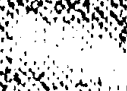


ΠΑΡΕΝΧΕΙΜΑΤΑ



ΠΑΡΑΓΡΟΦΗΣ ΠΡΟΦΑΝΟΥ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ
ΕΥΔΑΙΑΣ ΜΕ ΠΕΡΙΓΡΗΦΗΚΕΙ
ΠΡΑΥΤΕΡ ΑΠΟ ΗΥΓΙΜΕΤΑ
ΑΝΑΤΕΤΕΡ ΕΠΙΣΤΕΤΕΣ



ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



025000200220



351



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ
Διευθυντής: Ιωάννης Π.Α. Ιωαννίδης**

**ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΡΟΟΔΟΥ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ
ΜΕ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΜΟΛΥΝΣΗ ΑΠΟ HIV-1:
ΜΕΤΑ - ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**

**Αθηνά Τατσιώνη
Ιατρός**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2004



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2
(νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).



ΑΙΤΗΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 25-08-2000

ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 422α/12-12-2000

ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Επιβλέπων: **Ιωάννης Π.Α. Ιωαννίδης**, Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη: 1. **Ιωάννης Αλαμάνος**, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. **Ιωάννης Δημολιάτης**, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΟΡΙΣΜΟΣ ΘΕΜΑΤΟΣ: 14-02-2001

ΚΑΤΑΘΕΣΗ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 26-04-2004

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ:

Επαμεινώνδας Τσιάνος, Καθηγητής Παθολογίας

ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

1. **Μαυρέας Βενετσάνος**, Καθηγητής Ψυχιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. **Παρασκευαΐδης Ευάγγελος**, Καθηγητής Μαιευτικής – Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. **Παυλίδης Νικόλαος**, Καθηγητής Παθολογίας – Ογκολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. **Σιαμόπουλος Κωνσταντίνος**, Καθηγητής Παθολογίας – Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. **Ιωαννίδης Ιωάννης**, Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. **Αλαμάνος Ιωάννης**, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. **Δημολιάτης Ιωάννης**, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Βαθμός: Άριστα

Ε. Τσαγγαλά
Γραμματέας Ιατρικής Σχολής



ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον επιβλέποντα καθηγητή μου Δρ. Ιωάννη Ιωαννίδη για την ουσιαστική υποστήριξη και τη συνεχή βοήθειά του για την ολοκλήρωση αυτής της διατριβής. Η συνεργασία μαζί του με οδήγησε στη γνώση μιας μοναδικής μεθοδολογίας και ο ενθουσιασμός του με παρότρυνε και θα με παροτρύνει να συνεχίσω την έρευνα σε αυτό το χώρο της ιατρικής.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους συνεργαζόμενους ερευνητές που με την παραχώρηση των δεδομένων τους έκαναν εφικτό αυτό το εγχείρημα. Η συμβολή που παρείχαν με τις ουσιαστικές διευκρινίσεις τους ήταν καθοριστική για τη διαχείριση της βάσης των δεδομένων.

Τέλος, θα ήθελα να αφιερώσω το παρόν πόνημα στους Δασκάλους μου στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για την υψηλής ποιότητας εκπαίδευση που μου προσέφεραν κατά τη διάρκεια τόσο της προπτυχιακής όσο και μεταπτυχιακής φοίτησής μου.



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	iv
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	vii
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
1.1 Περιγεννητική μετάδοση HIV-1	1
1.1.1 Παράγοντες περιγεννητικής μετάδοσης HIV-1 από οροθετικές μητέρες.....	1
1.1.2 Προφύλαξη για την περιγεννητική μετάδοση HIV-1 με τη χρήση αντιρετροϊκών φαρμάκων	3
1.2 Πρόδος της νόσου σε παιδιά με περιγεννητική μόλυνση από HIV-1	5
1.2.1 Παράγοντες προόδου της νόσου σε παιδιά με περιγεννητική μόλυνση από HIV-1	8
1.2.2 Αντιρετροϊκή θεραπεία σε παιδιά με περιγεννητική μόλυνση από HIV-1	11
1.3 Μετα-ανάλυση ατομικών δεδομένων	13
1.4 Σκοπός της ερευνητικής εργασίας	16
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	19
2.1 ΜΕΘΟΔΟΙ	19
2.1.1 Δεδομένα.....	19
2.1.2 Επιλογή των κοορτών	19
2.1.3 Επιλογή των εκβάσεων	20
2.1.4 Επιλογή δεδομένων και μεταβλητών στις κοορτές	20
2.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	23
2.2.1 Ανάλυση των κοορτών	23
2.2.2 Η επίδραση του μητρικού HIV-1 RNA στην ανάπτυξη σταδίου C της νόσου ή /και στο θάνατο του παιδιού.....	23
2.2.3 Πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες της προόδου της νόσου στα παιδιά	24
2.2.4 Συσχέτιση μητρικού HIV-1 RNA με το HIV-1 RNA του παιδιού.....	25
2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	27
2.3.1 Επιλογή των κοορτών	27
2.3.2 Περιγραφή των δεδομένων των κοορτών	27
2.3.3 Το ιικό φορτίο της μητέρας ως προγνωστικός παράγοντας για την πρόοδο της νόσου.....	32
2.3.4 Άλλοι προγνωστικοί παράγοντες για την πρόοδο της νόσου	43
2.3.4.1 Μονοπαραγοντική ανάλυση	43
2.3.4.2 Πολυπαραγοντική ανάλυση.....	45
2.3.5 Συσχέτιση του μητρικού ιικού φορτίου με άλλους παράγοντες προόδου της νόσου	46
2.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ	51
2.4.1 Η επίδραση του μητρικού HIV-1 RNA στην πρόοδο της νόσου του παιδιού.....	51
2.4.2 Επίδραση του μητρικού HIV-1 RNA στα επίπεδα του ιικού φορτίου του παιδιού.....	52
2.4.3 Η επίδραση άλλων παραγόντων στην πρόοδο της νόσου στα παιδιά	54
2.4.4 Περιορισμοί και δυνατότητα γενίκευσης των ευρημάτων.....	55
2.4.5 Συμπεράσματα	57
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΩΝ ΕΡΕΥΝΗΤΩΝ	59
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	63
ABSTRACT	65
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	67



ΠΙΝΑΚΕΣ

1. Κύρια χαρακτηριστικά των μελετών
2. Χαρακτηριστικά της μητέρας, του βρέφους, της κύησης, του τοκετού και της θεραπείας στην συνολική βάση δεδομένων της μετα-ανάλυσης
3. Σχέση των διαφόρων παραμέτρων με τον κίνδυνο προόδου της νόσου στο στάδιο C ή το θάνατο σύμφωνα με τα μονοπαραγοντικά μοντέλα *Cox* με διαστρωμάτωση ανά μελέτη
4. Σχέση των διαφόρων παραμέτρων, που παρέμειναν ανεξάρτητοι παράγοντες, με τον κίνδυνο προόδου της νόσου στο στάδιο C ή το θάνατο στα πολυπαραγοντικά μοντέλα *Cox* με διαστρωμάτωση ανά μελέτη



ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ

1. Καμπύλες *Kaplan-Meier* για την εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ μητρικού RNA κατά τον τοκετό ή την περίοδο κοντά στον τοκετό και της προόδου της νόσου στο βρέφος για κάθε μελέτη ξεχωριστά
2. Οι εκτιμητές σχετικού κινδύνου (*hazard ratio*) με το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης σε κάθε μελέτη για τη συσχέτιση ανάμεσα στο μητρικό HIV-1 RNA κατά τον τοκετό και τον κίνδυνο προόδου της νόσου σε στάδιο C ή θάνατο στα παιδιά με περιγεννητική μόλυνση από HIV-1
3. Οι εκτιμητές σχετικού κινδύνου (*hazard ratio*) με το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης σε κάθε μελέτη για τη συσχέτιση ανάμεσα στο μητρικό HIV-1 RNA κατά τον τοκετό και τον κίνδυνο θανάτου στα παιδιά με περιγεννητική μόλυνση από HIV-1 κατά τη συνολική περίοδο παρακολούθησης
4. Οι συντελεστές και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης μεταξύ του μητρικού και του πρώιμου βρεφικού HIV-1 RNA σε κάθε μελέτη και στη μετα-ανάλυση συνολικά
5. Διαγράμματα που δείχνουν τη συσχέτιση ανάμεσα στο μητρικό HIV-1 RNA κατά ή κοντά στον τοκετό και στο πρώιμο HIV-1 RNA του βρέφους στις συνολικές αναλύσεις



ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΔΕ: Διάστημα Εμπιστοσύνης

ΕΤΕ: Ενδοτεταρτημοριακό Εύρος

Λ.Α: Λόγος Αναλογιών

Μ.Ο.: Μέσος Όρος

ΣΚ: Σχετικός Κίνδυνος (hazard ratio)

Τ.Α.: Τυπική Απόκλιση

ACTG 076: AIDS Clinical Trials Group, protocol 076

AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

ECS: European Collaborative Study

EPF: Enquete Perinatale Francaise

HAART: Highly Active Antiretroviral Treatment

HIV: Human Immunodeficiency Virus

MICS: Mother and Infants Cohort Study

NRTI: Nucleoside Analogue Reverse-Transcriptase Inhibitors

NNRTI: Non Nucleoside Analogue Reverse-Transcriptase Inhibitors

PACTG 185: Pediatric AIDS Clinical Trials Group, protocol 185

PACTS: Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study

PCR: Polymerase Chain Reaction

RT-PCR: Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

WITS: Women and Infants Transmission Study



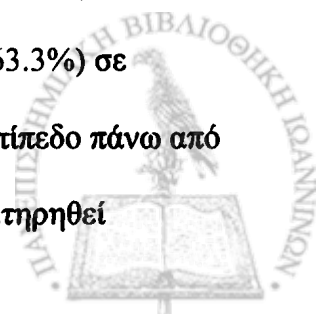
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Περιγεννητική μετάδοση HIV-1

Η μετάδοση του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 (Human Immunodeficiency Virus type 1, HIV-1 από τη μητέρα στο παιδί μπορεί να συμβεί σε ποσοστό 15% έως 40% είτε κατά την παραμονή του εμβρύου στη μήτρα,(1,2) είτε κατά τον τοκετό(3,4) ή τέλος, κατά το θηλασμό(5,6) αν δε δοθεί κατάλληλη θεραπεία.(7-9) Τα υψηλότερα ποσοστά μετάδοσης έχουν αναφερθεί σε μελέτες που έγιναν σε Αφρικανικούς πληθυσμούς γυναικών.(7,10-13) Αν εξαιρέσουμε τη μετάδοση με το θηλασμό, που αφορά αποκλειστικά την περίοδο μετά τον τοκετό, έχει προταθεί ότι το 50% των περιπτώσεων περιγεννητικής μετάδοσης HIV-1 συμβαίνει τις ημέρες λίγο πριν τον τοκετό καθώς ο πλακούντας αρχίζει να διαχωρίζεται από το τοίχωμα της μήτρας.(14) Ένα 30% περίπου συμβαίνει κατά τη διάρκεια του τοκετού και της γέννησης και μπορεί να θεωρηθεί πως οφείλεται στην έκθεση του παιδιού στο αίμα της μητέρας και τις εκκρίσεις του γεννητικού σωλήνα. Το υπόλοιπο 20% των περιπτώσεων συμβαίνει κατά τους 8 πρώτους μήνες της κύησης.(14)

1.1.1 Παράγοντες περιγεννητικής μετάδοσης HIV-1 από οροθετικές μητέρες

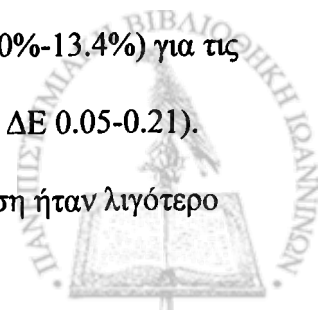
Διάφοροι παράγοντες έχουν συσχετισθεί με τον αυξημένο κίνδυνο περιγεννητικής μετάδοσης του HIV-1. Μελέτες έχουν δείξει πως τα επίπεδα του RNA του ιού στον ορό ή το πλάσμα της οροθετικής μητέρας αποτελούν ίσως τον πιο καθοριστικό παράγοντα για τον κίνδυνο κάθετης μετάδοσης του HIV-1.(15-18) Αρχικά είχε υποστηριχθεί ότι υπάρχει ένα ανώτερο επίπεδο μητρικού ιϊκού φορτίου πάνω από το οποίο η περιγεννητική μετάδοση είναι αναπόφευκτη και ένα κατώφλι κάτω από το οποίο η μετάδοση είναι σπάνια.(19-20) Είναι όμως πλέον τεκμηριωμένο πως αν και τα ποσοστά μετάδοσης είναι υψηλά (63.3%) σε γυναίκες με ιϊκό φορτίο >100.000 αντίγραφα/ml, δεν μπορεί να εντοπιστεί επίπεδο πάνω από το οποίο η μετάδοση να ήταν 100%.(21) Επίσης, σε άλλες μελέτες έχει παρατηρηθεί



περιγεννητική μετάδοση ακόμη και σε γυναίκες με ιικό φορτίο <1000 αντίγραφα/ml.(17,22-27)

Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο περιγεννητικής μετάδοσης του HIV-1 συμπεριλαμβάνουν το προχωρημένο στάδιο της νόσου στη μητέρα, το μικρό αριθμό CD4 κυττάρων στη μητέρα, την παρατεταμένη διάρκεια ρήξης των υμένων και την ηλικία κύησης.(7,9) Αν και το προχωρημένο στάδιο της νόσου στη μητέρα δεν βρέθηκε να σχετίζεται με την ενδομήτρια περιγεννητική μετάδοση, βρέθηκε να συσχετίζεται με τη μετάδοση του HIV-1 κατά τον τοκετό.(28) Ο μικρός αριθμός μητρικών CD4 T λεμφοκυττάρων έχει συσχετισθεί με την αυξημένη αποβολή (shedding) μολυσμένων από HIV-1 κυττάρων μέσω του τραχήλου και του κόλπου.(29-30) Έτσι, οι δείκτες σοβαρότητας της μητρικής νόσου μπορεί να δείχνουν την έκταση της ιϊκής έκθεσης του νεογέννητου κατά τον τοκετό. Η μετάδοση του HIV-1 μέσω του πλακούντα ίσως να απαιτεί άλλους μηχανισμούς. Επίσης, μελέτες έχουν δείξει πως αν και η ενδομήτρια μετάδοση του HIV-1 δεν αυξάνει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού, τα πρόωρα βρέφη είναι πιο ευάλωτα στην περιγεννητική μόλυνση από HIV-1, ιδιαίτερα αν η ρήξη των υμένων ήταν παρατεταμένη.(28) Υποστηρίζεται λοιπόν, ότι η πρόληψη του πρόωρου τοκετού και ιδιαίτερα της παρατεταμένης ρήξης των υμένων μπορεί να συμβάλλει στην ελάττωση της περιγεννητικής μετάδοσης ακόμη και χωρίς την εφαρμογή άλλων παρεμβάσεων.(28)

Πρόσφατα δημοσιεύθηκε μία μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 7 διαφορετικές ομάδες μελέτης από την Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες.(16) Από τις 1202 γυναίκες με ιικό φορτίο < 1000 αντίγραφα /ml σε 44 περιπτώσεις αναφέρθηκε περιγεννητική μετάδοση του HIV-1 στο νεογνό. Για τις γυναίκες που λάμβαναν αντιρετροϊκή θεραπεία κατά την κύηση ή/και κατά τον τοκετό, το ποσοστό μετάδοσης ήταν 1% (95% διάστημα εμπιστοσύνης, ΔΕ 0.4%-1.9%) σε σύγκριση με ποσοστό 9.8% (95% ΔΕ 7.0%-13.4%) για τις γυναίκες που δεν λάμβαναν θεραπεία (σχετικός κίνδυνος, ΣΚ 0.10 με 95% ΔΕ 0.05-0.21). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση με διαστρωμάτωση ανά μελέτη η μετάδοση ήταν λιγότερο



πιθανή με τη χορήγηση αντιρετροϊκής θεραπείας (λόγος αναλογιών, ΛΑ 0.10, $p < 0.001$), τη διενέργεια καισαρικής τομής (ΛΑ 0.30, $p = 0.022$), το μεγαλύτερο βάρος γέννησης ($p = 0.003$) και το μεγαλύτερο αριθμό CD4 κυττάρων ($p = 0.39$). (31)

Αξίζει εδώ να σημειωθεί πως ο μηχανισμός με τον οποίο τα αντιρετροϊκά φάρμακα μειώνουν τον κίνδυνο περιγεννητικής μετάδοσης δεν είναι πλήρως γνωστός. Συζητείται πάντως η πιθανότητα πως η ζιδοβουδίνη (zidovudine) μειώνει την περιγεννητική μετάδοση ακολουθώντας πορείες διαφορετικές από αυτή της μείωσης της ιαμίας στο πλάσμα. (16)

Τέλος, παρότι το ιϊκό φορτίο της μητέρας αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για την περιγεννητική μετάδοση, δεν έχει βρεθεί να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για το χρόνο περιγεννητικής μετάδοσης του HIV-1. (21)

1.1.2 Προφύλαξη για την περιγεννητική μετάδοση HIV-1 με τη χρήση αντιρετροϊκών φαρμάκων

Πριν από 15 χρόνια η αποχή από το θηλασμό αποτελούσε τη μοναδική παρέμβαση που ήταν διαθέσιμη για τη μείωση της περιγεννητικής μετάδοσης. Οι κλινικές δοκιμές κατά την τελευταία δεκαετία έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα των διαφόρων αντιρετροϊκών παρεμβάσεων, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που εφαρμόζονται σε λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες και σε πληθυσμούς που χρησιμοποιούν το θηλασμό. (31)

Το 1994 το σχήμα προφύλαξης σε τρία μέρη με ζιδοβουδίνη (zidovudine) σύμφωνα με το πρωτόκολλο 076 της Pediatric AIDS Clinical Trials Group (ACTG) φάνηκε να είναι πιο αποτελεσματικό και να μειώνει δραματικά τον κίνδυνο μετάδοσης του HIV-1 από τη μητέρα στο παιδί. (32) Το σχήμα αυτό παρατείνει την αντιρετροϊκή κάλυψη τόσο κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου, όσο και κατά τον τοκετό, αλλά και για 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό του νεογνού. Σε κατοπινές μελέτες, πιο βραχυχρόνιες αντιρετροϊκές παρεμβάσεις που χορηγούνται κατά την περίοδο περί τον τοκετό (peripartum) φάνηκαν να είναι



αποτελεσματικές, επιβεβαιώνοντας έτσι την πεποίθηση πως η μεγαλύτερη πιθανότητα μετάδοσης υπάρχει κοντά ή κατά διάρκεια του τοκετού.(31)

Στοιχεία από τη δοκιμή Perinatal HIV Prevention Trial στην Ταϊλάνδη δείχνουν ότι τα πιο μακροχρόνια σχήματα προφύλαξης με ζιδοβουδίνη (zidovudine) (χορήγηση στη μητέρα από την 28^η εβδομάδα κύησης και/ή στο παιδί μέχρι την 6 εβδομάδα μετά τη γέννηση) είναι πιο αποτελεσματικά από το βραχυχρόνιο σχήμα (χορήγηση ζιδοβουδίνης στη μητέρα από την 35^η εβδομάδα κύησης μέχρι τον τοκετό και στο παιδί για 3 ημέρες μετά τη γέννηση).(33) Η προσθήκη στη βραχυχρόνια χορήγηση ζιδοβουδίνης κατά την κύηση και τον τοκετό άλλων 3 ημερών αντιρετροϊκής προφύλαξης με ζιδοβουδίνη στο βρέφος μετά τη γέννησή του δεν παρέχει εμφανές όφελος σε πληθυσμούς που δεν χρησιμοποιούν το θηλασμό.(33-34) Επίσης, η σύγκριση των ευρημάτων της μελέτης DITRAME ANRS 049(35) με αυτά της Ivory Coast trial(36) δηλώνει ότι η χορήγηση για 1 εβδομάδα μετά τον τοκετό ζιδοβουδίνης στη μητέρα ως προσθήκη στο βραχείας διάρκειας σχήμα κατά την κύηση και τον τοκετό δεν προσθέτει κάποιο σοβαρό όφελος και σε πληθυσμούς γυναικών που θηλάζουν. Έτσι, όταν χορηγείται ζιδοβουδίνη κατά την κύηση και τον τοκετό δεν υπάρχει όφελος ώστε να χορηγηθεί ζιδοβουδίνη και για ένα βραχύ διάστημα μετά τη γέννηση στη μητέρα ή στον παιδί.(31)

Όταν δεν έχει χορηγηθεί αντιρετροϊκή αγωγή κατά την κύηση, η προσθήκη προφύλαξης κατά τον τοκετό και μετά τη γέννηση είναι κρίσιμη. Η χορήγηση μόνο κατά τον τοκετό ζιδοβουδίνης και λαμβουδίνης (lamivudine) στη μελέτη PETRA(37) ήταν σχετικά αναποτελεσματική, αλλά ο συνδυασμός προφύλαξης κατά τον τοκετό και μετά τον τοκετό στη ίδια μελέτη (PETRA) ή οι δύο δόσεις νεβιραπίνης (nevirapine) στη μελέτη HIVNET012(38) ελάττωσαν στατιστικώς σημαντικά τη μετάδοση. Η δοκιμή SAINT(39) στη Νότια Αφρική συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της συγχορήγησης ζιδοβουδίνης και λαμβουδίνης κατά και μετά τον τοκετό με το σχήμα προφύλαξης της νεβιραπίνης (nevirapine) και δεν έδειξε διαφορά μεταξύ των δύο σχημάτων. Η συγχορήγηση



ζιδοβουδίνης και λαμβουδίνης κατά τον τοκετό και για 1 εβδομάδα μετά τον τοκετό φαίνεται πιο αποτελεσματική από το παρόμοιο σχήμα χορήγησης μόνο ζιδοβουδίνης. Αυτό δηλώνει ότι τα πιο ισχυρά αντιρετροϊκά σχήματα έχουν και τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα. Πάντως, σε επιδημιολογικές μελέτες, η χορήγηση ζιδοβουδίνης ενδοφλεβίως κατά τον τοκετό σε συνδυασμό με χημειοπροφύλαξη του βρέφους για 6 εβδομάδες μετά τη γέννηση μειώνει τη μετάδοση κατά 62%.(40)

Το σχήμα προφύλαξης με τις δύο δόσεις νεβιραπίνης (HIVNET012) φαίνεται να προσφέρει την πιο οικονομική και την λιγότερο πολύπλοκη παρέμβαση για τις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες ενώ η στατιστικά σημαντική αποτελεσματικότητα διατηρείται στα θηλάζοντα βρέφη μέχρι τη ηλικία των 4 μηνών.(31)

Η χρήση χημειοπροφύλαξης μετά την έκθεση του νεογνού στον HIV-1 χωρίς να έχει λάβει η μητέρα θεραπεία δεν έχει ακόμη μελετηθεί επαρκώς σε κλινική δοκιμή. Εμπειρικά δεδομένα προτείνουν πως προφύλαξη για 6 εβδομάδες με ζιδοβουδίνη ελαττώνει στατιστικά σημαντικά τη μετάδοση αν αρχίσει μέσα σε 12 ώρες από τη γέννηση.(40)

1.2 Πρόοδος της νόσου σε παιδιά με περιγεννητική μόλυνση από HIV-1

Έχει παρατηρηθεί μεγάλη διαφοροποίηση στην πρόοδο της νόσου σε παιδιά με περιγεννητική μόλυνση από HIV-1 ακόμη και χωρίς τη λήψη θεραπείας. Ποσοστό περίπου 15%-25% των παιδιών που μολύνονται περιγεννητικά με τον HIV-1 εμφανίζει έναρξη των συμπτωμάτων κατά τους πρώτους λίγους μήνες ζωής, η οποία ακολουθείται από γρήγορη εξέλιξη της νόσου σε σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS) και θάνατο μέσα σε 1-5 έτη. Στα υπόλοιπα μολυσμένα παιδιά, η νόσος από HIV-1 εξελίσσεται με διαφορετικό ρυθμό για μερικά χρόνια και σχετίζεται με χρόνο επιβίωσης που φθάνει τουλάχιστον τα 9 έτη σε μία μειονότητα αυτών των παιδιών.(41-44)

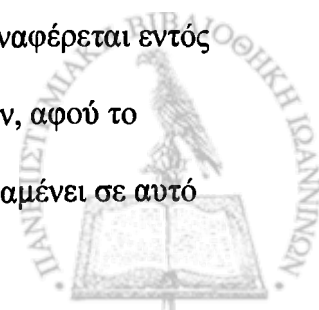
Στα παιδιά με περιγεννητική μόλυνση από HIV-1 τα επίπεδα του RNA αυξάνουν ραγδαία μετά τη γέννηση και φθάνουν στο υψηλότερο σημείο μεταξύ πρώτου και δεύτερου



