

Συμμόρφωση στην Αντιρετροϊκή Αγωγή Εμπόδια κατά την Εγκυμοσύνη

Γεωργία Ποντίκη,¹ Αντιγόνη Σαραντάκη,² Αικατερίνη Λυκερίδου³

Compliance to Antiretroviral Therapy: Barriers During Pregnancy

Abstract at the end of the article

¹Μαία, Τομεάρχης Νοσηλευτικής
Υπηρεσίας, Γενικό νοσοκομείο
«Ελενας Βενιζέλου και Αλεξάνδρας»,
MSc, PhD(c),

²Επίκουρος Καθηγήτρια, Τμήμα
Μαιευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής
Αττικής

³Καθηγήτρια, Πρόεδρος Τμήματος
Μαιευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής
Αττικής

Υποβλήθηκε: 12/11/2020
Επανυποβλήθηκε: 10/12/2020
Εγκρίθηκε: 08/02/2021

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:
Γεωργία Ποντίκη
Κ. Τσαλδάρη 4, 163 42 Ηλιούπολη
Τηλ: (+30) 6972 102 510
e-mail: gpontiki@hotmail.com

Εισαγωγή: Τριάντα χρόνια μετά την πανδημία του HIV σε παγκόσμιο επίπεδο εκτιμάται ότι η χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας κατά τη διάρκεια και μετά την εγκυμοσύνη είναι κομβικής σημασίας τόσο για τη διατήρηση της υγείας της μητέρας όσο και για την πρόληψη της μετάδοσης του HIV από τη μητέρα στο παιδί. Η συμμόρφωση με το θεραπευτικό πλάνο έχει αναγνωριστεί ως βασικό συστατικό της επιτυχίας της θεραπείας. **Σκοπός:** Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση έχει σκοπό να αναλύσει την έννοια της συμμόρφωσης και να διερευνήσει τους παράγοντες που σχετίζονται με τη συμμόρφωση των οροθετικών γυναικών στην αντιρετροϊκή θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. **Υλικό και Μέθοδος:** Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση σε ελληνικές και διεθνείς βάσεις δεδομένων Pubmed, Scopus και iatrotek την τελευταία κυρίως δεκαετία. **Αποτελέσματα:** Η συμμόρφωση στην αντιρετροϊκή θεραπεία, αποτελεί τον δεύτερο σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα εξέλιξης της νόσου, μετά από τον αριθμό των CD4 λεμφοκυττάρων. Η βιβλιογραφική ανασκόπηση έδειξε ότι η συμμόρφωση στην αντιρετροϊκή θεραπεία παραμένει χαμηλή, παρόλο που έχει τεκμηριωθεί ότι βελτιώνει επιτυχώς τα αποτελέσματα της υγείας μεταξύ των εγκύων γυναικών και των γυναικών μετά τον τοκετό. Η συμμόρφωση σε μακροχρόνιες θεραπείες είναι ένα περίπλοκο φαινόμενο η οποία σύμφωνα με μοντέλο πολυδιάστατης συμμόρφωσης του ΠΟΥ διαμορφώνεται από ατομικούς και κοινωνικούς παράγοντες, παράγοντες που σχετίζονται με τις ιατρικές εγκαταστάσεις και τη στάση των επαγγελματιών υγείας, τη φαρμακευτική αγωγή και τις παρενέργειές της και την κοινωνική υποστήριξη. **Συμπεράσματα:** Η συμμόρφωση στη διά βίου αντιρετροϊκή θεραπεία αποτελεί σημαντική προϋπόθεση για τη βελτιστοποίηση των ωφελειών που προέρχονται από τη συστηματική τήρηση της θεραπείας.

Λέξεις-ευρητήριο: Παράγοντες, εμπόδια, συμμόρφωση, αντιρετροϊκή θεραπεία, εγκυμοσύνη,

Εισαγωγή

Οι πρώτες αναφορές για μια νέα ασθένεια καταγράφηκαν στις ΗΠΑ στις αρχές της δεκαετίας του '80, αφού παρατηρήθηκε ότι σπάνιες ασθένειες όπως το Sarcoma Karosi και η Pneumocystis carinii που εμφανίζονται συνήθως σε άτομα με ανοσοκαταστολή, να εμφανίζονται σε άτομα που ήταν ταυτόχρονα χρήστες ναρκωτικών ουσιών και ομοφυλόφιλοι.¹ Έτσι, το επίκτητο σύνδρομο ανοσολογικής ανεπάρκειας AIDS αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά το 1981 και διαπιστώθηκε ότι προκαλείται από τον ανθρώπινο ιό ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus, HIV) που απομονώθηκε στις ΗΠΑ το 1983.² Ο ιός HIV είναι ένας ρετροϊός, που προσβάλλει τα T4 λεμφοκύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Υπάρχουν δύο τύποι, ο HIV-1 και ο HIV-2, με τον HIV-1 να είναι πολύ συχνότερος από τον HIV-2 και να ενδημεί σε χώρες της Αμερικής και της Ευρώπης.³

Τριάντα χρόνια μετά την πανδημία του HIV, οι γυναίκες αντιπροσωπεύουν παγκοσμίως το 47% περίπου των νέων μολύνσεων HIV.⁴ Η μετάδοση της νόσου γίνεται κυρίως με τη σεξουαλική επαφή, γι' αυτό και ένα μεγάλο ποσοστό (περίπου 80%) των γυναικών με HIV-λοίμωξη βρίσκονται στην αναπαραγωγική ηλικία.⁵ Εκτιμάται πως οι γυναίκες ηλικίας 15–24 ετών είναι 2,5 φορές πιο πιθανό να προσβληθούν από τον ιό απ' ό,τι οι άνδρες της ίδιας ηλικιακής ομάδας.⁶

Σε παγκόσμιο επίπεδο όμως, εκτιμάται ότι και οι εγκυμονούσες διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο μόλυνσης από τον ιό με ενδεικτικό το έτος 2010 όπου 1,4 εκατομμύρια εγκυμονούσες γυναίκες μολύνθηκαν από τον ιό HIV, με το 91% εξ αυτών να κατοικεί στην υποσαχάρια Αφρική.^{7,8} Εάν δεν αντιμετωπιστεί εγκαίρως, η πιθανότητα μετάδοσης της λοίμωξης στο αγέννητο παιδί είναι 15–45% μέσω εγκυμοσύνης, τοκετού ή θηλασμού.⁹ Ωστόσο, ο κίνδυνος μειώνεται σε λιγότερο από 2% εάν οι μητέρες έχουν λάβει θεραπεία αρκετά νωρίς.^{10,11}

Η ατζέντα των Ηνωμένων Εθνών «90-90-90» (UNAIDS), που ξεκίνησε το 2014, πρότεινε ότι το 90% όλων των ανθρώπων που ζουν με τον ιό HIV θα γνωρίζει την κατάστασή του, το 90% όλων των ανθρώπων με διάγνωση HIV λοίμωξη θα λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) και το 90% όλων των ατόμων που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία θα έχει ιική καταστολή έως το 2020.¹²

