού αισθάνομαι μια χαρά
3. Και το 1 και το 2 είναι σωστά
4. Ούτε το 1 ούτε το 2 είναι σωστά
5. Δεν γνωρίζω/δεν απαντώ

Βιβλιογραφία

1. Δαρδαβέσης Θ. Επιδημιολογία του Συνδρόμου της Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (ΣΕΑΑ). *Ελληνικά Αρχεία AIDS* 1999;7(2):84-102.
2. Brener N, Kann L, Lowry R, Wechsler H, Romero L. Trends in HIV-Related Risk Behaviors Among High School Students - United States, 1991-2005. *Morbidity Mortality Weekly Report* 2006;55(31):851-854.
3. Παπαευαγγέλου Γ, Κιοσέογλου Γ, Δαρδαβέσης Θ, Παπαευαγγέλου Β, Αχλαδάς Χ, Χραπάλου-Ροβίθη Κ. Βαθμός γνώσης των μαθητών λυκείου για το AIDS και παράγοντες που τον επηρεάζουν. *Ελληνική Ιατρική* 1989;55(4): 260-265.
4. Νικολόπουλος ΘΠ, Γκαμάτση ΕΕ, Λιούμη Δ. AIDS και έφηβοι. Μελέτη στάσεως, γνώσεων και συμπεριφοράς των εφήβων απέναντι στο AIDS. *Ιατρική* 1994;65(5):477-481.
5. Παπαευαγγέλου Γ, Κιοσέογλου Γ, Γρηγοριάδου Α, Χραπάλου-Ροβίθη Κ. Γνώσεις, συμπεριφορά και εφαρμογή μέτρων πρόληψης του AIDS φοιτητών του ιατρικού και οδοντιατρικού τμήματος ΑΠΘ. *Ελληνική Ιατρική* 1987;53(5): 302-309.
6. Γρεβιάς Δ. Ενημέρωση, σεξουαλική συμπεριφορά και κοινωνική στάση των νέων απέναντι στο AIDS. *Ιατρική Επιθεώρησης Ενόπλων Δυνάμεων* 1992; 26(1-2):49-54.
7. Γερμανική Σχολή Αθηνών. <http://www.dsathen.edu.gr>. Επίσκεψη 22/7/2007.

Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα: Κλινική εικόνα, εργαστηριακή διερεύνηση και αντιμετώπιση σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο

Γ. Τσεκές,¹ Α. Πούλου,² Δ. Χαλκιαδάκη,¹ Δ. Κούκιος,¹ Λ. Κονδύλη,³ Κ. Γκούμας,² Κ. Μπαρμπάτη,⁴ Μ.Κ. Λαζανάς¹

Περίληψη

Σκοπός: Η παρουσίαση της εμπειρίας της Κλινικής μας ως προς την κλινική εικόνα, την εργαστηριακή διερεύνηση και την αντιμετώπιση των ασθενών με ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα (ΨΜΚ).

Ασθενείς και Μέθοδοι: Μελετήθηκαν αναδρομικά οι φάκελοι 26 ασθενών με ΨΜΚ που νοσηλεύτηκαν στο νοσοκομείο την τελευταία επταετία.

Αποτελέσματα: Όλοι οι ασθενείς ανέφεραν διαρροϊκές κενώσεις, ενώ πρόσμειξη βλέννης/αίματος στα κόπρανα ανέφερε το 34,6% των ασθενών. Το 73,1% ανέφερε λήψη β-λακταμικών αντιμικροβιακών τον τελευταίο μήνα, ενώ το 19,2% είχε λάβει κινολόνες, το 15,4% κλινδαμυκίνη και το 3,8% αντιφυματική αγωγή. Η ενδοσκοπική εικόνα ήταν τυπική στο 88,5% των ασθενών, ενώ τα ιστολογικά ευρήματα ήταν συμβατά στο 96,2% των ασθενών. Αντίθετα, μόνο στο 26,9% των ασθενών ανιχνεύθηκε στα κόπρανα η τοξίνη Α του *Clostridium difficile*. Σοβαρή κολίτιδα (ενδοσκοπικά και κλινικά) παρουσίαζε το 69,2% των ασθενών στους οποίους και χορηγήθηκαν *per os* βανκομυκίνη + μετρονιδαζόλη, ενώ οι υπόλοιποι (30,8%) με ηπιότερη νόσο αντιμετωπίστηκαν με *per os* χορήγηση μετρονιδαζόλης. Το 57,7% των ασθενών ανταποκρίθηκε ικανοποιητικά στη θεραπευτική αγωγή, το 19,2% εκδήλωσε ανθεκτική στη θεραπεία νόσο, ενώ το 23,1%, όλοι με σοβαρή νόσο, απεβίωσαν.

Συμπεράσματα: Τα β-λακταμικά αντιμικροβιακά είναι το συχνότερο αίτιο της ΨΜΚ. Σε ασθενείς με κλινική υπόνοια της νόσου, η πρώιμη διενέργεια ορθοσιγμοειδοσκόπησης επιταχύνει τη διάγνωση και καθορίζει τη θεραπεία. Οι μικροβιολογικές εξετάσεις των κοπράνων δεν είναι συνήθως διαγνωστικές. Η ΨΜΚ εμφανίζει σημαντική θνητότητα.

Λέξεις κλειδιά: ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα, *Clostridium difficile*, κολίτιδα από αντιμικροβιακά.

Pseudomembranous colitis: Clinical presentation, diagnosis and management in a tertiary hospital

G. Tsekis,¹ A. Poulou,² D. Chalkiadaki,¹ D. Koukios,¹ L. Kondyli,³ K. Goumas,² K. Barbati,⁴ M.K. Lazanas¹

Abstract

Objective: To describe the experience of our department in the clinical presentation, diagnostic work-up and management of patients with pseudomembranous colitis.

Patients and methods: We reviewed the medical records of 26 patients with pseudomembranous colitis who were hospitalized in our department during the last seven years.

Results: All patients had diarrhea; 34.6% of them reported the presence of mucus or blood in stool. 73.1% of patients reported exposure to a β-lactam antibiotic during the preceding month, while 19.2% of them had been treated with quinolones, 15.4% with clindamycin and 3.8% with antituberculous chemotherapy. Endoscopic findings were typical for pseudomembranous colitis in 88.5% of patients, while histology was compatible with antibiotic-associated colitis in 96.2% of patients. In contrast, an ELISA test for the presence of *Clostridium difficile* toxin A in stool returned positive in only 26.9% of patients. Severe colitis (on endoscopic and clinical features) was evident in 69.2% of

¹Γ' Παθολογικό Τμήμα & Μονάδα Λοιμώξεων,
²Γαστρεντερολογικό Τμήμα,
³Μικροβιολογικό Εργαστήριο
& ⁴Παθολογοανατομικό
Εργαστήριο, Γενικό
Νοσοκομείο Αθηνών
«Κοργιαλένιο-Μπενάκειο»
Ε.Ε.Σ.

¹3rd Internal Medicine
Department & Infections
Units
²Gastroenterology
Department
³Microbiology Laboratory
⁴Anatomy & Pathology
Laboratory
"Korgialeneio-Benakeio"
General Hospital

patients, who were treated with a combination of metronidazole and vancomycin per os; the remaining 30.8% of patients with milder disease were treated with metronidazole monotherapy per os. 57.7% of patients had a favourable response to treatment, while 19.2% of them had a refractory disease; 23.1% of patients, all with severe disease, died.

Results: β -lactam antibiotics were the most common class of antimicrobials associated with pseudomembranous colitis. When pseudomembranous colitis is considered, early sigmoidoscopy accelerates diagnosis and designates the proper treatment. Stool tests for the presence of *C. difficile* toxin A were diagnostic in a minority of our patients. Pseudomembranous colitis has a significant mortality.