μήνα. Στη συνέχεια μειώνονται πολύ αργά κατά τα δύο πρώτα χρόνια ζωής. Τα βρέφη με πολύ υψηλό ιικό φορτίο τους πρώτους μήνες ζωής βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο πολύ γρήγορης προόδου της νόσου. Το μοντέλο αυτό είναι διαφορετικό από το μοντέλο που ακολουθεί το ιικό φορτίο στους μολυσμένους από HIV-1 ενήλικες.(45)

Στους ενήλικες το ιικό φορτίο (HIV-1 RNA) στο πλάσμα φτάνει ένα σταθερό επίπεδο σε 6-12 μήνες μετά την αρχική λοίμωξη. Σε πολλούς ενήλικες, η χρονική στιγμή της πρώτης διάγνωσης συμβαίνει ενώ το RNA έχει ήδη φτάσει στο σταθερό του επίπεδο.(46-49) Η πρόγνωση στους ενήλικες που μολύνθηκαν με HIV-1 ποικίλει. Ο μέσος χρόνος από την μόλυνση μέχρι την ανάπτυξη AIDS είναι 10-11 έτη(50) αλλά ένα σημαντικό ποσοστό ενηλίκων - περίπου 20% - εμφανίζει ραγδαία εξέλιξη σε AIDS μέσα σε 5 έτη(51) από τη μόλυνση με HIV-1. Από την άλλη πλευρά υπολογίζεται πως 12% των μολυσμένων ενηλίκων δεν θα αναπτύξει AIDS στα πρώτα 20 έτη χωρίς θεραπεία.(51) Αν και καλύτερος δείκτης για την έναρξη του AIDS έχει χαρακτηριστεί το ποσοστό ή ο απόλυτος αριθμός των CD4 κυττάρων,(52) το ιικό φορτίο (HIV-1 RNA) - ενδοκυττάρια ή στο πλάσμα - χρησιμοποιείται για να εκτιμήσει τον κίνδυνο και την έκβαση της νόσου, πριν συμβεί η σημαντική καταστροφή του ανοσοποιητικού συστήματος.(53-54) Μελέτες έχουν υποστηρίξει πως η ποσότητα HIV-1 RNA στο πλάσμα σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά τη λοίμωξη από HIV-1 (ορομετατροπή) αποτελεί έναν καλό δείκτη για τον κίνδυνο ανάπτυξης AIDS, ο οποίος είναι ανεξάρτητος από τον αριθμό των CD4 κυττάρων.(49,55)

Το ιικό φορτίο στα βρέφη με περιγεννητική μόλυνση έχει περιγραφεί πως είναι μεγαλύτερο από αυτό που αναφέρεται στους ενήλικες κατά την περίοδο της ορομετατροπής ή κατά το πρώτο στάδιο της λανθάνουσας περιόδου μετά την πρωτογενή λοίμωξη.(46-49) Το υψηλότερο ιικό φορτίο που έχει περιγραφεί στα βρέφη μέχρι το 2^ο μήνα της ζωής τους(45) είναι σχεδόν 4 φορές μεγαλύτερο από το μέγιστο ιικό φορτίο (peak) που αναφέρεται εντός του πρώτου μήνα μετά την ορομετατροπή στους ενήλικες.(55-56) Επιπλέον, αφού το βρεφικό ιικό φορτίο φτάσει το υψηλότερο επίπεδο έχει περιγραφεί ότι παραμένει σε αυτό



σταθερό ακόμη και για 9-12 μήνες.(45) Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τους ενήλικες αμέσως μετά την ορομετατροπή, στους οποίους τα επίπεδα του HIV-1 RNA πέφτουν γρήγορα κατά 10 φορές μέσα σε 30 μέρες από τη στιγμή που φθάσουν τη μέγιστη τιμή (peak value) και συνεχίζουν να μειώνονται κατά τους επόμενους μήνες. Η μεγάλη αύξηση (burst) της ιϊκής αντιγραφής στους ενήλικες που ακολουθεί την πρωτογενή λοίμωξη πιστεύεται πως είναι το αποτέλεσμα μίας μη αναχαιτιζόμενης ιϊκής αντιγραφής στο πλαίσιο μιας ασθενούς (naive) ανοσολογικής απόκρισης. Οι λόγοι για τα υψηλά και διατηρούμενα επίπεδα του ιϊκού RNA στα βρέφη με περιγεννητική μόλυνση δεν έχουν καθοριστεί πλήρως. Ίσως να οφείλονται στο συνδυασμό της μη ωρίμανσης του βρεφικού ανοσοποιητικού συστήματος και του μεγάλου αριθμού των διαθέσιμων CD4 κυττάρων-στόχων(57) κατά τους πρώτους μήνες ζωής, στα οποία συμβαίνει η παραγωγή του ιού, καθώς επίσης και της δυνατότητας που έχουν τα κύτταρα στόχοι του αναπτυσσόμενου βρέφους να ανανεώνονται ραγδαία.

Η βαθμιαία μείωση του ιϊκού φορτίου κατά την όψιμη βρεφική ηλικία έχει θεωρηθεί αποτέλεσμα φθοράς λόγω του πρώιμου θανάτου των βρεφών με ραγδαία εξελισσόμενη νόσο, τα οποία είναι τα πιο πιθανά να φέρουν τα υψηλότερα ιϊκά φορτία. (58-62) Πάντως, παρόμοια μείωση του ιϊκού φορτίου κατά την ίδια περίοδο έχει αναφερθεί και στα παιδιά που δεν ανέπτυξαν μία ραγδαίως εξελισσόμενη νόσο. Αυτό υποδηλώνει ότι υπάρχει ένας καθυστερημένος έλεγχος της ιϊκής αντιγραφής. Έχει βρεθεί πως αν και η χυμική ανοσία γενικά ωριμάζει και φτάνει τα επίπεδα του ενήλικα στα νεογέννητα στο τέλος του πρώτου μήνα ζωής, η επαρκής παραγωγή αντισωμάτων για συγκεκριμένες ομάδες αντιγόνων κατά του HIV-1 - κυρίως των πολυσακχαριδικών αντιγόνων - μπορεί να καθυστερήσει μέχρι και το δεύτερο χρόνο ζωής.(64) Επιπλέον, η κυτταρική ανοσία κατά του HIV-1 μέσω των T λεμφοκυττάρων είναι ελαττωμένη και η ανοσολογική απάντηση καθορίζεται περισσότερο από τον τύπο του αντιγόνου (type-specific) στο βρέφος(65) σε σύγκριση με τον ενήλικα. Όλα τα παραπάνω ίσως να εξηγούν και τη φτωχή επιβίωση των παιδιών με περιγεννητική

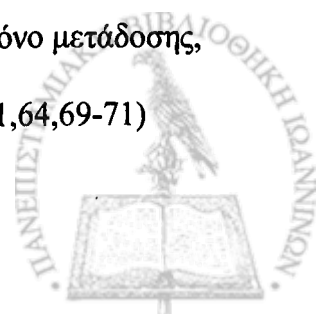


μόλυνση από HIV-1 σε σύγκριση με τους ασθενείς που μολύνθηκαν κατά την ενήλικη ζωή.(66)

Ίσως ο πιο καθοριστικός παράγοντας της διατηρούμενης σε υψηλά επίπεδα ιϊκής αντιγραφής κατά το πρώιμο στάδιο της περιγεννητικής μόλυνσης είναι η παρουσία υψηλών επιπέδων CD4 κυττάρων-στόχων.(57,67) Κατά τη γέννηση ο απόλυτος αριθμός των CD4 κυττάρων είναι μεγάλος και η μείωσή τους με το χρόνο έχει περιγραφεί να είναι σχεδόν παράλληλη με την ελάττωση του ιϊκού φορτίου κατά τα πρώτα έτη ζωής. Ένα μοντέλο θηρευτή-θηράματος (predator-prey) μεταξύ του ιού και των CD4 κυττάρων-στόχων έχει προταθεί για να εξηγήσει τη δυναμική του ιού στους ενήλικους και μπορεί να εφαρμοστεί και στα βρέφη.(68) Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο, το επίπεδο της ιϊκής αντιγραφής (ο θηρευτής) καθορίζεται από το ποσό των κυττάρων-στόχων που φέρουν τους υποδοχείς CD4, μέσα στα οποία μπορεί να αντιγράφεται ο HIV-1 (το θήραμα).(45) Αυτό το μοντέλο θα εξηγεί τη δυναμική του ιού κατά την πρώιμη φάση της λοίμωξης του ενήλικα, αλλά δεν αρκεί για να εξηγήσει από μόνο του την ουσιαστική αύξηση που παρατηρείται στο ιϊκό φορτίο στα τελικά στάδια της νόσου, όταν τα κυκλοφορούντα CD4 κύτταρα έχουν μειωθεί σημαντικά.(45) Αυτό το μοντέλο θα εξηγούσε επίσης τη διατηρούμενη σε υψηλά επίπεδα ιαιμία στα βρέφη με περιγεννητική μετάδοση HIV-1 και την επακόλουθη βραδεία ελάττωσή της.(45)

1.2.1 Παράγοντες προόδου της νόσου σε παιδιά με περιγεννητική μόλυνση από HIV-1

Το διπλό μοντέλο προόδου της νόσου που παρατηρείται στα παιδιά με περιγεννητική μετάδοση και διαφέρει από αυτό των ενηλίκων, έχει γίνει προσπάθεια να εξηγηθεί από διάφορους παράγοντες. Παράγοντες που επηρεάζουν δυνητικά το ρυθμό προόδου της νόσου στα βρέφη με περιγεννητική μόλυνση από HIV-1 συμπεριλαμβάνουν το χρόνο μετάδοσης, την κυτταρική και χυμική ανοσία, τον ιϊκό φαινότυπο και το ιϊκό φορτίο.(61,64,69-71)

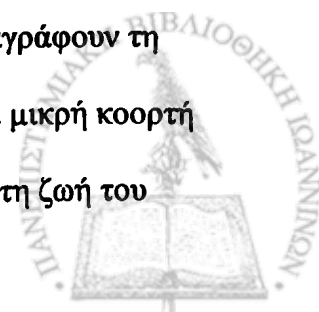


Η ποσοτική PCR για το HIV-1 RNA είναι ένα ευαίσθητο εργαλείο για τον καθορισμό του χρόνου μετάδοσης (ενδομητρίως ή περιγεννητικά)(72) και τον καθορισμό έτσι της πρωτοπαθούς αιμίας.(73) Υπάρχουν υποθέσεις πως ο χρόνος που συμβαίνει η μόλυνση μπορεί να επηρεάζει τη φυσική ιστορία της μόλυνσης, έτσι ώστε τα βρέφη που μολύνονται στη μήτρα έχουν πολύ πιο σύντομη πορεία εξέλιξης από αυτά που μολύνονται αργότερα κατά τη γέννηση.(69,71)

Ο κυτταρικός τροπισμός για τα CD4 T λεμφοκύτταρα και/ή τα μονοκύτταρα προτείνεται επίσης ως παράγοντας προόδου της νόσου. Συγκεκριμένα, μετά τη γέννηση το ενδοκυττάριο ιικό φορτίο του HIV-1 στα CD4 κύτταρα, όπως αυτό μετρείται με PCR και συγκαλλιέργεια, έχει βρεθεί να αποτελεί δείκτη κινδύνου για την πρόοδο της νόσου.(71,74) Σε μελέτη που χρησιμοποίησε δύο διαφορετικές αναλύσεις,(75) τα CD4 κύτταρα σχετίζονταν με την πρόοδο της νόσου, όταν η ανάλυση χρησιμοποιούσε τα επίπεδα CD4 σαν χρονοεξαρτώμενη μεταβλητή, αλλά μονήρεις μετρήσεις δεν είχαν την ίδια σημασία για τη μακροπρόθεσμη έκβαση, υποδηλώνοντας έτσι πως το επίπεδο των CD4 κυττάρων αντικατοπτρίζει περισσότερο τον άμεσα κίνδυνο παρά το μακροπρόθεσμο κίνδυνο.

Άλλος ένας παράγοντας είναι οι βιολογικές ιδιότητες του ιού, που ερμηνεύονται με την υψηλότερη ή τη χαμηλότερη δυνατότητα αντιγραφής. Οι μελέτες μοριακής ποικιλομορφίας έδειξαν πως μολυσμένα παιδιά με αργή πρόοδο της νόσου έχουν μεγαλύτερη ιϊκή διαφοροποίηση από τα παιδιά με γρήγορη πρόοδο.(76-77) Οι ιϊκοί πληθυσμοί των περισσότερων μολυσμένων παιδιών είναι συνήθως πιο ομοιογενείς από τους πληθυσμούς HIV-1 των μητέρων τους(78-83), και τα στελέχη (strains) που απομονώνονται νωρίς μετά τη μόλυνση συνήθως έχουν ένα φαινότυπο που τους προσδίδει τροπισμό προς τα μακροφάγα.(84-86)

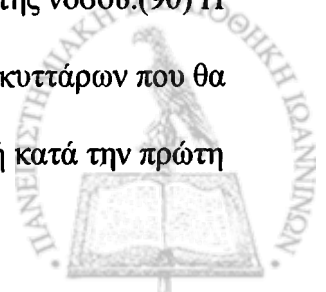
Στοιχεία από μια σειρά μελετών σε βρέφη και παιδιά αρχίζουν να διαγράφουν τη σχέση ανάμεσα στο ιικό φορτίο και την πορεία της νόσου στα παιδιά. Σε μία μικρή κοορτή έχει περιγραφεί η σχέση ανάμεσα στο μοντέλο της ιϊκής αντιγραφής νωρίς στη ζωή του



βρέφους με την έκβαση της νόσου.(59) Στοιχεία από μία μεγαλύτερη κοορτή δείχνουν μια ισχυρή σχέση των υψηλών επιπέδων του ιϊκού φορτίου κατά τη βρεφική ηλικία με τη φτωχή κλινική έκβαση.(58) Σε μία δοκιμή για την αποτελεσματικότητα της χορήγησης ενδοφλεβίως ανοσοσφαιρίνης σε παιδιά μολυσμένα από HIV-1, (61) το ποσοστό των CD4 κυττάρων και το ιϊκό φορτίο περιγράφηκαν ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για το θάνατο των παιδιών. Η ανάλυση των στοιχείων μιας μεγάλης παιδιατρικής μελέτης αντιρετροϊκής θεραπείας έδειξε ισχυρή σχέση ανάμεσα στην πρόοδο της νόσου και τα επίπεδα του RNA κατά τους 18 πρώτους μήνες ζωής.(45) Αν και η μελέτη αυτή δεν έλαβε υπόψη της στις αναλύσεις τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας, σε νεότερη μελέτη με έλεγχο για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας,(88) τα αποτελέσματα υποστήριξαν την ισχυρή σχέση ανάμεσα στην πρόοδο της νόσου και τα επίπεδα του RNA κατά τους 6 πρώτους μήνες ζωής στο βρέφος.

Επιπλέον, μερικοί ερευνητές έχουν προτείνει πως ακόμη και μεταξύ των παιδιών με περιγεννητική μόλυνση από HIV-1, η πρόοδος της νόσου μπορεί να καθυστερήσει, όταν η ιαμμία στη μητέρα διατηρείται σε χαμηλότερα επίπεδα κατά την εγκυμοσύνη και τον τοκετό(25,73,87). Έχει βρεθεί επίσης ότι η παρουσία του αντιγόνου p24 στη μητέρα, ενός δείκτη του ιϊκού φορτίου στη μητέρα, σχετίζεται επίσης και με τον αυξημένο κίνδυνο πρώιμων και σοβαρών κλινικών εκδηλώσεων από τον HIV-1 στο βρέφος.(42)

Τέλος, θα πρέπει να αναφερθεί και ο πιθανός ρόλος ορισμένων άλλων παραγόντων, όπως η ηλικία κύησης, το στάδιο νόσου της μητέρας καθώς και τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης Α στη μητέρα.(87) Πρόσφατες μελέτες έδειξαν πως γυναίκες με προχωρημένο στάδιο της νόσου από HIV-1 κατά τον τοκετό έχουν υψηλότερο κίνδυνο να φέρουν βρέφη τα οποία έχουν γρήγορη πρόοδο στη νόσου. (88-89) Μελέτες επίσης έχουν προτείνει τη συσχέτιση της κατάστασης του θύμου αδένος με παράγοντες που επηρεάζουν την πρόοδο της νόσου.(90) Η θυμοποίηση είναι η βασική διαδικασία για την παραγωγή ώριμων Τ λεμφοκυττάρων που θα αποτελέσουν τον πληθυσμό του λεμφικού συστήματος και είναι πιο ενεργή κατά την πρώτη

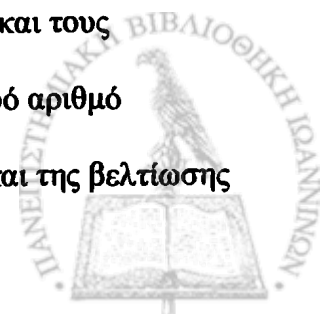


περίοδο της ζωής. (91) Ερευνητές έχουν αναφέρει(92) πως παιδιά με περιγεννητική μόλυνση από HIV-1, που ανέπτυξαν AIDS και πέθαναν πολύ γρήγορα, είχαν έναν ανοσολογικό φαινότυπο κατά το πρώτο στάδιο της ζωής τους παρόμοιο με αυτόν που βρέθηκε σε παιδιά με σοβαρή συγγενή ανωμαλία στο θύμο αδένιο (ανωμαλία DiGeorgio).(93)

1.2.2 Αντιρετροϊκή θεραπεία σε παιδιά με περιγεννητική μόλυνση από HIV-1

Η μονοθεραπεία με ζιδοβουδίνη ήταν η πρώτη αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV-1. Με την πάροδο του χρόνου ο συνδυασμός αντιρετροϊκών φαρμάκων καθιερώθηκε στη θεραπευτική τόσο για τους ενήλικους(94-95) όσο και για τα παιδιά(96-97) που χρειάζονται θεραπεία για λοίμωξη από HIV-1 στις αναπτυσσόμενες χώρες. Πάντως, οι θεραπευτικές επιλογές στα παιδιά ήταν ανέκαθεν περιορισμένες λόγω της αδυναμίας χρήσης κάποιων φαρμάκων που δεν ταιριάζουν στην ηλικία τους και λόγω των σχετικών ανεπαρκών δεδομένων για τη φαρμακοκινητική πολλών αντιρετροϊκών ουσιών σε παιδιά.(98) Η ποσότητα, η γεύση και η συχνότητα χορήγησης χρειάστηκε να ληφθούν υπόψη, ενώ έγινε απαραίτητο να μελετηθεί η ικανότητα κάθε συνδυασμού να ελέγχει τις υψηλές συγκεντρώσεις του HIV-1 RNA στο πλάσμα των μικρών παιδιών.(98)

Η πολύ δραστική αντιρετροϊκή θεραπεία (highly active antiretroviral treatment, HAART), η οποία συνδυάζει αποκλειστές της ανάστροφης τρανσκριπτάσης με δομή ανάλογη των νουκλεοσιδίων (nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors, NRTI) με αποκλειστές πρωτεάσης (protease inhibitor) και/ή αποκλειστές της ανάστροφης τρανσκριπτάσης με μη ανάλογη δομή με των νουκλεοσιδίων (non nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors, NNRTI) είχε μία πολύ μεγάλη επίδραση στη βελτίωση της θνητότητας και στην ελάττωση της καθυστερημένης θνητότητας στα παιδιά και τους ενήλικους με HIV-1 λοίμωξη.(99-101) Μελέτες χορήγησης HAART σε μικρό αριθμό παιδιών επιβεβαίωσαν τα αποτελέσματα της μείωσης της ιϊκής αντιγραφής και της βελτίωσης



του αριθμού και της λειτουργίας των CD4 κυττάρων των παιδιών, όπως είχε φανεί και με τους ενήλικες.(102-108)

Η καλύτερη χρονική στιγμή για την έναρξη της θεραπείας με HAART σε ασυμπτωματικά παιδιά με μόλυνση από HIV-1 παραμένει αμφιλεγόμενη λόγω των δυσκολιών να επιτευχθεί μακροχρόνια συμμόρφωση, της ύπαρξης αντίστασης στο φάρμακο και της ανάπτυξης σοβαρών παρενεργειών όπως η λιποδυστροφία, η υπερλιπιδαιμία, η γαλακτική οξέωση και η μιτοχονδριακή τοξικότητα.(109-118) Πρόσφατη μελέτη υποστήριξε την καθυστέρηση της χορήγησης HAART μέχρι να εμφανιστούν τα πιο προχωρημένα στάδια της νόσου σε ανοσολογικό ή κλινικό επίπεδο.(119)

Οι αναθεωρημένες συστάσεις από το Centers for Disease Control and Prevention (CDC) και το Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children πρόσφατα πρότειναν το θεραπευτικό σχήμα HAART για τα παιδιά που μολύνθηκαν από τον HIV και παρουσιάζουν κλινικά συμπτώματα λοίμωξης από HIV (κλινικές κατηγορίες B-C κατά το CDC) και /ή όταν παρουσιάζουν ένδειξη ανοσοκαταστολής (κατηγορίες ανοσοποιητικού συστήματος κατά το CDC 2 και 3).(97,120) Σε ασυμπτωματικά παιδιά (κατηγορία ανοσοποιητικού συστήματος κατά το CDC 1) μεγαλύτερα του 1 έτους, δύο επιλογές πρέπει να διερευνηθούν. Η πρώτη επιλογή είναι η έναρξη της θεραπείας, ανεξάρτητα από την ηλικία ή τα συμπτώματα. Η δεύτερη επιλογή είναι η καθυστέρηση της θεραπείας μέχρι την ανάπτυξη υψηλού ή αυξανόμενου υϊκού φορτίου, μέχρι τη ραγδαία μείωση του αριθμού των CD4 T λεμφοκυττάρων η οποία θα πλησιάζει τα μέτρια επίπεδα ανοσοκαταστολής, ή μέχρι τα κλινικά συμπτώματα να αποτελέσουν ένδειξη.(120) Τα συνιστώμενα σχήματα συμπεριλαμβάνουν έναν πολύ δραστικό αποκλειστή πρωτεάσης και 2 NRTI.