Προκειμένου να αυξηθεί η πιθανότητα των παιδιών να γεννιούνται απαλλαγμένα από τον ιό HIV, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) έχει εφαρμόσει τις επιλογές

A, B και B + για την πρόληψη της νόσου.¹³ Η επιλογή B + «πρόληψη της μετάδοσης από μητέρα σε παιδί» (Prevention to Mother-to-child transmission, PMTCT) περιλαμβάνει τη διά βίου αντιρετροϊκή θεραπεία για έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες κατά τη στιγμή της διάγνωσης του HIV ανεξάρτητα από τον αριθμό CD4 ή τα κλινικά στάδια.¹⁴

Η χρήση θεραπείας κατά τη διάρκεια και μετά την εγκυμοσύνη είναι κομβικής σημασίας τόσο για τη διατήρηση της υγείας της μητέρας όσο και για την πρόληψη της μετάδοσης του HIV από τη μητέρα στο παιδί.^{8,15} Όλες οι HIV-θετικές γυναίκες πρέπει να θεραπεύονται στη διάρκεια της κύησης, άσχετα από το ιικό φορτίο, για να προληφθεί η κάθετη μετάδοση. Δεν ενθαρρύνεται η μονοθεραπεία λόγω της εμφάνισης αντίστασης και συστήνεται η θεραπεία με περισσότερα φάρμακα υψηλής αποτελεσματικότητας.¹⁶ Η αντιρετροϊκή θεραπεία αναφέρεται στη χρήση ενός συνδυασμού τριών ή περισσότερων αντιρετροϊκών φαρμάκων για τη θεραπεία της λοίμωξης HIV¹⁷ τα οποία επιτίθενται στο ανοσοποιητικό σύστημα ενός ατόμου με HIV και μειώνεται τόσο η νοσηρότητα όσο και η θνησιμότητά του.¹⁸

Η αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να μειώσει την περιγεννητική μετάδοση με διάφορους μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένης της ελάττωσης του μητρικού προγεννητικού ιικού φορτίου, καθώς και της προ-έκθεσης και προφύλαξης του βρέφους στη μετέπειτα έκθεση. Συνεπώς, για την πρόληψη της περιγεννητικής μετάδοσης του HIV, συνιστάται η συνδυασμένη προγεννητική, περιγεννητική και η μετέπειτα αντιρετροϊκή προφύλαξη για τα βρέφη.¹⁹

Σύμφωνα με το πρόγραμμα των Ηνωμένων Εθνών για τον ιό HIV και το AIDS (UNAIDS), το 2011, το 57% των εγκύων γυναικών που ζουν με HIV λοίμωξη σε χαμηλά επίπεδα και χώρες μεσαίου εισοδήματος, έλαβαν αποτελεσματικά αντιρετροϊκά φάρμακα για την πρόληψη της μετάδοσης από μητέρα σε παιδί (MTCT), σημαντική αύξηση από το 48% που είχε καταγραφεί το 2010.20 Ανάλογη αύξηση το 2014, όπου επτά στις δέκα έγκυες γυναίκες με HIV είχαν λάβει αντιρετροϊκή αγωγή.²¹

Καθώς η επιδημία του επίκτητου συνδρόμου ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS) αποτελεί τη μεγαλύτερη πρόκληση για το ανθρώπινο είδος στον 21ο αιώνα²² η συμμόρφωση στη διά βίου αντιρετροϊκή θεραπεία αποτελεί σημαντική προϋπόθεση για τη βελτιστοποίηση των

ωφελειών που προέρχονται από τη συστηματική τήρηση της θεραπείας.¹⁷

Σκοπός

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση έχει σκοπό να διερευνήσει την έννοια της συμμόρφωσης και τους παράγοντες που σχετίζονται με τη συμμόρφωση ή μη των οροθετικών γυναικών στην αντιρετροϊκή θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Υλικό και Μέθοδος

Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση σε ελληνικές και διεθνείς βάσεις δεδομένων Pubmed, Scopus και iatrotek την τελευταία κυρίως δεκαετία. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν “παράγοντες”, “εμπόδια”, “συμμόρφωση”, “αντιρετροϊκή θεραπεία”, “εγκυμοσύνη”, και οι αντίστοιχοι όροι τους στα Αγγλικά.

Η έννοια της συμμόρφωσης

Περίπου το 25% των ανθρώπων που ζουν με τον ιό HIV στις ΗΠΑ είναι γυναίκες.²³ Στα πρώτα χρόνια της εμφάνισης της λοίμωξης του HIV, οι θετικές στον ιό γυναίκες είχαν 25% κίνδυνο περιγεννητικής μετάδοσης.²⁴ Οι εξελίξεις στην προγεννητική παρακολούθηση και διαχείριση των οροθετικών εγκύων και η αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) οδήγησαν σε μια δραματική μείωση της περιγεννητικής μετάδοσης του HIV. Οι πρόσφατες συστάσεις οδήγησαν σε ρυθμό μετάδοσης των περιγεννητικών λιγότερο από 2% στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρώπη συνδυαστικά.²⁵⁻²⁷

Οι ειδικοί του ΠΟΥ τον Ιούνιο του 2001 στη συνάντηση που αφορούσε στη συμμόρφωση, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συμμόρφωση ορίζεται ως «ο βαθμός κατά τον οποίον ο ασθενής ακολουθεί ιατρικές οδηγίες» ορισμός που αποτέλεσε ένα χρήσιμο σημείο αναφοράς. Ωστόσο, μόνο ο όρος «ιατρικές» θεωρήθηκε ανεπαρκής για την περιγραφή του εύρους των παρεμβάσεων.²⁸ Από τον συνδυασμό των ορισμών των Haynes και Rand ως ορισμός της συμμόρφωσης σε μακροχρόνια θεραπεία, θεωρείται «ο βαθμός κατά τον οποίον η συμπεριφορά ενός ατόμου, μετά τη λήψη φαρμάκων, μετά από δίαιτα, ή/και την υιοθέτηση αλλαγών στον τρόπο ζωής, ανταποκρίνεται στις συστάσεις που του έχουν δοθεί από έναν επαγγελματία υγείας».^{29,30}

Η συμμόρφωση με την αντιρετροϊκή αγωγή έχει αναγνωριστεί ως βασικό συστατικό της επιτυχίας της

θεραπείας.¹⁸ Απαιτείται επίπεδο συμμόρφωσης μεγαλύτερο από 95% στη λήψη των συνταγογραφούμενων φαρμάκων HIV και συμμόρφωση με το σχήμα HIV για να θεωρηθεί επιτυχής η συμμόρφωση και για ενίσχυση των βέλτιστων αποτελεσμάτων για την υγεία.^{31,32}