Key words: pseudomembranous colitis, *Clostridium difficile*, antimicrobial associated colitis.

Εισαγωγή

Η διάρροια που σχετίζεται με το *Clostridium difficile* είναι η συχνότερη αιτία λοιμώδους διάρροιας σε νοσηλεύομενους ασθενείς στις αναπτυγμένες χώρες.¹ Αν και το *C. difficile* έχει από το 1978 αναγνωριστεί ως το αίτιο της κολίτιδας που σχετίζεται με αντιμικροβιακά, τα τελευταία χρόνια έχει αναζωπυρωθεί το ενδιαφέρον λόγω αυξημένης επίπτωσης παγκόσμια και καταγραφής επιδημιών σε νοσοκομεία και κέντρα μακροχρόνιας περίθαλψης.^{1,2} Τελευταία μάλιστα αναγνωρίζονται με αυξανόμενη συχνότητα περιπτώσεις νόσου στην κοινότητα, σε άτομα χωρίς τους κλασικούς παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο νόσησης.^{3,4} Η λοίμωξη από το *C. difficile* μπορεί να εμφανίσει ποικίλη διαδρομή, από την ασυμπτωματική κατάσταση (φορεία) μέχρι την οξεία διάρροια και την ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα (ΨΜΚ).¹ Η τελευταία είναι σπάνια αλλά σοβαρή επιπλοκή της αντιμικροβιακής χημειοθεραπείας, η οποία προκαλεί σημαντική αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς με υποκείμενα προβλήματα υγείας, ενώ σημαντική είναι και η αύξηση του κόστους νοσηλείας.⁵ Η συμπτωματολογία της ΨΜΚ είναι μη ειδική και απαιτείται αυξημένη εγρήγορση και υψηλός βαθμός κλινικής υποψίας για την έγκαιρη διάγνωση και την κατάλληλη ειδική θεραπεία.⁵

Σκοπός της μελέτης είναι η παρουσίαση της εμπειρίας της Κλινικής μας όσον αφορά στην κλινική εικόνα, την εργαστηριακή διερεύνηση και την αντιμετώπιση των ασθενών με ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα.

Ασθενείς και μέθοδοι

Μελετήθηκαν αναδρομικά οι φάκελοι 26 ασθενών (12 άνδρες, 14 γυναίκες) μέσης ηλικίας

71,1±8,7 ετών (εύρος: 33-93 έτη) που νοσηλεύτηκαν στο νοσοκομείο την τελευταία επταετία (2001-2007) και εξήλθαν με διάγνωση «ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα». Λόγω συμβατής συμπτωματολογίας οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε ορθοσιγμοειδοσκόπηση με λήψη ιστολογικών εξετάσεων, ενώ κόπρανα εστάλησαν στο Μικροβιολογικό Εργαστήριο για ανίχνευση της τοξίνης A του *C. difficile* (ELISA). Η διάγνωση της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας ετέθη με βάση τα ενδοσκοπικά και ιστολογικά ευρήματα, ενώ ελήφθησαν υπόψη και τα αποτελέσματα των μικροβιολογικών εξετάσεων των κοπράνων. Στους ασθενείς κατεγράφησαν η κλινική συμπτωματολογία, το ιστορικό λήψης αντιμικροβιακών κατά το τελευταίο πριν την έναρξη των συμπτωμάτων τρίμηνο, τα κλινικά και παρακλινικά ευρήματα, η θεραπευτική αγωγή που χορηγήθηκε καθώς και η έκβαση της νόσου.

Αποτελέσματα

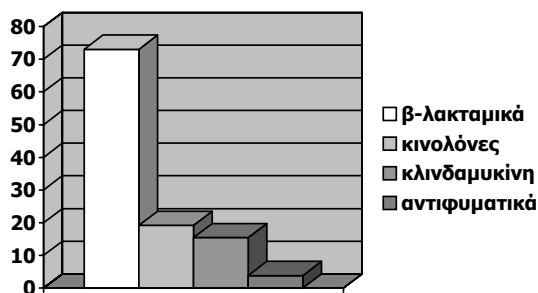
Το κυρίαρχο σύμπτωμα ήταν οι διάρροιες, οι οποίες υπήρχαν στο σύνολο των ασθενών, ενώ πρόσμειξη βλέννης ή/και αίματος στα κόπρανα ανέφερε το 34,6% των ασθενών (Πίνακας 1α). Πυρετός >38°C καταγράφηκε στο 53,8% των ασθενών, ενώ κοιλιακό άλγος υπήρχε στην πλειονότητα των ασθενών (76,9%). Οι περισσότεροι (19/26 ασθενείς ή 73,1%) ανέφεραν λήψη β-λακταμικών αντιμικροβιακών (συνηθέστερα κεφαλοσπορίνες, πενικιλίνες ευρέος φάσματος και καρβαπενέμες) κατά τον τελευταίο πριν την έναρξη της συμπτωματολογίας μήνα, ενώ 5 (19,2%) είχαν λάβει κινολόνες, 4 (15,4%) κλινδαμυκίνη και 1 (3,8%) αντιφυματική αγωγή (Γράφημα 1). Τρεις από τους ασθενείς είχαν λάβει συνδυασμό β-λακτάμης με κλινδαμυκίνη.

Πίνακας 1α. Κλινικοεργαστηριακά ευρήματα των ασθενών της μελέτης.

Παράμετρος	Ασθενείς (n)	Ποσοστό (%)
Διάρροιες	26/26	100
Βλέννη – αίμα	9/26	34,6
Πυρετός >38°C	14/26	53,8
Κοιλιακό άλγος	20/26	76,9
Λευκοκυττάρωση	21/26	80,8
Υπολευκωματιναιμία	21/26	80,8
Τυπική ενδοσκόπηση	23/26	88,5
Συμβατή ιστολογία	25/26	96,2
Τοξίνη Α θετική	7/26	26,9

Κατά τον αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο συχνά παθολογικά ευρήματα ήταν η λευκοκυττάρωση (λευκά >12.000 /μL ή στροφή του λευκοκυτταρικού τύπου αριστερά), που καταγράφηκε στο 80,8% των ασθενών και η υπολευκωματιναιμία (αλβουμίνη <3 g/L, φ.τ.=3,5-5,0 g/L), που σημειώθηκε σε 21 ασθενείς (80,8%). Η ενδοσκοπική εικόνα ήταν τυπική στο 88,5% των ασθενών, ενώ τα ιστολογικά ευρήματα ήταν συμβατά με ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα ή κολίτιδα από αντιμικροβιακά σε 25/26 (96,2%) ασθενείς. Αντίθετα, μόνο στο 26,9% των ασθενών ανιχνεύθηκε στα κόπρανα η τοξίνη Α του *Clostridium difficile*.

Οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με υποστηρικτική αγωγή (αποκατάσταση υγρών και ηλεκτρολυτών, υποστήριξη θρέψης) και διακοπή των αντιβιοτικών (ή, όπου αυτό δεν ήταν δυνατό, τροποποίηση σε λιγότερο βλαπτικό για το έντερο αντιμικροβιακό σχήμα). Η ειδική αγωγή για την ΨΜΚ ήταν ανάλογη της βαρύτητας της νόσου: σοβαρή κολίτιδα (με βάση τα ενδοσκοπικά και κλινικά δε-

Γράφημα 1. Συχνότητα κατανάλωσης αντιμικροβιακών, κατά θεραπευτική κατηγορία, στους ασθενείς της μελέτης.**Πίνακας 1β.** Βαρύτητα νόσου και έκβαση των ασθενών της μελέτης.