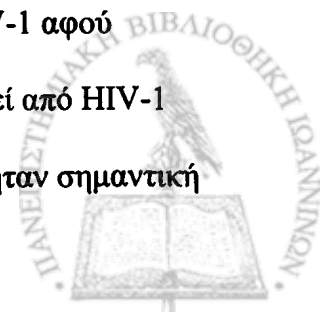


1.3 Μετα-ανάλυση ατομικών δεδομένων

Οι επιδημιολογικές μελέτες υπόκεινται σε διάφορα σφάλματα επιλογής που επηρεάζουν το συνολικό καταγεγραμμένο ρυθμό εξέλιξης νοσημάτων, όπως το AIDS. Αν και οι μελέτες αυτές έχουν μεγάλη κλινική σημασία, είναι δύσκολο να πραγματοποιηθούν, ενώ χρειάζονται μεγάλο αριθμό παρατηρήσεων για να καταλήξουν σε αποτελέσματα με στατιστική ισχύ. Αν δεν υπάρχει μια μόνο μελέτη με επαρκές δείγμα και διαυγή σχεδιασμό αλλά πολλές διαφορετικές μελέτες για το ίδιο θέμα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο σχεδιασμός της μετα-ανάλυσης ατομικών δεδομένων, στην οποία τα δεδομένα για κάθε συμμετέχοντα συγκεντρώνονται και αναλύονται στο κέντρο αναφοράς της μετα-ανάλυσης. Αν και η μεθοδολογία αυτή έχει εφαρμοστεί με επιτυχία στις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, (121,128) υπάρχουν αρκετά παραδείγματα χρησιμοποίησής της και στις μελέτες παρατήρησης (observational studies). (122,144)

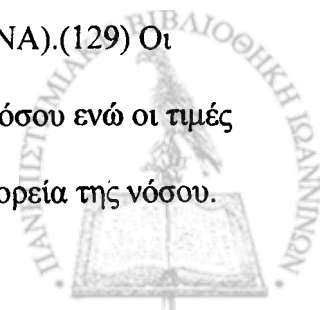
Υπάρχουν σημαντικά πλεονεκτήματα στη χρήση της μετα-ανάλυσης ατομικών δεδομένων. Η πληρότητα των δεδομένων μπορεί να εξασφαλισθεί καθώς υπάρχει η δυνατότητα να συμπεριληφθούν στοιχεία και από μη δημοσιευμένες μελέτες. Επιπλέον, στοιχεία που μπορεί να μην έχουν αναφερθεί σε ήδη δημοσιευμένες μελέτες και στοιχεία που καθυστέρησαν να δημοσιευθούν μπορεί επίσης να ληφθούν υπόψη. (1) Ελαττώνεται έτσι η πιθανότητα συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης. (124)

Η συγκέντρωση των δεδομένων σύμφωνα με κοινά συμφωνημένους ορισμούς αποτελεί πλεονέκτημα της μετα-ανάλυσης ατομικών δεδομένων. Η διαδικασία αυτή είναι σημαντική για να κατανέμονται οι συμμετέχοντες σε κατηγορίες, να καθορίζονται οι εκβάσεις και η κατάλληλη διάρκεια παρακολούθησης. (129) Για παράδειγμα, σε μετα-αναλύσεις ατομικών δεδομένων για τον HIV-1 έχουν χρησιμοποιηθεί κοινοί ορισμοί για να κατηγοριοποιηθούν ασθενείς με HIV-1 σε ασθενείς που μολύνθηκαν με HIV-1 αφού εισήλθαν στη μελέτη (seroconverter) και σε ασθενείς που είχαν ήδη μολυνθεί από HIV-1 πριν εισέλθουν στη μελέτη (seroprevalent). (129) Η κατηγοριοποίηση αυτή ήταν σημαντική



για τη γενίκευση των συμπερασμάτων καθώς ασθενείς με γρήγορη πρόοδο της νόσου επιζούν λιγότερο όταν ανήκουν στην κατηγορία αυτών που είχαν ήδη μολυνθεί από HIV-1 πριν εισέλθουν στη μελέτη (seroprevalent). Στον καθορισμό των εκβάσεων στις μελέτες για ασθενείς με HIV-1, χρησιμοποιήθηκαν η πρόοδος της νόσου σε AIDS και ο θάνατος αφού ο ασθενής αναπτύξει AIDS.(129) Οι ορισμοί των παραπάνω εκβάσεων χρησιμοποιούνται όπως δίνονται από το CDC αν και μερικές φορές έχει χρησιμοποιηθεί και ο ευρωπαϊκός ορισμός. Όσον αφορά τη θνησιμότητα από άλλες αιτίες (εκτός από AIDS), υπάρχουν μελέτες που τη συμπεριλαμβάνουν στις εκβάσεις και άλλες μελέτες που δεν τη λαμβάνουν υπόψη.(129) Ο καθορισμός της κατάλληλης διάρκειας παρακολούθησης είναι απαραίτητος για τη σύνθεση των αποτελεσμάτων προοπτικών μελετών. Για παράδειγμα, στις μελέτες φυσικής ιστορίας της νόσου του AIDS, η χρήση αποτελεσματικής αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αλλάξει ουσιαστικά την πρόοδο της νόσου.(99) Σε πιο παλιές μελέτες πιο επιθετική θεραπεία μπορεί να δινόταν μόνο σε ασθενείς με σημεία χειρότερης πρόγνωσης. Έτσι, σε μετα-αναλύσεις ατομικών δεδομένων για τον HIV-1 η διάρκεια παρακολούθησης έχει λογοκριθεί (censored) την 1 Ιανουαρίου 1996, ημερομηνία κατά την οποία άρχισε να είναι διαθέσιμη η αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία.(129)

Η ανάλυση του χρόνου μέχρι το συμβάν (time to event analysis) γίνεται πιο εύκολα σε μία μετα-ανάλυση ατομικών δεδομένων από ότι σε μία μετα-ανάλυση δημοσιευμένων μελετών. Αν δεν υπάρχει πρόσβαση σε ατομικά δεδομένα η σύνθεση των δεδομένων που αφορούν το χρόνο μέχρι το συμβάν φαίνεται να είναι προβληματική.(129) Ακόμη η προσαρμογή σε διάφορες συμμεταβλητές (covariates), ιδιαίτερα όταν αυτές αποτελούν ισχυρούς συγχυτικούς παράγοντες, αντιμετωπίζεται στη μετα-ανάλυση ατομικών δεδομένων. Για παράδειγμα, σε μετα-αναλύσεις ατομικών δεδομένων για τον HIV-1 συγκεντρώνονται δεδομένα για τον αριθμό των CD4 κυττάρων και το ιικό φορτίο (HIV-1 RNA).(129) Οι μεταβλητές αυτές αποτελούν προγνωστικούς δείκτες για την πρόοδο της νόσου ενώ οι τιμές τους ποικίλουν πολύ ανάλογα με το χρόνο που έγιναν οι μετρήσεις στην πορεία της νόσου.



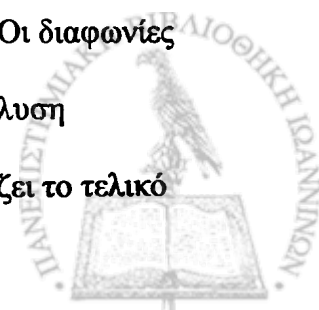
Οι μετα-αναλύσεις ατομικών δεδομένων για τον HIV-1 χρησιμοποίησαν συγκεκριμένους ορισμούς και χρονικά παράθυρα για τις μετρήσεις αυτές.(129)

Η ετερογένεια μπορεί να οφείλεται σε σφάλματα από τύχη ή να είναι αυθεντική.(123)

Μία μετα-ανάλυση ατομικών δεδομένων μειώνει αρκετά την πιθανότητα σφάλματος γιατί περιορίζει τις διαφορές στους ορισμούς των δεδομένων και της αναλυτικής προσέγγισης. Επιπλέον ελαττώνει την πιθανότητα κατάληξης σε τυχαία ευρήματα καθώς αυξάνει τη στατιστική ακρίβεια. Ακόμη μία μετα-ανάλυση ατομικών δεδομένων επιτρέπει τη διερεύνηση πηγών ετερογένειας σε ατομικό επίπεδο στους πληθυσμούς κάθε μελέτης ξεχωριστά.(129)

Η μετα-ανάλυση ατομικών δεδομένων δίνει την ευκαιρία σε όλους τους ερευνητές που εργάζονται σε ένα κοινό πεδίο να συμβάλλουν στην ανταλλαγή πληροφορίας. Οι ειδικοί επιστήμονες σε ένα πεδίο μπορεί να συμφωνήσουν αρκετά νωρίς πως μια μελέτη από μόνη της δεν μπορεί να έχει ικανή στατιστική ισχύ ώστε να απαντήσει στα ερευνητικά ερωτήματα. Έτσι, καταλήγουν στη δημιουργία μιας κοινής συνεργασίας (consortium) που θα ασχοληθεί με το ερώτημα.(129) Μια διαφορετική προσέγγιση είναι όταν οι ερευνητές δουλεύουν αρχικά ατομικά και μετά συνεργάζονται σε μία μετα-ανάλυση ατομικών δεδομένων για να φθάσουν σε συμφωνία.(129)

Παρόλα αυτά, αναδεικνύονται δυσκολίες για τη διεξαγωγή μιας μετα-ανάλυσης ατομικών δεδομένων. Αν και μπορεί να συγκεντρώσει δεδομένα που δεν έχουν δημοσιευθεί ακόμη, μπορεί να υπάρχουν δεδομένα που τελικά δεν ανευρίσκονται.(129) Υπάρχει επίσης η πιθανότητα κάποιοι ερευνητές να μην δίνουν τα δεδομένα τους αν δε συμφωνούν με τους κανόνες της μετα-ανάλυσης.(129) Η συμφωνία για τον τρόπο ανάλυσης, τα αποτελέσματα και την ερμηνεία τους πρέπει να διατηρείται σε όλα τα στάδια της μετα-ανάλυσης. Αυτό δεν είναι τόσο εύκολο, ιδιαίτερα σε πεδία που υπάρχουν σημαντικές διαφωνίες. Οι διαφωνίες αυτές ενέχουν τον κίνδυνο ο κάθε ερευνητής να αποσυρθεί από τη μετα-ανάλυση οποιαδήποτε στιγμή. Ακόμη και αν η αποχώρηση ενός ερευνητή δεν επηρεάζει το τελικό



αποτέλεσμα, η αναγκαιότητα επανεκτίμησης των δεδομένων και της εκ νέου σύνθεσης των υπολοίπων οδηγεί σε καθυστέρηση της δημοσίευσης και σε αύξηση του κόστους της μετα-ανάλυσης.(129)

Τέλος, δυσκολίες μπορεί να προκύψουν λόγω της ανάγκης συνεχούς επικοινωνίας και διαπραγματεύσεων μεταξύ των συμμετεχόντων, κάτι που αποτελεί βασική προϋπόθεση για τη συνεργασία σε μια μετα-ανάλυση ατομικών δεδομένων.(125, 129). Αυτή η προσέγγιση απαιτεί σημαντικό χρόνο και μεγάλη προσπάθεια.(129) Όσο πιο αξιόπιστα αποτελέσματα απαιτούνται από μια μετα-ανάλυση ατομικών δεδομένων τόσο περισσότεροι πόροι χρειάζονται.

1.4 Σκοπός της ερευνητικής εργασίας

Οι ακριβείς προγνωστικοί δείκτες είναι απαραίτητοι στους κλινικούς γιατρούς για την κλινική διαχείριση των παιδιών με περιγεννητική μόλυνση από ΗΙΪ-1. Στους ενήλικες ο ρυθμός μείωσης των CD4 κυττάρων και ιολογικοί παράγοντες, όπως το σταθερά υψηλό επίπεδο ιϊκής αντιγραφής, αποτελούν καλούς προγνωστικούς δείκτες της κλινικής έκβασης που έχουν επικυρωθεί σε πολύ μεγάλες μελέτες.(46-48) Στα παιδιά όμως δεν υπάρχει ακόμα αρκετά ισχυρή πληροφορία για το πώς μπορεί να προβλεφθεί η πρόοδος της νόσου. Θα ήταν λοιπόν χρήσιμο για την κλινική διαχείριση των παιδιών με περιγεννητική μόλυνση από ΗΙΪ-1, αν ο ρυθμός εξέλιξης της νόσου μπορούσε να προβλεφθεί από παράγοντες της μητέρας ή παραμέτρους που αφορούν την εγκυμοσύνη και τον τοκετό. Επίσης θα ήταν χρήσιμο για την επιλογή του θεραπευτικού σχήματος, αν ήταν δυνατόν να προβλεφθεί από τις πρώτες κιόλας μέρες μετά τη γέννηση η πρόοδος της νόσου στα παιδιά με βάση την ιολογική και ανοσολογική εικόνα που παρουσιάζει το νεογέννητο. Αυτά τα ζητήματα είναι ιδιαίτερα σημαντικά για τα παιδιά που θα έχουν γρήγορη πρόοδο της νόσου.

Επιπλέον, η καλύτερη κατανόηση της παθογένεσης της πρωτογενούς περιγεννητικής λοίμωξης από ΗΙΪ-1 καθώς και των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την πρόοδο



της νόσου είναι ουσιαστική για την ανάπτυξη αποτελεσματικών στρατηγικών παρέμβασης. Κατά τη διάρκεια της φυσικής ιστορίας της κλινικής λοίμωξης από HIV-1, η πρόοδος της νόσου έχει υποστηριχθεί πως ακολουθεί παράλληλη πορεία με την ποσότητα του ιού. Οι μετρήσεις του ιϊκού φορτίου στον ορό έχουν περιγραφεί με ποσοτική καλλιέργεια του ιού ή με ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (polymerase chain reaction, PCR) καθώς και με τη μέτρηση του αριθμού των μολυσμένων κυττάρων στο περιφερικό αίμα και τους λεμφαδένες με PCR ή με in situ μεθόδους και με ανοσολογικές δοκιμασίες για τη μέτρηση των επιπέδων της αντιγοναιμίας του HIV-1.(127) Μελέτη(127) που μέτρησε το mRNA του HIV-1 στα μονοπύρηνια κύτταρα του περιφερικού αίματος με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης – ανάστροφης τρανσκριπτάσης (reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR) έδειξε ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στο κυτταρικό HIV-1 mRNA και την κλινική πορεία της νόσου.

Το μετρήσιμο HIV-1 mRNA, σύμφωνα με τις μεθόδους που περιγράφηκαν στην προηγούμενη παράγραφο, αποτελεί το μέτρο της ιαιμίας ή του ιϊκού φορτίου για τους ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1. Με βάση τα παραπάνω, τα επίπεδα του μητρικού και βρεφικού HIV-1 RNA μπορεί να παρέχουν μία άμεση μέτρηση της αντιγραφής του ιού in vivo και έναν έμμεσο δείκτη της ανοσοποιητικής κάθαρσης στη μητέρα και το παιδί αντίστοιχα. Αξίζει όμως να διερευνηθεί αν το επίπεδο του HIV-1 RNA στη μητέρα αποτελεί και δείκτη για την πρόοδο της νόσου στο παιδί.

Παρά την εδραίωση της αντιρετροϊκής θεραπείας, η νόσος για τα παιδιά με περιγεννητική μετάδοση παραμένει θανατηφόρα. Ο αριθμός των παιδιών που έχουν βραδύτερη πρόοδο της νόσου δεν εξαρτάται μόνο από τη χορήγηση θεραπείας, αλλά και από την εντόπιση και τροποποίηση των παραγόντων εκείνων που μπορούν να επηρεάσουν την εξέλιξη της νόσου. Επίσης, οι παράγοντες αυτοί μπορεί να επηρεάζονται από την ίδια την αντιρετροϊκή θεραπεία διευρύνοντας έτσι τις ενδείξεις της. Αυτή η γνώση μπορεί να προσφέρει χρήσιμη πληροφορία για την αντιμετώπιση της οροθετικής εγκύου, τη σωστή



προετοιμασία για τον τοκετό και το σχεδιασμό της θεραπείας του νεογνού. Όλα αυτά πρέπει να ληφθούν υπόψη, καθώς οι παράγοντες που αναφέρονται ως προγνωστικοί δείκτες σε διάφορες μελέτες αφορούν τη μητέρα, την κύηση και το νεογνό. Παρόλα αυτά δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με κατάλληλη στατιστική ισχύ που να εξετάζουν ταυτόχρονα τη συμβολή παραγόντων από τη μητέρα και από το παιδί στην πρόοδο της νόσου και οι οποίες να χρησιμοποιούν πολυπαραγοντικά μοντέλα.

Με βάση τα παραπάνω οι στόχοι αυτής της διδακτορικής διατριβής ήταν οι εξής:

1. Η διεξοδική ανάλυση της προγνωστικής σημασίας του ιϊκού φορτίου της μητέρας κατά τον τοκετό ή κατά την περίοδο κοντά στον τοκετό, πάνω στην πρόοδο της νόσου σε HIV-1 θετικά παιδιά
2. Η διερεύνηση της επίδρασης του μητρικού HIV-1 RNA κατά τον τοκετό ή κατά την περίοδο κοντά στον τοκετό στο ιϊκό φορτίο του παιδιού με περιγεννητική μόλυνση από HIV-1
3. Η πολυπαραγοντική διερεύνηση άλλων παραγόντων προόδου της νόσου σε παιδιά με περιγεννητική μόλυνση από HIV-1, παραγόντων που ανάγονται στη μητέρα, την κύηση και το βρέφος



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1.1 Δεδομένα

Η μελέτη σχεδιάστηκε ως μία μετα-ανάλυση ατομικών δεδομένων(128, 129) και συμπεριέλαβε κοορτές από την Αμερική (Ηνωμένες Πολιτείες) και την Ευρώπη. Τα δεδομένα παραχωρήθηκαν ευγενικά μετά από την υποβολή του ερευνητικού πρωτοκόλλου στην Κεντρική Εκτελεστική Ομάδα κάθε κοορτής και συγκεντρώθηκαν σύμφωνα με κοινά συμφωνημένους ορισμούς για τη μετα-ανάλυση στο συντονιστικό κέντρο (Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων).(128) Πιθανές αντιφάσεις συγκεκριμένων δεδομένων διασαφηνίστηκαν μέσω ερωτημάτων που τέθηκαν στους βασικούς ερευνητές κάθε κοορτής.

2.1.2 Επιλογή των κοορτών

Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν κοορτές που είχαν διαθέσιμα τα στοιχεία προοπτικής παρακολούθησης που αφορούσαν την κλινική έκβαση των παιδιών με περιγεννητική μόλυνση από HIV-1 καθώς και τις μετρήσεις του HIV-1 RNA της μητέρας (στο πλάσμα ή τον ορό) κατά τον τοκετό ή κατά την περίοδο κοντά στον τοκετό. Οι κοορτές αυτές εντοπίστηκαν μετά από αναζήτηση στη MEDLINE με βάση τον αλγόριθμο που είχε χρησιμοποιηθεί και σε προηγούμενες μετα-αναλύσεις (15-16) και ύστερα από επικοινωνία με ειδικούς επιστήμονες του γνωστικού αυτού πεδίου. Γνωρίζουμε μόνο μία δημοσιευμένη μελέτη με 31 παιδιά με περιγεννητική μόλυνση, που δεν ήταν δυνατό να συμπεριληφθεί στη μετα-ανάλυση λόγω της μη συμμετοχής των ερευνητών τους(73).



2.1.3 Επιλογή των εκβάσεων

Η κύρια έκβαση για την πρόοδο της νόσου ήταν η ανάπτυξη σταδίου C της νόσου (κατά τον ορισμό του CDC[130]) ή ο θάνατος. Η δευτερογενής έκβαση ήταν ο θάνατος.

Έτσι, για κάθε παιδί καταγράφηκαν η ημερομηνία γέννησης, η ημερομηνία της τελευταίας επίσκεψης παρακολούθησης [ημερομηνία θανάτου ή ημερομηνία που καταγράφηκε στα δεδομένα ως η τελική στιγμή παρακολούθησης (censoring)], καθώς και η ημερομηνία διάγνωσης της ανάπτυξης του σταδίου C της νόσου.

2.1.4 Επιλογή δεδομένων και μεταβλητών στις κοορτές

Για όλα τα ζευγάρια μητέρας – παιδιού των μελετών που συμμετείχαν στη μετα-ανάλυση υπήρχε η παρακάτω πληροφορία: α) τουλάχιστο μία μέτρηση κατάλληλου μητρικού ιϊκού φορτίου και β) οποιαδήποτε ημερομηνία παρακολούθησης του παιδιού που διαβεβαίωνε την πρόοδο της νόσου (ημερομηνία θανάτου ή ημερομηνία διάγνωσης της ανάπτυξης του σταδίου C της νόσου ή ημερομηνία που τα δεδομένα λογοκρίθηκαν [censored] σε περίπτωση που δεν καταγράφηκε θάνατος ή στάδιο C).

Κατάλληλες τιμές μητρικού ιϊκού φορτίου (HIV-1 RNA) ήταν όσες μετρήσεις έγιναν κατά τη διάρκεια της κύησης ή κατά τον πρώτο μήνα μετά τον τοκετό. Μεταγενέστερες μετρήσεις αποκλείστηκαν επειδή το μητρικό RNA μπορεί να αυξάνει μετά τον τοκετό.(23) Όταν υπήρχαν διαθέσιμες περισσότερες από μία κατάλληλες μετρήσεις, ο κανόνας ήταν να χρησιμοποιηθεί η τιμή που μετρήθηκε πιο κοντά στον τοκετό και εντός 6 ημερών από αυτόν. Αν δεν υπήρχε τέτοια μέτρηση διαθέσιμη, χρησιμοποιήθηκε η τιμή της τελευταίας μέτρησης κατά την κύηση και (ως τελευταία επιλογή) η πιο πρόσφατη μέτρηση που έγινε σε χρονικό διάστημα των 7-30 ημερών μετά τον τοκετό.

Επίσης, όταν ήταν διαθέσιμα, καταγράφηκαν δεδομένα για τον αριθμό των μητρικών CD4 κυττάρων κατά τον τοκετό ή κατά την περίοδο κοντά σε αυτόν (χρησιμοποιώντας τους



ιδιους κανόνες επιλογής όπως και για το μητρικό RNA), καθώς επίσης και δεδομένα για την κλινική διάγνωση ανάπτυξης συνδρόμου ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (AIDS) στη μητέρα πριν τον τοκετό (στάδιο C[131]).

Εκτός από τις ημερομηνίες παρακολούθησης για κάθε παιδί, καταγράφηκε η πρώτη μέτρηση HIV-1 RNA κατά την περίοδο 30-200 ημερών μετά τη γέννησή του, όταν αυτή ήταν διαθέσιμη. Αποκλείστηκαν οι μετρήσεις που έγιναν κατά τον πρώτο μήνα επειδή η ιαμμία αυξάνει γρήγορα κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα ζωής αλλά παραμένει σε αρκετά σταθερά επίπεδα κατά τους επόμενους 6 μήνες.(45,60) Επίσης, καταγράφηκαν οι πρώτες μετρήσεις των CD4 και CD8 κυττάρων του παιδιού κατά την ίδια χρονική περίοδο και εάν το παιδί ανέπτυξε νόσο σταδίου B(130) κατά τους 6 πρώτους μήνες μετά τη γέννηση.

Τέλος, καταγράφηκαν τα δεδομένα που ήταν διαθέσιμα και αφορούσαν παράγοντες της κύησης και μαιευτικούς παράγοντες. Αυτά συμπεριέλαβαν την ηλικία κύησης, το βάρος γέννησης, το χρονικό διάστημα από τη ρήξη των υμένων έως τον τοκετό, τη μέθοδο τοκετού (φυσιολογικός τοκετός ή καισαρική τομή), τη διάγνωση χοριοαμνιονίτιδας (κλινικά ή /και παθολογοανατομικά, όπως η κάθε μελέτη καθόριζε τον τρόπο διάγνωσης της) και το αν η κύηση ήταν πολύδυμη. Ακόμη καταγράφηκε η θεραπεία που έλαβε η μητέρα και το παιδί κατά τους πρώτους 6 μήνες μετά τη γέννησή του.



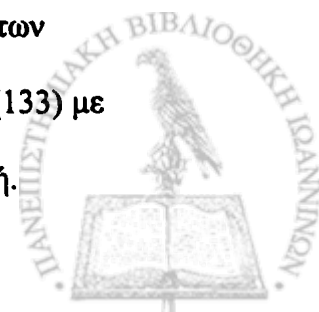
2.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

2.2.1 Ανάλυση των κοορτών

Τα ποσοτικά χαρακτηριστικά περιγράφηκαν για κάθε μελέτη και για όλη τη μετα-ανάλυση με τη διάμεσο και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (ETE) για τις συνεχείς μεταβλητές. Οι απόλυτοι αριθμοί και τα ποσοστά χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των διακριτών μεταβλητών. Χρησιμοποιήθηκαν λογαριθμικοί μετασχηματισμοί των τιμών των μετρήσεων του ιϊκού φορτίου, γιατί είχαν καλύτερη προσαρμογή στην κανονική κατανομή από ότι οι απόλυτες τιμές. Οι τιμές των μετρήσεων που ήταν κάτω από το όριο ανίχνευσης των χρησιμοποιούμενων δοκιμασιών αποδόθηκαν με το μισό του κατώτερου ορίου της συγκεκριμένης δοκιμασίας ανίχνευσης.

2.2.2 Η επίδραση του μητρικού HIV-1 RNA στην ανάπτυξη σταδίου C της νόσου ή /και στο θάνατο του παιδιού

Εκτιμήθηκε αν το μητρικό ιϊκό φορτίο μπορεί να προβλέψει το χρόνο που χρειάζεται από τη γέννηση του παιδιού με περιγεννητική μόλυνση από HIV-1 μέχρι την ανάπτυξη σταδίου C της νόσου ή το θάνατο του παιδιού κατά τη διάρκεια της συνολικής του παρακολούθησης, χρησιμοποιώντας μοντέλα *Cox* (μοντέλα αναλογικών κινδύνων, ανάλυση επιβίωσης). Για να διαπιστωθεί ότι δεν παραβιάζονται οι υποθέσεις των αναλογικών κινδύνων δημιουργήθηκαν γραφήματα *Kaplan-Meier* με τα παρακάτω τεταρτημόρια για το μητρικό RNA κατά τον τοκετό ή κατά την περίοδο κοντά στον τοκετό: α) <1000, β) 1000-9999, γ) 10000-99999 και δ) ≥ 100000 αντίγραφα /ml. Οι αναλύσεις έγιναν με τη χρήση της δοκιμασίας log-rank με συνυπολογισμό της τάσης (adjusting for trend)(132). Σε απουσία εμφανούς παραβίασης των αναλογικών κινδύνων κατά την οπτική θεώρηση των γραφημάτων, η κύρια ανάλυση χρησιμοποίησε την παλινδρόμηση κατά *Cox*(133) με διαστρωμάτωση ανά κοορτή με το μητρικό ιϊκό φορτίο ως συνεχή μεταβλητή.



Εκτός από την κύρια ανάλυση που συμπεριέλαβε όλη τη διάρκεια παρακολούθησης, έγινε και ανάλυση ευαισθησίας. Στην ανάλυση ευαισθησίας τα δεδομένα λογοκρίθηκαν (censored) συνολικά στις 30 Ιουνίου 1997 για να ελαχιστοποιηθεί η επίδραση της πολύ ισχυρής αντιρετροϊκής θεραπείας(134). Ο λόγος που επιλέχθηκε η ημερομηνία αυτή είναι επειδή οι αποκλειστές πρωτεάσης εισήχθηκαν στην αγορά για πρώτη φορά το Μάρτιο του 1997 στις Ηνωμένες Πολιτείες και η Ευρωπαϊκή άδεια χορηγήθηκε περίπου στο ίδιο χρονικό διάστημα. Δόθηκε λοιπόν, ένα διάστημα 3 μηνών πριν θεωρηθεί πως η χρήση τους έχει αυξηθεί ουσιαστικά.