Η συμμόρφωση στην αντιρετροϊκή θεραπεία, αποτελεί τον δεύτερο σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα εξέλιξης της νόσου, μετά από τον αριθμό των CD4 λεμφοκυττάρων.³³ Η συμμόρφωση στις έγκυες γυναίκες αποτελεί εξέχον ζήτημα, καθώς η μη τήρησή της μπορεί να οδηγήσει σε ανθεκτικά στελέχη του ιού στο άτομο, εξασθένηση της υγείας για τη μητέρα και μεγάλη πιθανότητα κάθετης μετάδοσης ανθεκτικού ιού στο παιδί.³⁴⁻³⁶ Μελέτες σχετικά με τη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή ανά τον κόσμο έδειξαν ότι τα υψηλότερα επίπεδα συμμόρφωσης στα φάρμακα σχετίζονται με βελτιωμένα ιολογικά, ανοσολογικά και κλινικά αποτελέσματα.³⁷ Επίσης, πολλές μελέτες κατέληξαν ότι η συμμόρφωση σε ποσοστό 95% στην πολύ δραστική αντιρετροϊκή θεραπεία (HAART) μειώνει τις ασθένειες που σχετίζονται με τον ιό HIV (φυματίωση, καρκίνος, πνευμονία), και βελτιώνει το ποσοστό επιβίωσης.³⁸⁻⁴⁰ Αντίθετα, η ελλιπής τήρηση της ART έχει συσχετιστεί με εμφάνιση αντίστασης, δυσαρέσκεια των ασθενών, αυξημένες δαπάνες για τη φροντίδα υγείας και αναπόφευκτους θανάτους.⁴¹

Όμως η συμμόρφωση στην αντιρετροϊκή θεραπεία παραμένει χαμηλή, παρόλο που έχει τεκμηριωθεί ότι βελτιώνει επιτυχώς τα αποτελέσματα της υγείας μεταξύ των εγκύων γυναικών και των γυναικών μετά τον τοκετό.⁴² Το ποσοστό συμμόρφωσης μεταξύ των εγκύων γυναικών ποικίλλει μεταξύ 35% και 93,5%.⁴³ Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση σχετικά με τη συμμόρφωση στην αντιρετροϊκή θεραπεία, αναφέρεται ότι μόνο το 74% των εγκύων γυναικών πέτυχε τη βέλτιστη συμμόρφωση.⁸ Ωστόσο, σε μελέτη στην Κένυα αναφέρθηκε ένα αρκετά υψηλό επίπεδο συμμόρφωσης της τάξεως του 90%.⁴⁴ Ενώ στο Μαλάουι, το επίπεδο συμμόρφωσης από 73% κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μειώθηκε στο 66% ένα τρίμηνο μετά τον τοκετό. Περίπου το 70% των γυναικών που ξεκίνησαν ART κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού την τήρησαν επαρκώς κατά τα πρώτα 2 χρόνια της ART, αλλά μόνο περίπου το 30% αυτών είχε διατηρήσει επαρκή συμμόρφωση σε κάθε επίσκεψη.⁴⁵

Η συμμόρφωση στην αντιρετροϊκή θεραπεία είναι μια περίπλοκη διαδικασία και συμπεριφορά, η οποία απαιτεί

από τους ασθενείς να θυμηθούν πολλά φάρμακα και κυρίως τους προγραμματισμούς των δοσολογιών. Μελέτη στη Νιγηρία μεταξύ εγκύων γυναικών διατύπωσε ότι το ποσοστό συμμόρφωσης αυξήθηκε κατά 80,6% με τη χρήση μεθόδου ανάκλησης 3 ημερών, με ένα ποσοστό μη συμμόρφωσης μόλις στο 19,4%.⁴⁶

Είναι προφανές ότι η συμμόρφωση δημιουργεί μια ειδική πρόκληση και απαιτεί δέσμευση από τον ασθενή και την ομάδα υγείας, καθώς η θεραπεία είναι μια διά βίου προσπάθεια και οι ασθενείς μπορούν να την ξεκινήσουν ενώ είναι ακόμη χωρίς συμπτωματολογία και να βελτιωθούν σταδιακά.²² Η κατανόηση των εμποδίων και των ενισχυτικών παραγόντων λήψης ART αγωγής, της συμμόρφωσης και τήρησης καθώς και της μακροπρόθεσμης διατήρησής της είναι κρίσιμοι για τη μεγιστοποίηση της ωφέλειας από αυτή της διά βίου ART.⁴⁷

Παράγοντες και εμπόδια συμμόρφωσης

Η αξιολόγηση της συμμόρφωσης πραγματοποιείται με υποκειμενικές και αντικειμενικές μετρήσεις.⁴⁸ Τα υποκειμενικά μέτρα απαιτούν από τον ασθενή να καταγράφει το επίπεδο συμμόρφωσής του. Το μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι οι ασθενείς τείνουν να αναφέρουν καλή συμμόρφωση και υποεκτιμούν τη μη συμμόρφωση. Η μέτρηση των χαπιών, η ηλεκτρονική παρακολούθηση και η βιοχημική παρακολούθηση είναι όλες μορφές αντικειμενικών μέτρων. Ωστόσο, η έρευνα έχει δείξει ότι η χρήση πολλών υποκειμενικών μέτρων συνάδει με υψηλότερο επίπεδο συμμόρφωσης από τη χρήση ενός μόνο αντικειμενικού μέτρου.⁴⁸

Ως πιθανά εμπόδια στη συμμόρφωση της αντιρετροϊκής αγωγής γενικά συμπεριλαμβάνονται οι πιθανές παρενέργειες στην ART, το κοινωνικό στίγμα, η κατάθλιψη, η ανεργία, η κατάχρηση αλκοόλ/ουσιών, η χρήση εναλλακτικών μορφών θεραπείας, η ανεπαρκής τήρηση των ιατρικών ραντεβού, οι εργασιακές και οικογενειακές ευθύνες, η χαμηλή αυτο-αποτελεσματικότητα, η χαμηλή ικανοποίηση από τη θεραπεία και η χρονική απόσταση από τα νοσοκομεία.^{49,50}

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, η τήρηση μακροχρόνιων θεραπειών είναι ένα περίπλοκο φαινόμενο που επηρεάζεται από την αλληλεπίδραση πέντε ευρέων διαστάσεων, που αποτελεί το μοντέλο πολυδιάστατης συμμόρφωσης του ΠΟΥ.⁵¹

Οι παράγοντες που συνδέονται με τη μη συμμόρφωση στο θεραπευτικό σχήμα ποικίλλουν διεθνώς. Σε γενι-