Παράμετρος	Ασθενείς (n)	Ποσοστό (%)
Ήπια νόσος	8/26	30,8
Σοβαρή νόσος	18/26	69,2
Ταχεία ύφεση	15/26	57,7
Αργή ύφεση	5/26	19,2
Θάνατος	6/26	23,1

δομένα) παρουσίαζαν 18 (69,2%) ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν βανκομυκίνη (125-500 mg x 4 *per os*) + μετρονιδαζόλη (500 mg x 3 *per os* ή I.V.), ενώ οι υπόλοιποι 8 (30,8%) με ηπιότερη νόσο αντιμετωπίστηκαν με *per os* χορήγηση μετρονιδαζόλης μόνον (500 mg x 3). Δεκαπέντε ασθενείς (57,7%) ανταποκρίθηκαν ικανοποιητικά στη θεραπευτική αγωγή (ύφεση σε <10 ημέρες), 5/26 (19,2%) εκδήλωσαν ανθεκτική στη θεραπεία νόσο (ύφεση σε >10 ημέρες, οπότε κρίθηκε αναγκαία η τροποποίηση της χορηγούμενης αγωγής), ενώ 6 ασθενείς (23,1%), όλοι με σοβαρή νόσο, απεβίωσαν (Πίνακας 1β).

Συζήτηση

Το *C. difficile* ενοχοποιείται για το 10-20% των περιπτώσεων διάρροιας και για όλες σχεδόν τις περιπτώσεις κολίτιδας μετά από χορήγηση αντιμικροβιακών.⁶ Πρόκειται για αναερόβιο Gram θετικό σπορογόνο βακτηρίδιο που μεταδίδεται με την εντερο-στοματική οδό και φυσιολογικά δεν αποτελεί μέλος της εντερικής χλωρίδας του ενήλικα.⁷ Περί το 1-5% των υγιών ενηλίκων είναι ασυμπτωματικοί φορείς του βακτηριδίου. Το ποσοστό αποικισμού αυξάνει εντυπωσιακά σε νοσηλεύμενους ασθενείς, αφού το βακτηρίδιο απομονώνεται στα κόπρανα στο 13% των ασθενών που νοσηλεύονται για 1-2 εβδομάδες και στο 50% εκείνων που νοσηλεύονται για >4 εβδομάδες.⁸ Το νοσοκομειακό περιβάλλον αποικίζεται εύκολα με *C. difficile*, του οποίου οι σπόροι επιζούν στο περιβάλλον μέχρι 5 μήνες. Θέσεις που αποικίζονται εύκολα με το μικρόβιο είναι θέσεις που μολύνονται με κόπρανα, χώμα και σκόνη (πατώματα, αποχωρητήρια, νεροχύτες, σκοραμίδες και επίπλωση των δωματίων των ασθενών).⁹ Η διάρροια/κολίτιδα από *C. difficile* εμφανίζεται με τη μορφή μεμονωμένων κρουσμάτων, αλλά και σοβαρών νοσοκομειακών επιδημιών.⁹ Η κύρια δεξαμενή

μετάδοσης είναι οι ασθενείς με λοίμωξη του εντέρου από το *C. difficile*, ενώ το μικρόβιο μπορεί επίσης να διασπείρεται με τα χέρια του προσωπικού ή τα εργαλεία της κλινικής εξέτασης (πιεσόμετρα, στηθοσκόπια κ.λπ.).^{9,10}

Για την εμφάνιση κολίτιδας από *C. difficile* είναι απαραίτητη η εξής αλληλουχία γεγονότων: διαταραχή της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου, αποικισμός με *C. difficile* και απελευθέρωση τοξινών που προκαλούν φλεγμονή και καταστροφή του βλεννογόνου. Η έκπτωση της αμυντικής ικανότητας του οργανισμού (ηλικιωμένοι, σοβαρά υποκείμενα νοσήματα) μπορεί να ευνοήσει την εμφάνιση της λοίμωξης.⁹ Ο σημαντικότερος παράγοντας που προκαλεί διαταραχή της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας και επιτρέπει την ανάπτυξη του *C. difficile* είναι η χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων.¹ Τα φάρμακα αυτά μειώνουν την αντίσταση του εντέρου στον αποικισμό από *C. difficile*, ελαττώνοντας ή καταστρέφοντας μέλη της εντερικής χλωρίδας που ανταγωνίζονται το μικρόβιο. Αν και αρχικά η νόσος είχε στενά σχετιστεί με τη χρήση κλινδαμυκίνης, τα αντιμικροβιακά που σήμερα σχετίζονται συχνότερα με λοίμωξη από *C. difficile* είναι οι κεφαλοσπορίνες και η αμπικιλλίνη.¹⁰ Σπανιότερα ενοχοποιούνται οι λοιπές πενικιλίνες, οι κινολόνες, οι σουλφοναμίδες, οι μακρολίδες και η τριμεθοπρίμη. Αντίθετα, φάρμακα που γενικά θεωρούνται ασφαλή ως προς τον κίνδυνο νόσου από *C. difficile* είναι οι αμινογλυκοσίδες, οι τετρακυκλίνες, η χλωραμφαινικόλη, η μετρονιδαζόλη και η βανκομυκίνη. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι τα τελευταία χρόνια οι κινολόνες συσχετίζονται όλο και συχνότερα με τη νόσο, πιθανότατα λόγω της εκτεταμένης χρήσης.¹¹ Το εύρημα αυτό υποστηρίζεται και από τη δική μας μελέτη, όπου το 19,2% των ασθενών με ΨΜΚ είχε λάβει κινολόνες τον τελευταίο, πριν την έναρξη των συμπτωμάτων, μήνα.

Το *C. difficile* ασκεί την παθογόνο δράση στο έντερο με παραγωγή εξωτοξινών, της τοξίνης Α (εντεροτοξίνη) και της τοξίνης Β (κυτταροτοξίνη). Παθογόνα είναι μόνο τα στελέχη που παράγουν τοξίνη. Τα περισσότερα εντεροτοξινογόνα στελέχη παράγουν συγχρόνως και τις δύο τοξίνες, οι οποίες δρουν συνεργικά.² Έχουν όμως πρόσφατα περιγραφεί περιπτώσεις νόσου από στέλεχη που παράγουν μόνο την τοξίνη Β. Η συχνότητα ανίχνευσης των στελεχών αυτών κυμαίνεται, πιθανόν λόγω γεωγραφικής κατανομής, φαίνεται όμως ότι είναι περί το 10%.¹² Πλην των κλασικών

τοξινών Α και Β, έχει διαπιστωθεί ότι περί το 6% των στελεχών παράγει και μία δυαδική (binary) τοξίνη, ο ρόλος της οποίας στην παθογένεση της νόσου παραμένει ασαφής.^{13,14} Πρόσφατα έχουν περιγραφεί επιδημίες στη Βόρεια Αμερική και το Ηνωμένο Βασίλειο από πολύ μεταδοτικά στελέχη (BI/NAP1) που παράγουν δυαδική τοξίνη και μεγάλες ποσότητες τοξινών Α και Β, λόγω μεταβολών (εξαλείψεων ή σημειακών μεταλλαγών) στο γόνιο *tcdC* που καταστέλλει την παραγωγή των τοξινών αυτών.¹⁵⁻¹⁷