Επιπλέον, εκτιμήθηκαν οι σχετικοί κίνδυνοι (ΣΚ) για την έκβαση κάθε μελέτης ειδικά και εξετάσθηκε η ετερογένεια μεταξύ των μελετών για τους εκτιμητές των ΣΚ χρησιμοποιώντας το στατιστικό δείκτη Q για μοντέλα γενικής διακύμανσης(135). Το Q ακολουθεί κατανομή χ^2 με $v-1$ βαθμούς ελευθερίας, όπου v είναι ο αριθμός των μελετών.

Τέλος, εξετάσθηκε εάν η ισχύς της συσχέτισης μεταξύ του μητρικού HIV-1 RNA και της ανάπτυξης σταδίου C της νόσου ή του θανάτου του παιδιού ήταν διαφορετική κατά τους πρώτους 6 μήνες ζωής σε σύγκριση με τη διάρκεια της υπόλοιπης παρακολούθησης.

2.2.3 Πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες της προόδου της νόσου στα παιδιά

Διερευνήθηκε αν οι άλλες παράμετροι της μητέρας – εκτός του μητρικού RNA κατά τον τοκετό ή κατά την περίοδο κοντά στον τοκετό – και οι παράμετροι του παιδιού, της κήσης καθώς επίσης και οι μαιευτικοί παράμετροι που είχαν καταγραφεί, ήταν πιθανό να συσχετίζονται με την ανάπτυξη σταδίου C της νόσου στα παιδιά ή/και με το θάνατο.

Όσον αφορά τις παραμέτρους θεραπείας, αυτές συμπεριέλαβαν: α) την αντιρετροϊκή θεραπεία της μητέρας κατά τον τοκετό, β) τον αριθμό των φαρμάκων που έλαβε η μητέρα μέχρι τον τοκετό, γ) εάν το παιδί έλαβε αντιρετροϊκή προφύλαξη (μονοθεραπεία για 45 μέρες ή λιγότερο), δ) αν το παιδί έλαβε οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία κατά τους 3



πρώτους μήνες ζωής, και ε) αν το παιδί έλαβε οποιοδήποτε αποκλειστή πρωτεάσης κατά τους 3 πρώτους μήνες ζωής.

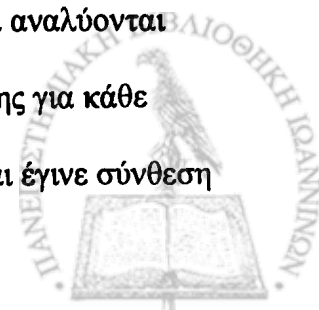
Κάθε παράμετρος εξετάστηκε σε ένα μονοπαραγοντικό μοντέλο κατά Cox σε σχέση με τις παραπάνω εκβάσεις (στάδιο C ή /και θάνατος). Στη συνέχεια, εφαρμόστηκε πολυπαραγοντικό (multivariate) μοντέλο Cox λαμβάνοντας υπόψη τις παραμέτρους που θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές ($p < 0.05$) στα μονοπαραγοντικά μοντέλα. Το τελικό μοντέλο επιλέχθηκε με τη μέθοδο της ανάστροφης εξάλειψης μεταβλητών (backward selection) με το κριτήριο του λόγου πιθανοφάνειας (likelihood ratio criterion).

2.2.4 Συσχέτιση μητρικού HIV-1 RNA με το HIV-1 RNA του παιδιού

Μη παραμετρικοί συντελεστές συσχέτισης Pearson εκτιμήθηκαν για τη σχέση μεταξύ των τιμών του μητρικού HIV-1 RNA κατά τον τοκετό ή κατά την περίοδο κοντά στον τοκετό και των τιμών της πρώτης μέτρησης του HIV-1 RNA του παιδιού και των άλλων καταγραμμένων παραγόντων κινδύνου για την πρόοδο της νόσου.

Η κύρια ανάλυση συμπεριέλαβε όλες τις μετρήσεις των μητέρων και των παιδιών που ήταν διαθέσιμες. Επίσης, εξετάστηκαν και οι αναλύσεις κατά υποομάδες ανάλογα με την παρουσία ή απουσία αντιρετροϊκής θεραπείας στα παιδιά κατά τους 3 πρώτους μήνες ζωής (αντιμετωπίστηκε έτσι το ενδεχόμενο ότι οι πρώτες μετρήσεις του RNA του παιδιού μπορεί να είχαν επηρεαστεί από την παρουσία αντιρετροϊκής θεραπείας) και ανάλογα με τη χορήγηση αντιρετροϊκής θεραπείας στη μητέρα κατά τον τοκετό (μητέρες που λάμβαναν ή όχι αντιρετροϊκή θεραπεία κατά τον τοκετό).

Οι αναλύσεις συσχέτισης έγιναν αρχικά στη συνολική βάση δεδομένων της μετα-ανάλυσης. Επειδή όμως, οι διαφοροποιήσεις στις μεθόδους μέτρησης του RNA μεταξύ των μελετών μπορεί να δημιουργήσουν ψευδείς συσχετισμούς, όταν τα δεδομένα αναλύονται ταυτόχρονα από όλες τις μελέτες, εξετάστηκαν και οι συντελεστές συσχέτισης για κάθε μελέτη ξεχωριστά. Έπειτα εκτιμήθηκε η ετερογένεια μεταξύ των μελετών και έγινε σύνθεση



των ειδικών συντελεστών κάθε μελέτης σταθμίζοντας με το αντίστροφο της διακύμανσης και χρησιμοποιώντας το μετασχηματισμό κατά Fisher.(136) Σε απουσία σημαντικής ετερογένειας μεταξύ των μελετών, οι εκτιμητές των μοντέλων σταθερών αποτελεσμάτων (fixed effects model) και τυχαίων αποτελεσμάτων (random effects model)(136) ήταν ίδιοι και εν πολλοίς όμοιοι και με τους εκτιμητές των συνολικών αναλύσεων.

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις εφαρμόστηκαν στο στατιστικό πακέτο SPSS 10.0. Τα αναφερόμενα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα.



2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

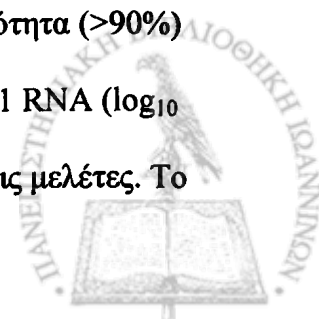
2.3.1 Επιλογή των κοορτών

Η μέτα-ανάλυση συμπεριέλαβε ατομικά δεδομένα από δύο τυχαιοποιημένες μελέτες (Pediatric AIDS Clinical Trials Group [PACTG] πρωτόκολλα 076 και 185) και 6 πολυκεντρικές προοπτικές μελέτες κοορτής (Enquete Perinatale Francaise-SEROGEST, Ariel, Mother and Infants Cohort Study [MICS], European Collaborative Study [ECS], Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study [PACTS], Women and Infants Transmission Study [WITS]). Κατάλογος των συνεργαζόμενων ερευνητών παρατίθεται στο τέλος της διατριβής.

Η πληροφορία για το ιϊκό φορτίο της μητέρας και για την πρόοδο της νόσου στο παιδί ήταν διαθέσιμη για όλα τα ζεύγη των μητέρων και των παιδιών τους με περιγεννητική μόλυνση από HIV-1 στις μελέτες PACTG076, PACTG185 και Ariel, σε 50/51 περιπτώσεις (98%) στη Γαλλική κοορτή (με περιορισμένα στοιχεία από το 1997 και μετά), σε 178/180 περιπτώσεις (98%) στη WITS, σε 201/360 περιπτώσεις (56%) στην PACTS, σε 38/50 περιπτώσεις (76%) στη MICS, και ένα δείγμα (n=21) από περιπτώσεις της ECS. Μεταξύ των 587 κατάλληλων ζευγαριών μητέρας - παιδιού, 13 συμμετείχαν και στη WITS και στην PACTG076. Για να αποφύγουμε τη διπλή εγγραφή, αυτές οι περιπτώσεις διατηρήθηκαν μόνο για την PACTG076, στην οποία η παρακολούθηση έδινε πληρέστερα στοιχεία.

2.3.2 Περιγραφή των δεδομένων των κοορτών

Συνολικά, 574 κατάλληλα ζεύγη μητέρας - παιδιού (με εύρος 19-201 ανά μελέτη) συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση (Πίνακας 1). Έξι μελέτες χρησιμοποίησαν είτε τη μέθοδο RT-PCR ή τη μέθοδο NASBA για όλες ή τουλάχιστο για την πλειονότητα (>90%) των μετρήσεων του RNA. Η διάμεση τιμή των επιπέδων του μητρικού HIV-1 RNA (\log_{10} αντίγραφα/ml) σε λογαριθμική κλίμακα κυμαινόταν μεταξύ 3.73 και 4.78 στις μελέτες. Το



ΕΤΕ του χρόνου των μετρήσεων ήταν από 9 μέρες πριν τον τοκετό έως 2 μέρες μετά. Σχεδόν όλες οι μετρήσεις (557/574) πραγματοποιήθηκαν κατά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης ή κατά τον πρώτο μήνα μετά τον τοκετό. Η διάμεση περίοδος παρακολούθησης ήταν τουλάχιστο 18 μήνες σε όλες τις μελέτες.

Πρόοδος της νόσου (στάδιο C ή θάνατος) συνέβηκε σε 178 παιδιά, ενώ υπήρξαν 86 θάνατοι. Η πιθανότητα προόδου της νόσου (στάδιο C ή θάνατος) για τα συμπεριλαμβανόμενα παιδιά παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στις μελέτες (δοκιμασία log-rank $p=0.027$). Η διαφοροποίηση έδειξε να οφείλεται στα διαφορετικά έτη εγγραφής των οροθετικών παιδιών στις μελέτες. Έτσι, δεν υπήρχε εμφανής διαφοροποίηση στην πιθανότητα προόδου της νόσου στα παιδιά μεταξύ των μελετών, όταν έγιναν ξεχωριστές αναλύσεις για τα έτη γέννησης 1985-1990 (log-rank $p=0.27$), 1991-1996 (log-rank $p=0.30$) και 1997-2001 (log-rank $p=0.45$), τα οποία αντιστοιχούν αδρά στην περίοδο πριν τη χρήση χημειοπροφύλαξης, την περίοδο της χρήσης χημειοπροφύλαξης χωρίς ισχυρή αντιρετροϊκή θεραπεία και την περίοδο της χρήσης πολύ ισχυρής αντιρετροϊκής θεραπείας. Το ποσοστό των παιδιών που είχαν πρόοδο στη νόσο ήταν 28/70 (40.0%), 140/398 (35.2%) και 10/100 (10.0%), αντίστοιχα κατά τις τρεις παραπάνω χρονικές περιόδους των ετών γέννησής τους. Δεν υπήρχε σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των μελετών ως προς τον κίνδυνο θανάτου (log-rank $p=0.33$). Όταν τα δεδομένα λογοκρίθηκαν (censored) στις 30 Ιουνίου 1997, η συνολική βάση δεδομένων συμπεριλάμβανε 503 παιδιά, 173 συμβάντα προόδου της νόσου (στάδιο C ή θάνατος) και 85 θανάτους.



ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Κύρια χαρακτηριστικά των μελετών

Μελέτη	Έτη γέννησης	Μέγεθος δείγματοςN	Μητρικό RNA κατά τον τοκετό ή κοντά στον τοκετό	Διάρκεια παρακολούθησης	Πρόσδος της νόσου στα παιδιά	
					Κύριες μέθοδοι	Log10 αντίγραφα/ml
			Διάμεσος (ETE)	Μήνες	N (%)	n (%)
PACTG 076	1991-1994	56	RT-PCR	18.2 (17.8-18.9)	15 (26.8)	7 (12.5)
PACTG 185	1994-1997	24	NASBA	18.2 (17.8-18.6)	6 (25.0)	2 (8.3)
Ariel	1993-1995	19	RT-PCR	23.1 (6.0-48.1)	5 (26.3)	2 (10.5)
Γαλλική κοορτή	1997-2001	50	bDNA, RT-PCR	24.2 (13.9-41.5)	2 (4.0)	1 (2.0)
MICS	1985-1991	38	RT-PCR	30.7 (21.4-37.8)	17 (43.6)	9 (23.1)
ECS	1989-1999	21	NASBA, RT-PCR,	70.4 (28.4-108.9)	7 (33.3)	3 (14.3)
			Nuclisens			
PACTS	1987-1998	201	NASBA	47.0 (23.1-75.4)	83 (41.3)	47 (23.4)
WITS	1990-2001	165	RT-PCR	18.0 (18.0-18.0)	43 (26.1)	15 (9.1)
Σύνολο		574		18.3 (18.0-43.5)	178 (31.0)	86 (15.0)

PACTG: Pediatric AIDS Clinical Trials Group; Γαλλική κοορτή: Enquete Perinatale Francaise-SEROGEST; MICS: Mother and Infants Cohort Study; ECS: European Collaborative Study; PACTS: Pediatric AIDS Collaborative Transmission study; WITS: Women and Infants Transmission Study; ETE: ενδοεταρτημοριακό εύρος



Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τις πληροφορίες σχετικά με άλλα χαρακτηριστικά που αφορούν τη μητέρα, το βρέφος, την κύηση, τον τοκετό και τη θεραπεία.

Αντιρετροϊκή θεραπεία κατά τον τοκετό χορηγήθηκε σε 28.4% από τις μητέρες πριν το 1995 και σε 88.5% τα επόμενα έτη. Μόνο 15 μητέρες (2.8%) έλαβαν αποκλειστές πρωτεάσης. Σχεδόν το ένα τρίτο των βρεφών έλαβαν αντιρετροϊκή θεραπεία κατά τους 3 πρώτους μήνες ζωής, αλλά μόνο 5.6% έλαβαν αποκλειστή πρωτεάσης μέσα στο ίδιο διάστημα. Άλλο ένα ποσοστό 14.6% έλαβε αντιρετροϊκή θεραπεία ως προφύλαξη. Υπήρχε σημαντική σχέση ($p < 0.001$) μεταξύ της χορήγησης θεραπείας στη μητέρα κατά τον τοκετό και της έναρξης της θεραπείας στο βρέφος κατά τους 3 πρώτους μήνες ζωής στις δύο μεγαλύτερες κοορτές (PACTS, WITS) τόσο την εποχή πριν το 1995 όσο και τις μετέπειτα περιόδους.



ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Χαρακτηριστικά της μητέρας, του βρέφους, της κύησης, του τοκετού και θεραπείας στην συνολική βάση δεδομένων της μετα-ανάλυσης

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	N*	ΤΙΜΗ
Μητρικά CD4 κατά /κοντά στον τοκετό, διάμεσος (ETE) [κύτταρα ανά κυβικό χιλιοστό]	476	395 (245-587)
Στάδιο C της νόσου στη μητέρα πριν τον τοκετό, n (%)	546	89 (16.3)
Πρώιμη μέτρηση βρεφικού RNA, διάμεσος (ETE) [log 10 αντίγραφα/ml]	377	5.58 (4.87-6.11)
Πρώιμη μέτρηση CD4 στο βρέφος, διάμεσος (ETE) [κύτταρα ανά κυβικό χιλιοστό]	518	2396 (1670-3316)
Πρώιμη μέτρηση CD8 στο βρέφος, διάμεσος (ETE) [κύτταρα ανά κυβικό χιλιοστό]	517	1402 (972-2100)
Ανάπτυξη σταδίου B στο βρέφος πριν την ηλικία των 6 μηνών, n (%)	536	228 (42.5)
Ηλικία κύησης, διάμεσος (ETE) [εβδομάδες]	567	38 (37-40)
Βάρος γέννηση, διάμεσος (ETE) [g]	559	2870 (2385-3300)
Διάρκεια ρήξης υμένων, διάμεσος (ETE) [ώρες]	486	5.0 (1.00-13.6)
Τοκετός με καισαρική τομή, n (%)	549	141 (25.7)
Χοριοαμνιονίτιδα, n (%)	458	52 (11.4)
Πολύδυμη κύηση, n (%)	510	12 (2.4)**
Αντιρετροϊκή θεραπεία στη μητέρα κατά τον τοκετό, n (%)	569	272 (47.8)
Χορήγηση στη μητέρα >2 φάρμακα (οποτεδήποτε μέχρι τον τοκετό), n (%)	553	22 (4.0)
Χορήγηση στο βρέφος οποιασδήποτε αντιρετροϊκής θεραπείας κατά τους 3 πρώτους μήνες ζωής, n (%)	574	170 (29.6)
Χορήγηση στο βρέφος αποκλειστή πρωτεάσης κατά τους 3 πρώτους μήνες ζωής, n (%)	574	32 (5.6)
Χορήγηση αντιρετροϊκής προφύλαξης στο βρέφος, n (%)	574	84 (14.6)

* με βάση τα δεδομένα που ήταν διαθέσιμα ** συμπεριλαμβάνει 8 περιπτώσεις όπου μόνον ένα από τα νεογέννητα των πολύδυμων κυήσεων μολύνθηκε και 2 ζευγάρια μολυσμένων διδύμων, στα οποία κάθε βρέφος λαμβάνεται υπόψη ξεχωριστά σε όλες τις αναλύσεις.

ETE: ενδοτεταρτημοριακό εύρος



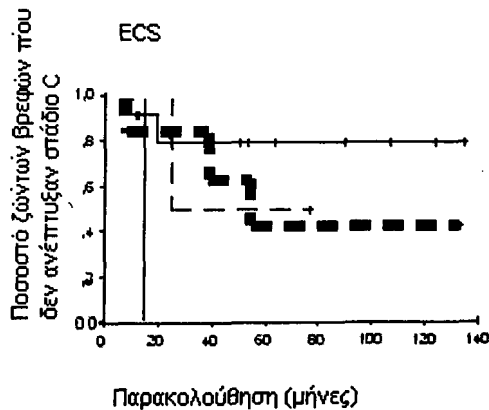
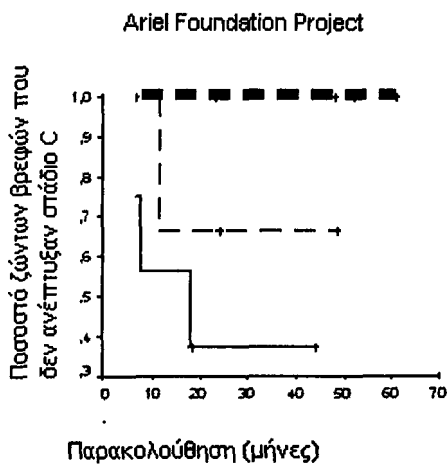
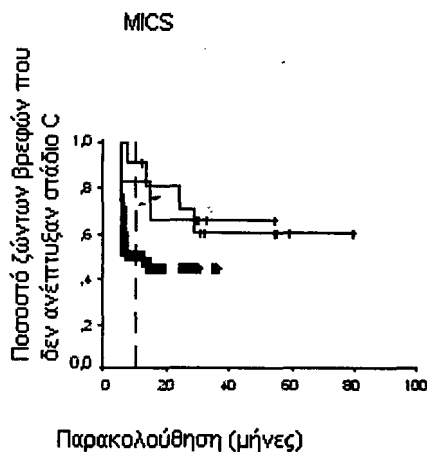
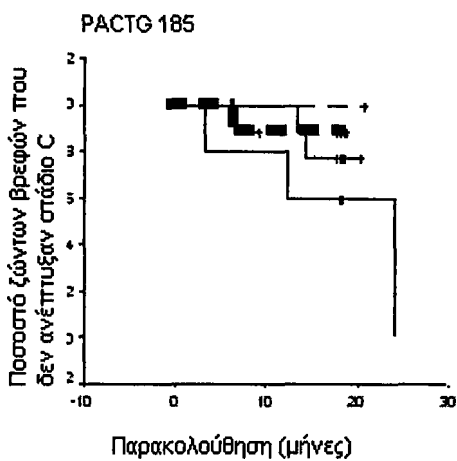
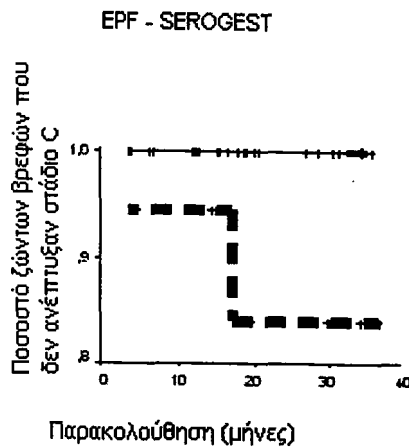
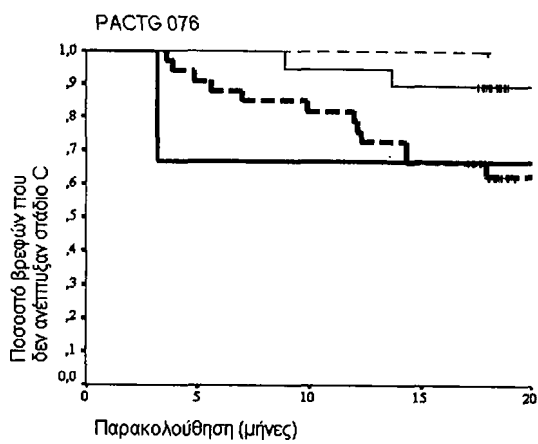
2.3.3 Το ιϊκό φορτίο της μητέρας ως προγνωστικός παράγοντας για την πρόοδο της νόσου

Οι ξεχωριστές αναλύσεις με τις οποίες εκτιμήθηκε η συσχέτιση μεταξύ μητρικού RNA κατά τον τοκετό ή την περίοδο κοντά στον τοκετό και προόδου της νόσου στο βρέφος θα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή, δεδομένου του μικρού μεγέθους των δειγμάτων (Γράφημα 1). Από τις 4 μελέτες που παρουσίασαν τουλάχιστο 10 συμβάντα προόδου της νόσου, οι 3 έτειναν να δείξουν σχέση μεταξύ του μητρικού ιϊκού φορτίου και της προόδου της νόσου, αλλά τυπικά επίπεδα σημαντικότητας επιτεύχθηκαν μόνο στην PACTG076 (δοκιμασία log-rank με συνυπολογισμό τάσης, $p=0.045$ στην PACTG076, $p=0.073$ στη WITS, $p=0.20$ στην PACTS). Δε βρέθηκε καμία σημαντική σχέση για τη MICS ($p=0.97$).



ΓΡΑΦΗΜΑ 1: Καμπύλες *Kaplan-Meier* για την εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ μητρικού RNA κατά τον τοκετό ή την περίοδο κοντά στον τοκετό και της προόδου της νόσου στο βρέφος για κάθε μελέτη ξεχωριστά. Ο κάθετος άξονας απεικονίζει το ποσοστό των παιδιών που έχουν επιζήσει χωρίς να έχουν αναπτύξει στάδιο C. Ο οριζόντιος άξονας απεικονίζει την περίοδο παρακολούθησης. Οι κάθετες γραμμές που διακόπτουν τις οριζόντιες αντιστοιχούν στα συμβάντα (στάδιο C ή θάνατος). Οι οριζόντιες γραμμές αντιστοιχούν σε παιδιά που προέρχονται από μητέρες που το ιϊκό τους φορτίο ανήκει στις παρακάτω κατηγορίες: 1) <1000 αντίγραφα/ml για τη λεπτή διακεκομμένη γραμμή, 2) 1000-9999 αντίγραφα/ml για τη λεπτή συνεχή γραμμή, 3) 10000-99999 αντίγραφα/ml για την έντονη διακεκομμένη γραμμή και 4) ≥ 100000 αντίγραφα/ml για την έντονη συνεχή γραμμή. Οι μελέτες τίθενται με τη σειρά που είναι στον Πίνακα 1.





Στις αναλύσεις μοντέλων *Cox* με διαστρωμάτωση ανά κοορτή, η συσχέτιση ήταν τυπικά στατιστικά σημαντική (σχετικός κίνδυνος [ΣΚ] 1.25, [95% ΔΕ, 1.04-1.52] για κάθε αύξηση ιϊκού φορτίου κατά 10 φορές, $p=0.020$). Η σχέση του μητρικού RNA με τον κίνδυνο θνησιμότητας ήταν παρόμοια αλλά με οριακή σημαντικότητα (ΣΚ 1.26 [95% ΔΕ, 0.96-1.65], $p=0.10$). Όταν τα δεδομένα λογοκρίθηκαν (censored) στις 30 Ιουνίου 1997, και οι δύο προηγούμενες συσχετίσεις έγιναν τυπικά στατιστικά σημαντικές (ΣΚ 1.32 [95% ΔΕ, 1.07-1.61], $p=0.008$ για την πρόοδο στο στάδιο C ή το θάνατο και 1.38 [95% ΔΕ, 1.03-1.85], $p=0.033$ για το θάνατο αντίστοιχα).