κές γραμμές όμως κατηγοριοποιούνται στις εξής κύριες ομάδες: (α) ατομικοί παράγοντες, (β) κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες, (γ) παράγοντες που σχετίζονται με τις ιατρικές εγκαταστάσεις και τους επαγγελματίες υγείας, (δ) παράγοντες που σχετίζονται με τη φαρμακευτική θεραπεία, (ε) παράγοντες που σχετίζονται με την κοινωνική υποστήριξη.⁵² Αναλυτικότερα:

A. Ατομικοί παράγοντες

Οι ατομικοί παράγοντες όπως οι δυσκολίες του ασθενούς στη λήψη των φαρμάκων, η παράλειψη των δόσεων, οι ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την ART, καθώς και ελλείψεις που αφορούν στην ακριβή κατανόηση του σκοπού της ART και της εκπαίδευσης των ασθενών, επηρεάζουν σημαντικά την έκβαση της θεραπείας γι' αυτό είναι καθοριστικής σημασίας η συμμόρφωση προς αυτούς.⁵³

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Νότια Αφρική επιστημονήθηκε πώς μερικές γυναίκες, λόγω της εσφαλμένης ερμηνείας των πληροφοριών που έλαβαν, πήραν λανθασμένη δοσολογία του φαρμάκου τους παρά την παροχή συμβουλών στη δική τους γλώσσα.⁵⁴ Η παράλειψη των δόσεων αποτέλεσε τον κυριότερο λόγο της μη συμμόρφωσης ενώ σε μελέτη στην Αιθιοπία φαίνεται ότι το 87,1% των εγκύων γυναικών με HIV συμμορφώνονται με τα φάρμακα της επιλογής B+PMCT.⁵⁵

Όμως ατομικοί παράγοντες όπως το στίγμα, η ανεργία, η έλλειψη μεταφορικού μέσου, η ανεπαρκής σίτιση, οι εναλλακτικές μορφές θεραπείας καθώς και η ανεπαρκής παρακολούθηση και η μη τήρηση του ιατρικού απορρήτου αναγνωρίστηκαν ως σημαντικά εμπόδια για τη μειωμένη συμμόρφωση σε μελέτη στην Αφρική.⁵⁰ Σε πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Μοζαμβίκη, οι μεγάλες αποστάσεις από το σπίτι του ασθενούς έως τον φορέα παροχής φροντίδας και η έλλειψη μεταφορικού μέσου περιγράφονται ως μεγάλα εμπόδια στην τήρηση της θεραπείας του HIV, ειδικά σε αγροτικές περιοχές στην υποσαχάρια Αφρική.⁵⁶

Παρόμοια μελέτη για τη συμμόρφωση των εγκύων γυναικών καταδεικνύει παράγοντες όπως η γέννα στο σπίτι, η ποιότητα και ο χρόνος των εξετάσεων και της παροχής συμβουλών σχετικά με τον ιό HIV, ο φόβος του στίγματος, και η έλλειψη συμμετοχής των ανδρών/ συντρόφων διαμόρφωσαν καθοριστικά το επίπεδο της συμμόρφωσης.⁴³ Τέλος και στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Shubber et al,⁴⁹ που πραγμα-

τοποιήθηκε το 2016, τα πιο συχνά αναφερόμενα ατομικά εμπόδια ήταν η παράλειψη των δόσεων, η απόσταση από το σπίτι κάποιου και η αλλαγή που παρατηρούνταν στην καθημερινή ρουτίνα.

Β. Κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες

Κοινωνικοί παράγοντες όπως η ηλικία και η έλλειψη εκπαίδευσης συνδέονται με τη χαμηλή συμμόρφωση διεθνώς.⁴³ Σε μελέτη στη Ρουάντα διαπιστώθηκε ότι εκείνοι που είχαν υψηλή εκπαίδευση είχαν καλύτερη συμμόρφωση σε σύγκριση με εκείνους που είχαν τελειώσει μόνο το γυμνάσιο.⁵⁷ Άλλη μελέτη δεν βρήκε καμία συσχέτιση με την εκπαίδευση, αλλά διαπιστώθηκε ότι όσοι είχαν καλύτερη κατανόηση της δοσολογίας και της πολυπλοκότητας των θεραπειών τους ήταν πιο πιθανό να συμμορφωθούν με την αγωγή.⁵⁸ Επίσης η νεότερη ηλικία και η χρήση ουσιών ήταν σημαντικοί παράγοντες μη τήρησης των ιατρικών οδηγιών σε μελέτη στην Κένυα.⁴⁴ Παρόμοια, σε αφρικανική χώρα ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 35 ετών ήταν πιο πιθανό να μη συμμορφώνονται με το θεραπευτικό σχήμα συνολικά.⁵⁶ Στη συστηματική ανασκόπηση των Peltzer et al,⁵⁹ το 2013 το εισόδημα, το επίπεδο εκπαίδευσης και η επαγγελματική κατάσταση συσχετίστηκαν θετικά στατιστικά σημαντικά με το επίπεδο συμμόρφωσης.

Επιπρόσθετα, κοινωνικο-δημογραφικοί παράγοντες όπως η έλλειψη συμμετοχής των ανδρών, ο φόβος της αντίδρασης του συντρόφου κατά την αποκάλυψη της αλήθειας, σε συνδυασμό με τη νεαρή ηλικία και την έλλειψη εκπαίδευσης αποτέλεσαν σημαντικούς παράγοντες μη συμμόρφωσης και στην υποσαχάρια Αφρική, μια περιοχή με μεγάλη επίπτωση της νόσου.⁴³

Γενικά η κοινωνικο-οικονομική κατάσταση, το περιβάλλον καθώς και ο τρόπος ζωής, είναι παράγοντες που επηρεάζουν τη συνολική συμμόρφωση με το θεραπευτικό σχήμα.⁶⁰

Γ. Παράγοντες που σχετίζονται με τις ιατρικές εγκαταστάσεις/τους επαγγελματίες υγείας

Η σχέση μεταξύ ασθενούς και επαγγελματία υγείας μπορεί να επηρεάσει το εάν ένας ασθενής θα ακολουθήσει τη θεραπεία.⁶¹ Γενικά οι γνώσεις του νοσηλευτικού προσωπικού γύρω από τη μετάδοση του ιού κρίνονται γενικά ανεπαρκείς, κάτι το οποίο οδηγεί και σε περισσότερο αρνητική στάση απέναντι σε αυτούς τους ασθενείς.⁶² Αλλά και σε άλλη μελέτη που διερευνήθηκαν οι

απόψεις των φροντιστών σχετικά με τη μη συμμόρφωση αναδείχτηκε ότι οι ανεπαρκείς μορφές εκπαίδευσης και κοινωνικής στήριξης των ασθενών, η δυσαρέσκεια των ασθενών από τις υπηρεσίες φροντίδας υγείας αποτελούν σημαντικούς λόγους μη συμμόρφωσης.⁶³