Μετά τον αποικισμό του εντέρου από το *C. difficile*, τα 2/3 περίπου των ασθενών παραμένουν ασυμπτωματικοί (πιθανόν λόγω της παρουσίας προστατευτικών IgG αντισωμάτων έναντι της τοξίνης Α), αλλά αποτελούν πηγή μετάδοσης του μικροβίου (φορείς).¹⁸ Στο υπόλοιπο 1/3 των ασθενών η προσβολή του εντέρου μπορεί να εκδηλωθεί ως διάρροια χωρίς κολίτιδα, κολίτιδα χωρίς σχηματισμό ψευδομεμβρανών, ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα ή ως κεραυνοβόλος κολίτιδα.¹⁰ Τα συμπτώματα μπορεί να εμφανισθούν πρώιμα (4-9 ημέρες από την έναρξη των αντιμικροβιακών) ή όψιμα (μέχρι και 8 εβδομάδες μετά τη διακοπή των αντιμικροβιακών).^{5,9} Η απλή διάρροια χωρίς κολίτιδα είναι η συχνότερη μορφή προσβολής. Εκδηλώνεται με ήπια διάρροια που δεν υποχωρεί με τη διακοπή της σίτισης, ενώ μπορεί να συνοδεύεται από ήπιο κοιλιακό άλγος και ευαισθησία στην ψηλάφηση της κοιλιάς. Η κολίτιδα χωρίς σχηματισμό ψευδομεμβρανών προκαλεί σοβαρότερα συμπτώματα (5-15 κενώσεις ημερησίως, πυρετό, κακουχία, ανορεξία, ναυτία, κοιλιακό άλγος, ήπια αφυδάτωση), ενώ στην ενδοσκόπηση παρατηρούνται ευρήματα μη ειδικής κολίτιδας. Η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα εμφανίζει παρόμοια αλλά ακόμη σοβαρότερα συμπτώματα, ενώ στη σιγμοειδοσκόπηση παρατηρούνται οι χαρακτηριστικές ψευδομεμβράνες (επηρεμένες κίτρινες προσκολλημένες πλάκες 2-10 mm). Στο 10% των ασθενών η σιγμοειδοσκόπηση θα είναι αρνητική, οπότε απαιτείται ολική κολονοσκόπηση για την ανίχνευση ψευδομεμβρανών σε κεντρικότερα τμήματα του παχέος.¹⁰ Σε ασθενείς με ΨΜΚ η υπολογιστική τομογραφία θα αναδείξει πάχυνση του εντερικού τοιχώματος. Από το λοιπό εργαστηριακό έλεγχο παρατηρείται σημαντική λευκοκυττάρωση με στροφή αριστερά, προνεφρική αζωθαιμία και υπολευκωματιναιμία.¹⁹ Στο υλικό της μελέτης μας σημειώθηκε λευκοκυττάρωση και υπολευκωματιναιμία στο 80,8%

των ασθενών. Στην κεραυνοβόλο κολίτιδα (2-3% των περιπτώσεων), τέλος, παρατηρούνται περιτοναϊκός ερεθισμός και σημαντικός μετεωρισμός, ενώ οι διάρροιες μπορεί να απουσιάζουν σε περίπτωση ειλεού. Οι ασθενείς είναι τοξικοί (υπόταση, ολιγουρία, λευκοκυττάρωση, μεταβολική οξέωση) και οι επιπλοκές (παραλυτικός ειλεός, τοξικό megacolon, διάτρηση, περιτονίτιδα) συχνές και θανατηφόρες.^{20,21}

Η διάγνωση της νόσου στηρίζεται, εκτός από το ιστορικό και την κλινική εξέταση, στα ενδοσκοπικά, ιστολογικά και μικροβιολογικά ευρήματα. Η ενδοσκοπική εικόνα της ΨΜΚ είναι πολύ χαρακτηριστική, και ο έμπειρος ενδοσκόπος μπορεί έγκαιρα και πρώιμα να θέσει τη σωστή διάγνωση. Οι μικροβιολογικές εξετάσεις βοηθούν πολύ στη διάγνωση, για την αύξηση όμως της ευαισθησίας απαιτείται ταχεία μεταφορά των δειγμάτων στο Εργαστήριο και άμεση επεξεργασία. Η ανίχνευση στα κόπρανα της τοξίνης Α ή η σύγχρονη αναζήτηση των τοξινών Α και Β γίνεται με ELISA (ευαισθησία 70-90%, ειδικότητα 99%), ενώ η τοξίνη Β ανιχνεύεται με τη μέθοδο της κυτταροτοξικότητας σε κυτταρικές σειρές (ευαισθησία 94-100%, ειδικότητα 99% - μέθοδος αναφοράς, αλλά απαιτητική και χρονοβόρος).²² Οι γόνιμοι των τοξινών μπορούν επίσης να ανιχνευθούν με real time PCR (ευαισθησία 92-97%, ειδικότητα 100%).²³ Η παλαιότερα χρησιμοποιούμενη ανίχνευση της πρωτεΐνης GDH του *C. difficile* με latex δεν έχει ικανοποιητική ευαισθησία (58-68%) και ειδικότητα (90-96%) και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται πλέον.²⁰ Η καλλιέργεια σε κατάλληλα θρεπτικά υλικά για την απομόνωση του *C. difficile* στα κόπρανα και ακολούθως η αναζήτηση των τοξινών στα απομονωθέντα στελέχη (toxigenic culture) αποτελεί την πλέον ευαίσθητη και ειδική μέθοδο για τη διάγνωση της νόσου, χρησιμοποιείται όμως κυρίως σε επιδημιολογικές μελέτες.⁹

Στη δική μας μελέτη η τοξίνη Α ανιχνεύθηκε στα κόπρανα μόνο στο 26,9% των ασθενών, ποσοστό πολύ μικρότερο από το αναφερόμενο στη βιβλιογραφία. Παραμένει το ερώτημα εάν αυτό οφείλεται σε υψηλή συχνότητα στελεχών που παράγουν μόνο τοξίνη Β (δεδομένου ότι η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ανιχνεύει μόνο την τοξίνη Α) ή σε τεχνικούς λόγους (καθυστερημένη μεταφορά των δειγμάτων στο εργαστήριο, πράγμα πολύ συνηθισμένο στα Ελληνικά νοσοκομεία). Λόγω της μικρής ευαισθησίας των μικροβιολογικών τεχνικών, η ουσιαστικότερη βοήθεια στην

έγκαιρη διάγνωση των ασθενών μας προήλθε από τον ενδοσκοπικό έλεγχο, με βάση τον οποίο άρχισε και η ενδεδεδειγμένη αντιμετώπιση. Αξιοσημείωτη επίσης είναι η σχεδόν πλήρης ταύτιση ενδοσκοπικών και ιστολογικών ευρημάτων, εύρημα που υποστηρίζει την επείγουσα ενδοσκόπηση ως εξέταση πρώτης επιλογής για την έγκαιρη διάγνωση της ΨΜΚ, τουλάχιστον για τα δεδομένα του δικού μας νοσοκομείου.