Δεν υπήρχε σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών στους εκτιμητές των ΣΚ για την πρόοδο στο στάδιο C ή το θάνατο (Γράφημα 2A) ή για την θνησιμότητα (Γράφημα 3). Περαιτέρω ανάλυση έδειξε ότι η μεγαλύτερη τιμή μητρικού HIV-1 RNA αύξανε σημαντικά τον κίνδυνο προόδου της νόσου κατά τους 6 πρώτους μήνες ζωής (ΣΚ με διαστρωμάτωση ανά μελέτη 1.77 για κάθε αύξηση κατά 10 φορές του ιϊκού φορτίου, [95% ΔΕ 1.28-2.45], $p=0.001$), αλλά δεν είχε καμία σημαντική επίδραση μετά αυτή τη χρονική περίοδο (ΣΚ με διαστρωμάτωση ανά μελέτη 1.03, [95% ΔΕ 0.81-1.30], $p=0.56$). Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική ετερογένεια στους εκτιμητές του ΣΚ σε κάθε χρονική περίοδο (Γράφημα 2B και 2C). Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σχετιζόμενες με το χρόνο για τον κίνδυνο θανάτου. Συγκεκριμένα ο ΣΚ με διαστρωμάτωση ανά μελέτη βρέθηκε 1.56 για κάθε αύξηση κατά 10 φορές του ιϊκού φορτίου, (95% ΔΕ 0.75-3.28, $p=0.24$) για τον κίνδυνο θανάτου κατά τους 6 πρώτους μήνες ζωής και 1.25 (95% ΔΕ 0.84-1.86, $p=0.28$) για τον κίνδυνο θανάτου για τη χρονική περίοδο μετά τους 6 πρώτους μήνες ζωής.

Η συσχέτιση κατά τους 6 πρώτους μήνες ήταν παρόμοια όταν τα στοιχεία περιορίζονταν έως το 1997 (ΣΚ 1.75, [95% ΔΕ 1.26-2.43], $p=0.001$) ή όταν



περιορίζονταν επιπλέον στα παιδιά που δεν έλαβαν καμία αντιρετροϊκή θεραπεία κατά τους 3 πρώτους μήνες ζωής (ΣΚ 1.71, [95% ΔΕ], 1.18-2.48, $p=0.005$). Όταν αποκλείστηκαν από την ανάλυση τα ιικά φορτία με ≥ 100000 αντίγραφα/ml, η επίδραση έγινε κάπως μικρότερη (ΣΚ 1.51, [95% ΔΕ 0.96-2.38], $p=0.077$), υποδηλώνοντας έτσι, έναν πιθανό περαιτέρω επαυξημένο κίνδυνο σε πολύ υψηλά μητρικά φορτία.

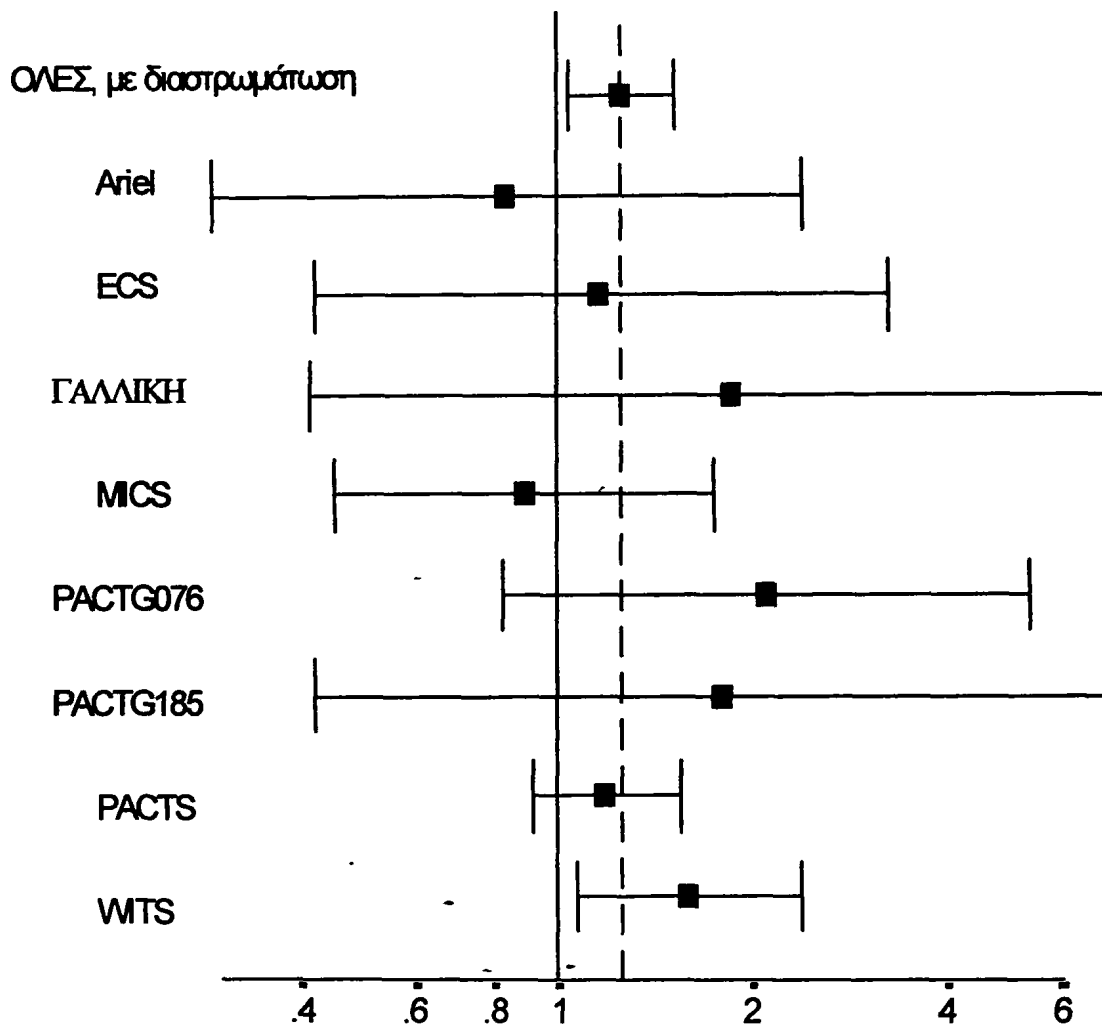


ΓΡΑΦΗΜΑ 2: Σχετικός κίνδυνος (hazard ratio) με το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης σε κάθε μελέτη για τη συσχέτιση ανάμεσα στο μητρικό HIV-1 RNA κατά τον τοκετό και τον κίνδυνο προόδου της νόσου σε στάδιο C ή θάνατο στα παιδιά με περιγεννητική μόλυνση από HIV-1. Επίσης απεικονίζεται ο συνολικός σχετικός κίνδυνος και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης, όπως προέκυψε από το μοντέλο Cox με διαστρωμάτωση ανά μελέτη. Οι σχετικοί κίνδυνοι αντιστοιχούν σε 10πλάσια αύξηση του μητρικού ιϊκού φορτίου. Οι κάθετες γραμμές αναφοράς δείχνουν το όριο της μη συσχέτισης (συνεχής γραμμή) και το συνολικό συνοπτικό σχετικό κίνδυνο (διακεκομμένη γραμμή). Στο γράφημα 2α λήφθηκε υπόψη η συνολική περίοδος παρακολούθησης. Στο γράφημα 2β η παρακολούθηση περιορίστηκε στους πρώτους 6 μήνες μετά τη γέννηση. Στο γράφημα 2γ η παρακολούθηση περιορίστηκε μετά τους πρώτους 6 μήνες από τη γέννηση. Οι μελέτες με λιγότερα των 2 συμβάντων σε ένα χρονικό διάστημα δεν απεικονίζονται στα αντίστοιχα γραφήματα. Οι μελέτες τίθενται με τη σειρά που είναι στον Πίνακα 1.



Γράφημα 2α

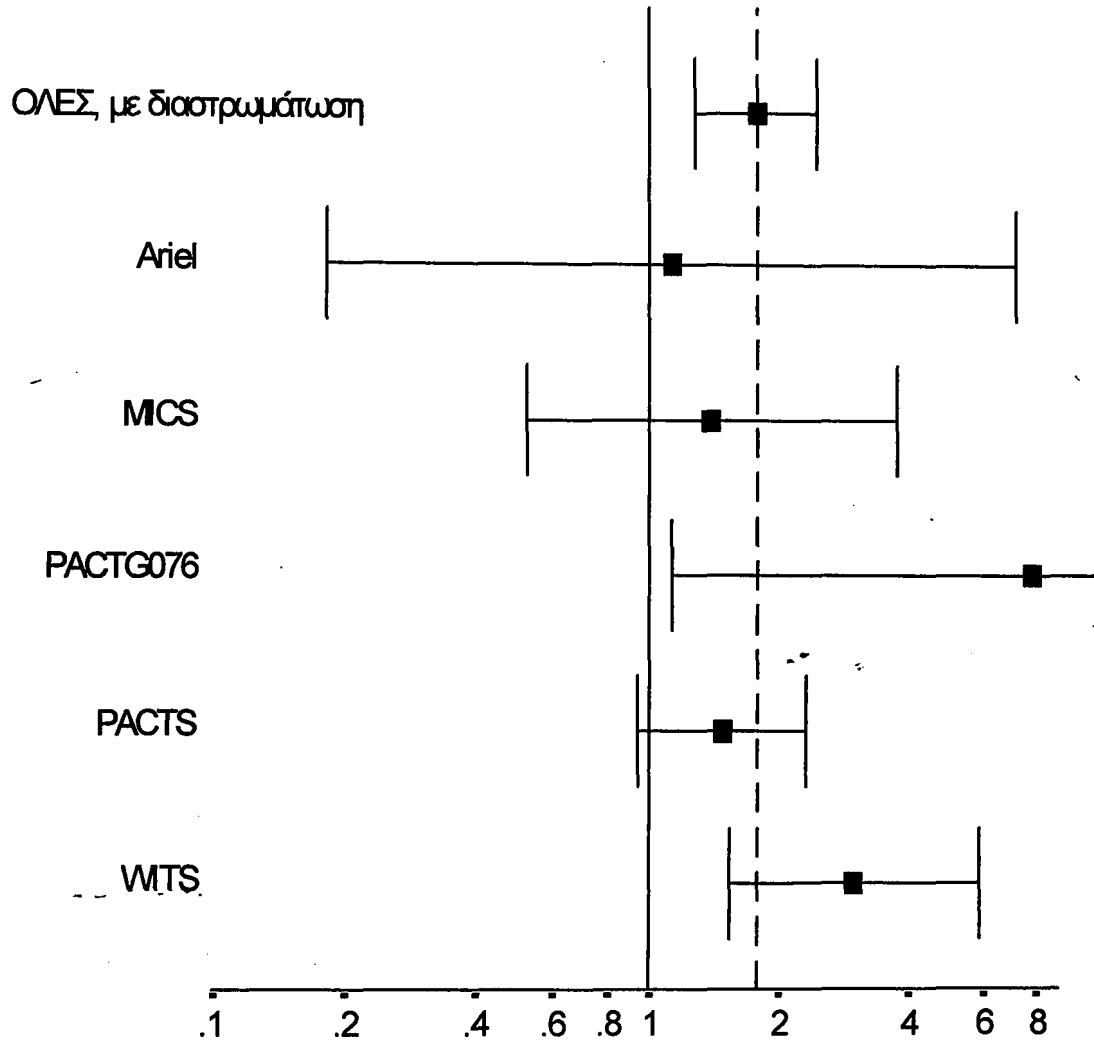
ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ



Σχετικός κίνδυνος (95% ΔΕ) για την πρόοδο της νόσου

Γράφημα 2β

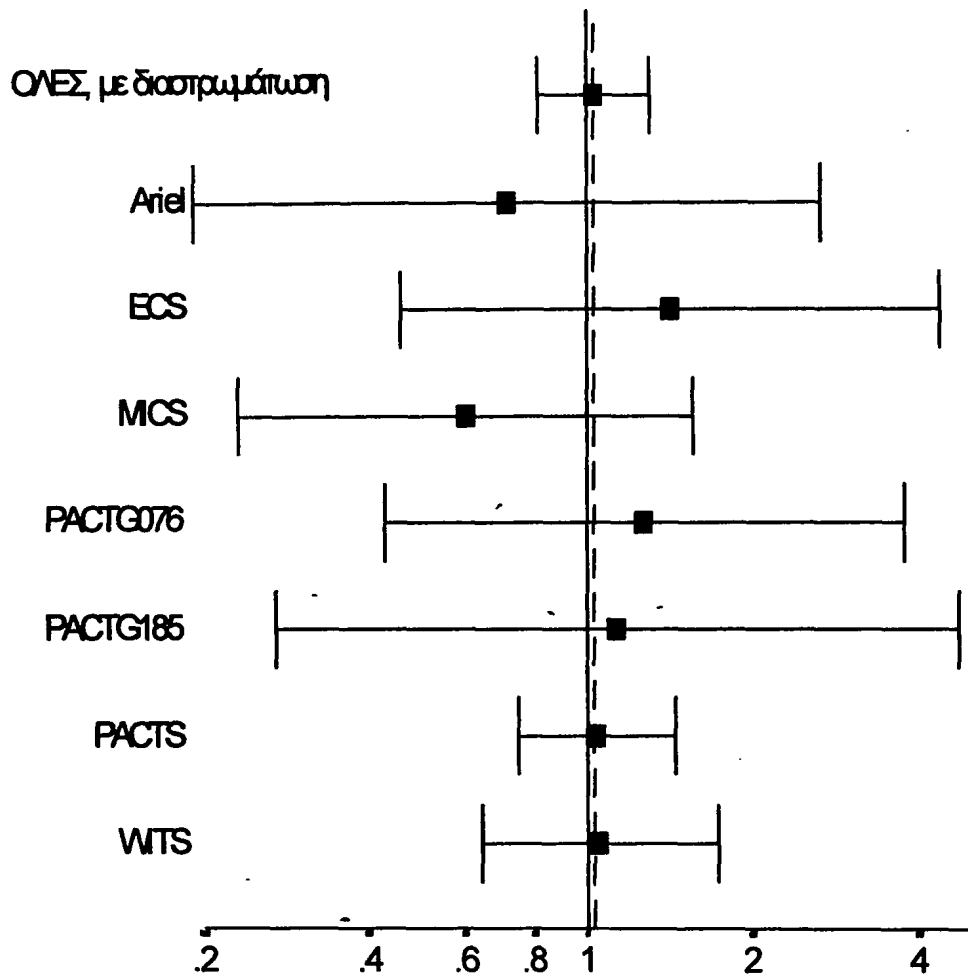
ΠΡΩΤΟΙ 6 ΜΗΝΕΣ



Σχετικός κίνδυνος (95% ΔΕ) για την πρόοδο της νόσου

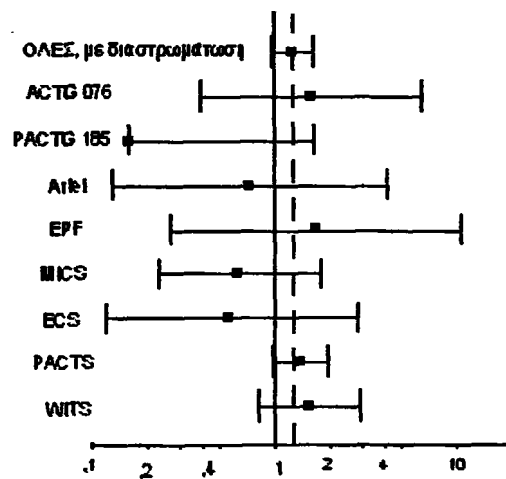
Γράφημα 2γ

ΜΕΤΑ ΤΟΥΣ 6 ΠΡΩΤΟΥΣ ΜΗΝΕΣ



Σχετικός κίνδυνος (95% ΔΕ) για την πρόοδο της νόσου

ΓΡΑΦΗΜΑ 3: Σχετικός κίνδυνος (hazard ratio) με το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης σε κάθε μελέτη για τη συσχέτιση ανάμεσα στο μητρικό HIV-1 RNA κατά τον τοκετό και τον κίνδυνο θανάτου στα παιδιά με περιγεννητική μόλυνση από HIV-1 κατά τη συνολική περίοδο παρακολούθησης. Επίσης απεικονίζεται ο συνολικός σχετικός κίνδυνος και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης, όπως προέκυψε από το μοντέλο Cox με διαστρωμάτωση ανά μελέτη. Οι σχετικοί κίνδυνοι αντιστοιχούν σε 10πλάσια αύξηση του μητρικού ιϊκού φορτίου. Οι κάθετες γραμμές αναφοράς δείχνουν το όριο της μη συσχέτισης (συνεχής γραμμή) και το συνολικό συνοπτικό σχετικό κίνδυνο (διακεκομμένη γραμμή).



Σχετικός κίνδυνος (95%) για τον κίνδυνο θανάτου

2.3.4 Άλλοι προγνωστικοί παράγοντες για την πρόοδο της νόσου

2.3.4.1 Μονοπαραγοντική ανάλυση

Στις μονοπαραγοντικές αναλύσεις (Πίνακας 3), το μητρικό ιϊκό φορτίο ήταν ο μόνος μητρικός προγνωστικός παράγοντας που συσχετιζόταν στατιστικά σημαντικά με την πρόοδο της νόσου στο στάδιο C ή το θάνατο. Ο αριθμός των CD4 κυττάρων της μητέρας και το στάδιο της νόσου είχαν οριακή επίδραση. Η πρώτη μέτρηση HIV-1 RNA του βρέφους, ο αριθμός των CD4 κυττάρων του βρέφους και η ανάπτυξη σταδίου B της νόσου στο βρέφος πριν τους 6 μήνες ζωής ήταν ισχυροί παράγοντες για τον κίνδυνο της προόδου της νόσου, ενώ ο αριθμός των CD8 κυττάρων δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική επίδραση στην πρόοδο της νόσου. Τα πρόωρα βρέφη και τα βρέφη με χαμηλό βάρος γέννησης είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο προόδου της νόσου. Η χορήγηση θεραπείας στη μητέρα και η πρόωμη χορήγηση θεραπείας στα βρέφη δεν είχαν καμία στατιστικά σημαντική επίδραση (Πίνακας 3).



ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Σχέση των διαφόρων παραμέτρων με τον κίνδυνο προόδου της νόσου στο στάδιο C ή το θάνατο σύμφωνα με τα μονοπαραγοντικά μοντέλα Cox με διαστρωμάτωση ανά μελέτη

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΟ	ΣΚ (95% ΔΕ)	P
Μητρικό RNA κατά / κοντά στον τοκετό (ανά 1 log10)	1.25 (1.04-1.52)	0.02
Μητρικά CD4 κατά / κοντά στον τοκετό (ανά 100 κύτταρα ανά κυβικό χιλιοστό)	0.94 (0.88-1.01)	0.07
Μη ανάπτυξη σταδίου C της νόσου στη μητέρα πριν τον τοκετό	0.69 (0.46-1.03)	0.07
Πρώιμο RNA του βρέφους (ανά 1 log10)	2.30 (1.72-3.09)	<0.001
Πρώιμα CD4 του βρέφους (ανά 100 κύτταρα ανά κυβικό χιλιοστό)	0.96 (0.94-0.97)	<0.001
Πρώιμα CD8 του βρέφους (ανά 100 κύτταρα ανά κυβικό χιλιοστό)	1.00 (0.99-1.01)	0.78
Μη ανάπτυξη σταδίου B της νόσου στο βρέφος πριν την ηλικία των 6 μηνών	0.35 (0.22-0.57)*	<0.001
Ηλικία κύησης (ανά 1 εβδομάδα)	0.93 (0.89-0.96)	<0.001
Βάρος γέννησης (ανά 100 g)	0.96 (0.94-0.98)	<0.001
Διάρκεια ρήξης των υμένων (ανά 1 ώρα)	1.00 (1.00-1.00)	1.00
Τοκετός με καισαρική τομή	1.13 (0.79-1.61)	0.50
Χοριοαμνιονίτιδα	1.02 (0.62-1.67)	0.93
Πολύδυμη κύηση	0.75 (0.24-2.38)	0.63
Χορήγηση αντιρετροϊκής θεραπείας στη μητέρα κατά τον τοκετό	1.10 (0.80-1.52)	0.57
Αριθμός φαρμάκων που χορηγήθηκαν στη μητέρα (οποτεδήποτε) (ανά φάρμακο)	0.99 (0.79-1.25)	0.92
Οποιαδήποτε χορήγηση αντιρετροϊκής θεραπείας στο βρέφος κατά τους 3 πρώτους μήνες	0.77 (0.51-1.16)	0.21
Οποιαδήποτε χορήγηση αποκλειστή πρωτεάσης στο βρέφος κατά τους 3 πρώτους μήνες	0.45 (0.14-1.41)	0.17
Χορήγηση αντιρετροϊκής προφύλαξης στο βρέφος	0.67 (0.37-1.20)	0.18
Έτος γέννησης (ανά έτος)	0.91 (0.85-0.98)	0.012

ΣΚ: σχετικός κίνδυνος, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης

* ο ΣΚ αφορά το χρονικό διάστημα μετά την ηλικία των 6 μηνών



2.3.4.2 Πολυπαραγοντική ανάλυση

Στο πολυπαραγοντικό μοντέλο, οι πρώιμες μετρήσεις ιϊκού φορτίου και CD4 κυττάρων στο βρέφος παρέμειναν ανεξάρτητοι παράγοντες κλειδιά για την πρόοδο της νόσου (ΣΚ 2.22, [95% ΔΕ 1.63-3.03] $p < 0.001$ για κάθε αύξηση κατά 10 φορές στην πρώτη μέτρηση HIV-1 RNA στο βρέφος και ΣΚ 0.97, [95% ΔΕ 0.96-0.99] $p = 0.004$ για κάθε αύξηση κατά 100 κύτταρα ανά κυβικό χιλιοστό στην πρώτη μέτρηση CD4 κυττάρων). Επίσης ανεξάρτητη επίδραση στην πρόοδο της νόσου είχε και το βάρος γέννησης (ΣΚ 0.97, [95% ΔΕ 0.94-0.99] $p = 0.012$ για κάθε 100 g αύξηση). Για τους 6 πρώτους μήνες ζωής, το μητρικό HIV-1 RNA κατά τον τοκετό ή κατά την περίοδο κοντά στον τοκετό (ΣΚ 1.57 για κάθε 10 φορές αύξηση [95% ΔΕ 0.97-2.53], $p = 0.067$), η πρώτη μέτρηση HIV-1 RNA του βρέφους (ΣΚ 3.01 για κάθε 10 φορές αύξηση [95% ΔΕ 1.77-5.14], $p < 0.001$) και ο αριθμός των CD4 κυττάρων του βρέφους (ΣΚ 0.97, [95% ΔΕ 0.94-1.00] $p = 0.043$ για κάθε αύξηση κατά 100 κύτταρα ανά κυβικό χιλιοστό) ήταν οι ανεξάρτητοι παράγοντες για την πρόοδο της νόσου που παρέμειναν σημαντικοί. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια όταν οι αναλύσεις περιορίστηκαν στα παιδιά που δεν έλαβαν καμία αντιρετροϊκή θεραπεία κατά τους 3 πρώτους μήνες ζωής (ΣΚ 1.89 [$p = 0.032$], 3.15 [$p < 0.001$] και 0.96 [$p = 0.010$], αντίστοιχα). Για τη χρονική περίοδο μετά τους 6 πρώτους μήνες ζωής, οι ανεξάρτητοι παράγοντες για την πρόοδο της νόσου συμπεριλάμβαναν την πρώτη μέτρηση του RNA του βρέφους, την πρώτη μέτρηση του αριθμού των CD4 κυττάρων, την παρουσία σταδίου Β της νόσου κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών και το βάρος γέννησης. (Πίνακας 4)



ΠΙΝΑΚΑΣ 4: Σχέση των διαφόρων παραμέτρων, που παρέμειναν ανεξάρτητοι παράγοντες, με τον κίνδυνο προόδου της νόσου στο στάδιο C ή το θάνατο στα πολυπαραγοντικά μοντέλα Cox με διαστρωμάτωση ανά μελέτη

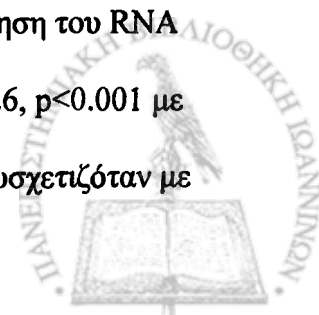
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΟ	ΣΚ (95% ΔΕ)	P
A1. Πρώιμο RNA του βρέφους (ανά 1 log10)	2.22 (1.63-3.03)	<0.001
A2. Πρώιμα CD4 του βρέφους (ανά 100 κύτταρα ανά κυβικό χιλιοστό)	0.97 (0.96-0.99)	0.004
A3. Βάρος γέννησης (ανά 100 g)	0.97 (0.94-0.99)	0.012
B1. Μητρικό RNA κατά / κοντά στον τοκετό (ανά 1 log10)	1.57 (0.97-2.53)	0.067
B2. Πρώιμο RNA του βρέφους (ανά 1 log10)	3.01 (1.77-5.14)	<0.001
B3. Πρώιμα CD4 του βρέφους (ανά 100 κύτταρα ανά κυβικό χιλιοστό)	0.97 (0.94-1.00)	0.043
Γ1. Πρώιμο RNA του βρέφους (ανά 1 log10)	1.59 (1.13-2.24)	0.008
Γ2. Πρώιμα CD4 του βρέφους (ανά 100 κύτταρα ανά κυβικό χιλιοστό)	0.98 (0.96-1.00)	0.076
Γ3. Μη ανάπτυξη σταδίου B της νόσου στο βρέφος πριν την ηλικία των 6 μηνών	0.38 (0.20-0.70)	0.002
Γ4. Βάρος γέννησης (ανά 100 g)	0.95 (0.92-0.99)	0.009
Δ1. Μητρικό RNA κατά / κοντά στον τοκετό (ανά 1 log10)	1.89 (1.06-3.39)	0.032
Δ2. Πρώιμο RNA του βρέφους (ανά 1 log10)	3.15 (1.72-5.80)	<0.001
Δ3. Πρώιμα CD4 του βρέφους (ανά 100 κύτταρα ανά κυβικό χιλιοστό)	0.96 (0.93-0.99)	0.010