Η αρνητική στάση των εργαζομένων στον τομέα υγείας επηρεάζει σημαντικά την απόφαση μιας εγκύου να ξεκινήσει την αγωγή όσο και στη διατήρηση στο πρόγραμμα ART κατά τη διάρκεια και μετά από την εγκυμοσύνη.⁴² Επίσης σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Τόγκο διαπιστώθηκε ότι, η υποστήριξη από τους επαγγελματίες ήταν σημαντική για τη δημιουργία ενός περιβάλλοντος όπου οι ασθενείς δεν αισθάνονταν στιγματισμένοι. Ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς είχαν περισσότερες πιθανότητες να συμμορφωθούν με τη θεραπεία.⁶⁴ Οι Schneider et al⁶¹ πραγματοποίησαν μια μελέτη στην Αμερική το 2004 αξιολογώντας τις αντιλήψεις των ασθενών σχετικά με τη σχέση τους με τους επαγγελματίες υγείας, κυρίως μέσω κλιμάκων ικανοποίησης. Οι παράγοντες που συσχετίστηκαν σημαντικά με τη συμμόρφωση ήταν: (1) η επικοινωνία, (2) οι πληροφορίες σχετικά με τη συμμόρφωση, (3) η εμπιστοσύνη, (4) η ικανοποίηση και (5) η παροχή πληροφοριών σε σχέση με τον HIV από τους ειδικούς. Και σε άλλη πιο πρόσφατη μελέτη που είχε ως δείγμα χρήστες ουσιών διαπιστώθηκε ότι γενικά έχουν δυσπιστία στο σύστημα υγείας λόγω των υψηλών επιπέδων στίγματος και διακρίσεων που συχνά αντιμετωπίζουν.⁶⁵

Γενικά οι παράγοντες που σχετίζονται με τη στάση και την υποστήριξη των επαγγελματιών υγείας μπορεί να αποτελέσουν τον ακρογωνιαίο λίθο για τη συμμόρφωση των ασθενών με HIV στην ART.

Δ. Παράγοντες που σχετίζονται με τη φαρμακευτική θεραπεία

Καθοριστικής σημασίας στη συμμόρφωση είναι το θεραπευτικό σχήμα και η δοσολογία του. Σε μια μετα-ανάλυση έντεκα τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων δοκιμών ποικίλης αντιρετροϊκής θεραπείας διαπιστώθηκε ότι οι συμμετέχοντες που έλαβαν μία φορά μόνο την ημέρα αγωγή είχαν υψηλότερη συμμόρφωση σε σχέση με εκείνους που έλαβαν δύο φορές ημερήσια αγωγή και με πιο ουσιαστικό αποτέλεσμα να παρατηρείται στην αρχή της θεραπείας.¹⁵

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την ART είναι επίσης ένα συχνά αναφερόμενο εμπόδιο. Σε μελέτη, σχεδόν όλες οι γυναίκες εμφάνισαν παρενέργειες όπως ζάλη,

ψευδαισθήσεις, εφιάλτες, ναυτία και έμετο. Αποτέλεσμα αυτής της μελέτης ήταν ότι οι γυναίκες λόγω της επιδείνωσης των παρενεργειών της ART, σταμάτησαν να ακολουθούν συστηματικά τη θεραπεία.⁶⁶ Εξίσου σημαντικός είναι ο ρόλος της τοξικότητας και η επιβάρυνση από τη λήψη των χαπιών που διαπιστώθηκε ότι συνδέονται με μειωμένη συμμόρφωση.⁶⁷

Επίσης, σημαντικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη φαρμακευτική θεραπεία και τη συμμόρφωση σε αυτή είναι η κατάθλιψη και η κατάχρηση αλκοόλ/ουσιών καθώς και το γενικευμένο αίσθημα αδιαθεσίας.⁴⁹

Ε. Παράγοντες που σχετίζονται με την κοινωνική υποστήριξη

Το στίγμα που σχετίζεται με τον ιό HIV και τα χαμηλά επίπεδα κοινωνικής υποστήριξης επηρεάζουν δυσμενώς τα αποτελέσματα της υγείας αλλά και της συμμόρφωσης στη θεραπεία σε έγκυες γυναίκες που έχουν τον ιό HIV ενώ πολλές φορές συμβάλλουν και στην εμφάνιση κατάθλιψης.⁶⁸

Το ευρύτερο στίγμα και οι κοινωνικές διακρίσεις, αλλά και οι στάσεις και η ελλιπής εκπαίδευση, ενοχοποιούνται για τη μειωμένη συμμόρφωση στα φάρμακα της ARV.⁶⁹ Στη μελέτη των Rao et al⁷⁰ περισσότεροι από τους μισούς ερωτηθέντες επανέλαβαν ότι έχουν αντιμετωπίσει μια μορφή στίγματος λόγω της νόσου τους. Και σε άλλη μελέτη οι μαρτυρίες των γυναικών αναφέρουν ότι λόγω της νόσου και του στιγματισμού που προήλθε από αυτήν, απολύθηκαν.⁵²

Καθοριστικός όμως είναι ο ρόλος της οικογένειας με τη μορφή της συναισθηματικής υποστήριξης ή/και οικονομικής υποστήριξης. Στο Μαλάουι, η έλλειψη συναισθηματικής και οικονομικής υποστήριξης από τον σύζυγο, η ανεπαρκής παροχή συμβουλών και η εσωτερική μετανάστευση ήταν οι λόγοι που οδήγησαν στη μη συμμόρφωση εγκύων με την ART.⁷¹

Τέλος, σε μελέτη αναδείχτηκε και η σπουδαιότητα της υποστήριξης από αντίστοιχες ομάδες θετικών γυναικών στον ιό HIV καθώς θα μπορούσαν να συζητήσουν παρόμοια ζητήματα και να αλληλοϋποστηρίζονται.⁶⁴

Συμπεράσματα

Η Ταϊλάνδη, είχε σημειώσει αξιοσημείωτη πρόοδο στην καταπολέμηση της επιδημίας του HIV, όπως μαρτυρούν οι μειώσεις του επιπολασμού του HIV και οι αλλαγές

στη σεξουαλική συμπεριφορά.⁷² Ωστόσο, μια βόρεια επαρχία, η Phayao, είχε πληγεί σοβαρά από τον ιό HIV. Περίπου 280 γυναίκες είχαν μολυνθεί από τον ιό HIV, δηλαδή το 5% όλων των εγκύων γυναικών, οι οποίες γέννησαν περίπου 70 μολυσμένα παιδιά το 1997. Η επαρχία αυτή, ωστόσο, ανταποκρίθηκε γρήγορα σε αυτήν την κρίση. Η ανάλυση των δεδομένων που συλλέχθηκαν, έδειξε ότι η συμμόρφωση προς την παρέμβαση που έγινε, ήταν εξαιρετική, περίπου 90%. Αυτό επιτεύχθηκε με επιπρόσθετο κόστος 0,13\$ κατά κεφαλήν ανά έτος, προσιτό ακόμη και στο πλαίσιο της οικονομικής κρίσης και αντιπροσωπεύει λιγότερο από το 1% των δαπανών δημόσιας υγείας, στην Ταϊλάνδη.⁷²

Η εμπειρία της Βόρειας Ταϊλάνδης παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τη σκοπιμότητα επεμβάσεων μεγάλης κλίμακας για την πρόληψη της περιγεννητικής λοίμωξης HIV, όπως η ανάγκη για αναδιοργάνωση της παροχής υγειονομικής περίθαλψης και ποιοτικής συμβουλευτικής.