Η αντιμετώπιση του ασθενή με διάρροια από *C. difficile* περιλαμβάνει: υποστηρικτική αγωγή, διακοπή του υπαίτιου αντιμικροβιακού (ή αντικατάσταση από άλλο, λιγότερο βλαπτικό στο έντερο), αποφυγή αντιπερισταλτικών φαρμάκων και μέτρα πρόληψης διασποράς της λοίμωξης.²⁴ Ειδική αγωγή έναντι του *C. difficile* ενδείκνυται επί παρουσίας κολίτιδας ή σοβαρής διάρροιας, σε επιμονή της διάρροιας παρά τη διακοπή του αντιμικροβιακού και σε ασθενείς που είναι αναγκαίο να συνεχίσουν τη λήψη της αντιβιοτικής αγωγής.^{6,25} Φάρμακο πρώτης επιλογής θεωρείται η μετρονιδαζόλη *per os* (500 mg x 3 ή 250 mg x 4), αν και πρόσφατα φαίνεται ότι αυξάνεται το ποσοστό των ασθενών στους οποίους η αγωγή με μετρονιδαζόλη αποτυγχάνει να ελέγξει τη λοίμωξη.^{26,27} Εναλλακτική αγωγή αποτελεί η βανκομυκίνη *per os* (125 mg x 4 και σε μη ανταπόκριση μέχρι 500 mg x 4). Ενδείξεις πρώιμης χορήγησης βανκομυκίνης ή του συνδυασμού μετρονιδαζόλης + βανκομυκίνης είναι η λευκοκυττάρωση >20.000 /μL, η περαιτέρω αύξηση της κρεατινίνης, το τοξικό megacolon, η σπητική καταπληξία και η απουσία ανταπόκρισης στη μετρονιδαζόλη σε 48-72 ώρες.^{4,28} Σε ασθενείς που αδυνατούν να λάβουν *per os* αγωγή η μετρονιδαζόλη μπορεί να χορηγηθεί και ενδοφλέβια με το ίδιο καλά αποτελέσματα, η βανκομυκίνη όμως θα πρέπει να δίδεται υποχρεωτικά *per os* (με ρινογαστρικό σωλήνα) ή, στη χειρότερη περίπτωση, με υποκλυσμούς.²⁸ Η διάρκεια της αγωγής είναι συνήθως 10-14 ημέρες, εκτός από ασθενείς που θα λάβουν μακροχρόνια αντιβιοτική αγωγή, οπότε η αγωγή παρατείνεται για όσο διάστημα χορηγείται και το αντιμικροβιακό και για μία επιπλέον εβδομάδα. Η βακτριακίνη, το φουσιδικό οξύ, η τείκοπλανίνη, η ριφαξιμίνη και, πρόσφατα, η νιταζοξανίδη δοκιμάζονται ως εναλλακτικές θεραπείες.^{29,30} Σε βαριές, ανθεκτικές ή υποτροπιάζουσες λοιμώξεις έχει επίσης χρησιμοποιηθεί η IVIG με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα.^{31,32} Η θέση των προβιοτικών (κυρίως του *Saccharomyces boulardii*) στην πρόληψη και θεραπεία

της λοίμωξης δεν έχει ακόμα ξεκαθαρίσει.^{33,34} Τελευταία δοκιμάζονται με καλά αποτελέσματα ειδικά μη αντιβιοτικά διαλυτά πολυμερή (tolevamer) που δεσμεύουν τις τοξίνες A και B του *C. difficile*. Το tolevamer εξουδετερώνει την τοξίνη χωρίς να είναι αναγκαία η χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής, επιτρέποντας με τον τρόπο αυτό την αποκατάσταση της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου. Σε τυχαίοποιημένη μελέτη που περιέλαβε 222 ασθενείς με ήπια/μέτρια διάρροια σχετιζόμενη με το *C. difficile*, το tolevamer χορηγούμενο σε δόση 6 g ημερησίως αποδείχθηκε όχι κατώτερο της βανκομυκίνης ως προς το χρόνο που απαιτήθηκε για την αποκατάσταση των κενώσεων.³⁵ Παρατηρήθηκε επίσης τάση για μικρότερο κίνδυνο υποτροπής με το tolevamer σε σχέση με τη βανκομυκίνη, η οποία όμως δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική, ενώ η σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η υποκαλιαιμία.³⁵ Τέλος, σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη συντηρητική αγωγή ή εμφανίζουν σήψη, ανεπάρκεια οργάνων, περιτονίτιδα ή άλλη χειρουργική επιπλοκή, η χειρουργική αντιμετώπιση (υφολική κολεκτομή με ειλεοστομία) μπορεί να είναι αναγκαία.^{36,37}

Η ΨΜΚ χαρακτηρίζεται από μεγάλο ποσοστό υποτροπών (10-25%) και θνητότητας (23,1% στους ασθενείς μας).^{6,9} Μέτρα για την πρόληψη της νόσου και τον έλεγχο της διασποράς της λοίμωξης είναι αναγκαία. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα όσον αφορά στην ενεργητική ανοσοποίηση με εμβόλιο που περιέχει αδρανοποιημένες τοξίνες A και B και έχει δειχθεί σε υγιείς εθελοντές ότι προκαλεί ικανοποιητική παραγωγή IgG αντισωμάτων έναντι των τοξινών του *C. difficile*.^{38,39} Το εμβόλιο έχει χορηγηθεί με επιτυχία σε μικρό αριθμό ασθενών με υποτροπιάζουσα νόσο, είναι όμως απαραίτητες μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες για να καθοριστεί η θέση του στην πρόληψη της νόσου σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου.⁴⁰

Βιβλιογραφία

1. Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:1339-1350.
2. Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:247-263.
3. McFarland LV, Beneda HW, Clarridge JE, Raugi GJ. Implications of the changing face of *Clostridium difficile* disease for health care practitioners. *Am J Infect Control* 2007;35:237-253.
4. Cloud J, Kelly CP. Update on *Clostridium difficile* associated disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:4-9.
5. Schroeder MS. *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am Fam Physician* 2005;71:921-928.
6. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-339.
7. Tonna I, Welsby PD. Pathogenesis and treatment of *Clostridium difficile* infection. *Postgrad Med J* 2005;81:367-369.
8. Johnson S, Gerding DN. *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998;26:1027-1036.
9. Μαλάμου-Λαδά Ε. Νόσος του εντέρου από *C. difficile*. *Εφαρ Κλιν Μικροβιολ Εργ Διαγν* 2006;11:160-168.
10. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 1994;330:257-262.
11. Delaney JAC, Dial S, Barkun A, Suissa S. Antimicrobial drugs and community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease, UK. *Emerg Infect Dis* 2007;13:761-763.
12. Pituch H, van den Braak N, van Leeuwen W, van Belkum A, Martirosian G, Obuch-Woszczatynski P, et al. Clonal dissemination of a toxin-A-negative/toxin-B-positive *Clostridium difficile* strain from patients with antibiotic-associated diarrhea in Poland. *Clin Microbiol Infect* 2001;7: 442-446.
13. Geric B, Rupnik M, Gerding DN, Grabnar M, Johnson S. Distribution of *Clostridium difficile* variant toxinotypes and strains with binary toxin genes among clinical isolates in an American hospital. *J Med Microbiol* 2004;53:887-894.
14. McEllistrem MC, Carman RJ, Gerding DN, Genheimer CW, Zheng L. A hospital outbreak of *Clostridium difficile* disease associated with isolates carrying binary toxin genes. *Clin Infect Dis* 2005;40:265-272.
15. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005;353:2433-2441.
16. Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005; 366:1079-1084.
17. Curry SR, Marsh JW, Muto CA, O'Leary MM, Pasculle AW, Harrison LH. *tcdC* genotypes associated with severe TcdC truncation in an epidemic clone