ΣΚ: σχετικός κίνδυνος, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης

A1-A3 Για τη συνολική παρακολούθηση όλων των βρεφών, B1-B3 Για τους 6 πρώτους μήνες ζωής του βρέφους, Γ1-Γ4 Για την παρακολούθηση μετά τους 6 μήνες ζωής, Δ1-Δ3 Βρέφη που δεν έλαβαν αντιρετροϊκή θεραπεία

2.3.5 Συσχέτιση του μητρικού υϊκού φορτίου με άλλους παράγοντες προόδου της νόσου

Στη συνολική βάση δεδομένων το μητρικό RNA κατά τον τοκετό ή κατά την περίοδο κοντά στον τοκετό σχετιζόταν σημαντικά με την πρώτη μέτρηση του RNA του βρέφους και η συσχέτιση αυτή ήταν μέτριας ισχύος (Pearson $r=0.26$, $p<0.001$ με $n=377$ διαθέσιμα ζευγάρια μητέρας - βρέφους). Το μητρικό RNA δε συσχετιζόταν με

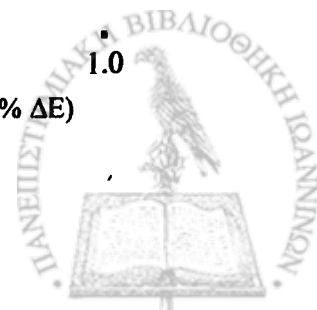
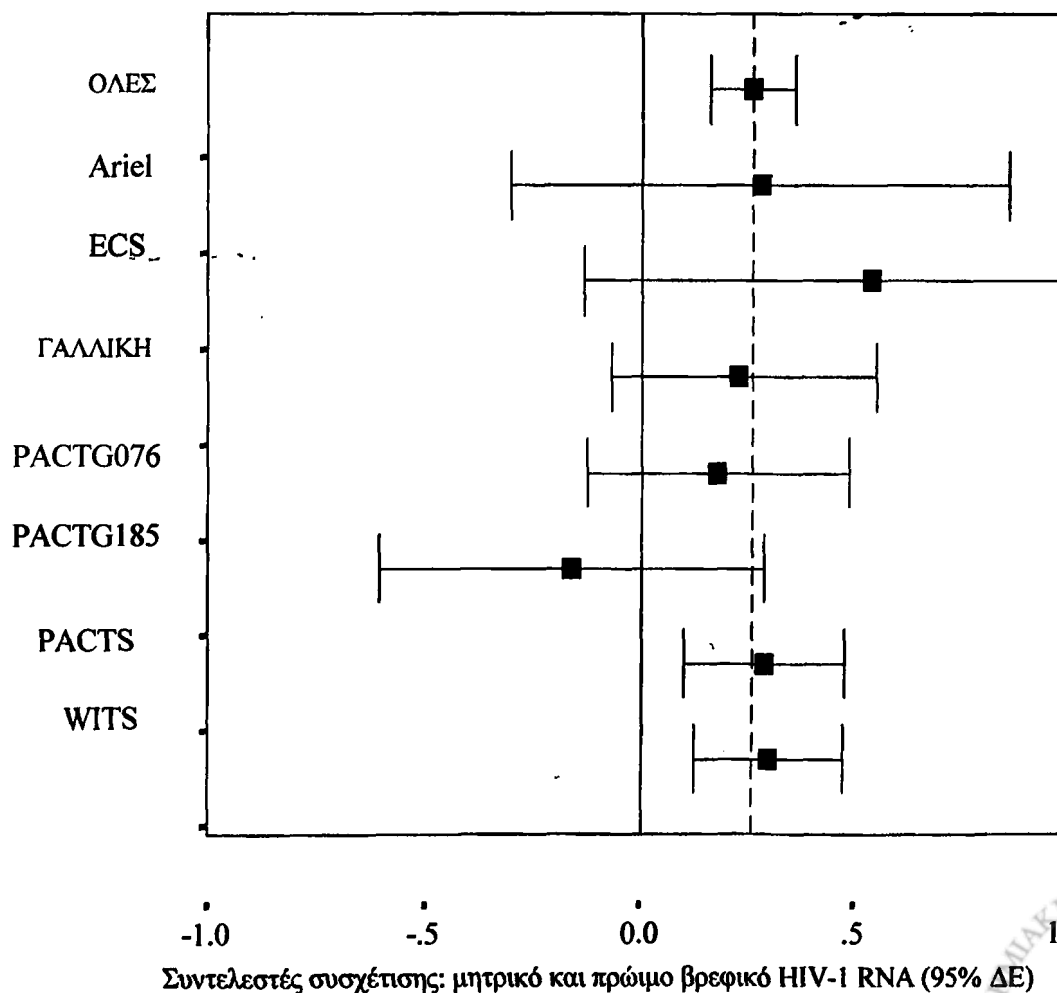


την πρώτη μέτρηση του αριθμού των CD4 κυττάρων του βρέφους ($r=-0.06$, $p=0.19$), με την πρώτη μέτρηση του αριθμού των CD8 κυττάρων του βρέφους ($r=0.05$, $p=0.22$), την ανάπτυξη σταδίου B της νόσου πριν τους 6 μήνες ($r=-0.01$, $p=0.78$), την ηλικία κύησης ($r=-0.01$, $p=0.78$) ή το βάρος σώματος ($r=-0.01$, $p=0.85$).

Οι ξεχωριστοί συντελεστές συσχέτισης ανά μελέτη μεταξύ μητρικού και βρεφικού RNA ήταν σύμφωνοι με το συνολικό αποτέλεσμα (Γράφημα 4) και δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Η παρατηρούμενη συσχέτιση παρέμεινε αναλλοίωτη, όταν η ανάλυση περιορίστηκε στις περιπτώσεις στις οποίες η πρώτη μέτρηση RNA του βρέφους έγινε πριν δοθεί σε αυτό οποιοσδήποτε αποκλειστής πρωτεάσης ($r=0.30$, $n=365$, $p<0.001$), ή πριν δοθεί οποιαδήποτε αντιρετροϊκή θεραπεία ή προφύλαξη ($r=0.27$, $n=233$, $p<0.001$).



ΓΡΑΦΗΜΑ: 4. Συντελεστές συσχέτισης με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης για τη σχέση μεταξύ του μητρικού και του πρώιμου βρεφικού HIV-1 RNA σε κάθε μελέτη και στη μετα-ανάλυση συνολικά (ΟΛΕΣ). Ο κάθετες γραμμές αναφοράς δείχνουν τη γραμμή της μη συσχέτισης (συνεχή γραμμή) και τη συνολική συσχέτιση (διακεκομμένη γραμμή) που υπολογίσθηκε ζυγίζοντας κάθε μελέτη με το αντίστροφο της διακύμανσης. Σε απουσία ετερογένειας μεταξύ των μελετών, οι εκτιμητές των μοντέλων σταθερών και τυχαίων αποτελεσμάτων για τους συνολικούς συντελεστές είναι ταυτόσημοι και παρόμοιοι με την τιμή που λήφθηκε από τη σύνθεση των δεδομένων όλων των μελετών ($r=0.26$). Η διάταξη των μελετών είναι όπως στον πίνακα 1. Η MICS δεν είχε διαθέσιμες μετρήσεις βρεφικού RNA.

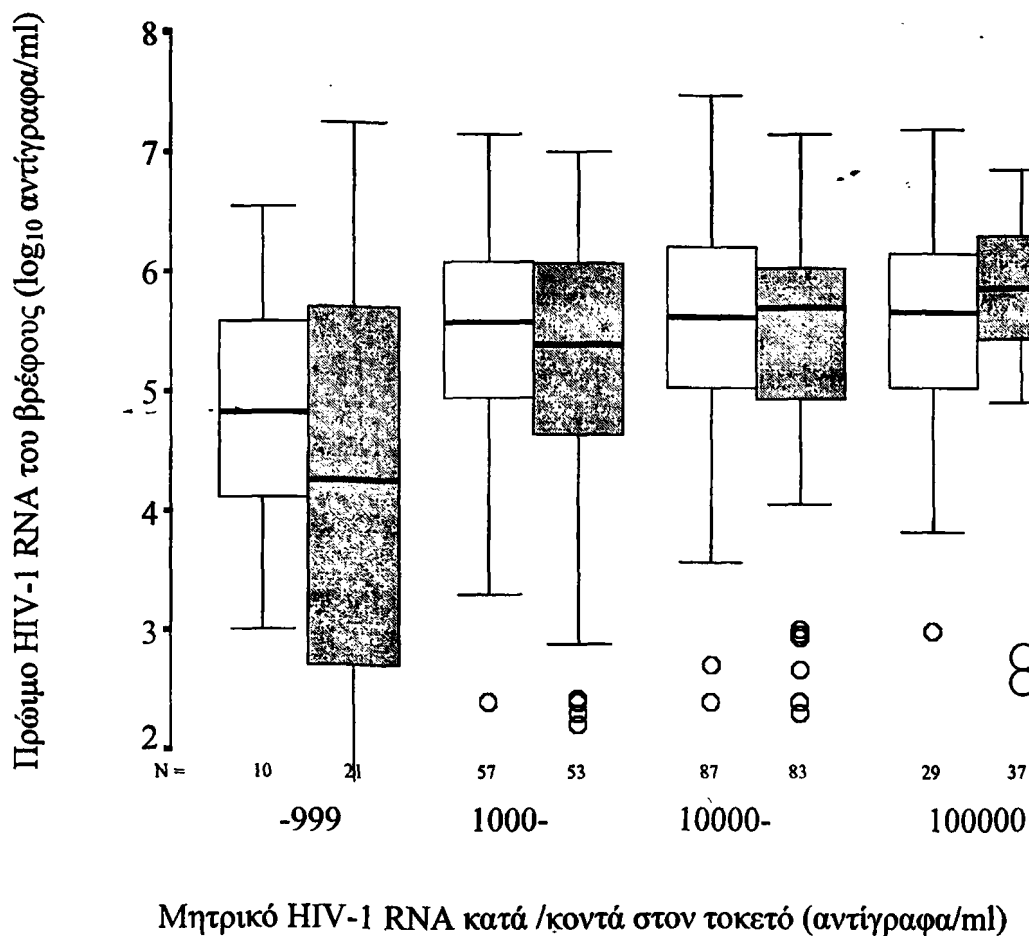


Η συσχέτιση ήταν επίσης ξεκάθαρη μεταξύ των 194 περιπτώσεων στις οποίες οι μητέρες έλαβαν αντιρετροϊκή θεραπεία κατά τον τοκετό ($r=0.31$, $p<0.001$), όπως και κατά την ξεχωριστή ανάλυση των 183 περιπτώσεων στις οποίες οι μητέρες δεν έλαβαν αντιρετροϊκή θεραπεία κατά τον τοκετό ($r=0.18$, $p=0.015$) (Γράφημα 5). Για τις μητέρες στις οποίες χορηγήθηκε θεραπεία και πέτυχαν καταστολή της ιαιμίας σε επίπεδα <1000 αντίγραφα/ml μέχρι τη στιγμή του τοκετού λόγω της θεραπείας, η πρώτη μέτρηση RNA του βρέφους ήταν σε πολύ χαμηλά επίπεδα (διάμεση τιμή [σε \log_{10} αντίγραφα/ml] 4.25, ΕΤΕ 2.55-5.79). Η τιμή αυτή σημαίνει κατά μέσο όρο πάνω από 10 φορές χαμηλότερα επίπεδα από το ιϊκό φορτίο των παιδιών που γεννήθηκαν από μητέρες με επίπεδα 1000-9999 αντίγραφα/ml. Η διαφορά διευρυνόταν, όταν η σύγκριση γινόταν με τις μητέρες που είχαν υψηλότερα επίπεδα ιαιμίας.

Στις αναλύσεις που περιορίστηκαν στις 166 περιπτώσεις στις οποίες οι μητέρες δεν έλαβαν αντιρετροϊκή θεραπεία μέχρι τη στιγμή του τοκετού και τα βρέφη δεν είχαν λάβει επίσης αντιρετροϊκή θεραπεία μέχρι τη στιγμή της πρώτης μέτρησης του HIV-1 RNA, η μέτρηση έδειξε επίσης ένα συνολικό συντελεστή συσχέτισης 0.23 ($p=0.003$) με τους ξεχωριστούς συντελεστές συσχέτισης κάθε μελέτης να έχουν εύρος μεταξύ 0.12-0.56 (χωρίς σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών). Η ανάλυση που περιορίστηκε αποκλειστικά στα ζευγάρια μητέρας – βρέφους, στα οποία το μητρικό ιϊκό φορτίο είχε μετρηθεί κατά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης ή κατά τον πρώτο μήνα μετά τον τοκετό και το βρεφικό ιϊκό φορτίο είχε μετρηθεί 30-90 μέρες μετά τη γέννηση ($n=279$) έδωσε $r=0.28$ ($p<0.001$).



ΓΡΑΦΗΜΑ 5: Διαγράμματα που δείχνουν τη συσχέτιση ανάμεσα στο μητρικό HIV-1 RNA κατά ή κοντά στον τοκετό και στο πρώιμο HIV-1 RNA του βρέφους στις συνολικές αναλύσεις. Οι οριζόντιες γραμμές αντιστοιχούν στις διάμεσους, τα ορθογώνια παραλληλόγραμμα αντιστοιχούν στο ενδοτεταρτημοριακό εύρος και οι καταλήξεις στο εύρος, εκτός από τις απομακρυσμένες παρατηρήσεις (outliers) που απεικονίζονται με κύκλους. Λευκά ορθογώνια παραλληλόγραμμα: μητέρες που δεν έλαβαν αντιρετροϊκή θεραπεία κατά τον τοκετό. Γκρίζα ορθογώνια παραλληλόγραμμα: μητέρες που έλαβαν αντιρετροϊκή θεραπεία κατά τον τοκετό



2.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

2.4.1 Η επίδραση του μητρικού HIV-1 RNA στην πρόοδο της νόσου του παιδιού

Η παρούσα διεθνής μετα-ανάλυση που συνδύασε πληροφορία από 8 πολυκεντρικές μελέτες διασαφηνίζει ότι τα επίπεδα του μητρικού HIV-1 RNA κατά τον τοκετό ή κατά την περίοδο κοντά στον τοκετό αποτελούν έναν πολύ ισχυρό ανεξάρτητο παράγοντα για τον πρώιμο κίνδυνο της πρόοδου της νόσου στα βρέφη με περιγεννητική μόλυνση από HIV-1. Η επίδραση περιορίζεται στους πρώτους 6 μήνες ζωής, όπου ο κίνδυνος σχεδόν διπλασιάζεται για κάθε αύξηση κατά 10 φορές στα επίπεδα του μητρικού HIV-1 RNA. Δεν εντοπίστηκε τέτοια επίδραση μετά τους 6 μήνες.

Διάφοροι παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν στην επίδραση του μητρικού HIV-1 RNA στην πρόοδο της νόσου στο παιδί: το αρχικό ιϊκό φορτίο μόλυνσης, ο χρόνος μετάδοσης του ιού καθώς και ανοσολογικοί παράγοντες του ξενιστή μπορεί να παίζουν ρόλο. Μητέρες με υψηλά επίπεδα ιϊκού φορτίου μεταφέρουν μεγαλύτερη ποσότητα ιού στα νεογνά τους και το νεογνικό ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στο μέγεθος του ιϊκού φορτίου που μεταφέρεται από τη μητέρα στο παιδί.(26) Αν και τα βρέφη που μολύνονται με μετάγγιση λαμβάνουν μεγαλύτερο φορτίο μόλυνσης από τα βρέφη με περιγεννητική μόλυνση από HIV-1, η πρόοδος της νόσου τους ποικίλει πολύ,(137) κάτι που υποδηλώνει ότι ίσως υπάρχουν κι άλλοι μηχανισμοί εκτός από το μέγεθος του φορτίου μόλυνσης, οι οποίοι συμβάλλουν στην κλινική έκβαση του βρέφους.

Οι μητέρες με υψηλό ιϊκό φορτίο είναι πιο πιθανό να μεταδίδουν τον HIV-1 ενδομήτρια και τα νεογνά που έχουν μολυνθεί κατά την παραμονή τους στη μήτρα φαίνεται να μην έχουν ευνοϊκή πρόγνωση.(138-139) Πρόσφατη μελέτη(69) έδειξε



πως η ραγδαία πρόοδος της νόσου ήταν πιο συνήθης, αλλά δεν περιοριζόταν, σε βρέφη που είχαν εργαστηριακή ή κλινική ένδειξη για ενεργή αντιγραφή του HIV-1 στη μήτρα. Άλλη μελέτη(26) αναφέρει ότι τα βρέφη με θετική δοκιμασία DNA PCR κατά την πρώτη εβδομάδα ζωής τους τείνουν να έχουν λιγότερο χρονικό διάστημα μέχρι το στάδιο C της νόσου ή το θάνατο. Παρόλα αυτά η σχέση ανάμεσα στο υικό φορτίο της μητέρας και τα θετικά αποτελέσματα στη δοκιμασία DNA PCR κατά την πρώτη εβδομάδα ζωής των παιδιών δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική, ίσως λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος στη συγκεκριμένη μελέτη.(26)

Είναι επίσης πιθανό ότι τα στελέχη του HIV-1 με μεγάλη λοιμοτοξικότητα μπορεί να οδηγήσουν σε γρηγορότερη ανάπτυξη AIDS, υψηλότερα υικά φορτία ή και τα δύο στη μητέρα με αποτέλεσμα γρήγορη πρόοδο της νόσου και στα παιδιά.(26) Σε ενήλικες που έχουν μολυνθεί με μετάγγιση, η πρόοδος της νόσου είναι πιθανότερο να γίνει ραγδαία, όταν ο αιμοδότης παρουσιάσει ραγδαία πρόοδο της νόσου μετά την αιμοδοσία.(140) Επιπλέον, το ζεύγος μητέρας – παιδιού μπορεί να μοιράζονται γενετικά καθορισμένους παράγοντες που αφορούν τον ξενιστή, οι οποίοι ίσως να επιδρούν στην ικανότητά τους να ανέχονται τη λοίμωξη από HIV-1.(141) Αυτοί οι ανοσογενετικοί παράγοντες μπορεί επίσης να επιδρούν και στο χρόνο περιγεννητικής μετάδοσης του HIV-1.(26)

2.4.2 Επίδραση του μητρικού HIV-1 RNA στα επίπεδα του υικού φορτίου του παιδιού

Τα επίπεδα του μητρικού HIV-1 RNA κατά τον τοκετό ή κατά την περίοδο κοντά στον τοκετό συσχετίστηκαν με τα πρώτα επίπεδα αιμίας που βρέθηκαν στο βρέφος μετά τον πρώτο μήνα ζωής. Έτσι, ένα μέρος της επίδρασης του μητρικού υικού φορτίου στην πρόοδο της νόσου του βρέφους ίσως να οφείλεται στη σχέση του



με την πρόωμη αιμία του βρέφους. Πάντως, και τα επίπεδα αιμίας της μητέρας και τα πρώτα επίπεδα αιμίας του βρέφους φάνηκε πως καθορίζουν ανεξάρτητα την πρόοδο της νόσου κατά τους 6 πρώτους μήνες.

Τα αποτελέσματα δείχνουν τουλάχιστο μία μερική συμμετρία μεταξύ των επιπέδων αιμίας της μητέρας και τα πρώιμων επιπέδων αιμίας του βρέφους. Οι παράμετροι που υπαγορεύουν την εξέλιξη της ιϊκής μεταγραφής κατά τη βρεφική και την πρώτη παιδική ηλικία δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Το ιϊκό φορτίο αυξάνει κατά τον πρώτο μήνα μετά τη γέννηση, σταθεροποιείται στους 6 μήνες περίπου και μειώνεται στη συνέχεια,(45,60,27) ένα μοντέλο που είναι διαφορετικό αν συγκριθεί με αυτό των ενηλίκων.(46) Τόσο το ύψος της πρώιμης κορυφής του ιϊκού φορτίου όσο και ο ρυθμός της μείωσης στη συνέχεια δείχνουν ατομική ποικιλομορφία.(46,142) Αν εστιάσει κανείς στην πρώιμη κορυφή, παρατηρεί πως συσχετίζεται μετρίως με τα επίπεδα του μητρικού HIV-1 RNA. Αυτό μπορεί να αντανακλά ορισμένη ομοιότητα στους ανοσολογικούς παράγοντες, τα ιϊκά στελέχη και/ή τους ανοσογενετικούς παράγοντες μεταξύ μητέρας και παιδιού. Το μητρικό ιϊκό φορτίο ίσως δείχνει μια πιο ισχυρή συσχέτιση με την αιμία του βρέφους κατά τους πρώτους τρεις μήνες από ότι τη μετέπειτα χρονική περίοδο.(143) Επιπλέον, θα πρέπει να σημειώσουμε πως οι μετρήσεις κάτω από το όριο ανίχνευσης οδηγούν σε υποεκτίμηση της πραγματικής συσχέτισης,(143) αλλά αυτές οι μετρήσεις αντιστοιχούν σε λιγότερο από το 4% της συνολικής βάσης δεδομένων της μετα-ανάλυσης.

Οι ίδιοι παράγοντες που καθορίζουν το σημείο σταθεροποίησης της αιμίας στη μητέρα (setpoint) ίσως να είναι σημαντικοί και για τον καθορισμό του πρώιμου επιπέδου αιμίας στα παιδιά με περιγεννητική μόλυνση από HIV-1. Το ανοσοποιητικό σύστημα του βρέφους είναι ακόμη ανώριμο και ίσως να εξαρτάται από την παθητική



μεταφορά μητρικών αντισωμάτων ή άλλων παραγόντων από τη μητέρα, οι οποίοι μπορούν να περιορίζουν την αντίγραφή του ιού. Το ανοσολογικό περιβάλλον του βρέφους κατά τους πρώτους μήνες ζωής μπορεί να αντανακλά σε ένα σημαντικό βαθμό το ανοσολογικό περιβάλλον της μητέρας, γι' αυτό το μητρικό ιικό φορτίο έχει προγνωστική αξία για τον κίνδυνο προόδου της νόσου και στη μητέρα και στο νεογέννητο. Με την ωρίμανση του ανοσολογικού συστήματος από την όψιμη βρεφική ηλικία και έπειτα, η ανοσολογική περιχαράκωση του ιού μπορεί να εξαρτάται περισσότερο από την ανοσολογική απόκριση του παιδιού, η οποία μεταφράζεται σε διαφορετικούς ρυθμούς ελάττωσης του ιικού φορτίου. Κατά συνέπεια σε μεγαλύτερα παιδιά είναι αναμενόμενο να χάνεται η προγνωστική ισχύς του μητρικού ιικού φορτίου. Εκτός από τους ανοσολογικούς παράγοντες, οι μητέρες και τα βρέφη τους μπορεί σε κάποιες περιπτώσεις να μοιράζονται και το ίδιο στέλεχος του ιού που τους έχει μολύνει.

Πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη η γενετική ομοιότητα μεταξύ μητέρων και βρεφών. Για παράδειγμα, η μετάλλαξη Δ32 στο γονίδιο CCR5 σχετίζεται στους ενήλικους και με τα επίπεδα ιαμίας και με τον κίνδυνο προόδου της νόσου(144) και μπορεί να έχει παρόμοιες επιδράσεις στα παιδιά,(145-146) αν και φαίνεται πως δεν επηρεάζει τουλάχιστο τον κίνδυνο περιγεννητικής μετάδοσης.(147) Επιπλέον, αυτές οι γενετικές επιδράσεις μπορεί να είναι και χρονικά περιοριζόμενες και η ιϊκή εξέλιξη να τις παρακάμπτει κατά τη διάρκεια της πορείας της λοίμωξης.(148)

2.4.3 Η επίδραση άλλων παραγόντων στην πρόοδο της νόσου στα παιδιά

Από τις παραμέτρους που καταγράφηκαν για τη μητέρα καμία άλλη εκτός από το ιικό της φορτίο δεν φάνηκε να επηρεάζει τόσο καθαρά την πρόοδο της νόσου στα παιδιά. Άλλοι παράμετροι που προέρχονται από το βρέφος εκτός του ιικού του



φορτίου, όπως ο αριθμός των CD4 κυττάρων του βρέφους και η ανάπτυξη σταδίου B της νόσου στο βρέφος πριν τους 6 μήνες ζωής έδειξαν να αποτελούν ισχυρούς ανεξάρτητους παράγοντες για τον κίνδυνο της προόδου της νόσου. Επίσης, παράγοντες που χαρακτηρίζουν την κύηση, όπως η ηλικία κύησης και το βάρος γέννησης φάνηκε να επηρεάζουν σημαντικά την εξέλιξη της νόσου στα παιδιά. Έτσι τα πρόωρα βρέφη και τα βρέφη με χαμηλό βάρος γέννησης είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο προόδου της νόσου.