Η συμμόρφωση στην αντιρετροϊκή θεραπεία αποτελεί σημαντική προϋπόθεση για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων που προέρχονται από τη συστηματική τήρηση της θεραπείας. Δημιουργεί μια ιδιαίτερη πρόκληση και απαιτεί δέσμευση από την ασθενή και την ομάδα υγείας, καθώς η αντιρετροϊκή θεραπεία είναι μια διά βίου διαδικασία. Η κατανόηση των εμποδίων και των ενισχυτικών παραγόντων της λήψης, της συμμόρφωσης καθώς και της μακροπρόθεσμης διατήρησης είναι κρίσιμοι παράγοντες για τη μεγιστοποίηση των ωφελειών από τη θεραπεία. Η συμμόρφωση στο θεραπευτικό σχήμα κατά τη διάρκεια και μετά την εγκυμοσύνη είναι κομβικής σημασίας τόσο για τη διατήρηση της υγείας της μητέρας όσο και για την πρόληψη της μετάδοσης του HIV από τη μητέρα στο παιδί.

Σήμερα, που πολλές χώρες επανεξετάζουν τα συστήματα φροντίδας υγείας, αυτές οι ιδέες θα πρέπει να ληφθούν υπόψη, έτσι ώστε να βελτιωθούν καλύτερα οι ανάγκες των γυναικών που έχουν μολυνθεί από τον HIV κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μετά. Σε μια εποχή αλμάτων στη φαρμακολογία, η διάρκεια της θεραπείας και οι επιλογές για ART επεκτείνονται, οι έγκυες γυναίκες θα παραμείνουν πληθυσμός προτεραιότητας για τη βελτιστοποίηση της θεραπείας για την πρόωθηση της υγείας τους και εκείνης των παιδιών που εκτίθενται σε ART.

ABSTRACT

**Compliance to Antiretroviral Therapy:
Barriers During Pregnancy**Georgia Pontiki,¹ Antigoni Sarantaki,² Aekaterini Lykeridou³¹Midwife, Head of Nurses, General Hospital "Elena Venizelou and Alexandra", MSc, PhD(c),²Assistant professor, Department of Midwifery, University of West Attica,³Professor, President of the Department of Midwifery, University of West Attica, Greece

Introduction: Thirty years after the HIV pandemic worldwide, the use of antiretroviral therapy during and after pregnancy is considered crucial not only to maintain maternal health but also to prevent mother-child transmission of HIV. Adherence to the treatment plan has been recognized as a key component of treatment success. **Aim:** The present review aims to analyze the concept of compliance and investigate the barriers and factors related to HIV-positive women's compliance with antiretroviral therapy during pregnancy. **Material and Method:** We searched through Greek and international databases as Pubmed, Scopus and Iatrotek, for research articles published mainly during the last decade, using the following keywords "adherence", "barriers", "compliance", "antiretroviral therapy", "pregnancy". **Results:** Adherence to antiretroviral therapy is considered to be the second more important prognostic factor of the disease outcome, after the number of CD4 lymphocytes. A literature review has shown that adherence to antiretroviral therapy remains low, although it has been documented that successfully improves the pregnant and postpartum women's health outcomes. Adherence to long-term treatments is a complex phenomenon which according to a multidimensional compliance model of the WHO is shaped by individual and social factors, factors that are related to medical facilities and health professionals' attitudes, medication and its side effects and social support as well. **Conclusion:** Adherence to lifelong antiretroviral therapy is an important requirement for optimizing the benefits of systematic treatment.

Key-words: Factors, barriers, compliance, antiretroviral therapy, pregnancy.

✉ **Corresponding Author:** Georgia Pontiki, 4 K. Tsaldari street, GR-163 42 Hlioupoli, Greece, Tel: (+30) 6972 102 510, e-mail: gpontiki@hotmail.com

Βιβλιογραφία

1. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983, 220: 868–871
2. Sepkowitz KA. AIDS--the first 20 years. *N Engl J Med* 2001, 344:1764–1772, doi: 10.1056/NEJM200106073442306
3. WHO. Fact sheet N°360, Updated 2014. Available from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>. Πρόσβαση 15-07-2020
4. UNAIDS. 2013 global report epidemiology slides 2013, Available from: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/201309_epi_core_en.pdf. Πρόσβαση 15-07-2020
5. McClelland RS, Baeten JM, Richardson BA, Lavreys L, Emery S, Mandaliya K, Ndiya-Achola JO, Overbaugh J. A comparison of genital HIV-1 shedding and sexual risk behavior among Kenyan women based on eligibility for initiation of HAART according to WHO guidelines. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006, 41:611–615
6. Γκιουγκή Ε, Τσακαλίδης Χ, Πεχλιβάνη Ε, Βαβίλης Δ, Νικολαΐδης Ν. Μετάδοση HIV λοίμωξης από τη μητέρα στο νεογνό: Ανοσολογία - Πρόληψη - Αντιμετώπιση. *Ελληνική Μαιευτική & Γυναικολογία* 2007, 19:366–376
7. World Health Organization. Towards Universal Access: Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector, progress report 2010. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2010
8. Nachega JB, Uthman OA, Anderson J, Peltzer K, Wampold S, Cotton MF, Mills EJ, Ho YS, Stringer JS, McIntyre JA, & Mofenson LM. Adherence to antiretroviral therapy during and after pregnancy in low-income, middle-income, and high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* (London, England) 2012, 26: 2039–2052
9. Flynn MP, Abrams J, Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-limited settings. 2014 Available from <https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-mother-to-child-hiv-transmission-in-resource-limited-settings/print> Πρόσβαση 15-07-2020
10. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of

- HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000–2006. *AIDS* 2008, 22:973–981
11. Nesheim S, Taylor A, Lampe MA et al. A framework for elimination of perinatal transmission of HIV in the United States. *Pediatrics* 2012, 130:738–744
 12. UNAIDS. 90–90–90—An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic UNAIDS 2014, Available from https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf Πρόσβαση 15-07-2020
 13. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization, 2013
 14. Tsegaye D, Deribe L, & Wodajo S. Levels of adherence and factors associated with adherence to option B+ prevention of mother-to-child transmission among pregnant and lactating mothers in selected government health facilities of South Wollo Zone, Amhara Region, northeast Ethiopia, 2016. *Epidemiology and health* 2016, 38, e2016043. <https://doi.org/10.4178/epih.e2016043>
 15. Lincoln, MD. Factors Affecting Adherence to Antiretroviral Treatment among Hiv Positive Pregnant Women in the New Juaben Municipality 2016, Dissertation, School Of Public Health, College Of Health Sciences, University Of Ghana, Available from <http://ugspace.ug.edu.gh/handle/123456789/21558>
 16. Ιατράκης Γ, Πόγγας Ν. Ιατρική Μικροβιολογία. Αθήνα, Εκδόσεις Οδυσσέας, 2010
 17. Atanga PN, Ndetan HT, Achidi EA, Meriki HD, Hoelscher M, Kroidl A. Retention in care and reasons for discontinuation of lifelong antiretroviral therapy in a cohort of Cameroonian pregnant and breastfeeding HIV-positive women initiating 'Option B+' in the South West Region. *Trop Med Int Health* 2017, 22:161–170
 18. Ojukwu I. Effects of Nonadherence to HIV/AIDS Drugs on HIV-Related Comorbidities in Eastern Nigeria 2019, Dissertation, College of Health Sciences, Walden University, USA. Available from <https://core.ac.uk/download/pdf/226775591.pdf>
 19. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States 2014, Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>
 20. Keehn E, Karfakis J. Current practices to increase uptake, retention and adherence for option B+ in Malawi, 2014. Available from: https://www.m2m.org/wp-content/uploads/20-14/10/m2m_Malawi-PMCT-Report.pdf
 21. WHO. Guidelines on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV, 2015. Available from https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186275/9789241509565_eng.pdf;jsessionid=B5D9F86650101F68F7C9AA85AE659FD?sequence=1
 22. Abdissa A. Determinant factors affecting adherence to antiretroviral therapy among HIV infected patients in Addis Ababa. University of South Africa, 2013. Dissertation, Master Of Public Health, University Of South Africa. Available from http://uir.unisa.ac.za/bitstream/handle/10500/13959/dissertation_abelti_ae.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 23. Zahedi-Spung L, Young M, Haddad L, Badell M. Perceived Barriers to Antepartum HIV Medication Adherence in HIV Infected Pregnant Women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2018, 4049212, doi: 10.1155/2018/4049212
 24. Brockleburst P. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1—a metanalysis of 15 prospective cohort studies. *Journal of Pediatrics* 1999, 135:649
 25. Camacho-Gonzalez AF, Kingbo MH, Boylan A, Eckard AR, Chahroudi A, Chakraborty R. Missed opportunities for prevention of mother-to-child transmission in the United States. *AIDS* 2015, 29:1511–1515
 26. The American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee opinion no: 635, Prenatal and perinatal human immunodeficiency virus testing: expanded recommendations. *Obstetrics and Gynecology* 2015, 125:1544–1547
 27. Centers for Disease Control and Prevention. *Elimination of Mother-to-Child HIV Transmission (EMCT) in the United States. Secondary Elimination of Mother-to-Child HIV Transmission (EMCT) in the United States*, 2017, Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/group/gender/pregnantwomen/emct.html>
 28. Sabate E. *WHO Adherence Meeting Report*. Geneva, World Health Organization, 2001
 29. Haynes RB. *Determinants of compliance: The disease and the mechanics of treatment*. Baltimore MD, Johns Hopkins University Press, 1979
 30. Rand CS. Measuring adherence with therapy for chronic diseases: implications for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *American Journal of Cardiology* 1993, 72:68D–74D
 31. Schaecher K. Introduction: The Consequences of Poor Adherence in HIV. *Am J Manag Care* 2013, 19(Suppl 12):S231–S237
 32. Aragonés C, Sanchez L, Campos JR, Perez J. Antiretroviral therapy adherence in persons with HIV/AIDS in Cuba. *MED-ICC Rev* 2011, 13:17–23
 33. Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, Lopez-Colomes JL, Cayla JA. Impact of Adherence and Highly Active Antiretroviral Therapy on Survival in HIV- Infected Patients. *J Acquir Immune Defic* 2002, 30:105–110
 34. Maggiolo F Di Filippo E, Comi L et al. Reduced adherence to antiretroviral therapy is associated with residual low-level viremia. *Pragmat Obs Re* 2017, 8:91