- and other strains of *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol* 2007;45: 215-221.
18. Kyne L, Warny M, Quamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000;342:390-397.
 19. Peled N, Pitlik S, Samra Z, Kazakov A, Bloch Y, Bishara J. Predicting *Clostridium difficile* toxin in hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:377-381.
 20. Putanen SM, Simor AE. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *CMAJ* 2004;171:51-58.
 21. Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a review. *Arch Intern Med* 2001;161:525-533.
 22. Wilkins TD, Lyerly DM. *Clostridium difficile* testing: after 20 years, still challenging. *J Clin Microbiol* 2003;41:531-534.
 23. Bélanger SD, Boissinot M, Clairoux N, Picard FJ, Bergeron MG. Rapid detection of *Clostridium difficile* in feces by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2003;41:730-734.
 24. Starr J. *Clostridium difficile* associated diarrhoea: diagnosis and treatment. *BMJ* 2005;331:498-501.
 25. Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Lancet Infect Dis* 2005;5:549-557.
 26. Musher DM, Aslam S, Logan N, Nallacheru S, Bhaila I, Borchert F, et al. Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis* 2005;40:1586-1590.
 27. Pepin J, Alary ME, Valiquette L, Raiche E, Ruel J, Fulop K, et al. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2005;40:1591-1597.
 28. Thorpe CM, Gorbach SL. Update on *Clostridium difficile*. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006;9:265-271.
 29. Bricker E, Garg R, Nelson R, Loza A, Novak T, Hansen J. Antibiotic treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:CD004610.
 30. Musher DM, Logan N, Hamill RJ, Dupont HL, Lentnek A, Gupta A, et al. Nitazoxanide for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Clin Infect Dis* 2006;43:421-427.
 31. Juang P, Skledar SJ, Zgheib NK, Paterson DL, Verigis EN, Shannon WD, et al. Clinical outcomes of intravenous immune globulin in severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am J Infect Control* 2007;35: 131-137.
 32. Wilcox MH. Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:882-884.
 33. Dendukuri N, Costa V, McGregor M, Brophy JM. Probiotic therapy for the prevention and treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review. *CMAJ* 2005;173:167-170.
 34. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:812-822.
 35. Louie TJ, Peppe J, Watt CK, Johnson D, Mohammed R, Dow G, et al. Tolevamer, a novel nonantibiotic polymer, compared with vancomycin in the treatment of mild to moderately severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 2006;43:411-420.
 36. Synnott K, Mealy K, Merry C, Kyne L, Keane C, Quill R. Timing of surgery for fulminating pseudomembranous colitis. *Br J Surg* 1998;85:229-231.
 37. Lamontagne F, Labbe AC, Haeck O, Lesur O, Lalanquette M, Patino C, et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann Surg* 2007;245:267-272.
 38. Kotloff KL, Wasserman SS, Losonsky GA, Thomas W, Nichols R, Edelman R, et al. Safety and immunogenicity of increasing doses of a *Clostridium difficile* toxoid vaccine administered to healthy adults. *Infect Immun* 2001;69:988-995.
 39. Aboudola S, Kotloff KL, Kyne L, Warny M, Kelly EC, Sougioultzis S, et al. *Clostridium difficile* vaccine and serum immunoglobulin G antibody response to toxin A. *Infect Immun* 2003;71:1608-1610.
 40. Sougioultzis S, Kyne L, Drudy D, Keates S, Maroo S, Pothoulakis C, et al. *Clostridium difficile* toxoid vaccine in recurrent *C. difficile*-associated diarrhea. *Gastroenterology* 2005;128:764-770.

Συστηματική νοκαρδίαση: Παρουσίαση περιστατικού και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Σ. Δήμα, Ι. Περγίος, Π. Σιούτος, Μ. Δρακοπούλου, Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης

Περίληψη

Παρουσιάζεται περίπτωση πνευμονίας από νοκάρδια με αιματογενή διασπορά και δημιουργία πολλαπλών εγκεφαλικών αποστημάτων σε διαβητική ασθενή με αυτοάνοση ηπατίτιδα, υπό θεραπεία με κορτικοειδή και αζαθειοπρίνη. Η ασθενής υποβλήθηκε δύο φορές σε χειρουργική παροχέτευση του μεγαλύτερου αποστήματος καθώς και σε αντιμικροβιακή αγωγή με κοτριμοξαζόλη, μεροπενέμη και αμικασίνη, με τελικά άριστη έκβαση.

Λέξεις κλειδιά: συστηματική νοκαρδίαση, χειρουργική παροχέτευση, μακρά θεραπεία.

Systemic nocardiosis: Presentation of a case and literature review

S. Dima, I. Perdios, P. Sioutos, M. Drakopoulou, P. Gargalianos-Kakolyris

Abstract

We present a case of pneumonia caused by nocardia, followed by multiple brain abscess formation, in a diabetic patient with autoimmune hepatitis treated with steroids and azathioprine. The patient was treated surgically (two efforts of abscess aspiration and drainage) and medically with co-trimoxazole, meropenem and amikacin, with an excellent outcome.

Key words: systemic nocardiosis, surgical drainage, long-term treatment.

Α' Παθολογικό Τμήμα-
Μονάδα Λοιμώξεων,
Νευροχειρουργικό Τμήμα,
Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»

1st Department of Internal
Medicine, Infections Unit,
Neurosurgery Division,
"G. Gennimatas" General
Hospital

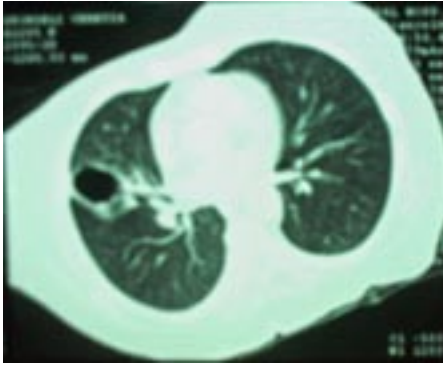
Εισαγωγή

Ο όρος νοκαρδίαση αναφέρεται στις εντοπισμένες ή συστηματικές λοιμώξεις που οφείλονται στα διάφορα είδη του γένους *Nocardia*. Η νόσος είναι καιροσκοπική και εντοπίζεται κατά κανόνα στον πνεύμονα, από όπου γίνεται αιματογενής διασπορά που αφορά κυρίως το κεντρικό νευρικό σύστημα, το δέρμα και τον υποδόριο ιστό. Η νοκαρδίαση του κεντρικού νευρικού συστήματος αποτελεί τη σοβαρότερη μορφή νοκαρδίασης και μπορεί να εκδηλωθεί ως μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα ή ως μονήρες ή πολλαπλά εγκεφαλικά αποστήματα.¹ Η θνητότητα παραμένει υψηλή και μπορεί να φτάσει το 60% σε περιπτώσεις πολλαπλών εγκεφαλικών αποστημάτων². Ενώ υπάρχουν δημοσιεύσεις για τη χειρουργική παρέμβαση και την αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία της νόσου, δεν προτείνονται με τη μορφή κατευθυντήριων οδηγιών και η αγωγή παραμένει εξατομικευμένη.

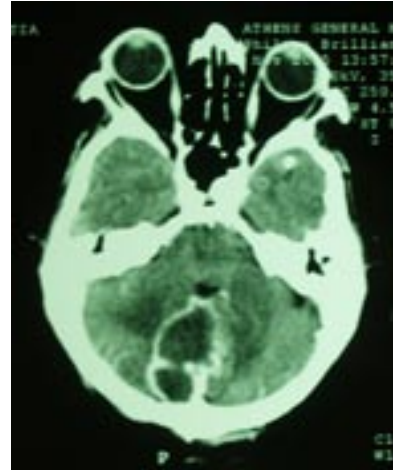
Παρουσίαση περιστατικού

Γυναίκα 59 ετών προσήλθε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών λόγω έντονης κεφαλαλγίας από τετραήμερου και έκπτωσης επιπέδου συνείδησης, ζάλης περιστροφικού τύπου και εμέτων από ωρών. Το ατομικό αναμνηστικό της ήταν αξιοσημείωτο λόγω σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και αυτοάνοσης ηπατίτιδας υπό αγωγή με πρεδνιζολόνη 15 mg και αζαθειοπρίνη 100 mg ημερησίως από εξαμήνου. Δύο εβδομάδες πριν είχε νοσηλευθεί σε πνευμονολογική κλινική λόγω λοιμώξεως κατώτερου αναπνευστικού που αποδόθηκε σε *Nocardia*, για την οποία έλαβε αγωγή εξόδου με σιπροφλοξασίνη. Η αξονική τομογραφία θώρακος τότε ανέδειξε κοιλοτικές αλλοιώσεις με διαφραγμάτια στον δεξιό μέσο και άνω λοβό του πνεύμονα (Εικόνα 1).

Από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε βυθιότητα (GCS 13/15), αυτόματος οριζόντιος νυσταγμός, αδυναμία ορθοστάτησης, κολλώδης ομιλία, ενώ δεν διαπιστώθηκε πυρετός. Έγινε αξονική

**Εικόνα 1.**

Αξονική τομογραφία θώρακος της ασθενούς. Κοιλοτικές αλλοιώσεις με διαφραγμάτια στον μέσο και άνω λοβό του δεξιού πνεύμονα.