Στο πολυπαραγοντικό μοντέλο το μητρικό HIV-1 RNA κατά τον τοκετό ή κατά την περίοδο κοντά στον τοκετό, η πρώτη μέτρηση HIV-1 RNA του βρέφους και ο αριθμός των CD4 κυττάρων του βρέφους παρέμειναν ανεξάρτητοι παράγοντες για την πρόοδο της νόσου για τους 6 πρώτους μήνες ζωής. Για τη χρονική περίοδο μετά τους 6 πρώτους μήνες ζωής, οι ανεξάρτητοι παράγοντες για την πρόοδο της νόσου συμπεριλάμβαναν την πρώτη μέτρηση του RNA του βρέφους, την πρώτη μέτρηση του αριθμού των CD4 κυττάρων, την παρουσία σταδίου B της νόσου κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών και το βάρος γέννησης. Η πληροφορία αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο πλαίσιο ενός κλινικού προγνωστικού συστήματος.

2.4.4 Περιορισμοί και δυνατότητα γενίκευσης των ευρημάτων

Κάποιοι περιορισμοί της διατριβής θα πρέπει να αναγνωριστούν. Παρά την προσπάθεια να συμπεριληφθούν δεδομένα από όλες τις μελέτες που είχαν κατάλληλα στοιχεία, κάποια στοιχεία μπορεί να διέφυγαν της προσοχής μας. Παρ' όλα αυτά, η βάση δεδομένων που τελικά συγκεντρώθηκε είχε ικανή στατιστική ισχύ κατά πολύ μεγαλύτερη από ότι έχει επιτευχθεί σε επιμέρους μελέτες στο παρελθόν.

Άλλο ένα θέμα είναι πως κάποια ετερογένεια στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν είναι αναπόφευκτη. Με σχολαστική φροντίδα ομοιογενοποιήθηκαν



οι ορισμοί για όλες τις μελέτες. Η συνέπεια στους ορισμούς αποτελεί πλεονέκτημα της μετα-ανάλυσης που χρησιμοποιεί ατομικά δεδομένα(129). Κάποιες παράμετροι ήταν αδύνατον βέβαια να ομογενοποιηθούν πλήρως, ιδιαίτερα οι μετρήσεις RNA οι οποίες πραγματοποιήθηκαν με διαφορετικές δοκιμασίες στις μελέτες. Στις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα με διαστρωμάτωση και έγινε έλεγχος για ετερογένεια μεταξύ των μελετών ώστε να ληφθούν υπόψη τέτοιες πιθανές διαφορές.

Σφάλματα στις μετρήσεις είναι αναπόφευκτα ακόμη και για μοριακές τεχνικές. Από την άλλη πλευρά, οι συμπεριλαμβανόμενες μετρήσεις RNA πραγματοποιήθηκαν σε πολύ έμπειρες πολυκεντρικές μελέτες με σχολαστικά συστήματα για την διαφύλαξη της ποιότητας. Τυχαία, μη συστηματικά σφάλματα θα έτειναν να μειώσουν την παρατηρούμενη σχέση ανάμεσα στο μητρικό και το βρεφικό ιικό φορτίο. Τα στοιχεία που λείπουν (βρέφη χωρίς μετρήσεις του ιικού φορτίου της μητέρας) μπορεί επίσης να επηρεάζουν τα αποτελέσματα, αλλά είναι απίθανο πως εισάγουν ένα συστηματικό σφάλμα προς μία ορισμένη κατεύθυνση για την παρατηρούμενη σχέση.

Τέλος, η αντιρετροϊκή θεραπεία, ιδιαίτερα η χρήση πολύ αποτελεσματικών σχημάτων, μπορεί να επηρεάσει και τις μετρήσεις του ιικού φορτίου και τον κίνδυνο προόδου της νόσου.(149,150) Για να αποφευχθεί ένα συγχυτικό αποτέλεσμα, έγιναν επίσης αναλύσεις για την εποχή πριν τη χρήση των αποκλειστών πρωτεάσης. Τα αποτελέσματα ήταν πολύ συνεπή με την ανάλυση που συμπεριέλαβε όλο το διαθέσιμο διάστημα παρακολούθησης. Επιπλέον, δεν βρέθηκε καμία μεγάλη διαφορά στη συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα μητρικής και πρώιμης βρεφικής αιμίας στις περιπτώσεις που έλαβαν θεραπεία σε σύγκριση με αυτές που δεν έλαβαν.



2.4.5 Συμπεράσματα

Τα τρία κύρια συμπεράσματα της διατριβής είναι τα ακόλουθα:

1. Τα αποτελέσματά μας υποδηλώνουν πως η διατήρηση χαμηλών επιπέδων ιαιμίας στη μητέρα κατά τον τοκετό μπορεί να προσφέρει μία πρόσθετη ωφέλιμη επίδραση στην πρόοδο της νόσου στο βρέφος, εκτός από την επίδραση στην ελάττωση του κινδύνου της περιγεννητικής μετάδοσης(15-18) και στην πρόοδο της νόσου στη μητέρα.(46) Άλλοι μητρικοί παράγοντες όπως το στάδιο της νόσου(88) μπορεί να είναι λιγότερο σημαντικοί, αν οι μητέρες αντιμετωπίζονται επαρκώς. Ο κίνδυνος περιγεννητικής μετάδοσης του HIV-1 είναι πολύ χαμηλός σήμερα για μητέρες που πετυχαίνουν ικανή καταστολή της ιαιμίας.(16) Σε αυτές τις περιπτώσεις, ακόμη κι αν ο ιός τελικά μεταδοθεί, τα ευρήματά μας υποδηλώνουν ότι η πρόωπη ιϊκή αύξηση στο βρέφος είναι πιθανό να είναι λιγότερο πρόδηλη και ο κίνδυνος της προόδου της νόσου στο βρέφος μπορεί να περικοπεί σημαντικά. Αυτό θα ήταν ένα ακόμη επιχείρημα υπέρ της επιθετικής θεραπείας στις έγκυες γυναίκες με αγωγή που πετυχαίνει επαρκή καταστολή της ιϊκής αντιγραφής.(151)
2. Τα επίπεδα του μητρικού HIV-1 RNA κατά τον τοκετό ή κατά την περίοδο κοντά στον τοκετό συσχετίζονται με τα πρώτα επίπεδα ιαιμίας στο βρέφος μετά τον πρώτο μήνα ζωής. Έτσι, ένα μέρος της επίδρασης του μητρικού ιϊκού φορτίου στην πρόοδο της νόσου του βρέφους ίσως να οφείλεται στη σχέση του με την πρόωμη ιαιμία του βρέφους. Πάντως, τα πρώτα επίπεδα ιαιμίας του βρέφους όπως και τα επίπεδα ιαιμίας της μητέρας καθορίζουν ανεξάρτητα την πρόοδο της νόσου κατά τους 6 πρώτους μήνες.
3. Τέλος, άλλοι παράγοντες, όπως ο αριθμός των CD4 κυττάρων του βρέφους και η ανάπτυξη σταδίου B της νόσου στο βρέφος πριν τους 6 μήνες ζωής



καθώς επίσης και παράγοντες που οφείλονται στην κύηση, όπως η ηλικία κύησης και το βάρος γέννησης επηρεάζουν σημαντικά την εξέλιξη της νόσου στα παιδιά.



ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΩΝ ΕΡΕΥΝΗΤΩΝ

Ιωάννης Π.Α Ιωαννίδης. Τμήμα Κλινικής και Μοριακής Επιδημιολογίας, Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Παν/μιο Ιωαννίνων, Ιατρική Σχολή, Ιωάννινα, Ελλάδα και Ινστιτούτο Βιοϊατρικών Ερευνών, Ελληνικό Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας, Ιωάννινα, Ελλάδα και Division of Clinical Care Research, Tufts-New England Medical Center, Boston, Massachusetts, USA

Elaine J. Abrams. Harlem Hospital Center, Columbia College of Physicians and Surgeons, New York, New York, USA

Marc Bulterys. Mother-Child Transmission and Pediatric and Adolescent Studies Section, Epidemiology Branch, Division of HIV/AIDS Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA

Robert W. Coombs. University of Washington School of Medicine, Seattle, USA

James J. Goedert. Viral Epidemiology Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

Bette T. Korber. Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, New Mexico, USA και Santa Fe Institute, Santa Fe, New Mexico, USA

Marie Jeanne Mayaux. INSERM Unite 569, Le Kremlin-Bicetre, Paris, France

Lynne M. Mofenson. Pediatric, Adolescent and Maternal AIDS Branch, National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Rockville, Maryland, USA

Jack Moye, Jr. Pediatric, Adolescent and Maternal AIDS Branch, National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Rockville, Maryland, USA

Marie-Louise Newell. European Collaborative Study Coordinating Centre, Centre for Paediatric Epidemiology and Biostatistics, Institute of Child Health, London, United Kingdom

David E. Shapiro. Center for Biostatistics in AIDS Research, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA

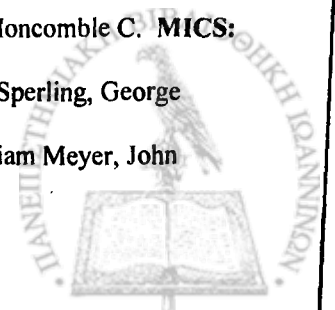
Jean Paul Teglas. INSERM Unite 569, Le Kremlin-Bicetre, Paris, France

Bruce Thompson. Clinical Trials and Surveys Corp., Bethesda, Maryland, USA

Jeffrey Wiener. Mother-Child Transmission and Pediatric and Adolescent Studies Section, Epidemiology Branch, Division of HIV/AIDS Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA



Ariel: Bruce Walker, James Mullins, Steven Wollinsky, Irvin Chen, David Ho, Paul Krogstad, Richard Koup. **ECS:** C Giaquinto, O Rampon, V Giacomet and A De Rossi (Universita degli Studi di Padova, Italy); I Grosch-Wörner (Charite Virchow-Klinikum, Berlin, Germany); J Mok (Royal Hospital for Sick Children, Edinburgh); I Bates, I de José, F Hawkins, MC Garcia-Rodriguez, C Ladrón de Guevara, J Ma Peña, J Gonzalez Garcia and JR Arribas Lopez (Hospital Infantil La Paz, Madrid); F Asensi-Botet, MC Otero, D Pérez-Tamarit, A. Orti, M.J. Sna Miguel and R de la Torre (Hospital La Fe, Valencia, Spain); H Scherpbier, M Kreyenbroek and K Boer (Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, The Netherlands); AB Bohlin, E Belfrage, L Navér, A Ehrnst and A Sönnberg (Huddinge and Karolinska University Hospitals, and Karolinska Institutet, Sweden); J Levy, M Hainaut, A Peltier, S Wibaut and P Barlow, (Hospital St Pierre, Brussels, Belgium); A Ferrazin and D Bassetti, (Department of Infectious Diseases, University of Genoa, Italy); A De Maria (Department of Internal Medicine, University of Genoa, Italy), C Gotta (Department of Obstetrics and Gynecology--Neonatology Unit, University of Genoa, Italy); A Múr, A Payà, M Viñolas, MA López-Vilchez, M Rovira, R Carreras, E Esteban Torres, S Herrero Perez (Hospital del Mar, Universidad Autònoma, Barcelona, Spain); and N H Valerius (Hvidovre Hospital, Denmark). The European Collaborative Study is a concerted action of the European Commission (Biomed II PL 97 2005 and QLRT-1999-30002). **French:** Blanche S, Thevenieau D, Pautard B, Chennebault JM, Allizy C, Sibille G, Pincemaille O, Hernandorena X, Estavoyer J.M., Lachassinne E., Douard D, Billancourt, Gilles I, Gantzer A, Colin-Gorki AM, Brouard J, Delattre P, Clamart, Vial M, Mazy F, Floch-Tudal C, Lagrue A, Devidas A, Duval-Arnould M, Touboul C, Guerin M.N, Ercoli V, Denavit M.F, Lahsinat K, Pascal C, May A, Dallot M.C, Cecile W, Lobut J.B, Chalvon Dermesay A, Beal G, Bader-Meunier B, Monlouis M, Mazingue F, De Lumley L, Seaupe H, Kebaili K, Botto C, Thuret I, Crumiere C, Le Lorier B, Seguy D, Talon P, Nicolas J, Heller-Roussin B, Hubert CL, De Sarcus B, Mechinaud F, Berterottiere D, Monpoux F, Dendale J, Arsac P, De Gennes C, Bachelard G, Bardinnet F, Rousset MC, Mouchnino G, Munzer M, Brossard V, Retbi JM, Fresard A, Narcy P, De Caunes F, Segard L, Partisani M, Tricoire J, Marchand S, Hugon N, Guillot F, Broyard A, Commeau A, Firtion G, Blanche S, Parat S, Matheron S, Heller-Roussin B, Nosedà G, Ciraru-Vigneron N, Ayral D, Levine M, Wallet A, Carbonne B, Aufrant C, Boccara JF, Herve F, Dollfus C, Dubois M, Carlus Moncomble C. **MICS:** Sheldon Landesman, Arye Rubenstein, Anne Willoughby. **PACTG076:** Rhoda Sperling, George McSherry, Mary Culnane. **PACTG185:** John Lambert, E. Richard Stiehm, William Meyer, John



Moye, George Nemo, Bonnie Mathieson, Mary Glenn Fowler, Robert Harris, Martha Hering. PACTS: Mahrukh Bamji, Joanna Dobrosycki, John Farley, Mary Glenn Fowler, Marcia Kalish, Francis Lee, Steven Nesheim, Paul Palumbo, Ellie Schoenbaum, RJ Simonds, Peter Vink. WITS: Clémente Diaz, Edna Pacheco-Acosta (University of Puerto Rico, San Juan, PR; U01 AI 34858); Ruth Tuomala, Ellen Cooper, Donna Mesthene (Boston/Worcester Site, Boston, MA; U01 AI 34856); Jane Pitt, Alice Higgins (Columbia Presbyterian Hospital, New York, NY; U01 AI 34842); Sheldon Landesman, Edward Handelsman, Gail Moroso (State University of New York, Brooklyn, NY; HD-8-2913 and RO-1-IID-25714); Kenneth Rich, Delmyra Turpin (University of Illinois at Chicago, Chicago, IL; U01 AI 34841); William Shearer, Susan Pacheco, Norma Cooper (Baylor College of Medicine, Houston, TX; U01 AI 34840); Michael Gross (National Institutes of Allergy and Infectious Disease, Bethesda, MD); Robert Nugent, (National Institute of Child Health and Human Development, Bethesda, MD); Vincent Smeriglio, Katherine Davenny (National Institute on Drug Abuse, Rockville, MD); and Bruce Thompson (Clinical Trials & Surveys Corp., Baltimore, MD, N01 AI 85339).



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Έγινε προσπάθεια να αξιολογηθεί αν τα επίπεδα RNA του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 (HIV-1) στον ορό ή το πλάσμα μητέρων κατά τον τοκετό ή κατά την περίοδο κοντά στον τοκετό επιδρά στο ρυθμό προόδου της νόσου στα παιδιά με περιγεννητική μόλυνση και αν συσχετίζεται με άλλες παραμέτρους που επιδρούν στην πρόοδο της νόσου στο βρέφος και ειδικότερα με τα πρώιμα επίπεδα RNA στο βρέφος.

Πραγματοποιήθηκε μία διεθνής μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 8 μελέτες με 574 βρέφη με περιγεννητική μόλυνση από HIV-1, για τα οποία υπήρχαν διαθέσιμες μετρήσεις του μητρικού HIV-1 RNA κατά τον τοκετό ή κατά την περίοδο κοντά στον τοκετό και ήταν γνωστή η κλινική τους πορεία κατά την περίοδο παρακολούθησης. Χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα Cox για κοορτές με διαστρωμάτωση.

Το υψηλότερο επίπεδο HIV-1 RNA στη μητέρα κατά τον τοκετό ή κατά την περίοδο κοντά στον τοκετό αύξανε σημαντικά τον κίνδυνο προόδου της νόσου στο παιδί (σχετικός κίνδυνος [ΣΚ] 1.25, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [ΔΕ] 1.04-1.52 για αύξηση κατά 10 φορές στο ιικό φορτίο, $p=0.02$) με οριακή επίδραση στη θνησιμότητα (ΣΚ 1.26, 95% ΔΕ 0.96-1.65, $p=0.10$). Η σχέση με τον κίνδυνο προόδου της νόσου ήταν ισχυρή τους 6 πρώτους μήνες ζωής (ΣΚ 1.77, 95% ΔΕ, 1.28-2.45, $p=0.001$), αλλά όχι στη συνέχεια (ΣΚ 1.03, 95% ΔΕ 0.81-1.30). Το HIV-1 RNA της μητέρας, το HIV-1 RNA του βρέφους στις 30-200 μέρες μετά τη γέννηση και ο αριθμός των CD4 του βρέφους στην αντίστοιχη χρονική περίοδο ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες της προόδου της νόσου κατά τους πρώτους 6 μήνες ζωής του βρέφους. Το μητρικό HIV-1 RNA κατά τον τοκετό ή κατά την περίοδο κοντά στον τοκετό παρουσίασε συσχέτιση με το HIV-1 RNA του βρέφους στις 30-200 μέρες μετά τη γέννηση ($r=0.26$, $p<0.001$). Η συσχέτιση αυτή ήταν ανεξάρτητη από τη θεραπεία που μπορεί να λάμβαναν η μητέρα ή και το βρέφος.

Το υψηλότερο επίπεδο HIV-1 RNA της μητέρας κατά τον τοκετό ή κατά την περίοδο κοντά στον τοκετό αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για την πρόοδο της νόσου στα βρέφη με περιγεννητική μόλυνση από HIV-1, ιδιαίτερα κατά τους πρώτους 6 μήνες ζωής τους και συσχετίζεται με το ύψος στην πρώτη αιχμή της ιαμίας, που συμβαίνει στο παιδί.



ABSTRACT**Maternal viral load and rate of disease progression among vertically HIV-1-infected children: An international meta-analysis****Athina Tatsioni**

We aimed to evaluate whether maternal human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA levels in the serum/plasma of mothers at or close to the time of delivery affects the rate of disease progression among vertically HIV-1-infected children and whether it correlates with other parameters affecting infant disease progression.

We performed an international meta-analysis of 8 studies with 574 HIV-1 infected infants with available maternal HIV-1 RNA measurements at or close to delivery and clinical follow-up. The primary outcome was disease progression (stage C disease or death, $n=178$). Cohort-stratified Cox models were used.

Our analysis showed that higher maternal HIV-1 RNA level at or close to delivery significantly increased disease progression risk (hazard ratio [HR] 1.25, 95% confidence interval [CI] 1.04-1.52 per 1 log₁₀ increase, $p=0.02$) with a borderline effect on mortality (HR 1.26, 95% CI 0.96-1.65, $p=0.10$). The association with disease progression risk was strong in the first 6 months of life (HR 1.77, 95% CI, 1.28-2.45, $p=0.001$), but not subsequently (HR 1.03, 95% CI 0.81-1.30). Maternal HIV-1 RNA, early infant HIV-1 RNA (at 30-200 days after birth) and infant CD4 were independent predictors of disease progression in the first 6 months. Maternal HIV-1 RNA at or close to delivery correlated with early infant HIV-1 RNA ($r=0.26$, $p<0.001$). Effects were independent of maternal and infant treatment.

We conclude that higher maternal HIV-1 RNA at or close to delivery strongly predicts disease progression for HIV-1-infected infants, especially in their first 6 months of life and correlates with the early peak of viremia in the infected child.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Courgnaud V, Laure F, Brossard A, Bignozzi C, Goudeau A, Barin F, Brèchet C. Frequent and early in utero HIV-1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1991 Mar;7(3):337-41.
2. Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M, Blanche S, Mayaux MJ, Griscelli C, Valleron AJ. Timing of mother-to-child HIV-1 transmission depends on maternal status. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. *AIDS*. 1993 Nov;7 Suppl 2:S49-52.
3. Goedert JJ, Duliege AM, Amos CI, Felton S, Biggar RJ. High risk of HIV-1 infection for first-born twins. The International Registry of HIV-exposed Twins. *Lancet*. 1991 Dec 14;338(8781):1471-5.
4. Burgard M, Mayaux MJ, Blanche S, et al. The use of viral culture and p24 antigen testing to diagnose human immunodeficiency virus infection in neonates. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1992 Oct 22;327(17):1192-7.
5. Van de Perre P, Simonon A, Msellati P, et al. Postnatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. A prospective cohort study in Kigali, Rwanda. *N Engl J Med*. 1991 Aug 29;325(9):593-8.



6. Datta P, Embree JE, Kreiss JK, et al. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: report from the Nairobi Study. *J Infect Dis.* 1994 Nov;170(5):1134-40.
7. Ryder RW, Nsa W, Hassig SE, et al. Perinatal transmission of the human immunodeficiency virus type 1 to infants of seropositive women in Zaire. *N Engl J Med.* 1989 Jun 22;320(25):1637-42.
8. Mofenson L. Epidemiology and determinants of vertical HIV-1 transmission. *Semin Pediatr Infect Dis.* 1994;5:252-65.
9. European Collaborative Study. Risk factors for mother-to child transmission of HIV-1: European Collaborative Study. *Lancet.* 1992;339:1007-12.
10. Mok JY, Hague RA, Yap PL, et al. Vertical transmission of HIV: a prospective study. *Arch Dis Child.* 1989 Aug;64(8):1140-5.
11. Blanche S, Rouzioux C, Moscato ML, et al. A prospective study of infants born to women seropositive for human immunodeficiency virus type 1. HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1989 Jun 22;320(25):1643-8.
12. Hutto C, Parks WP, Lai SH, et al. A hospital-based prospective study of perinatal infection with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr.* 1991 Mar;118(3):347-53.



13. O'Donovan D, Ariyoshi K, Milligan P, Ota M, Yamuah L, Sarge-Njie R, Whittle H. Maternal plasma viral RNA levels determine marked differences in mother-to-child transmission rates of HIV-1 and HIV-2 in The Gambia. MRC/Gambia Government/University College London Medical School working group on mother-child transmission of HIV. AIDS. 2000 Mar 10;14(4):441-8.
14. Kourtis AP, Bulterys M, Nesheim SR, Lee FK. Understanding the timing of HIV transmission from mother to infant. JAMA. 2001 Feb 14;285(6):709-12.
15. Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JP. Maternal cell-free viremia in the natural history of perinatal HIV-1 transmission: a meta-analysis. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1998;18:126-35.
16. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. J Infect Dis. 2001 Feb 15;183(4):539-45. Epub 2001 Jan 12.
17. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm R, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. N Engl J Med 1999;341:385-93.



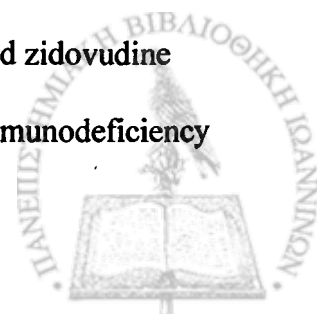
18. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. *N Engl J Med* 1999;341:394-402.
19. Fang G, Burger H, Grimson R, et al. Maternal plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA level: a determinant and projected threshold for mother-to-child transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Dec 19;92(26):12100-4.
20. Dickover RE, Garratty EM, Herman SA, et al. Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission. Effect of maternal zidovudine treatment on viral load. *JAMA*. 1996 Feb 28;275(8):599-605.
21. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Aug 5;341(6):394-402.
22. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1996 Nov 28;335(22):1621-9.



23. Cao Y, Krogstad P, Korber BT, et al. Maternal HIV-1 viral load and vertical transmission of infection: the Ariel Project for the prevention of HIV transmission from mother to infant. *Nat Med.* 1997 May;3(5):549-52.
24. Mayaux MJ, Dussaix E, Isopet J, et al. Maternal virus load during pregnancy and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohort studies. SEROGEST Cohort Group. *J Infect Dis.* 1997 Jan;175(1):172-5.
25. Burns DN, Landesman S, Wright DJ, et al. Influence of other maternal variables on the relationship between maternal virus load and mother-to-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis.* 1997 May;175(5):1206-10.
26. Lambert G, Thea DM, Pliner V, et al. Effect of maternal CD4+ cell count, acquired immunodeficiency syndrome, and viral load on disease progression in infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. *J Pediatr.* 1997 Jun;130(6):890-7.
27. The European Collaborative Study. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. *AIDS.* 1999 Jul 30;13(11):1377-85.