35. Bardeguet AD, Lindsey JC, Shannon M, Tuomala RE, Cohn SE, Smith E et al. Adherence to antiretrovirals among us women during and after pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008, 48: 408–17
36. Vaz MJ, Barros SM, Palacios R, Senise JF, Lunardi L, Amed A M et al. Hiv-infected pregnant women have greater adherence with antiretroviral drugs than non-pregnant women. *Int J STD AIDS* 2007, 18:28–32
37. Machtinger ER & Bangsberg DR. *Adherence to HIV antiretroviral therapy*. HIV Insite 2006, Available from: <http://hivinsite.ucsf.edu/inSITE?page=kb-03-02-09>. Πρόσβαση 15-07-2020
38. Bor J, Herbst AJ, Newell M-L et al. Increases in adult life expectancy in rural South Africa: valuing the scale-up of HIV treatment. *Science* 2013, 339:961–965
39. Elul B, Basinga P, Nuwagaba-Biribonwoha H et al. High levels of adherence and viral suppression in a nationally representative sample of HIV-infected adults on antiretroviral therapy for 6, 12 and 18 months in Rwanda. *PLoS One* 2013, 8:e53586, doi: 10.1371/journal.pone.0053586
40. Tran BX, Nguyen LT, Nguyen NH, Hoang QV, Hwang J. Determinants of antiretroviral treatment adherence among HIV/AIDS patients: a multisite study. *Glob Health Action* 2013, 6:19570, Published 2013 Mar 15. doi:10.3402/gha.v6i0.19570
41. Adeniyi OV, Ajayi AI, Ter Goon D, Owolabi EO, Eboh A, Lambert J. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy among pregnant women in the Eastern Cape, South Africa. *BMC infectious diseases* 2018, 18:175, <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3087-8>
42. Hodgson I, Plummer ML, Konopka SN, Colvin CJ, Jonas E et al. A Systematic Review of Individual and Contextual Factors Affecting ART Initiation, Adherence, and Retention for HIV-Infected Pregnant and Postpartum Women. *PLOS ONE* 2014, 9(11): e111421. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111421>
43. Colombini M, Stöckl H, Watts C et al. Factors affecting adherence to short-course ARV prophylaxis for preventing mother-to-child transmission of HIV in sub-Saharan Africa: a review and lessons for future elimination. *AIDS Care* 2014, 26:914–926
44. Mukui IN, Williamson J, Wamicwe JN et al. Rates and predictors of non-adherence to antiretroviral therapy among HIV-positive individuals in Kenya: results from the second Kenya AIDS Indicator survey, 2012, *PLoS One* 2016, 11:e0167465
45. Haas AD, Msukwa MT, Egger M et al. Adherence to antiretroviral therapy during and after pregnancy: cohort study on women receiving care in Malawi's option B+ program. *Clin Infect Dis* 2016, 63:1227–1235
46. Ekama SO, Herbertson EC, Addeh EJ, Gab-Okafor CV, Onwujekwe DI et al. Pattern and determinants of antiretroviral drug adherence among Nigerian pregnant women. *J Preg* 2012, 2012: 851810
47. Buregyeya E, Naigino R, Mukose A et al. Facilitators and barriers to uptake and adherence to lifelong antiretroviral therapy among HIV infected pregnant women in Uganda: a qualitative study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017, 17:94, Published 2017, Mar 21, doi: 10.1186/s12884-017-1276-x
48. Lam W Y, Fresco P, Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview, Medication Adherence Measures: An Overview. BioMed Research International, BioMed Research International 2015, 2015: e217047. <http://doi.org/10.1155/2015/217047>, 10.1155/2015/217047
49. Shubber Z, Mills EJ, Nachega JB et al. Patient-reported barriers to adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2016, 13:e1002183
50. Azia IN, Mukumbang FC, Van Wyk B. Barriers to adherence to antiretroviral treatment in a regional hospital in Vredenburg, western cape, South Africa. *Southern Afr J HIV Med* 2016, 17:1–8
51. Omonaiye O, Kusljic S, Nicholson P, & Manias, E. Medication adherence in pregnant women with human immunodeficiency virus receiving antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a systematic review. *BMC public health* 2018, 18:805, <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5651-y>
52. Hardon AP, Akurut D, Comoro C, Ekezie C, Irunde HF, Gerrits T et al. Hunger, waiting time and transport costs: time to confront challenges to ART adherence in Africa. *AIDS Care* 2007, 19:658–665
53. Williams EE. A Study on Social Support and ART Adherence at Carletonville Hospital and Zola Clinic in Gauteng Province, 2007, Available from http://wiredspace.wits.ac.za/bitstream/handle/10539/5712/MPH_Research_Submission.pdf?sequence=1&isAllowed=y
54. Mephram S, Zondi Z, Mbuyazi A, Mkhwanazi N, Newell ML. Challenges in PMTCT antiretroviral adherence in northern KwaZulu-Natal, South Africa. *AIDS Care* 2011, 23:741–747
55. Ebuy H, Yebyo H, Alemayehu M. Level of adherence and predictors of adherence to the Option B+ PMTCT programme in Tigray, northern Ethiopia. *Int J Infect Dis* 2015, 33: 23–129
56. Filimão DBC, Moon TD, Senise JF, Diaz RS, Sidat M, Castelo A. Individual factors associated with time to non-adherence to ART pick-up within HIV care and treatment services in three health facilities of Zambézia Province, Mozambique. *PLoS One* 2019, 14:e0213804. Published 2019 Mar 25, doi:10.1371/journal.pone.0213804
57. Delvaux T, Elul B, Ndagije F, Munyana E, Roberfroid D, Asimwe A. Determinants of nonadherence to a single-dose Nevirapine regimen for the prevention of mother-to-child HIV transmission in Rwanda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009, 50:223–230
58. Stone V et al. Antiretroviral regimen complexity, self-reported adherence, and HIV patients' understanding of their regi-

- mens: survey of women in the HER study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2001, 28:124–131
59. Peltzer K, Pengpid S. Socioeconomic factors in adherence to HIV therapy in low- and middle-income countries. *J Health Popul Nutr* 2013, 31:150–170, doi: 10.3329/jhpn.v31i2.16379
60. Arnold MP, Fisher HR, McFarland, W. Socioeconomic position and HIV risk-relevant behavior among lower-income heterosexuals in San Francisco. *AIDS Behav* 2011, 15: 499–506, doi:10.1007/s10461-009-9665-4
61. Schneider J, Kaplan SH, Greenfield S, Li W, Wilson IB. Better physician-patient relationships are associated with higher reported adherence to antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *J Gen Intern Med* 2004, 19:1096–1103
62. Τόκου Δ. Στάσεις και συμπεριφορές των νοσηλευτών απέναντι σε Ασθενείς με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (HIV): Περίπτωση ΓΝΘ Παπαγεωργίου. Πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών. Διοίκηση της υγείας, Πανεπιστήμιο Πειραιώς, 2013
63. Loeliger KB, Niccolai LM, Mtungwa LN, Moll A, Shenoi SV. Antiretroviral therapy initiation and adherence in rural South Africa: community health workers' perspectives on barriers and facilitators. *AIDS Care* 2016, 28:982–993, doi:10.1080/09540121.2016.1164292
64. Loccoh EC, Azouma D, Jr KF, Gbeleou S, Schechter J, Hirschhorn LR. Patient-Reported Factors Facilitating Participation in Prevention of Mother to Child Transmission of HIV Programs in Kara, Togo, West Africa. *World J AIDS* 2014, 4:446–457
65. Islam MM, Topp L, Day CA, Dawson A. The accessibility, acceptability, health impact and cost implications of primary healthcare outlets that target injecting drug users: a narrative synthesis of literature. *INT J Drug Policy* 2012, 23:94–102
66. Kim MH, Zhou A, Mazenga A et al. Why did I stop? Barriers and facilitators to uptake and adherence to ART in option B+ HIV care in Lilongwe, Malawi. *PLoS One* 2016, 11:e0149527
67. Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Care* 2013, 25:400–414, doi: 10.1080/09540121.2012.712667
68. Brittain K, Mellins CA, Phillips T, Zerbe A, Abrams EJ, Myer L & Remien RH. Social Support, Stigma and Antenatal Depression Among HIV-Infected Pregnant Women in South Africa. *AIDS and behavior* 2017, 21:274–282
69. Agboe J et al. Determinants of Adherence to Antiretroviral Therapy among HIV-Positive Women Accessing Prevention of Mother to Child Transmission Services in Ebonyi State, Nigeria. *Ann Med Health Sci Res* 2018, 8:248–253
70. Rao D, Kekwaletswe TC, Hosek S, Martinez J, & Rodriguez F. Stigma and social barriers to medication adherence with urban youth living with HIV. *AIDS Care* 2007, 19:28–33, <http://doi.org/10.1080/09540120600652303>
71. Gugsu S, Potter K, Tweya H et al. Exploring factors associated with ART adherence and retention in care under option B+ strategy in Malawi: a qualitative study. *PLoS One* 2017, 12:e0179838. doi: 10.1371/journal.pone.0179838
72. Thaineua V, Sirinirund P, Tanbanjong A, Lallemand M, Soucat A, Lamboray J L. From research to practice: use of short course zidovudine to prevent mother-to-child HIV transmission in the context of routine health care in Northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1998, 29:429–442