**Εικόνα 2.**

Αξονική τομογραφία εγκεφάλου. Υποτροπή του αποστήματος στον οπίσθιο βόθρο και φλεγμονώδης εστία υπερσκληνιδίως.

τομογραφία (CT) εγκεφάλου, στην οποία διαπιστώθηκε η ύπαρξη χωροκατακτητικής εξεργασίας στον οπίσθιο βόθρο, μέγιστης διαμέτρου 4 cm, με περιφερική πρόσληψη σκιαγραφικού. Η φλεγμονώδης αιτιολογία της βλάβης επιβεβαιώθηκε με μαγνητική τομογραφία (MRI). Η ασθενής οδηγήθηκε στο χειρουργείο όπου έγινε κρανιοανάτρηση και αναρρόφηση 25 cc πύου από το απόστημα. Η μετεγχειρητική CT εγκεφάλου έδειξε σχεδόν πλήρη εξαφάνιση της κοιλότητας και η ασθενής παρουσίασε θεαματική βελτίωση της νευρολογικής εικόνας. Η άμεση χρώση και η καλλιέργεια του δείγματος ήταν θετικές για βακτήρια του γένους *Nocardia*, ευαίσθητα σε μονομακτάμες, αμικασίνη, κο-τριμοξαζόλη και αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό, ενώ δεν έγινε ταυτοποίηση ως προς το είδος. Έγινε έναρξη αγωγής με τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη (TMP/SMX) σε δοσολογία 75 mg/kg/ημέρα για τη σουλφαμεθοξαζόλη, η οποία χορηγήθηκε για 7 ημέρες ενδοφλέβια και στη συνέχεια από του στόματος για 5 ημέρες, οπότε και παρουσίασε νέα επιδείνωση, με αστάθεια βάδισης και εμέτους.

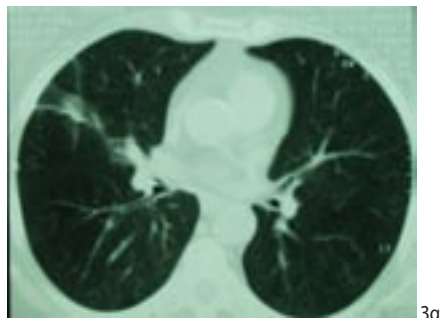
Η νέα CT εγκεφάλου (Εικόνα 2) ανέδειξε υποτροπή του αποστήματος στον οπίσθιο βόθρο και μια νέα φλεγμονώδη εστία υπερσκληνιδίως. Ο συμπληρωματικός απεικονιστικός έλεγχος με MRI ανέδειξε τουλάχιστον έξι εστίες με δακτυλιοειδή πρόσληψη σκιαγραφικού στα εγκεφαλικά ημισφαίρια, ενώ από τη CT θώρακος δεν υπήρξαν ουσιώδεις μεταβολές σε σχέση με την προηγούμενη εξέταση. Η ασθενής υποβλήθηκε σε υπνιακή κρανιεκτομία, αναρρόφηση πύου, αφαίρεση του μεγαλύτερου τμήματος της κάψας του αποστήματος και καυτηριασμό του υπό-

λοιπου. Στην ενδοφλέβια αγωγή με TMP/SMX προστέθηκε μεροπενέμη 6 gr ημερησίως για 7 ημέρες και εν συνεχεία αμικασίνη 1 gr ημερησίως για τρεις εβδομάδες. Έγινε διακοπή των κορτικοειδών. Η κλινική ανταπόκριση της ασθενούς στην αγωγή υπήρξε σταδιακή, αξίζει δε να σημειωθεί η χορήγηση 90 gr γ-σφαιρίνης συμπληρωματικά, λόγω της παρατηρούμενης υπογαμμασφαιριναιμίας από τον εργαστηριακό έλεγχο (IgG:3,48 g/L, με τιμές αναφοράς 7-16 g/L). Το αίτιο της υπογαμμασφαιριναιμίας δεν κατέστη δυνατό να διευκρινιστεί. Με την ύφεση της συμπτωματολογίας η ασθενής εξήλθε του νοσοκομείου με TMP/SMX από το στόμα.

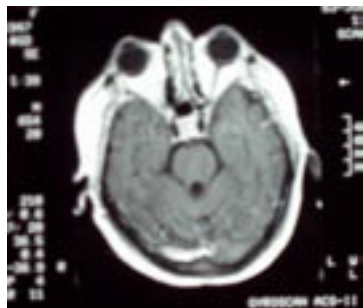
Σε επανέλεγχο έξι μήνες αργότερα η ασθενής ήταν ελεύθερη συμπτωμάτων, με σημαντική βελτίωση της ακτινολογικής εικόνας του εγκεφάλου και των πνευμόνων (Εικόνα 3 α,β). Η από του στόματος αγωγή χορηγήθηκε συνολικά για 9 μήνες, οπότε η ασθενής διέκοψε τη θεραπεία παρά την αντίθετη γνώμη των θεραπόντων. Σε επανεκτίμηση δύο μήνες μετά τη διακοπή της αγωγής δεν υπήρχαν ενδείξεις υποτροπής της νόσου.

Συζήτηση

Η νοκαρδίωση είναι μια καιροσκοπική λοίμωξη, που συνηθέστερα εκδηλώνεται ως πνευμονική νόσος. Οφείλεται σε gram θετικά νηματοειδή αερόβια βακτηρίδια του γένους *Nocardia*. Οι νοκάρδιες είναι σαπρόφυτα που απαντώνται στο χώμα, την αποσυντιθέμενη οργανική ύλη και το νερό. Ο άνθρωπος μολύνεται, κατά κύριο λόγο,



3α



3β

Εικόνα 3 α,β.

Αξονικές τομογραφίες θώρακος (α) και εγκεφάλου (β) της ασθενούς μετά 6 μήνες, στις οποίες διακρίνεται σημαντική βελτίωση της ακτινολογικής εικόνας.

με την εισπνοή και σε μικρότερο βαθμό με τον άμεσο ενοφθαλμισμό των βακτηρίων σε περιπτώσεις τραυματισμού του δέρματος ή των μαλακών μορίων, ή πολύ σπάνια, με βρώση μολυσμένης τροφής και περιοδοντική λοίμωξη.³⁻⁶ Αν και υπάρχουν σπάνιες αναφορές νοσοκομειακών επιδημιών από *Nocardia* (κυρίως σε μονάδες μεταμοσχεύσεων), η μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο δεν έχει τεκμηριωθεί.

Στην πλειοψηφία των ασθενών με λοίμωξη από *Nocardia* αναγνωρίζεται κάποιος υποκείμενος παράγοντας κινδύνου. Πάνω από το 60% των περιπτώσεων νοκαρδίαωσης σχετίζονται με προϋπάρχουσα ανοσοκαταστολή, που μπορεί να κυμαίνεται από ήπια, σε περιπτώσεις αλκοολισμού ή σακχαρώδη διαβήτη, έως βαριά, σε μακροχρόνια λήψη κορτικοειδών, μεταμοσχεύσεις οργάνων, νοσήματα του κολлагόνου, αιματολογικές και άλλες νεοπλασίες ή σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS).^{1,4,5,7} Σύμφωνα με αδημοσίευτες παρατηρήσεις, οι χρόνιες πνευμονοπάθειες αναγνωρίζονται επίσης ως παράγοντας κινδύνου για λοιμώξεις από *nocardia*.²