28. Kuhn L, Steketee RW, Weedon J, et al. Distinct risk factors for intrauterine and intrapartum human immunodeficiency virus transmission and consequences for disease progression in infected children. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study. *J Infect Dis.* 1999 Jan;179(1):52-8.
29. John GC, Nduati RW, Mbori-Ngacha D, et al. Genital shedding of human immunodeficiency virus type 1 DNA during pregnancy: association with immunosuppression, abnormal cervical or vaginal discharge, and severe vitamin A deficiency. *J Infect Dis.* 1997 Jan;175(1):57-62.
30. Mostad SB, Overbaugh J, DeVange DM, et al. Hormonal contraception, vitamin A deficiency, and other risk factors for shedding of HIV-1 infected cells from the cervix and vagina. *Lancet.* 1997 Sep 27;350(9082):922-7.
31. Mofenson LM, McIntyre JA. Advances and research directions in the prevention of mother-to-child HIV-1 transmission. *Lancet.* 2000 Jun 24;355(9222):2237-44.
32. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med.* 1994 Nov 3;331(18):1173-80.
33. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency



virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med.* 2000 Oct 5;343(14):982-91.

34. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *Lancet.* 1999 Mar 6;353(9155):773-80.
35. Dabis F, Msellati P, Meda N, et al. 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. DITRAME Study Group. *Diminution de la Transmission Mere-Enfant. Lancet.* 1999 Mar 6;353(9155):786-92.
36. Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, et al. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. *Lancet.* 1999 Mar 6;353(9155):781-5.
37. Petra Study Team. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002 Apr 6;359(9313):1178-86.



38. Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet*. 1999 Sep 4;354(9181):795-802.
39. Moodley D, for the SAINT Investigators Team. The SAINT trial: nevirapine versus zidovudine + lamivudine in prevention of peripartum HIV transmission. Abstract presented at XIII International AIDS Conference; Durban, South Africa; July 9-14, 2000. Abstract LbOr2.
40. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 1998 Nov 12;339(20):1409-14.
41. Scott GB, Hutto C, Makuch RW, et al. Survival in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*. 1989 Dec 28;321(26):1791-6.
42. Blanche S, Tardieu M, Duliege A, et al. Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. Evidence for a bimodal expression of clinical and biological symptoms. *Am J Dis Child*. 1990 Nov;144(11):1210-5.



43. Pliner V, Weedon J, Thomas PA, et al. Incubation period of HIV-1 in perinatally infected children. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. *AIDS*. 1998 May 7;12(7):759-66.
44. Grubman S, Gross E, Lerner-Weiss N, et al. Older children and adolescents living with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*. 1995 May;95(5):657-63.
45. Abrams EJ, Weedon J, Steketee RW, et al. Association of human immunodeficiency virus (HIV) load early in life with disease progression among HIV-infected infants. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. *J Infect Dis*. 1998 Jul;178(1):101-8.
46. Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science*. 1996 May 24;272(5265):1167-70.
47. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR Jr, Todd JA, Hoo BS, Kokka RP, Gupta P. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med*. 1995 Apr 15;122(8):573-9.
48. O'Brien TR, Blattner WA, Waters D, et al. Serum HIV-1 RNA levels and time to development of AIDS in the Multicenter Hemophilia Cohort Study. *JAMA*. 1996 Jul 10;276(2):105-10.



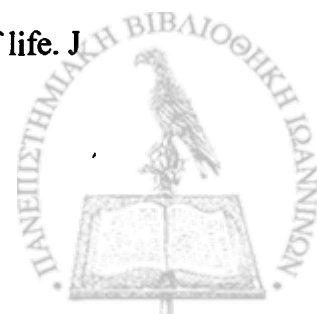
49. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. *N Engl J Med.* 1996 Feb 15;334(7):426-31.
50. Munoz A, Wang MC, Bass S, Taylor JM, Kingsley LA, Chmiel JS, Polk BF. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-free time after human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) seroconversion in homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *Am J Epidemiol.* 1989 Sep;130(3):530-9.
51. Munoz A, Kirby AJ, He YD, et al. Long-term survivors with HIV-1 infection: incubation period and longitudinal patterns of CD4+ lymphocytes. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995 Apr 15;8(5):496-505.
52. Fahey JL, Taylor JM, Detels R, Hofmann B, Melmed R, Nishanian P, Giorgi JV. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med.* 1990 Jan 18;322(3):166-72.
53. Saksela K, Stevens CE, Rubinstein P, Taylor PE, Baltimore D. HIV-1 messenger RNA in peripheral blood mononuclear cells as an early marker of risk for progression to AIDS. *Ann Intern Med.* 1995 Nov 1;123(9):641-8.



54. Hogervorst E, Jurriaans S, de Wolf F, et al. Predictors for non- and slow progression in human immunodeficiency virus (HIV) type 1 infection: low viral RNA copy numbers in serum and maintenance of high HIV-1 p24-specific but not V3-specific antibody levels. *J Infect Dis.* 1995 Apr;171(4):811-21.
55. Henrard DR, Phillips JF, Muenz LR, Blattner WA, Wiesner D, Eyster ME, Goedert JJ. Natural history of HIV-1 cell-free viremia. *JAMA.* 1995 Aug 16;274(7):554-8.
56. Schacker TW, Hughes JP, Shea T, Coombs RW, Corey L. Biological and virologic characteristics of primary HIV infection. *Ann Intern Med.* 1998 Apr 15;128(8):613-20.
57. Denny T, Yogev R, Gelman R, et al. Lymphocyte subsets in healthy children during the first 5 years of life. *JAMA.* 1992 Mar 18;267(11):1484-8.
58. Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, et al. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. *JAMA.* 1998 Mar 11;279(10):756-61.
59. De Rossi A, Masiero S, Giaquinto C, Ruga E, Comar M, Giacca M, Chieco-Bianchi L. Dynamics of viral replication in infants with vertically acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Clin Invest.* 1996 Jan 15;97(2):323-30.



60. Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P, et al. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med.* 1997 May 8;336(19):1337-42.
61. Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA 3rd, et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *J Infect Dis.* 1997 May;175(5):1029-38.
62. McIntosh K, Shevitz A, Zaknun D, Komegay J, Chatis P, Karthas N, Burchett SK. Age- and time-related changes in extracellular viral load in children vertically infected by human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J.* 1996 Dec;15(12):1087-91.
63. Smith DH, Peter G, Ingram DL, Harding AL, Anderson P. Responses of children immunized with the capsular polysaccharide of *Hemophilus influenzae*, type b. *Pediatrics.* 1973 Nov;52(5):637-44.
64. Luzuriaga K, Holmes D, Hereema A, Wong J, Panicali DL, Sullivan JL. HIV-1-specific cytotoxic T lymphocyte responses in the first year of life. *J Immunol.* 1995 Jan 1;154(1):433-43.



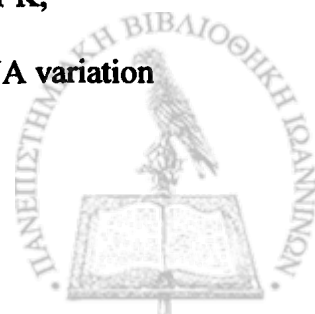
65. Pikora CA, Sullivan JL, Panicali D, Luzuriaga K. Early HIV-1 envelope-specific cytotoxic T lymphocyte responses in vertically infected infants. *J Exp Med.* 1997 Apr 7;185(7):1153-61.
66. Turner BJ, Eppes S, McKee LJ, Cosler L, Markson LE. A population-based comparison of the clinical course of children and adults with AIDS. *AIDS.* 1995 Jan;9(1):65-72.
67. Melaranci C, Ciaffi P, Zerella A, et al. T-cell subpopulations in pediatric healthy children: age-normal values. *J Clin Lab Immunol.* 1992;38(3):143-9.
68. de Jong MD, Veenstra J, Stilianakis NI, Schuurman R, Lange JM, de Boer RJ, Boucher CA. Host-parasite dynamics and outgrowth of virus containing a single K70R amino acid change in reverse transcriptase are responsible for the loss of human immunodeficiency virus type 1 RNA load suppression by zidovudine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 May 28;93(11):5501-6.
69. Mayaux MJ, Burgard M, Teglas JP, et al. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. The French Pediatric HIV Infection Study Group. *JAMA.* 1996 Feb 28;275(8):606-10.
70. Spencer LT, Ogino MT, Dankner WM, Spector SA. Clinical significance of human immunodeficiency virus type 1 phenotypes in infected children. *J Infect Dis.* 1994 Mar;169(3):491-5.



71. Dickover RE, Dillon M, Gillette SG, et al. Rapid increases in load of human immunodeficiency virus correlate with early disease progression and loss of CD4 cells in vertically infected infants. *J Infect Dis.* 1994 Nov;170(5):1279-84.
72. Bryson YJ, Luzuriaga K, Sullivan JL, Wara DW. Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1. *N Engl J Med.* 1992 Oct 22;327(17):1246-7.
73. Dickover RE, Dillon M, Leung KM, et al. Early prognostic indicators in primary perinatal human immunodeficiency virus type-1 infection: importance of viral RNA and the timing of transmission on long-term outcome. *J Infect Dis.* 1998 Aug;178(2):375-87.
74. De Rossi A, Giaquinto C, Ometto L, Mammano F, Zanotto C, Dunn D, Chieco-Bianchi L. Replication and tropism of human immunodeficiency virus type 1 as predictors of disease outcome in infants with vertically acquired infection. *J Pediatr.* 1993 Dec;123(6):929-36.
75. Kalish LA, McIntosh K, Read JS, et al. Evaluation of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 load, CD4 T cell level, and clinical class as time-fixed and time-varying markers of disease progression in HIV-1-infected children. *J Infect Dis.* 1999 Nov;180(5):1514-20.



76. Halapi E, Gigliotti D, Hodara V, et al. Detection of CD8 T-cell expansions with restricted T-cell receptor V gene usage in infants vertically infected by HIV-1. *AIDS*. 1996 Dec;10(14):1621-6.
77. Strunnikova N, Ray SC, Livingston RA, Rubalcaba E, Viscidi RP. Convergent evolution within the V3 loop domain of human immunodeficiency virus type 1 in association with disease progression. *J Virol*. 1995 Dec;69(12):7548-58.
78. Ahmad N, Baroudy BM, Baker RC, Chappey C. Genetic analysis of human immunodeficiency virus type 1 envelope V3 region isolates from mothers and infants after perinatal transmission. *J Virol*. 1995 Feb;69(2):1001-12.
79. Contag CH, Ehrnst A, Duda J, Bohlin AB, Lindgren S, Learn GH, Mullins JI. Mother-to-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 involving five envelope sequence subtypes. *J Virol*. 1997 Feb;71(2):1292-300.
80. Mulder-Kampinga GA, Simonon A, Kuiken CL, Dekker J, Scherpbier HJ, van de Perre P, Boer K, Goudsmit J. Similarity in env and gag genes between genomic RNAs of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) from mother and infant is unrelated to time of HIV-1 RNA positivity in the child. *J Virol*. 1995 Apr;69(4):2285-96.
81. Mulder-Kampinga GA, Kuiken C, Dekker J, Scherpbier HJ, Boer K, Goudsmit J. Genomic human immunodeficiency virus type 1 RNA variation



in mother and child following intra-uterine virus transmission. *J Gen Virol.* 1993 Sep;74 (Pt 9):1747-56.

82. Narwa R, Roques P, Courpotin C, et al. Characterization of human immunodeficiency virus type 1 p17 matrix protein motifs associated with mother-to-child transmission. *J Virol.* 1996 Jul;70(7):4474-83.
83. Wolinsky SM, Wike CM, Korber BT, et al. Selective transmission of human immunodeficiency virus type-1 variants from mothers to infants. *Science.* 1992 Feb 28;255(5048):1134-7.
84. Ometto L, Zanotto C, Maccabruni A, et al. Viral phenotype and host-cell susceptibility to HIV-1 infection as risk factors for mother-to-child HIV-1 transmission. *AIDS.* 1995 May;9(5):427-34.
85. Reinhardt PP, Reinhardt B, Lathey JL, Spector SA. Human cord blood mononuclear cells are preferentially infected by non-syncytium-inducing, macrophage-tropic human immunodeficiency virus type 1 isolates. *J Clin Microbiol.* 1995 Feb;33(2):292-7.
86. van't Wout AB, Kootstra NA, Mulder-Kampinga GA, et al. Macrophage-tropic variants initiate human immunodeficiency virus type 1 infection after sexual, parenteral, and vertical transmission. *J Clin Invest.* 1994 Nov;94(5):2060-7.



87. Rich KC, Fowler MG, Mofenson LM, et al. Maternal and infant factors predicting disease progression in human immunodeficiency virus type 1-infected infants. Women and Infants Transmission Study Group. *Pediatrics*. 2000 Jan;105(1):e8.
88. Blanche S, Mayaux MJ, Rouzioux C, et al. Relation of the course of HIV infection in children to the severity of the disease in their mothers at delivery. *N Engl J Med*. 1994 Feb 3;330(5):308-12.
89. Tovo PA, de Martino M, Gabiano C, Galli L, Tibaldi C, Vierucci A, Veglia F. AIDS appearance in children is associated with the velocity of disease progression in their mothers. *J Infect Dis*. 1994 Oct;170(4):1000-2.
90. Nahmias AJ, Clark WS, Kourtis AP, et al. Thymic dysfunction and time of infection predict mortality in human immunodeficiency virus-infected infants. CDC Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study Group. *J Infect Dis*. 1998 Sep;178(3):680-5.
91. Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR, et al. Age, thymopoiesis, and CD4+ T-lymphocyte regeneration after intensive chemotherapy. *N Engl J Med*. 1995 Jan 19;332(3):143-9.
92. Kourtis AP, Ibegbu C, Nahmias AJ, Lee FK, Clark WS, Sawyer MK, Nesheim S. Early progression of disease in HIV-infected infants with thymus dysfunction. *N Engl J Med*. 1996 Nov 7;335(19):1431-6.



93. Kourtis AP, Ibegbu CC, Lee FK, Vogler L, Philips K, Nahmias AJ. Decreases in CD5+ B lymphocytes in children with the DiGeorge anomaly. *Scand J Immunol.* 1997 Sep;46(3):281-3.
94. Harindra V. British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV Seropositive individuals. *Lancet.* 1997 Jun 21;349(9068):1838.
95. Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA.* 1997 Jun 25;277(24):1962-9.
96. Sharland M, Gibb D, Giaquinto C. Current evidence for the use of paediatric antiretroviral therapy--a PENTA analysis. Paediatric European Network for the Treatment of AIDS Steering Committee. *Eur J Pediatr.* 2000 Sep;159(9):649-56.
97. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV-1 infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47:1-43.
98. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been

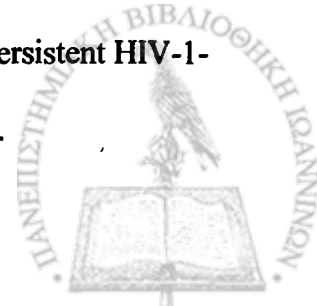


treated: the PENTA 5 randomised trial. *Lancet*. 2002 Mar 2;359(9308):733-40.

99. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998 Mar 26;338(13):853-60.
100. Anonymous. Update: trends in AIDS incidence – United States, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:861-7.
101. Abrams EJ, Weedon J, Bertolli J, et al. New York City Pediatric Surveillance of Disease Consortium. Centers for Disease Control and Prevention. Aging cohort of perinatally human immunodeficiency virus-infected children in New York City. New York City Pediatric Surveillance of Disease Consortium. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 May;20(5):511-7.
102. Melvin AJ, Mohan KM, Arcuino LA, Edelstein RE, Frenkel LM. Clinical, virologic and immunologic responses of children with advanced human immunodeficiency virus type 1 disease treated with protease inhibitors. *Pediatr Infect Dis J*. 1997 Oct;16(10):968-74.
103. Vigano A, Dally L, Bricalli D, et al. Clinical and immuno-virologic characterization of the efficacy of stavudine, lamivudine, and indinavir in human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr*. 1999 Dec;135(6):675-82.



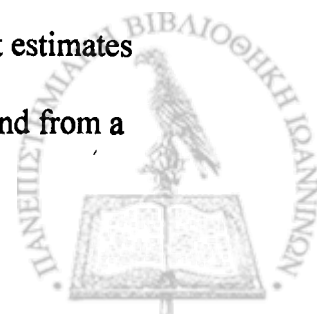
104. Essajee SM, Kim M, Gonzalez C, Rigaud M, Kaul A, Chandwani S, Hoover W, Lawrence R, Spiegel H, Pollack H, Krasinski K, Borkowsky W. Immunologic and virologic responses to HAART in severely immunocompromised HIV-1-infected children. *AIDS*. 1999 Dec 24;13(18):2523-32.
105. Sleasman JW, Nelson RP, Goodenow MM, et al. Immunoreconstitution after ritonavir therapy in children with human immunodeficiency virus infection involves multiple lymphocyte lineages. *J Pediatr*. 1999 May;134(5):597-606.
106. Nachman SA, Stanley K, Yogev R, et al. Nucleoside analogs plus ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: a randomized controlled trial. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 338 Study Team. *JAMA*. 2000 Jan 26;283(4):492-8.
107. Borkowsky W, Stanley K, Douglas SD, et al. Immunologic response to combination nucleoside analogue plus protease inhibitor therapy in stable antiretroviral therapy-experienced human immunodeficiency virus-infected children. *J Infect Dis*. 2000 Jul;182(1):96-103.
108. Luzuriaga K, McManus M, Catalina M, Mayack S, Sharkey M, Stevenson M, Sullivan JL. Early therapy of vertical human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection: control of viral replication and absence of persistent HIV-1-specific immune responses. *J Virol*. 2000 Aug;74(15):6984-91.



109. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet*. 1998 Jun 20;351(9119):1881-3.
110. Heath KV, Hogg RS, Chan KJ, et al. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database. *AIDS*. 2001 Jan 26;15(2):231-9.
111. Qaqish RB, Fisher E, Rublein J, et al. HIV-associated lipodystrophy syndrome. *Pharmacotherapy*. 2000 Jan;20(1):13-22.
112. Melvin AJ, Lennon S, Mohan KM, et al. Metabolic abnormalities in HIV type 1-infected children treated and not treated with protease inhibitors. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2001 Aug 10;17(12):1117-23.
113. Babi FE, Regan AM, Pelton SI. Abnormal body-fat distribution in HIV-1-infected children on antiretrovirals. *Lancet*. 1999 Apr 10;353(9160):1243-4.
114. Dube MP. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2000 Dec;31(6):1467-75.
115. Eastone JA, Decker CF. New-onset diabetes mellitus associated with use of protease inhibitor. *Ann Intern Med*. 1997 Nov 15;127(10):948.



116. Khouri S, Cushing H. Lactic acidosis secondary to nucleoside analogue antiretroviral therapy. *AIDS Read.* 2000 Oct;10(10):602-6.
117. Brinkman K, ter Hofstede HJ, Burger DM, et al. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS.* 1998 Oct 1;12(14):1735-44.
118. Church JA, Mitchell WG, Gonzalez-Gomez I, et al. Mitochondrial DNA depletion, near-fatal metabolic acidosis, and liver failure in an HIV-infected child treated with combination antiretroviral therapy. *J Pediatr.* 2001 May;138(5):748-51.
119. Nikolic-Djokic D, Essajee S, Rigaud M, et al. Immunoreconstitution in children receiving highly active antiretroviral therapy depends on the CD4 cell percentage at baseline. *J Infect Dis.* 2002 Feb 1;185(3):290-8.
120. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the use of antiviral agents in pediatric HIV infection. <http://www.hivatis.org>
121. Stewart LA, Parmar MKB. Meta-analysis of the literature or of individual patient data: is there a difference? *Lancet* 1993;341:418-22.
122. Steinberg KK, Smith SJ, Stroup DF, et al. Comparison of effect estimates from a meta-analysis of summary data from published studies and from a



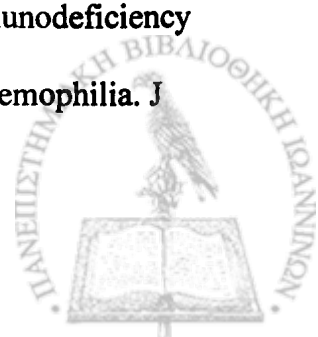
- meta-analysis using individual patient data for ovarian cancer studies. *Am J Epidemiol* 1997;145:917-25.
123. Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Summing up evidence: one answer is not always enough. *Lancet* 1998;351:123-7.
124. Tierney JF, Clarke M, Stewart LA. Is there bias in the publication of individual patient data meta-analyses? *Int J Technol Assess Health Care*. 2000 Spring;16(2):657-67.
125. Stewart LA, Tierney JF. To IPD or not to IPD? Advantages and disadvantages of systematic reviews using individual patient data. *Eval Health Prof*. 2002 Mar;25(1):76-97.
126. Ho DD, Moudgil T, Alam M. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons. *N Engl J Med*. 1989 Dec 14;321(24):1621-5.
127. Comar M, Simonelli C, Zanussi S, et al. Dynamics of HIV-1 mRNA expression in patients with long-term nonprogressive HIV-1 infection. *J Clin Invest*. 1997 Aug 15;100(4):893-903.
128. Stewart LA, Clarke MJ. Practical methodology of meta-analyses (overviews) using updated individual patient data. *Stat Med* 1995;14:2057-79.



129. Ioannidis JP, Rosenberg PS, Goedert JJ, et al. Meta-analysis of individual participants' data in genetic epidemiology. *Am J Epidemiol* 2002;156:204-10.
130. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994;43 (RR-12):1-10.
131. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992;41:1-19.
132. Kalbfleisch JD, Prentice RL. *The statistical analysis of failure time data*. New York : John Wiley, 1980.
133. Cox DR: Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc Series B* 1972;34:187-220.
134. Bernardi S, Thorne C, Newell ML, et al. Variable use of therapeutic interventions for children with human immunodeficiency virus type 1 infection in Europe. *Eur J Pediatr* 2000;159:170-5.
135. Pettiti D. *Meta-analysis, decision-analysis, and cost-effectiveness analysis*. 2nd edition. New York: Oxford U Press, 1999.



136. Cooper H, Hedges LV. The handbook of research synthesis. New York: Russell Sage Foundation, 1994.
137. Jones DS, Byers RH, Bush TJ, et al. Epidemiology of transfusion-associated acquired immunodeficiency syndrome in children in the United States, 1981 through 1989. *Pediatrics*. 1992 Jan;89(1):123-7.
138. Roques P, Marce D, Courpotin C, et al. Correlation between HIV provirus burden and in utero transmission. *AIDS*. 1993 Nov;7 Suppl 2:S39-43.
139. Borkowsky W, Krasinski K, Cao Y, et al. Correlation of perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 with maternal viremia and lymphocyte phenotypes. *J Pediatr*. 1994 Sep;125(3):345-51.
140. Ward JW, Bush TJ, Perkins HA, et al. The natural history of transfusion-associated infection with human immunodeficiency virus. Factors influencing the rate of progression to disease. *N Engl J Med*. 1989 Oct 5;321(14):947-52.
141. Just JJ, Abrams E, Louie LG, et al. Influence of host genotype on progression to acquired immunodeficiency syndrome among children infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr*. 1995 Oct;127(4):544-9.
142. Engels EA, Rosenberg PS, Katki H, et al. Trends in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) load among HIV-1-infected children with hemophilia. *J Infect Dis* 2001;184:364-8.



143. Wiener J, Lyles R, Abrams E, et al. Early dynamics of RNA viral load levels in HIV-infected infants and their correlations to maternal RNA viral load around delivery. In: Program and Abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, Feb. 2002, American Society for Microbiology.
144. Ioannidis JPA, Rosenberg PS, Goedert JJ, et al for the International Meta-analysis of HIV Host Genetics. Effects of CCR5- Δ 32, CCR2-64I and SDF-1 3'A polymorphisms on HIV disease progression: an international meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;135:782-795.
145. Ioannidis JP, Contopoulos-Ioannidis DG, Rosenberg PS, et al. HIV Host Genetics International Meta-Analysis Group. Effects of CCR5-delta32 and CCR2-64I alleles on disease progression of perinatally HIV-1-infected children: an international meta-analysis. *AIDS*. 2003 Jul 25;17(11):1631-8.
146. Misrahi M, Teglas JP, N'Go N, et al. CCR5 chemokine receptor variant in HIV-1 mother-to-child transmission and disease progression in children. *JAMA* 1998;279:277-80.
147. Contopoulos DG, O'Brien TR, Rosenberg PS, et al. Effect of CCR5- Δ 32 heterozygosity on the risk of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:70-6.



148. Mulherin SA, O'Brien TR, Ioannidis JP, et al. Effects of CCR5-delta 32 and CCR2-64I alleles on HIV-1 disease progression: the protection varies with duration of infection. *AIDS* 2003;17:377-87.
149. European Collaborative Study. Fluctuations in symptoms in HIV-infected children: the first 10 years of life. *Pediatrics* 2001;108:116-22.
150. Abrams EJ, Wiener J, Carter R, et al. Maternal health factors and early pediatric antiretroviral therapy influence the rate of perinatal HIV-1 disease progression in children. *AIDS* 2003;17:867-77.
151. US Public Health Service Task Force. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States.
<http://www.hivatis.org>