Έχουν ταυτοποιηθεί περίπου 30 είδη του γένους *Nocardia*, από τα οποία 16 έχουν ενοχοποιηθεί για λοίμωξη στον άνθρωπο. Το είδος *N. asteroides* ευθύνεται για το μεγαλύτερο ποσοστό (έως και 80%) των συστηματικών λοιμώξεων και ειδικά όταν υπάρχει συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος.⁴ Τα είδη *N. farcinica*, *N. nova*, *N. brasiliensis*, *N. transvalensis* και *N. otitidiscaviarum* έχουν επίσης αναγνωρισθεί ως ανθρώπινα παθογόνα.^{3,8} Η ταυτοποίηση των *Nocardia* spp ως προς το είδος είναι αρκετά δύσκολη και απαιτεί βιοχημικές και κυρίως μοριακές τεχνικές που σπάνια πραγματοποιούνται σε κλινικά εργαστήρια. Οι δοκιμασίες ευαισθησίας στα αντιμικροβιακά μπορεί να αποβούν ανακριβείς καθώς δεν υπάρχουν διεθνώς αποδεκτές μέθοδοι αναφοράς, αλλά ούτε και αρκετές μελέτες που να συσχετίζουν τα εργαστηριακά δεδομένα με την έκβαση της θεραπείας.³

Η νοκαρδίαωση του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) αποτελεί τη σοβαρότερη μορφή νοκαρδίαωσης. Αν και τα αποστήματα από *Nocardia* αποτελούν μόνο το 2% των εγκεφαλικών αποστημάτων, συνδέονται με τριπλάσια θνητότητα σε σχέση με τα αποστήματα που οφείλονται σε άλλους λοιμώδεις παράγοντες.⁹ Η συχνότητα της αιματογενούς διασποράς της λοίμωξης από τον πνεύμονα στον εγκέφαλο κυμαίνεται από 15% έως 45% (ανάλογα με τον συγγραφέα), συνήθως με τη μορφή εγκεφαλικών αποστημάτων, τα οποία σε ποσοστό 40% είναι πολλαπλά.^{1,2,8}

Λόγω της σπανιότητας της λοίμωξης και του μικρού αριθμού των σχετικών δημοσιεύσεων, δεν υπάρχουν καθιερωμένα πρωτόκολλα για τη βέλτιστη χειρουργική και φαρμακευτική αντιμετώπιση της λοίμωξης, ενώ η διάρκεια της αγωγής κατά κανόνα εξατομικεύεται. Ο Mamelak και οι συνεργάτες του² προτείνουν την αναρρόφηση των εγκεφαλικών αποστημάτων που έχουν μέγεθος μεγαλύτερο από 2,5 cm, ενώ εάν το απόστημα αυξηθεί σε μέγεθος μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας ή δεν ελαττωθεί μέσα σε ένα μήνα, προτείνεται κρανοτομία και αφαίρεση του αποστήματος. Άλλοι ερευνητές αναφέρουν ικανοποιητικά ποσοστά θεραπείας με αναρρόφηση μόνο, η οποία μπορεί να επαναληφθεί σε περίπτωση υποτροπής.^{10,11,13} Σε κάθε περίπτωση, η διάγνωση με αναρρόφηση και η έναρξη αντιμικροβιακής χημειοθεραπείας είναι ουσιώδεις για την επιτυχή έκβαση της νόσου. Η επιλογή του κατάλληλου αντιμικροβιακού παράγοντα γίνεται ανάλογα με τη θέση και την έκταση της λοίμωξης, τις υποκεί-

μενες νόσους για κάθε ασθενή και το υπεύθυνο για τη λοίμωξη είδος της *nocardia*. Οι σουλφοναμίδες παραμένουν θεραπεία εκλογής για τις λοιμώξεις από *Nocardia spp*, σε περιπτώσεις όμως μη ανταπόκρισης ή υπερευαισθησίας σε αυτές συστήνεται η χορήγηση αμικασίνης, ιμιπενέμης ή τρίτης γενιάς κεφαλοσπορινών ή συνδυασμών τους.^{3,12} Η διάρκεια της θεραπείας δεν θα πρέπει να είναι μικρότερη των έξι μηνών, ενώ σε περιπτώσεις ανοσοκαταστολής η αγωγή θα πρέπει να είναι τουλάχιστον ετήσια.^{3,8} Η απόφαση για τη διακοπή της θεραπείας εξατομικεύεται, ανάλογα με τα υποκείμενα νοσήματα και την πιθανότητα υποτροπής της νόσου.

Στην περίπτωση που παρουσιάζουμε, αν και είχε γίνει η διάγνωση της πνευμονίας από *Nocardia*, δεν εκτιμήθηκε η πιθανότητα αιματογενούς διασποράς στον εγκέφαλο, όπως ήταν απαραίτητο με βάση το ιστορικό της ανοσοκαταστολής, με αποτέλεσμα να φτάσει σε ένα προχωρημένο, συμπτωματικό στάδιο ώστε να αναζητήσει η ασθενής ιατρική βοήθεια. Ενώ η χειρουργική παρέμβαση με λήψη δείγματος και η μικροβιολογική επιβεβαίωση έγιναν άμεσα, η ασθενής παρουσίασε σημαντική επιδείνωση, η οποία αποδόθηκε στη μικρή διάρκεια της αρχικής ενδοφλέβιας αγωγής. Η προσέγγιση στη συνέχεια ήταν πιο επιθετική, με προσπάθεια πλήρους αφαίρεσης του μεγαλύτερου από τα αποστήματα και συνδυασμένης χημειοθεραπείας ενδοφλέβια για ένα μήνα και στη συνέχεια από του στόματος για εννέα μήνες. Αν και η ασθενής διέκοψε την αγωγή με ίδια ευθύνη, η διακοπή των κορτικοειδών που έγινε σε αρχικό στάδιο, καθώς και η συμπληρωματική χορήγηση ανοσοσφαιρίνης, παρότι εμπειρική, πιστεύουμε ότι βοήθησαν στην επιτυχή θεραπεία της λοίμωξης.

Βιβλιογραφία

1. Beaman L, Beaman BL. Nocardia species: Host-parasite relationships. *Clin Microbiol Rev* 1994;7: 213-264.
2. Mamelak AN et al. Nocardial Brain Abscess: Treatment Strategies and Factors Influencing Outcome. *Neurosurgery* 1994;35(4):622-631.
3. Sorrell TC, Iredell JR, Mitchell DH. Higher bacterial diseases: Nocardia species, in Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, vol 2, ed 5, pp 2637-2645.
4. Saubolle M, Sussland D. Nocardiosis: Review of Clinical and Laboratory Experience. *J Clin Microb*, Oct 2003;41(10):4497-4501.
5. Saubolle M. Aerobic actinomycetes, in K.D. McClatchey (ed): *Clinical Laboratory Medicine*. Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins, 2002, ed 2, pp1201-1220.
6. Aboal C et al. Recurrent Brain Abscess Caused by Nocardia asteroides in a Patient with Primary Polycythaemia. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2006;64(2b):125-131.
7. Moitra et al. Systemic Nocardiosis in a Splenectomized Patient with Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2003;9:47-50.
8. Lerner PI. Nocardiosis. *Clin Infect Dis* 1996;22:891-903.
9. Palmer DL, Harvey RL, Wheeler JK. Diagnostic and Therapeutic Considerations in Nocardia asteroides Infection. *Medicine* 1974;63:391-401.
10. Lee GYF, Daniel RT, Brophy BP, Reilly PL. Surgical Treatment of Nocardial Brain Abscesses. *Neurosurgery* 2002;51(3): 668-671.
11. Kilincer C et al. Nocardial Brain Abscess: Review of Clinical Management. *J Clin Neurosci* 2006;13:481-485.
12. Braga M et al. Medical Treatment for Nocardial Brain Abscesses. *J Neurol* 2005;252:1120-1121.
13. Hall WA, Martinez AJ, Dummer JS, Lunsford LD. Nocardial Brain Abscess: Diagnostic and Therapeutic Use of Stereotactic Aspiration. *Surg Neurol* 1987;28:114-118.